# الطب المسند (بالدليل) الطب المعتمد على البرهان Evidence based medicine (EBM)

لطلاب السنة الثالثة للعام الجامعي 2020-2021 كلية طب جامعة حماه داسامة عرابي المحاضرة الأولى

- هو أحدث مقرر في التعليم الطبي.
- الطب (السريري)من وجهة نظر جديدة-نصوغ فيه الطب من جديد
  - سوف يغير طريقة تفكيركم.
  - سوف تكسبون من خلاله مكنزا من المصطلحات والمعلومات السريرية .
  - لكل فروع الطب السريري كالدم للجسم, تطبيقي وليس نظري فحسب
    - بحيل الطبيب باحثا.
    - عالم الطب عند أطراف أصابعك.

صعوبة المقرر:
بشكل عام
لظلاب السنة الثالثة - السريريات
الأعراض والتشخيص, الإحصاء, الصحة العامة, الوبائيات

# الطب المسنّد بالدليل Evidence -based الطب المسنّد بالدليل medicine

هو أن نعتمد في إجراءاتنا مع المرضى على دليل علمى مثبت

#### WHY EBM?

"A 21st century clinician who cannot critically read a study is as unprepared as one who cannot take a blood pressure or examine the cardiovascular system."

http://www.bmj.com/content/337/bmj2008

لم الحاجة للطب المبني على البراهين ؟

# لم الحاجة للطب المبني على البراهين ؟

حقق الطب المعاصر ولايزال نجاحات ضخمة منذ أواخر القرن الماضي. فقد تغيرت الدنيا بعد اكتشاف الصادات،

وأدى تطوير أدوية فعّالة أخرى إلى ثورة في معالجة الأمراض القلبية وارتفاع التوتر الشرياني وإلى تحسين حياة كثير من مرضى الفصام، وصار شلل الأطفال والدفتريا من المنسيات في معظم البلدان بفضل لقاحات الأطفال، وخففت المفاصل الصناعية من الألم والإعاقة لعدد لايُحْصَى من الناس. كما ساعدت طرق التصوير المعاصرة بالأشعة وبالأمواج الصوتية وبالرنين المغناطيسي في تشخيص الأمراض وفي تأكيد تلقى المرضى للعلاج الصحيح. وبينما كان تشخيص العديد من أنواع السرطان يعني حكماً بالموت، فإن كثيرا من المرضى يعيشون اليوم مع سرطاناتهم بدل أن يموتوا بسببها، وقد تغير الإيدز من قاتل سريع إلى مرض مزمن يدوم لفترة من الوقت.

الجراحة التنظيرية, زرع الأعضاء, الجراحة عن بعد, الجراحة الروبوتية ولكن...

ألم نكن نمارس الطب من قبل بطريقة منتظمة للغاية وبالارتكاز على ذخيرة مشتركة من البراهين؟ يندهش كثير من الأطباء، ناهيك عن غيرهم، حينما يثار الحديث حول ضرورة أن تأتي الممارسة الطبية مدعمة بأفضل الأدلة البحثية المتوفرة، ويتساءلون: "أليس هذا أمرًا بديهيًا؟ أليس هو الواقع؟ ألا يقوم الأطباء والعاملون في القطاع الصحي بالرجوع إلى أفضل الأدلة المتوفرة عند اتخاذهم لقرارات تتعلق بالمرضى أو بالنظام الصحي؟ ألا ترتكز توصيات الكتب والمقالات المرجعية الحديثة على أحدث الأدلة البحثية المتوفرة وأفضلها؟".

"الواقع" و للأسف الشديد يشير إلى غير ذلك، حيث تتراوح نسبة القرارات السريرية المدعمة بأدلة من المرتبة الأولى في الممارسة العامة (الرعاية الأولية) بين 21-88% وفي التخصصات الأخرى (الرعاية الثانوية والثالثية) بين 14-53%.

أضف إلى ذلك أن هناك أمثلة عديدة تدل على أن الكثير من التداخلات العلاجية التي يقوم بها الأطباء على أنها "بديهية" أو "منطقية" قد لا تكون بالضرورة مفيدة للمرضى. ومن المثير للدهشة أنه في كثير من الأحيان كانت هناك دراسات منشورة ذات جودة عالية (تجارب معشاة مضبوطة بالشواهد) تؤكد أن هذا الشيء المنطقي غير فعال وربما ضار بالمرضى ولكن لم يؤثر ذلك في ممارسات الأطباء لأسباب مختلفة.

# Why evidence-based medicine? إن نصف ماتتعلموه في كلية الطب سيغدو غير صحيح بعد 10سنوات, والمشكلة الأدهى أننا لا نعرف أي النصفين صحيحا

My students are dismayed when I say to them

Half of what you learn at Medical Schools will be incorrect in 10 years

The problem is none of your teachers can tell Which half is the correct one

Sydney Burwell, Dean, Harvard Medical School

فيمكننا بناء على ما تقدم تحديد دواعي تبني الطب المسند بن أولا: تباين الممارسات. فالهدف توحيدها ثانيا: ضعف الدليل

نحن الآن نمارس طباً مبنياً على الحكم السريري غير المعتمد بدرجة كافية على أفضل الأدلة العلمية, وبسبب ذلك مازال الكثير من القرارات الطبية يبنى على براهين ضعيفة، ومازال شائعاً استخدام كثير من المعالجات غير المفيدة أوالضارة,، وذلك بسبب اعتماد الأطباء باتخاذ القرار السريري على أمور عدة لها سلبياتها:

1.ما تعلموه أثناء التدريب الطبي.

2. على الخبرات التي اكتسبوها من خلال مواجهة حالات فردية للمرضى، أي استناداً إلى الرأي. كما بينت المراجعات المنهجية في العقود الثلاثة الأخيرة، لاسيما مراجعات كوكرين المنهجية، أن كثيراً من الممارسات التي اعتدنا عليها، وكثير اً من المعالجات التي نصفها لمرضانا، غير مدروسة تجريبيا وغير مسندة ببراهين مقنعة، بل إننا مازلنا نستخدم معالجات توافرت براهين على عدم فائدتها أو حتى ضررها, بينما لا تستخدم بعض المعالجات القيمة ,والأمثلة عديدة سنعرض لها لاحقا.

ورغم أهمية أيضا فإنها لاتكفي لوحدها وقد تكون خاطئة.

مثّال معالجة الارْتِعاج: أفضت خبرة الأطباء سابقاً لمعالجته بديازيبام لكن توفرت لاحقا أدلة من تجارب سريرية توصي باستبداله بسلفات المغنيزيوم التي تفوق فعاليته فعالية ديازيبام ليس فقط في إيقاف الإختلاجات بل أيضا في تقليل وَفَيَاتُ الأُمُوْمَةِ مم استدعى اعتماده بديلا عن الديازيبام.

#### Experts' Advice

الارتعاج eclampsiaأو تسمم الحمل، فتصاب الأم بتشنجات وغيبوبة، وقد يصل الأمر إلى الوفاة

We often seek experts' advice to take certain treatment decisions. Policymakers often seek experts' advice to take a policy decision. However, experts' advice without reference to adequate search and evaluation of evidence may be simply wrong.

Take example of treatment of eclampsia. A survey conducted in UK in 1992 showed that only 2 % of obstetricians used magnesium sulphate to control

convulsions in eclampsia. The preferred drug was diazepam. I have personally seen neurologists advising use of diazepam rather than magnesium sulphate. But evidence from clinical trials showed clearly that magnesium sulphate is more effective in not only controlling convulsions but also decreasing maternal mortality in eclampsia [3]. It is reassuring to note that in England the Royal College of Obstetrics and Gynaecology recently adopted the recommendation to use magnesium sulphate, rather than diazepam in this condition.

د أسامة عرابي

3. الكتب الطبية : الورقية أو الإليكترونية والتي لاتزال تمثل مصادر مفيدة لمعلوماتنا,ولكن معظمها غير مبنى على الدليل(مقالات مراجعة Review articles )، كما أن معظمها لاتصدر طبعات جديدة له إلا بعد سنوات ,أضف لذلك فإن الكتاب حتى يوم صدوره يعتبر وفديما وفالفترة الزمنية الواقعة ما بين كتابة الكتاب وطبعه وصولا للقاريء (الطبيب) ربما تمتد إلى خمس سنوات في بعض الأحيان.، وبالتالى لا يمكن اعتبار الكتب على أنها تمثل أفضل المصادر للبراهين، لا شك أنها جيدة لأغراض التعليم والاسترشاد إلى حد ما. لكنها لم تعد كافية لمواكبة التطورات العلمية المتسارعة، ولا لتطوير الممارسة الطبية. 4. وعلى حد سواء فإن المجلات الطبية الورقية أو الإليكترونية هي ذات قيمة محدودة بمعنى أنه يتعين عليك مراجعة عدة إصدارات من نفس المجلة أو من مجلات أخرى لكى تحصل على المعلومات ذات الصلة بموضوع ما. كما أن معظم مقالاتها هي مقالات مراجعة وبالتالي لم تعد كافية لمواكبة التطورات العلمية المتسارعة.

#### 5. المواقع الطبية الموثوقة

6. المؤتمرات الطبية: يحضرها حوالي 10-20% فقط من العاملين في القطاع الصحي, ومعظم محاضراتها غير مسند بالدليل.

7.رأي خبير.

8 هذا مااعتدت عليه

9 هكذا قبل لي

10.ممارسات بدافع الشهرة.

12. الإجبار من أستاذ.

13. لكسب المال

14. المكافاءات (شركات الأدوية أو التجهيزات الطبية).

15.رغبة المريض.

16. الخوف من القانون وعدم التغطية.

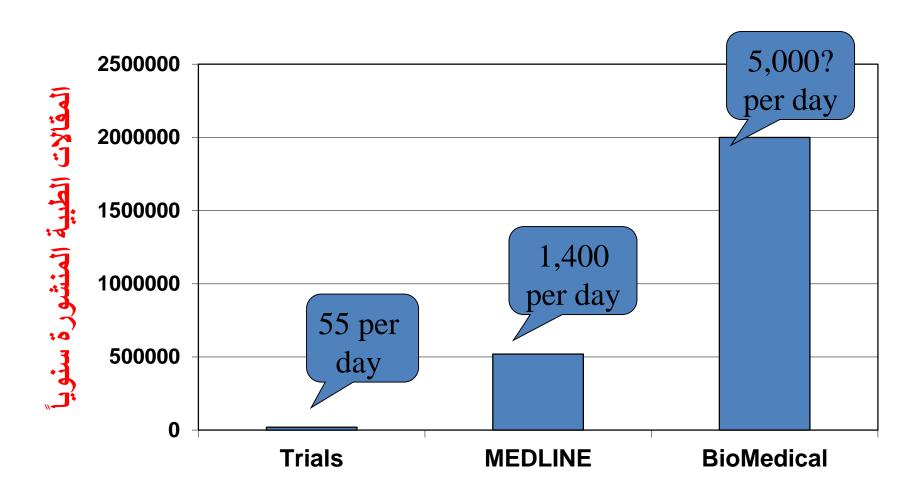
17. "يجب أن نعمل شيئا ما"

# ثالثا: السريرية والبحث العلمي والبحث العلمي تنشر ولاتطبق

بقي تأثير نتائج البحث العلمي على الممارسة الطبية اليومية ضعيفاً لأسباب عدة، وبقي دور الممارسة السريرية اليومية في توجيه البحث العلمي ضعيفاً، وكأن البحث والممارسة فعاليتان طبيتان لا علاقة بينهما.

لوحظ هذا الفصل منذ أكثر من قرن من الزمن، وجرت محاولات عدة لإلغائه، قادت منذ حوالي 50 سنة إلى إدخال مفهوم التجارب السريرية العشوائية للتداخلات الطبية المختلفة، سواءً أكانت هذه التداخلات تشخيصية أم وقائية أم علاجية. أما مؤخراً، فقد قادت محاولات مماثلة إلى إدخال مفهوم الطب المسند.

# رابعا:غزارة النشر الطبي



د أسامة عرابي

وإذا أردنا متابعة المستجدات وتحديث معلوماتنا الطبية: فيستحيل الإطلاع على كل ماينشر وحتى إذا أردنا أن نبحث بالفهارس فيستحيل حتى قراءة كل العناوير

وحتى إذا أردنا أن نبحث بالفهارس فيستحيل حتى قراءة كل العناوين كما أن ماينشر ليس كله موثوق, فنحن بحاجة لتمييز الغث من السمين وهنا يأتي دور الطب المسند الذي ينتقي أفضل وأدق الأبحاث المنشورة





خامسا: ارتفاع التكلفة الطبية وحاجة صانعي القرار لإعادة تقييم سياستهم الصحية.

سأدسا ضغط شركات التأمين الصحى.

سابعا: تغير مسار بعض الأمراض و ظهور أمراض جديدة (Ebola) AIDS, SARS,

Coronavirus disease

أمام هذه الأسباب المتنوعة السبعة والتي سبق ذكرها ماهو الحل؟ الْجُواْبِ:أَنَ يَكُونُ الْحَصُولَ عَلَى الْمَعْلُومَاتَ فَالْجُواْبِ:أَنْ يَكُونُ الْحَصُولُ عَلَى الْمَعْلُومَاتُ فَاعَلاً (وليس منفعلاً)، وعند الحاجة إليها (آنيا), مع وجود "خلفية او خبرة سريرية" مسبقة اكتسبناها من مرحلتنا التعليمية ومن الكتب...

# أهمية الخبرة ولادليل دون خبرة

#### Example 1

A 28-year-old man is admitted to the intensive care unit with ascending paralysis and respiratory distress. The resident makes a diagnosis of Guillain-Barré syndrome (GBS) and starts to discuss evidence-based approaches to treat him. The consultant comes, takes history and suspects dumb rabies. It becomes clear that the patient had a dog bite 3 months ago and received only

#### كَلَبٌ صامِت

partial immunisation. Further investigation confirmed the suspicion of dumb rabies, and the patient was shifted to Infectious Diseases Hospital for further treatment. The whole discussion on GBS was irrelevant. This example illustrates the role of expertise in practising EBM. If the diagnosis is wrong, all the EBM discussion is superfluous.

مُتلازمة غيان-باريه؛ اعتِلالُ الأعصابِ المُزيلُ للمَيالين الالتهابي الحاد: تُسبِّبُ ضُعف العضلات، والذي يتفاقم عادةً خلال بضعة أيام إلى أسابيع، ثم يتراجع عفويا ولكن ببطء \_ تخطيط كهربية العضل المرنان والعلاج: الغلوبُولين المناعي

د أسامة عر ابي

وباختصار فإن:

تباین الممارسات

وقدم المعلومات: الكتب الحديثة والمجلات والمؤتمرات. وضعف الأدلة.

وصعوبة البحث: غزارة النشر الطبي

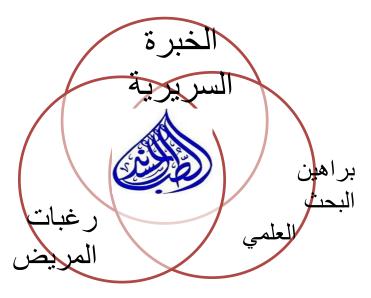
جعلت الحاجة ملحة لاعتماد منهج موحد وصارم يمكن الطبيب من الوصول لأصح (الدليل) وأحدث المعلومات بشكل فاعل (وليس منفعل)، وعند الحاجة إليها (آنيا), مع وجود "خلفية او خبرة سريرية" مسبقة اكتسبناها من مرحلتنا التعليمية ومن الكتب...

وكل ذلك بهدف تطبيقها على مريضه أو مرضاه دون إهمال رغبة المريض.

(see D.L. Sackett et al, BMJ 1996; 312: 71-72)



أساسات الطب المسند بالدليل



الطب المسند (بالدليل) - Evidence based medicine بخبرتنا السريرية أقوى الأدلة من الدراسات والأبحاث الحديثة research evidence

للوصول لقرار سريري علاجي أو تشخيصي أو... مع مراعاة رغبة وقيم المريض ولايقتصر دوره على الحالات الفردية بل يمتد ليشمل إدارة المشافى والتخطيط الصحى وضبط النفقات الصحية . وهو يوحد الممارسات. ويغير الكثير من المفاهيم السائدة في العلاج والتشخيص و يهدم العديد من الممارسات السائدة حيث يتبنى ما ثبت فائدته ويستبعد الذى ثبت عدم فائدته أو ضرره

ولكنه ليس بديلا عن الطب الحالي بل يضيف إليه.

Table 1.1 Concepts or notions before and after introduction of EBM

Pre-EBM notions/concepts EBM notions/concepts

		-
Clinical/medical     education	Is sufficient to practice EBM	Necessary but not sufficient Need lifelong, self-directed learning and reflective practice
2. Clinical experience	Sufficient to guide practice	Necessary but not sufficient Needs to be aware of researci results
3. Textbooks and review (traditional) articles	Are sufficient	Useful but not sufficient Often need to refer to systematic review/original research
4. Medline	Is the resource of first resort	Medline is a resource of last resort
<ol><li>Evidence from basic and animal research</li></ol>	Is adequate to guide clinical practice	Necessary but not sufficient Needs clinical evidence
6. Validity of publications	All that is published (in top journals) is largely true (unless contradicted by another publication)	Most of what is published (even in top journals) is largely untrue
<ol><li>Reading conclusions of paper</li></ol>	Is sufficient	Necessary but not sufficient Need to read methods and result
Critical appraisal     ability	Comes automatically and informally with medical	Needs to be learnt actively and formally

		learning and reflective practice
2. Clinical experience	Sufficient to guide practice	Necessary but not sufficient Needs to be aware of researci results
<ol><li>Textbooks and review (traditional) articles</li></ol>	Are sufficient	Useful but not sufficient Often need to refer to systematic review/original research
4. Medline	Is the resource of first resort	Medline is a resource of last resort
<ol><li>Evidence from basic and animal research</li></ol>	Is adequate to guide clinical practice	Necessary but not sufficient Needs clinical evidence
6. Validity of publications	All that is published (in top journals) is largely true (unless contradicted by another publication)	Most of what is published (even in top journals) is largely untrue
<ol><li>Reading conclusions of paper</li></ol>	Is sufficient	Necessary but not sufficient Need to read methods and result
8. Critical appraisal ability	Comes automatically and informally with medical education and experience	Needs to be learnt actively and formally
9. Statistical significance	Statistical significance is sufficient	Necessary but not sufficient Needs to assess clinical significance

Trood Hickory, schi-directed

# تاريخ الطب المسند

نُشرت أول مقالة ورد فيها ذكر مصطلح "الطب المسند "أو "الطب المبني على البرهان" في قاعدة بيانات ميدلاين MEDLINE (وهي أكبر وأهم قاعدة بيانات في المجال الطبي) في تشرين الثاني عام 1992م من قبل مجموعة الطب المسند(EBM group) في جامعة مكماستر بكندا بقيادة ديفيد ساكت Dr David Sackett وقد لفتت هذه المقالة الأنظار إلى أهمية تغيير الصورة الذهنية عن الكيفية التي تتم بها الممارسة الطبية وأثر ذلك على النتائج المتعلقة بالمرضى، واستعرضت مبادئ ومتطلبات الممارسة الطبية المستندة إلى الأدلة، والمعوقات التي تعترض طريق تعليم الطب المستند إلى الأدلة وممارسته وانتشاره على نطاق واسع.

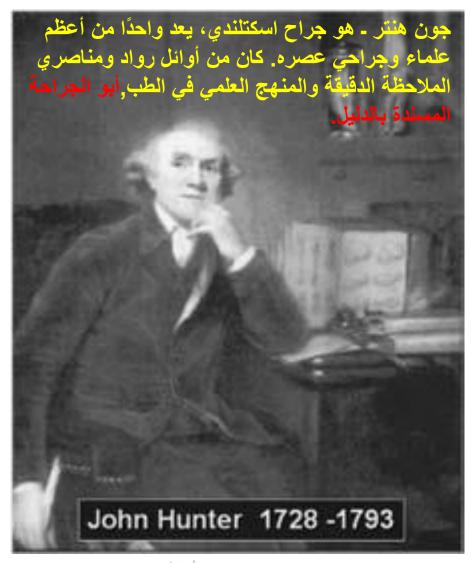
وبمشاركة علماء من جامعة أكسفورد البريطانية تم وضع القواعد العملية لهذا العلم وقاموا بنشر تلك القواعد في سلسة من المقالات والكتب العلمية. وقد لاقت تلك السلسلة من المقالات والكتب قبولاً واسعاً من الباحثين والممارسين في القطاعات الصحية في أنحاء العالم وبدأت مراكز الأبحاث والجامعات المرموقة ووزارات الصحة بما في ذلك منظمة الصحة العالمية في

تطبيق مبادئ الطب المبني على البراهين.



يصف أبو بكر محمد بن زكريا الرازي ( 251-313 هجري, 856-925م) في كتابه "الحاوي في الطب" علامات تتوافق مع تشخيص التهاب السحايا، ثم ينصح طلابه قائلا: "فإن رأيت هذه العلامات فتقدم في الفصد فاني قد خلّصت جماعة به وتركت متعمداً جماعة". (دراسة حالة شاهد) أفضل الطب "ما أجمع عليه الأطباء وشهد عليه القياس وأيدته التجربة"

مذاذادام المعلى والعجوفي المصعن المنو و تدر الدميع و بكرة الناوب والمعلى وسه و بكرة الناوب المعلى وسه و بكرة الناوب المناوب و المنا



د أسامة عرابي

# في الوطن العربي

# مشروع تأسيس الهيئة العربية لتطوير الرعاية الصحية والتعليم الصحي الصحي الصحي عسب البرهان

Oct. 2004 أكد المكتب التنفيذي لمجلس وزراء الصحة العرب على أهمية المقترح، وضرورة التنسيق بين الدول العربية الأعضاء والاستفادة من الخبرات العربية والسادة الخبراء العرب في هذا المجال لتقديم صورة أشمل تكون متكاملة حول الموضوع.

تلقت الأمانة الفنية رسالة معالي الدكتور ماهر الحسامي وزير الصحة في الجمهورية العربية السورية، الداعم لمقترح الدكتور/ موسى الكردي، رئيس الجمعية الطبية البريطانية العربية في المملكة المتحدة لتأسيس الهيئة العليا للطب المبني على البراهين . تبنت المشروع بصورة مبدئية منظمة الصحة العالمية (إقليم شرق المتوسط)، واتحاد الأطباء العرب، ونقابتي الأطباء في كل من مصر وسوريالسة عربي



مشروع تأسيس الهيئة العربية لتطوير الرعاية الصحية والتعليم الصحي حسب البرهان

اجتماع فريق الخبراء العرب الثاني القاهرة: 20-22 كانون الثاني 2008

### مجلس وزراء الصحة العرب الدورة العادية (33) دمشق 11-12 مارس 2009

## قراررقم (8) بشأن برنامج الطب المبني على البراهين:

- 3- دعم وتشجيع تنظيم الندوات العلمية وحلقات العمل العربية لتوضيح هذا المفهوم للأطباء والكوادر الصحية الأخرى.
- 4- الطلب من وزراء التعليم العالي العرب إدراج الطب المبني على البراهين ضمن المناهج التعليمية
  - 5- تعزيز برنامج الطب المبني على البراهين في المجلس العربي للإختصاصات الصحية

د أسامة عرابي

# في سوريا:البدايات:CD:في سوريا:البدايات:Evidence Based Medicine الطب المُسننَد / د. محمد أديب العسالي المتشاري الطب النفسي و رئيس المركز العربي للطب المسند – دمشق-برزة مطالحة adib-essali@net.sy

## Evidence – Based Medicine

Alia Sakkal, M.D Family Physician Family medicine training center 2009 حماه- أفاميا الشام البدايات (جامعة حماه)
منذ عام 2014
الدفعة الأولى
الدفعة الرابعة: الجراحة المسندة

تطرقت لهذا الموضوع (منذ العام الجامعي 2013-2014) في محاضراتي السريرية وبالذات الجراحة المعتمدة على البرهان evidence based surgery وذلك خلال تدريسي للجراحة الطلاب السنة الثالثة والجراحة الطلاب السنة الرابعة.

. أخيرا: "الطب المسند" مقرر جديد يضاف للمنهاج الدراسي في كليات الطب السورية للسنة الثالثة بدءاً من العام الجامعي 2017-2018.

# التشخيص المسند بالبراهين

د. محمد أديب العسالي رئيس رابطة الطب المسند بالبراهين WWW.A4EBM.ORG

#### The Cochrane Collaboration Schizophrenia Review Group

- C. Adams—Oxford, UK
- J. Anderson—Melbourne, Australia
- G. Awad—Toronto, Canada
- S. Cooper—Belfast, UK
- M. Davidson-New York, USA
- A. Essali—Damascus, Syria
- S. Indran-Kuala Lumpur, Malaysia
- P. Jones-London, UK.
- R. Lee-Oxford, UK
- J. Mari—Sao Paulo, Brazil
- J. McGrath—Brisbane, Australia
- C. Pantelis-Melbourne, Australia
- M. Phillips-Shashi, Peoples Republic of China
- B. Puri-London, UK
- M. Spitzer—Heidelberg, Germany
- D. Streiner—Hamilton, Canada





#### دورة تعريفية بالمراجعات المنهجية

#### Searching PubMed

Adib Essali, MD, PhD, MRCPsych Editor, Cochrane Collaboration

#### Aims

To improve your database searching skills by:

- Finding & using Subject Headings
- Free text searching with truncation
- Combining terms and searches using 'AND' and 'OR'
- Constructing and running a search strategy
- Running saved search strategies

#### Task

Construct a search strategy for the following systematic review title: Insecticide-treated vs noninsecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria

Start PubMed <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez</a>

 Register an account for you to save your search strategies. Click Register in the My NCBI button in the top right corner of the windowand follow the instructions. Your username and password will be emailed to you.



Identify terms
 Note: PubMed automatically searches for terms as both free text and MeSH. Searching for Malaria\* picks up all the Malaria MeSH headings and text containing 'malaria...' in the title or abstract fields.

3. Malaria Search



# Making Therapeutic Decisions

Dr Emtethal Rezk

# Introduction to Evidence Based Medicine Dr. Yaser Adi MD, MPH, MSc HTA

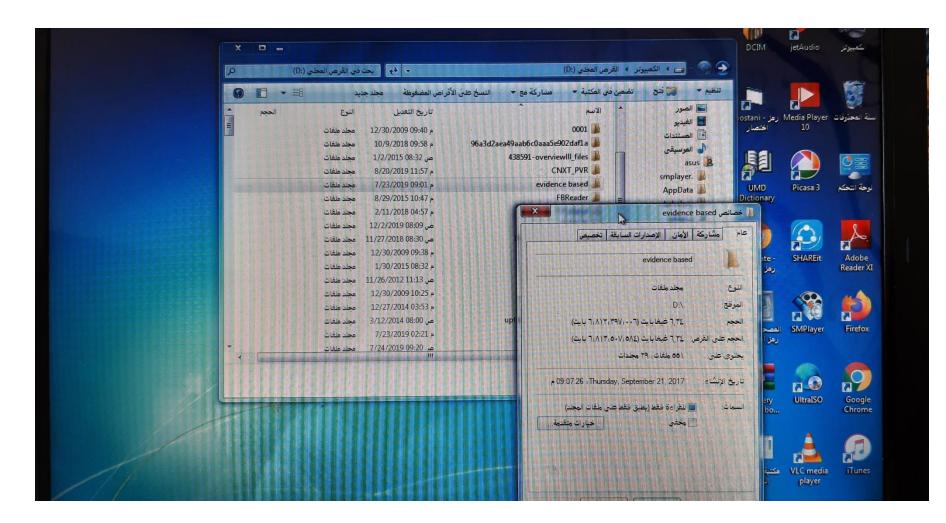
**Senior Researcher** 

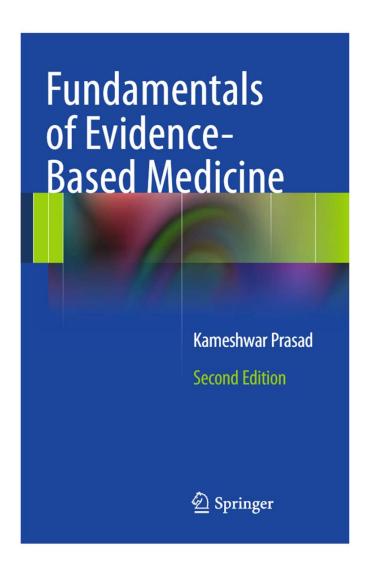
Sheikh Abdullah S BaHamdan's Research Chair for EBHC-KT

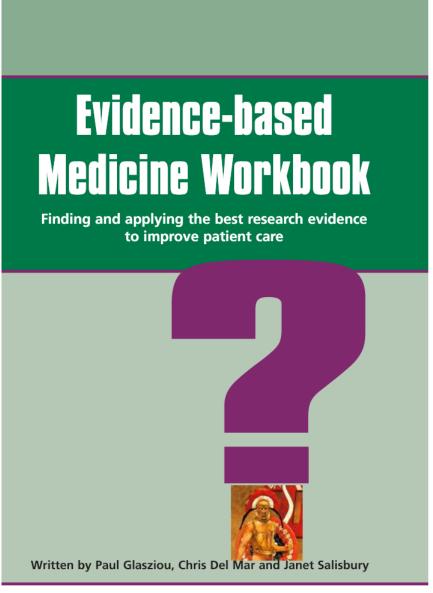
College of Medicine, King Saud University



## د.عبدالفتاح عطية









## **Evidence-Based Medicine:**Reading and Writing Medical Papers



# ممارسات وعلاجات سادت ثم بادت بفضل الطب المسند .... مما جعلنا نغير كثيرا من ممارساتنا.

- 1 .أدت عدم منهجية الكتب التقليدية والمقالات في اختيار و تفسير الأبحاث التي يهتم بها المؤلف إلى تأخير استخدم حالات الخثرة في إحتشاء العضلة القلبية حوالي 10 سنوات.
- 2. جراحة سرطان الثدي: أطاح الطب المسند إلى حد بعيد بجراحات الثدي الجذرية الواسعة والجائرة والمشوهة, بعدما أثبتت المراجعات المنهجية للعديد من التجارب السريرية المعشاة أنها لاتئنقص من معدل الوفيات, ليتم اعتماد جراحات نحافظ فيها على الثدي breast conservative surgery بنفس معدل البقيا.

#### Ten-Year Results of a Comparison of Conservation with Mastectomy in the Treatment of Stage I and II Breast Cancer

Joan A. Jack Share article lavid N. Danforth, M.D., Kenneth H. Cowan, M.D., Teresa d'Angelo, B.S., Seth M. Steinberg, Ph.D., Lori Pierce, M.D., Marc E. Lippman, M.D., Allen S. Lichter, M.D., Eli Glatstein, M.D., and Paul Okunieff, M.D.<u>et al.</u>

Feedback

#### April 6, 1995

N Engl J Med 1995; 332:907-911

DOI: 10.1056/NEJM199504063321402

Article	Figures/Media
23 References	
506 Citing Articles	

#### Abstract

#### BACKGROUND

Breast-conservation therapy for early-stage breast cancer is now an accepted treatment, but there is still controversy about its comparability with mastectomy. Between 1979 and 1987, the National Cancer Institute conducted a randomized, single-institution trial comparing lumpectomy, axillary dissection, and radiation with mastectomy and axillary dissection for stage I and II breast cancer. We update the results of that trial after a median potential follow-up of 10.1 years.

46

those assigned to lumpectomy plus radiation (P = 0.89). Disease-free survival at 10 years was 69 percent for the patients assigned to mastectomy and 72 percent for those assigned to lumpectomy plus radiation (P = 0.93). The rate of local regional recurrence at 10 years was 10 percent after mastectomy and 5 percent after lumpectomy plus radiation (P = 0.17) after recurrences successfully treated by mastectomy were censored from the analysis.

#### CONCLUSIONS

In the management of stage I and II breast cancer, breast conservation with lumpectomy and radiation offers results at 10 years that are equivalent to those with mastectomy.



#### Introduct: Share article

ONSERVATIVE THERAPY IN THE MANAGEMENT OF EARLY-STAGE CARCINOMA OF the breast, once controversial, is now an established alternative to mastectomy. Several randomized studies in Europe and North America that address various aspects of conservative treatment of breast cancer have accumulated a median of 10 or more years of follow-up. All of them confirm that breast-conserving local therapies and more radical surgical therapies yield similar rates of survival. (However, the largest of these randomized clinical trials, the National Surgical Adjuvant Breast Project [NSABP] B-06 trial, was affected by an episode of misconduct, and reanalysis of this trial after expunging of fraudulent data and extensive auditing has not yet been published.)





SUBSCRIBE | CURRENTISSUE | PASTISSUES | COLLECTIONS | HELP

Search NEJM

SEARCH

Advanced Search

nstitution: Syrian Arab Republic | Sign In as Individual | C

#### ORIGINAL ARTICLE

◆ Previous

Volume 347:1227-1232

October 17, 2002

Number 16

Next ▶

#### Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical **Mastectomy for Early Breast Cancer**

Umberto Veronesi, M.D., Natale Cascinelli, M.D., Luigi Mariani, M.D., Marco Greco, M.D., Roberto Saccozzi, M.D., Alberto Luini, M.D., Marisel Aguilar, M.D., and Ettore Marubini. Ph.D.

#### ABSTRACT

Background We conducted 20 years of follow-up of women enrolled in a randomized trial to compare the efficacy of radical (Halsted) mastectomy with that of breast-conserving surgery.

Methods From 1973 to 1980, 701 women with breast cancers measuring no more than 2 cm in diameter were randomly assigned to undergo radical mastectomy (349 patients) or breast-conserving surgery (quadrantectomy) followed by radiotherapy to the ipsilateral mammary tissue (352 patients). After 1976, patients in both groups who had positive axillary nodes also received adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and luorouracil.

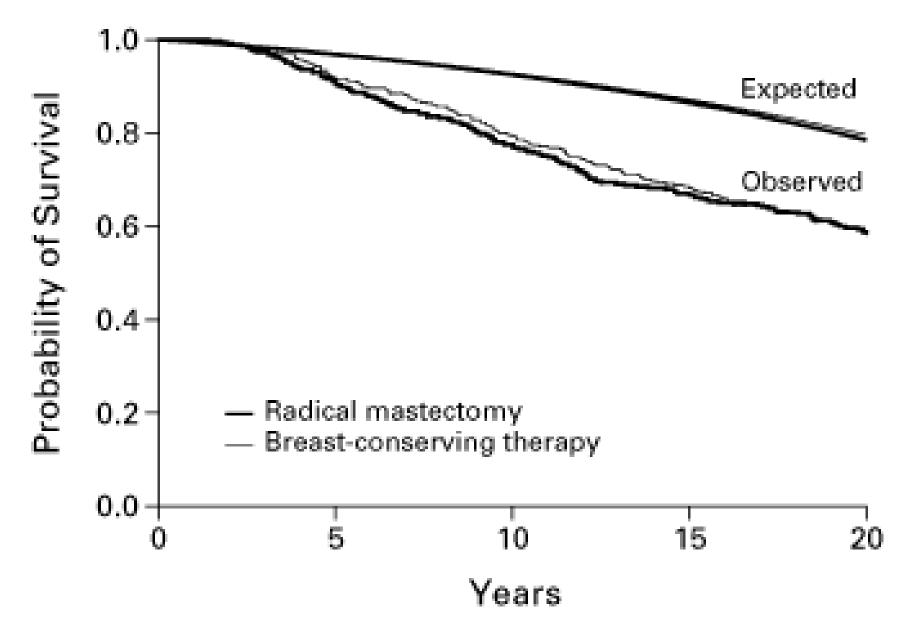
Results Thirty women in the group that underwent breast-conserving therapy had a recurrence of tumor in the same breast, whereas eight women in the radical-mastectomy group had local recurrences (P<0.001). The crude cumulative incidence of these events was 8.8 percent and 2.3 percent, respectively, after 20 years. In contrast, there was no significant difference between the two groups in the rates of contralateral-breast carcinomas, distant metastases, or second primary cancers. After a median follow-up of 20 years, the rate of death from all causes was 41.7 percent in the group that underwent breast-conserving surgery and 41.2 percent in the radical-mastectomy group (P=1.0). The respective rates of death from breast cancer were

#### THIS ARTICLE Abstract PDF PDA Full Text PowerPoint Slide Set COMMENTARY Editorial by Morrow, M. **TOOLS & SERVICES** Add to Personal Archive Add to Citation Manager Notify a Friend E-mail When Cited MORE INFORMATION PubMed Citation

#### Conclusions

The long-term survival rate among women who undergo breast-conserving surgery is the same as that among women who undergo radical mastectomy. Breast-conserving surgery is therefore the treatment of choice for women with relatively small breast cancers.

د أسامة عرابي



د أسامة عرابي

## 3. التراجع عن استخدام أدوية أوسحبها

1. مضادات الإحتقان لمن دون السنتين من العمر (مع أن الكتب المدرسية تقول بأن مضادات الاحتقان آمنة للاستخدام عند الرضع الذين تبلغ أعمار هم ثلاثة أشهر أو أكثر.

2 مضادات الهيستامين لمن دون السادسة من العمر

حيث ثبت بأن مضادات الاحتقان ومضادات الهستامين لا تفيد بل تؤذي الأطفال المصابين بالرشح أو بالتهاب الأذن المصلي أو بالتهاب الجيوب، وهذه البراهين هي التي قادت منظمة الصحة العالمية إلى التوصية بسحب الشرابات التي تحوي هذه المركبات.



#### decongestants for children

a

Ad - Why this ad?

#### Search

About 2,550,000 results (0.17 seconds)

Everything

Literacy For Children - Kids parties now support literacy

Images

www.lullaleepublications.org See Talk To Your Baby

Maps

Decongestants | Ask Dr. Sears®

Videos News

www.askdrsears.com/topics/childhood.../decongestants - Cached

Shopping

22 May 2011 – I like to use **decongestants** during the day because they won't make your **child** drowsy. This is important if your **child** is going to school. For the ...

More

Sudafed Child Nasal Decongestant Liquid | Ask Dr. Sears® www.askdrsears.com/.../childhood.../sudafed-child-nasal-deco... - Cached

Sudafed Child Nasal Decongestant Liquid. Submitted by Anonymous on Sun, 05/ 22/2011 - 14:21. Medicine Cabinet. Ingredients: per 5ml. Pseudoephedrine ...

Show search tools

Before You Buy Children's Cold Medicines

pediatrics.about.com/cs/pharmacology/a/byb\_cold\_meds.htm - Cached

Although often helpful, decongestants can make some children hyperactive or irritable. Sudafed - Children's Nasal Decongestant Chewables; Triaminic Chest ...

PediaCare Children's Decongestant (phenylephrine) medical facts ...

www.drugs.com/mtm/pediacare-children-s-decongestant.html - Cached

15 Dec 2010 – Physician reviewed PediaCare Children's Decongestant patient information - includes PediaCare Children's Decongestant description, dosage ...



Data do not support use of OTC decongestants in children

aapnews.aappublications.org/content/28/1/1.3.full

by IM Paul - 2007 - Cited by 1

1 Jan 2007 – Data do not support use of OTC decongestants in children. Ian M. Paul, M.D., M. Sc., FAAP. Next Section. All drugs containing pseudoephe ...

Natural **Decongestants** and Expectorants



#### The Journal of Pediatrics

Volume 130, Issue 3, Pages 463-466, March 1997

Next »

Print or Share This Page

Access this article on SciVerse ScienceDirect |>

# Article Tools Email Abstract Add to My Reading List Rights/Permissions Request Reprints Related Articles Export Citation Create Citation Alert

ADVERTISEMENT

كما تم استبعاد المشاركة بين مضادات الإحتقان ومضادات الإحتقان ومضادات الهيستامين عند الأطفال بعد أن أثبتت التجارب السريرية المعشاة عدم فائدة هذه المشاركة بتخفيف أعراض التهاب الطرق التنفسية العلوية بل زيادة التأثير

## Is an antihistamine-decongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of the common cold in preschool children?☆☆☆★

Presented in part at the 36th Annual Meeting of the Ambulatory Pediatric Association, May 10, 1996, Washington, D.C.

Conrad J. Clemens, MD, MPH, James A. Taylor, MD, Jon R. Almquist, MD, Hal C. Quinn, MD, Alka Mehta, MD, Gordon S. Naylor, MD

Received 3 April 1996; accepted 27 August 1996.

Abstract Full Text

PDF

References

#### Abstract

Objective: To determine whether an antihistamine-decongestant combination (ADC) is superior to placebo in temporarily relieving symptoms of upper respiratory tract infection (URI) in preschool children.

Design: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Setting: Four pediatric offices in the Seattle, Wash., area.

Participants: Children 6 months through 5 years of age with a URI of less than 7 days' duration.

Methods: Children were randomly assigned to receive an ADC (brompheniramine maleate-phenylpropanolamine hydrochloride) or placebo as needed for URI symptoms. Two hours after each dose of study medication, changes in the child's runny nose, nasal congestion, cough, and sleep status were assessed by means of a standardized questionnaire.

Results: A total of 175 responses were recorded for 59 patients. There were no statistically significant differences in symptom improvement between the ADC and the placebo group (runny nose,  $\rho=0.48$ ; nasal congestion,  $\rho=0.94$ ; cough,  $\rho=0.66$ ). However, the proportion of children asleep 2 hours after receiving the ADC was significantly higher than the proportion receiving placebo (46.6% vs 26.5%;  $\rho=0.01$ ). Results were unchanged after control for the correlated nature of repeated responses, age, symptom duration, use of acetaminophen, time that the medication was given, and parental desire for medication.

Conclusions: The ADC was equivalent to placebo in providing temporary relief of URI symptoms in preschool children. However, the ADC did have significantly greater sedative effects than did placebo. (J Pediatr 1997;130:463-6)

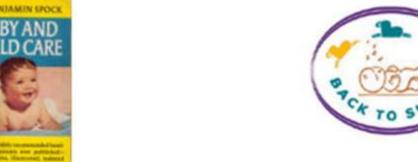
Abbreviations: ADC, Antihistamine-decongestant combination, URI, Upper respiratory tract infection

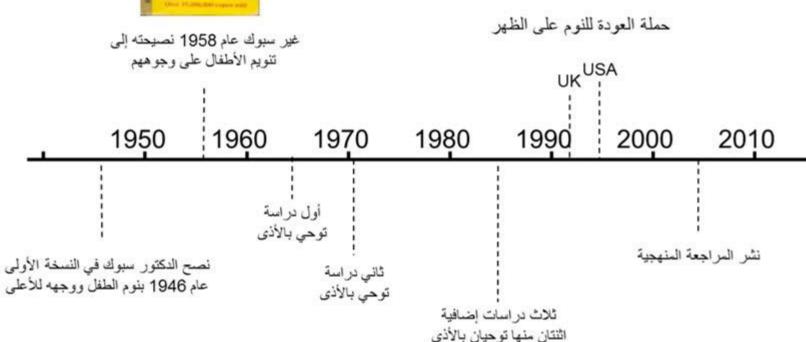
52

د أسامة عر ابي

- 3 التراجع عن استخدام الليدوكائين بشكل وقائي في الرجفان البطيني, بعد أن ثبت أن هذا الاستخدام خطر وربما قاتل.
- 4. التراجع عن استعمال الأسبيرين للتمييع الوقائي عند الأصحاء أو غير المؤهبين لحدوث احتشاء قلبي أو دماغي, بعد أن ثبتت له العديد من التأثيرات الجانبية كالنزف و القرحة الهضمية.
  - 5. التراجع عن تغطية العين في علاج سحجة القرنية (corneal abrasion): بعد أن أثبتت التجارب المعشاة ألأ فائدة لها ، بل ربما تؤخر الالتئام وتزيد شعور المرضى بعدم الراحة.
    - 6. التراجع عن استعمال مضادات الأكسدة للوقاية من السرطان والتي سادت في ثمانينيات القرن الماضي, حيث تم دحض ذلك عام 2007 بتجارب مقارنة, بل ثبت أنها على العكس تزيد الإصابة بالسرطان.
      - 7. تم التراجع عن فكرة الدور العلاجي للمتممات الغذائية.
  - 8 تم التراجع عن إجراء الحقنة الشر جية المفرغة في فترة المخاض بعد أن أثبتت مراجعات كوكران المنهجية عدم فائدتها.
  - 9 التراجع عن بَضْعُ الفَرْج episiotomy الروتيني لدى الخروس عندما أثبتت التجارب المعشاة كثرة اختلاطاته.
  - 10. التراجع في الثمانينيات عن نصيحة الدكتور سبوك بتنويم الرضيع على بطنه (والتي تم تبنيها منذ خمسينيات القرن الماضي بزعم تجنيبه الإستنشاق في حال القيء )بعدما أدت إلى عشرات الآلاف من وفيات المهد (أو الوفيات المفاجئة عند الرضيع (sudden infant death syndrome-SIDفانعكست الآية وأصبح النوم على الظهر هو الصحيح .







د أسامة عرابي

## Vioxx (Rofecoxib)

## VIOXX Heart Attack Lawsuits



#### Vioxx has been Linked to Dangerous Side Effects

**Get Legal Help** 

11. لالتهاب

لما أحدث من

المفاصل:تم سحب

Merck Vioxx Cox 2 Inhibitor Recall Lawsuits January 2005 Recent Vioxx Developments



Vioux Heart Attack Lawruts provides legal assistance and guidance for people who have had a heart attack, stroke or who have been mored by the dangerous side effects of Vicox (Rofeccoph), the popular arthritis Cox 2 drug recently recalled by the drug maker. Lawyers associated with this web rate have been featured on 60 Minutes, the Wall Street Journal and New York Times. Our law firms are leading the actual Ingation against Merck.

#### More info about your legal rights>>

#### Vioxx Under Scrutiny

Details about the dangers, and the basics of Risk Factors, heart attack, stroke, possible legal action against Merck.

#### Frequently Asked Questions

About Cox 2 inhibitors, Arthritis Drug. Treatment

#### Viexx Side Effects?

stomach bleeding, kidney failure.

Contact Us with questions about your legal rights related to an woogs-related myary.

## **Baycol** (Cerivastatin N

12.خافض شحوم لما سبب من حالات انحلال عضلي(انْحِلاَلُ الرُّبَيْدَات) عضلي(انْحِلاَلُ الرُّبَيْدَات) thabdomyolysis فقصور كلوي ووفيات



## Propulsid (Cisapride)

13. للقلس المعدي المريئي, سبب نوبات قلبية ووفيات مفاجئة

## Propulsid

www.propulsid-legalhelp.com



Legal Help

Withdrawal from the Market



#### Propulsid Use

Nearly 350,000 Americans took Proposid each year. Since the drug hit the market in 1993, 30 million U.S. residents have taken the medication. Propulsid is a prescription drug approved only for severe nighttime heartburn experienced by adult patients with a disease called gastroesophageal reflux. Gastroesophageal reflux is a backflow of stomach contents into the "food pipe," or the esophagus. The reversed stomach acid creates a burning pain in the chest, making it uncomfortable for patients to sleep.

#### Propulsid Withdrawal and the FDA

January 25, 2000. The Food and Drug Administration invest a warning to alert doctors and patients that the prescription hearthurn drug Propulsid can cause dangerously irregular heartheat and sudden death.

In March of 2000 the FDA assounced it was taking the popular heartburn medicine Propolitid off the market because it had been linked to so many heart-related problems. Read the March 2000 notice.

## Rezulin (Troglitazone)



## 15 المنع تنكس الغضاريف المفصلية, ثبت عدم فائدته



#### 16. المعالجة الهرمونية المعيضة:

خلال عقود من القرن الماضي سادت "موضة" المعالجة الهرمونية المعيضة Hormon بالمورية المعيضة المعيضة المورون) المعالجة أعراض الناس وللحفاظ على الأنوثة والشباب الدائم والوقاية من أمراض القلب, كما استعملت على نطاق واسع للوقاية والعلاج في تَخَلْخُلُ العَظْم (هشاشة العظام) osteoporosis على الدولارات من هذه الإستطبابات.

في التسعينيات ومع بزوغ فجر الطب المسند,(EBM) Evidence based medicine (EBM) أنزمت تلك الشركة قانونيا بإجراء تجربة عشوائية منضبطة Randomised control trial (RCT) إثبات أو نفي فعالية المعالجة الهرمونية المعيضة في علاج تَخَلْخُلُ العَظْم, فاندفعت تلك الشركة "رغبا ورهبا" لإجراء تلك التجربة, رهبا من القانون ورغبا بدعم علاجاتها بمزيد من الأدلة وبالتالي مزيد من المبيعات.

تمت التجربة على أكثر من 44000 إمرأة خضع نصفهن لعلاج بالهرمونات والنصف الآخر أعطين دواء غفلا placebo بنوات,ولكنهم دواء غفلا ما 1997 وكانت المدة المخطط لها ثماني سنوات,ولكنهم اضطروا لإيقافها بعد خمس سنوات وشهرين وذلك بسبب ظهور ضررها حيث تبين على العكس أنها تزيد من خطر الإصابة بالأمراض الإكليلية والنشبة الدماغية strokوسرطان الثدي...كما أن وقايتها من الإصابة بكسور عند المصابات بالهشاشة ثمنها باهظ فمقابل كل حالة وقاية من الكسر هناك 31 حالة أذى أو ضرر (الأمراض الإكليلية والنشبة الدماغية strokوسرطان الثدي...)أي أنه حتى نقي مريضة واحدة نؤذي 31 مريضة وبالتالي فإن خطر العلاج بالهرمونات المعيضة يفوق فائدتها 31 ضعفا.كانت نتيجة مفاجئة وضربة صاعقة لشركة وينسف وينسف وسينسف كثيرا من ممارساتنا. المعيضة لمعالجة هشاشة العظام.إنه الطب المسند نسف وينسف وسينسف كثيرا من ممارساتنا.

### Review: Recent HRT increases the risk for breast cancer

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Lancet. 1997 Oct 11:350:1047-59.

#### Objective

To determine, using meta-analysis, whether an association exists between hormone replacement therapy (HRT) and risk for breast cancer.

#### Data sources

Studies were identified from review articles, literature searches, and colleagues.

#### Study selection

Studies were selected if they included ≥ 100 women with breast cancer and if information was obtained on HKT use and reproductive and menopausal history.

#### Data extraction

Data on individual women were sought for use of HRT and hormonal contraceptives, sociodemographic factors, family history of breast cancer, height, weight, age at menarche, reproductive history, gynecologic surgery, menopausal status, age at menopause, and tumor spread (for those who had breast cancer).

#### Main results

51 studies from 21 countries involving 52 705 women with invasive breast cancer and 108 411 women without breast cancer were included (81% of eligible studies). Analyses were stratified by study; center within study; age at diagnosis; time since menopause; body mass index; parity; and, when appropriate, age of the woman when her first child was born. The main analyses were based on 53 865 postmenopausal women (17 949 with breast cancer and 35 916 without breast cancer) for whom age at menopause was known. The overall median age at first use of HRT was 48 years. The relative risk (RR) for breast cancer among women who had ever used HRT compared with those who had never used HRT was 1.14 (P<0.001). Compared with women who had never used HRT, those who had used HRT for ≥ 5 years had an increased risk for breast cancer (RR 1.35, 95% CI 1.21 to 1.49, P < 0.001), current users (women who were using HRT at the time of or had used it within 12 months of the diagnosis of breast cancer) had an increased

risk (RR 1.21, P < 0.001), and those who had stopped use  $\geq 5$  years before diagnosis had no increase in risk. Among current users of HRT or those who had ceased use I to 4 years previously, the RR increased by 1.02 (CI 1.01 to 1.04, P < 0.001) for each year of use. The RR associated with long durations of current or recent use decreased with increasing weight (P for trend = 0.004) and increasing body mass index (P for trend < 0.001).

#### Conclusions

Risk for breast cancer is increased in women who are current or recent users of hormone replacement therapy compared with those who have never used it. This risk increases with increasing duration of use. Women who stop using HRT have a reduced risk and have no increase in risk ≥ 5 years after stopping.

Source of funding: Imperial Cancer Research Fund.

For article reprint: Professor V. Beral, Secretariat, ICRF Cancer Epidemiology Unit, Gibson Building, Raddiffe Infirmary, Oxford 0X2 6HE, England, UK. FAX 44-1865-310545.

Abstract and Commentary also published in ACP Journal Club. 1998;128:73. A modified abstract will appear in Evidence-Based Nursing. 1998 Jul.

#### EBM alternatives



Home News U.S. | Sport | TV&Showbiz | Australia | Femail | Health | Science | Money

Ministers blew £650MILLION on useless anti-flu drugs: Cash spent on stockpiling treatments that 'worked no better than paracetamol'

## كيف نمارس الطب المسند؟كيف نحصل على الدليل؟

ماذا تفعل عندما تواجهك مشكلة تتعلق بالرعاية الصحية وليس لديك حل جاهز لها ؟مااستحدث, رغبة المريض أو اقتراحه؟

نحولها لسؤال(Asking)محدد نطرح مفرداته على محركات بحث خاصة لنحصل(Accessing) منها على الأبحاث التي تهمنا....

ونقيمها (Appraising غربلة) وفق معايير ثابتة لنستخلص منها الأصح (الدليل) ونطبقه Applying على مريضنا ,نتابع المريض بعدها لنقيم Assessing الجدوى.

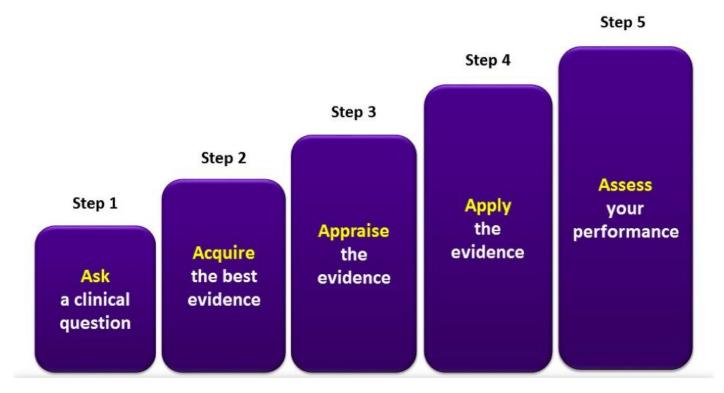
وإن تشكيل هذا السؤال والذي يدعى بالسؤال البحثي (أو سؤال بيكو pico وإن تشكيل هذا الخطوة أوالمرحلة الأولى من مراحل ممارسة الطب المسند الخمسة.

السؤال البحثي research questionهوالخطوة الأولى في ممارسة الطب المسند,وهو سؤال شديد التركيز نصوغه بهدف الحصول على دليل يحل مشكلة سريرية محددة وبدون سؤال جيد لانحصل على جواب جيد

## خطوات الطب المسند

## The 5 Steps of Evidence-Based Medicine

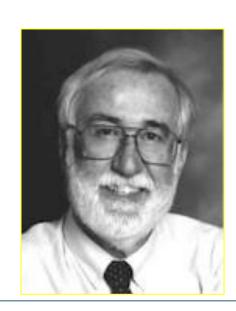




د أسامة عرابي

حيث نحصل على المعلومة في وقتها ,وهذه إحدى ميزات الطب المسند فهو إذن عملية تعلم ذاتي آني Just in Time" learning"مستمر موجهة لحل المشاكل السريرية التي قد يواجهها الطبيب في أي مرحلة من مراحل حياته المهنية





Dave Sackett

#### Evaluating Evidence Use

### EBM 5 "A"s

السؤالAsking التفتيش عن الدليلAccessing التقييم الناقد Appraising التطبيقApplying تقييم الجدوى أوالفائدة مما طبقنا Assessing



المرحلة الأولى: صياغة السؤال البحثي وهو سؤال استهلالي (تقدمي) FOREGROUND جوابه غير موجود مسبقا, بل نحن نستخلصه وليس استرجاعي (تمهيدي) Bacroundkeg جوابه موجود مسبقا

#### الأسئلة في الأدب الطبي نوعان

#### 1.أسئلة استرجاعية(تمهيدية) .Background questions

أسئلة عامة عن الأمراض والإمراض والسببيات المعروفة.

تبدأ عادةً بأداة استفهام (لماذا، كيف، أين، من، ماهي ..) يليها استفهام عن معلومات تخص مرضاً ما:تشخيص,أعراض,علاج...

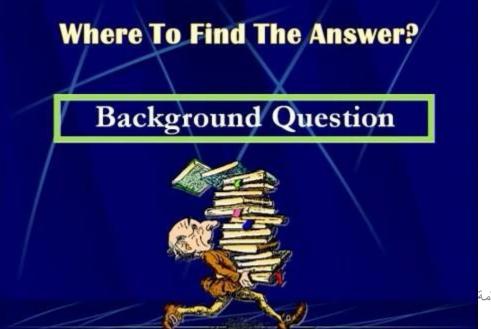
أمثلة:

- ما هي المظاهر الوصفية لداء أديسون؟

-كيف نعالج ذات الرئة؟

-علاج كسر الفخذ؟

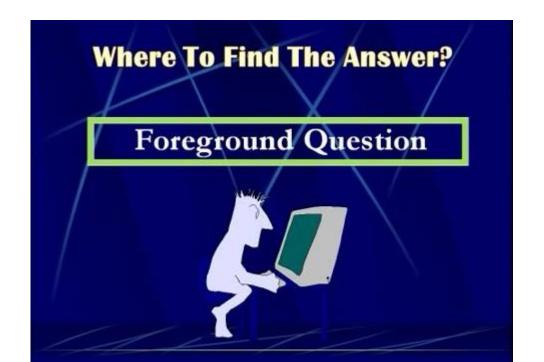
وهنا أفضل مصادر الإجابة هي الكتب التعليمية



#### 2.أسئلة تقدمية (استهلالية)Foreground questions

أسئلة خاصة أو نوعية عن المعلومات اللازمة لإتخاذ قرار بحالة صحية معينة ,نحن نكونه ونجمع إجاباته فإجاباته غبر جاهزة,بل نجمّعها تجميعا علاج)(١) كسر فخذ عند مريض لديه تَخَلْخُلُ العَظْم (هشاشة عظام) osteoporosis وداء سكري(٩)

علاج(۱) ذات رئة عند طفل ناقص المناعة ومصاب باستسقاء رأس(P). عند الأطفال المصابين بالتهاب البلعوم(P) هل الدواء أ(۱) أم ب(C) أكثر فائدة (O) أفضل مصادر الإجابة: مصادر المعلومات المسندة وخاصة على الإنترنيت.



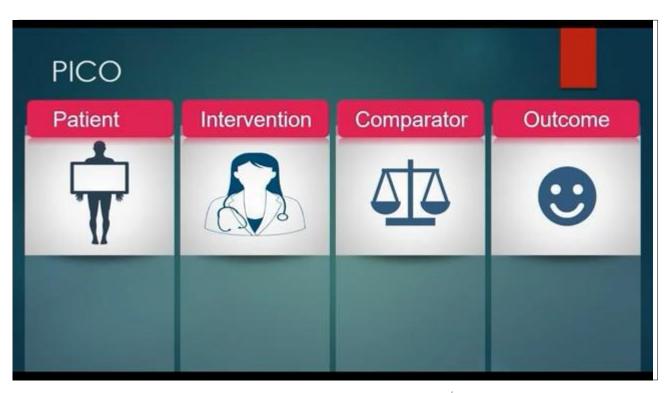
ولتسهيل صياغته بإحكام نضع عناصره ضمن إطار, يدعى إطار بيكو PICO framework في إشارة لأوائل حروف عناصره الأربعة:

المريض أوالمرضى أوالمرض أو المشكلة السريرية Patient, popultion

الدواءأو التداخل أو **التعرض (E)** أو الإجراء التشخيصي الذي نريد إجراءه E التعرض (E) الدواءأو التداخل أو التعرض (E) الإجراء الإجراء التعرض (Lamparison الدواء أو إجراء أخر اليس دائما)

النتيجة أو الغرض الذي نريده من التداخل: الشفاء التمنيغ البقيا, نوعية: O Outcome

الحياة الإختلاطات الكلفة تسكين الألم دقة التشخيص الإنذار...



لذلك يطلق علیه PICO Question وقد لاتوجد مقارنة فيرمز له بـ PIO

#### **Type of Question**

قِلَّةُ الكُرِيَّاتِ الشَّامِلَة (في الدم)

What is pancytopenia?

What is the diagnostic test for meningitis?

الْتِهابُ السَّحايا

FOREGROUND

BACKGROUND

Clinical Experience

Should a 70 year old pancytopenic patient with suspected meningitis receive platelets before undergoing a lumbar puncture?

بَزْلُ قَطَنِيّ

A 25 year-old female has been recently diagnosed with classical Hodgkin's lymphoma (nodular sclerosing subtype). Staging reveals that she is a stage IIA with a 4.5 cm nodal mass in her neck and mediastinal nodes. Her hematologist recommends combined modality therapy (chemotherapy/radiation therapy). The patient has done some reading about therapy and is worried about the long term effects of radiation especially the risk of breast cancer.

Background	Foreground
What is the pathophysiology of Hodgkin's lymphoma?	For a 25 year old female with stage IIA Hodgkin's lymphoma, is combined modality therapy superior to chemotherapy alone?

نبة أو راح ريض

ئارنة

#### تصنيف الأسئلة الإسترجاعية: تصنف بالإستناد إلى نوع المشكلة السريرية المراد حلها إلى أسئلة intervention

1. علاجية Therapy: دراسة فعالية دواء ما (التأثيرات الجانبية,الكلفة) مقارنة بدواء آخر أو غفل,أو وقائية (لقاح, كمامة .....).

2. سببية Aetiology: لُمعرفة سبب المرض, أو تأكيد أونفي علاقة سببية بينه وبين التعرض لعامل معين.

3. تشخيصية Diagnosis : لمعرفة دقة وسيلة تشخيصية سواء كانت سريرية أم مخبرية أم تصويرية.

4. إنذارية أو تنبؤية, Prognosish: هل يوجد قرينة (سريرية أو مخبرية أو تصويرية أو تنبؤية أو تصويرية إلى المريض تنبيء بمستقبل مرضه: ترقي المرض, البقيا, النكس... ومدى دقتها.

كلها توضع ضمن ا

risk factor الخطورة التفريق بين عامل الخطورة prognostic factor والعامل الإنذاري

مثال: الإيدز: تشارك المحاقن ,الجماع الملوث: عوامل خطورة.

بينما :تعداد الفيروسات في مل من الدم, تعداد التائيات CD4:عوامل إنذارية.

## Simple

You have been asked to review the practice guidelines for treating warts. You are confident that cryotherapy is the most effective treatment but a colleague suggested some alternatives to investigate, including duct tape.

Ask

Patient/Population	Patients with common warts
Intervention	Duct tape
Comparison	Cryotherapy
Outcome	Eliminating warts

**PICO** framework

### Answerable clinical question:

In patients with common warts, is duct tape as effective as cryotherapy in eliminating warts?

PICO question صيغة السؤال

ونأخذ من كل عنصر من عناصر هذا السؤال كلمة مفتاحية keyword أو مصطلح search term ونصوغ منها (بطريقة معينة )عبارة نضعها في مربع البحث لمحركات بحث خاصة أهما بب ميد وكوكرين

## How can I find what I am searching for?



Askingالسؤال Accessing التفتيش عن الدليل Appraising التقييم الناقد Applyingالتطبيق Assessing تقييم الجدوى أوالفائدة مما طبقنا

# Categories of EBM Resources

تصنيف موافع البحث بالطب المسند

#### Summaries and guidelines

- UpToDate
- DynaMed
- Clinical Evidence
- Best Practice
- US National Guidelines Clearinghouse

### Preappraised research

- ACP Journal Club
- McMaster PLUS
- DARE
- Cochrane
- Evidence Updates

## Nonpreappraised research

- PubMed (MEDLINE)
- CINAHL
- CENTRAL
- Filters:
- Clinical Queries in PubMed

#### Federated searches (engines)

- ACCESSSS
- Trip
- SumSearch
- Epistimonikos

Abbreviations: ACCESSSS, ACCess to Evidence-based Summaries, Synopses, Systematic Reviews and Studies; CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; CINAHL, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; DARE, Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Marc Imhotep Cray, M.D.

## Ways to Use Medical Literature (3)

- ☐ Most valuable single **free access** point is **The Cochrane Library** 
  - The Cochrane Library contains high-quality, independent evidence to inform all healthcare decision-making
- □ An alternative to alerting systems are secondary evidence based journals
  - For example, in internal and general medicine, ACP
    Journal Club (<a href="http://acpjc.acponline.org">http://acpjc.acponline.org</a>) publishes
    synopses of articles that meet criteria of both high
    clinical relevance and methodologic quality

See: Haynes RB, Cotoi C, Holland J, et al; McMaster Premium Literature Service (PLUS) Project. Second-order peer review of the medical literature for clinical practitioners. JAMA. 2006;295(15):1801-1808

Marc Imhotes Cray, M.D.

د.أسامة عرابي

## قواعد بيانات أخرى





R



ClinicalTrials.gov

## محركات بحث أخرى







1

# Google "scholar"

- + شامل جداً
- + يبحث تقريباً في "كل" الأدب العلمي + "نصف المنشور"
  - + جيد للبحث السريع الاستكشافي + المكمل التهجئة
    - + جيد أيضاً للمقالات التي يصعب إيجادها
    - + يرتب النتائج جيداً حسب صلتها بعبارة البحث



- يعطى عدد النتانج الكلي ولكن لا يعرض أكثر من 1000
  - لا يوجد معجم للكلمات القياسية
    - واجهة بسيطة جداً وفقيرة

غير ملائم للبحث المنهجي

D

# محرك بحث ميدلاين ( Medline (PubMed

أكبر قاعدة معلومات طبية

ملابين المقالات وآلاف المجلات

متوفر مجاناً

يعطي خلاصة، وأحياناً النص الكامل

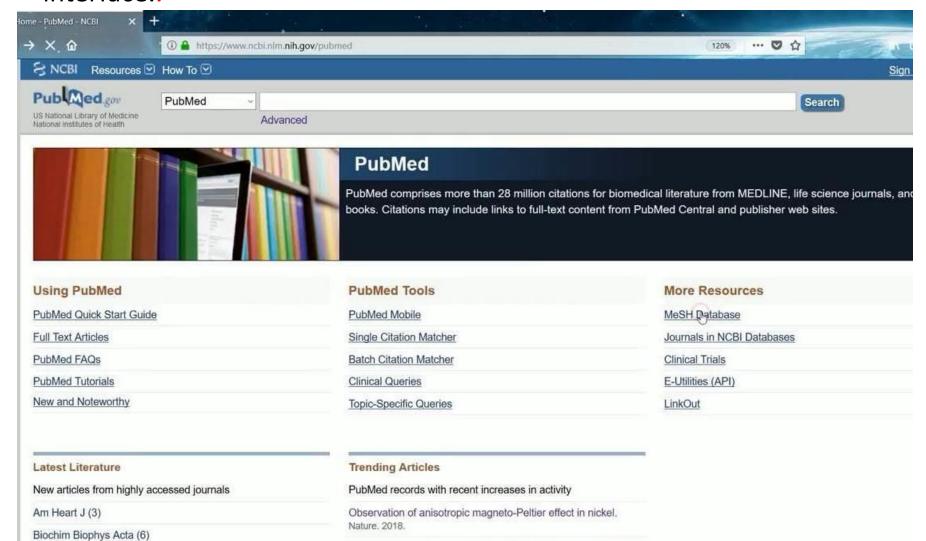
يحدد مكان النص الكامل بشكل يسهل الحصول عليه عبر وسائط أخرى مثل HINARI

#### **PubMed**

National Library of Medicine free internet MEDLINE database.

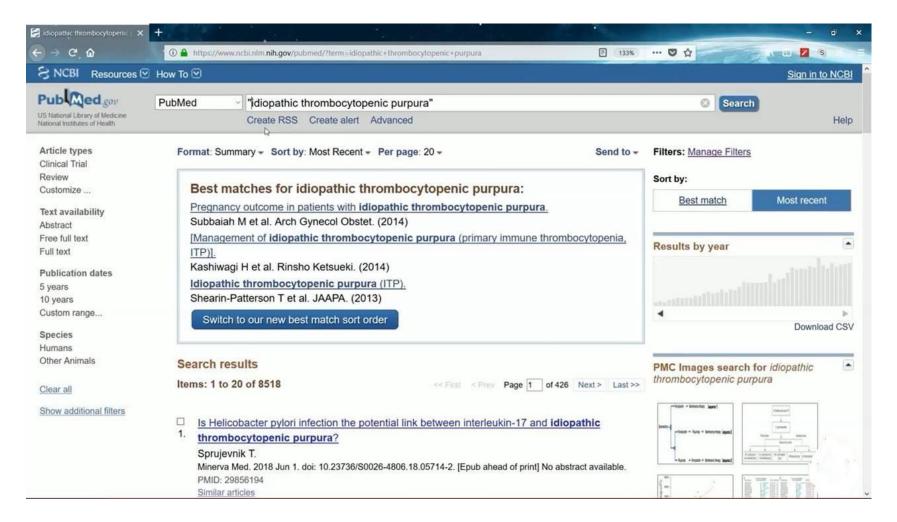
#### http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi

The 'Clinical Queries' section of PubMed is a question-focused interface..



with **fi Iters** for identifying the more appropriate studies for questions of therapy,

prognosis, diagnosis and aetiology.





- Interface to MEDLINE (NLM\*) & easiest way to use it
- From 1950 to date
- 19 million articles as of November 2009
- Growing at rate of 700 000 articles/year
- $\approx 5000$  indexed journals
- > 70 million search done each month
- Search terms by topics, authors or journal

http://www.cochrane.org



 http://www.thecochranelibr ary.com/view/0/index.html



http://www.a4ebm.org/

English Content

Contact us

Follow us on Facebook

رابطة الطب المستند بالبراهين







## Archie Cochrane 1909-1988

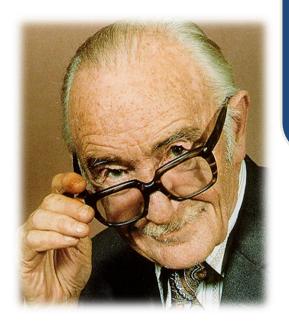


1940 – 1945 نقيب في الجيش البريطاني

1941 أسير وطبيب معسكرات أسرى حرب

"I could not continue .. making decisions about intervening when I had no idea whether I was doing more harm than good. I feared I had shortened some lives by doing it on the wrong cases"

إنه لمن الخطأ الجسيم عدم تنظيمنا لملخصات تقييم ناقد (تحدث دوريا) لكل التجارب السريرية العشوائية المنضبطة, وتصنيفها حسب الإختصاصات الرئيسية أو الفرعية.



"It is surely a great criticism of our profession that we have not organized a critical summary, by specialty or subspecialty, adapted periodically, of all relevant randomized controlled trials."

## Archie Cochrane 1972

## Sir Iain Chalmers



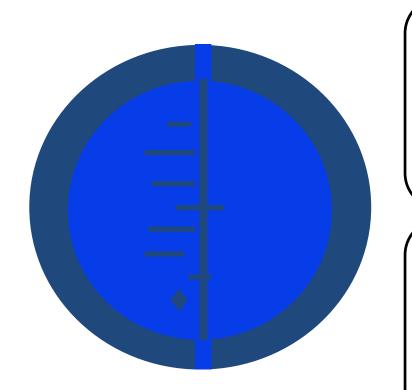
طور أفكار آرشي كوكران

المراجعة المنهجية systematic review

أسس مركز كوكران في أوكسفورد، 1992

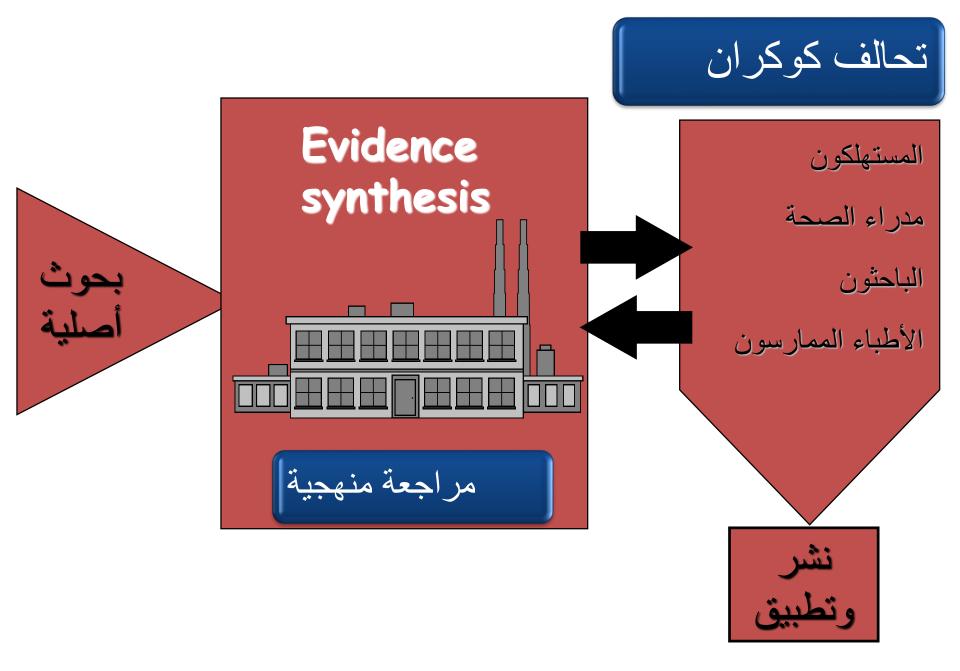
نظم ماتقى كوكران الأول عام 1993، وفيه تم إطلاق تحالف كوكران العالمي

# تحالف کوکران The Cochrane Collaboration



منظمة عالمية غير هادفة للربح

تقوم بتحضير ونشر مراجعات منهجية لتداخلات الرعاية الصحية



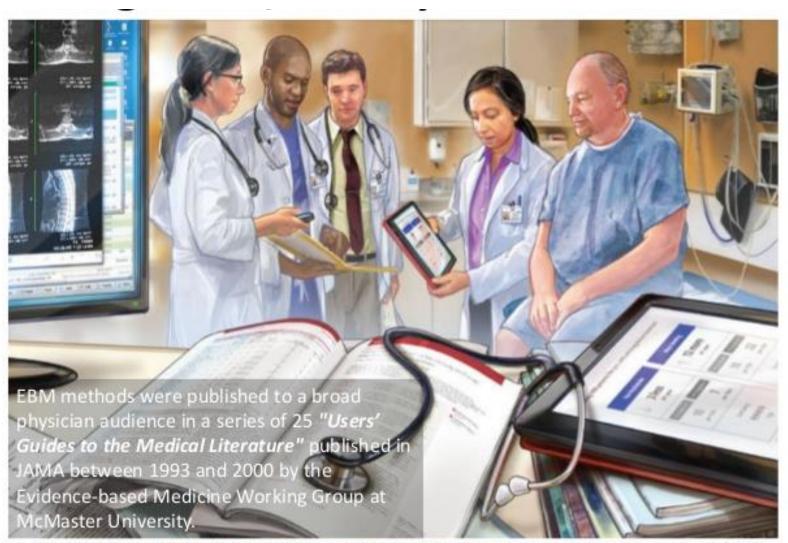
د.أسامة عرابي



# مبادئ تحالف كوكران العالمي

- التعاون العالمي
- المشاركة الواسعة
- الاعتمادعلي حماس الأفراد
  - تجنب التكرار
  - تخفيف الانحياز
  - التحديث المستمر
  - تحسين الجودة باستمرار
- سهولة الوصول للمعلومات
  - الاستمرارية





Graphic from: Guyatt G et al. (Eds). Users' Guides to the Medical Literature: Essentials of Evidence-Based Clinical Practice 3rd Ed. New York: McGraw-Hill Education-IAMA Network, 2015.

د أسامة عرابي

#### Refining the Question

We discussed a patient with stroke in our round. One of my residents asked: Why are we not giving heparin to this patient? I said, it would be better if you yourself find the answer to the question and share with the whole department in the next journal club. She agreed.

The following conversation between my resident and myself illustrates the importance of refining the question:

- I: Where will you look for the evidence?
- R: My first choice would be Cochrane Library. Isn't it right?
- I: Yes, that is right. But what is your question precisely?
- R: Well, what is the role of heparin in acute stroke?
- I: Which type of stroke are you talking about?
- R: Clearly, ischaemic stroke?
- I: Ischaemic stroke occurs in young patients with rheumatic heart disease. Are you interested in papers with such patients?
- R: No, no. In elderly patients. My patient is 65 years old.
- I: Even in elderly patients some have non-valvular atrial fibrillation or other cardiac disease and stroke. Would you look for papers with such patients?
- R: But my patient does not have any such disease. I would like to focus on atherothrombotic cerebral infarctions.
- I: So, can you restate your question?
- R: What is the role of heparin in elderly patients with atherothrombotic ischaemic stroke (infarctions)?
- I: That's better. But tell me are you interested in standard heparin or low molecular weight heparin?
- R: Any heparin

- I: O.K., but what are you looking for Recovery or prevention of recurrence of stroke? You will find reviews looking at recovery from acute attack or at prevention of recurrence of stroke or both. Which outcome are you interested in?
- R: I am interested in recovery from acute attack.
- I: How do you define recovery?
- R: Well, recovery means recovery. Patient regains his pre-stroke functional status.
- I: What about recovery to a point that he is able to do his activities of daily living independently. Will you consider it an important recovery?
- R: Yes, that is acceptable.
- I: Can you restate your question now?
- R: In elderly patients with acute ischaemic stroke, does heparin improve the chances of recovery, defined as independence in activities of daily living?
- I: That's better. One final wrinkle. Are you comparing heparin with no-heparin or heparin vs. aspirin?
- R: I am not sure. Our patient is already on aspirin. Therefore, my question would be what if we add heparin to aspirin, which means aspirin plus heparin vs. aspirin alone. But I would also look at studies which compare heparin to aspirin or heparin without aspirin vs. no heparin, no aspirin.
- I: That means you have three questions.
- R: Yes, my type of patient and outcomes are one set but there are three sets of interventions.
- I: Isn't it something like this?

Patients	Elderly with acute ischaemic stroke due to atherothrombosis		
Interventions	Aspirin plus heparin	Heparin, no aspirin	Heparin, no aspirin
Comparison	Aspírín alone	Aspírín	No heparin, no aspirin
Outcome	Full recovery or independence in activities of daily living		

R: Yes, that's what I want.

Patients	Elderly with acute ischaemic stroke due to atherothrombosis		
Interventions	1 Aspirin plus heparin 2 Heparin, no aspirin 3 Heparin, no aspirin		
Comparison	Aspírin alone Aspírin No heparin, no aspírin		
Outcome	Full recovery or independence in activities of daily living		
1			
Patients	atients Elderly with acute ischaemic stroke due to atherothrombosis		
Interventions	Aspirin plus heparin		
Comparison	Aspirin alone		

Full recovery or independence in activities of daily living

Is aspirin plus heparin better than aspirin for full recovery elderly patients with atherothrombotic ischaemic stroke?

د أسامة عرابي

Outcome

Patients	Elderly with acute ischaemic stroke due to atherothrombosis		
Interventions	Aspirin plus heparin	Heparin, no aspirin	Heparin, no aspirin
Comparison	Aspírin alone	Aspirin	No heparin, no aspirin
Outcome	Full recovery or independence in activities of daily living		

2

Patients	Elderly with acute ischaemic stroke due to atherothrombosis	
Interventions	Heparin, no aspirin	
Comparison	Aspírin	
Outcome	Full recovery or independence in activities of daily living	

# Is heparin better than aspirin for full recovery elderly patients with atherothrombotic ischaemic stroke?

د.أسامة عرابي

Patients	Elderly with acute ischaemic stroke due to atherothrombosis		
Interventions	Aspirin plus heparin	Heparin, no aspirin	3 Heparin, no aspirin
Comparison	Aspírín alone	Aspirin	No heparin, no aspirin
Outcome	Full recovery or independence in activities of daily living		

3

Patients	Elderly with acute ischaemic stroke due to ather	othrombosis
Interventions		Heparin, no aspirin
Comparison	placebo	No heparin, no aspirin
Outcome	Full recovery or independence in activities of date	ily living

Is heparin better than placebo for recovery elderly patients with atherothrombotic ischaemic stroke?

أو,وهو الأفضل:

What is the effective of heparin for recovery elderly patients with atherothrombotic ischaemic stroke?لامقارنة

# نص السؤال

Should a 70 year old pancytopenic patient with suspected meningitis receive platelets before undergoing a lumbar puncture?

P:70years old pancytopenic I:platelets transfusion.

C:non

O:bleeding

## بحثنا فوجدنا مقالات عديدة, ماذا نأخذ؟ لكل نمط معين من الأسئلة أبحاث خاصة تجيب عليه

في العلاج نبحث في التجارب السريرية العشوائية المعشاة RCT في التشخيص: نبحث في التجارب المقطعية المستعرضة Cross sectional في الأسباب أو التعرض أو الأذى: نبحث في در اسات الحشد Cohort أو تجارب حالة شاهد Case controll في الإنذار: نبحث في در اسات الحشد Cohort

نبدأ بعد انتقاء الأبحاث بـ -3. التقييم الناقد critical appraisal, وأولى مراحله هي آ. المصدوقية validity حيث نستبعد غير المناسب"الراسب"

Askingالسؤال Accessingالتقتيش عن الدليل

Appraising التقييم الناقد

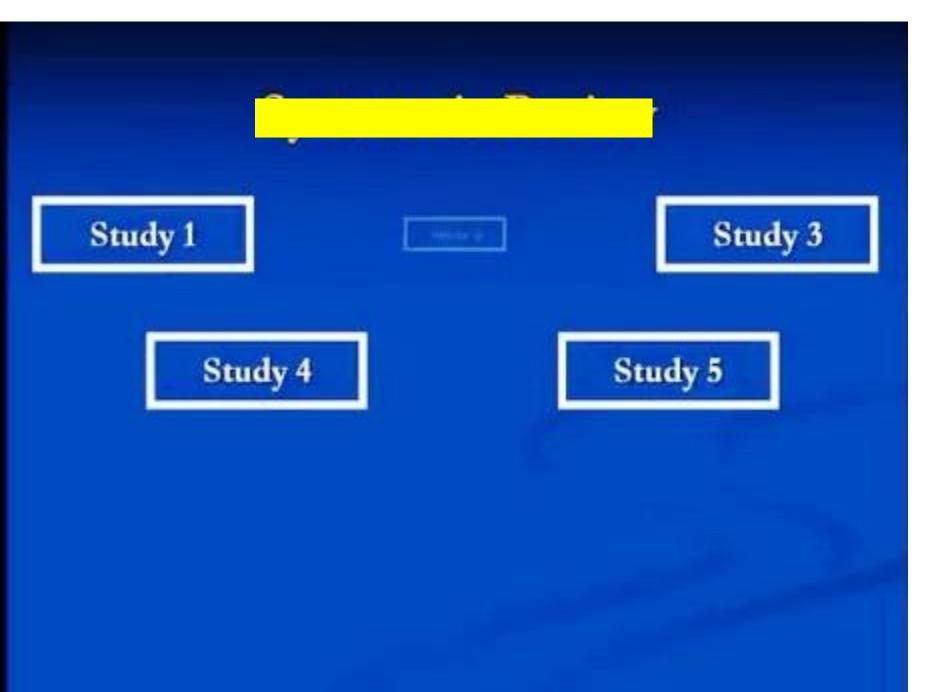
Applyingالتطبيق Assessing الجدوى أوالفائدة مما طبقنا Study 1

Study 2

Study 3

Study 4

Study 5



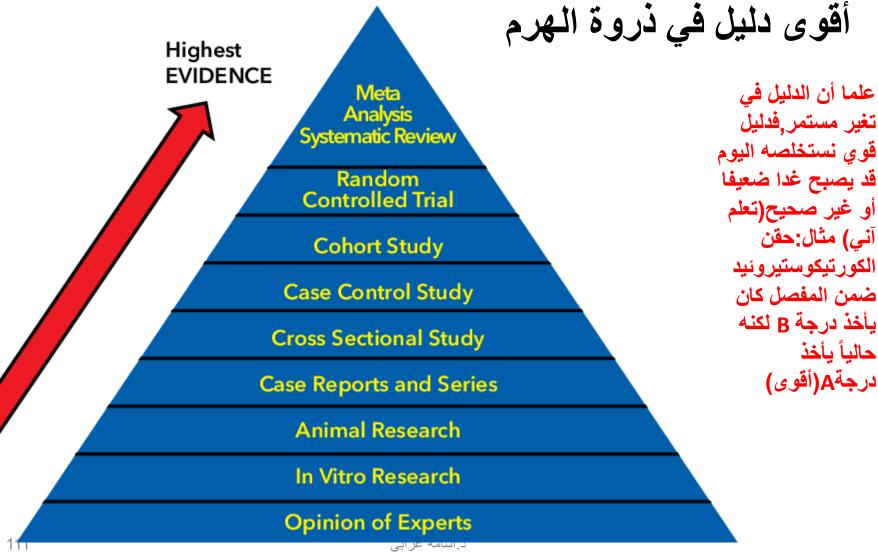
## Systematic Review

Study 1

Study 3

Study 4

نستخرج مما تم قبوله الأدلة والتي تصنف حسب قوتها ضمن هرم و تزداد قوة الدليل كلما ارتفعنا فيه نحو الأعلى وحيث يقع أقوى دليل في ذروة الهرم



NCE



د.أسامة عرابي



### "Level of evidence" pyramid





ثم نتابع بقية المراحل الخمسة:
4 الدمج والتطبيق (إمكانية التطبيق)
5 التقييم)
وذلك ماسيتم شرحه لاحقا

Askingالسؤال Accessing التفتيش عن الدليل A ppraising التقييم الناقد Applyingالتطبيق Assessing الجدوى أوالفائدة مما طبقنا

# إذن هذا هو الطب المسند سؤال,بحث,تقييم نتائج البحث لاستخلاص الدليل,تطبيق,تقييم ماطبقناه

115

الطب المسند بالدليل لطلاب السنة الثالثة للعام الجامعي 2020-2021 كلية طب جامعة حماه د أسامة عرابي المحاضرة الثانية

التفتيش, دمج الكلمات المفتاحية طرق البحث العلمي

## EBM 5 "A"s

نحن الآن في المرحلة الثانية لممارسة الطب المسند

السوالAsking

# التفتيش عن الدليل(البحث) 2.Accessing

Appraising التقييم الناقد

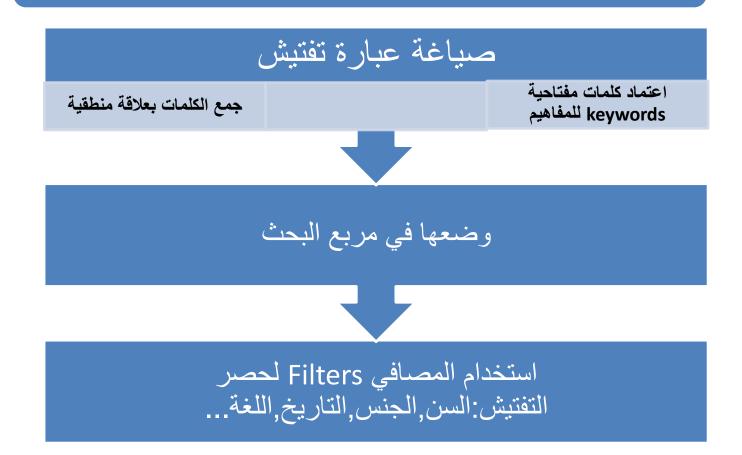
التطبيق (إمكانية,دمج) Applying

Assessing: تقييم الجدوى أوالفائدة مما طبقنا

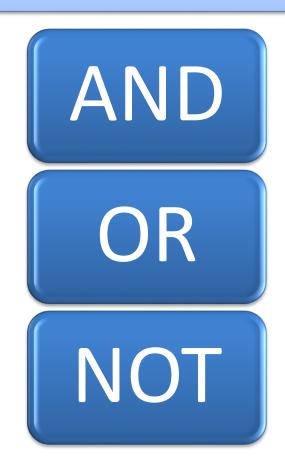
# يتطلب التفتيش عن الدليل بالتتابع:

- 1. استخلاص الكلمات المفتاحية من السؤال البحثي الذي صممناه.
- 2. جمع الكلمات المفتاحية: صياغة عبارة بحثية أو عبارة تفتيش تفتيش
- 3. وضعها في مربع أومربعات البحث في محرك البحث الذي اخترناه

## تصمیم استراتیجیهٔ تفتیش Search strategy



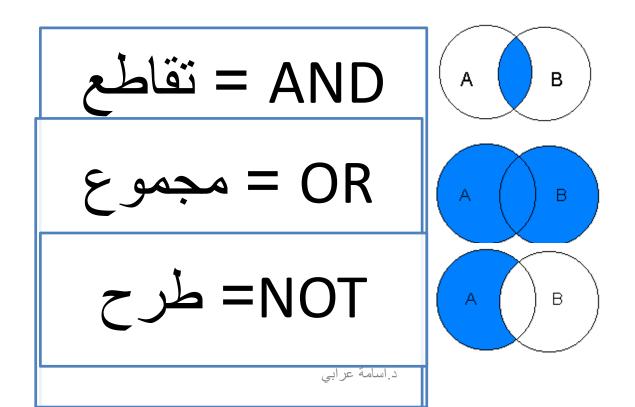
## العلاقات المنطقية Boolean Logic



عندما نضع AND بين كلمتين في مربع البحث في كوكرين أو بب ميد فإننا بذلك نطلب: إيجاد المقالات التي تحوي كلا الكلمتين.

OR:إيجاد المقالات التي تحوي إحدى الكلمتين أو كليهما.

NOT: إيجاد المقالات التي تحوي الكلمة الأولى واستبعاد المقالات التي تحوي الكلمة الثانية.



#### الإختزال Truncation:

Child\*

- child
- childhood
- Children

Colo\*r

- Color
- colour

بشرط أن يدعم درأسامة عرابي الموقع الإختزال

تحل النجمة \* محل أي عدد من الحروف (أو لاشيء) في الكلمة(في نهايتها أو ووسطها...) ويمكن تكرار استخدامها

## malig\* means: malignancy malignant but not: malunion ,malabsurption, malaria malic

...etc

#### الجواكر Wildcards

Organi?ation

- organization
- organisation

تحل إشارة الاستفهام ؟ محل أي حرف واحد فقط) في الكلمة واحد فقط) في الكلمة ويمكن تكرار استخدامها

بشرط أن يدعم دأسامة علاق قع ذلك

NEAR: عندما نضعها بين كلمتين فإننا مثل ANDنطلب: إيجاد المقالات التي تحوي كلا الكلمتين ولكن قريبتان من بعضهما بحيث لايفصل بينهما أكثر من 5كلمات.

" ''نضع فيها عبارة كاملة,البحث عن كامل العبارة." ''cerebral vascular accident'' '' ( ) عندا يكون لدينا أكثر من عبارة بحثية,حيث نضع كل عبارة بين قوسين وندمج بيمهما بـAND ( غندا يكون لدينا أكثر من عبارة بحثية,حيث نضع كل عبارة بين قوسين وندمج بيمهما بـEx.: (child OR adolescent) AND (hearing OR auditory) إيجاد المقالات التي تحوي الكلمة في العنوان.

[so] or so

source إيجاد المقالات من مصدر معين

مثال: ulcer AND BMJ [so]

إيجاد المقالات الحاوية على كلمة "ulcer" فقط من المجلة الطبية البريطانية.

استعمال كلمات مرادفة لتوسيع البحث:
mortality:death or survival.

Colon cancer:colorectal cancer

chaemorrhage= hemorrhage: التهجئة لنفس الكلمة

appendectomy= appendicetomy pediatric=paediatric

••••

\*

-[MeSH Terms](سوف نشرحه لاحقا)

# بحثنا فوجدنا مقالات عديدة ماذا نأخذ؟ لكل نمط معين من الأسئلة أبحاث أو در اسات أو تجارب معينة تجيب عليه

- في العلاج RCT
- في التشخيص:مقطعية
- في الأسباب, تعرض, أذى: حشد أو حالة شاهد
  - في الإنذار: حشد
- وهنا سنتوقف قبل البحث لنتعريف على أنواع هذه الدراسات أو البحوث مع أمثلة إفتراضية وأخرى واقعية

## طرق البحث العلمي

# تجرى البحوث العلمية بهدف زيادة معرفتنا بالطب وتحديدا:

-لمعرفة مدى انتشار مرض ما لدى مجموعة من البشر

-لمعرفة سبب مرض ما(التعرضexposure عامل خطر risk factor) المعرفة فعالية دواء جديد.

لمقارنة فعالية دواء جديد بدواء تقليدي أو غفل.

-تقییم اختبار تشخیصی (سریری,مخبری,تصویری...)

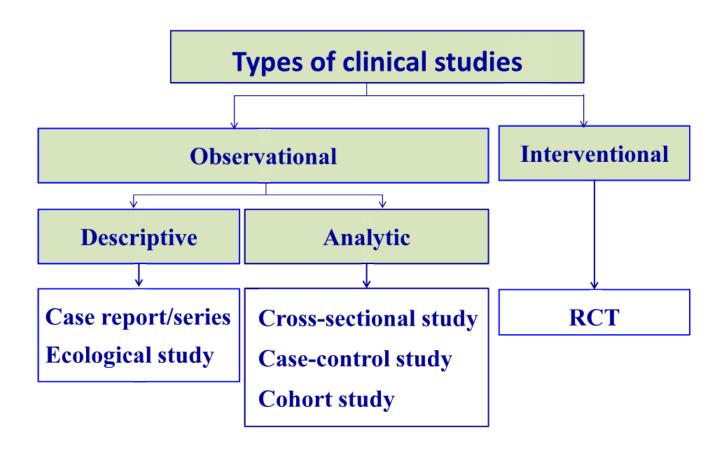
-تحديد عامل إنذاري.

وهناك عدة أنواع من الدراسات الطبية التي يمكن إجراؤها للحصول على إجابة لهذه الأسئلة، كل نوع يصلح للإجابة على أسئلة معينة، و لكل نوع مزايا وعيوب مختلفة عن الأنواع الأخرى.

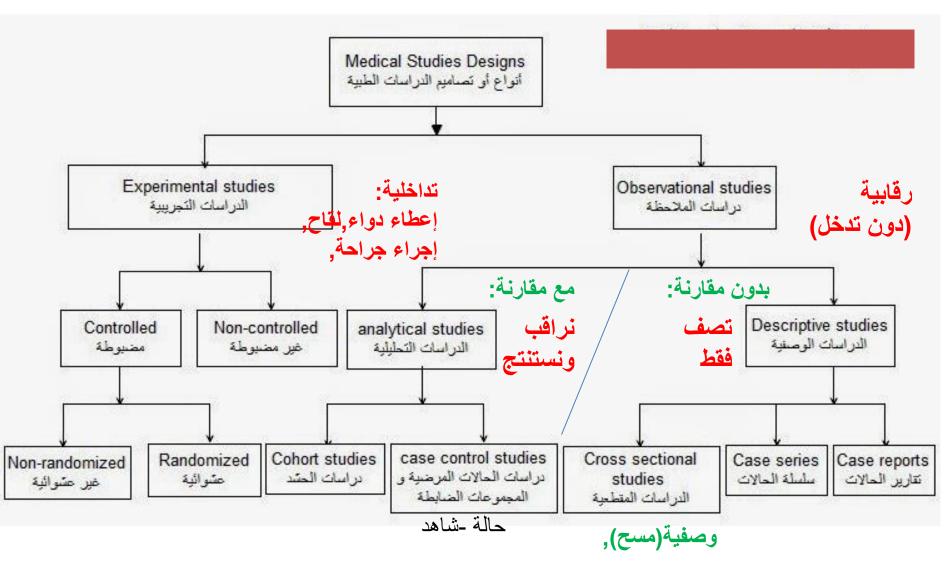
## **TYPES OF STUDIES BASED ON:**

يعتمد انتقاؤنا لنوع الدراسة التي نريد إجراءها على:

- Purpose الهدف منها
  - Time الزمن
  - حفادتا Cost
- Feasibility الجدوى

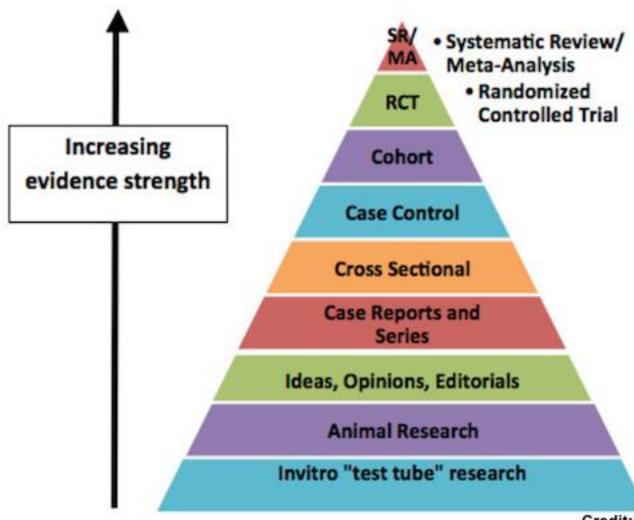


RCT: randomized controlled trial



د أسامة عرابي

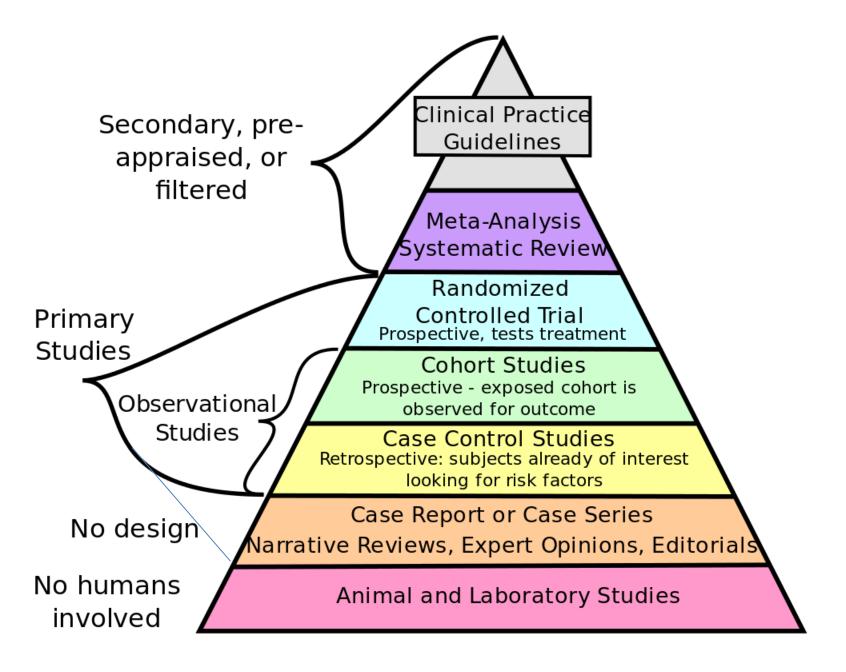
17

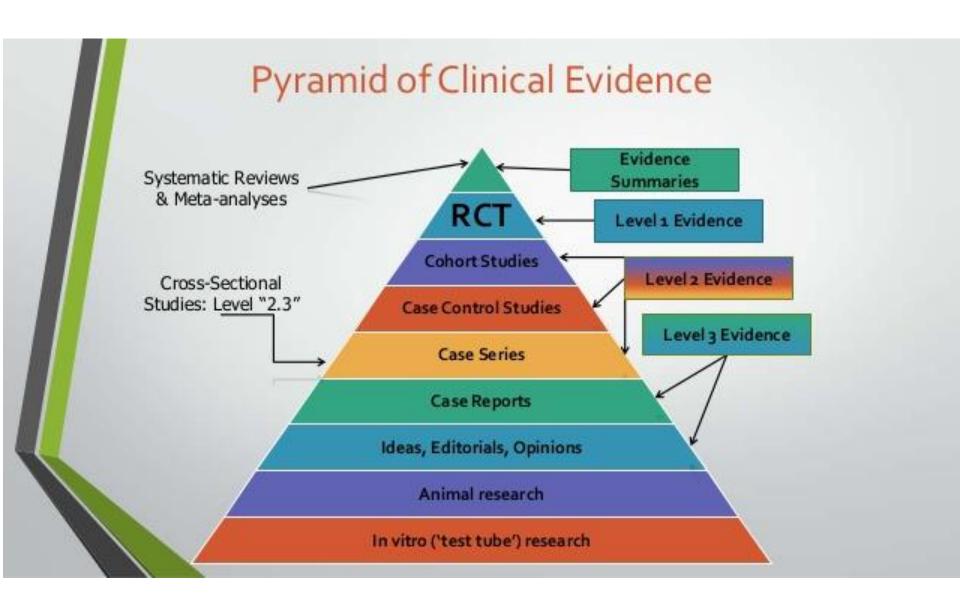


Credit: Univ of New Hampshire/ SUNY Downstate

Adaptation of the Evidence Pyramid Diagram developed by the Medical Research Library of Brooklyn, SUNY Downstate Medical Center.

د أسامة عرابي





20

الدراسات أو الأبحاث البدئية primary research

وهي دراسة أو تجربة قام بها باحث أو أكثر عرضوا فيها نتائج بحث علمي قاموا بإجرائه مع توضيح طريقة البحث وتفاصيله لذلك يطلق عليها أحيانا مقالة بحثية أو بحث علمي,ويجب أن تحتوي على خلاصة,مقدمة أو تمهيد ,طرائق البحث, نتائج البحث وتفسير النتائج,وهي إما تجارب عشوائية منضبطة أو حشد أو حالة حشاهد أو مقطعية مستعرضة.

## الدراسات أو الأبحاث الثانوية

يتم فيها تلخيص وتقييم المعلومات المتوفرة عن موضوع معين, وذلك باستعراض الأبحاث البدئية التي قام بها أشخاص آخرون (مراجعة الدراسات السابقة بنوعيها,التحليل البعدي,الدلائل الإرشادية)

تنشر الدراسات أو الأبحاث عادة في مجلات: أنواع المقالات التي تحتوي عليها المجلات الطبية

1. المقالات الأصيلة original articles وهي عبارة عن نشر للأبحاث البدئية التي تم ذكرها سابقا وتحوي 12000-3000كلمة يكتبها باحث أو أكثر يعرضون فيها نتائج بحث علمي قاموا بإجرائه مع توضيح طريقة البحث وتفاصيله لذلك يطلق عليها أحيانا مقالة بحثية أو بحث علمي, ويجب أن تحتوي على خلاصة, مقدمة أو تمهيد ,طرائق البحث, نتائج البحث وتفسير النتائج, وهي إما تجارب عشوائية منضبطة أو حشد أو حالة عشاهد أو مقطعية مستعرضة.

2. مقالات مراجعة review يُترجم تعبير literature review للعربية بعدة أشكال، منها: مراجعة الدراسات السابقة، عرض الأبحاث السابقة. و سأستعمل في هذا المقال "مراجعة الدراسات السابقة."

تعريف مراجعة الدراسات السابقة:

هي عبارة عن نص في ورقة أكاديمية أو بحث علمي أو رسالة ماجستير أو دكتوراه يتضمن المعرفة المتوفرة حاليا حول موضوع معين.

وهي نوعين:

آ. المراجعات التقليدية أو السردية للدراسات السابقة غير منهجية (سردية) narrative literature review or Traditional مقالات تلخص المعلومات المتوفرة عن موضوع معين دون أي تقييم أو تحديث و لاتجيب على سؤال معين. و لهذا النوع عدة أغراض سيتم ذكرها لاحقا.

ب. المراجعات المنهجية للدراسات السابقة :Systematic literature review و تعتبر أكثر أنواع الأدلة الطبية مصداقية و قوة. و لها طرق محددة بشكل واضح وفيها يتم اختيار أكثر الابحاث جودة وفقًا لمعايير يتم ذكرها بالتفصيل في المراجعة، مع توضيح و شرح الطريقة التي تتم بها المراجعة التحليل البَعدي (التلوي) :Meta-analysis

و فيها يتم استعمال وسائل إحصائية متعددة لدمج نتائج الدراسات المختلفة المتعلقة بموضوع معين، (وهي جزء اختياري من المر اجعة المنهجية) و ذلك على أمل الكشف على نمط معين للنتائج أو العثور على سبب اختلاف النتائج بين الدراسات أو رصد علامات مثيرة للاهتمام من التحليل الإحصائي لتلك النتائج. وسيفرد للمراجعات المنهجية والتحليل البعدي محاضرة خاصة

- 3. تقرير حالة أوحالات
- 4. مقالات وجهة نظر perspective: تحوي حوالي 2000 كلمة وتناقش موضوع صحي صعب أو مثير للجدل.
- 5. المقالة الإفتتاحية أو كلمة العدeditorial: يكتبها أحد محرري المجلة أو باحث تمت دعوته من قبل المحرر, وفيه يتم التعليق على أحد مقالات العدد, أو التطرق لمواضيع صغيرة لاتحتاج لمقالة كاملة.
- 6. مقالات تعليق Commentaries: عبارة عن مقالات قصيرة تحوي بين 1000 و 1500 كلمة تقريبًا ، تلفت الانتباه إلى مقالة أو كتاب أو تقرير تم نشره في عدد سابق.
  - 7. رسائل للمحررletters to editor, correspondence: من القراء ويتم التعليق فيها على مقالة سابقة
    - 8.مراجعات كتبBook review

#### تنشر الأبحاث في مجلات

**PubMed index** 

#### **Annals of Saudi Medicine**

- About ASM
- · Current Issue
- · Ahead of Print
- · Past Issues
- · Information for Authors
- Editorial Board
- For Advertisers
- Contact Us

#### **Table of Contents - ISSUE 1**

VOLUME 37 | ISSUE 1 | JANUARY-FEBRUARY 2017 Original Article

Outcomes of road traffic injuries before and after the implementation of a camera ticketing system: a retrospective study from a large trauma center in Saudi Arabia

Suliman Alghnam, a Muhamad Alkelya, b Moath Alfraidy, Khalid Al-bedah, d Ibrahim Tawfiq Albabtain, d Omar Alshengeety e

[Read ABSTRACT] [Read FULL TEXT] [Download PDF]
Original Article

## Z-score growth reference data for Saudi preschool children دراسامه عرابي

#### original article

# Outcomes of road traffic injuries before and after the implementation of a camera ticketing system: a retrospective study from a large trauma center in Saudi Arabia

Suliman Alghnam,<sup>a</sup> Muhamad Alkelya,<sup>b</sup> Moath Alfraidy,<sup>c</sup> Khalid Al-bedah,<sup>d</sup> Ibrahim Tawfiq Albabtain,<sup>d</sup> Omar Alshenqeety<sup>e</sup>

From the "Department of Population Health, King Abdulah International Research Center, Riyadh, Saudi Arabia, "Department of Quality, King Abdulah International Medical Research Center, Riyadh, Saudi Arabia, "Department of Orthopedic Surgery, King Abdulaziz Hospital, Alahsa, Saudi Arabia, "Department of Surgery, King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia, "Department of Transformation Program, Ministry of Health, Riyadh, Saudi Arabia

Correspondence: Dr. Suliman Abdulah Alghnam · King Abdulah International Research Center (KAIMRC) Population Health, PO Box 22490, Riyadh, 11426, Saudi Arabia, T: 0539468887 · ghnams@ngha.med.sa · ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5817-0481

Ann Saudi Med 2017; 37(1): 1-9

DOI: 10.5144/0256-4947.2017.1

**BACKGROUND:** Road traffic injuries (RTIs) are the third leading cause of death in Saudi Arabia. Because speed is a major risk factor for severe crash-related injuries, a camera ticketing system was implemented countrywide in mid-2010 by the traffic police in an effort to improve traffic safety. There are no published studies on the effects of the system in Saudi Arabia.

**OBJECTIVE:** To examine injury severity and associated mortality at a large trauma center before and after the implementation of the ticketing system.

**DESIGN:** Retrospective, analytical.

SETTING: Trauma center of a tertiary care center in Riyadh.

PATIENTS AND METHODS: The study included all trauma registry patients seen in the emergency department for a crash-related injury (automobile occupants, pedestrians, or motorcyclists) between January 2005 and December 2014. Associations with outcome measures were assessed by univariate and multivariate methods.

MAIN OUTCOME MEASURE(S): Injury severity score (ISS), Glasgow coma scale (GCS) and mortality.

RESULTS: The study included all trauma registry patients seen in the emergency department for a crash-related injury. All health outcomes improved in the period following implementation of the ticketing system. Following implementation, ISS scores decreased (-3.1, 95% CI -4.6, -1.6) and GCS increased (0.47, 95% CI 0.08, 0.87) after adjusting for other covariates. The odds of death were 46% lower following implementation than before implementation. When the data were log-transformed to account for skewed data distributions, the results remained statistically significant.

CONCLUSIONS: This study suggests positive health implications following the implementation of the camera

#### **Annals of Saudi Medicine**

- About ASM
- · Current Issue
- · Ahead of Print
- · Past Issues
- · Information for Authors
- Editorial Board
- For Advertisers
- Contact Us

#### **Table of Contents - ISSUE 1**

VOLUME 34 | ISSUE 1 | JANUARY-FEBRUARY 2014 Review

#### Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms

Stefano Partelli, Angela Maurizi, Domenico Tamburrino, Stefano Crippa, Silvia Pandolfi, Massimo Falconi

[Read ABSTRACT] [Read FULL TEXT] [Download PDF]
Original Article

Analysis of human herpes virus 6 infections with a quantitative, standardized, commercial kit in pediatric stem cell transplant recipients after transplantation

د أسامة عرابي

### Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms

Stefano Partelli, Angela Maurizi, Domenico Tamburrino, Stefano Crippa, Silvia Pandolfi, Massimo Falconi

From the Department of Surgery, Clinica Chirurgia del Pancreas, Torette-Ancona, Italy

Correspondence: Prof. Massimo Falconi - Department of Surgery, Clinical Chirurgia del Pancreas, Ospedali Riuniti, Via Conca 71, Torrette-Ancona 60126, Italy - T: +39 0715965781, F: +39 0712206024 - m.falconi⊕univpm.it

Ann Saudi Med 2014; 34(1): 1-5

DOI: 10.5144/0256-4947.2014.1

Pancreatic neuroendocrine neoplasms are relatively rare entities, representing approximately 1% to 2% of all pancreatic tumors. Owing to their rarity as well as their relatively indolent natural history, treatment approaches are not yet standardized. A formal pancreatic resection is usually mandatory for large and localized sporadic pancreatic tumors or in the presence of symptoms. However, in small and asymptomatic lesions, a conservative approach consisting in a careful wait-and-see policy is going to appear as more appropriate, particularly when, to remove the lesion, an aggressive surgical procedure is required, such as pancreaticoduodenectomy or distal splenopancreatectomy, depending on the localization of the tumor. Surgery has also a significant role in locally advanced and metastatic forms. In the setting of MEN 1 syndrome or Von-Hippel Lindau disease, the tumor size and the possible symptoms should be considered in the evaluation of a proper treatment.

ancreatic neuroendocrine neoplasms (pNENs) are rare and clinically demanding diseases. pNENs are clinically defined as functioning (F-pNENs) or nonfunctioning (NF-pNENs) depending on the presence of a syndrome related to inappropriate hormone secretion and thus they are classified according to their hormonal secretion. A staging system based on tumor-node-metastasis (TNM) parameters and grading system based on the assessment of the proliferative activity of neoplastic cells have been proposed by the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). The World Health Organization (WHO) classification

of the disease is necessary for all phases in the management of patients with pNENs. Several imaging modalities have been widely used, including conventional imaging studies (computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, angiography), somatostatin receptor scintigraphy, endoscopic ultrasound, functional localization studies measuring hormonal gradients, and, recently, the use of positron emission tomography<sup>4</sup> (Figure 1). During surgery, the routine use of intraoperative ultrasound (IOUS) is recommended, especially for insulinomas or whenever an enucleation is planned, and for small duodenal tumors (especially duodenal

### **Annals of Saudi Medicine**

- About ASM
- · Current Issue
- Ahead of Print
- · Past Issues
- · Information for Authors
- Editorial Board
- For Advertisers
- Contact Us

### **Table of Contents - ISSUE 3**

VOLUME 36 | ISSUE 3 | MAY-JUNE 2016 Review

Balloon kyphoplasty or percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture? An updated systematic review and meta-analysis

Lin Liang, a\* Xinlei Chen, b\* Weimin Jiang, C Xuefeng Li, C Jie Chen, Lijun Wu, Yangyi Zhu

[Read ABSTRACT] [Read FULL TEXT] [Download PDF]
Original Article

Teaching attachment behaviors to pregnant women: a randomized controlled trial of effects on infant mental health from birth to the age of three months

Marzieh Akbarzadeh, Akram Dokuhaki, Azam Joker, Narges Pishva, Najaf Zared السامة عرابي

### review systematic

# Balloon kyphoplasty or percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture? An updated systematic review and meta-analysis

Lin Liang,\* Xinlei Chen, \* Weimin Jiang, \* Xuefeng Li, \* Jie Chen, \* Lijun Wu, \* Yangyi Zhu\*

From the "Department of Orthopaedics, Shangyu People's Hospital, Shaoxing, China; "Department of Orthopaedics, The Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, China; "Department of Orthopaedics, The First Affiliated Hospital of Socchow University, Suzhou, China

Correspondence: Prof. Yangyi Zhu · Department of Orthopaedics, Shangyu People's Hospital, University, No. 899 Pinghal Road, Suzhou 215006, China Shaoxing 312000, China · F: 86057581266120 · boss2014jaing@163.com · ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2654-8360.

\*Both authors equally contributed to this study.

Ann Saudi Med 2016; 36(3): 165-174

DOI: 10.5144/0256-4947.2016.165

**BACKGROUND:** Both kyphoplasty (KP) and vertebroplasty (VP) are effective for patients with osteoporotic vertebral compression fracture (OVCF), but which approach might be more effective remains unclear, so we decided to update earlier systematic reviews.

**OBJECTIVE:** Review and analyze studies published as of August 2015 that compared clinical outcomes and complications of KP versus VP.

**DESIGN:** Systematic review and meta-analysis.

**SEARCH METHOD:** Published reports up to August 2015 were found in PubMed, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

SELECTION CRITERIA: Randomized controlled trials (RCTs) and prospective and retrospective cohort studies comparing KP and VP in patients with OVCF.

**DATA COLLECTION AND ANALYSIS:** Two authors independently assessed the studies and extracted data. **RESULTS:** Thirty-two studies involving 3274 patients fulfilled the inclusion criteria. There were significant differences between the two groups in short- and long-term postoperative changes in measures of pain intensity and dysfunction (P<.01), in anterior and middle height (P<.01), kyphotic angle (P<.01), and time to injury, but not in posterior height (P=.178). There were no significant differences in the rate of postoperative fractures including adjacent and total fractures, but cement leakage to the intraspinal space was greater in the VP group (P=.035). KP surgery took longer and required a greater volume of injected cement.

CONCLUSIONS: KR resulted in better pain relief, improvements in Oswestry dysfunction and radiographic outcomes with less cement leakage, but further RCTs are receded to verify this conclusion.

LIMITATIONS: Only four RCTs with a certain of risk of bias. Most studies were observational.

### **Annals of Saudi Medicine**

- About ASM
- · Current Issue
- · Ahead of Print
- · Past Issues
- · Information for Authors
- Editorial Board
- For Advertisers
- · Contact Us

### **Table of Contents - ISSUE 5**

VOLUME 35 | ISSUE 5 | SEPTEMBER-OCTOBER 2015 Editorial

## Initial guidelines for colorectal cancer screening in Saudi Arabia: a beginning

Majid A. Almadi, a.b Alan N. Barkunb,c

[Read ABSTRACT] [Read FULL TEXT] [Download PDF]
Original Article

### Prevalence of major congenital anomalies at King Fahad Medical City in Saudi Arabia: a tertiary care centre-based study

Bahauddin Sallout, a,b Nail Obedat, a,c Farah Shakeel, Ala Mansoor, Mark Walker, Ahmad Al-Badra,b

[Read ABSTRACT] [Read FULL TEXT] [Download PDF]
Original Article

## Unilateral primary pulmonary agenesis and hypoplasia in monozygotic twins

Muslim Alsaadi, a Badr Al Muqhem, a A. Boukai, b Shaikh M. Iqbala

[Read ABSTRACT] [Read FULL TEXT] [Download PDF]

Case Report



## Multiple magnet ingestion: Is there a role for early surgical intervention?

Amrollah Salimi, a Soheil Kooraki, ab Shadi Abdar Esfahani, b Mehrzad Mehdizadeh b

[Read ABSTRACT] [Read FULL TEXT] [Download PDF]

Letters to the Editor

### Death of a clinical sign

Pankaj Kumar Garg

[Read ABSTRACT] [Read FULL TEXT] [Download PDF]

Letters to the Editor

## RE: Pattern of presentation in type 1 diabetic patients at the diabetes center of a university hospital

Mahmood D. Al-Mendalawi

[Read ABSTRACT] [Read FULL TEXT] [Download PDF]

Letters to the Editor

د أسامة عرابي

An emergent laparotomy revealed two similar magnetic toys (6 mm in diameter and 24 mm in length) attached to each other through bowel walls, resulting in intestinal perforations. The objects were removed and

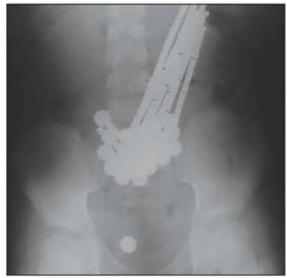


Figure 1. A plain abdominal radiograph shows several barshaped and sphere-shaped magnets attached to each other. Together they mimic the shape of the stomach. One solitary magnet is seen far away in the intestine.



Figure 2. The same patient (Figure 1); multiple bar toys, ball bearings and tiny magnets were removed.

come aligned and can attract one another through multiple bowel walls. Furthermore, this leads to compression of the intestinal wall, pressure necrosis, intestinal perforation, fistula formation, and other gastrointestinal morbidities.<sup>2,4,7</sup> In 2006, the US Center for Disease Control reported 20 cases of multiple magnet ingestion that resulted in gastrointestinal complications.4 Fifteen of these patients developed bowel perforation and peritonitis, while three patients presented with volvulus; 1 of them, a 20-month-old boy, died as a result of bowel perforation and severe sepsis. The boy had ingested 9 building-toy magnets. Although infants and toddlers are more prone to ingest small objects, magnet ingestion is reported in children of older ages and also in adults. Reportedly. multiple magnet intake is more common in children with psychological conditions such as autism,

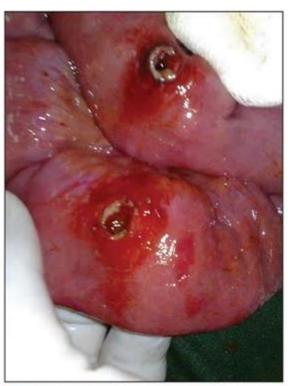


Figure 3. An intraoperative image indicates intestinal perforations caused by pressure necrosis of attached magnets.

أولا

# EXPERIMENTAL STUDIES

Clinical trials

د أسامة عرابي

# التجربة العشوائية المنضبطة RCT

## ما أهمية التجارب السريرية المعشاة؟

لقد أحدثت التجارب السريرية المعشاة تغييراً جذرياً في طريقة الحكم على ما إذا كانت المداخلات والعلاجات التي نقدمها لمرضانا نافعة أم ضارة. فلهذه التجارب شمولية وقوة تفسيرية لا تشكلان حجر الزاوية للطب المسند فحسب، بل إنهما تقدمان أيضاً البراهين اللازمة لإسناد كل من الصحة العامة، وإدارة المشافي، والإنفاق الصحي، والإستهلاك الصحي

تتم الدراسات السريرية على عدد معين من الأشخاص بعد موافقتهم خطيا ـ (العينة Sample) يتم انتقاء المناسبين منهم للدراسة واستبعاد غير المناسبين بشكل عشوائي (إعتيان عشوائي)

ويختلف عددهم حسب حجم الجمهرة أو المجتمع الذي ستجرى عليه الدراسة. يقوم الباحثون في هذا النوع من التجربة بتقسيم المشاركين عشوائياً (تخصيص عشوائي) بطرق مختلفة إلى مجموعتين،ويكون هذا التخصيص العشوائي مخفيا (إخفاء التخصيص) allocation concealment بحيث:

-لايعلم المريض في أي مجموعة تم فرزه (أحادية التعمية).

وقد لايعلم الباحث ذلك فتصبح التعمية ثنائية,وتصبح ثلاثية إذا ما أضيف لهما مُدخل البيانات,ورباعية إذا مازاد على ذلك عدم علم محلل البيانات.

ويقومون بتطبيق التداخل (علاج, لقاح, جراحة, تمارين, حمية...) على المجموعة الأولى ويطبقون تداخلا آخر (أو لاتداخل - غفل) على الثانية التي تأخذ اسم المجموعة الشاهد أو مجموعة المقارنة.

يتابع الباحثون المجوعتان بشكل متكافيء لفترة زمنية محددة مسبقا يجمعون في نهايتها النتائج outcomes التي حددناها مسبقا (تحسن تراجع شفاء وفاة ....) في كلا المجموعتين ويقومون بمقارنتها ثم تعميمها على الجمهرة.

يستفاد من مقارنة هذين المعدلين في تحديد ما إذا كان العلاج أفضل من عدم العلاج بالنسبة لمرض ما، ولكن لاتقتصر فوائد التجارب العشوائية على هذه النتيجة النوعية بل تتعداها لتقدم تقديرات كمية لدرجة أفضلية العلاج عن عدم العلاج.

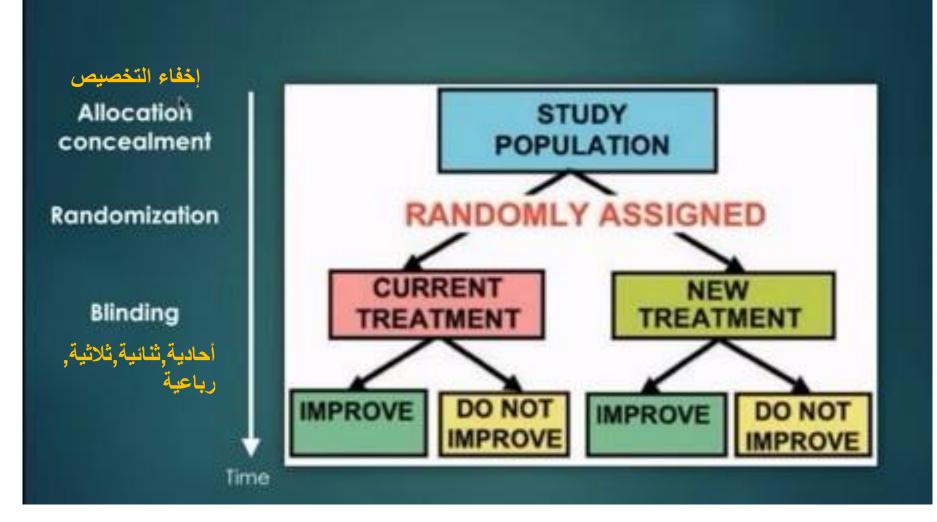
يتم تحديد حجم العينة التي نحتاجها عن طريق:

العودة للدراسات السابقة التي أجريت عن هذا الموضوع .

كلما كانت نسبة الانتشار أكبر كلما كان حجم العينة الذي نحتاجه أقل والعكس بالعكس

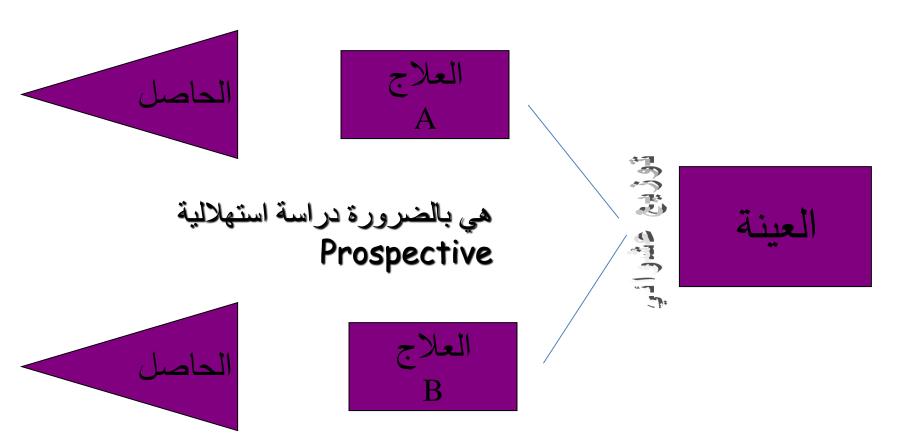
حيث يمكننا من توقع نسبة الإنتشار حساب حجم العينة وذلك باستخدام قوانين خاصة .

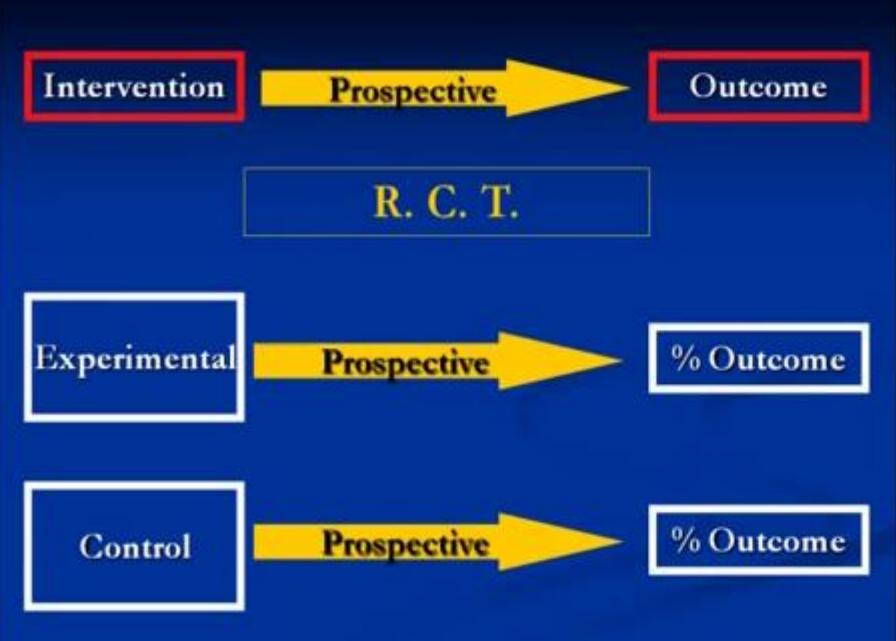
## Randomized Controlled Trials (RCTs)



د.أسامة عرابي

## التجارب السريرية المعشاة Randomized Clinical Trials





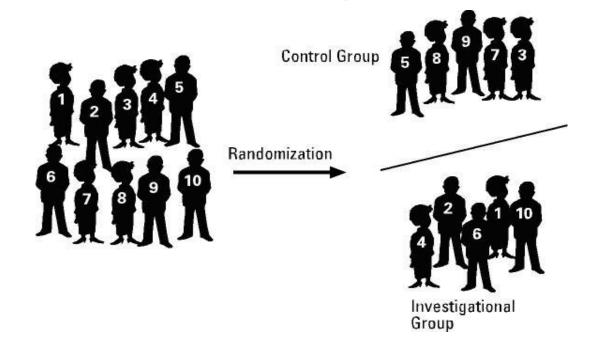
## **Methods Of Randomization**

- Tossing a coin
- Rolling a dice
- Random number tables
- Computer generated random numbers

طرق التقسيم أو التخصيص العشوائي عديدة, أكثرها استعمالا يتم عن طريق الحاسوب, بعد إعطاء رقم لكل مريض.

```
35368 65415 14425 97294 44734
```

# Randomized allocation التوزيع العشوائي الطهور في المجموعة التجريبية أو في لكل أفراد العينة نفس احتمال الظهور في المجموعة التجريبية أو في مجموعة المقارنة



## Why Randomisation?

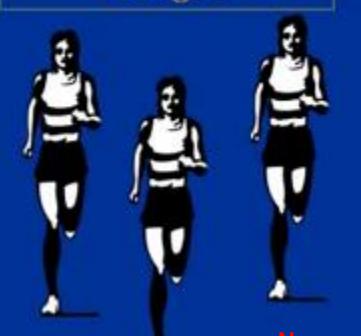
### Effect of 2 Fertility Drugs on infertile women with PCO

Group I

Drug A

Group II

Drug B

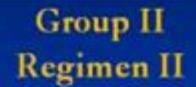




35% Pregnancy rate

### Effect of 2 HRT regimens on osteoporosis

Group I Regimen I











Non randomization

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EXTANGENCED DV 1813

OCTOBER 5, 2017

VOIL 377 WG 14

**RCT** 

Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease

### METHODS

In this double-blind trial, we randomly assigned 27,395 participants with stable atherosclerotic vascular disease to receive rivaroxaban (2.5 mg twice daily) plus aspirin (100 mg once daily), rivaroxaban (5 mg twice daily), or aspirin (100 mg once daily). The primary outcome was a composite of cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction. The study was stopped for superiority of the rivaroxaban-plus-aspirin group after a mean follow-up of 23 months.

تجربة عشوائية مزدوجة التعمية لمقارنة فعالية الأسبيرين مشركا مع Rivaroxaban.: الأسبيرين لوحده ,للوقاية من الوفيات القلبية والنشبة واحتشاء العضلة القلبية (Outcom). النتيجة كانت لصالح المشاركة.

### **Nicotine Gum for Pregnant Smokers**

A Randomized Controlled Trial

Cheryl Oncken, MD, MPH, Ellen Dornelas, PhD, John Greene, MD, Heather Sankey, MD, Allen Glasmann, MD, Richard Feinn, PhD, and Henry R. Kranzler, MD

OBJECTIVE: To estimate the safety and efficacy of treatment with 2-mg nicotine gum for smoking cessation during pregnancy.

METHODS: Pregnant women who smoked daily received individualized behavioral counseling and random assignment to a 6-week treatment with 2-mg nicotine gum or placebo followed by a 6-week taper period. Women who did not quit smoking were instructed to reduce the number of cigarettes smoked by substituting with gum. Measures of tobacco exposure were obtained throughout the study.

RESULTS: Participants in the nicotine (n=100) and placebo (n=94) groups were comparable in age, race/

From the Departments of Medicine and Obstetrics and Gynecology, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut; the Division of Preventive Cardiology and the Department of Obstetrics and Gynecology, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut; the Department of Obstetrics and Gynecology, Baystate Medical Center, Springfield, Massachusetts, and the Hospital of Central Connecticut, Southington, Connecticut; and the Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, Farmington, Connecticut, and University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut.

Supported by National Institutes of Health grants R01 DA15167, K24 AA13736, M01 RR006192, P50 DA013334, P50 AA015632. Nicotine gum was provided free of charge from Glaxo-Smith Kline (Philadelphia, PA). Presented in part at the Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence, San Juan, Puerto Rico, June 14–19, 2008.

Corresponding author: Cheryl Onchen, MD, MPH, (MC 3940), University of Connecticut School of Medicine, 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06030-3940; e-mail: onchen@nso2.uchc.edu.

#### Financial Disclosure:

Dr. Oncken has received consulting fees and honoraria from Pfizer (New York, NY) for advisory board meetings. She has received at no cost nicotine and/or placebo products from Glaxo-SmithKline (Philadelphia, PA) for smoking-cessation studies (ie, for pregnant women, postmenopausal women). She has received grant funding from Pfizer and from Nahi Biopharmaceuticals (Boca Raton, FL). Dr. Kranzler has received consulting fees from Ortho-McNeil Pharmaceuticals (Raritan, NJ), H. Lundbeck A/S (Copenhagen, Denmark), Forest Pharmaceuticals (St. Louis, MO), elbion NV (Leuxen, Belgium), and Alkermes, Inc. (Cambridge, MA). He has received research support from Ortho-McNeil Pharmaceuticals and Bristol-Myers Squibb Company (New York, NY), and honoraria from Forest Pharmaceuticals and Alkermes, Inc. The other authors have no botential conflicts of interest to disclose.

© 2008 by The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Lippincott Williams & Wilkins.

ISSN: 0029-7844/08

ethnicity, and smoking history. Biochemically validated smoking-cessation rates were not significantly higher with nicotine gum compared with placebo (after 6 weeks of treatment: 13% compared with 9.6%, P=.45; at 32-34 weeks of gestation: 18% compared with 14.9%, P=.56). Using a completer analysis, nicotine gum significantly reduced the number of cigarettes smoked per day (nicotine gum: -5.7 [standard deviation (SD)=6.0]; placebo: -3.5 [SD=5.7], P=.035), and cotinine concentration (nicotine gum: -249 ng/mL [SD=397]; placebo: -112 ng/mL [SD=333]; P=.04). Birth weights were significantly greater with nicotine gum compared with placebo (3,287 g [SD=566] and 2,950 g [SD=653], respectively, P<.001). Gestational age was also greater with nicotine-replacement therapy than with placebo (38.9 weeks [SD=1.7] and 38.0 weeks [SD=3.3], respectively; P=.014).

CONCLUSION: Although nicotine gum did not increase quit rates, use of nicotine gum increased birth weight and gestational age, two key parameters in predicting neonatal wellbeing.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: Clinicaltrials.gov, www. clinicaltrials.gov, NCT00115687

LEVEL OF EVIDENCE: 1

(Obstet Gynecol 2008;112:859-67)

Tobacco smoke contains more than 3,500 chemicals, including 100 carcinogens and mutagens, carbon monoxide, nicotine, and hydrogen cyanide, all of which can be very harmful to fetal development. Smoking doubles the risk of delivering a low birth weight (less than 2,500 g) or premature (less than 37 weeks of gestation) neonate and increases the risk of numerous adverse perinatal and neonatal outcomes. Yet you will be be be be be be be a particular have exponential increases in morbidity and mortality compared with newborns of normal weight. Smoking by pregnant women has been blamed for up to 12% of perinatal deaths and 10% of neonatal deaths in the United States.

**RCT** 

OBJECTIVE: To estimate the safety and efficacy of treatment with 2-mg nicotine gum for smoking cessationduring pregnancy

Design:Smoking pregnant.
women were randomle assinged
to 6 week treatmenr with 2mg
nicotine gum or placebo



تجربة عشوائية منضبطة لمعرفة فعالية وأمان علكة النيكوتين في إيقاف التدخين عند الحوامل.

النتيجة لم يكن فعالا بشكل جيد في إيقاف التدخين ولكنه زاد من عمر الحمل ووزن الولدان

RESULTS: Participants in the nicotine (n=100) and placebo (n=94) groups were comparable in age, race/ ethnicity, and smoking history. Biochemically validated smoking-cessation rates were not significantly higher with nicotine gum compared with placebo (after 6 weeks of treatment: 13% compared with 9.6%, P=.45; at 32-34 weeks of gestation: 18% compared with 14.9%, P=.56). Using a completer analysis, nicotine gum significantly reduced the number of cigarettes smoked per day (nicotine gum: -5.7 [standard deviation (SD)=6.0]; placebo: -3.5 [SD=5.7], P=.035), and cotinine concentration (nicotine gum: -249 ng/mL [SD=397]; placebo: -112 ng/mL [SD=333]; P=.04). Birth weights were significantly greater with nicotine gum compared with placebo (3,287) g [SD=566] and 2,950 g [SD=653], respectively, P < .001). Gestational age was also greater with nicotine-replacement therapy than with placebo (38.9 weeks [SD=1.7] and 38.0 weeks [SD=3.3], respectively; P=.014).

CONCLUSION: Although nicotine gum did not increase quit rates, use of nicotine gum increased birth weight and gestational age, two key parameters in predicting neonatal wellbeing.

مع بزوغ فجر الطب المسند,(Evidence based medicine(EBMأُ لزمت تلك الشركة قانونيا بإجراء تجربة عشوائية منضبطة(Randomised control trial (RCT)لإثبات أو نفي فعالية المعالجة الهرمونية المعيضة في علاج ترقق العظام. فاندفعت تلك الشركة "رغبا ورهبا" لإجراء تلك التجربة, رهبا من القانون ورغبا بدعم علاجاتها بمزيد من الأدلة وبالتالى مزيد من المبيعات. تمت التجربة على أكثر من 44000 إمرأة خضع نصفهن لعلاج بالهرمونات والنصف الآخر أعطين دواء غفلا ,placeboبدأت الدراسة عام 1997 وكان المدة المخطط لها ثماني سنوات,ولكنهم اضطروا لإيقافها بعد خمس سنوات وشهرين وذلك بسبب ظهور ضررها جيث تبين على العكس أنها تزيد من خطر الإصابة بالأمراض الإكليلية والنشبة الدماغية strokوسرطان الثدى...كما أن وقايتها من الإصابة بكسور عند المصابات بالهشاشة ثمنها باهظ فمقابل كل حالة وقاية من الكسر هناك 31 حالة أذى أو ضرر (الأمراض الإكليلية والنشبة الدماغية strokوسرطان الثدى...)أى أنه حتى نقى مريضة واحدة نؤذى 31 مريضة وبالتالي فإن خطر العلاج بالهرمونات المعيضة يفوق فائدتها 31 ضعفا. كانت نتيجة مفاجئة وضربة صاعقة لشركة ,wyeth وبالتالي تم استبعاد العلاج بالهرمونات المعيضة لمعالجة هشاشة العظام.

قد تكشف التجربة العشوائية عامل خطر ولكن بالصدفة ولايجوز إجراؤها بذلك الهدف. من مثالنا السابق: تجربة عشوائية كان هدفها إثبات فعالية الهرمونات المعيضة فاكتشفنا صدفة عامل خطر: نشبة....

Pu	- 1		-	-1
-	n	١л	0	~

Format: Abstract

Lancet. 2006 Sep 23;368(9541):1096-105.



Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial.

DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR.

### Erratum in

Lancet. 2006 Nov 18;368(9549):1770.

RCT الأننا تدخلنا بإعطاء دواء,أما لو: مجموعة تتناول من تلقاء نفسها وتابعناهم وقارنها مع مجموعة لاتتناول لأصبحت حشد

#### Abstract

**BACKGROUND:** Rosiglitazone is a thiazolidinedione that reduces insulin resistance and might preserve insulin secretion. The aim of this study was to assess prospectively the drug's ability to prevent type 2 diabetes in individuals at high risk of developing the condition.

METHODS: 5269 adults aged 30 years or more with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance, or both, and no previous cardiovascular disease were recruited from 191 sites in 21 countries and randomly assigned to receive rosiglitazone (8 mg daily; n=2365) or placebo (2634) and followed for a median of 3 years. The primary outcome was a composite of incident diabetes or death. Analyses were done by intention to treat. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00095654.

FINDINGS: At the end of study, 59 individuals had dropped out from the rosiglitazone group and 46 from the placebo group. 306 (11.6%) individuals given rosiglitazone and 686 (26.0%) given placebo developed the composite primary outcome (hazard ratio 0.40, 95% CI 0.35-0.46; p<0.0001); 1330 (50.5%) individuals in the rosiglitazone group and 798 (30.3%) in the placebo



## Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial.

DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR.

#### Erratum in

Lancet. 2006 Nov 18;368(9549):1770.

C:placebo

#### Abstract

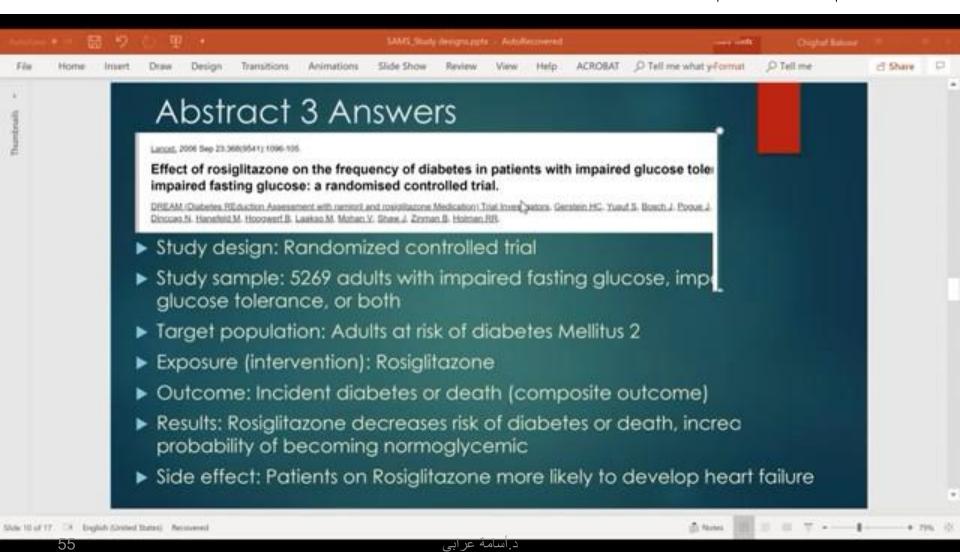
**BACKGROUND:** Rosiglitazone is a thiazolidinedione that reduces insulin resistance and might preserve insulin secretion. The aim of this study was to assess prospectively the drug's ability to prevent type 2 diabetes in individuals at high risk of developing the condition.

METHODS: 5269 adults aged 30 years or more with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance, or both, and no previous cardiovascular disease were recruited from 191 sites in 21 countries and randomly assigned to receive rosiglitazone (8 mg daily; n=2365) or placebo (2634) and followed for a median of 3 years. The primary outcome was a composite of incident diabetes or death. Analyses were done by intention to treat. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00095654.

FINDINGS: At the end of study, 59 individuals had dropped out from the rosiglitazone group and 46 from the placebo group. 306 (11.6%) individuals given rosiglitazone and 686 (26.0%) given placebo developed the composite primary outcome (hazard ratio 0.40, 95% CI 0.35-0.46; p<0.0001); 1330 (50.5%) individuals in the rosiglitazone group and 798 (30.3%) in the placebo group became normoglycaemic (1.71, 1.57-1.87; p<0.0001). Cardiovascular event rates were much the same in both groups, although 14 (0.5%) participants in the rosiglitazone group and two (0.1%) in the placebo group developed heart failure (p=0.01).

ثبتت فعالية rosiglitazone في ضبط سكر الدم ولكن لوحظ له تأثير جانبي خطير هو:قصور قلب فوفيات.

لذلك لم يعد يستخدم: كشفت هذه التجربة العشوائية المنضبطة عامل خطر



محاسن الدراسة العشوائية المنضبطة:قوية الدلالة,قليلة الإنحياز. مساوئها:مكلفة ماليا وزمنيا,إنسحاب البعض من التجربة بأسباب مختلفة (الإستنزاف او التآكل attrition) التعمية غير ممكنة في بعض الحالات:مقارنة تداخل جراحي بعلاج دوائي,الحاجة لإزالة التعمية عند حدوث تاثير جانبي خطير.

## فهم نتائج التجارب السريرية المعشاة

## فرضية العدم null hypothesis

نفترض أن الفرق الملاحظ بين المجوعتين (التجربة والشاهد) هو نتيجة الصدفة: أي لاعلاقة سببية بين العلاج والنتيجة, أوبعبارة أخرى:النتيجة ليست ناجمة عن التداخل:rosiglitazonel حبط سكر الدم لمعرفة صحة نتيجة تجربتنا (نفي نظرية العدم) أم خطئها (صحة نظرية العدم) نقوم بفحص أو تحليل إحصائي يقيس لنا مايدعى بالقيمة الإحتمالية probability value أو اختصارا pvalue وذلك بإحدى الطريقتين التاليتين:

-فحص عياري Parametric test (مثلاً: t-test )

-فحص غیر عیاري non parametric test (مثلاً: Wilkinson test)

وتتدرج قيمتها من 0 الى 1

فإذا كانت (p value) صغيرة جداً (أقل من 5%.) ، ترفض فرضية العدم وتعتبر نتيجة تجربتنا هامة احصائياً statistically significant وأن هناك علاقة سببية بين العلاج والنتيجة.

هذا الرقم دون p<0.05)0.05) هو القيمه المتعارف عليها علميا لنفي نظرية العدم و أن احتمال الحصول على هذه النتيجة بالصدفة اقل من 5%.

وسنستخدم مثالاً لشرحها: لنفترض أن بحثاً ما يقارن بين نوعين من الأدوية لتسكين الصداع، الدواء الأول نفترض أن اسمه Xوالدواء الثاني Y.

قام الباحث بتوظيف متطوعين لتجربة الدوائين، وقسمهم عشوائيا إلى مجموعتين: المجموعة الأولى وعددهم (15)، يقوم أفرادها باستخدام Xوالمجموعة الثانية وعددهم (15) يقوم أفرادها باستخدام ٧عند شعورهم بالصداع، ثم يقوم الباحث بعد فترة بقياس تأثير الدوائين في كل مجموعة. وعلى افتراض أن 13 من المجموعة الأولى تخلصوا من الصداع، بينما 3 فقط من المجموعة الثانية تخلصوا منه, فهناك فرق واضح بين الدوائين، فالذين تخلصوا من الصداع باستخدام Xأكثر من الذين تخلصوا من الصداع باستخدام Y.ولكن هل يعتبر هذا فرقاً معتبراً بين الدوائين بحيث يمكننا تعميم نتيجة البحث على جميع المصابين بالصداع (حتى المصابين الآخرين الذين لم يدخلوا في التجربة البحثية) أم لا، هنا یأتی دور P-value:

لا يمكننا الجزم بأفضلية Xوتعميم نتيجة البحث على جميع المرضى المصابين بالصداع إلا بعد حساب القيمة الإحتمالية. تم حسابها فكانت p=0.0001. وهذا يعني أن هناك فرقاً إحصائياً معتبراً بين الدوائين وتم نفي نظرية العدم وأن Xأفضل من Y.

أما لوكانت pأكبر من 0.05 فهذا يعني أن الفرق غير معتبر إحصائيا وأن الفرق أو نتيجة التجربة (أو المعلمة parameter الإحصائية) هي نتاج الصدفة وأن نظرية العدم صحيحة وبالتالي لا يمكن الجزم بأفضلية لاأو تعميم نتيجة البحث على جميع المصابين بالصداع ولا يمكننا وصف للعلاج الصداع

### مجال الثقة Confidence Interval

مجال عددي يحوي ضمنه نتيجة التجربة . كلما ضاق كلما ازداد القياس دقةً precision

## مجال الثقة

تحسب نتائج التجارب بطريقتين:

1. التقدير النقطي (رقم محدد):point estimate

مثال: نريد معرفة وسطي الطول عند طلاب كلية الطب,أخذنا عينة عشوائية من 50 طالبا,فكانت النتيجة 169سم,هذا الرقم هو تقدير نقطي,.

2. التقدير المجالي:interval estimateأو مجال الثقةconfidence interval

لايعبر التقدير النقطي عن القيمة الحقيقية لأنه سوف يتغير حين أخذ عينة أخرى,

لذلك من المفضل أن نضع مجالا رقميا يقع ضمنه التقدير النقطي .

فبالنسبة للتجربة السابقة يمكننا أن نضع المجال5,166,511.

ولكن هذا المجال لابد أن تصحبه نسبة مئوية تعبر عن مدى ثقتنا به ويدعى مستوى أودرجة الثقة

سنفترض أنك كباحث أردت أن تعرف متوسط وزن الطلبة في إحدى الجامعات ، وحيث أنك لن تقوم بقياس وزن كل الطلبة ، فقد قمت بأخذ عينة عشوائية مكونة من 50 طالب وقمت بقياس وزنهم وحساب المتوسط الحسابي mean ولنفترض أن الرقم الذى حصلت عليه هو 70 كغ، وهو معبر بشكل أو بآخر عن وزن طلاب هذه الجامعة ولكن ..

لو افترضنا أننا قمنا بقياس فعلي لوزن كل طالب من طلاب الجامعة فهل سنحصل على نفس النتيجة؟ ربما نعم ، وغالبا لا ..

كذلك لو افترضنا أننا أخذنا عينة أخرى فقد نحصل على نفس النتيجة وقد لا نحصل عليها ..

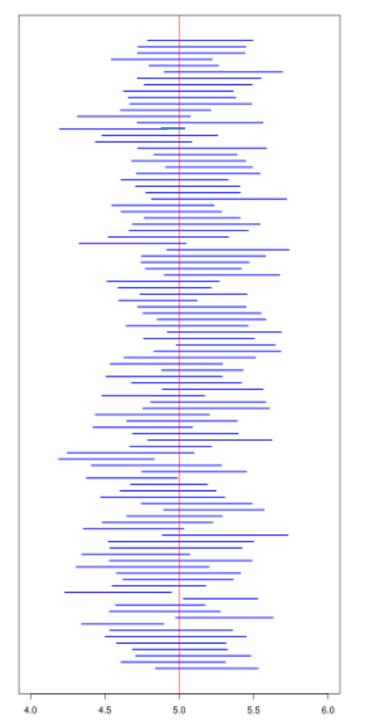
إذن قيامنا بأخذ عينة، وحساب المتوسط الحسابي لايدل على أننا واثقون تماما من أن هذا الرقم يعبر عن كل الطلبة.. ما رأيك لو أخذنا بدلا من هذا الرقم الوحيد مجالا من الأرقام له حد أكبر وحد أدنى ، ونقول أننا واثقون إلى درجة معينة من أن المتوسط الحسابي لكل الطلبة يقع بين هذين الرقمين ، وليكن مثلا 65 و 75 كغ.

ربما يكون التعبير عن وزن الطلبة بهذه الطريقة أكثر إفهاما للقارىء .. وهذا المجال هو ما نسميه مجال الثقة Confidence Interval(CI)

ولكن هذا المجال لايمكننا ذكره بشكل مجرد فلابد أن تصحبه نسبة مئوية تعبر عن درجة ثقتنا به ويدعى مستوى أودرجة الثقة ,فهناك ثقة بنسبة90%أو 95%(وهو الأكثر استخداما)أو 99%,

فنقول:90% CI, 99% CI

فمثلا CI %95 تعني أننا لو كررنا التجربة 100مرة فإن مجال الثقة لـ95 تجربة سوف يحوي متوسط وزن طلبة الجامعة الذي ظهر في تجربتنا(70كغ), و مجال الثقة لـ5 تجارب اليحويها.



مجال ثقة للمتوسط الحسابي لمجتمع إحصائي، هذه المجالات محسوبة من 100 عينة عشوائية. أيضا كل من هذه المجالات محسوب بمستوى ثقة قدره 95%. فقط 95 من هذه المجالات يحتوي على القيمة الحقيقية للمتوسط الحسابي للمجتمع  $\mu=1$ , بينما 5 مجالات لا تحتوي على القيمة الحقيقية!

يتأثر مجال الثقة بعوامل عدة منها: 1. حجم العينة فكلما كبرت العينة ضاق المجال (وبالتالي نتيجة تجربتنا أدق). 2. درجة الثقة:فإذا أردنا درجة ثقة أكبر (99%مثلا)فسيصبح مجال الثقة أوسع. و على العكس إذا أردنا مستوى ثقة أصغر (90%)فسيكون مجال الثقة أضيق.كما في المثال التالي:

```
    لدراسة معدل التدخين أخذنا عينة تمثيلية بحجم 40 وكان عدد المدخنين فيها 15.

■ نسبة المدخنين في العينة 0.375 = P = 15/40 = 0.375 أي أن التقدير النقطي لوسطى عدد الطلب
                                                      المدخنين في الجامعة هو 37.5%.
           الإنحراف المعيارى

    المجال التقديري بنسبة 95% هو :

    0. 375 ± 1.96 *Sqr [ 0.375 * 0.625 / 40 ]

· 0.375 ± 0.150

    هذا يعني أن مجال الثقة بنسبة %95 هو [22.5 - 52.5]

    إذا حدينا مجال الثقة بنسبة 99% يكون المجال هو [57.2 - 17.8] ومعدل التدخين يكون ضمن

 المجال السابق باحتمال 99% (احتمال خطأ 1%) . لأن الإنحراف المعياري سيتغير ويصبح2,58
```

يفضل ألا يتضمن مجال الثقة الرقم 1 لأسباب سنذكرها فيما بعد

Review: Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia Comparison: 1 CLOZAPINE versus TYPICAL ANTIPSYCHOTICS - OVERALL Outcome: 2 Global impression: 1. Not clinically improved

Study or subgroup	Clozapine n/N	Typical drugs n/N	Risk Ratio M - H, Fixed, 95% CI	Weight	Risk Ratio M - H, Fixed, 95% CI
1 short term Buchanan 1994 (H)	12/21	19/20		5.3 %	0.60 [ 0.41, 0.88 ]
Chiu 1976 (CPZ)	19/33	20/31		5.6 %	0.89 [0.60, 1.32]
Ciurezu 1976 (H)	4/20	7/20		1.9 %	0.57 [0.20, 1.65]
Erlandsen 1977 (H)	9/19	18/21		4.7 %	0.55 [ 0.33, 0.92 ]
Fischer-C 1974 (CPZ)	34/110	51/113		13.7 %	0.68 [ 0.48, 0.97 ]
Fischer-C 1976 a (Clopen)	23/38	27/36		7.6 %	0.81 [0.59, 1.11]
Hong 1997 (CPZ)	15/21	19/19		5.6 %	0.72 [ 0.55, 0.96 ]
Honigfeld 1984 (H)	27/39	36/40	-	9.7 %	0.77 [0.61, 0.97]
Huang 2001 (CPZ)	17/30	14/30	<del></del>	3.8 %	1.21 [0.74, 1.99]
Itoh 1974 (H)	4/47	8/41		2.3 %	0.44 [ 0.14, 1.34 ]
Kane 1988 (CPZ)	88/126	137/142	<u></u>	35.2 %	0.72 [0.64, 0.82]
Kumra 1994 (H)	3/10	4/11		1.0 %	0.83 [ 0.24, 2.82 ]
Leon 1974 (CPZ)	2/25	10/25		2.7 %	0.20 [ 0.05, 0.82 ]
Shopsin 1978 (CPZ)	3/16	3/15		0.8 %	0.94 [ 0.22, 3.94 ]
Subtotal (95% CI) Total events: 260 (Clozapine), Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 12.46, d Test for overall effect: Z = 6.80	M = 13 (P = 0.49)	564 ags) ); P =0.0%	•	100.0 %	0.72 [ 0.66, 0.79 ]

Buchanan 1994 (H) 12/21 19/20 عجال الثقة

Effect Size = [Mean of experimental group] - [Mean of control group]

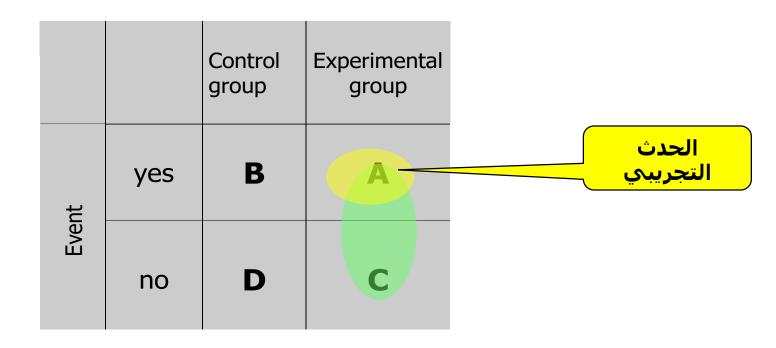
#### % of control group Relative size Effect size below the mean of experimental group 0.0 50% Small 0.2 58% Medium 0.5 69% 0.8 79% Large 1.4 92%

**Standard Deviation** 

د أسامة عرابي

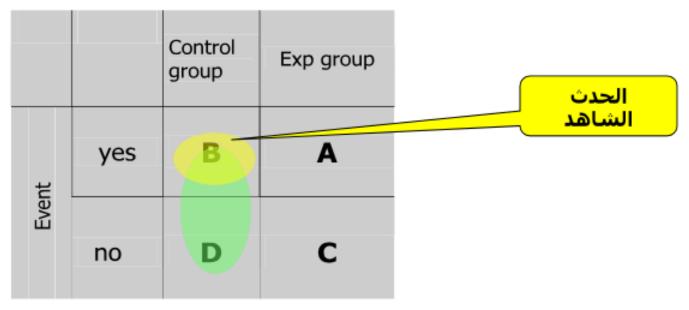
# مقاييس فعالية التداخلات الصحية

risk ratio إنقاص الخطر النسبي relative risk reduction إنقاص الخطر النسبي odds ratio نسبة الأرجحية odds ratio الأرجحية absolute risk reduction إنقاص الخطر المطلق number needed to treat



معدل الحدث(او النتيجة أو المرض) التجريبي Experimental Event Rate

EER=A/(A+C)



معدل الحدث الشاهد (الخطر المطلق) Control Event Rate

$$CER = B / (B+D)$$

د أسامة عرابي

## الخطر النسبي (او نسبة الخطر Risk Ratio)

نسبة الخطرين المطلقين لبعضهما نسبة معدل الحدثين لبعضهما

 $EER[A\setminus(A+C)]\setminus CER[B/(B+D)]$ 

#### □ RR<1:

بالتالي يكون البسط أقل من المقام أي أن الوقوع عند المعرضين أقل من الوقوع عند غير المعرضين, لذلك يكون العامل المدروس هو عامل وقاية.

#### □ RR=1:

بالتالي يكون البسط يساوي المقام أي أن الوقوع عند المعرضين يساوي الوقوع عند غير المعرضين, لذلك يكون العامل المدروس عديم التأثير.

#### □ RR>1.

بالتالي يكون البسط أكبر من المقام أي أن الوقوع عند المعرضين أكبر من الوقوع عند غير المعرضين, لذلك يكون العامل المدروس هو عامل خطر.

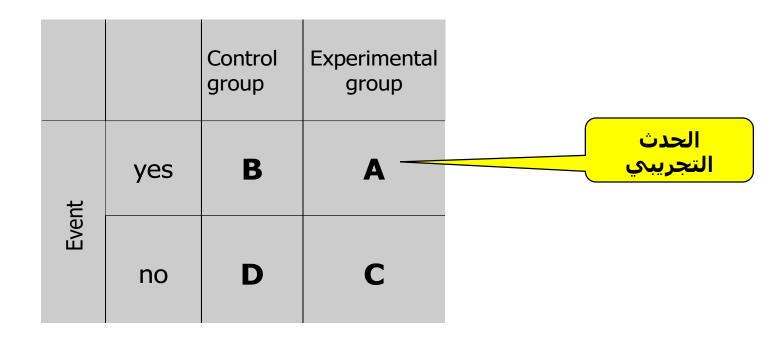
□ لنفرض أن , RR=3فهذا يدل على أن الوقوع عند المعرضين أكثر بثلاث مرات من الوقوع عند غير المعرضين.

□ أما إذا كان , RR=0.3فهذا يدل (على العكس)على أن الوقوع عند غير المعرضين أكثر بثلاث مرات من الوقوععند المعرضين.

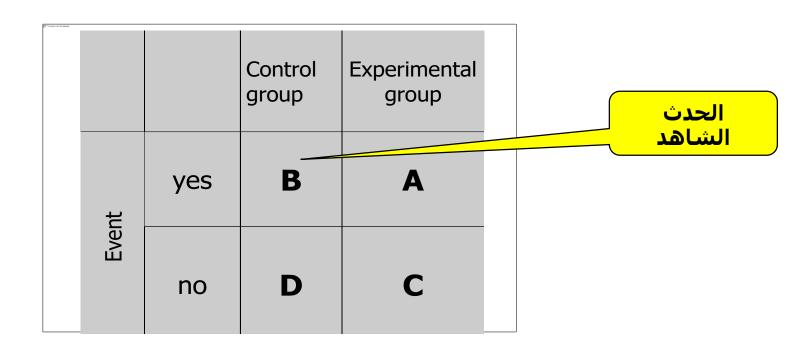
إذا كان لدينا تجربتين كلاهما RR=3, لكن مجال الثقة للأولى: 95% 0,8 6-0.8 وللثانية :2-4.

في مناقشة المجالين السابقين نجد أن المجال الأول يحوي القيمة "1" وهذه القيمة لا يفضل أن تكون في مجال الثقة لأن RR=1تعني أن التداخل من عدمه سيّان وبالتالي لا نحصل على نتيجة من الدراسة, لذلك نتبعد عن هذا المجال.

أما المجال الثاني فهو أضيق وحديه بعيدين عن الواحد فهو أكثر دقة وأفضل. إذاً على الرغم من وجود قيمة RRضمن المجالين, إلا أنّ المجال الثاني أفضل لأنه لا يحوي الرقم 1.



أرجحية الحدث التجريبي Experimental Event Odds



أرجحية الحدث الشاهد Control Event Odds

The second section of the section of the second section of the section of the second section of the section of the second section of the section of th			Control group	Experimental group	
	nt	yes	В	A	
	Event	no	D	С	

Odds Ratio نسبة الأرجحية OR = EEO / CEO OR= (A/C)/(B/D)= AD/BC الأرجحينين البعضهما 185 سُخصاً استخدموا الهاتف خلال القيادة، ووقعت لهم حوادت (a)

23 سَخصاً استخدموا الهاتف خلال القيادة، ولم تقع لهم حوادت (b)

96 شخصاً لم يستخدموا الهاتف خلال القيادة، ووقعت لهم حوادت (c)

196 شخصاً لم يستخدموا الهاتف خلال القيادة، ولم تقع لهم حوادت (d)

بتعويض a و b و b بالأرقام من هذا المثال، نحصل على التَّالي:

بجة	النتي		
-	+		
23	185	+	المؤثِّ
196	96	-	الموتر

وباستخدام المعادلة التي ذكرناها أنفأ، وتعويض الأرقام فيها، نحصل على Odds ratio:

OR = ad/bc

OR = 185×196/23×96

OR = 16.42

د اسامه عرابی

#### مثال:

لنفترض أننا أردنا معرفة ما إذا كان استخدام الهاتف أثناء قيادة السيارة، عامل خطر في وقوع حوادث السيارات، وبأخذ عينة من الناس مكونة من 500 سائق سيارة، ومتابعتهم لمعرفة هل استخدموا الهاتف أثناء القيادة، وهل وقعت لهم حوادث أم لا. وبعد ذلك، قمنا بجمع البيانات، وحصلنا على التالي:

أي أن استعمال الهاتف يسبب حوادث أكثر ب16مرة

### ينطبق على نسبة الأرجدية ماذكر سابقا عن الخطر النسبي:

#### □ OR<1: بالتالى يكون البسط أقل من المقام أي أن الوقوع عند المعرضين أقل من الوقوع عند غير المعرضين. لذلك يكون العامل المدروس هو عامل وقاية. □ OR=1 : بالتالي يكون البسط يساوي المقام أي أن الوقوع عند المعرضين يساوي الوقوع عند غير المعرضين. لذلك يكون العامل المدروس عديم التأثير. □ OR>1. بالتالي يكون البسط أكبر من المقام أي أن الوقوع عند المعرضين أكبر من الوقوع عند غير المعرضين. لذلك يكون العامل المدروس هو عامل خطر. □ لنفرض أن , R=3 فهذا يدل على أن الوقوع عند المعرضين أكثر بثلاث مرات من الوقوع عند غير المعرضين. □ أما إذا كان , RR=0.3 فهذا يدل على أن الوقوع عند غير المعرضين أكثر بثلاث مرات من الوقوع عند المعرضين.

- -الخطر النسبي Relative Risk (او نسبة الخطر Risk Ratio) نسبة معدل الحدثين(نسبة الخطرين المطلقين)RR= EER / CER
  - -انقاص الخطر النسبي Relative risk reduction

**RRR**=(1-RR)%

-انقاص الخطر المطلق :Absolute Risk Reduction (فرق الخطر risk difference) فرق الخطر المطلق absolute risk difference)

هوالفرق بين معدل الحدثينARR= CER - EER

-العدد اللازم للعلاج: Number Needed to Treat

NNT= 1 / ARR: مقلوب إنقاص الخطر المطلق

فهم نتائج التجارب السريرية المعشاة:

ولتوضيح ذلك سنأخذ مثالاً من مراجعة منهجية لفعالية المعالجة بالأدوية الخافضة للتوتر الشرياني في الوقاية من حدوث النشبة الدماغية عند المرضى المصابين بفرط توتر شرياني متوسط أو شديد . استمرت الدراسة خمس سنوات و شملت 30000 مريض عولج نصفهم بأدوية خافضة للضغط، وأعطى النصف الآخر الغفل .

لوحظ خلال هذه الفترة حدوث حوالي 1800 نشبة دماغيه في 15000 مريض معالجين بأدوية خافضة للضغط

بينما حدثت النشبة الدماغية عند 3000 مريض من أصل 15000 مريض معالجين بالغفل

هذا الفرق بين مجموعتي المرضى في حدوث النشبة الدماغية هام إحصائياً.

لملاحظة هذا الفرق فائدتان:

الأولى: هي الحصول على جواب نوعي بأن المعالجة بالأدوية الخافضة للضغط أفضل من عدم المعالجة في المرضى المصابين بفرط التوتر الشرياني المتوسط أو الشديد.

الثانية: هي في استخدام الفرق الملاحظ كمقياس كمي لدرجة أفضلية العلاج عن عدم العلاج، إذ يمكن بحسابات بسيطة قلب هذا الفارق إلى أحد مقاييس الفعالية المتوفرة والتي تتضمن:

نسبة الخطر risk ratio أو الخطر النسبي:

هي نسبة حدوث المرض في المجموعة المعالجة (الخطر المطلق للمجموعة التجريبية) إلى نسبة حدوثه في المجموعة غير المعالجة (الخطر المطلق لمجموعة المقارنة). ففي المثال المذكور أعلاه، يبلغ احتمال حدوث النشبة رغم المداواة الخافضة للضغط (1800÷ 15000 = 1.0) معدل الحدث التجريبي امعدل الحدث الشاهد, نسبة الخطرين المطلقين لبعضهما.

ويبلغ هذا الإحتمال بدون المعالجة الخافضة للضغط (3000÷15000 =0.20) وبذلك فإن نسبة الخطر هي (0.12÷0.12).

إنقاص الخطر النسبي relative risk reduction

هو المصطلح الأكثر استخداماً ويحسب من طرح نسبة الخطر من 1 وتحويلها إلى نسبة مئوية المعالجة الخافضة للضغط مئوية (1-0.6)×100= 40%. أي أن المعالجة الخافضة للضغط تنقص احتمال الإصابة بالنشبة الدماغية بحوالي 40%

نسبة الأرجحية odds ratio

هي مقياس آخر للفعالية، ربما كان أكثر فائدةً من الخطر النسبي، ويحسب بقسمة أرجحية حدوث النشبة مع المعالجة (وهي 1800÷ 13200 = 0.14) على الأرجحية بدون معالجة (وهي 12000÷ 0.25 إ). أي أن نسبة الأرجحية هي (0.14÷0.25) = 0.56 ). أرجحية المتاهد = 0.56 ). أرجحية المتاهد

إنقاص الخطر المطلق absolute risk reduction

هو طريقة أخرى للتعبير عن مقدار أفضلية خافضات الضغط الشرياني، وهو الفرق الحسابي بين احتمال حدوث النشبة مع المعالجة (0.12) واحتمال حدوثها بدون معالجة (0.20). أي أن إنقاص الخطر المطلق = (0.20-0.12).

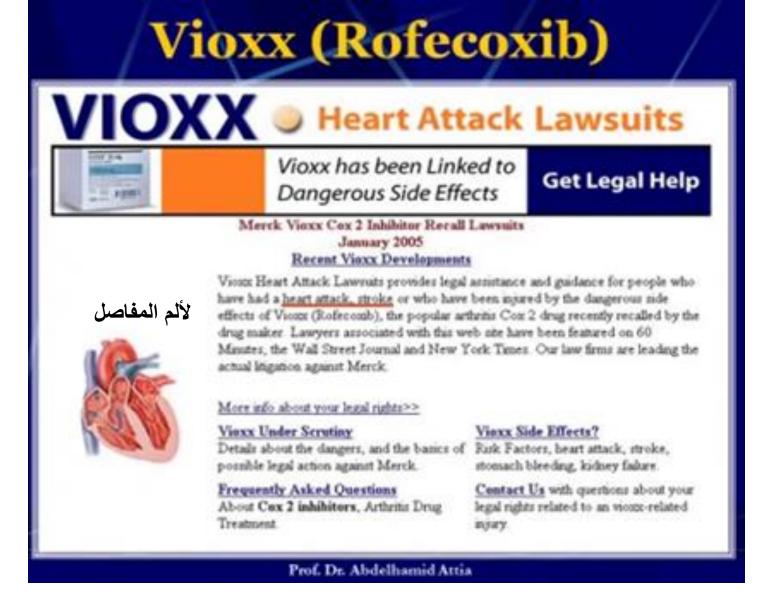
number needed to treat (NNT) العدد الواجب علاجه

هو عدد المرضى الواجب علاجه للوقاية من إصابة واحدة، وكلما صغر هذا الرقم دل على فعالية أكثر للعلاج, وهو مقلوب إنقاص الخطر المطلق. ففي المثال أعلاه، يبلغ العدد الواجب علاجه (1÷ 0.08 = 13)، أي لتجنب حدوث نشبة دماغية واحدة يجب معالجة 13 مريض بالأدوية الخافضة للضغط لمدة خمس سنوات كلما قل كان الدواء أكثر فعالية.

" العدد المترتب إيذاؤه":Number needed to harm NNH

تبدوهذه العبارة منطقية في دراسات الأذى أو التعرض (حشد)كما سيمر معنا حيث تعني عدد المرضى الواجب تعرضهم لعامل الخطر حتى يصاب واحد منهم بالمرض,ولكنها هنا RCTبالحقيقة تشير لدرجة التأثير الجانبي للعلاج فإذا كان الرقم صغيرا نستبعد العلاج أو حتى نسحبه من الأسواق حتى ولوكان العدد الواجب علاجه جيدا (قليل),ويتم حسابه بنفس طريقة حساب العدد الواجب علاجه,أي بتقسيم 1 على زيادة الخطر المطلق,وكلما زاد هذا الرقم دل على سلامة أكثر للعلاج (أو ضرر أقل بالتعرض لعامل الخطر كما سيمر معنا في دراسة الحشد).

هل نستنج من ذلك أنه من المفضل استعمال العلاج الأصغر NNT والأكبر NNH؟ الجواب ليس دائما نعم, بل يعتمد قرارنا على الموازنة بين فوائد العلاج ومضاره كما في المثال التالي:



تم سحبه لما أحدث من نوبات قلبية ونشبات دماغية,وهي تأثيرات جانبية خطيرة لاتبرر الفائدة NNT 2.2, NNH 333:Good: منه (تسكين ألم المفاصل), بالرغم من جودة

تطبيقات العدد الواجب علاجه

لحساب "العدد الواجب علاجه" فائدة سريرية كبرى يمكن توضيحها بالمثال التالي:

في المرضى المصابين بارتفاع توتر شرياني طفيف:

تحدث النشبة في 135 من أصل 15000 (أي 0.009) خلال خمس سنوات عند إعطاء الأدوية الخافضة للضغط.

وتحدث النشبة عند 225 من أصل 15000 (أي 0.015) خلال نفس الفترة عند عدم إعطاء أدوية خافضة للضغط.

يبلغ العدد الواجب علاجه هنا 1÷( 0.015 – 0.009)= 167. أي أنه يجب علاج 167 مريض مصاب بفرط توتر شرياني خفيف لفترة خمس سنوات بالأدوية الخافضة للضغط بقصد منع حدوث نشبة دماغية واحدة.

يبلغ هذا الرقم أكثر من عشرة أضعاف الرقم الواجب علاجه في فرط التوتر الشرياني المتوسط أو الشديد. وفي ذلك ما قد يؤثر على اتخاذ القرار السريري بوصف الأدوية الخافضة للضغط

ولكن يجب التنبه إلى أن هذا القرار قد يتأثر بطريقة تقديم المعلومات الكمية عن حجم فائدة المعالجة.

فلو حسبنا إنقاص الخطر النسبي لمعالجة فرط التوتر الشرياني الخفيف:

[1000×(1-0.009/0.015) = 40%] لكانت النتيجة مساوية لإنقاص الخطر النسبي بمعالجة حالات فرط التوتر الشرياني المتوسط والشديد (وهي 40% كما ورد أعلاه).

ينشأ هذا التناقض من عدم احتواء "إنقاص الخطر النسبي" على أي معلومات عن قابلية إصابة المرضى بالحدث المرغوب الوقاية منه، بينما تكون هذه المعلومات متضمنة في "العدد الواجب علاجه".

لذلك فقد يبقى "إنقاص الخطر النسبي" مرتفعاً (مما يجعل المعالجة تبدو أكثر جاذبية) حتى عندما تكون الوقاية من الإصابة منخفضة (كما تنعكس بارتفاع العدد الواجب علاجه). وكنتيجة فإن الإكتفاء بقياس فعالية علاج ما بمعيار "إنقاص الخطر النسبي" قد يؤدي إلى المبالغة في الحماس لمعالجة مرضى إحتمال تعرضهم للإصابة بدون علاج منخفض أصلاً. يصبح هذا التناقض مشكلة للطبيب العادي الذي يحاول استقراء نتائج التجارب السريرية وتطبيقها على مرضاه اليوميين. إذ يغلب أن يكون مرضى التجارب السريرية "أشد مرضاً" من المرضى اليوميين. وتبدي دراسات عديدة أن القرار العلاجي المبني على "العدد الواجب علاجه" أكثر منطقية من القرار المبنى على "إنقاص الخطر النسبى."

بذلك فإنه عند قراءة مراجعة منهجية، أو مقال عن نتائج تجربة سريرية، يجب الإنتباه إلى مقاييس الفعالية المستخدمة. بل يجب الذهاب أبعد من ذلك، إذ أن المقال المثالي يجب أن يتضمن أيضاً مقاييس للأضرار المرافقة للمعالجة، ولرأي المريض بنوعية حياته مع المعالجة وبدونها، ولتكاليف كافة الخيارات العلاجية الممكنة

# معدل المخاطر Hazard rateونسبة المخاطر Hazard ratioونسبة علاقة قريبان من الخطر المطلق والخطر النسبي relative riskولكن لهما علاقة بالزمن أو التوقيتtime to event analysis

- معدل المخاطر: هي معدل الأحداث الآنية ، و هو ما يعني احتمال تعرض الفرد لحدث (مثل الوفاة , الانتكاس الشفاء ...) في لحظة معينة من الزمن بعد بدء التجربة في كل من مجموعتي التجربة (العلاجية والشاهد) ، على افتراض أن هذا الفرد قد نجا قبل هذه اللحظة دون التعرض لأي حدث .
  - ومن نسبة معدل المخاطر في المجموعة العلاجية إلى معدل المخاطر في الشاهد نحصل على:
  - نسبة المخاطر Hazard ratio: تصف الخطر النسبي للنتائج (شفاء, وفاة ...) في وقت معين أو لحظة معينة ,و هكذا ففي تجربة سريرية حين يكون الشفاء هو النتيجة (outcom)فإن HRتشير إلى نسبة شفاء المرضى في الأشخاص المعالجين مقابل مجموعة الشاهد في أي وقت معين
    - الخطر المطلق والخطر النسبي relative risk التجربة بينما هنا نقيسهما في أوقات معينة (كل أسبوع مثلا أو كل شهر أو كل سنة ...) خلال التجربة .
      - مثال:إذا كان 0.5 HR ، فإن خطر الوفاة في مجموعة واحدة هو نصف خطر الموت في المجموعة الأخرى.

يمكننا توضيح هذا المفهوم بمثال افتراضي لـ RCT تم فيها مقارنة نسبة الوفيات (outcom)بين مجموعتي العلاج والشاهد (كما في الجدول):

خلال الأسبوع الأول: بلغ عدد الوفيات في مجموعة الشاهد 4 من أصل 100و في المجموعة المعالجة 3 من أصل 100 في المجموعة المعالجة 3 من أصل 100,أي أن نسبة أو معدل الوفيات (وهي هنا تعني معدل المخاطر ( Hazard rate في مجموعة المعالجة (0.03)

في الأسبوع الثاني: كان معدل الوفيات 0.08 مقابل 0.06.

في الأسبوع الثالث والأخير كان معدل الوفيات 0.010 مقابل 0.014

تم حساب نسبة المخاطر Hazard ratio HR للمعالجة على معدل وفاة المرضى في المجموعة المعالجة على معدل وفاة المرضى في مجموعة الشاهد, فكانت على التوالي: 0.75, 0.74, 0.75 و0.75 للمعالجة على معدل وفاة المرضى في مجموعة الشاهد, فكانت على التوالي المخاطر المخاطر المخاطر المخاطر المخاطر Hazar ratio ثلاحظ أنه على الرغم من تغير معدل المخاطر بمرور الوقت، فإن نسبة المخاطر المعالجات تقريبًا (0.75) لكل أسبوع بحيث يمكننا القول أن HR لهذه التجربة بأكملها هي: 0.75 أي أنه خلال أي فترة زمنية يموت 75 من المعالجين و 100 من غير المعالجين.

وبالتالي HRرقم ثابت رغم تقلب Hazard rateبين فترة زمنية وأخرى,وهذه فائدة HRحيث يفيدنا حين تكون النتيجة ((Outcom)غير ثابتة بين وقت وآخر خلال سير التجربة.

وفي تجارب RCT العُلاجية التي تقارن بين فعالية دوائين يمكننا HRمن معرفة أي الدوائين أسرع في إحداث الشفاء.

TABLE 1. Concept of Calculating of a Hazard Ratio				TIIX		
Time Period	Treatment Arm		No. Died During Time Period (A)	No. Patients Dropped Out During Time Period <sup>b</sup>	Rate of Patients Dying <sup>c</sup> (Calculated as A/B)	Proportion of the Rate of Patients Dying in Experimental Arm Compared with Control Arm
First week	Experimental	100	3	0	0.03	0.75
	Control	100	4	0	0.04	
Second week	Experimental	97	6	3	0.06	0.74
	Control	96	8	1	0.08	
Third week	Experimental	88	9	1	0.10	0.74
	Control	87	12	2	0.14	

HR

To precisely calculate the hazard ratio, the Cox proportional hazards model must be used, which accounts for the censoring times.

<sup>&</sup>quot;Patients who are alive and still in the study at the start of the time period.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Censored patients.

<sup>&</sup>quot;Hazard rate for the time period (results shown are rounded to 2 decimal places).

<sup>&</sup>quot;Hazard ratio (E vs C) for the time period. Please note that results shown are rounded to 2 decimal places, but the calculations used the raw numbers from the previous column (°) and therefore give different results than if the rounded numbers were used (eg. 0.06/0.08 = 0.75).

## Spironolactone in CHF

NEJM 1999; 341: 709

- الجمهرة Populationمرضى قصور القلب درجة رابعة
  - VEF <30% ·class IV −الطبيعي58%
    - التداخل Intervention
    - spironolacton 25-50 mg/d -
      - Placebo C –
  - randomization, blinding, ITT analysis -
    - الحاصل أو النتيجة: Outcome
    - معدل الوفاة خلال سنتين: 35% مقابل 46%

#### درجات قصور القلب

قصور القلب المتقدم	قصور القلب المتوسط	قصور القلب الابتدائي
كسر قذفي <30%	كسر قذفي 30-45%	الكسر القذقي 45-55%

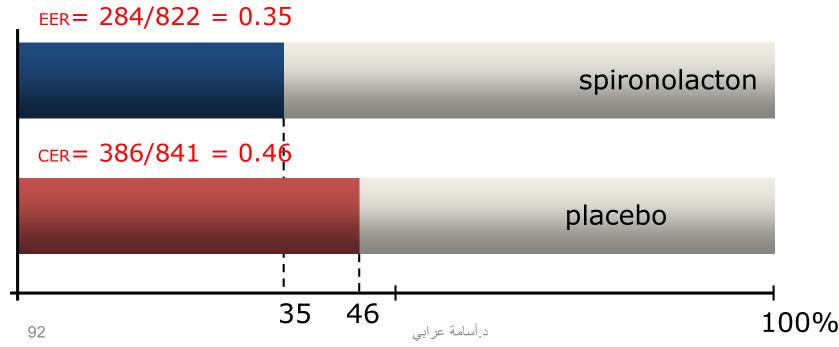
# الأهمية السريرية Clinical significance الأهمية السريرية 2 x 2 table

#### outcome

	cont	exp
yes	C	Α
No	D	В

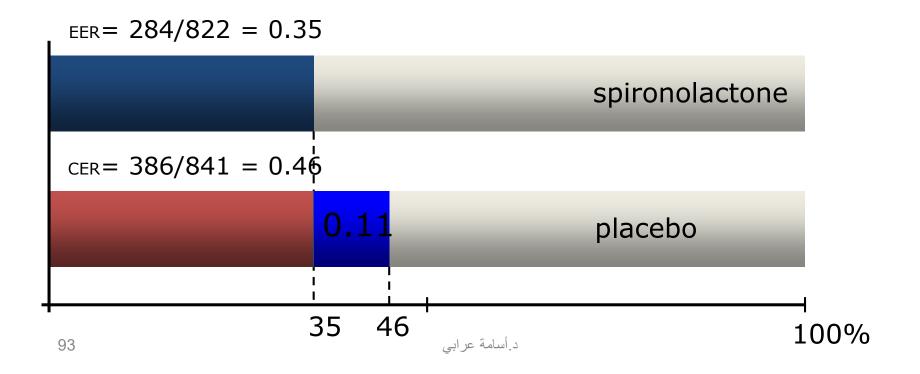
NEJM 1999; 341: 709

	Cont	Exp	
	841	822	
yes	386	284	
No	455	538	



NEJM 1999; 341: 709

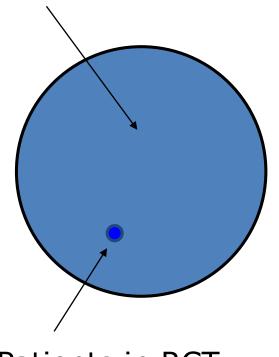
• إنقاص الخطر المطلق ARR 11%



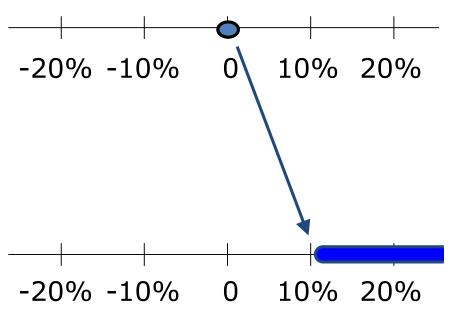
# الأهمية الإحصائية

### STATISTICAL SIGNIFICANCE

all patients with severe CHF



Patients in RCT



p <0,001

#### STSTISTICAL SIGNIFICANCE الاهمية الاحصائية SPIRONOLACTONE IN CHD(RALES) NEJM 1999;341:709

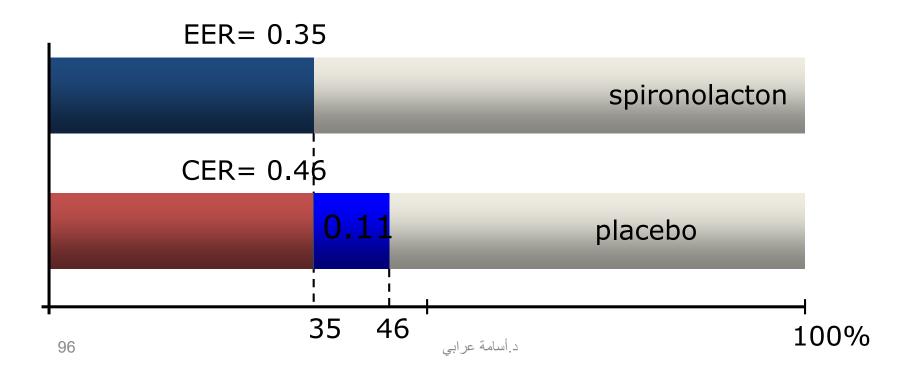
- معدل الوفاة خلال سنتين: 35% مقابل 46%
  - الفرق 11% (إنقاص الخطر المطلق)

p < 0,001

احتمال حصول فرق 11% أو أكثر بالصدفة هو أقل من 0,001(نفي نظرية العدم)

NEJM 1999; 341: 709

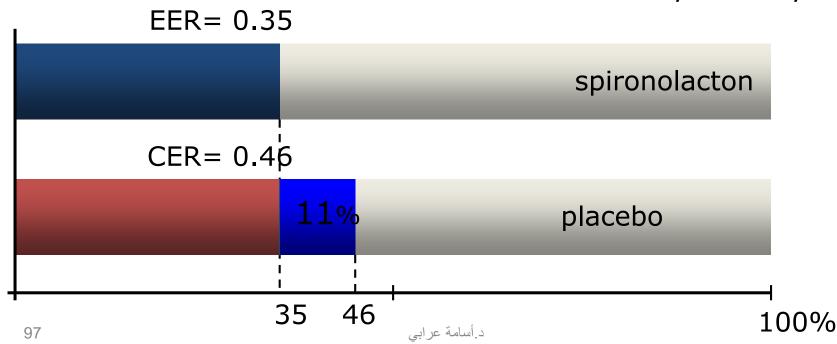
• إنقاص الخطر المطلق Absolute Risk Reduction . • ARR = CER – EER = 0.46 – 0.35 = 0.11



NEJM 1999; 341: 709

- هناك 11 وفاة أقل عند معالجة 100 مريض (ARR 11%)
  - كم مريض يجب أن نعالج لتجنب وفاة واحدة؟
  - العدد اللازم للعلاج Number Needed to Treat

$$NNT = 1/ARR = 1 / 0.11 = 9$$

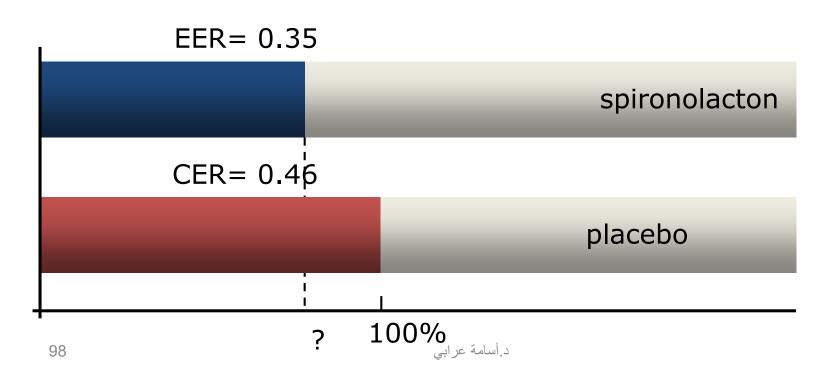


NEJM 1999; 341: 709

• الخطر النسبي Relative Risk : نسبة الخطر المتبقي بعد العلاج.

76)RR = EER/ CER = 0.35 / 0.46 = 0.76

95 per-cent confidence interval, 0.68 to 0.86; P<0.001

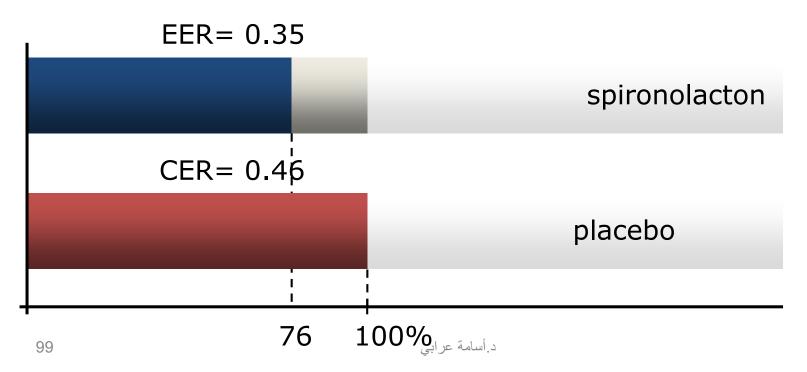


NEJM 1999; 341: 709

- إنقاص الخطر النسبي Relative Risk Reduction
  - نسبة الخطر التي يزيلها العلاج:

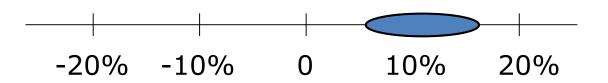
$$= 1 - RR = 1 - 0.76 = 0.24$$

RRR

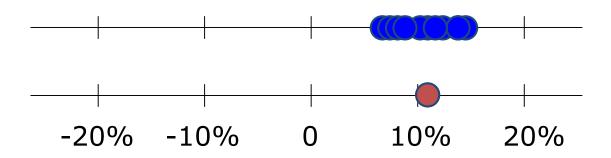


NEJM 1999; 341: 709

- ARR = 11% (7-16)
- مجال الثقة: 11. 0-0.07 القيمة الحقيقية لكل الجمهرة (ضمن احتمالية محددة 95%)



• إذا كررت نفس التجربة 100 مرة ستقع القيمة 11% ضمن مجالات الثقة لـ95 تجربة.



د أسامة عرابي

# قلب العلم إلى نقود

- spironolactone 25 mg/day
  - الوفاة خلال سنتين

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	RR	RRR	ARR	NNT	# of pills	Cost
35%	46%	0,76	0,24	0,11	9	6570	1000\$

- □ يخفف الدواء خطر الموت بنسبة الربع
  - □ 1000 دولار لتأخير وفاة واحدة
    - □ ماذا بعد السنتين
- □ من يقرر: الطبيب أم المريض، أم إدارة المشفى، أم أهل المريض؟

**Conclusions** Blockade of aldosterone receptors by spironolactone, in addition to standard therapy, substantially reduces the risk of both morbidity and death among patients with severe heart failure. (N Engl J Med 1999:341:709-**17.)** ©1999, Massachusetts **Medical Society.** 

# The New England Journal of Medicine

O Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Sucrety

VOLUME 341 SEPTEMBER 2, 1999

NUMBER 10



#### THE EFFECT OF SPIRONOLACTONE ON MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE

BERTRAM PITT, M.D., FAIEZ ZANNAD, M.D., WILLEM J. REMME, M.D., ROBERT CODY, M.D., ALAIN CASTAIGNE, M.D.,
ALFONSO PEREZ, M.D., JOLIE PALENSKY, M.S., AND JANET WITTES, Ph.D.,
FOR THE RANDOMIZED ALDIACTONE EVALUATION STUDY INVESTIGATORS\*

#### ABSTRACT

Background and Methods Aldosterone is important in the pathophysiology of heart failure. In a double-blind study, we enrolled 1663 patients who had severe heart failure and a left ventricular ejection fraction of no more than 35 percent and who were being treated with an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, a loop diuretic, and in most cases digoxin. A total of 822 patients were randomly assigned to receive 25 mg of spironolectone daily, and 841 to receive place-bo. The primary end point was death from all causes.

Results The trial was discontinued early, after a mean follow-up period of 24 months, because an interim analysis determined that spironolactone was efficacious. There were 386 deaths in the placebo group (46 percent) and 284 in the spironolactone group (35 percent; relative risk of death, 0.70; 95 percent confidence interval, 0.60 to 0.82; P<0.001), This 30 percent reduction in the risk of death among patients in the spironolactone group was attributed to a lower risk of both death from progressive heart failure and sudden death from cardiac causes. The frequency of hospitalization for worsening heart failure was 35 percent lower in the spironolactone group than in the placebo group (relative risk of hospitalization, 0.65; 95 percent confidence interval, 0.54 to 0.77; P<0.001). In addition, patients who received spironolactone had a significant improvement in the symptoms of heart failure, as assessed on the basis of the New York Heart Association functional class: (P<0.001). Gynecomastia or breast pain was reported in 10 percent of men who were treated with spironoLDOSTERONE has an important role in the pathophysiology of heart failure. 14 Aldosterone promotes the retention of sodium, the loss of magnesium and potassium, sympathetic activation, parasympathetic inhibition, myocardial and vascular fibrosis, baroreceptor dysfunction, and vascular damage and impairs arterial compliance. 18 Many physicians have assumed that inhibition of the renin-angiotensin-addosterone system by an angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor will suppress the formation of addosterone. In addition, treatment with an addosterone-receptor blocker in conjunction with an ACE inhibitor has been considered relatively contraindicated because of the potential for serious hyperkalemia. 230

Consequently, aldosterone-receptor blockers are used infrequently in patients with heart failure. 13.32 There is increasing evidence to suggest, however, that ACE inhibitors only transiently suppress the production of aldosterone. 213-36 Furthermore, treatment with the aldosterone-receptor blocker spironolactone at a daily dose of 12.5 to 25 mg in conjunction with standard doses of an ACE inhibitor, a loop diuretic, and in most cases digoxin is pharmacologically effective and well tolerated, decreases atrial natriuretic peptide concentrations, and does not lead to serious hyperkalemia (defined as a serum potas-

د.أسامة عرابي

#### ORIGINAL ARTICLE

## Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes, D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh, G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar, C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, and H.C. Lane, for the ACTT-1. Study Group Members\*



#### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Although several therapeutic agents have been evaluated for the treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19), none have yet been shown to be efficacious.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Ap-

#### METHODS

We conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous remdesivir in adults hospitalized with Covid-19 with evidence of lower respiratory tract involvement. Patients were randomly assigned to receive either remdesivir (200 mg loading dose on day 1, followed by 100 mg daily for up to 9 additional days) or placebo for up to 10 days. The primary outcome was the time to recovery, defined by either discharge from the hospital or hospitalization for infection-control purposes only.

#### RESULTS

A total of 1063 patients underwent randomization. The data and safety monitoring board recommended early unblinding of the results on the basis of findings from an analysis that showed shortened time to recovery in the remdesivir group. Preliminary results from the 1059 patients (538 assigned to remdesivir and 521 to placebo) with data available after randomization indicated that those who received remdesivir had a median recovery time of 11 days (95% confidence interval [CI], 9 to 12), as compared with 15 days (95% CI, 13 to 19) in those who received placebo (rate ratio for recovery, 1.32; 95% CI, 1.12 to 1.55; P<0.001). The Kaplan-Meier estimates of mortality by 14 days were 7.1% with remdesivir and 11.9% with placebo (hazard ratio for death, 0.70; 95% CI, 0.47 to 1.04). Serious adverse events were reported for 114 of the 541 patients in the remdesivir group who underwent randomization (21.1%) and 141 of the 522 patients in the placebo group who underwent randomization (27.0%).

#### CONCLUSIONS

Remdesivir was superior to placebo in shortening the time to recovery in adults hospitalized with Covid-19 and evidence of lower respiratory tract infection. (Funded by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and others; ACTT-1 ClinicalTrials.gov number, NCT04280705.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Beigel at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, 5601 Fishers Ln., Rm. 7760, MSC 9826, Rockville, MD 20892-9826, or at jbeigel@miaid.nih.gov.

\*A complete list of members of the ACTT-1 Study Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on May 22, 2020, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2007764

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society

Ultimately, the findings support remdesivir as the standard therapy for patients hospitalized with COVID-19 and requiring supplemental oxygen therapy, according to the authors. However, they note that the mortality rate of 7.1% at 14 days in the remdesivir arm indicates the need to evaluate antivirals with other therapeutic agents to continue to improve clinical outcomes for patients with COVID-19. On May 8, 2020, NIAID began a clinical trial (known as ACTT 2) evaluating remdesivir in combination with the anti-inflammatory drug baricitinib compared with remdesivir alone.

N ENGL J MED NEJM.ORG

COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.

Get the latest public health information from CDC: https://www.coronavirus.gov.

Get the latest research information from NIH: https://www.nih.gov/coronavirus.



Find Studies ▼
About Studies ▼
Submit Studies ▼
Resources ▼
About Site ▼

## Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Know the risks and potential benefits of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our disclaimer for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04310228

Recruitment Status ①: Recruiting

First Posted ①: March 17, 2020

Last Update Posted ①: April 10, 2020

See Contacts and Locations

#### Sponsor:

Peking University First Hospital

#### Information provided by (Responsible Party):

Guigiang Wang, Peking University First Hospital

Tocilizumab:A humanised anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody.

104

8./w



The purpose of this study is to evaluate the efficacy and safety of favipiravir combined with tocilizumab in the treatment of corona virus disease 2019.

Condition or disease 1	Intervention/treatment 19	Phase 6
COVID-19	Drug: Favipiravir Combined With Tocilizumab	Not Applicable
	Drug: Favipiravir	
	Drug: Tocilizumab	

#### Detailed Description:

In clinical institutions that enroll patients with corona virus disease 2019, three arms, multi-center, randomized and controlled methods are adopted. Patients are divided into three groups, favipiravir combined with tocilizumab group, favipiravir group and tocilizumab group. 150 patients are expected to be enrolled and the cases are allocated according to the ratio of 3( favipiravir combined with tocilizumab group): 1(favipiravir group): 1(tocilizumab group).

#### Study Design Go to ▼

Study Type 1: Interventional (Clinical Trial)

Estimated Enrollment 150 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Favipiravir Combined With Tocilizumab in the

Treatment of Corona Virus Disease 2019-A

Multicenter, Randomized and Controlled Clinical Trial

Study

Actual Study Start Date 1 : March 8, 2020

10

Estimated Primary Completion Date 1 : May 2020 Estimated Study Completion Date (): May 2020

#### Resource links provided by the National Library of Medicine

MedlinePlus related topics: Coronavirus Infections

NIH NLM

Drug Information available for: Tocilizumab

Genetic and Rare Diseases Information Center resources:

Severe Acute Respiratory Syndrome

U.S. FDA Resources

#### Arms and Interventions

Go to ▼



#### Arm 6

Experimental: Favipiravir Combined With Tocilizumab group

Favipiravir: On the 1st day, 1600mg each time, twice a day; from the 2nd to the 7th day, 600mg each time, twice a day. Oral administration, the maximum number of days taken is not more than 7 days.

Tocilizumab: The first dose is 4 ~ 8mg/kg and the recommended dose is 400mg. For fever patients, an additional application (the same dose as before) is given if there is still fever within 24 hours after the first dose and the interval between two medications ≥ 12 hours.Intravenous infusion, The maximum of cumulative number is two, and the maximum single dose does not exceed 800mg.

#### Intervention/treatment 6

Drug: Favipiravir Combined With Tocilizumab Favipiravir: On the 1st day, 1600mg each

time, twice a day; from the 2nd to the 7th day, 600mg each time, twice a day. Oral administration, the maximum number of days taken is not more than 7 days.

Tocilizumab: The first dose is 4 ~ 8mg/kg and the recommended dose is 400mg. For fever patients, an additional application (the same dose as before) is given if there is still fever within 24 hours after the first dose and the interval between two medications ≥ 12 hours.Intravenous infusion, The maximum of cumulative number is two, and the maximum single dose does not exceed 800mg.

10

. . V-1 . 1 . /7/1551

# الدراسات الرقابية Obesrvetional study أو لا:التحليلية:

# 1.دراسات الحشد,cohort:كتيبة

# دراسات أوأبحاث الحشد: Cohort studies: تبحث دور عوامل الخطر في نشوء الأمراض:

وفيها يتم تقسيم الحالات إلى مجموعتين أيضا، مجموعة معرضة لعامل الخطر قيد الدراسة (التدخين مثلا)، ومجموعة تخلو منه. يتم متابعة المجموعتين في المستقبل، ومعرفة نسبة ظهور أمراض القلب مثلا في كلا المجموعتين...، فتكون البداية مع مسبِّب معين exposure، وآخر الخيط هو النتيجة المتوقعة .outcome

وتبدأ هذه الدراسات باختيار الباحثين لمجموعتين: مجموعة تعرضت للمسبب المتوقع للمرض، و مجموعة أخرى لم تتعرض لذلك المسبب. ثم يقوم الباحثون بمتابعة المجموعتين لفترة من الزمن لمعرفة الفرق في معدل الإصابة بالمرض عند المجموعتين مستقيلاً

ونؤكد هنا مرة أخرى لا دخل لنا بالتعرض بل المرضى عرضوا أنفسهم بشكل مقصود (تدخين) أو خارج عن إرادتهم (تلوث بيئي).

نحسب تواتر حدوث المرض (الخطرRiskأو الخطر المطلق): (مثلما ذكرفي RCT) لدى المعرضين= (R(exposedأ/ (أ+ب):أي قسمة عدد الحالات المرضية التي حدثت عند من تعرَّضوا لعامل الخطر exposureعلى مجمل المتعرضين لعامل الخطر.

ـوغير المعرضين (R(unexposed=ج/ (ج+د) أي قسمة عدد الحالات المرضية التي حدثت عند من لم يتعرضوا لعامل الخطر، على مجمل غير المتعرّضين له.

ومن طرح الثاني من الأول يتم حساب فرق الخطرRisk difference (إنقاص الخطر المطلق) ومن نسبة الخطر المعضهما يتم حساب الخطر النسبي Relative Risk (او نسبة الخطر الخطر Risk Ratio) لعامل الخطر المدروس وذلك حسب المعادلة التالية:

نسبة الخطرR(exposed)\R(nonexpose)= أ/ ( أ+ب) ] / [ ج/ ( ج+د ) ].أو=R()

	Outcome النتيجة -		
+ السبب	Í	ب	
Exposure -	ج	د	

185 شخصاً استخدموا الهاتف خلال القيادة، ووقعت لهم حوادت (a)

23 سَخصاً استخدموا الهاتف خلال القيادة، ولم تقع لهم حوادت (b)

96 سُخصاً لم يستخدموا الهاتف خلال القيادة، ووقعت لهم حوادت (c)

196 شخصاً لم يستخدموا الهاتف خلال القيادة، ولم تقع لهم حوادت (d)

بتعويض a و c و b و الأرقام من هذا المثال، نحصل على الثَّالي:

النتيجة			
-	+		
23	185	+	المؤثّر
196	96	-	الموتر

وباستخدام المعادلة التي ذكرناها أنفأ، وتعويض الأرقام فيها، نحصل على Odds ratio:

OR = ad/bc

OR = 185×196/23×96

OR = 16.42

مثال:

لنفترض أننا أردنا معرفة ما إذا كان استخدام الهاتف أثناء قيادة السيارة، عامل خطر في وقوع حوادث السيارات، وبأخذ عينة من الناس مكونة من 500 قائد سيارة، ومتابعتهم لمعرفة هل استخدموا الهاتف أثناء القيادة، و هل وقعت لهم حوادث أم لا. وبعد ذلك، قمنا بجمع البيانات، وحصلنا على التالي:

## Types of Cohort Studies

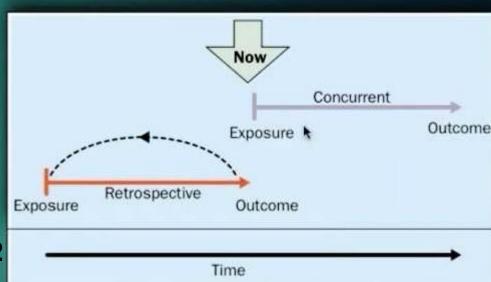
نماذج دراسة الحشد

1. الجارية أو الحالية (استباقية)

Prospective cohort study

Retrospective cohort study

2. القهقرية أو التاريخية (راجعة, استبعادية)



وكلاهما متماثلين بمضمونهما: تعرض مرض.

والخلاف بينهما فقط بالتاريخ.

Objective: To investigate the potential long term consequences of the use of oral contraceptives.

**Design:** 122,000 married registered nurses who were aged 30 to 55 in 1976 were enrolled in the study to be followed prospectively with follow-up questionnaires mailed every 2 years.

Population was divided into OCs users & nonusers

The use of hormones have been related to the development of a wide range of chronic illnesses among women (DVT, Breast cancer risk, .....)

The Nurses health study

دراسة حشد جارية: معرفة ضرر موانع الحمل الفموية تمت الدراسة على 122000 ممرضة متزوجة بأعمار بين30-55سنة,تم تقسيمهم مناصفة لمجموعتين الأولى يتناولن مانعات الحمل والثانية لايتناولن. النتيجة: يحدث لدى المتناولات العديد من الأمراض: خثار وریدی سرطان ثدی..

لكن (مساؤي): تحيز, انتقائية (قد يكون هناك عوامل خطر (محددات) أخرى لم توضحها الدراسة مثل: سوابق عائلية, ارتفاع ضُعظ, سوابق التهاب وريد خثري...)

دراسة حشد جارية أخرى:

الهدف: تقييم عواقب العلاج الهرموني المعيض من ناحية الإصابة بسرطان الثدي

الطريقة:دراسة حشد:14000مريضة في سن الضهي توبعوا لعشر سنوات

المجموعة العلاجية:6000,مجموعة الشاهد(غفل)8000 النتائج:الخطر:9\6000=. 0015. 8\0008=000. فرق الخطر:,.0015-0,001=0,005,ومن المفضل ضربه بـ100

الخطر النسبيRR: 0015, \001, =5,1,أكثر من 1 أي أن الهرمونات المعيضة هي عامل ضرر, تزيد نسبة حدوث سرطان الثدي بنسبة 50.أي 50%

JAMA Oncol. 2018 Dec 1;4(12):1675-1682. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4149.

	FULL TEXT
Format: Abstract	Full text links
PubMed	

## Association of Analgesic Use With Risk of Ovarian Cancer in the Nurses' Health Studies.

Barnard ME<sup>1,2</sup>, Poole EM<sup>2</sup>, Curhan GC<sup>2,3</sup>, Eliassen AH<sup>1,2</sup>, Rosner BA<sup>2,4</sup>, Terry KL<sup>1,5</sup>, Tworoger SS<sup>1,2,6</sup>.

#### **Author information**

#### Abstract

**IMPORTANCE:** Ovarian cancer is a highly fatal malignant neoplasm with few modifiable risk factors. Case-control studies have reported a modest reduced risk of ovarian cancer among women who frequently use aspirin or regularly use low-dose aspirin.

**OBJECTIVE:** To evaluate whether regular aspirin or nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and patterns of use are associated with lower ovarian cancer risk.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:** This cohort study analyzed NSAID use and ovarian cancer diagnosis data from 2 prospective cohorts, 93 664 women in the Nurses' Health Study (NHS), who were followed up from 1980 to 2014, and 111 834 in the Nurses' Health Study II (NHSII), who were followed up from 1989 to 2015. Follow-up was completed on June 30, 2014, for the NHS and June 30, 2015, for NHSII. Data were analyzed from June 13, 2016, to September 18, 2017.

**EXPOSURES:** For each analgesic type (aspirin, low-dose aspirin, nonaspirin NSAIDs, and acetaminophen), timing, duration, frequency, and number of tablets used were evaluated; exposure information was updated every 2 to 4 years.

دراسة حشد

women who frequently use aspirin or regularly use low-dose aspirin.

**OBJECTIVE:** To evaluate whether regular aspirin or nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and patterns of use are associated with lower ovarian cancer risk.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:** This cohort study analyzed NSAID use and ovarian cancer diagnosis data from 2 prospective cohorts, 93 664 women in the Nurses' Health Study (NHS), who were followed up from 1980 to 2014, and 111 834 in the Nurses' Health Study II (NHSII), who were followed up from 1989 to 2015. Follow-up was completed on June 30, 2014, for the NHS and June 30, 2015, for NHSII. Data were analyzed from June 13, 2016, to September 18, 2017.

**EXPOSURES:** For each analgesic type (aspirin, low-dose aspirin, nonaspirin NSAIDs, and acetaminophen), timing, duration, frequency, and number of tablets used were evaluated; exposure information was updated every 2 to 4 years.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Cox proportional hazards models were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% CIs for associations of aspirin, nonaspirin NSAIDs, and acetaminophen with risk of epithelial ovarian cancer. All statistical tests were 2-sided, with a significance level of .05.

RESULTS: In the NHS, the mean (SD) age at baseline (1980) was 45.9 (7.2) years, and 93% of participants identified as non-Hispanic white. In the NHSII, the mean age at baseline (1989) was 34.2 (4.7) years, and 92% identified as non-Hispanic white. Among the 205 498 women in both cohorts, there were 1054 cases of incident epithelial ovarian cancer. Significant associations between aspirin and ovarian cancer risk were not observed when current vs nonuse of any aspirin was evaluated regardless of dose (HR, 0.99; 95% CI, 0.83-1.19). However, when low-dose (≤100-mg) and standard-dose (325-mg) aspirin were evaluated separately, an inverse association for low-dose aspirin (HR, 0.77; 95% CI, 0.61-0.96), but no association for standard-dose aspirin (HR, 1.17; 95% CI, 0.92-1.49) was observed. Current use of nonaspirin NSAIDs was positively associated with risk of ovarian cancer compared with

د أسامة عرابي

nonuse (HR, 1.19; 95% CI, 1.00-1.41), and significant positive trends for duration of use (P = .02 for trend) and cumulative average tablets per week (P = .03 for trend) were observed. There were no clear associations for the use of acetaminophen.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: These results appear to be consistent with case-control studies that show a reduced risk of ovarian cancer among regular users of low-dose aspirin. An increased risk of ovarian cancer with long-term high-quantity use of other analgesics, particularly nonaspirin NSAIDs, was observed, although this finding requires confirmation.

PMID: 30286239 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4149







LinkOut - more resources

هدف الدراسة: معرفة تأثير الأسبيرين بجرعة منخفضة أو عادية ,أو NSAIDs أو الباراسيتامول على نسبة حدوث سرطان المبيض دراستا حشد:

1. أخذت93664مرضة من 1980 –2014من دراسة عن صحة الممرضات 2. 111834 من دراسة أخرى (عمر أصغر)من 1989-2015 مع مراعاة الجرعة عدد الحبات توقيت تناولها.

المجموع:205498ممرضة

قسم المرضى في كل دراسة لثلاث مجموعات حسب نوع الدواء وتوبعوا وقورنت النتائج.

حدثت 1054 حالة سرطان مبيض في نهاية الدراستين.

النتيجة: لايترافق تناول الأسبيرين بالجرعة العادية بزيادة في حدوث سرطان مبيض, بينما بجرعته المنخفضة على العكس ينقص حدوث سرطان المبيض وبالتالي فهو عامل وقاية.

NSAIDs لا تأثير سوى زيادة بسيطة,ولكن زيادة عدد الحبات والمدة يزيد بشكل ملحوظ حدوث سرطان المبيض وهذا مايدعى Dose respons علاقة النتيجة بالجرعة

لاترابط بين استعمال الباراسيتامول وسرطان المبيض.

## Abstract 2 Answers

- Study design: Prospective cohort study
- Study sample: 205 489 women who participated in the Nurses Healt! (NHS) or Nurses Health Study II (NHSII)
- Target population: US Women
- Exposure: Aspirin, low dose Aspirin, NSAIDS, Acetaminophen
- Outcome: Epithelial Ovarian Cancer
- Results:
  - Low dose Aspirin is associated with decreased risk of Ovarian Concer
  - NSAID use is associated with increased risk of ovarian cancer.
  - No association with standard dose Aspirin
  - Dose-response (duration of use, number of tablets per week)

"العدد المترتب إيذاؤه Number "
needed to harm NNH:"
عدد المرضى الواجب تعرضهم لعامل الخطر
حتى يصاب واحد منهم بالمرض

د أسامة عرابي

**Original Contribution** 

December 7, 1964

The Relationship of Cigarette Smoking to Coronary Heart Disease

The Second Report of the Combined Experience of the Albany, NY, and Framingham, Mass, Studies

Joseph T. Doyle, MD; Thomas R. Dawber, MD; William B. Kannel, MD; et al

» Author Affiliations

IAMA 1964-190(10)-886-890 doi:10.1001/jama.1964.03070230022006

Our website uses cookies to enhance your experience. By continuing to use our site, or clicking "Continue," you are agreeing to our Cookie Policy | Continue

The Relationship of Cigarette Smoking to Coronary Heart Dis...

https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1165663



#### **Abstract**

### JAMA Network

The relationship of smoking habit to total mortality and to the incidence of new manifestations of coronary heart disease (CHD) has been examined in 2,282 middle-aged men under medical surveillance for ten years in Framingham, Mass, and 1,838 middle-aged men followed for eight years in Albany, NY. It was found that in men who report habitual consumption of 20 or more cigarettes per day the risk of myocardial infarction was about three times greater than in nonsmokers, former cigarette smokers, or pipe and cigar smokers. No relationship was shown between smoking habit and angina pectoris when this symptom was the sole manifestation of CHD. The association between heavy cigarette smoking and increased morbidity and mortality from CHD was unexplained, although it appeared to be relatively immediate. It is inferred that stopping cigarette smoking lessens the risk of CHD.

Full Text



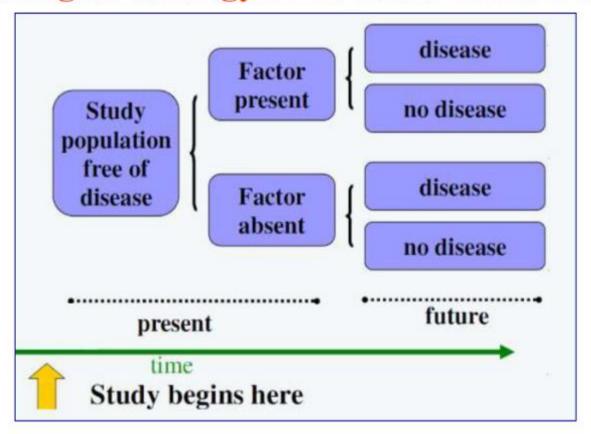
حسد: علاقة التدخين (تعرض) بأمراض القلب الإكليلية (نتيجة)

> النتيجة:مدخني 20 سيجارة أو أكثر يومياً، كان خطر احتشاء العضلة القلبية عندهم أكثر بثلاثة أضعاف من غير المدخنين,ولم يتضح تأثير ذلك على المراضة والوفيات

# دراسة الحشد الراجعة: نقارن الآن بين من كان معرض معرض ومن لم يكن معرض

## **Cohort study**

investigate etiology or outcome of disease



Prospectively over a period of time (years or decades)

Can be retrospective if clear point of 1st exposure

2 groups well matched to avoid confounding factors

# دراسة حشد راجعة (قهقرية)

بعد حدوث جائحة كوليرا في لندن عام1853, افترض John Snow الكوليرا هو الشرب (التعرض)من مياه ملوثة, وقام لإثبات ذلك (بعد انتهاء الجائحة, وبالتالي فهي قهقرية أو تاريخية) بالمقارنة بين من تعرضوا لشركة مياه Vauxhall و Southwark و Lambeth و هي الشركات الرئيسية الثلاث التي تزود لندن بمياه الشرب من نهر التايمز

ا فوجد أن معظم وفيات الكوليرا كانت من شاربي مياه شركتيVauxhallو Southwark

وبذلك أثبت أن التعرض (الشرب)لمياه هاتين الشركتين هو عامل خطر أو سبب لحدوث الكوليرا ودفع ذلك السلطات الحكومية لكشف ومعالجة مصدر التلوث حيث كانت مياه تلك الشركتين قريبة من أنابيب الصرف الصحي

كما كان من نتائج هذه الدراسة اكتشاف أن انتقال جرثوم الضَّمَّةُ الكُوليريَّة Vibrio cholerae يتم عبر الماء وليس الهواء كما كان يعتقد سابقا.

د أسامة عرابي

Source of water	Total number of houses supplied	Number of cholera deaths	
Southwark & Vauxhall	40,046	1263	0,031
Lambeth	26,107	98	0,0037
Other	256,423	1422	

- دراسة الحشد الجارية أشخاص تعرض بعضهم ولم تتعرض مجموعة ثانية وأتابع
- دراسة الحشد القهقرية: ....بل أراجع بيانات مرضى جمعت لأغراض أخرى (سجلات التأمين الصحي) أو استبيان, وأنظر من تعرض (أسبيرين) ومن لم تتعرض, وأرى (النتيجة) من حدث عندهم سرطان مبيض أكثر أو أقل وبالتالي هنا لايوجد متابعة بل مراجعة بيانات بالطريق الراجع
  - في دراسة جائحة الكوليرا: قيّم من تعرض لمياه شركتيSouthwark و Southwark و قارنهم بمن تعرض لمياه شركة Lambeth فوجد أن نسبة حدوث الوفيات كانت أعلى عند المجموعة التي شربت من مياه شركتيVauxhall عن المجموعة التي شربت من مياه للكوليرا. Southwark فإذاً شرب مياه (التعرض) شركتيVauxhall يسبب للكوليرا.
    - محاسنها قلة الإنحياز ,يمكننا بنفس التجربة دراسة أكثر من عامل خطورة.
      - مساوئها تحتاج لعدد كبير من المرضى مكلفة ماديا وزمنيا.

•

## Spotlight on breast cancer

#### RESEARCH ARTICLE

**Open Access** 

A nested cohort study of 6,248 early breast cancer patients treated in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy trials investigating the prognostic value of chemotherapy-related toxicities



Jean E. Abraham<sup>1,2,3,5\*†</sup>, Louise Hiller<sup>6\*†</sup>, Leila Dorling<sup>3†</sup>, Anne-Laure Vallier<sup>4,5</sup>, Janet Dunn<sup>6</sup>, Sarah Bowden<sup>7</sup>, Susan Ingle<sup>1,2,4</sup>, Linda Jones<sup>1,2,5</sup>, Richard Hardy<sup>1,2,4</sup>, Christopher Twelves<sup>9</sup>, Christopher J. Poole<sup>6</sup>, Paul D P Pharoah<sup>3</sup>, Carlos Caldas<sup>1,2,5,8</sup> and Helena M. Earl<sup>1,2,5</sup>

#### Abstract

**Background:** The relationship between chemotherapy-related toxicities and prognosis is unclear. Previous studies have examined the association of myelosuppression parameters or neuropathy with survival and reported conflicting results. This study aims to investigate 13 common chemotherapy toxicities and their association with relapse-free survival and breast cancer-specific survival.

Methods: Chemotherapy-related toxicities were collected prospectively for 6,248 women with early-stage breast cancer from four randomised controlled trials (NEAT; BR9601; tAnGo; Neo-tAnGo). Cox proportional-hazards modelling was used to analyse the association between chemotherapy-related toxicities and both breast cancer-specific survival and relapse-free survival. Models included important prognostic factors and stratified by variables violating the proportional hazards assumption.

**Results:** Multivariable analysis identified severe neutropenia (grades  $\geq$ 3) as an independent predictor of relapse-free survival (hazard ratio (HR) = 0.86; 95 % confidence interval (CI), 0.76–0.97; P = 0.02). A similar trend was seen for breast cancer-specific survival (HR = 0.87; 95 % CI, 0.75–1.01; P = 0.06). Normal/low BMI patients experienced more severe neutropenia (P = 0.008) than patients with higher BMI. Patients with fatigue (grades  $\geq$ 3) showed a trend towards reduced survival (breast cancer-specific survival: HR = 1.17; 95 % CI, 0.99–1.37; P = 0.06). In the NEAT/BR9601 sub-group analysis by treatment component, this effect was statistically significant (HR = 1.61; 95 % CI, 1.13–2.20; P = 0.009).

Conclusions: This large study shows a significant association between chemotherapy-induced neutropenia and increased survival. It also identifies a strong relationship between low/normal BMI and increased incidence of severe neutropenia. It provides evidence to support the development of neutropenia-adapted clinical trials to investigate optimal dose calculation and its impact on clinical outcome. This is important in populations where obesity may lead to sub-optimal chemotherapy doses.

Keywords: Adverse events, Breast cancer, Chemotherapy, Prognosis, Survival, Toxicity

Coventry CV4 7AL, UK

Full list of author information is available at the end of the article



0.2015 Abraham et al. Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creative.commons.org/licenses/by/AD/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original authority and the source, provide a link to the Creative Commons Declaration and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Declaration waiver (http://creative.commons.org/public/domaina/tero/10/apaplies to the data made available in this article, unless otherwise state.

## Methods Patients and clinical trials

Clinical data was collected from the UK randomised clinical trials NEAT (n = 2027) [12], BR9601 (n = 374) [12], tAnGo (n = 3152) [13], and Neo-tAnGo (n = 831)[14], creating a nested cohort of 6,248 patients, from a total of 6,384 patients, included in this study after providing adequate quality toxicity data. Additional file 1: Figure S1a,b summarises the individual clinical trials included and their trial objectives. Table 1 summarises patient characteristics of the 6,248 patients, with Additional file 1: Table S1 showing patient characteristics by each trial. Median followup was 6.2 years, with 1,335 (21 %) breast cancer-related events, 148 (2 %) nonbreast cancer-related deaths, and 4,765 (77 %) live patients.

<sup>\*</sup> Correspondence: ja344@medschl.cam.ac.uk; I.hiller@warwick.ac.uk

<sup>&</sup>lt;sup>†</sup>Equal contributors

Department of Oncology, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge,

Hills Road, Box 193, Cambridge CB2 0QQ, UK

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Warwick Clinical Trials Unit, University of Warwick, Gibbet Hill Road,

This large and comprehensive study has shown a statistically significant association between improved survival and neutropenia (using toxicity classification NCI CTCAE ≥1 or ≥3). This association is clinically relevant and has the potential to be further tested in neutropenia-adapted treatment regimens within clinical trials to assess its potential to improve clinical outcome. This study shows that patients with normal or reduced BMI experience greater rates of neutropenia in comparison to overweight and obese patients. This is particularly relevant in populations where increasing levels of obesity may mean that a significant proportion of breast cancer patients are receiving sub-optimal chemotherapy doses. This study also indicates that chemotherapy-induced fatigue may be an indicator of poor clinical outcome. Patients' pre-treatment performance status needs to be adequately assessed and levels of treatment-induced fatigue need to be carefully monitored and moderated.

د أسامة عرابي

128

#### **Conclusions**

This large study shows a significant association between chemotherapy-induced neutropenia and increased survival. It also identifies a strong relationship between low/normal BMI and increased incidence of severe neutropenia. It provides evidence to support the development of neutropenia-adapted clinical trials to investigate optimal dose calculation and its impact on clinical outcome. This is important in populations where obesity may lead to sub-optimal chemotherapy doses.

# 2.دراسة الحالة الشاهد case control study

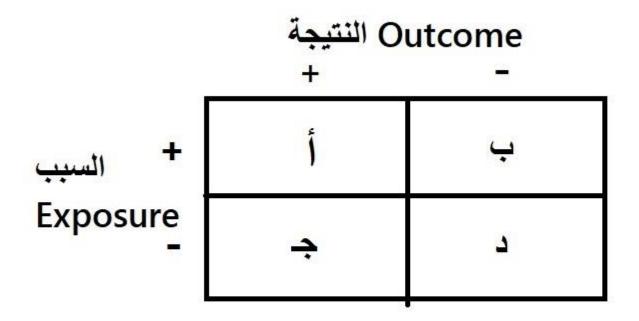
## **Case control study:**

يتم المقارنة بين مجموعتين. مجموعة الحالة، وتضم الحالات المصابة بالمرض الذي نقوم بدراسته. والثانية الشاهد وتضم حالات سليمة. ويقوم الباحث من خلال التقارير الطبية، والتاريخ المرضي للحالات، بالبحث في الماضي عن مسببات محتملة exposure تعرضت لها المجموعة المريضة، ولا توجد عند المجموعة السليمة، وذلك للوصول إلى الأسباب الحقيقية التي أنتجت الحالة المرضية. يبجثون عن الفارق في تعرض كل من المجموعتين للمسبب المتوقع للمرض في يبجثون عن الفارق في تعرض كل من المجموعتين للمسبب المتوقع للمرض في الماضي. إذن فطرف الخيط معكوس أي أن طرف الخيط يبدأ بالنتيجة المرضية الماضي. ونهايته التي يريد الباحث الوصول لها هو ما تعرَّضت الحالة له exposure

مثلا: معرفة العلاقة بين نقل الدم و انتشار مرض التهاب الكبد .... يتم مثلا دراسة ملفات المرضى المصابين بالتهاب الكبد لمعرفة نسبة من تعرض منهم لنقل الدم قبل إصابته بالمرض...ومعرفة نسبة من لم يتعرض لنقل الدم قبل المرض ... تظهر نسبة التعرض لمرض معين في مجموعة المعرضين لخطر وغير المعرضين (مجموعة المقارنة)

ويتم تقييم النتائج رقميا بحساب نسبة الأرجحية odds ratioوهي هنا تحسب من نسبة عدد الحالات التي وُجد أنها تعرضت لمُسَبِّب معين exposure، إلى عدد الحالات التي لم تكن تعرَّضت لهذا المسبب. ولابد أن تزيد النسبة عن 1 لنتحدث عن احتمال وجود علاقة سببية بين النتيجة والمسبب. وكلما زادت القيمة، زاد الاحتمال.

وتكون الـ = odds ratio قسمة (أحب) / (ب/د) = أ\*د/ ب\*ج .. حيث:
المجموعة أهي الحالات المرضية التي تعرضت للمسبب المحتمل.
المجموعة ب هي الحالات غير المصابة التي تعرضت للمسبب المحتمل.
المجموعة جهي الحالات المرضية التي لم تتعرض للمسبب المحتمل.
المجموعة دهي الحالات غير المصابة، والتي لم تتعرض للمسبب المحتمل.



د أسامة عرابي

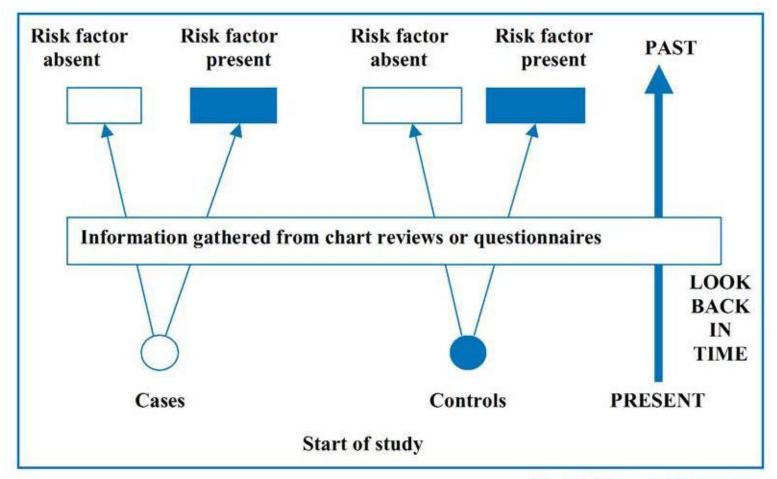


Fig. 6.1 Schematic diagram of a case-control study.

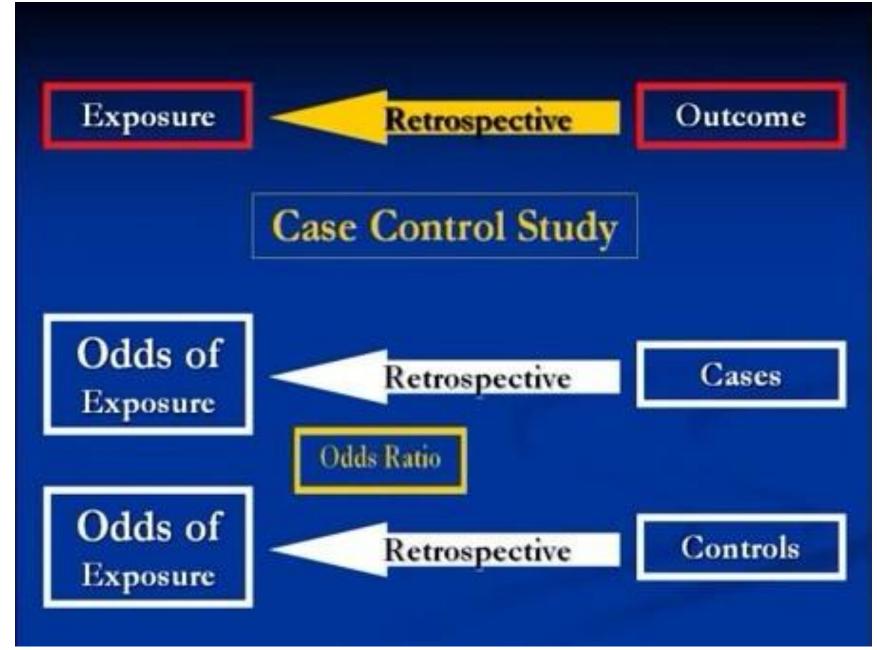
## Time is key

Cross-sectional

Case-control

Case-control

Cohort



## Review: Recent HRT increases the risk for breast cancer

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Lancet. 1997 Oct 11;350:1047-59.

#### Objective

To determine, using meta-analysis, whether an association exists between hormone replacement therapy (HRT) and risk for breast cancer.

#### Data sources

Studies were identified from review articles, literature searches, and colleagues.

#### Study selection

Studies were selected if they included ≥ 100 women with breast cancer and if information was obtained on HKT use and reproductive and menopausal history.

#### Data extraction

Data on individual women were sought for use of HRT and hormonal contraceptives, sociodemographic factors, family history of breast cancer, height, weight, age at menarche, reproductive history, gynecologic surgery, menopausal status, age at menopause, and tumor spread (for those who had breast cancer).

#### Main results

51 studies from 21 countries involving 52 705 women with invasive breast cancer and 108 411 women without breast cancer were included (81% of eligible studies). Analyses were stratified by study; center within study; age at diagnosis; time since menopause; body mass index; parity; and, when appropriate, age of the woman when her first child was born. The main analyses were based on 53 865 postmenopausal women (17 949 with breast cancer and 35 916 without breast cancer) for whom age at menopause was known. The overall median age at first use of HKT was 48 years. The relative risk (RR) for breast cancer among women who had ever used HRT compared with those who had never used HRT was 1.14 (P<0.001). Compared with women who had never used HRT, those who had used HRT for ≥ 5 years had an increased risk for breast cancer (RR 1.35, 95% CI 1.21 to 1.49, P < 0.001), current users (women who were using HRT at the time of or had used it within 12 months of the diagnosis of breast cancer) had an increased risk (RR 1.21, P < 0.001), and those who had stopped use  $\geq 5$  years before diagnosis had no increase in risk. Among current users of HRT or those who had ceased use I to 4 years previously, the RR increased by 1.02 (CI 1.01 to 1.04, P < 0.001) for each year of use. The RR associated with long durations of current or recent use decreased with increasing weight (P for trend = 0.004) and increasing body mass index (P for trend < 0.001).

#### Conclusions

Risk for breast cancer is increased in women who are current or recent users of hormone replacement therapy compared with those who have never used it. This risk increases with increasing duration of use. Women who stop using HRT have a reduced risk and have no increase in risk  $\geq 5$  years after stopping.

Source of funding: Imperial Cancer Research Fund.

For article reprint: Professor V. Beral, Secretariat, ICRF Cancer Epidemiology Unit, Gibson Building, Radcliffe Infirmary, Oxford 0X2 6HE, England, UK. FAX 44-1865-310545.

Abstract and Commentary also published in ACP Journal Club. 1998;128:73. A modified abstract will appear in Evidence-Based Nursing. 1998 Jul. دراسة حالة شاهد: تم فيها دراسة مجموعتين من النساء,الأولى مصابات بسرطان الثدي (رأس الخيط من النتيجة أو المرض)ومجموعة أخرى غير مصابات بسرطان

الثدي, واستقصينا نسبة من يتناول منهن معالجة هرمونية معيضة (نهاية الخيط: التعرض) في كلا المجموعتين وكانت النتيجة: زيادة حدوث سرطان الثدي عند المجموعة الأولى

Objective: To determine risk factors for persons who might subsequently become ill with H5N1.

**Design:** A total of 16 patients with confirmed H5N1 were identified and compared with a similar sample without H5N1.

**Results:** Direct touching of unexpectedly dead poultry was the most significant risk factor (odds ratio = 29.0; 95% C.I. = 2.7-308.2).

Areechokchai D, Jiraphongsa C, Laosiritaworn Y, Hanshaoworakul W, O'Reilly M. Investigation of avian influenza (H5N1) outbreak in humans—Thailand, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Apr 28;55 Suppl 1:3-6.

دراسة حالة شاهد تم فيها مقارنة (بالإستجواب)مجموعة عمال مداجن مصابین بإنفلونزا الطيور (رأس الخيط: المرض أو النتيجة) مع مجموعة عمال آخرین غیر مصابین لیتبین أن سلوکا معينا في عملهم هو عامل الخطرأو المسبب (نهاية الخيط التعرض) عامل الخطرهذا الذي تم كشفه هو التماس باليد المجردة (بدون قفازات)مع الطبور النافقة

د أسامة عرابي

# Investigation of avian influenza (H5N1) outbreak in humans--Thailand, 2004

Darin Areechokchai <sup>1</sup>, C Jiraphongsa, Y Laosiritaworn, W Hanshaoworakul, M O'Reilly, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Affiliations

PMID: 16645574

### Abstract

**Introduction:** Beginning in late 2003, a substantial outbreak of influenza A (H5N1) virus spread among poultry in Thailand. On January 23, 2004, the Ministry of Public Health (MPH) detected the first confirmed human case of H5N1 infection in humans.

**Methods:** During February-November 2004, the MPH's Bureau of Epidemiology and provincial health offices worked together to investigate the H5N1 outbreak in humans. Two studies were conducted: a descriptive study to describe clinical manifestations and epidemiologic characteristic of the cases and a matched case-control study to determine risk factors for persons who might subsequently become ill with H5N1.

**Results:** A total of 16 patients with confirmed H5N1 were identified for the case-control study. Fever and respiratory symptoms predominated. Leucopenia and thrombocytopenia were present respectively in nine (100%) and four (44%) persons aged <15 years. Direct touching of unexpectedly dead poultry was the most significant risk factor (odds ratio = 29.0; 95% confidence interval = 2.7-308.2). Overall mortality was 75%; mortality for persons aged <15 years was 90%, compared with 57% for persons aged > or =15 years.

**Conclusion:** Avian influenza was more severe in children, who should avoid handling dead poultry during epizootics. Early avian influenza in children resembled the more common dengue fever, but presence of cough and absence of hemoconcentration distinguished avian influenza, which often progressed rapidly to acute respiratory distress syndrome, requiring intensive care.

FOLLOW NCBI



Follow NLM

National Library of Medicine 8600 Rockville Pike Bethesda, MD 20894

Copyright

FOIA

<u>Privacy</u>

Help

Accessibility

Careers

NLM NIH HHS USA.gov

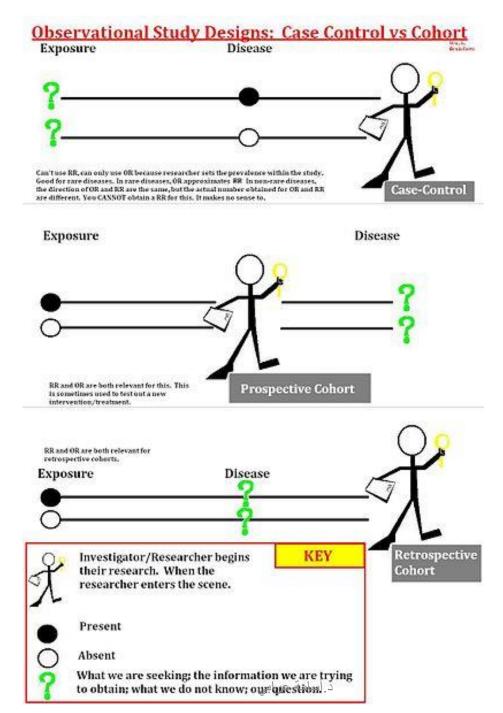
## Cohort Vs. Case Control

Cohort study → frequency of disease in exposed and non-exposed individual

Case-control study >> the amount of exposure in cases with a specific disease and controls without the disease.

لاتبين فترة التعرض ولا الجرعة ولا المدة ولا التركيب الدوائي,وهل التعرض أو العلاج مستمر أم متقطع,بينما الحشد يمكن أن توضح كل ذلك

د أسامة عرابي



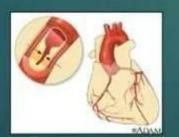
دراسة حالة شاهد: دراسة العلاقة بين احتشاء العضلة القلبية والتدخين, شملت تقييم 12461 مريضا مصابين باحتشاء (النتيجة) مقارنة مع 14637 غير مصابين في 52 دولة, من ناحية التدخين أو عدم التدخين (التعرض).

نتيجة التُجربة: تعاطي التبغ عند الرجال بكل أشكاله تدخينا (إيجابيا أم سلبيا) أو مضغه هو السبب الأهم عالميا لاحتشاء العضلة القلبية الحادويجب تجنبه للوقاية من أمراض القلب والأوعية.

# Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study

Koon K Teo, Stephanie Ounpuu, Steven Hawken, MR Pandey, Vicent Valentin, David Hunt, Rafael Diaz, Wafa Rashed, Rosario Freeman, Lixin Jiang, Xiaofei Zhang, Salim Yusuf, on behalf of the INTERHEART Study Investigators

Methods We did a standardised case-control study of acute myocardial infarction (AMI) with 27 089 participants in 52 countries (12461 cases, 14637 controls). We assessed relation between risk of AMI and current or former smoking, type of tobacco, amount smoked, effect of smokeless tobacco, and exposure to SHS. We controlled for confounders such as differences in lifestyles between smokers and non-smokers.







تبين أن التدخين





## INTERHEART study: a case-control study

Prof Koon K Teo, MB • Stephanie Ounpuu, PhD • Steven Hawken, MSc • MR Pandey, MB • Vicent Valentin, MD • David Hunt, MD • et al. Show all authors

Published: August 19, 2006 • DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69249-0



## Summary

### Background

Tobacco use is one of the major avoidable causes of cardiovascular diseases. We aimed to assess the risks associated with tobacco use (both smoking and non-smoking) and second hand tobacco smoke (SHS) worldwide.

### Methods

We did a standardised case-control study of acute myocardial infarction (AMI) with 27 089 participants in 52 countries (12 461 cases, 14 637 controls). We assessed relation between risk of AMI and current or former smoking, type of tobacco, amount smoked, effect of smokeless tobacco, and exposure to SHS. We controlled for confounders such as differences in lifestyles between smokers and non-smokers.

### Findings

## THE LANCET

Log in

 $\Box$ 



associated with cigarette smoking. Chewing tobacco alone was associated with OR 2·23  $(1\cdot41-3\cdot52)$ , and smokers who also chewed tobacco had the highest increase in risk  $(4\cdot09, 2\cdot98-5\cdot61)$ . SHS was associated with a graded increase in risk related to exposure; OR was 1·24  $(1\cdot17-1\cdot32)$  in individuals who were least exposed (1-7 h per week) and  $1\cdot62 (1\cdot45-1\cdot81)$  in people who were most exposed (>21 h per week). Young male current smokers had the highest population attributable risk  $(58\cdot3\%; 95\% \text{ CI } 55\cdot0-61\cdot6)$  and older women the lowest  $(6\cdot2\%, 4\cdot1-9\cdot2)$ . Population attributable risk for exposure to SHS for more than 1 h per week in never smokers was  $15\cdot4\% (12\cdot1-19\cdot3)$ .

#### Conclusion

Tobacco use is one of the most important causes of AMI globally, especially in men. All forms of tobacco use, including different types of smoking and chewing tobacco and inhalation of SHS, should be discouraged to prevent cardiovascular diseases.

To read this article in full you will need to make a payment

Purchase one-time access

Subscribe to The Lancet

Or purchase The Lancet Choice

Access any 5 articles from the Lancet Family of journals

Already a print subscriber? Claim online access

Already an online subscriber? Sign in

Register: Create an account

Institutional Access: Sign in to ScienceDirect

Format: Abstract

Full text links
FULL TEXT
JAMA Internal Medicine

Arch Intern Med. 2009 Oct 12;169(18):1677-83. doi: 10.1001/archinternmed.2009.297.

## Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based, case-control study.

Christiansen CF<sup>1</sup>, Christensen S, Mehnert F, Cummings SR, Chapurlat RD, Sørensen HT.

#### Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Glucocorticoid use is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke, and heart failure, but data are limited on the risk of atrial fibrillation or flutter. We examined whether glucocorticoid use is associated with the risk of atrial fibrillation or flutter.

METHODS: For this population-based, case-control study, we identified all patients with a first hospital diagnosis of atrial fibrillation or flutter from January 1, 1999, through December 31, 2005, in Northern Denmark (population, 1.7 million). For each case we selected 10 population controls matched by age and sex. We obtained data on glucocorticoid prescriptions within 60 days (current users) or longer before the index date (former users), comorbidity, and medications from medical databases. We used conditional logistic regression to compute odds ratios (ORs), controlling for potential confounders.

RESULTS: Among 20,221 patients with atrial fibrillation or flutter, 1288 (6.4%) were current glucocorticoid users and 2375 (11.7%) were former users. Among 202,130 population controls, 5245 (2.6%) were current glucocorticoid users and 19 940 (9.9%) were former users. Current glucocorticoid use was associated with an increased risk of atrial fibrillation or flutter compared with never use (adjusted OR, 1.92; 95% confidence interval [CI], 1.79-2.06). Among new glucocorticoid users, the adjusted OR was 3.62 (95% CI, 3.11-4.22) and among long-term users it was 1.66 (95% CI, 1.53-1.80). The increased risk remained robust in patients with and without pulmonary and cardiovascular diseases. Former glucocorticoid use was not associated with increased risk (adjusted OR, 1.00; 95% CI, 0.96-1.06).

**CONCLUSION:** Current glucocorticoid use was associated with an almost 2-fold increased risk of atrial fibrillation or flutter.

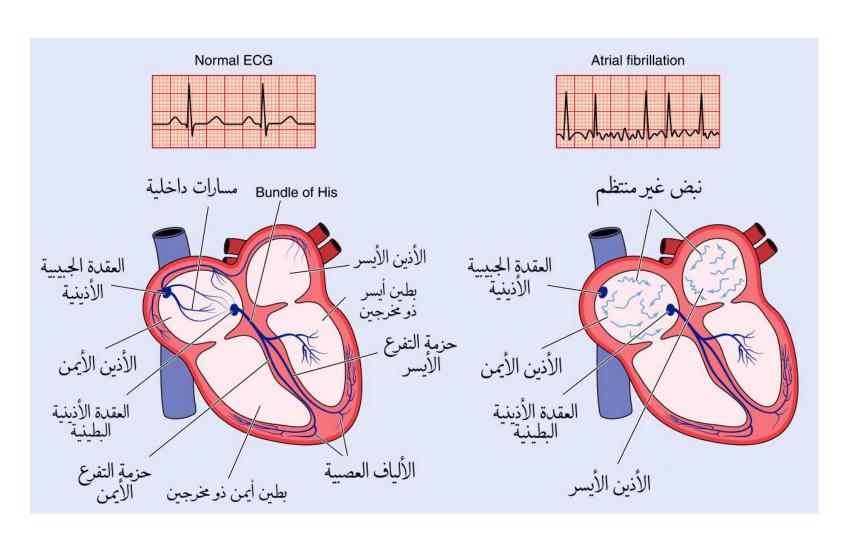
PMID: 19822824 DOI: 10.1001/archinternmed.2009.297

دراسة حالة شاهد: النتيجة atrial الأذيني: fibrillationأو الرفرفة . التعرض: ستيروئيدات قشرية . لأنهم أخذوا المصابين برجفان أو رفرفة (20221مريض) وفتشوا عن استعمال الستير و ئيدات القشرية عندهم, وقارنوهم بـ202130آخرين غير مصابين جرى مطابقتهم من حيث الجنس والسن, وجدوا أن المصابين كاثوا أكثر استعمالا للستيروئيدات القشرية من غير المصابين.

وبالأرقام: استعمال الكورتيزون

يضاعف نسبة حدوث الرجفان

والرفرفة .



د.أسامة عرابي

PubMed

Format: Abstract



Ann Intern Med, 2010 Jan 19;152(2):78-84. doi: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00005.

## Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study.

Schaer BA1, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR.

#### Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Different antihypertensive drug classes may alter risk for atrial fibrillation. Some studies suggest that drugs that interfere with the renin-angiotensin system may be favorable because of their effect on atrial remodeling.

**OBJECTIVE:** To assess and compare the relative risk for incident atrial fibrillation among hypertensive patients who receive antihypertensive drugs from different classes.

DESIGN: Nested case-control analysis.

**SETTING:** The United Kingdom-based General Practice Research Database, a well-validated primary care database comprising approximately 5 million patient records.

PATIENTS: 4661 patients with atrial fibrillation and 18,642 matched control participants from a population of 682,993 patients treated for hypertension.

MEASUREMENTS: A comparison of the risk for atrial fibrillation among hypertensive users of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II-receptor blockers (ARBs), or beta-blockers with the reference group of users of calcium-channel blockers. Patients with clinical risk factors for atrial fibrillation were excluded.

دراسة حالة شاهد متداخلة nested ضمن دراسة حشد):أخذنا عدد من مرضى الدراسة الأصلية (حشد) والذين حدث معهم مرض معين وحللنا بياناتهم لمعرفة لأى شيء تعرضوا ونأخذ مجموعة مقارنة من نفس الدر اسة الأصلية (حشد)ممن لم يصابوا بذلك المرض المعين ونقارن. أخذنا من الدراسة الأصلية (التي شملت 5 ملايين مواطن) المرضى الذين يعالجون لارتفاع التوتر الشرياني وعددهم 682993حدث عند بعضهم وعددهم 4661رجفان أذيني (النتيجة) وقارناهم مع 18642مريضا(من نفس المجموعة)لم يحدث عندهم رجفان, فوجد أن حدوث الرجفان عند مستعملي مثبطات الإنزيم المُحَوِّلُ للأنْجِيُوتَنْسين أو محصرات بيتا أقل منه لدى مستعملي محصرات قناة الكالسيوم

د.أسامة عرابي

دراسة حالة شاهد متداخلة nested: تؤخذ من دراسة حشد تمت لعديد كبير من المرضى ونتابعهم لسنوات ونرى ماحدث عندهم من أمراض بنهاية المتابعة, قد نجد 200 مثلا في نهاية المتابعة صار عندهم مرض معين فكي لايحللوا كامل البيانات كحشد (مع أن ذلك أفضل) نأخذ ونقار نهم (حالة شاهد) مع مجموعة أخرى من ضمن نفس الدراسة الأصلية لم يحدث عندهم ذلك المرض ونحلل بياناتهم فتصبح الدراسة الجزئية هذه المأخوذ مرضاها من حشد تصبح حالة ساهد متداخلة لأننا أخذناها من ضمن الحشد, وهي أسهل وأسرع وأرخص من الحشد بوأدق من حالة شاهد عادية لأننا نعرف متى حدث المرض.

من محاسن حالة شاهد:

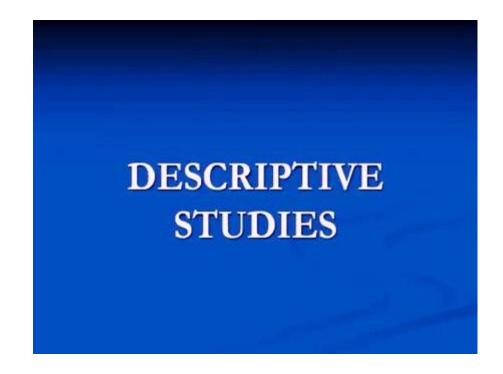
-مناسبة لدراسة الأمراض النادرة أو البطيئة السير -قليلة الكلفة ماديا وزمنيا

### من مساوئها:

-غير مناسبة لدراسة الأمراض التي تنشأ عن تعرض نادر الحدوث.

- لاتبين فترة التعرض وهل التعرض أو العلاج كان مستمرا أم متقطعا, بينما الحشد يمكن أن توضح كل ذلك.

# ثانيا: الوصفية



# آ. الوصفية مع مقارنة

الدراسة المقطعية المستعرضة

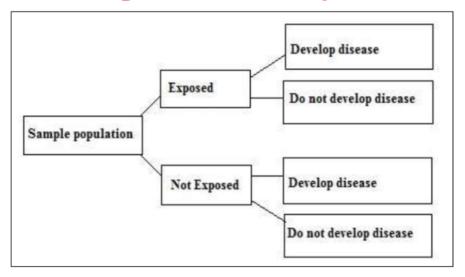
الدراسة المقطعية المستعرضة Study Cross-Sectional التسمية والاستخدام: تقليدياً يتم تسميتها بدراسة الانتشار (انتشار مرض ما مثلاً). وبالتالى تكون التصميم الأفضل لقياس الانتشار.

سير الدراسة مع الزمن:

في حال قمنا بتمثيل الزمن على خطوتم تقسيمه لماضي وحاضر ومستقبل, تكون الدر اسة المقطعية المستعرضة في الزمن الحاضر. بالتالي نقوم بدر اسة التعرّض Exposure لعامل الخطر والنتيجة Outcome بنفس اللحظة الزمنية.

## **Cross-sectional study design**

## prevalence study



At one point of time

eg.: prevalence of coronary heart disease in smokers

دراسة مقطعية مستعرضة:تحري عوامل خطورة قلبية غير مألوفة (-serum C) لدى (reactive protein, fibrinogen, and homocysteine levels) لدى المدخنين.

4791مدخن حالي,4791مدخن سابق,8375 غير مدخن...تم تحليل serum C-reactive protein, fibrinogen, and homocysteine levels. فكانت مرتفعة عند المخنين ممايدل على دورها في تصليب الشرايين لديهم.

# Relationship between Cigarette Smoking and Novel Risk Factors for Cardiovascular Disease in the United States

Lydia A. Bazzano, MD, PhD; Jiang He, MD, PhD; Paul Muntner, PhD; Suma Vupputuri, PhD; and Paul K. Whelton, MD, MSc

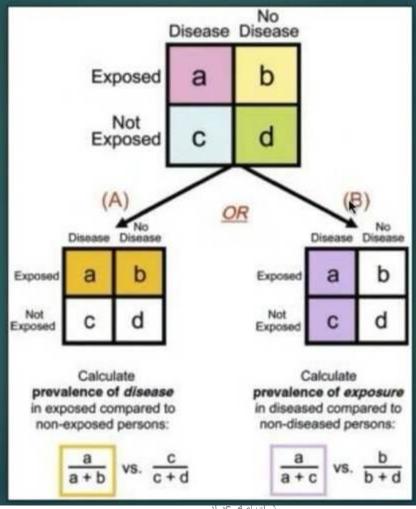
Objective: To examine the relationship between cigarette smoking and serum C-reactive protein, fibrinogen, and homocysteine levels.

Design: Cross-sectional study.

Setting: The U.S. general population.

Patients: 4187 current smokers, 4791 former smokers, and 8375 never-smokers 18 years of age or older who participated in the Third National Health and Nutrition Examination Survey conducted between 1988 and 1994.

## Design of a Cross-Sectional Study (Prevalence study)



155

(الإنتشار)Prvalenceفي هذه اللحظة من الزمن:عدد المصابين نسبة للسكان في هذه اللحظة من الزمن.

:(الوقوع) incidence عند ذوي الخطورة, عندهم خطر في لحظة معينة وحدث عندهم المرض بعد مراقبتهم لفترة.

في المستعرضة نقيم المرض ونقيم كل العوامل بنفس الوقت (الآن) اختيارنا لايعتمد على تعرضهم او كونهم مصابين أم لا في الحالة -شاهد نقيم المرضى من حيث سوابق تعرضهم للعوامل مثال:

نسأل مصابين بسرطان الرئة إن كانوا مدخنين من قبل أم لا, ونلاحظ مدى انتشار التدخين بين المصابين بسرطان الرئة, فبذلك نكون قد سألنا عن التعرض والنتيجة بنفس اللحظة الزمنية.

في الحشد أشخاص ليس عندهم مرض و يتعرضوا وأشخاص ليس عندهم مرض و لايتعرضوا ونتابع حدوث المرض عند كليهما, أهم مايميز الحشد أن فيها متابعة

## دراسة مقطعية مستعرضة

Objective: To determine whether parameters of ovarian blood flow distinguish between women who ovulate and those who do not.

Design: a comparison of Ovarian blood flow by color Doppler in 12 ovulatory and 20 anovulatory women.

Conclusion: There are differences in ovarian blood flow in anovulatory versus ovulatory women.

The alterations in blood flow in anovulatory women may contribute to or result from anovulation.

Carmina E, Longo A, Lobo RA. Does ovarian blood flow distinguish between ovulatory and anovulatory patients with PCOS? Am J Obstet Gynecol. 2003 Nov; 189(5):1283-6.

مقارنة تروية المبيضين بین نساء لیس عندهم إباضة ونساء سويات باستعمال الدويلر الملون النتيجة ضعف التروية عند المجموعة الأولي. نلاحظ هنا أن الدراسة لم تحدد أي المتغيرين (عدم الإباضة ونقص التروية) هو السبب أم النتيجة وبعبارة أخرى هل نقص التروية هو الذي سبب عدم الإباضة أم أن

عدم الإباضة هو الذي

سبب نقص التروية

النوع من الدراسة

وهذه أحد مساوىء هذا

د أسامة عرابي

المقطعية: نختار الأشخاص بشكل عشوائي متعرضين أو لا مصابين أو لا إنحن نقيم المرض ونقيم كل العوامل بنفس الوقت.

حالة شاهد نحن نأتي بمرضى مصابين و آخرين غير مصابين بالمرض الذي نريد در استه ونقيم تعرضهم أو عدم تعرضهم للعوامل السابقة

الحشد مجموعتين غير مرضى واحدة ستتعرض لعامل وأخرى لن تتعرض لعامل ونقيم في النهاية (من سيحصل عنده المرض ومن لم يحصل) نسبة حدوث المرض في المجموعتين, أهم شي أن فيها متابعة لسنوات أو حتى 30-40سنة

Full text links

Headache, 2015 Apr;55(4):550-61. doi: 10.1111/head.12527. Epub 2015 Mil



PMC Full text

## Dietary intake patterns and diet quality in a nationally representative sample of women with and without severe headache or migraine.

Evans EW1. Lipton RB. Peterlin BL. Raynor HA. Thomas JG. O'Leary KC. Pavlovic J. Wing RR. Bond DS.

Author information

#### Abstract

OBJECTIVE/BACKGROUND: The role of diet in migraine is not well understood. We sought to characterize usual dietary intake patterns and diet quality in a nationally representative sample of women with and without severe headache or migraine. We also examined whether the relationship between migraine and diet differs by weight status.

METHODS: In this analysis, women with migraine or severe headache status was determined by questionnaire for 3069 women, ages 20-50 years, who participated in the National Health and Nutrition Examination Study, 1999-2004. Women who experienced severe headaches or migraines were classified as migraine for the purposes of this analysis. Dietary intake patterns (micro- and macronutrient intake and eating frequency) and diet quality, measured by the Healthy Eating Index, 2005, were determined using one 24-hour dietary recall.

**RESULTS:** Dietary intake patterns did not significantly differ between women with and without migraine. Normal weight women with migraine had significantly lower diet quality (Healthy Eating Index, 2005 total scores) than women without migraine  $(52.5 \pm 0.9 \text{ vs. } 45.9 \pm 1.0; P < .0001)$ .

CONCLUSIONS: Whereas findings suggest no differences in dietary intake patterns among women with and without migraine, dietary quality differs by migraine status in normal weight women. Prospective analyses are needed to establish how diet relates to migraine onset, characteristics, and clinical features in individuals of varying weight status.

© 2015 American Headache Society.

KEYWORDS: diet quality; dietary intake pattern; migraine; overweight and obese; women

PMID: 25758250 PMCID: PMC4443434 DOI: 10.1111/head.12527

Indexed for MEDLINE] Free PMC Article

د أسامة عرابي

National health and nutrition examination studyدر اسة في أميركا كل سنة أو سنتين إستبيان :أسئلة كثيرة لآلاف الأشخاص عن عاداتهم صحتهم غذائهم نومهم أمراضهم والبعض فحص سريري. مقطعية مستعرضة: أخذوا من هذه الدراسة النساء المصابات بالشقيقة (النتيجة)ونساء غير مصابات وقارنوا النمط الغذائي (التعرض):طبيعة الغذاء نوعية الغذاء عند كل مجموعة بالاعتماد على مشعر لقياس نوعية الغذاء لم يجدوا فرق بالنمط الغذائي بين المصابات بالشقيقة وغير المصابات لكن نوعية الغذاء (حسب المشعر) بين طبيعيات الوزن المصابات كانت أخفض عند المصابات .

## الشقيقة

• نوبات متكررة من الصداع والتي غالبًا ما تحدث في أحد جانبي الرأس فقط، وقد يُصاحب هذا الصداع ظهور العديد من الأعراض؛ فيمكن أن يُعانى المُصاب من الإقياء والغثيان، واضطرابات في الرؤية، إضافة إلى زيادة الحساسية تجاه سماع الأصوات أو التعرض إلى الضوء، و غالبًا ما تستمر هذه النوبات ما بين 4 ساعات إلى 3 أيام، ويُمكن أن تتكرر عدة مرّات خلال الأسبوع لدى بعض الأفراد، في حين تحصل هذه النوبات لدى البعض الآخر مرة كل بضع سنوات، وتجدر الإشارة إلى أنّ الشقيقة أكثر شيوعًا لدى النساء

د أسامة عرابي

- قيّمنا النمط الغذائي وجودة الغذاء عند النساء المصابات الشقيقة وعند غير المصابات
- فلايوجد متآبعة (بخلاف حالة-شاهد), حيث قيمنا الغذاء عند المصابات وغير المصابات بنفس الوقت, نأخذ المصابات بنفس الوقت, نأخذ البيانات ونعمل المقارنات التي نريدها.
  - العينة:3069 بأعمار بين 20-50سنة
- من هم المستهدفون الذين تنطبق عليهم هذه الدراسة: النساء بين 20-50 بشكل عام في أمريكا لذلك لا يمكن تعميمها او تطبيقها على الرجال.



## ب:الوصفية دون مقارنة

## 1- دراسة الحالة Case Study أو سلسلة الحالات Case Series

- وفيها يقوم الباحث بوصف عميق لخصائص حالة أو مجموعة من الحالات لمرض (أو وضع معين) من دون مقارنتها مع جمهرة معينة.
  - قد تكون الحالة مريض ، أو مركز صحى ، أو قرية ...الخ .
- يفيد هذا النوع من الدراسات في تسليط الضوء على مشكلة معينة وغالباً مايحفز على اجراء دراسات وبائية أكثر تفصيلاً.
- تعتبر هذه الدراسة الخطوة الأولى لوصف الأعراض والعلامات السريرية لمرض معين. فمثلاً في عام 1981 قام غوتليب وزملاؤه بوصف حالة أربعة شباب ذكور أصيبوا بنمط نادر من الالتهاب الرئوي وبذلك فتحوا الطربق لسلسلة طويلة من الدراسات الوبائية على الحالة التي أصبحت تعرف بالأيدز.

76

- دراسة مجموعة من الحالات (سلسلة حالات) :Case series study وليس يتضمن دراسة وصفية لسلسلة من الحالات التي تشترك في ظاهرة طبية ما، وليس حالة واحدة.

و فيها يتم جمع المعلومات عن عدد من المرضى لديهم حالات مميزة جديدة, و عادة ما يشترك هؤلاء المرضى في صفة أو أكثر مثل نوع المرض الذي يعانون منه أو نوع العلاج الذي خضعوا له أو نوع المضاعفات التي يعانون منها. و قد يتم عمل هذه الدراسة بمتابعة هؤلاء المرضى لفترة من الزمن أو يتم عملها بجمع المعلومات عن الحالات من ملفاتها المرضية و سجلاتها الأخرى و يتم تسجيل الأعراض و العلامات و نتائج التحاليل و التصوير الخاصة بالحالات، و تسجيل التشخيص النهائي لها و العلاج الذي تلقته و نتائج متابعتها. و لا تتم مقارنة المرضى بمجموعة أخرى في هذا النوع من الدراسات و هذا سبب ضعف دليلها.

عرض 568 حالة عمل جراحي تم فيه جذ بطانة الرحم وسطي زمن العمل الجراي:32,5 دقيقة. وسطى الإقامة في المشفى:8ساعات

المضاعفات بعد العمل الجراحي: 4 مريضات أصيبو بوذمة رئة, مريضة واحدة حدث لديها التهاب بطانة الرحم....

568 endometrial ablations were performed.

The mean operative time was 32.5 minutes & hospital stay was 8 hours.

Postoperatively 4 patients developed pulmonary edema, & 1 developed endometritis.....

Baggish MS, Sze EH. Endometrial ablation: a series of 568 patients treated over an 11-year period. Am J Obstet Gynecol. 1996 Mar;174(3):908-13.

# سحب دواء

## - تقرير الحالة الواحدة :Case report study

دراسة وصفية observational studyلاتعامل معها. ونظرًا لكونها تشتمل على حالة واحدة قد لا يمكن القياس عليها، كما لا تتضمن مجموعة مُقارَنة control group، وأيضًا يغلب عليها الاعتماد على رأي الخبير، فليست مصدرا لدليل علمي قوي. لكنها تلفت النظر إلى ظواهر وحالات طبية فريدة.

ويحسب لها أنها كانت الأصل الذي تفرعت منه شجرة الدراسات العلمية. فأساس ظهور العلم الطبي كان الملاحظة الجيدة لظواهر أو أعراض جديدة وغريبة ولَفْتُ نظر المجتمع العلمي إليها، لتبدأ دراسات أكثر وأقوى هنا وهناك تؤكد النتائج الأولية أو تنفيها.

ومن أشهر الأمثلة الحديثة التي تدل على أهميتها اكتشاف مرض الإيدز AIDS، والذي بدأ بتقارير طبية عن حالات من المثليين جنسيًا homo-sexualمصابين بـ: -الْتِهابٌ رِئَوِيٌّ بالمُتَكَيِّسَةِ الجُوْجُوِيَّة يسببه طفيلي المُتَكَيِّسَةُ الرِّئَوِيَّةُ

الْجُوْجُوِيَّة pneumocystis cariniiالانتهازي.

- داء کابوز*ي* .

وهذان المرضان لا يصيبان سوى أصحاب المناعة الضعيفة.

### KAPOSI'S SARCOMA IN HOMOSEXUAL MEN—A REPORT OF EIGHT CASES

KENNETH B. HYMES
JEFFREY B. GREENE
AARON MARCUS
DANIEL C. WILLIAM

TONY CHEUNG
NEIL S. PROSE
HAROLD BALLARD
LINDA J. LAUBENSTEIN

Department of Medicine, Divisions of Hematology, Oncology,

### Methods

Eight patients with Kaposi's sarcoma were seen between March, 1979, and March, 1981, inclusive, at the New York University Medical Center, Brooklyn Veterans Administration Medical Center, and the Mount Sinai Hospital. All were seen and evaluated by at least one of the authors. Routine investigations done in all patients included complete and differential blood counts, serum electrolytes, liver-function tests, and the Venereal Disease Reference Laboratory (VDRL) test. Biopsy specimens and specimens of necropsy tissue were examined by the departments of pathology at the respective institutions. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and anti-hepatitis B surface antibody (anti-HBs) were determined by radioimmunoassay. Cytomegalovirus (CMV) titres

تقرير حالة: حامل في أيامها الأولى بقيت مسبوتة لمدة 240 يوما بسبب رض رأس مغلق لتلد في أسبوعها السابع والثلاثون أنثى بصحة جيدة مع مشعر أبغار 9\9 نشرت في المجلة الأميركية للتوليد وأمراض النساء

A 28-year-old woman admitted to the emergency department in coma after a closed head injury was found to have a positive serum beta-HCG level of 27 mIU/mL.

She remained comatosed for more than 240 days. At 36 to 37 weeks' gestation, she had contractions and elevations in her blood pressure. A healthy female infant was born by an operative vaginal delivery with Apgar scores of 9 and 9.

Hnat MD, Sibai BM, Kovilam O. An initial Glasgow score of 4 and Apgar scores of 9 & 9: a case report of a pregnant comatose woman. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(3):877-9



تقرير حالة:حمل توأمي سقط الأول دون مشيمته وبقى الثانى ليكمل حياته داخل الرحم (بعد أن رفضت الأم بشكل قاطع إنهاء الحمل, رغم التحذيرات الشديدة) وتلده أمه في شهره التاسع سليما معافي عبر عملية قيصرية

## الدراسات الوبائية

تعريف علم الوبائيات:

هو علم يدرس التوزع (توزع مرض ما) حسب الأشخص والزمان والمكان. و هدفه معرفة أسباب المرض لمكافحته واستئصاله.

وفي حال عدم معرفة الأسباب نبحث عن عوامل الخطر لهذا المرض من أجل القيام بالوقاية والمكافحة والاستئصال.

تعريف الاستئصال:

المقصود بالاستئصال عدم تسجيل حالات إصابة جديدة بمرض ما. مثال: استئصال مرض الجدري, حيث لم يعد هناك حاجة للقاح نتيجة عدم وجود العامل الممرض) تم استئصال العامل الممرض وبالتالي المرض. فشل استئصال الكورونا

## Qualitative Studies

الدراسات الإستكشافية

Exploratory research

- لأمور لانستطيع التعبير عنها بالأرقام
- Used to gain an understanding of underlying reasons, opinions, and motivations
- Helps to develop ideas or hypotheses for potential quantitative research
- Qualitative data collection methods: unstructured or semi-structured

techniques

