

Kanıtla Dayalı Tıp: Kavramlar, Örnekler ve Görüşler

Evidence Based Medicine: Definitions, Examples and Opinions: Medical Education

Dr. Melih Ö. BABAOĞLU,^a
Dr. Ümit YAŞAR,^a
Dr. Turhan DOST,^b
Dr. S. Oğuz KAYAALP^c

^aFarmakoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

^bFarmakoloji AD,
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Aydın

^cTÜBA Şeref Üyesi, Hacettepe
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Emekli Öğretim Üyesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 13.06.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. S. Oğuz KAYAALP
TÜBA Şeref Üyesi,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Emekli Öğretim Üyesi, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sokayaalp@superonline.com

ÖZET Kanıtla dayalı tıp (KDT), hastanın tıbbi bakımı için karar alma sürecinde konu ile ilgili olarak yayımlanmış güncel ve en iyi kanıtların, hastanın iyileşmesi ve hizmetin en iyi şekilde planlanması ve yürütülmesi için titizlikle, en iyi ve en isabetli bir şekilde kullanılmasını hedefler. 1970'li yıllardan itibaren tıp dünyasında popülaritesi artan KDT, geleneksel tıp sistemindeki yemek kitabı tipindeki uygulamanın aksine, klinik kararları daha çok güncel araştırma bulgularına dayandırır ve yöntem olarak hekimin mesleki birikimini, sistematik literatür taramasından çıkan kanıtlarla ve hastanın tercihleri ile bütünleştirir. KDT, tanının doğruluğu üzerine kurulmuştur. KDT sürecinde tedavi ve hasta ile ilgili diğer uygulamalar hakkında iyi yapılandırılmış net sorular hazırlanır. Bunları yanıtlayacak anlamlı veriler, kapsamlı uygun veri tabanlarına girilerek, özellikle iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler içinden bulunur, onlara değer biçilir ve bunlar günlük klinik uygulamaları düzenlemek için kullanılır. Ulaşılan araştırmaların, bulgularının bilimsel bakımdan geçerliliği ve bu bulguların hasta için uygulanabilirliği sorgulanır. Karar verme sürecinde sıklıkla kullanılan istatistiksel parametreler arasında olabilirlik oranı, göreceli veya mutlak risk azalması, "tedavisi gereken hasta sayısı" ve "kurtarılan bir hasta için veya önlenilen bir olaya karşı zarara uğrayan hasta sayısı" gibi değerler bulunur. KDT uygulamalarının eleştirildiği önemli noktalar, hasta yaşamının niteliği ve niceliğinin artması hedeflenirken tedavinin maliyetinin çoğu zaman göz ardı edilmesi, araştırmacıların daha çok pozitif bulgularını yayımlamasından doğan yayın yanlılığı ve çalışmaların seçilmiş, dar bir hasta spektrumu üzerinde yapılmasıdır. KDT yaklaşımı uygulanırken bu noktalar göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kanıtla dayalı tıp, tıbbi yayınların analizi

ABSTRACT Evidence based medicine (EBM), which has gained popular interest since 1970s aims to incorporate current best evidence from systematic medical research into clinical application. The strategy used in EBM serves to support therapeutic decision making together with the physician's clinical experience and patient's choices. The methodology of EBM adopts the evaluation of the latest clinical research, particularly the outcomes of the well-designed randomized controlled clinical trials and meta-analyses and to select the most efficacious interventions maximizing the quality and quantity of life for individual patients. In practice of EBM, the accurate definition of the diagnosis and the therapeutic problem is most critical. Subsequently, the relevant evidence to answer the structured questions specific to individual patient's problems is sought for in the medical literature via electronic databases. Among the criteria to be considered in decision making are the efficacy and safety of therapeutics as well as the power of evidence. The statistical parameters, such as relative and absolute risk reductions and number needed to treat or number of the patients harmed per life saved may help in concluding on a certain therapeutic decision. There is some criticism against EBM. Most opponents advocate that evidence based treatment approach disregards the financial consequences and raises the cost of health care. Others are concerned about publication bias for positive results in medical literature or the possibility of generalizing treatments when trial findings may only be applicable to a narrowly-defined spectrum of patients. These arguments should be kept in consideration while using the EBM approach.

Key Words: Evidence based medicine, medical literature analysis

Tıp uygulamaları, bilimsel yöntemlerle yapılmış gözlemleri ve deneyleri içeren araştırmalardan elde edilen bulgu ve çıkarımlara dayanır. Bu bulgular ve çıkarımlar tıp uygulamalarının kanıtını teşkil eder. Deneyler ve gözlemler belirli amaçlara veya hedeflere ulaşmak için yapılır. Deney ve gözlem sonuçları araştırılan uygulamanın öngörülen amaç ve hedeflerine ulaşmayı sağlayacağını kanıtlar.

Bu yazıda KDT ile ilişkili kavram ve görüşler örneklerle tartışılacaktır. Kanıta dayalı tıp batı ülkelerindeki tıp fakültelerinde mezuniyet-öncesi ve mezuniyet-sonrası tıp eğitiminde son 30 yıldır üzerinde durulan bir öğretim ve uygulama stratejisidir. Geliştirilmesi yıllar süren bu stratejiye 1980'li yıllarda ilk olarak Kanada'da McMaster Tıp Fakültesinde (Hamilton, Ontario) "kanıta dayalı tıp" adı verilmiştir. KDT önce Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi Atlantik ötesi ülkelerde gelişmeye başlamış ve sonra Avrupa'ya (özellikle İngiltere'ye) yayılmıştır.¹

Aslında bütün çağdaş bilimsel ve mesleki uygulamalarda, tıbbi uygulamalar dahil, uygulamanın kanıta dayalı olması esastır. Modern bilimlerin gelişmeye başladığı 16. yüzyıldan beri bu ilkeye uyulur. Yazımızın konusu olan KDT ise geçen yüzyılın sonlarına doğru gündeme gelmiştir. Bu yeni süreçte uygulamanın kanıta dayalı olması özelliği daha sıkı, daha sistemli ve daha iyi belirlenmiş, kendine özgü kurallar üzerine oturtulmuştur.

KDT, hastanın tıbbi bakımı ve onu destekleyen hizmetler için *karar alma sürecinde* konu ile ilgili olarak elde mevcut (yayımlanmış) en iyi bilgi ve kanıtların, hastanın iyileşmesi ve esenliği için ve hizmetin en iyi şekilde planlanması ve yürütülmesi için titizlikle, en iyi ve en isabetli bir şekilde kullanılmasını hedefler (<http://www.hsl.unc.edu/Services/Tutorials/EBM> ve <http://www.shef.ac.uk/scharr/ir/def.html> -Haziran 2008'de erişilmiştir).

KDT, bilgi ve kanıtlara birincil bilgi kaynakları (örneğin; bilimsel makaleler, raporlar ve derlemeler) yayınlanır yayınlanmaz elektronik ortamdan hemen ulaşmayı öngörür. Böylece bilgilerin, bunlar daha kitaplara, formüllerlere ve kurumsal kılavuzlara girmeden uygulamaya sokulması, hekim-

ler ve sağlık hizmet planlayıcıları tarafından hastaların ve toplumun yararına kullanılması gecikmeden mümkün olur. Bilimsel bilgi ve teknoloji üretiminin hızlı olduğu ve önceki bilgilerin ve teknolojinin kısa zamanda geçerliliğini kaybedebildiği günümüzde yenileşmeyi uygulamaya hemen sokmak önemlidir. Ancak bu durumun hastaları ve toplumu, yeni araç ve yöntemlerin taşıdığı, bir süre sonra ortaya çıkabilecek risklere maruz bırakma gibi olumsuz yönü de vardır.

KDT stratejisi, yöntem olarak hekimin eksperizini ve mesleki birikimini, sistematik literatür taramasından çıkan kanıtlarla ve hastanın tercihleri ile bütünleştirir. Başka bir deyişle KDT bu üç parametreden oluşan bir sacayak üzerinde konuşlandırılmış bir stratejidir (Tablo 1).²

KDT uygulayan bir doktor her bir hastası için yaşamın niteliğini (kalitesini) ve niceliğini artırmayı ve en yüksek düzeye çıkarmayı (maksimize etmeyi) hedefleyen en etkili girişimleri belirler ve uygular. Bu durum tedavinin maliyetini düşürebilir, çoğu zaman artırabilir. KTD uygulamalarında tedavi maliyetini düşürmek ve mali kaynak kullanımını azaltmak genellikle birincil amaç değildir.

KDT, klinik kararların temeli olarak en güncel araştırma bulgularını sistematik olarak bulmak, değerlendirmek ve hasta bakımına uygulamak sürecidir.³ Tedavi ve hasta ile ilgili diğer uygulamalar hakkında sorular sorulur, bunları yanıtlayacak anlamlı veriler bulunur, onlara değer biçilir ve bunlar günlük klinik uygulamaları düzenlemek için kullanılır. KTD, tıp uygulamalarında mükemmeliyetçi ve idealist bir akımı temsil eder. Bu stratejinin bir sağlık kuruluşunda uygulamaya konulabilmesi için yeterli donanımın ve bu konuda eğitilmiş ve bu şekilde çalışmayı benimsemiş hekimlerin ve yöneticilerin bulunması gerekir. Büyük boyutlu günlük hasta bakım yükü ile baş etmeye çalışan ve rutin bakım sınırları içinde kalmaya zorlanan yerlerde gerektiği şekilde uygulanması güçtür ve böyle

TABLO 1: Kanıta dayalı tıbbin temel bileşenleri.

Hekimin deneyim ve mesleki birikimi
Sistematik literatür taramasından çıkan kanıtlar
Hastanın tercihleri

bir ortamda bu uygulama yadrganabilir. En verimli şekilde, genellikle eğitim ve araştırma hastanelerinde ve diğer 3. basamak hizmet kuruluşlarında uygulanabilir.

Eskiden beri uygulanmakta olan geleneksel tıp sisteminde hekimin ekspertizi ve mesleki birikimi ana bilgi kaynağıdır. KDT hekimin mesleki otoritesine daha az değer verir. Bu uygulamanın yapıldığı yerlerde otoriteye dayalı tıp (authority based medicine) uygulamasının önceliği ve önemi azalmıştır.¹ Ayrıca tedavide formüllerleri ve 1992 yılından beri Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından teşvik edilen kurumsal tanı ve tedavi kılavuzlarını izleyerek yapılan yemek kitabı tipi uygulama da yukarıda açıklanan KDT kavramına uymaz.

KDT, tanının doğruluğu üzerine kurulmuştur. Psikiyatri gibi hastalıkların sınırlarının her zaman iyi belirlenmediği ve tanı hatasına açık tıp alanlarında başarı şansı azalır. Psikiyatri alanında kanıta dayalı verilerin kullanım olanakları tartışma konusudur. Bu alanda hekimin, bilimsel kanıtlar üzerine kurulmuş bilgiyi kendi deneyimleri ile bütünleştirerek kullanması konusunda diğer tıp alanlarında kine göre daha fazla sorun vardır.⁴

Bu açıklamalardan sonra aklımıza şu soru gelebilir: Türkiye’deki koşullarda KDT uygulaması idealist bir yaklaşım olarak mı, yoksa realist bir yaklaşım olarak mı değerlendirilmelidir? Diğer bir soru, KDT uygulaması, teşvik edildiği ülkelerde ne derecede kabul görmüştür? Bu soruların yanıtı, KDT’nin yöntemlerinin açıklanmasından sonraya bırakılacaktır.

KANITA DAYALI TIP UYGULAMASININ BEŞ BASAMAĞI

KDT uygulaması hasta ile sürekli temas halinde birbirini izleyen **5 basamakta** gerçekleştirilir (<http://www.hsl.unc.edu/Services/Tutorials/EBM> - Haziran 2008’de erişilmiştir) (Tablo 2):

Birinci Basamak

Hasta ile diyalog kurulması, hastanın muayene edilmesi ve tanı konulmasıdır.

İkinci Basamak

Bu inceleme ve değerlendirmeden sonra ikinci basamağa geçilir. Bu basamakta hekim hastanın tanı-

TABLO 2: Kanıta dayalı tıp uygulamasının basamakları.

Hekim-hasta ilişkisi ve tanı konması
Tedavi programının belirlenmesi için yapılandırılmış soruların hazırlanması
Soruların yanıtının güncel veritabanlarında araştırılması
Verilerin geçerlilik, uygulanabilirlik ve diğer açılardan değerlendirilmesi
Hastanın tedavi programı hakkında nihai kararın verilmesi

sını sorgulamak ve tedavi programını belirlemek üzere özlü, açık ve net, iyi yapılandırılmış sorular hazırlar. Hazırlanan sorular, yanıt için internette uygun veritabanlarına girilerek onlar içinde verimli bir literatür taraması yapmaya ve bunun için gereken uygun anahtar sözcükleri belirlemeye elverişli olmalıdır (Tablo 3). Bunun için PubMed ve Index Medicus’ta kullanılan tıbbi konu başlıkları (Medical Subject Headings)’ndan da yararlanılabilir.

Bu genel soruları somut bir olgu üzerinde açıklamak için özgül örnekler de verilebilir. Örneğin; A grubu beta-hemolitik streptokoksik farenjiti olan bir hasta karşısında, günde tek doz ağızdan amoksisilin verilmesinin rutin olarak tavsiye edilen günde üç kez ağızdan penisilin V verilmesi kadar etkili olup olmadığı, hastada penisilin allerjisi varsa 1 hafta günde 2 doz ağızdan eritromisin verilmesinin ya da 3 gün boyunca günde tek doz ağızdan azitromisin verilmesinin penisilin tedavisi kadar etkili olup olmayacağı ve hastanın ağızdan tedaviye uyunc göstermemesi söz konusu ise günde 1 kez yedi gün intramusküler prokainli penisilin ile ya da tek doz intramusküler benzatin penisilin ile tedavisinin daha uygun olup olmayacağı soru konusu olabilir. Osteoartriti bulunan yaşlı bir hastada ağrının geçirilmesi için non-steroidal antiinflamatuvar ilaç tedavisi yanında termal tedavisinin (hidroterapi) veya diğer fiziksel tedavi seçeneklerinin ek bir yararı olup olmayacağı da soru konusu yapılabilir.

Seyrek görülen ya da tedavisi araştırma döneminde olan, tedaviye yeni ilaçların girme olasılığı bulunan kuş gribi veya Kırım Kongo Kanamalı Ateşi gibi hastalıklarda seçilebilecek sorulara örnekler şunlar olabilir: Tanı araçları yeterli midir?, hangi antimikrobik ilaçlar şimdye kadar denen-

TABLO 3: Uygun literatür taraması yapabilmeye olanak sağlayan örnek sorular.

Kullanılan tanı yöntemleri hastalığı veya hastanın şikâyetlerinin kaynağını belirlemeye yeterli midir?
Yöntemin diğer tanı yöntemi seçeneklerine göre üstünlüğü var mıdır?
Hastada birincil bozukluğun yanında buna eşlik etme olasılığı bulunan başka bozukluklar var mıdır?
Hangi tedavi alternatifleri vardır ve bunlardan o hastaya en uygun olanı hangisidir?
Tedavi hastanın yaşam kalitesini ne kadar artırır?
Yan tesirler nedeniyle yaşam kalitesi üzerinde olumsuzluk yapar mı?
Hastanın tedaviye uyuncu yeterli derecede olacak mıdır?

miştir?, randomize kontrollü *linik denemeler* var mıdır?, en iyi ilaç olarak hangisi bulunmuştur?, diğer ilaçlara göre üstünlüğü nelerdir? , tedaviye hastalığın başlangıcından sonra gecikmeli olarak başlanması durumunda da ilaç aynı derecede etkili olacak mıdır?

Üçüncü Basamak

Bu basamakta sorulara yanıt bulmak için: (i) bilgi kaynaklarının seçimi ve (ii) bunlar içinde tarama yapılması gereklidir. Bu amaçla sağlık bilimleri alanında dünyanın en büyük elektronik veri kaynağı olan MEDLINE veri tabanına PubMed veya Ovid gibi arama kanalları üzerinden ulaşılır. MEDLINE veri tabanı tıp, diğer sağlık bilimleri ve biyomedikal bilim (biyokimya ve hücre biyolojisi gibi) alanlarında yayımlanan 5000'den fazla bilimsel periyodikte çıkan sayısı 17 milyonun üzerindeki makaleleri içerir. ABD'nin Ulusal Tıp Kitaplığı (National Library of Medicine) ile bağlantılıdır. Diğer bir veri tabanı İngiltere'deki Cochrane Kitaplığı (Cochrane Library)'dır; daha çok derleme şeklindeki yayınları kapsar ve kullanılması için üyelik koşulu aranılır. İngiltere'de Ulusal Sağlık Servisi'nin hekimlere yönelik olarak KDT uygulamalarında kullanılmak üzere kurduğu bir veri tabanı ve ABD'de bazı akademik kuruluşların aynı amaçla kurduğu veritabanları vardır. Bu alanda yararlanılabilecek bazı internet bilgi kaynakları ve içerikleri Tablo 4'te özet olarak verilmiştir.

Veritabanlarına tek bir anahtar sözcükle girildiğinde bazen binlerce makale çıkar, iki anahtar sözcükle girildiğinde bu sayı yüzlerce makaleye düşürülebilir. Uygun anahtar sözcüklerin üçü, dördü veya daha fazlası kombine edilerek aranan kaynakların süzülmesi (*filtre edilmesi*) sağlanır. Böy-

lece ulaşmak istenilen en anlamlı bir veya birkaç kaynak anlamsız bir sürü kaynaktan ayıklanır. Taramada amaç, konu bakımından anlamı ve önemi olmayan makaleleri mümkün olduğu kadar dışarıda bırakmaktır.

Literatür taraması sonucunda ulaşılan makaleler her zaman aynı kalitede veya derecede klinik kanıt içermeyebilir. Bu nedenle, hastanın tedavisini ilgilendiren karar verilirken kullanılan kaynakların ve içerdikleri bilginin "kalite düzeyi" göz önünde bulundurulmalıdır.⁵ Klinik kanıtın kalite düzeyini ölçmek amacıyla farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan ikisi, Amerikan Koruyucu Hizmetler Komisyonu (U.S. Preventive Services Task Force, www.ahrq.gov) ve İngiliz Ulusal Sağlık Kurumu (U.K. National Health Service, www.nhs.uk) tarafından kullanılan kanıt gücü derecelendirmeleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Sıklıkla kullanılan bu yöntemlerin yanı sıra daha yeni olan, ancak henüz yeterince kabul görmemiş derecelendirme yaklaşımları da bildirilmiştir.^{6,7}

Geleneksel tıpta hekimin, hasta karşısında ortaya çıkan sorulara yanıt bulmak için kullandığı kaynaklar, genellikle ders kitapları, formüllerler ve kurumsal tanı ve tedavi kılavuzlarıdır. Kanıta dayalı tıpla geleneksel tıp arasındaki farklardan birini de kaynak türündeki fark oluşturur. Kanıta dayalı tıpta en güncel ve en iyi kanıtları kısa zamanda bulmak ve onun için de büyük elektronik veritabanlarına girmek esastır.⁸

Dördüncü Basamak

Bundan önceki basamakta elde edilen makalelerin ve diğer literatürün içerdiği bilgi ve kanıtların değerlendirildiği basamaktır. Bu değerlendirmenin

TABLO 4: Kanıta Dayalı Tıp konusunda başvurulabilecek bazı kuruluşların ve veritabanlarının içerikleri ve internet adresleri.

Kuruluş/veritabanı adı	İçeriği	İnternet adresi
Cochrane Collaboration ve Kitaplığı	Sağlık alanındaki tedavi girişimleri hakkında sistematik derlemeler yayımlar. Klinik araştırma bulgularını çoğunlukla meta-analizler biçiminde harmanlayarak sunar. Belli kalite kriterlerini sağlayan araştırmaları incelemelerine dahil eder.	http://www.cochrane.org/ http://thecochranelibrary.com/
BMJ Clinical Evidence	Özellikle birinci basamak tedavi kurumlarında sık görülen hastalıklarda tedavi kararına yardımcı olacak güncel sistematik derlemeler yayımlar. İlaç ters (advers) etkileri hakkında güncel uyarıları yayımlar.	http://clinicalevidence.bmj.com/
TRIP veritabanı	Araştırılan bir konu hakkında KDT uygulamalarıyla ilgili 50 kadar internet sitesinde aynı ayda sorgulama olanağı verir ve bulunan alanlara bağlantı sağlar.	http://www.tripdatabase.com/
İngiltere NLH (National Library for Health)	Hekimlerin tedaviyle ilgili, yanıtını bulamadıkları soruları veya Soru Yanıt Hizmeti	http://www.clinicalanswers.nhs.uk/
Soru Yanıt Hizmeti	bir tedavinin etkililiği hakkında öğrenmek istediklerini iletebildikleri bir adrestir. Gönderilen sorulara kanıta dayalı olarak hazırlanan yanıtlar web sayfasında yayımlanır.	
Bandolier dergisi ve web sayfası	İlaçlar ve diğer tedaviler hakkında literatürdeki klinik araştırmaları değerlendiren kısa ve özet derlemeler yayımlar. Dergi ücretlidir, aynı derlemelere birkaç ay sonra web sayfasından ücretsiz erişim olanağı vardır.	http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/
Evidence-Based Medicine Online	En önemli tıbbi dergilerden tedaviye yönelik bilgileri özetleyen makaleler yayımlar.	http://ebm.bmj.com/

iki önemli ögesi: (i) bulunan makalenin veya diğer bilgi kaynağının dayandığı araştırmanın bulgularının bilimsel bakımdan geçerliliği/ validitesi (başka bir deyişle gerçeğe yakınlığı veya uzaklığı) ve (ii) bu bulguların tedavisi yapılacak hasta için uygulanabilirliği (aplikabilitesi), başka bir deyişle klinik bakımdan yararlı olup olmayacağıdır.^{9, 10} Son deyim yerine genelleştirilebilirlik (generalisability) sözcüğü de kullanılır.

Bu basamakta çalışmada elde edilen bulguların kendi içinde *bilimsel bakımdan geçerliliği* aşağıdaki noktalar irdelenerek değerlendirilir:

(i) makalenin kapsadığı çalışmanın yönteminin çalışma amacı bakımından uygunluğu ve amaca ulaşmak için yeterli olup olmadığı,

(ii) çalışmada hastaların tedavi gruplarına yansız bir şekilde (rastgele/ randomizasyon ile) dağıtılıp dağıtılmadığı ,

(iii) tedavi ve kontrol gruplarındaki olguların benzerliği,

(iv) tedavinin başlangıcındaki (taban/baseline) hasta karakteristiklerinin gruplar arasında benzer olup olmadığı,

(v) değerlendirmede körleme/ maskeleye tekniğine uyulup uyulmadığı,

(vi) sonuçların yeterli şekilde istatistiksel analize tabi tutulup tutulmadığı,

(vii) hastaların yeterince izlenip izlenmediği,

(viii) ilacın etkisinin *nihai (klinik) sonuçları* (uç-noktalar) üzerinden mi, yoksa yerini-tutucu (surrogate) sonuçları üzerinden mi değerlendirildiği (örneğin; enkainid, flekainid ve morisizin adlı üç anti-aritmik ilaç 1990'lı yıllarda bir klinik denemede EKG ile miyokard depolarizasyonunun göstergelerinde azalma olması gibi yerini-tutucu uç-noktalar üzerinden değerlendirilmiş ve etkili bulunmuştur, daha sonra bu ilaçların tehlikeli ventriküler aritmilere neden olduğu ve mortaliteyi azaltmayıp artırdıkları bulunmuştur),

TABLO 5: Amerikan Koruyucu Hizmetler Komisyonu (U.S. Preventive Services Task Force) ve İngiliz Ulusal Sağlık Kurumu (U.K. National Health Service) tarafından uygulanan kanıt derecelendirmeleri.

Kanıt düzeyi	Açıklama
Amerikan Koruyucu Hizmetler Komisyonu (U.S. Preventive Services Task Force) kanıt derecelendirmesi	
Düzye I	En az bir adet randomize iyi tasarlanmış kontrollü klinik çalışmadan elde edilen kanıtlar (Meta analizler ve sistematik derlemeler debu grup içinde incelenir)
Düzye II-1	Randomize olmayan iyi tasarlanmış klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar
Düzye II-2	İyi tasarlanmış kohort ya da olgu-kontrol çalışmalarından elde edilen kanıtlar (birden fazla araştırma grubunun ya da merkezin katılımıyla yapılmış çalışmalar tercih edilir)
Düzye II-3	Girişim içeren ya da içermeyen olgu serilerinden elde edilen kanıtlar (kontrol içermeyen fakat çarpıcı sonuçların alındığı kanıtlar da bu gruba dahil edilir)
Düzye III	Klinik deneyime dayalı saygın otorite görüşleri, tanımlayıcı çalışmalar ya da uzman kurul raporları
İngiliz Ulusal Sağlık Kurumu (U.K. National Health Service) kanıt derecelendirmesi	
Düzye A	Sonuçları birbiriyle tutarlı olan randomize kontrollü klinik çalışmalar, kohort çalışmaları, "hep ya da hiç" çalışmaları*, farklı toplumlarda geçerliliği gösterilmiş klinik kararlar
Düzye B	Sonuçları birbiriyle tutarlı olan retrospektif kohort, eksploratuvur kohort, ekolojik çalışmalar, olgu-kontrol çalışmaları ya da Düzye A'dan ekstrapolasyon (çıkarmı) ile ulaşılan sonuçlar
Düzye C	Olgu serileri ya da Düzye B'den ekstrapolasyon (çıkarmı) ile ulaşılan sonuçlar
Düzye D	Eleştirel gözle incelenmemiş, fizyolojiye veya laboratuvar çalışmalarına dayandırılan uzman görüşü

* Hep ya da hiç çalışmaları: ilaç kullanıma girmeden önce tüm hastalar ölmüş iken sonrasında bazıları yaşıyorsa; ya da ilaç kullanıma girmeden önce bazı hastalar ölmüş iken sonrasında hiçbiri ölmemiş ise bu kurala uyar.

(ix) araştırma konusu olan tedavinin olası yararlarının, onun neden olduğu potansiyel zararlara ve yüksek maliyete değer olup olmadığı (bu nokta uygulanabilirliğin irdelenmesinde de rol oynar).

İnternette bulduğunuz bir makaledeki klinik çalışmanın bulgularının *hastaya uygulanabilir*, başka bir deyişle *genelleştirilebilir olup olmadığına karar vermek* için aşağıdaki noktaların dikkate alınması gerekir (<http://www.hsl.unc.edu/Services/Tutorials/EBM> ve <http://www.shef.ac.uk/scharr/ir/def.html> -Haziran 2008'de erişilmiştir).

(i) hastanızın durumu çalışmanın dâhil etme (inclusion) kriterlerinin kapsamına girer veya deneme dışı tutma (exclusion) kriterlerine mi uyar (örneğin; çalışmaya 30-50 yaşlar arasındaki hastalar dâhil edilmiştir, hastanız ise 70 yaşındadır, bu durumda çalışmanın bulgularının hastanıza uygulanmasında sorun olabilir; fakat 70 yaşındaki hastaların bu çalışmanın dışında tutulması için zorunlu bir neden belirtilmişse çalışmanın bulguları kesinlikle hastanıza uygulanamaz),

(ii) hastanın özelliklerinin çalışma raporunda (örneğin; makalede) ayırt edilmiş bir alt-grubun

özelliklerine uyup uymadığı (bir klinik çalışmada denenen bir tedavi ortalama bir hasta için etkili olmayabilir, fakat araştırmacılar hastalığın farklı evrelerindeki veya farklı cinsiyetteki ya da farklı etnik kökenli ya da farklı komorbid durumu olan hasta alt-grupları ayırt ettikleri zaman tedavi bu alt-gruplara giren hastalarda yeterince etkili bulunmuş olabilir; bu alt-gruplar üzerinde çalışılacağı çalışmaya başlamadan önce çalışma protokolünde çoğu zaman öngörülmemiş olabilir, fakat araştırma bulgularının heterojenliği alt-grupların analizini sonradan zorunlu kılmış olabilir) ve

(iii) yukarıda geçerlilik bağlamında sözü edilen hastaların girişimden sonra yeterli bir süre izlenip izlenmediği uygulanabilirlik bakımından da önemlidir (örneğin; bir cerrahi girişim ameliyat-sonrası erken dönemde mortaliteyi ameliyat yapılmayanlardakine göre azaltabilir, fakat daha sonra mortalitenin arttığı görülebilir).

Yukarıda sözü edilen tedavinin olası yararlarının onun neden olduğu potansiyel zararlara ve yüksek maliyete değer olup olmadığı sorusunun yüksek maliyetle ilgili kısmını yanıtlayabilmek

için kullanılan bir yaklaşım “*tedavisi gereken hasta sayısı/TGHS* [(number needed to treat NNT)]” kavramıdır.¹⁰ Bu amaçla başka tür farmakoekonomik yöntemlerle de analizler yapılabilir; TGHS yaklaşımı burada basitliği nedeniyle örnek alınmıştır.¹¹

Sözü edilen yaklaşımda tedavi edilmeyenlerdeki ve edilenlerdeki risk (örneğin mortalite), tedavi edilenlerde ‘görel risk’ ve ‘mutlak risk azalması’ gibi parametreler belirlenir ve “*bir olayı (örneğin bir ölümü) önlemek için tedavisi gereken hasta sayısı*” hesaplanır. Bunun için akut miyokard infarktüsü geçirmiş düşük riskli (A) ve yüksek riskli (B) hasta gruplarında uygulanan koruyucu tedaviyi gösteren bir örnek Tablo 6’da verilmektedir.^{9,10}

Bu duruma göre, söz konusu tedavi ile düşük riskli hasta grubunda bir ölümü önlemek için 400 olgunun tedavi edilmesi gerekir, yüksek riskli grupta ise 40 hastanın tedavisi gerekir. Bunun ekonomistler tarafından maliyet bağlamında yorumu, düşük riskli grupta bir ölümü önlemek için 399 hastanın, yüksek riskli grupta ise sadece 39 hastanın “boşuna” tedavi edilmiş olduğu şeklinde yapılırdır (doğaldır ki bu yorum tıp etiği bağlamında uygun sayılmaz). Bu durumda söz konusu tedaviye, tedavi fonlarının en verimli bir şekilde kullanılabilmesi için düşük riskli grupta öncelik verilmez ve bu grup için daha uygun bir alternatif aranır.

Tedavinin olası yararlarının, zararlarına değer olup olmayacağı sorusunu yanıtlamak için kullanılan bir kavram, esasta yukarıdaki kavrama benzer ve “*kurtarılan bir hasta için veya önlenilen bir olaya karşı zarara uğrayan hasta sayısı*”dır. Bunu açıklamak için valvül-dışı nedene bağlı atriyum fibrilasyonu hastalarında varfarin tedavisinin de-

ğerlendirilmesi ile ilgili bir örnek Tablo 7’de gösterilmiştir.^{9,10}

Bu duruma göre bir inmeyi önlemek için inme başına 30 hastanın tedavisi gerekecek ve önlenen üç inmeye karşı bir olguda majör kanama (bir inmeye karşılık “0.30 kanama”) meydana gelecektir. İnme gibi ciddi bir olayın önlenmesinde varfarin uygulanması, bu sonuçlar karşısında uygun ve *maliyetçe etkili* (cost-effective) sayılır.

Beşinci Basamak

Hekim hastasına geri döner ve daha önceki basamaklardaki sorulara yanıt teşkil eden, geçerli ve uygulanabilir olduğu saptanan bulguları göz önünde tutarak ve hastanın kaygı ve beklentilerini dikkate alarak kendi mesleki ekspertiz, kanaat ve birikimlerine göre bir bütünleştirme (integrasyon) yapar ve hastanın tedavi programı hakkında nihai kararını verir.

KDT uygulaması, sözü edilen bütünleştirme sürecinde hastalığın ve hastanın şikâyet ettiği olayların mekanizması ile ilgili fizyopatolojik bilgileri de göz önünde tutar.² Hastanın semptom ve işaretlerinin düzeltilmesi için onların altında yatan fizyopatolojinin düzeltilmesi esas alınır. Konunun fizyopatolojik yönü göz ardı edilirse etkili ve verimli bir tedavi uygulama şansı azalır.

GENEL DEĞERLENDİRME

KDT uygulaması yaklaşık 35 yıllık bir geçmişe sahiptir. Teşvik edildiği ülkelerde, bu uygulamanın hasta bakımının kalitesini geleneksel tıp uygulamasına göre daha fazla iyileştirmesi konusu üzerinde bir fikir birliği oluşmamış ve yaygın bir kabul görmemiştir.¹ Tıp eğitiminin kalitesini iyileştirir mi sorusuna da net bir yanıt vermek mümkün görülmemektedir. Bu nedenlerle KDT uygulamasının

TABLO 6: Miyokard infarktüsü geçirmiş düşük riskli (A) ve yüksek riskli (B) hasta gruplarında uygulanan koruyucu tedaviyi gösteren örnek.

Tedavisiz grupta yıllık ölüm riski (X)	Tedavi edilenlerde görel risk (Y*X)	Mutlak risk azalması (X-Y)	Bir ölümü önlemek için TGHS [1/(X-Y)]
A.% 1 = 0.01	%75= 0.75	0.01-0.75 x 0.01 = 0.0025	1/0.0025 = 400
B.%10= 0.1	%75=0.75	0.10- 0.75 x 0.10 = 0.025	1/0.025 = 40

*: Y, ilaç alan gruptaki mutlak riski gösterir.

TABLO 7: Önlenilen bir olaya karşı zarara uğrayan hasta sayısı kavramını açıklayan ve valvül-dışı nedene bağlı atriyum fibrilasyonu hastalarında varfarin tedavisini gösteren örnek.

Bir yıllık inme riski (X)	Tedavi edilenlerdeki inme riski (Y)	Mutlak risk azalması (X-Y)	Bir inmeyi önlemek için TGHS [1/(X-Y)]	Varfarinle ilgili majör kanama insidansı	Önlenilen bir inmeye karşılık majör kanama olayı sayısı
%4.3 = 0.043	%0.9 = 0.009	0.043-0.009 = 0.034	1/0.034 = 30	%1 = 0.01	30x 0.01 = 0.30

yaygın bir ölçekte teşvik edilmesi halen tartışma konusudur. Şimdiye kadar, bu uygulama ile gelecekteki tıp uygulamasını karşılaştıran ve onun gelecekteki uygulamaya üstün olduğunu kanıtlayan bir çalışma yapılmamıştır.

Diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye’de de hekimlerin hasta tedavisinde ve sağlık hizmeti planlayıcılarının hizmetle ilgili karar sürecinde (tanı ve tedavi kılavuzlarının hazırlanması dahil) yukarıda belirtilen KDT stratejisini bireysel olarak kullanmaları daima mümkündür. Ülkemizde bu konuda yapılan araştırmaların ve yayımlanan makalelerin olması sevindiricidir.^{12,13} Ancak bu stratejinin yay-

gın olarak kullanılmasına yönelik bir teşvik eylemi yoktur. Sağlık hizmet kuruluşlarının kısıtlı bütçe olanakları ile aşırı bir hasta yükü ile baş etmeye çalıştığı bir ortamda sözü edilen uygulama yerine, tanı ve tedavi kılavuzlarına dayanan klasik uygulama politikasının esas alınması daha akılcı bir yaklaşım sayılır.

Teşekkür

Dr. Melih Ö. Babaoğlu (TÜBA-GEBİP/2007-06) ve Dr. Ümit Yaşar (TÜBA-GEBİP/2005-17) Türkiye Bilimler Akademisi Üstün Başarılı Genç Bilim İnsanlarını Ödüllendirme Programı tarafından desteklenmektedir.

KAYNAKLAR

- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312(7023):71-2.
- Cook DJ, Levy MM. Evidence-based medicine. A tool for enhancing critical care practice. *Crit Care Clin* 1998;14(3):353-8.
- Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995;310(6987):1122-6.
- Fidaner H. [Evidence-based medicine and psychiatry]. *New Symposium* 2002;40(1):15-9.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336(7651):995-8.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-51.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650):924-6.
- Miles A, Polychronis A, Grey JE. The evidence-based health care debate - 2006. Where are we now? *J Eval Clin Pract* 2006;12(3):239-47.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA* 1993;270(21): 2598-601.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA* 1994;271(1):59-63.
- Kayaalp SO. [Pharmacoeconomics, analysis types and reimbursement rules]. *Principles of Clinical Pharmacology and Basic regulations*. 4th ed. Ankara: Pelikan Publisher; 2008.
- Dahm P. [Evidence-based medicine in prostate cancer: Where do we stand in 2006?]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(38): 42-7.
- Çavuşcuoğlu H. [Evidenced based nursing in the management of oral mucositis: Review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(3):398-406.