

# مقایسه سه روش درمان بیماری التهاب پالپ دندان با وجود مقادیر گمشده

علیرضا اکبرزاده باغبان<sup>۱</sup>، سعید عسگری<sup>۲</sup>، فرید زابری<sup>۳</sup>، مهدی صفری<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> استادیار گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۲</sup> استاد اندودانتیکس، مرکز تحقیقات اندودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۳</sup> استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۴</sup> کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

نشانی نویسنده مسؤول: تهران، تجریش، ابتدای خیابان دربند، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه آمار زیستی، دکتر علیرضا اکبرزاده باغبان

E-mail: akbarzad@sbmu.ac.ir

وصول: ۹۰/۱/۲۴، اصلاح: ۹۰/۳/۱۷، پذیرش: ۹۰/۴/۲۹

## چکیده

**سابقه و هدف:** محرک‌های میکروبی، فیزیکی و شیمیایی می‌توانند باعث ایجاد التهاب در پالپ دندان شوند. اگر این التهاب به حدی رسد که در کلینیک آن را از نوع برگشت‌ناپذیر تقسیم‌بندی نمایند به ناچار معالجه ریشه دندان، گزینه انتخابی خواهد بود. اگر بتوان با روش درمان پالپ زنده نسبت به معالجه چنین دندان‌هایی اقدام نمود، روش درمانی ساده‌تر و کم هزینه‌تر خواهد شد. هدف این تحقیق مقایسه سه روش درمانی گوناگون اعم از معالجه ریشه دندان و یا پالپوتومی در درمان بیماری التهاب پالپ دندان است. از آنجا که داده‌های گمشده‌ای در زمان‌های پیگیری ۶ و ۱۲ ماهه وجود داشته است، تحلیل داده‌ها با در نظر گرفتن مکانیسم گمشدگی تصادفی انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه که به روش کارآزمایی بالینی انجام شد، ۶۱۵ بیمار به طور تصادفی سه درمان پالپوتومی با CEM (۲۰۵ نفر)، پالپوتومی با MTA (۲۰۷ نفر) و معالجه ریشه دندان (۲۰۳ نفر) را دریافت کردند. وجود ضایعه پری‌اپیکال در سه زمان پایه، ۶ ماهه و ۱۲ ماهه به صورت رادیوگرافی بررسی شد. پس از بررسی مکانیسم گمشدگی، از معادلات برآوردی تعمیم‌یافته موزون برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. برای انجام این کار نرم‌افزار SAS نسخه 9.1 مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میزان موفقیت درمان پالپوتومی با ماده MTA در پیگیری ۶ و ۱۲ ماهه به ترتیب معادل ۹۶ و ۹۵ درصد، میزان موفقیت درمان پالپوتومی با ماده CEM در پیگیری ۶ و ۱۲ ماهه به ترتیب معادل ۹۲ و ۹۳ درصد و میزان موفقیت معالجه ریشه دندان در زمان‌های ۶ و ۱۲ ماهه به ترتیب معادل ۷۸ و ۸۲ درصد به دست آمد که برتری معنادار پالپوتومی با دو ماده MTA و CEM در مقایسه با معالجه ریشه دندان را با استفاده از معادلات برآوردی تعمیم یافته موزون نشان داد ( $P < 0.05$ ). پالپوتومی با MTA و CEM از نظر میزان موفقیت تفاوت معناداری نداشتند. وجود ضایعه پری اپیکال در زمان پیگیری شش ماهه در سه گروه CEM، MTA و RCT به ترتیب معادل ۸، ۴ و ۲۲ درصد و در زمان پیگیری یک ساله به ترتیب معادل ۷، ۵ و ۱۸ درصد گزارش شد که این اختلاف از نظر آماری بین دو روش پالپوتومی معنادار نبود ولی با معالجه ریشه دندان تفاوت معناداری نشان داد ( $P < 0.05$ ). متغیرهای سن و جنسیت اثر معنادار آماری بر بروز ضایعه پری اپیکال نداشتند ( $P > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج به دست آمده از مدل‌بندی چندگانه آماری در خصوص مقایسه میزان موفقیت درمان‌های سه گانه پس از بررسی مکانیسم گمشدگی و از بین بردن اثر مقادیر گمشده نشان داد که درمان پالپوتومی با استفاده از دو بیومتریال CEM و MTA نسبت به درمان استاندارد معالجه ریشه دندان از موفقیت بیشتری برخوردار است. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۸/ شماره ۳/ صص ۱۶۶-۱۷۱).

**واژه‌های کلیدی:** پالپوتومی، معالجه ریشه دندان، CEM، MTA؛ معادلات برآوردی تعمیم یافته موزون؛ گمشدگی کاملاً تصادفی.

## مقدمه

در امکان‌پذیری درمان پالپ زنده، حیات فعلی بافت پالپ و خصوصاً وجود خون‌رسانی مناسب آن است، ساخته شدن عاج به‌صورت فعال نیازمند خون‌رسانی خوب بافتی است. تاکنون روش‌های متعددی برای درمان پالپ اکسپوز شده پیشنهاد شده است، اما متأسفانه بسیاری از این روش‌ها بر پایه تجارب کلینیکی و شواهد غیرمستند علمی بوده و نتایج آن‌ها برای تسری به جامعه از اعتبار لازم برخوردار نیست. خوشبختانه امروزه موضوع درمان پالپ زنده در عرصه علوم دندان‌پزشکی مورد مطالعه جدی است، خصوصاً این که کدام تکنیک/ ماده، ترمیم بهتر و قابل پیش‌بینی تری را موجب می‌شود (۱).

در این قبیل مطالعات لازم است که بیماران در فواصل زمانی معین برای کنترل نتیجه درمان مراجعه نمایند. عده‌ای از بیماران نیز ممکن است در هر یک از زمان‌های پیگیری مراجعه ننموده و بنابراین داده‌های مربوط به ایشان در زمان‌های پیگیری مربوطه در دسترس محققین قرار نگیرد که این موضوع در پروژه ملی درمان پالپ زنده رخ داده است و می‌تواند در تفسیر نتایج به‌دست آمده اثرات سوئی را بر جای گذارد. تحقیقات نشان داده است که در اغلب مطالعات طولی به علت عدم اندازه‌گیری یا ثبت، با داده‌های گمشده مواجه می‌شویم. حتی در موقعیت‌های کنترل شده نیز به دلیل پروتکل مطالعه یا وضعیت‌هایی که افراد با آن مواجه می‌شوند، داده گمشده رخ می‌دهد (۲).

در گمشدگی دو نوع مدل‌بندی در نظر گرفته می‌شود: اول این‌که داده گمشده بین دو مقدار مشاهده شده است، که به آن گمشدگی متناوب یا غیر یکنوا می‌گویند و دوم، زمانی که فرد تا پایان ادامه نمی‌دهد و مطالعه را ترک می‌کند که به آن ریزش یا گمشدگی یکنوا گفته می‌شود. مفروضات لازم برای مدل‌هایی که برای ترک یا ریزش مدل‌بندی می‌شوند، ضعیف‌تر از مدل‌های گمشدگی متناوب هستند (۳). بنابراین در بسیاری از مدل‌ها فرد بعد از داشتن داده گمشده، مقدار اندازه‌گیری شده دیگری

ضایعات پوسیدگی که پالپ را درگیر می‌کنند، خطر بزرگی ایجاد کرده و در صورتی که درمان نشوند سبب نکروز پالپ و درگیری انساج پری رادیکولار به همراه ایجاد درد و ناراحتی برای بیمار می‌شوند. با پیشرفت پوسیدگی و نزدیک شدن عفونت به پالپ دندان واکنش‌های ایمنی و دفاعی در پالپ ایجاد می‌گردد. در این مرحله ممکن است دندان به تحریکات معمول حساسیت نشان دهد اما با حذف تحریک، درد تسکین یابد. در این حالت، پالپ مبتلا به بیماری قابل برگشت شده است و در این شرایط درمان مؤثر شامل برداشتن پوسیدگی‌ها، حذف عوامل محرک و ترمیم دائمی دندان می‌باشد. در صورتی که در این مرحله درمان صورت نگیرد، پوسیدگی پیشرفت کرده و در نهایت به پالپ می‌رسد. در این مرحله میکروب‌ها و یا فرآورده‌های آن‌ها وارد پالپ شده و از نظر کلینیکی بیمار درد خود به خود دارد و یا درد با تحریک آغاز می‌شود اما با حذف عامل محرک از بین نرفته و ادامه می‌یابد. این علائم نشانه بیماری پالپیت غیرقابل برگشت بوده و درمان استاندارد دندان‌های مبتلا به این بیماری شامل معالجه ریشه دندان (RCT) می‌باشد (۱).

هدف از درمان پالپ زنده یا پالپوتومی حفظ حیات پالپ و تحریک پالپ باقیمانده برای ترمیم ساختاری و عملکردی کمپلکس پالپ-عاج است، به این معنا که پالپ دندان زنده باقیمانده و پوششی از عاج را مجدداً در ناحیه اکسپوزر بسازد تا ارتباط محیط درونی بدن را از حفره دهان با ایجاد یک سد بیولوژیک قطع نموده و از تهاجم دوباره عوامل پاتوژن جلوگیری کند. از منظر وضعیت و موقعیت پالپ دندان، پالپ‌هایی با اکسپوز تروماتیک، مکانیکی و پوسیدگی کاندیدای انجام درمان پالپوتومی هستند. دندان‌های دائمی با ریشه نابالغ و یا بالغ نیز با این روش قابل معالجه‌اند. صرف‌نظر از مرحله بلوغ ریشه دندان و یا نوع و میزان التهاب پالپ، مهم‌ترین نکته

ندارد.

بالینی درمان پالپ زنده استفاده شد که به دلیل وجود داده‌های گمشده در این مطالعه طولی در زمان‌های پیگیری ۶ و ۱۲ ماه، می‌بایست از معادلات برآوردی تعمیم یافته موزون برای مقایسه نتایج درمانی سه روش گوناگون استفاده شود تا میزان موفقیت با در نظر گرفتن و محاسبه مقادیر گمشده به درستی با یکدیگر مقایسه شوند.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به روش کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شد و در آن، تعداد ۶۱۵ بیمار از ۲۳ مرکز بهداشتی درمانی تابعه وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی که دچار التهاب برگشت ناپذیر پالپ بوده و معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، بعد از کسب رضایت‌نامه آگاهانه، به‌طور تصادفی سه نوع درمان را دریافت کردند. گروه ۱ شامل ۲۰۵ نفر تحت درمان پالپوتومی با سیمان مخلوط غنی شده کلسیمی (CEM)، گروه ۲ شامل ۲۰۷ نفر تحت درمان پالپوتومی با MTA و گروه ۳ شامل ۲۰۳ نفر تحت درمان معالجه ریشه دندان (RCT) قرار گرفتند (۱۰-۱۲). برای این افراد شاخص وجود ضایعه پری‌پیکال (با تشخیص پرتونگاری) در سه زمان پایه، شش ماه و یک سال پس از درمان مورد بررسی قرار گرفت. روش درمانی، جنسیت و سن به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شدند.

پس از بررسی مجموعه داده‌ها، ملاحظه شد که گمشدگی کاملاً تصادفی (MCAR) در داده‌ها وجود ندارد، بلکه گمشدگی داده‌ها از نوع تصادفی (MAR) است. بنابراین از معادلات برآوردی تعمیم‌یافته موزون برای تحلیل داده‌ها و آزمون فرضهای مورد نظر استفاده شد. همچنین برای برازش مدل آماری، نرم‌افزار SAS نسخه 9.1 مورد استفاده قرار گرفت.

### یافته‌ها

در ابتدای مطالعه حاضر از ۲۰۵ نفری که تحت پالپوتومی با CEM قرار گرفتند، در ۶۳ نفر ضایعه پری

در تحلیل‌های طولی وقتی با داده‌های گمشده مواجه هستیم مشکلاتی ایجاد می‌شود. اول این که داده‌ها را از حالت کامل یا متعادل (تعداد یکسان اندازه‌گیری برای هر فرد) خارج می‌سازد و بنابراین، روش‌هایی را که به‌طور نظری برای داده‌های متعادل ارائه شده‌اند، دچار مشکل می‌کنند. دوم، از دست دادن اطلاعات باعث کاهش دقت و کارایی برآوردهای حاصل می‌شود. سوم، در برخی موارد باعث اربیبی و در نتیجه استنباط اشتباه می‌شود (۴). روبین و همکاران برای مشخص شدن دلایل گمشدگی مکانیسم گمشدگی را به سه صورت زیر معرفی کردند (۵،۶): داده گمشده کاملاً تصادفی (Missing (MCAR (Completely At Random)، داده گمشده تصادفی (Missing At Random) (MAR) و داده گمشده غیر تصادفی (Missing Not At Random) (MNAR).

روش معادلات برآوردی تعمیم‌یافته (GEE) (Generalized Estimating Equations) به‌طور گسترده برای داده‌های طولی به ویژه داده‌های گسسته به کار می‌رود (۷). این روش برای فرض MCAR نتایج معتبری را ارائه می‌دهد اما در اکثر مطالعات طولی با داده گمشده از نوع MAR روبرو بوده و استفاده از این روش موجب استنباط نادرست می‌شود. بنابراین برخی از محققان روش‌هایی را برای معتبر ساختن روش معادلات برآوردی تعمیم‌یافته تحت فرض MAR پیشنهاد کرده‌اند. از آن جمله می‌توان روش معادلات برآوردی تعمیم یافته موزون (Weighted Generalized Estimating Equations) (WGEE) و روش اصلاحی با استفاده از الگوریتم EM را نام برد (۸،۹).

چنین فرض شده است که اگر بتوان با روش درمان پالپ زنده نسبت به معالجه دندان‌های مبتلا به پالپیت برگشت ناپذیر اقدام نمود، روش درمانی ساده‌تر و کم هزینه‌تری برای درمان بیماران فراهم خواهد شد. بنابراین، در این تحقیق از داده‌های مربوط به کارآزمایی

جدول ۱: خصوصیات جمعیتی بیماران در گروه‌های درمانی

P-value	گروه‌های درمانی			متغیرها
	MTA	CEM	RCT	
۰/۸۲۹	۲۶/۱۷	۲۶/۵۶	۲۶/۰۸	میانگین
	۸/۹۶۲	۸/۳۳۰	۷/۸۸۱	انحراف معیار
۰/۲۷۲	۷۵ (۳۶/۲)	۷۲ (۳۵/۱)	۸۲ (۴۰/۰)*	مرد
	۱۳۲ (۶۴/۸)	۱۳۳ (۶۴/۹)	۱۲۱ (۶۰/۰)	زن

\*اعداد داخل پرانتز درصد هستند.

جدول ۲: وضعیت ضایعه پری اپیکال در سه زمان در گروه‌های درمانی

گروه درمانی	قبل از درمان (زمان پایه)			شش ماه پس از درمان			یک سال پس از درمان		
	خیر	بله	داده گمشده	خیر	بله	داده گمشده	خیر	بله	داده گمشده
CEM	۱۴۲	۶۳	۰	۱۶۳	۱۴	۲۸	۱۵۵	۱۲	۳۸
MTA	۱۵۳	۵۴	۰	۱۷۶	۷	۲۶	۱۷۰	۹	۲۸
(RCT)	۱۲۸	۶۵	۰	۱۴۲	۴۰	۲۱	۱۴۱	۳۳	۱۹

جدول ۳: برآورد ضرایب رگرسیونی و معناداری آن‌ها با معادلات برآوردی تعمیم یافته موزون (در مقایسه درمان‌های مختلف، گروه پالپوتومی با CEM در این جدول به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شده است)

متغیرها	برآورد	P
عرض از مبدا	-۱/۰۳۹	<۰/۰۰۱
RCT	۰/۴۳۶	۰/۰۱۳
MTA	-۰/۳۱۶	۰/۰۸۱
جنسیت	۰/۱۳۱	۰/۳۸۲
سن (سال)	-۰/۰۰۹	۰/۲۴۰

آماري بر بروز ضایعه پری اپیکال ندارند. در حالی که نوع درمان انجام شده دارای اثر آماری معنادار می‌باشد؛ به عبارت دیگر، درمان RCT نسبت به CEM (با  $P < ۰/۰۰۵$ ) اختلاف معنادار آماری دارند در حالی که MTA با CEM تفاوت معنادار آماری ندارد.

### بحث

با توجه به این‌که درمان رایج التهاب برگشت-ناپذیر پالپ، معالجه ریشه دندان RCT است و این روش درمانی به ویژه زمانی که دندان از نوع چند ریشه (مولر) باشد بسیار وقت‌گیر، پیچیده و پرهزینه می‌باشد، بنابراین، پیچیدگی وسایل مورد نیاز و در نهایت گرانی خدمت،

اپیکال دیده شد و از ۲۰۷ نفر تحت پالپوتومی با MTA، ۵۴ نفر دچار ضایعه پری اپیکال و از ۲۰۳ نفری که تحت معالجه ریشه دندان قرار گرفتند، ۶۵ نفر مبتلا به ضایعه پری اپیکال بودند (جدول ۱). با تحلیل واریانس، تفاوت معناداری در میانگین سنی گروه‌های درمانی دیده نشد ( $P = ۰/۸۲۹$ ). با آزمون مجذور کای تفاوت معناداری در توزیع جنسیت گروه‌های درمانی دیده نشد ( $P = ۰/۲۷۲$ ).

نتایج پیگیری یک ساله شاخص پری اپیکال و تعداد داده‌های گمشده شش ماه و یک سال پس از درمان به تفکیک گروه‌های درمانی نشان می‌دهد که وجود ضایعه پری اپیکال در زمان پیگیری شش ماهه در سه گروه CEM، MTA و RCT به ترتیب معادل ۱۴ مورد (۸ درصد)، ۷ مورد (۴ درصد) و ۴۰ مورد (۲۲ درصد) و در زمان پیگیری یک ساله به ترتیب معادل ۱۲ مورد (۷ درصد)، ۹ مورد (۵ درصد) و ۳۳ مورد (۱۸ درصد) می‌باشد (جدول ۲).

با توجه به رد فرض MCAR ( $P < ۰/۰۰۵$ )، برای تحلیل داده‌ها از معادلات برآوردی تعمیم یافته موزون استفاده شد (جدول ۳). بر اساس جدول مذکور، متغیرهای جنسیت ( $P = ۰/۳۸$ ) و سن بیماران ( $P = ۰/۲۴$ ) تأثیر معنادار

نیرومند (ساندویچ یا تجربی) حتی اگر ساختار همبستگی داده‌های فرد به اشتباه تعیین گردد، دارای خاصیت سازگاری است (۱۴).

فرض MAR اغلب واقع بینانه است و سعی می‌شود مدلی توانمند برای رد فرض MCAR در نظر گرفته شود. مثلاً در نظر گرفتن یک اثر متقابل می‌تواند فرض MCAR را به نفع MAR رد کند (۹). این مورد در تحقیق حاضر مصداق داشته است. البته در مواردی که گمشدگی تصادفی نیست، باید به تحلیل حساسیت در برازش مدل‌ها پرداخت (۱۵) که با داده‌های مطالعه حاضر تناسبی نداشته و بنابراین نیازی به انجام آن نبوده است.

وقتی از گمشدگی کاملاً تصادفی اطمینان نداریم استفاده از GEE ممکن است باعث اریبی برآوردها شود. بنابراین، تعیین مکانیسم گمشدگی می‌تواند در انتخاب روش تحلیل به ما کمک کند که این روش دقیقاً در مطالعه حاضر اعمال شده است. اما در مواردی که همبستگی داده‌های طولی ناچیز است، استفاده از مدل‌های خطی تعمیم یافته (GLMs) اطلاعات مفیدی به ما می‌دهد زیرا برآوردهای آن مبتنی بر روش‌های درست‌نمایی است و همان‌طور که اشاره شد، روش‌های مبتنی بر درست‌نمایی تحت فرض MAR برآوردهای سازگاری را به دست می‌دهند، اما نیازی به انجام این روش در مطالعه حاضر نبوده است.

نتایج به دست آمده از این مدل بندی چندگانه آماری در خصوص مقایسه میزان موفقیت درمان‌های سه گانه پس از بررسی مکانیسم گمشدگی، نشان داد که استفاده از درمان پالپ زنده با استفاده از CEM و یا MTA به جای درمان رایج معالجه ریشه دندان که یک درمان تخصصی، پرهزینه، وقت‌گیر و تهاجمی‌تری است از نظر کلینیکی قابل استفاده بوده و خوشبختانه در این روش، میزان موفقیت بیشتری نسبت به درمان معمول دیده شد که تفاوت از نظر آماری نیز معنادار بود.

ممکن است بیمار را وادار به کشیدن دندان کند (۱۳). شاخص‌های سلامت دهان نشان می‌دهد که در ایران و در بسیاری از کشورهای در حال توسعه و حتی توسعه یافته، تعداد دندان‌های کشیده شده از شیوع بالایی برخوردار است. اگر روش درمانی جدید پالپوتومی که یک روش آسان و ارزان می‌باشد از نتایج موفقیت‌آمیز و مناسبی برخوردار باشد، می‌توان به یک نیاز اساسی درمانی در کشور و حتی در دنیا پاسخ داد. خوشبختانه در مطالعه حاضر در درمان پالپوتومی با CEM و MTA به طور معناداری ضایعه پری اپیکال کمتری نسبت به روش درمان معمول یعنی معالجه ریشه دندان دیده شد، در حالی که بین درمان پالپوتومی با دو ماده مورد استفاده تفاوت معناداری دیده نشد. این یافته‌ها از منظر بالینی و خواص ماده ایرانی CEM نیز قابل تأمل است (۱۲). بنابراین تحقیقات بیشتر می‌تواند درمان پالپوتومی را به عنوان درمان منتخب بیماری التهاب برگشت ناپذیر پالپ مطرح سازد.

بررسی داده‌ها در زمان‌های پیگیری ۶ و ۱۲ ماهه نشان داد که تعدادی از بیماران برای بررسی نتایج درمانی به دلایل گوناگون (از جمله بارداری در برخی افراد در گروه بانوان، مسافرت و نقل مکان) مراجعه ننموده‌اند. این نگرانی وجود داشته است که آیا عدم مراجعه این قبیل بیماران و در دسترس نبودن داده‌های مربوط به ایشان بر نتایج به دست آمده قبلی اثر سوئی داشته است؟ ۱۲ و ۱۴ درصد از بیماران در زمان‌های پیگیری ۶ و ۱۲ ماهه غایب بودند که پس از بررسی مکانیسم گمشدگی، ملاحظه شد که گمشدگی کاملاً تصادفی (MCAR) در داده‌ها برقرار نبوده است، بلکه گمشدگی داده‌ها از نوع تصادفی (MAR) است. بنابراین به جای برآوردهای GEE از برآوردهای WGEE استفاده شد. از این رو می‌توان اطمینان داشت که نتایج به دست آمده تحت تأثیر مقادیر گم شده عوض نمی‌شود. همچنین در این تحقیق برای گزارش معناداری از برآورد نیرومند واریانس (در مقابل برآورد مبتنی بر مدل واریانس) استفاده شده است. برآورد

## تشکر و قدردانی

شهادت بهشتی می‌باشد که بدین وسیله از حامیان محترم  
تقدیر به عمل می‌آید.

این مقاله حاصل طرح پژوهشی انجام شده با  
حمایت مالی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی

## References

1. Asgary S. Vital Pulp Therapy for Permanent Dentition Using Calcium Enriched Mixture Cement. J Mash Dent Sch. 2010; 34(2): 99-108. (Persian)
2. Hedeker D, Gibbons R D, Longitudinal data analysis. New Jersey: John Wiley & Sons; 2006.
3. Robins J M, Rotnitzky A. G, and Zhao L P, Analysis of semiparametric regression models for repeated outcomes in the presence of missing data. J Am Stat Assoc, 1995; 90(429): 106-21
4. Fitzmaurice G M , Laird N.M, Ware J.H, Applied Longitudinal Analysis. New York: John Wiley & Sons :2004. Pp.375-6.
5. Rubin. D B. Inference and missing data . Biometrika.1976; 63(3):581-92
6. Liang K Y, Zeger S. L, Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986; 73(1): 13-22
7. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*. 1986;42(1):121-30.
8. Wedderburn R.W.M., Quasi-likelihood functions, generalized linear models, and the Gauss-Newton method. *Biometrika*, 1974; 61(3): 439-47.
9. Jansen I Beunckens C. Molenberghs, G. Verbeke G., Mallinckrodt C. Analyzing Incomplete Discrete Longitudinal Clinical Trial Data. *Stat Sci*. 2006; 21(1): 52-69.
10. Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod*. 1995;21(7):349-53.
11. Eghbal MJ, Asgary S, Baglue RA, Parirokh M, Ghoddusi J. MTA pulpotomy of human permanent molars with irreversible pulpitis. *Aust Endod J*. 2009;35(1):4-8.
12. Asgary S, Shahabi S, Jafarzadeh T, Amini S, Kheirieh S. The properties of a new endodontic material. *J Endod*. 2008;34(8):990-3.
13. Asgary S, Eghbal MJ. A clinical trial of pulpotomy vs. root canal therapy of mature molars. *J Dent Res*. 2010;89(10):1080-5.
14. Royall RM. Model robust confidence intervals using maximum likelihood estimators. *Int Stat Rew*. 1986; 54(2):221-6.
15. Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G. *Longitudinal Data Analysis*. New York: Chapman and Hall/CRC Press; 2008. Pp.500-40.