



## BİR BİLİM OLARAK TERAPÖTİK



Marcus M. Reidenberg

» Tarih » Farmakolojinin Gelişimi » Klinik Farmakolojinin Gelişimi  
» Terapötüğün Bilimsel Temelleri » Bilgi Türlerinin Hiyerarşisi » Kanıt Temelli Tıp » Sonuç

### I. TARİH

Hastalıkların iyileştirilmesine olan ilgi insanlığın ilk kayıtlı belgelerinden de anlaşılacağı gibi çok eskidir. Halkbilgisi, ilaçların kullanımını takip eden sonuçlar üzerinde birikmiştir. Bu sonuçların ilaca bağlı olduğu düşünülmüştür. Mısır'da M.Ö. 1550 civarında yazılmış olan Ebers Papirüsü bu folklorun bir kısmının derlemesidir.

Hindistan'da toptan kavramsal bir yaşama sistemi olan ve hastalıklarla uğraşmayı içeren Ayurveda M.Ö. 1500 civarlarında başlamış olabilir. Bitkisel ilaçların ve onların tarifinin tanımlandığı formüllerin genel bilgisini içeren bu tıp sisteminin kodifikasyonu Sanskrit'te M.Ö.100-M.S. 100 civarlarında ya da muhtemelen daha önce yazılmıştır (Singhal&Patterson 1993).

Çin efsanesi ilk bitkisel formüllerin bir imparator tarafından M.Ö. 2700'li yıllarda geliştirildiğini beyan eder/anlatır. Çin bitkisel formüllerinin yazılı ilk belge Han Hanedanlığı'ndan gelmektedir (M.Ö. 206-M.S 220; Hyatt 1978). Kuzey ve Güney Amerika'da, yazılı bir belgenin yokluğu Amerika'ya özgü tıbbın başlangıcını tarihlendirmeyi güç hale getirmektedir. Avrupalı kaşifler birkaç deneyim hakkında yazmışlardır. 1535-36 kışında Jacques Cartier'in gemileri Montreal yakınlarında buza takılır. Mürettebatta iskorbüt hastalığı görülür ve yerel bir önder, özsü ve

besisuyu üreten ve hastalığı iyileştiren bir ağaçtan söz eder. Yaprakların ve kabuğun bir özü yapılır ve bu mürettebattaki iskorbütü tedavi eder. Peru'daki eski kaşifler koka yapraklarının etkileri hakkında yazmışlardır. Amazon bölgesinde kas gevşetici etkisi dolayısıyla kürar bitkisi -bir ok zehiri olarak- kullanılmıştır. Kuzey ve Güney Amerika'da ilaç gibi amaçlarla kullanılan birçok başka bitki preparatı eski kaşifler tarafından tarif edilmiştir, ancak bugün bunların başlangıcına bir tarih koymak imkansızdır (Vogel 1970).

Tarih boyunca hekimler ilaç alındıktan sonra oluşan durumları tanımlamış ve ilacın o duruma neden olduğunu farz etmişlerdir. Bir doz ilacın arkasından gelen bir etki bile olsa ilacın neden olduğu bir etki olmak zorunda olmadığını anlamamaktaydılar. Bir ilacın gerçekten bir etkiye neden olduğuna dair güven kazanmak için, kontrollü deneylere ihtiyaç vardır ve bu etkilerin tesadüflere bağlı olma olasılığını değerlendirmek gerekmektedir.

Karşılaştırmalı deney fikri İncil'de tanımlanmıştır.1 Kgs.18: 21-24'de:

İlyas insanların yakınına geldi ve dedi ki: Siz iki düşünce arasında ne kadar süre durabilirsiniz? Eğer Efendi Tanrı olursa, Onu izleyin; ama Baal ise, nnu izleyin. İnsanlar ona yanıt vermediler. Ondan sonra İlyas insanlara dedi ki: Ben, sadece Efendi'nin bir

elçisi olarak gönderildim ama Baal'ın 450 elçisi var. Bırakalım onlar bize iki boğa versinler ve bırakalım bir tanesini onlar kendileri için seçsinler, ve parçalara bölünler ve bir odunun üstüne koysunlar ve altına hiç ateş koymasınlar; ben de diğer boğayı alayım ve bir odunun üstüne koyayım ve altına hiç ateş koymayayım. Ve size tanrınız adına sesleneyim ve efendinin adına çağırayım ve ateşle yanıt veren Tanrıya, bırakalım O Tanrı olsun.

İncil Baal'ın, boğasının altındaki ateşi yakmaktaki başarısızlığını anlatmaya devam eder. İlyas Efendisinden yardım istediğinde, kurbanı/adağı yakarak ve böylece muhtemelen toplanan insanlara kimin gerçek Tanrı olduğunu kanıtlayarak, derhal bir ateş başlar.

Bu karşılaştırmalı deney fikri M.Ö. dokuzuncu yüzyılda İlyasın adında bilinirken, doktorların bu kutsal dersi öğrenmeleri 2500 yıl almıştır. 1774'de James Lind iskorbüt için önerilen birkaç farklı tedaviyi karşılaştıran ve biri etkili olurken diğerlerinin işe yaramaz olduğunu gösteren ünlü deneyini yaptı. Bütün bu tedavilerin o günün otoriteleri tarafından önerildiğinin farkında olmak önemlidir. Bu akıllı hekimlerin önerdikleri çarelerin neden işe yaradığını düşünmelerinin sebeplerinin olduğu kabul edilmedir. Olan şu ki sadece hatalıydılar. Ama narenciye suyunun iskorbütü iyileştirdiğini ve diğer tedavilerin işe yaramadığını kanıtlamak klinik bulguların değil karşılaştırmalı deneyin sayesinde oldu.

18. yüzyıl hekimlerinin, etkisiz ve kesinlikle zararlı önerilere neden olabilecek bu tür düşüncesine bir örnek Benjamin Rush'ın 1793'te Philadelphia'daki sarıhumma salgını tedavisidir (Powell 1949). Dr. Rush, 18.yüzyılda Philadelphia'da en çok itibar gören doktorlardan biridir. Powell şöyle yazmıştır:

Olğan çareler başarısız olunca ve ölüm oranları yükselince Rush umutsuzluğa kapılır. 'Enjeksiyon,

toz ve tentür gibi kabuğun her formunu uyguladım. Onunla şarabı, kanyığı ve aromatikleri karıştırdım. Kollara, boynaya ve başa yakı uyguladım. Bütün bunları etkisiz bularak, bütün vücudu ılık sırıkeye batırılmış bir battaniyeye -Dr. Hume'un uygulamalarına uygun olarak—sararak vücudu uyarmayı denedim. Bu çarelere bir tane daha ekledim: Karaciğerin ortasının içinden tüm vücuttaki damarların faaliyetini canlandırmak amacıyla sağ tarafı civalı merhemle ovaladım.'

Bu da başarısız oldu. Daha sonra Rush 1741'de Virigina'da sarıhummayı anlatan John Mitchell'in bir elyazmasını okudu. 'Rush bu doktrini bir vahiy gibi kabul etti. Onun temizlediği değil ama nazıkçe temizlediği şeyin sorun olduğunu fark etti. Abdominal iç organları çekinmeksizin boşaltmalıydı. Güçlü bir etkiyle temizlemeliydi.

Bu yeni sistem işe yarar gibi görünüyordu. Gerçekten de Rush'ın beklentilerini fazlasıyla aşmıştı. Beş hastadan dördünü mükemmel bir şekilde iyileştirdi. Bu yüzden Dr. Rush ilaç kullanımını takip eden vakaların ilaçtan kaynaklandığı yanlışlığına düştü. Nitekim, Philadelphia'daki önemli istatistikler, 1973 yılında Dr. Rush'ın tıbbi müdahalesine ulaşamayan ya da onun telkinlerini izleyen farklı sarıhummalı insanların kurtulmak için tedavi görenlerden daha şanslı olduklarını göstermişti.

## II. FARMAKOLOJİNİN GELİŞİMİ

Chauncey Leake (1961), 1961 yılında Bilimin İlerletilmesi İçin Amerikan Birliği'ne yaptığı başkanlık konuşmasında ilaçlar hakkındaki bilgi birikimini proto farmakoloji olarak adlandırdı. Gerçek farmakolojinin 'modern kimyanın doğuşuna kadar gelişemeyeceğini' yazdı. Bileşikler/karışımlar 18. yüzyılın sonunda saflaştırılabildi. Setüner, 19. yüzyılın başlangıcında morfini afyondan ayırdı. Kendisi ve hayvanlar üzerinde yaptığı deneylerde bunun afyondaki aktif madde olduğunu buldu.

Araştırmacıların saf bileşiklerle çalışma yetenekleri onlara yeniden üretilebilir dozda aktif madde verme olanağını sağladı. Bu doz-duyarlılığını mümkün kıldı ve bilimsel farmakolojinin başlangıcı oldu. Leake'in tanımladığı farmokolojinin temel konuları şunlardır.

1. Doz ve biyolojik etki arasındaki ilişki.
2. Bir ilacın faaliyet alanının yerinin belirtilmesi.
3. Bir ilacın faaliyet mekanizmaları.
4. Bir ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve boşaltımı.
5. Kimyasal yapı ve biyolojik faaliyet arasındaki ilişki.

Bu temel sorunlara işaret ederek, farmakoloji bilimi tedavinin temeli olan ilaçlar hakkında birçok sağlam gerçeklik ve bir dizi genelleme üretmekte. Aynı zamanda hastalıkların iyileştirilmesiyle uğraşan tedavi bilgisi temel farmokolojiden daha fazlasına gereksinim duyar. Tedavi edici müdahaleye verilen yanıtın daha tahmin edilebilir hale gelmesi için hastalığın, patofizyolojinin ve insan doğasının anlaşılması gerekmektedir. Bu bir bilim olarak tedavinin özüdür. Bir bilim olarak tedavi bir müdahaleye verilen yanıtın tahmin edilebilirliğinin derecesiyle ve bu tahmin edilebilirliğin derecesini anlaşılmasıyla tanımlanır. Bu tahmin edilebilirlik kişiye bir ilacın etkililiği ve güvenliğini tayin etme imkanı verir ya da kişinin risk ve fayda analizi yapmasını sağlar. Bu, tedavinin değişmeden kalmaktansa gelişmesini sağlayarak, yeni ve eski tedavi yöntemlerinin geçerli bir karşılaştırmasına da izin verir. Bir yanıtın/tepkinin tahmin edilmesinde göz önünde tutulması gereken etmenlerin anlaşılması kişinin bir ilacı rasyonel bir şekilde seçmesini ya da bir dozun özel bir insanın teklifine uydurulmasını olanaklı kılar. Bu sorunlara işaret etmek klinik farmakoloji disiplininin gelişmesine neden olmuştur.

### III. KLİNİK FARMAKOLOJİNİN GELİŞİMİ

#### III.a. Plasebo Kontrollü Deneyler

Lind karşılaştırmalı deney metodunu açıkladığı zaman, bizim bugün plasebo etkisi diye adlandırdığımız sorunlarla pek ilgilenmemiştik. İlk plasebo kontrollü deneyi Evans ve Hoyle tarafından 1933'de yayınlanmıştır. Kalp spazmı -angina pectoris- tedavisinde kullanılan ilaçları değerlendirmişlerdir.

Bulgular uygun şekilde kontrol edilmedikçe, anjinal ağrıyı hafifletmede ilaçların önemi hakkında yargıda bulunulamaz. Herhangi bir tedavi biçiminden epey ayrı olan şiddete gelince hastalığın çeşitli seyirler izlediği görülse de, kalp tedavisi üzerine yazın problemin bu yönünün düşünülmesine dair bir işaret vermemekte.

Anjin çabalarının haftalar ya da aylar süren gidişatı sırasında semptomların şiddetindeki değişikliklere dair hiçbir maddi delilin bulunabilir olduğu görünmemektedir. Eğer tedavi edici araştırmalar üzerinde kontrol sahibi olmak istiyorsak, bu bilgi aslidir. Bu probleme bir katkı bizim kontrollü gözlemlerimiz -tarafından sağlanacaktır.

4 ile 26 haftalık sürelerde 66 hasta plaseboyla tedavi edilmiştir. Bazı hastalarda plasebo tedavisinin süreleri ardi ardına olsa da, genellikle etkin ilaçların alındığı dönemlerle ayrıştırılmıştır.

Bir test dönemi olan 14 günden fazla süre plasebo tedavisi gören 66 hastanın 18'i -%27'si-, bir ya da daha fazla gözlem dönemine rağmen krizlerden tamamıyla kurtulmayı da içeren büyük ilerleme göstermiştir. 7'si -%10.5'i- ortalama bir ilerleme gösterirken, 22'si -%33.5- hiç gelişme göstermemiştir ve 19'u -%29- daha kötüye gitmiştir.

Bundan sonra Evans ve Hoyle anjinli hastaların tedavisi için dürüst doktorlar tarafından kullanılan 15

farklı ilaç üzerindeki çalışmalarında bulgularını tarif ettiler. Sonuçları şöyleydi:

Sadece bir istisna ile denenen her ilaç, plaseboya göre belli bir çapta gelişme ortaya koyan bir sonuç çıkarttı. Bu genel etkinlik/yarar ancak her ilaca sahte bir değer veren semptomların şiddetindeki doğal farklarla açıklanabilir. Eğer herhangi bir ilacın üstün olduğu ispatlansaydı, onu hastalığın sürekli tedavisinde tavsiye etmenin temelleri olmalıydı ama böyle bir üstünlük ileri sürülemedi.

Böylece, Lind karşılaştırmalı deneyin ve Evans ve Hoyle da ilaç tepkisini değerlendirmede plasebo etkisinin önemini göstermiştir. Daha sonra Gold ve diğerleri (1937) gözlemcinin önyargılarının etkisini göstererek, 1937'de anjin hastaların tedavisine yönelik bir çalışmada çifte kör (double-blind) araştırma kavramını öne sürmüşlerdir/tanıtmışlardır. Şöyle yazdılar:

Veri koruma yönteminin bütün işin en zahmetli yönü olduğu kanıtlanmıştır. Çalışmadaki sonuçların geçerliliği, esas olarak hastaya sorulan soruların özelliğine ve yanıtların doğruluğuna bağlıdır. Hastanın en doğru hükümlerini koruma gayretiyle hiç çaba harcanmamıştır çünkü öznel bir semptomun şiddetindeki değişikliklere bağlı bu hükümler analizlerin dayandığı gerçekçi verileri oluşturmuştur. Araştırmanın, çalışmanın bu bölümünde daha iyi olamayacağı tamamıyla anlaşılmuştur.

Hastalar muayeneyi yapan doktor tarafından sorgulanır.

Ağrıdaki değişimlere bağlı ilk tepkilerde; hastaların, yargularının dayanması gereken etmenleri hesaba katmadıkları ve çok seyrek olmayan bir şekilde, daha çok da sorular aracılığıyla ilk tahminlerini gözden geçirirerek yanıtladıkları görülmüştür. Hastaların kararlarını yönlendirmenin önüne geçmek için

çeşitli gereçler uygulanmıştır. Hastalar, muayene yapanın, ilaçların yararlı olup olmadığını kanıtlaması karşısında şüpheli olduğu hususunda genelde açıkça bilgilendirilmişlerdir ve tedavileri için sonradan gelen planlamaların, her koşulda, ifadelerinin doğruluğuna dayandığı -geçen süre içerisindeki koşulları göz önünde tutularak- fikri anlatılmıştır. *Önyargı olasılığını ortadan kaldırmak adına daha ileri bir çabada, hastanın sürecin bittiğine dair tahminine hüküm verene kadar, soru soran konu edilen etkene göre kendini bilgilendirmekten imtina eder. (italik eklenmiştir.)*

Bu, hem gözlemci hem de hasta tarafından önyargıya engel olmak için çift kör araştırmanın başlangıcıdır.

Hastaların ilaçlarını düzgün alıp almadığı yani uyum/razı olma (veya bağlılık) konusu bilimsel olarak etkililiği kanıtlanmış ilaçlar kullanılır olduğundan beri, sadece doktorların işi olmuştur. Mohler ve meslektaşları (1955) streptokoksik faranjit ya da otitis media için penisilin verilen hastaları çalıştırdılar. Bütün hastalar ya da ebeveynleri ile ağızdan penisilin uygulama sürecinin bitiminden sonra görüşmeler yapılmıştır. %34'ü önerilen dozun altında aldıklarını kabul etmiştir. Tam bir tedavi süresinin neden tamamlanmadığına dair en yaygın açıklama hastaların tedavinin ilk ya da ikinci gününde kendilerini iyi hissetmeleri ve penisilin almaya devam etmenin gereksiz olduğunu düşünmeleri olmuştur. Modern/çağdaş araştırmalar günde birlik ya da ikilik tedavi/ilâç programlarına/çizelgelerine uymanın yararlı olduğunu göstermiştir. Günde ikiden fazla ilaç alınması durumunda hasta uyumu azalmaktadır.

### III.b. İstatistiksel Analiz Kullanımı

Bu çalışmalarla, 20. yüzyılın ortalarına geldiğinden, farmakolojiye ve hastaların insani özelliklerinden ilişkin kavramlar rahat ifade edilirken, iki grup ara-

sındaki farkların şansa bağlı olduğu fikri daha yavaş kabul edilmekteydi. Biçimsel bir istatistiksel analiz kullanmak için yapılan ilk klinik deney sarhumma aşısını takiben iki farklı yöntemle antikor üretimi çalışmasıdır (Smith v.d. 1962). Birkaç yıl sonra Schor ve Karten (1966) belli başlı tıp dergilerinde yayınlanan çalışmalarında tam bir araştırma tasarımının ya da veri analizinin yokluğu üzerine güçlü bir eleştiri yazdılar. Bu eleştiride, iki grup arasındaki farka denk düşen, şansa bağlı olmayan ve istatistiksel anlamda değişmez bir kriter haline gelen  $P < 0.05$  kriterini belirttikleri görülmüyor.

Bu insanlarda ilaçların bilimsel araştırmasına uygun bir yöntemin ve klinik farmakolojinin ilk temasının geliştirilme şeklidir. 1961 yılında talidomid felaketi, reklamı yapılmadan ya da pazarlanmadan önce bir ilacın etkililiği ve güvenliği üzerine bilimsel kanıt gereksiniminin kabulünü teşvik etti. Sonrasında pazarlama öncesi onay için bu kanıtı talep eden devlet kurumları gelmiştir.

### III.c. İlaç Tedavisinin Kişiselleştirilmesi

Ayrıca 1961 talidomid felaketi dünyanın ilgisini olumsuz ilaç etkilerine çekmiştir. Bu farmakolojinin ikinci temasının gelişmesine öncülük etmiştir. 1951'de iki kanbilimci/hematoloğun her biri, Wintrobe ve Sturgeon, kloramfenikol alan hastalarda aplastik anemi durumu bildirmiştir. Meslektaşlarıyla kontrol ederek birkaç tane daha vaka öğrenmişlerdir. Bu, 1955'de Kan Diskrazisi üzerine Amerikan Tıbbi Birlik Komitesi'nin, AMA Kan Diskrazisi kayıt idaresinin kurulmasını ve olumsuz ilaç etkilerinin sistemli çalışılmasının başlangıcını sağlamıştır.

Olumsuz ilaç etkilerinin gözleme dayalı araştırmaları, yüksek sıklıkta olumsuz ilaç etkilerini önceden hazırladığı ortaya çıkan iki klinik faktörü teşhis etmiştir. Bunlar, hastaların aldığı farklı ilaçların toplam sayısı ve önceden olan böbrek yetmezliğinin varlığıdır.

İlk faktör ilaç etkileşimleri araştırmalarının önünü açmıştır. Bunlar, ilaç metabolizmasını değiştiren faktörler üstündeki çalışmaların önünde yer almaktaydı ve öncelikli olarak farmakokinetik ilaç etkileşimlerine odaklanmaktaydı (Reidenberg'deki referanslar, 1985)

İkinci faktör, önceden var olan böbrek yetmezliği de daha fazla ilgi toplamıştır. Başlangıçta, ilgi, antibiyotik dozlarında, böbrek tarafından boşaltılan ilaçlarda ve nefrotoksinlerdeydi. Daha sonra, renal yetmezlikteki ilaç düzeninin başka yolları araştırıldı ve renal yetmezliğin ilaçlardaki farmakodinamik duyarlılığı nasıl şekillendirdiğiyle ilgilenildi.

Bu bilgiler, yetersiz renal fonksiyonu olan hastaların çok çeşitli koşullar için ilaç tedavisinin nasıl kişiselleştirileceğine dair verileri sunan bir monografıta (Reidenberg 1971) toplandı. Yanısıra, renal yetmezlikte ilaç metabolizmasının bir değerlendirilmesi bu kitabın parçasıydı. Kitapta ilaçların metabolizmalarının ana yönlerine dayanan bir sınıflandırma geliştirilmişti. Bundan sonra, aynı biyotransformasyon/dönüşüm yollarını kullanan ilaçların metabolizma hızlarını analiz edilerek, bu yolların hızı üzerindeki üremi etkisi hakkında genellemeler yapılabilir. İlaç metabolizması için kullanılan yolların değerlendirilmesi kavramı ve herhangi bir ilaç metabolizmasının kinetiğinin bu yolla tahmin edilebilmesini sağlayacak şekilde bu kavramı çalışmak, belirli yolların tanımlanması geliştikçe devam etti.

İlaç metabolizma yollarının özel genetik olarak belirlenmiş enzim aktivitelerine incelenmesi/ süksinilkolin takip eden uzun süreli apne gözlemi ve süksinilkolin süresinin plazma pseudokolinesterasin etkinliğiyle olan ilişkisiyle başlamıştır (Lehmann&Ryan 1956).

İlaç tepkisinde genetik olarak belirlenen değişiklik hakkında bilgiler Kalow (1962) Vogel tarafından icat

edilen Farmakogenetik başlığı altında bir kitap formunda bir araya getirilmiştir.

İlaç seçimini şekillendirme ya da ilacın dozunu ilaç tepkisinde kişisel farklılıklara izin verecek şekilde düzenleme ya da genetiğe, hastalığa bağlı zaman-ış faktörü ya da çevresel kimyasal faktörler kavramı 1973'de Amerikan Doktorlar Birliği'nin İlaç Tedavisinin Kişiselleştirilmesi Kursunda dile getirilmiş ve bir yıl sonra kitap halinde basılmıştır. (Reidenberg 1974)

#### IV. TERAPÖTİĞİN BİLİMSEL TEMELLERİ

Bu çalışmalar ve sonradan takip edenler, terapötik bilimini geliştirmek için farmakoloji disiplinine eklenen, klinik farmakoloji disiplini ortaya çıkardı. Uygun istatistiksel analizlerle gereği gibi kontrol edilen klinik deneyler ilaçların insanlar üzerindeki etkileri hakkında geçerli bilgi verir. Farmakogenetik ve ilaç etkileşimleri vb. ilaçların belirli insanlar üzerindeki etkileri hakkında geçerli bilgi verir. Klinik farmakoloji disiplininin bu iki temasını birleştirmek- insanlarda ilaçların bilimsel araştırmaları ve Leake'in ifade ettiği gibi farmakolojinin ana konularıyla tedavinin kişiselleşmesi, tedavinin bilimsel dayanaklarını sağlamaktadır. Bilimsel temelin terapötik amacı, belirli bir dozda belirli bir ilaca belirli bir insanın tepkisini, bu bilimsel temelin olmadığı durumundakinden, daha öngörülebilir hale getirmektir. Ayrıca bilimsel yöntem kişiye bir ilacı diğeriyle karşılaştırma olanağı verir. Bir tedavinin diğeriinden iyi olup olmadığına karar verme yeteneği tedavinin geçmişin zehirli plasebo tedavisinden bugünkü etkili konumuna gelmesine olanak sağlayan şeydir.

#### V. BİLGİ TÜRLERİNİN HİYERARŞİSİ

Oliver Wendell Holmes, 1861'de belki de doğru bir şekilde, 'Eğer bütün tıbbi maddeler -şu an kullanılan- denizin dibine batırılırsa, bu insanoğlu için

yapılabilecek en iyi —ve halklar için de en kötü şey olur.' der. O zamanlarda doktorların kullandığı bilgiler pratikteki kişisel deneyimlerinden tüm hatırlayabildikleri, ek olarak arkadaşlarının hatırladıklarından anlattığı ya da zamanın tıp kitaplarında yazılan deneyimlerdir. Hatırlanabilir tek olaylar ya da olaylar serisi ilacın üzerinde uygulandığı kanıt biçimlendirmiştir. Bugün, 'kanıt temelli ilaç' terimi uygulamanın araştırmaların- doğurduğu bilimsel kanıt; esas olarak da istatistiksel dikkatle incelenen, beklenen şekilde rasgele hale getirilmiş, gereği gibi kontrol edilmiş (plasebo ya da standart tedaviye karşıt yeni tedavi), klinik deney anlamına gelmektedir. Böyle bir klinik deney bir ilacın etkileri hakkında en iyi kanıtı verir. Ne yazık ki, bu 'en iyi kanıt' sadece deneydekine benzer hastalar için geçerlidir (yani deneye giriş kriterlerini karşılayanlar için). Uygulamada hastalar deneydekilerden değişiklik gösterdikçe, deneyin sonuçlarının genelleştirilmesi belirli bir hasta için daha az tahmin edilebilir hale gelir. Pratikte etkili olan bazı bilgi türleri hiçbir zaman bir kontrollü klinik deneyden elde edilemez (Bunun örnekleri çok büyük doz aşımalarında bir intihar girişiminde, bir kadına hamileliğinin ilk üç ayında verilen bir ilaç teratojenitesinde olduğu ve aynı anda çeşitli hastalıkları olan ve birçok ilaç alan hastalara bir ilaç verilmesiyle, potansiyel ilaç etkileşimlerinin çok sayıda olması durumlarında görüleceği gibi doz ve tepki ilişkisidir). Bu tarz bilgileri elde etmek için, başka tekniklere ihtiyaç vardır.

Diğer tekniklerin bağlamının anlaşılması için bunların göz önünde bulundurulması gereklidir. Sonuçların geçerli olduğuna dair artan güven içinde bilgi edinme yöntemleri sıralanabilir. Sıralama şöyle olacaktır: tek bir hatırlamaya değer olay, bir hatırlamaya değer olaylar dizisi ve bir ardışık olaylar dizisi. Bunlar için kontrol incelemeleri, gözlemci tarafından ifade adilsin ya da sadece anlaşılın, tarihsel kontroller olacaktır. Tarihsel kontroller sayesinde

varsayım, kontrollerin hastalar ile karşılaştırılabilir olduğunu ve eğer yeni tedavi verilmezse tedavi edilen hastaların sonuçlarının tarihsel kontrollerle aynı olacağını kabul eder. Bu çalışmalarda, kontroller genelde açıkça ifade edilmez. Hastalığın doğal seyirinin bu tür hastalarda öyle tahmin edilebilir ki, yazarlar bu seyirdeki bir değişimin ilaçtan kaynaklandığını varsayarlar. Kişi herhangi bir çalışmayı yani olaylar serisini yorumlarken, bu varsayımın geçerliliği çok dikkatli incelenmek zorundadır.

Güvenlik için bir sonraki aşama daha resmi bir epidemiyolojik çalışmadır. Bunlar, topluluk ya da olay-kontrol araştırmaları olarak bölünebilir.

Kohort araştırmalar, bir ilacı alan bir grup hastayla başka bir ilacı bir grup hastanın karşılaştırıldığı araştırmalardır. Karşılaştırma genellikle bir sonuçtaki gruplar arasındaki farktır. Sonuçların sıklığındaki herhangi bir farkın kullanılan ilaca bağlı olduğu sonucunun geçerliliği iki grubun başlangıçta ne kadar benzer olduğuna bağlıdır. Rasgele prospektif deneylerde rastgele hale getirme sürecinin amacı başlangıçta iki grubu aynı yapmaktır. Kişi bunu ilişkili her etmenin gruplar arasında aynı olup olmadığına bakarak kontrol eder. Örnekler yaş ve cinsiyet dağılımlarını, grubun sigara içen kesimlerini, gruplar içinde başka hastalık sıklıklarını, eğitim seviyesi ve gelir gibi sosyoekonomik faktörleri ve şiddet değerleri gibi tedavi edilen özel hastalıklara ilişkin faktörleri kapsar (Hamilton Depresyon Skoru, New York Kalp Birliği kalp yetmezliği sınıfı, Kanser patientlerinin TNM aşaması, vb.). Bir kohort araştırmada kişi, gruplar toplandıktan sonra benzerliklerine dair kontrol yapabilir ama sonucu etkileyen bazı tanımlanmamış fazladan ve gruplar arasında eşit dağılmamış etmenlerin bulunup bulunmadığını hiçbir zaman bilemez. Rasgele bir deneyde, rasgele hale getirme süreci bu olasılığı gayet olasılık dışı yapmak için tasarlanmıştır. İlaç seçiminin herhangi başka yolla yapıldığı gözlemsel kohort araştırmada,

kişi gruplar arasındaki başlangıçtaki anlamlı farkların olasılık dışı olduğu hususunda o kadar emin olamaz. Eğer kişi, başlangıçta tanımlanmış farkları bulunan toplulukların olduğu bir kohort araştırmayı yorumlamaya çalışırsa, büyük problemler ortaya çıkar. İstatistiksel düzenlemeler sık sık yapılırken, grupların başlangıçta gerçekten aynı olduğu koşulda sahip olunacak sonuçların geçerliliğine dair güven tamamıyla yenilenememiştir.

Olay-kontrol araştırmaları ilgi çeken duruma çoğunlukla da fokomeli gibi olumsuz bir duruma sahip hastalarla başlar ve hastaların hayatlarındaki önceki olayları (kullanılan ilaçlar gibi) ilgi çeken olaya sahip olmayan bir grup kontrollü hastanlıkla karşılaştırır. Bu araştırmalar yaygın olmayan olayların nedenleri hakkında fikirler oluşturma hususunda özellikle yararlıdır. Talidomide bağlı fokomeli (Taussing 1962) örneği bu epidemiyolojik yaklaşımın kullanımının klasik bir örneğidir.

Belirsiz sonuçları olan bir klinik deneyin nasıl yorumlanacağı diğer bir sorundur. Schor ve Katren, olasılığın yirmide birden az olduğu ( $O < 0.05$ ) iki grup arasındaki farkın şansa bağlı -ilaca bağlı anlamına gelen- olduğunu saptarken, bu büyüklükte bir fark bulmakta başarısız olan çalışmaları gereği gibi değerlendirmede bir kriter yerleştirmemişlerdir. Bu şekilde etkinin kanıtının yokluğu etkinin kanıtının yokluğu olarak düşünülebilir mi? İnsanlar, eğer etki gerçekten varsa bir etkiyi bulmada en az %80 şansının olması için bir klinik deneyin yeterli sayıda hastayı kapsaması gerektiği kuralı üzerinde durmaktadırlar. Bu büyüklükte bir etki bulmadaki başarısızlıkta, deney gerçek bir etki yokluğunun kanıtı olarak görülür. Bu çalışmanın gücü olarak adlandırılmaktadır. Bu güce sahip olmayan çalışmaları nasıl ele almalıyız?

Geleneksel olarak, bu çalışmalar hakkında bir anlatı yazılarak ve inceleyici tarafından bu bilginin öznel

bir değerlendirmesine dayanan sonuçlara varılarak onların bir incelemesi yapılmıştır. İnceleme makaleleri yazmada yeni bir yöntem olan meta analizi klinik tıbbı Chalmers (1988) tarafından getirilmiştir. Bu, 'sözü edilen çalışmalardaki bilgileri boydan boya birleştirmek, sentezlemek ve bütünlüştürmek için nicel istatistiksel işlemler kullanan araştırmaların sistematik bir incelemesi' olarak tanımlanmaktadır (D'Agostino & Weintraub). Bu metodolojinin yaptığı, farklı çalışmalardan bir grup almak ve onları tek bir protokolü izleyen tek bir çok merkezli araştırmamış gibi birarada analiz etmektir.

Meta analizinin gücü, bir dizi küçük belirsiz araştırmaların bütün hastaların tek bir analizi halinde birleştirilmesiyle belirsiz olmayan bir sonucun elde edilmesindedir. Meta analizinde birçok sorun vardır. Biri, bütün küçük klinik deneylerin mi yoksa yapılan ama hiçbir zaman yayımlanmayan küçük olumsuz deneyler varken sadece yayımlanan olumlu deneylerin mi kapsandığıdır. Bu çok merkezli bir deneyde, verinin seçilmiş merkezden dışlanması gibi olacaktır. Bu çok merkezli deneyin analizinde kasıtlı bir kötüye kullanmak olacakken, meta analizinde yayın yanlılığı aracılığıyla gerçekleştirebilir. Başka bir sorun ayrı çalışmaların gerçekten birleştirilip birleştirilemeyeceğidir. Çalışmalar özdeş protokollerle yapılmadığı için, hangi çalışmaların analize uygun bir şekilde birleştirilmek üzere yeterli benzerlikte olduğu -tek bir çok merkezli çalışmadan muşçasına- kararı inceleyici tarafından bu kesin bir karardır. Meta analiz tekniklerinin ve sınırlılıklarının farkına varmak bir inceleme belgesine ek bir sertlik derecesi katkıda bulunur.

Cochrane İşbirliği, gelişmekte olan özel bir meta analizidir (<http://www.updateusa.com/clubip/club.htm>). Bu, sağlık bakım müdahalelerinin sonuçlarının sistematik incelemelerini belirli aralıklarla güncelleyen, tıp bilimcilerinin gönüllü bir birliği-

dir. Bunlara, verili bir konu üzerine yapılan bütün rasgele kontrollü deneylerin eleştirel özetleridir. Herbiri özel bir konuyla ilgilenen bir grup insan tarafından yapılmaktadır. Bu insanlar, alanı sürekli izleme konusunda hemfikirler ve incelemelerini düzenli olarak güncellerler. Çok büyük sayıda konu incelenmektedir ve bu sayı zamanla artmaktadır ancak rasgele kontrollü deneylerin muhtemel her konularının hepsi kapsamamaktadır. Ek olarak, işbirliğinin gönüllü doğası ve sınırlı bütçesi nedeniyle sürekli güncellenen sistematik incelemelerin her birinin uzun dönem gelecekte tahmin edilebilir değildir. Hatta sınırlılıklarına rağmen Cochrane incelemeleri sağlık bakım müdahalelerinin sonuçları hakkında mükemmel bir bilgi kaynağı ve en yeni bilgi için gidilebilecek uygun ilk yerdir.

## VI. KANIT TEMELLİ TIP

1980'lerde çeşitli yorumcular, doktor müdahalelerinin sadece %10 ya da %20'sinin yararlı olduğunu objektif kanıtlarla desteklediğini ilan ettiler. 1990'da, 126 tanısal ve tedavi edici teknolojinin bir değerlendirmesinde, sadece %21'inin tam bir araştırma temelli bilimsel kanıtla dayandığı sonucuna varılmıştır. Bu kamusal tartışmadan kanıt temelli tıp adı ortaya çıkmıştır. Bu, tanısal ya da tedavi edici olsun herhangi bir tıbbi müdahalenin, müdahaleyi kullanma hakkını meşrulaştıran geçerli bir bilimsel kanıtla dayanması gerektiği anlamına gelmektedir. Ellis ve diğerleri (1955), genel bir yatan hasta sağlık hizmetinde verilen tedavileri destekleyici kanıtların derecelerini değerlendirmişlerdir. Bu dereceleri şöyle sınıflandırmışlardır: (1) rasgele kontrollü deneyler; (2) deneysel olmayan inandırıcı kanıtlar; (3) yeterli kanıt eksikliği. Tedavilerin %53'ünün rasgele kontrollü deneylere, %29'unun deneysel olmayan inandırıcı kanıtlara ve sadece %18'inin yeterli kanıt eksikliğine dayandığını ve verilen tedavinin bazı alternatiflerden ve plasebodan daha yararlı oldu-



ğunu bulmuşlardır. Bu yüzden modern tıbbi bakım büyük oranda kendi öneminin bilimsel kanıtına dayanmaktadır.

Bu, her türlü 'alternatif sağlık yöntemleri'ne artan ilgiyle ve onlardan faydalanmayla karşılık içindedir. Bunlar, çoğunlukla ticari reklamları yapılan, önerilmiş etkinliğine uygun bilimsel kanıtı olmayan ve genellikle sonuçları için değerlendirilmemiş olan müdahalelerdir. Damar tıkanıklığı için Chelation-kıskaçlama tedavisi gibi edetik asit içeren bazıları tehlikeli olabilir. Büyük kısmı güvenlik ve etkinlik hususunda değerlendirilmemiştir. Bunlara verilen tepkiler çoğu zaman bir kişinin plasebo tedavisinden bekleyeceğinden hiç farklı görünmemektedir. Bir kısmı özel bir tedavi edici değere sahip olabilir ama bu değer henüz kanıtlanmamıştır.

Bütün alternatif tedaviler alanındaki bir zayıf nokta kişinin onların ne yaptığını bilmemesidir. Bu yüzden kişi istatistiksel temelde dahi bir tedavinin yol açacağı özgül yararları veya zararları değerlendirememektedir. Böyle bir bilginin ve öngörülebilirliğin yokluğu alternatif tedavileri bilimsel tıptan ayıran etkidir. Dahası, hastalıkların çoğunun değişken doğal seyri ve çoğu insanın değişken plasebo tepkisi nedeniyle kişi herhangi bir tedavinin sonuçlarına ancak gereği gibi tasarlanmış bir bilimsel çalışmayla değer biçebilir (Örnekler için bkz. Cobb 1959 ve Reidenberg 1987)

## VII. SONUÇ:

### BİR BİLİM OLARAK TERAPÖTİK

Tedavi biliminin bilimsel temelini tedaviyle ilgili amacı belirli bir insanın belirli bir dozda belirli bir ilaca tepkisini bu bilimsel temel yokluğunda olacağından daha öngörülebilir hale getirmektir. Bir bilim olarak tedavi, kişinin bir hastanın bir tedaviye tepkisini tahmin edebilme, en azından istatistiksel

bir yolla, yeteneğine bağlıdır. Bu tahmin edilebilirlik, bir kişinin öngörülebilir bulunabilmesini olanaklı kılacak genellemeler sağlamak için sistematik bir şekilde düzenlenmiş birçok olgunun birikmesini gerektirmektedir. Farmakoloji, ilaçlar hakkında sistematik bir şekilde düzenlenmiş birçok gerçek üretir. Klinik farmakoloji insanlar üzerinde ilaçların etkisinin bilimsel değerlendirilmesine ve tek tek insanların ilaçlara verdikleri tepkilerdeki farklara odaklanır.

İkisi bir arada, tedaviyi daha öngörülebilir ve daha öngörülebilir olduğu ölçüde daha güvenli ve etkili yapan bu bilgi topluluğunu üretmektedirler. Bu tedavinin bilimsel temelidir.

## KAYNAKÇA

Chalmers TC (1988) Meta-analyses in clinical medicine. *Trans Am Clin Climat Ass* 90, 144-50

Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendion KA, Bruce RA (1959) An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technique. *N Engl J Med* 260, 1115-8

D'Agostino RB, Weintraub M (1995) Meta-analysis: a method for synthesizing research. *Clin Pharmacol Ther*, 58, 605-16.

Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL (1995) Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet* 346, 407-10.

Evans W, Hoyle C (1933) The comparative value of drugs used in continuous treatment of angina pectoris. *Quart J Med* 26, 311-38.

Gold H, Kwit NT, Otto H (1913) The xanthines (theobromine and aminophylline) in the treatment of cardiac pain. *JAMA* 108, 2173-9

Hyatt R (1978) *Chinese Herabal Medicine*. Schocken Books, New York.

Kalow W (1962) *Pharmacogenetics*. W.B. Saunders Co., Philadelphia.

Leake CD (1961) The scientific status of pharmacology. *Science* **134**, 2069-79.

Lehmann H, Ryan E (1956) The familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* **2**, 124.

Mohler DN, Wallibn DG, Dreyfus EG (1955) Studies in the home treatment of streptococcal disease. 1. Failure of patients to take penicilin by mouth. *N Engl J Med* **252**, 1116-18.

Powell JH (1949) *Bring out your dead*. Univ. Of Pennsylvania Press, Philadelphia.

Reidenberg MM (1971) *Real Function and Drug Action*. W.B.Saunders Co., Philadelphia.

Reidenberg MM editör (1974) *Individualization Of Drug Therapy*. Med Clin N Am vol. 58. No.5. W.B.Saunders Co., Philadelphia.

Reidenberg MM editör (1985). The discipline of clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* **38**, 2-5

Reidenberg MM editör (1987) Should unevaluated therapies be available for sale. *Clin Pharmacol Ther* **42**, 599-600

Schor S, Karten I (1966) Statistical evaluation of medical journal manuscripts. *JAMA* **195**, 145-50

Singhal GD, Patterson TJS (1993) *Synopsis of Ayurveda*. Oxford University Press, Delhi.

Smith CEG, Turner JH, Armitage P (1962) Yellow fever vaccination in Malaya by subcutaneous injection and multiple puncture. *Bull WHO* **27**, 717-727.

Taussig HB (1962) A study of the german outbreak of phocomelia. *JAMA* **180**, 1106-14.

Vogel VJ (1970) *American Indian Medicine*. University of Oklahoma Press, Norman, OK.

## EK

### Cochrane İşbirliği\*

#### Stratejik Plan

1979 yılında, İngiliz bir doktor olan Archie Cochrane, tıp mesleğinin, sağlık bakımının sonuçları üzerine güvenilir araştırmaların güncel bir özeti ortaya koyacak bir sistem kurmamış olmakla eleştirmişti.

Cochrane İşbirliği, Cochrane'nin bu eleştirisine yanıt vermek için 1993'de kuruldu ve sonraki üç yıl boyunca hızlı bir şekilde gelişti.

Bu ilk deneyimin üstüne inşa edilerek İşbirliği'nin seçilmiş Yönlendirici Grubu gelecekteki beş yılda İşbirliği'nin gelişimine yön vermek üzere bir stratejik plan ortaya çıkardılar. Bu plan İşbirliği'nin Ekim 1996'daki yıllık Kolokiyumu'nda kabul edildi. Bu plan, deneyimler ışığında geliştirilecek ve şekillendirilecektir.

#### Misyon

Cochrane İşbirliği, insanların, sağlık bakım müdahalelerinin sonuçlarının sistematik incelemelerine ulaşılabilirliğini hazırlayarak, koruyarak ve ilerleterek; onları sağlık konusunda bilgili hale getirmede yardımcı olmayı amaçlayan uluslararası bir örgüttür.

#### İlkeler

Cochrane İşbirliği'nin çalışması dokuz ana ilkeye dayanmaktadır.

- İşbirliği için. .... içte ve dışta iyi iletişimi, açık karar almayı ve grup çalışmasını teşvik etme.

3. Kişilerin büyük isteği üzerine kurulmak üzere..... farklı yetenekleri ve birikimleri olan insanları dabil etme ve destekleme.
4. Kopyalamayı önlemek için... emek tasarrufunu maximize edecek iyi yönetim ve koordinasyon.
5. *Bilimsel dikkat, geniş katılım güvencesi ve çakar çatışmasını engelleme gibi çeşitli yaklaşımlar aracılığıyla..... önyargıyı en aza indirme.*
6. *Yeni kanıtların tanımlanması ve birleştirilmesi aracılığıyla Cochrane İncelemelerinin korunduğunu güvence eden bir bağlılıkla... güncelliği koruma.*
7. *Sağlık bakımındaki seçimlerinde insanları ilgilendiren sonuçların kullanılmasıyla sağlık bakımı müdahalelerinin değerlendirilmesinin ilerleterek... belirsizlik için çabalama.*
8. *İşbirliği'nin ürünlerinin geniş yayılımıyla, stratejik birleşmeden yararlanarak ve dünya çapında kullanıcıların ihtiyacını karşılayacak uygun fiyat, içerik ve ortamın teşvik edilmesiyle... erişimi ilerletme.*
9. *Eleştirilere açık ve duyarlı olarak, metodolojideki gelişmeleri uygulayarak ve kaliteyi ilerletmek için sistemler geliştirerek... kaliteyi güvence altına alma.*
10. (Dokuzuncu ilke Ekim 1998'de eklendi) *İncelemelere, editöryal süreçlere ve temel faaliyetlere dair sorumluluğun korunması ve yenilenmesi güvencesinin sağladığı... süreklilik.*

### **Amaçlar**

1. Geniş sağlık bakımı konularında kullanılabilir olan sistematik incelemelerin güncelliği ve yüksek kalitesi güvencesini sağlamak
2. Cochrane İncelemeleri'ne erişimi ilerletme.
3. Verimli, şeffaf bir örgütsel yapı ve Cochrane İşbirliği için bir yönetim sistemi geliştirmek.
4. Cochrane İşbirliği'nin sürdürülebilirliğini kazanmak.

### **Detaylandırılmış Hedefler**

**1. Amaç: Geniş sağlık bakımı konularında kullanılabilir olan sistematik incelemelerin güncelliği ve yüksek kalitesi güvencesini sağlamak.**

#### **Amaç 1.1**

Cochrane İncelemeleri'ndeki yüksek kalite güvencesini sağlamak.

- 1.1.1 Deneylerin raporlarına erişim garantisi sağlamak
- 1.1.2 Yayınlanmamış verilere erişimi geliştirmek
- 1.1.3 İnceleyiciler, inceleme grup koordinatörleri, editörler ve eğitimden sorumlu olanlar için eğitim ve destek sağlamak.
- 1.1.4 Tüketicinin dahil edilmesi için etkili mekanizmalar geliştirmek.
- 1.1.5 Yayın öncesi uygun eş inceleme mekanizmaları geliştirmek ve yerine getirmek.
- 1.1.6 Yayın sonrası uygun eş inceleme mekanizmaları -Cochrane Veritabanının Sistematik İncelemeleri içindeki eleştirileri içeren- geliştirmek ve yerine getirmek.
- 1.1.7 İncelemelerin güncelliğini garanti etmek.

1.1.8 Potansiyel çıkar çatışmalarının açığa çıkarılmasını garanti etmek.

1.1.9 İncelemeleri hazırlayan ve koruyana yardım için sürekli yazılım gelişimini temin etmek

1.1.10 Cochrane Yöntemleri Çalışma Gruplarının incelemelerin niteliğinin geliştirilmesine katkıda bulunduğunu garanti etmek.

1.1.11 Cochrane etkinlik alanlarının incelemelerin niteliğinin geliştirilmesine katkıda bulunduğunu garanti etmek.

1.1.12 Cochrane tüketici ağının incelemelerin niteliğinin geliştirilmesine katkıda bulunduğunu garanti etmek.

**Amaç 1.2:** Sağlık bakım konularının Cochrane İncelemeleri tarafından geniş kapsamlı olmasını garanti etmek.

1.2.1 Ortak inceleme grupları içinde ve arasında boşlukları belirlemek ve doldurmak.

1.2.2 Çok sayıda Cochrane incelemelerinde geçerli büyüme oranını korumak ya da artırmak.

1.2.3 Etkinlik alanlarının, yöntem çalışma gruplarının ve tüketici ağlarının Cochrane Veritabanı Sistematiik İncelemeleri kapsamını genişlettiğini garanti etmek.

## **2.Amaç: Cochrane İncelemeleri'ne erişimi ilerletme**

### **Amaç 2.1: Cochrane İncelemelerini anlamayı kolaylığı garanti etmek.**

2.1.1. Cochrane İncelemelerini kullananların ihtiyaçlarını anlamak ve karşılamak.

2.1.2.Yazın işleriyle ilgili uygulamaları ve standartları çoğaltmak.

2.1.3.Çeşitli dillerdeki incelemeleri tanıtmaya yeteneğini geliştirmek.

2.1.4.Cochrane incelemelerini yorumlamada bir içerik sağlayacak olan açıklama işlevini geliştirmek.

2.1.5. Cochrane incelemelerini anlamada eğitimi ve öğretimi teşvik etmek.

**Amaç 2.2:** Cochrane veritabanından bilgi çıkarmayı geliştirmek.

2.2.1.Araştırma esnekliğini arttırmak.

2.2.2. İncelemeyi ve yetenek kullanımını geliştirmek.

2.2.3. Değişiklikler konusunda kullanıcılarını bilgilendirmek için 'Yeni olan ne' sistemini kurmak.

2.2.4. Dağıtımın/yayımların farklı yol ve araçlarını araştırmak (interneti de içeren)

2.2.5. Yetersizlikleri olan insanların veritabanına erişimini geliştirmek için yazılım seçenekleri araştırmak.

**Amaç 2.3:** Cochrane incelemeleri için pazarlama stratejileri geliştirmek.

2.3.1. Potansiyel sermayedarlar, kullanıcılar ve destekleyiciler için uygun gereçler hazırlayarak Cochrane İşbirliği'nin tüzel kimliğini büyütmek.

2.3.2. Bir ticari marka olarak İşbirliği'nin adının ve logosunun belirtilmesi ve reklamının yapılması.

2.3.3. Kullanıcıların ve potansiyel kullanıcıların ihtiyaçlarını anlamak ve belirlemek.

2.3.4. Potansiyel kullanıcı gruplarında farkındalığı ve talebi artırmak.

2.3.5.Kusursuz bir dağıtım yaratmak.

2.3.6. İşbirliği'nin ürünleri için fiyatlamaya seçenekleri geliştirmek.

2.3.7. Farklı tipte potansiyel tüketicilere İşbirliği'nin ürünlerini önermek için bir plan geliştirmek (bileşen olarak uzmanlaşmış veritabanını içeren)

2.3.8. Halkla ilişkiler ve reklam için yaklaşımlar kurmak.

**3.Amaç: Cochrane İşbirliği için verimli, şeffaf bir örgütsel yapı ve yönetim sistemi geliştirmek.**

**Amaç 3.1: Cochrane İşbirliği'nin örgütsel odak noktasının, sistematik incelemeleri hazırlamak ve korumak olan esas işlevini desteklediğinin güvencesini vermek.**

3.1.1. Her birimin sistematik incelemelerin hazırlanması ve korunmasına yönelik özel hedefleri belirlenmesini sağlamak

3.1.2. Her birimin, diğer birimlerle iletişim bağlarını -karşılıklı destek sağlamak ve kopyalamaya/ikilemeye engel olmak için- rapor etmesini sağlamak.

3.1.3. Her elemanın kendi hedeflerine ulaşma sürecini izlemek için mekanizmalar geliştirmek.

3.1.4. Hemfikir olunan hedefleri karşılamayan elemanların kayıt durumunun incelenmesi için mekanizmalar geliştirmek.

3.1.5. İleri yeni fikirleri yakalamak için net ve açık süreçler geliştirmek.

Amaç 3.2.: İşbirliği içindeki bütün karar alma süreçlerinin şeffaf ve açık olmasını garanti etmek.

3.2.1. İşbirliği içinde çeşitli birimler ve danışmanlar arasındaki ilişkileri belirlemek ve tanımlamak.

3.2.2. Cochrane İşbirliği Yönetici Grubu tarafından merkezi olarak alınması gereken kararlarla

birim düzeyinde daha verimli alınabilecekleri ayırmak.

3.2.3. Birimlerle Yönetici Grup arasında açık bir raporlama hattı kurmak.

Amaç 3.3: Cochrane İşbirliği içinde etkili iletişimi artırmak.

3.3.1. Cochrane İşbirliği Sekreteryası'nın odak noktasının etkili ve verimli iletişim olduğunu garanti etmek

3.3.2. İşbirliği'nin yayınları içindeki anlaşılabilir dili en aza indirmek.

3.3.3. Yöntem çalışmaları grubu, etkinlik alanları ve ağları için editörlerin, inceleyicilerin, inceleyici grup koordinatörlerinin ve ilişkili kişilerin sorumluluklarını açıklayan belgeler hazırlamak.

Amaç 3.4: Cochrane İşbirliği dışındakilerle etkili iletişimi artırmak.

3.4.1. Cochrane İşbirliği ve diğer organizasyonlar arasındaki ilişkilerin ve karar alan süreçlerinin şeffaf ve açık olduğunun garantisini vermek.

3.4.2. Her elemanın kendi faaliyet alanıyla ilişkili dışsal iletişimden sorumlu olmasını gerekli kılmak.

3.4.3. Her birimin aktif bir şekilde tüm İşbirliği'nin ürünlerini desteklemesini ve tanıtmasını sağlamak.

**4.Amaç: Cochrane İşbirliği'nin sürdürülebilirliğini sağlamak.**

**Amaç 4.1: Cochrane İşbirliği'nin gelirini artırmak.**

4.1.1. Cochrane İşbirliği ürünlerinin satışı ve pazarlaması için bir yönetim planı çizecek bir iş yöneticisi atamak.

- 4.1.2 Cochrane ürünlerini lisanslandırma ve satış için verimli mekanizmalar kurmak (Cochrane Veritabanının Sistematik İncelemelerini, onun uzmanlaşmış alt kümelerini ve Cochrane İncelemeleri Metodolojisi Veritabanını içeren.)
- 4.1.3 Performans hedefleri koymak ve satışları izlemek.
- 4.1.4 İşbirliği'ne tavsiyede bulunmak üzere iş geliştirme uzmanı olan bir insanı desteklemek için kaynak sağlayabilecek uluslararası temsilciler belirlemek.
- 4.1.5 Başlangıç sermayesi için başka kaynaklar düşünmek.
- 4.1.6 Daha uzun dönemli parasal kaynak için yakınlık kurulacak mercileri belirlemek.

Amaç 4.2: Cochrane İşbirliği'nin esas faaliyetleri için üç yıllık bir iş planı geliştirmek.

- 4.2.1. Sekreteryayı, rehberi, diğer basılmış bilgileri ve İşbirliği hesabına hazırlanmış eğitim gereçlerini içeren İşbirliği ve Yönetici Grubu için merkezi idari hizmetlerinin maliyetini hesaplamak.
- 4.2.2. Planlama ve bütçe iletişimi faaliyetleri.
- 4.2.3. Yazılım gelişimi için plan ve bütçe oluşturmak.
- 4.2.4. Kontrollü deneylerin ana sicilini korumak ve toplamak için ihtiyaç duyulan kaynakları belirlemek.

### Ortak İnceleme Grupları

Cochrane İncelemeleri, (İşbirliği'nin başlıca ürünleri) Cochrane Veritabanı'nın Sistematik İncelemeleri'nin birbirini izleyen konularında elektronik olarak yayınlanmıştır. Cochrane

İncelemeleri'nin hazırlanması ve korunması uluslararası ortak inceleme gruplarının sorumluluğudur. 1997 yılının başlangıcında, varolan ve planlanan inceleme grupları (40'ın üzerinde) sağlık konusunda önemli alanların büyük çoğunluğunu kapsamaktadır. Bu grup araştırmacılarının üyeleri, sağlık bakım uzmanları, tüketiciler ve diğerleri özel bir sağlık probleminin ya da bir grup sağlık probleminin önlenmesine, tedavisine ve rehabilitasyonuna ilişkin geçerli ve güncel bir kanıt üretme konusunda ortak bir çıkarı paylaşıyorlar. Felç ve etkileri nasıl önenebilir ve tedavi edilebilir? Malarya, tüberküloz ve diğer önemli bulaşıcı hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için hangi ilaçlar kullanılmalıdır? Beyin ve omurilik zedelenmesini ve sonuçlarını önlemede hangi stratejiler etkilidir ve kalıcı sakatlıkları olanlara yardım için hangi rehabilitasyon önlemleri alınmalıdır?

Her ortak inceleme grubu, İşbirliği'nin amaçlarına nasıl katkıda bulunacağını ana hatlarını çizen bir plan hazırlamakla yükümlüdür. Bu plan Cochrane Merkezlerinden bir ya da daha fazla çalışanla (İşbirliği'nin gelişimini koordine etmede kolektif sorumluluk taşıyan) danışma halinde geliştirilir. Bir ortak inceleme grubunun çalışma planı, gruba dahil olmakla ilgilenenlerin bir ya da daha çok araştırma amaçlı toplantılarında ulaşılan anlaşmalara dayanmalıdır.

Plan, grubun kapsamını ve bu kapsam içerisinde ele alınacak özel konuları belirler. Planlama, koordinasyon ve grup çalışmalarını izlemeden (yazı işleri takımı tarafından desteklenen bir editör) kimin sorumlu olacağını açıklar. İlan edilen kapsamıyla ilişkili bütün çalışmaların mümkün olduğunca yüksek bir oranda grup tarafından nasıl tanımlanacağı ve nasıl bir araya getirileceğini ve kimlerin hangi incelemeleri hazırlamada ve korumada -kayıtlı çalışmalardan kullanarak- görev alacağını açıklar. Her grup,

grubun gündelik faaliyetlerini organize edecek ve yönetecek, koordinasyonu sağlayan editörle aynı yerde duran, bir kişi atar.

Ortak inceleme grubu üyelerinin bu çeşitli görevlerin üstesinden gelebilmeleri için İşbirliği tarafından geliştirilen eğitim gereçleri ve Cochrane merkezlerini organize ettiği eğitim atölyeleri yardım etmektedir. Her ne zaman mümkünse, Cochrane incelemelerini hazırlayacak ve koruyacak insanlar için eğitim ampirik araştırmaların sonuçlarına dayanır. Böyle bir metodolojik araştırma Cochrane Yöntem Gruplarında bir araya gelen insanların odak noktasıdır.

### **Cochrane Sistematik İncelemeler Veritabanı**

- 1 Çalışmalarının sonuçlarının geniş çaplı yayılımını güvenceye almak için, inceleme yapanlar incelemelerini hiç kimsenin bunların yayın hakkına sahip olmadığı anlayışıyla Cochrane Sistematik İncelemeler Veritabanına verir. Veritabanına dahil edilen her inceleme şunlardan oluşur:
- 2 Bir kapak sayfası, başlığı ve incelemecinin alıntı detayları; bir önceki inceleyicinin adresini ve diğer iletişim detayları, ve inceleyicilerin tabii olduğu ortak inceleme grubundan sorumlu yazı işleri ekibi; incelemeyi hazırlamada ve güncellemede destek alınan kaynaklar
- 3 Planlanmış bir özet.
- 4 Amaçların tanıtımından, kullanılan yöntem ve gereçler hakkında bilgiden, sistematik incele-

menin sonuçlarından ve analizin sonuçlarının bir tartışmasından oluşan, incelemenin planlı bir raporu.

- 5 Analiz sonuçlarının tartışması.
- 6 Uygulama ve araştırmadan çıkarımlar hakkında yargılar.
- 7 İncelemeye dahil edilen çalışmaların raporlarının ve potansiyel olarak uygun/seçilebilir olan ama inceleyicinin dahil etmediği (neden dahil etmediğinin nedenlerini göstererek) çalışma raporlarının tam alıntıları.
- 8 İncelemeye dahil edilen çalışmaların, her çalışmanın metodolojisinin değerlendirmesine ilişkin bilgileri de içeren özelliklerinin bir tablosu.
- 9 İstatistiksel sentezin (meta analizi) sunumuyula, ikisi de mümkün ve uygun olduğunda, inceleme sonuçlarının grafikleri ve tabloları.

Yeni kanıtlar bulunabilir ve hatalar belirlenebilir hale geldikçe Cochrane Kütüphanesi güncellendiği ve yenilediği için, elektronik ortam onun yayılmasında ve sorgulanmasında gözle görülür avantajlar sağlamaktadır. Cochrane Kütüphanesi disket, internet ve CD-ROM üzerinden dağıtılmaktadır ve aynı zamanda ana veritabanından gelen daha küçük ve özelleşmiş veritabanları tasarlanmaktadır.

Mulrow CD, Oxman AD (der.) (1996) *Cochrane İşbirliği Elkitabı* [güncelleme 9 Aralık 1996]. Cochrane Kütüphanesi'nden ulaşılabilir [veritabanı disket ve CD-ROM'da]. Cochrane İşbirliği; 1. Sayı. Oxford: Güncelleşmiş Yazılım; 1997. Üç ayda bir güncelleme.