

INTRODUCTION TO RESEARCH AND EBM

THIRD EDITION

ATEF F. HULLIEL



CON.1

Searching literature review

→ Find the evidence: Searching the literature:

- EB health care requires the ability to navigate the research literature.

تتطلب الرعاية الصحية EB القدرة على التنقل في الأدبيات البحثية.

- Evidence is essential for quality patient care.

الأدلة ضروربة للعناية الجيدة بالمرضى.

- The volume and complexity of published literature has grown: Medline alone is pushing towards 20 million references.

نما حجم وتعقيد الأدبيات المنشورة: ميدلاين وحدها تدفع نحو 20 مليون مرجع.

★ Examples of 'raw' databases and indexes

Medline

Pre-Medline (unindexed articles, which may or may not be destined for inclusion in Medline)

EMBASE

CINAHL

Web of Science (including Science Citation Index and Social Sciences Citation

Index)

PsychInfo

Global Health

Scopus Google Scholar

/(88.7./

♦ What are you looking for?

- A searcher may approach medical literature for three broad purposes:

1. <u>Informally</u>, almost recreationally, browsing to keep current and to satisfy our intrinsic curiosity.

بشكل غير رسمى ، وتقريبًا ترفيهيًا ، التصفح للبقاء على اطلاع وإرضاء فضولنا الجوهري.

2. Focused, <u>looking for answers</u>, perhaps related to questions that have occurred in clinic or that arise from individual patients and their questions.

مركزة ، تبحث عن إجابات ، ربما تتعلق بالأسئلة التي حدثت في العيادة أو التي تنشأ من المرضى الأفراد وأسئلتهم.

3. Surveying the existing literature, perhaps before embarking on a research project.

مسح الأدبيات الموجودة ، ربما قبل الشروع في مشروع بحثي.

A. Looking for answers:

- It implies a much more <u>focused</u> approach, a search for an answer we can trust to apply directly to the care of a patient.

إنه ينطوي على نهج أكثر تركيرًا ، والبحث عن إجابة يمكننا الوثوق بها لتطبيقها مباشرة على رعاية المريض.

When we find that trustworthy information, it is OK to stop looking.

عندما نجد تلك المعلومات الجديرة بالثقة ، فلا بأس من التوقف عن البحث.

- This kind of query is <u>increasingly well</u> served by new synthesized information sources whose goal is to support <u>evidence-based</u> care and the transfer of research findings into practice, and by filters built into some databases and compilations of pre-appraised articles.

Cochrane Controlled Clinical Trials Register

Health Technology Assessment

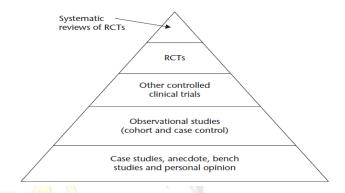
NHS Economic Evaluation Database

Evidence-based digests – e.g. ACP Journal Club, Evidence Based Cardiology, Evidence Based Eye Care, Evidence Based Medicine, Evidence Based Mental Health, Evidence Based Nursing

يتم تقديم هذا النوع من الاستعلام بشكل جيد من خلال مصادر المعلومات المركبة الجديدة التي تهدف إلى دعم الرعاية القائمة على الأدلة ونقل نتائج البحث إلى الممارسة ، ومن خلال المرشحات المضمنة في بعض قواعد البيانات وتجميعات المقالات التي تم تقييمها مسبقًا.

★ Levels upon levels of evidence

Question Type or Domain	Best Research Design to answer the Question
Therapy (Treatment)	Randomised Contolled Trial (RCT)
Prevention	RCT or Prospective Study
Diagnosis	RCT or Cohort Study
Prognosis (Forecast)	Cohort Study and/or Case-Control Series
Etiology (Causation)	Cohort Study
Meaning	Qualitative Study



Resources of information:

Studies

- \bullet Pry or original study e.g those retrieved from Medline / PubMed . More than 20 million articles are indexed in MEDLINE
- They need appraisal for clinical application

Synthesis of Summaries

• E.g cochrane review which provides systematic review of health care interventions

Synopses

 There are pre-appraised abstract published as Journals e.g ACP Journal club or Evidence-Based Medicine or Evidance-Based Nursing.



 These usually integrate various types of health care information like clinical evidence, guidelines, primary studies, summaries and synopses e.g Update searching like PubMed. PubMed is free and probably the most community searched system.



A. Synthesized sources: systems, summaries and syntheses

1. Systematic reviews are perhaps the oldest and best known of the synthesized sources.

ربما تكون المراجعات المنهجية هي أقدم وأشهر المصادر.

2. <u>Cochrane Reviews</u> became the gold standard for systematic reviews and the Cochrane Collaboration the premier force for developing and improving review methodology.

أصبحت مراجعات كوكرين المعيار الذهبي للمراجعات المنهجية وتعاونية كوكرين القوة الأولى لتطوير وتحسين منهجية المراجعة.

▲ <u>Databases of synthesised evidence</u>

American College of Physicians PIER

BMJ Point-of-Care

Clinical Evidence

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)

Dynamed

B. Pre-appraised sources: synopses of systematic reviews and primary studies

- The many pre-appraised sources now available. such as Evidence-based Medicine, ACP Journal Club, Evidence-based Mental Health and POEMS (Patient-Oriented Evidence that Matters).

```
العديد من المصادر المقيّمة مسبقًا متوفرة الآن. مثل الطب القائم على الأدلة ، ونادى مجلة ACP ، والصحة العقلية القائمة على الأدلة .
```

 Pre-appraised sources have a structured format that includes an abstract and brief critical appraisal of the article's content – perhaps with a 'clinical bottom line'.

```
تحتوي المصادر التي تم تقييمها مسبقًا على تنسيق منظم يتضمن تقييمًا نقديًا موجزًا وموجزًا لمحتوى المقالة - ربما مع "الحد الأدني السريري."
```

♦ Primary studies – tackling the jungle

- What help is there for those who prefer to search directly for primary sources?

ما هي المساعدة المتوفرة لأولئك الذين يفضلون البحث مباشرة عن المصادر الأولية؟

- Primary sources can be found in a variety of ways.

يمكن العثور على المصادر الأولية بعدة طرق.

- But most commonly, you will want to search bibliographic databases such as PubMed/Medline, EMBASE, PASCAL, Cochrane Library, CINAHL, Biosis Previews, Web of Science, Scopus, or Google or Google Scholar.

ولكن الأكثر شيوعًا ، ستحتاج إلى البحث في قواعد البيانات الببليوغر<mark>افي</mark>ة مثل PubMed <mark>/</mark> Medline أو PASCAL أو مكتبة كوكرين أو CINAHL أو PASCAL أو مكتبة كوكرين أو CINAHL أو Coogle أو Scopus أو Google أو Google

★ The science of 'trashing' papers

- 99% of published articles belong in the bin and should certainly not be used to inform practice.

```
%99من المقالات المنشورة تنتمي إلى سلة المهملات <mark>، وبالتأكيد لا ينبغي استخدامها لإعلام الممارسة.</mark>
```

- Only 1% of medical research was free of methodological flaws.

1/فقط من البحوث الطبية كانت خالية من العبوب المنهجية.

- Serious and fundamental flaws commonly occur even in papers published in 'quality' journals.

- If you are going to trash a paper, you should do so before you even look at the results.

♦ Standard IMRAD format:

Most papers appearing in medical journals these days are presented more or less in standard Introduction, Methods, Research and Discussion (IMRAD) format

```
يتم تقديم معظم الأوراق التي تظهر في المجلات الطبية هذه الأيام بشكل أو بآخر في شكل المقدمة القياسية والأساليب والبحث والمناقشة(IMRAD)
```

- 1. Introduction (why the authors decided to do this particular piece of research).
- 2. Methods (how they did it, and how they chose to analyze their results).
- 3. Results (what they found) and Discussion (what they think the results mean).

If you are deciding whether a paper is worth reading, you should do so on the design of the methods section, and not on the interest value of the hypothesis, the nature or potential impact of the results or the speculation in the discussion.

إذا كنت تقرر ما إذا كانت الورقة البحثية تستحق القراءة ، فيجب أن تفعل ذلك بشأن تصميم قسم الأساليب ، وليس على قيمة الفائدة للفرضية أو الطبيعة أو التأثير المحتمل للنتائج أو التخمين في المناقشة.

- + Common reasons why papers are rejected for publication
- 1. The study did not address an important scientific issue.

لم تتناول الدراسة قضية علمية مهمة.

2. The study was <u>not original</u> – that is someone else has already done the same or a similar study.

لم تكن الدراسة أصلية - أي أن شخصًا آخر قد أجرى نفس الدراسة بالفعل أو دراسة مشابهة.

3. The study did not actually test the authors' hypothesis.

لم تختبر الدراسة في الواقع فرضية المؤلفين.

4. A different study design should have been used.

يجب استخدام تصميم دراسة مختلف.

- 5. <u>Practical difficulties</u> (in recruiting participants) led the authors to compromise on the original study protocol أدت الصعوبات العملية (في تجنيد المشاركين) المؤلفين إلى التنازل عن بروتوكول الدراسة الأصلى
- 6. The <u>sample size</u> was too <u>small</u>.

كان حجم العينة صغيرًا جدًا.

7. The study was <u>uncontrolled</u> or inadequately controlled.

كانت الدراسة خارجة عن السيطرة أو خا<mark>ضعة للسيط</mark>رة بشكل غير كا<mark>ف.</mark>

8. The statistical analysis was incorrect or inappropriate.

كان التحليل الإحصائي غير صحيح أو <mark>غير مناسب.</mark>

9. The authors have drawn unjustified conclusions from their data

استخلص المؤلفون استنتاجات غير مبررة من بياناتهم

10. There is a significant <u>conflict</u> of interest.

هناك تضارب كبير في المصالح.

11. The paper is so badly written that it is incomprehensible

الورقة مكتوبة بشكل سيء لدرجة أنها غير مفهومة

O Some definition

1. <u>Peer review</u> is known as the process of sending papers out to a referee for comments on their scientific validity, originality and importance before deciding whether to print them.

تُعرف مراجعة الأقران بأنها عملية إرسال الأوراق إلى الحكم للتعليق على صحتها العلمية وأصالتها وأهميتها قبل اتخاذ قرار بطباعتها.

2. Critical appraisal: It defined as the assessment of methodological quality of any given research.

التقييم النقدي: يعرف بأنه تقييم الجودة المنهجية لأي بحث معين.

- The structured guides produced by these tools on how to read papers on therapy, diagnosis, screening, prognosis, causation, quality of care, economic analysis, systematic review, qualitative research and so on are regarded by many as the definitive checklists for critical appraisal.

تعتبر الأدلة المنظمة التي تنتجها هذه الأدوات حول كيفية قراءة الأوراق حول العلاج ، والتشخيص ، والفحص ، والتكهن ، والسببية ، وجودة الرعاية ، والتحليل الاقتصادي ، والمراجعة المنهجية ، والبحث النوعي وما إلى ذلك من قبل العديد من قوائم المراجعة النهائية للتقييم النقدي.

O Three preliminary questions to get your bearings

ثلاثة أسئلة أولية لمعرفة الاتجاهات الخاصة بك

Question One: What was the research question – and why was the study needed?

السؤال الأول: ما هو سؤال البحث - ولماذا كانت الدراسة مطلوبة؟

- The introductory sentence of a research paper should state, in a nutshell, what the background to the research is.

يجب أن توضِح الجملة التمهيدية لورقة البحث ، باختصار ، ما هي خلفية البحث.

- Unless it has already been covered in the introduction, the methods section of the paper should state clearly the research question and/or the hypothesis that the authors have decided to test.

ما لم يكن قد تم تغطيته بالفعل في المقدمة ، يجب أن يوضح قسم الأساليب في الورقة سؤال البحث و / أو الفرضية التي قرر المؤلفون اختبارها.

- <u>Ex</u>: 'This study aimed to determine whether day case hernia surgery was safer and more acceptable to patients than the standard inpatient procedure'.

على سبيل المثال: "هدفت هذه الدراسة إلى تحديد ما إذا كانت جراح<mark>ة</mark> فتق الحالة اليومي<mark>ة أ</mark>كثر أمانًا ومقبولة للمرضى من إجراء المرضى الداخليين القياسى."

Question Two: What was the research design?

- First, decide whether the paper describes a primary or secondary study.
- Primary studies (sometimes known as empirical studies) are usually fall into one of four categories:
 - 1- <u>Laboratory experiments</u>, in which a maneuver is performed on an animal or a volunteer in artificial and controlled surroundings.

التجارب المعملية ، حيث يتم إجراء م<mark>ناورة</mark> على حيوان أو م<mark>تط</mark>وع في محيط اصطناعي وخاضع للرقابة.

2- <u>Clinical trials</u>, a form of experiment in which an intervention – either simple (such as a drug,) or complex is offered to a group of patients who are then followed up to see what happens to them.

التجارب السريرية ، وهي شكل من أشكال التجربة يتم فيها تقديم تدخل - إما بسيط (مثل عقار) أو معقد لمجموعة من المرضى الذين تتم متابعتهم بعد ذلك لمعرفة ما يحدث لهم.

3- <u>Surveys</u>, in which something is measured in a group of patients, health professionals, or some other sample of individuals.

الاستطلاعات ، التي يتم فيها قياس شيء ما في مجموعة من المرضى أو المهنيين الصحيين أو عينة أخرى من الأفراد.

4- <u>Organizational case studies</u>, in which the researcher tells a story which tries to capture the complexity of a change effort (an attempt to implement evidence).

دراسات الحالة التنظيمية ، حيث يروي الباحث قصة تحاول التقاط مدى تعقيد جهد التغيير (محاولة لتنفيذ الأدلة)

- Secondary research is comprised of:
 - 1- Overviews, may be divided into
 - A. [Non-systematic] reviews, which summarize primary studies.
 - B. Systematic reviews, which do this using a rigorous, transparent and auditable method.
 - C. Meta-analyses, which integrate the numerical data from more than one study.
 - 2- Guidelines, draw conclusions from primary studies about how clinicians should be behaving.

```
المبادئ التوجيهية ، استخلاص النتائج من الدراسات الأولية حول كيفية تصرف الأطباء
```

3- <u>Decision analyses</u>, use the results of primary studies to generate probability trees to be used by both health professionals and patients in making choices about clinical management.

```
تحليلات القرار، واستخدام نتائج الدراسات الأولية لإنشاء احتمالية لاستخدامها من قبل كل من المهنيين الصحيين والمرضى في اتخاذ الخيارات بشأن الإدارة السريرية.
```

4- <u>Economic analyses</u>, use the results of primary studies to say whether a particular course of action is a good use of resources.

```
التحليلات الاقتصادية ، تستخدم نتائج الدراسات الأولية لتقول ما إذا كان مسار عمل معين هو استخدام جيد للموارد
```

Question Three: Was the research design appropriate to the question?

```
السؤال الثالث: هل كان تصميم البحث مناسباً للسؤال؟
```

- One question that frequently cries out to be asked is this: was an RCT the best method of addressing this particular research question, and if the study was not an RCT, should it have been?

```
أحد الأسئلة التي كثيرًا ما يتم طرحها هو: هل كانت RCT هي أفضل طريق<mark>ة لمعا</mark>لجة هذا السؤال البح<mark>ثي المحدد ، وإذا لم تكن الدراسة مع</mark>شاة ذات شواهد ، فهل كان ينبغي أن
تكون؟
```

- Before you jump to any conclusions, decide what broad field of research the study covers. Once you have done this, ask whether the study design was appropriate to this question.

قبل أن تقفز إلى أي استنتاجات، حدد مجال البحث الواسع الذي تغطيه الدراسة. بمجرد القيام بذلك، اسأل عما إذا كان تصميم الدراسة مناسبًا لهذا السؤال

O Broad fields of research

- Most <u>quantitative</u> studies are concerned with one or more of the following:
- 1. <u>Therapy</u>: testing the efficacy of drug treatments, surgical procedures, alternative methods of service delivery or other interventions. Preferred study design is <u>RCT</u>.

```
العلاج: اختبار فعالية العلاجات الدوائية أو الإجراءات الجراحية أو الطرق البديلة لتقديم الخدمة أو التدخلات الأخرى. تصميم الدراسة المفضل هو.RCT
```

2. <u>Diagnosis</u>: demonstrating whether a new diagnostic test is valid (Can we trust it?) and reliable (Would we get the same results every time?). Preferred study design is <u>cross-sectional survey</u>.

```
التشخيص: توضيح ما إذا كان اختبار التشخيص الجديد صحيحًا (هل يمكننا الوثوق به؟) وموثوقًا به (هل سنحصل على نفس النتائج في كل مرة؟). تصميم الدراسة المفضل
هو المسح المقطعي.
```

3. <u>Screening</u>: demonstrating the value of tests which can be applied to large populations, and which pick up disease at a pre-symptomatic stage. Preferred study design is <u>cross-sectional survey</u>.

4. <u>Prognosis</u>: determining what is likely to happen to someone whose disease is picked up at an early stage. Preferred study design is <u>longitudinal survey</u>.

الإنذار: تحديد ما يمكن أن يحدث للشخص الذي يتم التقاط مرضه في مرحلة مبكرة. التصميم المفضل للدراسة هو المسح الطولي.

5. <u>Causation</u>: determining whether a supposed harmful agent, such as environmental pollution, is related to the development of illness/ Preferred study design is <u>cohort or case-control study</u>, depending on how rare the disease is, but case reports may also provide crucial information.

السبب: تحديد ما إذا كان عامل ضار مفترض ، مثل التلوث البيئي ، مرتبطًا بتطور المرض /.التصميم المفضل للدراسة هو دراسة الأتراب أو دراسة الحالات والشواهد ، اعتمادًا على مدى ندرة المرض ، ولكن تقاربر الحالة قد توفر أيضًا معلومات مهمة.

6. <u>Psychometric studies</u>: measuring attitudes, beliefs or preferences, often about the nature of illness or its treatment.

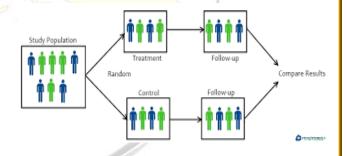
دراسات القياس النفسي: قياس المواقف أو المعتقدات أو التفضيلات ، غالبًا حول طبيعة المرض أو علاجه.

O The traditional hierarchy of evidence

- 1. Systematic reviews and meta-analyses.
- 2. RCTs with definitive results (confidence intervals which do not overlap the threshold clinically significant effect).
- 3. <u>RCTs.</u> with non-definitive results (a point estimate which suggests a clinically significant effect but with confidence intervals overlapping the threshold for this effect;).
- 4. Cohort studies.
- 5. <u>Case</u>-<u>control</u> studies.
- 6. Cross-sectional surveys.
- 7. <u>Case</u> reports.

1. Randomised controlled trials (RCTs)

- In an RCT, participants in the trial are <u>randomly allocated</u> by a process equivalent to the flip of a coin to either one intervention (such as a drug treatment) or another (such as placebo treatment or more commonly, best current therapy).
- Both groups are followed up for a pre-specified time period and analysed in terms of specific outcomes defined at the outset of the study (e.g. death, heart attack, and serum cholesterol level).



- ▲ Ex: clinical questions answered by an RCT
- 1. Is this drug better than placebo or a different drug for a particular disease?
- 2. Is a new surgical procedure better than currently favored practice?

★ Advantages of the RCT design

1. Allows rigorous evaluation of a single variable (effect of drug treatment versus placebo) in a precisely defined patient group (post-menopausal women aged 50–60 years).

يسمح بتقييم صارم لمتغير واحد (تأثير العلاج بالعقاقير مقابل الدواء الوهمي) في مجموعة محددة بدقة من المرضى (النساء بعد سن اليأس الذين تتراوح أعمارهم بين 50-60 سنة).

2. Prospective design (data are collected on events which happen after you decide to do the study).

التصميم المستقبلي (يتم جمع البيانات عن الأحداث التي تحدث بعد أن تقرر إجراء الدراسة).

3. Uses hypothetico-deductive reasoning (seeks to falsify, rather than confirm, its own hypothesis).

يستخدم المنطق الاستنتاجي الافتراضي (يسعى إلى تزوير فرضيته الخاصة بدلاً من تأكيدها).

4. Potentially eradicates bias by comparing two otherwise identical groups.

يحتمل أن يقضي على التحيز من خلال مقارنة مجموعتين متطابقتين.

5. Allows for meta-analysis (combining the numerical results of several similar trials at a later date).

★ Disadvantages of the RCT design

- 1- Expensive and time consuming in practice:
 - A. Many RCTs are either never done, are performed on too few patients or are undertaken for too short a period.

العديد من التجارب المعشاة ذات الشواهد إما لا يتم إجراؤها على الإطلاق ، أو يتم إجراؤ<mark>ها</mark> على عدد قليل جدًا من المرضى أو يتم إج<mark>راؤها لفترة قصيرة جدًا.</mark>

B. Most RCTs are funded by large research bodies drug companies, who ultimately dictate the research agenda.

يتم تمويل معظم التجارب المعشاة ذات ال<mark>شواهد من قبل</mark> شركات <mark>الأ</mark>دوي<mark>ة ذات ا</mark>لهيئات <mark>الب</mark>حثية الكب<mark>يرة ، والتي تملي في النهاية جدول أع</mark>مال البحث.

C. Surrogate endpoints may not reflect outcomes that are important to patients.

قد لا تعكس نقاط النهاية البديلة النتائج المهمة للمرضى.

- 2- May introduce 'hidden bias', especially through:
 - A. Imperfect randomization.

التوزيع العشوائي غير الكامل

B. <u>Failure to randomize all eligible patients</u> (clinician only offers participation in the trial to patients he or she considers will respond well to the intervention).

الفشل في التوزيع العشوائي لجميع المرضى المؤهلين (لا يقدم الطبيب السريري سوى المشاركة في التجربة للمرضى الذين يعتبرون أنهم سيستجيبون بشكل جيد للتدخل).

C. Failure to blind assessors to randomization status of patients.

عدم تعمية المقيّمين لحالة التوزيع العشوائي للمرضى.

2. Cohort studies

- Note that RCTs are usually begun on patients (people who already have a disease), whereas most cohort studies are begun on participants (or subjects) who may or may not develop disease.
- A special type of cohort study may also be used to determine the prognosis (what is likely to happen to someone who has it) of a disease.

▲ The world's most famous cohort study

- They followed up 40,000 male British doctors divided into four cohorts (non-smokers, and light, moderate and heavy smokers) using both all-cause (any death) and cause-specific (death from a particular disease) mortality as outcome measures.
- After 10-year interim results in 1964, showed a substantial excess in both lung cancer mortality and all-cause mortality in smokers, with a 'dose response' relationship (the more you smoke, the worse your chances of getting lung cancer), went a long way to demonstrating that the link between smoking and ill health was causal rather than coincidental.
- 50-year results of this momentous study (with an impressive 94% follow-up of participants) illustrate both the perils of smoking and the strength of evidence that can be obtained from a properly conducted cohort study.
- The question that epidemiologists try to answer through cohort studies is, Does smoking cause lung cancer?

3. Case-control studies

- Like cohort studies, case-control studies are generally concerned with the <u>etiology</u> of a disease (what causes it), rather than its treatment.
- They lie lower down the hierarchy of evidence, but this design is usually the only option when studying rare conditions.

- An important source of difficulty (and potential bias) in a case-control study is the precise definition of who counts as a 'case'.

- Such a design cannot demonstrate causality:
- → The association of A with B in a case-control study does not prove that A has caused B.
- Clinical questions that should be addressed by a case-control study include:
- A. Does the prone sleeping position increase the risk of cot death? (sudden infant death syndrome)
- B. Does whooping cough vaccine cause brain damage?
- C. Do overhead power cables cause leukaemia?

4. Cross-sectional surveys

- In cross-sectional surveys, data are collected at a single time point but may refer retrospectively to health experiences in the past.
- For example, the study of patients' medical records to see how often their blood pressure has been recorded in the past 5 years.

5. Case reports

- A case report describes the medical history of a single patient in the form of a story.

يصف تقرير الحالة التاريخ الطبي لمريض واحد في شكل قصة.

- Case reports are often run together to form a case series, in which the medical histories of more than one patient with a particular condition are described to illustrate an aspect of the condition, the treatment or, most commonly these days, adverse reaction to treatment.

غالبًا ما يتم تشغيل تقارير الحالة معًا لتشكيل سلسلة حالات ، يتم فيها وصف التاريخ الطبي لأكثر من مريض مصاب بحالة معينة لتوضيح جانب من الحالة أو العلاج أو ، الأكثر شيوعًا هذه الأيام ، رد الفعل العكسي للعلاج.

★ Advantages of case reports

1. Although it is traditionally considered to be relatively weak scientific evidence, a great deal of information can be conveyed in a case report that would be lost in a clinical trial or survey.

2. Case reports are immediately understandable by non-academic clinicians and by the lay public.

3. They can, if necessary, be written up and published within days, which gives them a definite edge over metaanalyses or clinical trials.

4. The story is one of the best vehicles for making sense of a complex clinical situation.

.4القصة هي واحدة من أفضل الوسائل لفهم ا<mark>لوضع السري</mark>ري المعقد<mark>.</mark>

▲ <u>Ex</u>:

A doctor notices that two babies born in his hospital have absent limbs (phocomelia). Both mothers had taken a new drug (thalidomide) in early pregnancy. The doctor wishes to alert his colleagues worldwide to the possibility of drug-related damage as quickly as possible.