

Kanıt dayalı klinik mikrobiyoloji

Evidence based clinical microbiology

Ayşegül Yağcı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

İletişim / Correspondence: Ayşegül Yağcı Adres / Address: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Haydarpaşa, 34668, İstanbul Tel: 0216 414 47 32 E-mail: ayagci@marmara.edu.tr

ÖZET

Kanıt dayalı tıp hastalıkların tanı ve tedavisi hakkında karar vermek için en iyi kanıtların dikkatli, özenli, net, sağ görülü bir şekilde incelenmesi ve kullanılması olarak ilk kez 1992'de tanımlanan ve son 10 yılda giderek önem kazanan bir uygulamalar. Kanıt dayalı laboratuvar tıbbi ise hastaların ihtiyaç ve beklentilerinin karşılanmasında analitik bir bakışla laboratuvar testlerin kullanan en iyi araştırma kanıtlarının, doktorların bilgi ve deneyimleri ile harmanlanması olarak tanımlanabilir. Kanıt dayalı mikrobiyoloji test seçiminde ve sonuç değerlendirmede giderek önem kazanmaktadır. Disiplinler arası çok merkezli işbirliğiyle yapılan çalışmalar temel oluşturmakta ve sonuçlar direkt olarak hasta prognozunu ve toplum sağlığını ilgilendirmektedir. İşe yarayacak testlerin yaygın olarak kullanılmaya başlamasını engellemek, kullanılagelen ama faydası olmayan testleri kullanımdan kaldırmak, etkinliği kanıtlanmış yeni testleri kullanıma sokmak, testlerin kalitesini ve klinik etkisini arttırmak, maliyetleri düşürmek ve böylece hastalığın prognozuna olumlu katkıda bulunmak amaçlanmaktadır. Klinisyenlerin deneyimleriyle, mikrobiyoloji uzmanlarının bilimsel verilerini birleştirilmesi test sonuçlarını hasta prognozuna etkisini en üst seviyeye çıkaracaktır.

Anahtar kelimeler : Kanıt dayalı tıp, kanıt dayalı klinik mikrobiyoloji

SUMMARY

Evidence-based medicine as the conscientious, explicit and judicious use of the current best evidence in making decision about the care of individual patients was first described in 1992 and has gained a growing importance in the last ten years. Evidence based laboratory medicine integrates into clinical decision making the best available research evidence for the use of laboratory tests with the analytical and clinical expertise and experience of health care professionals and the needs and expectations of patients. Evidence based clinical microbiology, meaning more and better evidence than currently available is needed in the test selection and result interpretation. Interdisciplinary multicentered studies are the best evidence and results are directly related with the patient prognosis and community health. Eliminating poor or useless tests before they become widely available, removing old tests with no proven benefit from the laboratory repertoire, introducing new tests with proven efficacy, improving the quality and clinical impact of diagnostic test information, reducing health care costs and improving patient outcomes are the major aims. Research evidence of clinical microbiologists and experience of clinicians will maximize the efficiency of test results in patient management.

Key words : Evidence-based medicine, evidence based clinical microbiology.

Gelişmiş ülkelerde infeksiyon hastalıkların tanısında en gelişmiş ekipmanlarla donatılmış, güncel gelişmeler doğrultusunda yeni testleri çalışma panellerine katmış, deneyimli teknik personelin hizmet verdiği mikrobiyoloji laboratuvarlarından

yararlanılabilmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde aynı durum geçerli değildir. İnfeksiyon hastalıklarının önde gelen ölüm sebebi olmayı sürdürdüğü bu ülkelerde HIV (human immunodeficiency virus) ile infekte kişilerin %95'iinn, tüber-

kulozla infekte kişilerin % 73'ünün yaşıyor olmasının rağmen; mikrobiyoloji laboratuvarlarında eğitilmiş laboratuvar personeli azlığı, maddi gerekçelerle laboratuvar devamlılığının sağlanamaması, test isteklerini doğru yapılmaması, tanımlanan bakteriyel izolatların ve antibiyotik duyarlılıklarını klinikle uyumunun düşük olması gibi sorunlar söz konusudur (1-3). İnfeksiyonların tanı ve tedavisinde çok önemli rolü olan mikrobiyoloji laboratuvarlarının kurulması, test panellerinin belirlenmesi, standardizasyonun sağlanması, personelin eğitilmesi gibi konular giderek önem kazanmaktadır.

Hastalıkların tanı ve tedavisi hakkında karar vermek için en iyi kanıtların dikkatli, özenli, net, sağ görülü bir şekilde incelenmesi ve kullanılması olarak tanımlanan “kanıtla dayalı tıp” uygulaması ilk 1992’de tanımlanmış ve son 10 yılda giderek önem kazanmıştır (4, 5). Gelişmiş ülkelerde bilgi kaynakları olarak uzmanların deneyimlerini, bazı kitap ve dergileri kullanan, araştırmayı tıbbi pratiğin bir parçası olarak görmeyen, hasta bilgilerinin günlük rutin içinde kanıtla dönüştürülmediği, organizasyonel modellerin hiyerarşik olduğu, hastaların hastalıkları hakkında tıbbi bilgiye ulaşamadığı dönem sona ermiştir. Artık bilgi kaynakları kanıtların sistematik değerlendirmesine dayanmakta, araştırma ve tıbbi pratik iç içe gitmekte, hastalar mümkün olan her yerde çalışmalara dahil edilmekte, elektronik olarak sistematik bilgiye hemen ulaşılmakta, organizasyonel model kanıtla kullanma yeteneğine dayanan daha demokratik bir çerçevede işlemekte ve hastalar hastalıkları hakkında doktorlar kadar bilgi sahibi olabilmektedir. “Kanıtla dayalı laboratuvar tıbbi-KDLT” ise hastaların ihtiyaç ve beklentilerinin karşılanmasında analitik bir bakışla laboratuvar testlerinin kullanan en iyi araştırma kanıtlarının doktorların bilgi ve deneyimleriyle harmanlanması olarak tanımlanabilir. İşe yaramayacak testlerin yaygın olarak kullanılmaya başlamasını engellemek, kullanılagelen ama faydası olmayan testleri kullanımdan kaldırmak, etkinliği kanıtlanmış yeni testleri kullanıma sokmak, testlerin kalitesini ve klinik impaktını arttırmak, maliyetleri düşür-

mek ve böylece hastalığın prognozuna olumlu katkıda bulunmak amaçlanmaktadır. KDLT dört evrede gerçekleşir.

a.sorunun belirlenmesi, b. En iyi kanıtın araştırılması edeğerlendirilmesi, c. Pratiğe uygulanması, d. Pratiğin en iyi şekilde sürdürülmesi. Tanı testlerinin kullanıma sokulmasındaki evreler ise şu şekilde sıralanabilir: klinik soru, teknik performans değerlendirmesi, tanı performansı değerlendirmesi, klinik katkı (tanıda katkı, tedavide katkı, toplum sağlığına katkı), organizasyona katkı, maliyet-etkinliği ve karar verme (6,7).

Klinik mikrobiyolojide kanıt 3 şekilde elde edilmektedir.

1.Süreli yayınlar ve bu yayınları bir araya getiren derlemeler ya da meta-analizler: (MEDLINE: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, Embase: <http://www.embase.com>),

2.İnternet üzerinden yayın yapan kuruluşlar: The Cochrane Collaboration (<http://www.cochrane.org>.) 1993 yılından beri, sağlıkla ilgili konularda sistematik derlemeleri hazırlayan, sunan, devamlılığını sağlayan uluslar arası bir kuruluş olup yapılan çalışmaları toplamakta, derlemeler yapmakta ve yöntem rehberleri yayınlamaktadır. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine- Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Birliği (<http://www.ifcc.org>) KDLT komitesi çalışmalarını periyodik olarak yayınlamaktadır.

3.Rehber kitaplar. Bu kitapların hazırlanmasında etkileşim içinde bulunan kuruluşlar şunlardır: Centers for Disease Control (cdc)- Hastalık Kontrol Merkezi, American Thoracic Society (ATS)- Amerika Toraks Derneği, Infectious Disease Society of America (IDSA)-Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti Derneği, American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG)-Amerika Obstrtri ve Jinekologları Derneği. Rehber kitapları yayımlayan en bilinen kuruluş Clinical and Laboratory Standards Institute- önceki adı NCCLS (<http://www.nccls.org>) olup 1967 yılında,

15 organizasyonu temsil eden 31 klinisyen ve laboratuvar uzmanının hastalara verilen hizmeti iyileştirmek amacıyla standardizasyon çalışmalarına başlamasıyla kurulmuştur. Laboratuvarlar, dernekler ve hükümet yetkililerinin bir arada çalıştığı bu kuruluş mikrobiyolojik tanı yöntemleriyle ilgili onlarca rehber yayınlamıştır. Bir diğer kuruluş ASM (American Society of Microbiology)-Amerikan Mikrobiyoloji Cemiyeti olup CUMITECH- Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology adıyla 36 rehber kitap yayınlamıştır. Bu noktada, yayınlanmış 33 rehberi inceleyip, rehberlerin kullanılmasıyla ilgili 25 maddelik bir liste ve bir akış çizelgesi (metod, hasta sayısı, referans standartları, vs) yayınlayan STARD- The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy grubundan bahsetmek gerekir. Dergilerin STARD listesine uyan çalışmaları yayınlaması durumunda tanı testleriyle ilgili yayınların kalitesinin artacağı savunulmaktadır (8). Rehber kitapları kullan(a)makla ilgili 4 neden söz konusudur (9).

1. Halen yayınlanmış 1000 den fazla klinik pratik rehberi mevcut olup sadece pnömoni tanısıyla ilgili 40 tane rehber kullanımdadır. Klinik mikrobiyoloji uzmanının tüm bu rehberleri bilmesi ve takip etmesi pratikte çok mümkün değildir.

2. Klinik mikrobiyolog çelişkili rehberler içinde hangisinin doğru olduğuna karar verememektedir. Örneğin toplumda kazanılmış pnömoni tanısında IDSA Gram incelemenin çok önemli olduğunu, ATS ise önemli olmadığını savunmaktadır(9).

3. Bazı durumlarda laboratuvar yöneticisi rehberleri değil kendi deneyimlerini ön planda tutmaktadır. Örneğin A grubu streptokok faringiti tanısında hızlı antijen testi negatif ç4karsa kültür gerektiğini savunan yönetici takip kültürünün gereksiz olduğunu savunan IDSA rehberine karşı çıkmaktadır (10).

4. Bazı laboratuvarlar gerekli teknolojik kaynağa ve rehberlere uymaya istekli teknik personele sahip değildir.

En iyi kanıtın araştırılmasını takiben elde edilen verilerin değerlendirilmesi basamağına geçilir. Bu amaçla yapılan çalışmaları skorlayarak okuyucuya zaman kazandıran bazı değerlendirme gruplarından yararlanılabilir. Bu gruplara örnek olarak QUADAS: quality assesment of diagnostic accuracy studies (<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25>) ve AGREEE-Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (<http://www.agreecollaboration.org>) verilebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tıp öğrencileri eğitimlerini bir parçası olarak "kanıta dayalı tıp" dersleri almaktadır. İlk 2 yılda alınan derslerde tanı testler, karakteristikleri ve olasılık hesaplarını, tıp literatürünü değerlendirmeyi, proje hazırlamayı öğrenmekte, 3-4. yıllarda 2 haftalık laboratuvar tıbbi stajıyla tanı testlerini kullanmaktadırlar. Bu eğitimin sonuçlarını araştıran bir çalışmada tıp öğrencilerine(n:28) ve asistanlara(n:15) tanı testleriyle ilgili bir makale verilmiş, katılımcıların makaleyi okuyup anlayabildikleri, ancak bilgiyi hastaya nasıl uygulayabileceklerini hesaplayamadıkları saptanmıştır (11). Doktorların istatüistik testlerini nasıl kullanıldığını araştıran bir çalışmada farklı branşlarda 300 doktorun %3'ünün Bayesian yönteminin, %1'inin ROC eğrisin, %1'inin LR (likelihood ratio)kullandığı, istatistik yöntemlerini bilmediklerini ya da pratik bulmadıklarını, duyarlılık ve özgüllük tanımı kullananların %95'i önerildiği gibi kullanmadığı ve test sonuçlarını kullanmadığı ve test sonuçlarını klinikte uyumuna göre değerlendirdikleri görülmüştür (12).

Tıp literatürü incelendiğinde bazı araştırmacıların yayınların yanlıcı olduğu görülmekte ve nedenler arasında yanlış teknikler seçilmesi, doğru tekniklerin yanlış kullanılması, sonuçların yanlış yorumlanması, sadece istenilen sonuçların değerlendirilmesi, sadece istenilen. Çalışmaların referans verilmesi sayılmaktadır(13). Çalışmaların kariye yapmak amacıyla kullanıldığı, yayınların sayısının kalitesinin önüne geçtiği, çoğu ülkede etik komitelerin her başvuruyu onayladığı, çalışma bittikten sonra bir istatistik programıyla sonuçların analiz edildiği, çalışma başlamadan istatistiğe da-

yanacak bir planlama yapılmadığı ve tüm bu nedenlerle tıbbi yayınların kalitesinin düştüğü savunulmaktadır.

Tanı testlerini kullanırken sormamız gereken sorular şunlardır(7): Bu test neden gerekli? Hastanın prognozuna etkili olacak mı? Daha basit bir test yeterli olabilir mi? Bilinen en iyi referans (altın standart) “kör” kıyaslama yapılmış mı? Tedavi gören- görmeyen, hafif- ağır seyirli hastalarda, benzer tabloyla karışıklık yapabilecek diğer hastalıkları olan hastalarla kıyaslanmış mı? Hastaların seçilmesi ve tanımlanması doğru yapılmış mı? Tekrarlanabilirliği nedir, değerlendirilebilir mi? Tanı, tedavi ve klinik takipteki yeri nedir? Tanı testlerinin değerlendirilmesinde en önemli parametrelerden biri referans standardı ya da altın standart kullanılmasıdır. Referans standartıyla bireylerin hangisinde hastalık var hangisinde yok sorusuna cevap aranmaktadır. Altın standart testi, herhangi bir hastalık şüphesiyle tetkik edilen hastalarda son kararı verdiren testtir. Herhangi bir hastalık teşhisinde kullanılan birçok test olabilir. Ancak bunlardan bir tanesi “referans test” olarak kabul edilir. Yeni ve daha güvenilir bir test ortaya çıktığında altın standart değişebilir. Altın standart testin, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmalıdır. Duyarlılığın yüksek olması için hasta kişilerde hastalığı tespit yüzdesi yüksek, hatalı negatif verme oranı düşük olmalıdır. Özgüllüğün yüksek olması için ise, sağlıklı hastaya hatalı pozitif verme oranı düşük olmalıdır. Doğruluk ölçütleri olarak en sık kullanılan terimler arasında duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specificity), pozitif tahmini değer (positive predictive value; PPV), negatif tahmini değer (negative predictive value NPV) sayılabilir. Tanı testlerinin standartlarının sağlanmasını etkileyen değişkenler şunlardır (14).

Verification bias (seçilmiş denekler üzerinde çalışma). Tanı ve referans test sonuçları birbirinden bağımsız olarak elde edilmelidir. Tanı testi uygulanan bireylerin tümüne referans testi uygulanmalıdır. Doğruluk ölçütleri sadece bili kriterlere gö-

re seçilmiş denekler kullanarak hesaplanmalıdır. Imperfect gold standart (referans testin yokluğu). Tüm hastalıklarda referans testi belirlemek mümkün olamamaktadır, bu durumda doğruluk ölçütü görelilik olarak diğerlerine göre en doğru sonucu veren, sonuçları kesin olmayan bir teste göre hesaplanır. Altın standart olmayan referans testi ile yeni testin uyuşmadığı durumlarda bir çözücü test uygulanarak, referans testin kaçırıldığı durumlar yakalanmaya çalışılır (discrepant resolution).

Interpretation bias (yorumlamada taraflılık) Daha önceki test sonuçları ve klinik bulgular yorumu etkileyebilir. Araştırmacılar tanı testi değerlendirirken referans sonuçlarını bilmemelidir.

Hasta spektrumunun farklılığı. Testin performans tüm grupta düşük iken hastalığın bir alt grubunda yüksek olabilir. Birlikte değişkenlerin (covariates) tüm kombinasyonlarında doğruluk ölçütleri ayrı ayrı hesaplanmalıdır. Bu durumda özgüllük, duyarlılık ve tahmini değerlerin hesaplanmasında “lojistik regresyon” kullanılır.

Tanıda kararsızlık- yetersiz bulgu sonuçları. Yorumlanabilir, net sonuçlar çıkmadığında (equivocal) sonuçlar göz ardı edilebilir, hasta ya da sağlıklı gruba konulabilir. Bu durumda doğruluk ölçütleri bozulacağından bu verilerin kullanılıp, kullanılmadığı belirtilmelidir.

Tekrarlanabilirlik (reproducibility). Uzman kişi, özel ekipman- uzman olmayan kişi, standart ekipman farkı önemlidir. Tekrarlanabilirlik verilerin iki sonuçlu olması ve gözlemci sayısı ile ilişkilidir. Gözlemci uyumu kappa katsayısıyla hesaplanabilir. Sonuçlar subjektifse tekrarlanabilirlik düzeyi mutlak verilmelidir.

Bir test sonucunun pozitif ya da negatif olma olasılığı nedir? Hasta edilen hastalık için uygun bir hedef midir? Prediktif değerler sonucun negatif ya da pozitif olmasına göre o hastalığın hastada var olup olmadığını söylememektedir. Prevalans azaldıkça PPV düşer, NPV yükselir, LR ise prevalansa göre kaymalar göstermez. Örneğin, Neisseria gonorrhoeae tanısında DNA prob testi-

ni kültürün yerine kalkanmayı hedefleyen bir çalışmayı inceleyelim (15). Prevalansın %50 olduğu bir toplulukta kültür pozitif 100 hasta, kültür negatif 100 hastada testin duyarlılığı: %97, özgüllüğü: %99, PPV: %99, NPV : %97 olarak belirlenmektedir. Ancak düşük prevalanslı bir toplulukta, örneğin prevalansın %1 olduğu bir toplulukta prenatal tarama yapılan bir kadında sonuz pozitif çıkarsa değerlendirme nasıl yapılacaktır? Bu durumda yeni bir PPV hesaplanır ki bu da LR (likelihood ratio) ye eşittir. Bu çalışmada LR(+): duyarlılık/(1-özgüllük) 0.97/1-0.99 ve LR(-) (1- duyarlılık)/özgüllük 1-0.97/0.99=0.03 hesaplanmaktadır. Fagan monogramın bakılarak pretest possibility- test öncesi olasılık %97, post-test possibility- test sonrası olasılık ise %49 olarak bulunmaktadır (16). Bu durumda yeni testin kültüre alternatif olmadığı görülmektedir.

Laboratuvar testlerinin sayısı giderek artmaktadır, ancak uygunsuz kullanım oranı %4.5-95 arasında değişmektedir (17). Test isteklerini uygun yapan hekimler arasında da aynı testi tekrar isteyenlerin sayısı yüksektir ve bu durum yanlış pozitif ve negatif sonuç oranlarını da etkilemektedir. Laboratuvarların maliyetini azaltmak için testleri standart hale getirmek, yanlış pozitiflik açısından tarama yapmak , prospektif olarak klinik uyumu araştırmak gerekmektedir ve klinisyenlerin uyarı ve yorumlarının yanlış tanıya bağlı maliyeti azaltmakta rolü büyüktür (18). Kanıtla daylı top son 10 yılda bir çok şeyi değiştirmiş, doktorların geleneksel otoriteleri ve bilgileri sorgulanmaya başlanmıştır. Mikrobiyoloji laboratuvarında test seçiminde ve sonuç değerlendirmede iyi kanıtlar gereklidir, çünkü sonuçlar hastaları ve toplum sağlığını direkt olarak ilgilendirmektedir.

Disiplinler arası, çok merkezli, işbirliğiyle yapılan çalışmalar kanıtla dayalı klinik mikrobiyoloji uzmanlarını bilimsel verilerinin birleştirilmesi test sonuçlarının hasta prognozuna etkisini en üst seviyeye çıkaracaktır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. AIDS Epidemic uptake: December 1999 Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS):1999.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control. Geneva:WHO; 2000.
3. Archibald L, Reller B. clinical microbiology in developing countries. Emerg Infect Dis 2001; 7: 302-304.
4. Evidence-based medicine working group. Evidence based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-2425.
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray M, Haynes B, Richardson S, Evidence based medicine: what it is and what it isn't? BMJ 1996; 312: 71-72.
6. Price CP. Evidence based laboratory medicine: supporting decision making. Clin Chem 2000; 46: 1041-1050.
7. Rosenberg WM, Sackett DL. On the need for evidence-based medicine. Therapie. 1996; 51:212-7.
8. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ 2003; 326: 41-44.
9. Gilligan P. Impact of Clinical Practice guidelines on the Clinical Microbiology Laboratory. J Clin Microbiol 2004; 42: 1391-1395.
10. Bisno AL, Gerber JM, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002; 35: 113-125.
11. Bergus S, Vogelgesang S, Tansey J, Framling E, Feld R. Appraising and applying evidence about a diagnostic test during performance-based assessment. BMC Med Edu 2004; 4:20-25.
12. Reid MC, Lane DA, Feinstein AR. Academic calculations versus clinical judgments: practicing physicians' use of quantitative measures of test accuracy. Am J Med 1998; 104: 406-7.
13. Altman DG The scandal of poor medical research BMJ 1994; 308: 283-284.
14. Genç Y. Tanı testi çalışmalarında metodolojik standartların kullanılması. Ank Univ Tıp Fak Mec 2003; 56: 259-264.
15. Giocoli G: Evidence based clinical microbiology. J Clin Microbiol 2000; 38: 3521-3521.
16. Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem. N Eng J Med 1975; 293: 257.
17. Walraven C, Naylor D, Phil D. Do we know what inappropriate utilization is? JAMA 1998; 280: 550-558.
18. Northrup JM, Miller AC, Nardell E, Sharnprapai S, Etkind S, Driscoll J, McGarry M, Taber HW, Elvis P, Qualls NL, Braden CR Estimated costs of false laboratory diagnoses of tuberculosis in three patients. Emerg Infect Dis 2002; 8: 1264-1270.