UNIVERZITET U BEOGRADU
FILOZOFSKI FAKULTET

Srđan M. Jevtić

SVEDOČANSTVO I ZNANJE O UZROČNOSTI: KAKAV JE ODNOS IZMEĐU MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA I NAUČNE MEDICINE?

Doktorska disertacija

Beograd, 2025

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF PHILOSOPHY

Srđan M. Jevtić

EVIDENCE AND CAUSAL KNOWLEDGE: WHAT IS THE RELATIONSHIP BETWEEN EVIDENCE-BASED MEDICINE AND SCIENCE-BASED MEDICINE?

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2025

INFORMACIJE O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE

MENTORI:

dr Eva Kamerer, vanredna profesorka,
Univerzitet u Beogradu, Filozofski fakultet

dr sc. med. Srđa Janković, naučni saradnik,
Univerzitet u Beogradu, Institut za medicinska istraživanja
Univerzitetska dečja klinika, Beograd

ČLANOVI KOMISIJE:

dr Aleksandra Zorić, vanredna profesorka,
Univerzitet u Beogradu, Filozofski fakultet

dr Jelena Mijić, docentkinja,
Univerzitet u Beogradu, Filozofski fakultet

dr sc. med. Slavko Mojsilović, viši naučni saradnik,
Univerzitet u Beogradu, Institut za medicinska istraživanja

Datum odbrane: _____

IZJAVE ZAHVALNOSTI

Svojoj mentorki tokom svih nivoa studija, prof. dr Evi Kamerer, dugujem zahvalnost za svesrdnu podršku i sticanje ljubavi prema filozofiji nauke, kao i za pružanje filozofskog uzora i primera jednog od načina na koji se filozofijom možemo baviti.

Veliko hvala i mom mentoru dr sc. med. Srđi Jankoviću koji mi je prevashodno pomogao da fokusiram težište istraživanja i koji je posvećeno i iscrpno upućivao izuzetno značajne komentare na moj rad.

Svojim roditeljima, Mili i Milanu, kao i bratu, Slađanu, izražavam neizmernu zahvalnost za godine ljubavi, požrtvovanosti i verovanja u mene.

Za prijateljsku podršku najlepše zahvaljujem Jeleni Bojić, Mini Trifunjagić, Tamari Zorić, Blagoju Petkoviću, Bojanu Babiću, Dušanu Markoviću, Igoru Kostiću i Miroljubu Ignjatoviću.

Najzad, hvala i Oditu, čije je mirno prisustvo pratilo svaku misao i stranicu.

Nini, Slađanu, Mili i Milanu, s ljubavlju.

SVEDOČANSTVO I ZNANJE O UZROČNOSTI: KAKAV JE ODNOS IZMEĐU MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA I NAUČNE MEDICINE?

SAŽETAK

U ovoj disertaciji upoređujemo dve medicinske paradigme – medicinu zasnovanu na dokazima i naučnu medicinu. Distinkcija između ovih dveju paradigmi određena je prvenstveno s obzirom na preovlađujući statistički pristup i tip svedočanstva koji ih odlikuje, a u najširem smislu s obzirom na način na koji hipoteze o uzročnosti u njihovim okvirima bivaju testirane. Dok medicinu zasnovanu na dokazima karakteriše frekventističko testiranje hipoteza i dominantno oslanjanje na svedočanstvo o razlici, naučnu medicinu odlikuje bajesovsko testiranje hipoteza i evidencioni pluralizam, to jest pozivanje i na svedočanstvo o razlici i na svedočanstvo o mehanizmima. Nastojimo da pokažemo da evidencioni pluralizam karakterističan za naučnu medicinu omogućava veću internu i eksternu validnost zaključaka o uzročnosti u odnosu na medicinu zasnovanu na dokazima, što, smatramo, ima praktične implikacije u vidu plodonosnijeg odnosa i većeg stepena realizacije osnovnih komponenti medicinske prakse koje su koncipirali utemeljivači medicine zasnovane na dokazima. Potom preispitujemo kako se distinkcija između medicine zasnovane na dokazima i naučne medicine odražava na konceptualno i ontološko poimanje uzročnosti. Primarno pitanje je koji pojam uzročnosti leži u osnovi evidencionog pluralizma koji odlikuje naučnu medicinu i kakva je ontološka priroda ove uzročnosti. Tvrdimo da u osnovi naučne medicine leži kako konceptualno tako i ontološki monistički shvaćena uzročnost, odnosno da je evidencioni pluralizam kompatibilan sa uzročnim monizmom. Zato je moguće monističko poimanje uzročnosti koje ima izvesne prednosti u odnosu na popularni konceptualni i ontološki uzročni pluralizam.

Ključne reči: *medicina zasnovana na dokazima, naučna medicina, frekventizam, bajesijanizam, svedočanstvo, uzročnost, evidencioni pluralizam, uzročni monizam, Ruso-Vilijamson teza, epistemička teorija uzročnosti*.

Naučna oblast: *Filozofija*.

Uža naučna oblast: *Filozofija medicine*.

EVIDENCE AND CAUSAL KNOWLEDGE: WHAT IS THE RELATIONSHIP BETWEEN EVIDENCE-BASED MEDICINE AND SCIENCE-BASED MEDICINE?

ABSTRACT

In this dissertation, we compare two medical paradigms – evidence-based medicine and science-based medicine. The distinction between these two paradigms is determined primarily with regard to the prevailing statistical approach and the type of evidence that characterizes them, and in the broadest sense with regard to the way in which causal hypotheses are tested within their frameworks. While evidence-based medicine is characterized by frequentist hypothesis testing and a dominant reliance on evidence of difference-making, science-based medicine is characterized by Bayesian hypothesis testing and evidential pluralism, that is, appealing to both evidence of difference-making and evidence of mechanisms. We seek to show that the evidential pluralism that characterizes science-based medicine allows for greater internal and external validity of causal inferences than evidence-based medicine, which, we believe, has practical implications in the form of a more fruitful relationship and a greater degree of realization of the basic components of medical practice conceived by the founders of evidence-based medicine. We then review how the distinction between evidence-based medicine and science-based medicine reflects on conceptual and ontological understandings of causation. The primary question is what concept of causation underlies the evidential pluralism that characterizes science-based medicine and what is the ontological nature of this causality. We claim that both conceptual and ontological causal monism underlies science-based medicine, that is, that evidential pluralism is compatible with causal monism. Therefore, a monistic understanding of causation is possible, which has certain advantages over the popular conceptual and ontological causal pluralism.

Keywords: *evidence-based medicine, science-based medicine, frequentism, Bayesianism, evidence, causality, evidential pluralism, causal monism, Russo-Williamson thesis, epistemic theory of causality.*

Scientific field: *Philosophy.*

Scientific subfield: *Philosophy of medicine.*

SADRŽAJ

1. SVEDOČANSTVO, UZROČNOST I MEDICINA 1

1.1. SVEDOČANSTVO, UZROČNOST I MEDICINA KROZ ISTORIJU 1

1.1.1. Ka medicini zasnovanoj na dokazima 6

1.2. IZMEĐU MEDICINSKOG EMPIRIZMA I RACIONALIZMA: DEFINISANJE SVEDOČANSTVA I NJEGOVIH TIPOVA 12

1.2.1. Svedočanstvo i uzročno-posledična hipoteza u medicini 16

1.2.1.1. Klasifikacija svedočanstva u medicini 21

1.2.1.2. Vrste rasuđivanja u medicini 26

2. DISTINKCIJA IZMEĐU MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA I NAUČNE MEDICINE 30

2.1. KONCEPCIJA SVEDOČANSTVA I METODOLOGIJA MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA 30

2.1.1. Medicina zasnovana na dokazima – paradigma klasifikovanja i sintetizovanja svedočanstva 30

2.1.1.1. Hijerarhija svedočanstva 33

2.1.1.2. Statistička analiza podataka i testiranje uzročno-posledične hipoteze u medicini zasnovanoj na dokazima 40

2.1.1.3. Priroda svedočanstva u medicini zasnovanoj na dokazima 42

2.1.1.4. Status svedočanstva o mehanizmima u medicini zasnovanoj na dokazima 44

2.1.1.4.1. U kojoj meri medicina zasnovana na dokazima zaista zanemaruje svedočanstvo o mehanizmima? 51

2.2. KONCEPCIJA SVEDOČANSTVA I METODOLOGIJA NAUČNE MEDICINE 55

2.2.1. Naučna medicina – reakcija na nedostatke medicine zasnovane na dokazima 56

2.2.1.1. Hipoteza o infiltraciji pseudonauke u medicinu 57

2.2.1.1.1. Komplementarna i alternativna medicina – svedok eksplanatorne nemoći nauke ili eufemizam za nadrilekarstvo? 59

2.2.2. Osnovni principi naučne medicine 65

2.2.2.1. Šta je plauzibilnost? 67

2.2.2.2. Statistička analiza podataka i testiranje uzročno-posledične hipoteze u naučnoj medicini 71

2.2.2.3. Uloga plauzibilnosti u naučnoj medicini 78

3. INTERNA VALIDNOST ZAKLJUČAKA O UZROČNOSTI U MEDICINI ZASNOVANOJ NA DOKAZIMA I NAUČNOJ MEDICINI 83

3.1. PROBLEM INTERNE VALIDNOSTI ZAKLJUČAKA O UZROČNOSTI 83

3.1.1. Šta je interna validnost? 84

3.1.1.1. Pretnje internoj validnosti: klasifikacija alternativnih, neuzročnih objašnjenja opažene razlike između pretpostavljenog uzroka i posledice 85

3.2. POREĐENJE INTERNE VALIDNOSTI ZAKLJUČAKA O UZROČNOSTI U MEDICINI ZASNOVANOJ NA DOKAZIMA I NAUČNOJ MEDICINI 88

3.2.1. Eliminacija alternativne hipoteze 1: X je u korelaciji sa Y usled disbalansa činilaca zabune među studijskim grupama 90
3.2.1.1. Eliminacija činilaca zabune kao alternativnih, neuzročnih objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru medicine zasnovane na dokazima 90
3.2.1.2. Eliminacija činilaca zabune kao alternativnih, neuzročnih objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru naučne medicine 94
3.2.1.2.1. Fulerov misaoni eksperiment 1 94
3.2.1.2.2. Fulerov misaoni eksperiment 2 96
3.2.1.2.3. Šta nam govore Fulerovi misaoni eksperimenti? 97
3.2.1.2.4. Značaj svedočanstva o mehanizmima za dizajn studije 100
3.2.2. Eliminacija alternativne hipoteze 2: X je u korelaciji sa Y usled pristrasnosti 102
3.2.2.1. Eliminacija pristrasnosti kao alternativnog, neuzročnog objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru medicine zasnovane na dokazima 102
3.2.2.1.1. Moć randomizacije da eliminiše pristrasnost selekcije 104
3.2.2.2. Eliminacija pristrasnosti kao alternativnog, neuzročnog objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru naučne medicine 108
3.2.3. Eliminacija alternativne hipoteze 3: X je u korelaciji sa Y usled slučajnosti 111
3.2.3.1. Eliminacija slučajnosti kao alternativnog, neuzročnog objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru medicine zasnovane na dokazima 111
3.2.3.2. Eliminacija slučajnosti kao alternativnog, neuzročnog objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru naučne medicine 116

4. EKSTERNA VALIDNOST ZAKLJUČAKA O UZROČNOSTI U MEDICINI ZASNOVANOJ NA DOKAZIMA I NAUČNOJ MEDICINI 120

4.1. PROBLEM EKSTERNE VALIDNOSTI ZAKLJUČAKA O UZROČNOSTI: EKSTRAPOLACIJA I EKSTERNA VALIDNOST 120
4.1.1. Šta je eksterna validnost? 122
4.1.1.1. Odnos interne i eksterne validnosti 123

4.2. EKSTERNA VALIDNOST U MEDICINI ZASNOVANOJ NA DOKAZIMA 125

4.3. EKSTERNA VALIDNOST U NAUČNOJ MEDICINI 132
4.3.1. Ekstrapolacija zasnovana na mehanizmima 133
4.3.1.1.1. Problemi sa ekstrapolacijom zasnovanom na mehanizmima 135
4.3.1.1.2. Značaj analize robusnosti mehanizma za ekstrapolaciju 139
4.3.1.1.3. Testiranje hipoteze o meti ekstrapolacije (ciljnom sistemu) 142

4.4. POREĐENJE EKSTERNE VALIDNOSTI ZAKLJUČAKA O UZROČNOSTI U MEDICINI ZASNOVANOJ NA DOKAZIMA I NAUČNOJ MEDICINI: SLUČAJ EKSTRAPOLACIJE NEŽELJENIH EFEKATA MEDICINSKIH TRETMANA 144

5. SVEDOČANSTVO I MEDICINSKA PRAKSA 151

5.1. ANTICIPACIJA, RAZVOJ I REALIZACIJA MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA: DA LI JE OVA PARADIGMA U KRIZI? 151

5.2. ODNOS SVEDOČANSTVA, VREDNOSTI I PREFERENCIJA PACIJENTA I KLINIČKE EKSPERTIZE U MEDICINI ZASNOVANOJ NA DOKAZIMA 156
5.2.1. Odnos svedočanstva i vrednosti i preferencija pacijenta u medicini zasnovanoj na dokazima 156
5.2.2. Odnos svedočanstva i kliničke ekspertize u medicini zasnovanoj na dokazima 160
5.3. ODNOS SVEDOČANSTVA, VREDNOSTI I PREFERENCIJA PACIJENTA I KLINIČKE EKSPERTIZE U NAUČNOJ MEDICINI 164
5.3.1. Odnos svedočanstva i vrednosti i preferencija pacijenta u naučnoj medicini 164
5.3.2. Odnos svedočanstva i kliničke ekspertize u naučnoj medicini 166
5.4. MEDICINA KAO UMEĆE PRIMENE NAUKE: ZAŠTO LEKAR NIJE AUTOMAT? 172
6. SVEDOČANSTVO I POJAM UZROČNOSTI: KOMPATIBILNOST EVIDENCIONOG PLURALIZMA I KONCEPTUALNOG UZROČNOG MONIZMA 178
6.1. EVIDENCIONI PLURALIZAM I PITANJE POJMA UZROČNOSTI 178
6.2. TRADICIONALNE MONISTIČKE TEORIJE UZROČNOSTI 181
6.2.1. Teorije razlike i njihovi nedostaci 181
6.2.1.1. Probabilistička teorija uzročnosti 182
6.2.1.1.1. Problemi sa probabilističkom teorijom uzročnosti: značaj svedočanstva o mehanizmima za uzročnu interpretaciju probabilističkih zavisnosti 184
6.2.1.2. Protivčinjenička teorija uzročnosti 187
6.2.1.2.1. Problemi sa protivčinjeničkom teorijom uzročnosti: značaj svedočanstva o mehanizmima za protivčinjeničko rasuđivanje 189
6.2.1.3. Manipulacionistička teorija uzročnosti 191
6.2.1.3.1. Problemi sa manipulacionističkom teorijom uzročnosti: značaj svedočanstva o mehanizmima za manipulaciju 192
6.2.2. Mehanističke teorije uzročnosti i njihovi nedostaci 195
6.2.2.1. Teorije procesa 195
6.2.2.2. Teorije kompleksnih sistema 197
6.2.2.3. Problemi sa mehanističkim teorijama uzročnosti: značaj svedočanstva o razlici za uzročnu interpretaciju mehanizama 201
6.3. KOMPATIBILNOST SVEDOČANSTVA O RAZLICI I SVEDOČANSTVA O MEHANIZMIMA 202
6.4. UZROČNI PLURALIZAM 206
6.4.1. Kritika uzročnog pluralizma: ka monističkoj teoriji uzročnosti 210
6.5. EPISTEMIČKA TEORIJA UZROČNOSTI 213
7. SVEDOČANSTVO I ONTOLOGIJA UZROČNOSTI: KOMPATIBILNOST EVIDENCIONOG PLURALIZMA I ONTOLOŠKOG UZROČNOG MONIZMA 218
7.1. EVIDENCIONI PLURALIZAM I PITANJE ONTOLOGIJE UZROČNOSTI 218
7.1.1. Redundantna uzročnost i uzrokovanje odsustvom 219
7.2. UZROČNI INFERENCIJALIZAM: VILIJAMSON NASUPROT RAJSA 222

7.2.1. Šta Vilijamson zamera inferencijalizmu? 224
7.2.2. Ka ontološkom uzročnom monizmu 226
7.3. ONTOLOŠKI UZROČNI MONIZAM 232
7.3.1. Šta se nalazi unutar crne kutije? 235
7.3.2. Ontološki uzročni monizam i uzrokovanje odsustvom 239
7.3.2.1. Na šta referira odsustvo? 240
7.3.3. Ontološki uzročni monizam i koncepcija svedočanstva u medicini 242
8. NAUČNA MEDICINA I UZROČNI MONIZAM: POTENCIJALNI IZAZOVI ZA NAUČNU MEDICINU 245
8.1. EVIDENCIONI PLURALIZAM I UZROČNI MONIZAM: KAKAV JE ODNOS IZMEĐU MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA I NAUČNE MEDICINE? 245
8.1.1. U kojoj meri Ruso-Vilijamson teza adekvatno opisuje medicinu zasnovanu na dokazima? 245
8.1.2. Zašto evidencioni pluralizam i uzročni monizam ne opisuju adekvatno medicinu zasnovanu na dokazima? 250
8.1.3. Naučna medicina i uzročni monizam: šta je zajedničko bajesijanizmu i epistemičkoj teoriji uzročnosti? 255
8.2. POTENCIJALNI IZAZOVI ZA NAUČNU MEDICINU 257
8.2.1. Problem teorije svedočanstva: šta je svedočanstvo u naučnoj medicini? 257
8.2.2. Šta je plauzibilnost? 260
8.2.3. Pitanje subjektivnosti naučne medicine 263
8.2.4. Pitanje naučnog progresa: da li naučna medicina podržava status quo? 267
9. ZAKLJUČAK 271
LITERATURA 276
BIOGRAFIJA AUTORA 314

SPISAK SKRAĆENICA

MZD — Medicina zasnovana na dokazima

NM — Naučna medicina

KAM — Komplementarna i alternativna medicina

RKS — Randomizovane kontrolisane studije

RVT — Ruso-Vilijamson teza

Felix, qui potuit rerum cognoscere causas.

— Publius Vergilius Maro (Maro, 1849, p. 31)

1. SVEDOČANSTVO, UZROČNOST I MEDICINA

1.1. Svedočanstvo, uzročnost i medicina kroz istoriju

Medicina je u okviru različitih civilizacija bila zasnovana na različitim teorijama bolesti i zdravlja, različitim tipovima svedočanstva i različitim poimanjima uzročnosti, što je, očekivano, rezultiralo varijabilnošću njenog praktikovanja. U okviru svih prvobitnih teorija bolesti za koje znamo bolest je koncipirana kao disbalans svojevrsnog supstrata koji je u različitim civilizacijama imenovan na različite načine – u Kini *či*, u Indiji *čakre*, u Evropi *telesna tečnost*, a u Americi *prirodni duhovi*, te bi lečenje podrazumevalo njegovo dovođenje u stanje ravnoteže (Mayer, 2010, p. 2). U Africi i Australiji bi, identično kao i u Americi, ovo dovođenje u stanje ravnoteže podrazumevalo „umirivanje" i „otklanjanje uticaja zlih duhova" (Burke-Gaffney, 1968, p. 31; Maher, 1999, p. 233). U mnogim slučajevima bolest se objašnjavala u okviru šireg sistema verovanja koji prevazilazi prirodnu uzročnost[1], te se uzročna moć odvajkada pripisuje bogovima ili Bogu, snovima, duhovima, činu kršenja tabua, veštičarenju i tako dalje. Kako lečenje natprirodno uzrokovane bolesti obično zahteva komunikaciju sa natprirodnim, onostranim, tragovi šamanizma[2] se mogu naći u lovačko-sakupljačkim društvima svih kultura (McClenon, 1997, p. 346).

Prvi značajan zaokret ka naturalističkom[3] pristupu medicini može biti osvedočen u Evropi: s obzirom da su Homer i Hesiod bolesti pripisivali božansko poreklo (Lindberg, 2008, p. 111), Hipokratovo objašnjenje bolesti kao disbalansa telesnih tečnosti predstavlja istorijski važan prelaz sa natprirodne ka prirodnoj uzročnosti, čiji značaj možda najbolje izražava epidemiolog Čarls Edvard Vinslou (Charles-Edward Winslow) pišući: „Ako se pretpostavi da bolest izazivaju bogovi ili demoni, onda je naučni progres nemoguć. Ako se ona pripiše hipotetičkoj telesnoj tečnosti, teorija se može testirati i poboljšati. Koncepcija prirodne uzročnosti bila je suštinski prvi korak." (Winslow, 1980, pp. 55-56). Tradiciji medicine koja ostaje u okvirima naturalizma značajno doprinose i Herofil Halkidonski i Erazistrat sa Keosa koji se često pominju kao prvi ozbiljni proučavaoci anatomije. Herofil, između ostalog, razlikuje senzorne i motorne nerve, kao i vene i arterije; Erazistrat postulira teoriju koja će ostati dominantna mnogo narednih vekova – onda kada su vene zbog prekomernog unosa hrane prepunjene krvlju, krv prinudno probija barijeru između vena i arterija u kojima prirodno nema krvi već samo pneume – daha, vazduha, što rezultira zapaljenjem i groznicom; očekivano, bolest se leči smanjenim unosom hrane (dijetom) i, u ekstremnijim slučajevima, puštanjem krvi (Lindberg, 2008, pp. 120-121; Balalykin, 2018, p. 5). Galen će dodatno istraživati

[1] Antropolog Džordž Piter Murdok (George Peter Murdock) teorije natprirodne uzročnosti kojima se objašnjava bolest klasifikuje na sledeći način: (1) teorije mistične uzročnosti; (2) teorije animističke uzročnosti; (3) teorije magijske uzročnosti (Murdock, 1980, pp. 17-27).

[2] Šamanizam je ritualna praksa koja podrazumeva komunikaciju sa onostranom, natprirodnom realnošću (najčešće kroz izmenjena stanja svesti) posredstvom osobe – šamana – za koju se obično veruje da je posebno nadarena i odabrana, a u cilju lečenja ili poboljšanja kvaliteta ljudskog života.

[3] Naturalizam u najširem smislu predstavlja stanovište da u univerzumu deluju samo prirodni zakoni i sile.

anatomiju, vršiti hirurške zahvate, a teoriju (dis)balansa telesnih tečnosti preneti i u domen mentalnog zdravlja njom objasnivši ljudski temperament.

Ipak, s dolaskom hrišćanstva u zapadnoj civilizaciji bolest se počinje (iznova) dominantno vezivati za demonske sile a izlečenje za veru i Boga, što će svoj vrhunac dostignuti u srednjem veku. S obzirom da u ovom razdoblju istraživanje u oblasti medicine koje se može okarakterisati kao naučno relativno stagnira, dostignuća medicine antičke Grčke biće aktuelna više od milenijuma. Naravno, to ne znači da medicinska znanja antičkih lekara, od kojih mnoga i današnja medicina nalazi smislenim, nisu unapređivana od strane vizantijskih lekara, no, njihov fokus je, ipak, više bio na praktičnoj (dijagnostici i terapiji) nego teorijskoj strani medicine (proučavanju anatomije, fiziologije i patologije) (Radić, 2004, p. 71). Kao što je gotovo čitavog srednjeg veka religija imala uticaj na medicinu (videti: Koenig, 2000, p. 387), religijskim uticajem se dobrim delom može objasniti i postuliranje Boga u okviru srednjovekovnih filozofskih teorija uzročnosti[4]. U ovom periodu preovlađujući pogled na uzročnost izlazi izvan okvira naturalizma, kako u filozofiji tako i u medicini. Lekar Đovani Domeniko Tebala (Giovanni Domenico Tebala) medicinsku paradigmu[5] ovog razdoblja određuje kao *medicinu zasnovanu na autoritetu* (eng. *authority-based medicine*). Nju karakteriše slepo sleđenje neretko dogmatičnih tvrdnji autoriteta, a ko je autoritet varira od društveno-političkih uslova, te u zavisnosti od perioda i regiona on može biti filozof, lokalni vrač, travar, sveštenik ili šaman. U okviru ove paradigme onaj ko praktikuje medicinu često ima ulogu pukog pasivnog izvršioca koji deluje na osnovu principa iza kojih stoji autoritet koji se ne dovodi u pitanje (Tebala, 2018, p. 1399). Sama medicinska praksa je dobrim delom dogmatski determinisana teorijom koja je spekulativnog karaktera i čije se pretpostavke retko dovode u pitanje. Ovakve teorije neretko postuliraju entitete koji imaju čisto metafizički status, pritom su često neopovrgljive jer su kompatibilne sa svim mogućim opservacijama – na primer, onda kada je bolest objašnjena kao Božja kazna, disbalans spiritualne energije ili posledica položaja planeta[6], gotovo da nema svedočanstva kojim takvo objašnjenje može biti opovrgnuto. Čak i onda kada se može reći da teorija u izvesnom smislu jeste podložna opovrgavanju, ona se neretko zadržava po svaku cenu – bez obzira na njen (ne)sklad sa empirijskim svedočanstvom. Iako će ova paradigma početi da slabi dolaskom značajnih civilizacijskih dostignuća kao što su otkriće mikroorganizama (videti: Gest, 2004), teorija cirkulacije krvi (videti: Ribatti, 2009) i bolje proučavanje anatomije i hemijskih supstanci – ona nikada nije doživela potpuni slom. Primera radi, šamanizam, koji podrazumeva pripisivanje uzročne moći natprirodnim silama, jedan je od najstarijih sistema verovanja koji se u gotovo svim kulturama održao do danas, te uz izvesne modifikacije doživljava i preporod u vidu takozvanog neošamanizma ili nju ejdža; astrologija predstavlja još jedan veoma stari sistem verovanja koji je još uvek popularan, a

[4] U okviru *okazionalizma* Bog je jedini pravi uzrok, a sve ono što se čini uzrokom zapravo je „prilika" (eng. *ocassion*) Božjeg delovanja; u okviru *konkurentizma* Bog je neposredni, primarni uzročnik u svakoj uzročno-posledičnoj vezi, ali su to i stvorene stvari, to jest sekundarni uzroci. Kako bi došlo do posledice, i Bog (primarni uzrok) i sekundarni uzrok moraju uzročno delovati, te su oboje na harmoničan način uzroci.

[5] Kada koristimo termin „paradigma", mi se ne obavezujemo na značenje koje je ovom terminu dao Tomas Kun (Thomas Kuhn), već prvenstveno referiramo na specifičan skup metodoloških i teorijskih pretpostavki koji odlikuje određeni medicinski okvir. Ovakvo određenje samo jednim delom odgovara Kunovoj koncepciji, jer, recimo, mi se ne obavezujemo na nesamerljivost različitih medicinskih paradigmi.

[6] Kao uzrok srednjovekovne pandemije poznate kao „crna smrt" (za koju se procenjuje da je bila fatalna za trećinu evropske populacije) Medicinski fakultet Univerziteta u Parizu u 14. veku određuje položaj Jupitera, Saturna i Marsa (Lindberg, 2008, p. 341).

interpretacija koja bolest određuje kao posledicu Božje volje i danas je dominantna među određenim grupama (videti: Hlongwana & Mkhize, 2007; Zou et al., 2009).

Medicinski okvir koji počinje u renesansnom periodu Tebala naziva *medicinom zasnovanom na iskustvu* (eng. *experience-based medicine*) i vremenski ga proteže sve do nastanka trenutno aktuelne paradigme – medicine zasnovane na dokazima[7] (eng. *evidence-based medicine*) (u daljem tekstu MZD). U okviru ove paradigme autonomija praktičara raste, te se njegovo lično iskustvo kombinuje sa iskustvima autoriteta (Tebala, 2018, p. 1399). Praktičar više nije puki izvršilac već počinje da donosi zaključke i na osnovu sopstvenog iskustva, čime i sam na neki način postaje autoritet, što će ostati dominantan pristup sve do kraja dvadesetog veka kada će uslediti nastojanje za potpunim razračunavanjem sa bilo kakvim autoritetom u medicini. Iako statistika u ovom periodu nije imala značajnog uticaja na medicinu, valja napomenuti da ozbiljnije spajanje matematike, statistike i verovatnoće počinje u šesnaestom veku sa Đirolamom Kardanom (Girolamo Cardano), potom i Galileom (Galileo di Vincenzo Bonaiuti de' Galilei) i Tomasom Gatakerom (Thomas Gataker). Sedamnaesti vek obeležavaju imena kao što su Džon Grant (John Graunt) koji se spominje i kao prvi epidemiolog[8] i Jakob Bernuli (Jacob Bernoulli) koji u izvesnom smislu postavlja temelj statističkom zaključivanju kakvo danas poznajemo i uvodi zakon velikih brojeva uvidevši da se sa povećanjem broja posmatranja određenog događaja približavamo njegovoj teorijskoj verovatnoći. U prvoj polovini ovog veka Fransis Bejkon (Francis Bacon) objavljuje čuveni *Novi Organon* (lat. *Novum Organum*) u kom je naučni metod predstavljen kao moćno oruđe za otkrivanje istine. Postepen proboj naučne metodologije i empirizma krajem sedamnaestog veka odražava se, kako na medicinu, tako i na poimanje uzročnosti – „[n]ova nauka je apelovala na uspešno eksperimentisanje i manipulaciju materijalnim svetom kao način da se identifikuju uzroci" (Clatterbaugh, 2012, p. 56), a probojem naučnog pogleda na svet jača tendencija da se objašnjenja koja se pozivaju na uzroke koji prevazilaze prirodne okvire odbace (videti: Hulswit, 2002, pp. 15-31). Osamnaesti vek obeležava rad začetnika moderne patološke anatomije Đovanija Batiste Morganjija (Giovanni Battista Morgagni) i značajno podizanje svesti o važnosti higijene za zdravlje[9], a u poslednjoj deceniji ovog veka Edvard Džener (Edward Jenner) uspešno patentira vakcinu protiv velikih boginja. Na tragu u to vreme već par vekova poznate prakse variolacije – namernog izlaganja zdravih ljudi obolelima u cilju imunizacije, Džener je bio vođen uvidom da žene koje dolaze u kontakt s kravama a koje su preležale kravlje boginje ne obolevaju od velikih boginja. Studije Džejmsa Linda (James Lind) objavljene 1753. u Edinburgu kao *Spis o skorbutu*, koje je on jednostavno nazivao eksperimentima, smatraju se *prvim sistematskim kliničkim ispitivanjem uopšte* (Bartholomew, 2002, pp. 695-696). Premda sami Lindovi zaključci iz

[7] Iako je kovanica „medicina zasnovana na dokazima" ustaljen prevod u medicinskoj literaturi na srpskom jeziku, reč „evidence" prevodimo kao „dokaz" samo u okviru te kovanice (upravo zbog ustaljene upotrebe). Na svim drugim mestima „evidence" prevodimo kao „svedočanstvo" dok termin „dokaz" koristimo samo na onim mestima gde je upotrebljena engleska reč „proof". Razlog za ovakvo postupanje je možda najbolje objasniti citiranjem biostatističara Džejmsa Šleselmana (James J. Schlesselman): „[…] hajde da ukratko razmotrimo pojam 'naučnog dokaza' (eng. *scientific proof*). Jedna disciplina koja pruža dobru perspektivu je matematika [...]. Kada neko razmišlja o standardu dokaza, misli se na ubedljivu sigurnost do koje se dolazi kroz matematičko rasuđivanje. [...] Pošto je dokaz uzroka i posledice sigurno neuhvatljiv u epidemiološkim studijama, ono što bi trebalo da tražimo nije kriterijum dokaza." (Schlesselman, 1987, pp. 198-199). Kao što ćemo videti, čak ni najpouzdaniji izvor svedočanstva u MZD ne može samostalno da nedvosmisleno pruži dokaze u matematičkom smislu.

[8] Grant je poznat po prikupljanju podataka o obolevanju i umiranju.

[9] Što se da objasniti uviđanjem asocijacije između higijene i zdravlja s obzirom da je teorija klica (eng. *germ theory*) tekovina narednog veka.

ovih studija nisu medicinski značajni, značajan je njegov metod posmatranja i *poređenja* više manjih grupa kako bi te zaključke doneo.

Međutim, i pored tendencije da se medicina prvenstveno zasnuje na empiriji, ovaj vek je iznedrio i discipline i teorije čija je empirijska potkrepljenost više nego upitna, a koje su imale značajan uticaj na medicinu – mezmerizam u okviru kog se postulira postojanje nevidljive sile koja postoji u živim bićima i može imati uticaj na zdravlje, kao i frenologiju i homeopatiju. Fokusiran na sociološki aspekt medicine, Nikolas Džuvson (Nicholas Jewson) identifikuje takozvane *medicinske kosmologije*, a u drugu polovinu osamnaestog veka[10] smešta „medicinu pored kreveta" (eng. *bedside medicine*) koju odlikuje izuzetno blizak, intiman odnos lekara sa pacijentom koji aktivno učestvuje u lečenju (Jewson, 1976 u Nettleton, 2004, p. 662). Možemo reći da sredinu narednog, devetnaestog veka, odlikuje sve veće okretanje nauci i njenim metodama, što je, ukoliko se striktno usmerimo na filozofiju, uslovljeno i začetkom modernog pozitivizma u prvoj polovini ovog veka i Ogistom Kontom (Auguste Comte) kada se metafizičke spekulacije možda ozbiljnije nego ikada dovode u pitanje. Stoga nije iznenađujuće što se u ovom veku potiskuje vitalizam – doktrina bliska tvrdnjama religije, prema kojoj životna sila koja nije svodiva na fizičke i hemijske procese, samim tim nije podložna naučnoj objektivizaciji, upravlja živim bićima. Ovaj zaokret može se sažeti u sledećem navodu: „Živi organizmi i njihove bolesti su konceptualizovani kao ozakonjene kombinacije neživih elemenata i supstanci, život i smrt kao fizičko-hemijski procesi. Proučavanje života je zamenjeno proučavanjem organske materije." (Jewson, 1976, p. 223 citirano u Nettleton, 2004, p. 664). Moramo pomenuti da ovaj vek obeležavaju život i delo Čarlsa Darvina (Charles Darwin) koji poreklo vrsta objašnjava u naturalističkom okviru, ali i škotskog geologa Čarlsa Lajela (Charles Lyell) koji samu istoriju Zemlje objašnjava pozivajući se na naturalističke uzroke. U istom veku u Engleskoj značajna zapažanja ima i Džon Stjuart Mil (John Stuart Mill), koji zastupa radikalni empirizam, te stanovište prema kome je samo empirijsko opažanje izvor sveg znanja, pa i osnovnih matematičkih i logičkih principa. Godine 1843. u *Sistemu logike* (eng. *A System of Logic*) (Mill, 1843) on iznosi pet dobro poznatih metoda eksperimentalnog istraživanja koje pronalaze primenu prilikom zaključivanja o uzročnosti koju postavlja u striktno empirističke okvire.

Ipak, iako se medicina vremenom znatno okreće empiriji i naturalističkom okviru, empirija zahteva teorijsku interpretaciju, te se u ovom veku definitivno nazire neslaganje po pitanju stepena u kom medicina može postati nezavisna od teorijske nauke, konkretno od patofiziološkog znanja. S tim u vezi, takozvanu opservacionu medicinu (fr. *Médicine d'Observation*) – karakterističnu za tridesete godine XIX veka – odlikuju velike serije opservacija nasuprot oslanjanja na teorijske spekulacije o uzrocima bolesti (Vandenbroucke, 1996, p. 1335). Utemeljivač ove paradigme – Pjer Šarl Aleksandar Luj (Pierre Charles Alexandre Louis) – poznat je po doprinosu razvoju „numeričke metode" – koja podrazumeva izračunavanje prosečnih vrednosti u grupi ispitanika – i zapažanjima vezanim za poređenje grupa. Premeštanje fokusa sa teorijskih spekulacija na opservacije potvrđuje, na primer, podatak da je Luj preispitao tada aktuelnu praksu puštanja krvi i doveo je u vezu sa povećanim mortalitetom oslanjajući se na dva epidemiološka principa: poređenje grupa i populaciono mišljenje (eng. *population thinking*) (videti: Morabia, 2006a, p. 159). Ako se fokusiramo na Francusku devetnaestog veka, možemo primetiti da je čitav ovaj vek (kao i prvu polovinu narednog) obeležio

[10] Premda Džuvson i Tebala to čine, striktno vremensko ograničavanje specifičnih okvira medicinske prakse nije jednostavno. Ipak, za našu analizu je relevantniji dominantan pristup na osnovu kog se ovi okviri mogu načelno identifikovati.

spor između onih koji su zagovarali probabilistički pristup, poput Luja i Pjera Simona Laplasa (Pierre Simon Laplace), sa jedne strane, i, sa druge, Fransoe Dubla (François Double) „koji je smatrao da je tretman pojedinca važniji od saznanja šta se dešava sa grupama pacijenata. Medicinsko umeće je bilo definisano kao dedukcija iz iskustva i indukcija iz fizioloških mehanizama. Smatralo se da su oni važniji od 'teorije verovatnoće'" (Mayer, 2010, p. 7). Ipak, opservaciona medicina je zasenjena uspehom patofiziološkog rasuđivanja u medicini (Vandenbroucke, 1998, p. S13) – rasuđivanja koje značajnu ulogu daje teorijskom aspektu nauke – kao i fascinacijom tehnološkim razvojem laboratorijskih instrumenata (Vandenbroucke, 1996, p. 1337). Insistirajući i na patofiziološkom znanju Klod Bernar (Claude Bernard) smatra da statističko „uprosečavanje" *per se* nije dovoljno za zasnivanje medicinske prakse. U ovom veku Džuvson prepoznaje dve medicinske kosmologije koje potvrđuju prevlast Bernarovog pristupa – *bolničku medicinu* u okviru koje se pacijenti smeštaju u bolnice u kojima lekari imaju vodeću, aktivniju ulogu u odnosu na njih kada je reč o donošenju odluka u lečenju, a primarni fokus istraživanja je u oblasti patofiziologije i anatomije; i *laboratorijsku medicinu* – medicinsko znanje se formira u okviru laboratorijske prakse, primetan je napredak fiziologije, a fokus se sa anatomije pomera na ćelijske procese (Jewson, 1976 u Nettleton, 2004, p. 662).

Iako je poređenje posmatranih grupa kako bi se doneli određeni zaključci prisutno i ranije, u devetnaestom veku zvanično možemo primetiti i težnju da se te grupe ujednače. Naime, premda se za randomizaciju prvobitno vezuje Ronald Fišer (Ronald Fisher) i dvadeseti vek, u devetnaestom veku mogu se naći svedočanstva o alokaciji alternacijom[11] (eng. *alternate allocation*), to jest naizmeničnoj raspodeli ispitanika u grupe. Kod Aleksandra Hamiltona (Alexander Lesassier Hamilton) se 1816. pominje alternacija za koju Ijan Čalmers (Iain Chalmers) smatra da je u cilju približnog izjednačavanja grupa (Chalmers, 2011, p. 384). Godine 1854. Tomas Balfor (Thomas Graham Balfour) je opisao svoju procenu da li beladona može da spreči šarlah tako što je podelio 151 dečaka u dve grupe za poređenje „uzimajući ih naizmenično sa liste" (Blafour, 1854 citirano u Chalmers, 2011, p. 384). Kao što ćemo videti, raspoređivanje ispitanika u grupe na ovaj način ima važne epistemološke i metodološke implikacije i preteča je važnog aspekta savremene prakse kliničkih istraživanja.

Devetnaesti vek takođe su obeležila značajna naučna otkrića i teorijski okviri koji će imati nezanemarljiv značaj za napredak medicine – pronalazak anestezije (Vilijam Morton (William Morton)), antiseptika (Džozef Lister (Joseph Lister) i Ignac Zemelvajs (*Ignác Fülöp Semmelweis*)), x-zraka (Vilhelm Rendgen (Wilhelm Conrad Röntgen)), kao i teorija mikroba (Luj Paster[12] (Louis Pasteur) i Robert Koh (Robert Koch)). Prva moderna epidemiološka studija takođe se vezuje za ovaj vek i Džona Snoua (John Snow) koji je kao izvor epidemije kolere u Londonu identifikovao zagađenje vode kanalizacijom. Kasni devetnaesti vek obeležava i uspon pragmatizma u Americi (Čarls Pirs (Charles Sanders Peirce) i Vilijam Džejms (William James)), što će u širem smislu imati uticaja i na shvatanje funkcije i svrhe medicine u daljem periodu. Ipak, postepeni proboj nauke nikada nije

[11] Alokacija označava proces raspodele jedinica alokacije u grupe. Jedinica alokacije može biti pojedinac ili grupe kao što su bolnice, bolnička odeljenja, škole i tako dalje. Ukoliko je jedinica alokacije grupa, slučajno, to jest nasumično raspoređivanje grupa u kontrolnu i eksperimentalnu grupu naziva se klaster randomizacija. Randomizacija (nasumična alokacija) predstavlja slučajno raspoređivanje učesnika (to jest jedinica alokacije – pojedinaca ili grupa) u grupe, obično uz pomoć tabele slučajnih brojeva (ne treba mešati sa sistematskom alokacijom ili kvazi-randomizacijom ili drugim metodama alokacije).

[12] Paster otkriva i pasterizaciju, a takođe pravi vakcinu protiv antraksa i besnila.

eliminisao alternativne poglede na svet – ne treba zaboraviti da se u filozofiji kroz čitav devetnaesti vek proteže iracionalizam (i nadracionalizam) i da u ovom veku stvaraju neki od najvećih filozofa poput Serena Kjerkegora (Søren Kierkegaard), Artura Šopenhauera (Arthur Schopenhauer) i Fridriha Ničea (Friedrich Nietzsche). Naredni vek dobrim delom je obeležila teorija začeta na samom kraju ovog veka – psihoanaliza Sigmunda Frojda (Sigmund Freud) je nesumnjivo izvršila ogroman uticaj na gotovo sve segmente stvarnosti – posebno tadašnju medicinu, no ona će do dana današnjeg ostati sumnjivog naučnog statusa. No dok je kod Frojda prepoznatljiva tendencija da psihoanalizu zasnuje kao prirodnu nauku, analitička psihologija Karla Junga (Carl Gustav Jung) transparentno izlazi iz naučnog okvira i iznova u dvadesetom veku afirmiše onostranu realnost poput one karakteristične za šamanizam. Za Junga je, tako, razum *boginja koja je najtragičnija iluzija* zahvaljujući kojoj je čovek zaboravio druge božanske, spiritualne sile koje vladaju svetom (Jung, 1964, p. 101).

1.1.1. Ka medicini zasnovanoj na dokazima

Kako je dvadeseti vek vek tehnološkog napretka i definitivnog trijumfa nauke, to se, očekivano, odrazilo i na medicinu. U prvoj polovini ovog veka otkriveni su antibiotici i insulin, a počinje se i sa hemioterapijom. U ovom veku takođe se počinje i sa ozbiljnim hirurškim intervencijama kao što su operacije na otvorenom srcu i transplantacija organa. To, naravno, ne znači da u istom veku ne nastaju teorije, načini lečenja i dijagnostikovanja koji nisu potkrepljeni naučnim svedočanstvom – naprotiv, u ovom veku nastaje antropozofska medicina (Rudolf Štajner (Rudolf Steiner) i Ita Vegman (Ita Wegman)), primenjena kineziologija (Džordž Gudhart (George Joseph Goodheart)), aurikuloterapija (Pol Nožije (Paul Nogier)), helaciona terapija (Ferdinand Munc (Ferdinand Münz)), biorezonantna terapija (Franc Morel (Franz Morell) i Erih Raše (Erich Rasche)), germanska nova medicina (Rik Hamer (Ryke Geerd Hamer)) i tako dalje.

Kako primećuje Den Majer (Dan Mayer), u prvoj polovini dvadesetog veka statistika ipak još uvek ne igra veliku ulogu u medicini, već se medicinska praksa još uvek većinski zasniva na poznavanju čovekove anatomije i fiziologije, a efikasnost određenih tretmana kao i uzroci bolesti određuju se još uvek na osnovu studija slučaja ili serija slučajeva (Mayer, 2010, p. 7). Klinička istraživanja u prvim decenijama ovog veka još uvek su uslovljena *patofiziološkim* i *nozološkim* rasuđivanjem, no počevši od tridesetih i četrdesetih godina da se primetiti intenzivniji proboj *kvantitativnog, numeričkog rasuđivanja u medicini* (Vandenbroucke, 1998, p. S12). U istom periodu dešava se i preokret u dominantnom statističkom pristupu u nauci – počevši od francuskog matematičara i astronoma Laplasa koji je u osamnaestom veku standardizovao Bajesovu teoremu kakvu danas poznajemo, Bajesova statistička analiza preovladava u većini nauka sve do dvadesetih godina dvadesetog veka kada Fišer, Egon Pirson (Egon Pearson) i Džerzi Nejman (Jerzy Neyman) razvijaju metode frekventističke statističke analize koje su „zasnovane na pojmovima objektivne verovatnoće predstavljene relativnim frekvencijama u hipotetičkim beskonačnim nizovima randomizovanih eksperimenata“ (Greenland, 2006, p. 765) – pristup koji će u medicini ostati dominantan do danas, uprkos tome što je osamdesetih godina prošlog veka zabeležen izrazit razvoj računarskih programa potrebnih za složenije proračune u okviru Bajesove statistike (videti: Teira, 2011, p. 256). Kao jedno od mogućih objašnjenja postepenog raskidanja sa patofiziološkim rasuđivanjem i oslanjanja na kvantitativno rasuđivanje, belgijski epidemiolog Jan Vandenbruk (Jan Vandenbroucke) ukazuje na „reakciju kliničara protiv fundamentalne nauke“ (Vandenbroucke, 1996,

p. 1335; Vandenbroucke, 1998, p. S14), kao i na to da je reč o vekovnoj tenziji između *teoretskog dogmatizma i empirijskog znanja* (Vandenbroucke, 1998, p. S14) koju je, izgleda, trebalo definitivno okončati. Imajući u vidu da je medicina vekovima bila zasnovana na teorijama koje su vremenom opovrgnute, sve više buja ideja da medicinsku praksu treba zasnovati na „čistim" empirijskim opservacijama – što je moguće nezavisnije od teorije.

Prevlasti takozvanog kvantitativnog ili numeričkog rasuđivanja u medicini koje će uslediti značajno doprinose publikacije u Lancetu poput serije Hilovih (Austin Bradford Hill) članaka o statistici tokom 1937. godine (Vandenbroucke, 1998, p. S13) koji su ujedinjeni u knjigu koja nosi naslov „Principi medicinske statistike" (eng. *Principles of Medical Statistics*) (Hill, 1937) (Farewell & Johnson, 2010, p. 1459). Nekoliko godina ranije Hilda Vuds (Hilda Mary Woods) i Vilijam Rasel (William Thomas Russell) su objavili značajnu knjigu *Uvod u medicinsku statistiku* (eng. *An Introduction to Medical Statistics*) (Woods & Russell, 1931) (videti: Vandenbroucke, 1998, p. S13; Farewell & Johnson, 2010, p. 1460). U istom periodu se i pojam uzročnosti u okvirima logičkog empirizma direktno dovodi u vezu sa statistikom: i Filip Frank (Philipp Frank), i Moric Šlik (Moritz Schlick) i Hans Rajhenbah (Hans Reichenbach) uzročnost *dovode u direktnu vezu sa verovatnoćom* (videti: Stöltzner, 2012). Ovih godina biva zasnovana i *klinička epidemiologija* – disciplina na čijim će osnovama MZD biti utemeljena i konceptualno i metodološki (Sackett, 1997, p. 4)[13]. Inicijalnu koncepciju i termin „klinička epidemiologija" je 1938. skovao Džon Paul (John R. Paul) koji ističe da je, za razliku od takozvane ortodoksne epidemiologije koja se bavi velikim grupama ljudi, klinička epidemiologija usmerena na manje populacije: „Ograničenje veličine grupe zasniva se na činjenici da se klinička procena ne može primeniti naveliko, bez rizika da se ona previše raširi da bi bila efikasna." (Paul, 1938, p. 539). Pre nastanka kliničke epidemiologije, epidemiologija i klinička medicina bile su prilično razuđene discipline (Goldenberg, 2010, p. 1236), a definitivnim utemeljivačima ove discipline smatraju se Dejvid Saket (David Sackett), Arči Kokran (Archie Cochrane) i Alvin Fajnštajn (Alvan Feinstein). Fajnštajn, matematičar i lekar, će, pri Univerzitetu Jejl (eng. *Yale University*), razraditi Paulove ideje (Zimerman, 2013, p. 72) što rezultira sve većom kvantifikacijom i formalizacijom kliničke prakse i donošenja medicinskih odluka. Jedan od osnivača MZD – trenutno dominantne medicinske paradigme, Saket, svedoči kako je koautorski članak Tomasa Čalmersa (Thomas Clark Chalmers), jednog od pionira randomizovanih kontrolisanih studija (eng. *randomized controlled trials*) (u daljem tekstu RKS) i meta-analiza u oblasti medicine, iz 1955. godine, a koji za predmet ima kontrolisane studije o efektima ishrane i odmora na tok i recidiv akutnog infektivnog hepatitisa (Chalmers et al., 1955), znatno uticao na njegov pristup medicini, rekavši: „To je zauvek promenilo moj stav prema konvencionalnoj mudrosti, otkrilo moj latentni ikonoklazam i inaugurisalo moju karijeru u ono što sam kasnije nazvao 'klinička epidemiologija'." (Sackett, 1995 citirano u Smith & Rennie, 2014, p. 1).

Konsenzus je da randomizovano ispitivanje streptomicina za plućnu tuberkulozu (Medical Research Council, 1948) u izveštaju Britanskog saveta za medicinska istraživanja (eng. *British Medical Research Council*) iz 1948. godine predstavlja prvu RKS i početak moderne ere kontrolisanih studija, onakvih kakve danas poznajemo a koje se temelje na statističkim principima (Chalmers, 2011, p. 383; Chalmers et al., 2012, p. 221). Ipak, kao što smo napomenuli, u prvoj polovini dvadesetog veka

[13] U vezi sa tim možemo pomenuti sledeću pošalicu: „MZD je klinička epidemiologija na steroidima." (Gomory, 2013, p. 21).

medicinsko znanje dobijeno statističkom analizom još uvek nije igralo dominantnu ulogu vodiča prilikom donošenja medicinskih odluka, već su se one pretežno zasnivale na ličnom iskustvu praktičara i patofiziologiji. Put ka MZD i postepeno slamanje barijere koju je predstavljalo „indoktrinirano političko nepoverenje" prema drugim disciplinama (poput statistike), definitivno se otvara šezdesetih godina prošlog veka (Sur & Dahm, 2011, p. 487). Upravo kraj pedesetih i početak šezdesetih godina prošlog veka obeležio je jedan od većih skandala u medicini – ispostavilo se da talidomid, lek koji je prepisivan kao sedativ, prvenstveno u cilju ublažavanja jutarnje mučnine kod trudnica, ima izrazito teratogeno dejstvo (izaziva malformacije ploda ako se koristi u trudnoći). U 46 zemalja rođeno je preko 10.000 novorođenčadi sa značajnim deformitetima. Pre ovog incidenta u Velikoj Britaniji (ali i mnogim drugim zemljama) lek nije morao zvanično proći bilo kakav klinički test efikasnosti i bezbednosti kako bi bio komercijalizovan (Teira, 2011, p. 272). Prvi zakonski regulisan zahtev za rigoroznim sprovođenjem kliničkih ispitivanja pre iznošenja tvrdnji o efikasnosti lekova pojavljuje se 1962. godine kao Kefauver-Harisov zakon (eng. *Kefauver-Harris Act*) Američke uprave za hranu i lekove (eng. *US Food and Drug Administration*)[14]. No, premda su potom mnoge zemlje usvojile identičan zakon, i dalje „nesistematsko, nekontrolisano kliničko iskustvo i fiziološko rasuđivanje zadržali su svoju dominaciju kao pokretači kliničke prakse" (Djulbegovic & Guyatt, 2017, p. 415). U istoj deceniji Fajnštajn objavljuje niz značajnih kritičkih radova u kojima, između ostalog, uočava da je osnova za dijagnozu često klinički autoritet a ne naučni kriterijumi, i, nezadovoljan stepenom neizvesnosti u kliničkoj praksi, smatra da se on može minimizirati novim pristupom (Sur & Dahm, 2011, p. 488). Godine 1967. Saket je osnovao prvo odeljenje za kliničku epidemiologiju u svetu, pri Univerzitetu Mekmaster (eng. *McMaster University*) (Thoma & Eaves, 2015, p. NP261), a na istom univerzitetu formirana je nova, integrativna nastava pod imenom „učenje zasnovano na problemima" (eng. *problem-based learning*) u okviru koje će Saket i, kao gostujući predavač, Fajnštajn ujediniti najnovije ideje kliničke epidemiologije (Zimerman, 2013, pp. 72-73). Zahtev da medicinska praksa bude zasnovana na eksperimentalnom svedočanstvu u vidu podataka dobijenih statističkom analizom sve više jača.

Sedamdesetih godina dvadesetog veka zalaganje za medicinsku praksu koja se zasniva na sistematičnom empirijskom svedočanstvu dobijenom eksperimentalnim metodom dodatno biva intenzivirano: godine 1972. Kokran u svojoj čuvenoj monografiji *Efektivnost i eficijentnost: nasumične refleksije o zdravstvenim uslugama* (eng. *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Service*) (Cochrane, 1972) kritikuje tadašnju medicinsku praksu i zalaže se za upotrebu RKS u medicini. On primećuje da mnogi tretmani nisu potkrepljeni svedočanstvom kao i da za mnoge medicinske intervencije nisu odmerene štete naspram koristi. U četvrtom poglavlju ove knjige koje nosi naziv „Evaluacija svedočanstva" možemo osvedočiti jedno od najranijih rangiranja svedočanstva u medicini, kao i Kokranovo isticanje prednosti upotrebe eksperimentalnog metoda za dolaženje do znanja o efikasnosti medicinskih tretmana. Iako nije sasvim izvesno kome se može pripisati unošenje eksperimentalnog pristupa u kliničku medicinu, Kokran lično smatra da ovu zaslugu ima Hil[15], ukazujući na njegov koautorski rad iz 1952. koji nosi naslov „Hemioterapija plućne tuberkuloze kod mladih adulta" (eng. *Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis in Young Adults*) (Daniels & Hill, 1952). Inspirisan Kokranovim zapažanjima, Saket sedamdesetih godina prošlog veka u Kanadi

[14] Inače, u Americi talidomid nije bio odobren, a o razlozima njegovog neodobravanja će biti više reči u četvrtom poglavlju.
[15] U kojoj meri Kokran smatra Hilov rad značajnim svedoči i njegov predlog da bi trebalo uvesti nagradu koja nosi naziv „Bredford" a koju bi dobijao najbolji rad u oblasti medicinske statistike (Cochrane, 1972, p. 22).

organizuje seriju seminara naglašavajući značaj i prednosti upotrebe RKS prilikom procene efikasnosti medicinskih intervencija (Hill, 2000, p. 1191). Godine 1978. on je predstavio kompilaciju različitih strategija razvijenih na Univerzitetu Mekmaster u kratkom kursu pod nazivom „Kritička procena" (eng. *Critical Appraisal*) i kasnije „Kritička procena literature" (eng. *Critical Appraisal of the Literature*) (Zimerman, 2013, p. 73), a „ovi kursevi razmatraju kritičku procenu kliničkih informacija koje se odnose na izbor i tumačenje dijagnostičkih testova, proučavanje etiologije i uzročnosti, tumačenje istraživanja kliničkog toka i prirodne istorije bolesti kod ljudi, procenu terapijskih tvrdnji i tumačenje studija kvaliteta kliničke nege" (Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics Annual Report, 1979 citirano u Zimerman, 2013, p. 73). Valja napomenuti da je u istoj deceniji, to jest sedamdesetih godina, Ijan Čalmers sa timom prikupljao podatke o brojnim medicinskim intervencijama iz 70 medicinskih časopisa i prepiske sa 42.000 akušera i ginekologa širom sveta kako bi došao i do objavljenih i do neobjavljenih podataka (Ault, 2003, p. 2024). Osamdesetih godina on će napraviti elektronsku bazu RKS koje se odnose na akušerstvo i perinatalnu negu (Hill, 2000, p. 1191), a svi prikupljeni podaci su konačno sistematizovani i objavljeni 1989. kao *Efektivna nega pri trudnoći i porođaju* (eng. *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*) (Sur & Dahm, 2011, p. 489). Kao važna imena koja unapređuju oblast kliničke epidemiologije u ovom periodu treba spomenuti i Suzan Flečer (Suzanne W. Fletcher) i Roberta Flečera (Robert H. Fletcher) koji sa Edvardom Vagnerom (Edward Harris Wagner) 1982. objavljuju *Osnove kliničke epidemiologije* (eng. *Clinical Epidemiology: The Essentials*) (Fletcher et al., 1982) koje će dočekati brojna reizdanja. U članku iz iste godine američki lekar i matematičar Dejvid Edi (David M. Eddy), poznat po uvođenju matematičkih modela u kliničku medicinu, ističe da „moć formalnog probabilističkog rasuđivanja pruža velike mogućnosti za poboljšanje kvaliteta i efikasnosti medicinske nege" (Eddy, 1982, p. 267). Tri godine kasnije, Saket sa kolegama sa Univerziteta Mekmaster objavljuje knjigu *Klinička epidemiologija: fundamentalna nauka kliničke medicine* (eng. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*) (Sackett et al., 1985), u kojoj je detaljnije predstavljena primena epidemioloških principa u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U svom radu iz 1988. Fajnštajn će, razmatrajući veze između upotrebe svakodnevnih namirnica i kancera, ukazati na brojne metodološke probleme i karakterisanje ovih veza kao uzročnih bez odgovarajućeg svedočanstva (Feinstein, 1988, pp. 1257-1258); s obzirom na njegov kontinuiran rad, nije neosnovano kada se navodi da je i Fajnštajn dobrim delom „premostio svet epidemiologije i medicinskih istraživanja, koji su dugo bili razdvojeni" (Sur & Dahm, 2011, p. 488).

Kako su u i u drugoj polovini dvadesetog veka teorije čiji je naučni status upitan, a samim tim je upitna i opravdanost praksi zasnovanih na tim teorijama, i dalje dobijale ogromnu pažnju kako naučne tako i nenaučne javnosti, potreba za potkrepljivanjem medicine čvrstim svedočanstvom postaje sve istaknutija. To možemo dobro ilustrovati na primeru Frojdove psihoanalize – Brajan Hejns (Brian Haynes), biostatističar i epidemiolog na Univerzitetu Mekmaster, svedoči o svom prisustvovanju predavanju o psihoanalizi, prilikom kog se, suočen sa manjkom dokaza o efikasnosti psihoanalitičke prakse, zapitao: „[…] koliko je mog medicinskog obrazovanja zasnovano na nedokazanim teorijama [?]" (Haynes, usmena konverzacija citirana u Smith & Rennie, 2014, p. 1). U drugoj polovini dvadesetog veka Kun je, upozoravajući na gotovo očiglednu i trivijalnu stvar – da naučno znanje stvara i oblikuje naučna zajednica – dao povoda za različite konstruktivističke interpretacije nauke, što je katkad rezultiralo svojevrsnom fobijom prema svakoj teoriji, čak i onoj naučno racionalnoj. Kako se sve više ističe da je teorijski aspekt nauke izrazito zavistan od političkih, sociooloških i istorijskih okolnosti, osamdesetih godina javljaju se tendencije da teorija nije ni

neophodna za naučno znanje – ključno sredstvo za generisanje znanja u okviru *novog eksperimentalizma* postaje eksperiment, te se smatra da podacima dobijenim eksperimentisanjem nije neophodna bilo kakva teorijska interpretacija. Debora Majo (Deborah Mayo), jedna od istaknutih zastupnika novog eksperimentalizma, ističući slogan „eksperiment može imati svoj život" (eng. *Experiment May Have a Life of Its Own*) nudi tri njegove interpretacije – glavni cilj eksperimenta je steći znanje bez ikakvog testiranja teorije – eksperiment testira „površinske hipoteze" (eng. *topical hypotheses*) za razliku od dubinskog prodiranja u teoriju; podaci su autonomni u odnosu na teoriju, to jest eksperimentalno svedočanstvo biva opravdano pouzdanošću eksperimentalnih procesa nezavisno od bilo kakve teorije; konačno – eksperimentalno svedočanstvo ostaje takvo kakvo je i akumulira se nezavisno od promene teorije (Mayo, 1996, pp. 61-62).

I pored pomenutih promena koje su obeležile veći deo dvadesetog veka, medicina i dalje biva posmatrana kao neka vrsta umeća, odluke u velikoj meri bivaju donošene na osnovu intuicije, patofiziološkog rasuđivanja i ličnog iskustva praktikanta, a oni sa najvećim stepenom umeća i iskustva bivaju viđeni kao autoriteti. Kada je Gordon Gajat (Gordon Guyatt) preuzeo dužnost direktora interne medicine na Mekmasteru 1990. godine, želeo je da konačno stane na put poverenju u autoritete u medicini i medicinsku praksu definitivno zasnuje na svedočanstvu. Proleća iste godine Gajat je, pod Saketovim mentorstvom, za novu medicinsku paradigmu predložio termin „naučna medicina" (eng. *scientific medicine*) (Sur & Dahm, 2011, p. 487), na šta su kolege negodovale uz obrazloženje da se naučnom medicinom bave naučnici iz oblasti fundamentalnih nauka (eng. *basic scientists*) (Smith & Rennie, 2014, p. 2). Ovaj prvobitno predloženi termin takođe je na neki način upućivao da dotadašnja praksa nije bila naučna, što je posmatrano kao sporno. Naredne godine, 1991, Gajat će objaviti članak (Guyatt, 1991) u kom je prvi put zvanično upotrebljena sintagma „medicina zasnovana na dokazima"[16], a 1992. Gajat i saradnici, kao Radna grupa za medicinu zasnovanu na dokazima (eng. *Evidence-based medicine working group*) objavljuju članak (Guyatt et al., 1992) za koji se može reći da zvanično postavlja temelje MZD. U ovom članku saznajemo da je medicinska praksa balans tri komponente – *najboljeg trenutno dostupnog svedočanstva, kliničke ekspertize i vrednosti i preferencija pacijenta*. Iste godine u Oksfordu biva osnovana međunarodna organizacija Kokran (eng. *Cochrane*) (ranije poznata kao Kokran kolaboracija (eng. *Cochrane Collaboration*)) u okviru koje bivaju sistematizovana istraživanja u oblasti medicine[17]. Vodeći osnivač ove organizacije koja nosi ime po Kokranu je upravo Ijan Čalmers, a ona postaje međunarodno poznata godinu dana nakon njenog osnivanja (Ault, 2003, p. 2024). Godine 1994. Saket će napustiti Univerzitet Mekmaster kako bi pri Univerzitetu u Oksfordu (eng. *University of Oxford*) osnovao Međunarodni centar za medicinu zasnovanu na dokazima (eng. *International Centre for Evidence-Based Medicine*) (McMaster

[16] Iako se kovanica „medicina zasnovana na dokazima" tipično vezuje za Gajata i 1991. godinu, treba spomenuti i Edija, koji svedoči da je kovanicu „zasnovano na dokazima" koristio prilikom govora i radionica još 1985. (Eddy, 2011, p. 58), a, kao što i on sam ukazuje, upotreba ove kovanice zaista može biti osvedočena i u njegovom radu iz 1990. (videti: Eddy, 1990). Valja reći da i u radovima objavljenim pre 1990. on u velikoj meri anticipira čitav okvir MZD, te tako, primera radi, on 1984. govori da smernice mogu smanjiti varijabilnost medicinske prakse, da baze podataka mogu biti od izuzetne koristi, da treba poboljšati metode za procenu svedočanstva; osim toga, on ukazuje na značaj publikovanja u časopisima, kao i eksplicitnog isticanja metodologije i dizajna prilikom publikovanja studija (videti: Eddy, 1984, pp. 87-88).

[17] Prema podacima iz 2025. godine Kokran organizacija okuplja mnogobrojne saradnike iz više od 190 zemalja (The Cochrane Collaboration, n.d.), a, iako su sistematski pregledi RKS u njenom primarnom fokusu, ona je danas usmerena i na opservacione studije koje procenjuju terapijske efekte, kao i dijagnostičke testove i prognostičke modele (Djulbegovic & Guyatt, 2017, p. 417).

University, 2015). Za širenje MZD na britansko područje izvan Univerziteta u Oksfordu i evropsko područje velikim delom zaslužan je upravo Saket, koji eksplozivnu popularnost ove paradigme objašnjava dvojako; naime, stariji lekari su bili prilično sigurni u svoju dotadašnju praksu da su s lakoćom dopuštali da novi pristup testira njihova učvršćena uverenja; sa druge strane, mlađi lekari su s velikim oduševljenjem dočekali demokratski pristup koji ih konačno oslobađa od autoriteta drugih (Smith & Rennie, 2014, p. 2).

Kada je reč o dvadesetom veku, u sociologiji medicine govori se o medicini koja se oslanja na nadzor (eng. *surveillance medicine*), a karakteriše je analiza distribucije bolesti, kao i narativ o bolesti i zdravlju populacija (Jewson, 1976 u Nettleton, 2004, p. 663). Pored pomenutog, za medicinu koja se oslanja na nadzor karakteristična je i *lokalizacija bolesti izvan telesnog prostora* s obzirom da autori sve više ukazuju da pojam zdravlja i normalnosti ne biva definisan samo u biološkom, već u mnogo širem – društveno-političkom okviru koji neminovno uključuje i vrednosne sudove. Sama medicina „napušta bolnicu i prodire u širu populaciju" (Armstrong, 1995, p. 398). Za Mišela Fukoa (Michel Foucault), medicina ovog doba je instrument društvene i političke moći nad životom – *biopolitike*; ljudski život na nivou populacija postao je politički problem zapadne civilizacije, a individualni narativ pacijenta biva isfiltriran i ukalupljen u biomedicinsku paradigmu koju karakteriše redukcionistički pogled na bolest i zdravlje, te dehumanizujuće odvajanje pacijentovog tela od njegove ličnosti (takozvani *medicinski pogled* (eng. *medical gaze*)) (Foucault, 1976). Tako Fuko vidi medicinu kao još jednu institucionalizovanu strukturu moći koja pacijenta postvaruje. Tvrdnja da se pacijent u savremenom medicinskom okviru višestruko dehumanizuje održava se i u tekućem veku (videti: Haque & Waytz, 2012). U okviru ovog narativa sama koncepcija bolesti se u nekim slučajevima ozbiljno dovodi u pitanje, a medicinski radnici se predstavljaju kao agenti društvene kontrole – o tome možda najbolje svedoči rad mađarskog psihijatra Tomasa Sasa (Thomas Szasz) koji doslovno tvrdi da mentalne bolesti ne postoje (Szasz, 1960; Szasz, 1961). Postmodernistički stav prema nauci neretko radikalizuje skepticizam, te svaki vid (sa)znanja smatra ravnopravnim sa naučnim, uz isticanje da iza nauke stoji *politička agenda* (Holmes et al., 2006, p. 183). Zvanično medicinsko znanje se određuje kao *fašistička, scijentistička i institucionalizovana verzija istine* (Holmes et al., 2006, p. 181) koja je uslovljena strukturama moći. Daleko od toga da postmodernističke interpretacije medicine ne otvaraju značajna pitanja, ali naš je (gotovo laički) utisak da one neretko vode ekstremnoj relativizaciji medicinskog znanja i hiperbolisanju određenih problema sa kojima se medicina suočava, što u konačnici može imati empirijski proverljive opasne implikacije (ukoliko se uopšte složimo sa pretpostavkom da iskustvo treba da potkrepi određene tvrdnje – a mi polazimo upravo od nje). Osim toga, moramo priznati sopstvene domete i reći da u ovom slučaju za nas veliku prepreku prilikom razumevanja i tumačenja ovih interpretacija predstavljaju i stilski i naratološki maniri; to je možda najjednostavnije izraziti pozivanjem na reči fizičara Volfganga Paulija (Wolfgang Ernst Pauli): „To što ste rekli je do te mere konfuzno da se ne može reći da li je tačno ili nije." (Peierls, 1960, p. 186). Ne negiramo zapažanje da interesi i politika, te u najširem smislu vrednosni sudovi, mogu značajno uticati na formiranje naučnog znanja, no naš fokus analize je poređenje dve medicinske paradigme kojima je zajednički princip da medicinsko znanje treba zasnovati *jedino* na svedočanstvu.

Na samom početku tekućeg veka, 2001. godine, MZD je u magazinu *Tajm* (eng. *Time*) predstavljena kao jedna od najuticajnijih savremenih ideja (Haynes, 2002 u Every-Palmer & Howick, 2014, p. 908). Tekući vek odlikuju neverovatna medicinska dostignuća – izumi s kraja dvadesetog

veka poput sajber noža nalaze sve veću i usavršeniju primenu, a veliki resursi su usmereni na razvoj veštačkih organa u laboratorijama kao i mRNA tehnologije. Vek u kome živimo dominantno karakterišu informacione tehnologije, što, očekivano, rezultira i njihovim uplivom u polje medicine. Sociološkinja medicine Sara Netlton (Sarah Nettleton) medicinu ranog dvadeset prvog veka smešta u svojevrsni socio-tehnološki kontekst, primećujući da su zdravlje i medicinsko znanje transformisani u *informaciju* koja je „pobegla" iz medicinskih krugova, škola, laboratorija i bolnica, te je, najčešće „preko onlajn žice" počela da biva dodatno transformisana, interpretirana i stvarana od strane gotovo svih, a ne samo eksperata. To konkretno znači da su informacione tehnologije značajno transformisale percepcije i uloge, kako pacijenata tako i samih lekara i naučnika, te da svakodnevno iskustvo ljudi koji nisu eksperti takođe formira specifične informacije (koje se mogu nazvati i dezinformacijama) koje neretko imaju veću moć od bilo kakvog sistematizovanog znanja potkrepljenog svedočanstvom. Ova vrsta medicinske (dez)informacije dolazi do velikog broja ljudi upravo putem interneta o čemu svedoči i podatak s početka ovog veka da na dnevnom nivou oko šest miliona Amerikanaca medicinski savet zatraži na internetu, što je veći broj od onih koji zatraže medicinsku pomoć u okviru nadležnih medicinskih institucija (Fox & Rainie, 2002 u Nettleton, 2004, p. 672), te je sasvim smisleno govoriti o koncepciji „pacijenta eksperta" (Nettleton, 2004, p. 674). Medicinska (dez)informacija biva prenošena različitim kanalima i često dolazi u sukob sa onim što zvanična medicina nalaže, te raskorak između vrednosti i preferencija pacijenata i trenutno najboljeg dostupnog naučnog svedočanstva postaje sve veći. To može biti potkrepljeno, na primer, fenomenom da ljudi odbijaju da se vakcinišu, ili da se sve više okreću alternativnim načinima lečenja koji neretko u osnovi imaju naučno sumnjive pretpostavke[18]. Ekspertiza lekara koji u svakodnevnoj kliničkoj praksi treba da premosti ovaj jaz sve više se stavlja na test s obzirom da nije retkost da pacijent radije donosi odluke o svom lečenju na osnovu informacija neeksperata sa interneta ili iz svoje okoline, ne uzimajući u obzir svedočanstvo na kom se zvanična medicina zasniva. Ovakav okvir pogoduje širenju i promociji, te svojevrsnom preporodu alternativne medicine u čijoj osnovi često leže teorije koje izlaze van okvira prirodne uzročnosti i nauke. Sa druge strane, informacione tehnologije vrlo efikasno prenose dezinformacije i teorije koje fenomene objašnjavaju pozivajući se na nepostojeće, spekulativno ili nedovoljno svedočanstvo iako za te iste fenomene postoji naučno svedočanstvo koje ih bolje objašnjava. Grupa takvih teorija poznata je pod nazivom „teorije zavere", a njihova primamljivost velikom broju ljudi da se osvedočiti i prilikom donošenja odluka o lečenju. No, kao što ćemo u drugom poglavlju videti, postoje naznake da se uzročnost koja izlazi van naturalističkog okvira i pseudonauka formalno vraćaju u okrilje zvanične medicine na još jedan, reklo bi se perfidniji način – ovog puta ne posredstvom dezinformacija već putem svojevrsne travestije – presvlačenjem u ruho nauke koristeći slabe tačke specifičnog aspekta naučnog metoda.

1.2. Između medicinskog empirizma i racionalizma: definisanje svedočanstva i njegovih tipova

Čovečanstvo je znanje verovatno uvek vrednovalo pozitivno, samim tim i one odluke koje su zasnovane na znanju. U filozofiji se znanje tradicionalno definiše kao *opravdano istinito verovanje*, no izvor mnogih nevolja koje i danas pogađaju ljudski rod je pitanje samog opravdanja verovanja.

[18] Interesantno je da istraživanje s kraja prošlog veka pokazuje da obrazovaniji ljudi više koriste alternativne načine lečenja (videti: Astin, 1998).

Istorijski posmatrano, donošenje odluka se gotovo uvek zasnivalo na verovanju, no tačka u kojoj verovanje biva opravdano te ujedno postaje i znanje uvek je bila – često je i danas – predmet spora. Skoro da nema odluke za koju se ne može identifikovati verovanje na kom je ona zasnovana, pa u većini slučajeva i specifično svedočanstvo koje treba da opravda to verovanje – čak i onda kada govorimo o spaljivanju veštica na lomači ili lečenju pijavicama. No opseg mogućih predmeta verovanja verovatno se završava u istoj tački gde i ljudska mašta. Iako je verovanje i danas važan pokretač u životu, ne rezultiraju sva verovanja odlukama koje, imajući u vidu posledice, vrednujemo pozitivno. Opravdana verovanja nam pomažu da se snađemo u životu i uredimo haos koji zovemo svetom. Istorijski pregled svedoči da se medicina često nalazila na raskršću između naturalistički shvaćene uzročnosti i one koja izlazi van naturalističkog okvira, nauke i onoga što izlazi iz okvira nauke i katkad ulazi u područje koje bi se moglo odrediti kao pseudonaučno, te da se vremenom sve više okretala empiriji i naučnom metodu kako bi bila *zasnovana na svedočanstvom opravdanim verovanjima*.

U okviru takozvanog *pristupa zasnovanog na svedočanstvu* (eng. *evidence-based approach*) koji vremenom postaje aktuelan, profesionalnu praksu treba temeljiti na naučnom svedočanstvu, a ovaj pristup se, osim u polju medicine, koristi i u obrazovanju, psihologiji, sociologiji, menadžmentu, arhitekturi, sudskim postupcima, te ekonomiji. Ovo, naravno, ne znači da i dalje ne postoje pristupi u okviru kojih se prakse ne temelje na svedočanstvu i u okviru kojih se na svedočanstvu ne insistira. Primera radi Pegi Dezotel (Peggy DesAutels) na pokušaje da se pribavi i sistematizuje svedočanstvo o uticaju religioznosti na zdravlje reaguje ističući da je u ovom slučaju bilo kakvo svedočanstvo irelevantno (videti: DesAutels, 1999, pp. 40-46). Moglo bi se reći da ovakvo stanovište podrazumeva da odluke ne treba nužno donositi na osnovu znanja kao opravdanog verovanja već na osnovu verovanja kom opravdanje nije potrebno. Onda kada opravdanje svedočanstvom proglasimo irelevantnim ili se ne držimo određenih kriterijuma svedočanstva – veštice mogu ponovo goreti na lomačama, robovi koji beže od svojih vlasnika bivaju mentalno bolesni[19], a bolesti mogu biti lečene magijom ili batinanjem. Odbijanje da se odrede kriterijumi svedočanstva, relativizacija tih kriterijuma te proglašavanje svedočanstva irelevantnim može imati empirijski očigledne posledice – kao jedan od primera može se navesti slučaj politike poricanja HIV-a u Južnoafričkoj Republici koju je na početku tekućeg veka sprovodio predsednik Tabo Mbeki (Thabo Mvuyelwa Mbeki); procenjuje se da je smrt 330.000 ljudi u periodu od 5 godina direktna posledica ove politike (Kowalenko, 2015, p. 442) dok je oko 35.000 novorođenčadi inficirano HIV-om (Chigwedere & Essex, 2010, p. 237). Mi ovakve pristupe ostavljamo po strani i oni neće biti predmet naše analize. Nas će interesovati kakav je odnos pristupa koji se slažu oko toga da medicinsku praksu treba zasnovati na svedočanstvu, ali koji se razilaze oko tipa svedočanstva koji je nužan i dovoljan za donošenje odluka.

Epistemološko pitanje kakvo svedočanstvo i koliko svedočanstva je potrebno za sticanje znanja i donošenje odluke ima i etičke implikacije. Kako bismo to ilustrovali, pozvaćemo se na primer za koji naglašavamo da nije reprezentativan za aktuelnu praksu izvođenja kliničkih studija (vremenom su eksperimentalne kliničke studije kao izvori svedočanstva, kao i prag svedočanstva na osnovu kog se odlučuje o daljem eksperimentisanju usaglašeni sa etičkim principima), ali koji je

[19] Fenomen da robovi beže od svojih vlasnika sredinom devetnaestog veka lekar Samjuel Kartrajt (Samuel Adolphus Cartwright) objašnjava kao mentalnu bolest. Shodno Kartrajtu, bolest pogađa samo crnce, a prevencija je bičevanje. I dok je verovao da je želja za slobodom patološka, žestoko se protivio teoriji klica – naučnoj teoriji koja bolest objašnjava kao posledicu patološkog dejstva mikroorganizama.

istorijski značajan i pruža važne epistemološke i etičke uvide. Naime, stopa mortaliteta veća od 80% primećena je kod novorođenčadi sa perzistentnom plućnom hipertenzijom (nerazvijenost pluća koja rezultira lošom oksigenacijom krvi) pre sedamdesetih godina prošlog veka, kada je, nakon uvođenja ekstrakorporalne membranske oksigenacije (eng. *extracorporeal membraneous oxygenation*) posmatrana stopa mortaliteta opala na 20%. Pomenuti tretman preuzima funkciju pluća – izvađena krv veštački se oksigenizuje na membrani te se zagreva do normalne temperature krvi i ponovo se uliva u krvotok novorođenčeta, što je postupak kojim se zaobilaze pluća. Tretman ima naučno plauzibilno mehanističko objašnjenje. Da li je sama drastična promena u stopi mortaliteta pre i posle uvođenja ekstrakorporalne membranske oksigenacije (reč je o takozvanim istorijski kontrolisanim studijama[20] (eng. *historically controlled trials*)) dovoljno kvalitetno svedočanstvo za proglašavanje tretmana efikasnim? Ako pretpostavimo da jeste (naglašavamo da je reč samo o pretpostavci), pitanje je zašto je u konkretnom slučaju insistirano da se izvede RKS i pored očigledne promene u stopi preživljavanja (Worrall, 2007a, p. 455). Reč je o studiji izvedenoj 1985. godine u kojoj je korišćena specifična randomizacija – takozvana „randomizovana igra pobednika"[21] (eng. *randomized play the winner*) – prvo novorođenče je raspodeljeno u eksperimentalnu grupu i preživelo je, dok je drugo, raspoređeno u kontrolnu grupu, preminulo. Narednih osam novorođenčadi je bilo raspoređeno u eksperimentalnu grupu i svih osam je preživelo. Kako ni ovo svedočanstvo nije bilo dovoljno, sprovedena je još jedna RKS koja je imala jasan dizajn eksperimenta sa randomizacijom u pravom smislu, ali je sprovedena sa pravilom zaustavljanja. U ovoj studiji učestvovalo je 19 novorođenčadi od kojih je devetoro njih dodeljen tretman i svih devetoro je preživelo, dok je desetoro bilo u kontrolnoj grupi, od čega je šestoro preživelo. Potom je, van regularnog toka studije, još dvadeset novorođenčadi dobilo tretman što je rezultiralo preživljavanjem devetnaestoro njih. Poenta je sledeća – ukoliko smo imali epistemološku osnovu da na osnovu istorijske kontrolisane studije, bez ikakve randomizacije, zaključimo da je tretman bio efikasan, onda smrt novorođenčadi u kontrolnim grupama RKS nije etički opravdana (Worrall, 2007a, p. 456). Da li je sama istorijski kontrolisana studija dovoljna za znanje o uzročnosti? Da li mehanističko objašnjenje pomenutog tretmana ima važnu evidencionu moć[22] prilikom sticanja znanja? Da li odsustvo svedočanstva dobijenog RKS na osnovu kog bismo utvrdili uticaj socijalnog distanciranja i nošenja maski na obolevanje od kovida-19 povlači za sobom da je neetički od ljudi zahtevati da nose maske i ostanu u kućama? Odgovori na ova pitanja zavise od toga koliku evidencionu moć damo specifičnim tipovima i izvorima svedočanstva.

Videli smo da su, onda kada se medicinska praksa zasniva na empirijskom svedočanstvu, eksperimentalni metod i oslanjanje na statistiku vremenom shvaćeni kao pouzdan i primaran način za pribavljanje, analizu i sintezu tog svedočanstva. Ipak, okretanje empiriji u medicini rezultiralo je debatom oko empirističkih pristupa – Robin Blum (*Robyn Bluhm*) i Kristin Borgerson (*Kirstin Borgerson*) govore o dve tradicije: medicinski racionalizam koji naglašava značaj empirijskih istraživanja osnovnih mehanizama bolesti – patofiziologije (kao i mehanizama medicinskih intervencija), i medicinski empirizam koji je više fokusiran na to da li nešto funkcioniše u praksi nego

[20] Istorijska kontrola se odnosi na praksu korišćenja podataka iz prethodnih studija i administrativnih baza podataka kako bi se procenio potencijalni odgovor na placebo ili standardnu terapiju (videti: Thomas, 2008).

[21] Reč je o randomizaciji prilikom koje se favorizuje raspodela ispitanika u onu studijsku grupu u kojoj je kod već raspodeljenih ispitanika zabeležen pozitivniji efekat.

[22] Kada govorimo o evidencionoj moći na umu imamo ono što se pominje i kao „dokazna moć" ili „dokazna snaga".

na mehanizme[23] (Bluhm & Borgerson, 2011, p. 204). Kao što smo pomenuli, iz potrebe da se medicina liši balasta spekulativnih teorija, podržana filozofskim okvirima poput novog eksperimentalizma i verovanjem u gotovo savršenu objektivnost eksperimentalnog znanja, izrodila se tendencija da se ona u što većoj meri liši teorije. Filozofi su vremenom uveliko doveli u pitanje realnost naučnih entiteta, posebno onih koji se određuju kao „teorijski" te koji samo posredno mogu biti empirijski verifikovani (na primer – sila teže, mehanizam prirodne selekcije). No, možemo li u medicini znati *da nešto funkcioniše* bez teorije koja objašnjava *kako nešto funkcioniše*? S obzirom na teorijski karakter mehanističkih objašnjenja na kom medicinski racionalisti insistiraju, okosnica debate između medicinskog racionalizma i empirizma se može odrediti i kao pitanje *u kojoj je meri značajna teorijska interpretacija opservacija*, to jest u kojoj meri opservaciono može biti nezavisno (ako uopšte može) od teorijskog. Ovu tačku razilaženja možemo posmatrati i na sledeći način: dok medicinski racionalisti ističu da nema takozvanih čistih opažanja nezavisnih od onoga što čovek već zna zahvaljujući već sistematizovanim opservacijama i njihovoj teorijskoj interpretaciji, medicinski empiristi smatraju da se treba što više ograditi od teorijskog i medicinsku praksu zasnovati na statističkoj obradi opservacija koja se često određuje kao „čista" i objektivna, te lišena interpretativnog karaktera teorije koji se često određuje kao subjektivan i konstruisan. No imaju li sve konstrukcije isti odnos prema opservacijama i istu prediktivnu ili eksplanatornu moć? Američki psiholog nemačkog porekla Kurt Levin (Kurt Lewin) naglašavajući značaj teorije za dobru praksu napisao je da „ne postoji ništa tako praktično kao dobra teorija" (Lewin, 1943, p. 118).

Debatu između dve pomenute tradicije u medicini možemo ilustrovati kratkim vraćanjem na medicinu devetnaestog veka. Kao što smo pomenuli, opservacionu medicinu odlikuje „numerička metoda" koja podrazumeva izračunavanje prosečnih vrednosti na osnovu poređenja uzoraka određenih populacija, te probabilistički pristup medicini. Ipak, opservacionu medicinu, blisku medicinskom empirizmu, zasenio je Bernarov pristup medicini blizak medicinskom racionalizmu, a, za razliku od Pjera Šarla Aleksandra Luja, ovaj francuski fiziolog smatra da statističko „uprosečavanje" samo po sebi nije dovoljan izvor znanja – osim opažanja i eksperimentalnog metoda izuzetan značaj imaju i teorijski okvir fundamentalnih nauka i patofiziologija[24]. I medicinski empiristi i racionalisti smatraju da medicina treba da se zasniva na svedočanstvu, ali se razlikuju s obzirom na *tip svedočanstva* na kom treba zasnovati medicinsko znanje. Fokus našeg rada je *znanje o uzročnosti* s obzirom da je ova vrsta znanja najrelevantnija za medicinu – od znanja o uzrocima bolesti do znanja o uzročno-posledičnoj vezi između preventivnih mera i tretmana, sa jedne, i preveniranja i lečenja bolesti, sa druge strane. To konkretno znači da u okviru pomenutih tradicija postoji razilaženje oko toga *šta je relevantno svedočanstvo koje je nužno i dovoljno da se stekne znanje o uzročno-posledičnim vezama*. Kao što ćemo videti, isto je slučaj i sa dve paradigme koje su predmet komparacije u ovom radu – MZD i naučne medicine (eng. *science-based medicine*) (u daljem tekstu NM). No, pre svega moramo odrediti pojedine pojmove koje smo više puta pomenuli – šta je *svedočanstvo* i šta je *znanje*

[23] Kako Blumova i Borgersonova primećuju, racionalizam i empirizam u dihotomiji medicinski racionalizam – medicinski empirizam ne odgovara tradicionalnoj filozofskoj dihotomiji racionalizam – empirizam. Naime, i medicinski racionalizam je, kao i medicinski empirizam, empirističko stanovište u filozofskom smislu.

[24] Ustaljena pogrešna interpretacija Bernarovog pristupa je da on osporava bilo kakvu ulogu statistike i verovatnoće u medicini. Tačno je da Bernar ukazuje da statistika može voditi lošim medicinskim odlukama, posebno kada je reč o odlukama koje se tiču pojedinačnih pacijenata, ali on ne poriče njen značaj u kliničkoj medicini već se zalaže za kombinovanje „statističkog znanja" sa patofiziološkim, biološkim, a u najširem smislu mehanističkim znanjem (za brojne Bernarove citate koji podržavaju ovu tezu videti: Morabia, 2006b, p. 1151).

u medicini, te na šta mislimo kada kažemo da se medicinske paradigme mogu razlikovati s obzirom na *tip svedočanstva* koji je neophodan za ovo znanje.

1.2.1. Svedočanstvo i uzročno-posledična hipoteza u medicini

Bilo da govorimo o konkretnoj kliničkoj situaciji i jednom pacijentu ili širim populacijama i javnom zdravlju, u medicini se, implicitno ili eksplicitno, praktične odluke donose na osnovu *znanja o uzročno-posledičnoj vezi između X i Y*. Uzmimo da je X medicinski tretman, a Y efekat tog medicinskog tretmana. To konkretno znači da, ako na osnovu određenog svedočanstva znamo da medicinski tretman X ima pozitivan efekat Y na medicinsko stanje, X će, pod odgovarajućim uslovima, biti odobren za lečenje tog stanja. Na primer, ako ibuprofen uzrokuje otklanjanje bola i drugih tegoba uzrokovanih zapaljenjskim reakcijama ili stanjima, on će (pod odgovarajućim uslovima – na primer, imajući u vidu odnos potencijalne štete i koristi, isplativost i tako dalje) biti odobren za lečenje takvih stanja. U medicini X može referirati i na uzrok bolesti, a Y na bolest. Mi zaključujemo o uzročno-posledičnoj vezi između uzroka i bolesti, te na osnovu tog zaključka donosimo praktične odluke o preventivi i lečenju te bolesti. To konkretno znači da, ako znamo da je pušenje uzrok raka pluća, mi ćemo rak pluća prevenirati kampanjama o štetnosti pušenja; ako je određeni mikroorganizam uzrok specifične upale u organizmu, mi ćemo zapaljenje lečiti (posrednim ili neposrednim) delovanjem na taj mikroorganizam. Kako zaključujemo o uzročno-posledičnim vezama, to jest kako stičemo znanje o uzročnosti u medicini?

Da bismo u medicini formulisali i testirali uzročno-posledičnu hipotezu, te imali znanje o uzročnosti, neophodno nam je određeno *svedočanstvo*. Definisanje znanja i svedočanstva je među ključnim filozofskim problemima, što je možda najbolje izraženo sledećim citatom: „Što se mene tiče, mislim da bi 'proučavanje svedočanstva' bilo bolji izbor nego 'proučavanje jezika', ako bi neko tražio jednu frazu kojom bi se uhvatila faza do koje je filozofija napredovala." (Ayer, 1982 citirano u Kelly, 2016). Sama engleska reč „evidence" prevodi se različito na različite jezike, te njen prevod varira i s obzirom na okvir u kom se koristi. U medicini se neretko prevodi kao „dokaz", „činjenica", „evidencija", „svedočanstvo" ili, ređe, „znanje", ali u filozofiji je ova semantička varijabilnost pojačana konceptualnom varijabilnošću. U epistemologiji, „evidence" se obično prevodi kao „svedočanstvo", a svedočanstvo je u funkciji opravdanja verovanja, to jest formiranja znanja koje je tradicionalno definisano kao opravdano istinito verovanje. Onda kada se verovanje zasniva na relevantnom i kvalitetnom svedočanstvu, možemo mu pripisati epitet racionalnosti. Ipak, šta je relevantno i kvalitetno svedočanstvo varira u zavisnosti od određenih okvira. To konkretno znači da i u okviru različitih naučnih paradigmi postoji razilaženje oko toga šta je relevantno svedočanstvo koje treba da ide u prilog određenog verovanja i znanja, te koliko i kakvo svedočanstvo je dovoljno da se potvrdi uzročno-posledična hipoteza na osnovu koje će se donositi odluke. Kao što smo rekli, medicinski racionalizam i medicinski empirizam upravo se razlikuju s obzirom na tip svedočanstva na kom treba zasnovati medicinsko znanje, a mi ćemo u drugom poglavlju videti kako se i MZD i NM kao konkretne medicinske paradigme diferenciraju s obzirom na ovo pitanje.

Da bi uzročno-posledična hipoteza bila potvrđena, ona mora biti potkrepljena odgovarajućim svedočanstvom. No, šta uopšte znači reći da konkretno svedočanstvo S ide u prilog uzročno-posledične hipoteze H u medicini? Razmatrajući pojam svedočanstva i verovatnoće u

istorijskom kontekstu filozof Ijan Haking (Ian Hacking) (Hacking, 1975, pp. 31-48) primećuje da je u srednjem veku verovatnoća bila vezana za mišljenje autoriteta i svedočenje (eng. *testimony*) – nešto je bilo verovatno ukoliko je odobreno od strane autoriteta ili je podržano svedočenjem svedoka. Tek nakon renesansnog perioda, u sedamnaestom veku, termin „svedočanstvo" je počeo biti posmatran i korišćen u kontekstu da *stvari same po sebi* mogu biti svedočanstvo i da mogu kontingentno ukazivati na nešto drugo, a nešto je verovatno u onoj meri u kojoj je podržano ovakvim svedočanstvom. Upravo na taj način se svedočanstvo primarno poima u medicini – kao nešto što (samo po sebi) ukazuje na nešto drugo, ukazuje na istinitost nečega, ide u prilog nečemu. U kontekstu naše analize to znači da svedočanstvo ukazuje na uzročnost, na istinitost uzročno-posledične hipoteze, to jest da ide u prilog uzročno-posledičnoj hipotezi. Svedočanstvo koncipirano na ovaj način britanski epidemiolog Hil naziva *indikatorima uzročnosti* (Hill, 1965), a ovakvoj interpretaciji svedočanstva odgovara i njegova uloga u okviru MZD, o čemu svedoče njeni istaknuti zastupnici:

> U kontekstu MZD, svedočanstvo se često koristi kao pouzdan znak, simptom ili oznaka onoga čemu je svedočanstvo, to jest svedočanstvo „ukazuje izvan sebe" da bi poboljšalo racionalni osnov ili istinitost neke određene tvrdnje – na primer, kada „pozitivan" dijagnostički test povećava verovatnoću da naš pacijent zaista ima određenu bolest. (Djulbegovic et al., 2009, pp. 160-161)

Dakle, reći da svedočanstvo S podržava hipotezu H pre svega može značiti da je S *simptom, oznaka* ili *znak* da je H tačno, to jest da je S deo korpusa svedočanstva na osnovu kog procenjujemo istinitost H. Filozof Džulijan Rajs (Julian Reiss) ovako koncipirano svedočanstvo ilustruje na primeru otisaka na pištolju koji je nađen kod osumnjičenog ili tragova krvi žrtve na košulji osumnjičenog, i naziva ga jednostavno *podrškom* (eng. *support*) hipoteze (u konkretnom slučaju hipoteze da je osumnjičeni ubica). U kontekstu medicine otklanjanje glavobolje nakon konzumacije analgetika jeste svedočanstvo u vidu podrške da je hipoteza: „analgetik je uzrokovao otklanjanje glavobolje" tačna.

Kako određujemo svedočanstvo koje je podrška hipotezi? Ovo je izuzetno složeno pitanje i odgovor na njega zavisi od domena u kom se postavlja. Filozofi i naučnici su ponudili brojne teorije svedočanstva – hipotetičko-deduktivna teorija svedočanstva, bajesijanska teorija svedočanstva, teorija statističke greške, Ačinštajnova teorija svedočanstva i tako dalje. Gotovo očekivano, ni jedna od ovih teorija ne opisuje potpuno adekvatno naučnu praksu s obzirom da svaka od njih ili izostavlja da odredi kao svedočanstvo ono što naučnici zapravo uzimaju kao svedočanstvo, ili određuje kao svedočanstvo ono što naučnici izostavljaju kao svedočanstvo. Olakšavajuća okolnost je što se mi fokusiramo samo na domen medicine, dok je otežavajuća okolnost što, kao i gotovo svi naučnici, medicinski naučnici često ne mare previše za definiciju i teoriju svedočanstva, a onda kada to nije slučaj njihove izjave nisu previše informativne; na primer, zastupnici MZD ističu da se ova paradigma može posmatrati kao epistemološki sistem, a „usvajanje određenog epistemološkog pogleda definiše način na koji se nauka sprovodi" (Djulbegovic et al., 2009, p. 158); ipak, oni ističu da „MZD nema rigorozan epistemološki stav. U stvari, MZD se sa entuzijazmom oslanja na sve glavne tradicije filozofskih teorija naučnog svedočanstva" (Djulbegovic et al., 2009, p. 158). S obzirom da je predmet naše analize uzročnost, treba nam široko primenljiva koncepcija svedočanstva na osnovu kog se potvrđuje uzročno-posledična hipoteza a koja adekvatno opisuje varijabilnu medicinsku praksu. Jednu od definicija svedočanstva koje je podrška hipotezi, to jest znak, oznaka, simptom ili indikator njene istinitosti, a za koju se može reći da adekvatno opisuje naučnu praksu nudi Rajs: „[D]a bismo utvrdili podršku hipoteze, moramo se zapitati koje *obrasce u podacima* bismo očekivali da imamo ukoliko je hipoteza tačna, s obzirom na naše razumevanje kako svet funkcioniše." (Reiss, 2015b, p.

346). Formalnije rečeno, „S pruža podršku za hipotezu H ako i samo ako je S obrazac u podacima koji naučnici imaju pravo da očekuju pod pretpostavkom da je H tačno“[25] (Reiss, 2015a, p. 63). Drugim rečima, mi ne očekujemo uvek usko specifikovane, konkretne empirijske podatke koji bi bili podrška hipotezi, već *specifičan obrazac tih podataka*. To znači da mi ne očekujemo da tačno 45 minuta nakon uzimanja analgetika pacijent prijavi da je stepen njegove glavobolje sa ocene 10 pao na 0, već da ćemo kao podršku hipotezi da je analgetik efikasan za otklanjanje glavobolje uzeti opseg varijabilnih opservacija, na primer i podatke da je nakon jednog sata stepen glavobolje pao sa 9 na 2, kao i mnoge druge obrasce u podacima. Pa ipak, to što je naša glavobolja prošla nakon što smo promenili kanal na televiziji nije svedočanstvo u prilog hipoteze „analgetik je uzrokovao otklanjanje glavobolje“ zato što „s obzirom na naše razumevanje kako svet funkcioniše“ ovo svedočanstvo nije obrazac u podacima koji očekujemo pod pretpostavkom njene istinitosti.

No, da li svaka hipoteza koja je podržana svedočanstvom, to jest za koju imamo podršku u smislu koji smo upravo odredili, treba biti potvrđena? Da li je svaki znak istinitosti hipoteze dovoljan da tvrdimo da je ona istinita? Ne. U medicini se za mnoge hipoteze može naći podrška, ali *to što je hipoteza podržana svedočanstvom u određenoj meri ne dozvoljava nam uvek da zaključimo da je hipoteza istinita* – oporavak pacijenta od prehlade tokom koje je konzumirao čaj ne dozvoljava nam da zaključimo da je čaj (X) uzrok oporavka (Y), ali ovo opažanje razlike koju X pravi u odnosu na Y jeste podrška hipotezi da X uzrokuje Y; serija od 50 slučajeva koja ukazuje na efikasnost intravenozne primene visokih doza vitamina C za lečenje kancera (Cameron & Campbell, 1974) jeste svedočanstvo u vidu podrške (indikatora, znaka, simptoma) hipotezi da je ova intervencija efikasna za lečenje kancera ali je sama po sebi daleko od dovoljne osnove da zaključimo da je „ovaj jednostavan i bezbedan oblik leka od definitivne vrednosti u ublažavanju terminalnog raka“ (Cameron & Campbell, 1974, p. 285). Zbog čega? Imajući u vidu da svedočanstvo u smislu puke podrške nije dovoljno za znanje o uzročnosti, pogledajmo još jednu koncepciju svedočanstva.

Svedočanstvo može referirati i na korpus svedočanstva za hipotezu – korpus svedočanstva koji konstituiše „dokaz“ da je hipoteza istinita ili opravdava da se tvrdi hipoteza ili predstavlja razlog da se zaključi H. Tako, otisci na pištolju i krv na košulji mogu zajedno činiti korpus svedočanstva koji u izvesnom smislu dokazuje krivicu, eventualno u određenoj meri opravdava da se zaključi da je istinita hipoteza da je osumnjičeni ubica. Ovako koncipirano svedočanstvo Rajs naziva *opravdavajućim svedočanstvom* (eng. *warranting evidence*) (svedočanstvo koje opravdava verovanje, a opravdano istinito verovanje je znanje), opravdanjem (eng. *warrant*) (Reiss, 2015a, p. 34; Reiss, 2015b, pp. 342-343) – opravdanjem da donesemo zaključak o uzročnosti. Rajsova razlika između podrške i opravdanja može se približiti sledećim kratkim citatom: „Podrška se odnosi na prikupljanje činjenica, opravdanje na donošenje odluke (eng. *making up one's mind*).“ (Reiss, 2015a, p. 34). Drugim rečima, pojednostavljeno i preneseno na područje naše analize, podrška predstavlja *sve ono svedočanstvo koje je relevantno*, ali ne i dovoljno za prihvatanje/odbacivanje hipoteze o uzročnosti u medicini. Tako, Vejkfildova (Andrew Wakefield) studija serije slučajeva jeste podrška hipotezi da MMR uzrokuje autizam, a predloženo mehanističko objašnjenje u vidu crevne inflamacije (takozvani autistični enterokolitis) te ulasku određenih proteina koji su štetni za mozak u krvotok, takođe je svedočanstvo u smislu simptoma ili znaka hipoteze – to jest podrške. Kada Rajs kaže da se podrška odnosi na prikupljanje činjenica, a opravdanje na donošenje odluke, to konkretno znači da

[25] Oznake „S“ i „H“ su prilagođene.

Vejkfildove *studije nisu dovoljna osnova da nas uvere da MMR uzrokuje autizam*, odnosno da one nisu korpus svedočanstva koje bi bilo garancija istinitosti hipoteze. Drugim rečima, podrška nije isto što i opravdanje (da se donose uzročno-posledični zaključak), kao što ni krv žrtve na košulji osumnjičenog ne dopušta uvek sudiji da utvrdi da je osumnjičeni ubica. *Podrška je nužan uslov za opravdanje*, ali može se desiti da imamo podršku ali ne i opravdanje (imamo svedočanstvo ali ne i razlog da na osnovu njega zaključimo, to jest potvrdimo uzročno-posledičnu hipotezu). Vejkfildova studija je takav slučaj s obzirom da u ovom slučaju uzročno-posledična hipoteza ne može biti zaključena na osnovu serije slučajeva. Iako je hipoteza „MMR vakcina uzrokuje autizam" u izvesnoj meri podržana svedočanstvom (imamo seriju slučajeva u kojima vakcinisanje MMR vakcinom jeste u asocijaciji[26] sa autizmom, te i *postulirani* mehanizam koji objašnjava kako MMR vakcina uzrokuje autizam), ovo svedočanstvo nije dovoljno da zaključimo hipotezu. Zašto? Zato što opažena povezanost MMR vakcina i autizma može imati i *alternativna, neuzročna*[27] *objašnjenja* koja mogu biti u većoj meri podržana svedočanstvom nego uzročno objašnjenje opažene povezanosti; takođe, predloženo svedočanstvo o mehanizmu takođe može imati alternativna neuzročna objašnjenja. Konkretnije, serija slučajeva nije tip studije koja može sa sigurnošću eliminisati alternativna objašnjenja opažene asocijacije između pretpostavljenog uzroka i posledice. Ako je S (opažena asocijacija u seriji slučajeva) podrška uzročno-posledičnoj hipotezi H, *to isto S može biti podrška i alternativnim hipotezama* koje nisu H. Drugim rečima, opažena povezanost može biti podrška hipotezi da se vakcinisanje MMR vakcinom (X) i pojava simptoma autizma (Y) samo vremenski podudaraju. Takođe, dodatno svedočanstvo dobijeno metodološki rigoroznijim metodama može rezultirati obrascima u podacima koji više idu u prilog alternativnim, neuzročnim objašnjenjima asocijacije vakcinisanja MMR vakcinom i simptoma autizma – upravo to je bio slučaj nakon dodatnih studija koje ispituju ovu vezu. Isto je i sa svedočanstvom u vidu mehanističkog objašnjenja veze između MMR vakcine i autizma – mehanistička objašnjenja mogu biti pogrešna te im takođe treba određena podrška svedočanstvom (koja u konkretnom slučaju nedostaje – štaviše, imamo svedočanstvo koje ne ide u prilog tome da konkretni mehanizam postoji što ga čini pukom pričom).

Upravo navedeno nas navodi da se zapitamo na koji način se u medicini na osnovu svedočanstva *zaključuje o uzročnosti*, to jest stiče znanje o uzročnosti. Iz priloženog primera smo videli da to nije enumerativna indukcija – koliko god velika serija slučajeva bila, opažene asocijacije nisu dovoljne da zaključimo da je reč o uzročno-posledičnoj vezi. Zašto? Zato što ove asocijacije (jednako kao i korelacije) mogu imati i neuzročna objašnjenja, te ih je potrebno eliminisati kako bi jedino preostalo objašnjenje bilo uzročno. Stoga je Rajs u pravu kada zapaža da je *eliminativna indukcija* primaran način na koji se u medicini zaključuje o uzročnosti. Iako je eliminativna indukcija bliska hipotetičko-deduktivnom modelu (moglo bi se dodati i abdukciji), Rajs smatra da hipotetičko-deduktivni model ne opisuje adekvatno zaključivanje o uzročnosti u medicini. Ističući da „[f]ilozofski kritičari greše jer se fokusiraju na logička svojstva 'deduktivnog' dela teorije" (Reiss, 2015b, p. 345), on naznačava da je odnos između hipoteze i njene podrške zapravo induktivan (Reiss, 2015b, p. 346). U okviru hipotetičko-deduktivnog modela „[i]skaz *e* pruža podršku hipotezi *h* ako i samo ako *h*

[26] U statistici, asocijacija predstavlja bilo kakvu zavisnost između dve ili više varijabli.

[27] Kada kažemo da određena zavisnost varijabli ima alternativna, *neuzročna* objašnjenja, mislimo na objašnjenja da između konkretnog pretpostavljenog uzroka (u ovom slučaju MMR vakcine) i posledice (u ovom slučaju autizma) nema uzročno-posledične veze. To, naravno, ne znači da *sama zavisnost* varijabli koje nisu u uzročnom odnosu nema svoj uzrok – povezane varijable, kao što ćemo videti, mogu imati zajedničke uzroke.

(moguće u konjunkciji sa odgovarajućim pozadinskim znanjem) deduktivno povlači *e*" (Reiss, 2015b, p. 345). Pa, ipak, to što bacanje u 99% slučajeva rezultira pismom jeste podrška hipotezi da novčić nije savršeno balansiran, premda ova hipoteza kao takva ne implicira bilo kakav *specifičan ishod* (to jest bilo kakav *specifičan* obrazac u podacima) – ishod u vidu od glava u 80% bacanja takođe je ishod koji je podrška hipotezi da novčić nije savršeno balansiran, kao i mnogi drugi ishodi. Osim toga, svaki iskaz implicira sam sebe, premda u nauci niko ne uzima istinitost hipoteze kao podršku za nju samu (Reiss, 2015a, p. 61; Reiss, 2015b, pp. 345-346). Rajsovo zapažanje da je eliminativna indukcija primaran način na koji se u medicini zaključuje o uzročnosti može biti potkrepljeno navodima britanskog epidemiologa Hila za čiji rad smo spomenuli da je dominantno uticao na osnivače MZD: „kada eliminišete nemoguće, šta god da ostane, koliko god neverovatno, mora biti istina" (Hill, 1965, p. 298), kao i radom Donalda Kempbela (Donald T. Campbell) koji je 1957. objavio članak u kome objašnjava tipove alternativnih objašnjenja korelacija koja se moraju kontrolisati kako bi se mogli doneti zaključci o uzročnosti (Campbell, 1957). Zaključivanje o dijagnozi u svakodnevnim kliničkim situacijama takođe odgovara eliminativnoj indukciji – bol u grudima na koji se pacijent žali podrška je mnogim dijagnozama poput angine, srčanog udara, miokarditisa, napada panike, plućne embolije, povrede muskulature grudnog koša, kostohondritisa i tako dalje. Naravno, ukoliko pacijent prijavljuje još neki udruženi simptom, to može suziti opseg mogućih dijagnoza, ali svedočanstvo koje se ne slaže sa obrascima u podacima pod pretpostavkom istinitosti određene alternativne dijagnoze takođe lekaru pomaže da suzi opseg dijagnoza i simptom interpretira kao podršku određenoj specifičnoj dijagnozi (na primer, na osnovu rezultata koronarne angiografije i elektrokardiografije eliminiše mogućnost da simptomi idu u prilog angini). Lekar dakle, ne obraća samo pažnju na to kojoj dijagnozi simptomi idu u prilog već eliminiše i alternativne dijagnoze kojima bi isti simptomi mogli biti podrška. Mi ćemo videti i da se ključni orijentir u MZD – hijerarhija svedočanstva – može najbolje opravdati upravo s obzirom na sposobnost rangiranih metoda da dizajnom i odgovarajućom statističkom analizom *eliminišu alternativna objašnjenja* opaženih zavisnosti (asocijacija ili korelacija) između pretpostavljenog uzroka i posledice na koje ukazuju podaci dobijeni njima, a sve kako bi se te zavisnosti mogle interpretirati kao podrška uzročno-posledičnoj hipotezi. No, alternativna objašnjenja ovih zavisnosti mogu, osim dizajnom studija (to jest kontrolisanjem uslova u kojima ih posmatramo) i odgovarajućim statističkim alatima, biti eliminisana i određenim svedočanstvom.

Ponovimo, svi oni obrasci u podacima koje možemo očekivati pod pretpostavkom istinitosti hipoteze jesu podrška toj hipotezi. Da bismo prihvatili hipotezu o uzročnosti – da bismo imali opravdanje istinitosti hipoteze, to jest da bi određeni korpus svedočanstva S bio opravdanje za H (dozvola da zaključimo H), *moramo eliminisati alternativne hipoteze kojima je S takođe podrška, a ova eliminacija takođe može biti obavljena pozivanjem na određeno svedočanstvo*. Stoga Rajs razlikuje *direktno svedočanstvo*, to jest direktnu podršku, odnosno obrasce u podacima koje naučnici imaju pravo da očekuju pod pretpostavkom da je hipoteza istinita, i *indirektno svedočanstvo Si*, to jest indirektnu podršku, koju definiše na sledeći način:

> Si pruža indirektnu podršku hipotezi H ako i samo ako je Si obrazac u podacima koji je nekompatibilan sa onim što naučnici imaju pravo da očekuju da će dobiti pod pretpostavkom istinitosti jedne od H-ovih alternativnih hipoteza H1, H2, H3 i tako dalje. (Reiss, 2015a, p. 63)

Primetimo da ne samo direktna, već i indirektna podrška uzročno-posledičnoj hipotezi može imati alternativna objašnjenja koja takođe moramo eliminisati indirektnim svedočanstvom:

> Si pruža indirektnu podršku hipotezi H ako i samo ako je Si obrazac u podacima koji je nekompatibilan sa onim što možemo da očekujemo da dobijemo pod pretpostavkom da je (a) alternativna hipoteza koja može da objasni H-ovu direktnu podršku istinita; ili da je (b) tačna alternativna hipoteza koja može da objasni H-ovu prethodnu indirektnu podršku. (Reiss, 2015a, p. 64)

Svedočanstvo koje eliminiše alternativna objašnjenja indirektne podrške hipotezi H je, dakle, takođe indirektno svedočanstvo za hipotezu H.

Rezimirano, svedočanstvo – znak, oznaka, simptom, indikator istinitosti – može direktno ili indirektno podržavati određenu uzročno-posledičnu hipotezu. Stoga znanje o uzročnosti stičemo s obzirom na stepen u kom je hipoteza direktno, ali i indirektno podržana svedočanstvom – tako što su eliminisane alternativne hipoteze kojima bi direktno svedočanstvo takođe moglo biti podrška. Ilustrujmo ovo jednostavnim primerom. Ako depresivni pacijent nakon konzumacije antidepresiva opazi značajan boljitak, ovo zapažanje jeste podrška hipotezi da je antidepresiv uzrokovao poboljšano stanje. Ipak, s obzirom na naše znanje da depresivni pacijenti prilično reaguju na placebo (za razliku od dijabetičara, na primer), kao i to da je sam prirodni tok depresije takav da do poboljšanja stanja može doći spontano, mi moramo eliminisati ove relevantne alternative dodatnim svedočanstvom – na primer, svedočanstvom da konkretni pacijent ne reaguje na placebo kao i svedočanstvom da je u konkretnom slučaju prirodni tok bolesti takav da je veoma mala verovatnoća da je došlo do spontanog poboljšanja (na primer, pacijent je pre uzimanja antidepresiva bio konstantno depresivan 6 godina). Sve ovo svedočanstvo kojim eliminišemo relevantne alternative je indirektna podrška hipotezi da je antidepresiv uzrok poboljšanja stanja. Sada kada smo odredili šta znači da određeno svedočanstvo ide u prilog određene uzročno-posledične hipoteze, pogledajmo kakvo to svedočanstvo može biti i kako ga možemo klasifikovati.

1.2.1.1. Klasifikacija svedočanstva u medicini

Svedočanstvo u medicini može biti klasifikovano na više načina, a mi ćemo ga odrediti dvojako – s obzirom na njegove *izvore* (metode prikupljanja), i s obzirom na njegov *predmet*. Pre svega ćemo svedočanstvo klasifikovati s obzirom na metode njegovog prikupljanja; ova klasifikacija se može u najširem smislu podeliti na opservacione i eksperimentalne metode.

U okviru *opservacionih studija* podaci se prikupljaju istraživačevim posmatranjem (opservacijom), bez manipulacije fenomenima koji su predmet posmatranja. Zaključci se donose na osnovu samog posmatranja ili posmatranja i poređenja između različitih grupa. U odsustvu izuzetno složene multifaktorkse analize, konsenzus je da samo na osnovu svedočanstva dobijenog ovim vrstama studija ne mogu biti doneti zaključci o uzročno-posledičnim vezama, već samo o korelacijama. U opservacione studije spadaju:

- Studije preseka (eng. *cross-sectional studies*): populacija se posmatra u specifičnom vremenu, pritom se izloženost (pretpostavljeni uzrok) i ishod (pretpostavljena posledica) određuju istovremeno (popis stanovništva u cilju procene prevalencije akutnih ili hroničnih bolesti, na primer) (videti: Guyatt et al., 2008c, p. 309; Illari & Russo, 2014, p. 10).

- Kohortne studije (eng. *cohort-studies*): Kohorta je grupa osoba sa zajedničkom karakteristikom ili grupom karakteristika. Kohortne studije su one u kojima se kohorta koja

je izložena pretpostavljenom uzroku poredi sa kohortom koja nije izložena pretpostavljenom uzroku (pritom obe kohorte početno nemaju ishod od interesa koji će biti praćen u studiji). Obe kohorte se potom prate kako bi se poredila učestalost ishoda od interesa. Podaci dobijeni ovim studijama su korelacije između pretpostavljenog uzroka i ishoda od interesa (posledice) (između određenih životnih navika i bolesti, na primer) (videti: Guyatt et al., 2008c, p. 303; Illari & Russo, 2014, p. 11)

- Studije slučaj-kontrola (eng. *case-control studies*): veza između izloženosti i ishoda posmatra se tako što se upoređuju dve grupe: grupa ispitanika sa ishodom od interesa (slučajevi (eng. *cases*)) i identična grupa ispitanika bez ishoda od interesa (kontrole (eng. *controls*)) (videti: Guyatt et al., 2008c, p. 301; Illari & Russo, 2014, p. 11).

- Serije slučajeva (eng. *case-series studies*): izveštaj o manjoj grupi pacijenata lečenoj na identičan način ili grupi koja pokazuje ista stanja, bez kontrolne grupe (videti: Guyatt et al., 2008c, p. 301; Illari & Russo, 2014, p. 11).

Pređimo sada na *eksperimentalne studije*; u najširem kontekstu eksperiment se može definisati kao svaka naučna aktivnost koja ima za cilj naučno otkriće, testiranje hipoteze ili demonstraciju već utvrđenog naučnog otkrića. Varijabilnost tipova eksperimenata je ogromna čak i u okvirima konkretne nauke. Ono što je zajednička odrednica svakom eksperimentu je *manipulacija*, a u kontekstu analize uzročnosti može se reći da se u eksperimentu manipuliše pretpostavljenim uzrokom dok se drugi faktori drže fiksnim kako bi se posmatralo šta se događa sa pretpostavljenim efektom. RKS su ključni eksperiment u medicini, a one se mogu definisati kao „[e]ksperiment u kome su pojedinci nasumično raspoređeni da prime ili ne prime eksperimentalnu dijagnostičku, preventivnu, terapijsku ili palijativnu proceduru, a zatim se prate da bi se utvrdio efekat intervencije“ (Guyatt et al., 2008c, p. 335). Primarni cilj nasumičnog raspoređivanja, to jest randomizacije, je ujednačenje studijskih grupa *kako bi eksperimentalna intervencija (pretpostavljeni uzrok) bila jedino što ih razlikuje, te kako bi se sva opažena razlika u ishodu (posledici) među grupama mogla pripisati eksperimentalnoj intervenciji.*

Ipak, postoje i istraživačke metode koje ne možemo jednostavno svrstati u dihotomiju: opservacione studije – eksperimentalne studije, kao što su kvazi-eksperimentalne studije, kvalitativne analize ili simulacije:

- Kvazi-eksperimentalne studije: identične su kao RKS, s razlikom što nema randomizacije već se ispitanici grupišu na neki alternativni način. S jedne strane, ovakve studije nisu opservacione u pravom smislu jer uključuju manipulaciju; sa druge, one nisu u pravom smislu eksperimentalne jer manipulacija nije potpuna, te spoljašnji faktori mogu uticati na grupisanje ispitanika. Primer kvazi-eksperimentalne studije je studija s istorijskom kontrolnom grupom koja meri ishode u grupi učesnika pre uvođenja intervencije, te nakon intervenisanja.

- Kvalitativna istraživanja: sve do sada navedene metode su kvantitativne (i opservacione i eksperimentalne i kvazi-eksperimentalne). Za razliku od kvantitativnih, ovaj tip istraživanja ima za cilj da opiše i interpretira (iskustvo bolesti ili dinamiku grupe zdravstvenih radnika u konkretnim kliničkim situacijama, na primer). Specifične kvalitativne metode su, na primer,

etnografija, fenomenologija, studija slučaja, istoriografija i tako dalje (videti: Guyatt et al., 2008c, p. 333).

- Simulacije: oponašaju određeni sistem od interesa. U medicini se tako mogu simulirati kompleksna fiziološka stanja i anatomske karakteristike, te se pratiti reakcije na intervencije u sistemu. Pored ustaljene podele na *in vivo* i *in vitro* studije s obzirom na prirodnost/artificijelnost okruženja, simulacije se, s obzirom na virtuelno okruženje, u skorije vreme označavaju kao *in virtuo* studije (Illari & Russo, 2014, p. 15).

Naveli smo, dakle, metode za prikupljanje svedočanstva. Valja naglasiti da, premda nije doslovno reč o metodi za prikupljanje svedočanstva, teorija u smislu utvrđenih naučnih zakona i objašnjenja određenih fenomena takođe može biti *izvor svedočanstva*. Svedočanstvo koje potiče direktno iz biologije, fizike, hemije, anatomije, patofiziologije i tako dalje, ima kako heurističku, tako i značajnu evidencionu ulogu u medicini.

Onda kada kažemo da je korpus svedočanstva koji ide u prilog istoj uzročno-posledičnoj hipotezi konstituisan svedočanstvima u vidu podrške dobijenim različitim metodama referiramo na *metodološki pluralizam*. Metodološki pluralizam, dakle, odnosi se na upotrebu različitih metoda kako bi se prikupilo svedočanstvo u prilog određene hipoteze. Iako se u medicinskoj i filozofskoj literaturi vrlo često poistovećuju, za našu analizu je izuzetno važno razlikovati metodološki od *evidencionog pluralizma*. *Evidencioni pluralizam podrazumeva da se više tipova svedočanstva koristi kao podrška određenoj hipotezi*. No tipovi svedočanstva zavise od toga kako ih definišemo – ukoliko tip svedočanstva definišemo jedino na osnovu njegovog izvora onda su metodološki i evidencioni pluralizam ista stanovišta. Ipak, u filozofskoj i medicinskoj literaturi zatičemo ogromnu varijabilnost kada je reč o klasifikaciji svedočanstva na tipove. Na šta mi mislimo kada kažemo evidencioni pluralizam?

Kada je reč o klasifikaciji svedočanstva, Filis Ilari (Phyllis Illari) iznosi značajnu poentu: „Uprkos tome što ne postoji načelna razlika u vrsti obavljenog empirijskog rada, razlika u vrsti stvari o kojoj dobijamo svedočanstvo – objektu svedočanstva – je bitna." (Illari, 2011, p. 145). Dakle, osim s obzirom na metode kojim se do svedočanstva došlo, svedočanstvo možemo posmatrati i s obzirom na njegov *predmet*, to jest s obzirom na to *o čemu* je ono, to jest šta je njegov *objekat*. Na primer – imamo svedočanstvo o nivou šećera u krvi, svedočanstvo o prisustvu/odsustvu određenog mikroorganizma u telu, svedočanstvo o prelomu kosti i tako dalje. Primetimo da svedočanstvo o istom predmetu može biti dobijeno različitim metodama. No u najširem, epistemološkom smislu, svedočanstvo u medicini s obzirom na njegov predmet (objekat) možemo podeliti na svedočanstvo o *mehanizmima* i svedočanstvo o *razlici*. Kada kažemo da se dve vrste svedočanstva *tipski* razlikuju, mi zapravo referiramo na razliku u predmetu svedočanstva. Ova podela svedočanstva će biti ključna za nas, ali je *veoma važno naglasiti da je ona u kontekstu naše analize epistemološka, ne i ontološka*. Dakle, iako Illari rekavši da je razlika u „vrsti stvari o kojoj dobijamo svedočanstvo" potencijalno upućuje na *ontološku razliku* u predmetu svedočanstva, mi svedočanstvo o mehanizmima i svedočanstvo o razlici razlikujemo s obzirom na njihov *epistemološki predmet* – mehanizam ili opaženu razliku koju X stvara u Y.

Šta bi bio predmet svedočanstva o razlici? U najširem smislu svedočanstvo o razlici je svaka opservacija o tome da li pretpostavljeni uzrok stvara razliku u efektu, odnosno da li efekat varira u

odnosu na pretpostavljeni uzrok (Illari, 2011, p. 144). Tako su podaci koji ukazuju na korelaciju između pretpostavljenog uzroka i posledice zapravo vid svedočanstva o razlici. S obzirom da je predmet ovog svedočanstva varijacija između uzroka i posledice, ono nam ne govori o detaljima mehanističkog odnosa između njih – mi samo na osnovu određenih podataka pod određenim uslovima opažamo da X stvara razliku u Y, ne i kako, to jest posredstvom kog mehanizma, X stvara razliku u Y. Izvori ovog tipa svedočanstva su i eksperimentalne i opservacione studije; posmatranje rezultata nekoliko slučajeva jednostavnih ili eksperimentalnih manipulacija, ili ponovljenih jednostavnih ili eksperimentalnih manipulacija; u nekim slučajevima ovo svedočanstvo dobijamo posmatranjem fizičkih ili virtuelnih simulacija sistema (Illari, 2011, p. 144). Moramo reći i da su opservacije da pretpostavljeni uzrok ne stvara razliku u efektu, to jest da nema varijacije efekta u odnosu na pretpostavljeni uzrok, takođe svedočanstvo o razlici – striktno govoreći: *svedočanstvo o odsustvu razlike* takođe je svedočanstvo o razlici – sama razlika je njegov epistemološki predmet. U medicinskoj literaturi neretko se koriste termini „epidemiološko svedočanstvo", „statističko svedočanstvo" ili „kliničko svedočanstvo" kako bi se označilo ovako shvaćeno svedočanstvo o razlici. U nešto širem značenju, ovo svedočanstvo se (češće u okviru filozofije) pominje i kao „svedočanstvo o korelaciji" i „probabilističko svedočanstvo"[28].

Šta je svedočanstvo o mehanizmima? Reč je o svedočanstvu o „postojanju ili svojstvima mehanizma u domenu istraživanja" (Illari, 2011, p. 143; Pérez-González, 2024, p. 97). Postoje mnogobrojne definicije mehanizama (o čemu će biti više reči u šestom poglavlju), a jedna od njih je da se mehanizam određenog fenomena sastoji od *entiteta i aktivnosti organizovanih na takav način da su odgovorni za fenomen* (Illari & Williamson, 2012, p. 120), no naša analiza se u ovom delu rada može primeniti na bilo koju definiciju mehanizma[29]. Najjednostavnije rečeno, fenomen da X uzrokuje Y je objašnjen mehanistički onda kada je razložen na delove (entitete) i kada imamo znanje o tome kako su ovi delovi organizovani i kako funkcionišu. Svedočanstvo o mehanizmu sinteze proteina tako podrazumeva entitete kao što su DNK, RNK različitih vrsta, ribozomi i tako dalje, i njihove aktivnosti kao što su transkripcija ili regulacija (Illari, 2011, p. 145). Uzmimo da je fenomen delovanje određenog leka. Pojednostavljeno, lek i receptori su delovi, entiteti mehanizma, a aktivnosti su njihove interakcije, vezivanje (eng. *binding*) i otpuštanje (eng. *triggering*). Svedočanstvo o mehanizmima u najširem smislu čine svi oni podaci koji nam pomažu da identifikujemo i bolje razumemo delove mehanizma, ali i njihove aktivnosti i organizaciju. Kog mehanizma? Mehanizma kojim X stvara razliku u Y. Svedočanstvo o mehanizmima može biti dobijeno na različite načine, na primer – direktnom manipulacijom (*in vitro* eksperimenti), direktnom opservacijom (autopsija, na primer), dobro potvrđenim teorijama, analogijama (kod životinja postoji mehanizam identičan ljudskom, na primer), kompjuterskim simulacijama i tako dalje. No, kao što ćemo videti, pod određenim uslovima svedočanstvo o mehanizmima može biti dobijeno i odgovarajuće analiziranim i dizajniranim kliničkim studijama. Kako možemo klasifikovati svedočanstvo o mehanizmima?

[28] U najširem smislu korelacija je probabilistička zavisnost između varijabli, što čini jasnim zašto se ovo svedočanstvo označava i kao probabilističko.

[29] Takođe, s obzirom da mehanizmi mogu biti opisani na više nivoa (kao delovi većeg mehanizma, na molekularnom ili subatomskom nivou) – deskriptivni nivo je za sada irelevantan za našu analizu.

Svedočanstvo o mehanizmima možemo podeliti na[30]:

- Svedočanstvo o detaljnom specifičnom mehanizmu koji povezuje pretpostavljeni uzrok i posledicu. Imamo znanje o entitetima, njihovoj organizaciji i aktivnostima (detaljno znanje o onome šta se nalazi *unutar crne kutije*[31], to jest o mehanizmu kojim X stvara razliku u Y);

- Manje detaljno svedočanstvo o mehanizmu kojim X stvara razliku Y – znamo neke detalje mehanizma ali nemamo kompletno znanje o mehanizmu. Na primer, znamo entitete mehanizma ali ne znamo njihovu organizaciju i aktivnosti.

- Svedočanstvo o postuliranom mehanizmu bazirano na analognim poznatim mehanizmima koji povezuje pretpostavljen uzrok i posledicu – u ovom slučaju nemamo direktno svedočanstvo o entitetima, njihovoj organizaciji i aktivnostima – to jest mehanizmu kojim X stvara razliku u Y, ali imamo poznat mehanizam kojim X2 stvara razliku u Y2, pritom su X2 i Y2 identični sa X i Y (tako smo u slučaju botulizma imali već poznate bolesti čija je geneza mehanistički posmatrano identična; mehanizam kojim je uzrok X u slučaju ovih već poznatih bolesti proizvodio simptome Y tako predstavlja svedočanstvo u vidu analognog mehanizma da i između botulizma i simptoma postoji identičan mehanizam). Izvor ovog svedočanstva su, dakle, detaljni ili manje detaljni identični mehanizmi kod ljudske vrste ili neljudskih vrsta. Ovaj vid svedočanstva veoma je važan za ekstrapolaciju (videti četvrto poglavlje).

- Svedočanstvo o odsustvu mehanizma, to jest svedočanstvo da nema mehanizma koji povezuje pretpostavljeni uzrok i posledicu. Izvor ovog svedočanstva su pre svega dobro utvrđeni naučni zakoni, ali i detaljno istraženi mehanizmi u određenom domenu.

Pa, ipak, primetimo sledeću stvar – naime, nameće se pitanje može li svedočanstvo o razlici da ujedno bude i svedočanstvo o mehanizmima, konkretno o postojanju mehanizma? Da, svedočanstvo o razlici moglo bi ujedno biti svedočanstvo o postojanju mehanizma kao crne kutije – mehanizma o čijim entitetima, aktivnostima i organizaciji ništa ne znamo, ali *samo onda kada su neuzročna objašnjenja ove razlike (podataka u vidu asocijacija i korelacija) eliminisana*. No mi ćemo videti da nam je upravo za eliminaciju ovih alternativnih neuzročnih objašnjenja često potrebno *ono što je unutar crne kutije* – ne nužno kompletno znanje o mehanizmu već svedočanstvo o njegovoj plauzibilnosti. Drugim rečima, ukoliko imamo dovoljno dobro svedočanstvo o odsustvu mehanizma kojim X stvara razliku u Y, svedočanstvo o razlici može biti podrška alternativnim, neuzročnim objašnjenjima ove razlike.

Navedeni način na koji mi koncipiramo svedočanstvo o razlici i svedočanstvo o mehanizmima u velikoj meri je identičan koncepciji koju pružaju lekari Aleksandar Fiorentino

[30] Predložena klasifikacija je sinteza klasifikacija koje nude Brendan Klark (Brendan Clarke) i saradnici (Clarke et al., 2013a) i Ilarijeva (Illari, 2011, p. 151), pritom je na nekim mestima značajno izmenjena i prilagođena analizi.

[31] Unutrašnjost crne kutije referira na sve međukorake na uzročnom putu od uzroka do posledice, to jest na znanje o entitetima uzročno-posledičnog mehanizma, njihovim aktivnostima i organizaciji. Sam termin „crna kutija" u medicini označava da je mehanizam koji je u osnovi uzročno-posledične veze nepoznat.

(Alexander R. Fiorentino) i Olaf Daman (Olaf Dammann). Naime, oni iz epidemiološke perspektive svedočanstvo o razlici preimenuju u svedočanstvo o izloženosti i ishodu (eng. *exposure-outcome evidence*), te za ovaj tip svedočanstva kažu da „svedočanstvo o izloženosti i ishodu (ranije poznato kao svedočanstvo o razlici) pruža asocijacije koje mogu *biti objašnjene* hipotezom o uzročnosti, dok mehanističko svedočanstvo pruža finije (eng. *finer-grained*) asocijacije i znanje o entitetima koji konačno *objašnjavaju* uzročnu hipotezu" (Fiorentino & Dammann, 2015, p. 2). „Konačno objašnjavaju" uzročnu hipotezu, u skladu sa Rajsovom definicijom podrške, tumačimo kao: 1 – direktno podržavaju hipotezu objašnjavajući asocijaciju kao uzročnu; 2 – indirektno podržavaju hipotezu eliminišući alternativna objašnjenja asocijacije. Dakle, mi svedočanstvo o postojanju zavisnosti (asocijacije ili korelacije) između pretpostavljenog uzroka i posledice određujemo kao svedočanstvo o razlici; svedočanstvo koje govori o mehanizmu koji je u osnovi ove zavisnosti i pomaže interpretaciju ove zavisnosti kao uzročne (kao direktna ili indirektna podrška hipotezi da je konkretna zavisnost ujedno i uzročnost) određujemo kao svedočanstvo o mehanizmima. Svedočanstvo o razlici je svedočanstvo *da* se nešto događa, naime, zavisnost (asocijacija ili korelacija) između uzroka i posledice, to jest da nakon instancijacije pretpostavljenog uzroka opažamo razliku u posledici. Svedočanstvo o mehanizmima je svedočanstvo *zašto i kako* se nešto događa, to jest kako pretpostavljeni uzrok stvara razliku u posledici. Ponovimo da svedočanstvo o istom epistemološkom predmetu može biti dobijeno različitim metodama za prikupljanje, to jest da i eksperimentalne metode pod određenim uslovima mogu biti izvor svedočanstva o mehanizmima, kao i da svedočanstvo o razlici može biti dobijeno metodama koje se tipično navode kao izvor svedočanstva o mehanizmima – na primer *in vitro* eksperimentom. Osim toga, premda to u većini slučajeva jeste slučaj, svedočanstvo o mehanizmima ne treba uvek posmatrati kao kvalitativno, usmereno na pojedinačne slučajeve i mikro nivoe, a svedočanstvo o razlici kao kvantitativno, usmereno na populacije i makro nivoe (Illari, 2011, p. 143; Marchionni & Reijula, 2018, p. 61).

Vratimo se na dve opšte tradicije u medicini koje smo spominjali: u okviru medicinskog empirizma za znanje o uzročnosti dovoljno je svedočanstvo o razlici – svedočanstvo u vidu podataka o opaženim zavisnostima (pod određenim uslovima) dovoljno je za znanje o uzročnosti; u okviru medicinskog racionalizma potrebna su oba tipa svedočanstva, drugim rečima zahteva se da je pored ovih zavisnosti *nužno* i svedočanstvo o mehanizmima kako bi one mogle biti uzročno interpretirane. Razjasnili smo, dakle, šta znači da se medicinski empirizam i racionalizam razlikuju s obzirom na *tip svedočanstva* na osnovu kog se medicinska praksa u okviru njih zasniva.

1.2.1.2. Vrste rasuđivanja u medicini

Imajući u vidu tipove svedočanstva s obzirom na njihov epistemološki predmet, možemo razlikovati sledeće vrste rasuđivanja u medicini. *Mehanističko rasuđivanje* (u MZD se spominje i kao patofiziološko rasuđivanje) je donošenje zaključaka o kliničkom efektu medicinske intervencije na osnovu mehanizma koji leži u njenoj osnovi (Howick et al., 2013b, p. 279). Mehanističko rasuđivanje je, dakle, proces formiranja znanja o uzročno-posledičnoj vezi na temelju svedočanstva o mehanizmima – znanja o entitetima, organizaciji i aktivnostima entiteta kojima X uzrokuje Y. Sa druge strane, *probabilističko, korelaciono rasuđivanje ili rasuđivanje koje se oslanja na ideju crne kutije* (eng. *black box reasoning*) je proces formiranja tvrdnje o uzročno-posledičnoj vezi na temelju svedočanstva o razlici.

Udruženo rasuđivanje (eng. *reinforced reasoning*) je proces formiranja tvrdnje da će medicinska intervencija imati određeni efekat na temelju svedočanstva o razlici i svedočanstva o mehanizmima (Auker-Howlett & Wilde, 2019, p. 461). Udruženo rasuđivanje podrazumeva evidencioni pluralizam, dok probabilističko i mehaničko rasuđivanje podrazumevaju evidencioni monizam.

Onda kada klinička studija rezultira podacima koji pokazuju *da X stvara razliku u Y* (na primer – medicinski tretman stvara razliku u ishodu od interesa, ili određeni patogen stvara razliku u pojavi bolesti), da li je to dovoljno svedočanstvo za znanje i donošenje odluka u medicini? Medicinski empiristi bi odgovorili da jeste, a njihovo rasuđivanje se oslanja na ideju crne kutije – ono što učestalo opažamo u kontrolisanim eksperimentalnim uslovima učestalo ćemo opažati i van njih, te je nevažan mehanizam u osnovi ove učestale veze među fenomenima. Sa druge strane, medicinski racionalisti bi insistirali na teorijskoj interpretaciji ove zavisnosti, te mehanizmu koji leži u njenoj osnovi i udruženom rasuđivanju. Da li nam je za donošenje odluka u medicini dovoljno samo svedočanstvo o razlici ili je važno i svedočanstvo o mehanizmima? Može li se reći da je jedno superiornije od drugog ili je neophodna njihova sinteza?

O tenziji između rasuđivanja koje se oslanja na ideju crne kutije i insistiranja na svedočanstvu o mehanizmima, te o nastavku debate koja svoje korene ima u debati između opservacione medicine i Bernarovog pristupa, svedoči sledeći citat:

> [Bernarove] ozbiljne sumnje protiv bilo kakvog statističkog rasuđivanja koje se oslanja na ideju crne kutije su još uvek žive i zdrave: one se pokreću svaki put kada postoji epidemiološka ili klinička kontroverza (prisetite se koliko ste puta čuli: „to je samo asocijacija, a ne uzročnost“). Ove sumnje su još uvek u korenu osećaja superiornosti laboratorijskih naučnika koji tvrde da oni daju konačna mehanistička objašnjenja i povlače tepih „objektivnosti“ na svoju stranu. Zauzvrat, ovaj stav je možda bio izvor „empirijske“ reakcije kliničara koji manje-više navode da su „dogmatska objašnjenja“ u medicini (bilo da dolaze od zvezda na nebu ili iz molekularne imunologije) toliko često bila pogrešna u prošlosti da je sigurnije osloniti se na empirijsku proveru kod pacijenata. (Vandenbroucke, 1998, p. S15)

U okrilju medicinskog empirizma teorija se ostavlja po strani, te je nevažno je da li govorimo o položaju zvezda na nebu ili molekularnoj imunologiji – sve dok statistička analiza ukazuje da nešto funkcioniše, nevažno je kako funkcioniše, to jest kakvom se teorijom to funkcionisanje može objasniti. Vandenbruk primećuje da, dok je u devetnaestom veku opservaciona medicina bila reakcija na teorije sumnjivog naučnog statusa, danas aktuelna paradigma – MZD – stavlja u kraj naučno pouzdane teorije, te postavlja pitanje na osnovu kog se implicitno nazire i odgovor: „[...] ali ne možete legitimno da uporedite molekularnu imunologiju sa teorijama o uticaju zvezda na ljudski temperament, ili možete?“ (Vandenbroucke, 1996, p. 1335). Ravnopravnost imunologije i astrologije, te ostajanje na nivou statističkih zavisnosti u okvirima medicinskog empirizma ima značajne implikacije za vraćanje uzročnosti koja prevazilazi naturalistički okvir u okrilje medicine. Kao što ćemo videti, svojevrsna ironija je što određeni autori tvrde da medicinski empirizam čiji je primani cilj da raskrsti sa pseudonaukom zapravo dopušta infiltraciju krajnje sumnjivih naučnih teorija u medicinu, a može se reći i njihovo presvlačenje u ruho nauke – travestiju iza paravana crne kutije.

Jaz između mehaničkog rasuđivanja i rasuđivanja koje se oslanja na ideju crne kutije povremeno se produbljuje tako što se ne insistira na udruženom rasuđivanju već svaka od strana

zauzima ekstreman stav. Tako, odgovarajući na članak u kom Majkl Ficpatrik (Michael Fitzpatrick) ukazuje na Kokran sistematski pregled o povezanosti MMR vakcine i inflamatorne bolesti creva i autizma (Fitzpatrick, 2005, p. 1148), Ričard Gaj Fidijan-Grin (Richard Guy Fiddian-Green), profesor opšte hirurgije na Univerzitetu u Masačusetsu (eng. *University of Massachusetts*), ukazujući na ograničenja rasuđivanja koje se oslanja na ideju crne kutije piše: „Na kraju krajeva, nije li patofiziološka logika daleko tačniji i verovatno bolji oblik dokaza[32] rizika od štete nego rezultati bilo koje RKS ili čak meta-analize?" (Fiddian-Green, 2005). Na to, Dejvid Pitčez (David Pitches) odgovara ukazujući na epistemološku (sve)moć RKS da pruže znanje o uzročnosti (Pitches, 2005). Ova diskusija svedoči o dva suprotstavljena stava koja se zasnivanju na dva različita, evidenciono izolovana rasuđivanja; u prvom slučaju se tvrdi da je uzročnost dovoljno utvrditi samo na osnovu svedočanstva o mehanizmu; u drugom se tvrdi da je svedočanstvo o razlici koje je dobijeno RKS samo po sebi dovoljno da se utvrde uzročne veze. Pa, ipak, dok je rasuđivanje profesora Fidijan-Grina danas nešto ređe s obzirom na, kako ćemo videti, istorijski empirijski evidentnu pogrešivost izolovanog mehanističkog rasuđivanja, rasuđivanje koje se oslanja na ideju crne kutije nije retkost. No rasuđivanje koje se oslanja na ideju crne kutije često nije posledica epistemološke ograničenosti nedostatkom svedočanstva o mehanizmima, koliko, kao što ćemo videti, precenjivanja epistemološke moći eksperimenta i previđanja uloge koju svedočanstvo o mehanizmima ima za interpretaciju podataka dobijenih eksperimentom.

Očekivano, medicinski empirizam i racionalizam se, posredstvom razlike s obzirom na prirodu svedočanstva na osnovu koje se donose medicinske odluke i vrste rasuđivanja koja im je svojstvena, odražavaju i na svakodnevnu medicinsku praksu; to dobro ilustruju lekari Vilijam Lanijer (William L. Lanier) i Vinsent Radžkumar (S. Vincent Rajkumar) kada empirizam karakterišu kao striktno, rigidno oslanjanje na svedočanstvo dobijeno kliničkim studijama, a racionalizam kao kliničko rasuđivanje i kritičku primenu svedočanstva na pojedinačne pacijente pozivanjem na znanje iz fundamentalnih nauka (Lanier & Rajkumar, 2013). Ipak, u kojoj meri trenutno aktuelna medicinska paradigma – MZD – zaista dopušta lekaru da u svakodnevnoj kliničkoj situaciji premosti jaz između rasuđivanja koje se oslanja na ideju crne kutije i mehanističkog rasuđivanja, te rasuđuje udruženo? Kada Saket, jedan od utemeljivača MZD, kaže da „filozofsko poreklo [MZD] seže do sredine 19. veka u Parizu" (Sackett, 1997, p. 3), nije najjasnije da li referira na Pjera Šarla Aleksandra Luja i opservacionu medicinu blisku medicinskom empirizmu i rasuđivanju koje se oslanja na ideju crne kutije ili Kloda Bernara čiji je pristup blizak medicinskom racionalizmu i udruženom rasuđivanju. Varen Njutn (Warren Newton) opisuje MZD kao „kontrarevoluciju tradicionalnog empirizma, ogrnutu modernim ruhom statistike i višestrukih analiza" (Newton, 2001 citirano u Bluhm & Borgerson, 2011, p. 205), dok Majkl Keli (Michael P. Kelly) primećuje da u MZD *dominira empiristička retorika* (Kelly, 2018, p. 1158) koju karakteriše pozivanje isključivo na *činjeničke, opservabilne, empirijski izvedene podatke* (Kelly, 2018, p. 1162). U kojoj meri su ovakve karakterizacije MZD opravdane?

Naš zadatak u narednom poglavlju će biti da odredimo u kojoj se meri dve medicinske paradigme koje su primarni predmet našeg rada – MZD i NM – razlikuju s obzirom na tip svedočanstva na kom temelje medicinsko znanje, što će ujedno pružiti i odgovor kojoj medicinskoj tradiciji i tipu rasuđivanja više odgovaraju. Analizirajući metodologiju MZD i prirodu svedočanstva

[32] Fidijan-Grin eksplicitno koristi termin „proof", ne „evidence", te ga stoga na ovom mestu prevodimo kao „dokaz".

na kom se ova paradigma zasniva preispitaćemo kritiku određenih autora – kako lekara tako i statističara i filozofa – da MZD zanemaruje specifičan tip svedočanstva. Ovo će ujedno biti i temelj povlačenja distinkcije između MZD i NM. Sa druge strane, analiziraćemo i alternativnu medicinsku paradigmu – NM – koja se određuje upravo na temelju ove kritike. No to je samo početna stanica na putu do našeg krajnjeg cilja. Naime, nakon toga, naš sledeći cilj je analiza pouzdanosti zaključaka o uzročnosti donesenih na osnovu svedočanstva i metodologija karakterističnih za ove dve paradigme. Dalje ispitujemo kakve to implikacije ima za konkretnu medicinsku praksu. Konačno, imajući u vidu razmatranja iz svih prethodnih delova rada, naša analiza biće usmerena na pitanje pojma i metafizičke prirode uzročnosti.

2. DISTINKCIJA IZMEĐU MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA I NAUČNE MEDICINE

2.1. Koncepcija svedočanstva i metodologija medicine zasnovane na dokazima

Kako u ovom poglavlju predstavljamo dve medicinske paradigme – MZD i NM – mi ćemo to primarno učiniti s obzirom na način na koji je svedočanstvo koncipirano u njihovim okvirima, s obzirom na prirodu svedočanstva, kao i pitanje kakvom metodologijom se na osnovu tog svedočanstva donose zaključci o uzročnosti (a sledstveno tome i praktične medicinske odluke). Da bismo bolje razumeli samu metodologiju MZD i prirodu svedočanstva u okviru ove paradigme, krenućemo od pitanja sa kakvom tradicijom MZD raskida jer smatramo da se njeni osnovni principi mogu bolje razumeti upravo u svetlu tradicije koja joj prethodi[33].

2.1.1. Medicina zasnovana na dokazima – paradigma klasifikovanja i sintetizovanja svedočanstva

Termin „medicina zasnovana na dokazima" prvi put se pojavljuje u aprilu 1991. godine u istoimenom Gajatovom članku. Ovaj članak (Guyatt, 1991), koji je u celini napisan na jednoj strani, počinje kliničkim scenarijom – sedamdesetogodišnji pacijent posećuje internistu žaleći se na umor, a zbog njegovog nivoa hemoglobina internista pretpostavlja da je reč o anemiji usled nedostatka gvožđa. Postavljajući pitanje koji su dalji dijagnostički koraci, Gajat pre svega ukazuje na tadašnju uobičajenu medicinsku praksu koja se ogledala u laboratorijskim analizama nivoa feritina i saturacije transferina – u slučaju da analize pokazuju vrednosti ispod optimalnog nivoa, pretpostavljena dijagnoza može biti potvrđena; ukoliko vrednosti nisu ispod optimalnog nivoa, lekar traži alternativnu dijagnozu. No, ukoliko su pomenute vrednosti u konfliktu (jedna je ispod, a druga je u okviru optimalnog nivoa), lekar bi se služio intuicijom, savetovao sa starijim kolegama ili hematologom o tome kako interpretirati rezultate, ili odgovor tražio u udžbeniku. Ovakvoj praksi, nazivajući je *putem prošlosti*, Gajat suprotstavlja praksu koju naziva *put budućnosti*, a koja se ogleda u lekarevom posezanju za kompjuterom koji je povezan sa Onlajn sistemom za analizu i pronalaženje medicinske literature[34] (eng. *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – MEDLINE*),

[33] Mi možemo svaku paradigmu – specifičnu naučnu teoriju ili pravac u umetnosti, na primer – posmatrati van istorijskog konteksta i razumevati je s obzirom na ono što nam ona takoreći „govori sama po sebi". Možemo čitati *Don Kihota* a da pritom nemamo nikakvo znanje o tradiciji viteških romana ili nastojati da razumemo dadaizam a da pritom nemamo nikakvo pozadinsko znanje o tradicionalnoj umetnosti i tradicionalnim estetskim vrednostima. Ipak, mi smatramo da istorija određenog fenomena ima izvestan značaj za potpuno razumevanje tog fenomena. *Historia docet*. Kao što ćemo i videti, da bismo razumeli šta tvrde (i zašto to tvrde) zastupnici NM, mi moramo veoma dobro poznavati MZD; ali i da bismo shvatili zašto je MZD takva kakva jeste poželjno je videti kakva je to tradicija na koju je ona reakcija – sa kojom ona nastoji da raskine.

[34] Onlajn sistem za analizu i pronalaženje medicinske literature „MEDLINE" je komponenta „PubMed" baze podataka pod okriljem Nacionalnog centra za biotehnološke informacije (eng. *National Center for Biotechnology Information – NCBI*) koji pripada *Nacionalnoj medicinskoj biblioteci* (eng. *National Library of Medicine – NLM*). Za kratak istorijski pregled nastanka i razvoja ovog sistema videti: National Library of Medicine, 2024.

pretrazi literature na osnovu ključnih reči i pronalaženju relevantnog članka (Gajat citira svoj koautorski članak) iz kog lekar saznaje da, shodno najnovijim istraživanjima u medicini, analiza saturacije transferina nije relevantna u kliničkoj situaciji u kojoj se nalazi, kao i druge relevantne informacije na osnovu kojih donosi dalje odluke. Dok se dotadašnja praksa oslanjala na autoritet, „[m]edicina zasnovana na dokazima koristi dodatne strategije, uključujući brzo praćenje publikacija studija koje su direktno relevantne za klinički problem, kritičku procenu ovih studija i primenu rezultata najboljih studija na klinički problem“ (Guyatt, 1991, p. A16). Sadržaj ovog članka čini očiglednim raskid sa praksom u okviru koje se lekari oslanjaju na znanje koje ne prati najnovije zvanične podatke iz sveta medicine. Takozvani put budućnosti, dakle, od lekara zahteva sposobnost pretraživanja, kritičke procene, kao i sposobnost odgovarajućeg *sintetizovanja dostupnog relevantnog svedočanstva*. O kakvom svedočanstvu je reč? To saznajemo naredne godine kada Gajat i grupa saradnika objavljuju članak sa istim nazivom – „Medicina zasnovana na dokazima“ – na osnovu kog nam postaje jasnije sa kakvom tradicijom MZD raskida, ali i kakvom svedočanstvu pripisuje važnost: „Medicina zasnovana na dokazima umanjuje značaj intuicije, nesistematičnog kliničkog iskustva i patofizioloških principa kao dovoljnih osnova za kliničko donošenje odluka i naglašava ispitivanje svedočanstva iz kliničkog istraživanja.“ (Guyatt et al., 1992, p. 2420). Kao takvo, kliničko istraživanje podrazumeva svako istraživanje usmereno na sticanje znanja o ljudskim bolestima, prevenciji i lečenju – kako istraživanja etiopatogeneze tako i kliničke studije[35]. Shodno Gajatu i saradnicima – a imajući u vidu tadašnju medicinsku praksu – tradicija, intuicija, tacitno, udžbeničko i patofiziološko znanje, kao i iskustva i preporuke stručnjaka, *nisu dovoljni* za donošenje odluka u medicini. No to što oni nisu dovoljni ne znači da bivaju potpuno zanemareni (videti: Guyatt et al., 1992, p. 2413), već se, kao što vidimo iz prethodnog navoda, značajan fokus stavlja i na svedočanstvo koje je dobijeno kliničkim istraživanjem.

Naravno da je svedočanstva dobijenog kliničkim istraživanjima bilo i pre MZD, ali ono nije bilo svima dostupno, sintetizovano i sažeto u lako interpretabilne i upotrebljive informacije. Pored kliničke prakse koja se zasniva na razumevanju osnovnih mehanizama bolesti i patofiziološkim principima kao dovoljnim osnovama za donošenje odluka, oslanjanja na tradiciju i „zdravorazumsko“ razmišljanje, kao i pozivanja na stručnost, kliničko iskustvo i autoritet, Gajat i saradnici, osnivači MZD, kao jedno od obeležja paradigme koja prethodi MZD navode upravo *nesistematičnost kliničkih opservacija* (Guyatt et al., 1992, p. 2421). Kao osnovna očigledna praktična implikacija takve paradigme može se odrediti *ogromna varijabilnost u okviru medicinske prakse* o kojoj postoje brojna svedočenja. Iako uspostavljanje MZD kao zvanične paradigme početkom devedesetih godina prošlog veka ima složenu filozofsku, sociološku, istorijsku i naučnu pozadinu, mnogi upravo ovu varijabilnost navode kao jedan od primarnih razloga da se medicina promeni i da se te promene ozvaniče u okviru MZD (Cohen & Hersh, 2004, p. 197). To konkretno znači da je pre MZD bio uobičajen fenomen da pacijenti sa identičnim medicinskim stanjima bivaju lečeni potpuno drugačije, ne samo s obzirom na različita geografska područja već i različite lekare u okviru istih institucija. O tome imamo brojna svedočanstva koja datiraju pre 1990. godine. Istraživanje iz 1973. čiji su predmet varijacije u kliničkoj praksi na manjem geografskom području, konkretno američkoj državi Vermont, dolazi do zaključka da postoje velike varijacije (Wennberg & Gittelsohn, 1973, p.

[35] Kada kažemo „kliničke studije“ referiramo na istraživanja u kojima se „jednom ili više ljudskih subjekata prospektivno dodeljuje jedna ili više intervencija (koje mogu uključivati placebo ili drugu kontrolu) kako bi se procenili efekti tih intervencija na biomedicinske ili bihejvioralne zdravstvene ishode“ (National Institutes of Health, 2024).

1107). Studija iz 1986. koja obuhvata 13 velikih američkih područja rezultirala je opaženim varijacijama većim od 300% za više od polovine medicinskih procedura (Chassin et al., 1986 u Bhargava & Jaescke, 2001, p. 106), dok postoji i podatak da je prema studijama sprovedenim osamdesetih godina prošlog veka stopa varijacije u izvođenju operacije katarakte bila čak 2.000% (Mayer, 2010, p. 9). Istih godina Edi, postavljajući pitanje „zašto se lekari toliko razlikuju u načinu na koji praktikuju medicinu", kao faktore velike varijabilnosti identifikuje „[n]eizvesnost, pristrasnosti, greške i razlike u mišljenjima, motivima i vrednostima [koje] slabe svaku kariku u lancu koja povezuje stvarno stanje pacijenta sa izborom dijagnostičkog testa ili lečenja" (Eddy, 1984, p. 75). Iako s pravom ukazuje da su, imajući u vidu razlike među vrednostima samih pacijenata i razlike u stručnosti lekara, određene varijacije u medicinskoj praksi prikladne (Eddy, 1984, p. 86), on kao izvor varijabilnosti identifikuje i *različita svedočanstva* koja su dostupna lekarima – „Svedočanstvo iz različitih izvora može lako da ide u različitim pravcima, i praktično je nemoguće da bilo ko sredi stvari u svojoj glavi." (Eddy, 1984, p. 81). Ovim zapažanjem on uviđa potrebu za sistematizacijom, klasifikacijom, kao i rangiranjem svedočanstva. Saket i kolege će u članku iz 1996. zvanično potvrditi da je jedan od glavnih razloga za nastanak MZD upravo varijabilnost kliničke prakse u prošlosti, kako po pitanju integracije vrednosti u proces lečenja pacijenata tako i po pitanju medicinskog tretmana (Sackett et al., 1996, p. 72). I Gajat će osvedočiti da su pre MZD kliničari pretežno donosili odluke na osnovu usmene ili pisane tradicije ustanove u okviru koje rade, udžbenika i priručnika, što objašnjava pomenutu varijabilnost (Montori & Guyatt, 2002, p. 521). U svakom slučaju, varijabilnost medicinske prakse posledica je kombinacije varijabilnosti vrednosti pacijenata i lekara, kliničke ekspertize lekara, ali dobrim delom i *različitog svedočanstva* kom su lekari imali pristup, kao i njegovom različitom vrednovanju, tumačenju i uzimanju u obzir prilikom donošenja odluke. Relevantna istraživanja, dakle, nisu bila dovoljno dostupna, ali ni sistematizovana i vrednovana na standardizovan način. Možemo reći da u medicini nisu zvanično postojale *formalne procedure* o čemu svedoči sledeći citat:

> Jednog dana u jesen 1974. zamolili su me da održim govor o tome kako lekari donose odluke. Za primer sam odabrao dijagnostičku mamografiju, jer su Beti Ford [(Betty Ford)] i Hepi Rokfeler [(Happy Rockefeller)] upravo dijagnostikovane rakom dojke. Planirao sam da napišem stablo odlučivanja za koje sam pretpostavio da su njihovi lekari koristili, u potpunosti očekujući da ću pronaći jako svedočanstvo, dobre brojeve i zdravo rasuđivanje koje bih mogao da opišem svojoj publici. Ali na svoje iznenađenje našao sam vrlo malo brojeva, bez formalnog obrazloženja, i očigledne greške u zaključivanju. [...] Tada sam shvatio da donošenje medicinskih odluka nije izgrađeno na temelju svedočanstva ili formalne analize, već je stajalo na klimavim nogama[36]. (Eddy, 2011, p. 55)

Cilj MZD je upravo da takve – formalne – procedure utemelji, učini svedočanstvo sistematičnim i dostupnim i ozvaniči pravila koja bi bila obavezujuća za sve lekare. Stoga ova nova paradigma koju karakteriše sistematičan set pravila predstavlja gotovo revolucionarni otklon u odnosu na medicinsku praksu pre njenog osnivanja:

> Za razliku od tradicionalne paradigme medicinske prakse, MZD pridaje nižu vrednost nesistematskom kliničkom iskustvu i patofiziološkom obrazloženju, naglašava ispitivanje svedočanstva iz kliničkih istraživanja, sugeriše da tumačenje rezultata kliničkog istraživanja zahteva formalni skup pravila, i stavlja nižu vrednost na autoritet od tradicionalne medicinske paradigme. (Guyatt et al., 2008c, p. 6)

[36] Prim. prev. S. J. – reč je o američkom idiomu „standing on Jell-O" koji u bukvalnom prevodu glasi „stajati na želatinu", a koji je na srpski jezik pogodnije prevesti kao „stajati na klimavim nogama".

Opšte uzev, praktikovanje MZD obuhvata sledeće formalne procedure zvanično definisane nedugo nakon zasnivanja MZD:

1. identifikovanje pitanja od kliničkog interesa, čiji odgovor može biti od koristi određenom pacijentu;
2. pretraga informacija kako bi se pronašlo najbolje svedočanstvo kojim će se odgovoriti na pitanje;
3. kritička procena validnosti svedočanstva (blizina istini) i njegove primenljivosti (korisnost u kliničkoj praksi);
4. integrisanje kritičke procene svedočanstva u konkretnoj kliničkoj situaciji (primena na konkretnog pacijenta);
5. procena ispunjenja prethodnih koraka i pronalaženje načina da se proces u budućnosti poboljša (Sackett & Rosenberg, 1995, p. 622).

Kao što vidimo, praktikovanje MZD se ogleda u preciznom definisanju problema, prepoznavanju informacija koje su potrebne za njegovo rešavanje, pronalaženju informacija u okviru odgovarajuće literature i selekciji najboljeg svedočanstva na osnovu procene njegove validnosti[37]. Kako se vrši ovo selektovanje najboljeg dostupnog svedočanstva i kako se procenjuje njegova validnost? Kada je reč o odnosu prema svedočanstvu, treba jasno reći da nije reč o tome da se u okviru MZD uzima u obzir svedočanstvo dok to ranije nije bilo slučaj. Presudna novina koju MZD unosi je dominantno oslanjanje na takozvanu *hijerarhiju svedočanstva* u okviru koje se ono vrednuje (Masic et al., 2008, p. 219; Tebala, 2018, p. 1398), te s obzirom na to vrednovanje biva sintetizovano. Ovaj zvanični orijentir za procenu svedočanstva dobijenog kliničkim istraživanjem, iako je vremenom modifikovan na različite načine, zasniva se na *pretpostavci o superiornosti jednog izvora svedočanstva nad drugim*. Kao takva, hijerarhija svedočanstva je stub medicinske prakse, bilo da lekari samostalno tragaju i procenjuju svedočanstvo ili se oslanjaju na smernice[38] (u okviru kojih se preporuke dobrim delom donose na osnovu sintetizovanog svedočanstva koje se primarno vrednuje na osnovu statusa njegovog izvora u hijerarhiji). Kao što ćemo uskoro videti, u širem kontekstu način na koji se u ovoj hijerarhiji rangiraju metode kojim dolazimo do svedočanstva, ili metode kojima se svedočanstvo sumira, može se posmatrati i s obzirom na epistemološki potencijal da se na osnovu tog svedočanstva dođe do zaključaka o uzročno-posledičnim vezama. Sada ćemo usmeriti pažnju upravo na hijerarhiju svedočanstva.

2.1.1.1. Hijerarhija svedočanstva

Hijerarhija svedočanstva je „sistem klasifikacije i organizovanja tipova svedočanstva, tipično za pitanja tretmana i prevencije. Kliničari treba da traže svedočanstvo sa najviše pozicije u hijerarhiji“

[37] Treba naglasiti da se ove formalne procedure (ili koraci) razlikuju u okviru različitih udžbenika, ali da suština ostaje ista – s izuzetkom da je u nekim slučajevima jedan korak razložen na dva. Na primer, kod Majera drugi korak iz klasifikacije koju smo upravo naveli prikazan je kao dva zasebna koraka – jedan se odnosi na pronalaženje literature a drugi na lociranje konkretne studije koja bi mogla biti relevantna za konkretni klinički problem (Mayer, 2010, p. 15); kod Gajata i kolega (Guyatt et al., 2008c, p. 3) prvi korak podeljen je na dva – identifikovanje problema, kao zaseban korak, i formulisanje pitanja od kliničkog interesa na osnovu identifikovanog problema, kao drugi korak.

[38] Reč je o sistematskim uputstvima koja „pomažu lekarima i pacijentima u donošenju odluka o zdravstvenoj zaštiti u specifičnim kliničkim okolnostima“ (Mohsen et al., 2015, p. 160).

(Guyatt et al., 2008c, p. 319). Ova hijerarhija je praktično sredstvo za rangiranje rezultata istraživanja i kao takva je u središtu metodologije MZD. Jednostavno, svedočanstvo visoko rangirano u hijerarhiji pouzdanija je osnova za donošenje kliničke odluke od svedočanstva na nižem hijerarhijskom nivou.

Konsenzus je da je prva zvanična hijerarhija svedočanstva objavljena 1979. godine (The periodic health examination, 1979), a filozof Kristofer Blunt (Christopher J. Blunt) navodi listu od preko 100 varijabilnih hijerarhija svedočanstva koje su se pojavile od tada do 2020. godine (Blunt, 2022). Ipak, iako ne u okviru zvanične hijerarhije, već ranih sedamdesetih godina prošlog veka, u knjizi *Efektivnost i eficijentnost: nasumične refleksije o zdravstvenim uslugama*, Kokran anticipira hijerarhiju svedočanstva[39] kada kliničkom mišljenju (eng. *clinical opinion*), kao najstarijem obliku svedočanstva, pripisuje visok nivo nepouzdanosti zbog nemogućnosti precizne kvantifikacije i visoke pristrasnosti, ističući da nam nešto pouzdanije znanje garantuje metod koji podrazumeva poređenje među grupama, dok najpouzdanije znanje pruža eksperimentalni metod i randomizacija (videti: Cochrane, 1972, pp. 20-22). Obratimo sada pažnju na prvu zvaničnu hijerarhiju svedočanstva iz 1979. u kojoj se ističe:

> Efikasnost intervencije je ocenjena prema kvalitetu dobijenog svedočanstva, na sledeći način:
>
> I: Svedočanstvo dobijeno iz najmanje jedne pravilno randomizovane kontrolisane studije.
>
> II-1: Svedočanstvo dobijeno iz dobro osmišljenih kohortnih ili analitičkih studija slučaj-kontrola (eng. *case-control analytic studies*), poželjno iz više od jednog centra ili istraživačke grupe.
>
> II-2: Svedočanstvo dobijeno poređenjem vremena ili mesta sa ili bez intervencije. Dramatični rezultati u nekontrolisanim eksperimentima (kao što su rezultati uvođenja penicilina 1940-ih) takođe se mogu smatrati ovom vrstom svedočanstva.
>
> III: Mišljenja uglednih autoriteta, [mišljenja] zasnovana na kliničkom iskustvu, deskriptivnim studijama ili izveštajima stručnih komisija. (The periodic health examination, 1979, p. 1195)

Očigledno je da RKS zauzimaju najvišu poziciju, te za njima slede različiti dizajni opservacionih studija, dok su autoritet i iskustvo, kao i deskriptivne studije (poput serija slučajeva) na dnu hijerarhije. Primetimo da u ovoj hijerarhiji nema meta-analiza i sistematskih pregleda, kao ni takozvanih *fizioloških studija* kao izvora svedočanstva kom je u kasnijim hijerarhijama dodeljeno mesto na dnu, kao u sledećoj hijerarhiji:

- Uzorak veličine jedan (eng. *N-of-1 randomized trial*)
- Sistematski pregledi randomizovanih studija
- Jedna randomizovana studija
- Sistematski pregled opservacionih studija koje se bave ishodima važnim za pacijenta
- Jedna opservaciona studija koja se bavi ishodima važnim za pacijenta
- Fiziološke studije (studije krvnog pritiska, minutnog volumena srca, kapaciteta vežbanja, gustine kostiju i tako dalje)
- Nesistematične kliničke opservacije (Guyatt et al., 2008c, p. 7)

[39] Pomenućemo i da pre Kokrana, 1963. godine, Kempbel i Džulijan Stenli (Julian C. Stanley) ispitujući validnost 16 eksperimentalnih dizajna s obzirom na 12 uobičajenih pristrasnosti daju prednost eksperimentalnom nad kvazi-eksperimentalnim dizajnom (Campbell & Stanley, 1963, p. 56), što takođe može biti interpretirano kao svojevrsna anticipacija hijerarhije svedočanstva.

Početne hijerarhije svedočanstva koje su predložene u okviru MZD bile su fokusirane na dizajn kliničkih studija i bile su relativno jednostavne. Ipak, ova jednostavnost sa sobom je nosila i svojevrsnu restriktivnost – onima koji bi se oslanjali na hijerarhije svedočanstva nije preostajalo mnogo prostora za interpretaciju kvaliteta svedočanstva. Primera radi, bez obzira na pojedinosti kao što su veličina uzorka i kvalitet dizajna studije, RKS je u okviru ovakvih hijerarhija uvek superiornija od opservacionih studija. Uskoro su se pojavile kritike koje ukazuju da u nekim slučajevima RKS mogu pružati manje kvalitetno svedočanstvo od opservacionih studija, te da ih ne treba dogmatski poistovećivati sa visokokvalitetnim svedočanstvom. Drugim rečima, vremenom dolazi do potrebe da odluke ne diktira samo metod prikupljanja i sumiranja svedočanstva već i kvalitet tog metoda u konkretnom slučaju. Za razliku od mnogih prethodnih hijerarhija svedočanstava, počevši od 2004. godine, u sistematskom okviru za procenu kvaliteta svedočanstva i davanje preporuka kliničke prakse koji nosi naziv „Sistem rangiranja za preporuke, procenu, razvoj i vrednovanje" (eng. *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations – GRADE*)[40] svedočanstvo je vrednovano *i s obzirom na kvalitet* (na primer imajući u vidu veličinu uzroka i pristrasnosti), a ne samo metod prikupljanja ili sumiranja (videti: Guyatt et al., 2011).

Počevši od druge decenije tekućeg veka hijerarhija svedočanstva se sve više prikazuje kao piramida. Tako na vrhu piramide obično zatičemo sistematske preglede nakon kojih redosledom slede RKS, kohortne studije, studije slučaj-kontrola, serije slučajeva i studije slučajeva, te editorijali i mišljenja eksperata (John Moritz Library, 2023). Neke skorije piramide svedočanstva izdvajaju meta-analize i sistematske preglede kao *alate za procenu, sintezu i primenu svedočanstva* (Murad et al., 2016, p. 125), i ravne linije u uobičajenim piramidama zamenjuju krivudavim kako bi odrazile „GRADE" pristup rangiranja s obzirom na kvalitet svedočanstva koji može varirati u odnosu na kvalitet dizajna studije. Sistematski pregledi i meta-analize bivaju predstavljeni kao „sočivo kroz koje treba sagledati druge vrste studija" (Murad et al., 2016, p. 127) čime se naglašava razlika između specifičnih dizajna studija i metoda koje sumiraju podatke dobijene ovim studijama – ova razlika postaje jasnija kada poredimo meta-analize i RKS – potonje su tip dizajna studije dok su meta-analize „način sumiranja svedočanstva" (Djulbegovic & Guyatt, 2017, p. 417). Za našu analizu od značaja je razmotriti kakav tip svedočanstva ove metode sumiraju, to jest kakav tip svedočanstva obično predstavljaju podaci dobijeni specifičnim izvorima svedočanstva.

Pre nego što razmotrimo sistematske preglede i meta-analize kao metode sumiranja svedočanstva mi ćemo pažnju posvetiti studijama sa specifičnim dizajnima čije podatke one mogu sumirati. Ujedno ćemo odrediti epistemološku osnovu rangiranja svedočanstva.

Primetimo da maločas pomenuta hijerarhija svedočanstva (Guyatt et al., 2008c, p. 7) stavlja uzorak veličine jedan na vrh – tip studije koji podrazumeva da se nasumičnom alokacijom samo jednom pacijentu dodeljuje eksperimentalna i kontrolna intervencija (koja može biti placebo ili aktivni komparator), a čitav postupak može biti i zaslepljen. Ovo konkretno znači da sam pacijent u izvesnom smislu ima ulogu i eksperimentalne i kontrolne grupe, te se, pod pretpostavkom[41] da su svi uzročno relevantni faktori – osim intervencije i kontrolne intervencije – kod pacijenta isti – kako u vremenu kada prima intervenciju tako i u vremenu kada prima kontrolnu intervenciju, pretpostavlja da su upravo intervencija i kontrolna intervencija *jedino što pravi razliku u efektu* kod pacijenta, te se

[40] U daljem tekstu koristićemo originalnu skraćenicu „GRADE" s obzirom na njenu ustaljenu upotrebu.

[41] U trećem poglavlju ćemo videti zašto je ova pretpostavka problematična.

sva ta opažena razlika pripisuje intervenciji i kontrolnoj intervenciji, čime je potencijalno obezbeđena visoka validnost zaključka o uzročnosti.

Usredsredimo se sada na RKS – dizajn studije koji se određuje kao *zlatni standard* MZD. Šta su RKS? Jedan od važnih metoda za dolaženja do svedočanstva u nauci je eksperimentalni metod. Ključna odlika eksperimenta je manipulacija: manipuliše se pretpostavljenim uzrokom dok se ostali faktori drže fiksnim u što većoj meri, kako bi se posmatrala pretpostavljena posledica (efekat). RKS je vid eksperimenta koji karakteriše raspoređivanje ispitanika u dve grupe: u eksperimentalnu grupu u kojoj ispitanici primaju medicinski tretman koji se testira, i kontrolnu grupu u kojoj primaju kontrolni (komparativni) tretman ili placebo. Zbog razlika u eksperimentalnim uslovima koje eksperimentator ne može da kontroliše evolucioni biolog Fišer (Fisher, 1925) uveo je randomizaciju (videti: Hall, 2007, p. 295), to jest nasumično raspoređivanje ispitanika u grupe, kao *sredstvo za ujednačavanje studijskih grupa s obzirom na uzročno relevantne faktore*. U medicini, analiza koja podrazumeva poređenje efekata u kontrolnoj i eksperimentalnoj grupi koristi se za donošenje zaključaka o uzročno-posledičnim vezama, te o efikasnosti testirane intervencije – *onda kada su kontrolna i eksperimentalna grupa ujednačene s obzirom na sve uzročno relevantne faktore sem pretpostavljenog uzroka, sva primećena razlika u efektu među grupama pripisuje se tom uzroku*.

Ipak, s obzirom da su RKS nekada neizvodljive iz etičkih (videti: Edwards et al., 1998) ili drugih razloga, ili su jednostavno nedostupne, studije na nižem hijerarhijskom nivou koje ne podrazumevaju randomizaciju – opservacione studije – takođe su veoma značajne za medicinsku praksu. Ovaj tip studija posebno je značajan za utvrđivanje uzroka bolesti s obzirom na neetičnost ciljnog izlaganja potencijalnim patogenima u RKS. Opservacione studije karakteriše (osim kada je reč o deskriptivnoj studiji) poređenje među grupama i – premda imaju kontrolnu grupu – odsustvo kontrole nad nezavisnom varijablom *id est* pretpostavljenim uzrokom. S obzirom na otežanu mogućnost kontrolisanja svih uzročno relevantnih faktora, neretko se smatra da opservacione studije pružaju svedočanstvo o korelacijama koje ukazuje na uzročnu vezu, ali je ne potvrđuje[42]. Drugim rečima, podaci dobijeni opservacionim studijama jesu podrška uzročno-posledičnoj hipotezi, ali s obzirom da alternativna neuzročna objašnjenja opaženih korelacija često ne mogu biti eliminisana, ovi podaci nisu opravdanje da se tvrdi da je hipoteza istinita.

U hijerarhiji koju smo naveli takođe se da uvideti i da su sistematski pregledi RKS rangirani više u odnosu na pojedinačne RKS, kao i da su, analogno tome, sistematski pregledi opservacionih studija rangirani iznad samih opservacionih studija. Mi smo već ukazali na razliku između dizajna studija i metoda sumiranja. Šta znači sumirati svedočanstvo? Svedočanstvo u medicini može biti sumirano na više načina koji se često označavaju različitim terminima među kojima nekada nema preciznih granica – sistematski pregled (eng. *systematic review*); meta-analiza (eng. *meta-analysis*); sinteza istraživanja (eng. *research synthesis*); pregled (eng. *overview*); zbiranje (eng. *pooling*). Meta-analize se u medicini zvanično usvajaju osamdesetih godina prošlog veka (O'Rourke, 2007, p. 580), dok se sistematski pregledi počinju primenjivati devedesetih (Bohlin, 2012, p. 273). O tome koliko su metode sumiranja svedočanstva zastupljene nakon zasnivanja MZD svedoči podatak da je od 1991.

[42] Postoje tehnike za koje se smatra da mogu osigurati uzročno-posledične zaključke na osnovu opservacionih studija – one se uglavnom odnose na osiguravanje velike verovatnoće jednake raspoređenosti uzročno relevantnih faktora među grupama (videti: Gianicolo et al., 2020) ili pak na multifaktorsku analizu (za novije predložene modele videti: Samartsidis et al., 2024).

do 2014. godine procenat porasta i meta-analiza i sistematskih pregleda preko 2.500% (Ioannidis, 2016b, p. 485). U kojoj meri se meta-analize smatraju pouzdanim izvorom svedočanstva možda najbolje svedoči to što se one pominju kao *platinasti standard* (svedočanstva), pritom se tvrdi da je njihov primarni cilj „otkrivanje uzročno-posledičnih veza i određivanje veličine efekta za određenu veličinu navodnog uzroka" (Stegenga, 2011, p. 497). Šta su meta-analize?

Od strane Nacionalne zdravstvene službe Ujedinjenog Kraljevstva (eng. *U.K. National Health Service*) meta-analiza definisana je kao „matematička tehnika koja kombinuje rezultate pojedinačnih studija da bi se došlo do jedne ukupne mere efekta tretmana" (U.K. National Health Service u Stegenga, 2011, p. 497). U skorije objavljenom *Kokran priručniku za sistematske preglede intervencija* (eng. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) meta-analize definisane su na sledeći način: „Meta-analiza je statistička kombinacija rezultata dveju ili više odvojenih studija." (Deeks et al., 2019, p. 241). Koje studije sumiraju meta-analize? Iako je zlatni standard (RKS) primarni fokus sumiranja, to nije uvek slučaj s obzirom da meta-analize pored RKS mogu uključivati i opservacione studije. Koji je cilj ovakvog integrisanja svedočanstva? Oksfordska grupa kliničara i statističara koju su činili Salim Jusuf (Salim Yusuf), Rori Kolins (Rory Collins) i Ričard Peto (Richard Peto) tokom prve polovine osamdesetih godina prošlog veka demonstrirala je moć meta-analiza u medicinskoj nauci (Stampfer et al., 1982; Yusuf et al., 1985), a valja primetiti da njihov pristup sumiranju svedočanstva uključuje *samo RKS*. Ako razmotrimo njihovu meta-analizu (koja je u konkretnom slučaju nazvana zbiranje) iz 1982. uviđamo sledeće: pre svega, doprinos svake pojedinačne studije je vrednovan shodno količini informacija koje pruža (Stampfer et al., 1982, p. 1180), obuhvaćeno je osam studija, a nerandomizovane studije su isključene (Stampfer et al., 1982, p. 1181). Ukazuje se da manje (RKS) studije imaju tendenciju da rezultiraju greškom tipa II (to jest lažno negativnim rezultatima) kada se striktno oslanja na statističku značajnost (Stampfer et al., 1982, p. 1182). Kombinujući rezultate svih studija, autori dolaze do statistički značajnog nalaza da intravenozna terapija streptokinazom smanjuje smrtnost za 20%, iako je, kada se studije uključene u meta-analizu posmatraju individualno, statistička značajnost primećena u samo dve studije. Pomenuta studija iz 1985. (Yusuf et al., 1985) obuhvata 24 RKS, i rezultira sličnim podacima, to jest smanjenjem mortaliteta od 22% (p=0,001). Jednom rečju, ove dve studije odražavaju opšti stav: smatra se da *meta-analize mogu pouzdanije izolovati kliničke efekte nego pojedinačne kliničke studije,* te procesom sinteze „uhvatiti" kliničke efekte koji ne bi bili primećeni posmatranjem studija ponaosob. Stoga se kao osnovne prednosti metodologije meta-analiza ističu „poboljšanje preciznosti, mogućnost da se odgovori na pitanja koja nisu postavljena u pojedinačnim studijama i mogućnost da se reše kontroverze koje proizilaze iz suprotstavljenih tvrdnji", no, ipak, ovakva metodologija „ima potencijal da ozbiljno dovede u zabludu, posebno ako se pažljivo ne razmotre specifični dizajn studija, pristrasnosti unutar studija, varijacije među studijama i pristrasnosti u izveštavanju" (Deeks et al., 2019, p. 241). Otuda i sistematski pregledi koji u izvesnom smislu na rigorozniji način sumiraju svedočanstvo. Pogledajmo šta su sistematski pregledi.

Kovanica „sistematski pregled" je novija od meta-analize i koristi se za označavanje načina sintetizovanja rezultata istraživanja koji kao primarni cilj ima *minimalizaciju pristrasnosti*[43]. Ova koncepcija je nastala iz meta-analitičkih tehnika a iz medicine se kasnije proširila i na druge oblasti. Članak koji 1987. objavljuje Sintia Molrou (Cynthia Mulrow) ključan je za uspostavljanje formata

[43] O eliminaciji pristrasnosti kao jednoj klasi alternativnih objašnjenja korelacija govorimo detaljno u trećem poglavlju.

sistematskih pregleda, premda se sama kovanica „sistematski pregled“ u njemu ne pojavljuje (Bohlin, 2012, p. 295). Početkom devedesetih, nakon osnivanja Kokran centra, zahvaljujući aktivnostima Kokran kolaboracije sistematski pregledi su ustanovljeni kao glavni format za sintetizovanje rezultata istraživanja (Bohlin, 2012, p. 301). Sistematski pregledi, dakle, pored sinteze svedočanstva (koja najčešće podrazumeva meta-analitički pristup), uključuju i *strategije za maksimalnu eliminaciju pristrasnosti*. Dakle, razlika između sistematskih pregleda i meta-analiza je što meta-analize podrazumevaju upotrebu statističkog metoda za sumiranje svedočanstva, dok sistematski pregledi sumiraju svedočanstvo uzimajući u obzir i određene kriterijume podobnosti (koji se odnose se na definisano pitanje od interesa).

Obratimo sada pažnju na dno hijerarhije ili piramide svedočanstva. Uviđamo da su tipični izvori svedočanstva o mehanizmima koji pružaju podatke veoma značajne za odgovor na pitanje kako nešto funkcioniše nalaze na dnu hijerarhije. Ovi izvori se, u zavisnosti od konkretne hijerarhije, spominju kao fiziološke studije (Guyatt et al., 2008c, p. 7; Scherer, 2009, p. 110), *in vitro* studije (Fallacy Man, 2016), pozadinske informacije (eng. *backgorund informations*) (Golubnitschaja & Costigliola, 2012, p. 21), laboratorijske studije (Duke University Medical Center Library & Archives, 2025), studije na životinjama (Lucas & Harris, 2018, p. 2), mehanističke studije (Yetley et al., 2016, p. 259S). U nekim hijerarhijama se ne navode konkretni izvori ovog tipa svedočanstva već je na samom dnu hijerarhije rasuđivanje – patofiziološko rasuđivanje ili rasuđivanje zasnovano na mehanizmu (Howick et al., 2011).

Postoji dobar razlog zbog čega su ovi tipični izvori svedočanstva o mehanizmima i rasuđivanje zasnovano na njima na dnu hijerarhije. Naime, znanje o samom mehanizmu često može biti nepotpuno, zasnovano na svedočanstvu upitnog kvaliteta ili jednostavno pogrešno, te onda kada se o uzročnosti zaključuje *jedino* na osnovu mehanizma ti zaključci mogu biti veoma pogrešni, a odluke donete na osnovu njih mogu imati katastrofalne posledice. Istorija medicine nas uči tome. U mnogim slučajevima intervencije koje su u *in vitro* uslovima ili na osnovu studija na životinjama imale velike izglede da budu efikasne, pokazale su se kao neefikasne kada se primene na ljude (Solomon, 2015, p. 117). Kao primer koji svedoči da mehanističko rasuđivanje može imati tragične posledice možemo navesti kontroverzni slučaj doktora Bendžamina Spoka (Benjamin Spock) koji u knjizi koja nosi naslov „Odgoj bebe i deteta“ (eng. *Baby and Child Care*) savetuje da bebe treba položiti na stomak prilikom spavanja kako bi se sprečio sindrom iznenadne smrti novorođenčeta (eng. *Sudden Infant Death Syndrome – SIDS*), konkretno kako bi se sprečilo njihovo gušenje ispovraćanim sadržajem (Spock, 1956). Knjiga je imala neverovatan uticaj (preko pola miliona prodatih primeraka pola godine nakon prvog publikovanja). Devedesetih godina prošlog veka sprovedene su komparativne kliničke studije u kojima je pokazano da se postavljanjem beba na stomak prilikom spavanja povećava rizik iznenadne smrti novorođenčeta. Još jedan primer problematičnosti mehanističkog rasuđivanja je slučaj sa antiaritmicima za koje se procenjuje da su usmrtili više desetina hiljada ljudi. Naime, ispostavilo se da u oko 7% slučajeva antiaritmici imaju proaritmičko dejstvo (Moore, 1995; Howick et al., 2013b, pp. 282-283). Takođe, samo mehanističko objašnjenje određenog tretmana ne uključuje druge mehanizme koji potencijalno mogu uticati na njega a koji mogu omesti njegovo delovanje – na primer, profilaktična primena paracetamola ometa mehanizam delovanja vakcina (Andersen, 2012, p. 995).

Svedočanstvo o mehanizmima, dakle, u medicini *samostalno nije pouzdan izvor znanja o uzročnosti* s obzirom na svoju pogrešivost. Ova pogrešivost može se objasniti upravo nemogućnošću da pouzdano eliminišemo alternativna neuzročna objašnjenja specifične uzročno-posledične hipoteze kojoj je konkretni mehanizam podrška. Drugim rečima, iskustvo koje svedoči o pogrešivosti mehanističkog rasuđivanja nas uči da ovaj tip svedočanstva samostalno nije garancija istinitosti uzročno-posledične hipoteze, to jest ne pruža opravdanje da donesemo zaključak o uzročnosti. Isti slučaj je i sa ostalim izvorima svedočanstva na dnu hijerarhije i rasuđivanjem koje je zasnovano na njima – ekspertsko mišljenje, mišljenje zasnovano na kliničkom iskustvu, mišljenje zasnovano na autoritetu – a koji su karakteristični za tradicionalnu medicinsku praksu sa koje MZD sklanja fokus. Svi ovi izvori, dakle, *samostalno* ne pružaju pouzdanu evidencionu osnovu za donošenje uzročno-posledičnih zaključaka.

Šta uviđamo iz načina na koji su izvori svedočanstva rangirani u hijerarhiji? U najširem smislu možemo reći da je svedočanstvo u hijerarhiji rangirano na osnovu *epistemološke moći izvora svedočanstva da utvrde uzročno-posledične veze*. Primećujemo da je na vrhu svedočanstvo dobijeno sumiranjem svedočanstva, potom je svedočanstvo rangirano na osnovu dizajna studije, te na kraju ostaju metode poput mišljenja eksperata i mehanističkog/patofiziološkog rasuđivanja (u slučaju da su navedeni). To konkretno znači da sistematski pregledi i meta-analize sumiranjem svedočanstva na nižem hijerarhijskom nivou pružaju najpouzdanije zaključke o uzročnosti, dok ekspertsko mišljenje i svedočanstvo o mehanizmima pružaju najnepouzdanije. Džon-Majkl Kendal (John-Michael Kendall) ističe: „RKS su najstroži način da se utvrdi da li postoji uzročno-posledična veza između intervencije i ishoda“ (Kendall, 2003, p. 164) – i ovaj stav je široko prihvaćen. Dakle, smatra se da su RKS dizajn studija koji ima najveću moć da rezultira kvalitetnim podacima koji su podrška uzročno-posledičnoj hipotezi, a meta-analize i sistematski pregledi koji sumiraju brojne RKS koje za predmet imaju utvrđivanje iste uzročno-posledične hipoteze rezultiraju najpouzdanijim znanjem o uzročnosti.

No kada kažemo da specifičan metod u hijerarhiji ima veću epistemološku moć da utvrdi uzročno-posledičnu vezu, na šta konkretno mislimo? To znači da ove metode rezultiraju podacima koji su značajna direktna podrška uzročno-posledičnoj hipotezi, ali ovi podaci o statističkim zavisnostima mogu biti podrška i drugim relevantnim alternativnim hipotezama. No u MZD se alternativne hipoteze eliminišu upravo specifičnim dizajnom studije, to jest kontrolisanjem uslova u kojima se fenomeni posmatraju. To znači da RKS svojim dizajnom, načinom sprovođenja i analizom podataka ima najveću moć da eliminiše alternativna, neuzročna objašnjenja opaženih zavisnosti između konkretnog pretpostavljenog uzroka i posledice. Drugim rečima, smatra se da obrasci podataka dobijeni RKS, to jest opažena razlika u ishodu između eksperimentalne i kontrolne grupe, mogu biti objašnjeni jedino uzročno-posledičnom hipotezom između uzroka kojim se manipuliše i ishoda, ne i drugim hipotezama u okviru kojih pretpostavljeni uzrok kojim se manipuliše zapravo ne uzrokuje opaženi efekat. Premda je hijerarhija svedočanstva predmet brojnih kritika, farmaceut i istaknuti filozof medicine Adam le Kejz (Adam La Caze) hijerarhiju svedočanstva pravda upravo s obzirom na moć pojedinih dizajna studija da utvrde uzročno-posledične veze eliminacijom specifičnih pristrasnosti (La Caze, 2009) koje u svetlu naše analize treba posmatrati kao alternativne, neuzročne hipoteze u okviru kojih je pristrasnost, a ne pretpostavljeni uzrok kojim se manipuliše u eksperimentu, odgovoran za opažene razlike u efektu (posledici). Mi ćemo u narednom poglavlju detaljno ispitati moć zlatnog standarda MZD (to jest RKS) da eliminiše relevantne alternativne

hipoteze. Sada ćemo kratko predstaviti na koji način se dizajnom RKS, te odgovarajućom statističkom analizom i specifičnim statističkim alatima testira uzročno-posledična hipoteza u MZD.

2.1.1.2. Statistička analiza podataka i testiranje uzročno-posledične hipoteze u medicini zasnovanoj na dokazima

U okvirima MZD statističko testiranje hipoteze u kliničkim studijama izgleda ovako: H0 je nulta hipoteza, to jest hipoteza da između eksperimentalne grupe (u kojoj ispitanici dobijaju medicinski tretman T) i kontrolne grupe (u kojoj ispitanici dobijaju placebo ili komparativni tretman[44]) *nema razlike među grupama u efektu testiranog medicinskog tretmana T na medicinsko stanje M*. Hipotezu H0 opovrgava opažanje (statistički značajne) razlike u podacima o efikasnosti (koji su najčešće kvantifikacija ishoda od interesa – stope preživljavanja, na primer) među grupama kliničke studije, s obzirom da pod pretpostavkom njene istinitosti očekujemo da razlike u podacima o efikasnosti među grupama neće biti. H1 je hipoteza suprotna H0 – ona je hipoteza da ima razlike u efektu testiranog medicinskog tretmana T na medicinsko stanje M između kontrolne i eksperimentalne grupe. Pojasnimo ovo primerom.

Zamislimo da postoji 19 parova ispitanika, te da u okviru svakog para nasumično jedan ispitanik dobija tretman, dok drugi dobija placebo. Ispostavlja se da kod 15 parova tretman ima bolji učinak od placeba, dok placebo ima bolji učinak od tretmana kod 4 para. Šta nam ovi podaci govore? Ovi podaci jesu svedočanstvo o razlici, i kao takvi jesu ili nisu podrška nultoj hipotezi – u konkretnom slučaju hipotezi da nema razlike u efektu između tretmana i placeba. Kakvi obrasci u podacima podržavaju nultu hipotezu? U okviru frekventističkog modela nultom hipotezom pretpostavlja se da je distribucija verovatnoće da se opazi pozitivan ili da se opazi negativan ishod jednaka – to konkretno znači da, ukoliko se onda kada se izvede eksperiment opazi bolji učinak tretmana kod 9 ili 10 parova (što znači da je u ostalih 9 ili 10 parova bolji učinak placeba), nulta hipoteza se *ne može odbaciti*. Valja naglasiti da to što hipoteza nije odbačena ne znači da je potvrđena. Za potvrdu nulte hipoteze, to jest opravdanje da tvrdimo da je ona istinita, moramo eliminisati određene alternative. Kako Fil Alderson (Phil Alderson) primećuje – *odsustvo svedočanstva o efektu nije isto što i svedočanstvo o odsutnosti efekta*, te odsustvo svedočanstva (o razlici u efektu) koje bi opovrglo H0 nije isto što i potvrđivanje (opravdanje) nulte hipoteze svedočanstvom. Kliničke studije su dizajnirane tako da pružaju svedočanstvo koje može opovrgnuti nultu hipotezu, ali ne i svedočanstvo koje je definitivno potvrđuje. To znači da onda kada opažena razlika nije statistički značajna ne možemo donositi tvrdnje o istinitosti nulte hipoteze – između ostalog, studija možda nije bila dovoljno velika kako bi razlika u efektu među grupama bila zabeležena (Alderson, 2004). Sa druge strane, neočekivano je opaziti bolji učinak tretmana u odnosu na placebo među 15 parova ukoliko je H0 istinita, te se ovaj obrazac u podacima uzima kao svedočanstvo za odbacivanje nulte hipoteze. Ipak, posmatrano samo po sebi ovo nije dovoljno svedočanstvo za odbacivanje nulte hipoteze s obzirom da ovi opaženi obrasci u podacima mogu biti kompatibilni sa istinitošću nulte hipoteze (da razlike u efektu između tretmana i placeba zapravo nema). Primera radi, može se desiti da je opažena razlika u efektu posledica određenog uzročno relevantnog faktora koji nije tretman (pretpostavljeni uzrok) a koji je u većoj meri zastupljen kod onih ispitanika koji su primili tretman nego kod onih koji su primili placebo. Takođe,

[44] Tretman sa kojim se poredi efikasnost tretmana u eksperimentalnoj grupi.

može se desiti da je opažena razlika posledica slučajnosti. Kako bi ovakvi scenariji bili eliminisani, te kako bi se na osnovu obrazaca u podacima pouzdano mogla odbaciti nulta hipoteza potrebne su dodatne pretpostavke: *dizajnom studije se mora osigurati balans svih uzročno relevantnih faktora među studijskim grupama (u našem primeru među ispitanicima svakog para)*, te će onda eksperimentalni tretman i kontrolni placebo biti *jedino što razlikuje studijske grupe (u našem primeru jedino što razlikuje ispitanike unutar svakog para)*; za eliminaciju slučajnosti koriste se određeni statistički alati – p-vrednost i intervali pouzdanosti. Drugim rečima, samo onda kada stvorimo uslove da svu opaženu razliku u posmatranom efektu možemo pripisati pretpostavljenom uzroku (tretmanu), a ne nekom drugom uzročno relevantnom faktoru ili slučajnosti, H0 može biti odbačena kao lažna, te se zaključuje da je suprotnost H0 – H1 – istinita, to jest da je istinita hipoteza kojom se tvrdi da ima razlike u efektu među grupama. Onda kada zaključimo da ima razlike u efektu među grupama, ova razlika se pripisuje tretmanu T kao pretpostavljenom uzroku na osnovu pretpostavke da su studijske grupe ujednačene s obzirom na sve uzročno relevantne faktore osim s obzirom na tretman T – drugim rečima, sva alternativna objašnjenja opažene razlike su eliminisana, te je *jedini uzročno relevantni faktor koji preostaje i kojim bi ova razlika mogla biti objašnjena upravo tretman T*. Ovu eliminaciju, smatra se, u najvećem stepenu omogućava dizajn RKS.

Upravo navedeno testiranje hipoteze je Nejman-Pirsonovo testiranje hipoteze i ono podrazumeva da se hipoteza uzima kao istinita ili lažna (ili ima razlike u ishodu među grupama ili nema), te joj se dodeljuje vrednost 1 ili 0 bez dodeljivanja verovatnoće. No to ne znači da verovatnoća nema ulogu prilikom testiranja hipoteze. Prilikom testiranja hipoteze u kliničkim studijama u okvirima MZD se najčešće koristi frekventistička statistička analiza, a njen primarni cilj je odrediti da li je opažena razlika između studijskih grupa *statistički značajna* ili ne, za šta se koriste njoj svojstveni statistički alati – pomenuti intervali pouzdanosti i Fišerova p-vrednost. Šta znači da određena opažena razlika među grupama ima statistički značaj? Statistička značajnost zapravo određuje to da li je primećena razlika među grupama nastala usled slučajnosti ili usled delovanja nekog eksperimentalnog faktora. Upravo ova statistička značajnost se izražava putem verovatnoće. O kakvoj verovatnoći je reč?

U okvirima MZD verovatnoća se pretežno interpretira *frekventistički*, što konkretno znači da se verovatnoća (empirijskog) događaja izračunava kao *funkcija učestalosti* (frekvencije) pojavljivanja događaja tog tipa. Drugim rečima, verovatnoća se dodeljuje događajima imajući u vidu koliko često se događaji istog tipa zaista dešavaju. Stoga se ona katkad naziva i *objektivnom* ili *empirijskom verovatnoćom*. Teorijski, pomenute učestalosti se mogu izračunati ponavljanjem eksperimenta beskonačno, dok se u praksi one izračunavaju ponavljanjem eksperimenta više puta. Tako se frekventističko zaključivanje ogleda u izvođenju zaključaka o učestalosti na osnovu uzorka podataka.

Nekoliko puta smo spomenuli određene statističke alate i sada ćemo videti šta su oni. P-vrednost zapravo izražava verovatnoću opažanja podataka (razlike u ishodu među eksperimentalnim grupama) pod pretpostavkom da je nulta hipoteza tačna, to jest verovatnoću da se primećena razlika u efektu pojavi (usled slučajnosti) onda kada zapravo nema efekta. P-vrednost, dakle, nije verovatnoća istinitosti nulte hipoteze (što je neretka pogrešna interpretacija) već verovatnoća opažanja određenih

podataka pod pretpostavkom da je ona istinita[45]. Kada je p-vrednost manja ili jednaka od 0,05 opažena razlika smatra se statistički značajnom, te s obzirom da je veoma mala verovatnoća da podaci budu opaženi ukoliko je H0 istinita, pretpostavka da je H0 istinita se odbacuje, a, kao što smo rekli, posredno se zaključuje suprotna, alternativna hipoteza H1; kada je p-vrednost veća od 0,05 smatra se da opažena razlika nije statistički značajna (ali ne i da je H0 istinita). P manje ili jednako od 0,05 implicira odbacivanje nulte hipoteze, dok veće od 0,05 implicira njeno neodbacivanje (što ne znači da implicira njeno potvrđivanje).

Interval pouzdanosti se isto tako odnosi na podatke, ne na hipotezu (Sidebotham et al., 2023) i meri stepen (ne)preciznosti prilikom metode uzorkovanja koja podrazumeva izdvajanje manje grupe ispitanika iz veće populacije radi opserviranja. Kao takav on je merilo kvaliteta uzroka. Pojednostavljeno, ukoliko nasumično iz iste populacije izdvajamo manje grupe, za svaku grupu možemo procenjivati u kojoj meri ona predstavlja populaciju iz koje je izdvojena, to jest u kojoj meri sadrži određen parametar populacije. Veći uzorak će tako rezultirati preciznijim intervalom pouzdanosti za procenu parametra populacije. Interval pouzdanosti koristi se da proceni stepen nesigurnosti u proceni parametra populacije na osnovu uzroka izdvojenog iz te populacije. Kao takav, interval pouzdanosti sastoji se od „opsega vrednosti u kojima se realna vrednost parametra može odrediti s određenom verovatnoćom“ (Barraza et al., 2019, p. 4).

U narednom poglavlju predmet naše analize biće preispitivanje epistemološke moći RKS (i načelno MZD metodologije) da utvrdi uzročnost. Ujedno će biti i više reči o relevantnim alternativnim hipotezama kojima podaci dobijeni RKS mogu biti podrška, kao i specifičnim statističkim alatima i sposobnosti samog dizajna da eliminiše alternativne hipoteze. Sada kada imamo sliku kako se u MZD svedočanstvo rangira, upustimo se u analizu epistemološke prirode (tipa) svedočanstva na koje se ova paradigma dominantno oslanja.

2.1.1.3. Priroda svedočanstva u medicini zasnovanoj na dokazima

Definicija svedočanstva i znanja koju podrazumevaju zastupnici MZD odgovara tradicionalnoj filozofskoj definiciji:

> Najmanje kontroverzna definicija svedočanstva je da ono predstavlja „osnove za verovanje“, „ono što opravdava verovanje. […] Međutim, skoro svi se slažu da je „istinito verovanje“ neophodan uslov za znanje. Debata se nastavlja da li ovo istinito verovanje treba da bude opravdano, uzročno objašnjeno ili stečeno samo pouzdanim procesom ili metodom. (Djulbegovic et al., 2009, p. 160)

Ipak, sama definicija svedočanstva kao nečega što je osnova za verovanje nije preterano informativna – filozofi često insistiraju na kriterijumima koji nas upućuju na to šta jeste, a šta nije osnova za verovanje, to jest – u kontekstu naše analize – šta se računa kao podrška uzročno-posledičnoj hipotezi.

Filozof Karlo Martini (Carlo Martini) skreće pažnju na to da neodređenost samog pojma „svedočanstvo“ ima veliki udeo u debatama između zastupnika i kritičara MZD, kao i da upravo ovaj

[45] Upozoravajući da p-vrednost ne izražava verovatnoću da je nulta (ili alternativna) hipoteza istinita, Džejms Brofi (James M. Brophy) i Lorens Jozef (Lawrence Joseph) interpretiraju p-vrednost na sledeći način: „P-vrednosti označavaju verovatnoću da će se statistika koja je ekstremna u istoj meri ili ekstremnija od posmatrane statistike testa pojaviti u hipotetičkim ponovljenim ispitivanjima ako je nulta hipoteza sasvim tačna.“ (Brophy & Joseph, 1995, pp. 871-872).

pojam „sadrži kontradikcije koje omogućavaju oba tabora da brane svoju poziciju i optužuju svoje protivnike“ (Martini, 2020, p. 300). Mi smo istakli da sami zastupnici MZD izjavljuju da se u okviru ove paradigme svedočanstvo uzima kao znak, simptom ili oznaka istinitosti određene tvrdnje, ali i da priznaju da MZD u svojoj osnovi nema specifičnu teoriju svedočanstva na osnovu koje bismo mogli znati šta se računa kao znak, simptom ili oznaka a šta ne (videti: Djulbegovic et al., 2009, pp. 160-161), što dobrim delom opravdava Martinijevo zapažanje. No nakon navođenja načina na koji se hipoteza testira u MZD, kao i razmatranja hijerarhije svedočanstva, zaista uviđamo da epistemologija MZD dobrim delom odgovara mnogim teorijama svedočanstva[46]. Primera radi, samo jedna od mnogih teorija svedočanstva kojoj MZD dobrim delom odgovara je teorija statističke greške (eng. *error statistics*). Polazeći od pretpostavke da je greška odsutna onda kada procedura ispitivanja sa velikom verovatnoćom da tu grešku otkrije to ne uspe, te rezultira podacima koji se dobro slažu sa odsustvom greške, Majo (koju smo spomenuli kao zastupnicu novog eksperimentalizma) definiše svedočanstvo u prilog hipotezi pozivajući se na koncepciju *strogog testa* (eng. *severe test*): „Svedočanstvo ukazuje na tačnost hipoteze H, kada H prođe (eng. *passes*) ozbiljan test – onaj sa velikom verovatnoćom da obori H (eng. *high probability of failing H*), ako je H neistinita.“ (Mayo, 1996, p. 64). Drugim rečima, hipoteza H prolazi strogi test sa svedočanstvom S ako S odgovara H i test je imao veliku verovatnoću da proizvede rezultat koji se manje slaže sa H nego što se S slaže, ako je H neistinita (Mayo, 1996, p. 445). Preneseno u kontekst RKS to znači da podaci u vidu korelacije između tretmana i ishoda od interesa odgovaraju hipotezi (H) da tretman uzrokuje ishod. Test mora biti dizajniran tako da u slučaju da tretman ne uzrokuje ishod (H je neistinito) verovatnoća da će pomenuta korelacija biti opažena je izuzetno niska. Verovatnoća opažanja ove korelacije onda kada je H neistinito biva procenjena pozivanjem na statističke alate – p-vrednost, intervale pouzdanosti, statističku moć (eng. *statistical power*). Hijerarhija svedočanstva tako se može posmatrati i kao hijerarhija testova s obzirom na njihovu sposobnost da detektuju grešku. Ipak, u MZD se evidentno i svedočanstvo koje nije rezultat strogog testa (definisanog na način na koji to čini Majo) uzima kao relevantno – na primer svedočanstvo dobijeno opservacionim studijama. Takođe, nameće se pitanje da li su pomenuti alati zaista dovoljni za pouzdanu eliminaciju greške ili uključivanje dodatnog svedočanstva prilikom te eliminacije može pouzdanije da proceni istinitost hipoteze.

Srećom, odgovor na pitanje kakva je priroda svedočanstva u MZD možemo pružiti i ako zanemarimo pitanje kakva teorija svedočanstva u MZD određuje šta se uopšte računa kao svedočanstvo. Rekli smo da se u MZD specifični podaci dobijeni kliničkim studijama uzimaju kao znak istinitosti uzročno-posledične veze. Kakav tip svedočanstva su ovi podaci? Paradigma MZD dominantno se zasniva na svedočanstvu koje je u hijerarhiju rangirano shodno metodi koja je njegov izvor, a to su primarno komparativne kliničke studije koje se spominju i kao statističke. U medicini, imajući u vidu način na koji se analiziraju i sprovode, „[s]tatističke studije – kao što su RKS, kohortne studije, studije slučaj-kontrola, serije slučajeva i uzorci veličine jedan – prvenstveno testiraju da li je pretpostavljeni uzrok u korelaciji sa pretpostavljenim efektom, i, ako jeste, koliko jaka korelacija postoji“ (Clarke et al., 2013a). Ove studije treba da utvrde da li su varijabla A (pretpostavljeni uzrok) i varijabla B (pretpostavljeni efekat) u uzročno-posledičnom odnosu tako što se koriste

[46] Imajmo u vidu da smo na početku rada odredili eliminativnu indukciju kao *način zaključivanja* koji najviše odgovara medicinskoj nauci. Važno je ne mešati način zaključivanja na osnovu svedočanstva sa samom *teorijom svedočanstva* koja treba da definiše kriterijume svedočanstva, to jest uslove koje određeni podaci moraju ispuniti kako bi uopšte bili smatrani svedočanstvom – eliminativna indukcija nam sama po sebi ne pruža odgovor na to pitanje.

> [...] za procenu distribucije verovatnoće P(B|AC), gde je C neka varijabla koja obuhvata pozadinske faktore – normalno, poznate uzroke B-a – koji se kontrolišu ili drže fiksnim. [...] Ako se utvrdi da su A i B probabilistički zavisni [kada se C kontroliše ili drži fiksnim], onda se A i B smatraju odgovarajuće koreliranim u kontekstu C, i uzročna tvrdnja je potvrđena. (Clarke et al., 2013a)

Ove korelacije jesu svedočanstvo o razlici, to jest svedočanstvo da pretpostavljeni uzrok stvara razliku u posledici – na primer podaci studije pokazuju da među grupama postoji razlika u određenom efektu, to jest da je povezanost između pretpostavljenog uzroka i efekta u eksperimentalnoj grupi značajno veća od povezanosti između placeba (ili komparativnog tretmana) i efekta u kontrolnoj. Ovo svedočanstvo odnosi se na statističke podatke o odnosima određenih fenomena, njihove međusobne zavisnosti, asocijacijama[47] i korelacijama, i kao takvo jeste svedočanstvo o razlici. Sami podaci nam, dakle, govore *da* X u eksperimentalnim uslovima stvara razliku u Y, ali nam sami po sebi ništa ne govore o tome *kako* X stvara razliku u Y, to jest ne govore nam ništa o delovima, organizaciji i aktivnostima delova mehanizma kojim X stvara razliku u Y.

Dakle, imajući u vidu da je hijerarhija svedočanstva stožer MZD, te da metode koje su u njoj rangirane na vrhu pružaju podatke koji ukazuju na učestalost razlike u Y (posledici) među grupama u kojima je X (pretpostavljeni uzrok) prisutno i u kojima nije, te način na koji se ovi podaci u okviru frekventističke statističke analize interpretiraju, možemo reći da je u MZD dominantan tip svedočanstva svedočanstvo o razlici. Podaci o razlici u učestalosti ishoda (posledice) u prisustvu/odsustvu izloženosti (pretpostavljenog uzroka) sami po sebi nam ništa ne govore o mehanizmu koji bi mogao biti u osnovi te razlike (delovima, organizaciji i aktivnostima mehanizma kojim izloženost uzrokuje (možemo reći i proizvodi) ishod). Kako nam o tome kako X stvara razliku u Y (to jest o tome šta se unutar crne kutije nalazi) govori svedočanstvo o mehanizmima, usredsredimo se sada na odnos MZD prema ovom tipu svedočanstva.

2.1.1.4. Status svedočanstva o mehanizmima u medicini zasnovanoj na dokazima

Jedna od kritika koja se upućuje MZD usmerena je na njene filozofske osnove i podrazumeva tvrđenje da se ona zasniva isključivo na empirizmu, pogrešno razumevajući razmatranja iz istorije i filozofije nauke, te da polazi od neodržive pretpostavke da su opservacije nezavisne od teorije i samog posmatrača. To konkretno znači da se svedočanstvo dobijeno primarnim izvorima u okviru ove paradigme (RKS i metodama sumiranja svedočanstva) posmatra nezavisno od pozadinskog, šireg naučnog znanja koje je, tvrde kritičari, relevantno. Konkretnije rečeno – tvrdi se da MZD eksperimentalnom svedočanstvu koje je dobijeno kliničkim studijama pridaje nesrazmerno superioran značaj u odnosu na teorijsko znanje iz fundamentalnih nauka (Cohen & Hersh, 2004, p. 197). Upravo ovo teorijsko znanje iz fundamentalnih nauka značajno je za konstituisanje svedočanstva o mehanizmima – mehanizmi, čija je tradicionalna uloga eksplanatorna, često bivaju opisani pozivanjem na teorijske termine i prirodne zakone; mehanizam pruža odgovor na pitanje „kako“ se nešto dešava i objašnjava fenomen. Kao i mnogi drugi autori, Maja Goldenberg (Maya J. Goldenberg) svedoči da je u okviru MZD zapostavljen onaj aspekt nauke koji se odnosi na

[47] Asocijaciju, to jest bilo kakvu zavisnost između varijabli, ne treba poistovećivati sa pojmom „korelacija“ koji je specifičniji, i predstavlja lineranu zavisnost između varijabli. Korelacija implicira asocijaciju, ali asocijacija ne implicira korelaciju. Ni asocijacija ni korelacija, naravno, ne impliciraju uzročnost.

mehanističko objašnjenje i odgovara na pitanje „kako“, te da u okviru iste paradigme dominira aspekt nauke koji se ustremljuje na opservacije „da“ postoji statistička veza između varijabli od interesa:

> Biomedicinsko istraživanje uključuje laboratorijsku nauku koja ima za cilj da otkrije mehanizme medicinskog uzroka i posledice kako bi se utvrdilo šta bi trebalo da bude efikasno. MZD, nasuprot tome, istražuje efekte zdravstvene usluge ili organizacije usluga na zdravlje, funkciju ili kvalitet života pacijenata. Nastoji da generiše verovatnoću znanja o tome šta će verovatno funkcionisati, iz bilo kog razloga. (Goldenberg, 2010, p. 1236)

Kao takva MZD se zasniva na uverenju da je „znanje o verovatnoći događaja glavni preduslov za efikasnu kliničku medicinu i superiorno u odnosu na tradicionalnije lekarsko učenje kroz iskustvo i patofiziološko rasuđivanje“ (Horwitz, 1996, p. 320), to jest MZD se interpretira kao zaokret u odnosu na oslanjanje na iskustvo praktikanta ali i „teoretsko rasuđivanje iz fundamentalnih nauka“ (Greenhalgh et al., 2014, p. 1). U svetlu analize odnosa MZD prema fundamentalnoj nauci nešto ekstremnija (i verovatno hiperbolisana) kritika određuje metodologiju MZD kao izrazito statističku a njenu retoriku kao *antinaučnu* (Charlton & Miles, 1998, pp. 372-373). Ovakve kritike podržavaju interpretiranje MZD kao kontrarevolucije medicinskog empirizma.

Kao što smo rekli, MZD svedočanstvo stavlja u hijerarhiju na osnovu metoda kojim se do tog svedočanstva dolazi, te stepen pouzdanosti znanja o uzročnosti procenjuje zahvaljujući epistemološkoj moći specifičnih metoda da takvo znanje pruže. Ono što se MZD zamera je da postoji tip svedočanstva koji se u okviru nje zanemaruje, a koji može značajno uticati na opravdanost našeg verovanja, samim tim i znanja i konsekventno medicinskih odluka koje se na osnovu tog znanja donose. Šta je to što je, pored podataka dobijenih opservacionim studijama, RKS, meta-analizama i sistematskim pregledima, relevantno za formiranje verovanja i znanja u medicini?

Svedočanstvo, kao što je rečeno, treba da potkrepi određeno verovanje na osnovu kog preduzimamo praktične odluke u medicini. Kada pravdamo nošenje maski radi prevencije zaraze korona virusom, možemo se pozvati na opservacione ili RKS koje pružaju podatke da je stopa obolevanja među nosiocima maski niža od onih koji ne nose maske, ali i na fizičke i hemijske karakteristike kapljica i aerosola, materijal i strukturu maski, te specifične karakteristike virusa i način njihovog prenošenja. Sve navedeno ujedno predstavlja i različite tipove svedočanstva (Greenhalgh, 2020 u Buts et al., 2021, p. 621). Dok je prvo statističko svedočanstvo o razlici, drugo je svedočanstvo o mehanizmu koje se odnosi na objašnjenje prenošenja virusa i fizičke interakcije različitih supstanci. Ono što se MZD zamera je *priroda svedočanstva* na koje se dominantno oslanja – tvrdi se da je definicija svedočanstva MZD suviše uska te da izostavlja važne informacije za medicinsku praksu (Cohen et al., 2004, p. 37). U najširem smislu, ovom kritikom ističe se da MZD ne pridaje dovoljan značaj svedočanstvu o mehanizmima. Kakav je status ovog tipa svedočanstva u MZD?

Odmah ćemo naglasiti kako je reći da svedočanstvo o mehanizmima nema nikakav značaj u MZD sasvim neopravdano. Pre svega, treba nešto reći o *heurističkoj ulozi* ovog tipa svedočanstva u MZD. Kliničke studije eksperimentalnih tretmana prolaze određene faze. Ukratko, u prvoj fazi se preliminarno utvrđuje bezbednost primene i doza, i ona uključuje obično od 20 do 80 zdravih ispitanika dobrovoljaca i/ili pacijenata, te se varira dozama i beleže odgovori i neželjene reakcije; u drugoj fazi broj ispitanika se povećava na između 40 i 100, a oni su često pacijenti koji su reprezentativni za ciljnu grupu. U ovoj fazi mogu se koristiti različiti dizajni studija – manje, kraće RKS ili serije slučajeva; treća faza podrazumeva veće i duže RKS koje uključuju obično preko 200

ispitanika, i podrazumeva procenu efikasnosti i bezbednosti (Akobeng, 2008, p. 277). Pa ipak, svedočanstvo o mehanizmima u ovim fazama može imati, i često u okviru MZD ima, značajnu heurističku ulogu – pre svega prilikom postuliranja same hipoteze. Kao što se gotovo ni jedna naučna hipoteza ne postulira nezavisno od određenog znanja koje već posedujemo (premda postoje retki slučajevi sasvim slučajnih otkrića), tako se ni u MZD eksperimentalni tretman koji će zavredeti testiranje kliničkom studijom ne određuje *ad hoc*, a retko ko će finansirati veće RKS tretmana za koje nema indicija da će rezultirati podacima koji ukazuju na efikasnost. Jednostavno rečeno, niko neće sprovoditi RKS, pa ni prvu fazu kliničke studije, koja testira tretman za koji nema nikakve naznake – ni skromnog svedočanstva o razlici ni svedočanstva o mehanizmima – da će rezultirati podacima o efikasnosti.

U okviru MZD, dakle, svedočanstvo o mehanizmima ima *heurističku ulogu* prilikom postuliranja hipoteze, premda *ne nužno*. O odsustvu nužnosti ovog tipa svedočanstva prilikom postuliranja hipoteze svedoče brojne RKS tretmana za koje se može reći da imamo svedočanstvo o odsustvu mehanizma, ali koje se sprovode na osnovu skromnog svedočanstva o razlici koje ukazuje na efikasnost, pa i svedočanstva o razlici koje dvosmisleno ukazuje na efikasnost ili gotovo izvesno ukazuje na neefikasnost ukoliko ga posmatramo zajedno sa svedočanstvom o mehanizmima u osnovi konkretne razlike (o čemu će uskoro biti više reči). No, osim s obzirom na postuliranje hipoteze, u okviru MZD svedočanstvo o mehanizmima ima heurističku ulogu i *prilikom dizajna studije* – na primer prilikom određivanja veličine uzorka i reprezentativnosti (kako bi se efekat od interesa „uhvatio" studijom), određivanja ishoda od interesa, surogat markera, poznatih činilaca zabune, te doze medicinskog tretmana. Svedočanstvo o mehanizmima u MZD, dakle, usmerava – pokazuje put ka onome što bi moglo biti efikasno, te na izvestan način pomaže da dizajniramo studiju koja će omogućiti da ta efikasnost zaista bude testirana. No, premda prepoznata, u MZD ni ova uloga svedočanstva o mehanizmima nije nužna. Usredsredimo se na sledeći citat koji svedoči da je to slučaj:

> [...] lepota RKS kao metodologije je u tome što izgleda da funkcioniše na nivou naučne teorije autonomno od fundamentalnih nauka. Očigledno je potrebno da znamo malo ili ništa o patogenezi ili delovanju lekova da bi randomizovana kontrolisana studija bila dizajnirana i sprovedena i (možda) uspešno interpretirana. Zaista, naše teorije na ovom osnovnijem nivou mogu jednostavno biti pogrešne. (Ashcroft, 2004, p. 134)

Zaista, mi ćemo u drugom delu ovog poglavlja, kada budemo predstavljali NM, videti da se u praksi u dosta slučajeva RKS dizajniraju i sprovode bez mnogo obaziranja na ono što fundamentalna nauka implicira. Takođe, valja naglasiti da svedočanstvo o mehanizmima na osnovu kog se studija predviđena da ispita da li X stvara razliku u Y dizajnira nije nužno uvek svedočanstvo o istom onom mehanizmu koji je u osnovi ove razlike – primera radi, mi možemo određeni lek dozirati imajući u vidu uobičajene farmakokinetičke mehanizme (na primer – dozirati lek prema telesnoj težini ili uzrastu) ali ti mehanizmi nisu mehanizmi kojim X stvara razliku u Y.

Sve u svemu, heuristička uloga svedočanstva o mehanizmima u MZD je, ipak, pretežno prepoznata i neretko značajna, premda često implicitno. No, valja primetiti da *heuristička uloga svedočanstva o mehanizmima nije isto što i evidenciona uloga – uloga svedočanstva prilikom postuliranja hipoteze i dizajna studije kojom će se dobiti svedočanstvo za testiranje hipoteze nije isto što i evidenciona uloga prilikom samog testiranja hipoteze*. Na osnovu kog svedočanstva se testira hipoteza u MZD i kakva je *evidenciona uloga* svedočanstva o mehanizmima u okviru ove paradigme? Videli

smo da se hipoteza u RKS testira na osnovu svedočanstva o razlici, to jest da često jedino ovaj tip svedočanstva ima evidencionu ulogu prilikom zaključivanja uzročno-posledične hipoteze. To konkretno znači da se uzročno-posledična hipoteza takvim pristupom može zaključiti bez svedočanstva o mehanizmima – na osnovu svedočanstva o razlici koje je dobijeno RKS mogu se doneti zaključci *da* je X uzrok Y iako nemamo apsolutno nikakvo znanje o tome *kako* X uzrokuje Y, to jest koji mehanizam leži u osnovi ove razlike (i da li on uopšte postoji). Upravo na ovom mestu se otvara prostor za značaj *evidencione uloge* svedočanstva o mehanizmima na koju kritičari ukazuju (doduše često dvosmisleno i nedovoljno precizno).

No, iako nam svedočanstvo o razlici ne govori o konkretnim delovima, organizaciji i aktivnostima mehanizma između X i Y, setimo se da smo u prvom poglavlju postavili pitanje da li svedočanstvo o razlici u nekim slučajevima može ujedno biti i svedočanstvo o prisustvu mehanizma, to jest njegovom postojanju. Naime, ako se prisetimo načina na koji se hipoteza testira u RKS, neko bi mogao pomisliti da ovaj zlatni standard svedočanstvom o razlici ujedno osigurava i prisustvo mehanizma – onda kada smo sigurni da je X *jedino što stvara razliku* u Y, onda je i mehanizam kojim X stvara razliku u Y prisutan, to jest svedočanstvo o razlici dobijeno RKS ujedno je i svedočanstvo o prisustvu mehanizma. No primetimo da je ovaj mehanizam još uvek crna kutija – mi ništa ne znamo o njegovim delovima, organizaciji i aktivnosti tih delova, to jest nemamo znanje o tome šta je unutar crne kutije. No ukoliko je svedočanstvo o razlici dobijeno RKS siguran znak da mehanizam postoji, onda u okviru MZD podaci dobijeni RKS ujedno imaju dvojaku evidencionu ulogu – evidencionu ulogu svedočanstva o mehanizmima i evidencionu ulogu svedočanstva o razlici. Stvar, ipak, nije tako jednostavna, i njenu složenost je najbolje predstaviti primerom.

Jedna među najkontroverznijim studijama koja dovodi u pitanje pouzdanost rezultata RKS za utvrđivanje uzročno-posledične veze, čak i kada su dizajnirane, sprovedene i analizirane prema najvišim propisanim standardima je ona koju sprovodi Leonard Lajbovići (Leonard Leibovici). Ovaj izraelski profesor medicine u svojoj duplo zaslepljenoj randomizovanoj studiji (Leibovici, 2001) u kojoj učestvuje 3.393 ispitanika, posmatra efekte „retroaktivne posredničke molitve na daljinu", to jest uticaj molitve na oporavak pacijenata, molitve koju mnogo godina nakon njihove bolesti izriče osoba koja ih ne poznaje. Autor dolazi do zaključka da „[d]aljinska, retroaktivna posrednička molitva izrečena za grupu je povezana sa kraćim boravkom u bolnici i kraćim trajanjem groznice kod pacijenata sa infekcijom krvotoka i treba biti razmotrena za upotrebu u kliničkoj praksi" (Leibovici, 2001, p. 1450), čime pokazuje kako čak i uzorno sprovedena RKS može dovesti do zaključaka koji su apsurdni (ukoliko se striktno oslanjamo na podatke dobijene studijom) i upozorava da je u datom kontekstu relevantan osnovni princip mišljenja o uzročno-posledičnim vezama, koji se krši, a ne kvalitet dizajna studije. Drugim rečima, ukoliko ne želimo da izađemo izvan konteksta same RKS i posegnemo za dodatnim svedočanstvom (za koje možemo reći da je spoljašnje u odnosu na samu RKS – onako kako se ona u okvirima frekventističkog statističkog pristupa dizajnira, sprovodi i analizira) na osnovu kog ćemo doneti zaključak o uzročno-posledičnoj vezi, ujedno i o efikasnosti, prihvatićemo zaključak da posledica (dužina hospitalizacije) može temporalno da prethodi uzroku (molitvi izrečenoj mnogo godina kasnije). Ovo dodatno svedočanstvo u konkretnom slučaju može biti znanje o samom mehanizmu kojim molitva retroaktivno (ne) može delovati na stanje pacijenta, bolje rečeno naše znanje o (ne)osnovanosti teorijskih pretpostavki na kojima retroaktivna posrednička molitva kao intervencija počiva (videti: Giacomini, 2009, pp. 240-246). U tom slučaju, imajući u vidu i već postojeće svedočanstvo o mehanizmima i svedočanstvo o razlici dobijeno

konkretnom studijom, mogli bismo reći da opažena razlika u ovoj studiji nije takva da ujedno potvrđuje da u njenoj osnovi postoji i mehanizam. Problematiku pouzdanosti RKS da samostalno osvedoče postojanje mehanizma kao crne kutije ilustruje i jedna randomizovana, dvostruko zaslepljena studija usmerena na proučavanje efekta lečenja na daljinu[48] (eng. *distant healing*) – koje uključuje i molitvu – u populaciji ispitanika sa uznapredovalim AIDS-om (Sicher et al., 1998, p. 356), a koja rezultira podacima da pacijenti u eksperimentalnoj grupi, u odnosu na kontrolnu, imaju manju težinu bolesti (p=0,03), bolje raspoloženje (p=0,02), ređe posete lekaru (p=0,01), manji broj hospitalizacija i kraće trajanje hospitalizacije (p=0,04), kao i manje novih bolesti koje uobičajeno prate AIDS (p=0,04). Kakve zaključke možemo doneti ako se oslonimo samo na dizajn studije i navedene p-vrednosti kao ono na osnovu čega eliminišemo alternativna objašnjenja evidentno opažene korelacije između lečenja na daljinu i poboljšanih simptoma AIDS-a? Da li je racionalno reći da molitva na daljinu uzrokuje bolje opšte stanje osoba obolelih od AIDS-a i da retroaktivna posrednička molitva ima efekat na stanje osoba obolelih u prošlosti? Treba li ove tretmane uključiti u medicinsku praksu? Ako je odgovor ne, postavlja se pitanje *zbog čega ne*. No, vratimo se na naše primarno pitanje zbog kog smo naveli ove primere; naime, da li svedočanstvo o razlici koju pomenuti tretmani prave u odnosu na efekat ujedno predstavljaju svedočanstvo da postoji mehanizam kojim oni proizvode ovaj efekat? Odgovor je – da, ali samo ukoliko je dizajnom i analizom studije eliminisano apsolutno svako alternativno objašnjenje ove korelacije, to jest ukoliko svedočanstvo o razlici nije podrška nekoj alternativnoj hipotezi – na primer, hipotezi da je opaženi efekat posledica slučajnosti ili nekog drugog uzročno relevantnog faktora, a ne tretmana koji je pretpostavljeni uzrok. Ono na šta kritičari – kako lekari tako i filozofi – ukazuju jeste da je upravo i svedočanstvo koje se odnosi na mehanizam unutar crne kutije (svedočanstvo koje nam zaista odgovara na pitanje kako X stvara razliku u Y) značajno, relevantno i nužno za eliminaciju pomenutih alternativa. Drugim rečima, da bismo bili sigurni da je svedočanstvo o razlici ujedno i svedočanstvo da crna kutija postoji mi moramo to svedočanstvo o razlici (koje je dobijeno RKS) posmatrati imajući u vidu i svedočanstvo koje je spoljašnje u odnosu na samu RKS – dakle, koje se ne odnosi samo na podatke dobijene studijom. Već postojeće svedočanstvo o mehanizmima je takođe spoljašnje u odnosu na samu RKS, i kritičari su na tragu da ukažu da MZD zanemaruje upravo ovo svedočanstvo. Drugim rečima, MZD prilikom testiranja uzročno-posledične hipoteze zanemaruje evidencionu ulogu svedočanstva o mehanizmima čiji izvor nisu konkretne RKS – svedočanstva o unutrašnjosti crne kutije. Ovo svedočanstvo, osim komparativnim kliničkim studijama koje su posebno dizajnirane na način da istražuju delove (entitete), aktivnost i organizaciju mehanizma (unutrašnjost crne kutije), velikim delom biva dobijeno i iz fundamentalnih nauka, laboratorijskih studija, studija na životinjama i tako dalje. Reč je o tome da je svedočanstvo iz upravo ovih izvora u hijerarhiji rangirano na dnu (ukoliko je uopšte rangirano), te ima zanemarljiv značaj – ne postoji svedočanstvo o mehanizmima (konkretnije svedočanstvo o samoj unutrašnjosti crne kutije) koje ima epistemološku moć da dovede u pitanje svedočanstvo o razlici dobijeno metodama rangiranim na višem hijerarhijskom nivou. Drugim rečima, evidenciona uloga svedočanstva o mehanizmima u MZD je izrazito slaba, i ono se po pravilu epistemološki vrednuje kao inferiorno u odnosu na svedočanstvo o razlici, te se smernice koje konačno diktiraju kliničku praksu MZD dominantno temelje na svedočanstvu o razlici. Naime, neposredno pre zvaničnog zasnivanja MZD kontrolisanost i randomizacija ističu se kao najznačajniji faktori za direktno dolaženje do pouzdanog svedočanstva (Eddy & Billings, 1988, pp. 21-22), a tek onda „[k]ada nema direktnog svedočanstva o

[48] Lečenje na daljinu definiše se kao saosećajni mentalni čin usmeren ka zdravlju udaljene osobe (Schlitz et al., 2003).

efektima postupka, ljudi koji donose odluke ili dizajniraju standarde moraju graditi slučaj na osnovu indirektnog svedočanstva. Oni moraju sastaviti informacije o različitim faktorima koji se odnose na biologiju bolesti i mehanizam delovanja intervencije" (Eddy & Billings, 1988, p. 23). Iz ovih navoda se nazire pristup u okviru kog se podaci dobijeni RKS privileguju kao direktna svedočanstva o efikasnosti, dok za mehanističkim i biološkim objašnjenjima – koji se određuju kao indirektna svedočanstva – tragamo *tek kada nemamo upravo pomenuto direktno svedočanstvo*. Ovakav stav zatičemo i u članku koji 1992. godine objavljuju Gajat i grupa saradnika – iako oni ne negiraju značaj kliničkog iskustva i patofiziologije – oni su sadržani u hijerarhiji svedočanstva – svedočanstvo dobijeno RKS nesumnjivo ima *evidencioni primat* nad njima – tek onda „[k]ada definitivno svedočanstvo nije dostupno, moramo se osloniti na slabije svedočanstvo [...] i na biološko obrazloženje" (Guyatt et al., 1992, p. 2424). To konkretno znači da je svedočanstvo o mehanizmima svedočanstvo slabog kvaliteta te da je primarni vodič medicinske prakse svedočanstvo dobijeno RKS, a mi smo naveli da se prilikom testiranja uzročno-posledične hipoteze u MZD (na osnovu podataka dobijenih RKS) ne uzima u obzir evidenciona uloga svedočanstva o mehanizmima dobijenog metodama koje su rangirane na niskom hijerarhijskom nivou (to jest podataka van samih RKS).

Eksplicitno favorizovanje svedočanstva o razlici nastavlja se i narednih godina. Godine 1995. grupa zastupnika MZD ističe da „identifikovanje najboljeg svedočanstva znači korišćenje epidemioloških i biostatističkih načina razmišljanja" (Davidoff et al., 1995, p. 1085). Naredne godine Saket i kolege ističu: „Medicina zasnovana na dokazima nije ograničena na randomizovana ispitivanja i meta-analize. Ona uključuje pronalaženje najboljih eksternih dokaza sa kojima se može odgovoriti na naša klinička pitanja." (Sackett et al., 1996, p. 72). Ipak, daljim čitanjem ovog članka saznajemo važnu stvar za našu analizu, naime, Saket i kolege znanju iz fundamentalnih nauka pridaju značajniju ulogu kada su po sredi pitanja o dijagnozi i prognozi bolesti, no „[k]ada postavljamo pitanja o terapiji, treba da pokušamo da izbegnemo neeksperimentalne pristupe, jer oni rutinski dovode do lažno pozitivnih zaključaka o efikasnosti" (Sackett et al., 1996, p. 72). Na ovom mestu autori jasno ističu da je randomizovano ispitivanje, a posebno sistematski pregled randomizovanih ispitivanja, najpouzdaniji način za dolaženje do svedočanstva o efikasnosti *medicinskih tretmana*, određujući ga kao „zlatni standard". Kada je reč o terapijskom aspektu medicine, *samo onda kada nemamo RKS, mi tragamo za sledećim najboljim eksternim svedočanstvom* (Sackett et al., 1996, p. 72).

Osim zanemarivanja evidencione (a katkad i heurističke) uloge svedočanstva iz oblasti fundamentalnih nauka (koje je ključni konstituent svedočanstva o mehanizmima) prilikom procene efikasnosti medicinskih tretmana, u skorije vreme dovodi se u pitanje i značaj fundamentalne nauke prilikom obrazovanja lekara. Maja 2023. godine američki hematolog i onkolog Vinaj Prasad (Vinay Prasad), profesor epidemiologije i biostatistike na Univerzitetu u Kaliforniji (eng. *University of California*), na svoj portal postavlja objavu koja nosi sledeći naslov: „Preispitivanje medicinskog obrazovanja: prvo svedočanstvo, a kasnije biologija"[49] (eng. *Rethinking Medical Education: Evidence First, Biology Later*). U ovoj objavi on jasno suprotstavlja biologiju i anatomiju, sa jedne, i principe MZD, sa druge strane, naglašavajući da stavljanje biologije i anatomije u prvi plan tokom obrazovanja unazađuje medicinu[50]. Zanimljiva je argumentacija kojom se pomenuti stav potkrepljuje: „Pacijenti

[49] Primetimo da se u ovom naslovu svedočanstvo i znanje iz biologije suprotstavljaju na takav način da znanje iz biologije ne biva shvaćeno kao svedočanstvo.

[50] Zanimljivo je uporedo sa Prasadovim stavom posmatrati studiju koja pokazuje da je znanje studenata u oblasti fundamentalnih nauka u korelaciji sa primenom tog znanja u praksi, to jest kliničkim znanjem (videti: Ali et al., 2020).

ne mare za biološke mehanizme; njima je stalo do toga šta im pomaže da budu bolje, bez obzira na nauku koja leži u osnovi. To je suština našeg današnjeg argumenta."(Prasad, 2023). Iako navedena Prasadova rečenica *prima facie* zaista odražava stav većine pacijenata, nije najjasnije kako iz takvog stava pacijenata sledi bilo kakav zaključak koji bi se odnosio na metodologiju istraživanja u medicini, lekarsku praksu i medicinsko obrazovanje. Prasad jednostavno čini logičku grešku *non sequitur*, za koju u ovom slučaju verujemo da je paralogizam, a ne sofizam. Uz isticanje revolucionarnog značaja RKS koje, pored ustaljenog određenja „zlatni standard" bivaju okarakterisane i kao „zvezda Severnjača koja vodi naše terapeutske odluke", naglašava se i objektivnost i pouzdanost njihovih rezultata. Prasad eksplicitno osuđuje insistiranje na biološkoj plauzibilnosti:

> Teže je prihvatiti da tretman ne funkcioniše kada bi „trebalo" prema biološkim principima. Kao rezultat toga, svedočanstvo[51] koje je u suprotnosti sa našim razumevanjem biologije često se susreće sa skepticizmom, čak i potpunim odbacivanjem. Ovo je medveđa usluga našim pacijentima, kojima je na kraju stalo do ishoda, a ne do biološke plauzibilnosti. (Prasad, 2023)

Ponovo, iako je evidentno da pacijentima jeste stalo do ishoda, to jest do efikasnog lečenja, iz toga ne sledi da u metodološkom okviru razmatranje biološke plauzibilnosti nije relevantno za utvrđivanje efikasnosti tretmana, jer je upravo ta efikasnost u interesu pacijenata. Znanje iz fundamentalnih nauka, kao što ćemo u narednim delovima rada videti, presudno je značajno i u konkretnoj lekarskoj praksi.

Sve upravo navedeno, kao i brojne hijerarhije svedočanstva koje će kasnije biti formulisane, svedoče o tome da svedočanstvo dobijeno RKS nesumnjivo ima superioran status u odnosu na druge izvore svedočanstva (samim tim i da je svedočanstvo o razlici superiorno u odnosu na svedočanstvo o mehanizmima), no vremenom će se ispostaviti da je ono često *samo po sebi dovoljno* za donošenje odluka. To može biti potkrepljeno činjenicom da su znanje iz fundamentalnih nauka i patofiziološko rasuđivanje vremenom izbačeni iz mnogih hijerarhija svedočanstva (Howick, 2011, p. 927), a onda kada se u hijerarhijama navode oni se smatraju svedočanstvom izrazito niskog kvaliteta (La Caze, 2011; Andersen, 2012, p. 992; Every-Palmer & Howick, 2014). Oksfordski centar za medicinu zasnovanu na dokazima (eng. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*) stavlja rasuđivanje zasnovano na mehanizmima na poslednje mesto hijerarhije (Howick et al., 2011). To što je u hijerarhiji svedočanstva svedočanstvo o mehanizmima rangirano na izrazito niskom nivou, te što katkad ono nije ni rangirano, svedoči da u MZD dominira svedočanstvo o razlici – ono je veoma poželjna i *dovoljna* osnova za zasnivanje medicinske prakse.

Ponovimo, to što je svedočanstvo o mehanizmima rangirano nisko u hijerarhiji ima svoje opravdanje u okviru MZD. Ovaj tip svedočanstva, kao što smo rekli, *samostalno* nije pouzdan vodič medicinske prakse, a svedočanstvo je u hijerarhiji rangirano upravo na taj način – na osnovu pouzdanosti da se na osnovu njega zaključi uzročnost. Iako na pitanje kakva je priroda svedočanstva u MZD Gajat i kolege ukazuju da *svako empirijsko zapažanje* predstavlja potencijalno svedočanstvo, prikupljalo se ono sistematski ili ne, naglašavajući da i nesistematska zapažanja pojedinačnog kliničara, kao i fiziološki eksperimenti, predstavljaju svedočanstvo (Guyatt et al., 2008c, p. 6), kad je reč o fiziološkim eksperimentima sledi upozorenje koje ističu i mnogi drugi autori, a koje je dobrim

[51] Prasad sve vreme koristi reč „svedočanstvo" (eng. *evidence*) referirajući na svedočanstvo dobijeno RKS, onako kako se uobičajeno referira na svedočanstvo u okviru MZD. To je jasno i iz navedenog citata gde ovoj vrsti svedočanstva jasno suprotstavlja svedočanstvo iz fundamentalnih nauka, konkretno biološko znanje o mehanizmima delovanja tretmana.

delom opravdano: „Predviđanja o efektima intervencije na ishode važne za pacijente zasnovana na fiziološkim eksperimentima obično su tačna, ali su povremeno katastrofalno pogrešna." (Guyatt et al., 2008c, p. 7). Nesumnjivo, u istoriji medicine brojni su slučajevi koji ovo potvrđuju. U jednom radu autori nas upućuju na primer studija na životinjama koje su pružile fiziološko obrazloženje upotrebe fluorida za tretman osteoporoze, a koje se odnosilo na povećanje gustine kostiju. Ipak, kada je na ljudima testirana hipoteza da suplementacija fluorom smanjuje rizik od preloma kod pacijenata sa osteoporozom, rezultati sprovedene RKS su bili suprotni od očekivanih – nakon 4 godine praćenja, uprkos opaženog povećanja mineralne gustine kostiju pršljenova i kuka, više vertebralnih i nevertebralnih preloma je zabeleženo u eksperimentalnoj nego u kontrolnoj grupi (Montori & Guyatt, 2002, p. 523). Svedočanstvo o mehanizmima je, dakle, *samostalno* nepouzdano kao osnova za zaključivanje o uzročno-posledičnim vezama, te donošenje odluka u medicini. Ne samo da su se u kliničkim studijama mnogi prethodni medicinski tretmani zasnovani na teorijskom rasuđivanju pokazali neefikasnim i štetnim, već je MZD iznedrila mnoge nesumnjivo korisne tretmane – kao jedan od najranijih primera može se navesti upotreba inhalacionih kortikosteroida nakon kojih se beleži nesumnjivo smanjeni mortalitet i morbiditet (Greenhalgh et al., 2014, p. 1). No, da li uspeh MZD opravdava skrajnutost znanja iz fundamentalnih nauka? S jedne strane je činjenica da je teorijsko znanje podložno promenama, da su mehanistička objašnjenja često nekompletna, da eksperimenti na životinjama često ne uspevaju da predvide ishode kod ljudi, te da laboratorijska istraživanja na izolovanim ćelijama mogu rezultirati podacima koji ne odgovaraju funkcionisanju istih ćelija kada nisu izolovane[52]. S druge strane, mnoga izuzetna otkrića ne bi bila moguća bez teorijskog znanja, mehanističkog rasuđivanja i eksperimenata na životinjama. Štaviše, poljska pedijatarka Hanja Šajevska (Hania Szajewska) skreće nam pažnju da se, počevši od 1901. godine, gotovo svaki dobitnik Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu oslanjao na znanje iz fundamentalnih nauka i podatke dobijene istraživanjem na životinjama (Szajewska, 2018, p. 10). Da li je samostalna nepouzdanost svedočanstva o mehanizmima dovoljno dobar razlog za toliko umanjivanje njegove evidencione moći? Igra li ono ipak značajnu ulogu prilikom uspostavljanja uzročno-posledičnih tvrdnji, čak i onda kada imamo svedočanstvo sa vrha hijerarhije?

2.1.1.4.1. U kojoj meri medicina zasnovana na dokazima zaista zanemaruje svedočanstvo o mehanizmima?

Brojni kritičari smatraju da je hijerarhija svedočanstava u okviru MZD previše pojednostavljena i determinisana svedočanstvom o razlici, te da kao takva previše sužava mogućnost izbora kada je reč o donošenju odluka; ukazuje se i na manjkavost da MZD vrednuje i rangira svedočanstvo gotovo jedino na osnovu metoda koje se koriste za njegovo prikupljanje (Cohen & Hersh, 2004, p. 197). Zastupnici MZD povremeno odgovaraju na ovakve prigovore, te smatraju da „GRADE" skala koju je inicijalno ponudila „GRADE" radna grupa (Atkins et al., 2004) u potpunosti otklanja ovaj prigovor (Djulbegovic & Guyatt, 2017, p. 420). Ipak, iako „GRADE" pored dizajna studije kao izvora svedočanstva prilikom procene kvaliteta svedočanstva uključuje i *kvalitet studije*, „GRADE" ne otklanja prigovor od kog smo inicijalno u ovom odeljku krenuli – prigovor da se u MZD zanemaruje značaj svedočanstva o mehanizmima dobijenog izvorima koji su rangirani na najnižem nivou, dakle svedočanstva koje je spoljašnje u odnosu na same kliničke studije. Naprotiv, „GRADE"

[52] Među onkolozima postoji izreka: „sve ubija kancer u Petrijevoj posudi".

stavlja veći fokus na vrednovanje kvaliteta svedočanstva dobijenog komparativnim kliničkim studijama *potpuno eliminišući svedočanstvo* iz fundamentalnih nauka, laboratorijskih studija, studija na životinjama i tako dalje, prilikom donošenja medicinskih preporuka. Jednom rečju, evidenciona uloga svedočanstva o mehanizmima u okviru „GRADE" ne postoji. Pojavljivanjem velikog broja RKS, meta-analiza i sistematskih pregleda, svedočanstvo o mehanizmu unutar crne kutije je postalo *gotovo irelevantno*. „GRADE", dakle, prilikom evaluacije svedočanstva potpuno uklanja ekspertsko mišljenje, kliničko iskustvo i laboratorijske studije, te možemo reći da „GRADE" zvanično raskida sa svedočanstvom koje nije dobijeno kliničkim studijama i njihovim sumiranjem.

Zbog privilegovanja empirijskog, direktno opservabilnog aspekta nauke te svedočanstva o razlici i zanemarivanja teorijskog aspekta nauke, samim tim i važnog aspekta svedočanstva o mehanizmima, MZD se često optužuje za pozitivizam:

> Mnogi misle o pozitivizmu kao o zastarelom programu u filozofiji, ali njegov uticaj na naučnu metodologiju se nastavlja, gotovo neprimetno. Danas je pozitivizam možda najdominantniji u pristupima zasnovanim na svedočanstvu, u medicini i društvenim naukama, sa njihovim statističkim metodama i velikim skupovima podataka. U okviru MZD, podaci o korelaciji i njihova poređenja navodno pružaju sva uzročna znanja koja su nam potrebna za (1) odabir intervencije, (2) predviđanje ili (3) odlučivanje o novoj strategiji. (Anjum, 2018, p. 1129)

Zastupnici MZD se na izvestan način ograđuju od ove kritike, ali to čine na specifičan način kojim je, moglo bi se reći, samo opravdavaju:

> Poput pozitivizma, MZD predlaže da se ograničimo na posmatranu stvarnost [...] Ovaj pozitivistički pristup ima neke afinitete sa MZD, koji, na primer, teži da privileguje znanje o tome *šta se može pokazati da funkcioniše u odnosu na dublja pitanja o tome zašto to čini*[53] [kurziv je dodat]. Međutim, logičko-pozitivistički stav je previše restriktivan. (Djulbegovic et al., 2009, p. 161)

Ipak, iako zahtev da se ograničimo na posmatranu stvarnost, to jest empirijske opservacije, određuju kao restriktivan, oni kao argument da MZD ne odgovara pozitivističkoj školi nude činjenicu da *istinitost mnogih pojedinačnih posmatranja biva negirana, dok se veća istinosna vrednost pripisuje rezultatima meta-analiza koji su samo indirektno opservabilni* (Djulbegovic et al., 2009, p. 162). No upravo ove meta-analize sumiraju podatke dobijene opservacionim studijama i RKS, ne obuhvatajući znanje iz fundamentalnih nauka, laboratorijske studije i studije na životinjama, to jest sve primarne izvore svedočanstva koje smo odredili kao svedočanstvo o mehanizmima – izvore koji nam govore šta je unutar crne kutije. Meta-analize i sistematski pregledi na kojima se zasniva medicinska praksa ne uključuju u formalnu analizu i teorijsko znanje o tome kako nešto funkcioniše.

Treba primetiti i da kada zastupnici MZD koriste frazu „celokupno svedočanstvo" oni referiraju na svedočanstvo koje sumiraju sistematski pregledi – kada kao jedan od principa MZD Benjamin Đulbegović (Benjamin Djulbegovic) i Gajat navode da se „traganje za istinom najbolje postiže procenom sveukupnosti svedočanstva, a ne odabirom svedočanstva koje idu u prilog određenoj tvrdnji" (Djulbegovic & Guyatt, 2017, p. 416), oni vaj princip dodatno pojašnjavaju rekavši da reflektuje stav da je nauka kumulativan proces, kao i to da „zdravstvene tvrdnje treba da se zasnivaju na sistematskim pregledima koji sumiraju najbolje dostupno svedočanstvo" (Djulbegovic

[53] Primetimo da ova izjava definitivno podržava svrstavanje MZD pod okrilje medicinskog empirizma i rasuđivanja koje se oslanja na ideju crne kutije, te govori o odnosu ove paradigme prema svedočanstvu o mehanizmima.

& Guyatt, 2017, p. 417). Ponovimo – sistematski pregledi i meta-analize, koji su primarni i često jedini orijentiri MZD, sumiraju svedočanstvo o razlici. Celokupno svedočanstvo u najširem smislu (i u smislu na koji ukazuju kritičari MZD) trebalo bi da obuhvata i svedočanstvo o mehanizmima čiji primarni izvori često nisu RKS i opservacione studije. Štaviše, videli smo da sama pravila i zahtevi koji se postavljaju pred istraživače i lekare, kao i same smernice za vrednovanje svedočanstva ukazuju na sklonost da se sve studije koje nisu komparativne kliničke studije uzimaju sa rezervom.

Za kraj ovog odeljka valja reći da postoji zaseban segment MZD u okviru kog se *evidenciona uloga* svedočanstva o mehanizmima zvanično prepoznaje i formalno, na standardizovan način uključuje u analizu uzročno-posledičnih hipoteza (Leuridan & Weber, 2011). Reč je o praksi Međunarodne agencije za istraživanje raka (eng. *International Agency for Research on Cancer – IARC*). U okviru ove organizacije još od 1991. godine takozvano mehanističko svedočanstvo ima značajnu evidencionu ulogu prilikom procene kancerogenosti agensa[54] za ljude (IARC Monograph Preamble, 2019, p. 2). Ova procena obuhvata tri tipa svedočanstva: svedočanstvo o kanceru kod ljudi (epidemiološko svedočanstvo); svedočanstvo o kancerogenosti kod životinja; i mehanističko svedočanstvo (IARC Monograph Preamble, 2019, p. 2). Mehanističko svedočanstvo se, tako, odnosi na procese poput apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja (IARC Monograph Preamble, 2019, p. 12), a „[p]overenje u uzročno tumačenje svedočanstva iz studija o raku kod ljudi je poboljšano ako je koherentno sa fiziološkim i biološkim znanjem, uključujući informacije o izloženosti ciljnom organu, latenciji i vremenu izlaganja i karakteristikama podtipova tumora“ (IARC Monograph Preamble, 2019, p. 21).

Pomenućemo i način na koji je mehanističko svedočanstvo rangirano u Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka. Kao j*ako* mehanističko svedočanstvo navodi se koherentno i konzistentno svedočanstvo iz više odvojenih izvora, dobijeno različitim metodama i na različitim vrstama. Mehanističko svedočanstvo je *ograničeno* onda kada su nalazi inkonzistentni, te *neadekvatno* onda kada postoji kvalitetno svedočanstvo da nema mehanizma (prema našoj kategorizaciji: *svedočanstvo o odsustvu mehanizma*), ili nema dostupnog kvalitetnog svedočanstva (IARC Monograph Preamble, 2019, pp. 33-35).

Ipak, praksa Međunarodne agencije za istraživanje raka koja podrazumeva eksplicitnu evidencionu ulogu svedočanstva o mehanizmima pre je izuzetak nego pravilo načina na koji se u MZD testira uzročno-posledična hipoteza. Dakle, dominantan epistemološki orijentir u MZD je hijerarhija svedočanstva u okviru koje se svedočanstvo kao osnova i opravdanje verovanja prvenstveno vrednuje na osnovu epistemološke moći njegovog izvora (metode rangirane u hijerarhiji) da izoluje uzročno-posledične veze, to jest s obzirom na stepen pouzdanosti prilikom eliminacije alternativnih, neuzročnih objašnjenja opaženih zavisnosti između pretpostavljenog uzroka i posledice. Kao takva, hijerarhija svedočanstva na vrh stavlja sistematske preglede i meta-analize, te RKS kao specifičan dizajn studije kom se pripisuje najveća epistemološka moć. Metode za sumiranje svedočanstva, kao i uzorci veličine jedan, RKS i opservacione studije izvori su svedočanstva u vidu statističkih podataka o zavisnostima (asocijacijama i korelacijama) između pretpostavljenog uzroka i posledice, te se oslanjanjem na specifične dizajne i karakteristične statističke alate kojima se nastoje eliminisati neuzročna objašnjenja opažene zavisnosti upravo ove zavisnosti interpretiraju kao uzročne. Ovakav tip svedočanstva odgovara svedočanstvu koje smo u prvom poglavlju odredili kao

[54] Agens referira na hemijski, fizički ili biološki entitet (IARC Monograph Preamble, 2019, p. 2).

svedočanstvo o razlici – svedočanstvo o statističkom odnosu među fenomenima, to jest o varijaciji između pretpostavljenog uzroka i posledice u smislu da posmatrani podaci pokazuju da li pretpostavljeni uzrok stvara razliku u efektu. Ovaj tip svedočanstva nema za predmet mehanističke odnose između uzroka i posledice, te je rasuđivanje zasnovano samo na njemu probabilističko – to jest reč je o rasuđivanju koje se oslanja na ideju crne kutije i koje je karakteristično za medicinski empirizam. Smernice koje usmeravaju kliničku praksu u okviru MZD dominantno se zasnivaju upravo na ovom tipu svedočanstva, a formalne procedure kliničke prakse vezane za pretraživanje i vrednovanje svedočanstva takođe favorizuju oslanjanje na ovaj tip svedočanstva. Valja naglasiti da svedočanstvo o razlici u okviru MZD ima i heurističku ulogu prilikom formulisanja i testiranja uzročno-posledičnih hipoteza – primera radi, ukoliko svedočanstvo o razlici dobijeno serijom slučajeva ili opservacionim studijama ukazuje na uzročno-posledičnu vezu, na osnovu ovog svedočanstva može biti sprovedena RKS kako bi se sa većim stepenom sigurnosti bila testirana ta ista hipoteza.

Kakav je status svedočanstva o mehanizmima u MZD? Ovaj tip svedočanstva, kao i svedočanstvo o razlici, u okviru MZD ima kako evidencionu tako i heurističku ulogu. Kada je reč o evidencionoj ulozi svedočanstva o mehanizmima, ona je izuzetno slaba – svedočanstvo o mehanizmima rangirano je najniže u hijerarhiji svedočanstva, a često nije ni rangirano; takođe, svaki drugi izvor svedočanstva (koji rezultira svedočanstvom o razlici) rangiran na višoj hijerarhijskoj poziciji smatra se pouzdanijim od svedočanstva o mehanizmima. Imajući u vidu epistemološku (ne)moć da se samo na osnovu svedočanstva o mehanizmima zaključi uzročno-posledična veza, ovaj tip svedočanstva je opravdano na niskom hijerarhijskom nivou s obzirom da samostalno u većini slučajeva ne može da pruži znanje o uzročnosti. Jedini segment savremene medicinske prakse u kom svedočanstvo o mehanizmima ima ravnopravan evidencioni status sa svedočanstvom o razlici je, kao što smo videli, okvir Međunarodne agencije za istraživanje raka gde se uzročno-posledična veza utvrđuje kako na osnovu svedočanstva o razlici tako i na osnovu svedočanstva o mehanizmima. Ipak, ovako snažna evidenciona moć ovog tipa svedočanstva pre je izuzetak nego pravilo imajući u vidu čitav MZD okvir. Kada je reč o heurističkoj ulozi svedočanstva o mehanizmima, ona je dobrim delom prepoznata u MZD – ovaj tip svedočanstva ima ulogu prilikom formulisanja uzročno-posledičnih hipoteza, kao i prilikom dizajna kliničkih studija, ali je svedočanstvo o razlici dobijeno kliničkim studijama jedini evidencioni arbitar na osnovu kog se donose zaključci o uzročnosti. Drugim rečima, svedočanstvo o mehanizmima nema evidencionu ulogu prilikom testiranja uzročno-posledične hipoteze kliničkim studijama – ako posmatramo testiranje uzročno posledične hipoteze u RKS, ona se opovrgava ili potvrđuje samo na osnovu svedočanstva o razlici, ne uzimajući u obzir i evidencionu ulogu svedočanstva o mehanizmima. Dakle – u okviru MZD evidenciona uloga svedočanstva o mehanizmima je veoma slaba, često zanemarljiva, dok je heuristička uloga ovog tipa svedočanstva prepoznata, premda ne nužna s obzirom da se kliničke studije nekada sprovode samo na osnovu već postojećeg svedočanstva o razlici (o ovome će biti više reči u sledećem odeljku). No, kompletniji i jasniji odgovor na pitanje da li ova revolucionarna paradigma zaista previđa sam značaj svedočanstva o mehanizmima pružićemo nakon predstavljanja medicinske paradigme koja se prvenstveno određuje upravo s obzirom na ovo pitanje – paradigme koja se zove *naučna medicina*.

2.2. Koncepcija svedočanstva i metodologija naučne medicine

Iako RKS – zlatni standard MZD – imaju nesumnjiv naučni značaj, one su vremenom postale predmet kritika, ali i parodiranja. Tako autori jedne satirične, fiktivne RKS u časopisu visokog kredibiliteta zaključuju da majčini poljupci nisu pomogli povređenoj deci da se osećaju bolje:

> Majčino ljubljenje „da prođe" (eng. *boo-boo*) ne donosi nikakvu korist deci sa manjim traumatskim povredama u poređenju sa odsustvom intervencije i lažnim ljubljenjem. U stvari, deca u grupi s majčinim ljubljenjem bila su značajno više uznemirena nakon 5 minuta nego deca u grupi bez intervencije. Praksa majčinog ljubljenja „da prođe" nije podržana svedočanstvom i preporučujemo moratorijum na praksu. (SMACK Working Group, 2015, p. 1244)

Još jedna studija, objavljena u *Britanskom medicinskom časopisu* (eng. *British Medical Journal*) usmerena je na sistematski pregled RKS koje ispituju efikasnost padobrana u sprečavanju povreda prilikom pada sa velikih visina, te se zaključuje da nema ni jedne RKS koja ispituje pomenutu vezu. Autori, pozivajući se na slučaj kada se prividno povoljno delovanje terapije hormonske terapije na ishemijsku bolest srca na osnovu opservacionih studija ispostavilo kao pogubno onda kada je testirano RKS, ironično zaključuju da je i efikasnost padobrana potrebno testirati RKS (Smith & Pell, 2003, p. 1460). Ako želimo da se na ovu ironiju nadovežemo, možemo reći da brojni slučajevi u kojima je padobranac koristivši padobran efikasno sleteo na tlo, kao i oni poput Rišelovog (Franz Reichelt) skoka sa Ajfelovog tornja koji se završio fatalno, te, konačno, naše znanje o zakonima fizike – nisu dovoljni da jednom za svagda zaključimo o uzročnosti i efikasnosti dobro napravljenih padobrana. No ironične kritike ove vrste imaju očigledan cilj – one pokazuju da fetišizacija RKS kao *jedinog* pouzdanog načina da utvrdimo uzročnost ima apsurdne implikacije; takođe, ovakve kritike pokazuju da o uzročno-posledičnim vezama često možemo imati prilično dobro utvrđeno znanje čak i u odsustvu svedočanstva koje hijerarhija stavlja na vrh. Ali kako znamo da su i ovi zaključci o uzročnosti *validni*?

Pomenuto privilegovanje RKS kao izuzetno pouzdanog načina da steknemo znanje o uzročnosti ima još zanimljivih implikacija. Mnogi naučnici su ubrzo shvatili da ukoliko su RKS koje rezultiraju statistički značajnim rezultatima, *dovoljno svedočanstvo* za utvrđivanje uzročnosti i donošenje praktičnih odluka, onda se jedino treba pobrinuti da određeni tretman pokaže upravo takve rezultate kada je testiran ovim tipom studije. U kojoj je meri svedočanstvo dobijeno RKS zaista pouzdan vodič za zaključivanje uzročno-posledičnih veza? Setimo se da Lajbovići (Leibovici, 2001) na osnovu rigorozno sprovedene RKS zaključuje da je retroaktivna posrednička molitva na daljinu – koja deluje posredstvom retrokauzalnosti (stanovišta u okviru kog posledica prethodi uzroku) – efikasna za lečenje. Studije poput ove navode nas da se zapitamo da li je svedočanstvo o razlici koje je dobijeno zlatnim standardom MZD neupitno pouzdano i dovoljno da zaključimo uzročnost; odsustvo RKS koje ispituju efikasnost padobrana navodi nas da se zapitamo u kojim slučajevima čak i u odsustvu svedočanstva o razlici koje je dobijeno RKS imamo pravo da donesemo zaključak o uzročnosti. Dakle, epistemološko i metodološko pitanje koje se nameće je: u kojim slučajevima svedočanstvo dobijeno RKS nije apsolutno pouzdan izvor znanja o uzročnosti, te u kojim slučajevima i bez takvog svedočanstva možemo biti sigurni da imamo znanje o uzročno-posledičnim vezama? NM je paradigma koja pretenduje da na standardizovan i formalan način pruži odgovore na ova pitanja. Pogledajmo kako.

2.2.1. Naučna medicina – reakcija na nedostatke medicine zasnovane na dokazima

NM još uvek nije potpuno konceptualno uobličena paradigma i daleko manje je poznata od MZD. S obzirom da se kovanica „naučna medicina" pominje u tek nekoliko naučnih radova i na internet portalu njenih osnivača i zastupnika, pred nama je pre svega zadatak da u ovom odeljku pružimo njene osnovne odrednice.

NM se oblikuje pod uticajem Društva skeptika Nove Engleske (eng. *New England Sceptic Society*) osnovanog 1996. godine. Njeni pioniri su neurolog Stiven Novela (Steven Novella) i onkolog Dejvid Gorski (David Gorski), a kao neke od istaknutih figura možemo pomenuti i Harijet Hol (Harriet A. Hall), infektologa Marka Krislipa (Marc Crislip) i Kimbola Atvuda (Kimball Atwood). Zastupnici NM svoj internet portal ozvaničavaju u januaru 2008. godine, insistirajući na podizanju standarda svedočanstva u medicini, pripisujući zasluge MZD ali i ističući njena ograničenja. Odmah treba naglasiti da NM nije suprotnost MZD, niti umanjuje njen revolucionarni značaj s obzirom da su svi izvori svedočanstva karakteristični za MZD i u okviru ove paradigme izrazito značajni. NM je zapravo nastala kao *reakcija na nedostatke MZD*, od kojih je glavni precenjivanje validnosti svedočanstva koje smo odredili kao svedočanstvo o razlici *bez njegove interpretacije u svetlu svedočanstva koje pružaju fundamentalne nauke* – prvenstveno biologija, hemija i fizika (to jest dobrog dela svedočanstva koje smo odredili kao svedočanstvo o mehanizmima). Mi smo u prethodnom odeljku analizirajući prirodu svedočanstva u MZD dobrim delom potvrdili ovaj nedostatak koji se na ovom mestu može sažeti u zapažanju američkog profesora epidemiologije Stivena Gudmana (Steven N. Goodman): „Važan problem postoji u interpretaciji podataka savremenih medicinskih istraživanja: [b]iološko razumevanje i prethodna istraživanja igraju malo formalne uloge u interpretaciji kvantitativnih rezultata." (Goodman, 1999a, p. 995). Upravo na ovo zanemarivanje već postojećeg naučnog znanja skreću pažnju i zastupnici NM, smatrajući da MZD *nije kompletna s obzirom na svedočanstvo na koje se oslanja*, a ovaj nedostatak posebne vrste svedočanstva nazivaju *naučnom slepom tačkom* (eng. *scientific blind spot*) MZD (Atwood, 2010a). Ova „naučna slepa tačka" kao osnovni nedostatak *aktuelne* MZD u izvesnom smislu je i posledica uskog shvatanja i problematične realizacije *inicijalnih* ideja njenih utemeljivača (o čemu će biti više reči u petom poglavlju kada te inicijalne ideje budemo detaljno analizirali). Zastupnici NM sve vreme kritikuju upravu takvu – usku ali dobrim delom aktuelizovanu koncepciju MZD. Prema interpretaciji zastupnika NM, u leksikonu MZD „svedočanstvo" referira *samo na rezultate kliničkih studija*, što za posledicu ima neuspeh MZD „da se pravilno bavi medicinskim modalitetima koji leže izvan naučne paradigme, ili za koje se naučna plauzibilnost kreće od veoma male do nepostojeće" (Sbmadmin, 2008). Polazna tačka na osnovu koje se NM određuje je, dakle, sama koncepcija svedočanstva u MZD koja, smatraju zastupnici NM, rezultira izostavljanjem *relevantnog naučnog znanja* prilikom testiranja hipoteza – samim tim i prilikom donošenja praktičnih odluka. To postaje jasnije kada obratimo pažnju na sledeći navod koji se može odrediti kao *fundamentalna maksima NM*:

> Dobra nauka je najbolji i jedini način za odlučivanje koji tretmani i proizvodi su zaista istiniti i efektivni. [...] da bismo pružili odgovor na pitanje „šta radi?" mi moramo veći značaj da damo našem kumulativnom naučnom znanju iz svih relevantnih disciplina. (Ingraham, n.d.)

Sam termin „naučna medicina" i dalje izaziva revolt kao i onda kada ga je Gajat krajem prošlog veka predložio da imenuje samu MZD. Neminovno se nameće pitanje: „zar je MZD nenaučna". Pružićemo konkretan odgovor – zastupnici NM ne smatraju da je MZD inherentno nenaučna. Savremena

medicina se evidentno zasniva na dostignućima koja su naučna, a koja se koriste kako u dijagnostici, tako i u prognostici i tretmanu. Takođe, metode za dobijanje i sumiranje svedočanstva u MZD su, naravno, naučne. Kakvu to onda ulogu naučno znanje ima u NM a nema u MZD? Pre nego što pružimo odgovor na ovo pitanje, moramo videti zašto se u okviru NM insistira na većem fokusu na naučno znanje. Zahtev za izričitom naučnošću zastupnici NM prvobitno temelje na zapažanju da zahvaljujući metodologiji MZD i koncepciji svedočanstva u njenim okvirima dolazi do *infiltracije pseudonauke u medicinu*, što može imati problematične praktične posledice. Sada ćemo detaljnije elaborirati ovo zapažanje zastupnika NM, kao i primere kojima se ono potkrepljuje.

2.2.1.1. Hipoteza o infiltraciji pseudonauke u medicinu

U radu koji nosi naslov „Kliničke studije integrativne medicine: testiranje da li magija radi?“ (eng. *Clinical trials of integrative medicine: testing whether magic works?*), utemeljivači NM, Gorski i Novela, ističu kako se, uprkos *maloj ili gotovo nepostojećoj prethodno procenjenoj verovatnoći* da će testiranje pojedinih tretmana u RKS pokazati bilo kakav njihov efekat, testiranje takvih tretmana ipak obavlja, te, u skladu sa principima MZD koja *zanemaruje plauzibilnost ukorenjenu u nauci*, dolazi do umnožavanja sprovedenih studija ovog tipa (neretko uz pristrasnu selekciju podataka i zloupotrebu metodoloških slabosti zlatnog standarda MZD) što u krajnjoj liniji rezultira *infiltracijom pseudonauke u akademsku medicinu* (Gorski & Novella, 2014a, p. 473) . Ne samo da je reč o prethodno procenjenoj maloj verovatnoći, nego je neretko reč o tretmanima čiji je postulirani mehanizam delovanja *u direktnoj suprotnosti sa nekim od osnovnih zakona i principa nauke*; ipak, nije retkost da upravo ovi tretmani bivaju integrisani u zvaničnu medicinsku praksu pod nazivom „komplementarna i alternativna medicina“ (u daljem tekstu KAM), upozoravaju zastupnici NM. No, pored isticanja da MZD svojom metodologijom otvara prostor za infiltraciju pseudonauke u medicinu, zastupnici NM, sa druge strane, tvrde i da MZD propušta da mnoge naučne modalitete prepozna kao takve. Oni smatraju da, favorizujući RKS kao gotovo jedini visoko pouzdan način da se testira hipoteza, MZD izostavlja da testira sve one hipoteze koje nisu (ili ne mogu biti) potkrepljene svedočanstvom dobijenim RKS time potencijalno (i aktuelno) eliminišući mnoge značajne uvide. Ovakva *metodolatrija* (termin koji upotrebljavaju zastupnici NM kako bi ukazali na nekritičko držanje metodologije MZD – prvenstveno fetišizaciju RKS) u kombinaciji sa *zombi statistikom* (kako zastupnici NM nazivaju statistiku na osnovu koje se temelji zaključivanje o uzročnosti bez interpretacije statističkih podataka u svetlu naučne plauzibilnosti (videti: Gorski, 2024b)), preti samoj MZD da, kolokvijalno rečeno, poseče granu na kojoj sedi. Drugim rečima, ona otvara prostor za kritike kad god nešto ne ispunjava kriterijume zlatnog standarda. Jedan od primera je ukazivanje takozvanih antivaksera da vakcine nisu testirane u RKS sa odgovarajućim placebom[55] u kontrolnoj grupi (videti: Gorski, 2023). Još jedna posledica pomenute metodolatrije jeste tendencija proterivanja nefarmaceutskih sredstava iz javnog zdravlja – poput, na primer, socijalnog distanciranja ili nošenja maski kao mera zaštite od kovida 19 – uz izgovor da o njihovoj efikasnosti nema dovoljno svedočanstva (Gorski, 2024a). Stvar se, dakle, može posmatrati dosta šire te se pored pitanja „koliko je pseudonauke infiltrirano u medicinu“ može postaviti i pitanje „koliko ozbiljne nauke medicina

[55] Reč je o tome da se novije generacije vakcina testiraju sa aktivnim komparatorom (već postojećom vakcinom za istu bolest) u kontrolnoj grupi, iz, naravno, etičkih razloga.

propušta da integriše u sebe". No, usredsredimo se na tezu zastupnika NM da je pseudonauka posredstvom tretmana KAM infiltrirana u medicinu. Šta je KAM?

Definisanje KAM je izuzetno složeno i, moglo bi se reći, paradoksalno. Iako se tretmani KAM često određuju kao alternativni, sporedni u odnosu na konvencionalne ili „mejnstrim" medicinske tretmane (National Center for Complementary and Integrative Health, 2021), problem je što su mnogi od tretmana KAM do te mere rasprostranjeni da nije retkost da su popularniji od tretmana koje određujemo kao konvencionalne. Pored toga, s obzirom da su u okviru mnogih zvaničnih zdravstvenih institucija tretmani KAM odobreni, i da se u prilog delotvornosti tretmana KAM pruža svojevrsno svedočanstvo koje se karakteriše kao naučno, pitanje je šta je to što ih i dalje određuje kao komplementarne ili alternativne, a ne konvencionalne[56]. O svojevrsnoj apsurdnosti problematike koja prati pravljenje pomenute distinkcije, Gorski, usmeren na integrativnu onkologiju, svedoči na sledeći način: „U ovome leži ključni problem integrativne onkologije. Što je intervencija manje 'alternativna', to više liči na konvencionalnu onkologiju; što je intervencija 'alternativnija', to više liči na nadrilekarstvo od kojeg se integrativni onkolozi s pravom distanciraju." (Gorski, 2014, p. 697). Na jednom mestu Atvud ističe i da su „komplementarno" i „alternativno" zapravo eufemizmi za *nadrilekarstvo* (Atwood, 2011a, p. 345).

Sam spoj zvanične medicine i KAM označava se kao *integrativna medicina*, koncepcija koja, opet, biva predmet kritika:

> Nema potrebe za posebnom specijalnošću koja bi integrisala medicinu koja je van mejnstrima u onkologiju. Lepota NM je u tome što medicina koja nije mejnstrim a koja je naučno potvrđena prestaje da bude „alternativna". Ona se integriše prirodno, postajući samo „medicina". (Gorski, 2015a, p. 165)

Ukoliko, pak, pribegnemo vitgenštajnskoj strategiji da KAM definišemo na osnovu ustaljene jezičke upotrebe ovog termina, treba imati u vidu da postoji ogromna varijabilnost među autorima, te da je teško odrediti zajednički imenitelj. Dodatnu problematiku unosi činjenica da se u okvire KAM često svrstavaju tretmani koji zapravo nisu alternativni, poput specifičnih dijeta ili vežbi (videti: Gorski, 2015b, p. 247). Iako postoji mogućnost da neki tretmani KAM zapravo jesu biološki plauzibilni, u svakom slučaju, zastupnici NM termin „KAM" najčešće upotrebljavaju da označe *popularne medicinske tretmane kojima evidentno nedostaje biološka plauzibilnost* – to jest mogućnost (ne nužno i postojanje kompletnog) racionalnog objašnjenja u naučnom okviru.

Sada ćemo preći na nekoliko primera koji su ilustrativni za realnu metodološku praksu MZD kojom se ignoriše razmatranje plauzibilnosti na kojoj zastupnici NM insistiraju. U prethodnom poglavlju smo egzegezom tekstova zastupnika MZD i na osnovu svedočenja njenih kritičara već dobrim delom utvrdili da se svedočanstvo o mehanizmima koje, videćemo, presudno konstituiše plauzibilnost, zanemaruje. Zastupnici NM, kako bi argumentovali u prilog iste teze, ne pribegavaju tumačenju principa MZD u tolikoj meri koliko se pozivaju na njenu aktuelnu praksu, to jest specifične RKS i meta-analize koje se u okviru nje sprovode, kao i zaključke i odluke koje se na osnovu njih donose. Analizom ovih primera ćemo ujedno predstaviti kritiku MZD na osnovu koje možemo jasnije odrediti principe NM.

[56] Za pregled tretmana KAM na srpskom jeziku videti: Maličević, 2006; Radovanović, 2024.

2.2.1.1.1. Komplementarna i alternativna medicina – svedok eksplanatorne nemoći nauke ili eufemizam za nadrilekarstvo?

Homeopatija, čiji je začetnik nemački lekar Semjuel Hahneman (Semel Hahnemann), zasniva se na pretpostavci da se bolest može efikasno lečiti izuzetno malom dozom supstance koja izaziva simptome[57] te bolesti kod zdravih ljudi. Praktikovanje homeopatije podrazumeva rastvaranje određenih supstanci čak 10^{60} puta, to jest mnogo iznad Avogadrovog broja, što znači da je šansa da jedan molekul originalne aktivne supstance uopšte bude prisutan u rastvoru beskonačno mala (Gorski & Novella, 2014a, p. 473). Kevin Smit (Kevin Smith) navodi da se supstance rastvaraju 10^{30} puta (što znači da bi pacijent morao da konzumira 30.000 litara homeopatskog rastvora kako bi potencijalno primio jedan molekul supstance) i, neverovatno, u nekim slučajevima čak 10^{400} (Smith, 2012, p. 510). Ovo rastvaranje supstance, takozvano *potenciranje*, Gramsova (Natalie Grams) interpretira kao nasleđe okultno-vitalističkih, naučno neodrživih ideja (Grams, 2019, p. 2). Kako se u okviru same homeopatske prakse ne praktikuje konzumacija enormno velikih količina rastvora, ukoliko prihvatimo da je homeopatija efikasna i istovremeno se držimo načela neprotivrečnosti, moramo odbaciti dobro utvrđenu pretpostavku da odsutni molekuli ne mogu proizvesti fiziološki efekat. Suočeni sa pretpostavkom da odsutni molekul ne može proizvesti efekat, zastupnici homeopatije vremenom uvode pomoćnu hipotezu da rastvor, to jest voda sadrži „molekularnu memoriju" originalne supstance (Smith, 2012, p. 508). Svedočanstvo koje bi trebalo da potkrepi tezu o „molekularnoj memoriji" ili „memoriji vode" (Michel, 1999; Thomas, 2007), kojom se tvrdi da je moguće proizvesti molekularne efekte bez prisustva molekula, je u najmanju ruku kontroverzno, ali je uprkos svemu još uvek predmet istraživanja (videti: Beauvais, 2020). Iako je 1988. grupa istraživača, među kojima i francuski imunolog Žak Benveniste (Jacques Benveniste), ponudila podatke koji bi trebalo da predstavljaju svedočanstvo za ovu hipotezu (videti: Davenas et al., 1988), brojne kasnije studije sprovedene na uzorniji način nisu uspele da reprodukuju njihove rezultate. Istaknuti stručnjaci iz oblasti fizike i hemije jednoznačno se slažu da je reč o pseudonaučnoj teoriji te da nema svedočanstva kojom bi hipoteza o memoriji vode bila potkrepljena. Zastupnici NM jednoznačno tvrde da je homeopatija, s obzirom na trenutno dostupno i prihvaćeno naučno znanje, neplauzibilan tretman.

Meta-analize i sistematski pregledi tretmana koji se u okviru NM određuju kao neplauzibilni neretko pružaju dvosmislene rezultate, a upravo je ova dvosmislenost ono što otvara vrata za njihovu infiltraciju u medicinu, smatraju zastupnici NM. Zaista, primera radi, u meta-analizi iz 1997. iznosi se zaključak da podaci nisu kompatibilni sa hipotezom da su efekti homeopatije ravni placebu, što implicira da homeopatski tretman ima nekog efekta. Ipak, u istom zaključku se iznosi da nema dovoljno svedočanstva da je homeopatije efikasna za bilo koje kliničko stanje (Linde et al., 1997, p. 834). Sistematski pregled sistematskih pregleda iz 2002. godine, pak, rezultira zaključkom da podaci ne podržavaju hipotezu da homeopatski tretman ima efekat koji se značajno razlikuje od placeba, te insistira na daljim istraživanjima (Ernst, 2002, p. 581). Ipak, ima meta-analiza koje nedvosmisleno ističu: „Kliničke studije homeopatskih lekova pokazuju da su oni najčešće superiorniji od placeba."

[57] Upitno je kakav je odnos ovakvog pristupa prema specifičnoj etiologiji i genezi bolesti, te činjenici da isti simptom kod različitih (pa čak i istih) bolesti može biti uzrokovan na različite načine – posredstvom različitih mehanizama i različitih uzroka.

(Hahn, 2013, p. 380), kao i da su rezultati koji pokazuju suprotno objašnjivi *emocionalnom distorzijom svedočanstva od strane istraživača i skeptika* (Hahn, 2013, p. 380). Zastupnici NM uporno ukazuju na rezultate Kokran pregleda tretmana KAM u kojima se ukazuje da su, s obzirom na dobijene negativne ili dvosmislene rezultate, *potrebna dalja istraživanja*, što podrazumeva nove RKS studije, a ne studije koje bi pokazale plauzibilnost mehanizma kojim homeopatija deluje. Na primer, u cilju argumentovanja da MZD zanemaruje plauzibilnost Atvud citira Kokran preglede usmerene na testiranje efikasnosti homeopatije u kojima se ta ista plauzibilnost, onda kada se zahteva još svedočanstva koje bi potvrdilo efikasnost, nikada ne spominje kao zahtev, poput sledećeg: „Nema dovoljno svedočanstva da se pouzdano proceni moguća uloga homeopatije u astmi. Kao i za randomizovanim studijama, postoji potreba za opservacionim podacima koji bi dokumentovali različite metode homeopatskog propisivanja i kako pacijenti reaguju." (Atwood, 2010f). Insistira se, dakle, na još svedočanstva koje smo odredili kao svedočanstvo o razlici, a onda kada ovaj tip svedočanstva bude ukazivao na efikasnost, homeopatija će biti proglašena delotvornom za specifična stanja za koja to već nije slučaj, bez obzira na mehanizam kojim ona „deluje". No, čemu ovaj zahtev za još svedočanstva dobijenog RKS? Znamo da je široko rasprostranjen stav da same RKS zahvaljujući svojoj metodološkoj strogosti pružaju znanje o uzročno-posledičnim vezama, odnosno o efikasnosti ili neefikasnosti tretmana. Ako zanemarimo činjenicu da različite RKS koje treba da utvrde efikasnost istih tretmana mogu da pruže inkompatibilne rezultate, kao i probleme vezane za reproducibilnost, pristrasnost, podložnost studija oblikovanju i tako dalje, i prihvatimo ovu tvrdnju kao istinitu, pitanje je zašto svedočanstvo RKS usmereno na terapije KAM nikada ne biva interpretirano kao definitivna potvrda neefikasnosti, iako podaci, sve i da izuzmemo zahtev za naučnom plauzibilnošću, nekada gotovo izvesno ukazuju na to. Drugačije rečeno, zbog čega praktičari MZD ne uzimaju rezultate „zlatnog standarda" kao pouzdanu presudu o neefikasnosti KAM? S tim u vezi, Atvud prenosi pitanje koje Novela postavlja na jednoj od konferencija KAM: „Dr Novela je pitao da li bi zastupnici 'KAM' ikada bili voljni da kažu da nešto ne funkcioniše; on je primetio da se čak ni među Kokran pregledima ne nalaze takvi zaključci za metode 'KAM'." (Atwood, 2010b). Zaista, pristupom koji se zasniva na parolama „treba nam više svedočanstva" i „neophodna su dalja istraživanja", te selektovanjem samo onog svedočanstva koje ide u prilog određenoj hipotezi dobrim delom se potvrđuje teza na kojoj filozof Džejkob Stedženga (Jacob Stegenga) temelji svoj medicinski nihilizam (Stegenga, 2018) – tezu o podobnosti podataka oblikovanju (eng. *maleability*), čime se, ironično, podriva i kredibilitet zaista efikasnih tretmana. No, nije retkost da se podaci koji ukazuju na neefikasnost tretmana KAM tumače kao posledica lošeg dizajna studije, što u izvesnoj meri ipak može opravdati zahtev za još svedočanstva[58]. To svedočanstvo, ipak, ne odnosi se na plauzibilnost samog mehanizma delovanja tretmana, već se pred one koji testiraju tretmane KAM stavljaju metodološki zahtevi kvalitetnih kliničkih studija. Primera radi, meta-analiza koja istražuje efikasnost homeopatije za poremećaj pažnje sa hiperaktivnošću (eng. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD*) povučena je usled metodoloških nedostataka pojedinačnih studija koje obuhvata, ne i usled naučne neplauzibilnosti tretmana (videti: Gaertner et al., 2022). Studija iz 2015. koja ispituje efikasnost homeopatije za grip (i

[58] Pozivanje zastupnika KAM na manjkavosti samog dizajna studija onda kada studije ne rezultiraju podacima koji svedoče o efikasnosti tretmana KAM zaista nije retkost – ako se ustremimo na slučaj takozvanog *Gonzalez režima*, još jednog alternativnog načina lečenja (u ovom slučaju raka pankreasa) zasnovanom na ulozi enzima, vitamina, minerala i drugih faktora u ishrani, videćemo da je, iako je RKS iz 2010. rezultirala zaključkom da je hemioterapija efikasniji tretman za lečenje raka pankreasa u odnosu na Gonzalez režim (Chabot et al., 2010), Nikolas Gonzalez (Nicholas James Gonzalez) (po kome je režim i dobio ime) ove rezultate osporio pozivajući se upravo na loš dizajn studije (Gonzalez, n.d.).

rezultira podacima koji ukazuju na neefikasnost), kvalitet svedočanstva opisuje na sledeći način: „Opšti standard izveštavanja o istraživanju bio je loš, a samim tim i mnogi aspekti metoda studije i rezultati su bili pod nejasnim rizikom od pristrasnosti." (Mathie et al., 2015, p. 1), i dolazi do zaključka da svedočanstvo nije pouzdano.

Iako nije uvek najjasnije na osnovu kog svedočanstva je homeopatija integrisana u zvaničnu medicinu, valja naglasiti da je u Nemačkoj homeopatija obuhvaćena zakonom propisanim zdravstvenim osiguranjem, i praktikuje je oko 7.000 lekara (Grams, 2019, p. 2). U radu iz 2019. (Grams, 2019) može se naći podatak da se u Americi u okviru poslednje decenije prodaja homeopatskih tretmana utrostručila. Komentarišući ove podatke, Gramsova zaključuje: „Homeopatija je primer kako nedostatak razumevanja kako nauka i naučni metod funkcionišu doprinosi uverenjima koja mogu imati drastične posledice po pacijente." (Grams, 2019, p. 4). Uprkos činjenici da mehanizam delovanja homeopatskog tretmana biva objašnjen na – najblaže rečeno – naučno problematičan način, ovaj tretman često zaista biva preporučen u okrilju KAM.

Razmotrićemo sada još jedan naširoko poznat tretman koji ima izuzetno dugu istoriju. Reč je o akupunkturi. Akupunktura se zasniva na teoriji koja pretpostavlja postojanje specifične energije koja se kreće kroz takozvane meridijanske kanale (meridijane). Ovi kanali bivaju stimulisani metalnim iglama koje se ubadaju u takozvane akupunkturne tačke. Šta nam govori skorašnji sistematski pregled sistematskih pregleda efikasnosti akupunkture? Istraživanje obuhvata sistematske preglede objavljene u bazi podataka „PubMed" u periodu od 2013. do 2021. godine, a studije su kategorisane s obzirom na njihov kvalitet. Ispostavilo se da studije čiji je kvalitet ocenjen kao srednji ili visok *retko kada* rezultiraju zaključkom da je akupunktura superiorna u odnosu na druge terapije (Allen et al., 2022, p. 1). No, ova konkretna studija nam ne dozvoljava da nedvosmisleno zaključimo da akupunktura nije efikasna s obzirom da samo 10 studija uključuje poređenje sa placebom, dok je daleko veći broj studija uključivao aktivni komparator (ili više njih). Ipak, ako izađemo iz okvira komparativnih kliničkih studija i u skladu sa principima NM insistiramo na naučnoj plauzibilnosti akupunkture, gotovo da je izvesno da ćemo akupunkturu proglasiti neefikasnom. U svojoj analizi akupunkture, Novela primećuje da se ovaj tretman preporučuje za različita stanja koja neretko nemaju ničeg zajedničkog u osnovi, to jest za bolesti u čijoj osnovi leže i sasvim suprotni etiološki faktori. Osim toga, on ukazuje da ovaj tretman čak nije ni standardizovan – „Akupunkturisti se ne mogu složiti oko toga gde su navodne akupunkturne tačke i šta one rade." (Novella, 2022) – što dodatno osporava validnost donošenja zaključaka na osnovu posmatranja većeg broja studija s obzirom na njihovu heterogenost. Što se tiče plauzibilnosti, akupunktura nema ni plauzibilan ni prihvaćen mehanizam s obzirom da teorija o specifičnim akupunkturnim tačkama nema nikakvog utemeljenja u onome što znamo o anatomiji i fiziologiji. Na jednom mestu Krislip kategorički tvrdi da meridijani ne postoje (Crislip, 2023). Interesantno je ukazivanje Novele na činjenicu da rezultati istraživanja u oblasti KAM, u koje spada i akupunktura, neretko u velikoj meri variraju s obzirom na kulturu u okviru koje se sprovode; ova tvrdnja zaista može biti osvedočena pozivanjem na više izvora koji pokazuju da studije akupunkture sprovedene u Kini gotovo uvek rezultiraju podacima koji ukazuju na efikasnost (videti: Vickers et al., 1998; Wang et al., 2014, p. A129; Ernst 2014; 2016). Sa druge strane, imajući u vidu širu, sveobuhvatniju sliku brojnih RKS, sistematskih pregleda i meta-analiza, 2013. godine u tekstu koji nosi naziv „Akupunktura je teatralni placebo" (eng. *Acupuncture Is Theatrical Placebo*), autori zaključuju: „Pošto se pokazalo da je nemoguće pronaći dosledno svedočanstvo nakon više od 3.000 studija, vreme je da odustanemo. Malo je verovatno da bi novac

koji bi koštao da se uradi još 3.000 studija bio dobro potrošen." (Colquhoun & Novella, 2013, p. 1362). Štaviše, pojedini autori analizirajući akupunkturu upozoravaju da je ona povezana sa brojnim neželjenim efektima[59], kao i da ni jedna teorija koja pretenduje da objasni njene efekte (za koje postoji i svedočanstvo koje ukazuje da su ravni placebu) nije naučno plauzibilna (Ernst, 2006).

Ipak, uprkos problematičnosti koja prati svedočanstvo da je akupunktura efikasna, ona se u medicinskoj praksi neretko preporučuje. Govorivši o tome *kako nadrilekarstvo biva infiltrirano u onkologiju*, Gorski upućuje na *smernice za integrativni pristup u lečenju bola usled raka* koje su ponudili Američko društvo kliničke onkologije (eng. *American Society of Clinical Oncology* – ASCO) i Društvo za integrativnu onkologiju (eng. *Society for Integrative Oncology – SIO*). Pored masaže, hipnoze i refleksologije ističe se i da akupunktura može biti korisna za pacijente, a jačina preporuke je srednja:

> Među odraslim pacijentima, akupunkturu treba preporučiti za bol u zglobovima povezan sa inhibitorom aromataze. Akupunktura ili refleksologija ili akupresura se mogu preporučiti za opšte bolove od raka ili mišićno-skeletni bol. Hipnoza se može preporučiti pacijentima koji doživljavaju proceduralni bol. [...] Ove preporuke su zasnovane na svedočanstvu srednjeg nivoa, koristima koje nadmašuju rizike, i sa umerenom jačinom preporuke. (Mao et al., 2022, p. 3998)

Kako bismo dodatno ilustrovali *popularnost* tretmana čija je plauzibilnost upitna, a za koje se kliničke studije i dalje sprovode, možemo se kratko usmeriti i na slučaj utvrđivanja efikasnosti ehinacee na koji ukazuje Novela. Naime, ehinacea (lat. *echinacea purpurea*) je biljka koja sadrži brojne aktivne materije, a spektar indikacija koje joj se nezvanično pripisuju je prilično širok. Između ostalog, pripisuje joj se blagotvorno dejstvo kod bolesti respiratornog sistema, ublažavanje kašlja, bronhitisa, bolova u grlu i sinuzitisa (Dražić, 2019). Iako je RKS iz 2008. rezultirala zaključkom da „[p]rofilaktični tretman komercijalno dostupnim kapsulama *E. purpurea* nije značajno promenio učestalost simptoma gornjih disajnih puteva u poređenju sa upotrebom placeba" (O'Neil et al., 2008), podaci iz 2009. godine ukazuju da je u Sjedinjenim Američkim Državama prodaja preparata na bazi ove biljke procenjena na oko 132 miliona dolara, te da „[i]zveštaji o velikim negativnim kliničkim ispitivanjima imali su samo skroman i privremeni efekat na popularnost i prodaju ove biljke, što je u suprotnosti sa tvrdnjama da je korisnost takvog istraživanja informisanje potrošača" (Novella, 2010b)[60]. Novela smatra da naše znanje iz fundamentalnih nauka ukazuje da je način aktivacije imunog sistema od strane ehinacee jednak nespecifičnom imunološkom odgovoru na bilo koju stranu supstancu, te da nam ovo znanje ukazuje da nema razloga očekivati efikasnost ove biljke koja joj se pripisuje. Da ehinacea nema imunostimulativan efekat pokazuje i studija iz 2000. godine (Rininger et al., 2000), a o nedostatku podataka o pretpostavljenom mehanizmu delovanja preparata na bazi ehinacee svedoči i studija iz 2003. godine (Block & Mead, 2003, p. 250).

Lista alternativnih načina lečenja koje zastupnici NM karakterišu kao zasnovane na pseudonauci je zapanjujuće dugačka: energetska medicina, hiropraktika, naturopatija, kraniosakralna terapija, detoksikacija klistiranjem kafom, iridologija, refleksologija *et cetera*. Mi se nećemo dalje upuštati u detaljnu analizu medicinskih tretmana za koje zastupnici NM tvrde da imaju neplauzibilan

[59] Zastupnici NM upućuju na životno ugrožavajuća stanja izazvana akupunkturom poput pneumotoraksa ili tamponade srca (Hall, 2019).

[60] Ovo pokazuje da na popularnost određenih tretmana često nema uticaja ni ono što ćemo u ovom poglavlju odrediti kao *kliničku (ne)plauzibilnost*.

mehanizam delovanja u osnovi a od kojih mnogi, uprkos toj neplauzibilnosti, bivaju integrisani u realnu medicinsku praksu, s obzirom da je za našu analizu njihova uloga ilustrativna.

Problematika na koju se usmeravaju zastupnici NM svakako nije od marginalnog značaja imajući u vidu popularnost KAM, ali i etičke implikacije koje slede iz njene primene i integracije u zvaničnu medicinu. Pomenuta popularnost KAM posebno se može uočiti i u onkologiji: određeni podaci (Cramer et al., 2013, p. 1) ukazuju da 40% pacijenata koji boluju od raka koristi KAM, dok neki govore da je taj procenat 68% (Atwood, 2009a, p. 788). Dok zastupnici NM postavljaju pitanje etičnosti integracije KAM u onkologiju (Atwood, 2009c; Atwood, 2010e), Onkološko udruženje naturopatskih lekara (eng. *Oncology Association of Naturopathic Physicians*) nudi stručno usavršavanje u oblasti onkološke naturopatije (Oncology Association of Naturopathic Physicians, 2023). U načelu, u tekućem veku popularnost KAM je u drastičnom porastu i u najrazvijenijim zemljama (Maličević, 2006, p. 55). Tretmani u osnovi čijeg delovanja leži mehanizam koji nije naučno plauzibilan (koji s obzirom na trenutno raspoloživo naučno svedočanstvo možemo nazvati i pseudonaučnim) zaista često izazivaju veliku pažnju ljudi, a razlozi za to mogu biti brojni – od pozivanja na dugu tradiciju i čovekove sklonosti prema mističnom i neobjašnjivom do nepoverenja u savremenu nauku (iza čega, opet, leži čitav set specifičnih razloga); sa druge strane, gotovo paradoksalno, imajući u vidu da se nekada za tretmane sa neplauzibilnim mehanizmima delovanja pruža svedočanstvo koje se određuje kao naučno (eksperimentalno svedočanstvo dobijeno komparativnim kliničkim studijama), njihova popularnost se delimično može objasniti i poverenjem u specifičan aspekt naučnog metoda – eksperiment, posebno onda kada se selektivno usmerimo samo na one rezultate koji ukazuju na efikasnost. Štaviše, valja primetiti i da uključivanjem tretmana koji se u okrilju NM etiketiraju kao pseudonaučni u zvaničnu medicinu dolazi i do svojevrsnog paradoksa da su oni, s obzirom na širok spektar indikacija, vrednovani kao moćniji u odnosu na tretmane iza kojih stoji ono što zastupnici NM određuju kao ozbiljnu nauku. Primera radi Krislip se usmerava na brojne bolesti za koje se tvrdi da refleksiologija leči te povlači paralelu sa vrstom lekova za koje zaista imamo visokokvalitetno svedočanstvo da su efikasni za specifična stanja – antibioticima, i zaključuje da je moć antibiotika višestruko manja s obzirom na sužen spektar indikacija (Crislip, 2010)[61].

Treba reći i da popularizaciji KAM znatno doprinose i anegdotska svedočenja pojedinaca o njenoj efikasnosti – pritom se o efikasnosti neretko zaključuje na pogrešan način; primera radi, nije retkost da se, ukoliko se posle posete homeopati desi remisija ili nestanak bolesti, zasluga pripiše homeopatskom leku (Loudon, 2006, p. 609) – ovo je učestali način zaključivanja, posebno kod pacijenata, a reč je o poznatoj logičkoj grešci *post hoc ergo propter hoc.* Sa druge strane, ljudi su neretko skloni i da razmišljaju na naučno iracionalan način, a razmišljanje nekada prkosi i osnovnim principima uzročnosti. Jedna studija pokazuje korelaciju između takozvanog *magijskog mišljenja* – koje obuhvata širok spektar specifičnih spoznaja koje nisu konzistentne sa prihvaćenim zakonima

[61] Scenariji u kojima se tvrdi da su tretmani sa neplauzibilnim mehanizmom delovanja u osnovi indikovani za različite bolesti u čijim osnovama leže potpuno inkompatibilni mehanizmi nisu retki u oblasti KAM. To nas navodi da se zapitamo ne samo o plauzibilnosti mehanizma tretmana već i o odnosu tog mehanizma sa mehanizmom bolesti za koju je tretman indikovan. Pojednostavljeno, koliko je racionalno pretpostaviti da tretman T u čijoj osnovi leži mehanizam M može istovremeno biti efikasan i za lečenje bolesti B1 u čijoj osnovi leži mehanizam M1 i za lečenje bolesti B2 u čijoj osnovi leži mehanizam M2 koji funkcioniše na potpuno suprotan način u odnosu na mehanizam M1. Ipak, jednom kada potpuno zanemarimo svedočanstvo o mehanizmima i prilikom procene efikasnosti se oslonimo samo na svedočanstvo o razlici, pomenuti scenariji nisu nemogući.

uzročnosti (na primer – verovanje u paranormalne sile) – i praktikovanja takozvane „um-telo terapije" (eng. *mind-body therapy*) – termin koji autorka studije koristi da referira na terapije koje kao svoj osnovni mehanizam pretpostavljaju svojevrsnu harmonizaciju mentalne aktivnosti ili specifične „energije", odnosno „tradicionalna mehanistička objašnjenja kao što je pročišćavanje mentalnih ili vitalnih sila" (Kiken, 2019, p. 1). Oslanjanje na ovakav način razmišljanja značajno može uticati na donošenje medicinskih odluka – s obzirom da je pacijent taj koji, u skladu sa zakonom garantovanim pravima, donosi konačnu odluku o svom lečenju (osim u izuzetnim slučajevima). Analizirajući magijsko mišljenje, Filips Stivens (Phillips Stevens) upravo osnovni princip homeopatije, princip sličnosti – *similia similibus curantur* – prepoznaje kao magijski (Stevens, 2001, p. 34). Iako je ovaj princip podložan različitim interpretacijama, izvesno je da ga je Hahneman (otac homeopatije) u jednom trenutku *dogmatizovao kao jedinu istinu*, odnosno kao prirodni zakon (videti: Schmidt, 2021). Kako Gramsova primećuje, princip sličnosti je teleološko-antropocentričan, i posledica je čovekove tendencije da naizgled slične stvari stavlja u isti kontekst; tako su se u skladu sa pomenutom tendencijom formirala mnoga medicinska verovanja, poput verovanja da, zbog slične morfološke forme, pasulj leči bubrege (Grams, 2019, p. 1). Zastupnici NM tvrde da upravo ovakav vid mišljenja – koji se kod pomenutih autora pominje kao „magijski" – sistematski biva infiltriran u zvaničnu medicinu, te i institucionalizovan. U vezi sa tim Valas Samson (Wallace Sampson) i Atvud ističu:

> […] iracionalnost se u kliničkim odlukama i istraživanjima normalno modifikuje, neutrališe ili kontroliše putem povratnih informacija od kolega u okruženju. Međutim, kada se iracionalna uverenja dele sa okolnom zajednicom srodnih mislilaca, greške postaju institucionalizovane. Tako nastaju medicinske sekte i kultovi koji propagiraju Apsurd. (Sampson & Atwood, 2005, p. 580)

Izjednačavanje magijskog sa racionalnim mišljenjem, te presvlačenje pseudonauke u ruho nauke, vrši se i na jezičkom terenu; tako pomenuti lekari zapažaju i da je vremenom došlo do promene termina onda kada se referira na određene terapije – reč „nadrilekarstvo" preodevena je u ruho „komplementarnog" i „alternativnog", a došlo je i do stvaranja novih koncepcija medicine poput *integrativne medicine* koja treba da otvori prostor terapijama za koje nije izvesno da su podržane svedočanstvom (Sampson & Atwood, 2005, p. 580).

Osvrnućemo se i na status KAM u Srbiji. Zdravstveni savet Srbije zvanično akreditуje predavanja iz različitih oblasti KAM i dodeljuje predavačima i slušaocima zvanične poene za kontinuiranu medicinsku edukaciju u ovoj oblasti. U okviru Srpskog lekarskog društva postoji sekcija za homeopatiju. Primena KAM zakonom je regulisana od 2005. godine, prvo kao tradicionalna medicina, a od 2019. godine kao komplementarna medicina (Luketina-Šunjka et al., 2020). Metode odobrene u Srbiji su, između ostalog, homeopatija, akupunktura, reiki, hiropraksa, tradicionalna kineska medicina. Ove metode, uz odgovarajuću licencu koju izdaje Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, sprovode lica koja imaju obrazovanje u oblasti medicine. Teško je naći zvanične podatke o stopi upotrebe tretmana KAM u Srbiji, ali studija iz 2012. godine (Nikolić et al., 2012) pokazuje na relativno malom uzroku od 193 ispitanika da je njih 75,1% koristilo neku alternativnu terapiju. Ispitanici konkretne studije su pacijenti koji se leče od raka.

Dakle, imajući u vidu važnost časopisa, kredibilitet institucija, kao i datum objavljivanja nekih RKS i smernica koje smo pomenuli, možemo sa sigurnošću reći da čitava problematika na kojoj se zasniva insistiranje na povlačenju distinkcije između MZD i NM i dan danas nije hipotetička i zanemarljiva. Drugim rečima, osvedočili smo da u praksi zaista dolazi do ignorisanja naučne

plauzibilnosti, kao i da RKS, sistematski pregledi i meta-analize neplauzibilnih tretmana mogu rezultirati preporukama koje se zaista sprovode. Ukoliko terapije sa neplauzibilnim mehanizmom delovanja okarakterišemo onako kako to čine zastupnici NM – kao nadrilekarstvo, infiltracija nadrilekarstva u medicinu zaista je realna. No usput valja primetiti da to što pojedinim kliničkim studijama može biti „dokazana" efikasnost tretmana sa neplauzibilnim mehanizmima u osnovi baca senku na dokazivanje efikasnosti plauzibilnih tretmana. Ukoliko plauzibilnost nema ulogu prilikom donošenja zaključaka o efikasnosti, šta je to što razlikuje posredničku retroaktivnu molitvu od antibiotika onda kada je posmatrana frekvencija učestalosti ishoda od interesa u kliničkim studijama u oba slučaja identična? Na kakvoj to ulozi plauzibilnosti zastupnici NM insistiraju? Pre nego što pružimo odgovor na ovo pitanje, pokušaćemo da identifikujemo osnovne principe ove paradigme.

2.2.2. Osnovni principi naučne medicine

Na osnovu dosadašnjeg razmatranja da se videti nagoveštaj da u osnovi argumentacije zastupnika NM pre svega leži insistiranje na *kompatibilnosti celokupnog naučnog znanja*, što je racionalan zahtev koji bi retko koji naučnik osporio, a o koji se, tvrde zastupnici NM, MZD povremeno ogrešuje. Pored zahteva za kompatibilnošću, može biti osvedočeno i insistiranje na *kumulativnom modelu naučnog progresa*, konkretnije:

> To znači da možemo donositi racionalne sudove o tome šta će *verovatno biti istinito* na osnovu onoga što je već dobro utvrđeno. Ovo ne mora nužno značiti nekritično odbacivanje novih ideja, već pre prilagođavanje praga svedočanstva potrebnog za uspostavljanje nove tvrdnje na osnovu prethodne naučne plauzibilnosti nove tvrdnje. Propust da se to uradi dovodi do zaključaka i preporuka koje nisu pouzdane, a samim tim i medicinske prakse koje nisu pouzdano bezbedne i efikasne. (Sbmadmin, 2008)

Ovo konkretno znači da u okvirima NM rezultate kliničkih studija treba uvek posmatrati u svetlu već postojećeg naučnog znanja, te da novo znanje treba graditi na temelju koji je već dobro utvrđen. No, takođe – ovo ne implicira primat teorijskog aspekta nauke nad opservacionim – treba imati na umu da su već postojeća teorijska znanja itekako potkrepljena opservacijama (da to nije slučaj, ne bi se ni moglo reći da su „dobro utvrđena"). Valja primetiti da iza većine tretmana KAM stoji skup teorijskih pretpostavki koji se nekada i decenijama, pa čak i vekovima ne menja. Iako su u okviru specifične teorije tretmana KAM pomenute pretpostavke neretko u koherentnom odnosu jedna sa drugom, one često protivreče korpusu znanja izvan tog okvira. Mnogi tretmani KAM imaju svoju tradiciju koja seže i do vremena stare ere, te je zanimljivo primetiti da se njihovi zastupnici dogmatski drže upravo onih principa koji su, tvrde zastupnici NM, sa stanovišta današnje nauke iracionalni. Zaista, svako ko je iole upoznat sa progresom u nauci naći će da je ova stabilnost sumnjiva, s obzirom da važne promene mogu biti osvedočene čak i u takozvanim *tvrdim naukama* kojima se pripisuje najveći stepen objektivnosti. Drugim rečima, neverovatno je koliko retko se modifikuju pretpostavke teorija koje su u osnovi tretmana KAM onda kada su suočene sa opservacijama koje mogu biti okarakterisane kao svedočanstvo koje ih pobija. No, onda kada do svojevrsnog modifikovanja teorije dolazi, zanimljivo je posmatrati ga u kontekstu opšteprihvaćenih naučnih vrlina. Uzmimo recimo *načelo jednostavnosti* kao vrlinu naučne teorije. Homeopate, suočene sa pretpostavkom da odsutni molekul ne može proizvesti efekat, ne modifikuju samu tvrdnju koja se kosi sa ostatkom naučnog znanja, već uvode *ad hoc* hipoteze (poput hipoteze o memoriji vode) koje bi upravo tu tvrdnju trebalo da spasu,

s tim što je za pomoćne, to jest *ad hoc* hipoteze potrebna nezavisna empirijska potvrda koja, nažalost, često izostaje. Drugim rečima, dolazi do „gomilanja" hipoteza, čitava teorija se dodatno usložnjava, iako je njen osnovni princip neodrživ.

U vezi sa zahtevom kompatibilnosti i kumulativnosti je i svojevrstan *princip ekonomičnosti i pragmatičnosti* u nauci za koji se zastupnici NM zalažu – princip koji nalaže da finansijske i intelektualne resurse nije racionalno unedogled trošiti na istraživanja koja možemo okarakterisati kao naučno iracionalna. Upravo ogrešenje o pomenut princip pripisuje se MZD, s obzirom da se u njenim okvirima iznova testiraju i tretmani čiji su mehanizmi delovanja evidentno naučno neplauzibilni, odnosno tretmani koji s obzirom na celokupno naučno znanje gotovo izvesno ne mogu biti efikasni.

Osim stava da se testiranjem neplauzibilnih tretmana *neopravdano troše finansijska sredstva i resursi*[62], zastupnici NM zahtev za biološkom plauzibilnošću temelje i na stavu da sprovođenje studija koje testiraju tretmane sa neplauzibilnim mehanizmom u osnovi *nije etički opravdano*, ukazujući na slučajeve poput testiranja efikasnosti homeopatskog lečenja upale srednjeg uha čime su ispitanici (u ovom slučaju deca) lišeni terapija za koje već postoji kvalitetnije svedočanstvo, pritom niko od njih nije ispitan s obzirom na potencijalne komplikacije (Atwood, 2010g). Oni, dakle, skreću pažnju i na potencijalne rizike pozivajući se i na svedočanstva da testiranje neplauzibilnih tretmana može rezultirati i smrtnim ishodima (videti: Atwood, 2008d; Atwood et al., 2008). Upravo pomenuti razlozi na osnovu kojih zastupnici NM temelje zahtev za plauzibilnošću poklapaju se sa etičkim principima naučnog istraživanja koje naučnici inače zastupaju – primera radi, grupa autora se u svom radu pita šta čini kliničku studiju etički prihvatljivom; kako na etičan način regrutovati ispitanike za studiju i sa čim oni moraju biti upoznati? Jedan od zahteva koje oni stavljaju pred istraživače, a u cilju etičnosti kliničke studije, jeste upravo *naučna validnost – istraživanja koja nisu naučno racionalna ujedno su i neetična.* Ovaj zahtev postavlja se iz dva razloga – prvi se odnosi na zahtev za ekonomičnošću usled ograničenosti resursa prilikom naučnih istraživanja, a drugi je kako bi se izbegla eksploatacija ispitanika i izloženost rizicima (Emanuel et al., 2000, p. 2704); takođe, Helsinška deklaracija Svetskog medicinskog udruženja (eng. *World Medical Association Declaration of Helsinki*) u tački 21. navodi: „Medicinska istraživanja koja uključuju ljude moraju biti u skladu sa opšteprihvaćenim naučnim principima, biti zasnovana na temeljnom poznavanju naučne literature, drugim relevantnim izvorima informacija i adekvatnom laboratorijskom i, po potrebi, eksperimentisanju na životinjama." (WMA, 2013, p. 2192).

Iako zastupnici NM ukazuju da je testiranje tretmana sa neplauzibilnim mehanizmima u osnovi svojevrsno uzaludno trošenje resursa i izlaganje ispitanika rizicima, čini se da oni imaju mnogo veće poverenje u epistemološke moći RKS od nekih drugih autora koji kritikuju iste, s obzirom da ukazuju kako RKS neplauzibilnih tretmana neretko rezultiraju podacima koji pokazuju neefikasnost – na primer, veliki broj studija niskog kvaliteta kojima se nastoji dokazati efikasnost tretmana KAM Novela tumači kao reakciju na tendenciju da dobro dizajnirane studije daju rezultate koji ukazuju na

[62] Ovaj stav zanimljivo je posmatrati uporedo sa dvojakim određenjem razloga zbog kojih MZD karakteriše *odbojnost prema fundamentalnoj nauci*, a koje pretpostavlja Vandenbruk: prvi razlog je odbijanje kliničara da medicinu shvate kao puku primenu znanja fundamentalne nauke uz tvrđenje da čovek nije svodiv na molekularne procese; drugi razlog može biti upravo finansijske prirode – epidemiološke studije su ekonomičnije i isplativije od razvoja tehnologije i interdisciplinarnih laboratorijskih istraživanja. Oba razloga Vandenbruk sumira kao „uspeh tehničke, laboratorijske i eksplanatorne medicine koji je, činilo se, ostavio kliničare bez svojih osnovnih zadataka i veština" (Vandenbroucke, 1996, p. 1337).

neefikasnost istih (Novella, 2022). Primarni predmet kritike zastupnika NM je manir da se u okviru MZD, uprkos rezultatima koji pokazuju neefikasnost, neretko insistira na još svedočanstva istog tipa – što implicira dalje trošenje resursa i neetično izlaganje ispitanika rizicima. Drugim rečima, oni smatraju da je uporno insistiranje na sprovođenju kliničkih studija koje procenjuju efikasnost tretmana sa neplauzibilnim mehanizmima u osnovi zapravo uzaludan posao koji ima neetičke (Atwood, 2009b) i neekonomične posledice (Atwood, 2010d). Valja primetiti i da se, onda kada se pozivaju na neželjene efekte i rizike upotrebe tretmana sa neplauzibilnim mehanizmima u osnovi, zastupnici NM pozivaju upravo na studije koje se sprovode u skladu sa metodologijom MZD[63]. Ipak, ovakva argumentacija u okviru koje se pozivanjem na podatke dobijene primenom metodologije MZD ta ista metodologija kritikuje je sporna – cirkularnost je očigledna. Nas će interesovati da li, sve i da pomenuti etički i ekonomski razlozi protiv testiranja neplauzibilnih tretmana ne postoje, postoje *epistemološki razlozi* da damo prednost metodologiji NM pred metodologijom MZD. Mi ćemo u naredna dva poglavlja razmotriti u kojoj meri je *epistemološki pouzdano* oslanjanje isključivo na podatke RKS i metoda njihovog sumiranja bez razmatranja plauzibilnosti onda kada se procenjuje efikasnost medicinskih tretmana. Ukoliko je samo dobar dizajn dovoljan za pokazivanje neefikasnosti tretmana za koje zastupnici NM tvrde da imaju neplauzibilan mehanizam delovanja u osnovi, onda treba insistirati na dobrom dizajnu, ne i na plauzibilnosti. No, mi ćemo videti i da li je uopšte moguće dobro dizajnirati studiju onda kada ništa ne znamo o mehanizmu tretmana čiju efikasnost želimo ispitati, ili, u gorem slučaju, kada je taj mehanizam neplauzibilan. Za sada, pre nego što detaljnije prikažemo metodologiju NM, upustićemo se u analizu pojma koji smo više puta pomenuli a koji je ključan za povlačenje distinkcije između MZD i NM. Reč je o pojmu *plauzibilnost*.

2.2.2.1. Šta je plauzibilnost?

Zastupnici NM tvrde da okvir MZD zanemaruje plauzibilnost prilikom testiranja hipoteza. Šta to konkretno znači? Hipoteze u medicini najčešće se odnose na uzroke bolesti i efikasnost određenih medicinskih tretmana. Kada kritikuju MZD, zastupnici NM prvenstveno (premda ne isključivo) su fokusirani na potonje hipoteze, tvrdivši da je plauzibilnost važna prilikom testiranja tretmana, a u nekim slučajevima je ona orijentir da li je testiranje uopšte smisleno i opravdano. Ipak, metodologija NM u čijem je središtu zahtev za plauzibilnošću prenosi se na čitavo područje medicine – to znači da i prilikom testiranja hipoteze o etiologiji bolesti treba uzeti u obzir plauzibilnost. Stoga ćemo nastojati da preciziramo šta je zapravo plauzibilnost, te kakav tip svedočanstva ona predstavlja.

Krenućemo od Hoferovog (John Hoffer) razmatranja uslova koje neki tretman treba da ispuni da bi zaslužio „trud i trošak konačne potvrde (ili opovrgavanja) sa velikim, definitivnim randomizovanim kontrolisanim studijama“ (Hoffer, 2003, p. 180). Hofer ističe:

> Kada biohemijski podaci i podaci dobijeni na osnovu istraživanja na životinjama i tkivima ukazuju na mehanizam delovanja ili demonstriraju željeni biološki efekat, oni na taj način pružaju *biološku plauzibilnost*. Klinički podaci iz epidemioloških studija, izveštaji o pojedinačnim slučajevima, serije

[63] Studije slučajeva ili serije slučajeva sa neželjenim efektima KAM imaju nisku dokaznu moć same po sebi, ali ako ih udružimo sa znanjem o plauzibilnim mehanizmima (na primer, mehanizam kojim nesterilisana akupunkturna igla stvara infekciju ili mehanizam kojim hiropraktički tretman stvara traumatsku disekciju krvnih sudova vrata ili ostavlja nekog u stanju paralize) njihova dokazna moć svakako je veća. Pomenuti mehanizmi jesu gotovo očigledni ali svakako treba naglasiti njihovu evidencionu ulogu.

> slučajeva i mala, formalno otvorena ili kontrolisana klinička ispitivanja mogu dati *kliničku plauzibilnost*. Terapija je dovoljno naučno plauzibilna da zavređuje vreme i trošak definitivnog testiranja ako je ili biološki ili klinički plauzibilna. (Hoffer, 2003, p. 180)

Primetimo da, shodno Hoferu, tretman zaslužuje da bude testiran u RKS i onda kada je samo *klinički plauzibilan*[64]. U drugom radu Hofer piše: „Dokaz (eng. *proof*) je neophodan da bi se promenila medicinska praksa, plauzibilnost da bi se opravdalo testiranje kliničke hipoteze." (Hoffer, 2001, p. 352). Kao što smo rekli, Hofer smatra da i biološki neplauzibilni tretmani zaslužuju testiranje u RKS onda kada su klinički plauzibilni, a kako pod „dokazom" neophodnim da bi se promenila medicinska praksa podrazumeva svedočanstvo dobijeno RKS, možemo reći da Hoferov stav odslikava metodologiju MZD. Za razliku od Hofera, Gorski i Novela, zastupnici NM, *insistiraju na biološkoj plauzibilnosti*, ističući da „biološki plauzibilno" *ne implicira poznavanje specifičnog biološkog mehanizma*, već da on ne bi trebalo da je u tolikoj meri naučno neplauzibilan[65] da se može smatrati *nemogućim*. Drugim rečima, mehanizam ne bi trebalo da se kosi sa poznatim, dobro utemeljenim naučnim zakonima i teorijama (Gorski & Novella, 2014a, p. 475). Da plauzibilnost ne treba izjednačavati sa potpuno poznatim mehanizmima Novela objašnjava i na sledeći način:

> Plauzibilnost je u suštini primena postojeće fundamentalne i kliničke nauke na novu hipotezu, da bi nam dala ideju o tome koliko je verovatno da je istinita. Ne počinjemo od nule sa svakim novim pitanjem – time bi se budalasto (eng. *foolishly*) ignorisalo više od jednog veka teško stečenog biološkog i medicinskog znanja. Uzimanje u obzir plauzibilnosti nam pomaže da interpretiramo kliničku literaturu, kao i da utvrdimo prioritete istraživanja. Ali plauzibilnost nije krajnji arbitar kliničke istine – ona se mora staviti u kontekst sa kliničkim svedočanstvom, baš kao što se kliničko svedočanstvo mora staviti u kontekst naučne plauzibilnosti. (Novella, 2010a)

U delu početne rečenice upravo navedenog citata: „[p]lauzibilnost je u suštini primena postojeće fundamentalne i kliničke nauke na novu hipotezu [...]", plauzibilnost referira na neku vrstu prakse ili procesa, s obzirom da je reč o „primeni". Iz iste rečenice saznajemo da ovako shvaćena plauzibilnost uključuje i kliničku nauku, pored fundamentalne, čime se tvrdi da *i već postojeće kliničke studije* imaju ulogu prilikom određivanja plauzibilnosti hipoteze. Iz čitavog citata na prvi pogled se uviđa da svedočanstvo u medicini može biti dvojako – svedočanstvo o naučnoj plauzibilnosti i kliničko svedočanstvo, pritom se prvo odnosi na *već postojeći korpus znanja u oblasti fundamentalnih nauka*, dok drugo referira na *postojeće podatke dobijene kliničkim studijama*. Dodatnu problematiku unosi što zastupnici NM ne koriste termine dosledno – plauzibilnost se nekada spominje kao biološka plauzibilnost, nekada kao naučna, a nekada bez ikakvog prideva. Stvar će, nadamo se, postati jasnija nakon analize koja sledi.

[64] Kod Hofera može biti višestruko osvedočen stav da je klinička plauzibilnost dovoljna da opravda testiranje u RKS: „Zastupnici alternativne terapije imaju obavezu da obezbede osnove za biološku plauzibilnost, kao što su čvrsti teorijski ili pretklinički podaci, ili za kliničku plauzibilnost, u vidu autentičnih, dobro pripremljenih izveštaja o slučajevima." (Hoffer, 2001, p. 352).

[65] Da ne bi došlo do zabune, treba imati u vidu sledeće: u Hoferovim tekstovima naučna plauzibilnost je ili biološka ili klinička plauzibilnost, ili kombinacija obe vrste plauzibilnosti. U pomenutom tekstu Gorskog i Novele termini „naučna plauzibilnost" i „biološka plauzibilnost" koriste se kao sinonimi.

Novela ističe da u pogledu plauzibilnosti treba uzeti u obzir najmanje tri široke kategorije:

1. *Tretmani sa poznatim mehanizmom* ili mehanizmima delovanja koji bi prema postojećim modelima trebalo da daju određeni klinički efekat. U ovu kategoriju takođe spadaju i „tretmani za koje postoji anegdotsko ili preliminarno svedočanstvo o efikasnosti – klinička plauzibilnost";
2. *Tretmani sa nepoznatim mehanizmom*, to jest neutralnom plauzibilnošću – tretmani za čiji pretpostavljeni efekat nema svedočanstva koje bi upućivalo na mehanizam delovanja, ali ni svedočanstva koje bi upućivalo da tretman ne bi mogao biti efikasan (na primer – primena beta blokatora u lečenju demencije);
3. Inherentno neplauzibilni tretmani – *tretmani čiji pretpostavljeni mehanizam delovanja krši osnovne principe nauke* (Novella, 2010a).

U središtu predložene kategorizacije plauzibilnosti (možemo reći i svojevrsne hijerarhije plauzibilnosti) su *mehanizmi* delovanja medicinskih tretmana. Mehanizmi se tako kreću od onih poznatih i dobro utvrđenih, preko onih nepotpuno poznatih a koji nisu u suprotnosti sa prihvaćenim korpusom znanja, do onih koji krše osnovne zakone prirode. No, primetimo da se u tački jedan Novela poziva na *kliničku plauzibilnost*. Zastupnici NM pod kliničkom plauzibilnošću podrazumevaju rezultate već postojećih RKS, ali i studija na nižem hijerarhijskom nivou (koje bi predstavljale kliničku plauzibilnost onako kako je određuje Hofer) koje samo (preliminarno) ukazuju na efikasnost tretmana. Na drugom mestu Atvud jasno ističe da u pojam plauzibilnosti delimično ulaze i već postojeće kliničke studije (Atwood, 2010c). Valja reći da kada govore o kliničkoj plauzibilnosti zastupnici NM referiraju na rezultate kliničkih studija koji su dobijeni metodologijom MZD, dakle, na ono što smo odredili kao svedočanstvo o razlici. No, ako se ustremimo na zapažanje koje iznosi Atvud – manje kliničke studije neplauzibilnih tretmana[66], posebno one koje sprovode zastupnici tih tretmana i koje se objavljuju u časopisima alternativne medicine, imaju tendencije da pružaju pozitivne rezultate (Atwood, 2010b; Atwood, 2011b), to navodi na tumačenje da u okviru prve kategorije koju navodi Novela klinička plauzibilnost sama po sebi nije dovoljna za testiranje tretmana (za razliku od Hoferovog stava) ukoliko mehanizam u njegovoj osnovi nije istovremeno *barem neutralno plauzibilan*. Navedena kategorizacija plauzibilnosti može se tumačiti tako da najveći stepen plauzibilnosti zapravo imaju tretmani koji istovremeno imaju poznat mehanizam i za koje postoje preliminarne studije koje ukazuju na efikasnost (Hoferovim terminima: i biološka i klinička plauzibilnost). Ipak, ne treba zaboraviti da postoje preliminarne kliničke studije koje ukazuju na efikasnost i onih tretmana za koje postoji neutralan mehanizam delovanja, kao i za tretmane čiji je mehanizam delovanja u suprotnosti sa osnovnim naučnim principima. Ono što nam zastupnici NM sugerišu je da, bez obzira na preliminarne studije, to jest kliničku plauzibilnost, ne treba u nedogled testirati treću kategoriju tretmana iz kategorizacije koju navodi Novela, to jest biološki neplauzibilne tretmane. U svetlu naše primarne epistemološke kategorizacije svedočanstva to znači da ne treba testirati tretmane za koje svedočanstvo o mehanizmima nije naučno prihvatljivo – to jest za koje imamo svedočanstvo o odsustvu mehanizma delovanja.

Na prvi pogled, za zastupnike NM plauzibilnost ima heurističku funkciju koju joj dodeljuje i Hofer – ona je pre svega instrumentalni orijentir na osnovu kog se određuje da li je određeni tretman

[66] Iako ne precizira, Atvud ovde izvesno misli na biološki neplauzibilne tretmane.

vredan testiranja u RKS[67]. Za razliku od Hofera, koji kliničku plauzibilnost (svedočanstvo o razlici) vidi kao dovoljnu za pomenuto testiranje, zastupnici NM insistiraju i na plauzibilnosti koju Hofer pominje kao biološka plauzibilnost, a koji se u okviru NM pominje i kao biološka i kao naučna plauzibilnost. Zastupnici NM insistiraju na svedočanstvu o mehanizmima. U okviru NM *tek na osnovu procene plauzibilnosti (združivanjem kliničke i naučne (biološke) plauzibilnosti) mi procenjujemo da li je smisleno testirati tretman*. Konkretno, Gorski i Novela smatraju da izuzetno niska plauzibilnost „može biti dovoljan razlog da se zaključi da je malo verovatno da će klinička ispitivanja biti informativna te da bi sprovođenje takvih ispitivanja bilo neetično i naučno neproduktivno" (Gorski & Novella, 2014b, p. 600). Dakle, u okviru NM tek kombinacija već postojećeg svedočanstva iz fundamentalnih nauka (svedočanstva o mehanizmu delovanja tretmana) i kliničkog svedočanstva (rezultata već postojećih kliničkih studija, to jest svedočanstva o razlici) – a koja sačinjava plauzibilnost – omogućava nam da procenimo ekonomičnost i pragmatičnost testiranja. Zbog čega je to tako? Upravo zbog toga što se u okvirima NM *verovatnoća budućih opservacija procenjuje na osnovu već postojećeg celokupnog relevantnog naučnog svedočanstva* – plauzibilnosti. Drugim rečima, zato što se rezultati RKS, u skladu sa naučnim metodom, posmatraju i interpretiraju u svetlu ove plauzibilnosti. To znači da su u nekim slučajevima tretmani toliko neplauzibilni da gotovo da nema tih opservacija dobijenih RKS koje bi mogle najbolje biti objašnjene teorijom koja leži u osnovi njihovog delovanja, a ne nekim alternativnim objašnjenjem koje sama metodologija RKS nikada ne može u potpunosti eliminisati (što ćemo detaljno analizirati u narednom poglavlju).

Naše razmatranje plauzibilnosti dovodi nas do zaključka da ona u sebi sadrži poseban tip svedočanstva – svedočanstvo iz oblasti fundamentalnih nauka. Ovo svedočanstvo odnosi se na teorijsko znanje i mehanizme koji objašnjavaju povezanost varijabli posmatranih u kliničkim studijama – dakle, na svedočanstvo koje smo odredili kao svedočanstvo o mehanizmima. Kritikujući MZD za zanemarivanje plauzibilnosti, zastupnici NM zapravo nalaze problematičnim status koji teorijsko svedočanstvo i mehanizmi imaju u okviru nje. U prethodnom odeljku smo videli da je hijerarhija svedočanstva osnovni epistemološki orijentir u okviru MZD koji favorizuje svedočanstvo dobijeno RKS i metodama njihovog sumiranja. Ovaj epistemološki povlašćen status predmet je brojnih kritika – primera radi, farmakolog Majkl Ravlins (Michael Rawlins) smatra da bi odluke o upotrebi medicinskih intervencija trebalo donositi imajući u vidu celokupno svedočanstvo, te da je ideja o hijerarhiji svedočanstva *iluzorna* (Rawlins, 2008, p. 579); u doktorskoj disertaciji koja nosi naslov „Hijerarhije svedočanstva u medicini zasnovanoj na dokazima" (eng. *Hierarchies of evidence in evidence-based medicine*) Blunt dolazi do zaključka da su hijerarhije svedočanstva loša osnova za njihovu primenu u kliničkim situacijama, između ostalog zato što ne sadrže informacije o varijacijama efekata tretmana i zato što se svedočanstvo dobijeno konkretnim metodama ne može posmatrati izolovano (Blunt, 2015). Iako ove kritike jesu na tragu onoga što zastupnici NM tvrde, valjda primetiti da hijerarhija svedočanstva, iako daje primat izvorima svedočanstva koji su rangirani na vrhu, sama po sebi *ne isključuje mogućnost da se celokupno svedočanstvo (pa i svedočanstvo iz oblasti fundamentalne nauke) uzima u razmatranje*. Reč je o tome da je znanje iz fundamentalnih nauka u hijerarhiji rangirano na dnu (ukoliko je uopšte rangirano), te i onda kada se uzima u razmatranje ono ima zanemarljiv značaj – ne postoji svedočanstvo iz oblasti fundamentalne nauke koje ima epistemološku moć da dovede u pitanje svedočanstvo o razlici dobijeno metodama

[67] U širem smislu ona je orijentir koliko je smisleno testirati bilo koju hipotezu u medicini, ne samo hipoteze o efikasnosti.

rangiranim na višem hijerarhijskom nivou. Drugim rečima, dok se u MZD svedočanstvo o mehanizmima može uzimati u razmatranje, ono se po pravilu epistemološki vrednuje kao veoma slabo i inferiorno u odnosu na svedočanstvo o razlici, te se smernice koje diktiraju praksu MZD dominantno temelje na svedočanstvu o razlici. U vezi sa tim, Atvud zapaža da su RKS, umesto da budu *konačni* arbitar efikasnosti tretmana iza kojih stoji kliničko svedočanstvo na nižem hijerarhijskom nivou, kao i biološka plauzibilnost, postale *jedini* arbitar (Atwood, 2010g), insistirajući da „čak iako naučna plauzibilnost nije dovoljna da se utvrdi validnost novog tretmana, ona je nužna za to" (Atwood, 2010d). U okviru NM svedočanstvo o mehanizmima ima *ravnopravan status* kao i svedočanstvo o razlici – znanje iz osnovih nauka orijentir je na osnovu kog se svedočanstvo dobijeno kliničkim studijama interpretira. Svedočanstvo iz fundamentalnih nauka je tako, bivajući deo plauzibilnosti, svojevrsni reflektor u čijem se svetlu posmatraju rezultati RKS ili opservacionih studija. Terminima naše primarne epistemološke podele svedočanstva: svedočanstvo o razlici dobijeno konkretnom kliničkom studijom posmatra se u skladu sa već postojećim svedočanstvom o mehanizmima. Svedočanstvo o mehanizmima, pored već postojećeg svedočanstva o razlici, ima heurističku ulogu prilikom odlučivanja da li testirati određeni tretman. No, kao što ćemo sada videti, ovaj tip svedočanstva u okviru NM ima i značajnu evidencionu ulogu. Ono zapravo formalno, eksplicitno i na standardizovan način biva inkorporirano u korpus svedočanstva prilikom procene specifične hipoteze. Pogledajmo na koji način.

2.2.2.2. Statistička analiza podataka i testiranje uzročno-posledične hipoteze u naučnoj medicini

Osim s obzirom na koncepciju svedočanstva i relevantnost njegovih različitih tipova, NM se i metodološki razlikuje od MZD s obzirom na interpretaciju verovatnoće i način testiranja hipoteza. Kada je reč o interpretaciji verovatnoće, sa jedne strane imamo frekventističku verovatnoću (frekventizam), u okviru koje se, kao što je pomenuto, verovatnoća događaja izračunava kao *funkcija učestalosti* (frekvencije) pojavljivanja događaja tog tipa. Frekventistička interpretacija verovatnoće karakteristična je za MZD. Sa druge strane, u okviru Bajesove verovatnoće[68] (bajesijanizam)[69], koja je karakteristična za NM, verovatnoća događaja se tumači kao *razumno očekivanje* na osnovu već postojećeg znanja ili verovanja, to jest verovatnoća događaja se izračunava ažuriranjem prethodne verovatnoće događaja u svetlu novih podataka. To konkretno znači da se prilikom procene verovatnoće postavljaju pitanja poput „da li se događaj dešavao ranije" i „da li je verovatno, na osnovu znanja koje imamo, da će se događaj desiti". Tako se bajesovsko zaključivanje ogleda u izvođenju zaključaka o verovatnoći na osnovu već postojećeg relevantnog svedočanstva. Podaci dobijeni frekventističkom statističkom analizom mogu se interpretirati u okviru Bajesove statistike, s tim što su „frekventistički rezultati zapravo ekstremni Bajesovi rezultati" dobijeni onda kada su prethodne

[68] Iako ima istoriju dužu od dva i po veka, do terminološke promene i zvanične upotrebe termina „Bajesova verovatnoća" došlo je pedesetih godina prošlog veka zahvaljujući Fišeru. Do tada je korišćen termin „inverzna verovatnoća" (Fienberg, 2006, p. 14).

[69] Na ovom mestu naglašavamo da će naše prividno pristrasno favorizovanje Bajesovog statističkog pristupa, pa i NM kao paradigme koja se na taj pristup oslanja, na kraju rada (u osmom poglavlju) biti značajno ublaženo kada budemo ukazali na potencijalne važne nedostatke ovog pristupa i NM. Naime, treba imati u vidu da to što jedan pristup ima eventualne prednosti u odnosu na drugi (u kontekstu naše analize bajesijanizam u odnosu na frekventizam) ne znači da i sam taj pristup nema nedostataka.

informacije kvantifikovane nulom, to jest kada nam ništa izvan konkretne studije ne govori o istinitosti hipoteze (Greenland, 2006, p. 770). Šta je Bajesova statistika?

„Bajesova statistika je pristup analizi podataka zasnovan na Bajesovoj teoremi, gde se dostupno znanje o parametrima u statističkom modelu ažurira informacijom u posmatranim podacima" (van de Schoot et al., 2021, p. 1). Gudman bajesovsku statističku analizu definiše kao „metod za određivanje kako naučno uverenje treba da bude modifikovano podacima", odnosno kao *meru u kojoj je verovatnoća istine izmenjena podacima* (Goodman, 1999b, p. 1005). Ovaj pristup analizi podataka podrazumeva da se dostupno znanje relevantno za analizu izrazi u vidu prethodne verovatnoće, te onda biva ažurirano novim relevantnim podacima. Analiza podataka kliničke studije u okviru ovakvog pristupa, dakle, podrazumeva njihovo posmatranje u kontekstu onoga što već znamo, a što je relevantno za takvu analizu. Tako, određivanje prethodne verovatnoće[70] (eng. *prior probability*) svojstveno Bajesovoj statističkoj analizi, za razliku od frekventističke, zahteva razmatranje *svedočanstva izvan konkretne kliničke studije* – kako već postojećih kliničkih studija tako i relevantnog znanja iz fundamentalnih nauka, a onda kada je ovo svedočanstvo kvantifikovano u vidu prethodne verovatnoće, ta verovatnoća biva ažurirana novim podacima kliničke studije. Atvud, jedan od vodećih zastupnika NM, ukazuje da frekventističkom pristupu nedostaje upravo formalna mera procene prethodne verovatnoće, te da se pogrešno pretpostavlja da se zaključci mogu donositi bez uzimanja u obzir informacija koje leže izvan konkretnog eksperimenta (Atwood, 2011c). Pored zastupnika NM, nezanemarljiv broj drugih autora se, kritikujući oslanjanje na frekventističku statistiku, zalaže za oslanjanje na Bajesovu statistiku onda kada je reč o proceni podataka kliničkih studija, smatrajući da je ovaj pristup prikladno rešenje za mnoge probleme inherentne frekventističkom pristupu dizajnu, analizi i interpretaciji RKS. Kako izgleda testiranje hipoteze u okviru bajesovskog pristupa?

Dok se u okviru frekventističkog pristupa hipoteza koja se testira uzima kao istinita ili lažna, te joj se dodeljuje vrednost 1 ili 0 bez dodeljivanja verovatnoće, bajesovski pristup podrazumeva dodeljivanje verovatnoće (koja leži između 0 i 1) hipotezi, što znači da već postojeće znanje o istinitosti hipoteze biva usklađeno sa novim eksperimentalnim rezultatima. Odnos verovatnoće podataka i verovatnoće hipoteze krucijalno je različit između okvira frekventizma i bajesijanizma: „Dakle, dok se frekventistički pristup odnosi na verovatnoću nekih podataka uslovljenih specifičnom hipotezom (obično nultom hipotezom), Bajesov pristup je obrnut (to jest verovatnoća hipoteze uslovljene podacima)." (Rawlins, 2008, pp. 580-581). Bajesova teorema verovatnoću hipoteze nakon eksperimenta (posteriornu verovatnoću) izračunava imajući u vidu i verovatnoću određenu na osnovu onoga što je poznato pre eksperimenta (prethodne verovatnoće): „Posteriorna verovatnoća daje procenu verovatnoće hipoteze uslovljene posmatranim podacima, ali uzimajući u obzir ono što je već bilo poznato ('prethodno') pre nego što je eksperiment izveden." (Rawlins, 2008, pp. 580-581). U kontekstu analize RKS to znači da se verovatnoća hipoteze da je određeni medicinski tretman superioran u odnosu na drugi (ili placebo) procenjuje na osnovu posmatranih podataka konkretne RKS i prethodnih verovanja (Brophy & Joseph, 1995, p. 871).

[70] Negde se ova verovatnoća pominje samo kao „prethodna" (eng. *prior*), a negde i kao „prethodna distribucija" (eng. *prior distribution*). U okviru Bajesove statistike ovi termini se izjednačavaju, te ćemo mi pribeći načelu jednostavnosti i, s obzirom da je reč o verovatnoći *pre* prikupljanja novih podataka, uvek koristiti termin „prethodna verovatnoća". Onda kada kažemo „prethodne informacije" mislimo na informacije na osnovu kojih se prethodna verovatnoća određuje.

Atvud ukazuje da nam frekventističko zaključivanje, svojstveno MZD, govori o *verovatnoći skupa podataka s obzirom na istinitost hipoteze*, ali da ga nikako ne treba ga koristiti za *procenu verovatnoće istinitosti hipoteze s obzirom na skup podataka*, jer se time pravi greška transponovanog kondicionala (eng. *the fallacy of the transposed conditional*) (Atwood, 2011c). Neophodno je, dakle, izračunati *stvarnu verovatnoću da je hipoteza tačna u svetlu podataka*, a upravo u tome nam pomaže Bajesova statistika određujući konačne (ili posteriorne) verovatnoće da je hipoteza istinita. Konkretnije:

> Da bi se dobila konačna verovatnoća hipoteze u svetlu eksperimentalnih podataka, neophodno je navesti verovatnoću hipoteze pre ili odvojeno od eksperimentalnih podataka; ove „početne verovatnoće" nazivaju se i „prethodne verovatnoće". U testiranju hipoteze H da vitamin C nema efekta, na primer, može se reći da je pre eksperimenta verovatnoća da je H tačna 0,9. Bajesova analiza zatim pokazuje kako ovu početnu verovatnoću menjaju podaci, dobijajući konačnu verovatnoću za H. (Berger & Berry, 1988, p. 162)

S obzirom da se zastupnici NM zalažu za primenu Bajesove statističke analize u medicini, to znači da se prilikom procene istinitosti hipoteze o efikasnosti medicinskog tretmana u okviru NM u obzir uzimaju podaci konkretne kliničke studije, ali i već postojeće svedočanstvo (na osnovu kog se određuje prethodna verovatnoća istinitosti hipoteze), a ono, kao što smo videli razmatrajući pojam plauzibilnosti, u okviru NM nije ograničeno samo na postojeće kliničke studije, već obuhvata *i znanje iz fundamentalnih nauka*. Verovatnoća hipoteze imajući u vidu i već postojeće svedočanstvo koje je relevantno za procenu njene istinitosti biva opisana Bajesovom teoremom (Bajesovim zakonom; Bajesovim pravilom):

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$$

gde je:

P – verovatnoća;

A – hipoteza;

B – podaci studije;

$P(A|B)$ – uslovna, kondicionalna, posteriorna verovatnoća – verovatnoća da je hipoteza A tačna s obzirom na podatke studije (verovatnoća da će se hipoteza održati s obzirom na svedočanstvo dobijeno studijom);

$P(A)$ – verovatnoća hipoteze (pre saznanja o podacima studije);

P(B) – verovatnoća podataka studije (verovatnoća da se studijom dobije određeno svedočanstvo bez obzira na istinitost hipoteze);

$P(B|A)$ – verovatnoća podataka studije s obzirom na hipotezu A (verovatnoća da se studijom dobije određeno svedočanstvo ukoliko je hipoteza istinita);

dakle,

> $P(A|B)$ – verovatnoća hipoteze s obzirom na date podatke studije (posteriorna verovatnoća) proporcionalna je verovatnoći podataka studije s obzirom na hipotezu $P(B|A)$ i verovatnoći hipoteze $P(A)$ (prethodnoj verovatnoći), a obrnuto je proporcionalna verovatnoći podataka dobijenih studijom $P(B)$.

Pojednostavljeno, upravo navedeno znači da, ako je prethodna verovatnoća hipoteze velika, neće nam biti potrebno mnogo podataka (svedočanstva dobijenog studijom) da bismo je potvrdili, to jest „čak i skromno eksperimentalno svedočanstvo koje podržava novu hipotezu zaslužuje da bude shvaćeno ozbiljno" (Atwood, 2011c), i obrnuto – ako je prethodna verovatnoća hipoteze mala, biće nam potrebno mnogo podataka da bismo je potvrdili, to jest „eksperimentalno svedočanstvo mora biti u odgovarajućoj meri robusno da bi opravdalo uzimanje hipoteze za ozbiljno" (Atwood, 2011c). Shodno tome – „[a]ko je prethodna verovatnoća beskonačno mala, eksperimentalno svedočanstvo se mora približiti beskonačnosti da opravda ozbiljno shvatanje hipoteze" (Atwood, 2011c) što znači da ukoliko je prethodna verovatnoća ravna nuli, nikakva količina podataka ne može potvrditi hipotezu. Uviđamo, dakle, da je Bajesova teorema svojevrsni instrument za razmeravanje odnosa plauzibilnosti hipoteze i podataka konkretne kliničke studije, posredno i odnosa između već postojećeg teorijskog znanja iz oblasti fundamentalnih nauka i podataka dobijenih eksperimentom – prilikom testiranja hipoteze ovi podaci u sprezi sa njenom naučnom plauzibilnošću doprinose proceni njene istinitosti. Stoga zastupnici NM smatraju da upravo primena Bajesovog metoda na naučno formalizovan način omogućava da biološka plauzibilnost postane relevantna prilikom procene efikasnosti medicinskih tretmana, ali i (videćemo u petom poglavlju) prilikom dijagnostike i prognostike u svakodnevnoj kliničkoj praksi lekara.

Shodno zastupnicima NM, prethodna verovatnoća ukazuje na stepen u kom bi se mogla revidirati hipoteza onda kada je suočena sa opservacijama i kada istraživači ispred sebe imaju podatke eksperimenta. Drugim rečima, u okvirima NM *prethodna verovatnoća je zapravo kvantifikovana plauzibilnost*, te ono što već znamo, a što je relevantno za testiranje određene hipoteze, uslovljava snagu konkretnih podataka kliničke studije da utiču na istinitost hipoteze. No, primetimo da određivanje prethodne verovatnoće zahteva kvantifikovanje plauzibilnosti koja se dobrim delom ne odnosi na kvantitativne, eksperimentalne podatke iz već postojećih kliničkih studija – treba kvantifikovati i teorijska objašnjenja fenomena, to jest naše znanje o mehanizmima bolesti ili mehanizmima medicinskih tretmana. Prvi korak u Bajesovoj analizi je formalno određivanje prethodne verovatnoće, a pojedini autori u okviru ovog koraka prepoznaju i ulogu *ekspertskog mišljenja* (Brophy & Joseph, 1995, p. 872) kome se može pripisivati subjektivnost. Na ovom mestu, dakle, dolazi do izražaja *subjektivna komponenta Bajesove metode* – ekspert mora odrediti koji poznati podaci su relevantni i kako interpretirati i kvantifikovati ono što već znamo. Ukazujući da Bajesova teorema u okviru prethodne verovatnoće formalno uključuje *informacije koje nisu rezultati kliničkih studija*, Atvud identifikuje da je odnos prema ovom elementu prethodne verovatnoće zapravo ključna tačka razilaženja sa MZD (Atwood, 2011c). Zaista, ako se usredsredimo na odnos Uprave za hranu i lekove[71] (eng. *Food and Drug Administration – FDA*) prema ovom elementu prethodne verovatnoće, videćemo da je Atvudova tvrdnja dobrim delom opravdana. Naime, Uprava za hranu i lekove jasno

[71] Američka agencija koja reguliše i nadzire bezbednost hrane, lekova, medicinskih uređaja i drugih proizvoda radi zaštite javnog zdravlja.

ističe da, onda kada se izračunava prethodna verovatnoća, treba biti podozriv prema informacijama koje nisu podaci kliničkih studija, konkretno prema ekspertskom mišljenju:

> Naše iskustvo je da su Bajesove metode obično manje kontroverzne kada su prethodne informacije zasnovane na empirijskom svedočanstvu kao što su podaci iz kliničkih studija. Međutim, Bajesove metode mogu biti kontroverzne kada se prethodne informacije zasnivaju uglavnom na ličnom mišljenju (često dobijenom od „eksperata"). (U.S. Food and Drug Administration, 2010, section 2.2.)

No, da li je prihvaćeno naučno znanje zaista svodivo na lično mišljenje eksperata? Da li je takvo mišljenje nužno subjektivno? Sa jedne strane, mnogi autori ističu da se kvalitativni karakter plauzibilnosti ne može objektivno kvantifikovati, te da je upliv subjektivnosti nužan onda kada do te kvantifikacije dođe; sa druge strane, zastupnici NM ovaj stav smatraju neosnovanim pozivajući se na specifičan alat koji se koristi u okviru Bajesove statističke analize; reč je o Bajesovom faktoru. Šta je Bajesov faktor?

Bajesovu teoremu sačinjavaju kako komponenta verovanja tako i komponenta koja sumira podatke. Bajesov faktor Gudman određuje kao potonju komponentu, te ga vidi kao odvojenog od „čisto subjektivnog dela jednačine" (Goodman, 1999b, p. 1005). Praveći razliku između eksperimentalnog svedočanstva i zaključaka koje na osnovu njega treba doneti, Gudman smatra da upravo Bajesov faktor posreduje prevođenje znanja iz fundamentalnih nauka u zaključke, to jest njegovo kombinovanje sa podacima konkretnih studija. Ovaj faktor zapravo *razmerava u kojoj meri podaci podržavaju odbacivanje nulte hipoteze sa time koliko podaci podržavaju nultu hipotezu*. Gudman tvrdi da je Bajesov faktor, koji se spominje i kao „odnos verovatnoće" (eng. *likelihood ratio*), zapravo *objektivna mera* eksperimentalnog svedočanstva jer se u potpunosti zasniva na podacima eksperimenta, argumentujući da upravo p-vrednost, na koju se istraživači u okvirima frekventističke statistike oslanjaju, precenjuje svedočanstvo koje negira nultu hipotezu (Goodman, 1999b, p. 1005). Mi ćemo se sada detaljno upustiti u analizu Gudmanovog rada kako bismo videli kakva je uloga Bajesovog faktora prilikom statističke analize, kao i odnos ovog faktora prema p-vrednosti.

Pre svega ćemo naglasiti distinkciju između verovatnoće (eng. *probability*) i izgleda (eng. *odd*). Izgledi su mere verovatnoće ishoda – odnos verovatnoće da će se određeni ishod dogoditi i verovatnoće da se on neće dogoditi (Fulton et al., 2012, p. 3). S obzirom da je većina definicija verovatnoće zapravo cirkularna (videti: Fulton et al., 2012, p. 2), pozvaćemo se na definiciju verovatnoće koju nudi Linda Rejčl (Linda E. Reichl), a koja odgovara Bajesovoj interpretaciji verovatnoće – „Verovatnoća je kvantizacija[72] (eng. *quantization*) našeg *očekivanja* ishoda događaja ili eksperimenta." (Reichl, 1998, p. 175). Dok se verovatnoća izražava od 0 do 1, izgledi se obično izražavaju u procentima.

Prikazali smo kako se Bajesovom teoremom određuje posteriorna verovatnoća hipoteze. Videli smo kako izgleda testiranje nulte hipoteze u okviru frekventističke statistike, no kako u okvirima Bajesove statistike određujemo *da li odbaciti ili prihvatiti nultu hipotezu*? Pogledajmo sledeću formulu za određivanje posteriornog izgleda nulte hipoteze koju nudi Gudman (Goodman, 1999b, p. 1005):

[72] Kvantizacija – određivanje iznosa ili količine u ovom kontekstu može se koristiti sinonimno sa rečju *kvantifikacija*.

Prethodni izgledi nulte hipoteze X Bajesov faktor = Posteriorni izgledi nulte hipoteze;

gde je:

$$Bajesov\ faktor = \frac{verovatnoća\ (podaci,\ s\ obzirom\ na\ nultu\ hipotezu)}{verovatnoća\ (podaci, s\ obzirom\ na\ alternativnu\ hipotezu)}$$

Formula koju nam nudi Gudman može biti izražena na sledeći način:

$$\frac{P(H0)}{P(H1)} x \frac{P(D|H0)}{P(D|H1)} = \frac{P(H0|D)}{P(H1|D)}$$

gde je:

$H0$ – nulta hipoteza;

$H1$ – alternativna hipoteza;

D – podaci;

P – verovatnoća;

pritom:

$$\frac{P(H0)}{P(H1)}$$

označava prethodne izglede (eng. *prior odds*) nulte hipoteze – relativnu plauzibilnost nulte hipoteze u odnosu na alternativnu hipotezu pre podataka konkretne studije (eksperimenta);

$$\frac{P(D|H0)}{P(D|H1)}$$

označava Bajesov faktor 01[73]

$$\frac{P(H0|D)}{P(H1|D)}$$

označava posteriorne izglede – relativnu plauzibilnost nulte hipoteze u odnosu na alternativnu hipotezu nakon podataka konkretne studije (eksperimenta).

Dakle, uz pomoć Bajesovog faktora, i imajući u vidu prethodne izglede, odnosno odnose verovatnoća nulte i alternativne hipoteze pre konkretne studije, određujemo posteriorne izglede, odnosno odnose verovatnoća nulte i alternativne hipoteze nakon dobijanja podataka konkretne studije.

Šta je, dakle, Bajesov faktor i koja je njegova funkcija? „Bajesov faktor kvantifikuje relativne prediktivne performanse dve suparničke hipoteze, i to je stepen do kog podaci zahtevaju promenu uverenja u vezi sa relativnom plauzibilnošću hipoteza“ (van Doorn et al., 2020, p. 814), to jest „Bajesov faktor je poređenje koliko dobro dve hipoteze predviđaju podatke. Hipoteza koja bolje predviđa

[73] Indeks u zapisu Bajesovog faktora pokazuje koju hipotezu podržavaju podaci. BF10 ukazuje na Bajesov faktor u korist H1 u odnosu na H0, dok BF01 ukazuje na Bajesov faktor u korist H0 u odnosu na H1.

posmatrane podatke je ona za koju se kaže da ima više svedočanstva koje je podržava“ (Goodman, 1999b, p. 1005). Bajesov faktor, to jest:

$$\frac{P(D|H0)}{P(D|H1)}$$

je tako odnos dveju (uslovnih) verovatnoća – verovatnoća posmatranih podataka uzetih za jednu hipotezu podeljena njihovom verovatnoćom kada su oni uzeti za drugu hipotezu (Goodman, 1999b, p. 1009; Teira, 2011, p. 279). To znači da ovaj faktor odmerava *verovatnoću podataka pod pretpostavkom da je nulta hipoteza istinita i verovatnoću podataka pod pretpostavkom da je alternativna hipoteza istinita*. Za razliku od p-vrednosti koja kvantifikuje svedočanstvo protiv nulte hipoteze te posredno u prilog alternativne hipoteze, Bajesov faktor kvantifikuje svedočanstvo i u prilog nulte hipoteze (BF01) i u prilog alterantivne hipoteze (BF10) (Sidebotham et al., 2023). Primetimo da su za samo izračunavanje Bajesovog faktora prethodne verovatnoće hipoteza nevažne.

Ali Bajesov faktor predstavlja i svojevrsnu meru u kojoj je verovatnoća istinitosti hipoteze izmenjena podacima (Goodman, 1999b, p. 1005). Ovaj faktor je u tolikoj meri snažan korektiv da može, ukoliko je njegova vrednost 1/100, promeni stepen sigurnosti u nultu hipotezu sa 90% na 8% (videti tabelu 1 u Goodman, 1999b, p. 1006). Primera radi, koristeći tabelu koju Gudman navodi, a komentarišući interpretaciju podataka iz famozne RKS o retroaktivnoj posredničkoj molitvi (Leibovici, 2001), Atvud uviđa da se ispostavlja da, kako bi verovatnoća da je nulta hipoteza (da nema razlike u efektu posredničke retroaktivne molitve i placeba) netačna zaista bila 96% (kako je u konkretnoj studiji interpretirana, i kako se uobičajeno u okviru MZD interpretacija vrši s obzirom na frekventističku statistiku), prethodna verovatnoća nulte hipoteze morala bi biti oko 30%, a prethodna verovatnoća njene negacije – alternativne hipoteze (to jest prethodna verovatnoća da posrednička molitva ima efekat) oko 70% (Atwood, 2008b). Još konkretnije, oslanjanjem na Bajesovu statistiku,

> [...] kako eksperimentalno svedočanstvo postaje jače, količina spoljašnjeg svedočanstva potrebnog da podrži naučnu tvrdnju se smanjuje. Nasuprot tome, kada postoji malo spoljašnjeg svedočanstva koje potkrepljuje tvrdnju, potrebno je mnogo jače eksperimentalno svedočanstvo da bi ona bila kredibilna. (Goodman, 1999b, p. 1006)

Kako onda izgleda primena Bajesove metodologije u praksi? Gudman nam navodi hipotetičku situaciju u kojoj razlika u poboljšanju simptoma migrene između eksperimentalne grupe u kojoj su ispitanici koristili određeni biljni lek i placebo grupe nije statistički značajna (p=0,09), ali, imajući u vidu i spoljašnje svedočanstvo (već postojeće svedočanstvo o mehanizmu i svedočanstvo o razlici) ta razlika može biti interpretirana dvojako. Podaci o ovoj razlici mogu rezultirati konačnom verovatnoćom nulte hipoteze od 5% (kako se ona obično u okviru frekventizma pogrešno interpretira onda kada je p=0,05) ukoliko spoljašnje svedočanstvo (van podataka konkretne studije) koje podržava nultu hipotezu pravda prethodnu verovatnoću nulte hipoteze ne više od 17%. No, kako usled nedostatka mehanizma koji bi objasnio efikasnost ovog biljnog leka i postojanja kliničkog svedočanstva (svedočanstva o razlici) koje je samo u vidu studija slučajeva, spoljašnji podaci ne podržavaju prethodnu verovatnoću nulte hipoteze koja je manja od 50% (dakle, čine je većom od 50%), svedočanstvo nam, dakle, u ovom konkretnom scenariju ne dozvoljava da zaključimo da je ovaj biljni lek efikasan (to jest ne dozvoljava da odbacimo nultu hipotezu). Ipak, ukoliko imamo odgovarajuće spoljašnje svedočanstvo – na primer: aktivna komponenta u ovom biljnom leku je iste klase kao i u drugim lekovima za koje je utvrđena efikasnost lečenja migrene, pokazalo se da ova

supstanca ima određeno dejstvo na životinjskim modelima, imamo specifikovan, plauzibilan mehanizam delovanja i imamo prethodno sprovedenu RKS koja je rezultirala značajnim efektom (svedočanstvo o razlici ili takozvano kliničko svedočanstvo) – svedočanstvo konkretne studije uzeto zajedno sa već postojećim relevantnim svedočanstvom dozvoljava nam da zaključimo da je ovaj biljni lek verovatno efikasan u ublažavanju simptoma migrene (to jest da odbacimo nultu hipotezu uprkos podacima konkretne studije) (za još sličnih primera videti: Goodman, 1999b, p. 1011). U svakom slučaju, u potonjoj situaciji dalja ispitivanja su opravdana i naučno racionalna, rekli bi zastupnici NM.

Jasno nam je da, primenom ovakve statističke analize, onda kada je reč o neplauzibilnim tretmanima, usled niske prethodne verovatnoće njihove efikasnosti potrebni su nam snažni podaci dobijeni kliničkim studijama (mnogo snažniji od onih koji su dovoljni u okviru frekventističke analize). Primetimo da ovakva analiza ujedno ne eliminiše po automatizmu svaki tretman za čije delovanje nemamo plauzibilno mehanističko objašnjenje – ona samo implicira da što je tretman manje plauzibilan to je količina podataka neophodna za potvrđivanje njegove efikasnosti veća, i obrnuto. Ilustrovano na primerima, kako bi akupunktura bila proglašena efikasnim medicinskim tretmanom potrebno nam je izuzetno robusno, obimno svedočanstvo o visokim korelacijama dobijenim kliničkim studijama (svedočanstvo o razlici), te će jačina ovog svedočanstva zapravo biti indikator da postoji mehanizam u osnovi delovanja akupunkture koji treba objasniti i uskladiti sa ostatkom naučnog znanja; sa druge strane, kako bi se dokazala efikasnost novog antibiotika čiji je mehanizam delovanja visoko plauzibilan nije neophodno izvoditi prevelik broj kliničkih studija – u svakom slučaju neophodna količina svedočanstva o razlici dobijena kliničkim studijama biće znatno manja u odnosu na količinu neophodnu za potvrđivanje hipoteze o efikasnosti akupunkture ili lečenja na daljinu.

2.2.2.3. Uloga plauzibilnosti u naučnoj medicini

Nakon razmatranja metodologije NM, to jest načina na koji se u okviru ove paradigme testira hipoteza, moramo konačno pružiti odgovor kakvu ulogu plauzibilnost ima prilikom utvrđivanja uzročno-posledičnih veza. Pored navedene heurističke uloge, dakle uloge vodilje prilikom odlučivanja da li tretman uopšte testirati, iz načina na koji se testira hipoteza u NM zapažamo da plauzibilnost ima i *evidencionu ulogu*. To konkretno znači da plauzibilnost formalno biva uključena kao specifičan tip već postojećeg svedočanstva prilikom procene verovatnoće uzročno-posledične hipoteze. Ovo je veoma važan uvid s obzirom da je ovo ključna epistemološka tačka razilaženja MZD i NM. Kako je svedočanstvo o mehanizmima deo plauzibilnosti (u vidu biološke ili naučne plauzibilnosti, terminologijom NM), *u okviru NM svedočanstvo o mehanizmima zvanično biva deo svedočanstva na osnovu kog se zaključuje uzročno-posledična hipoteza.* U okvirima NM istu uzročno-posledičnu hipotezu podržava i svedočanstvo o razlici i svedočanstvo o mehanizmima – to jest opažene zavisnosti (korelacije i asocijacije) u kliničkim studijama (pored već postojećih podataka o kliničkoj plauzibilnosti) bivaju uzročno interpretirane imajući u vidu i biološku plauzibilnost.

Ipak, ukoliko RKS svojom metodologijom mogu da eliminišu alternativna, neuzročna objašnjenja opaženih korelacija, zahtev za plauzibilnošću koji zastupnici NM ističu ispostavlja se kao suvišan. Ukoliko metodološka strogost zlatnog standarda MZD osigurava da na osnovu svedočanstva o razlici zaključimo uzročno-posledičnu hipotezu, čitav poduhvat NM je osuđen na propast. Na

jednom mestu Gorski i Novela postavljaju pitanje – šta je verovatnije – da su pozitivni efekti homeopatije rezultat pristrasnosti, lošeg dizajna studija i metodologije ili, u krajnjoj liniji – slučajnosti, ili da su fundamentalni principi fizike i hemije (na koje se oslanja ogroman deo korpusa prihvaćene nauke) netačni (Gorski & Novella, 2014b, p. 601). Farmaceut Skot Gavura (Scott Gavura), takođe istaknuti zastupnik NM, iznosi identičnu poentu:

> Da, možete pronaći pojedinačne kliničke studije koje mogu biti statistički značajne. Ali *celokupnost svedočanstva*, kada se posmatra u kontekstu onoga što znamo da je činjenica u oblastima kao što su fizika, biohemija i druge discipline, čini daleko verovatnijim da su pozitivni efekti [tretmana sa neplauzibilnim mehanizmima u osnovi] uočeni u bilo kom pojedinačnom ispitivanju posledica pristrasnosti, lošeg dizajna, ili statističkog šuma (eng. *statistical noise*). (Gavura, 2015a)

Drugim rečima, zastupnici NM ukazuju da potpunim ignorisanjem naučne plauzibilnosti i striktnim oslanjanjem na svedočanstvo onako kako se ono definiše u okviru MZD, postoji realna opasnost da se neefikasni tretmani zvanično prihvate kao efikasni, te da se uočene razlike među studijskim grupama RKS, onda kada one postoje, lažno[74] pripišu tretmanu i zaključi uzročnost, iako je verovatnije da ove razlike budu objašnjene na alternativne načine – kao posledica slučajnosti, pristrasnosti ili propusta u dizajnu studije. S tim u vezi, Atvud ističe „kada se RKS izvode na neefikasnim tretmanima sa malim prethodnim verovatnoćama [...] one imaju tendenciju, u zbiru, da daju dvosmislene nalaze, koje zastupnici [MZD] onda reklamiraju kao svedočanstvo koje favorizuje takve tretmane“ (Atwood, 2010a). Kada kaže „u zbiru“ Atvud, naravno, misli na sistematske preglede i meta-analize.

Atvud upućuje na brojne izjave zastupnika komplementarnih i alternativnih terapija (koje mogu osvedočiti osnovanost tvrdnje da MZD često zanemaruje plauzibilnost) među kojima je i nemački lekar Ernst Edzard (Ernst Edzard) koji tvrdi:

> U kontekstu MZD, apriorna plauzibilnost postaje sve manje važna. Cilj MZD je da utvrdi da li tretman funkcioniše, a ne kako funkcioniše ili koliko je plauzibilno da može da funkcioniše. Glavni alat za otkrivanje toga je RKS. Očigledno je da se principi MZD i principi apriorne plauzibilnosti ponekad mogu sukobiti, a često se spektakularno sukobljavaju u domenu KAM. (Ernst, 2003 citirano u Atwood, 2010f)

Ipak, to što MZD smatra da plauzibilnost nije nužan uslov za testiranje hipoteza (ni u heurističkom ni u evidencionom smislu) ne znači da ova paradigma u potpunosti odbacuje podatke dobijene Bajesovom statističkom analizom onda kada su dostupni, premda za razliku od zastupnika NM *ne insistira na njima*. Prednosti bajesovske statističke analize su prepoznate i u okviru MZD. Primera radi, osim toga što prepoznaje pogodnosti bajesijanizma prilikom ekstrapolacije, procene toksičnosti, kao i prilikom procene efikasnosti u slučaju retkih bolesti, Dženifer Klark (Jennifer Clark) u ime Uprave za hranu i lekove ističe:

[74] Zastupnici NM na više mesta studije KAM koje rezultiraju pozitivnim rezultatima o efikasnosti određuju kao lažno pozitivne, uz isticanje da „[m]nogi doktori medicine nemaju razumevanje za mnoge načine na koje studije mogu dati lažne rezultate“ (Hall, 2019), kao i da „[k]oristeći Bajesova razmatranja, kada je prethodna verovatnoća veoma mala (kao u slučaju, na primer, homeopatije), biće mnogo lažno pozitivnih studija“ (Gorski, 2016).

> [...] kada eksperti iz različitih disciplina utvrde da postoje visokokvalitetne, relevantne informacije izvan kliničke studije, ove metode mogu omogućiti da se studije završe brže i sa manje učesnika, a i, u poređenju sa tradicionalnom studijom, lakše je prilagoditi dizajn bajesovske studije na osnovu akumuliranih informacija. (Clark, 2023)

Uprava za hranu i lekove najavljuje objavljivanje nacrta uputstva o upotrebi Bajesove metodologije u kliničkim studijama lekova do kraja 2025. godine (Clark, 2023), dok su uputstva za kliničke studije medicinskih sredstava već objavljena. Ono što nam prvo pada na pamet je da se postojanje zvaničnih uputstava za sprovođenje bajesovskih studija koje za cilj imaju procenu efikasnosti medicinskih sredstava može objasniti činjenicom da su mehanizmi ovih sredstava (na primer aparata za zamenu ili modifikaciju anatomskih ili fizioloških funkcija) prilično poznati, te da se prilikom formalne analize uključuje i svedočanstvo o mehanizmima. No, ipak, analizom ovih uputstava dolazimo do zaključka da je Uprava za hranu i lekove podozriva prema prethodnim informacijama koje nisu klinička plauzibilnost, to jest prema svedočanstvu koje nije svedočanstvo o razlici:

> Naše iskustvo je da su bajesovske metode obično manje kontroverzne kada su prethodne informacije zasnovane na empirijskom svedočanstvu kao što su podaci iz kliničkih studija. Međutim, bajesovske metode mogu biti kontroverzne kada se prethodne informacije zasnivaju uglavnom na ličnom mišljenju (često dobijenom od „eksperata“). (U.S. Food and Drug Administration, 2010, section 2.2.)

Primetimo da se svedočanstvo o biološkoj plauzibilnosti ili ne uzima u razmatranje, ili potpada pod ekspertsko mišljenje te se vrednuje kao kontroverzno. Takođe se tvrdi: „prethodna distribucija se obično zasniva na podacima iz prethodnih studija“ (U.S. Food and Drug Administration, 2010, section 3.2.), a kao uobičajeni izvori prethodnih informacija navode se kliničke studije sprovedene u inostranstvu (eng. *oversea studies*), registri pacijenata, klinički podaci o veoma sličnim pacijentima i pilot studije (U.S. Food and Drug Administration, 2010, section 4.5.).

Prema našem tumačenju – čak i kada se Bajesova statistička analiza uključuje u okvir MZD ova analiza propušta da formalno uključi i svedočanstva o mehanizmima. Drugim rečima, čak i kada se prilikom testiranja hipoteze njena istinitost procenjuje imajući u vidu prethodnu verovatnoću, ova prethodna verovatnoća se u okvirima MZD izračunava samo na osnovu svedočanstva o razlici, čime se izostavlja evidenciona uloga svedočanstva o mehanizmima na kojoj zastupnici NM insistiraju. Ovim uvidom je definitivno potvrđena osnovanost distinkcije između MZD i NM – ova distinkcija ima epistemološku osnovu. Dakle, iako zastupnici NM insistiraju na bajesovskom pristupu testiranja hipoteza, razlika između MZD i NM nije samo u dominantnom statističkom pristupu, već i u *tipu svedočanstva na osnovu kog se procenjuje istinitost hipoteze koristeći taj statistički pristup kao alat*. Način na koji Uprava za hranu i lekove koncipira bajesovske kliničke studije ne otklanja prigovor „naučne slepe tačke MZD“ koji zastupnici NM iznose. Ukoliko prilikom Bajesovske statističke analize u okviru prethodne verovatnoće uključimo samo svedočanstvo o razlici, a ne i svedočanstvo o mehanizmima, put za infiltraciju biološki (naučno) neplauzibilnih medicinskih tretmana u medicinu će i dalje biti otvoren, a kritika koju zastupnici NM upućuju i dalje će biti na snazi.

NM je, dakle, zasnovana na svedočanstvu koje se u okviru nje uzima u širem kontekstu od onog koji njeni zastupnici pripisuju MZD, odnosno, za NM svedočanstvo je više od pukih rezultata dobijenih RKS. Rekli smo da zastupnici NM kritikuju MZD zbog zanemarivanja biološke

plauzibilnosti, te insistiraju da je ona jednako relevantna kao i kliničko svedočanstvo (klinička plauzibilnost):

> Sve kliničke studije, a ne samo RKS, treba da se zasnivaju na naučno dobro podržanim pretkliničkim opservacijama koje ih opravdavaju, poželjno sa biomarkerima za vođenje odabira pacijenata i praćenje. [...] Nažalost, u integrativnoj onkologiji [kao i u mnogim drugim segmentima MZD], biološka plauzibilnost utvrđena rigoroznim pretkliničkim istraživanjem više ne izgleda kao preduslov za RKS, a jako naučno i kliničko svedočanstvo više nije preduslov za opšte usvajanje [tretmana]. (Gorski, 2014, p. 697)

Valja ponoviti da i u okviru frekventističkog pristupa svedočanstvo o mehanizmima ima ulogu prilikom formulisanja – postuliranja – uzročno-posledične hipoteze; naime, znanje iz fundamentalnih nauka u mnogo slučajeva ima ulogu prilikom pretpostavljanja potencijalno efikasnog uzroka. Ipak, u slučaju KAM velike RKS se sprovode i samo na osnovu kliničke plauzibilnosti, to jest svedočanstva o razlici – manjih studija koje ukazuju na efikasnost. Drugim rečima, u okviru MZD samo svedočanstvo o razlici može imati heurističku ulogu bez obzira na evidentnu biološku neplauzibilnost, to jest na svedočanstvo o odsustvu mehanizma ili njegovoj nekompatibilnosti sa ostatkom naučnog znanja. Frekventistički statistički metod prethodne, to jest vanstudijske informacije, može uzimati u obzir *samo prilikom dizajna studije* (U.S. Food and Drug Administration, 2010, section 2.1.), ne i tokom sprovođenja i analize studije. Drugim rečima, svedočanstvo o mehanizmima u okviru MZD može imati heurističku ulogu kako prilikom postuliranja hipoteze tako i prilikom dizajna studije – na primer prilikom određivanja veličine uzorka, određivanja surogat markera, ishoda, poznatih zbunjujućih činioca, doze medicinskog tretmana – ali ovo svedočanstvo nema *evidencionu ulogu* prilikom procene uzročno-posledične hipoteze – ona se procenjuje na osnovu svedočanstva o razlici dobijenog studijom (te sintetizovanjem ovog tipa svedočanstva meta-analizama i sistematskim pregledima), ne i na osnovu prethodne verovatnoće hipoteze koja bi uključivala i svedočanstvo o mehanizmima. Ova razlika prepoznata je i od strane Uprave za hranu i lekove:

> U kliničkim studijama, tradicionalne (frekventističke) statističke metode mogu koristiti informacije iz prethodnih studija *samo u fazi dizajna* [kurziv je dodat]. Zatim, u fazi analize podataka, informacije iz ovih studija se smatraju dopunom, ali *ne i delom formalne analize* [kurziv je dodat]. Nasuprot tome, Bajesov pristup koristi Bajesovu teoremu da formalno kombinuje prethodne informacije sa aktuelnim informacijama o kvantitetu od interesa. (U.S. Food and Drug Administration, 2010, section 2.1.)

Važno je naglasiti i da NM ne treba biti shvaćena kao paradigma sa metodološkim zahtevima čija je funkcija samo da „protera“ tretmane KAM iz oblasti medicine. Metodologija NM treba biti posmatrana u svom punom potencijalu – ona nije samo okvir za razgraničavanje plauzibilnog od neplauzibilnog; ona je okvir za odmeravanje svedočanstva neophodnog za donošenje zaključaka i kada je reč o evidentno plauzibilnim tretmanima. Reč je o tome da je plauzibilnost stvar stepena, te da se za tretmane sa različitim stepenom plauzibilnosti zahteva proporcionalan nivo novog svedočanstva onda kada se procenjuje verovatnoća hipoteze. Takođe, metodologija NM nije primenljiva samo na procenu efikasnosti tretmana već je epistemološki daleko potentnija i jednako se može primeniti i na dijagnostiku i prognostiku. Uzročno-posledične hipoteze čija se verovatnoća procenjuje Bajesovom statistikom ne moraju biti samo hipoteze o efikasnosti tretmana već i, recimo, hipoteze o uzrocima određenih bolesti. Lekar, takođe, može u svakodnevnim kliničkim situacijama rasuđivati bajesovski – imajući u vidu najširi mogući korpus relevantnog svedočanstva onda kada

donosi odluke i preporuke. Premda se relativno opravdano može steći utisak da zastupnici NM ogroman fokus stavljaju na hipoteze o efikasnosti tretmana, smatramo da metodologija NM prožima svaki aspekt medicine i ima mnogo značajniju ulogu od pukog „obračuna" sa alternativnom medicinom. Kao što ćemo u narednim poglavljima videti, bilo da se vrši ekstrapolacija na ciljne populacije ili pojedinačnog pacijenta, dijagnostikuje, zaključuje o neželjenom efektu ili dozira terapija – verovatnoću svake hipoteze je moguće izračunati oslanjanjem na Bajesov metod.

Dok zastupnici NM nalaze da je plauzibilnost neizostavan konstituent prethodne verovatnoće hipoteze, određeni zastupnici MZD ignorisanje plauzibilnosti vide kao pragmatičan postupak: „Pragmatičan princip medicine zasnovane na dokazima je da ispituje terapijske metode nezavisno od njihove inicijalne plauzibilnosti kako bi se utvrdilo da li se njihova specifična efikasnost može dokazati." (Grams, 2019, p. 2). Ipak, upitno je koliko je ovakav princip zaista pragmatičan – s jedne strane, kritika koju zastupnici metodologije NM upućuju MZD, a u okviru koje se tvrdi da MZD neracionalno troši resurse neprestano insistirajući na još kliničkog svedočanstva (najčešće dobijenog RKS) uprkos biološkoj neplauzibilnosti – pritom izlažući ispitanike etički spornim ispitivanjima, može se interpretirati upravo kao ogrešenje o princip pragmatičnosti; sa druge strane, pribavljanje svedočanstva o plauzibilnosti takođe iziskuje kako ljudske tako i finansijske resurse, osim što nesumnjivo usložnjava pojam medicinskog svedočanstva proširujući ga. Ipak, ukoliko pragmatizam ne odredimo jedino na osnovu resursa i isplativosti, već na osnovu onoga što je korisno za pacijente – a to su upravo efikasne medicinske intervencije – NM i MZD treba odmeriti s obzirom na kapacitet da njihova metodologija sa pouzdanošću rezultira podacima o efikasnosti. NM bi se moglo prigovoriti i da, iako je mehanizam delovanja određenog tretmana neplauzibilan, kliničke studije će svakako rezultirati *definitivnim opovrgavanjem efikasnosti ovakvih tretmana*. Ipak, mogu se izdvojiti dva odgovora na ovakav prigovor. Prvi se, na osnovu stavova koje zastupnici NM iznose, može sumirati kao zapažanje da dosadašnja praksa testiranja tretmana u okviru MZD prosto ne podržava navedenu tezu, što može biti potkrepljeno svedočanstvom o *upornom testiranju tretmana sa neplauzibilnim mehanizmima u osnovi*. Zastupnici NM ukazuju na neosnovano insistiranje na testiranju hipoteza koje su, smatraju oni, s obzirom na sintezu već postojećeg kliničkog svedočanstva i svedočanstva iz fundamentalnih nauka evidentno opovrgnute. No, drugi odgovor može biti da onda kada rezultate kliničkih studija posmatramo nezavisno od već postojećeg naučnog znanja, same RKS usled svojih *inherentnih metodoloških nedostataka* mogu pokazati lažno pozitivne rezultate, a sistematski pregledi i meta-analize koje ujedinjuju podatke dobijene RKS takođe donose nove metodološke manjkavosti. Stoga ćemo u narednom poglavlju preispitati validnost rezultata dobijenih RKS, samim tim i pružiti odgovor na pitanje mogu li RKS oslanjajući se *isključivo na svoju metodološku rigoroznost* pružiti znanje o (ne)efikasnosti medicinskih tretmana (i, generalno, utvrditi uzročno-posledične veze) bez obzira na plauzibilnost mehanizma u njihovoj osnovi. Ukoliko one to zaista sa sigurnošću mogu, onda je zahtev za plauzibilnošću epistemološki neosnovan i suvišan. Ukoliko nam RKS svojim savršenim dizajnom uvek *garantuju* da mehanizam unutar crne kutije postoji – onda je povremena nemogućnost nauke da uspešno objasni (u nekim slučajevima već više vekova) šta se to unutar crne kutije nalazi samo poražavajuća posledica naše epistemološke ograničenosti i nemoći same nauke.

3. INTERNA VALIDNOST ZAKLJUČAKA O UZROČNOSTI U MEDICINI ZASNOVANOJ NA DOKAZIMA I NAUČNOJ MEDICINI

3.1. Problem interne validnosti zaključaka o uzročnosti

Primeri studija koje smo pominjali u prethodnim poglavljima – studija posredničke retroaktivne molitve, studija lečenja na daljinu, te studije koje rezultiraju svedočanstvom o razlici koje ukazuje na efikasnost tretmana KAM – upravo odslikavaju *problem validnosti* rezultata dobijenih RKS od kog polaze zastupnici NM: premda rezultati dobijeni RKS imaju tendenciju da budu interno validni, pitanje je u kojoj meri su oni uvek validni i možemo li medicinsku praksu zasnivati samo na svedočanstvu dobijenom njima – onako kako u mnogim slučajevima to biva u okviru MZD. Odsustvo RKS koje svedoče o efikasnosti padobrana ili kancerogenom dejstvu pušenja ukazuje da ima slučajeva kada i svedočanstvo na nižem nivou hijerarhije svedočanstva može biti dovoljno da donesemo *validne zaključke* o uzročnosti. Imajući u vidu da se u okviru NM insistira na značaju evidencione uloge svedočanstva o mehanizmima, kakvu ulogu ovaj tip svedočanstva ima prilikom utvrđivanja *validnosti zaključaka uzročnosti*? Takođe, da li je zahtev zastupnika NM za eksplicitnom evidencionom ulogom svedočanstva o mehanizmima prilikom testiranja hipoteza epistemološki osnovan ukoliko samostalno svedočanstvo o razlici dobijeno RKS nedvosmisleno garantuje *validne zaključke o uzročnosti* – samim tim i da mehanizam koji je u osnovu ove razlike postoji (doduše kao crna kutija – on je tu, ali ne znamo njegove entitete, organizaciju i aktivnosti). Ako RKS svojom metodološkom strogošću mogu *potpuno da eliminišu* sva alternativna neuzročna objašnjenja korelacije između retroaktivne posredničke molitve i poboljšanja zdravstvenog stanja pacijenata mnogo godina pre te molitve, onda mehanizam retrokauzaliteta postoji – koliko god mi o njemu ne znali puno, i koliko god se on kosio sa našim osnovnim pretpostavkama naučnog i/ili filozofskog poimanja sveta.

U drugom poglavlju smo videli da je osnovna epistemološka razlika između MZD i NM u tome što NM insistira na evidencionom pluralizmu prilikom testiranja uzročno-posledičnih hipoteza dok se u okviru MZD uzročno-posledična hipoteza uobičajeno potvrđuje samo na osnovu svedočanstva o razlici. Ova epistemološka razlika reflektuje se i na metodološke zahteve – zastupnici NM smatraju da frekventističko testiranje hipoteza izostavlja važnu evidencionu ulogu svedočanstva o mehanizmima, te insistiraju na bajesovskom pristupu testiraju hipoteza koji otvara prostor za evidencionu ulogu svedočanstva o mehanizmima uspešno ga udružujući sa svedočanstvom o razlici. No pitanje je kakve epistemološke prednosti svedočanstvo o mehanizmima udruženo sa svedočanstvom o razlici pruža onda kada testiramo uzročno-posledičnu hipotezu. U prvom poglavlju smo predstavili eliminativnu indukciju kao način zaključivanja u medicini: kada je svedočanstvo o razlici u vidu opažene korelacije između X i Y obrazac u podacima koji može biti kompatibilan sa alternativnim, neuzročnim hipotezama (hipotezama koje korelaciju između X i Y objašnjavaju kao neuzročnu), tragamo za dodatnim svedočanstvom koje je ili direktna ili indirektna podrška uzročno-posledičnoj hipotezi između X i Y. Svedočanstvo koje je nekompatibilno sa alternativnim hipotezama je indirektna podrška za hipotezu „X uzrokuje Y“, dok su svi oni obrasci u podacima koje možemo

očekivati pod pretpostavkom istinitosti uzročno-posledične hipoteze (H) direktna podrška toj hipotezi. Nas u delu rada koji sledi interesuje u kojoj meri svedočanstvo o razlici samostalno, bez svedočanstva o mehanizmima, može u okviru MZD da pruži garanciju istinitosti H (drugim rečima u kojoj meri su zaključci o uzročnosti doneseni samo na osnovu svedočanstva o razlici validni). Ukoliko je uzročno-posledičnu hipotezu sa sigurnošću moguće potvrditi na osnovu svedočanstva o razlici, zahtev zastupnika NM za svedočanstvom o mehanizmima je suvišan. No, ako svedočanstvo o razlici ne pruža uvek opravdanje da zaključimo H, da li svedočanstvo o mehanizmima ima nezanemarljivu evidencionu ulogu, to jest da li ovaj tip svedočanstva može biti epistemološki značajna (direktna i indirektna) podrška uzročno-posledičnoj hipotezi – direktna, tako što je mehanizam obrazac u podacima pod pretpostavkom istinitosti hipoteze „X uzrokuje Y", ili indirektna, tako što je mehanizam obrazac u podacima koji je nekompatibilan sa alternativnim hipotezama. No, mi za početak moramo odrediti koja su to alternativna objašnjenja korelacija opaženih u kliničkim studijama koja treba eliminisati kako bi korelacija istovremeno bila interpretirana i kao uzročnost. Istovremeno ćemo odrediti šta uopšte znači da je određeni zaključak o uzročnosti *interno validan*.

3.1.1. Šta je interna validnost?

Kempbel je 1957. objavio članak u kome objašnjava tipove alternativnih objašnjenja korelacija koja se moraju kontrolisati kako bi se mogli doneti zaključci o uzročnosti, kao i mogućnost različitih vrsta eksperimenata da ta alternativna objašnjenja eliminišu (Campbell, 1957). U ovom članku Kempbel prvi put uvodi pojmove *interne i eksterne validnosti*, primetivši problematičnost njihovog međusobnog odnosa:

> Validnost će se ocenjivati na osnovu dva glavna kriterijuma. Prvo, i kao osnovni minimum, je ono što se može nazvati *internom validnošću*: da li je zapravo eksperimentalni stimulans napravio neku značajnu razliku u ovom specifičnom slučaju? Drugi kriterijum je *eksterna validnost*, *reprezentativnost* ili *generalizacija*: na koje populacije, postavke i varijable se ovaj efekat može generalizovati? Oba kriterijuma su očigledno važna iako se ispostavilo da su donekle nekompatibilni, jer kontrole potrebne za internu validnost često imaju tendenciju da ugroze reprezentativnost. (Campbell, 1957, p. 297)

Naime, dok je interna validnost u funkciji procene uzročno-posledične veze: eksperimentalni stimulus – efekat za konkretni eksperiment, eksterna validnost se odnosi na mogućnost utvrđivanja iste veze kao opštijeg pravila – van eksperimentalnih uslova. Eksterna validnost će biti predmet naše analize u narednom poglavlju, a kako bismo sada preciznije odredili šta je to interna validnost, usmerimo se i na sledeće navode:

> Studija koja je interno validna je ona koja daje veliku verovatnoću istinitosti rezultata studije. Na primer, RKS su dizajnirane da utvrde uzročne zaključke, a u idealnom slučaju, sam dizajn obezbeđuje da pozitivan rezultat u eksperimentu daje veliku verovatnoću uzročnom zaključku. (Cartwright, 2009, p. 60)

> Kaže se da studija ima internu validnost ako se uočene razlike između grupa pacijenata raspoređenih (eng. *allocated*) na različite intervencije mogu ispravno pripisati intervenciji koja se istražuje. (Akobeng, 2008, p. 278)

> Validnost: Mera u kojoj varijabla ili intervencija meri ono što bi trebalo da meri ili postiže ono što bi trebalo da postigne. Interna validnost studije odnosi se na integritet eksperimentalnog dizajna. (Law & Howick, n.d.)

Studija je, dakle, apsolutno interno validna ako su zaključci o uzročnosti doneseni na osnovu njenih rezultirajućih podataka apsolutno *istiniti za ispitanike te studije*, odnosno, stepen interne validnosti je *stepen do kog su rezultati studije tačni za uzorak pacijenata uključenih u studiju* (Fletcher et al., 1996 u La Caze, 2009, p. 510). U kontekstu naše analize, stepen interne validnosti *studije je stepen u kom se opažene razlike u efektu (posledici) ne mogu pripisati nekom drugom faktoru osim pretpostavljenog uzroka*, odnosno stepen u kom su uzročno-posledični zaključci pouzdani. Istovremeno, *interna validnost zaključaka o uzročnosti* može biti posmatrana i kao stepen u kom je uzročno-posledična hipoteza potkrepljena direktnim i indirektnim svedočanstvom – obrascima u podacima koje očekujemo pod pretpostavkom istinitosti ove hipoteze, ali i obrascima u podacima koji eliminišu alterantivne hipoteze. Zaključak o uzročnosti između X i Y je interno validan u onoj meri u kojoj konkretno svedočanstvo ne može ići u prilog drugim hipotezama koje vezu između X i Y ne objašnjavaju kao uzročno-posledičnu. Pre nego što razmotrimo kako one u okviru MZD i NM bivaju eliminisane, pogledajmo šta su konkretne alternativne hipoteze kojima podaci dobijeni kliničkim studijama (svedočanstvo o razlici između pretpostavljenog uzroka i posledice) mogu takođe biti podrška.

3.1.1.1. Pretnje internoj validnosti: klasifikacija alternativnih, neuzročnih objašnjenja opažene razlike između pretpostavljenog uzroka i posledice

Da bi stepen pouzdanosti zaključaka o uzročnosti bio visok, alternativna, neuzročna objašnjenja zavisnosti između pretpostavljenog uzroka i posledice moraju biti u što većoj meri eliminisana. Drugim rečima, moramo biti sigurni da opažena zavisnost nije samo neuzročna korelacija nastala usled određenog alternativnog faktora. Koji su to faktori osim pretpostavljenog uzroka kojima opažena korelacija u kliničkim studijama može biti objašnjena? Odmah ćemo reći da ovih faktora ima zaista mnogo, te ih je radi analize pogodno podeliti u klase. Kempbel izdvaja sedam klasa varijabli koje mogu ugroziti internu validnost i pokazuje da svaki specifični dizajn studije neke od njih može kontrolisati, dok druge ne. Sada ćemo se kratko osvrnuti na svaku od njih, a u cilju ilustracije načina na koji određeni faktori ugrožavaju internu validnost.

Pre svega, tu je klasa varijabli koje Kempbel naziva *istorija*, a ona se odnosi na one *događaje* u vremenu tokom posmatranja zavisnosti konkretnih varijabli kojima bi se mogao pripisati efekat a nisu pretpostavljeni uzrok (Campbell, 1957, p. 298). Preneto u kontekst medicine ova varijabla može biti događaj poput premeštanja pacijenta iz jedne bolničke jedinice u drugu (što može uticati na posmatrani efekat posredstvom psiholoških mehanizama). Dalje, Kempbel izdaja klasu varijabli koje naziva *sazrevanje* (eng. *maturation*). Ova klasa varijabli odnosi se na fiziološke promene u i na samom telu ispitanika tokom vremena – na primer glad, umor i starenje (Campbell, 1957, p. 298). Zanimljiv primer na koji, analizirajući ovu vrstu varijabli u medicinskom kontekstu, Kevin Flaneli (Kevin J. Flannelly) i kolege upućuju je slučaj problematičnog pripisivanja efikasnosti antidepresivu kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću jer sam progres njihove bolesti kao takav može uticati da se depresija umanji (Flannelly et al., 2018, p. 111). Treće su *efekti samog testiranja* – „Često je tačno da

osobe koje bivaju testirane po drugi put pružaju rezultate sistematski različite od onih koje ispituju prvi put." (Campbell, 1957, p. 298). Ovaj skup varijabli podrazumeva uticaj bilo kog oblika merenja ishoda studija na same ispitanike; na primer, ako merimo efekte dijete sami nalazi merenja mogu uticati na doživljaj i ponašanje učesnika (Flannelly et al., 2018, p. 111). *Kvarenje instrumenata* takođe je važan faktor koji može uticati na ishod (Campbell, 1957, p. 299) – na primer, aparatu kojim se meri krvni pritisak na početku i na kraju studije (u kojoj se prati efekat određenog leka na krvni pritisak) mogu oslabiti baterije. Dalje, *statistička regresija*, ili regresija ka srednjoj vrednosti, tendencija je da ispitanici kod kojih se beleži daleko viši ili daleko niži rezultat u odnosu na srednju vrednost, to jest prosečan rezultat, prilikom sledećeg merenja imaju rezultat koji je bliži srednjoj vrednosti (čak i kada nije došlo do eksperimentalne intervencije). Sledeći važan faktor su *efekti same selekcije ispitanika* – pristrasna selekcija može imati efekte kako na reprezentativnost populacije ispitanika, tako i na nejednaku raspodeljenost varijabli između kontrolne i eksperimentalne grupe. Poslednji faktor koji Kempbel izdvaja je *mortalitet* kojim podrazumeva gubitak ispitanika studije (eng. *drop-out rate; attrition*) – ukoliko se grupa ispitanika koja je napustila studiju razlikuje po određenoj karakteristici od ispitanika koji su ostali u studiji, to može ugroziti internu validnost; primera radi, ukoliko proučavamo efekat određenog režima ishrane kod depresivnih pacijenata, ispitanici sa težim oblikom depresije mogli bi se teže pridržavati režima te imati veću tendenciju da napuste studiju.

U okviru MZD eliminacija ovih faktora nastoji se obaviti samim dizajnom studije, ne evidencionom ulogom svedočanstva van kliničkih studija. Idealan dizajn studije osigurava visoku internu validnost eliminišući sve navedene faktore koji je potencijalno ugrožavaju. Primenjeno na konkretne dizajne studija, Kempbelova analiza pokazuje da u slučajevima opservacionih studija kada nema kontrolne grupe (određena grupa samo primi medicinsku intervenciju pa se posmatra ishod), nema načina da se kontrolišu ni istorija ni sazrevanje, te ne možemo sa sigurnošću zaključiti da je Y posledica X a ne Z (istorije i/ili sazrevanja). Drugim rečima, ne možemo eliminisati ova alternativna objašnjenja zavisnosti između X i Y. U slučaju kada imamo opservaciju grupe s obzirom na određeni faktor i pre i nakon intervencije, pored istorije i sazrevanja problem prave i efekti samog testiranja. U uslovima kada pak poredimo dve grupe, pritom se na ispitanicima jedne grupe interveniše tretmanom pre posmatranja ishoda, dok se na ispitanicima druge ne interveniše, Flaneli i saradnici primećuju da bi se sazrevanje moglo kontrolisati usklađivanjem ispitanika obe grupe s obzirom na pol i uzrast, dok bi se isto moglo učiniti sa istorijom putem ujednačavanja ispitanika grupa koje se porede s obzirom na profesiju, okruženje i slično (Flannelly et al., 2018, p. 118). Ideja je, dakle, da se grupe koje se porede *usklade s obzirom na sve uzročno relevantne faktore.* Ipak, studije sa dizajnom koji podrazumeva ovakvu postavku imaju problem sa kontrolisanjem pristrasnosti selekcije – istraživač je taj koji određuje na kome će se intervenisati te se opažena razlika u efektu među grupama može pripisati njegovoj selekciji. Setimo se da je na vrhu određenih hijerarhija svedočanstva uzorak veličine jedan. U ovoj vrsti studije učestvuje samo jedan pacijent kome se nasumičnom alokacijom dodeljuju eksperimentalne i kontrolne intervencije, a čitav proces može biti i zaslepljen. Ovo konkretno znači da sam pacijent u izvesnom smislu ima ulogu i eksperimentalne i kontrolne grupe, te se, pod pretpostavkom odsustva uzročno relevantnog disbalansa između studijskih grupa (pacijent je isti u oba slučaja, razlika je samo u tome da li je primio tretman ili nije), sva opažena razlika u efektu pripisuje intervenciji, čime je potencijalno obezbeđena visoka validnost zaključka o uzročnosti. Ipak, ovaj tip studija odsustvo uzročno relevantnog disbalansa zasniva na nezanemarljivim pretpostavkama – pre svega da su svi spoljašnji činioci (istorija) bili isti tokom oba tretmana; zatim, da se sam patološki

proces ni kvalitativno ni kvantitativno nije izmenio, te da nema odloženih efekata intervencije na ishod koji se posmatra u njenom odsustvu (sazrevanje). Izgleda da je jedini dizajn studija koji nam omogućava da u isto vreme imamo kontrolu svih vrsta varijabli koje Kempbel navodi zapravo RKS, što opravdava veličanje ove vrste dizajna kao zlatnog standarda. No, *da li RKS može kontrolisati sve uzročno relevantne faktore te nesumnjivo osigurati apsolutnu internu validnost i donošenje zaključka da je odnos dveju zavisnih varijabli uzročno-posledičan?* Ukoliko to sam dizajn omogućava, onda nam nije potrebno dodatno svedočanstvo za eliminaciju alternativa. MZD upravo to pretpostavlja, a mi tu pretpostavku dovodimo u pitanje.

Kako je faktora koji s obzirom na naše znanje kako svet funkcioniše – a koji mogu ugroziti internu validnost – zaista mnogo, jednostavnosti radi mi ćemo se sada usredsrediti na opštije kategorizacije faktora koje mogu narušiti internu validnost, te ćemo reći da u kliničkim istraživanjima postoje *tri klase faktora* koje mogu stajati na putu saznavanja uzročnih veza: *faktor slučajnosti*, *pristrasnost* i *činioci zabune*; dakle, ukoliko oni nisu kontrolisani, istraživanje može rezultirati korelacijama koje se pogrešno interpretiraju kao uzročnost. Drugim rečima, ukoliko ove tri klase faktora nisu eliminisane kao alternativna objašnjenja opaženih korelacija u kliničkim studijama, uzročno-posledična hipoteza ne može sa sigurnošću biti potvrđena – Rajsovom terminologijom: nemamo opravdanje tvrđenja istinitosti hipoteze, to jest nemamo prava da zaključimo da je reč o uzročnosti. Imajući u vidu da je kategorizacija pomenutih faktora izuzetno varijabilna, pre svega je moramo pojasniti.

Entoni Akobeng (Anthony K. Akobeng) tvrdi da dve ključne greške mogu da naruše internu validnost – pristrasnost, to jest sistematska greška (eng. *bias error; systematic error*), i faktor slučajnosti, to jest slučajna greška (eng. *random error; chance error; statistical error*) (Akobeng, 2008, p. 278), ne navodeći činioce zabune što najverovatnije znači da ih uzima kao tip pristrasnosti. Izjednačavanje pristrasnosti sa činiocima zabune najverovatnije biva pravdano pretpostavkom da se randomizacijom, koja je deo dizajna studije, problem činilaca zabune može eliminisati. Čitaranjan Andrade (Chittaranjan Andrade) funkciju interne validnosti definiše kao ispitivanje stepena u kom je sistematska greška prisutna (Andrade, 2018, p. 499), ostavljajući po strani slučajnu grešku, a potencijalno i činioce zabune (ukoliko ih ne uzima kao vid pristrasnosti). Filip Sidžvik (Philip Sedgwick) internu validnost određuje kao „stepen do kojeg se posmatrani rezultati mogu pripisati razlikama u tretmanu, a ne činiocima zabune, čime se omogućava zaključak o uzročnosti" (Sedgwick, 2014, p. 2), ne uzimajući u obzir ni slučajnu grešku ni pristrasnost kao pretnju internoj validnosti. Pitanje da li su činioci zabune (eng. *confounders*) takođe tip pristrasnosti ostaje i danas predmet sporenja. Kod nekih autora se činioci zabune eksplicitno pominju kao tip pristrasnosti – pristrasnost činilaca zabune (eng. *confounding bias*) (videti: Alexander et al., n.d.), no mi ćemo, po uzoru na neke autore (na primer: Trottier, 2023; Choueiry, n.d.a) insistirati na njihovom razlikovanju definisanjem pristrasnosti kao onih procedura koje mogu uticati na donošenje pogrešnih zaključaka o uzročnosti stvaranjem lažnih veza a *koje su vezane za dizajn*, *sprovođenje, analizu (interpretaciju) i objavljivanje studije* (na primer: pristrasnost selekcije ispitanika, kvarenje mernog instrumenta, pristrasnost publikacije i tako dalje), a definisanjem činilaca zabune kao svih onih uzročno relevantnih faktora koji nisu pomenute procedure a koji mogu biti u asocijaciji sa zavisnom i nezavisnom varijablom ometajući donošenje istinitih zaključaka o uzročnim vezama stvaranjem realnih veza (na primer: godine, pol, komorbiditet ispitanika i tako dalje). Činioci zabune se spominju i kao spoljašnje (eng. *extraneous*) varijable jer izlaze iz okvira cilja i svrhe eksperimenta (Campbell, 1957, p. 297; Flannelly

et al., 2018, p. 108). Razlika između pristrasnosti i činilaca zabune je što pristrasnosti (sistematske greške) rezultiraju vezama koje su veštačke, dok činioci zabune stvaraju veze koje su realne (u epidemiologiji se pominju i kao sekundarne). Gajat i saradnici definišu činioce zabune kao „Faktor koji je u asocijaciji sa ishodom od interesa i nejednako je raspoređen kod pacijenata izloženih i neizloženih [faktoru][75] od interesa." (Guyatt et al., 2008c, p. 432). Drugim rečima, činioci zabune su faktori koji su u asocijaciji i sa pretpostavljenim uzrokom i sa pretpostavljenom posledicom te ometaju donošenje zaključka o uzročnosti tako što ne znamo u kojoj meri je činilac zabune a u kojoj meri pretpostavljeni uzrok zaslužan za opaženi ishod od interesa. Činioci zabune su, dakle, svi oni uzročno relevantni faktori koji utiču na posmatrani ishod od interesa a koji nisu pretpostavljeni uzrok, te onda kada postoji njihov disbalans među grupama koje se porede mi ne znamo u kojoj meri su oni odgovorni za ishod a u kojoj meri pretpostavljeni uzrok. Na primer, pušenje jeste činilac zabune kada ispitujemo vezu između alkohola i raka (zato što je u asocijaciji i sa alkoholizmom i sa rakom). Vežbanje i specifična dijeta utiču na mnoge kardiovaskularne ishode te ukoliko ispitanici koji vežbaju i drže dijetu nisu ujednačeni među grupama mi ne možemo znati da li opaženu razliku u učestalosti srčanih udara među grupama pripisati vežbanju, dijeti, ili specifičnom leku kao pretpostavljenom uzroku čiji uticaj na srčani udar (posledicu) ispitujemo.

Imajući u vidu da je po sredi ogromna varijabilnost s obzirom na definicije interne validnosti, kao i neeksplicitno terminološko razdvajanje ili poistovećivanje pristrasnosti i činilaca zabune, mi ćemo internu validnost razmatrati s obzirom na pomenute tri klase faktora koji mogu stajati na putu saznanja uzročnih veza, uz pretpostavku da smo našim definisanjem ovih klasa obuhvatili sve moguće faktore koji potencijalno ugrožavaju internu validnost. Sada se upuštamo u analizu u kojoj meri zlatni standard MZD (s obzirom da je RKS tip dizajna koji se nalazi na vrhu hijerarhije) i frekventistička statistička analiza mogu da eliminišu svaku od njih.

3.2. Poređenje interne validnosti zaključaka o uzročnosti u medicini zasnovanoj na dokazima i naučnoj medicini

Visoka interna validnost zaključaka o uzročnosti u okviru MZD zagarantovana je sposobnošću specifičnih dizajna studija da eliminišu relevantna alternativna objašnjenja opaženih korelacija koja nisu uzročna. U središtu MZD su RKS – još u članku iz 1995. godine Saket i Vilijam Rozenberg (William M. C. Rosenberg) ističu: „Uspon randomizovanih studija najavio je fundamentalnu promenu u načinu na koji uspostavljamo kliničke osnove za dijagnozu, prognozu i terapiju." (Sackett & Rosenberg, 1995, p. 620). O superiornom statusu RKS svedoči i to što je jedan od kriterijuma za studije objavljenje u časopisu *Medicina zasnovana na dokazima* (eng. *Evidence-Based Medicine*) upravo randomizacija na kojoj se insistira kada je reč o studijama terapije (eng. *therapeutic trials*) (Worrall, 2002, pp. S318-S319). Da su u okviru MZD RKS glavni i najpouzdaniji izvor svedočanstva svedoče i citati poput ovog:

[75] Prim. prev. S. J. – u originalu na ovom mestu stoji „ishodu" (eng. *outcome*). Verovatno je reč o grešci.

> Randomizacija je nešto čime se istraživači mogu ponositi, a često ćete je naći eksplicitno pomenutu u sažetku (ili naslovu!). Ako studija nije randomizovana, predlažemo da prestanete da je čitate i da pređete na sledeći članak u svojoj pretrazi. Imajte na umu da vam ovo može pomoći da efikasno procenite literaturu pregledom sažetka da biste utvrdili da li je studija randomizovana – ako nije, nastavite dalje. Potražite zaključke opservacionih studija samo ako ne možete da nađete nijedno randomizovano ispitivanje. (Straus et al., 2018, p. 100)

Zbog čega je randomizacija toliko značajna? Određeni autori ističu da se pretnje internoj validnosti, koje samim tim impliciraju dilemu da li korelacija treba biti smatrana i uzročnošću, javlja upravo onda *kada izostane randomizacija* (videti: Steckler & McLeroy, 2008, p. 9): „Misli se da samo randomizovane studije imaju moć da utvrde istinski uzročne veze između tretmana i efekata; studije niže u hijerarhiji daju 'puku korelaciju'." (Borgerson, 2009, p. 221). To konkretno znači da RKS pružaju daleko pouzdanije zaključke o uzročnosti od opservacionih studija, te su samim tim i rangirane na višoj poziciji u hijerarhiji. Le Kejz hijerarhiju svedočanstva objašnjava upravo kao hijerarhiju interne validnosti (La Caze, 2009). Ponovimo šta su RKS.

RKS je vid eksperimenta koji karakteriše randomizacija, to jest nasumično raspoređivanje subjekata u dve grupe: u eksperimentalnu grupu u kojoj subjekti primaju medicinski tretman koji se testira, i kontrolnu grupu u kojoj primaju kontrolni (komparativni) tretman ili placebo. Načelna ideja je da randomizacija osigurava da obe grupe ispitanika budu identične s obzirom na sve uzročno relevantne faktore za ishod osim s obzirom na tretman koji se testira, te svu razliku u ishodu (posmatranom efektu) pripisujemo tretmanu. Konkretnije, statističkim istraživanjima procenjuje se verovatnoća P(YIXZ) gde je Y efekat, X uzrok a Z set uslova koji se drže pod kontrolom. Statistička analiza RKS može pokazati da su X i Y probabilistički zavisni, to jest u korelaciji u kontekstu Z, međutim, posmatrana korelacija između X i Y može biti objašnjena na različite načine, a uzročno-posledična povezanost je samo jedno od mogućih objašnjenja. Rasuđivanje na osnovu kog se RKS pripisuje moć da izoluje uzročno-posledične veze je sledeće: u populaciji ispitanika u kojoj se svi drugi uzroci efekta Y, osim pretpostavljenog uzroka X, drže fiksnim, sva razlika u verovatnoći između grupe u kojoj su i Y i X prisutni u odnosu na grupu u kojoj je X odsutno pokazuje da X uzrokuje Y u toj populaciji (Cartwright, 2007, p. 15). Obrazloženje pretpostavlja da (opažena) razlika u efektu implicira razliku u uzroku, to jest da razlike u verovatnoći zahtevaju uzročno objašnjenje, i, *ako se eliminišu sva druga objašnjenja* ovih razlika, onda je „X uzrokuje Y" jedino preostalo objašnjenje. Cilj randomizacije je, dakle, da eliminiše mogućnost da je X2 (činilac zabune ili specifična pristrasnost) uzrok Y u kontekstu Z onda kada se pretpostavlja da je X uzrok Y, drugim rečima, randomizacijom se nastoji maksimizirati interna validnost. Randomizacija je, dakle, najjače oružje MZD kojim se nastoje eliminisati sva druga, neuzročna objašnjenja korelacija: „Samo nasumično dodeljivanje tretmana može da pruži pouzdano nepristrasnu procenu efekata lečenja." (Pocock & Elbourne, 2000, p. 1907). Sa druge strane, pojedini autori ističu kako „[s]tudije nisu uspele da pokažu da su RKS i meta-analize dosledno bolje od istraživanja dobrog kvaliteta koje koriste druge metode za određivanje kliničke efikasnosti" (Cohen et al., 2004, p. 38). Ukoliko nema epistemološkog opravdanja za superiornost RKS nad studijama sa drugačijim dizajnom koje su niže rangirane, onda je hijerarhija svedočanstva zaista neosnovana. Mi ćemo ovu superiornost usputno preispitati s obzirom na moć specifičnog dizajna studije da osigura internu validnost zaključaka o uzročnosti. Imajući u vidu da su RKS zlatni standard MZD, ujedno i dizajn studije postavljen na najvišoj poziciji u hijerarhiji (ukoliko izuzmemo uzorak veličine jedan), kao i to da ih od drugih dizajna studija ključno razlikuje

randomizacija, preispitaćemo njihovu sposobnost da upravo randomizacijom osiguraju visok stepen interne validnosti. Sa druge strane, znajući da NM insistira na evidencionoj ulozi još jednog tipa svedočanstva čiji primarni izvor nisu same RKS, analiziraćemo značaj upravo tog tipa svedočanstva – svedočanstva o mehanizmima – za internu validnost zaključaka o uzročnosti.

Setimo se da ako je specifično svedočanstvo S podrška uzročno-posledičnoj hipotezi H, S može biti podrška i alternativnim, neuzročnim hipotezama. Pretpostavimo da RKS ili opservaciona studija rezultira podacima o visokoj korelaciji. Rekli smo da postoje tri osnovne pretnje internoj validnosti zaključaka o uzročnosti, to jest tri alternativna objašnjenja opažene korelacije koja je ne objašnjavaju kao uzročnu; predstavićemo ih kao tri hipoteze:

- Alternativna hipoteza 1: X je u korelaciji sa Y usled disbalansa činilaca zabune među studijskim grupama;
- Alternativna hipoteza 2: X je u korelaciji sa Y usled pristrasnosti;
- Alternativna hipoteza 3: X je u korelaciji sa Y usled slučajne greške.

Da bismo prihvatili hipotezu o uzročnosti, moramo u što većoj meri eliminisati sve tri alternativne hipoteze. Naše pitanje je u kojoj meri RKS zaista omogućavaju eliminaciju alternativnih objašnjenja opaženih korelacija, to jest eliminaciju tri klase uzročno relevantnih faktora koji mogu da ugroze internu validnost: *faktor slučajnosti*, *pristrasnost* i *činioci zabune*. Cilj je da pružimo odgovor na pitanje koji stepen interne validnosti osigurava metodologija MZD koja se primarno oslanja na pretpostavku da su RKS moćno sredstvo za utvrđivanje uzročno-posledičnih veza; uporedo ćemo analizirati da li NM uključenjem svedočanstva o plauzibilnosti (konkretnije – svedočanstva o mehanizmima kao konstituenta plauzibilnosti) može da osigura veći stepen interne validnosti od MZD. Drugim rečima, razmatramo da li je interna validnost veća onda kada se prilikom testiranja hipoteze o uzročnosti u obzir uzme i svedočanstvo o plauzibilnosti (u NM) od interne validnosti kada se striktno oslanjamo na metodologiju MZD – dakle, na hijerarhiju svedočanstva i svedočanstvo o razlici dobijeno dizajnima studija pozicioniranim na njenom vrhu.

3.2.1. Eliminacija alternativne hipoteze 1: X je u korelaciji sa Y usled disbalansa činilaca zabune među studijskim grupama

3.2.1.1. Eliminacija činilaca zabune kao alternativnih, neuzročnih objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru medicine zasnovane na dokazima

Randomizacija je postupak koji osigurava slučajnu, nasumičnu alokaciju ispitanika u studijske grupe. Kao što savršeno balansiran novčić ima jednake šanse da padne na pismo ili glavu prilikom svakog pojedinačnog bacanja, tako i randomizacija osigurava da svaki ispitanik ima jednake šanse da bude raspoređen kako u eksperimentalnu tako i u kontrolnu grupu. Činioce zabune smo definisali kao faktore koji su asocijaciji i sa pretpostavljenim uzrokom i sa pretpostavljenom posledicom, a oni mogu biti mnogobrojni – kako poznati: na primer, godine, pol, rasa, socijalni

status[76], komedikacija, komorbiditet, dijeta i tako dalje, tako i nepoznati. Za razliku od pristrasnosti koje se odnose na dizajn, sprovođenje i analizu podataka, činioci zabune se pretežno odnose na karakteristike samih ispitanika. Kada je reč o činiocima zabune, neretko se ističe da ih *randomizacija kontroliše sve* – kako poznate tako i nepoznate (skrivene):

> Randomizacija prekida sve zavisnosti između varijable kojom se interveniše i svakog mogućeg skrivenog činioca zabune. Snažan zaključak je da, nakon randomizacije, ako postoji efekat između varijable kojom se interveniše ili tretmanske varijable i odgovora od interesa, to mora biti (ukupni) uzročni efekat. (Bühlmann, 2020, p. 25964)

Sposobnost randomizacije da kontroliše i poznate i nepoznate činioce zabune le Kejz naziva mogućnošću eliminacije *statističke pristrasnosti* (La Caze, 2009, p. 515), te ističe da „[s]amo u statističkom smislu randomizacija eliminiše pristrasnost zbog činilaca zabune, poznatih i nepoznatih" (La Caze, 2009, p. 514). Takozvani statistički razlog za randomizaciju u okviru kog se randomizaciji pripisuje moć da ujednači studijske grupe s obzirom na činioce zabune kao uzročno relevantne faktore, to jest *da kontroliše sve – kako poznate tako i nepoznate činioce zabune,* široko je rasprostranjen u naučnoj literaturi i može se sresti kod mnogih autora, a za ovu pretpostavljenu moć randomizacije filozof Džon Voral (John Worrall) smatra da presudno određuje RKS kao zlatni standard u medicini (Worrall, 2002, p. S321).

Ponovimo da je načelna ideja u osnovi RKS da, pošto su obe studijske grupe, zahvaljujući balansiranosti koja se postiže randomizacijom, identične – osim s obzirom na tretman koji se testira – svu razliku u ishodu pripisujemo tretmanu (Akobeng, 2008, p. 278). Šta to znači? Uzmimo grupu ljudi koja se uz medicinski tretman X u izvesnom vremenskom periodu oporavila od stanja S. Da li nam to dozvoljava da zaključimo da je tretman X uzrok nestanka stanja S? Odgovor koji daju zagovornici epistemičke superiornosti RKS je – ne, ukoliko nema kontrolne grupe, to jest moramo imati grupu na osnovu koje ćemo zaključivati da li bi do oporavka došlo i u odsustvu X. Ipak, i ova kontrolna grupa mora zadovoljavati određene uslove u odnosu na eksperimentalnu: „Efekti faktora čiji se efekat istražuje moraju biti 'zaštićeni' od drugih mogućih činilaca zabune." (Worrall, 2002, p. S321). Ilustrujući na primeru vitamina C i prehlade (Worrall, 2002, p. S321; Worrall, 2007b, pp. 1001-1002), Voral primećuje da sve i da se oni u grupi koji su uzimali vitamin C oporave u većem broju od onih u kontrolnoj grupi, nemamo prava da zaključimo da je vitamin C efikasan (zato što su, recimo, u eksperimentalnoj grupi imali lakši oblik prehlade u odnosu na kontrolnu). To dalje implicira da se kontrolna i eksperimentalna grupa moraju upariti – izjednačiti s obzirom na određene karakteristike, kako bismo efekte opažene u studiji mogli pripisati tretmanu a ne nekom drugom faktoru koji nije ujednačen među grupama; naime: „[...] sigurno bi trebalo da se upare u pogledu faktora za koje postoji dobar razlog da se misli da bi mogli da igraju ulogu u oporavku ili ublažavanju simptoma dotičnog stanja." (Worrall, 2002, p. S322). Drugim rečima, u kontekstu naše analize možemo reći da grupe treba ujednačiti s obzirom na *poznate činioce zabune kao uzročno relevantne faktore*. Iz epistemološke perspektive, bilo bi idealno kada bismo znali šta bi se sa *istom grupom* pacijenata desilo da nisu bili tretirani, ali to je nemoguće (Worrall, 2007b, p. 1001). Najviše što možemo je da, s obzirom na pozadinsko znanje, uparimo poznate potencijalne činioce zabune (Worrall, 2002, p. S322). Testiranje

[76] Primetimo da činioci zabune kao što su godine, pol, rasa i socijalni status (u epidemiologiji se često spominju kao prognostički faktori) nisu direktno uzročno relevantni za ishod – oni su pre u asocijaciji sa određenim faktorom koji jeste direktno uzročno relevantan za ishod – na primer godine su u odgovarajućoj asocijaciji sa farmakokinetičkim mehanizmima koji su direktno uzročno relevantni za ishod.

osnovnih razlika (ujednačenosti s obzirom na poznate činioce zabune) među studijskim grupama nakon randomizacije se često pravda svrhom utvrđivanja da li je randomizacija uspešna (de Boer et al., 2015). Osnovne razlike između studijskih grupa se uobičajeno procenjuju testovima značajnosti, no ovaj postupak je davno doveden u pitanje – britanski statističar Daglas Altman (Douglas G. Altman) je razmotrivši mogući efekat neravnoteže u prognostičkom faktoru pokazao da i neravnoteže koje nisu statistički značajne mogu imati snažan uticaj na rezultat (Altman, 1985). Stoga „izbor osnovnih karakteristika prema kojima se analiza prilagođava treba da bude određen prethodnim znanjem o uticaju na ishod, a ne svedočanstvom o neravnoteži između grupa lečenja u studiji" (Roberts & Torgerson, 1999, p. 185). Još jedan način obezbeđivanja da su grupe ujednačene s obzirom na poznate činioce zabune je stratifikovana randomizacija – ispitanici se podele u grupe prema određenom faktoru (uzrastu i polu, na primer), te se potom iz svake grupe randomizuju u eksperimentalnu i kontrolnu studijsku grupu (za još strategija videti: Jager et al., 2008). No i pored uparivanja grupa s obzirom na poznate činioce zabune, problem koji identifikuju brojni autori je što nikad ne možemo biti sigurni da smo eksperimentalnu i kontrolnu grupu ujednačili s obzirom na *sve moguće* činioce zabune – kako poznate tako i *nepoznate*. Pretpostavimo da smo grupe ujednačili s obzirom na poznate činioce zabune; da li smo sigurni da je tretman ono što pravi razliku u efektu? Striktno govoreći – ne, jer iako može biti slučaj da su dve grupe zaista ujednačene u pogledu svih poznatih faktora (osim tretmana) koji su relevantni za oporavak, moguće je da je opažena razlika nastala kao posledica *neujednačenosti nepoznatih činilaca zabune kao uzročno relevantnih faktora*, a ne kao posledica tretmana. Pored poznatih činilaca zabune, ima još neodređeno mnogo nepoznatih koji su potencijalno uzročno relevantni – uvek je moguće da učeni efekat nije posledica tretmana nego neuravnoteženosti grupa s obzirom na nepoznate činioce zabune (Worrall, 2002, p. S322). S obzirom da je uvek moguće da se eksperimentalna i kontrolna grupa znatno razlikuju s obzirom na određeni nepoznati činilac zabune, uvek je moguće da svedočanstvo o (ne)efikasnosti tretmana na osnovu uočenog efekta u eksperimentalnoj grupi zapravo ne ide u prilog hipotezi da je tretman uzrok efekta (ili da nije). Uostalom, ako randomizacija izvedena konačan broj puta evidentno može da napravi disbalans poznatih činilaca zabune[77] (eng. *baseline imbalance*) koji se nastoji eliminisati ponavljanjem randomizacije sve dok poznati činioci zabune nisu ujednačeni (ili stratifikovanom randomizacijom, ili tokom analize podataka – multifaktorskom analizom, na primer), kako biti siguran da je napravila balans nepoznatih činilaca zabune? Istraživači, naravno, randomizacijom čine sve što je u njihovoj epistemičkoj moći da grupe ujednače u što većoj meri, ali to ne znači da treba zaboraviti na epistemička ograničenja te sa sigurnošću tvrditi da randomizacija može eliminisati nepoznate činioce zabune kao alternativna objašnjenja opažene razlike među grupama.

Kako Borgersonova primećuje, reč je o tome da kontrolna i eksperimentalna grupa mogu u najboljem slučaju biti izbalansirane s obzirom na *sve* faktore *samo u izvesnom probabilističkom smislu*, što može biti osvedočeno i jezikom koji oni koji zastupaju tezu o epistemološkoj superiornosti RKS koriste. Naime, oni za pomenutu balansiranost neretko koriste izraze poput „što je moguće uravnoteženije" i govore o *tendenciji* za uravnoteženošću (Borgerson, 2009, p. 222). I Voral primećuje da brojni autori ističu da randomizacija proizvodi dve grupe koje su *moguće* ujednačene, ili da randomizacija *teži* da uravnoteži grupe (Worrall, 2002, p. S323). Borgersonova podržava Vorala koji pripisuje kvantifikacionu grešku (eng. *quantificational fallacy*) frekventističkim statističarima koji tvrde da randomizacija „teži" da uravnoteži grupe u svim faktorima, i koji nas upućuje na činjenicu

[77] Ovo je često slučaj kod manjih RKS. Kao primer takve studije videti: Korevaar et al., 2003.

da ogromna poteškoća nastaje kada uzmemo u obzir i to da *postoji beskonačno mnogo potencijalnih nepoznatih činilaca zabune*. Drugim rečima, sve i da postoji mala verovatnoća da je određeni pojedinačni činilac zabune neuravnotežen među studijskim grupama, s obzirom na to da postoji neograničeno mnogo potencijalnih činilaca zabune, sledi da bi verovatnoća da postoji neki faktor na osnovu kojeg su dve grupe neuravnotežene mogla biti veoma visoka (Worrall, 2002, p. S324). Možemo reći da randomizacija osigurava kontrolisanje svih činilaca zabune, *ali samo u probabilističkom smislu*, dakle – verovatno kontroliše sve činioce zabune (Worrall, 2002, p. S322).

Ključna poenta Borgersonove, le Kejza i Vorala je da, kako bi RKS *zaista* imale epistemičku superiornost i kako bi svi činioci zabune bili izbalansirani između kontrolne i eksperimentalne grupe, *randomizacija bi morala biti ponovljena beskonačno mnogo puta*:

> Ako se studija ponavlja beskonačno, sa novom alokacijom populacije koja se vrši svaki put, onda će, u ovom neograničenom nizu studija, efekat svakog neuravnoteženog činioca zabune u određenoj alokaciji biti sprečen (eng. *counteracted*) raspodelom tog činioca zabune u drugim alokacijama. Neto efekat svih mogućih činilaca zabune na nepoznati parametar u neograničenom nizu ispitivanja biće nula. Dakle, randomizacija eliminiše statističku pristrasnost zbog činilaca zabune. (La Caze, 2009, p. 515)

Ipak, primećuje le Kejz, u bilo kojoj posebnoj alokaciji, činilac zabune može biti neravnomerno raspoređen između eksperimentalnih grupa s obzirom da se kontrolna i eksperimentalna grupa mogu uporediti s obzirom na uravnoteženost poznatih činilaca zabune, *ali ne i nepoznatih* (La Caze, 2009, p. 515). Dakle, randomizacija kao takva balansira sve, kako poznate tako i nepoznate činioce zabune, ali *samo u idealizovanom teorijskom smislu* s obzirom da se u realnim uslovima ona uvek sprovodi konačan broj puta (Worrall, 2002, p. S323; Borgerson, 2009, p. 223; La Caze, 2009). Stoga Borgersonova s pravom zapaža da „branioci specijalne uzročne sposobnosti RKS iznose tvrdnje o epistemičkim moćima *stvarnih* RKS na osnovu onoga što bi se dogodilo u *idealnim* RKS“ (Borgerson, 2009, p. 223). Iako je *logički moguće* da RKS izoluju uzročne veze, mi, epistemološki, nikada ne znamo da li je to zaista slučaj. Premda se randomizacijom teorijski *umanjuje verovatnoća* disbalansa činilaca zabune među grupama, može se reći da, i pored toga što to nesumnjivo pruža izvesnu epistemičku prednost, dolazi do precenjivanja moći randomizacije pozivanjem na njenu moć u idealizovanom scenariju.

S obzirom da se svi mogući činioci zabune ne mogu imati u vidu ni u slučaju rigorozno dizajniranih i sprovedenih RKS, Tebala zaključuje: „Stoga je moguće da statistički značajna korelacija zapravo ne predstavlja uzročni efekat.“ (Tebala, 2018, p. 1401). To konkretno znači da, s obzirom na nemogućnost aktualne balansiranosti svih činilaca zabune među grupama, RKS same po sebi ne pružaju *apsolutnu* internu validnost zaključaka o uzročnosti; drugim rečima, i pored randomizacije moguće je da opažena korelacija između pretpostavljenog uzroka i posledice nije uzročna, te da ona bude objašnjena disbalansom nepoznatih činilaca zabune među grupama.

3.2.1.2. Eliminacija činilaca zabune kao alternativnih, neuzročnih objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru naučne medicine

Kao što je upravo rečeno, konačna, realna, aktuelna randomizacija nema moć da sasvim sigurno ujednači grupe s obzirom na sve faktore osim pretpostavljeni uzrok X, te je moguće da korelacija između X i Y nema ujedno i uzročno-posledično objašnjenje. Kako se NM nosi sa ovim pitanjem? Da li nam uključenje svedočanstva o plauzibilnosti, konkretno svedočanstva o mehanizmima (to jest svedočanstva o biološkoj plauzibilnosti) omogućava da s većim stepenom pouzdanosti zaključimo uzročnost, te postignemo visoku internu validnost takvog zaključka bez obzira na nemogućnost aktuelne balansiranosti svih činilaca zabune. Atvud, jedan od glavnih zastupnika NM, kao glavni nedostatak frekventističkog pristupa određuje upravo njegovo zasnivanje na pretpostavkama koje nisu u skladu sa stvarnošću: *pretpostavkama da je postojao beskonačan broj identično dizajniranih, randomizovanih eksperimenata bez greške ili pristrasnosti* (Atwood, 2011c). Videli smo da upravo ova pretpostavka, između ostalog, implicira savršenu balansiranost studijskih grupa. No, pogledajmo da li je balansiranost svih činilaca zabune zaista nužan uslov za zaključivanje o uzročnosti onda kada uključimo tip svedočanstva na kom NM insistira. Sa druge strane, da li i idealizovan scenario u kom su svi činioci zabune numerički potpuno balansirani zaista može da osigura zaključke o uzročnosti?

Mi smo sve vreme polazili od pretpostavke da je za dolaženje do znanja do uzročnosti potreban balans činilaca zabune među grupama koje se porede. Rekli smo da činioci zabune, onda kada nisu balansirani među studijskim grupama, mogu biti uzrok posmatrane razlike u ishodu među grupama. No ako nam randomizacija ovaj balans ne osigurava, kako nam, i da li nam znanje o mehanizmima pomaže prilikom zaključivanja o uzročnosti? Filozof medicine Džonatan Fuler (Jonathan Fuller) (Fuller, 2019) dovodi u pitanje pretpostavku da je ravnoteža činilaca zabune uopšte neophodna za zaključivanje o uzročnosti. U tu svrhu izvodi dva misaona eksperimenta koje ćemo upravo razmotriti, a koji nam, pored isticanja uloge znanja o mehanizmima prilikom zaključivanja o uzročnosti pružaju i važne uvide o tome šta su zapravo činioci zabune i kakvu ulogu znanje o mehanizmima ima prilikom samog određivanja poznatih činilaca zabune. Ujedno stičemo i važne uvide o tome koliko zapravo znanje o samom mehanizmu između pretpostavljenog uzroka i posledice ima značaj za samo dizajniranje studije.

3.2.1.2.1. Fulerov misaoni eksperiment 1

U hipotetičkoj studiji (Fuller, 2019, pp. 909-910) koja sledi treba ispitati odnos pretpostavljenog uzroka X (izloženosti (eng. *exposure*)) i posledice Y (ishoda (eng. *outcome*)), pritom imamo dva uzročno relevantna činioca zabune – C1 i C2 koja su uravnotežena među grupama jednake veličine. Kako to obično biva, izmerena učestalost varijabli Y, C1 i C2 u grupi u kojoj je prisutno X (eksperimentalnoj grupi) poredi se sa učestalošću istih u grupi u kojoj je X odsutno (kontrolnoj grupi). Rezultati su sledeći:

- u grupi izloženih ispitanika X ima vrednost 1 dok Y ima vrednost 0,5;
- u grupi neizloženih ispitanika i X i Y imaju vrednost 0;
- oba činioca zabune, C1 i C2, uravnotežena su među grupama i svaki od njih u svakoj grupi ima jednaku vrednost 0,5.

Na osnovu upravo navedenih podataka vidimo da je X u pozitivnoj korelaciji sa Y, te da su uzročno relevantni činioci zabune (C1 i C2) ujednačeni među grupama. Istraživači će, primećuje Fuler, u ovom slučaju, s obzirom da postoji ravnoteža C1 i C2 među grupama, te da je X jedino što čini razliku među njima i da je u pozitivnoj korelaciji sa Y (povećanu frekvenciju X prati povećana učestalost Y), zaključiti da je X uzrok Y (Fuller, 2019, p. 910). No, šta ako se epistemička pozicija istraživača promeni te dobiju dodatno znanje, i kako to znanje menja interpretaciju istih opaženih podataka? Fuler nastavlja svoj misaoni eksperiment tako što za Y uzima klinički važan proteinski biomarker čije je prisustvo u potpunosti određeno konjunkcijom C1 i C2. C1 je protein prekursor za Y, dok je C2 enzim koji katalizuje konverziju C1 u Y. Ovim je predstavljen *potpuni mehanizam* koji objašnjava Y (Y je prisutno samo kada imamo i C1 i C2), pritom X u ovom mehanizmu nema nikakvu ulogu. Kako onda objasniti rezultate pomenute hipotetičke studije? Ukoliko su i C1 i C2 bili jednako prisutni u obe grupe (balansirani), zašto se ishod nije pojavio u kontrolnoj grupi? U eksperimentalnoj grupi je 50% ispitanika pozitivno na C1 i C2, što čini jasnim opaženu frekvenciju ishoda u toj grupi (0,5). No, u kontrolnoj grupi, ističe Fuler, 50% ispitanika pozitivnih na C1 nije bilo pozitivno i na C2, dok 50% ispitanika pozitivnih na C2 nije bilo pozitivno i na C1 (Fuller, 2019, p. 911). Kako samo konjunkcija C1 i C2 kod istog ispitanika rezultira ishodom Y, to objašnjava opaženu frekvenciju u kontrolnoj grupi koja je 0. Dakle, iako su C1 i C2 *u pro*seku zaista bili ujednačeni među grupama, u kontrolnoj grupi nije bilo prisutnog mehanizma kojim ove dve varijable proizvode ishod, to jest nije bilo njihove konjunkcije.

Fuler nam, dakle, ovim misaonim eksperimentom demonstrira da i pored toga što znamo da su činioci zabune među grupama numerički balansirani, i pored toga što je pretpostavljeni uzrok *jedino* što čini razliku među grupama koje se porede, te i pored toga što opažamo upadljivo veću učestalost ishoda u grupi u kojoj je pretpostavljeni uzrok prisutan u odnosu na grupu u kojoj nije, to ne implicira da uvek možemo sa sigurnošću doneti zaključak da je pretpostavljeni uzrok zaista odgovoran za ishod (to jest posledicu). Čak i u studijama u kojima uzročno relevantni činioci zabune jesu numerički ujednačeni među grupama (to jest njihova učestalost je jednaka), ipak su činioci zabune C1 i C2 (posredstvom mehanizma njihove konjunkcije) ono što je odgovorno za ishod, a ne pretpostavljeni uzrok X. Ovaj misaoni eksperiment demonstrira da *znanje o mehanizmima koji su odgovorni za ishod može da ukaže na prividno uzročne korelacije u slučajevima kada, numerički posmatrano, učestalost X zaista jeste jedino što pravi razliku među grupama*. Primetimo da u konkretnom slučaju ono što nije bilo ujednačeno među grupama nisu pojedinačni činioci zabune, već je bio neujednačen mehanizam koji je odgovoran za ishod (a čiji su činioci zabune komponente). To dalje implicira da, kako bismo mogli da zaključimo da to što su X i Y u korelaciji onda kada su svi činioci zabune ujednačeni ide u prilog uzročnoj interpretaciji ove korelacije poželjno je da znamo da je mehanizam kojim X proizvodi Y *jedini mehanizam* koji stvara razliku među studijskim grupama. Onda kada imamo svedočanstvo da je ovaj mehanizam neplauzibilan, a opažamo korelaciju između X i Y, čak i kada su grupe numerički izjednačene s obzirom na činioce zabune vrlo je verovatno da grupe nisu ujednačene s obzirom na sve mehanizme koji mogu biti odgovorni za ishod, te se razlike

u ishodu među grupama pre mogu pripisati nebalansiranosti drugih mehanizama među grupama nego neplauzibilnom mehanizmu između X i Y.

Ovim je demonstrirano da pretpostavka ravnoteže činilaca zabune bez svedočanstva o mehanizmima *nije dovoljna* za zaključivanje o uzročnosti, no, to što nije dovoljna ne znači da nije i nužna. Drugi misaoni eksperiment se ustremljuje na pitanje njene nužnosti.

3.2.1.2.2. Fulerov misaoni eksperiment 2

Postavka ovog eksperimenta (Fuller, 2019, pp. 911-912) je nešto drugačija nego u prethodnom eksperimentu: oznaka pretpostavljenog uzroka je „X*“, Y sada ima nešto drugačiju vrednost u grupi neizloženih, a činilac zabune C1 nije uravnotežen u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi. Rezultati ovog eksperimenta su sledeći:

- u grupi izloženih ispitanika X* ima vrednost 1 dok Y ima vrednost 0,5;
- u grupi neizloženih ispitanika X* ima vrednost 0 dok Y ima vrednost 0,25;
- činilac zabune C2 je uravnotežen među grupama i u obe grupe ima jednaku vrednost 0,5;
- činilac zabune C1 je uneravnotežen među grupama – u grupi izloženih ima vrednost 0,75 dok u grupi neizloženih ima vrednost 0,25.

U ovom slučaju, eksperimentator će, usled neuravnoteženosti činioca zabune C1 među grupama, odbiti da zaključi da je X* uzrok Y iako je učestalost ishoda Y u grupi u kojoj je X* prisutno veća nego njegova učestalost u grupi u kojoj je X* odsutno. Imajući u vidu epistemičku poziciju eksperimentatora, njegovo rasuđivanje je, naravno, opravdano. No, šta se dešava ako u istoj situaciji uključimo znanje o onome što je *unutar crnih kutija*? Fuler sada pretpostavlja uzročni mehanizam: ponovo enzim C2 uvek katalizuje konverziju C1 u Y, no sada je X* veoma slično C1, tako da enzim C2 uvek katalizuje i konverziju X* u Y. Mi sada, uvidom u mehanizam, saznajemo da je frekvencija konjunkcije C1 i C2 zapravo balansirana među grupama (25% u kontrolnoj i 25% u eksperimentalnoj grupi), iako C1 pojedinačno nije balansirano. Frekvencija konjunkcije C1 i C2 u kontrolnoj grupi objašnjava frekvenciju ishoda u kontrolnoj grupi (0,25). No, kako objasniti frekvenciju ishoda u eksperimentalnoj grupi (0,5) s obzirom da je frekvencijom konjunkcije C1 i C2 moguće objasniti samo njenu polovinu? S obzirom da ni C1 ni C2 ne mogu samostalno proizvesti ishod, ostalih 0,25 ishoda objašnjava se konjunkcijom C2 i X* (jedini preostali faktor koji pravi razliku – pritom je X* veoma slično C1 što znači da je identičan mehanizam odgovoran za ishod). Konačno, Fuler zaključuje:

> Ovo rasuđivanje otkriva da pretpostavka ravnoteže nije nužna za zdravorazumsko uzročno zaključivanje. Čak i ako pretpostavka ne uspe, još uvek bismo mogli sa sigurnošću da zaključimo da je izloženost izazvala razliku u ishodu između grupa, samo ako imamo prave informacije. Ukratko, pretpostavka ravnoteže nije dovoljna i nije nužna. (Fuller, 2019, p. 913)

Primetimo da se prilikom svojih uvida Fuler, rekavši „samo ako imamo prave informacije“ u upravo navedenom citatu, zapravo poziva na uzročne mehanizme u oba misaona eksperimenta, premda to ne čini eksplicitno s obzirom da to nije značajno u kontekstu njegove analize. Jedna od njegovih ključnih ideja je da pretpostavka balansiranosti svih činilaca zabune nije nužna – potrebna je

balansiranost kompleksnih mehanizama koji su odgovorni za ishod – upravo *kontrolisanje ovih kompleksnih uzroka je važno za uzročno zaključivanje* (Fuller, 2019, pp. 914-915), drugim rečima, balansiranje distribucije *mehanizama* kojim činioci zabune (poput C1 i C2) doprinose distribuciji efekta. Istraživači često balansiraju činioce zabune, no Fuler ističe da oni imaju pravo, ne zato što su činioci zabune direktno uzročno relevantni, već zato što su *u korelaciji sa ovim mehanizmima*. Činioci zabune poput godina, pola ili socijalne klase nisu direktno uzročno relevantni, već su relevantni u smislu da su često u korelaciji sa mehanizmima – kompleksnim uzrocima koji su uzročno relevantni za ishod[78]. No to što su činioci zabune kao korelati uzročno relevantnih mehanizama balansirani ne garantuje da su i ovi mehanizmi balansirani. Primera radi, to što su farmakokinetički mehanizmi kod starijih ljudi vrlo često u disfunkcionalnijem stanju nego kod ljudi koji su mlađi ne znači da uparivanje konačnog broja ljudi s obzirom na godine garantuje balansiranost ovih mehanizama među grupama. Može se desiti da je uparivanje s obzirom na godine stvorilo uzročno relevantni disbalans alokacijom mlađih ispitanika sa disfunkcionalnijim farmakokinetičkim mehanizmima u jednu grupu i onih mlađih ispitanika sa funkcionalnijim farmakokinetičkim mehanizmima u drugu grupu.

3.2.1.2.3. Šta nam govore Fulerovi misaoni eksperimenti?

Prema našem tumačenju, Fulerovi misaoni eksperimenti pokazuju da *što više relevantnog znanja o mehanizmima imamo, zahtev za ravnotežom svih činilaca zabune među grupama slabi*. Ovu poentu dobro odslikava zapažanje Ditona (Angus Deaton) i Kartrajtove (Nancy Cartwright): „Randomizacija je alternativa kada ne znamo dovoljno da bismo kontrolisali, ali je generalno inferiorna u odnosu na dobru kontrolu kada znamo [dovoljno o tome šta treba kontrolisati]." (Deaton & Cartwright, 2018, p. 5).

Upravo ovakvo tumačenje opravdava brojne zaključke u medicini gde se tvrdnje o uzročnosti donose na osnovu podataka dobijenih opservacionim studijama koji bivaju analizirani u svetlu svedočanstva o mehanizmima (pušenje koje uzrokuje rak pluća je takav primer). Mi nikada nećemo znati apsolutnu izjednačenost grupe pušača i grupe nepušača s obzirom na sve uzročno relevantne faktore, ali ta izjednačenost nije nužna kako bismo znali da je pušenje to što čini ključnu uzročno relevantnu razliku s obzirom na rak pluća s obzirom da imamo kvalitetno svedočanstvo o mehanizmima koje podržava uzročnu tvrdnju „pušenje izaziva rak pluća". Međutim, ovaj uvid može se preneti i na eksperimentalne studije, to jest iako aktuelna randomizacija nikada ne garantuje ujednačenost grupa s obzirom na sve uzročno relevantne faktore, ta izjednačenost nije nužan uslov *ukoliko imamo odgovarajuće svedočanstvo o mehanizmima*. Da bismo imali svedočanstvo o mehanizmima mi, očekivano, moramo posegnuti za znanjem izvan konkretnog eksperimenta, to jest upravo na ono svedočanstvo na kom zastupnici NM insistiraju.

Dakle, naše znanje o balansiranosti mehanizama među grupama, ali i o mehanizmu kojim pretpostavljeni uzrok stvara razliku u posledici, slabi zahtev za savršenom balansiranošću svih činilaca zabune (kako poznatih tako i nepoznatih) među grupama. Ovim argumentom pokazano je da čak i onda kada savršena balansiranost postoji, ona nije dovoljan uslov za donošenje zaključaka o

[78] Primetimo da se činilac zabune uobičajeno definiše kao faktor koji je u asocijaciji i sa pretpostavljenim uzrokom i sa posledicom, ne koji je nužno u direktnoj uzročnoj vezi sa posledicom – dovoljno je da postoji *mogućnost* da faktor utiče na ishod. Tako su činioci zabune poput pola, godina i rase veoma česti.

uzročnosti ukoliko izuzmemo znanje o mehanizmima. Ono što je u striktnom smislu bitno jeste balansiranost mehanizama kojima bi se moglo Y objasniti, ne numerička balansiranost svih činilaca zabune – bilo da su to određene komponente mehanizama (poput proteina i gena), bilo da su to uzročno relevantni faktori koji su u učestaloj asocijaciji sa mehanizmima – poput godina. U misaonom eksperimentu 1 videli smo onda kada podaci ukazuju na balansiranost činilaca zabune, te je X jedino što stvara razliku u odnosu na Y, nebalansiranost mehanizama među grupama može da opovrgne zaključak da je X ono što stvara uzročnu razliku u Y. U misaonom eksperimentu 2 videli smo da iako činioci zabune nisu balansirani, možemo doneti zaključak da je X ono što stvara uzročnu razliku u Y ako imamo odgovarajuće znanje o mehanizmima. Iako randomizacija ne može osigurati ravnotežu svih činilaca zabune, to nije neophodno za donošenje zaključaka o uzročnosti – u idealnom slučaju potrebno je da su grupe balansirane s obzirom na mehanizme koji rezultiraju ishodom. Kako je mehanizama (kako poznatih tako i nepoznatih) koji bi mogli biti odgovorni za ishod zaista mnogo, epistemološki ideal ujednačavanja grupa s obzirom na njih je nedostižan. To ne znači da ono znanje o mehanizmima koje imamo nije od koristi prilikom zaključivanja uzročnosti – upravo na tome insistiraju zastupnici NM. Odnos svedočanstva o mehanizmima i svedočanstva o razlici u okviru Bajesove teoreme je sledeći: što je mehanizam kojim X proizvodi Y manje plauzibilan to je veća verovatnoća da grupe nisu balansirane sa obzirom na druge mehanizme koji bi mogli proizvesti ishod (bilo da je reč o poznatim mehanizmima koji su u čestoj korelaciji sa poznatim činiocima zabune[79] – poput farmakokinetičkih mehanizama – ili nepoznatim mehanizmima koji s obzirom na čovekovu kompleksnost još uvek nisu ni otkriveni); shodno tome, da bi ova niska plauzibilnost svedočanstva o mehanizmu između X i Y bila „nadomeštena", zahteva se izrazito visoka opažena razlika između X i Y (to jest dramatično svedočanstvo o razlici), i suprotno.

Fulerovi misaoni eksperimenti pokazuju da *uravnoteženost činilaca zabune ne podrazumeva nužno i uravnoteženost uzročnih mehanizama među studijskim grupama*. Kakve sve ovo implikacije ima za kliničke studije neplauzibilnih tretmana kojima zastupnici NM često ilustruju manjkavosti metodologije MZD? Naime, sve i da u idealizovanom scenariju randomizacija ujednači frekvenciju uzročno relevantnih činilaca zabune, te da je, recimo, homeopatski rastvor jedini uzročno relevantni faktor čija frekvencija čini razliku među grupama, *s epistemološke tačke gledišta opažene razlike u ishodu pre mogu biti objašnjene neuravnoteženošću nekog plauzibilnog mehanizma, nego neplauzibilnim mehanizmom kojim homeopatski rastvor proizvodi ishod*. Primetimo da s epistemološke tačke gledišta onda kada uvedemo mehanizme u analizu X nije *jedino* što čini razliku među grupama već su *mehanizmi odgovorni za ishod ono što pravi razliku* – no, oslanjanje na same podatke RKS nikako ne može ukazati da li je mehanizam između X i Y odgovoran za ishod ili je reč o nekom drugom uzročno relevantnom mehanizmu. Kao o mehanizmu između X i Y, tako i o drugim mehanizmima koji mogu rezultirati ishodom, imamo znanje na osnovu *svedočanstva van kliničkih studija*, svedočanstva o biološkoj plauzibilnosti. Upravo na ovom tipu svedočanstva insistiraju zastupnici NM. Ono što njihovi metodološki zahtevi impliciraju je da je, s obzirom na naše dostupno znanje o mehanizmima, verovatnoća da je opažena korelacija između tretmana sa neplauzibilnim mehanizmom u osnovi i ishoda zapravo pre objašnjiva disbalansom drugih mehanizama koji proizvode ishod, veća nego u slučaju tretmana sa plauzibilnim mehanizmom u osnovi. Samim tim se

[79] Ponavljamo, ujednačenost grupa s obzirom na najčešće poznate činioce zabune poput godina ne garantuje automatski i ujednačenost s obzirom na mehanizme s kojima su ti činioci zabune često u korelaciji. Ova ujednačenost samo povećava verovatnoću ujednačenosti mehanizama ali ne garantuje apsolutnu ujednačenost mehanizama među grupama.

za manje plauzibilne tretmane zahteva mnogo više svedočanstva o korelaciji nego za plauzibilne, dok se u slučaju potpuno neplauzibilnih tretmana opažene korelacije gotovo automatski mogu smatrati veštačkim i prividno uzročnim te pre objasniti disbalansom plauzibilnog mehanizma među grupama (koji istraživaču može biti nepoznat). Ono što sledi iz metodoloških zahteva NM jeste da *evidentno neplauzibilan mehanizam* između X i Y (na primer – odsutan molekul proizvodi ishod, posledica prethodi uzroku i slično) pre implicira da dizajn studije nije ujednačio grupe s obzirom na sve mehanizme koji bi mogli rezultirati Y nego da su grupe ujednačene te da X posredstvom mehanizma koji se značajno kosi sa ostalim korpusom nauke jeste jedino što stvara razliku između grupa. Drugim rečima, pod pretpostavkom istinitosti alternativne hipoteze da je opažena razlika među studijskim grupama (opažena korelacija) rezultat mehanizma koji nije mehanizam između X i Y razumno je očekivati da nema mehanizma između X (pretpostavljenog uzroka) i Y (opaženog efekta, to jest posledice). Onda kada imamo svedočanstvo van kliničkih studija koje nedvosmisleno govori o odsustvu mehanizma između X i Y – to svedočanstvo ide u prilog alternativne hipoteze da je opažena razlika između X i Y rezultat nepoznatog mehanizma koji je neujednačen među grupama. Svedočanstvo o plauzibilnosti mehanizma između X i Y, sa druge strane, jeste obrazac u podacima koji se ne slaže sa onim što se može očekivati pod pretpostavkom istinitosti iste alternativne hipoteze, te, dakle, predstavlja indirektnu podršku hipotezi da je opažena korelacija između X i Y ujedno i uzročnost.

Kao što smo rekli, navedeni Fulerovi misaoni eksperimenti pokazuju nam da to što su studijske grupe balansirane s obzirom na sve činioce zabune ne garantuje da su balansirane i s obzirom na sve mehanizme koji mogu biti uzročno relevantni za sam ishod. Ali primetimo sledeću stvar – dok zastupnici NM ističu evidencioni značaj svedočanstva o samom mehanizmu kojim uzrok proizvodi posledicu, Fuler ističe značaj znanja o (ne)balansiranosti *drugih mehanizama* među studijskim grupama. Zaista, ukoliko bi istraživači bili u epistemičkoj poziciji da znaju u kojoj meri su ovi drugi mehanizmi koji su odgovorni za ishod balansirani među grupama, mogli bi reći u kojoj meri je za opaženi ishod zaslužan mehanizam kojim X stvara razliku u Y (a koji razlikuje eksperimentalnu od kontrolne grupe) – sve i da nemaju nikakvo znanje o njemu (to jest da je taj mehanizam posmatran kao crna kutija). Drugim rečima, ako su balansirani svi drugi mehanizmi koji vode do ishoda onda je, s obzirom na to da jedino on preostaje, mehanizam kojim X proizvodi Y zaslužan za opaženu razliku u ishodu. U oba navedena Fulerova misaona eksperimenta mogla bi se koristiti multifaktorska analiza podataka, analiza prilikom koje bi se razmatrao odnos više varijabli, ne samo pretpostavljenog uzroka i posledice. U mnogim slučajevima opservacione studije s kvalitetnom multifaktorskom analizom (obavljenom na osnovu znatnog poznavanja potencijalnih mehanizama) mogle bi voditi pouzdanijim zaključcima o uzročnosti od pojedinih RKS u čijem dizajnu i interpretaciji znanje o mehanizmima nije uzeto u obzir. Za samu multifaktorsku analizu istraživačima je često potrebno znanje o mehanizmima koji su potencijalno zaslužni za ishod (pa i znanje o međusobnom odnosu tih mehanizama), no, pitanje je u kojoj meri je ona moguća bez pozivanja na mehanizam na čijoj evidencionoj ulozi zastupnici NM insistiraju – mehanizam kojim pretpostavljeni eksperimentalni uzrok proizvodi posledicu. Da bi istraživači podatke dobijene studijom *interpretirali* onda kada je mehanizam kojim uzrok proizvodi posledicu crna kutija (to jest nepoznat), morali bi u velikoj meri imati znanje o *drugim mehanizmima* koji su potencijalno odgovorni za ishod – što je na osnovu multifaktorske analize moguće ali i dalje ne rešava u potpunosti problem *nepoznatih drugih mehanizama* koji mogu napraviti značajan disbalans među grupama koji prilikom analize može biti

previđen – istraživači, naravno, mogu multifaktorsku analizu vršiti samo imajući u vidu poznate varijable i poznate mehanizme. Drugim rečima, čak i uz multifaktorsku analizu ostaje mogućnost alternativnog objašnjenja da je nepoznati mehanizam zaslužan za ishod, a ne pretpostavljeni uzrok. Zastupnici NM bi se na ovu mogućnost uvek mogli pozvati onda kada pretpostavljeni uzrok proizvodi posledicu neplauzibilnim mehanizmom, insistirajući na evidencionom značaju znanja o unutrašnjosti crne kutije. No, pogledajmo da li samim *dizajnom* u kom istraživači koriste sve ono znanje o drugim mehanizmima koji su uzročno relevantni za ishod može biti osiguran balans tih mehanizama među grupama bez poznavanja mehanizma kojim pretpostavljeni uzrok proizvodi posledicu (to jest bez znanja o tome šta je unutar crne kutije). U isto vreme odgovorićemo i na pitanje kakav je značaj znanja o unutrašnjosti crne kutije (koje zastupnici NM smatraju izrazito važnim) za samo određivanje činilaca zabune prilikom dizajna i analize studije, kao i kako to utiče na definiciju činilaca zabune.

3.2.1.2.4. Značaj svedočanstva o mehanizmima za dizajn studije

Kakav je značaj svedočanstva o mehanizmima za samo određivanje činilaca zabune i koliko dobro je uopšte moguće dizajnirati studiju koja treba da ispita efekte tretmana sa neplauzibilnim mehanizmom u osnovi? Ponovimo da se nakon randomizacije, a pod pretpostavkom balansiranosti grupa, onda kada je X jedino što stvara razliku u ishodu Y među grupama, obično zaključuje da, iako može biti nepoznat, postoji mehanizam kojim X stvara razliku u Y. Ovakvo rasuđivanje koje se oslanja na ideju crne kutije pravda se na način da je, kolokvijalno rečeno, bitno „*da* nešto radi" ali ne i „*kako* radi", te da svedočanstvo o opaženoj razlici ujedno predstavlja i svedočanstvo da mehanizam postoji – on je tu, premda ne moramo znati ništa o njemu. Mi smo ranije već nagovestili da svedočanstvo o razlici *ne može automatski biti ujedno posmatrano kao svedočanstvo o prisustvu mehanizma u osnovi ove razlike* ukoliko nisu eliminisana alternativna objašnjenja te iste razlike, te da, što više svedočanstvo o mehanizmima ukazuje da je mehanizam između X i Y (unutar crne kutije) neplauzibilan (to jest što više imamo svedočanstva o odsustvu mehanizma) to su alternativna objašnjenja opažene razlike (slučajnost, neujednačenost činilaca zabune među grupama, pristrasnost) verovatnija, i suprotno. Upravo ovakav stav jeste u osnovi epistemologije NM. Sada ćemo dodatno potkrepiti ovaj stav ujedno naglasivši značaj znanja o mehanizmu unutar crne kutije za sam dizajn studije, to jest određivanje činilaca zabune. Takođe, ukazujemo i na važan uvid u vezi sa samom definicijom činilaca zabune.

Najčešća definicija činilaca zabune je da su to uzročno relevantni faktori koji su u asocijaciji i sa pretpostavljenim uzrokom i sa pretpostavljenim efektom te onda kada nisu ujednačeni među grupama koje se porede mi ne znamo u kojoj meri su ovi faktori, a u kojoj pretpostavljeni uzrok, odgovorni za efekat. Pa ipak, ovakvo definisanje činilaca zabune je problematično jer mogu postojati faktori koji su u asocijaciji i sa izloženošću i sa ishodom, a čija kontrola pre uvodi zabunu nego što je eliminiše (videti: Jager et al., 2008, p. 259; VanderWeele & Shpitser, 2013, p. 196). Naime, sam proces kojim činioci zabune ometaju saznavanje pravog efekta pretpostavljenog uzroka na posledicu u literaturi se spominje kao zabuna (eng. *confounding*) i vremenom je doživeo značajne konceptualne promene (Morabia, 2010). Kada se zabuna javlja?

> [Zabuna] se javlja kada istraživač pokuša da utvrdi efekat izloženosti na pojavu bolesti (ili drugog ishoda), ali onda zapravo meri efekat drugog faktora, činioca zabune. Kako većina medicinskih studija pokušava da istraži etiologiju bolesti i uzročne veze, zabuna se smatra nepoželjnom, jer zamagljuje 'pravi' efekat izloženosti. (Jager et al., 2008, p. 256)

Kiti Jager (Kitty J. Jager) i grupa autora nam ukazuju na uslove koje uzročno relevantni faktor mora ispuniti kako bi bio smatran činiocem zabune, uslove od kojih nam jedan pruža važne uvide značaja znanja o mehanizmu između pretpostavljenog uzroka i posledice prilikom samog određivanja činilaca zabune, samim tim i dizajna i analize studije. Da bi faktor bio činilac zabune, ističu oni, on mora biti u asocijaciji sa posledicom (ishodom); mora biti u asocijaciji sa pretpostavljenim uzrokom; *ne sme biti efekat pretpostavljenog uzroka, te faktor u uzročnom putu između pretpostavljenog uzroka i posledice* (Jager et al., 2008, p. 256). Treći uslov je izuzetno značajan za našu analizu. Kada ispitujemo vezu između indeksa telesne mase i poslednjeg stadijuma bolesti bubrega, iako je povišen krvni pritisak u asocijaciji i sa indeksom telesne mase i sa poslednjim stadijumom bolesti bubrega, on nije činilac zabune zato što je on posledica povišenog indeksa telesne mase i faktor je u uzročnom putu između povišenog indeksa telesne mase i poslednjeg stadijuma bolesti bubrega. Autori zaključuju:

> Iz ovih primera odmah sledi da sama analiza studijskih podataka neće ukazati šta je, a šta nije činilac zabune. *Samo značajno poznavanje patofizioloških mehanizama i potencijalnih uzročnih puteva pomoći će istraživaču da odluči da li varijabla zadovoljava kriterijume da bude potencijalni činilac zabune ili ne* [kurziv je dodat]. (Jager et al., 2008, p. 257)

Štaviše, ujednačavanje grupa s obzirom na ovakve faktore navodi na pogrešne zaključke – ujednačavanje grupa s obzirom na krvni pritisak bi umanjilo uočeni efekat indeksa telesne mase na poslednji stadijum bolesti bubrega jer je povećanje krvnog pritiska jedan od mehanizama kojim indeks telesne mase utiče na bolest bubrega (Jager et al., 2008, p. 259). Šta nam ovo govori? Govori nam da je znanje o mehanizmu između X i Y (znanje o mehanizmu unutar crne kutije) značajno i za samo određivanje činilaca zabune – dakle za dizajn studije, pa i procenu njihovog značaja prilikom analize podataka. Grupe se ne smeju ujednačavati s obzirom na bilo koji entitet ili aktivnost mehanizma, to jest deo uzročnog lanca, između X i Y. Mi zapravo studiju koja treba da testira tretman sa neplauzibilnim biološkim mehanizmom u osnovi vrlo teško možemo i dizajnirati, a još teže analizirati osim ako ne želimo da se oslonimo na ono što zastupnici NM nazivaju *zombi statistikom*. Kada tretman deluje posredstvom mehanizma koji je plauzibilan u naučnom okviru – pojednostavljeno tako što X posredstvom uticaja na A1 aktivira A2 koje inhibira A3 rezultirajući željenim ishodom Y – mi grupe nećemo ujednačavati s obzirom na A1, A2 i A3 jer bi to potencijalno moglo da onemogući uočavanje učinka tretmana. Kada tretman deluje posredstvom neplauzibilnog mehanizma – mehanizma koji postulira entitete koji nisu plauzibilni i koji ne mogu biti nikakvim testom identifikovani (meridijanski kanal, životna energija i tako dalje) – istraživač ne može ispuniti treći uslov za određivanje činilaca zabune na koji ukazuje pomenuta grupa autora – uslov kojim se zahteva da deo uzročnog lanca (mehanizma) između X i Y ne sme biti činilac zabune. Dok se krvni pritisak može meriti, ili se prisustvo određenog biomarkera identifikovati biomonitoringom, uzročni lanac neplauzibilnih mehanizama sadrži entitete i aktivnosti koji vrlo često ne mogu biti empirijski merljivi i identifikovani. Dakle, što je mehanizam između X i Y poznatiji i potkrepljeniji svedočanstvom, to će dizajn studije biti precizniji i manje navoditi na pogrešne zaključke – naime, istraživači će imati veću mogućnost da studiju dizajniraju tako da je mehanizam između X i Y verovatnije jedino što čini razliku među grupama. Kada se eksperimentalnim tretmanom cilja na

određeni patofiziološki mehanizam, uključivanje svih pacijenata kojima je dodeljena određena kategorička dijagnoza, bez selekcije onih kod kojih je utvrđeno da je dotični mehanizam na delu, može da onemogući uočavanje učinka tretmana. Na primer, inhibitori tirozin-kinaze su u lečenju akutne leukemije namenjeni samo pacijentima koji imaju genski rearanžman BCR-ABL i ispitivati ih kod onih koji ga nemaju bilo bi besmisleno, koliko god da i oni boluju od „iste bolesti" (štaviše, takvi pacijenti bi mogli da budu sjajna kontrolna grupa). Drugim rečima, kako bi istraživači najbolje uočili učinak tretmana, treba dizajnom obezbediti da studijske grupe razlikuje ne samo pretpostavljeni uzrok (što je inače slučaj) već i čitav mehanizam posredstvom kog taj pretpostavljeni uzrok proizvodi posledicu – dakle, svi entiteti i aktivnosti tih entiteta na uzročnom putu od X do Y. Naše razmatranje se slaže sa zapažanjem da onda „[k]ada je dostupno malo prethodnog znanja, nijedna metoda verovatno neće doneti dobro podržane zaključke" (Deaton & Cartwright, 2018, p. 2).

3.2.2. Eliminacija alternativne hipoteze 2: X je u korelaciji sa Y usled pristrasnosti

3.2.2.1. Eliminacija pristrasnosti kao alternativnog, neuzročnog objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru medicine zasnovane na dokazima

Iako nismo sigurni da aktuelna randomizacija ujednačava grupe s obzirom na sve – i poznate i nepoznate – činioce zabune, ima li ona moć da eliminiše specifičan vid pristrasnosti koji druge vrste dizajna ne mogu? Ukoliko je odgovor na ovo pitanje potvrdan, randomizacija kao takva ipak opravdava epistemološku nadmoć RKS nad svim dizajnima studija koji su u hijerarhiji ispod njih.

Sistematska greška ili pristrasnost može se shvatiti kao sistematska tendencija dobijanja lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata (Barraza et al., 2019, p. 2) zbog nedostatka u dizajnu, sprovođenju, analizi ili publikovanju studije. Kao izvor sistematske greške Andrade (Andrade, 2018) identifikuje četiri načelne pristrasnosti: pristrasnost selekcije (eng. *selection bias*), pristrasnost učinka/pristrasnost performansi[80] (eng. *performance bias*), pristrasnost detekcije/otkrivanja[81] (eng. *detection bias*) i pristrasnost osipanja[82] (eng. *attrition bias*). Lista relevantnih pristrasnosti znatno varira od autora do autora, te ih mi nećemo sve pobrojavati s obzirom da se na nekim mestima navodi čak 64 vrste pristrasnosti (videti: Choueiry, n.d.b).

Pristrasnosti koje mogu narušiti internu validnost kliničkih studija je mnogo, i one se kontrolišu specifičnim postupcima – placebom u kontrolnoj grupi ili zaslepljivanjem, na primer. Vratimo se jednostavnom primeru ispitivanja efikasnosti vitamina C za lečenje prehlade. Pretpostavimo da smo uparili dve grupe u pogledu svakog faktora koji pozadinsko znanje čini verovatnim da može biti relevantan za oporavak (poznati činioci zabune) – na primer: težina kliničke slike prehlade, pol, uzrast ispitanika i tako dalje. Ispitanici eksperimentalne grupe uzimaju vitamin C dok ispitanici kontrolne grupe ne uzimaju nikakav tretman. Pretpostavimo da nakon toga opazimo znatno veći procenat oporavljenih od prehlade u grupi onih koji su uzimali vitamin C. Imamo li sada jasno svedočanstvo da vitamin C pomaže oporavku od prehlade? Ne, iz razloga jer nema placeba u

[80] Efekti nejednakog tretmana ispitanika na njihovo ponašanje.

[81] Efekti različitog načina procene ishoda.

[82] Efekti ispitanikovog selektivnog napuštanja studije.

kontrolnoj grupi, i nema zaslepljivanja. Važno je kontrolisati *faktor samog uzimanja tretmana*, što se čini uvođenjem placeba: „Ali sama činjenica da oni [u kontrolnoj grupi] uopšte ne dobijaju nikakav tretman je očigledno razlika i to ona koja bi mogla biti relevantna." (Worrall, 2007b, p. 1003). Osim toga, studija mora biti zaslepljena kako uzročno relevantna razlika između grupa ne bi nastala tokom same studije – ako lekar zna ko je u eksperimentalnoj grupi, on može, na primer, pažljivije tretirati tog pacijenta, što dodatno doprinosi oporavku. Drugim rečima, specijalnim zahtevima koji se odnose na dizajn studija kontrolišu se brojni uzročno relevantni faktori koji mogu uneti nejednakost među grupama, a koje smo odredili kao pristrasnosti.

Sama randomizacija ne može isključiti mogućnost pristrasnosti poput pristrasnosti analize podataka ili pristrasnosti opservacije (koja se osigurava zaslepljivanjem) ili mnoge druge moguće pristrasnosti koje su vezane za dizajn, sprovođenje, analizu i publikovanje studije. Uzmimo za primer pristrasnost publikacije – ukoliko istraživači selektivno objavljuju samo studije koje rezultiraju podacima koji ukazuju da uzročna veza između X i Y postoji a ne objavljuju studije koje rezultiraju podacima koji ne ukazuju da ova veza postoji onda to može značajno narušiti zaključke o uzročnosti onda kada se oni donose na osnovu meta-analiza i sistematskih pregleda. Bez obzira što konkretna metoda sumiranja svedočanstva sumira visokokvalitetne randomizovane studije, ukoliko su RKS publikovane selektivno, zaključak može ne biti validan. Pristrasnost publikacije je realan problem. Određeni autori upućuju na procenu da polovina kompletiranih kliničkih studija nikada ne bude objavljena, kao i da objavljivanje, očekivano, zavisi od ishoda studije (Song et al., 2010 u Every-Palmer & Howick, 2014, p. 911). Godine 2012. britanska farmaceutska i biotehnološka kompanija Glakso Smit Klajn (eng. *GlaxoSmithKline – GSK*) je kažnjena sa 3 milijarde dolara za brojne prekršaje među kojima je i neprijavljivanje bezbednosnih podataka i lažno prijavljivanje podataka (Roehr, 2012 u Every-Palmer & Howick, 2014, p. 910). Jedno istraživanje pokazuje da u određenim slučajevima postoji ogromna diskrepancija između studija dostupnih lekaru i studija u bazi podataka Uprave za hranu i lekove, diskrepancija koja rezultira precenjivanjem veličine efekta za 32% (Ross et al., 2009 u Every-Palmer & Howick, 2014, p. 911). Zanimljivo je i istraživanje koje pokazuje da su rezultati studija, posebno o ozbiljnijim neželjenim efektima, potpunije objavljeni na sajtu „ClinicalTrials.gov" (https://clinicaltrials.gov/) nego u objavljenim člancima u časopisima (99% naspram 62%). Isto istraživanje pokazuje i da oko polovina studija objavljenih na pomenutom sajtu nije objavljena u časopisima (Riveros et al., 2013, pp. 6-7). Postoji dilema da li je selektivnost publikacije rezultat odluke autora, sponzora, recenzenta ili urednika časopisa (Turner et al., 2008, p. 252). Postoji svedočenje o slučaju da je u *Britanskom medicinskom časopisu* objavljena studija sa pozitivnim ishodom pokazanim na uzorku od 300 pacijenata, dok je za isti tretman časopis *Lancet* (eng. *The Lancet*) odbio objavljivanje studije sa negativnim ishodom dobijenim na uzorku od 5.500 pacijenata (Sheridan & Julian, 2016, p. 208). Jedno od najčešće predlaganih rešenja je obavezna registracija svih studija pre sprovođenja, te publikovanje studija bez obzira na ishod. Grupa autora ukazuje da je skoro četvrtina istraživanja registrovana sa zakašnjenjem, od čega većina nakon posmatranja primarnih podataka o ishodu, što ostavlja manevarski prostor za modifikacije rezultata (Gopal et al., 2018, p. 11). Čak i onda kada studije jesu registrovane postoji manevrisanje ishodima od interesa – jedno istraživanje pokazuje da među 152 studije koje su registrovane pre i posle sprovođenja, 49% njih „pokazalo je neke dokaze o neskladu između registrovanih i objavljenih ishoda, najčešće u vezi sa izostavljanjem ili uvođenjem primarnog ishoda. Ova odstupanja su favorizovala statistički značajne rezultate u 28% radova" (Hannink et al., 2013, p. 818). Jedan sistematski pregled pokazuje da diskrepancija između

registrovanih i objavljenih (primarnih) ishoda nije u vezi sa načinom na koji se sprovođenje studije finansira i časopisom u kom se rezultati objavljuju (Jones et al., 2015). Valja primetiti da ove vrste pristrasnosti jednako pogađaju kako MZD tako i NM, te da se rešavaju regulisanjem etike istraživanja i sociološkim, pravnim i političkim sredstvima. Kratkoročni interesi istraživačkih institucija i njihovih sponzora neretko su u sukobu sa njihovim dugoročnim interesima, a u svakom slučaju sa naučnim napretkom (Belas et al., 2017, p. 12). Sukobi interesa nisu inherentni MZD i predstavljaju problem za svaku medicinsku, i šire, naučnu paradigmu.

Mnoge pristrasnosti, dakle, ne mogu biti eliminisane randomizacijom već se kontrolišu na druge načine. Ipak, preispitujući epistemološke moći randomizacije i precizirajući njenu funkciju autori su izdvojili *pristrasnost selekcije kao vid pristrasnosti za koji se najčešće navodi da može biti eliminisan jedino randomizacijom*. Posvetimo pažnju ovom vidu pristrasnosti.

3.2.2.1.1. Moć randomizacije da eliminiše pristrasnost selekcije

Razloge za randomizaciju, to jest nasumičnu raspodelu ispitanika u studijske grupe, Ijan Čalmers deli na kliničke i statističke; dok one koje nam nudi Fišer određuje kao statističke (Chalmers, 2011, p. 384), spoj kliničkih i statističkih razloga locira u drugoj polovini dvadesetog veka, i ukazuje na zapažanje statističara Dejvida Koksa (David Cox) da danas primarni razlog za korišćenje randomizacije nije statistički (ujednačenje grupa s obzirom na sve činioce zabune), već *da bi se sprečila pristrasnost prilikom raspodele pacijenata u grupe* (Chalmers, 2011, p. 385). Jedan od argumenata za randomizaciju koji izdvaja Voral velikim delom je istovetan argumentu koji u svom tekstu razmatra i Borgersonova – reč je o pretpostavci da *randomizacija sprečava istraživača da shodno svom znanju o faktorima koji bi mogli uticati na ishod stvori komparativnu prednost prilikom raspodele ispitanika u grupe i time utiče na ishod studije*[83]. Kako je neuravnoteženost uzročno relevantnih faktora uneta pristrasnošću selekcije jedno od alternativnih objašnjenja posmatranog ishoda studije (to jest opažene zavisnosti), moramo je kontrolisati – randomizacija koja se primenjuje nakon što je pacijent proglašen podobnim za ispitivanje je jedno sredstvo za to, no, da li je i jedino? Voral ističe:

> Međutim, obratite pažnju na to da je randomizacija kao način kontrole pristrasnosti selekcije u velikoj meri sredstvo za postizanje cilja, a ne cilj sam po sebi. Pravi metodološki posao obavlja zaslepljivanje (kliničara) – randomizacija je jednostavno jedan od načina da se ovo postigne. (Worrall, 2002, p. S325)

Odmah ćemo reći da na ovom mestu Voral greši (osim ukoliko nije reč o terminološkoj grešci te pod zaslepljivanjem zapravo podrazumeva prikrivanje alokacije, to jest raspodele ispitanika), jer zaslepljivanje treba da osigura stvaranje disbalansa uzročno relevantnih faktora *tokom same studije*, kao i za vreme obrade podataka studije, dok prikrivanje alokacije treba da osigura stvaranje tog disbalansa *pre nego što je studija počela*. Važno je ne mešati prikrivanje alokacije i zaslepljivanje – naime, dok prikrivanje alokacije uklanja pristrasnost selekcije i treba da osigura da *pre studije* nije poznato u kojoj će grupi ispitanik biti[84], zaslepljivanje treba da osigura da

[83] Među istaknutim motivima za ovakvo postupanje istraživača Voral identifikuje nahođenje da se zaštite interesi pacijenta, kao i finansijske motive (Worrall, 2002, p. S324), no, oni mogu biti brojni.

[84] Pristrasnost selekcije se s razlogom spominje i kao *pristrasnost pri ulasku u studiju* (Keirse & Hanssens, 2000, p. 68).

istraživači/pacijenti/analitičari podataka ne znaju u kojoj je ispitanik grupi *tokom i nakon studije*, odnosno zaslepljivanje treba da ukloni pristrasnost opservacije (Sil et al., 2019, p. 605). Drugim rečima, uzročno relevantni faktori mogu biti disproporcionalno raspodeljeni među grupama i pored toga što je studija trostruko zaslepljena, upravo iz razloga jer je prikrivanje alokacije izostalo. No, može li se alokacija, to jest raspodela ispitanika u grupe, prikriti od istraživača i bez randomizacije i s kojim razlogom je Hil istorijski već ustaljenu *naizmeničnu raspodelu* ispitanika u grupe koje se porede zamenio raspodelom na osnovu generisanja slučajnog broja? Razmotrimo sledeća zapažanja koja Čalmers iznosi komentarišući prvu randomizovanu studiju u medicini – randomizovano ispitivanje streptomicina za plućnu tuberkulozu (Medical Research Council, 1948):

> Metodološki napredak koji je učinjen u studiji streptomicina nije bio toliko upotreba randomizacije za generisanje rasporeda alokacije, već pre jasni napori dizajnera studije da prikriju raspored alokacije od onih koji su uključeni u ulazak pacijenata u studiju. Rezultati studije streptomicina ne bi bili ništa manje validni da je studija koristila sistem alternacije[85] kao osnovu za raspored alokacije i da je – uprkos izgledima – uspela u sakrivanju ovoga od onih koji su donosili odluke o podobnosti i alokaciji pacijenata. [...] Ukratko, jedini razlog zbog kojeg se preferiraju rasporedi alokacije zasnovani na slučajnim brojevima u odnosu na one zasnovane na striktnoj alternaciji je zato što ih je lakše sakriti, a ne zato što su išta bolji u ukidanju pristrasnosti selekcije. To je razlog što je za studiju streptomicina korišćen raspored zasnovan na slučajnim brojevima i zašto je studija metodološki orijentir. (Chalmers, 1999, p. 1372)

Čalmersova osnovna ideja je da je randomizacija obavljena u čuvenoj Hilovoj studiji streptomicina *u funkciji prikrivanja raspodele ispitanika* (eng. *allocation concealment*) *od znanja istraživača*, ali da bi iste efekte imala i alternacija, to jest naizmenična alokacija ukoliko bi takva alokacija bila prikrivena od istraživača. Drugim rečima, *nije randomizacija ta koja ukida pristrasnost selekcije već upravo prikrivanje alokacije*.

Čalmers, dakle, uviđa da pristrasnost selekcije može biti otklonjena postupkom prikrivanja alokacije, te da randomizacija nije nužna. I Borgersonova tvrdi da je *prikrivanje alokacije proces nezavistan od randomizacije*; ona takođe smatra i da sve dok istraživači ne znaju kriterijume alokacije, moguće je kontrolisati pristrasnost selekcije kao i da „nerandomizovana kohortna studija može sakriti alokaciju“ (Borgerson, 2009, p. 225). Šta je prikrivanje alokacije? „Randomizacija je prikrivena ako osoba koja donosi odluku o upisu pacijenta nije svesna da li će sledeći upisani pacijent biti upisan u interventnu ili kontrolnu grupu“ (Guyatt et al., 2008c, p. 296). Reč je o tome da randomizacija kao takva podrazumeva i prikrivanje alokacije, te je na nekim mestima prikrivanje alokacije uključeno u samu definiciju randomizacije: „Randomizacija je metod koji je usvojen da eliminiše pristrasnost selekcije i činioce zabune. Ima dva koraka; generisanje slučajnog broja i prikrivanje slučajnog broja od lekara koji raspodeljuje (eng. *dispensing physician*) (prikrivanje alokacije).“ (Sil et al., 2019, p. 601). Ono na šta Borgersonova i Čalmers ukazuju jeste da se alokacija može prikriti od istraživača čak i kada nije izvršena na osnovu slučajnog broja. Isto zapažanje iznosi i le Kejz: „[...] randomizacija nije suštinska – druge metode bi se mogle koristiti da se alokacija subjekata uzme iz kontrole istraživača.“

[85] Pod alternacijom ili alokacijom alternacijom misli se na naizmeničnu alokaciju ispitanika u grupe. Alternacija kao takva uključuje neskriveni raspored alokacije (raspodele): „Glavni nedostatak alokacije alternacijom je to što obično znači da oni koji donose odluke o tome ko će učestvovati u poređenjima tretmana imaju predznanje o predstojećim alokacijama, a to ih ponekad dovodi do potkopavanja rasporeda alokacija koji bi, u principu, trebalo da bude nepristrasan.“ (Chalmers et al., 2012, pp. 224-225).

(La Caze, 2009, p. 517). Ukoliko samo prikrivanje alokacije osigurava od istraživačeve pristrasnost selekcije, zašto nam je potrebno generisanje slučajnog broja? Sa druge strane, ako je *jedina* funkcija randomizacije (ako ostavimo po strani to što teorijski povećava verovatnoću ujednačenja grupa s obzirom na činioce zabune) to što osigurava od istraživačeve pristrasnosti selekcije, nije li u opservacionim studijama ova vrsta pristrasnosti automatski eliminisana s obzirom da istraživač uopšte ne raspodeljuje ispitanike? Ipak, treba primetiti da Čalmers, kao i Borgersonova, sve vreme govore o *prikrivanju alokacije od istraživača*. No, da li je važno i da alokacija (odnosno raspodela u studijske grupe) bude *prikrivena i od samih ispitanika*? Naime, kada je reč o pristrasnosti selekcije, do sada smo zapravo govorili o *istraživačevoj pristrasnosti selekcije* i došli do zaključka da ona može biti otklonjena i metodom prikrivanja alokacije, dakle ne nužno randomizacijom; ipak, postoji još jedna vrsta pristrasnosti selekcije – *ispitanikova pristrasnost selekcije* (ili pristrasnost samoselekcije). Da li je randomizacija nužna za osiguravanje da se ovom vrstom pristrasnosti selekcije ne unese uzročno relevantan disbalans među studijskim grupama?

Kako bismo dodatno razjasnili ulogu randomizacije prilikom eliminacije pristrasnosti selekcije, usmerićemo se na zapažanja le Kejza. On ističe: „Voralova definicija pristrasnosti selekcije je *znatno uža od one koja se nalazi u epidemiološkoj literaturi*. Prema svojoj široj koncepciji, pristrasnost selekcije daje obrazloženje za randomizaciju koja se NE može obezbediti alternativnim merama." (La Caze, 2009, p. 516). Le Kejz pristrasnost selekcije na koju Voral referira određuje kao *istraživačevu pristrasnost selekcije* (eng. *investigator selection bias*). Ova vrsta pristrasnosti se, ističe on, sprečava putem dva mehanizma – alokacijom koja nije u kontroli istraživača i dvostrukim zaslepljivanjem (La Caze, 2009, p. 516). No ako se osvrnemo na maločas pomenutu distinkciju između dve različite funkcije koje imaju zaslepljivanje i prikrivanje alokacije, zapravo je potonja u striktnoj funkciji eliminacije istraživačeve pristrasnosti selekcije dok zaslepljivanje osigurava od pristrasnosti opservacije. I Borgersonova ističe da prikrivanje alokacije osigurava od istraživačeve pristrasnosti selekcije, što, kao što smo videli, tvrdi i Čalmers. No, šta je to „šira koncepcija pristrasnosti selekcije" koju spominje le Kejz? Reč je o tome da on, razmatrajući pristrasnost selekcije, pravi važnu distinkciju – naime, on razlikuje istraživačevu pristrasnost selekcije, koju, kao što smo maločas pomenuli, uklanja prikrivanje alokacije, i *ispitanikovu pristrasnost selekcije* (eng. *patient selection bias*) koja se može nazvati i pristrasnošću samoselekcije. Ova vrsta pristrasnosti javlja se kada ispitanici sami biraju u kojoj će grupi biti (eksperimentalnoj ili kontrolnoj). Kako je ovaj izbor gotovo uvek neeksplicitan u opservacionim studijama, veoma ga je teško identifikovati i ukloniti. Naime: „U opservacionim studijama izbori i bezbroj drugih faktora koji su doveli do toga da pacijenti upadnu u 'tretman' (ili 'slučaj') i 'kontrolnu' grupu su već odigrali svoju ulogu." (La Caze, 2009, p. 517). Konkretnije, velika opasnost kod opservacionih studija je što sam izbor pacijenata (svestan ili nesvestan) može uneti veoma značajan disbalans uzročno relevantnih faktora. Uzmimo primer studije u kojoj ispitujemo uticaj medicinskog tretmana X na ishod Y gde ispitanici sami biraju u kojoj grupi će biti. Ukoliko su stariji ispitanici skloniji da sami izaberu X (godine su u asocijaciji sa X), i ukoliko su godine uzročno relevantan faktor za ishod Y (godine su u asocijaciji sa Y), onda su ispitanici svojom samoselekcijom uneli uzročno relevantni faktor (u ovom slučaju godine, te potencijalno i sve one uzročno relevantne mehanizme koji su u korelaciji sa godinama). Uzmimo za primer ispitivanje vežbanja na krvni pritisak – ispitanici koji se samoselektuju da vežbaju često imaju i *druge životne navike* koje pozitivno utiču na krvni pritisak (poput specifične dijete i neupotrebljavanja alkohola) za razliku od ispitanika koji ne vežbaju, čime unose brojne uzročno relevantne faktore čijim se disbalansom među grupama, pored

vežbanja, može objasniti opažena razlika u ishodu. U oba navedena slučaja pomenuti uzročno relevantni faktori su relativno očigledni ali *postoje mnogo složeniji uzročni putevi gde ispitanik unosi uzročno relevantan disbalans koji istraživač, analitičar podataka, pa ni sam ispitanik, ne može prepoznati*. Raspodela ispitanika koja ne zavisi od njih samih, dakle, *smanjuje mogućnost da sam ispitanik unese uzročno relevantni faktor koji bi mogao uticati na ishod od interesa*, a koji je vrlo teško identifikovati i obraditi analizom.

Ako imamo upravo navedeno u vidu, le Kejz s pravom primećuje da zapravo nije randomizacija ono što samo po sebi osigurava od pristrasnosti selekcije u oba smisla, već upravo to da su studije *prospektivne i intervencione*:

> Stoga je izbegavanje određenih tipova pristrasnosti selekcije (istraživačeve i pacijentove pristrasnosti selekcije) važan argument za randomizovane studije u kliničkim naukama ili, što je prikladnije, važan argument za prospektivne intervencione studije. Nije randomizacija sama po sebi ono što dozvoljava izbegavanje pristrasnosti selekcije, već to da su ove studije prospektivne i intervencione. (La Caze, 2009, p. 517)

Jednom rečju, da bi se eliminisala i istraživačeva i ispitanikova pristrasnost selekcije važno je raspodelu u grupe takoreći napraviti nezavisnom i od izbora istraživača i od izbora ispitanika. S obzirom da le Kejz i Borgersonova objavljuju radove u istom periodu, Borgersonova se, ne pozivajući se na zapažanja le Kejza, upušta i u analizu pristrasnosti selekcije u širem smislu – onda kada se ona odnosi i na pacijentov izbor grupe – primećujući da

> [k]ada se pristrasnost selekcije koristi u ovom veoma širokom smislu da uključi ne samo pristrasnost selekcije koju je uveo lekar već i pristrasnost izbora koju je uveo pacijent, pošteno je reći da će *neke* kohortne studije biti manje sposobne da kontrolišu ovu vrstu pristrasnosti selekcije. (Borgerson, 2009, pp. 225-226)

No, ona razlikuje opservacione kohortne studije od intervencionih ili eksperimentalnih kohortnih studija *u kojima istraživači grupišu pacijente* (Borgerson, 2009, p. 226). Tako, u intervencionim kohortnim studijama, kako bismo eliminisali ispitanikovu pristrasnost selekcije, grupišemo pacijente, no ovo grupisanje nije randomizovano. Ukoliko je alokacija prikrivena, to jest ispitanici su podeljeni u grupe nekom metodom koja nije randomizacija a koja je skrivena od istraživača, pristrasnost selekcije u širem smislu je eliminisana, *bez randomizacije*. Dejvid Akselrod (David A. Axelrod) i Rodni Hejvard (Rodney Hayward) govore o nerandomizovanim prospektivnim intervencionim kohortnim studijama u kontekstu dizajna koji „će pružiti viši nivo svedočanstva za pravi uzročno-posledični odnos“ u odnosu na opservacione studije (Axelrod & Hayward, 2006, p. 63). No, nakon naše analize sledi da ovaj dizajn pruža jednake epistemičke prednosti kao i RKS. Ipak, u hijerarhijama svedočanstva obično nema razlike između intervencionih i opservacionih kohortnih studija.

U svakom slučaju, naša dosadašnja analiza pokazuje da *neintervencione studije nikada ne mogu imati jednake epistemološke prednosti kao i intervencione* (ovo, naravno, važi onda kada su i jedne i druge sprovedene s obzirom na pun epistemološki potencijal svog dizajna). Ako su opservacione studije po definiciji neintervencione (kao u klasifikaciji kliničkih studija kod: Grimes & Schulz, 2002, p. 58) onda je stavljanje intervencionih studija iznad njih epistemološki opravdano. U vezi sa tim, primetimo da Borgersonova greši kada tvrdi sledeće:

> Neintervencione metode istraživanja i dalje mogu da kontrolišu pristrasnost selekcije koju je uveo pacijent u nekim slučajevima. U ispitivanjima na novorođenčadi, na primer, istraživači nemaju razloga da sumnjaju da će različiti „izbori životnih stilova" novorođenčadi uvesti činilac zabune u studiju, tako da mogu biti jednako uvereni u poklapanje između dve grupe novorođenčadi u retrospektivnoj opservacionoj studiji kao što bi bili u prospektivnoj intervencionoj studiji. (Borgerson, 2009, p. 226)

Ipak, Borgersonova previđa da uzročno relevantni disbalans u ovom slučaju može biti unet od strane bilo koga ko odlučuje u kojoj će grupi biti novorođenče (najčešće roditelj ili staratelj). Reč je o tome da i u slučaju dece i novorođenčadi, u neintervencionim opservacionim studijama *činilac zabune može biti unet bilo čijim izborom*, te samo intervencija – raspoređivanje ispitanika u grupe koje ne zavisi od bilo čijeg izbora – može da umanji verovatnoću unošenja činioca zabune na ovaj način.

Sumirano, prikrivanje alokacije, dakle, može da osigura od istraživačeve pristrasnosti selekcije; ispitanikova pristrasnost selekcije da se eliminisati studijama koje su intervencione i prospektivne, te randomizacija nije nužna ni za njeno otklanjanje. No, ostaje pitanje da li sama raspodela (alokacija) nekim drugim metodom koji nije randomizacija uvodi disbalans uzročno relevantnih faktora, iako njeno prikrivanje osigurava od istraživačeve pristrasnosti selekcije. Da li je prikrivena alokacija pacijenata prema redosledu dolaska ili broju zdravstvenog kartona manje pouzdana od randomizacije? Jeste ukoliko je redosled dolaska ili broj zdravstvenog kartona u korelaciji sa uzročno relevantnim faktorom, ali epistemička pozicija istraživača često nije takva da može imati znanje o tome. Bitno je da faktor na osnovu kog se vrši raspodela nije u korelaciji sa faktorom koji je uzročno relevantan za ishod. Nasumični broj po definiciji nije u korelaciji sa uzročno-relevantnim faktorom (bar iz epistemičke pozicije istraživača), te istraživač, onda kada je randomizacija moguća, nema razloga da razmišlja da li kvazirandomizacija unosi uzročno relevantni disbalans među grupama. U svakom slučaju zaslepljene randomizovane studije koje su zlatni standard MZD mogu eliminisati pristrasnost selekcije (u širem smislu) kao alternativno, neuzročno objašnjenje opažene korelacije. Pa ipak, iako eliminacija pristrasnosti selekcije generisanjem slučajnog broja osigurava da ispitanik samoselektovanjem i istraživač selektovanjem neće uneti disbalans činilaca zabune među grupama, sama randomizacija neće osigurati da ovaj disbalans ne postoji (što smo videli u prethodnom delu ovog poglavlja). Ipak, randomizacija će povećati verovatnoću da je ovaj disbalans eliminisan i to joj daje prednost u odnosu na opservacione studije u kojima je verovatnoća da je ovaj disbalans unet selekcijom velika.

3.2.2.2. Eliminacija pristrasnosti kao alternativnog, neuzročnog objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru naučne medicine

Kao što smo u drugom poglavlju videli, NM svojom metodologijom omogućava zadržavanje svih epistemoloških prednosti pojedinih izvora svedočanstva koji su rangirani u hijerarhiji. I u okviru ove paradigme RKS jesu najpouzdaniji izvor svedočanstva o razlici s obzirom da one svojim dizajnom svakako imaju veću internu validnost od dizajna koji su rangirani na nižem hijerarhijskom nivou. Reč je o tome da u NM svedočanstvo dobijeno ovim izvorom biva posmatrano imajući u vidu već postojeće svedočanstvo – kako svedočanstvo o razlici dobijeno metodama na nižem hijerarhijskom nivou, tako i svedočanstvom o mehanizmima čiji su tipični izvori rangirani na dnu hijerarhije. To znači da NM svojom metodologijom obezbeđuje da epistemološka moć specifičnog dizajna studija da eliminiše određene pristrasnosti takođe bude inkorporirana u procenu istinitosti hipoteze, ali ova

eliminacija u NM nije garantovana samo dizajnom, već i svedočanstvom koje je spoljašnje u odnosu na svedočanstvo o razlici. Drugim rečima, u NM se ova eliminacija vrši takoreći dvostruko – i dizajnom i spoljašnjim svedočanstvom. Kao što smo na početku ovog poglavlja naglasili – određene pristrasnosti ne mogu biti eliminisane ni dizajnom ni proširenom koncepcijom svedočanstva na kojoj NM insistira – primer je pristrasnost publikacije. No sve one pristrasnosti koje bivaju eliminisane trostruko zaslepljenim RKS sa placebom u kontrolnoj grupi – poput istraživačeve i ispitanikove pristrasnosti selekcije, pristrasnosti opservacije i analize podatka – prepoznate su od strane NM. Kako Dejvid Teira (David Teira) primećuje, premda se pristalice Bajesove, sa jedne strane, i frekventističke statistike, sa druge, ne bi složile da randomizacija teži balansiranju svih činilaca zabune, oni se pretežno slažu da randomizacija eliminiše pristrasnost selekcije (Teira, 2011, pp. 259-260).

Sander Grinlend (Sander Greenland) primećuje da je frekventistička interpretacija opservacionih studija u okviru epidemiologije problematična s obzirom da u njima nema randomizacije (Greenland, 2006, p. 768). Primetimo sada jednu važnu stvar – kao što znamo, eliminacija pristrasnosti poput pristrasnosti opservacije i selekcije u opservacionim studijama znatno teže biva kontrolisana nego u RKS. Iako u opservacionim studijama eliminacija pristrasnosti selekcije kao alternativnog neuzročnog objašnjenja opaženih korelacija između X i Y ne može biti eliminisana dizajnom, verovatnoća da ova vrsta pristrasnosti stvara veštačke veze u okviru NM može na formalan način biti umanjena svedočanstvom koje je spoljašnje u odnosu na ove studije. Već postojeće svedočanstvo o istoj vezi takoreći „ispravlja iskrivljenje" veze koje je u konkretnoj opservacionoj studiji potencijalno nastalo usled pristrasnosti. Ukoliko već postojeće svedočanstvo o razlici i svedočanstvo o mehanizmima značajno ukazuju na postojanje uzročno-posledične veze između X i Y, verovatnoća da je opažena pozitivna korelacija u konkretnoj opservacionoj studiji posledica uzročno relevantnog disbalansa unetog samoselekcijom ispitanika je znatno manja nego onda kada već postojeće svedočanstvo ukazuje da veze između X i Y nema. Istraživač pred kojim se nalaze podaci opservacione studije ima više opcija, među kojima je česta strategija uparivanje grupa s obzirom na činioce zabune ili statističko prilagođavanje podataka imajući u vidu neuravnoteženost poznatih činilaca zabune među grupama koje se posmatraju. Sve strategije, naravno, mogu da uzmu u obzir samo poznate relevantne činioce zabune, i uvek postoji mogućnost da je samoselekcija ispitanika unela činilac zabune koji znatno utiče na opažanje veze a koji istraživaču može biti nepoznat. Kako Fuler primećuje: „Koliko bi trebalo da smo zabrinuti zbog nepredviđene pristrasnosti selekcije treba da zavisi od toga koliko je potpuno naše znanje o relevantnim varijablama, koje će varirati u zavisnosti od okolnosti." (Fuller, 2019, p. 923). No, pored znanja o balansiranosti drugih mehanizama čijim bi disbalansom mogle biti objašnjene razlike u ishodu među grupama – mehanizama na koje Fuler ukazuje u svojim misaonim eksperimentima, zastupnici NM ukazuju i na značaj znanja o *samom mehanizmu između pretpostavljenog uzroka i ishoda* (to jest mehanizmu unutar crne kutije) – ako imamo veoma kvalitetno svedočanstvo o mehanizmu između X i Y, konkretna opservaciona studija koja ne rezultira visokom korelacijom između X i Y može biti objašnjena i pristrasnošću selekcije, te uzročno relevantnim disbalansom među grupama koji je ova selekcija unela. U slučaju kada studija rezultira visokom korelacijom, pritom je mehanizam između X i Y plauzibilan, verovatnoća da je selekcija unela uzročno relevantan činilac zabune kojim se takođe može objasniti korelacija je mala. Ukoliko je mehanizam između X i Y vrlo neplauzibilan, a studija rezultira umerenim korelacijama, verovatnije je da je samoselekcijom unet važan činilac zabune odgovoran za razliku u učestalosti Y među grupama opservacione studije. Dakle, oslanjanjem na Bajesovu statistiku i uključivanjem

prethodnih verovatnoća moguće je dobiti značajne uvide o uzročnosti i oslanjanjem na neintervencione, opservacione studije. Onda kada je prethodna verovatnoća hipoteze velika i kada su podaci opservacionih studija dramatični, u nekim situacijama možemo imati veće poverenje u hipotezu nego kada je prethodna verovatnoća hipoteze izrazito mala a rezultati RKS – dizajna koji je na većem hijerarhijskom nivou od opservacionih studija – su umereni. Naime, ako imamo veoma kvalitetno svedočanstvo o mehanizmu, čak i na osnovu opservacione studije možemo biti prilično sigurni da je za opažene razlike u efektu zaslužan pretpostavljeni uzrok a ne pristrasnost selekcije. Ilustrovaćemo ovo jednim primerom – o kancerogenosti pušenja znamo i bez RKS, bez obzira na podložnost opservacionih studija pristrasnostima, dok o efikasnosti posredničke retroaktivne posredničke molitve ne možemo znati ni na osnovu rezultata RKS koje mnoge pristrasnosti eliminišu svojim dizajnom; jedino eksplicitna formalna sinteza celokupnog naučnog svedočanstva (kakvu bajesijanizam pruža) može da zvanično pruži odgovor zbog čega.

Sada ćemo se kratko osvrnuti i na potencijalne etičke prednosti koje Bajesov pristup testiranja hipoteza sa sobom nosi. Ponovo ćemo naglasiti da je randomizacija prihvaćena i u okviru Bajesove statistike, te i od strane zastupnika NM. No mi znamo da je randomizacija u mnogim slučajevima evidentno neetična, dok je u mnogim slučajevima njena etičnost upitna. Principom neutralnosti (eng. *principle of equipoise*) pretpostavlja se da istraživači pre testiranja medicinskog tretmana nisu sigurni da li je tretman efikasan ili ne, drugim rečima postoji jednaka neizvesnost u mišljenju stručne medicinske zajednice oko toga da li će tretman biti od koristi ili ne. Pod pretpostavkom principa neutralnosti randomizacija jeste opravdana – imajući u vidu epistemičku poziciju istraživača – nije poznato da li oni u kontrolnoj grupi koji primaju placebo propuštaju tretman od kog bi inače imali koristi (ako je efikasan), no pitanje je koliko često je ova pretpostavka zaista opravdana onda kada već postoje svedočanstva. Kako primećuju Diton i Kartrajtova, „randomizacija, ignorisanjem prethodnih informacija iz teorije i kovarijata, je rasipna, pa čak i neetična kada nepotrebno izlaže ljude, ili nepotrebno mnogo ljudi, mogućoj šteti u rizičnom eksperimentu“ (Deaton & Cartwright, 2018, p. 7). Mita Đakomini (Mita Giacomini) primećuje da je princip neutralnosti postao u izvesnom smislu zloupotrebljen upornim testiranjem evidentno neplauzibilnih tretmana: „Neizvesnost u pogledu toga da li intervencija funkcioniše pre njenog testa (neutralnost) je prešla u toleranciju na neizvesnost o tome zašto bi intervencija uopšte trebalo da funkcioniše.“ (Giacomini, 2009, p. 236). Zastupnici NM bi se sa ovakvim zapažanjem nedvosmisleno složili. Rekli smo da se u okviru frekventističke statističke analize hipotezi ne dodeljuje prethodna verovatnoća već se implicitno pretpostavlja da je (pre dobijanja podataka studijom) verovatnoća nulte i alternativne hipoteze jednaka. Ipak, onda kada se uzme u obzir i prethodna verovatnoća hipoteze, pitanje je da li je nasumična raspodela ispitanika u kontrolnu grupu opravdana kada je verovatnoća nulte hipoteze izrazito mala. U okviru bajesijanizma – kada se u obzir uzima prethodno znanje o tretmanu – retko kada je zaista slučaj da je jednako neizvesno da li će tretman biti od koristi ili ne. Ovo ima i zanimljive etičke implikacije za raspodelu ispitanika u grupe randomizacijom. Na ovom mestu valja napomenuti da, kako postoje i brojni dizajni kliničkih studija u okviru bajesijanizma, postoje i alternativni načini alokacije koji mogu eliminisati pristrasnost selekcije (kako istraživača tako i ispitanika) za koje postoje naznake da su etičniji od randomizacije – kompjuter može raspoređivati ispitanike na osnovu seta informacija koji se odnosi na verovatnoću ishoda s obzirom na relevantne prognostičke faktore (videti: Teira, 2011, p. 282). U okviru bajesijanizma razvijeni su dizajni studija u kojima pacijent uvek prima onaj lek za koji ima više izgleda da će mu koristiti, a

alokaciju, dakle, vrši kompjuter s obzirom na relevantne informacije (videti: Teira, 2011, p. 281). Naime, onda kada su ovo kriterijumi raspodele, pristrasnost selekcije u širem smislu (kako istraživačeva tako i ispitanikova pristrasnost selekcije) nije pretnja validnosti rezultata (što ne znači da su uvek eliminisani drugi uzročno relevantni faktori). Primetimo da ovakav pristup ne podrazumeva ujednačavanje grupa kakvo se zahteva u RKS – no mi smo u prvom delu ovog poglavlja, razmatrajući Fulerove misaone eksperimente, videli da onda kada imamo relevantne informacije (pozadinsko znanje koje izlazi iz okvira samih podataka studije) grupe ni ne moraju biti ujednačene za donošenje pouzdanih zaključaka o uzročnosti.

3.2.3. Eliminacija alternativne hipoteze 3: X je u korelaciji sa Y usled slučajnosti

3.2.3.1. Eliminacija slučajnosti kao alternativnog, neuzročnog objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru medicine zasnovane na dokazima

Problematiku koja prati utvrđivanje uzročno-posledičnih veza u medicini s obzirom na mogućnost slučajne greške ilustrovaćemo pozivanjem na analogiju koju iznose Gajat i kolege (Guyatt et al., 2008c). Ako zamislimo savršeno izbalansiran novčić, znamo da je prilikom svakog bacanja verovatnoća njegovog pada na glavu ili pismo 50%. Analogno ulozi istraživača koji sprovodi RKS i koji ne zna da li je tretman uzrok efekta ili nije, pretpostavimo da ne znamo da li je novčić koji bacamo savršeno izbalansiran. Kako se u okviru frekventističkog pristupa hipotezi pre testiranja ne dodeljuje verovatnoća s obzirom na pozadinsko, vaneksperimentalno znanje, istinitost hipoteze se procenjuje samo s obzirom na podatke konkretne studije; analogno tome pre bacanja novčića ne pretpostavljamo ništa o njegovoj balansiranosti (verovatnoća da je balansiran jednaka je verovatnoći da nije balansiran) te želimo doneti zaključak o (ne)balansiranosti na osnovu podataka dobijenih njegovim bacanjem. Ako želimo da imamo saznanje o balansiranosti možemo postaviti pitanje o tome koja je stvarna verovatnoća da će rezultat biti glava ili pismo prilikom bacanja. Šta ćemo zaključiti ako serija od 10 bacanja rezultira sa 8 glava i 2 pisma? Autori ističu: „Uzimajući naš rezultat po nominalnoj vrednosti, zaključujemo da je novčić veoma neuravnotežen (to jest, pristrastan na takav način da daje glave češće nego pisma) i da je verovatnoća da će se u bilo kom bacanju pojaviti glava 80%." (Guyatt et al., 2008c, p. 79). Ipak, zaključak nije opravdan, s obzirom da znamo da se stvari ne odvijaju tako da savršeno izbalansiran novčić uvek daje 5 glava i 5 pisama u seriji od 10 bacanja. Naime, rezultat bacanja je podložan igri slučaja, to jest *slučajnoj grešci*. To znači da će u nekim slučajevima 10 bacanja savršeno izbalansiranog novčića rezultirati sa 8 glava, a u retkim prilikama ćemo dobiti glave prilikom svih 10 bacanja. Potom Gajat i kolege razmatraju i sledeću hipotetičku situaciju: 10 bacanja novčića rezultira sa 5 glava i 5 pisama – imamo li sada prava da zaključimo da je novčić savršeno balansiran? Ne, zato što serija od 10 bacanja novčića koji nije savršeno balansiran može slučajno rezultirati sa 5 glava i 5 pisama. Ponovo analogno istraživanju u medicini, autori razmatraju situaciju u kojoj agencija za finansiranje koja je zaintrigirana rezultatima prethodno pomenutog (malog) eksperimenta, pruža resurse za sprovođenje veće studije. Uzorak se povećava sprovodeći seriju od 1.000 bacanja. Autori sugerišu da sve i da bacanja u ovoj seriji rezultiraju sa 500 glava i 500 pisama, mi nemamo prava da zaključimo da je novčić savršeno balansiran. Razlog je jednostavan – znamo da i u slučaju kada je prava verovatnoća glava 51%, ponekad 1.000 bacanja rezultira sa 500 glava i 500 pisama (Guyatt et al., 2008c, p. 80). Preneto na problematiku koja je predmet naše analize, možemo razmotriti RKS koja

pokazuje da u eksperimentalnoj grupi koja je dobila određeni lek umre 10 od 100 ispitanika, dok u kontrolnoj grupi umre 20 od 100. Imamo li pravo da zaključimo da tretman smanjuje stopu smrtnosti za 50%? Gajat i kolege pružaju sledeći odgovor:

> Možda, ali svest o slučajnosti ostaviće nas sa značajnom nesigurnošću u vezi sa veličinom efekta lečenja – a možda i oko toga da li lečenje uopšte pomaže. [...] Zašto, bez obzira na to koliko je moćan i dobro osmišljen naš eksperiment, nikada nećemo biti sigurni u pravi efekat lečenja? Odgovor je: slučajnost (eng. *chance*). (Guyatt et al., 2008c, p. 80)

Šta je to slučajnost? Slučajna greška se spominje i kao statistička i nasumična greška (Keirse & Hanssens, 2000, p. 70), te kao slučajna varijacija ili šum u sistemu (eng. *noise in the system*) i može ugroziti rezultate studije čak i u slučaju kada su svi izvori sistematske greške (pristrasnosti) eliminisani. Slučajna greška je razlika između opažene i stvarne vrednosti nečega koja je nastala kao posledica slučajnosti – stoga se često jednostavno kaže da se ona odnosi na varijabilnost opaženih podataka koja nastaje slučajno (Akobeng, 2008, p. 281; Barraza et al., 2019, p. 1), to jest koja se ne može lako objasniti (Thiese et al., 2016, p. E930). Ova greška se određuje kao inherentna svim merenjima. Kao što je serija bacanja novčića samo uzorak u odnosu na sva moguća (beskonačna) bacanja u kojima bi se pokazala realna balansiranost datog novčića, tako su i opservacije u konkretnim studijama samo uzorak svih mogućih opservacija za određenu populaciju u kojima bi se pokazao pravi efekat određene intervencije za tu populaciju. Slučajna greška tako se odnosi na činjenicu da „prosečna vrednost bilo kog uzorka posmatranja podleže izvesnim odstupanjima od prave vrednosti za celu tu populaciju" (Guyatt et al., 2008c, p. 335).

Na koje načine pokušavamo da eliminišemo slučajnost kao neuzročno objašnjenje opažene zavisnosti među konkretnim varijablama – pretpostavljenog uzroka i posledice? Jedan od argumenata za randomizaciju koje identifikuje Voral sreće se u okviru frekventističke statistike i on ga određuje ga kao „fišerijanski" s obzirom da Fišer ističe da se randomizacijom garantuje validnost testa značajnosti (eng. *the test of significance*) – tek onda kada su ispitanici raspodeljeni randomizacijom u eksperimentalnu i kontrolnu grupu možemo tvrditi da bi „posmatrani podaci mogli implicirati da se desio ishod koji ima samo 5% ili manje šanse da se desi ako ne postoji stvarna razlika u terapijskom efektu između dva tretmana (standardnog i eksperimentalnog ili placebo i eksperimentalnog) uključenih u studiju" (Worrall, 2002, p. S321). Drugim rečima, prema ovoj interpretaciji[86] tek randomizacija osigurava da tvrdimo da je verovatnoća 5% ili manje da opažene razlike u efektu nisu zaista uzročne, te da one mogu biti i posledica slučajnosti. Test značajnosti, dakle, procenjuje verovatnoću da se opažena zavisnost među varijablama od interesa pojavi slučajno; da bismo razmotrili ima li test značajnosti posebnu epistemičku validnost, upustićemo se u njegovu detaljniju analizu. Pre svega ćemo se podsetiti osnovnih pretpostavki frekventističkog statističkog metoda na koji se MZD oslanja.

U okviru frekventističkog pristupa dizajnu i analizi RKS, zaključci o efikasnosti donose se s obzirom na nultu hipotezu kojom se pretpostavlja da *nema razlike u efikasnosti tretmana između kontrolne i eksperimentalne grupe*; rasuđuje se na sledeći način: ako je p-vrednost dovoljno mala – ili je nulta hipoteza netačna ili se desio veoma redak događaj (slučajnost). Vrednost od 0,05 je konvencionalno izabrana da razgraniči ova dva disjunkta – ako je p manje od 0,05 ($p<0,05$), po sredi nije slučajnost, nulta hipoteza biva negirana (Rawlins, 2008, p. 580), te se zaključuje alternativna

[86] Uskoro ćemo videti da je ova interpretacija, iako izuzetno ustaljena, zapravo pogrešna.

hipoteza – indirektno i da je tretman efikasan. Testiranje statističke značajnosti nulte hipoteze je najčešće korišćena analiza podataka u većini naučnih istraživanja. Ovom analizom „izračunava se verovatnoća (to jest, p) nalaženja efekta manje ili više ekstremnog od posmatranog nalaza ukoliko je nulta hipoteza tačna" (Head et al., 2015, p. 2). Nalazi sa p-vrednošću manjom od 0,05 su statistički značajni ili pozitivni, dok nalazi sa p-vrednošću većom od 0,05 nisu statistički značajni, to jest oni su negativni. Čak i onda kada su sve pristrasnosti (sistematske greške) kontrolisane, slučajna greška se svakako nikada ne može u potpunosti eliminisati, i toga su istraživači svesni. Ipak, njena verovatnoća se može u značajnoj meri umanjiti, a ona se kvantitativno izražava korišćenjem statističkih alata – p-vrednosti i intervala pouzdanosti (Barraza et al., 2019, p. 3). Ponovimo šta je p-vrednost, a šta interval pouzdanosti.

„Čini se da postoji nešto magično u vezi sa p<0,05" (Sheridan & Julian, 2016, p. 208). Ta „magičnost", veruje se, sastoji se u tome što p<0,05 eliminiše slučajnost kao alternativno objašnjenje opažene razlike: „[...] p-vrednost manja od 0,05, čini slučajnost malo verovatnim (eng. *unlikely*) objašnjenjem za uočene razlike između tretmana." (Guyatt et al., 2008c, p. 136). Sa druge strane, s obzirom da „prosečna vrednost bilo kog uzorka opservacija podleže izvesnim varijacijama u odnosu na pravu vrednost za tu čitavu populaciju" (Guyatt et al., 2008c, p. 335), interval pouzdanosti meri stepen (ne)preciznosti prilikom uzorkovanja, to jest stepen nesigurnosti u proceni parametra populacije na osnovu uzroka izdvojenog iz te populacije. Kao takav on je merilo kvaliteta samog uzroka. Pojednostavljeno, ukoliko nasumično iz iste populacije izdvajamo manje grupe, za svaku grupu možemo procenjivati u kojoj meri ona predstavlja populaciju iz koje je izdvojena, to jest u kojoj meri sadrži određen parametar populacije (analogno izdvajanju konačnog broja bacanja novčića iz serije beskonačnih bacanja tog istog novčića). Veći uzorak će tako rezultirati preciznijim intervalom pouzdanosti za procenu parametra populacije (kao i veći broj bacanja novčića). Samim tim je glavni način minimalizacije nastanka slučajne greške uključivanje što većeg broja ispitanika (Akobeng, 2008, p. 281), to jest povećanje veličine uzorka. Uži opseg vrednosti intervala pouzdanosti koristi se kao pokazatelj manjeg efekta slučajnosti na procenu. Kao takav, interval pouzdanosti sastoji se od „opsega vrednosti u kojima se realna vrednost parametra može odrediti s određenom verovatnoćom" (Barraza et al., 2019, p. 4). Interval pouzdanosti za bilo koji parametar populacije predstavlja raspon mogućih vrednosti unutar kog se s izvesnom verovatnoćom nalazi taj parametar: „Intervali pouzdanosti od 95% koje često vidimo u biomedicinskim publikacijama predstavljaju opseg u kom možemo biti 95% sigurni u pronalaženje osnovnog istinskog efekta lečenja." (Guyatt et al., 2008c, p. 131). Interval pouzdanosti je, pojednostavljeno, kao i p-vrednost, verovatnoća da opažena povezanost varijabli nije objašnjiva slučajnošću, to jest interval pouzdanosti i p-vrednost „govore o istoj stvari na dva različita načina": *p-vrednost je pokazatelj verovatnoće da se uočena veza varijabli desila usled slučajnosti, dok interval pouzdanosti nudi granice unutar kojih je moguće očekivati vrednost te veze* (*samim tim i slučajnosti*) (videti: Šimundić, 2008). S obzirom da i p-vrednost i interval pouzdanosti „govore o istoj stvari na dva različita načina", i s obzirom da nisu međusobno nezavisni (Rawlins, 2008, p. 580), usmerićemo se samo na p-vrednost i probleme koji prate ovaj statistički alat s obzirom da se najviše ističe i da njegov konceptualni i metodološki status u poslednje vreme u naučnoj literaturi sve više biva doveden u pitanje.

Tokom poslednje decenije naučnici sve više ukazuju na mogućnosti metodološkog manevrisanja i svojevrsne zloupotrebe p-vrednosti. P-hakovanje (eng. *P-hacking*) odnosi se na postupak selektivnog prikupljanja podataka sve dok rezultati koji nisu statistički značajni ne postanu

statistički značajni. Ovaj postupak može se realizovati na različite načine, na primer sprovođenjem analize za vreme eksperimenta – analize na osnovu koje se odlučuje o daljem prikupljanju podataka; zaustavljanjem eksperimenta onda kada postoji statistički značajna p-vrednost i tako dalje (za ostale načine p-hakovanja videti: Head et al., 2015, p. 1). Mnoge studije pokazuju da je p-hakovanje, ili takozvano naduvavanje veličine efekta, široko rasprostranjeno u naučnoj literaturi. Na primer, poredivši primarne i sekundarne p-krive na uzorku od nekoliko hiljada studija, Norman Belas (Norman Belas) i saradnici uviđaju da p-hakovanje nije samo hipotetičko, jer primećuju da je za primarne p-krive koje reprezentuju p-vrednost glavnog efekta, to jest primarnog ishoda (a na osnovu kog se vrši proces odobravanja), karakteristično abnormalno povećanje frekvencije p-vrednosti dok takvu anomaliju ne primećuju u slučaju sekundarne p-krive koje reprezentuju sekundarne ishode (videti: Belas et al., 2017, pp. 1-12). Najjednostavnije rečeno, p-kriva predstavlja distribuciju p-vrednosti za skup studija, i na osnovu njenog oblika se mogu donositi zaključci o hakovanju p-vrednosti (videti: Head et al., 2015, pp. 3-4). Pored pomenutog p-hakovanja, možemo se pozvati i na Džona Joanidisa (John P. A. Ioannidis) koji ukazuje da oni koji sponzorišu i sprovode istraživanja gotovo uvek mogu naći metode da dobiju željene p-vrednosti, na primer odabirom krajnjih tački studija[87] (eng. *study endpoint*) koje su manje klinički relevantne jer je „lakše dostići niže p-vrednosti sa slabim surogat krajnjim tačkama nego sa jakim kliničkim ishodima“ (Ioannidis, 2018, p. 1430).

Pored pomenute zloupotrebe, veoma učestale su i pogrešne interpretacije p-vrednosti – pre svega njeno pogrešno izjednačavanje sa jačinom efekta iako „mala veličina efekta može imati veoma niske p-vrednosti sa dovoljno velikom veličinom uzorka“ (Head et al., 2015, p. 2). Osim toga, treba napomenuti i da niska p-vrednost ne implicira klinički značaj nalaza (Nakagawa & Cuthill, 2007 u Head et al., 2015, p. 2). Kako Joanidis ističe, većina rezultata istraživanja sa p-vrednošću nešto nižom od 0,05 je lažno pozitivna, a čak i kada to nije slučaj, ovi rezultati *često nemaju klinički značaj* (Ioannidis, 2005; Ioannidis, 2018, p. 1429). Istorijski posmatrano, „statistički značajno“ inicijalno nije impliciralo ni naučni ni klinički značaj, no, vek kasnije konfuzija koju je pogrešna (zlo)upotreba statističke značajnosti napravila i dalje ne jenjava. Shodno Ronaldu Vaserštajnu (Ronald L. Wasserstein) i kolegama, vreme je da se kovanica „statistički značajno“ i njeni ekvivalenti potpuno izbace iz upotrebe (Wasserstein et al., 2019, p. 2).

No, postoji jedna veoma učestala pogrešna interpretacija p-vrednosti koja – dopustićemo sebi da to kažemo – možda otkriva baš ono što istraživači često žele da znaju, nesvesno pogrešno pripisujući p-vrednosti sposobnost da im to otkrije – naime, *verovatnoću istinitosti hipoteze*. P-vrednost uvodi Fišer, i, kako Gudman zapaža, sam Fišer je ne definiše jasno već upućuje na njenu upotrebu – ona je „grubi numerički vodič za *jačinu svedočanstva protiv nulte hipoteze* [kurziv je dodat]“ (Goodman, 2008, p. 135). On ukazuje da p-vrednost manja od 0,05 prvobitno nije imala dokaznu moć sama po sebi, već je implicirala da eksperiment treba više puta ponoviti, te da se, ukoliko ponovljene studije rezultiraju statistički značajnim p-vrednostima, može zaključiti da je *malo verovatno da su uočeni efekti nastali slučajno* (Goodman, 2008, p. 135). Ipak, vremenom se ustalila

[87] Krajnja tačka kliničkih studija, ishod (eng. *outcome*) ili događaj, varijabla je koja može biti objektivno izmerena zarad određivanja da li je medicinska intervencija efikasna. Može biti stopa preživljavanja (eng. *survival rate*), stopa izlečenja i tako dalje. Primarni ishod (primarna krajnja tačka, primarni događaj) je varijabla koja je najrelevantnija za odgovor na istraživačko pitanje (najčešće ishod koji je od ključnog značaja za pacijenta), dok se sekundarni ishodi prate kako bi tumačenje rezultata primarnog ishoda bilo lakše, a mogu i pružiti preliminarne podatke za drugu, veću studiju. Surogat ishodi su biomarkeri namenjeni da zamene klinički ishod (Ferreira & Patino, 2017, p. 5).

najčešća *pogrešna interpretacija da je p-vrednost pokazatelj verovatnoće da je nulta hipoteza istinita* (Wasserstein & Lazar, 2016, pp. 129-133). Ponovimo, nulta hipoteza podrazumeva da između kontrolne i eksperimentalne grupe nema razlike u efektu – testirani tretman je jednako (ne)efikasan kao i placebo (ili aktivni komparator), dok alternativna hipoteza podrazumeva da ima razlike u efektu među studijskim grupama; p-vrednost je, tako, prema ovoj pogrešnoj interpretaciji, indirektni (posredstvom negiranja nulte hipoteze) pokazatelj verovatnoće da je alternativna hipoteza istinita te da je tretman uzrok efekta, to jest da je on efikasan. „Međutim, p-vrednost veća ili manja od 0,05 niti opovrgava niti dokazuje (respektivno) nultu hipotezu", tvrdi Ravlins (Rawlins, 2008, p. 580). Joanidis tvrdi da je ustaljena, ali neopravdana praksa da se na osnovu p-vrednosti od 0,02 (2%) smatra da je verovatnoća da je nulta hipoteza tačna 2%, a da je verovatnoća da je alternativna hipoteza tačna 98% (Ioannidis, 2018, p. 1429). Drugim rečima, pomenuti autori ističu da p-vrednost sama po sebi nije merilo istinitosti hipoteze iako se to često pretpostavlja. Ponovimo ono što smo rekli u drugom poglavlju – *p-vrednost zapravo izražava verovatnoću opažanja podataka (razlike u ishodu među eksperimentalnim grupama) pod pretpostavkom da je nulta hipoteza tačna, to jest verovatnoću da se primećena razlika u efektu pojavi (usled slučajnosti) onda kada zapravo nema razlike u efektu. P-vrednost, dakle, nije verovatnoća istinitosti nulte hipoteze (što je neretka pogrešna interpretacija) već verovatnoća opažanja određenih podataka pod pretpostavkom da je ona istinita.* No interesantno je primetiti da se u okviru ove ustaljene pogrešne interpretacije p-vrednosti tvrdi da ona meri ono što se u okviru bajesovske statističke analize zaista meri i određuje kao posteriorna verovatnoća hipoteze (kako nulte tako i alternativne).

Kao reakciju na pomenute probleme vezane za p-vrednost koji dugo godina prate naučnu praksu, izvršni direktor Američkog statističkog udruženja (eng. *American Statistical Association – ASA*) Vaserštajn i kolege 2019. godine upozoravaju:

- Nemojte zasnivati svoje zaključke samo na osnovu toga da li je nađeno da je asocijacija ili efekat „statistički značajan" (to jest p-vrednost je prešla neki proizvoljni prag kao što je p<0,05).
- Nemojte verovati da asocijacija ili efekat postoji samo zato što je bio statistički značajan.
- Ne verujte da je asocijacija ili efekat odsutan samo zato što nije bio statistički značajan.
- Ne verujte da vaša p-vrednost daje verovatnoću da je sam slučaj proizveo uočenu asocijaciju ili efekat ili verovatnoću da je vaša testirana hipoteza tačna.
- Nemojte zaključivati ništa o naučnoj ili praktičnoj važnosti na osnovu statističke značajnosti (ili njenog nedostatka). (Wasserstein et al., 2019, p. 1)

Tri godine ranije, 2016, Američko statističko udruženje u *Saopštenju o statističkoj značajnosti i p-vrednostima* (eng. *Statement on Statistical Significance and P-values*) kao reakciju na višegodišnje pogrešno tumačenje p-vrednosti i statističke značajnosti ističe:

> U osnovi mnogih objavljenih naučnih zaključaka je koncepcija „statističke značajnosti", koja se obično procenjuje pomoću indeksa koji se naziva p-vrednost. [...] Što je p-vrednost manja, to je veća statistička nekompatibilnost podataka sa nultom hipotezom [...]. [Međutim,] p-vrednosti ne mere verovatnoću da je proučavana hipoteza tačna, niti verovatnoću da su podaci proizvedeni samo slučajnošću (eng. *by random chance alone*). [...] Naučni zaključci i poslovne ili političke odluke ne bi trebalo da se zasnivaju samo na tome da li p-vrednost prelazi određeni prag. (Wasserstein & Lazar, 2016, pp. 131-132)

P-vrednost manja od 0,05, dakle, premda govori o tome da je malo verovatno da podaci koji ukazuju da ima razlike u efektu među grupama budu opaženi onda kada zapravo nema razlike u efektu među

grupama (to jest onda kada je nulta hipoteza istinita), nije sama po sebi dovoljna da istraživač eliminiše slučajnost kao uzročno relevantan faktor i zaključi da ima razlike u efektu među grupama. P-vrednost, kao što se vidi iz navedenih citata, niti je verovatnoća istinitosti hipoteze niti je verovatnoća da je učena razlika među grupama posledica slučajnosti. No, šta je to što je, pored p-vrednosti koja jeste važan instrumentalni orijentir, takođe relevantno za eliminaciju slučajnosti i zaključivanje da je hipoteza istinita? Američko statističko udruženje u istom saopštenju ističe:

> Istraživači bi trebalo da uvedu mnoge kontekstualne faktore u igru kako bi izveli naučne zaključke, uključujući dizajn studije, kvalitet merenja, *spoljašnje svedočanstvo za fenomen koji se proučava* [kurziv je dodat] i validnost pretpostavki koje su u osnovi analize podataka. (Wasserstein & Lazar, 2016, p. 131)

Osim toga, u ovom saopštenju naglašava se da i da p-vrednost ne implicira važnost rezultata, te da sama po sebi p-vrednost nije dobra mera svedočanstva za određenu hipotezu (Wasserstein & Lazar, 2016, pp. 131-132). Zahtev da je i *spoljašnje svedočanstvo* relevantno za analizu podataka, te da sama p-vrednost nije dobra mera za procenu hipoteza, poklapa se sa zahtevima zastupnika NM koji insistiraju da je i plauzibilnost – svedočanstvo van konkretne kliničke studije – relevantna prilikom procene istinitosti hipoteze, ali i eliminacije slučajne greške. U okviru NM *spoljašnje svedočanstvo za fenomen koji se proučava* (na čiji značaj ukazuje Američko statističko udruženje u saopštenju) biva formalno inkorporirano u analizu podataka, to jest procenu u kojoj meri oni idu u prilog istinitosti hipoteze. Da li onda kada uključi dodatno svedočanstvo NM može pouzdanije da se nosi sa eliminacijom slučajne greške? Da li nam već postojeće znanje može pomoći da prilikom testiranja hipoteze sa većom sigurnošću zaključimo da opažena zavisnost varijabli nije rezultat slučajnosti?

3.2.3.2. Eliminacija slučajnosti kao alternativnog, neuzročnog objašnjenja opažene korelacije između pretpostavljenog uzroka i posledice u okviru naučne medicine

Pomenuli smo da Atvud, jedan od glavnih zastupnika NM, ukazuje da frekventističkom pristupu nedostaje formalna mera procene prethodne verovatnoće (Atwood, 2011c) – da bismo interpretirali podatke dobijene eksperimentom te ih odredili kao podršku konkretnoj hipotezi mi moramo uzeti u obzir i prethodnu verovatnoću da je ta hipoteza tačna. Zastupnici NM često ukazuju na radove onih autora koji kritikuju oslanjanje na alate frekventističke statistike (poput p-vrednosti) prilikom testiranja hipoteza. Među njima je Gudmanov rad iz 1999. godine (Goodman, 1999a) u kom je skovan termin „zabluda p-vrednosti" (eng. *P-value fallacy*) kojim se označava pogrešna upotreba i interpretacija ovog statističkog alata. Ova zabluda se odnosi upravo na pomenutu pogrešnu interpretaciju da p=0,05 implicira da je verovatnoća da je nulta hipoteza tačna zapravo 5%, a alternativna 95%. No, da bi posteriorna verovatnoća alternativne hipoteze zaista bila 95% (ili veća), oslanjanjem na Bajesovu teoremu potrebni su *mnogo dramatičniji rezultati istraživanja od onih koji su dovoljni u okviru MZD metodologije*. Šta to znači? Da li prelazak sa frekventističke statističke analize na bajesovsku ujedno podrazumeva i zanemarivanje svega onoga što vredni alati frekventističke statistike imaju da kažu? Gudman smatra da se Bajesov faktor može koristiti umesto p-vrednosti kao mera snage svedočanstva, ali to ne znači da se instrumentalna vrednost p-vrednosti i onoga što ona govori bukvalno zanemaruje. P-vrednost i Bajesov faktor su zapravo „prevodivi" jedno

na drugo. U kakvoj su vezi Bajesov faktor i p-vrednost biće jasnije kada razmotrimo stopu razmene (eng. *exchange rate*) između njih:

> [...] p-vrednosti od 0,05 (što odgovara minimalnom Bajesovom faktoru od 0,15) predstavljaju, u najboljem slučaju, umereno svedočanstvo protiv nulte hipoteze; one između 0,001 i 0,01 predstavljaju, u najboljem slučaju, umereno do jako svedočanstvo; a one manje od 0,001 predstavljaju jako do veoma jako svedočanstvo. Kada p-vrednost postane veoma mala, disparitet između nje i minimalnog Bajesovog faktora postaje zanemarljiv, potvrđujući da će jako svedočanstvo izgledati jako bez obzira na to kako se meri. [...] Sa p-vrednošću od 0,05 (Bajesov faktor 0,15), prethodna verovatnoća nulte hipoteze mora biti 26% ili manje da bi se omogućilo da se zaključi sa 95% pouzdanosti da je nulta hipoteza netačna. (Goodman, 1999b, p. 1008)

Gudman nam zapravo demonstrira da p-vrednost od 0,05, onako kako se uobičajeno interpretira u okviru frekventističke statistike, nema toliku snagu oda kada je prethodna verovatnoća nulte hipoteze velika. To znači da *onda kada uključimo i svedočanstvo van konkretne studije te na osnovu njega odredimo prethodnu verovatnoću hipoteze, potvrđivanje hipoteze koja ima veliku prethodnu verovatnoću zahteva opažanje eksperimentalnih podataka koji se slažu sa njom u mnogo manje dramatičnoj meri nego što bi zahtevala hipoteza koja ima malu prethodnu verovatnoću*[88].

Rekli smo da ako je p-vrednost dovoljno mala – ili je nulta hipoteza netačna ili se desio veoma redak događaj (slučajnost) a nulta hipoteza je tačna. Ali sami podaci nam ne mogu sasvim sigurno pomoći da odredimo da li je po sredi jedno ili drugo. Kako se ovakav pristup odražava na zadatak eliminacije slučajne greške? Setimo se da je prethodna verovatnoća zapravo kvantifikovana plauzibilnost. Zastupnici NM u igru uvode plauzibilnost onda kada treba interpretirati eksperimentalne podatke. Pre podataka konkretne studije, nulta hipoteza tako će imati veoma malu verovatnoću ukoliko je alternativna hipoteza (da tretman pravi razliku u efektu) veoma plauzibilna; i suprotno – nulta hipoteza će imati veoma veliku verovatnoću ukoliko je alternativna hipoteza veoma neplauzibilna. Vratimo se na bacanje novčića sa početka ovog odeljka, te zamislimo sledeću situaciju: bacamo novčić 100 puta i on rezultira sa 50 glava i 50 pisama. Kako interpretirati ove podatke? Da li idu u prilog hipotezi H0 ili H1? Hipoteza H0 je hipoteza da novčić nije savršeno balansiran, H1 je hipoteza da novčić jeste savršeno balansiran. U okvirima frekventističke statistike istinitost obeju hipoteza utvrđuje se samo podacima dobijenim bacanjem konkretnog novčića – hipotezama se ne dodeljuje prethodna verovatnoća. U okvirima Bajesove statistike dodelićemo verovatnoću ovim hipotezama. Na osnovu čega? Mi već imamo neko znanje o savršeno balansiranim novčićima – na primer, znamo da je kod ovakvih novčića zapremina glave i pisma ista, znamo kako se ovi novčići kreću, znamo da su ovi novčići simetrični i tako dalje. Sa druge strane mi imamo i znanje o tome kakvim je podacima rezultiralo bacanje novčića identičnih ovom čiju balansiranost testiramo. Zamislimo sada da testiramo novčić N1 čija je zapremina glave duplo veća od zapremine pisma, te uz to već imamo 100 odvojenih serija bacanja novčića sa identičnim svojstvima koje su u većini slučajeva rezultirale podacima koji ne ukazuju na savršenu balansiranost. Hipotezi H1 – novčić N1 je savršeno balansiran možemo, imajući u vidu ovo svedočanstvo, dodeliti malu verovatnoću pre izvođenja nove serije bacanja – P(H1)=0,1. Hipotezi H0 – novčić nije savršeno balansiran – dodeljujemo prethodnu

[88] Kao što smo ranije naglasili, sličan pristup ima i Grinlend kada nudi model u okviru kog se podaci dobijeni frekventističkom statističkom analizom mogu interpretirati u okviru Bajesove statistike, pritom su „frekventistički rezultati zapravo ekstremni Bajesovi rezultati" dobijeni onda kada su prethodne informacije kvantifikovane nulom, to jest kada nam ništa izvan konkretne studije ne govori o istinitosti hipoteze (videti: Greenland, 2006, p. 770).

verovatnoću P(H0)=0,9. Bacamo novčić 100 puta i on rezultira podacima: 50 glava i 50 pisama. Šta ćemo zaključiti? U okviru frekventističke analize zaključili bismo da jeste reč o savršeno balansiranom novčiću koji bi nakon 1.000 bacanja verovatno rezultirao podacima 500 glava i 500 pisama, te, s obzirom da se opaženi podaci ne slažu sa obrascima u podacima koji podržavaju nultu hipotezu, odbacivanjem iste potvrdili bismo alternativnu hipotezu. Ipak, oslanjanjem na Bajesov metod ovi podaci nisu dovoljno dramatični s obzirom na naše prethodno znanje – recimo da tek uzorak od 10.000 bacanja koji rezultira podacima 5.000 glava i 5.000 pisama može odbaciti nultu hipotezu te potvrditi alternativnu onda kada je prethodna verovatnoća alternativne hipoteze veoma mala. Naprosto, rezultat od 50 glava i 50 pisama, s obzirom na naše prethodno znanje o istinitosti nulte hipoteze, nije dovoljno dramatičan te pre može biti objašnjeno slučajnošću nego biti svedočanstvo koje negira nultu hipotezu. Zamislimo sada situaciju u kojoj bacamo novčić N2 – novčić čija je zapremina glave i pisma provereno jednaka; ovaj novčić je u seriji od 1.000 bacanja rezultirao podacima 497:503. Ipak, oslanjanjem na prethodno znanje možemo zaključiti da je veća verovatnoća da je reč o savršeno balansiranom novčiću nego da nije[89]. Dakle, u okvirima NM i svedočanstvo koje se ne odnosi na podatke dobijene konkretnim bacanjem može da nam pomogne da donesemo zaključak jeste li ili nije reč o slučajnosti. Bajesova statistička analiza nam u nekim slučajevima dozvoljava da posteriorna verovatnoća nulte hipoteze bude velika (samim tim i da nulta hipoteza ne bude odbačena) iako sami podaci konkretne studije – posmatrani u okviru frekventističke statistike – podržavaju njeno odbacivanje. Upravo u ovakvim slučajevima podaci konkretne studije na osnovu kojih se u frekventističkom okviru zaključuje efikasnost u bajesovskom okviru bivaju objašnjeni slučajnošću (pod pretpostavkom da su dve druge klase uzročno relevantnih faktora koji mogu ugroziti internu validnost pod kontrolom).

Primetimo da je Bajesov faktor odnos verovatnoće posmatranih podataka uzetih za nultu hipotezu i verovatnoće istih uzetih za alternativnu hipotezu. Za razliku od p-vrednosti koja kvantifikuje svedočanstvo protiv nulte hipoteze te posredno u prilog alternativne hipoteze, Bajesov faktor kvantifikuje svedočanstvo i u prilog nulte hipoteze (BF01) i u prilog alterantivne hipoteze (BF10). Kao takav, Bajesov faktor predstavlja svojevrsnu meru u kojoj je verovatnoća istinitosti hipoteze izmenjena podacima (Goodman, 1999b, p. 1005). Ovaj faktor je u tolikoj meri snažan korektiv da može da, ukoliko je njegova vrednost 1/100, promeni stepen sigurnosti u nultu hipotezu sa 90% na 8% (videti tabelu 1 u Goodman, 1999b, p. 1006). Primera radi, koristeći tabelu koju Gudman navodi, a komentarišući interpretaciju podataka iz RKS koja meri efekte retroaktivne posredničke molitve (koju smo više puta spomenuli), Atvud uviđa da se ispostavlja da, kako bi verovatnoća da je nulta hipoteza (da nema razlike u efektu posredničke molitve i placeba) netačna zaista bila 96% (kako je u konkretnoj studiji interpretirana, i kako se uobičajeno u okviru MZD interpretacija vrši s obzirom na frekventističku statistiku), prethodna verovatnoća nulte hipoteze morala bi biti oko 30%, a prethodna verovatnoća njene negacije – alternativne hipoteze (to jest prethodna verovatnoća da retroaktivna posrednička molitva ima efekat) oko 70% (Atwood, 2008b).

[89] Godine 2023. je grupa istraživača (Bartoš et al., 2023) izvršila eksperiment sa najvećim brojem bacanja novčića ikada. Novčić je bačen 350.757 puta od strane 48 osoba u 46 zemalja. Rezultati bacanja su 50,8:49,2. Autori zaključuju da „fer novčići“ imaju tendenciju da padnu na istu onu stranu sa koje su prvobitno bačeni. Zanimljivo pitanje je kako znamo da je reč o „fer novčiću“ ukoliko sami podaci ne ukazuju nedvosmisleno da je reč o fer novčiću. Takav novčić će po definiciji rezultirati jednakim brojem glava i pisama u beskonačnoj seriji bacanja, no, kako konačna serija bacanja pokazuje nešto drugačije rezultate, da li je zaključak da je ipak reč o „fer novčiću“ donesen imajući u vidu i svedočanstvo koje nije ograničeno samo na konkretne podatke dobijene bacanjem?

To jednostavno znači da su, ukoliko s obzirom na pozadinsko znanje nultoj hipotezi ipak dodelimo veću prethodnu verovatnoću, konkretni podaci ove studije ipak pre objašnjivi slučajnošću (pod pretpostavkom da su dve druge klase uzročno relevantnih faktora koji mogu ugroziti internu validnost pod kontrolom) nego delotvornošću posredničke retroaktivne molitve. Imajući u vidu da se u NM prethodna verovatnoća hipoteze procenjuje imajući u vidu i svedočanstvo o mehanizmima, to znači da je, s obzirom da je mehanizam u osnovi efekta posredničke retroaktivne molitve izrazito neplauzibilan, razliku u efektu koju je u svojoj RKS zabeležio Lajbovići daleko razumnije objasniti slučajnošću nego mehanizmom kojim molitva izrečena mnogo godina nakon nečije bolesti utiče na tu bolest.

Valja naglasiti da nisu samo zastupnici NM ti koji ukazuju na prednosti bajesovskog pristupa analizi podataka – može biti osvedočeno da na važnost ovog pristupa ukazuju i neki od istaknutih figura same MZD. Primera radi, analizirajući probleme koji prate frekventističku analizu podataka u medicini Joanidis se zalaže za usvajane određenih korisnih *inferencijalnih alata* među kojima je i Bajesova statistika (Ioannidis, 2018, p. 1430). Ipak, Robert Templ (Robert Temple), viši savetnik Uprave za hranu i lekove u neformalnim debatama koje za predmet imaju inkorporaciju Bajesovog pristupa u donošenje regulatornih odluka ističe da je p-vrednost, karakteristična za frekventizam, „budalasta", „glupa", ali pragmatična simplifikacija: „Ne želim da imam simpozijum za svaku novu studiju da bi se odlučilo o prihvatljivom nivou svedočanstva." (Berry et al., 2005 citirano u Teira, 2011, p. 293). Ovaj stav se u načelu nije promenio do današnjeg dana, i, kako zastupnici NM ukazuju, preti da u medicinu doslovno uvede lečenje magijom koja je skrivena u crnoj kutiji a čija se efikasnost pravda statističkim podacima koji *govore sami za sebe*. Šta znači reći da podaci govore sami za sebe? Upravo ono što zauzimaju pristalice novog eksperimentalizma – da su podaci dobijeni eksperimentima nezavisni od teorije – oni su „čiste" objektivne opservacije. U odeljku koji nosi naziv „frekventistička fantazija protiv opservacione realnosti" Grinlend ukazuje da se distribucije dobijene frekventističkom analizom oslanjaju na hipotetičke scenarije, te su i same one hipotetičkog karaktera. Dok se za podatke u okviru frekventističke statistike neretko kaže da „govore sami za sebe", Grinlend ističe da „[u] stvarnosti, podaci sami po sebi ništa ne govore: frekventistički rezultati se izračunavaju korišćenjem modela verovatnoće koji pretpostavljaju potpuno odsustvo pristrasnosti i tako filtriraju podatke kroz lažne pretpostavke" (Greenland, 2006, p. 770). Zastupnici NM sve vreme kritikuju upravo ovakvu – dobrim delom aktuelizovanu – koncepciju MZD (koja je, videćemo u petom poglavlju, zapravo nepotpuno i u izvesnom smislu usko shvaćena inicijalna koncepcija MZD) čija je metodologija primarno fokusirana na analizu *šta sami podaci govore* (za sebe), a ne i kako ih treba uskladiti sa širim korpusom naučnog znanja – korpusom koji nužno uključuje i teorijsku interpretaciju opservacija. Nauka nije aktivnost koja nepogrešivo pruža odgovore na sva pitanja, ali to nas ne sprečava da iskoristimo njen pun potencijal prilikom rešavanja određenih problema. Ukoliko se, pak, zauzima stav da praktične odluke u medicini treba donositi s obzirom na nenaučne ili nepotpune naučne okvire, to treba eksplicitno istaći, a ne karikirati naučni metod jer se time karikiraju i sva ona ozbiljna dostignuća do kojih se tim istim naučnim metodom došlo.

4. EKSTERNA VALIDNOST ZAKLJUČAKA O UZROČNOSTI U MEDICINI ZASNOVANOJ NA DOKAZIMA I NAUČNOJ MEDICINI

4.1. Problem eksterne validnosti zaključaka o uzročnosti: ekstrapolacija i eksterna validnost

U prethodnom poglavlju smo analizirali internu validnost zaključaka o uzročnosti, odnosno stepen pouzdanosti sa kojim na osnovu raspoloživog relevantnog svedočanstva možemo tvrditi da X uzrokuje Y u studijskim uslovima, to jest u specifičnom kontekstu u kom se ispitanici nalaze. Bilo da je reč o opservacionim studijama, RKS ili meta-analizama i sistematskim pregledima, broj ispitanika je, koliko god veliki, uvek ograničen, kao što je ograničen i kontekst u kom se oni nalaze. U eksperimentalnim, intervencionim uslovima kontekst je relativno kontrolisan, dok je u neintervencionim studijama kontekstualna varijabilnost znatno veća, ali je, ipak, ograničena s obzirom na beskonačan broj potencijalnih konteksta u kojima se ispitanici mogu naći. Zaključci o uzročnosti doneseni na osnovu podataka dobijenih studijama u vidu svedočanstva o razlici koju X stvara u Y čak i onda kada uključimo svedočanstvo o mehanizmu kojim X stvara Y u striktnom smislu odnose se samo na populacije iz kojih su ti podaci dobijeni i kontekst u kom su opaženi. Problem ekstrapolacije odnosi se na mogućnost zaključivanja o uzročnosti u populaciji u kontekstu B na osnovu onoga što znamo o populaciji u kontekstu A. Onda kada smo za određenu populaciju ispitanika u određenom okruženju utvrdili da specifični medicinski tretman uzrokuje specifični ishod (ili da određeni faktor uzrokuje bolest), postavlja se pitanje u kojoj se meri ova uzročno-posledična veza „drži" s obzirom na varijabilnost osoba, okruženja, te tretmana i ishoda. Ako u populaciji P1 koju odlikuje set karakteristika K1 u okruženju O1 dnevna konzumacija 75mg aspirina smanjuje rizik od moždanog i srčanog udara, kakav će učinak imati dnevna konzumacija 75mg aspirina u populaciji P2 koju odlikuje set karakteristika K2 u okruženju O2?

Iako istraživanja pokazuju da ekstrapolacija sa jedne populacije na drugu u praksi nije retka (Feldman et al., 2022), problemi koje ekstrapolacija sa sobom nosi su neretko zanemareni i manje se ističu od drugih metodoloških problema koji se vezuju za kliničke studije. Rečnik definiše ekstrapolaciju kao proces korišćenja već poznatih informacija za nagađanje ili razmišljanje o tome šta bi se moglo dogoditi (Cambridge Dictionary, n.d.). Ekstrapolacija, je, dakle, predviđanje – testiranje hipoteze o onome što će se desiti. U najširem smislu ekstrapolacija je zaključivanje o nepoznatom na osnovu poznatog, te ekstrapolirati zaključke o uzročnosti znači na osnovu konkretnih zaključka o uzročnosti koji su potkrepljeni određenim korpusom svedočanstva zaključiti uzročnost u slučajevima za koje nemamo direktno svedočanstvo. Kao takva, ekstrapolacija je „stvar preuzimanja epistemičkog rizika" i ona nema definitivno rešenje (Baetu, 2015, p. 944), a bilo koje rešenje koje funkcioniše „biće izuzetno skupo, barem epistemički" (Cartwright, 2008, p. 133). Ovaj složeni problem definitivno otkriva neizvesnost prilikom zaključivanja o uzročnosti.

Kada je reč o ekstrapolaciji, u medicini zatičemo veliku terminološku varijabilnost među njenim različitim vidovima, premda se različiti termini često koriste sinonimno, na primer: eksterna

validnost (eng. *external validity*), mogućnost generalizacije (eng. *generalizability*), mogućnost prenošenja (eng. *transferability*) ili mogućnost primene (eng. *applicability*). Terminološke distinkcije se često prave uz isticanje značaja okruženja u kom se ekstrapolacija vrši. Tako, razmatrajući ekstrapolaciju, Olaf Dekers (Olaf M. Dekkers) i kolege prave distinkciju između *eksterne validnosti* i *mogućnosti primene*, naglašavajući da, dok eksterna validnost uključuje *karakteristike pacijenta i bolesti* i odnosi se na pitanje mogu li rezultati studije biti generalizovani na ciljnu grupu pacijenata *u okruženju koje je u svakom pogledu jednako* onom u originalnoj studiji, mogućnost primene podrazumeva i *karakteristike okruženja* u kom se medicinski tretman sprovodi i odgovara na pitanje mogu li rezultati studije biti generalizovani na ciljnu grupu pacijenata *u okruženju koje se razlikuje* od onog u originalnoj studiji (Dekkers et al., 2009, p. 90). Ovo konkretno znači da i razmatranje sredinskih uslova, poput svakodnevnih rutinskih navika pacijenata, ima nezanemarljivu ulogu prilikom ekstrapolacije rezultata kliničkih studija. Slično upravo pomenutoj distinkciji, Andrade uvodi pojam *ekološke validnosti* kao podvrste eksterne validnosti definišući je na sledeći način: „Ekološka validnost ispituje, konkretno, da li se nalazi studije mogu generalizovati na okruženja iz stvarnog života." (Andrade, 2018, p. 498). Shodno njegovoj interpretaciji, eksterna validnost podrazumeva pitanje da li se nalazi studije mogu generalizovati na pacijente sa karakteristikama koje se razlikuju od onih u studiji, dok ekološka validnost ispituje da li se nalazi studije mogu generalizovati na naturalističke situacije, kao što je klinička praksa u svakodnevnom životu (Andrade, 2018, p. 499). Sumirano, ekološka validnost (o kojoj govori Andrade) i mogućnost primene (o kojoj govore Dekers i kolege) kao uzročno relevantne faktore ističu i sredinske faktore u kojima se pacijenti nalaze, ne samo varijabilnost među samim pacijentima[90]. Određeni autori, pak, prave razliku između mogućnosti generalizacije i mogućnosti primene određujući prvu kao zaključivanje sa uzorka populacije na populaciju iz koje je uzorak uzet dok drugu određuju kao znatno problematičnije zaključivanje ka *bilo kojoj* populaciji (Murad et al., 2018, pp. 17-18) – što bi konkretno značilo da se mogućnost generalizacije odnosi na populaciju čiji je uzorak zastupljen u kliničkoj studiji dok bi se mogućnost primene odnosila na opštu populaciju pacijenata – i onih čiji uzorak nije zastupljen u studiji (na primer – trudnice koje su gotovo po pravilu isključene iz kliničkih studija)[91]. Primetimo da ovako definisana mogućnost primene ne odgovara onoj mogućnosti primene koju Dekers i saradnici definišu.

Osim pomenute distinkcije, ekstrapolaciju možemo odrediti i s obzirom na to da li se zaključuje o grupi ili pojedincu. Ekstrapolacija rezultata studije na ciljnu populaciju spominje se i kao *statističko predviđanje*, dok se ekstrapolacija na individualnog pacijenta naziva i *singularnim*

[90] Po našem mišljenju ova distinkcija je prvenstveno instrumentalni orijentir za uzimanje u obzir šireg spektra uzročno relevantnih faktora s obzirom da je varijabilnost pacijenata svakako rezultat njihove neprekidne interakcije sa sredinom kao što je, na nižem eksplanatornom nivou, varijabilnost fenotipa rezultat neprekidne uzajamno-povratne reakcije genotipa i sredine. To ipak ne znači da ne možemo opravdao reći da je u nekim slučajevima prepreka ekstrapolaciji dominantno sredina, dok je u drugim prepreka pacijentov genetički profil.

[91] Ovo ima zanimljive implikacije s obzirom da određeni dizajni studija (na primer serije slučajeva, pa i pojedinačne studije slučaja) mogu imati visoku mogućnost primene (na one pacijente koji su dovoljno slični slučajevima) i veoma malu mogućnost generalizacije (Murad et al., 2018, p. 18) dok za RKS može važiti suprotno. Ovakva zapažanja imaju i interesantne implikacije za striktno oslanjanje na hijerarhiju svedočanstva u kliničkoj praksi i slobodu lekara da prilikom rasuđivanja odstupi od smernica koje su više orijentisane na široke populacije nego na individualnog pacijenta. Iako serije slučajeva nikako nisu pouzdane za donošenje zaključaka o uzročnosti one u kliničkoj praksi u kombinaciji sa dodatnim svedočanstvom u nekim slučajevima mogu biti korisni vodiči prilikom donošenja odluka (naravno, u odsustvu studija koje svojim dizajnom garantuju viši stepen validnosti).

predviđanjem (Andersen, 2012, p. 994). Dok je ekstrapolacija na populacije važna za smernice i javno zdravlje, ekstrapolacija na pojedince je važna za lekara u svakodnevnoj kliničkoj praksi s obzirom da donosi odluke o pojedinačnom pacijentu, ne o populacijama.

Ekstrapolacija, dakle, može biti shvaćena i kao predviđanje – ona je *vid zaključivanja* od poznatog ka manje poznatom – sa studijske populacije na ciljnu ili pojedinca. Ako insistiramo na terminološkoj preciznosti, eksterna validnost je (premda se često koristi sinonimno sa ekstrapolacijom) zapravo *svojstvo* samog tog zaključka. Konkretan *zaključak o uzročnosti je eksterno validan onoliko koliko je podložan ekstrapolaciji* – to jest u onoj meri u kojoj se na osnovu njega može pouzdano predvideti – zaključiti uzročnost u drugim okolnostima i populacijama, kao i pojedinačnim slučajevima. Mi se, dakle, pitamo da li su zaključci o uzročnosti dobijeni metodologijom NM pouzdanija i bolja osnova za generalizaciju i predviđanje od onih dobijenih metodologijom MZD. Mi smo, naravno, u prethodnom poglavlju nastojali da pokažemo da zaključci o uzročnosti u NM imaju veću internu validnost nego u MZD. No, reći da zaključci u NM samim tim automatski imaju i veću eksternu validnost nije preterano informativno i ubedljivo, posebno kada se ima u vidu da visoka interna validnost može ići na štetu eksterne validnosti (što ćemo uskoro videti). Sada se detaljnije upuštamo u problem eksterne validnosti.

4.1.1. Šta je eksterna validnost?

Razmotrimo sledeće definicije eksterne validnosti:

> […] eksterna validnost se odnosi na mogućnost rezultata [studije] da budu generalizovani na populaciju „stvarnog sveta". (Akobeng, 2008, p. 277)

> Eksterna validnost ima veze sa tim da li će rezultat koji je ustanovljen u studiji biti tačan negde drugde. (Cartwright, 2009, p. 60)

kao i skoriju definiciju eksterne validnosti RKS koja je predstavljena kao konsenzus među brojnim ekspertima iz različitih disciplina:

> Eksterna validnost je stepen u kom rezultati studija pružaju prihvatljivu osnovu za generalizaciju na druge okolnosti kao što su varijacije u populaciji, okruženjima, intervencijama, ishodima, faktorima ili drugim relevantnim kontekstualnim faktorima. (Jung et al., 2024, p. 293)

Naime, problem eksterne validnosti ukratko se može predstaviti kroz pitanje „da li podaci o efikasnosti dobijeni u eksperimentalnom kontekstu mogu biti preneseni u vaneksperimentalne uslove". Tako se stepen eksterne validnosti studije odnosi na stepen podesnosti primene njenih rezultata o efikasnosti na pojedinačne pacijente ili populacije koje nisu obuhvaćene studijom (Law & Howick, n.d.). Kao takav, problem eksterne validnosti odnosi se na pitanje kako možemo sa znanja da nešto funkcioniše u okviru populacije P1, to jest da je nešto *efikasno*[92], preći na znanje da to nešto funkcioniše i u okviru populacije P2, ili u konkretnom pojedinačnom slučaju koji nije deo populacije

[92] Efikasnost biva definisana kao „[m]era koristi koja je rezultat intervencije za dati zdravstveni problem pod idealnim uslovima istraživanja" (Law & Howick, n.d.). Jednostavnije rečeno, reč je o efektu intervencije u idealnim (kontrolisanim) uslovima (Victora et al., 2004, p. 400).

P1, to jest da je nešto *efektivno*[93]. Eksterna validnost je, dakle, ključna za demonstraciju efektivnosti medicinskih intervencija i izuzetno relevantna za medicinsku praksu.

Na šta mislimo kada kažemo „eksterna validnost *zaključaka o uzročnosti*"? Eksternu validnost zaključaka o uzročnosti koncipiramo kao stepen pouzdanosti svakog zaključivanja o uzročnosti u populacijama ili kod pojedinaca van kliničkih studija na osnovu zaključaka o uzročnosti donetih na osnovu kliničkih studija. Ako zaključak o uzročnosti koji je donesen na osnovu uzroka populacije (ispitanika kliničke studije ili ograničene populacije ispitanika obuhvaćene metodama sumiranja rezultata kliničkih studija) može biti proširen na ciljnu populaciju (na primer – na populaciju pacijenata sa istom indikacijom ali u znatno drugačijem okruženju nego što je okruženje studijske populacije, ili na populaciju pacijenata koji ima teži oblik bolesti nego što imaju ispitanici studijske populacije, ili sa populacije odraslih na populaciju dece) ili pojedinca ciljne populacije (*exempli gratia*, na sedamdesetogodišnjeg belca koji se, pored toga što ima indikaciju za specifičan tretman, već leči od raka pankreasa i lajmske borelioze, ima simptome alkoholne apstinencije, pušač je i ima alergiju na penicilin[94]) onda se taj zaključak može smatrati eksterno validnim. Stepen eksterne validnosti zaključaka o uzročnosti je stepen u kom možemo da zaključke o uzročnosti dobijene na osnovu raspoloživog svedočanstva dobijenog na konkretnoj studijskoj populaciji X pouzdano prenesemo na populaciju Y ili pojedinačnog pacijenta koji nije deo konkretne studijske populacije X.

Razlog zbog kog problem eksterne validnosti u sve većoj meri privlači pažnju istraživača je to što se neretko ispostavlja da uzročno-posledična veza koja je interno validna istovremeno nije i eksterno validna – to jest da uzročno-posledična veza koja važi za studijsku populaciju ne važi uvek čak ni za ciljnu populaciju čiji je studijska populacija uzorak, pa ni za pojedince te ciljne populacije (s obzirom da je oni sačinjavaju). Niti je medicina jednostavna ljudska delatnost niti su uzročno-posledične veze uvek stabilne. Jednom rečju, visoka interna validnost ne garantuje visoku eksternu validnost – naprotiv, postoji svojevrsna tenzija između interne i eksterne validnosti, o čemu ćemo u odeljku koji sledi govoriti.

4.1.1.1. Odnos interne i eksterne validnosti

Zbog čega visoka interna validnost ne garantuje visoku eksternu validnost? Znamo da se RKS izvode u kontrolisanim uslovima koji se u izvesnom smislu mogu odrediti i kao idealizovani, a neki autori upravo to vide kao pretnju eksternoj validnosti (videti: Kennedy-Martin et al., 2015, pp. 1-2). Visoka interna validnost ne implicira visoku eksternu validnost, naprotiv – što su uslovi studije kontrolisaniji rezultati su interno validniji, no upravo ova kontrolisanost nekada otežava replikaciju rezultata u konkretnim kliničkim uslovima i svakodnevnoj medicinskoj praksi. Primetimo da je za donošenje odluka u medicini relevantnija eksterna validnost nego interna s obzirom da gotovo svi pacijenti za koje su medicinske odluke relevantne nisu ujedno i učesnici studije, niti medicinski tretman dobijaju u kontrolisanim uslovima karakterističnim za kliničke eksperimente. Rekli smo da

[93] Efektivnost biva definisana kao „[m]era koristi koja je rezultat intervencije za dati zdravstveni problem pod uobičajenim uslovima kliničke nege za određenu grupu" (Law & Howick, n.d.). Reč je o efektu intervencije u normalnim (nekontrolisanim) uslovima (Victora et al., 2004, p. 400), ili takoreći „realnom svetu".

[94] Dakle, postoje indikatori da su kod konkretnog pacijenta u trenutku lečenja aktivirani brojni mehanizmi sa kojima bi tretman koji treba ekstrapolirati potencijalno mogao doći u interakciju.

su u MZD zaslepljene i randomizovane studije zlatni standard za izolovanje uzročno posledičnih veza, a upravo ovakav dizajn studija podrazumeva da pacijent i lekar nemaju znanje o tome da li pacijent zaista prima tretman, no, kako Piter Rotvel (Peter M. Rothwell) (Rothwell, 2005) primećuje, faktori kao što su odnos lekara i pacijenta, kao i pacijentovo znanje o (i odnos prema) medicinskom tretmanu veoma su važni u realnoj medicinskoj praksi dok se u studijama, radi maksimizacije interne validnosti, upravo ovi faktori eliminišu. Primetimo i da je cilj kontrolisanja uslova dizajnom u što većoj meri eliminisati potencijalne uzročno relevantne faktore koji mogu uticati na ishod kako bi procena efikasnosti pretpostavljenog uzroka mogla biti jednostavnija i sigurnija. Ipak, svi ovi faktori neće biti kontrolisani u realnim uslovima. Iako maksimizacijom interne validnosti mi potencijalno minimiziramo eksternu validnost, sa druge strane, „[i]nterna validnost je preduslov za eksternu validnost" (Akobeng, 2008, p. 281), što znači da ono što nije efikasno u kontrolisanim uslovima vrlo verovatno neće biti efektivno u nekontrolisanim.

Za visok stepen eksterne validnosti važna je *reprezentativnost uzorka*; ova reprezentativnost je sličnost između studijske populacije i populacije u stvarnom svetu (Kennedy-Martin et al., 2015, p. 2). Koliko su ispitanici studijske populacije identični pacijentima koji nisu obuhvaćeni studijama? Iako je slučajno uzorkovanje u medicini pre izuzetak nego pravilo, čak i slučajno uzorkovanje ne garantuje reprezentativnost uzorka za opštu populaciju. Ispitanici studijske populacije moraju da zadovolje određene kriterijume podobnosti, kriterijume koje pojedinačni pacijenti u svakodnevnim kliničkim situacijama neretko ne ispunjavanju. Drugim rečima, dešava se da studijska populacija ne odslikava u dovoljnoj meri varijabilnost pacijenata: „Reprezentativnost učesnika je poseban problem, posebno zato što je izbor subjekata u mnogim studijama obično ograničen na pacijente sa najtipičnijim karakteristikama bolesti ili one koji su slučajno dostupni ili voljni da učestvuju u ispitivanju." (Akobeng, 2008, p. 281). Tako se radi osiguranja interne validnosti iz kliničkih studija neretko isključuju pacijenti sa komorbiditetom (Fortin et al., 2006, p. 104) iako, gotovo ironično, pacijenti sa komorbiditetom obično nisu mali podskup ciljne grupe već njen većinski deo (Fortin et al., 2005 u Fortin et al., 2006, p. 106). Analiza studija koju rade Martin Fortin (Martin Fortin) i kolege pokazuje da, iako mnogi pacijenti sa komorbiditetom ispunjavaju kriterijume inkluzije (uključivanja u studiju), ni jedna RKS koju uključuju u analizu ne navodi koliko ovih pacijenata je uzorkovano a koliko isključeno nakon ispunjavanja kriterijuma za inkluziju (Fortin et al., 2006, p. 106) iako su ovi podaci važni upravo zbog analize reprezentativnosti. Pregledom RKS iz oblasti onkologije, kardiologije i mentalnog zdravlja, Tesa Kenedi-Martin (Tessa Kennedy-Martin) i kolege zaključuju da su uzorci ispitanika u RKS veoma specifično selektovani i „imaju niži profil rizika od populacije u stvarnom svetu, sa čestim isključenjem starijih pacijenata i pacijenata sa komorbiditetom" (Kennedy-Martin et al., 2015, p. 1). Pristup ovih autora je dvojak – oni porede karakteristike studijske populacije sa populacijom pacijenata sa kojima se lekari susreću u rutinskim uslovima kliničke prakse, i, sa druge strane, porede proporciju populacije stvarnog sveta koja zadovoljava kriterijume za uključenje u RKS. Tako se, na primer, primećuje da brojne studije u oblasti kardiologije isključuju starije, žene i one sa komorbiditetom, studije u oblasti mentalnog zdravlja isključuju komorbiditet mentalnih bolesti ili istoriju zloupotrebe supstanci, a u oblasti onkologije isključuju pacijente sa lošom prognozom (videti: Kennedy-Martin et al., 2015, p. 10). Za sve tri pomenute oblasti medicine gotovo da je suvišno dovesti

u pitanje tvrdnju da upravo ove grupe ispitanika koje su isključene iz studijske populacije čine dobar (ako ne i većinski) deo ciljne populacije[95]. Kako ćemo biti sigurni da će tretman biti efikasan za njih?

Zabrinuti zbog tenzije koju odnos interne i eksterne validnosti sa sobom nosi, različiti autori predlažu različita rešenja. Pojedini autori (Steckler & McLeroy, 2008, p. 10) šalju poziv istraživačima da u svojim radovima eksplicitno istaknu informacije o eksternoj validnosti i ukazuju na urgentnost pronalaženja balansa između interne i eksterne validnosti, posebno kako bi se opravdala primena novih tretmana i intervencija na pacijente sa udruženim hroničnim bolestima (Fortin et al., 2006, p. 108). Ukazujući na malu zastupljenost pacijenata sa komorbiditetom hroničnih stanja u kliničkim studijama, autori apeluju na njihovo uključenje, ali i pažljivije postmarketinško praćenje u cilju uspostavljanja eksterne validnosti (Fortin & Smith, 2013). Neki smatraju da je problem eksterne validnosti razlog da se pored svedočanstva dobijenog RKS uvek uključi i svedočanstvo dobijeno opservacionim studijama, s obzirom da se one odvijaju u realnim uslovima: „Uzeti zajedno, podaci RKS i opservacionih studija treba da obezbede komplementarni korpus svedočanstva koji optimizuje i internu i eksternu validnost." (Kennedy-Martin et al., 2015, p. 11). Treba reći da podaci relevantni za eksternu validnost dugo nisu bili deo formalnih zahteva vezanih za izveštaje studija, a njima se tek u skorije vreme posvećuje veća pažnja (Huebschmann et al., 2019).

Kao i u slučaju interne validnosti zaključaka o uzročnosti, i za eksternu validnost nam je potrebno svedočanstvo – dok u prvom slučaju zaključujemo da je nešto efikasno na osnovu određenog korpusa svedočanstva, u drugom slučaju zaključujemo (takoreći predviđamo) da je nešto efektivno, za šta nam je takođe potrebno određeno svedočanstvo. Mi ćemo se pre svega ustremiti na pitanje na osnovu kog svedočanstva se u MZD donose zaključci o eksternoj validnosti. Potom, imajući u vidu da metodologija NM nužno podrazumeva evidencioni pluralizam, naše pitanje je u kojoj meri svedočanstvo o mehanizmima bolesti i tretmana može olakšati ekstrapolaciju, s obzirom da i mnogi autori koji nisu zvanični zastupnici NM ističu da je upravo ovaj tip svedočanstva *ključan* za eksternu validnost (Victora et al., 2004; Aronson et al., 2018; Parkkinen et al., 2018, chapter 7).

4.2. Eksterna validnost u medicini zasnovanoj na dokazima

Kako se MZD nosi sa problemom eksterne validnosti? Autori primećuju da se MZD prilikom zaključivanja o eksternoj validnosti u velikoj meri oslanja na *enumerativnu indukciju* (Fuller 2013a; Howick et al., 2013a, p. 81; Howick et al., 2013b, p. 277) – zaključak (generalizacija) o tome da će se uzročna veza održati u realnom svetu donosi se na osnovu broja opaženih slučajeva (pozitivnih instanci) koji taj zaključak podržavaju. Smernice koje su zasnovane na metodama za sumiranje svedočanstva pretpostavljaju *univerzalni biološki odgovor* (Victora et al., 2004, p. 402), drugim rečima ekstrapolacija u MZD pretpostavlja da će populacije van studije reagovati na tretman identično kao i ispitanici studijske populacije. U najširem smislu u okvirima MZD problem ekstrapolacije se shvata kao problem koji zahteva *statističko rešenje* – ono što se učestalo opaža u studijskim uslovima učestalo će se opažati van njih, a visok stepen ekstrapolacije garantuje visoka reprezentativnost među populacijama i replikabilnost rezultata (Clarke et al., 2013a).

[95] Fenomen da RKS često izuzimaju upravo onaj tip pacijenata sa kojim se lekari često sreću u realnoj medicinskoj praksi u literaturi se imenuje kao *paradoks lečenja* (eng. *treatment paradox*) (videti: Horwitz, 1996, p. 322).

U okviru MZD se često pretpostavlja da se na enumerativnu indukciju ne treba osloniti samo onda kada postoji ubedljiv razlog za to. Zastupnici MZD Ijan Čalmers i Mark Petikru (Mark Petticrew) suočeni sa problemom ekstrapolacije ističu: „Kada je dostupno više sličnih studija, odgovarajuća polazna tačka za procenu mogućnosti primene u praksi treba da budu sistematski pregledi svih relevantnih pojedinačnih studija." (Petticrew & Chalmers, 2011, p. 1696). Kada je reč o ekstrapolaciji na pojedinačne slučajeve, oni nasuprot pitanju postoje li razlozi da verujemo da će intervencija biti prikladna za pojedinačnog pacijenta postavljaju pitanje na drugi način:

> Zašto umesto toga ne pitate „Postoje li neki dobri razlozi da verujemo da istraživanje nije relevantno za nas, da neće 'raditi za nas'?" Ako ne postoje, a uzimajući u obzir nepoželjne alternativne načine za donošenje odluke, podrazumevana pozicija treba da bude da se rezultat smatra primenljivim. (Petticrew & Chalmers, 2011, p. 1696)

Na drugom mestu Čalmers postavlja pitanje primenljivosti svedočanstva dobijenog sistematskim pregledima na pojedinca – iako je uobičajeno rasuđivanje da ako ljudi i intervencije u sistematskim pregledima nisu dovoljno *slični* pojedincu i intervenciji, treba biti oprezan, on zastupa nešto drugačiji pristup – postavljajući pitanje da li su pojedinac i intervencija dovoljno *različiti* od pojedinaca i intervencija u sistematskom pregledu, kao i da li su specifikovani ishodi od interesa u sistematskom pregledu dovoljno različiti od ishoda u interesu pojedinačnog pacijenta (Chalmers, 2000, p. 228). Fuler nalazi da je ovakav pristup kako matematički tako i teorijski neopravdan (videti: Fuller, 2021). Takođe, ovakvo rasuđivanje prilikom ekstrapolacije je problematično jer je u njegovoj osnovi ustaljena logička greška – argument iz neznanja (lat. *argumentum ad ignorantiam*) – tvrdi se da ekstrapolacija jeste opravdana samo zato što nije dokazano da je ona neopravdana. To što nema razloga da se veruje da podaci dobijeni na studijskoj populaciji nisu relevantni za konkretnog pacijenta opet ne dokazuje da ima razloga da se veruje da oni jesu relevantni za njega. Stoga je enumerativna indukcija ne toliko strategija za uspešnu ekstrapolaciju koliko zapravo *negiranje da je ikakva strategija uopšte potrebna* (Reiss, 2019, p. 3106). Potrebno, je, dakle, pružiti određeno svedočanstvo da ekstrapolacija jeste opravdana.

Model karakterističan za ekstrapolaciju u MZD Fuler i Luis Flores (Luis J. Flores) određuju kao *model generalizacije i partikularizacije rizika* (eng. *Risk Generalization-Particularization Model*) koji se sastoji od dva koraka zaključivanja – prvo se mera rizika iz studijske populacije generalizuje na cilju a potom se procenjuje verovatnoća ove mere za konkretnog pacijenta ciljne populacije. Ovaj model prilikom izračunavanja verovatnoće ishoda zanemaruje svedočanstvo van onog svedočanstva o razlici koje je dobijeno na studijskoj populaciji (Fuller & Flores, 2015, p. 59). Zaključivanje kojim se mere rizika sa studijske prenose na ciljne populacije i pojedince ključno se oslanja na reprezentativnost studijske populacije, što može biti sporno jer treba dokazati reprezentativnost, a posebno je problematično kada je populacija evidentno heterogena, ili potencijalno heterogena s obzirom na neki biološki relevantan parametar. Fuler prepoznaje da je metodološki argument za reprezentativnost – koji se jednostavno ogleda u tome da je studijska populacija zapravo nasumični uzorak ciljne populacije – retko kada ispunjen s obzirom da se ispitanici retko kada zaista nasumično uzrokuju već moraju zadovoljiti određene kriterijume podobnosti. Drugi, empirijski argument za reprezentativnost odnosi se na poređenje karakteristika ciljne i studijske populacije. Reč je zaključku po analogiji – ukoliko su studijska populacija i populacija stvarnog sveta dovoljno slične, onda će uzročno-posledična hipoteza koja je istinita za studijsku populaciju biti istinita i za populaciju stvarnog sveta. Tako se zaključci o uzročnosti u smernicama kliničke prakse pravdaju sličnošću

studijske i ciljne grupe, dok se u kliničkim situacijama pojedinačni pacijent poredi sa ispitanicima studijskih populacija. Ovo biva osvedočeno pogledom na *Konsolidovane standarde za izveštavanje o studijama* (eng. *Consolidated Standards of Reporting Trials* – CONSORT) koji pod mogućnošću generalizacije podrazumevaju stepen u kom se ciljna populacija podudara sa kriterijumima podobnosti koji su važili za studijsku populaciju. Opravdanje ekstrapolacije bi, dakle, moglo biti pruženo pozivanjem na reprezentativnost studijske populacije u odnosu na ciljnu (ili pojedinačni slučaj), za šta je ključno postojanje relevantne sličnosti između njih.

Veliki broj autora koji su usredsređeni na problem eksterne validnosti predlaže rešenja koja treba da praktikantima olakšaju poređenje studijske i ciljne populacije (i, u krajnjoj liniji, konkretnog pacijenta), rešenja u vidu povećanja reprezentativnosti ispitanika studijske populacije i boljeg prijavljivanja svih relevantnih karakteristika ispitanika i njihovog okruženja (Glasgow et al., 2006, p. 106; Huebschmann et al., 2019). Tako, često zatičemo tvrdnje poput sledeće: „Eksterna validnost se može povećati korišćenjem širokih kriterijuma za uključivanje koji rezultiraju populacijom u studiji koja više liči na pacijente iz stvarnog života [...]." (Patino & Ferreira, 2018, p. 183). Studija sprovedena u skorije vreme nudi skup kriterijuma za procenu eksterne validnosti RKS, među kojima su kriterijumi koji se odnose na poređenje populacija studijske i ciljne grupe, poređenje svojstava medicinskog tretmana u studijskoj i ciljnoj grupi, poređenje ishoda od interesa u studijskoj i ciljnoj grupi, te kriterijumi za poređenje studijskog okruženja i okruženja ciljne grupe (Jung et al., 2024, pp. 296-297).

Amelija Averit (Amelia J. Averitt) i kolege prepoznaju dva načina na koji praktičari dolaze do informacija za svoju praksu: iz (1) primarnih izvora – kliničkih studija, protokola i Kokran meta-analiza i (2) putem sekundarnih izvora koje određuju kao „sekundarne rezimee jednog ili više primarnih tekstova" – konkretno referirajući na smernice lekarskih udruženja poput *smernica za upravljanje srčanom insuficijencijom* (eng. *Guideline for the Management of Heart Failure*) Američkog koledža za kardiologiju (eng. *American College of Cardiology*) i Američkog udruženja za srce (eng. *The American Heart Association*) i privatne platforme poput platforme „UpToDate". Osnovna ideja ovakvog pristupa je da praktičar o pojedinačnom pacijentu donese odluku po analogiji sa karakteristikama pacijenata iz studijske grupe (Averitt et al., 2021, p. 2). Da bi ovakvo zaključivanje koje se oslanja na procenu sličnosti i/ili razlike između ispitanika studijske i vanstudijske populacije bilo uspešno, potrebno je obezbediti što više relevantnih informacija. U mnogim slučajevima ove informacije nedostaju. Istraživanje u Norveškoj iz 2017. pak pokazuje da je u samo 22% slučajeva prijavljeno kliničko okruženje studije, komorbiditet u 40% studija, komedikacija u 20% a rasa/etnicitet u 58% studija, što, zaključuju autori, značajno ograničava mogućnost generalizacije praktikantu (Brænd et al., 2017). Ima naznaka da čak i kada se studije specijalno dizajniraju da uključe specifične populacije, određene informacije relevantne za njihovu primenu u kliničkim situacijama izostaju. Primera radi, u studijama dizajniranim da ispitaju efekte na starijim ispitanicima u izveštaju često nedostaju podaci o fizičkoj i mentalnoj funkcionalnosti, kao i socijalnom okruženju ispitanika (van Deudekom et al., 2017). Godine 2022. sprovedeno je veliko istraživanje koje za cilj ima poređenje reprezentativnosti studijskih populacija i populacija stvarnog sveta. Istraživači na osnovu pregleda 43.895 RKS zaključuju: „Previše strogi kriterijumi isključenja iz RKS ne uzimaju u obzir na odgovarajući način heterogenost osetljivih (eng. *vulnerable*) karakteristika uočenih u populacijama stvarnog sveta." (Tan et al., 2022, p. e675).

Ipak, pretpostavka univerzalnog biološkog odgovora i zaključivanje po analogiji su problematični s obzirom na varijabilnost ciljnih populacija i pojedinaca. Često i najmanja razlika u relevantnoj karakteristici između modela sa kog ekstrapoliramo i ciljnog modela – modela na koji ekstrapoliramo – može rezultirati velikom razlikom u ishodu, što nameće pitanje *određivanja relevantnih karakteristika u odnosu na koje treba porediti sličnost ili razliku*. Da enumerativna indukcija i zaključivanje po analogiji ne garantuju uvek visok stepen eksterne validnosti da se empirijski osvedočiti uviđanjem da mnogi pacijenti u realnoj medicinskoj praksi koji ne ispunjavaju kriterijume podobnosti studijske populacije mogu imati benefit od tretmana, i suprotno – pacijenti mogu biti identični s obzirom na kriterijume podobnosti ali se opaženi ishodi znatno razlikuju u odnosu na ishode specifikovane na osnovu studijske populacije (Howick et al., 2013a, p. 81). Za zaključivanje po analogiji je pored broja sličnih karakteristika izuzetno značajno i to u kojoj meri je određena karakteristika (samim tim i sličnost s obzirom na nju) *relevantna*, te se često kaže da je ovaj način zaključivanja pouzdaniji ukoliko su slične karakteristike relevantnije a različite manje relevantne. Da bi relevantnost karakteristika (bilo da je reč o specifičnom kriterijumu uključenja ili kontekstualnog faktora) bila vrednovana, istraživačima i lekarima u konkretnim kliničkim situacijama će, videćemo, trebati mnogo širi spektar svedočanstva od onog koje pružaju smernice kliničke prakse i podaci dobijeni kliničkim studijama. Same kliničke studije pružaju informacije o studijskim kontekstualnim faktorima i kriterijumima uključenja i isključenja ispitanika, no, ciljna i studijska populacija se mogu porediti i imajući u vidu svedočanstvo koje izlazi van okvira kliničkih studija, a koje može biti i svedočanstvo o mehanizmima[96] (o čemu će biti reči u narednom odeljku).

U MZD se daju osvedočiti i nastojanja da se *samim dizajnom studija* osigura eksterna validnost – reč je o studijama specijalno dizajniranim da ispitaju efekte intervencija u „stvarnom svetu". Naime, nakon osnivanja MZD, vremenom potreba za razlikovanjem interno validnih (efikasnih, eksplanatornih) i eksterno validnih (efektivnih, pragmatičnih) studija koje rezultiraju podacima koji su zaista primenljivi na širok spektar pacijenata sve više dolazi do izražaja, te se povremeno sprovode i takozvane *pragmatične RKS*. Konkretno, naspram eksplanatornih RKS dizajniranih tako da utvrđuju efikasnost medicinske intervencije u kontrolisanim uslovima kako bi se postigla maksimalna interna validnost (Kennedy-Martin et al., 2015, p. 2), pragmatične RKS na specifičan način ispituju efektivnost tretmana u heterogenoj populaciji stvarnog sveta. Ove studije se pominju i kao praktične studije (eng. *practic trials*) (Glasgow et al., 2005), studije u realnom svetu (eng. *real-world trials*) (Freemantle et al., 2005) ili studije efektivnosti (eng. *effectiveness trials*) (Bauer et al., 2001). No, premda se ističe: „Najprivlačniji aspekt pragmatičnih RKS je to što one imaju za cilj postizanje ravnoteže između interne validnosti i relevantnosti, zadržavajući prednosti randomizacije uz istovremeno uključivanje elemenata dizajna koji poboljšavaju eksternu generalizaciju." (Chalkidou et al., 2012, p. 441), njihov broj je veoma mali u odnosu na RKS (primera radi, u 2011. godini ih je tek 1%) (Chalkidou et al., 2012, p. 441). Treba naglasiti da se pored pragmatičnih RKS i opservacione studije smatraju nešto manje pouzdanim izvorom informacija o eksternoj validnosti s obzirom da se

[96] Interesantno je da se u MZD ekstrapolacija (ili odustajanje od ekstrapolacije) rezultata RKS često pravda svedočanstvom o razlici na nižem hijerarhijskom nivou od RKS – zapažanjima u opservacionim studijama – na primer, tvrdi se da rezultati konkretne RKS ne mogu biti generalizovani na starije osobe jer „[o]pservacione studije izazivaju zabrinutost da snižavanje krvnog pritiska kod pacijenata starijih od 80 godina može biti loše tolerisano i povezano sa povećanim mortalitetom" (Khan et al., 2009 citirano u Fuller, 2013a, p. 436). No, kao razlog za ekstrapolaciju ili odustajanje od ekstrapolacije često izostaje eksplicitno pozivanje na svedočanstvo o mehanizmima (izuzetak je, naravno, praksa Međunarodne agencije za istraživanje raka).

ne izvode u visoko kontrolisanim uslovima. U svakom slučaju ima indicija da studije interne (eksplanatorne RKS) i studije eksterne validnosti (pragmatične RKS, opservacione studije) mogu biti komplementarne (videti: Franciosa, 2004). Ipak, valja primetiti da i pragmatične RKS sa sobom nose određen stepen nepouzdanosti – pre svega one svojim dizajnom unose brojne varijable koje je teško kontrolisati te znatno otežavaju sigurno pripisivanje posmatranog efekta od interesa delovanju pretpostavljenog uzroka; pored toga, sve i da je validnost njihovih rezultata visoka ona se svakako odnosi samo na uzorak populacije – ciljnu populaciju uvek odlikuje mnogo veća varijabilnost (heterogenost karakteristika) kao i beskonačno mnogo potencijalno uzročno relevantnih sredinskih faktora. Kako Džeremi Hovik (Jeremy Howick) i grupa autora (Howick et al., 2013b, p. 278) naglašavaju, uvek će postojati pacijent sa specifičnim karakteristikama koji nije zastupljen u pragmatičnim RKS, kao i specifičan kontekst u kom se pacijent nalazi; sa druge strane pragmatične RKS (opet) pružaju podatke o prosečnoj efikasnosti, ali kako ih primeniti na individuu?

Za mogućnost primene (to jest ekstrapolaciju) na konkretnog pojedinačnog pacijenta, se, osim obaziranja na kontekstualne faktore i kriterijume uključenja studijskih populacija (te njihovo poređenje sa konkretnim pacijentima u kliničkoj situaciji), povremeno predlaže i oslanjanje na *analizu podgrupa* (Kemm, 2006, p. 320). Analiza podgrupa podrazumeva grupisanje svih ispitanika studijske populacije s obzirom na određenu karakteristiku (na primer – s obzirom na pol ili uzrast), te njihovo poređenje kako bi se doneli zaključci za tu specifičnu (pod)grupu. O nepouzdanosti metodolatrijske analize podgrupa bez pozivanja na svedočanstvo van konkretne studije[97], samim tim i činjenici da igra slučajnosti nije tek teorijski, potencijalan, već aktuelan problem, govori i istraživanje čiji su rezultati pokazali ogromnu efikasnost aspirina u odnosu na placebo, no, onda kada su ispitanici podeljeni u 12 (pod)grupa na osnovu horoskopskog znaka, za blizance i vage aspirin nije imao efekta (Horton, 2000, p. 1033; Sleight, 2000, p. 26; Peto, 2011, p. 1058), dok je kod jarčeva opaženo prepolovljivanje mortaliteta od akutnog infarkta miokarda (videti tabelu 1 u Peto, 2011, p. 1058):

> Međutim, oni [(lekari)] nisu u potpunosti shvatili u kojoj meri igra na sreću može proizvesti pogrešne rezultate, čak i ako su uloženi napori da se sve pristrasnosti smanje. […] Još je veća verovatnoća da će igra slučajnosti proizvesti lažne rezultate kada ispitujemo podgrupe u studiji […]. (Sleight, 2000, p. 26)

Stoga je smisleno upozorenje (Peto, 2011) da analiza podgrupa nije sasvim pouzdan izvor podataka kada se donose odluke o lečenju pojedinačnih pacijenata.

Pojedini autori sugerišu da je za eksternu validnost izuzetno važno i uključivanje takozvanih podataka iz realnog sveta (eng. *real world data*) – podataka dobijenih „bilo kojom neintervencionističkom metodologijom koji se prikupljaju prospektivno i retrospektivno iz zapažanja rutinske kliničke prakse, a koji potiču iz različitih izvora uključujući podatke od pacijenata, lekara, bolnica, obveznika, socijalne podatke i tako dalje“ (Gómez, 2019, p. 39). Skup ovih podataka izdvaja

[97] Analiza podgrupa može imati značajnu heurističku ulogu za dalja istraživanja, naravno, onda kada ima naznaka da u osnovi opažene veze stoji plauzibilan biološki efekat, a ne efekat slučajnosti ili neki drugi faktor. Neka od veoma značajnih medicinskih dostignuća otkrivena su upravo analizom podgrupa, te Ralf Horvic (Ralph I. Horwitz) zaključuje: „Analize podgrupa treba uzeti u obzir, verujem, kad god je podgrupa klinički relevantna, ili kada se predviđa razlika u tretmanu na osnovu prethodnih studija ili bioloških mehanizama.“ (Horwitz, 1996, p. 322). Ustremljeni na analizu podgrupa u RKS Jusuf i grupa autora ističu: „Podstičemo tumačenje uočenog efekta podgrupe u kontekstu drugih dostupnih informacija o bolesti i farmakoloških mehanizama tretmana.“ (Yusuf et al., 1991, p. 98). Primetimo da je u ovom slučaju hipotezu potrebno procenjivati imajući u vidu celokupni korpus naučnog znanja, na čemu zastupnici NM upravo insistiraju.

se kao poseban vid svedočanstva koji se naziva *svedočanstvom realnog sveta* (eng. *real world evidence*). Ideja u osnovi ovog pristupa može se sažeti u tvrdnji da „ako želimo više prakse zasnovane na dokazima, onda nam treba više dokaza zasnovanih na praksi" (Green & Ottosen, 2004 citirano u Glasgow et al., 2006, p. 107). Cilj ovakvog pristupa je stavljanje većeg akcenta na ono svedočanstvo koje dolazi iz takozvanog realnog sveta, dakle iz medicinskih ustanova i konkretnih kliničkih situacija. Ovo rešenje podrazumevalo bi zahtev za rigoroznim praćenjem i prijavljivanjem, te obradi sveg onog svedočanstva koje pruža informacije o realnoj medicinskoj praksi. Kada je reč o tretmanima, to bi u praksi značilo da lekar za svakog pojedinca treba da prijavi karakteristike, okruženje, te detaljne informacije o (ne)efikasnosti i neželjenim dejstvima. Zahtev za ovakvim pristupom je svakako osnovan i racionalan, no on iziskuje posvećenost, vreme i resurse, te u krajnjoj liniji iznova ne garantuje obuhvatanje varijabilne i kompleksne prirode pojedinačnih pacijenata. Ovakav pristup, iako povećava broj potencijalno relevantnih informacija za ekstrapolaciju, ne pruža orijentir kako ekstrapolirati na način koji prevazilazi puku enumerativnu indukciju i zaključivanje po analogiji, to jest ne pruža uvid u to kako individualizovati medicinsku odluku imajući u vidu i one pacijentove osobenosti i specifičnosti konteksta sa kojima se lekar može i prvi put sretati. Na primer, korekcija elektrolita davanjem infuzije na intenzivnoj nezi svakako nije rukovođena neposredno svedočanstvom iz RKS koje ukazuje da je infuzija slanog rastvora efikasna u tretiranju hiponatrijemije, pa ni samo već poznatim specifičnostima pacijenata i konteksta, već lekar kako na osnovu veštine i iskustva, tako i na osnovu poznavanja fizioloških procesa i pacijentovih specifičnosti (koje u ranijoj praksi ne moraju biti zabeležene), odlučuje koliko će fiziološkog rastvora dati i kojom brzinom, pritom prateći kako se nivo natrijuma koriguje. Za uspešnu ekstrapolaciju potrebno je da lekar efikasno premosti jaz između uzročno-posledičnih veza koje važe u studijskim uslovima, sa jedne strane, i osobenosti svakodnevne kliničke prakse i varijabilne ljudske prirode, sa druge. Teško da beskonačna varijabilnost pacijenata i okruženja u kojima se oni nalaze može biti obuhvaćena bilo kakvim konačnim svedočanstvom iz realnog sveta, to jest konačnom bazom podataka koja se odnosi upravo na karakteristike zabeležene u konkretnim kliničkim situacijama. Kao što ćemo uskoro videti, za ekstrapolaciju je potrebno potpunije poznavanje relevantnih procesa (mehanizama) kako bi lekar mogao svakog pacijenta ponaosob posmatrati upravo u kontekstu tih procesa.

Iako sa sobom nose nedostatke, svako od do sada spomenutih predloženih rešenja problema eksterne validnosti jeste izuzetno značajno za medicinsku praksu. Kao i sprovođenje pragmatičnih RKS i obaziranje na podatke iz opservacionih studija, povećanje reprezentativnosti ispitanika te bolje prijavljivanje njihovih karakteristika i okruženja jesu dobre strategije koje će olakšati ekstrapolaciju lekaru u konkretnim kliničkim situacijama. Čak i podaci analize podgrupa koji bivaju interpretirani u širem naučnom kontekstu (imajući u vidu pozadinsko, vanstudijsko znanje) mogu imati značajnu heurističku ulogu kako za sprovođenje novih studija tako i za ekstrapolaciju. Pa, ipak, problem „neuhvatljivosti" svih mogućih karakteristika pacijenta i njihovih kombinacija uvek će biti izazov za lekare. Primetimo da se, kao i u slučaju interne validnosti, u MZD i o eksternoj validnosti rasuđuje kvantitativno, numerički, frekventistički, te da sva predložena rešenja podržavaju ovaj vid rasuđivanja, no, da li ovaj vid rasuđivanja udružen sa mehanističkim rasuđivanjem može pružiti pouzdaniju ekstrapolaciju? Primetimo da u okviru MZD ni jedno do sada pomenuto predloženo rešenje problema eksterne validnosti ne ističe značaj svedočanstva o mehanizmima za ekstrapolaciju, što dobrim delom može biti objašnjeno potisnutošću znanja o mehanizmima u MZD i isticanjem njegove nepouzdanosti. Može li koncepcija svedočanstva u NM – koncepcija koja eksplicitno

uključuje i svedočanstvo o mehanizmima – da rezultira pouzdanijom ekstrapolacijom rezultata sa studijskih na ciljne populacije i pojedinačne pacijente?

Rekli smo da je za visok stepen eksterne validnosti važna *reprezentativnost uzorka* – onda kada je studijska populacija reprezentativna za ciljnu populaciju ili pojedinca, uzročno-posledična veza koja je realizovana u studijskoj populaciji realizovaće se i u ciljnoj populaciji ili pojedinačnom slučaju. Zbog čega je važno da je studijska populacija reprezentativna za ciljnu populaciju kako bi ekstrapolacija sa prve na drugu bila opravdana? Pre svega, pojam reprezentativnosti se često koristi kao samorazumljiv i ne insistira se na njegovoj definiciji. Skorije istraživanje reprezentativnu studiju definiše na sledeći način:

> Predlaže se da je studija reprezentativna ako se procena dobijena na uzorku studije može generalizovati na ciljnu populaciju (zbog reprezentativnog uzorkovanja, procene efekata specifičnih za stratum ili kvantitativnih metoda za generalizaciju ili prenos procena) ili je interpretacija rezultata podložna generalizaciji na ciljnu populaciju (na osnovu fundamentalnih naučnih premisa i suštinskog pozadinskog znanja). (Rudolph et al., 2023, p. 1)

Ovakvo definisanje nam nije od koristi jer se reprezentativnost definiše na osnovu mogućnosti ekstrapolacije, a kako se sama mogućnost ekstrapolacije određuje na osnovu reprezentativnosti (ekstrapolacija je pouzdana onoliko koliko je studijska populacija reprezentativna), cirkularnost je očigledna. Ako usmerimo pažnju na *upotrebu* ovog termina, on se uobičajeno koristi da ukaže na to da uzorak populacije odražava populaciju i odražava sva suštinska svojstva populacije. Kada rasuđujemo da li je A reprezentativno za B, mi dakle, poredimo suštinska svojstva A i B. Šta su suštinska svojstva onda kada želimo da ekstrapoliramo zaključke o uzročnosti? U kontekstu uzročnosti, suštinska svojstva u najširem smislu su *uzročno relevantni faktori*. Da bismo zaključak o uzročnosti sa studijske populacije ekstrapolirali na ciljnu populaciju, *treba obezbediti da je distribucija uzročno relevantnih faktora u studijskoj i ciljnoj populaciji zapravo identična*. Kako Stedženga ističe:

> […] kada se ekstrapolira, treba uzeti u obzir poznavanje mehanizma kako intervencija funkcioniše i kako intervencija može da ne uspe, i trebalo bi da se osigura da je ciljna populacija slična eksperimentalnoj populaciji u svim aspektima koji su relevantni za ove mehanizme. (Stegenga, 2015, p. 70)

Onda kada su svi uzročno relevantni faktori dovoljno identični u A i B, uzročno-posledična veza koja je realizovana u A biće realizovana i u B. Poređenje studijske i ciljne populacije s obzirom na kriterijume uključenja i isključenja u studijskoj populaciji jeste na tragu utvrđivanja da li su uzročno relevantni faktori u studijskoj i ciljnoj populaciji identični s obzirom da su sami ovi kriterijumi (na primer – komorbiditet, pol, starosna dob) uzročno relevantni. No ako se spustimo na „dublji" epistemološki nivo shvatamo da su uobičajeni kriterijumi podobnosti često uzročno relevantni ili kao dalji uzroci ili kao korelati uzročno relevantnih mehanizama. U kojoj meri nam znanje o mehanizmima kao uzročno relevantnim faktorima omogućava da pouzdanije ekstrapoliramo?

4.3. Eksterna validnost u naučnoj medicini

Videli smo da se interna validnost u okviru NM obezbeđuje kako samim podacima kliničkih studija (svedočanstvom o razlici dobijenim konkretnom studijom) tako i već postojećim relevantnim znanjem van konkretne kliničke studije – već postojećim relevantnim podacima kliničkih studija koje ispituju istu hipotezu, ali i znanjem iz fundamentalnih nauka (svedočanstvom o mehanizmima). Dakle, stepen interne validnosti procenjuje se imajući u vidu i pozadinsko naučno znanje. No šta je sa eksternom validnošću? Da li su zaključci o uzročnosti formulisani zahvaljujući metodologiji NM eksterno validniji od onih u okviru MZD, to jest da li su oni podložniji generalizaciji? Da li koncepcija svedočanstva u NM pruža važne informacije za ekstrapolaciju koje izostaju u MZD, i da li je metodologija NM pouzdanija onda kada zaključujemo o uzročnosti van studijske populacije? Rekli smo da je osnovna epistemološka razlika između MZD i NM u tome što je u okviru potonje paradigme koncepcija svedočanstva šira. Da li ovo evidenciono proširenje može da pruži pouzdaniju ekstrapolaciju – predviđanje šta će se dogoditi u ciljnoj populaciji ili pojedinačnom slučaju u realnom svetu na osnovu onoga što znamo o studijskoj populaciji u eksperimentalnim uslovima?

Kada je reč o ekstrapolaciji jasno je da nam informacije o prosečnim vrednostima dobijene na osnovu ispitanika studijske populacije ne garantuju iste vrednosti van te populacije (pa ponekad – imajući u vidu problem replikacije rezultata – ni u okviru iste[98] ili veoma identične populacije). Tretmani čija je efikasnost za studijsku populaciju evidentna mogu biti neefektivni, čak i štetni onda kada su primenjeni na širu populaciju u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Osim toga, može biti slučaj i da tretman koji je (ne)efikasan za čitavu studijsku populaciju nije ujedno i (ne)efikasan za njene podgrupe – premda je karotidna endarterektomija povećala mortalitet eksperimentalne studijske grupe, analizom podgrupa studijske populacije ispostavilo se da pacijenti sa teškim oblikom karotidne stenoze imaju značajan benefit od ove procedure (Howick et al., 2013a, p. 81; Howick et al., 2013b, p. 277). Kako filozofkinja Holi Andersen (Holly Andersen) primećuje: „Činjenica da celokupna populacija dobro reaguje na dati tretman X% puta ne znači da bilo koja subpopulacija ima X% šanse da dobro reaguje na taj tretman.“ (Andersen, 2012, p. 997). Konkretnije, ako je kod polovine ispitanika eksperimentalne grupe zabeležen oporavak od 100% dok druga polovina nije reagovala na tretman, mera ishoda u eksperimentalnoj studijskoj populaciji (50%) u striktnom smislu ne važi ni za jednog pojedinačnog ispitanika te populacije (Howick et al., 2013b, p. 277).

Rekli smo da se ekstrapolacija u MZD primarno zasniva na sličnosti karakteristika ispitanika koje su ujedno i kriterijumi podobnosti uključenja u studiju (poput uzrasta, pola, komorbiditeta) i sličnosti okruženja u kom se ispitanici nalaze sa karakteristikama i okruženjem ciljnih populacija ili pojedinačnih pacijenata. Da li klinička ekspertiza može pouzdanije premostiti jaz ekstrapolacije onda kada pored pomenutih podataka praktičar ima i svedočanstvo o mehanizmu kojim u studijskoj populaciji uzrok proizvodi posledicu? Da li je ekstrapolacija na, recimo, decu (kao ciljnu grupu) sa studijske grupe koja uključuje odrasle pouzdanija ako imamo u vidu i specifičan tip svedočanstva na kom NM insistira? U kojoj meri svedočanstvo o mehanizmima pruža bitne informacije za eksternu validnost?

[98] Ispitanici studijske populacije menjaju se tokom vremena – to znači da efikasnost tretmana u vremenu t1 ne garantuje efikasnost tretmana u vremenu t2 ukoliko ne pretpostavimo da između t1 i t2 nije došlo do relevantne promene koja može uticati na ishod.

Brojni autori ističu da upravo svedočanstvo o sličnosti bioloških mehanizama može pružiti pouzdaniju ekstrapolaciju, kako sa ljudske studijske populacije na ciljnu ljudsku populaciju (sa odraslih na decu, na primer), tako i sa životinjskih populacija na ljudsku (Schaffner, 2001; Weber, 2005; Howick et al., 2013a; Parkkinen et al., 2018; Pérez-González, 2024, p. 97). Takođe, ima sugestija da svedočanstvo o mehanizmima igra značajnu ulogu kada je reč o premošćivanju jaza između rezultata dobijenih RKS i individualnih pacijenata među kojima postoji velika varijabilnost (Andersen, 2012; Parkkinen et al., 2018). Određeni autori sugerišu da izveštaji o verovatnoći nisu dovoljni za donošenje odluka, te kao evidenciono ojačanje zahtevaju i biološku plauzibilnost (Victora et al., 2004, p. 400), dok neki ukazuju i da bi i neeksperimentalne, te i kvalitativne studije i mišljenja eksperata trebalo uključiti prilikom procene eksterne validnosti (Fortin & Smith, 2013). Kako se u okviru MZD smernice kliničke prakse zasnivaju pretežno na RKS i nalažu striktne metodološke zahteve koje ove studije treba da ispunjavaju, dosta informacija relevantnih za eksternu validnost (konkretno mogućnost primene) se gubi. Komentarišući proces u okviru kog se samo na osnovu sažetih statističkih podataka donose konkretne odluke, to jest vrši ekstrapolacija, Džon Kem (John Kemm) zaključuje: „Potreban je čin vere (ili ludosti) da se veruje da ovaj proces proizvodi pouzdanije zaključke od nekoga ko je proučavao polje [istraživanja] dugi niz godina […].“ (Kemm, 2006, p. 321). Naime, smatra se da pozivanje na kriterijume podobnosti, uključenja i isključenja, te poređenje samo s obzirom na ove kriterijume nije dovoljno za uspešnu ekstrapolaciju (Howick et al., 2013a, p. 83) – potrebno je eksplicitno uključiti i svedočanstvo o mehanizmima. Pogledajmo šta to konkretno znači.

4.3.1. Ekstrapolacija zasnovana na mehanizmima

Ekstrapolacija koja se zasniva na mehanizmima duže vreme je predmet filozofskih istraživanja, i ona se može primeniti na brojna područja nauke – sociologiju, psihologiju, ekonomiju i tako dalje. Ovakva ekstrapolacija istražuje koliko nam jedan model mehanizma koji je u osnovi određenih fenomena o kojima imamo svedočanstvo omogućava da na osnovu njegove sličnosti sa drugim modelom mehanizma (o kom često nemamo kompletno svedočanstvo) predvidimo fenomene kojima će upravo taj drugi model rezultirati. Imajući u vidu da filozofi o ekstrapolaciji govore na opštem nivou, usredsređujemo se na ekstrapolaciju zasnovanu na mehanizmima u medicini, pritom ne tvrdimo da bilo koji od naših uvida u oblasti medicine važi i za druge nauke.

U medicini, ekstrapolacija koja eksplicitno uključuje i svedočanstvo o mehanizmima zasniva se na pretpostavci da je *mehanizam posredstvom kog uzrok X proizvodi ishod Y u ciljnoj populaciji ili kod pojedinačnog pacijenta dovoljno sličan onom posredstvom kog uzrok X proizvodi ishod Y u studijskoj populaciji* (Parkkinen et al., 2018). U ovom slučaju, pored podataka o karakteristikama ispitanika (poput pola i uzrasta) i okruženju u kom X uzrokuje Y, ekstrapolaciju olakšavaju i podaci o mehanizmu koji leži u osnovi ove uzročnosti. Pretpostavimo da imamo dobro svedočanstvo da medicinska intervencija MI dovodi do ishoda I posredstvom mehanizma M u studijskoj populaciji SP, te da smo utvrdili uzročno-posledičnu vezu između MI i I u SP. Ekstrapolacija zasnovana na mehanizmima zahteva da mehanizmi budu dovoljno slični između studijske i ciljne populacije, što znači da M u SP treba da je slično sa mehanizmom u ciljnoj populaciji CP, ili u krajnjoj liniji sa mehanizmom koji deluje u slučaju konkretnog pojedinačnog pacijenta.

Sam Gajat, utemeljivač MZD, ističe da iako studijska populacija ne obuhvata ispitanike starije od 60 godina, ekstrapolacija na pacijente koji imaju 61 godinu daleko je opravdanija nego na one koji imaju 91. Kako pravdamo ovakvo rasuđivanje? Hovik i kolege ističu da u ovom slučaju patofiziološki mehanizmi kod pacijenata koji imaju 61 godinu nisu znatno promenjeni u odnosu na patofiziološke mehanizme studijske populacije, dok kod pacijenata koji imaju 91 godinu oni jesu promenjeni; ovakvo rasuđivanje uključuje eksplicitno pozivanje na svedočanstvo o mehanizmima i može se sažeti u sledećoj rečenici: *ako znamo da su mehanizmi u studijskoj populaciji identični sa mehanizmima u ciljnoj populaciji, onda je veća verovatnoća da će ekstrapolacija biti opravdana* (Howick et al., 2013a, p. 81). Zamislimo da lekar ima čvrsto svedočanstvo (recimo na osnovu određenih testova) da je kod pacijenta koji ima 75 godina specifičan relevantni mehanizam dovoljno identičan kao i mehanizam u populaciji ispitanika studije od kojih ni jedan ispitanik ne prelazi 60 godina. Zbog čega u tom slučaju ne bi s visokim stepenom pouzdanosti izvršio ekstrapolaciju? Ovde je ključna tačka razilaženja ekstrapolacije u MZD i NM – dok se u MZD lekar drži sličnosti pojedinih karakteristika (na primer, prognostičkih faktora koji su često kriterijumi podobnosti) i kontekstualnih faktora, u NM lekar je eksplicitno fokusiran i na znanje o mehanizmu kojim uzrok proizvodi posledicu. Premda su određeni mehanizmi veoma često u korelaciji sa određenim prognostičkim faktorima (primera radi – specifična stanja farmakokinetičkih mehanizama često su u korelaciji sa godinama), ukoliko lekar ima svedočanstvo o prisustvu/odsustvu mehanizma (ili njegovih relevantnih entiteta i aktivnosti) u konkretnom slučaju, specifični prognostički faktor ne mora biti presudan za ekstrapolaciju. Drugim rečima, u NM je za ekstrapolaciju i utvrđivanje eksterne validnosti relevantan širi spektar svedočanstva – *ne samo svedočanstvo o specifičnostima ispitanika i okruženja u kom je X stvorilo razliku u Y već i svedočanstvo o specifičnostima mehanizma kojim je X stvorilo razliku u Y*. Pozivati se na neplauzibilne mehanizme, to jest one za koje postoji svedočanstvo o njihovoj odsutnosti, je, naravno, epistemološki nedopustivo, ali i, imajući u vidu čestu empirijsku nemogućnost poređenja sličnosti takvih mehanizama, neizvodljivo.

Kako izgleda ekstrapolacija zasnovana na mehanizmima? Hovik i kolege opisuju njena tri koraka: pre svega identifikacija mehanizma i procena svedočanstva, potom poređenje mehanizma studijske i ciljne populacije i, konačno, poređenje ovih populacija s obzirom na kontekstualne faktore koji mogu uticati na mehanizam (Howick et al., 2013a). Za prvi korak potrebno nam je svedočanstvo o konkretnom mehanizmu, potom svedočanstvo da je mehanizam u studijskoj populaciji sličan mehanizmu populacije ili pojedinca koji je meta ekstrapolacije uzročno-posledične veze; treći korak, pak, odnosi se na razmatranje relevantnih kontekstualnih faktora u kojima uzročno-posledična veza posredstvom specifičnog mehanizma treba da se realizuje – primera radi, medicinski tretmani koji se odnose na javno zdravlje, poput imunizacije, imaju izuzetno „duge uzročne putanje" (Victora et al., 2004, p. 403). Da bi imunizacija bila uspešna i fiziološki mehanizam uopšte mogao da bude aktualizovan, potrebno je obratiti pažnju i na kontekstualne faktore poput doziranja, postupka davanja vakcine ali i informisanja ljudi o vakcinaciji (Victora et al., 2004, p. 401) (o značaju konteksta za ekstrapolaciju videti i: Kemm, 2006, p. 322). U nešto širem smislu, potrebno je relevantno znanje o drugim mehanizmima (na primer o terapijama koje pacijent već koristi ili udruženoj bolesti) koji bi mogli uticati na aktualizaciju mehanizma kojim uzrok proizvodi posledicu.

Imajmo na umu da ekstrapolacija zasnovana na mehanizmima ima dvostruku ulogu: kako u slučaju formiranja smernica kliničke prakse tako i u konkretnoj kliničkoj praksi – onda kada lekar

primenjuje smernice na pojedinačnog pacijenta. Da bismo ilustrovali značaj ekstrapolacije zasnovane na mehanizmima ustremimo se na takozvani *problem referentnih klasa*. Šta je ovaj problem?

> Ako se od nas traži da pronađemo vrednost verovatnoće za pojedinačni budući događaj, prvo moramo da smestimo slučaj u odgovarajuću referentnu klasu. Pojedinačna stvar ili događaj može biti smešten u mnoge referentne klase, iz kojih će rezultirati različite verovatnoće. Ova nedoumica je nazvana problemom referentne klase. (Reichenbach, 1949 citirano u Clarke et al., 2013a)

Klark i kolege problem referentnih klasa pogodno ilustruju na primeru određivanja verovatnoće da će određeni pisac dobiti Nobelovu nagradu za književnost – onda kada je pisac u klasi svih ljudi, verovatnoća je mnogo manja nego kada je u klasi uspešnih pisaca, a neuporedivo daleko manja nego onda kada je u klasi pisaca koji su već bili nominovani za ovu nagradu (Clarke et al., 2013a). Analogno tome, u zavisnosti u koju referentnu klasu smestimo pojedinačnog pacijenta verovatnoća da će tretman za njega biti efikasan može znatno varirati; problem dodatno komplikuje što mnogi pacijenti pripadaju mnogim referentnim klasama, a neretko su tretmani za koje je najveća verovatnoća da će delovati u određenoj referentnoj klasi pacijenta inkompatibilni sa tretmanima druge referentne klase kojoj pacijent pripada. Upravo svedočanstvo o mehanizmima nam može pomoći da pacijenta smestimo u određenu referentnu klasu, kao i da odmerimo odnose kompatibilnosti između različitih referentnih klasa. Andersenova ovo ilustruje na konkretnim primerima primene smernica MZD na pojedinačne pacijente (ono što on naziva singularnim predikcijama) gde se problem referentne klase odnosi na određivanje jedinstvenog tretmana za lečenje pacijenta koji pripada mnoštvu referentnih klasa od kojih za mnoge od njih smernice preporučuju različite tretmane. Reč je zapravo o problemu komorbiditeta koji je veoma učestao u kliničkoj praksi; sledi primer pacijentkinje koja ima određen tip kancera i dijabetes tipa 2:

> Između dva potencijalna tretmana raka dojke, jedan bi mogao biti efikasniji, ali takođe uključuje hemijski put koji lekar prepoznaje kao uključen u neke od problematičnih simptoma dijabetesa tipa 2. Upoređujući potencijalne interakcije između mehanizama uključenih u patologije i potencijalne tretmane, kliničari mogu da iscrtaju put do preporuka koje će verovatno najbolje funkcionisati za ovu pojedinačnu pacijentkinju. (Andersen, 2012, p. 997)

Ekstrapolacija je u najširem smislu predviđanje, te lekar, dakle, oslanjajući se i na mehanističko rasuđivanje, u okviru NM koja eksplicitno insistira na svedočanstvu o mehanizmima, predviđa koji će tretman biti efikasan u konkretnom slučaju imajući u vidu i mehanizam onda kada pacijenta smešta u referentnu klasu. Štaviše, primer koji pruža Andersenova nam pokazuje da konačna odluka o lečenju treba biti donesena imajući u vidu i druge mehanizme koji su po sredi. Ovakvo rasuđivanje je svakako pouzdanije od rasuđivanja prilikom kog bi lekar donosio odluku samo imajući u vidu učestalost žena sa specifičnim komorbiditetom – u konkretnom slučaju određenim tipom kancera i dijabetesa tipa 2 – u studijama sa kojih želi da izvrši ekstrapolaciju na konkretan slučaj.

4.3.1.1.1. Problemi sa ekstrapolacijom zasnovanom na mehanizmima

Treba imati u vidu da kada govore o lečenju naučnici u oblasti medicine često govore o bolesti kao o disfunkcionalnom mehanizmu[99]; tretman je, tako, entitet koji treba da interakcijom sa

[99] U okviru funkcionalističkog shvatanja bolesti, bolest se definiše kao disfunkcionalnost – odsustvo normalne funkcionalnosti. Određivanje toga šta je normalna funkcionalnost nije jednostavno ni u biološkom ni u društveno-

entitetima disfunkcionalnog mehanizma proizvede aktivnosti koje mehanizam čine funkcionalnim. U medicini se ovaj proces može vršiti na više nivoa – katkad tretman interaguje sa takozvanim bližim tačkama u uzročnom lancu mehanizma odgovornog za simptom (takozvano simptomatsko lečenje) dok u idealnim slučajevima interaguje na dubljem nivou, sa samom početnom tačkom mehanizma – u slučaju lečenja bakterijski uzrokovanih bolesti, na primer. Nivo interakcije ili uzročnog ciljanja, naravno, uveliko zavisi od znanja o samom uzroku i mehanizmu bolesti (uzročnoj putanji kojom uzrok proizvodi simptome bolesti), ali i mogućnosti da se tretmanom uspešno interveniše na tom mehanizmu. Ekstrapolacija zasnovana na mehanizmima se takoreći „spušta" na dublji epistemološki nivo prilikom predviđanja efektivnosti i, premda je teorijski racionalna, u praksi je komplikovanija u odnosu na jednostavnu ekstrapolaciju koja prosto pretpostavlja da će ono što je efikasno u studijskim uslovima biti efektivno i u vanstudijskim uslovima.

Rekli smo da je u osnovi ekstrapolacije zasnovane na mehanizmima ideja da će se mehanizam kojim uzrok X stvara razliku u posledici Y u eksperimentalnim uslovima takoreći *održati* i u populacijama ili pojedinačnom slučaju van eksperimentalnih uslova (te da će takođe stvoriti razliku i u tim slučajevima). Reći da će se mehanizam studijske populacije održati znači da će se uzročna putanja od X do Y *realizovati* i u realnom svetu – da određena ciljna populacija ili pojedinac poseduje neophodne entitete posredstvom kojim X uzrokuje Y, da su ti entiteti organizovani na odgovarajući način te da će se u prisustvu X ispoljiti određene aktivnosti ovih entiteta koje će u krajnjoj liniji rezultirati Y. Ipak, ekstrapolacija zasnovana na sličnosti mehanizama susreće se sa značajnim teškoćama.

Za ekstrapolaciju zasnovanu na mehanizmima potrebno je znanje o sličnosti mehanizma koji je napravio razliku u ishodu u eksperimentalnim uslovima i mehanizma u realnom svetu. Pre svega, ni lekari ni istraživači nisu omniscijentni te, naravno, često nemaju kompletno znanje o mehanizmima – kako o mehanizmu u eksperimentalnom tako i o mehanizmu u realnom svetu. Ne samo da mogu ne znati važne komponente mehanizma već to znanje o njima može biti pogrešno. Ipak, primetimo da je u NM postojanje mehanizma u eksperimentalnom svetu takoreći osigurano spregom sa svedočanstvom o razlici – što manje znanja o mehanizmu imamo to će plauzibilnost biti niže vrednovana, što će usloviti zahtev za izuzetno jakim korelacijama kako bismo uopšte bili sigurni da je mehanizam prisutan. Neplauzibilni mehanizmi, naravno, u okviru ove paradigme uopšte nisu osnova za uspostavljanje interne validnosti, a tek nisu osnova za ekstrapolaciju, to jest utvrđivanje eksterne validnosti. Pa, ipak, to što je mehanizam plauzibilan ne znači da je kompletan ili da delom nije pogrešan – plauzibilnost nije isto što i apsolutna potvrđenost. U medicini smo često u situaciji da ekstrapoliramo i one mehanizme koji nisu sasvim potvrđeni. Kada želimo da mehanizam na osnovu kog je utvrđena interna validnost (mehanizam u osnovi razlike koju X stvara u Y u eksperimentalnim uslovima) da uporedimo sa mehanizmom ciljne populacije ili pojedinačnog pacijenta nastaju nove

političkom okviru, i neretko se ovi okviri ne mogu posmatrati izolovano jedan od drugog. Iako se često čini da je normalna funkcionalnost u biologiji potpuno vrednosno neutralna, to nije sasvim tačno s obzirom da je osnovni princip biologije (posledično i medicine) – da su život i zdravlje pozitivna, a bolest i smrt negativna vrednost – zapravo vrednosni sudovi koje zastupa čovek. Da se normalna funkcionalnost osim u biološkom definiše i s obzirom na društveno-politički okvir najočiglednije je kada vrednujemo mentalnu funkcionalnost i definišemo mentalne bolesti. U nekim slučajevima se bolest definiše kao gotovo isključivo disfunkcionalnost u društveno-političkom okviru iako ona nije praćena znanjem o disfunkcionalnosti biološkog mehanizma. Takvi istorijski primeri su drapetomanija i homoseksualnost, a postoji mogućnost i da su i danas neke bolesti definisane isključivo na osnovu društveno-političkih normi. Ipak, potencijalno postojanje takvih specifičnih slučajeva svakako ne implicira da bolest *uvek* nema objektivne aspekte.

nevolje – nekada nemamo kompletno svedočanstvo o mehanizmima u ciljnoj populaciji ili pojedincu. To što nemamo kompletno svedočanstvo o mehanizmu u ciljnoj populaciji ili pojedincu nije uopšte iznenađujuće, pa, ipak, *to ne znači da ono znanje koje imamo nije korisno*. Ako, recimo, želimo da ekstrapoliramo sa životinjskih populacija na ljudsku, ili sa populacije odraslih na decu – znanje o mehanizmima nam itekako može pružiti važne uvide. Znanje o identičnosti specifičnih mehanizama kod ljudi i pacova i istovremeno različitosti tih istih mehanizama kod ljudi i miševa itekako nam daje dobar razlog da o kancerogenosti aflatoksina B1 na jetru kod ljudi zaključujemo na osnovu njegove kancerogenosti kod pacova, a ne miševa. Ovaj primer navodi Danijel Stil (Daniel Steel) istovremeno nam pružajući važne uvide u to na kakvu sličnost treba obratiti pažnju – mehanizme treba porediti s obzirom na *ono na šta će se najverovatnije razlikovati, to jest na ključne tačke mehanizama* (bilo da je reč o entitetima, aktivnostima ili organizaciji). Dve takve ključne tačke mehanizma kancerogenosti kod sisara su metabolizam prve i druge faze, te dok se pacovi, miševi i ljudi ne razlikuju značajno s obzirom na metabolizam prve faze, postoji značajna razlika između metabolizma druge faze kod ljudi i miševa i sličnost kod ljudi i pacova (Steel, 2008; Steel, 2010). Stil nam pruža i važan uvid da poklapanje mehanizama studijske populacije i ciljne populacije zavisi i od specifičnosti uzročne veze koju želimo ekstrapolirati – ukoliko želimo da ekstrapoliramo *istu distribuciju verovatnoće* da će X stvoriti razliku u Y onda nam treba *izuzetno detaljno znanje o sličnost*i mehanizma studijske i ciljne populacije. No, i ograničeno znanje o ciljnom mehanizmu je od značaja – o tome koje su to ključne tačke u lancima mehanizama koje će se najverovatnije razlikovati znamo na osnovu *pozadinskog znanja*, a u slučaju kada nam pozadinsko znanje ne pruža dovoljno informacija Stil pribegava strategiji u okviru koje se mehanizmi porede s obzirom na ključne tačke uzročnih lanaca koje su bliže ishodu, odnosno koje su njegovi direktniji uzroci. Konkretnije, Stil ističe da ako se dva mehanizma pokapaju s obzirom na poslednju (ishodu najbližu) ključnu tačku uzročnog lanca (poslednji stadijum u odnosu na koji će se najverovatnije razlikovati), onda je vrlo verovatno da se ti mehanizmi značajno ne razlikuju ni u daljim, prethodnim ključnim tačkama. On pretpostavlja da je razlika u tački u uzročnom lancu relevantna samo ukoliko ona ima uticaj na naredne tačke, a ako su mehanizmi različiti u bližim ključnim tačkama ta razlika je posledica razlike u daljim tačkama (Steel, 2008; Steel, 2010, p. 1060). Ipak, primetimo da je ovakvo rasuđivanje pouzdanije u slučaju kada se mehanizmi razlikuju s obzirom na bliže ključne tačke (to jest onda kada imamo razlog da ne ekstrapoliramo) nego kad su mehanizmi slični s obzirom na bliže ključne tačke s obzirom da nije nemoguće da prilično različiti uzročni lanci u mehanizmima dovedu do istih bližih ključnih tačaka.

Pored problema nedostatka znanja o mehanizmima studijske i (naročito) znanja o mehanizmima ciljne populacije, postoje dodatni problemi čak i onda kada je naše znanje o oba mehanizma koja poredimo kompletno. Autori koji ističu problem paradoksalnih efekta i neregularnosti mehanizama (Howick et al., 2013b, pp. 284-285; Pérez-González & Iranzo, 2021, p. 219) osporavaju pretpostavku da se mehanizmi ponašaju regularno, to jest da je veza između inputa i autputa stabilna:

> Čak i isti molekul može pokrenuti različite mehanizme u zavisnosti od svog okruženja u telu. Ako mehanizmi mogu imati paradoksalne i nepredviđene efekte, onda čak i ako se utvrdi da su neki mehanizmi u studijskoj i ciljnoj populaciji zajednički, ne može se znati da li će se ponašati na isti način u različitim populacijama. (Howick et al., 2013b, p. 284)

Naime, čak i onda kada imamo znanje o sličnosti specifičnog mehanizma između studijske i ciljne populacije, on može doći u interakciju sa drugim mehanizmima. Ova interakcija može dovesti do

toga da se mehanizam prosto ne realizuje (uzročni lanac je u nekom stadijumu prekinut), da mehanizam dovede do značajnog neželjenog efekta, ili da željeni efekat bude maskiran[100]. Činjenica da se to nije desilo u studijskoj populaciji ne pruža garanciju da se neće desiti u populaciji na koju želimo da ekstrapoliramo ili u pojedinačnom slučaju. Utvrđivanje uzročno-posledične veze na studijskoj populaciji (efikasnosti) samo je jedan važan deo puta ka utvrđivanju efektivnosti.

Ipak, ovakva ograničenja nisu dovoljno dobar razlog da se odustane od pozitivne uloge mehanizama za ekstrapolaciju – koliko god nekompletno znanje o mehanizmima u ciljnoj populaciji imamo, ono što je dostupno jeste od velikog značaja. Zaključci doneseni samo s obzirom na sličnost kriterijuma isključenja i uključenja i kontekstualnih faktora studijske i ciljne populacije manje su pouzdani od zaključaka koji uključuju i sličnost mehanizama. Primetimo da iako često nemamo znanje o mehanizmu ciljne populacije na koju treba ekstrapolirati, lekar u kliničkoj situaciji može određenim testovima proveriti relevantnu sličnost mehanizma (entiteta ključnih za njegovu realizaciju, na primer) kod pojedinca (na primer – određenim genetskim testom). Ovakvo rasuđivanje, iako povećava verovatnoću održavanja uzročno-posledične veze, ono to isto održavanje ne garantuje – uvek je moguće da postoji neidentifikovani drugi mehanizam koji u konkretnom slučaju ometa realizaciju uzročno-posledične veze. Da bi lekar uspešno izvršio ekstrapolaciju on treba imajući u vidu celokupno relevantno znanje eliminisati sve relevantne scenarije u kojima X neće rezultirati Y. Takvih scenarija je zaista mnogo ako imamo u vidu i onaj deo realnosti koji je nama nepoznat – mnoštvo mehanizama koji funkcionišu u ljudskom telu i ogromnu genetičku i sredinsku varijabilnost. Ipak, onaj ko vrši ekstrapolaciju treba u što većoj meri da eliminiše alternativu da se mehanizam u ciljnoj populaciji bitno razlikuje od mehanizma studijske populacije, kao i da će određeni kontekstualni faktor omesti realizaciju mehanizma. Kada kažemo „bitno razlikuje“ mislimo na stepen u kom razlika u entitetima, organizaciji ili aktivnostima postaje relevantna za realizaciju uzročno-posledične putanje. Iz epistemološke perspektive, što više znamo o sličnosti ovih mehanizama to je veća verovatnoća da će se oni realizovati na isti ili identičan način.

Kada je reč o negativnoj ulozi mehanizama za ekstrapolaciju ona je više nego evidentna. Naime, mislimo na one situacije kada obrasci u podacima govore da se mehanizam studijske i ciljne populacije ili pojedinca značajno razlikuju. Ukoliko lekar zna da tretman X dominantno posredstvom delovanja na određene receptore R u organizmu rezultira ishodom Y, i ukoliko na osnovu određenog testa (koji je, opet, u epistemološkom smislu svedočanstvo) ima znanje da je kod pacijenta R odsutno (ili nedovoljno prisutno), bez obzira na to koliko je pacijent sličan s obzirom na kriterijume isključenja i uključenja u studiju (poput starosti, pola, rase i tako dalje), bez obzira na sličnost kontekstualnih faktora u kojima se pacijent nalazi, te bez obzira na to što pacijent pozitivno vrednuje specifičan ishod, ekstrapolirati rezultate u ovom slučaju je neopravdano – lekar ima svedočanstvo o važnom entitetu mehanizma na osnovu kog racionalno zaključuje da X neće rezultirati Y u slučaju konkretnog pacijenta. Ovakva uloga svedočanstva o mehanizmima prilikom ekstrapolacije je prepoznata: „[...]

[100] Čak i kada u ciljnoj grupi ili pojedinačnom slučaju izvesno postoji identičan mehanizam koji povezuje uzrok i posledicu kao i u studijskoj populaciji, te čak i kada je uzročni lanac u potpunosti realizovan, to ipak ne garantuje pojavljivanje efekta u svakom slučaju; razlog – postoje i drugi mehanizmi koji svojom aktivnošću mogu anulirati efekat. Jedan od najcitiranijih primera koji je, iako pojednostavljen, veoma ilustrativan za ovaj problem jeste uzročno-posledična veza između vežbanja i smanjenja telesne težine. Iako identifikujemo mehanizam kojim vežbanje izaziva smanjenje telesne težine, vežbanje „aktivira“ mehanizam koji posredstvom povećanja apetita i osećaja gladi uzrokuje povećan unos hrane, samim tim i povećanje telesne težine. U idealizovanim slučajevima efekat će potpuno izostati te će telesna težina ostati ista (tada dolazi do takozvanog maskiranja).

ako se relevantni mehanizmi koji funkcionišu u studijskoj i ciljnoj populaciji razlikuju u relevantnim aspektima, ekstrapolacija uzročne tvrdnje nije opravdana." (Pérez-González & Iranzo, 2021, p. 220). Dok je za pozitivnu ulogu ekstrapolacije mnogo teže potpuno utvrditi relevantnu sličnost, autori ističu da je za negativnu dovoljno znati *samo neku relevantnu razliku*. Dok nam, dakle, sličnost mehanizama samo povećava verovatnoću da će ekstrapolacija biti uspešna, različitost mehanizama studijske i ciljne populacije u (s obzirom na pozadinsko znanje) relevantnim karakteristikama (entitetima, organizaciji, aktivnostima) često je dovoljna da blokira ekstrapolaciju. Čak iako ne znamo kompletan mehanizam u ciljnoj populaciji, ako znamo da postoji samo neka relevantna razlika, ekstrapolacija gotovo izvesno neće biti uspešna.

Kao što smo napomenuli, ekstrapolacija zasnovana na mehanizmima treba da osigura održanje uzročno-posledične veze u varijabilnim uslovima: „Postojanje mehanizma pruža svedočanstvo o stabilnosti uzročne veze. Ako možemo da izdvojimo plauzibilan mehanizam, onda će se taj mehanizam verovatno pojaviti u opsegu pojedinaca, čineći uzročnu vezu stabilnom u različitim populacijama." (Russo & Williamson, 2007, p. 159). Sličnost mehanizama jeste dobra polazna tačka ekstrapolacije, no sama sličnost mehanizama nam ne garantuje uvek sličnost fenomena kojima mehanizam rezultira, to jest stabilnost veze između X i Y – neretko i najmanje razlike u mehanizmu prave velike razlike u ishodu (LaFollette & Shanks, 1995; Steel, 2008; Howick et al., 2013b). Onaj ko vrši ekstrapolaciju *mora znati granicu između entiteta mehanizma koji nužno moraju biti identični (ili isti) i entiteta čija varijabilnost nije relevantna za realizaciju mehanizma*. Isto važi i za kontekstualne faktore – neki su presudno značajni dok su drugi zanemarljivi. Kao što smo nagovestili, ni istraživač ni lekar nisu omniscijentni te nemaju savršeno znanje o mehanizmima i relevantnim kontekstualnim faktorima. No to ne sprečava ni lekara ni istraživača da se maksimalno oslanjaju na onaj deo realnosti koji je poznat, kao i instrumente poput određenih testova kojima se stiče svedočanstvo o tom delu realnosti. I lekar kao i onaj ko formira smernice kliničke prakse često mora ekstrapolirati – predviđati – i u slučajevima kada je njegovo znanje o mehanizmima samo delimično. Na osnovu čega će moći da zaključi da će isti uzročni lanac tretmana iz eksperimenta biti aktualizovan i van eksperimenta? Kada je reč o ekstrapolaciji koja se zasniva na sličnosti mehanizma, značajan izvor znanja o stepenu u kom je ova sličnost relevantna može nam pružiti analiza robusnosti. Pogledajmo o čemu je reč.

4.3.1.1.2. Značaj analize robusnosti mehanizma za ekstrapolaciju

Nije retkost da u nauci – u odsustvu izrazito poznatog i determinističkog objašnjenja – postoje varijacije modela koji objašnjavaju identične fenomene. Analiza robusnosti je metod određivanja kakav model daje pouzdana predviđanja i objašnjenja određenih fenomena (Weisberg, 2006, p. 731). U kontekstu naše analize, naravno, reč je o modelu mehanizma, dok se fenomeni odnose na specifične ishode – to jest fenomene koje opažamo onda kada je mehanizam realizovan. *Ukoliko mehanizam u različitim kontekstima i posredstvom relativno varijabilnih entiteta, organizacija i aktivnosti, rezultira identičnim fenomenima, onda za taj mehanizam kažemo da je robustan* – nešto neformalnije rečeno: stabilan, čvrst, održiv. „U literaturi, 'analiza robusnosti' se odnosi na svaku praksu variranja aspekata modela i proučavanja koje implikacije ostaju nepromenljive; a 'robusnost' se odnosi na bilo koju otkrivenu invarijantnost." (Houkes et al., 2024, p. 197). Ukoliko alternativni modeli koji imaju zajedničku biološku pretpostavku „uprkos svojim različitim pretpostavkama dovedu do sličnih rezultata, imamo ono što možemo nazvati robusnom

teoremom koja je relativno slobodna od detalja modela. Otuda je naša istina presek nezavisnih laži" (Levins, 1966, p. 423 citirano u Houkes et al., 2024, pp. 195-196). Dakle, što je mehanizam nezavisniji od varijabilnosti svojih detalja prilikom proizvođenja određenog fenomena, to je robusniji.

Kao takva, analiza robusnosti zapravo je testiranje pretpostavki o delovima, organizaciji i aktivnostima mehanizma. Ovo testiranje je, očekivano, suočavanje implikacija modela mehanizma sa opservacijama, pritom

> [a]ko takve suštinske pretpostavke identifikuju uzročnu strukturu fenomena, ova istraživanja dozvoljavaju tvrdnje o uslovima u svetu modela pod kojima se uzročni mehanizam drži. Na ovaj način analiza robusnosti omogućava formulisanje preciznijih uzročnih hipoteza, ili identifikaciju zajedničkog uzročnog mehanizma u porodici modela. […] Identifikovanjem specifičnih uslova pod kojima se dati uzročni mehanizam održava u svetu modela, analiza robusnosti pomaže da se razgraniči domen primene u kome uzročna hipoteza treba dalje da se sprovodi u smislu empirijskih studija. (Houkes et al., 2024, pp. 202-203)

Analiza robusnosti nam pomaže da procenimo pouzdanost mehanističkog rasuđivanja prilikom ekstrapolacije. Ova analiza podrazumeva određivanje opsega uslova u kojima su određeni mehanizmi invarijantni, to jest stabilno rezultiraju fenomenom (ishodom). Epistemička funkcija analize robusnosti je

> […] identifikacija rezultata koji su nezavisni od određenih pretpostavki modeliranja ili metoda detekcije i eksperimentalnih postavki. […] Jedan od načina da se to uradi je da se sistematski menjaju specifikacije modela i traže rezultati koji i dalje postoje u odnosu na takve modifikacije. Upravo ovi robusni rezultati su najverovatnije primenljivi na cilj modela u stvarnom svetu, pošto nisu „zaraženi" nerealnim pretpostavkama u istom stepenu kao fragilniji rezultati. (Wilde & Parkkinen, 2019, p. 3259)

Drugim rečima, mehanistička objašnjenja uzročno-posledičnih veza, bez obzira koliko kontrolisanim eksperimentom da se do njih došlo, mogu biti idealizovana, nepotpuna ili netačna, te se mehanizam kojim uzrok proizvodi posledicu može objasniti i na alternativne načine; analiza robusnosti treba da u dobroj meri eliminiše ova alternativna objašnjenja.

Ponovimo: osnovna ideja ekstrapolacije pozivanjem na svedočanstvo o mehanizmima je da poznavanje sličnosti mehanizma studijske i ciljne populacije, kao i njihovih odnosa sa drugim mehanizmima i ponašanja u određenim kontekstima može biti osnova za ekstrapolaciju. Ovo znači da je, na primer, ekstrapolacija zaključaka o uzročnosti sa životinja na ljude moguća ukoliko su mehanizmi koji su u osnovi uzročno-posledične veze dovoljno slični između životinjske i ljudske populacije. Dovoljna sličnost mehanizama podrazumeva da „ne postoje razlike u mehanizmima koje bi rezultirale razlikom u ishodu od interesa koji mehanizmi proizvode" (Wilde & Parkkinen, 2019, p. 3256). Kao primer, Majkl Vajld (Michael Wilde) i Veli-Peka Parkinen (Veli-Pekka Parkkinen) navode da je uzročno-posledična veza između benzopirena i karcinoma kod ljudi u okviru Međunarodne agencije za istraživanje raka zapravo ekstrapolirana sa životinjske populacije pozivanjem na svedočanstvo o mehanizmima. Naime, postoji kvalitetno svedočanstvo o sličnosti mehanizma (mehanizma kancerogenosti ovog agensa) životinjske i ljudske populacije u ovom slučaju, ali i svedočanstvo da je upravo taj mehanizam robustan među mnogim vrstama (Wilde & Parkkinen, 2019, p. 3257). Isto rasuđivanje može se primeniti i na ekstrapolaciju sa studijske populacije na ciljnu populaciju ili individualnog pacijenta. Za ekstrapolaciju je, dakle, poželjno da su pretpostavljeni uzrok

i posledica (ishod od interesa) dovoljno slični među populacijama, kao i sličnost samog mehanizma koji takoreći povezuje uzrok i posledicu – uzročno-posledičnog lanca od X do Y. No, u gotovo nužnom odsustvu *kompletnog* znanja o sličnosti, verovatnoću uspešne ekstrapolacije povećava i znanje o robusnosti mehanizma – njegovoj održivosti uprkos varijabilnosti njegovih delova i njegovoj osetljivosti na kontekstualne faktore[101]. Nama će sličnost karakteristika ispitanika i okruženja u studijskim uslovima sa karakteristikama i okruženjem pacijenta u realnom svetu svakako pomoći prilikom ekstrapolacije, ali upravo znanje o stabilnosti, robusnosti mehanizma će nam pomoći da sa još većom sigurnošću predvidimo da će se uzročna veza održati i u varijabilnim uslovima.

Kada za mehanizam kažemo da je robustan? Onda kada imamo svedočanstvo o njegovom delovanju među dovoljno različitim populacijama koje se međusobno razlikuju po svojoj fiziologiji isto koliko i populacija o kojoj želimo da zaključimo da će mehanizam u njoj delovati. Ilustrovano na ekstremnom slučaju, mehanizam kojim gubitak krvi dovodi do smrtnog ishoda toliko je robustan među vrstama koje imaju cirkulatorni sistem da otkriće nove životinjske vrste ne zahteva da poznajemo sve detalje cirkulatornog sistema kod nje da bismo zaključili da će gubitak krvi rezultirati smrtnim ishodom. Ideja je da imamo svedočanstvo da mehanizam kojim je X stvorilo razliku u Y, to jest rezultiralo Y u eksperimentalnim uslovima *nije osoben, jedinstven samo za populaciju ispitanika u eksperimentu*. Analiza robusnosti treba da pokaže da je malo verovatno da identični ishodi u dovoljno različitim populacijama ispitanika budu objašnjeni kao posledica varijabilnih, a ne identičnih karakteristika mehanizama u tim populacijama. Razmatrajući varijabilnost životinjskih vrsta i opravdanost ekstrapolacije sa životinja na ljude, Vajld i Parkinen ističu: „Što je stabilniji rezultat kod različitih [vrsta] eksperimentalnih životinja, manja je verovatnoća da je to posledica mehanizma koji je evoluciona novina određene [vrste] eksperimentalne životinje." (Wilde & Parkkinen, 2019, p. 3260). Drugim rečima, opažanje razlike između uzroka i posledice u relativno različitim populacijama ukazuje da u osnovi tih razlika ne leže varijabilne karakteristike mehanizma specifične samo za određenu populaciju već zajedničke karakteristike karakteristične za sve populacije.

To što su određene opservacije objašnjene određenim modelom ne potvrđuje automatski realnost modela; to što imamo plauzibilan mehanizam koji je u osnovi opažene probabilističke zavisnosti uzroka i posledice ne znači da je mehanizam realan – on može biti visoko idealizovan ili, pak, previše pojednostavljen. U širem smislu, sam mehanizam kojim mi objašnjavamo određene fenomene može imati alternativna objašnjenja, te se može tvrditi da u osnovu razlike koju X stvara u Y leži nešto drugačiji ili potpuno drugi mehanizam. Tek proučavanjem kako ove razlike variraju u odnosu na varijacije mehanizma mi utvrđujemo, otkrivamo delove, organizaciju i aktivnosti mehanizma, stičemo detaljnije znanje o mehanizmu te eliminišemo alternativna objašnjenja samog mehanizma. Ovo je smisao u kom je svedočanstvo o mehanizmima neophodno za eliminaciju alternativnih objašnjenja korelacija (kao svedočanstva o razlici), ali i smisao u kom je svedočanstvo o

[101] Često citiran slučaj koji pokazuje relevantnost kontekstualnih faktora za ekstrapolaciju je neuspeh primene Tamil Nadu integrisanog programa ishrane (eng. *Tamil Nadu Integrated Nutrition Program*) (čija je efikasnost već uspešno ustanovljena u Indiji) u Bangladešu. Naime, ovaj program za cilj ima edukaciju majki o ishrani dece kako bi se smanjio stepen neuhranjenosti. On je imao ogroman uspeh u Indiji u kojoj majke donose odluke o ishrani dece, no njegov neuspeh u Bangladešu objašnjava se činjenicom da u ovoj zemlji očeva majka, odnosno baba deteta, donosi odluke o ishrani deteta (Marchionni & Reijula, 2018, p. 57), što je izuzetno važan kontekstualni faktor.

razlici neophodno za eliminaciju alternativnih objašnjenja mehanizma – preciziranje njegove strukture i detaljnije znanje o njemu. Analiza robusnosti tako služi otkrivanju uzročno-posledičnih mehanizama, razumevanju dublje uzročne strukture, kao i eliminaciji alternativnih objašnjenja mehanizama (Houkes et al., 2024). Stoga, sama „[r]obusnost je kriterijum realnosti entiteta, ali je takođe igrala i može igrati važnu ulogu u analizi svojstava" (Wimsatt, 2007, p. 62), u ovom slučaju realnosti mehanizma i analizi njegovih svojstava. Analiza robusnosti ima i značajnu heurističku ulogu – nestabilnost i neregularnost mehanizma biva potencijalno objašnjena prisustvom drugog uzročno relevantnog mehanizma, što daljim istraživanjem može biti otkriveno. Sam neuspeh ekstrapolacije sa studijske na ciljnu populaciju može imati korisne naučne implikacije ukoliko tragamo za razlozima zbog kojih ekstrapolacija nije uspela.

Ukoliko je identičan fenomen (ishod od interesa) kvalitativno i kvantitativno reprodukovan u varijabilnim eksperimentalnim uslovima i varijabilnim postavkama modela mehanizma, onda je taj mehanizam robustan, te dobra osnova za ekstrapolaciju. Treba imati u vidu da mehanizmi na osnovu kojih se ekstrapolacija vrši takoreći predstavljaju sažetak brojnih istraživanja. Konkretno, NF-kB regulatorni mehanizam (eng. *NF-kB regulatory mechanism*) na koji ukazuje Tudor Baetu (Tudor M. Baetu) (videti: Baetu, 2015, p. 954) rezultat je preko 250 istraživanja, dok iza svakog od njegovih entiteta takođe stoje višestruka istraživanja sa različitim eksperimentalnim postavkama. I pored toga, mehanizam je i dalje otvoren za usavršavanje, to jest *približavanje realnosti* u skladu sa novim eksperimentalnim rezultatima. No, i kao potencijalno idealizovan i nesavršen, ovaj mehanizam ispostavio se kao pogodan za ekstrapolaciju (videti: Baetu, 2015, pp. 958-959).

Ciljna populacija koja je meta ekstrapolacije trebalo bi da ima u što većoj meri identičnu uzročnu strukturu kao i populacija sa koje se ekstrapolacija vrši. Takođe, prilikom ekstrapolacije treba uključiti i znanje o drugim uzročnim strukturama koje mogu uticati na uzročnu strukturu koja se ekstrapolira. Visoka interna validnost samo je početna tačka na putu do predviđanja eksterne validnosti – za efektivnost je potrebno razmotriti sve relevantne uzročne scenarije. Nažalost, ne postoji zvanična teorija koja će na formalan način odrediti prostor faktora koji su uzročno relevantni za eksternu validnost (Cartwright et al., 2009; Cartwright, 2012). Samo stručni eksperti koji se oslanjaju na relevantno pozadinsko naučno znanje mogu odrediti šta jeste, a šta nije relevantno za ekstrapolaciju (o čemu će biti više reči u narednom poglavlju). Moglo bi se prigovoriti da ovo rasuđivanje i pozivanje na ekspertizu sa sobom nosi i subjektivnu dimenziju, te postaviti pitanje da li je prilikom ekstrapolacije moguće postići naučni konsenzus. Ovom pitanju objektivnosti vraćamo se u osmom poglavlju. Sada ćemo analizu usmeriti na samo testiranje hipoteze o meti ekstrapolacije, preispitujući ulogu koju svedočanstvo o mehanizmima može imati prilikom tog testiranja.

4.3.1.1.3. Testiranje hipoteze o meti ekstrapolacije (ciljnom sistemu)

Kako Rajs ističe, treba formulisati uzročno-posledičnu hipotezu o ciljnom sistemu (u kontekstu naše analize reč je o ciljnoj populaciji ili pojedincu koji je meta ekstrapolacije), te je testirati svedočanstvom (dakle, jednako kao i hipotezu o studijskoj populaciji). Zaključci o uzročno-posledičnoj vezi u relevantnoj studijskoj populaciji imaju, kako heurističku ulogu prilikom samog definisanja hipoteze o ciljnom sistemu tako i *evidencionu ulogu* – kao podrška toj istoj hipotezi. To konkretno znači da – pod pretpostavkom istinitosti uzročno-posledične hipoteze (X uzrokuje Y) o

ciljnoj populaciji ili pojedincu – očekivano je imati svedočanstvo o uzročno-posledičnoj hipotezi (X uzrokuje Y) u relevantnoj studijskoj grupi. Uzmimo da je ciljni sistem ljudska populacija a studijski sistem životinjska – kako Raj ističe: „Studije na životinjama su direktna podrška jer ako je supstanca kancerogena za ljude, biće kancerogena i za neke životinjske vrste.“[102] (Reiss, 2019, p. 3117). Primetimo sledeće – mi testiramo hipotezu o ciljnom sistemu (ciljnoj populaciji ili pojedincu) za koji ovog puta nemamo direktno svedočanstvo o razlici – hipoteza koju zapravo testiramo je hipoteza *da će X napraviti razliku u Y u ciljnom sistemu*. O ciljnom sistemu nemamo svedočanstvo o razlici dobijeno kliničkim studijama – primera radi, onda kada ekstrapoliramo sa odraslih na decu mi nemamo svedočanstvo o razlici kod dece (iz etičkih razloga, na primer), jer, da ga imamo nama ekstrapolacija ne bi ni bila potrebna. Ono što od svedočanstva imamo, a što je relevantno za testiranje hipoteze o ciljnom sistemu, jeste svedočanstvo o uzročnosti u populaciji sa koje ekstrapoliramo (studijskoj populaciji) i svedočanstvo o mehanizmu u ciljnom sistemu – na primer, već postojeće znanje nam govori o nekim mehanizmima (entitetima, organizaciji i aktivnostima) u konkretnoj ciljnoj populaciji ili kod pojedinca (na primer, imamo određeni stepen znanja o mehanizmima kod dece). Ilustrovaćemo ovo na primeru ekstrapolacije sa odraslih na decu. Sistematskim pregledom 388 studija u oblasti pedijatrije grupa istraživača zaključuje da podaci koje pružaju fundamentalne nauke imaju ključnu ulogu u ekstrapolaciji, te da stepen uspešnosti dominantno zavisi upravo od ovog znanja:

> Svedočanstvo koje podržava sličnost bolesti i sličnost terapijskog odgovora su osnovna pitanja na koja se mora odgovoriti da bi se koristio pristup ekstrapolacije efikasnosti. U skladu sa našom prethodnom publikacijom, ove sličnosti su procenjene na osnovu podataka iz humanih i nekliničkih studija povezanih sa patogenezom bolesti, kriterijumima za definiciju bolesti, kliničkom klasifikacijom, merama progresije bolesti, patofiziološkim, histopatološkim i patobiološkim karakteristikama. (Sun et al., 2017, p. 201)

Takođe, autori ističu potrebu za neprekidnom reevaluacijom zaključaka o efektivnosti (to jest ekstrapolirane efikasnosti) kod dece u skladu sa novim relevantnim naučnim informacijama, a kao jedno od rešenja predlažu upravo glavno metodološko oružje NM – Bajesovu statistiku:

> Da bismo dodatno poboljšali primenu pedijatrijske ekstrapolacije efikasnosti, moramo da iskoristimo prethodne podatke, uključujući one iz svih prethodnih kliničkih ispitivanja odraslih i pedijatrijskih ispitivanja. Inovativni pristupi kao što su modeliranje/simulacija i Bajesova statistika, izgrađeni na ljudskim i nekliničkim podacima, mogu poboljšati razumevanje biologije bolesti i pomoći u minimiziranju nesigurnosti u pretpostavkama pedijatrijske ekstrapolacije. (Sun et al., 2017, p. 203)

Ponovo ćemo naglasiti da je svaki zaključak o uzročnosti koji je donesen ekstrapolacijom pozivanjem na svedočanstvo o mehanizmima podložan daljoj reviziji. To konkretno znači da se verovatnoća istinitosti uzročno-posledične hipoteze može menjati u svetlu novog svedočanstva. Jedan takav primer je procena kancerogenosti di-(2-etilheksil)-ftalata za ljude. Međunarodna agencija za istraživanje raka je 2000. godine smanjila stepen poverenja u hipotezu o kancerogenosti ovog agensa za ljude imajući u vidu *relevantnu različitost u mehanizmu* kod životinja i ljudi. No, 2011. godine,

[102] Rajs ovu pretpostavku pravda takozvanim principom premošćivanja (eng. *bridge principle*) na koji se oslanja Međunarodna agencija za istraživanje raka: „Svi poznati humani karcinogeni koji su adekvatno proučavani u pogledu kancerogenosti kod eksperimentalnih životinja dali su pozitivne rezultate kod jedne ili više životinjskih vrsta.“ (IARC, 2006, p. 12 citirano u Reiss, 2019, p. 3117).

imajući u vidu novo svedočanstvo o *sličnosti relevantnih uzročnih puteva (identičnosti mehanizama)* povećan je stepen poverenja u istinitost ove hipoteze (Williamson, 2019, p. 54). Bajesova teorema, na koju se i zastupnici NM u okviru svoje metodologije oslanjaju, jeste formalan i standardizovan način na koji se stepen poverenja u hipotezu može menjati u skladu sa novim relevantnim svedočanstvom, uključujući i svedočanstvo o robusnosti mehanizma u populaciji sa koje se ekstrapolacija vrši, kao i njegovoj sličnosti sa mehanizmom u ciljnoj populaciji (to jest meti ekstrapolacije ili ciljnom sistemu).

Kako teza o značaju mehanizama za ekstrapolaciju, to jest za testiranje hipoteze o ciljnom sistemu, ne bi ostala samo na teorijskoj ravni, mi ćemo u odeljku koji sledi nastojati da je dodatno empirijski potkrepimo. To činimo pozivajući se na konkretne slučajeve iz istorije medicine. Cilj primera koje ćemo navesti jeste da ukažemo da je pozivanjem na svedočanstvo o mehanizmima prilikom ekstrapolacije moguće izbeći značajne neželjene efekte medicinskih tretmana. Stoga se prvi primer odnosi na slučaj kada je oslanjanjem na svedočanstvo o mehanizmima prilikom ekstrapolacije sprečena tragedija (predviđanjem značajnih neželjenih efekata), dok se drugi odnosi na slučaj kada je ignorisanje ovog tipa svedočanstva dovelo do fatalnih posledica. Istovremeno ćemo naglasiti razliku između MZD i NM kada je reč o testiranju hipoteza o neželjenim efektima medicinskih tretmana.

4.4. Poređenje eksterne validnosti zaključaka o uzročnosti u medicini zasnovanoj na dokazima i naučnoj medicini: slučaj ekstrapolacije neželjenih efekata medicinskih tretmana

U literaturi mogu biti identifikovana dva osnovna problema sa neželjenim efektima medicinskih tretmana: prvi se odnosi na utvrđivanje neželjenih efekata u studijskoj populaciji a drugi u ciljnoj populaciji (Pérez-González, 2024, p. 100). Dodatni problem koji sa sobom nosi odnos interne i eksterne validnosti je što identifikacija neželjenih efekata koji se javljaju u okviru ciljne populacije može izostati u eksperimentalnim uslovima. Psihijatar Dejvid Hili (David Healy) i Di Mandžin (Dee Mangin) ističu da su RKS *zlatni standard za propuštanje neželjenih efekata*. Fokusiranost istraživača na željene ishode stavlja u drugi plan neželjene efekte, bez obzira na to koliko česti oni mogu biti (Healy & Mangin, 2019, p. 1). Izuzetno retki neželjeni efekti su po pravilu neprimećeni u RKS. Kliničke studije eksperimentalnih tretmana prolaze četiri faze. Ponovimo ono što smo već naveli u drugom poglavlju: u prvoj fazi se preliminarno utvrđuje bezbednost primene i doza, i ona uključuje obično od 20 do 80 zdravih ispitanika dobrovoljaca i/ili pacijenata, te se varira dozama i beleže odgovori i neželjene reakcije; u drugoj fazi broj ispitanika se povećava na između 40 i 100, a oni su često pacijenti koji su reprezentativni za ciljnu grupu (barem po tome što imaju medicinsko stanje koje se cilja tretmanom). U ovoj fazi mogu se koristiti različiti dizajni studija – manje, kraće RKS ili serije slučajeva; treća faza podrazumeva veće i duže RKS koje uključuju obično preko 200 ispitanika, i podrazumeva procenu efikasnosti i bezbednosti (Akobeng, 2008, p. 277). Pitanje je u kojoj se meri problem eksterne validnosti, a posebno mogućnosti primene i/ili ekološke validnosti (kao njenih podklasa), može rešiti ovakvim pristupom. Činjenica je da postoje interakcije, kako između bolesti tako i između tretmana, te mnogi neželjeni efekti ne mogu biti identifikovani ako pacijenti koji koriste više lekova i imaju komorbiditet nisu uključeni u studiju (Fortin et al., 2006, p. 107). Tako, takozvana *maksimizacija interne na štetu eksterne validnosti* (Kennedy-Martin et al., 2015, p. 2) može imati i opasne posledice, posebno u slučajevima kada studije ne uključuju pacijente sa rizicima. I pored toga što je medicinski tretman efikasan s obzirom na specifičan ishod od interesa, koristi te efikasnosti

moraju biti odmereni naspram aktuelnih ili potencijalnih neželjenih efekata, no oni se mogu ne pojaviti usled nedovoljne varijabilnosti ispitanika – uvek postoji mogućnost da studija ne obuhvata onu populaciju ispitanika kod kojih se neželjeni efekat ispoljava (Pérez-González, 2024, p. 100). Upravo iz tog razloga se u okviru četvrte (postmarketinške) faze insistira na farmakovigilanci – prijavljivanju svakog neželjenog događaja nakon primene tretmana kako bi se analizirala potencijalna uzročna povezanost (to jest da li je neželjeni događaj ujedno i neželjeni efekat).

Većina kliničkih studija je dizajnirana prvenstveno s ciljem da ispita uzročno-posledičnu vezu: medicinski tretman – ishod od interesa. Takva postavka dizajna, kao i fokusiranost istraživača i analitičara podataka na pitanje efikasnosti sami po sebi „propuštaju" identifikovanje mnogih neželjenih efekata. Drugim rečima, ako ispitujemo uzročno-posledičnu vezu: medicinski tretman – neželjeni efekat, onda bi studija trebalo da je dizajnirana tako da ispita ovu vezu, a u određenim slučajevima – onda kada je predmet procene izuzetno redak neželjeni efekat – potrebna je i drugačija, prilično složena statistička analiza. Pa, ipak, osim za ciljano ispitivanje onih neželjenih efekata na koje se uporno ukazuje (najčešće medijski) ili onih koji se gotovo evidentno pokazuju u studijama (na osnovu svoje izrazite učestalosti), za mnoge neželjene efekte nemamo detaljna istraživanja. Vejkfildova serija slučajeva kao inicijator medijske i akademske pompe koja je usledila jeste rezultirala višestrukim opovrgavanjem hipoteze da MMR vakcina uzrokuje autizam, no u mnogim drugim slučajevima lekar je taj koji i pored ograničenog korpusa svedočanstva treba da rasuđuje, proceni i predvidi (dakle, da izvrši ekstrapolaciju na osnovu onog svedočanstva koje mu je dostupno) kakve bi neželjene efekte određeni tretman mogao imati na njegovog pacijenta. Neretko lekar o neželjenim efektima stiče informacije iz studija slučajeva ili sopstvenog kliničkog iskustva, što su – ukoliko se posmatraju samostalno i izolovano od šireg naučnog konteksta – dvosmisleni i često nepouzdani izvori svedočanstva. Neželjeni efekti koji nastaju kao posledica interakcije specifičnog tretmana i pacijentovih predispozicija i/ili već postojećih drugih bolesti i tretmana su važan deo kliničke prakse i lekari, premda o njima uče iz iskustva i podataka dobijenih kliničkim studijama, u nekim slučajevima i samim rasuđivanjem (dakle, pre opažanja neželjenog efekta u iskustvu) mogu zaključivati. Pitanje na koje ćemo uskoro dati odgovor je kakav tip svedočanstva ovo rasuđivanje čini pouzdanijim.

Osim što na osnovu svedočenja lekara ima indicija da postoji politička, interesna pozadina farmaceutskih kompanija kada je reč o obradi podataka o neželjenim događajima, kao i praktični problemi vezani za procedure prijavljivanja i publikovanja slučaja neželjenih događaja, nije retkost ni da se svaki anegdotski neželjeni događaj interpretira kao neželjeni efekat – ovo je u javnosti često slučaj onda kada su neželjeni događaji medijski propraćeni, a kod pacijenta veoma često kada se neželjeni efekat javi nedugo nakon primene medicinskog tretmana (dobro poznata greška u zaključivanju *post hoc ergo propter hoc*). Sa druge strane, postoji i sasvim suprotan ekstremni stav – s obzirom da, kako bi sebe zaštitile od eventualnih tužbi, farmaceutske kompanije često na listu neželjenih efekata stavljaju svaki učestaliji neželjeni događaj, nije retkost da se i oni evidentni i dokazani neželjeni efekti previđaju kao anegdote (Healy & Mangin, 2019, p. 3). Potrebna je standardizovana metodologija kojom će se na formalan način anegdote i neželjeni događaji razgraničiti od stvarnih neželjenih efekata. Iako u farmakovigilanci postoje različiti pristupi ovom problemu, sistematski pregled mnoštva varijabilnih pristupa ukazuje da se oni mogu klasifikovati u tri grupe: utvrđivanje neželjenih efekata na osnovu mišljenja kliničara, probabilistički pristup i algoritamske metode (videti: Khan et al., 2016). Isti sistematski pregled ukazuje na značajne nedostatke svakog od navedenih pristupa, dok je za sve pristupe univerzalno ograničenje

nemogućnost sigurnog razgraničenja između korelacija i uzročnosti (dakle, isti problem kao i za samo dokazivanje efikasnosti tretmana). Kakav je značaj svedočanstva o mehanizmima za ovo razgraničavanje?

Značaj svedočanstva o mehanizmima za zaključivanje o neželjenim efektima u MZD je formalno nisko vrednovan. U radu koji je objavljen 2023. godine eksplicitno se umanjuje značaj svedočanstva o mehanizmima prilikom procene neželjenih efekata. Naime, pogledom na tabelu koju autori ovog rada prikazuju (videti: Hammad et al., 2023, p. 7) uviđamo da odsustvo svedočanstva o mehanizmima ne utiče na donošenje zaključka o uzročnosti, da je, onda kada imamo ovo svedočanstvo, njegov značaj vrednovan kao umeren, kao i to da onda kada svedočanstvo o mehanizmima takoreći protivreči tvrdnji o uzročnosti – to ima *izrazito mali značaj*.

Lekari poput Hilija preporučuju da treba prijaviti svaki neželjeni događaj kao studiju slučaja (na čemu sam Hili u svom radu evidentno istrajava). Ipak, pre svega sam lekar koji prijavljuje neželjene događaje mora imati okvirni kriterijum razgraničenja između anegdota i neželjenih događaja kao potencijalnih neželjenih efekata s obzirom da se mnogi neželjeni događaji dešavaju nakon upotrebe određenog tretmana. U najširem epistemološkom smislu neželjeni događaj je svaki događaj koji vrednujemo negativno a koji se javio nakon (ili uporedo sa) instancijacije medicinskog tretmana, bilo da je reč o saobraćajnoj nesreći, bankrotu pacijenta ili alergijskoj reakciji. Uzročno-posledični putevi su nekada izuzetno složeni, a uzročni lanci izuzetno dugi, te sami uzročno-posledični odnosi mogu biti izrazito iznenađujući – na primer patološko, opsesivno kockanje pacijenta nakon upotrebe lekova koji deluju kao agonisti dopamina (videti: Dodd et al., 2005). Koji broj studija slučaja je dovoljan da razgraniči prave anegdote od retkih efekata za koje postoji velika verovatnoća da jesu posledica tretmana i za koje vredi sprovesti RKS? Da li svedočanstvo o mehanizmima može da pruži značajne uvide za ovo razgraničenje? Hili i Mandžin ističu: „Časopisi kao što je Britanski medicinski časopis treba da objavljuju izveštaje o slučajevima neželjenih događaja koji ispunjavaju kriterijume za uzročnost.“ (Healy & Mangin, 2019, p. 3). Pa, ipak, šta se podrazumeva kao kriterijum za uzročnost epistemološko je pitanje. Dok je u MZD formalno važnija frekvencija učestalosti neželjenog događaja, u okviru NM pored ove učestalosti značajna je i procena biološke plauzibilnosti da je neželjeni događaj ujedno i efekat – procena koja se vrši imajući u vidu celokupno relevantno naučno svedočanstvo. Iako su uzročne putanje kojima određeni tretman može rezultirati određenim neželjenim efektom izuzetno složene, istraživač (pa i lekar u praksi) ima zadatak da uloži svoje maksimalne saznajne kapacitete kako bi razlikovao anegdotske neželjene događaje od onih koji bi zaista mogli biti i efekti. Neželjenih događaja je zaista mnogo, no nemaju svi istu verovatnoću da potencijalno budu i efekti. Za ovo razlikovanje je pored podataka o opaženoj učestalosti veoma važna i interpretacija tih podataka u širem naučnom okviru.

Osim kod osnovnih problema koji se odnose na moguća alternativna objašnjenja učestalosti neželjenih događaja u kliničkim studijama, koja takođe mogu biti s određenim stepenom verovatnoće eliminisana pozivanjem na svedočanstvo o mehanizmima, ovo svedočanstvo može pomoći za predikciju onih neželjenih efekata koji se usled vremenske ograničenosti RKS ne ispoljavaju u potpunosti (ili se uopšte ne ispoljavaju tokom studije). Ne samo da svedočanstvo o mehanizmima može da eliminiše uzročno objašnjenje onih neželjenih događaja koji su se u studijskoj populaciji pojavili radi slučajnosti ili činilaca zabune, već se ističe i sledeće:

> Obraćanje pažnje na mehanizam delovanja je ključno za razmatranje različitih faza procesa i izbegavanje previđanja važnih efekata. Štaviše, svedočanstvo o mehanizmu delovanja može pružiti tragove za identifikaciju potencijalnih neželjenih efekata koji se, zbog praktičnih ograničenja studije, nisu dogodili. Čak i ako se neželjeni efekat nije (u potpunosti) desio, prisustvo nekih pratećih faktora može ga učiniti očekivanim. Takođe može biti slučaj da se primećuju prve faze uzročnog procesa koji će verovatno izazvati neželjeni efekat. (Pérez-González, 2024, p. 100)

Svedočanstvo o mehanizmima, dakle, važno je za razgraničavanje između neželjenih događaja koji su ujedno i efekti i onih koji to nisu, ali i za identifikaciju previđenih događaja koji su ujedno i efekti.

Medicinski tretman koji je bezbedan za studijsku populaciju ne garantuje automatski bezbednost u ciljnoj populaciji. Kada je reč o ekstrapolaciji, bilo da je reč o ekstrapolaciji na populacije ili pojedinca, „[m]ehanizam delovanja može da uvede uzročne faktore koji, u sprezi sa faktorima koji su već prisutni u ciljnoj populaciji, rezultiraju proizvodnjom neželjenih efekata“ (Pérez-González, 2024, p. 100). Što više znamo o mehanizmu samog tretmana i mehanizmima ciljne populacije ili pojedinca, to je predviđanje neželjenih efekata pouzdanije – onda kada znamo da je mehanizam tretmana nekompatibilan sa mehanizmom drugog tretmana ili udružene bolesti koju pacijent ima, neželjeni efekti se mogu pouzdanije predvideti. Sa druge strane, ukoliko znamo da su mehanizmi populacije sa koje ekstrapoliramo (a kod koje je neželjeni efekat ispoljen) i mehanizmi populacije na koju ekstrapoliramo – ili pojedinca – dovoljno slični, rasuđujemo da će se neželjeni efekat pojaviti i u ciljnoj populaciji ili pojedinačnom slučaju.

Mehanizmi ovde imaju dvojaku ulogu – kako ulogu u proceni bezbednosti leka za populacije tako i ulogu u proceni bezbednosti za pojedinca koji se nalazi pred lekarom. U prvom slučaju se, naravno, ekstrapolacija tiče odobrenja lekova za određene ciljne grupe i javno zdravlje dok se u drugom slučaju ekstrapolacija tiče predviđanja lekara o tome kakve bi neželjene efekte lek mogao izazvati kod pojedinca. Kao što smo nagovestili, kako teza o značaju mehanizama za ekstrapolaciju neželjenih efekata ne bi ostala na teorijskoj ravni, ilustrovaćemo ovaj značaj na konkretnim primerima.

Krenućemo od prvog slučaja i vratićemo se na medicinsku tragediju koju smo pomenuli u prvom poglavlju – reč je o neželjenim efektima talidomida. Ishodi po ljudsko zdravlje koje čovečanstvo vrednuje negativno a koji su uzrokovani ovim lekom (ozbiljne urođene anomalije) izbegnuti su u Sjedinjenim Američkim Državama gde talidomid zapravo nije bio odobren. Za to je zaslužna (i nagrađena) Frances Katlin Oldam Kelsi[103] (Frances Kathleen Oldham Kelsey) koja je odlagala odobrenje usled zabrinutosti zbog bezbednosti leka. Iako se na onim pacijentima na kojima se pokazao kao efikasan ovaj lek ujedno pokazao i kao relativno bezbedan, nešto je ovu farmaceutkinju i lekarku sprečilo da odobri upotrebu talidomida iako je on u Sjedinjenim Američkim Državama već bio u ogromnim količinama proizveden i takoreći spreman za prodaju. Konkretno, Kelsi je imala u vidu i specifično svedočanstvo koje izlazi van okvira onih razlika koje je lek napravio u neželjenim ishodima a koje su do tada mogle biti uočene. Naime:

[103] Za detaljniju biografiju videti: U.S. National Library of Medicine, 2003.

> […] od 1955. bilo je poznato da svaka supstanca sa molekulskom masom manjom od 1.000 može proći kroz placentu i ući u krv fetusa. Molekulska masa talidomida je 258. […] demonstrirano je 1948. da boja poznata kao tripansko plavo[104] može da izazove urođene defekte kod embriona pacova, dok majke pacova nisu pokazivale nikakve simptome. (Brynner & Stephens, 2001, pp. 12-13 citirano u Gilles, 2017, p. 61)

Pored upravo navedenog, postoje i svedočenja da je Kelsi sa svojim suprugom prilikom ispitivanja efekata kinina na trudne zečeve otkrila da je kinin toksičan za fetus ali ne i majku. Kelsi je, dakle, imajući u vidu konkretan farmakokinetički mehanizam, kao i specifična svojstva talidomida (molekulsku masu) kao entiteta tog mehanizma, te sličnost ljudskih i životinjskih mehanizama zaključila da bi neželjeni ishod koji je opažen kod životinjske vrste mogao biti opažen i kod ljudske. Reč je, dakle, o ekstrapolaciji sa populacije na populaciju (sa životinjske na ljudsku) pozivanjem na sličnost mehanizama karakterističnih za te populacije. Da je Kelsi o bezbednosti rasuđivala samo na osnovu razlika uočenih u ljudskoj populaciji, lek bi bio odobren i u Sjedinjenim Američkim Državama.

Pored slučaja sa talidomidom, na mračnoj strani istorije medicine i farmakologije stoji i slučaj „vajoks". Godine 1999. globalna farmaceutska kompanija Merk (eng. *Merck & Co.*) odobrava lek vajoks za lečenje bola usled osteoartritisa, nakon finalne studije koja je ispitivala efekte ovog leka koja je obuhvatala 8.000 ispitanika (Krumholz et al., 2007, p. 120). Lek je povučen pet godina kasnije nakon što je, prema procenama, izazvao između 88.000 i 140.000 srčanih napada od kojih je nešto manje od polovine (44%) sa smrtnim ishodom (Graham et al., 2005 u DeCanio, 2024, p. 177). Grupa autora ukazuje na dva istraživanja vajoksa koja dobro ilustruju rizike koje sa sobom nosi homogenost među ispitanicima RKS, te primećuje da je procenu štetnosti rofekoksiba (aktivne supstance vajoksa) na rad srca omelo to što su iz studija bili isključeni pacijenti sa rizikom od srčanih bolesti: „Da su regulatorna ispitivanja uključivala širi spektar pacijenata, nepobitni sigurnosni signali bi mogli biti otkriveni ranije." (Chalkidou et al., 2012, p. 438). Ovakvo rasuđivanje karakteristično je za ustaljenu praksu istraživanja u MZD – treba povećati reprezentativnost širim kriterijumima uključenja. No, da li je samo uključivanje šireg spektra ispitanika jedino rešenje problema procene neželjenih efekata i da li o njima možemo znati samo na osnovu učestalosti njihovog pojavljivanja u studijama? Koliko god varijabilna populacija ispitanika bila, ta varijabilnost je uvek konačna naspram potencijalno beskonačne varijabilnosti pacijenata u realnom svetu. Kada je reč o vajoksu, postoje svedočenja da je pre 1999. godine postojala zabrinutost „da bi lek mogao negativno uticati na kardiovaskularni sistem menjajući odnos prostaciklina i tromboksana, koji deluju suprotno, balansirajući protok krvi i zgrušavanje" (Krumholz et al., 2007, p. 120). Ova zabrinutost je, naravno, posledica mehanističkog rasuđivanja. U internoj prepisci između zaposlenih u Merku (koja je nakon skandala objavljena) u vezi sa rizicima vajoksa za kardiovaskularni sistem navodi se: „Šteta je, ali to je mala učestalost i zasnovana je na mehanizmu kao što smo i brinuli da jeste." (Krumholz et al., 2007, p. 121). Slučajevi neuspešne ekstrapolacije bezbednosti leka oslanjanjem isključivo na podatke dobijene kliničkim studijama su realni, i nisu toliko retki. Efikasnost benoksaprofena demonstrirana je kliničkim studijama na ispitanicima uzrasta od 18 do 65 godina; ipak, primena ovog leka u kliničkoj praksi na starijim pacijentima rezultirala je fatalnim posledicama (Howick et al., 2013b, p. 277). Da li je znanje

[104] Tripansko plavo je organsko jedinjenje molekulske mase 960,805 Da. Reč je o azo-boji.

o farmakokinetičkim mehanizmima[105] i fiziološkim promenama koje prate starenje moglo da u ovom slučaju pruži značajne uvide za ekstrapolaciju?

Primetimo i sledeće: što su mehanizmi više neplauzibilni, nepoznati i empirijski neproverljivi, to je ekstrapolacija zasnovana na mehanizmima više onemogućena. Što više znanja o detaljima mehanizma imamo to je ekstrapolacija neželjenih efekata pouzdanija. Dosta medicinskih tretmana ima kontraindikacije i o njima se, naravno, ne mora uvek zaključivati na osnovu kliničkih studija i postmarketinških istraživanja – do njih se može doći mehanističkim rasuđivanjem. Zamislimo klinički scenario u kom pacijent boluje od gojaznosti, pritom bihejvioralna terapija i terapija orlistatom i liraglutidom nisu dale željeni efekat, i pritom ima dispozicije ka psihotičnim stanjima s obzirom na porodičnu anamnezu. Pored dva navedena leka, još samo jedan je odobren za kliničku upotrebu u lečenju gojaznosti. Reč je o kombinaciji bupropiona i naltreksona (Radna grupa za izradu vodiča dobre kliničke prakse za lečenje gojaznosti, 2022). Pored ostalih mehanizama delovanja, bupropion deluje i kao inhibitor ponovnog preuzimanja dopamina, što rezultira povećanjem nivoa dopamina u sinapsama (Nishino & Mignot, 2011, p. 522). Sa druge strane, jedno od vrlo plauzibilnih objašnjenja patofiziološkog mehanizma psihoze, inače staro više od pola veka, je da je ona izazvana disregulacijom dopaminergičke aktivnosti u mozgu (Tost et al., 2010, pp. 689-690). Konkretno, *povećanje nivoa dopamina značajno utiče na povećanje težine psihotičnih simptoma* (Bloomfield & Howes, 2020, p. 278). Lekar koji ima u vidu i mehanizme delovanja lekova i patofiziološke mehanizme bolesti uspešno će izbeći potencijalno izazivanje psihotične epizode kod pacijenta u hipotetičkoj kliničkoj situaciji koju smo naveli. Lekar koji ostaje striktno u okvirima u kojima se bupropion preporučuje za lečenje gojaznosti, bez razmatranja pacijentovih predispozicija i mehanizama bolesti i delovanja lekova potencijalno može naneti štetu pacijentu. Drugim rečima, u svakodnevnim kliničkim situacijama mehanističko rasuđivanje itekako ima važnu ulogu. Rasuđivanje koje se oslanja na ideju crne kutije, odnosno samo na podatke o statističkim zavisnostima i učestalostima fenomena bez razmatranja mehanizama u njihovoj osnovi, može da dovede do propusta u važnim epistemološkim uvidima, samim tim i propusta u praktičnim odlukama.

Prilikom ekstrapolacije, NM se eksplicitno i nužno oslanja i na svedočanstvo van podataka dobijenih kliničkim studijama – verovatnoća ishoda izračunava se imajući u vidu i mehanističke specifičnosti ciljne populacije ili pojedinca. Primera radi, verovatnoću da će se neželjeni efekat pojaviti može povećati informacija o porodičnoj istoriji neželjenog efekta, informacija o neželjenom efektu koji se kod pacijenta već pojavio nakon tretmana iz iste grupe lekova (ovde se rasuđuje mehanistički na osnovu identičnosti mehanizma delovanja lekova iz iste grupe), ali i svedočanstvom koje ukazuje da pacijent već koristi tretman čiji mehanizam delovanja može doći u interakciju sa lekom za koji se verovatnoća neželjenog efekta procenjuje. U okviru NM, sve ovo svedočanstvo može na standardizovan način promeniti stepen verovatnoće pojavljivanja neželjenog efekta. U oba slučaja – i kada se zaključuje o potencijalnim neželjenim efektima u ciljnim populacijama i kada lekar zaključuje o potencijalnim neželjenim efektima kod pojedinačnog pacijenta – Bajesova teorema može biti okvir koji na formalan i standardizovan način može da uključi celokupni korpus relevantnog naučnog svedočanstva prilikom testiranja hipoteze. Predviđanje – X će uzrokovati Y u ciljnoj populaciji / X će uzrokovati Y u pojedinačnom slučaju – vrši se procenjujući verovatnoću uzročno-posledične veze

[105] Na primer, poznavanje farmakokinetičkih mehanizama značajno je prilikom određivanja same doze tretmana (videti: Donagher et al., 2017).

imajući u vidu celokupno svedočanstvo – kako svedočanstvo o razlici tako i svedočanstvo o mehanizmima. Tako, revizija verovatnoće neželjenog ishoda (uzročno-posledične hipoteze: tretman će rezultirati neželjenim efektom) s obzirom na novo relevantno svedočanstvo mogla bi se obaviti na sledeći način:

$$P(NE|S) = \frac{P(S|NE)P(NE)}{\mathrm{P}(S)}$$

gde je:

$P(NE|S)$ – posteriorna verovatnoća pojavljivanja neželjenog efekta (NE) nakon unosa novog relevantnog svedočanstva (S) (to jest posteriorna verovatnoća hipoteze da će tretman rezultirati neželjenim efektom).

$P(S|NE)$ – verovatnoća novog svedočanstva pod pretpostavkom istinitosti hipoteze da će se neželjeni efekat pojaviti.

$P(NE)$ – prethodna verovatnoća pojavljivanja neželjenog efekta s obzirom na već dostupno svedočanstvo, pre unosa novog svedočanstva (S).

$P(S)$ – verovatnoća svedočanstva bez obzira na istinitost hipoteze.

Bilo da je reč o hipotezama o neželjenim efektima (o čemu je upravo bilo reči) ili drugim hipotezama poput hipoteza o efikasnosti medicinskih tretmana ili uzrocima bolesti, NM, uključivanjem relevantnog svedočanstva koje je formalno šire od onog na koje se MZD zvanično oslanja, garantuje veću eksternu validnost zaključaka od uzročnosti nego što je to slučaj u MZD. Kao što smo u prethodnom poglavlju videli, insistiranjem na biološkoj plauzibilnosti NM garantuje veću internu validnost zaključaka o uzročnosti, a, kako je interna validnost preduslov za eksternu, to implicira da u okviru ove paradigme zaključci o uzročnosti imaju i veću eksternu validnost. Razmotrivši upravo pomenutu implikaciju, u ovom poglavlju smo videli da je svedočanstvo o biološkoj plauzibilnosti, to jest mehanizmu koji leži u osnovi uzročno-posledične veze, ključno za ekstrapolaciju uzročnosti – kako sa studijske populacije na druge populacije, tako i na pojedinačnog pacijenta. Pitanje ekstrapolacije zaključaka o uzročnosti direktno se tiče konkretne, svakodnevne kliničke prakse i njenih osnovih komponenti. Lekar je taj koji, imajući u vidu *relevantno svedočanstvo* (prva osnovna komponenta medicinske prakse) i specifične *vrednosti i preferencije pojedinačnog pacijenta* (druga osnovna komponenta medicinske prakse), treba da premosti jaz između interno validnih zaključaka o uzročnosti i pitanja da li će oni biti i eksterno validni, što upravo podrazumeva njegovu *kliničku ekspertizu* (treća osnovna komponenta medicinske prakse). Stoga će predmet analize u poglavlju koje sledi biti usmeren upravo na odnos svedočanstva i drugih dveju komponenti medicinske prakse, kako u okviru MZD tako i u okviru NM. Preispitujemo da li evidencioni pluralizam koji je karakterističan za NM omogućava plodonosniju realizaciju same medicinske prakse nego što je to slučaj u MZD. Kako ima indicija da je usled same prirode svedočanstva na koje se MZD dominantno oslanja realizacija drugih dveju komponenti medicinske prakse potencijalno dovedena u pitanje, u poglavlju koje je pred nama krenućemo od razmatranja upravo tih indicija.

5. SVEDOČANSTVO I MEDICINSKA PRAKSA

5.1. Anticipacija, razvoj i realizacija medicine zasnovane na dokazima: da li je ova paradigma u krizi?

Iako postoji tendencija da MZD bude shvaćena kao kopernikanski obrt čiji je progres munjevit, nije najjasnije koliko je takva slika opravdana. Teorijski okvir MZD dugo je anticipiran (što smo videli u prvom poglavlju), a nakon njegovog ozvaničavanja on će vremenom biti modifikovan, njegova primena u praksi postepeno će se razvijati, a možemo reći da do današnjeg dana implementacija MZD nije potpuna. Upravo ova evolucija i realizacija MZD nakon njenog zvaničnog utemeljenja je predmet naše analize u ovom delu rada. Autori članka objavljenog skoro deceniju nakon godine koja se neretko označava kao godina zvaničnog nastanka MZD, kao svoj zaključak ističu:

> Verovatnoća da će lekari uključiti MZD u svoju praksu ne može se predvideti nikakvim demografskim faktorima ili faktorima vezanim za praksu. Čak i oni lekari koji su najviše oduševljeni MZD oslanjaju se više na tradicionalne izvore informacija nego na izvore koji se odnose na MZD. Čini se da su najvažnije prepreke povećanju upotrebe MZD od strane kliničara u praksi nedostatak znanja i upoznavanja sa osnovnim veštinama, a ne skepticizam prema koncepciji. (McAlister et al., 1999, p. 236)

Pitanje je u kojoj meri ovo zapažanje s kraja prošlog veka važi i oko dve decenije kasnije; naime, nešto skorijim istraživanjem u Meksiku (Aguirre-Raya et al., 2016) koje ispituje odnos ocene relevantnosti i znanja lekara o MZD – njenim principima i procedurama koje su karakteristične za njeno praktikovanje, ispostavlja se da, iako većina lekara (84%) smatra da je MZD važna za kliničku praksu, četvrtina njih nije znala da navede ni jednu osnovnu komponentu MZD, dok je nešto manje od polovine (48%) navelo samo jednu.

Ipak, lekar koji ne ume da navede osnovne komponente MZD, pak, može nesvesno te iste komponente realizovati u svojoj praksi. Pitanje je da li je to slučaj. Medicina je i praktično umeće i teorija medicine služi da tu istu praksu opiše i normativno odredi na opštijem nivou. Upravo to su učinili utemeljivači MZD još u svojim prvim radovima o ovoj paradigmi. No, to što teorijski postoje eksplicitne komponente medicinske prakse ne znači da je njihov pun potencijal uvek ostvaren. Bavljenje medicinom je izuzetno složena aktivnost koja je u neraskidivoj vezi sa mnogim segmentima realnosti – od, naravno, fundamentalne nauke, preko politike, prava i ekonomije do psihologije pacijenta i lekara. Realna medicinska praksa je uslovljena mnoštvom faktora, a da bi teorijski definisane komponente medicine bile ostvarive u punom potencijalu potrebno je stvoriti odgovarajuće okruženje i uslove. Njihova realizacija, videćemo, zavisi i od samog načina na koji su one koncipirane, ali i njihove međusobne uslovljenosti. Naš zadatak je da pre svega istaknemo ove komponente, a potom vidimo kako se jedna od njih (na koju smo do sada u radu bili primarno fokusirani) – komponenta svedočanstva – odražava na druge komponente onda kada to isto svedočanstvo odredimo na različite načine – baš onako kako to čine zastupnici MZD i NM. Krenimo od opšteg određenja ovih komponenti.

Kada Gajat i kolege u jedom od najranijih radova o MZD pišu: „Medicina zasnovana na dokazima umanjuje značaj intuicije, nesistematičnog kliničkog iskustva i patofizioloških principa kao dovoljnih osnova za kliničko donošenje odluka i naglašava ispitivanje svedočanstva iz kliničkog istraživanja." (Guyatt et al., 1992, p. 2420), važno je naglasiti da pomenuto umanjenje značaja (eng. *de-emphasizing*) inicijalno ne označava negiranje i potpuno zanemarivanje, već stavljanje u drugi plan. U istom radu oni kao pretpostavke ove *nove medicinske paradigme*[106] ističu:

- Kliničko iskustvo i razvoj kliničke instinktivnosti, posebno kada je reč o dijagnostici, su ključne karakteristike dobrog lekara. Ovo je posebno važno u situacijama kada nema dobro sistematizovanih opservacija.
- Znanje o osnovnim mehanizmima bolesti je neophodno ali nije dovoljno za donošenje kliničkih odluka, a razlog je to što ono može biti pogrešno.
- „Razumevanje određenih pravila svedočanstva je neophodno za pravilno tumačenje literature o uzročnosti, prognozi, dijagnostičkim testovima i strategiji lečenja." (Guyatt et al., 1992, p. 2421)

Vidimo, dakle, da kliničko iskustvo lekara kao i znanje o osnovnim mehanizmima bolesti (koje je takođe vid svedočanstva) imaju, iako ne ključnu, veoma važnu ulogu u medicinskoj praksi.

U članku iz 1996. godine pod naslovom *Medicina zasnovana na dokazima: šta ona jeste a šta nije*[107] (eng. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*) Saket i kolege pružaju jednu od najcitiranijih definicija MZD:

> Medicina zasnovana na dokazima je savesna, eksplicitna i razborita upotreba trenutno najboljeg svedočanstva u donošenju odluka o nezi pojedinačnih pacijenata. Praksa medicine zasnovane na dokazima znači integraciju individualne kliničke ekspertize sa najboljim dostupnim spoljnim kliničkim svedočanstvom iz sistematskog istraživanja. Pod individualnom kliničkom ekspertizom podrazumevamo stručnost i rasuđivanje koje individualni kliničari stiču kroz kliničko iskustvo i kliničku praksu. (Sackett et al., 1996, p. 71)

Iz ovog članka saznajemo da „[b]ez kliničke ekspertize, praksa rizikuje da postane tiranizovana svedočanstvom, jer čak i odlično spoljašnje svedočanstvo može biti neprimenljivo ili neprikladno za

[106] Iako Solomonova (Miriam Solomon) ističe da „nema razloga da se misli da su rani istraživači medicine zasnovane na dokazima imali na umu naročito Kunova značenja termina" (Solomon, 2015, p. 105, footnote 2), pogledom na prvu stranu jednog od najranijih tekstova osnivača MZD (Guyatt et al., 1992) može se osvedočiti da je MZD nedvosmisleno predstavljena kao „nova paradigma medicinske prakse" (Guyatt et al., 1992, p. 2420) u kunovskom smislu – ističe se: „Tomas Kun je opisao naučne paradigme kao načine gledanja na svet koji definišu i probleme koji se legitimno mogu rešiti i opseg prihvatljivog svedočanstva koje može uticati na njihovo rešavanje. [...] Medicinska praksa se menja, a promena, koja podrazumeva efikasnije korišćenje medicinske literature u vođenju medicinske prakse, dovoljno je duboka da se može na odgovarajući način nazvati promenom paradigme." (Guyatt et al., 1992, p. 2420). Premda Kun 1962. godine specifikuje termin „paradigma", on se neretko u govoru koristi da označi bilo koju značajniju promenu u teoriji ili praksi, te njegovo značenje često ne odgovara onom koje mu je Kun prvobitno dodelio. Iako je evidentno da Gajat i kolege upućuju na Kuna, još uvek ostaje otvoreno pitanje u kojoj meri promena na koju osnivači MZD ukazuju zaista odgovara promeni paradigme u smislu koji je Kun imao na umu.

[107] Saket će kasnije izjaviti da je upravo ovaj članak presudan za odbacivanje kritika i konačno prihvatanje MZD (Smith & Rennie, 2014, p. 2).

pojedinačnog pacijenta“ (Sackett et al., 1996, p. 72). Pa ipak, iako se iz navedenih navoda jasno ističe značaj *kliničke ekspertize* za primenu svedočanstva na individualnog pacijenta, vremenom se ustalila kritika da svedočanstvo dominantno determiniše medicinsku praksu. Zastupnici MZD će iznova biti primorani da eksplicitno naznače da dostupno svedočanstvo nije dovoljno za donošenje odluke o lečenju, ali i da pored značaja kliničke ekspertize eksplicitnije naznače važnost *vrednosti i preferencija pacijenta*: „Ukratko, praksa zasnovana na dokazima (eng. *evidence-based practice*) zahteva kliničku ekspertizu, zdrav razum, razumevanje okolnosti i vrednosti pacijenta, i razumnu primenu najboljeg dostupnog svedočanstva.“ (Montori & Guyatt, 2002, p. 525). Kao *dva osnovna principa MZD* Gajat i kolege ističu: prvo, ona se zasniva na hijerarhiji svedočanstva na osnovu kog se donose kliničke odluke; drugo, samo svedočanstvo nikada nije dovoljno za donošenje takve odluke – donosioci odluka moraju uzeti u obzir i potencijalne koristi, štete i troškove, kao i vrednosti i preferencije pacijenata (Guyatt et al., 2008c, p. 6), a šta podrazumevaju određene vrednosti i preferencije postaje jasnije na osnovu sledećeg navoda: „Pod vrednostima i preferencijama podrazumevamo skup ciljeva, očekivanja, predispozicija i uverenja koje pojedinci imaju za određene odluke i njihove potencijalne ishode.“ (Guyatt et al., 2008c, p. 10). Značaj ekspertize kliničara je iznova istaknut: „U primeni svedočanstva, kliničari se oslanjaju na svoju stručnost da definišu karakteristike koje utiču na mogućnost primene rezultata na pojedinačnog pacijenta.“ (Guyatt et al., 2008c, p. 11).

MZD, dakle, sačinjavaju tri osnovne komponente:

1. *relevantno svedočanstvo;*
2. *vrednosti i preferencije pacijenta;*
3. *klinička ekspertiza lekara.*

Valja naglasiti da je ovaj model primenljiv u idealnim uslovima, to jest u uslovima kada je tretman koji lekar želi da predloži – imajući u vidu ličnu ekspertizu, trenutno najbolje svedočanstvo i preferencije i vrednosti pacijenta – dostupan pacijentu i lekaru, to jest omogućen kliničkim uslovima i resursima, što nije uvek slučaj. Najjednostavnije ilustrovano – medicinska odluka doneta u terenskim ratnim uslovima i uobičajenim bolničkim uslovima nije uvek ista, a razlika je uslovljena okolnostima u kojima se donosi. Iz ovog razloga Hejns, Filip Džejms Devero (Philip James Devereaux) i Gajat dodatno naglašavaju i značaj *kliničkog stanja i uslova* (Haynes et al., 2002).

Nije suvišno primetiti i da pomenute komponente MZD nisu potpuno nezavisne jedna od druge; primera radi, iako se pod vrednostima i preferencijama pacijenta primarno misli na vrednosti, očekivanja i želje pacijenta u konkretnoj kliničkoj situaciji – na primer o tome da li s obzirom na određene faktore (kao što su neželjeni efekti ili sam ishod tretmana) želi ili ne želi da prihvati predloženi tretman – treba naglasiti da su vrednosti i preferencije u nekim slučajevima u izvesnom smislu deo samog svedočanstva. To može biti jasno osvedočeno onda kada govorimo o situacijama kada ispitanik kliničke studije vrednuje klinički ishod, posebno u situacijama kada se ishod prvenstveno odnosi na fenomenološki aspekt iskustva koji nije egzaktno merljiv, poput bola, osećaja anksioznosti i slično[108]. Sa druge strane, klinička ekspertiza lekara u neraskidivoj je vezi sa oslanjanjem na hijerarhiju svedočanstva s obzirom da lekari praktikuju MZD već više od tri decenije. Takođe, klinička ekspertiza neodvojiva je od vrednosnih sistema pacijenata jer se lekari, naravno, sa njima u

[108] Naravno, postoje standardizovane skale na osnovu kojih se pomenuti ishodi vrednuju, ali je to vrednovanje daleko manje vrednosno neutralno nego u slučajevima ishoda kao što su mortalitet ili ishodi merljivi na osnovu surogat markera (specifičnog biomarkera, na primer).

svakodnevnoj praksi sreću. U skorije objavljenom članku kao *prvi epistemološki princip* MZD Đulbegović i Gajat navode to da se svedočanstvo može stepenovati s obzirom na njegovu verodostojnost i da medicinska praksa treba da se zasniva na najboljem dostupnom svedočanstvu. *Drugi princip* „podržava filozofsko gledište da se traganje za istinom najbolje postiže procenom sveukupnosti svedočanstva, a ne odabirom svedočanstva koje ide u prilog određenoj tvrdnji" (Djulbegovic & Guyatt, 2017, p. 416). Ipak, svedočanstvo jeste nužan, ali ne i dovoljan uslov za donošenje odluka u medicini, te, stoga, *treći epistemološki princip* MZD je da „kliničko donošenje odluka zahteva razmatranje vrednosti i preferencija pacijenata" (Djulbegovic & Guyatt, 2017, p. 416). Takoreći, klinička ekspertiza je most između svedočanstva i vrednosti i preferencija pacijenata.

No zašto kritičari – među kojima je mnogo i samih lekara – uporno tvrde (kao što ćemo uskoro videti) da je *MZD redukovana na jednu komponentu* – svedočanstvo, kao i da je ta redukcija izvršena na štetu druge dve komponente medicinske prakse? Da bi se MZD podvrgla kritici potrebno je pre svega široko poznavanje njenih pretpostavki i metodologije, kao i maksimalna nepristrasnost, iako oba pomenuta zahteva neretko nisu ispunjena. Primera radi, komentarišući rad Šerona Štrausa (Sharon E. Straus) i Finlija Mek Alistera (Finlay A. McAlister) (Straus & McAlister, 2000) u kom se kritike MZD kategorišu u tri kategorije: (1) ograničenja univerzalna za medicinsku praksu, (2) ograničenja jedinstvena za MZD i (3) pogrešne interpretacije MZD, profesor medicinske informatike i kliničke epidemiologije na Univerzitetu zdravlja i nauke u Oregonu (eng. *Oregon Health & Science University*) Aron Majkl Koen (Aaron Michael Cohen) i kolege uviđaju da je veći deo rada usredsređen na pogrešne interpretacije MZD, te zaključuju: „Verovatnije je da Štrausov i Mek Alisterov izbor kategorija pokazuje snažnu pro-MZD pristrasnost i ne uspeva da razjasni pravu prirodu problema." (Cohen et al., 2004, p. 36). Nažalost, Koen i kolege prave sličnu grešku: iako su zvanični osnivači MZD pre 1995. ponudili mnogo definicija u kojima se vrednosti pacijenata i značaj kliničke ekspertize lekara nedvosmisleno navode kao ključne komponente MZD, oni kao najprikladniju definiciju MZD uzimaju onu (videti: Davidoff et al., 1995 u Cohen et al., 2004, pp. 36-37) u kojoj se ne ističe značaj pomenutih komponenti, te na osnovu nje donose zaključke o opravdanosti kritika MZD. Kada se MZD kritikuje, značajno je napraviti *razliku između njene inicijalne koncepcije i toga kako je ta ista koncepcija realizovana*. To što se mnogi kritičari usredsređuju na komponentu svedočanstva i MZD izjednačavaju sa njom, verovatno je posledica implicitne pretpostavke da svedočanstvo *u realnoj praksi sprovođenja MZD* na izvestan način zasenjuje ili potpuno uklanja druge dve komponente čiji je značaj evidentno istaknut u radovima osnivača MZD. S obzirom da veliki broj kritika koje ćemo razmotriti dolazi od samih lekara, one verovatno predstavljaju lična svedočenja o praksi MZD, što dobrim delom opravdava našu tezu da postoji jaz između MZD u teoriji – onako kako su je inicijalno njeni osnivači koncipirali – i MZD u praksi – onako kako je ona vremenom realizovana.

Populaciona orijentisanost *komponente svedočanstva* u inicijalno koncipiranoj MZD ne implicira da celokupna koncepcija ove paradigme zanemaruje pojedinačnog pacijenta. Naprotiv, upravo takva priroda svedočanstva treba biti dopunjena drugim dvema komponentama koje su jednako važne – kliničkom ekspertizom i vrednostima i preferencijama pacijenata. Naime, reč je o tome da iako je osnovano reći da je komponenta svedočanstva lišena individualne specifičnosti, celokupna koncepcija MZD upravo iz tog razloga uključuje i ekspertizu kliničara koji treba da pronađe balans između svedočanstva i individualnih karakteristika pacijenta u skladu sa njegovim vrednostima i preferencijama. No, izgleda da ono što kritike koje ćemo razmotriti zaista pogađaju nije inicijalna koncepcija MZD, već njena implementacija u realnoj medicinskoj praksi. Naime, kritičari

verovatno žele reći da se MZD, iako teorijski podrazumeva sve tri komponente, u realnosti svodi samo na komponentu svedočanstva. Zaista, skoro dve decenije nakon utemeljivanja MZD njeni zastupnici govorili su o potrebi za stavljanjem većeg akcenta na pacijentove vrednosti i koncepciji „privatnog svedočanstva" (Djulbegovic et al., 2009, p. 166) onda kada se donose medicinske odluke o pojedincima što svedoči o nedovoljnoj implementaciji svih inicijalnih MZD principa koji su utemeljeni još ranih devedesetih godina prošlog veka.

Nisu retki lekari koji svedoče da MZD u praksi biva „tiranizovana" svedočanstvom – konkretno smernicama kliničke prakse u kojima je svedočanstvo sažeto – na štetu drugih komponenti inicijalno koncipirane MZD. Institut za medicinu (eng. *Institute of Medicine*) je 1990. godine definisao smernice kliničke prakse (eng. *clinical practice guidelines*) kao „sistematski formirana saopštenja koja pomažu lekarima i pacijentima u donošenju odluka o zdravstvenoj zaštiti u specifičnim kliničkim okolnostima" (Mohsen et al., 2015, p. 160). No, da li smernice samo pomažu lekarima ili ih direktno obavezuju, i, ukoliko je potonje slučaj, zbog čega je to tako? Trenutnu medicinsku paradigmu Tebala naziva „medicina zasnovana na smernicama"[109] (eng. *guidelines-based medicine*) i ona podrazumeva praksu u kojoj se svedočanstvo sažima u smernice koje se gotovo mehanički (algoritamski, automatski) primenjuju na pacijente u kliničkim situacijama. Iako su prednosti ovakvog pristupa smanjena varijabilnost medicinske prakse i troškova (što jeste jedan od ciljeva MZD), loša strana, primećuje Tebala, ogleda se u tome što su smernice postale neka vrsta *božanske istine*, značajno *ograničavajući slobodu lekara* koji su ponovo postali pasivni izvršioci (Tebala, 2018, p. 1400). Tako, on zaključuje:

> Nažalost, prvobitno značenje MZD je izgubljeno i svetska medicinska zajednica je pretvorila [ovu] paradigmu u medicinu zasnovanu na smernicama, što je izmestilo figure lekara i pacijenta iz procesa donošenja odluka i prognalo ih u puke izvršioce i konačne mete odluka koje je doneo neko drugi. (Tebala, 2018, p. 1397)

Tebala nikako nije usamljen u tvrđenju da je inicijalna koncepcija MZD nepotpuno i u izvesnoj meri pogrešno realizovana. O krizi u kojoj je MZD – paradigma kojoj je inače on sam dao priznate doprinose – svedoči i ugledni američki profesor, lekar grčkog porekla Joanidis u članku koji je inspirisan razgovorom koji je vodio sa Saketom i koji je koncipiran kao lična ispovest. No, i pored toga što tvrdi da je „klinička medicina transformisana u medicinu zasnovanu na finansijama (eng. *finance-based medicine*)", Joanidis zaključuje da *iako neostvaren, MZD i dalje ostaje dostojan cilj* (Ioannidis, 2016a, p. 82). Da je implementacija komponenti inicijalno koncipirane MZD otišla u nešto drugačijem pravcu svedoči i Edi (koji se inače pre zvaničnog zasnivanja MZD zalagao za upotrebu smernica u cilju smanjivanja varijabilnosti i formalizovanja medicinske prakse) tvrdivši da je MZD, onako kako su je Saket i kolege inicijalno definisali, a koja podrazumeva integraciju individualne kliničke ekspertize, vrednosti pacijenata i svedočanstva, davala znatno veću moć subjektivnom sudu lekara (samim tim i slobodu) no što je on bio spreman da prihvati, te će stoga insistirati na razlikovanju svojih smernica zasnovanih na svedočanstvu od individualnog donošenja odluka zasnovanom na svedočanstvu koje pripisuje Saketu i kolegama. On takođe komentariše da se danas

[109] Tebala današnje praktikovanje MZD poredi sa Andersenovom (Hans Christian Andersen) bajkom „Carevo novo odelo", pritom zdravstveni sistem i lekarsku praksu poredivši sa carom, MZD (kao novu paradigmu) sa novim odelom, gomila koja se pretvara da car nije go analogna je onima koji se, shodno njegovoj interpretaciji, pretvaraju da praktikuju najbolju medicinu današnjice, dok je kritičar koji uviđa nedostatke čitavog sistema ekvivalentan detetu koje u bajci razotkriva cara i zablude drugih. Ovakvo poređenje nije retkost (videti: Giacomini, 2009).

termin MZD mnogo više koristi u smislu smernica i uputstava, to jest u smislu koji je on prvobitno imao na umu, nego u onom u kom su MZD Saket i kolege primarno definisali (Eddy, 2011, p. 58). Iako je inicijalno koncipirana MZD itekako ostavljala prostor za ono što Edi određuje kao „subjektivan sud", u kojoj je meri lekaru u praksi zaista dozvoljeno da rasuđuje i unosi svoj sud prilikom donošenja medicinskih odluka, to jest u kojoj je meri u realizaciji MZD zaista ostvaren pun potencijal komponente kliničke ekspertize? Koliko sama *koncepcija svedočanstva*[110] u MZD ograničava lekara prilikom donošenja odluka o individualnom pacijentu, i kakav je status ličnih vrednosti i preferencija pacijenta u okviru ove paradigme? Naš cilj je da pružimo odgovore na ova pitanja, a potom vidimo da li koncepcija svedočanstva u NM – koja podrazumeva evidencioni pluralizam – omogućava plodonosniju realizaciju pomenutih komponenti inicijalno koncipirane MZD.

5.2. Odnos svedočanstva, vrednosti i preferencija pacijenta i kliničke ekspertize u medicini zasnovanoj na dokazima

5.2.1. Odnos svedočanstva i vrednosti i preferencija pacijenta u medicini zasnovanoj na dokazima

Vrednosti i preferencije pacijenta odnose se na pacijentov skup predispozicija, ciljeva, uverenja, očekivanja, afiniteta i prioriteta koji su relevantni za donošenje medicinske odluke (Guyatt et al., 2008c, p. 10; Zeng et al., 2023, p. 165). Nemoguće je osporiti značaj ove komponente s obzirom da se medicinska odluka donosi zarad pacijenta kao pojedinca – čak i slučaju kada je reč o javnom zdravlju, pojedinac[111] je taj koji u većini slučajeva slobodno donosi odluku o prevenciji ili lečenju imajući u vidu sopstvene vrednosti. U retkim slučajevima kada je pacijent životno ugrožen te nije u stanju da eksplicitno donese odluku, ili se procenjuje da je neuračunljiv te značajno zdravstveno i/ili životno ugrožava sebe ili okolinu, društvo preuzima donošenje odluke u njegovo ime, naravno, za njegovu ličnu dobrobit i dobrobit društva. Ipak, poštovanje pacijentovih vrednosti i preferencija u medicinskoj praksi je otežano mnogim faktorima, između ostalog nedostatkom vremena, dezinformacijama i predrasudama koje pacijent ima, ali i nedostatkom formalne edukacije praktikanta kojom bi razvio veštine zajedničkog donošenja odluka (Say & Thomson, 2003; Hoffmann et al., 2014).

Iako Gajat i kolege u jednom od prvih radova o MZD ističu da je „osetljivost na pacijentove emocionalne potrebe" (Guyatt et al., 1992, p. 2421) ono što MZD nasleđuje od tradicije koja joj prethodi, u okviru jedne od najranijih kritika ističe se da MZD dehumanizuje čoveka kao individuu

[110] Bitno je naglasiti da je naše razmatranje dominantno usmereno na implikacije koje *koncepcija svedočanstva* ima za medicinsku praksu. Kasnije usko shvatanje zamisli koju su utemeljivači MZD primarno imali na umu, te implementacija inicijalne koncepcije ove paradigme koja odlazi u nešto drugačijem pravcu može se posmatrati iz više uglova. Jedan od mogućih uglova posmatranja je uticaj finansijskih interesa, i, u širem smislu, uticaj sukoba interesa na medicinsku praksu. Kriza kliničke ekspertize lekara (što, naravno, ima direktne posledice na pacijenta) može biti posledica i ove vrste interesa. Tako Joanidis eksplicitno ukazuje da je donošenje kliničkih odluka pod svojevrsnim pritiskom koji je rezultat finansijskih interesa (Ioannidis, 2016a, p. 85). Takođe, ova vrsta interesa može imati i direktan uticaj na svedočanstvo i, u širem smislu, objektivnost nauke (videti: Howick, 2019). Razmatranje ove vrste interesa, pa i mnogih drugih (poput uticaja psihološke prirode), na medicinsku praksu van je opsega naše analize i dobrim delom van opsega filozofije.

[111] U slučaju dece odluku donose roditelji ili staratelji.

zanemarujući njegove lične potrebe (videti: Weatherall, 1994). Vremenom se sve više naglašava da je medicina u načelu dehumanizovana, da sklanja akcenat sa subjektivnog fenomenološkog aspekta bolesti, čime je pacijentova individualnost praktično obezvređena (Tonelli, 1998; Cicerone, 2005). Mi smo u prvom poglavlju napomenuli da je ovakvo viđenje medicine utemeljeno i pre zasnivanja MZD, te ova kritika ne pogađa samo ovu revolucionarnu paradigmu, no, ipak, specifičan vid ove kritike koji je izrazito ustremljen na MZD prvenstveno se ogleda u stavu da ona vrednosti pacijenta zanemaruje *usled dominantne orijentisanosti na komponentu svedočanstva* (videti: Kelly et al., 2015). Ono što je u osnovi ove kritike je populaciona orijentisanost svedočanstva u MZD – svedočanstvo je dobijeno na uzorcima populacija i odnosi se upravo na populacije a ne na pojedinca. Takvo svedočanstvo, tvrdi se, inherentno ima ograničenu primenu na pojedinca (Cohen et al., 2004, p. 37; Cohen & Hersh, 2004, p. 197; Seshia & Young, 2013, p. 466), a čak i ova ograničena mogućnost njegove primene u realnoj praksi ne doživljava svoj pun potencijal. Koen i kolege izdvajaju dva problema kada je reč o primeni MZD na individualnog pacijenta – „Prvo, često postoji nedostatak studija relevantnih za konkretnog pacijenta i intervenciju koja se razmatra. Drugo [,] pacijenti su pojedinci, a ne grupe. Ne postoji 'srednja tendencija' za jednog pacijenta. Terapija je korisna za čoveka, ili nije." (Cohen et al., 2004, p. 40).

Fajnštajn i Horvic navode da rezultati RKS predstavljaju „komparativnu efikasnost tretmana za 'prosečnog' randomizovanog pacijenta" (Feinstein & Horwitz, 1997, p. 529), te ističu da RKS izostavlja mnoge relevantne detalje koji su značajni za donošenje terapijskih odluka, poput odgovora na prethodne terapije, pacijentovih očekivanja i želja i tako dalje (videti: Feinstein & Horwitz, 1997, p. 531). Načelno, tvrdi se da to što se jedan tretman pokazao efikasnim na nivou populacije, ne znači da je efikasan za pojedinca. Ova kritika otvara pitanje ekstrapolacije u okviru MZD, konkretno, pitanje kako se podaci dobijeni RKS mogu primeniti na individualne pacijente koji variraju, kao i da li je ta primena moguća bez pozivanja na dodatno znanje koje izlazi van konteksta RKS (videti četvrto poglavlje). U sklopu ove kritike su i tvrdnje da MZD zanemaruje retke bolesti. Koen i kolege to izražavaju na sledeći način: „Svedočanstvo najvišeg kvaliteta može se prikupiti samo za bolesti koje pogađaju dovoljno ljudi da bi se grupisale u statistički značajne populacije." (Cohen et al., 2004, p. 40). Osim toga, često se ističe kako MZD prilikom prikupljanja svedočanstva zanemaruje i mnoge druge subpopulacije, o čemu, u zavisnosti na koju subpopulaciju se ustremimo, postoje inkonzistentna svedočanstva – na primer, pojedine studije svedoče o nedovoljnoj zastupljenosti žena u RKS (Harris & Douglas, 2000; Holdcroft, 2007), dok se u drugim tvrdi da to nije slučaj (Rogers & Ballentyne, 2008). Još jedan važan set kritika koji ističe vrednosti pacijenata dolazi u vidu tvrdnji da MZD ugrožava autonomiju odnosa između lekara i pacijenta (Cohen et al., 2004, p. 37) i ograničava prava pacijenata na slobodan izbor (Cohen & Hersh, 2004, p. 197), naglašavajući paternalističku prirodu ove paradigme. Pomenuli smo da su smernice kliničke prakse primarni orijentir MZD, a to što su smernice fokusirane na prosečnog, a ne na individualnog pacijenta, Tebala duhovito poredi sa Prokrustovom posteljom u kojoj se niske osobe istežu a visokim se odsecaju ekstremiteti kako bi stale u nju (Tebala, 2018, p. 1403). Solomonova primećuje da je Saketova definicija individualnog pacijenta upitna s obzirom na populacionu orijentisanost MZD (Solomon, 2011, p. 452). Fernandez i kolege pak ističu da su veliki fokus studija na internoj validnosti i smernice koje sa na tim studijama zasnivaju doprineli neuspehu MZD da bude „prikladna za svrhu" to jest primenjena na realnu medicinsku praksu i pojedinačnog pacijenta (Fernandez et al., 2015, p. 6). Rodžersova (Wendy Rogers) argumentuje da smernice u okviru MZD, kao rezultat složenog procesa u okviru kog su brojne odluke

doneli istraživači, kliničari, biostatističari i epidemiolozi, ne samo da ne odražavaju nužno interese pacijenata, već i *ograničavaju izbor* pacijenta u procesu lečenja (Rogers, 2002, pp. 95, 99). Sve navedene kritike u konačnici su ustremljene na pristup koji podrazumeva da se individualizacija medicinskih odluka vrši neposredno i automatski na osnovu populacionog svedočanstva, a njima se naglašava da algoritamska priroda smernica (koliko god one evidentno u izvesnoj meri podrazumevale i individualizaciju) ne može u zadovoljavajućoj meri da obuhvati varijabilan karakter pacijenata.

U skladu sa upravo pomenutim kritikama vremenom se razvila ideja da lečenje individualnog pacijenta zahteva alternativne medicinske paradigme, za koje nije uvek najjasnije u kakvom su odnosu sa MZD. Usled nedovoljnog fokusa na individualnog pacijenta u okviru MZD, izdvaja se ideja *medicine zasnovane na vrednostima* (eng. *value-based medicine*) u okviru koje se ističe potreba za maksimiziranjem pacijentovih vrednosti prilikom svakog koraka medicinske nege (Ammar, 2019, p. 2). Autori prepoznaju jaz između MZD i zajedničkog donošenja odluka – jaz koji rezultira takozvanom *tiranijom svedočanstva* (Hoffmann et al., 2014, p. 1295). Vremenom se, dakle, pojavljuje apel da pacijent i lekar odluke treba da donose zajednički, a ne da lekar postupa paternalistički (Barry & Edgman-Levitan, 2012). U osnovi zajedničkog donošenja odluka (eng. *shared decision making*) je temeljna obaveštenost pacijenta o potencijalnim izborima, izrazita relevantnost njegovih vrednosti i preferencija, kao i njegovo aktivno učešće u procesu odlučivanja o lečenju[112]. Takođe, kao svojevrstan odgovor na populacionu orijentisanost MZD[113], stvara se ideja *personalizovane medicine* – medicine u okviru koje se tretmani razvijaju imajući u vidu genetičke profile i sekvenciranje genoma. Ovaj pristup problemu interpersonalne varijabilnosti pristupa radikalno stvarajući visokospecifične tretmane[114].

Suočeni sa kritikama čiji je cilj da ukažu na status vrednosti pacijenta kao pojedinca u medicini, u radu relativno skorijeg datuma zastupnici MZD Đulbegović i Gajat ističu:

> U stvarnosti, MZD je agresivno promovisala potrebu da se uzmu u obzir vrednosti pacijenta prilikom svake odluke koja je osetljiva na preferencije. […] od svojih ranih dana, MZD se fokusirao na pojedinačnog pacijenta. Aspekti tog fokusa uključivali su zagovaranje randomizovanih ispitivanja kod pojedinačnih pacijenata (randomizovanih ispitivanja uzorka veličine jedan). (Djulbegovic & Guyatt, 2017, p. 420)

Nažalost, ovakav odgovor dobrim delom promašuje suštinu samih kritika. Individualizacija tretmana zahteva mnogo više od posmatranja pacijenta kako reaguje bez i sa određenim medicinskim tretmanom. Ovo posmatranje, osim što ima nezanemarljive epistemičke nedostatke, često može biti protumačeno kao nagađanje, a u nešto ekstremnijoj formi pacijent se može interpretirati kao pokusni kunić. Ključno pitanje za MZD je kako doći do tretmana koji bi pacijent trebalo da „isproba“, a suština pomenutih kritika je da populaciona orijentisanost MZD upravo zanemaruje pojedinca sa svim svojim karakteristikama i vrednostima prilikom donošenja takve odluke. Ovo nas dalje usmerava na formalne procedure na koje se lekar u svakodnevnim kliničkim situacijama oslanja prilikom donošenja odluka o tretmanu, te na kritiku da su takve formalne procedure pogubne ne samo za

[112] Za potencijalna ograničenja zajedničkog donošenja odluka u medicini videti: Elwyn et al., 2022.

[113] Populaciona orijentisanost MZD se često karikira, te se spominje i kao mekdonaldizacija (eng. *McDonaldization*) medicine (Fernandez et al., 2015, p. 7).

[114] Za potencijalna ograničenja personalizovane medicine videti: Joyner & Paneth, 2015.

pacijenta kao jedinstvenu individuu, već i za slobodu lekara, to jest mogućnost ostvarivanja punog potencijala njegove kliničke ekspertize.

Kao odgovor na kritiku da MZD zanemaruje vrednosti i preferencije pacijenata, zastupnici ove paradigme bi se mogli pozvati na okvir „GRADE" koji formalno uključuje vrednosti i preferencije pacijenata u smernice, samim tim i u medicinsku praksu. „GRADE" uzima u obzir i vrednosti i preferencije pacijenata i čini neke individualne varijacije eksplicitnim. Naime, kao rezultat brojnih prigovora metodologiji MZD u prvoj deceniji nakon njenog nastanka usledili su rigorozniji i eksplicitniji kriterijumi vrednovanja svedočanstva, ali i zvanično uključivanje vrednosti i preferencija pacijenata u smernice. Tako je, nakon uvođenja *Konsolidovanih standarda za izveštavanje o studijama* koje je rezultiralo poboljšanjem izveštavanja o kvalitetu istraživanja (Moher et al., 2001), 2004. godine uveden sistem „GRADE" (videti: Atkins et al., 2004). Pošto je među smernicama primećena ogromna varijabilnost rangiranja svedočanstva i jačine preporuka, „GRADE" sistem predstavljen je kao instrument koji kombinuje i ujedinjuje prednosti svih drugih sistema (Guyatt et al., 2008b, p. 924; videti i: Guyatt et al., 2008a). Ovaj specifični okvir predstavlja napredak u racionalizaciji donošenja medicinskih odluka, s obzirom da uključuje detaljniju analizu dizajna studija, rizika od brojnih pristrasnosti, varijabilnosti među studijama, analizu njihove mogućnosti primene i tako dalje (Djulbegovic & Guyatt, 2017, p. 418). U okviru „GRADE" sistema preporuke se rangiraju imajući u vidu kvalitet svedočanstva, odnos željenih i neželjenih efekata, isplativost, ali i *vrednosti i preferencije pacijenata* (videti: Guyatt et al., 2008b, p. 926). Preporuke se klasifikuju od jakih, to jest onih koje važe univerzalno i imaju veoma retke izuzetke, do slabih koje, premda se odnose na većinu, ipak imaju nešto manje retke izuzetke. Kako Goldenbergova i koleginice ukazuju, „donošenje odluka o zdravstvenoj zaštiti ne zavisi isključivo od svedočanstva" (Goldenberg et al., 2009, p. 166). „GRADE" zapravo pravi jasnu distinkciju između kvaliteta svedočanstva i jačine preporuke, te preporuke ne donosi jedino na osnovu svedočanstva, čime se zaista otklanja prigovor da svedočanstvo u potpunosti diktira medicinsku praksu[115]. No, zašto se i pored ove činjenice i dalje insistira na realizaciji vrednosne komponente medicine?

Premda je „GRADE" još pre dve decenije formalno uključio vrednosti i preferencije pacijenata u smernice, insistiranje na ovoj važnoj komponenti medicinske prakse još uvek ostaje dobrim delom opravdano iz više razloga. Pre svega, iako to nema sasvim opravdano utemeljenje (s obzirom da bi pacijent svakako, uvek onda kada to želi, trebalo da ima učešće u donošenju odluke o svom lečenju), jačina preporuke se, nažalost, u praksi često interpretira kao stepen u kom treba uključiti pacijenta u donošenje odluke – tako „'jaka' preporuka podstiče 'paternalizam', a 'slaba' preporuka podstiče zajedničko donošenje odluka" (Mercuri et al., 2021, p. 192). Još jedan problem sa sistemom „GRADE" je što uključuje *tipične* vrednosti i preferencije pacijenata, što, kao što je slučaj i sa populaciono orijentisanim svedočanstvom, i ovu komponentu određuje kao *populaciono orijentisanu* – vrednosti i preferencije u „GRADE" su vrednosti populacija, ne pojedinaca. Pored toga što smernice ne čine eksplicitnim sam proces kojim se na osnovu vrednosti i preferencija određuje jačina preporuke (Zeng et al., 2023, p. 165), ne treba zanemariti to da su ove vrednosti često dobijene

[115] Gajat ovo ilustruje kliničkim scenarijom u kom se donosi odluka između aspirina i paracetamola prilikom terapije dece. S obzirom da je opservacionim studijama uočena povezanost između primene aspirina i Rejovog sindroma, i da su aspirin i paracetamol slični po svojim analgetičkim i antipiretičkim efektima, *svedočanstvo niskog kvaliteta* o vezi (ne nužno uzročnoj) između aspirina i Rejovog sindroma ne isključuje snažnu preporuku paracetamola u kliničkim situacijama (Guyatt et al., 2008b, p. 925).

na isti način kao i svedočanstvo o efikasnosti – na osnovu sistematskih pregleda i empirijskih studija koje neminovno teže generalizacijama (Charles & Gafni, 2014, p. 200; Mercuri et al., 2021, p. 198). Populacioni, a ne individualni karakter vrednosti i preferencija u smernicama očigledan je kada se one definišu kao odgovor na pitanje „koji je relativni značaj koji populacija od interesa stavlja na glavne ishode" (Zhang et al., 2017, p. 3). Nažalost, Gajat i grupa autora potvrđuju kako paternalistički karakter preporuka tako i populaciono, a ne individualno i lično, shvatanje vrednosti i preferencija u „GRADE":

> Snažne preporuke impliciraju da panel sa smernicama veruje da bi svi ili skoro svi potpuno informisani pacijenti izabrali preporučeni tok delanja. Za kliničare, jaka preporuka znači „samo uradi to" – malo je verovatno da će trošenje ograničenog vremena na individualizaciju nege biti produktivno. Slaba preporuka implicira da bi, zbog različitih pogleda na relativne dobre i loše strane[116] (to jest relativnu nekorisnost ili averzivnost (eng. *disutility or aversiveness*) ishoda, većina informisanih pacijenata izabrala preporučeni tok delanja, ali manjina ne bi. Za kliničara, slaba preporuka znači da će optimalno upravljanje uključivati razmatranje konkretnih pacijentovih okolnosti i učešće u zajedničkom donošenju odluka. (Guyatt et al., 2013, p. 1605)

Ipak, kada govorimo o vrednostima, individualna varijabilnost često može biti u tolikoj meri izražena da ju je nemoguće obuhvatiti bilo kakvim formalnim uputstvima. Imajući to u vidu određeni autori s pravom upozoravaju da smernice ne uspevaju uvek da uspešno integrišu pacijentove vrednosti i preferencije u preporuke (Montori et al., 2013). Valja imati na umu da vrednosti pojedinačnih pacijenata mogu znatno odstupati od vrednosti većine, da pacijenti koji boluju od iste bolesti mogu imati veoma različite *lične* vrednosti i preferencije, da neki pacijenti nisu spremni da prihvate ni rizike koji su uveliko nadmašeni dobrobitima, te da veoma jake preporuke ne impliciraju da pacijent ne treba učestvovati u zajedničkom donošenju odluka. Imajući u vidu da se jačina preporuke izjednačava sa stepenom u kom pacijenta treba uključiti u donošenje odluke, kao i to da su vrednosti u smernicama zapravo vrednosti populacija pacijenata, kritika da MZD zanemaruje *individualne, lične* vrednosti i preferencije dobrim delom ostaje osnovana i pored sistema „GRADE". Lične vrednosti i preferencije pacijenta jesu zasebna i veoma značajna komponenta medicine koja svoj pun potencijal treba da ostvari bez obzira na snagu svedočanstva i *prosečne, tipične* vrednosti i preferencije populacija. Kao što prosečan efekat intervencije u određenoj populaciji nije isto što i efekat intervencije u slučaju konkretnog pojedinca tako i prosečne, tipične vrednosti i preferencije nisu isto što i lične individualne vrednosti i preferencije pacijenta.

5.2.2. Odnos svedočanstva i kliničke ekspertize u medicini zasnovanoj na dokazima

U različitim radovima zatičemo varijabilnost termina koji potencijalno referiraju na kliničku ekspertizu, te često ne znamo da li je reč o sinonimima ili je među određenim terminima pak smisleno praviti razliku. Pored termina „klinička ekspertiza" često korišćeni termini u literaturi su: „ekspertsko mišljenje", „iskustvo praktikanta", „kliničko rasuđivanje", „kliničke veštine", „kliničko znanje", „kliničko iskustvo" i slično. Klinička ekspertiza je s pravom određena kao „sporna koncepcija" (Wieten, 2018, p. 1), ne samo zbog terminološke nepreciznosti već i zbog njene višestruke funkcije. Kao što je već pomenuto, u nekim hijerarhijama svedočanstva klinička ekspertiza navodi se kao *izvor*

[116] Prim. prev. S. J. – u originalu stoji: „goodness and badness".

svedočanstva, i to svedočanstva veoma niskog kvaliteta. Sa druge strane, klinička ekspertiza je jedna od tri ključne *komponente MZD*. S jedne strane utemeljivači MZD inicijalno žele da se oslobode kliničke ekspertize kao evidencione osnove za donošenje odluka, dok je, sa druge, njena uloga nesporno priznata – klinička ekspertiza je jedan od tri ključna elementa medicinske prakse. Sve ovo implicira brojna pitanja – kakva je razlika između kliničke ekspertize kao izvora svedočanstva i komponente medicinske prakse? Kakva je uloga kliničke ekspertize u medicini, koliko je ta uloga realizovana u praksi i kakav je odnos ove komponente medicine sa drugim komponentama?

Neki autori kliničku ekspertizu definišu kao „znanje koje su subjekti stekli u toku kliničkih interakcija" (Wieten, 2018, p. 1), dok drugi ističu: „Klinička ekspertiza obuhvata opšte osnovne veštine kliničke prakse kao i iskustvo individualnog lekara." (Haynes et al., 2002, p. 37). Klinička ekspertiza se shvata dvojako – kao praktično umeće i veština primene svedočanstva, ali i kao vid svedočanstva – znanja koje sam lekar formira tokom svoje prakse (prilikom lečenja određene bolesti, na primer). Pojedini autori smatraju da kliničkoj ekspertizi nije mesto u hijerarhiji, smatrajući je komplementarnim izvorom znanja koji treba da eksterno upotpuni druge izvore svedočanstva (Paez, 2018, p. 219). Stavljajući kliničku ekspertizu kao izvor svedočanstva na najniže mesto u hijerarhiji zastupnici MZD žele reći da onda kada se medicinska praksa zasniva *samo* na ovom tipu svedočanstva – svedočanstva dobijenog ličnim iskustvom lekara, odluke mogu biti nepouzdane. Nisko vrednovanje kliničke ekspertize, to jest iskustva praktikanta kao izvora svedočanstva ima svoje opravdanje – zaključci o uzročnosti doneseni na ovaj način – onda kada se *samo* iskustvo lekara uzme kao svedočanstvo – mogu biti izuzetno sporni s obzirom da njihova interna i eksterna validnost može biti prilično niska. Mnogi tretmani kao i dijagnostičke i prognostičke procedure koje su tradicionalno smatrane rutinskim, a koje su bile zasnovane na iskustvu i ekspertizi, pokazale su se vremenom kao neefikasne ili štetne. Primera radi, iako su akušeri smatrali da je njihovo iskustvo pokazalo (i u izvesnom smislu dokazalo) da je rutinsko praćenje srčane frekvencije fetusa nakon što je porodilja primljena u porodilište efikasna mera, podaci dobijeni RKS ukazuju da ova mera ne stvara značajnu razliku u mortalitetu novorođenčadi ali rezultira većim brojem intervencija prilikom samog porođaja (Worrall, 2007b, p. 985).

No, šta je *klinička ekspertiza kao komponenta medicinske prakse*? U nešto širem smislu kliničku ekspertizu možemo odrediti i kao *rasuđivanje* – veštinu interpretacije celokupnog svedočanstva (u koje spada i svedočanstvo na osnovu već postojećeg kliničkog iskustva), te *umeće primene svedočanstva* na konkretnog pacijenta imajući u vidu i njegove vrednosti i preferencije. Klinička ekspertiza je, prema ovoj interpretaciji, komponenta medicine koja je *posrednik između ostale dve komponente*, i kao takva je neizostavan deo medicinske prakse. Rad Saketa i kolega iz 1996. nedvosmisleno opravdava ovakvu interpretaciju:

> Pod individualnom kliničkom ekspertizom podrazumevamo stručnost i rasuđivanje koje individualni kliničari stiču kroz kliničko iskustvo i kliničku praksu. Povećana ekspertiza se ogleda na mnogo načina, ali posebno u efektivnijoj i eficijentnijoj dijagnozi i u pažljivijoj identifikaciji i saosećajnijoj upotrebi problema individualnih pacijenata, prava i preferencija prilikom donošenja kliničkih odluka o njihovoj nezi. (Sackett et al., 1996, p. 71)

Kakav je status kliničke ekspertize shvaćene na ovaj način – kao komponente medicinske prakse – u realnoj praksi MZD?

Iako je prvobitno koncipirana MZD pridavala značaj analitičkom i kritičkom pregledu svedočanstva direktnim uvidom praktikanta u studije, očekivano, usled velikog broja relevantnih studija takva praksa postaje praktično nemoguća. Još krajem prošlog veka lekar je morao dnevno da pročita oko dvadeset članaka kako bi bio adekvatno informisan (Mohsen et al., 2015, p. 160), a u narednom periodu usledila je značajna ekspanzija medicinskih istraživanja i publikacija. Vremenom rezultati obimnog korpusa studija sve više bivaju predočeni lekarima u vidu smernica u okviru kojih se pomenuti rezultati sažimaju. Smernice koje se dominantno temelje na RKS, meta-analizama i sistematskim pregledima su dobrim delom „rasteretile" lekare formalnih procedura inicijalno koncipirane MZD (procedura koje jesu podrazumevale usklađivanje populaciono dobijenog svedočanstva sa individualnim karakteristikama pacijenta), no, iako je jedna od primarnih funkcija smernica da olakšaju kliničku praksu, često se usled njihove obimnosti postiže suprotan efekat. O pomenutoj obimnosti svedoči kratak članak iz 2005. godine koji beleži da bi u konkretnoj kliničkoj situaciji lekar koji je za vreme svog dežurstva pregledao 18 pacijenata sa 44 dijagnoze trebalo da pročita i primeni 3.679 stranica smernica (objavljenih u periodu od 3 godine) za šta bi mu trebalo oko 122 sata čitanja (Allen & Harkins, 2005, p. 1768). Dodatno sažimanje i pojednostavljivanje smernica, pak, sa sobom nosi i izostavljanje potencijalno važnih informacija za medicinsku praksu, i, u krajnjoj liniji, nešto na šta mnogi lekari ukazuju i što značajno ograničava njihovu slobodu. Naime, vremenom se javljaju kritike da se klinička praksa sve više svodi na *šablonsko praćenje uputstava*. Konkretnije, brojni autori tvrde da je ono što ograničava potpunu realizaciju prvobitne koncepcije MZD upravo striktna opterećenost praktičara smernicama koja vodi do svojevrsne *automatizacije* lekarske profesije. Kompleksnost kliničkog prosuđivanja, tvrde kritičari, nije uzeta u obzir u meri u kojoj bi trebalo (Tonelli, 1998, p. 1234), čime se direktno ometa realizacija važne komponente MZD – kliničke ekspertize (Hay et al., 2008) – onemogućavajući lekara da nađe kompromis između svedočanstva i pojedinačnih karakteristika pacijenta poput njegovog jedinstvenog patofiziološkog profila, ali i njegovih vrednosti i preferencija. Uvođenjem smernica, tvrdi se, „[p]roces odlučivanja postao je kodifikovan i izmešten sa individualnog pacijenta i lekara" (Sniderman et al., 2013, p. 1108). O stepenu u kom su smernice barijera individualizovanom pristupu pacijentu svedoči i britanska lekarka Margaret Makartni (Margaret McCartney): „Istraživanje postaje jednostavan algoritam koji se lepo uklapa na oglasnu tablu ili sto, skraćujući više studija u brze odluke", no, „[b]espogovorna upotreba protokola možda uopšte neće pomoći pacijentima" (McCartney, 2012, pp. 131-132).

Koncepcija svedočanstva i smernica u MZD ima i etičke i pravne implikacije. Lekar Mark Bejker (Mark Baker) ukazuje da je pozivanje lekara na smernice onda kada želi da svoju medicinsku preporuku odbrani pred sudom korisno, no, sa druge strane, „neuspeh u donošenju razumnih odluka koje su u sopstvenom interesu osobe [(pacijenta)] nije od pomoći, čak i ako se smernice poštuju" (Baker, 2014, p. 158). Ono što on ima na umu je nezavidna pozicija lekara koji može doći u situaciju da, kako bi potencijalno zaštitio sebe, donosi preporuke (i zajedno sa pacijentom odluke) za koje zna da nisu u najboljem interesu pacijenta s obzirom na celokupno naučno svedočanstvo. Odstupanje od smernica se lako može iskoristiti kao dokaz protiv lekara u eventualnoj tužbi za rđavu praksu, čak i kada su objektivno postojali dovoljno dobri razlozi da lekar postupi na način na koji je postupio. Imajući u vidu ovakvu poziciju lekara, nije iznenađujuće što mnogi lekari smernice smatraju direktno obavezujućim, ili praktično determinišućim. Neke bolnice u pojedinim zemljama poslednjih godina čak uvode blokade u informacioni sistem tako da lekar ni ne može propisati nešto što se ne slaže sa smernicama, čime se zvanično i eksplicitno ograničava mogućnost lekara da vrši ekstrapolaciju sa

opšteg ka pojedinačnom koristeći stručno rasuđivanje, te se medicinska praksa potencijalno lišava punog potencijala komponente kliničke ekspertize (Jevtić, 2025). Bejker zaključuje: „Ipak, vreme je da kliničari ponovo preuzmu odgovornost za odluke koje donose, ne samo ako treba odstupiti od smernica, već i ako ih se treba pridržavati. Smernice nisu zakon i ne treba ih tretirati kao zakon." (Baker, 2014, p. 158). Pa, ipak, ukoliko je jedino relevantno svedočanstvo ono koje je sažeto u smernicama, te se u dovoljnoj meri ne istakne značaj rasuđivanja lekara imajući u vidu celokupno naučno svedočanstvo i specifične vrednosti pacijenta, s pravom možemo reći da je klinička ekspertiza lekara u okviru MZD u krizi.

Postoje i problemi koji su inherentni smernicama – pre svega, za mnoge konkretne kliničke situacije nedostaju jasne smernice, ili su, pak, one zasnovane na nekompletnom svedočanstvu s obzirom da kvalitetne studije koje ispituju određen fenomen nedostaju ili su malobrojne (Sniderman et al., 2013, p. 1110). Pored toga, postoji problem eksterne validnosti – kako mogućnosti generalizacije tako i mogućnosti primene – mnoge informacije nedostaju čak i kada lekar direktno ima uvid u primarno svedočanstvo. Smernice kao takve sažimaju prosečan efekat, što ne govori o individualnom efektu, a onda kada uključuju individualnu varijabilnost ona je formalizovana i iznova uopštena te izostavlja varijabilni karakter potencijalno beskonačnog broja pacijentovih karakteristika i okruženja.

Usled navodno preterane proceduralne formalizacije MZD i njenog svođenja na algoritamsku primenu uputstava, vremenom se u literaturi pojavljuje kovanica „kuvarska medicina" (eng. *cook-book medicine*) kojom se nastoji parodirati MZD ukazujući da se u okviru nje odluke donose po automatizmu slepo sledeći set pravila, što rezultira identičnim tretmanom značajno različitih pacijenata (Morris & Ioannidis, 2013, p. 1129). Lekari su, u okviru ovakve interpretacije, zavisni od autoriteta malog kruga eksperata koji formulišu smernice kliničke prakse, što im ostavlja malo slobode za kritičko manevrisanje (Epstein, 1998, p. 492), iako „formalni modeli ne mogu nikada zahvatiti kompleksni karakter ljudskog stručnog mišljenja" (Epstein, 1998, p. 494). Priroda svedočanstva i okolnosti u kojima lekari donose odluke odražavaju se i na prirodu i domet njihovog rasuđivanja, samim tim i realizaciju punog potencijala kliničke ekspertize: „U praksi [...] potreba za rasuđivanjem se umanjuje zbog sve većeg broja eksplicitnih smernica i kodifikacija koje nameću dobru praksu." (Thornton, 2006, p. 9). Antropološkinja Kameron Haj (Cameron Hay) i kolege ističu da empirijska istraživanja ukazuju na to da lekari imaju veliko poverenje u RKS, retko kada zaista tragaju za svedočanstvom kritički procenjujući ga, a svoju praksu uglavnom zasnivaju na smernicama i saznanjima koja usvajaju na konferencijama. Razlozi koje lekari najčešće navode za to što kritički ne procenjuju smernice su to što one rezimiraju brojne RKS, što ih pišu eksperti, što se mnogi lekari oslanjaju na njih, jasno su napisane, te im pristup u nekim slučajevima nije besplatan što navodi na mišljenje da su od velike važnosti (Hay et al., 2008, p. 709).

Smernice nastaju na osnovu rezultata meta-analiza i sistematskih pregleda koji su metode sumiranja svedočanstva, primarno svedočanstva koje je dobijeno RKS. Same smernice potencijalno su podložne pristrasnostima – do njih se dolazi tako što grupa stručnjaka odredi problem za čije rešenje razmatra određenu literaturu koja se najčešće sastoji od najnovijih studija; iako s jedne strane postoje striktni kriterijumi, autori ukazuju i na subjektivnu i interesnu dimenziju prilikom nastanka smernica (Rogers, 2002, p. 101; Detsky, 2006, p. 1033; Sniderman et al., 2013; Ioannidis, 2016a; 2016b; Tebala, 2018). Pored toga postoje i indicije da svedočanstvo na kom se smernice zasnivaju može biti zastarelo, s obzirom da je za njih često potrebno vreme da bi se počele primenjivati u kliničkoj praksi.

S tim u vezi, Tebala analizirajući smernice britanskog Nacionalnog instituta za zdravlje i negu (eng. *National Institute for Health and Care Excellence – NICE*) za lečenje kolorektalnog kancera u 2018. godini ukazuje da većina navedenih referenci datira između 2000. i 2010. godine (srednja vrednost 2006. godina), te zaključuje: „To znači da bi 2018. godine u Velikoj Britaniji trebalo da lečimo naše pacijente sa kolorektalnim karcinomom na osnovu veoma zastarelog svedočanstva (u proseku 12 godina starosti). Možemo li to i dalje smatrati 'najboljom praksom'?" (Tebala, 2018, p. 1402).

Dakle, iako smernice formalno nisu determinišuće za medicinsku praksu, u istoj toj praksi one često bivaju shvaćene kao obavezujući set pravila. Imajući u vidu da one sažimaju svedočanstvo o razlici – tip svedočanstva koji zastupnici NM određuju kao sužen u odnosu na celokupno naučno svedočanstvo – te da je svedočanstvo o mehanizmima koje je od izrazitog značaja za primenu smernica na pojedinačnog pacijenta (videli smo u prethodnom poglavlju) u izvesnoj meri izgubilo svoju eksplicitnu i zvaničnu evidencionu moć u okviru MZD (što smo videli u drugom poglavlju), lekaru u kliničkoj situaciji često ne ostaje ništa drugo no da se njima vodi. U takvoj poziciji klinička ekspertiza lekara koja treba da se ogleda u ekstrapolaciji populacionog svedočanstva na pojedinca u skladu sa njegovim vrednostima – ali i svedočanstvom osobenim za njegov slučaj – značajno je ograničena tipom svedočanstva na koji lekar treba da se pozove. Ograničavanje kliničke ekspertize specifičnim tipom svedočanstva ujedno je i ograničavanje slobode lekara da rasuđuje imajući u vidu i relevantno svedočanstvo van smernica i kliničkih studija. Samim tim, ograničeno je donošenje najbolje moguće odluke iza koje mogu stajati objektivni razlozi. Kako zastupnici NM vide odnos ličnih vrednosti i preferencija pacijenata, svedočanstva i kliničke ekspertize i da li nam proširena koncepcija svedočanstva karakteristična za ovu paradigmu pomaže da u većoj meri ostvarimo potencijal komponenti inicijalno koncipirane MZD?

5.3. Odnos svedočanstva, vrednosti i preferencija pacijenta i kliničke ekspertize u naučnoj medicini

5.3.1. Odnos svedočanstva i vrednosti i preferencija pacijenta u naučnoj medicini

Značaj ličnih, individualnih vrednosti i preferencija pacijenta je nedvosmisleno i eksplicitno istaknut od strane zastupnika NM. U okviru ove paradigme naglašava se da su polazna tačka medicinske prakse ciljevi pacijenta, a ne *pretpostavke* lekara o ciljevima pacijenta (Novella, 2013d). To konkretno znači da lekar pravi jasnu distinkciju između sopstvenog vrednosnog sistema, vrednosnog sistema koji pacijenti tipično imaju, i – najvažnije – vrednosnog sistema konkretnog pojedinačnog pacijenta. Samim tim jačine preporuka u smernicama nikada ne impliciraju da treba postupati paternalistički i bez eksplicitnog uključenja pacijenta. Onda kada se lekar upozna sa vrednosnim sistemom konkretnog pacijenta, njegov zadatak nije da nastoji da ga menja, kritikuje ili obesmišljava, niti da nameće sopstveni ili tipični vrednosni sistem. S tim u vezi, Novela ističe da u medicini „profesionalizam zahteva da se ne suočavamo sa pacijentima u vezi sa njihovim ličnim uverenjima. Mi smo tu da informišemo i savetujemo, a ne da držimo pridike. […] Još je važnije obavestiti pacijenta o posledicama njegovih medicinskih odluka" (Novella, 2008). Ovaj utemeljivač NM eksplicitno naglašava da lekar treba da poštuje pacijentova uverenja, bilo da su ona religijska ili ideološka – „[p]oenta je da lekar ne može da nametne pacijentu svoj sistem vrednosti" (Novella, 2008), već samo da u skladu sa svojim znanjem informiše pacijenta o verovatnim posledicama njegove

odluke. U okviru NM pacijent treba biti eksplicitno upoznat sa onim što celokupno naučno svedočanstvo nalaže, pritom je svaka vrsta ciljanog prećutnog izostavljanja relevantnih informacija neopravdana jednako koliko i suptilno navođenje pacijenta da donese odluku. Tako Holova, takođe istaknuta zastupnica NM, svedoči o neetičnosti obmanjujućeg i zavodljivog jezika koji lekari koriste kada preporučuju akupunkturu (Hall, 2019) – u okviru kliničke prakse NM se, dakle, ne propušta da se pacijentu da do znanja šta o meridijanima kaže nauka. Drugim rečima, lekar treba da pacijenta upozna sa onim što se na osnovu naučnog svedočanstva da predvideti, ograđujući se od sopstvenih vrednosnih sudova i poštujući pacijentove. Istovremeno je dobar lekar svestan da postoji ogromna vrednosna varijabilnost među pacijentima, što samo po sebi zahteva individualizaciju pristupa i varijabilnost lečenja. Tako, Novela naglašava: „Jasno je da ne postoji jedan model za sve pacijente – pacijenti imaju različite želje u ovom pogledu i različitu zdravstvenu pismenost. Imajte na umu da odrasli kompetentni pacijent ima 100% kontrolu nad svojim donošenjem odluka o zdravstvenoj zaštiti." (Novella, 2013d), jasno ističući značaj slobode i prava pacijenta i negirajući bilo kakav vid paternalizma. Holova eksplicitno naglašava: „Vrednosti pacijenata moraju se uzeti u obzir kada se odlučuje da li da se leči […] Pojedinačni pacijenti koji se vide u ordinaciji mogu se razlikovati od populacije u studiji." (Hall, 2017) – oni se, osim s obzirom na biološke karakteristike mogu razlikovati i s obzirom na vrednosne sisteme; i jedno i drugo je jednako važno prilikom individualizacije lečenja.

Prilikom individualizacije tretmana i donošenja odluke, dakle, ishode koje naučno svedočanstvo predviđa treba uskladiti sa ishodima koje pacijent vrednuje, pritom je važno da je pacijent uključen u donošenje odluke i informisan šta celokupno svedočanstvo predviđa. Da je celokupno naučno svedočanstvo relevantno za donošenje odluka u individualnim slučajevima u konkretnim kliničkim situacijama dobrim delom svedoči sledeći citat farmaceuta Gavure, takođe zastupnika NM:

> Postoje opsežna istraživanja koja pokazuju da pacijenti žele da budu angažovani i informisani u donošenju odluka o zdravstvenoj zaštiti. *Presudno za ovaj pristup je iskreno razmatranje naučnog svedočanstva*. Jedna od važnih prednosti ovog portala je da istakne rizike loših zdravstvenih odluka *kada razmatranja o lečenju ne uzmu u obzir plauzibilnost, već se umesto toga oslanjaju na druge vidove svedočanstva*. Visokokvalitetno naučno svedočanstvo je najbolje sredstvo koje imamo da procenimo nove tretmane i odredimo njihove rizike i koristi. Međutim, to svedočanstvo mora biti *zasnovano na razmatranju osnovnih naučnih principa i ukupnog naučnog svedočanstva osnovanog za temu*. (Gavura, 2015a)

Gorski takođe ističe značaj personalizacije preporuka, ali i imperativ da su te iste preporuke zasnovane na naučnom svedočanstvu: „Kao lekara, naš je posao da predstavimo najbolje preporuke za lečenje zasnovane na svedočanstvu koje možemo, personalizujući ih za pacijenta." (Gorski, 2016). Ova personalizacija odluke osim s obzirom na svedočanstvo vrši se i s obzirom na vrednosti pacijenta – „Naš posao je da damo najbolju preporuku zasnovanu na svedočanstvu koja će se uklopiti sa vrednostima pacijenta." (Gorski, 2016). Pored premošćivanja jaza između populacionog svedočanstva i onoga što relevantno celokupno naučno svedočanstvo nalaže u konkretnom pojedinačnom slučaju (imajući u vidu i svedočanstvo osobeno za konkretnog pacijenta), lekar je taj koji treba da premosti i jaz između ishoda specifikovanog na osnovu svedočanstva i ishoda koji konkretni pacijent očekuje. Pa, ipak, sam Gorski ukazuje na čestu nepodudarnost između onoga što smernice nalažu i pacijentovih želja, ali povremeno i onoga što lekar u konkretnom slučaju smatra najprikladnijom odlukom (Gorski, 2016). Ishodi specifikovani u smernicama su, u okviru NM, dakle,

tek polazna tačka prilikom donošenja odluke, a ne nešto što po automatizmu uslovljava donošenje odluke.

Nisu retki autori koji nisu zvanični zastupnici NM kao zasebne paradigme, a koji se zalažu za pristup u medicini koji podrazumeva „da su praktičari, zajedno sa svojim pacijentima, slobodni da donose odgovarajuće odluke o nezi koje se možda ne poklapaju sa onim što 'najbolje (prosečno) svedočanstvo' izgleda sugeriše" (Greenhalgh et al., 2014, p. 4). Filozof medicine Mark Toneli (Mark R. Tonelli) smatra da epistemološki jaz između svedočanstva i prakse ostaje nepremošćen u onoj meri u kojoj relevantne razlike među pojedincima nisu eksplicitne i kvantifikovane (Tonelli, 1998, p. 1236). Ovaj jaz, prema njegovom mišljenju, pokazuje da svedočanstvo nikada ne bi trebalo da direktno diktira praksu – „[…] svedočanstvo nam ne može reći kada je najbolje da ignorišemo svedočanstvo." (Tonelli, 1998, p. 1239). Pa, ipak, mnogi kritičari MZD ne nude jasne kriterijume za odstupanje od onoga što svedočanstvo u smernicama nalaže. Apsolutna sloboda praktičara (kao i svaka apsolutna sloboda) može imati sporne posledice – ona bi nas, u krajnjoj liniji, mogla vratiti u period pre MZD anulirajući sva njena evidentna dostignuća. Ako populaciono orijentisano svedočanstvo i smernice ne mogu ispratiti varijabilni karakter individualnih pacijenata (bilo da je reč o njihovim biološkim karakteristikama ili vrednosnim sistemima) postavlja se pitanje gde je granica između razložnog odstupanja od smernica i potpunog nahođenja lekara prema sopstvenoj volji. Mora li se medicina kretati između ekstrema potpune samovolje lekara i striktne determinacije specifičnim svedočanstvom koja preti da lekara – sa svim njegovim obrazovanjem i iskustvom – svede na automat? Sa jedne strane, preterano ograničavanje kliničke slobode jednako je nepovoljno i za lekare i za pacijente, posebno kada se ima u vidu da poverenje u stručnost lekara opada (Stevens, 2018, p. 891); sa druge, pak, preterana sloboda preti da odvede u potpuni relativizam i apsolutnu samovolju lekara. Smatramo da upravo NM pravivši eksplicitnu razliku između voluntarizma i medicinske prakse determinisane smernicama, i kritikujući oba ekstrema, nudi srednji put za koji je inicijalno koncipirana MZD takođe ostavljala prostora. Može se reći da je pomenuta razlika između ovih ekstrema realizacijom MZD previše zaoštrena te je, u cilju izbegavanja voluntarizma, MZD u praksi više otišla u pravcu striktne determinisanosti na štetu slobode kliničara da populaciono orijentisano svedočanstvo uz odgovarajuće rasuđivanje primeni na pojedinačnog pacijenta. No, kao što ćemo videti, upravo koncepcija kliničke ekspertize koja u NM podrazumeva oslanjanje na širu koncepciju svedočanstva nego što je to slučaj u MZD ima veliki potencijal da ublaži eventualnu nepodudarnost između smernica kliničke prakse i onoga što je u najboljem interesu pacijenta imajući u vidu njegove osobene karakteristike i vrednosti i preferencije. Kakvu ulogu u okviru NM ima klinička ekspertiza za premošćivanje jaza između smernica i individualnog pacijenta?

5.3.2. Odnos svedočanstva i kliničke ekspertize u naučnoj medicini

U okviru NM odluke o lečenju, prognostici i dijagnostici ne bivaju donete na osnovu puke iskustvene učestalosti fenomena:

> Desetine hiljada godina posmatranja pacijenata jednog po jednog i pokušaja da se na osnovu tih iskustava shvati šta da se uradi za sledećeg pacijenta nije uspelo da kontroliše ili eliminiše bilo koju uobičajenu bolest ili značajno poboljša dužinu i kvalitet ljudskog života i zdravlja. (McKenzie, 2012)

U okviru NM lekar odluke o pojedinačnom pacijentu donosi rasuđujući na identičan način kao kada istraživači testiraju hipotezu o uzročnosti – oslanjajući se na naučni metod u celini i imajući u vidu celokupno naučno svedočanstvo. To podrazumeva i zaključivanje u onim specifičnim slučajevima sa kojima se lekar prvi put sreće u kliničkoj praksi te i u onim slučajevima za koje nema nedvosmislenih smernica.

Novelino viđenje kliničke ekspertize, odnosno postupka zaključivanja prilikom donošenja kliničke odluke, odgovara eliminativnoj indukciji, ali i bajesovskoj epistemologiji[117]; primera radi, to vidimo na slučaju njegovog viđenja dijagnostike – „Često je jednako važno znati šta pacijent nema kao i znati šta ima. Naručujemo neke testove kako bismo isključili dijagnoze koje su moguće […]." (Novella, 2013a). Iako često postoje strogi algoritmi u vidu kriterijuma koji upućuju na to koje dijagnostičke testove treba obaviti, Novela ističe da „u drugim slučajevima lekari donose sud o kumulativnom uticaju svih ovih faktora zajedno […] Ponekad standard nege zahteva određeni pristup, u drugim slučajevima smo prepušteni sopstvenoj proceni" (Novella, 2013b). Konkretnije, lekar treba u konkretnim kliničkim situacijama rasuđivati bajesovski. Usredsredimo se na sledeće navode zastupnika NM:

> Verovatnoća da je dijagnoza prisutna takođe dramatično utiče na to koliko je testiranje korisno. Ako je verovatnoća veoma mala, onda će čak i vrlo specifičan test verovatnije da generiše lažno pozitivan nego istinski pozitivan [rezultat]. (Novella, 2013b)

> Kliničari imaju tendenciju da budu veoma sigurni u dijagnozu kada su pacijent i njegovi simptomi veoma reprezentativni za tipičnu prezentaciju. Ovo je razumno u određenoj meri[118], ali je nepotpuno i stoga pogrešno rasuđivanje. (Novella, 2013c)

Lekar, dakle, treba da na osnovu *celokupnog svedočanstva* proceni verovatnoću određene dijagnoze, te da rezultat dijagnostičkog testa interpretira u skladu sa ovom prethodnom verovatnoćom. Kao i rezultati kliničkih studija, rezultati dijagnostičkih testova, posebno onih koji nisu visoko senzitivni i specifični[119], mogu podržavati hipoteze koje su alternativne osnovnoj hipotezi o dijagnozi, to jest oni mogu biti lažno pozitivni i lažno negativni. Pored toga, čak i visoka specifičnost i senzitivnost testa ne implicira visoku prediktivnu vrednost[120]. Lekar se stoga u svakodnevnoj kliničkoj situaciji treba osloniti i na pozadinsko znanje, ne samo na ograničeno svedočanstvo. Dakle, epistemologija NM se ne odnosi samo na hipoteze o efikasnosti tretmana već ima itekako širu primenu – na primer prilikom dijagnostike (testiranja hipoteze o dijagnozi u konkretnom slučaju) ili prilikom zaključivanja o neželjenom efektu u slučaju konkretnog pacijenta – kada lekar treba da razgraniči da li je neželjeni događaj posledica konkretnog tretmana, deo prirodnog toka bolesti, drugog tretmana koji pacijent koristi, ili, pak, nekog alternativnog relevantnog uzroka.

---

[117] Treba naglasiti da određeni autori na dosta ubedljiv način poistovećuju eliminativnu indukciju i bajesovsko zaključivanje (videti: Hawthorne, 1993; Vineberg, 1996).

[118] Prim. prev. S. J. – u originalu stoji: „this is reasonable as far as it goes".

[119] Senzitivnost referira na sposobnost (verovatnoću) testa da rezultira pozitivnim rezultatom onda kada pacijent ima određenu bolest; specifičnost se odnosi na sposobnost (verovatnoću) testa da rezultira negativnim rezultatom onda kada pacijent nema određenu bolest (Shreffler & Huecker, 2023).

[120] Pozitivna prediktivna vrednost odražava verovatnoću da osoba sa pozitivnim rezultatom testa zaista ima konkretnu bolest; negativna prediktivna vrednost odražava verovatnoću da osoba sa negativnim testom zaista nema konkretnu bolest (Monaghan et al., 2021).

Dok za određene kliničke situacije nema dovoljno svedočanstva dobijenog komparativnim kliničkim studijama, u nekim slučajevima važi suprotno – podataka je previše i oni često mogu biti dvosmisleni. Treba imati na umu da kvantitet svedočanstva ne garantuje uvek i kvalitet evidencione moći tog svedočanstva. Ukazujući na ekspanziju statističkih podataka u medicini Joanidis upozorava:

> Skačući sa korelacije na uzročnost, bagerovanje podataka se naziva svedočanstvom o uzročnosti i generiše smernice. […] Podaci će biti zapanjujuće brojniji za nekoliko godina u poređenju sa sadašnjom erom koja će se tada smatrati periodom nedostatka podataka. I dalje će nam trebati naučni metod da bismo dobili smisao u podacima. (Ioannidis, 2016a, pp. 84-85)

Joanidis nije dvosmislen kada kaže naučni metod – on misli na naučni metod u celini, naučni metod u svom punom potencijalu. Iako metodologija RKS kojom su podaci dobijeni jeste naučna, tim istim podacima potrebna je interpretacija u svetlu naučnih teorija. Upravo na tome insistiraju zastupnici NM:

> Nauka, uključujući posebnu manifestaciju koju volimo da zovemo naučnom medicinom, se odnosi na korišćenje objektivnih metoda da bi se utvrdilo koji su obrasci u svetu zaista stvarni, u odnosu na one koji se samo pričinjavaju kao stvarni. Ozbiljna potreba za naučnom metodologijom delimično proizilazi iz činjenice da ljudi imaju ogromnu tendenciju da automatski pregledaju velike količine podataka tražeći obrasce, a mi smo veoma dobri u otkrivanju obrazaca, čak i onih koji su samo nasumične fluktuacije u tim podacima. (Novella, 2013c)

Novela, jedan od glavnih zastupnika NM, ovde iznosi važan epistemološki uvid – obrasci u podacima jesu put do istine ali nas mogu navesti i na krivi put; nije svaki obrazac u podacima opravdavajuće svedočanstvo za onu hipotezu za koju nam se na prvi pogled čini da jeste. Kao u Platonovoj pećini, fenomeni nas mogu obmanjivati, a istraživač i lekar, kao i filozof, ne treba da ostanu na fenomenološkom nivou (iako on jeste polazna tačka) već treba da upotrebe svu svoju saznajnu moć kako bi napravili distinkciju između obmanjujućih fenomena i onih koji to nisu. Ovakav stav u NM ima dvojaku primenu: kao što i oni koji formiraju smernice za lečenje populacija pacijenata treba da se oslone na celokupni korpus nauke – imajući u vidu kako svedočanstvo u vidu statističkih podataka tako i svedočanstvo iz fundamentalnih nauka, tako i lekar treba da koristivši celokupno naučno svedočanstvo zaključuje o tome šta podaci iz smernica nalažu za pacijenta koji je pred njim. Klinička ekspertiza je, kako upravo pomenuto zaključivanje, tako i usklađivanje tog zaključka sa vrednosnim sistemom pacijenta.

Kao što smo videli, klinička ekspertiza kao posebna komponenta inicijalno koncipirane MZD ostavlja prostor za varijabilnu i slobodnu, a ne dogmatsku i automatizovanu primenu svedočanstva na pojedinca. Ipak, u realizovanoj MZD lekar je, kako formalnim procedurama tako i *tipom svedočanstva* na osnovu kog primarno donosi odluke, dobrim delom sputan da racionalno i s dovoljno dobrim naučnim razlozima odstupi od populaciono orijentisanih smernica i svedočanstva onda kada donosi odluke o pojedinačnim slučajevima. Ako se ponovo ustremimo na reči Tonelija: „[…] svedočanstvo nam ne može reći kada je najbolje da ignorišemo svedočanstvo." (Tonelli, 1998, p. 1239), valja primetiti da ovaj filozof referira na svedočanstvo onako kako je ono koncipirano u MZD – pozivajući se samo na takvo (zastupnici NM bi rekli – „suženo") svedočanstvo, lekar zaista ima malo *formalnih* razloga da odstupi od onoga što ono nalaže, što potencijalno ograničava i njegovu kliničku slobodu. Zašto bi onda lekar trebalo da u određenim situacijama „ignoriše" ovakvo svedočanstvo? Treba naglasiti da svedočanstvo u bukvalnom smislu nikada ne treba ignorisati –

medicinske odluke uvek treba donositi imajući u vidu svedočanstvo, ali je upravo uloga kliničke ekspertize da pre svega selektuje svedočanstvo, a potom ga kritički proceni i donese preporuku i odluku, što su upravo koraci formalne procedure inicijalno koncipirane MZD. Ova *kritička procena* koju vrši lekar (a ne onaj ko piše smernice) je važan deo formalnih procedura prvobitno koncipirane MZD (videti: Guyatt, 1991; Sackett & Rosenberg, 1995, p. 622) koji se vremenom delimično izgubio i koji NM eksplicitno vraća na svoje mesto. NM pruža okvir koji formalno omogućava odstupanje od smernica, pritom se takvo odstupanje *pravda naučnim svedočanstvom* što ga itekako razlikuje od voluntarizma. Reč je, naravno, o široj koncepciji svedočanstva karakterističnoj za NM – koncepciji koja uključuje i svedočanstvo van kliničkih studija prilikom donošenja medicinskih odluka. Setimo se da još 1992. godine Gajat i saradnici jasno ističu da je znanje o osnovnim mehanizmima bolesti *neophodno* (premda ne i dovoljno) za donošenje kliničkih odluka (Guyatt et al., 1992, p. 2421). Smernice u MZD su ovaj vid znanja u izvesnoj meri potisnule (posebno imajući u vidu evidencionu ulogu svedočanstva o mehanizmima za određivanje jačine preporuke), ostavljajući u nekim situacijama lekara da bolesti čiji su mehanizmi u patofiziološkom prirodnom okviru relativno poznati leči tretmanima za koje se tvrdi da deluju mehanizmom koji se kose sa osnovnim, temeljnim zakonima tog istog okvira – ovo može biti osvedočeno smernicama koje pružaju jačinu preporuka za tretmane KAM. Ne samo da NM svojom koncepcijom svedočanstva praktično onemogućava da smernice nalažu tretman bez iole plauzibilnog mehanizma u osnovi, već omogućava i da lekar, imajući u vidu specifikovani plauzibilni mehanizam to isto *znanje o mehanizmu upotrebi prilikom ekstrapolacije sa smernica na pojedinačnog pacijenta*. (Ne)podudarnost mehanizma u smernicama sa mehanizmom u konkretnom slučaju pojedinačnog pacijenta, kao i zaključivanje o interakciji mehanizma sa drugim mehanizmima u pojedinačnom slučaju (na primer – interakcija mehanizma delovanja leka sa drugim lekovima koje pacijent već koristi) takođe su značajni elementi na osnovu kojih lekar vrši ekstrapolaciju sa smernica na pojedinačnog pacijenta. U okviru NM će, tako, lekar imajući u vidu celokupno svedočanstvo imati valjane i opravdane razloge da odstupi od smernica i realizuje kako svoju slobodu i intelektualne kapacitete tako i komponentu kliničke ekspertize u punom potencijalu.

Svedočanstvo na koje lekar treba formalno da se osloni u okviru MZD (koje je dominantno svedočanstvo o razlici) može značajno da oteža zajedničko donošenje odluka. Kako bi zastupnici NM istakli, svedočanstvo u MZD je koncipirano tako da izuzimanjem važnog tipa svedočanstva (svedočanstva o mehanizmima) može da ukazuje na efikasnost tretmana KAM – tretmana sa biološki neplauzibilnim mehanizmom delovanja koji bi, ukoliko se uzme u obzir i ovaj izuzet tip svedočanstva, verovatno bili proglašeni neefikasnim. Ovakva sužena koncepcija svedočanstva (to jest ono što zastupnici NM nazivaju „naučnom slepom tačkom MZD“ (Atwood, 2010a)) ograničava lekara da ima zvanični orijentir shodno kom će se pozivajući na *celokupno naučno svedočanstvo* doneti preporuku za koju zaista veruje da je u najboljem interesu pacijenta. Sa druge strane, pacijenti su ti koji iz različitih razloga često pozitivno vrednuju KAM, te nije posao lekara da menja vrednosni sistem pacijenta već da se pozove na svedočanstvo. Drugim rečima, usled tipa svedočanstva na osnovu kog se MZD dominantno određuje, i sloboda lekara kao i sloboda pacijenta su ograničeni – sloboda lekara da se osloni na celokupni korpus relevantnog svedočanstva (za šta je obrazovanjem kvalifikovan) i sloboda pacijenta da bude upoznat sa tim šta trenutno celokupno najbolje dostupno svedočanstvo nalaže. Ovaj problem ekstrapolacije na osnovu celokupnog relevantnog svedočanstva, a u skladu sa vrednostima i preferencijama pacijenta, se, naravno, ne odnosi samo na tretmane KAM, niti samo na

ekstrapolaciju efikasnosti medicinskih tretmana, već i na procenu rizika i neželjenih efekata i određivanje potrebnih dijagnostičkih testova, između ostalog.

Odsustvo racionalne kliničke slobode i obavezanost lekara smernicama mogu navesti na neetično postupanje u situaciji kada ga smernice ograničavaju da predloži tretman ili dijagnostičku proceduru za koju u slučaju konkretnog pacijenta veruje da će biti od najveće koristi, a imajući u vidu celokupno relevantno svedočanstvo, svoju kliničku ekspertizu i pacijentove vrednosti i preferencije (Jevtić, 2025). Kada kažemo „racionalna klinička sloboda" mislimo na slobodu da se uz oslanjanje na celokupni relevantni korpus nauke izvrši ekstrapolacija na pojedinca u skladu sa njegovim ličnim vrednosnim sistemom. To znači da i odstupanje od smernica može biti razložno i potkrepljeno svedočanstvom, a ne voluntaristično.

Primer ekstrapolacije koja zahteva rasuđivanje karakteristično za NM je prepisivanje statina – Holova ističe da oni „smanjuju incidencu srčanih udara kada se propisuju pacijentima sa postojećom bolešću ili sa visokim rizikom" i pored toga što „većina pacijenata nema koristi od većine lekova" (Hall, 2017). Šta to zapravo znači? U konkretnom slučaju Holova ističe da

> […] 60 osoba bez srčanih oboljenja mora da se leči statinima tokom 5 godina da bi se sprečio jedan srčani udar. Za ljude koji već imaju srčana oboljenja, broj potreban za lečenje (eng. *number needed to treat – NNT*) za sprečavanje jednog nefatalnog srčanog udara je 39, a broj potreban za lečenje za spas jednog života je 83 […]. Ali gledanje na brojke na ovaj način je pogrešno jer se zasniva na prosecima. (Hall, 2017)

Gledanje na brojke koje često mogu biti zavodljive, bez obaziranja na širu sliku u medicini, nije neproblematično. Interesantno je da rezultati RKS mnogo češće bivaju prijavljeni u vidu smanjenja relativnog rizika (eng. *relative risk* reduction – *RRR*) (koji je odnos incidencije ishoda u grupi izloženih prema incidenciji ishoda u grupi neizloženih) nego smanjenja apsolutnog rizika (eng. *absolute risk reduction – ARR*) i broja potrebnog za lečenje (koji je inverzija smanjenja apsolutnog rizika – računa se kao 1/ARR), iako je potonje relevantnije za lekara u kliničkoj praksi. Horvic smatra da je to slučaj jer su brojke o smanjenju relativnog rizika impresivnije od broja potrebnog za lečenje i smanjenja apsolutnog rizika, što je interesantno kada se uzme u obzir da je niz studija pokazao da način na koji se rezultati prijavljuju značajno utiče na lekare prilikom donošenja odluka o lečenju (videti: Horwitz, 1996, p. 321). Ovo zapažanje je značajno jer ukazuje da lekar u konkretnoj praksi često može biti takoreći zaveden brojkama ukoliko ih ne posmatra kritički imajući u vidu i druge relevantne informacije. Na opasnost koju sa sobom nosi „impresioniranost brojkama" ukazuju i Gajat i kolege – dok smanjenje relativnog rizika za konkretnog pacijenta može biti 50%, isti podatak predstavljen kao smanjenje apsolutnog rizika može zapravo biti smanjenje sa 2% na 1%, što je daleko manje impresivno (Guyatt et al., 2008c, p. 117). Naravno, upravo je lekar taj koji za konkretnog pacijenta treba da posmatrajući brojke u širem kontekstu, to jest koristivši celokupno relevantno naučno svedočanstvo i relevantne karakteristike pacijenta, proceni da li će imati benefit od određenog tretmana (i, naravno, u kojoj meri se taj benefit slaže sa pacijentovim vrednostima i preferencijama). Onda kada postoji svedočanstvo o mehanizmima, ono itekako ima važnu evidencionu ulogu prilikom svakodnevnog rasuđivanja u kliničkim situacijama; konkretno, u pomenutom slučaju statina na koji Holova upućuje:

> Možda će nam jednog dana analiza genoma ili drugi napredak pomoći da predvidimo koji će pacijenti imati koristi; ali do tada smo zaglavljeni da lečimo mnoge da bismo pomogli nekolicini. Ali to ne znači da treba da lečimo neselektivno ili da dodamo statine u vodu za piće. (Hall, 2017)

Umeće lekara je upravo da iz brojki koje ukazuju na prosečne vrednosti zaključi kakve konkretne vrednosti može očekivati u slučaju individualnog pacijenta, ali i da, onda kada ima znanje o određenom mehanizmu uključi i to znanje prilikom donošenja odluka. Što više relevantnog znanja o karakteristikama mehanizma u pojedinačnim slučajevima lekar ima to je primena populaciono orijentisanog svedočanstva na pojedinca specifičnija i individualizovanija.

Iako se smernice zasnovane na dokazima (karakteristične za MZD) i smernice zasnovane na nauci (karakteristične za NM) vrlo verovatno za većinu visoko plauzibilnih tretmana poklapaju, one se mogu i razlikovati. Mi o stepenu njihovog poklapanja ne znamo jer su smernice zasnovane na nauci – dakle, smernice formirane na osnovu podataka analiziranih u svetlu metodologije NM – još uvek nedostupne s obzirom da NM nije dominantna medicinska paradigma. U svakom slučaju evidentno je da se u smernicama zasnovanim na nauci neće naći mnogi (ako ne i gotovo svi) tretmani KAM imajući u vidu da su opažene korelacije u kliničkim studijama zajedno sa svedočanstvom o mehanizmima tih tretmana takoreći „rekli svoje" nakon višedecenijskih istraživanja. Bilo bi interesantno videti da li se (i kako se) jačina preporuka menja za mnoge tretmane sa plauzibilnim – ali nisko plauzibilnim mehanizmima, kao i kakav je odnos jačina preporuka za nisko plauzibilne i izrazito plauzibilne tretmane. U svakom slučaju zastupnici NM u nekim slučajevima ozbiljno dovode u pitanje naučnu zasnovanost određenih smernica koje se koriste u okviru MZD (na primer: Gavura, 2015b; Bellamy, 2016; Jones, 2016; 2019; Gorski, 2019).

Svedočanstvo o mehanizmima može opravdati odstupanje od smernica, ili čak primenu tretmana na subpopulacije iako on smernicama nije odobren za opštu populaciju – Andersenova navodi da ekspertiza lekara može govoriti da postoji znatna razlika između mehanizma ili kontekstualnih faktora koji utiču na delovanje mehanizma između populacije na kojoj su zasnovane smernice i ciljne subpopulacije. Moglo bi se pomisliti da ovo lekaru daje preveliku slobodu, no ista ta sloboda u okviru NM može biti opravdana relevantnim naučnim svedočanstvom. Kako Andersenova primećuje, tenzija između MZD i ekspertize lekara nije tenzija između objektivnog svedočanstva i subjektivne intuicije (Andersen, 2012, p. 998). Značaj svedočanstva o mehanizmima za premošćivanje jaza između smernica i konkretnih pacijenata se često ističe:

> U praksi, mehanističko rasuđivanje igra ključnu ulogu u nekoliko oblasti medicine; kliničari moraju često da ga koriste kada pokušavaju da primene podatke iz velikih studija zasnovanih na populaciji na pojedinačne pacijente. Ono igra ključnu ulogu u upravljanju pacijentima za koje nisu dostupni podaci o specifičnim ispitivanjima […]. (Sheridan & Julian, 2016, pp. 204-205)

Ipak, treba napraviti i distinkciju koja se često previđa, između značaja svedočanstva o mehanizmima za samo formiranje smernica (koje u širem smislu predstavlja ekstrapolaciju uzročnosti sa studijske na ciljne populacije) i značaja istog tipa svedočanstva onda kada se na osnovu tih smernica donose odluke o pojedinačnom pacijentu. Andersenova (Andersen, 2012) smatra da svedočanstvo o mehanizmima, sa jedne, i svedočanstvo o razlici na kom se smernice zasnivaju, sa druge strane, treba integrisati u medicinu tako što tip svedočanstva na kom se smernice zasnivaju treba da ostane isti, te da tek lekar u kliničkoj praksi uključuje svedočanstvo o mehanizmima kako bi doneo odluke o pojedinačnom pacijentu. Primetimo da NM, naravno, ne negira značaj svedočanstva o mehanizmima

prilikom ekstrapolacije na pojedinačne pacijente (dakle prilikom rasuđivanja u kliničkim situacijama), ali u okviru ove paradigme ovaj tip svedočanstva biva integrisan i u *interpretaciju rezultata samih kliničkih studija na kojima se smernice zasnivaju*, kako bi kasnija ekstrapolacija pozivanjem na iste bila opravdana. Primetimo da ukoliko se propusti ovaj korak – *evidencioni* značaj svedočanstva o mehanizmima za internu validnost, te ekstrapolaciju na ciljne populacije u vidu smernica (i određivanje jačine preporuka u njima), možemo dovesti lekare u poziciju da na pojedinačne pacijente ekstrapoliraju tretmane čiji je mehanizam neplauzibilan (što aktuelna metodologija MZD dozvoljava). NM ide korak dalje od eksplicitnog i naglašenog priznavanja uloge svedočanstva o mehanizmima za zaključivanje o pojedinačnim pacijentima – ovaj tip svedočanstva je evidenciono inkorporiran i u same smernice – reč je o smernicama zasnovanim na nauci, dakle, na celokupnom korpusu naučnog svedočanstva. To je zbog toga što se plauzibilnost uzima u obzir prilikom testiranja svake hipoteze, samim tim i hipoteze o jačini preporuke u smernicama. Naravno, imajući u vidu da zastupnici NM izrazito insistiraju na eksplicitnosti kada je reč o svedočanstvu, to znači da bi u smernicama uvek postojale znatno detaljnije informacije o svedočanstvu o mehanizmima na osnovu kojih bi lekar dalje u kliničkoj praksi mogao da vrši ekstrapolaciju. Primetimo i da inicijalna koncepcija MZD, iako ističe značaj mehanizama za ekstrapolaciju sa populaciono orijentisanog svedočanstva na pojedinca, propušta da naglasi *evidencioni značaj* svedočanstva o mehanizmima za samo formiranje smernica. U tom smislu NM propust MZD ispravlja dvostruko – vraćajući inicijalnu ideju osnivača MZD da je znanje o mehanizmima bitno za mogućnost primene na pojedinačnog pacijenta, ali i evidenciono integrišući svedočanstvo o mehanizmima u same preporuke u smernicama, to jest naglašavajući njegov značaj za mogućnost generalizacije. Tako se, dakle, u medicinskoj praksi NM ne mogu naći smernice koje preporučuju tretmane čiji se postulirani mehanizmi delovanja kose sa osnovnim zakonima nauke.

5.4. Medicina kao umeće primene nauke: zašto lekar nije automat?

Određeni autori primećuju da uvođenje MZD u svet medicine inicijalno ima antiautoritativnu crtu (Goldenberg et al., 2009, p. 164), a mi smo u prvom i drugom poglavlju u više navrata istakli da osnivači MZD eksplicitno tvrde da ona dobrim delom predstavlja obračun sa autoritetima, te da u MZD najbolje raspoloživo svedočanstvo treba da predstavlja jedini autoritet. No, kako Fajnštajn i Horvic primećuju, „[a]utoritativna aura data kolekciji [najboljeg dostupnog svedočanstva], međutim, može dovesti do velikih zloupotreba koje proizvode neodgovarajuće smernice ili doktrinarne dogme za kliničku praksu“ (Feinstein & Horwitz, 1997, p. 529). Osim toga, kako primećuje Đakomini, svedočanstvo dobijeno RKS često predstavlja autoritet čak i kada je teorija u osnovi uzročno-posledične veze koja se na osnovu njega utvrđuje potpuno nedokučiva (Giacomini, 2009, p. 236), a, kako zastupnici NM tvrde, i evidentno biološki neplauzibilna, to jest naučno neprihvatljiva. Sami utemeljivači MZD imali su prilike da se brane od optužbi da ova paradigma u potpunosti prebacuje autoritet sa lekara na smernice (koje sažimaju specifičan tip svedočanstva) te ujedno ograničava kliničku slobodu. Razmatrajući kritiku da MZD zanemaruje kliničko rasuđivanje, Đulbegović i Gajat odgovaraju da „MZD, u stvari, veoma ceni kritičku ulogu stručnosti u pružanju zdravstvene zaštite naglašavajući važnost razboritog prosuđivanja u kritičkom ocenjivanju i donošenju odluka“ (Djulbegovic & Guyatt, 2017, p. 420). Da MZD nije takozvana *medicina kuvara* Saket i kolege još 1996. potkrepljuju upravo činjenicom da MZD uključuje i kliničku ekspertizu lekara

i vrednosti pacijenata, te da ona nije jednostavan set pravila koja se neupitno primenjuju – „[...] ekspertiza je ta koja odlučuje da li se spoljašnje svedočanstvo uopšte odnosi na pojedinačnog pacijenta i, ukoliko se odnosi, kako ga treba integrisati u kliničku odluku." (Sackett et al., 1996, p. 72). Ipak, propust da se u okviru MZD biološkoj plauzibilnosti prida formalna evidenciona uloga prilikom testiranja hipoteza, smatraju zastupnici NM, doveo je do svojevrsnog paradoksa – lekar koji želi da integriše celokupno naučno svedočanstvo u kliničku odluku u slučaju tretmana sa neplauzibilnim mehanizmima u osnovi mora da veruje u protivrečnosti – svedočanstvo o razlici dobijeno komparativnim kliničkim studijama i uobličeno u smernice kliničke prakse govori o njihovoj efikasnosti dok svedočanstvo iz oblasti fundamentalne nauke govori o nemogućnosti efikasnosti tih istih tretmana. No, imajući u vidu i biološku plauzibilnost kao relevantan vid svedočanstva, te specifične karakteristike i preferencije pojedinačnog pacijenta, lekar katkad može imati racionalne razloge da izađe iz okvira smernica čak i kada je reč o dijagnostičkim i prognostičkim procedurama ili tretmanima koji imaju evidentno plauzibilan mehanizam delovanja u osnovi. Sa druge strane, *u cilju izbegavanja odgovornosti* zbog odstupanja od smernica (videti: Jevtić, 2025) lekar se takoreći dobrim delom odriče i slobode kliničkog rasuđivanja i svoje ekspertize – dakle, jedne od ključnih komponenti medicinske prakse koja lekara čini nezamenljivim. Da li je aktuelnoj medicinskoj praksi potreban veći stepen kliničke slobode, i, ukoliko je odgovor potvrdan, šta tu slobodu ograničava i šta je razlikuje od puke samovolje lekara?

Lekar Džon Hempton (John Hampton) je još 1983. godine, pre zvaničnog osnivanja MZD, svoj rad objavljen u *Britanskom medicinskom časopisu* započeo rečenicom: „Klinička sloboda je mrtva, i niko ne treba da žali zbog njene smrti." (Hampton, 1983, p. 1237), a završio na sledeći način:

> Kliničku slobodu je, međutim, trebalo davno zadaviti, jer je u najboljem slučaju to bio plašt za neznanje, a u najgorem izgovor za nadrilekarstvo. Klinička sloboda je bila mit koji je sprečio istinski napredak. Moramo pozdraviti njenu propast i iskoristiti prilike koje nam se sada pružaju. (Hampton, 1983, p. 1238)

U to vreme nove prilike su, naravno, RKS, što nam tada ovaj profesor kardiologije ilustruje na slučajevima iz svoje oblasti. Pa, ipak, iako smrt kliničke slobode ne treba pozdraviti, ono sa čim bi trebalo raskrstiti je *voluntarizam* prerušen u kliničku slobodu. Hempton verovatno nije imao u vidu da nadrilekarstvo – za čije se proterivanje iz medicine zalaže – možda ne može biti proterano samim svedočanstvom dobijenim RKS. Naprotiv, videli smo da zastupnici NM tvrde da takozvana metodolatrija MZD u određenim slučajevima otvara vrata nadrilekarstvu. Sa druge strane, u okviru NM klinička sloboda je istaknuta i racionalno opravdana; ona jedino biva ograničena relevantnim naučnim svedočanstvom u najširem smislu – a upravo širenje koncepcije svedočanstva koje je karakteristično za ovu paradigmu ujedno otvara i prostore slobode racionalnog rasuđivanja.

Kao što smo rekli, smernice koje se temelje samo na određenom tipu svedočanstva, a koje su karakteristične za MZD, potencijalno mogu ograničiti kliničku slobodu lekara prilikom njihove primene na pojedinačnog pacijenta. Jaz između populaciono orijentisanih kliničkih smernica i karakteristika pojedinaca u NM se ne premošćuje proizvoljno, već pozivanjem na specifičan tip naučnog svedočanstva koji je u MZD evidenciono nisko vrednovan – svedočanstvo o mehanizmima. Jedna od retkih definicija kliničkog rasuđivanja koja uključuje i mehanističko rasuđivanje je: „Kliničko rasuđivanje je pragmatičan, isproban i istinit proces stručnog rešavanja kliničkih problema koji vrednuje mehanističko rasuđivanje i kliničko iskustvo, kao i RKS i opservacione studije."

(Sniderman et al., 2013, p. 1108). Ovakva definicija dobro odražava stav zastupnika NM. No, pored njegovog značaja za individualizaciju medicinskih preporuka, to jest ekstrapolaciju sa smernica na pojedinačnog pacijenta, pojedini autori takođe zapažaju poseban značaj koji svedočanstvo o mehanizmima ima i za *samo formulisanje smernica*: „[...] ako je kliničkoj ekspertizi i mehanističkom rasuđivanju zabranjena bilo kakva uloga u oblikovanju preporuka u smernicama o nezi, kako oni mogu biti legitimni alati za modifikaciju takvih preporuka?“ (Sniderman et al., 2013, p. 1108). NM svojom metodologijom takođe razmatra ovaj tip svedočanstva prilikom samog određivanja jačina preporuka u smernicama (insistirajući na njegovoj evidencionoj ulozi), te onemogućava da lekar dođe u situaciju da tretman sa neplauzibilnim mehanizmom individualizuje – tretman za koji je mehanizam neplauzibilan na populacionom nivou ne može biti individualizovan, to jest ne može se ekstrapolirati pozivanjem na svedočanstvo o mehanizmima na pojedinca. Kako je interna validnost osnov i polazna tačka za eksternu validnost, tretmani koji „deluju“ posredstvom evidentno neplauzibilnih mehanizama u okviru NM se neće ni naći u smernicama.

Smisleno je reći da sami zastupnici MZD previđaju ili nedovoljno eksplicitno ističu značaj mehanističkog rasuđivanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi, rasuđivanja koje uključuje znatno širi korpus naučnog znanja od posmatranja učestalosti ishoda. Iako zastupnici brane MZD pozivajući se na njene osnovne principe koji nesumnjivo mogu biti osvedočeni uvidom i u neke od najranijih radova njenih osnivača napisanih ranih devedesetih godina prošlog veka, ono o čemu lekari na osnovu lične prakse svedoče govori da su ovi principi vremenom modifikovani na način koji je medicinu udaljio od zamisli koju su utemeljivači MZD imali na umu. Iako bi smernice trebalo da su samo početna tačka kliničkog rasuđivanja (Sniderman et al., 2013, p. 1112), mnogi autori prigovaraju MZD da usled striktnih procedura koje su uobličene u vidu smernica rasuđivanje biva znatno ograničeno, a samim tim biva ograničena i važna komponenta inicijalno koncipirane MZD – klinička ekspertiza. Same smernice nisu koncipirane kao formalni protokoli koji se nužno moraju slediti, niti su zamena za ekspertizu i mišljenje lekara. Sama inicijalna koncepcija MZD ostavljala je prostor i za druge elemente (pored svedočanstva) prilikom donošenja kliničke odluke, no, ipak, prema svedočenju lekara, inicijalno koncipirana MZD je loše implementirana u praksi, što dobrim delom može biti objašnjeno sociološkim, ekonomskim i pravnim okolnostima, ali i suženom koncepcijom svedočanstva u okviru ove paradigme. U okviru NM koncepcija svedočanstva je šira – pod svedočanstvom se podrazumevaju sve relevantne naučne informacije, a to, kao što smo videli, ima implikacije i za realizaciju drugih dveju komponenti medicine – kliničke ekspertize i vrednosti i preferencija pacijenata. Naime, evidencioni pluralizam karakterističan za NM pre svega omogućava samom lekaru da, pozivanjem na celokupno relevantno naučno svedočanstvo, ostvari pun potencijal kliničke ekspertize – koja upravo podrazumeva rasuđivanje na osnovu takvog, celokupnog svedočanstva. No, posredstvom kliničke ekspertize ovaj evidencioni pluralizam odražava se i na vrednosti i preferencije pacijenata. Naime, kao svojevrsni most između svedočanstva i vrednosti i preferencija pacijenata, klinička ekspertiza u NM zahvaljujući proširenoj koncepciji svedočanstva omogućava uspešniju ekstrapolaciju, to jest individualizaciju medicinske preporuke u skladu sa ishodima koje pacijent vrednuje pozitivno i njegovim ličnim afinitetima.

Upravo pomenute implikacije koje koncepcija svedočanstva u okviru NM ima za druge dve osnovne komponente medicinske prakse čine jasnijim zbog čega je smisleno insistirati na razlikovanju NM kao zasebne paradigme u odnosu na aktuelnu MZD koja u velikoj meri predstavlja usko shvaćenu i nepotpuno implementiranu inicijalnu koncepciju MZD. Sužena koncepcija

svedočanstva aktuelno realizovane MZD je ključ ove nepotpune implementacije inicijalno koncipirane MZD, nepotpune implementacije koja se ogleda u nepotpunoj realizaciji drugih dveju komponenti medicinske prakse (kliničke ekspertize i vrednosti i preferencija pacijenata). Statističar Stiv Sajmon (Steve Simon) u svom osvrtu na razliku između MZD i NM ističe, pozivajući se na Saketovu definiciju MZD u okviru koje se ona određuje kao integracija najboljeg svedočanstva, kliničke ekspertize i vrednosti pacijenata, da svedočanstvo o mehanizmima može potpasti pod segment kliničke ekspertize, te da veruje da većina praktičara MZD razmatra naučne mehanizme, dodavši: „Ali zaista nemam nikakve podatke koji bi potvrdili ovo uverenje." (Simon, 2010). Konačno, on priznaje značaj naučne plauzibilnosti i znanja o mehanizmima, te piše: „Dakle, umesto kreirati nešto novo, zašto jednostavno ne dozvoliti da se MZD razvija kako bi odrazila veći naglasak na plauzibilnim naučnim mehanizmima?" (Simon, 2010). Kao odgovor na ovo, Atvud iznosi stav da Saket, definišući MZD, pod *trenutno najboljim svedočanstvom* smatra rezultate RKS (u širem smislu i u kontekstu naše analize misli se na svedočanstvo o razlici), što smo dobrim delom potvrdili u drugom poglavlju, i insistira na zasnivanju NM kao odvojene koncepcije, naglašavajući: „Loše stvari su se nepotrebno desile, delom zbog naučne slepe tačke MZD: onako kako se trenutno praktikuje, [MZD] ne uzima racionalno u obzir sve svedočanstvo." (Atwood, 2010f). U ovom kontekstu pod „lošim stvarima" zastupnici NM podrazumevaju opasnosti koje primena tretmana sa niskom (ili nikakvom) naučnom plauzibilnošću sa sobom nosi, poput opasnih posledica hiropraktike, konkretno takozvanog neurokranijalnog restrukturiranja (videti: Barrett, 2009) ili opasnosti koje se pripisuju helacionoj terapiji (videti: Atwood & Woeckner, 2009, p. 256)[121]. No, valja zapaziti još jednu važnu stvar: sve i da svedočanstvo o mehanizmima u okviru MZD potpada pod segment kliničke ekspertize lekara (kako tvrdi Sajmon), ne treba zanemariti značaj ovog tipa svedočanstva za samu koncepciju trenutno najboljeg dostupnog svedočanstva jer, ukoliko svedočanstvo o mehanizmima odvojimo od komponente svedočanstva (samim tim ga izuzmemo iz formulisanja smernica), lekar može doći u situaciju da treba da tretmane za koje sužena koncepcija svedočanstva MZD ukazuje da su efikasni a koji imaju biološki neplauzibilan mehanizam delovanja u osnovi ekstrapolira na pojedinačne pacijente imajući u vidu upravo taj neplauzibilan mehanizam. Kako će to učiniti? Kako će, recimo, zaključiti o interakciji biološki neplauzibilnog mehanizma tretmana KAM i drugog tretmana koji pacijent takođe koristi a za koji postoji poznat biološki plauzibilan mehanizam? U kakvom je odnosu svedočanstvo o farmakokinetičkim mehanizmima konkretnog pacijenta sa dozom tretmana KAM (primera radi, da li klirens kreatinina kod pacijenta sa bubrežnom disfunkcijom utiče na doziranje homeopatskog rastvora, i na koji način). Lekar je u takvoj situaciji ili primoran da se kreće u različitim okvirima, te da u isto vreme sledi principe kako prirodne uzročnosti, tako i uzročnosti koja prevazilazi prirodne okvire, ili da veruje u protivrečnosti i u isto vreme postupa na protivrečan način u istom okviru. Ako lekar dijagnozu uspostavlja pozivajući se na biološki okvir, zašto bi stanje lečio tretmanom čiji je mehanizam delovanja u istom okviru neplauzibilan?

Sam Atvud priznaje da je moguće da su osnivači MZD imali na umu plauzibilnost kao nešto što se podrazumeva, ali da je praksa testiranja neplauzibilnih tretmana nesumnjivo dovela do loše implementacije prvobitnih namera osnivača MZD (Atwood, 2008a). Naime, moguće da je inicijalno koncipirana MZD zapravo reakcija na nedovoljnost fundamentalne nauke kao vodiča za dolaženje do

[121] Osim toga, s obzirom na to da bi u skladu sa metodologijom NM efikasnost većine tretmana KAM vrlo verovatno bila ravna placebu (to jest ovi tretmani bi bili proglašeni neefikasnim), sledi da svako ko biva lečen tretmanima KAM praktično propušta lečenje.

efikasnih tretmana – „Najvažniji doprinos MZD je bio da se formalno naglasi da čak ni visoka prethodna verovatnoća nije uvek dovoljna da se utvrdi korisnost tretmana [...].“ (Atwood, 2010a) – ali to svakako ne svedoči o njenoj nepotrebnosti, smatraju osnivači NM. Ipak, MZD je u praksi sprovedena sasvim drugačije – usled velikog poverenja u RKS, pomenuta *nedovoljnost* fundamentalne nauke počela je bivati uzimana kao *nepotrebnost*. MZD je takvim propustom zapravo postala žrtva svojevrsne tragikomične ironije – ono od čega se primarno želela ograditi (a to su tretmani čija efikasnost nije potkrepljena svedočanstvom) vratilo se, ne na (kolokvijalno rečeno) „mala vrata“, već na ista ona „velika vrata“ na koja ulaze i medicinske procedure i tretmani iza kojih stoji ozbiljan korpus naučnog svedočanstva. Samo postojanje pluraliteta okvira, epistemologija i interpretacija sveta manje je sporno od nastojanja (koje je dobrim delom uspešno realizovano) da se usko shvatanje naučnog okvira (koje se ogleda u ograničenom i gotovo isključivom oslanjanju na eksperimentalne podatke dobijene komparativnim kliničkim studijama) iskoristi za infiltraciju modaliteta drugih – nenaučnih okvira, što je postupak koji ispod površine skriva svojevrsnu podvalu, obmanu i parodiranje okvira koji je lokus infiltracije. Ne samo da je koncepcija svedočanstva u MZD ograničena i da je došlo do svojevrsne metodolatrije koja je omogućila infiltraciju tretmana za koje zastupnici NM smatraju da su pseudonaučni i neefikasni, već je sam proces lečenja kao aktivnosti koja treba da balansira između nauke, rasuđivanja lekara i vrednosnog sistema pacijenta postao prilično automatizovana profesija. U vezi sa upravo spomenutom automatizacijom, a imajući u vidu realnu praksu MZD, lekar Tebala donosi pesimističan i upozoravajući zaključak:

> Ako svetsko zdravstvo nastavi ovim putem, svako bi mogao da leči bolesnu osobu, nema potrebe za „kvalifikovanim“ i „iskusnim“ lekarima. Zašto trošiti godine na proučavanje anatomije, fiziologije, farmakologije i tako dalje kada je naš jedini posao da otvorimo knjigu sa uputstvima (ili surfujemo po sajtovima) i nekritički primenimo ono što je već napisano? [...] U budućnosti bi mašine i kompjuteri radili naš posao. (Tebala, 2018, pp. 1403-1404)

Upravo navedeni citat ima proročki potencijal s obzirom da trenutno na internetu postoje nezvanični programi za onlajn dijagnostikovanje (videti: Delio AI, 2024), a mogućnost primene Dži-Pi-Ti četa (eng. *Chat GPT*) u medicini sve više privlači istraživače (videti: Kharat et al., 2024; Mu & He, 2024). Na internet portalima možemo osvedočiti pompezne naslove poput: „Dečak je posetio 17 lekara tokom 3 godine zbog hroničnog bola. Čet Dži-Pi-Ti je pronašao dijagnozu“ (Holohan, 2023). Zastupnici NM poslednjih godina upozoravaju da će veštačka inteligencija značajno doprineti širenju dezinformacija (Gavura, 2023b), a, premda nisu dogmatski protiv korišćenja veštačke inteligencije kao *pomoćnog alata* u medicini (videti: Novella, 2023a), oni ističu i njena značajna ograničenja koja verovatno ne mogu biti podignuta na nivo ljudskog rasuđivanja (videti: Novella, 2023b). Takođe, iako je činjenica da može da operiše daleko većom količinom podataka nego čovek, autput veštačke inteligencije ipak zavisi od inputa, kako zastupnik NM Gavura primećuje: „Čet Dži-Pi-Ti može da izbacuje besmislene odgovore ako su inputi koje razmatra besmislice.“ (Gavura, 2023a).

Kada eksplicitno izdvojimo sve komponente inicijalno koncipirane MZD postaje jasno zbog čega medicina nije algoritamsko sleđenje pravila koje može izvršiti automat. Jedna od izuzetnih definicija kliničkog rasuđivanja je sledeća: „Kliničko rasuđivanje je disciplinovan, analitički, naučni pristup koji integriše sve relevantne informacije u potrazi za najboljim pristupom dijagnozi i terapiji za individualne pacijente.“ (Kassirer et al., 2010 u Sniderman et al., 2013, p. 1111). Ovakva definicija ima višestruke prednosti. Pre svega, ističe se da je ovo rasuđivanje naučno, što, dakle, osporava intuiciju i svaki drugi vid nenaučnog rasuđivanja. Pored toga, ističe se značaj svih relevantnih

informacija, dakle, relevantnog svedočanstva u okviru koji je širi od smernica i komparativnih kliničkih studija. Upravo ovo određivanje relevantnosti, kao i analitičnost, je ono što lekara izdvaja od automata. Kako Fuler na jednom mestu ističe, racionalnost biva konstituisana *rasuđivanjem* na osnovu svedočanstva, ne samim svedočanstvom (Fuller, 2013b, p. 644). Takođe: „Racionalnost se ne bavi validnošću studija, već validnošću ili snagom argumenata." (Fuller, 2013b, p. 646). Validnost kliničkih studija, je, dakle, tek *polazna tačka* na često složenom putu kliničkog rasuđivanja. Ukoliko validnost kliničkih studija i smernice u kojima su studije sažete proglasimo i polaznom i krajnjom tačkom kliničke odluke, onda bi takvu odluku verovatno mogao doneti dobro isprogramiran automat. Racionalno kliničko rasuđivanje, je, pak, daleko složeniji proces kojim treba na osnovu relevantnog svedočanstva doneti odluku u skladu sa vrednostima pacijenta. Govorivši o individualizovanom pristupu usklađivanja širokog korpusa naučnog svedočanstva sa pacijentovim znanjem, vrednostima i preferencijama, Novela, začetnik NM, s pravom ističe: „Postoji u tome umeće koje se ne može uhvatiti ni u jednom algoritmu." (Novella, 2013d).

Kada je reč o komponenti vrednosti pacijenta kao jedinstvene ličnosti, naše mišljenje je da automat, iako može da registruje formalno izražene vrednosti i preferencije pacijenta, ipak ne može da ih razume – interpretira, niti da uvek na zadovoljavajući i pouzdan način utiče na pacijentovo samorazumevanje, to jest pomogne mu da želje vezane za svoje lečenje prepozna i izrazi. Pre više od pola veka Fajnštajn u knjizi koja nosi naslov „Kliničko rasuđivanje" (eng. C*linical Judgment*) primećuje da je

> [p]ristup kliničara da proceni pacijenta isključivo kao osobu još uvek vešt[122] aspekt nege koji zavisi od ljudske percepcije i razumevanja. Ove komponente kliničke nege su svojstva srca i duha, instinkta i psihe i ne mogu se lako identifikovati, proceniti ili kvantifikovati uobičajenim metodama rasuđivanja. (Feinstein, 1967, pp. 28-29)

Imajući u vidu čuvenu debatu da li je medicina umeće ili nauka, mi ćemo na kraju ovog poglavlja reći da je ona *umeće primene nauke u skladu sa vrednostima pacijenata.* Ovo umeće nužno zahteva određen stepen slobode rasuđivanja, a granice te slobode određuje naučno svedočanstvo – sve dok ono stoji iza medicinske odluke, i dok je ta ista odluka u skladu sa vrednostima i preferencijama pacijenta, ona se ujedno može i racionalno opravdati. Sloboda, naravno, povlači za sobom i moralnu odgovornost, a medicina će ostati ljudska aktivnost sve dok moralnu odgovornost ne počnemo pripisivati automatima ili automatizacijama – ukoliko se to ikada dogodi.

[122] Prim. prev. S. J. – u originalu stoji „artful", što može biti prevedeno i kao „umešan". Referira se na to da je medicina dobrim delom i umeće (eng. *art*).

6. SVEDOČANSTVO I POJAM UZROČNOSTI: KOMPATIBILNOST EVIDENCIONOG PLURALIZMA I KONCEPTUALNOG UZROČNOG MONIZMA

6.1. Evidencioni pluralizam i pitanje pojma uzročnosti

Evidencioni pluralizam je stanovište da je za znanje o uzročnosti neophodno svedočanstvo različitih tipova, i mi ga (iako to nije slučaj kod svih autora) primarno određujemo kao pluralističko stanovište o uzročnosti na *epistemološkom nivou*. Za sada ćemo reći da to znači da uzročno-posledičnu vezu „X uzrokuje Y" možemo *saznati* ukazivanjem na svedočanstvo o razlici između X i Y, kao i svedočanstvo o mehanizmu kojim X uzrokuje Y. Ipak, pitanje je kako se ovaj evidencioni pluralizam (na epistemološkom nivou) odražava na sam pojam (na konceptualnom nivou) i metafizičku prirodu uzročnosti (na nivou onoga što jeste). Naime, da li je monistički pojam uzročnosti koji referira na jednu jedinstvenu uzročnu vezu moguć, ili evidencioni pluralizam implicira kako konceptualni tako i ontološki pluralizam?

Pitanje statusa evidencionog pluralizma u medicini u savremenoj filozofiji medicine najčešće se postavlja u okviru takozvane *Ruso-Vilijamson teze* (eng. *Russo-Williamson Thesis*) (u daljem tekstu RVT). RVT, u svojoj najjednostavnijoj i primarnoj formi, glasi: *u medicini, znanje o uzročno-posledičnim vezama utvrđuje se na osnovu kombinovanja probabilističkog i mehanističkog svedočanstva* (eng. *mechanistic evidence*) (Russo & Williamson, 2007, p. 161). Kako utemeljivači ove teze – Federika Ruso (Federica Russo) i Džon Vilijamson (Jon Williamson) naglašavaju, *probabilističko svedočanstvo* odnosi se na „uočene zavisnosti u nizu sličnih studija" i „korelacije između dve varijable" (Russo & Williamson, 2007, p. 162), dok se *mehanističko* svedočanstvo poistovećuje sa „plauzibilnim fiziološkim mehanizmom" i odnosi na „hemijske reakcije, električne signale, promene na ćelijskom nivou, i tako dalje" (Russo & Williamson, 2007, p. 162). Ova naizgled jednostavna i *prima facie* prihvatljiva filozofska opservacija rezultirala je mnoštvom pitanja i debatom koja je, videćemo, usko vezana kako za pitanje pojma tako i za pitanje ontologije uzročnosti u medicini. Terminološka nedoslednost, izvesna nedorečenost kao i nedovoljna preciznost prilikom definisanja pojedinih pojmova nesumnjivo je doprinela zabunama koje i danas nisu prevaziđene. Rusoova i Vilijamson se u daljem radu nisu držali prvobitne distinkcije svedočanstva na probabilističko i mehanističko – par godina kasnije oni govore o *svedočanstvu o razlici*[123] (eng. *difference-making evidence*) i mehanističkom svedočanstvu (Russo & Williamson, 2011a, p. 58). Iste godine mehanističko svedočanstvo u drugom radu pojavljuje se kao *svedočanstvo o mehanizmima* (eng. *evidence of mechanisms*), te teza glasi ovako: „[...] svedočanstvo potrebno za uzročnu procenu uključuje svedočanstvo o mehanizmima i svedočanstvo o razlici."[124] (Russo & Williamson, 2011b, p. 569). Treba reći i da Rusoova i Vilijamson u ovom radu koriste dve različite kovanice na engleskom

[123] Treba imati u vidu da Rusoova i Vilijamson u ranijem radu iz 2007. godine ističu: „[...] uzrok treba da napravi razliku u svojim efektima, to jest mora postojati neka odgovarajuća probabilistička zavisnost." (Russo & Williamson, 2007, p. 159), što u dobroj meri anticipira upravo pomenutu terminološku promenu.

[124] Mi smo u prvom poglavlju prilikom podele svedočanstva na tipove usvojili upravo ovu terminološku distinkciju.

jeziku: „evidence of difference-making“ i „difference-making evidence“. S obzirom da ih koriste naizmenično bez specifičnog definisanja najverovatnije je reč o terminološkoj nedoslednosti, te da su ove kovanice sinonimne. Na ovom mestu se svedočanstvo o razlici pominje i kao *statističko svedočanstvo*. Smatramo da je u osnovi svih zabuna i debata koje su vezane za RVT neeksplicitno odgovaranje na pitanje *da li nam probabilističko svedočanstvo/svedočanstvo o razlici/statističko svedočanstvo može ili ne može ujedno reći nešto i o mehanističkom svedočanstvu/svedočanstvu o mehanizmima*, kao i, ukoliko može, neeksplciranje uslova pod kojima se ta mogućnost realizuje. Naš utisak je da je teza u filozofskoj i medicinskoj literaturi uglavnom shvaćena na način koji podrazumeva da su ova dva tipa svedočanstva međusobno nezavisna, te da se svako od njih određuje na osnovu različitih intrinzičnih svojstava. Ovakvo shvatanje RVT, smatramo, ima važne implikacije za konceptualizaciju i poimanje ontološke prirode uzročnosti – ukoliko nam svedočanstvo o razlici ne može ništa reći o mehanizmu koji je u osnovi ove razlike, onda se čini da imamo dva različita pojma uzročnosti (pojam uzročnosti kao razlike i pojam uzročnosti kao mehanizma) u čijoj osnovi nije jedinstvena i ista metafizička priroda. Drugim rečima, evidencioni pluralizam implicira uzročni pluralizam, kako na konceptualnom tako i na ontološkom nivou. U ovom i narednom poglavlju nastojaćemo da osporimo ovakvo stanovište.

U prethodnim delovima rada videli smo da se NM i MZD razlikuju prvenstveno s obzirom na tip svedočanstva na osnovu kog se u okviru njih donose zaključci o uzročnosti: dok NM insistira na evidencionom pluralizmu (kako na evidencionoj ulozi svedočanstva o razlici tako i na evidencionoj ulozi svedočanstva o mehanizmima), MZD se dominantno oslanja na svedočanstvo o razlici dok svedočanstvo o mehanizmima ima veoma slabu, a vrlo često nema nikakvu evidencionu ulogu (drugo poglavlje). Videli smo da insistiranje na evidencionom pluralizmu koje je karakteristično za NM omogućava veću internu (treće poglavlje) i eksternu (četvrto poglavlje) validnost zaključaka o uzročnosti nego što je to slučaj u MZD. S obzirom da smo pokazali da evidencioni pluralizam koji odlikuje NM takođe omogućava bolju i plodonosniju realizaciju tri osnovne komponente medicinske prakse na kojima inicijalno koncipirana MZD insistira (peto poglavlje) – što je *prva osnovna hipoteza* našeg rada – u ovom poglavlju preispitujemo kako se evidencioni pluralizam odražava na pitanje pojma uzročnosti (na konceptualnom nivou) – da li je evidencioni pluralizam spojiv sa konceptualnim monizmom ili je ipak neophodno usvojiti više različitih pojmova uzročnosti? Nakon toga, u narednom poglavlju, razmotrićemo i pitanje kakva ontologija uzročnosti odgovara evidencionom pluralizmu, dakle, analizu usmeravamo na ontološki nivo i preispitujemo samu metafizičku prirodu uzročnosti – da li je moguće da različiti tipovi svedočanstva govore o jednoj jedinstvenoj prirodi uzročnosti ili uzročnost ima višestruku prirodu (kako ontološki uzročni pluralisti tvrde)?

U poslednje vreme je u filozofiji popularno stanovište uzročnog pluralizma u okviru kog se smatra da jedna reč – „uzrok“ – zapravo ima mnogostruka značenja (konceptualni uzročni pluralizam) kao i da je u osnovi same uzročnosti raznolika metafizička priroda (ontološki uzročni pluralizam), to jest da „uzročnost nije jedinstvena vrsta odnosa ili veze među stvarima u svetu“ (Godfrey-Smith, 2012, p. 326). Samim tim se odustaje od jedinstvenog pojma uzročnosti (konceptualnog uzročnog monizma) i traganja za jedinstvenom metafizičkom prirodom (ontološkog uzročnog monizma) koja bi ležala osnovi uzročnosti. Kao što ćemo videti, često se smatra da evidencioni pluralizam implicira konceptualni uzročni pluralizam, to jest da različitim tipovima svedočanstva odgovaraju različiti pojmovi uzročnosti: svedočanstvu o razlici odgovara pojam

uzročnosti u okviru kog je ona shvaćena kao razlika dok svedočanstvu o mehanizmima odgovara mehanistički pojam uzročnosti. Takođe, neretko se smatra da evidencioni pluralizam posredstvom konceptualnog implicira i ontološki pluralizam – tvrdi se da različitim tipovima svedočanstva odgovaraju različiti pojmovi uzročnosti u čijoj su osnovi različite metafizičke prirode – drugačije rečeno, tvrdi se da svedočanstvo o razlici i svedočanstvo o mehanizmima nisu svedočanstva o „ontološki istoj stvari", već da u svetu postoji više različitih vrsta uzročnih veza. Ukoliko je ova tvrdnja istinita, to dalje implicira da zastupnici NM jednostavno nisu u pravu kada zahtevaju da pored svedočanstva o razlici treba imati i svedočanstvo o mehanizmu kako bismo mogli tvrditi da X uzrokuje Y – neke uzročne veze su takve da nema uzročnog mehanizma u njihovoj osnovi. *Druga osnovna hipoteza* našeg rada dovodi u pitanje stav većine uzročnih pluralista (sa posebnim fokusom na Rajsovo stanovište) *da je evidencioni pluralizam nespojiv sa uzročnim monizmom*. U narednim delovima rada pokazaćemo da različite vrste svedočanstva mogu u epistemološkom smislu ojačati *istu* (kako konceptualno tako i ontološki istu) hipotezu o uzročno-posledičnoj vezi, to jest osporavamo stanovište uzročnog pluralizma u okviru kog se tvrdi da različitim tipovima svedočanstva odgovaraju različiti pojmovi uzročnosti, te da *prelaskom sa jedne dokazne metode na drugu mi menjamo i hipotezu koja se testira* (Reiss, 2015a, p. 190). Druga osnovna hipoteza našeg rada, dakle, glasi: *evidencioni pluralizam ne implicira nužno uzročni pluralizam, to jest kompatibilan je kako sa konceptualnim tako i sa ontološkim uzročnim monizmom*. Ova osnovna hipoteza potkrepljena je dvema pomoćnim hipotezama koje se ne mogu u potpunosti posmatrati izolovano jedna od druge – prva pomoćna hipoteza odnosi se na kompatibilnost evidencionog pluralizma i konceptualnog uzročnog monizma (šesto poglavlje) dok se druga pomoćna hipoteza odnosi na kompatibilnost evidencionog pluralizma i ontološkog uzročnog monizma (sedmo poglavlje).

Predmet analize ovog poglavlja je kompatibilnost konceptualnog uzročnog monizma sa evidencionim pluralizmom. S obzirom da evidencioni pluralizam dovodimo u vezu sa distinkcijom između uzročnog monizma i uzročnog pluralizma, moramo predstaviti kako tradicionalne monističke teorije uzročnosti, tako i stanovište uzročnog pluralizma. Prvo pitanje je: zašto je uopšte potrebna uzročna koncepcija koja će biti kompatibilna sa evidencionim pluralizmom? Odgovor na ovo pitanje može se pružiti samo ukazivanjem na nedostatke tradicionalnih monističkih koncepcija uzročnosti. Kao što smo nagovestili, često se pretpostavlja da specifični tipovi svedočanstva odgovaraju specifičnim monističkim koncepcijama uzročnosti – svedočanstvo o razlici odgovara koncepcijama uzročnosti u okviru kojih se uzročnost poima kao razlika, dok svedočanstvo o mehanizmima odgovara mehanističkim koncepcijama uzročnosti. No, kako svaka od ovih koncepcija ima nedostatke, u ovom poglavlju preispitujemo Vilijamsonovu *epistemičku teoriju uzročnosti* (eng. *epistemic theory of causality*) koja pretenduje da otkloni nedostatke obeju pomenutih grupa koncepcija pritom objedinjujući različite tipove svedočanstva u jedinstvenoj, monističkoj koncepciji uzročnosti. Analiziramo, dakle, da li su teorije razlike i mehanističke teorije uzročnosti kompatibilne, te da li svaka specifična teorija razlike iziskuje dopunu elementima mehanističke teorije uzročnosti kako bi njeni nedostaci bili prevaziđeni; takođe, da li mehanističke teorije uzročnosti imaju nedostatke koji mogu biti otklonjeni pozivanjem na teorije razlike. Ova kompatibilnost u okviru Vilijamsonove epistemičke teorije uzročnosti ostvaruje se upravo posredstvom kompatibilnosti tipova svedočanstva koji se tipično vezuju za tradicionalne monističke koncepcije, čime se pokazuje da je moguća *jedinstvena koncepcija uzročnosti koju ne pogađaju nedostaci tradicionalnih monističkih koncepcija i koja podrazumeva evidencioni pluralizam* (imajmo u vidu da je izrazito insistiranje na

evidencionom pluralizmu karakteristika NM). Stoga ćemo preći na analizu dve velike grupe tradicionalnih monističkih teorija uzročnosti, te pokazati zašto nedostaci svake od njih mogu biti prevaziđeni evidencionim pluralizmom.

6.2. Tradicionalne monističke teorije uzročnosti

Kada je reč o opštoj podeli teorija uzročnosti, mi smo ih podeliti onako kako to čine Vajld i Vilijamson – na teorije razlike i mehanističke teorije (Wilde & Williamson, 2016, p. 31). Identičnu podelu pravi i Alisa Nej (Alyssa Ney) (Ney, 2009, p. 737), s tim što mehanističke teorije uzročnosti naziva fizičkim. Naglasićemo da različiti autori prave različite sistematizacije s obzirom na cilj analize – Ilarijeva i Rusoova, na primer, dele teorije uzročnosti na teorije razlike i teorije proizvođenja (eng. *production theories*) (Illari & Russo, 2014, pp. 75-146); istu podelu srećemo i kod Pitera Godfri-Smita (Peter Godfrey-Smith) (Godfrey-Smith, 2012, p. 329); Rajs ih deli na hjumovske i antihjumovske (videti: Reiss, 2015a, pp. 4-19). Imajući u vidu da svaki specifični tip svedočanstva na prvi pogled odgovara specifičnom pojmu uzročnosti mi ćemo i teorije uzročnosti odrediti upravo na osnovu distinkcije između svedočanstva od koje smo u radu pošli – kako govorimo o svedočanstvu o razlici i svedočanstvu o mehanizmima mi usvajamo i podelu teorija uzročnosti na teorije razlike i mehanističke teorije.

6.2.1. Teorije razlike i njihovi nedostaci

U okviru teorija razlike uzročnost karakteriše to da uzrok stvara razliku u posledici, odnosno, tvrdi se da su *X i Y uzročno povezani akko jedna varijabla (X ili Y) pravi odgovarajuću vrstu razlike u odnosu na drugu*. Ove teorije obično se pojavljuju u tri varijante: probabilističke, protivčinjeničke i manipulacionističke/intervencionističke teorije. Reč je o teorijama razlike jer za svaku od njih važi: *X je uzrok Y akko X stvara razliku u Y*, pritom se razlika o kojoj je reč posmatra na drugačije načine u okviru različitih specifičnih verzija teorija razlike – u okviru probabilističke teorije X stvara razliku u verovatnoći Y; u okviru protivčinjeničke teorije pojavljivanje/nepojavljivanje uzroka stvara razliku u pojavljivanju/nepojavljivanju posledice; u okviru manipulacionističke teorije važi: ako X uzrokuje Y, onda manipulacijom X stvaramo razliku u Y[125]. U delu koji sledi predstavićemo svaku od njih, pritom ukazujući na one njihove nedostatke koji mogu biti značajno prevaziđeni pozivanjem na drugu grupu teorija uzročnosti, to jest mehanističke teorije. Time pokazujemo da koncepcija uzročnosti kao razlike

[125] Ovo stvaranje razlike može se u okviru svake pojedinačne koncepcije (ne samo klasične probabilističke) interpretirati kao *stvaranje razlike u verovatnoći* – takvu interpretaciju nudi Vilijamson. Naime, on primećuje da je u osnovi svake specifične teorije razlike to da imamo uzročni lanac događaja (ili uzročnu mrežu, koja podrazumeva više lanaca) tako da svaki član tog lanca menja verovatnoću sledećeg člana lanca. Pojednostavljeno, probabilistička teorija podrazumeva da postoji probabilistička zavisnost između uzroka i posledice tako da X menja verovatnoću Y. Protivčinjenička teorija podrazumeva da postoji protivčinjenička zavisnost između uzroka i posledice tako da ako se X nije dogodilo, Y bi imalo mnogo manju verovatnoću da se dogodi. Manipulacionistička ili intervencionistička teorija podrazumeva da, kako bi X i Y bili u uzročno-posledičnom odnosu, intervencija koja menja X treba da promeni verovatnoću Y, onda kada se drugi uzroci Y drže fiksnim (videti: Williamson, 2013, pp. 260-261). Imajući ovo u vidu, ne bismo pogrešili ukoliko bismo teorije razlike u širem smislu nazvali i probabilističkim teorijama uzročnosti.

ima nedostatke koji mogu biti značajno prevaziđeni u okviru koncepcije koja podrazumeva evidencioni pluralizam.

6.2.1.1. Probabilistička teorija uzročnosti

Kao što joj samo ime govori, ova teorija uzročnosti se direktno oslanja na teoriju verovatnoće, a u njenom središtu je ideja da *uzroci menjaju verovatnoću posledice* (odnosno uzroci *stvaraju razliku* u verovatnoći posledice). Drugim rečima, u okviru probabilističke teorije smatra se da uzročno-posledičnu vezu karakteriše probabilistička zavisnost uzroka i posledice, to jest da je ova zavisnost *nužan i dovoljan uslov* za utvrđivanje da X uzrokuje Y. Značenje uzročnosti se tako može odrediti upravo preko pomenute probabilističke zavisnosti – tvrditi da X uzrokuje Y znači tvrditi da između X i Y postoji probabilistička zavisnost. Kako Irving Džon Gud (Irving John Good) ističe, „razumevanje verovatnoće je dostiglo tačku u kojoj bi trebalo da bude moguće da pruži definiciju uzročnosti" (Good, 1959, p. 307), a u okviru različitih probabilističkih teorija uzročnosti jedinstvena ideja koja je u osnovi svih njih – da uzroci menjaju verovatnoću svojih posledica – izražava se u različitim formama. Mi ćemo kratko predstaviti samo dve – Rajhenbahovu i Sapesovu (Patrick Suppes).

U osnovi svih verzija probabilističke teorije uzročnosti je, kao što smo rekli, ideja da ako X uzrokuje Y onda su X i Y probabilistički zavisni, to jest $P(Y|X) > P(Y)$. Ipak, to što znamo da je veća verovatnoća da se X i Y pojave zajedno nego da se Y pojavi samo, naravno, nije dovoljno da možemo reći da je reč o uzročnosti – žutilo prstiju i rak pluća su visoko probabilistički zavisni ali žutilo prstiju nije uzrok raka pluća. Da bismo na osnovu verovatnoće pouzdanije zaključili uzročnost Rajhenbah, inače utemeljivač probabilističke teorije uzročnosti, uvodi takozvani *princip zajedničkog uzroka* (eng. *common cause principle*) koji podrazumeva sledeće: ako se podudarnost događaja X i Y dešava češće nego što se oni nezavisno pojavljuju, onda postoji zajednički uzrok Z za ove događaje, drugim rečima, ovim principom se tvrdi da „statistička zavisnost simultanih događaja zahteva objašnjenje u smislu zajedničkog uzroka" (Reichenbach, 1971, p. 163) ukoliko oni, naravno, nisu u međusobnom uzročno-posledičnom odnosu. Ideja koja leži u osnovi je da su probabilističke korelacije koje nisu ujedno i uzročno-posledične veze zapravo izvedene iz probabilističkih korelacija koje ujedno jesu i uzročno-posledične veze (Hitchcock, 2021). Nešto neformalnije rečeno ovaj princip nam govori da *nema korelacije bez uzročnosti* – ili su događaji koji su u korelaciji u međusobnom uzročno-posledičnom odnosu ili je u osnovi njihove korelacije zajednički uzrok.

Iako je princip zajedničkog uzroka izuzetno koristan, ipak, još uvek ne znamo da li su X i Y koji su probabilistički zavisni ujedno i u uzročno-posledičnom odnosu – princip zajedničkog uzroka nam jednostavno kaže da ukoliko probabilistička zavisnost postoji onda ili X uzrokuje Y ili Y uzrokuje X ili postoji Z koje uzrokuje i X i Y. Stoga Rajhenbah dodaje još jedan uslov – takozvano *izolovanje* (eng. *screening off*). Ovaj nemački filozof je uzročne strukture predstavljao grafički koristeći dijagrame koje je nazvao uzročnim mrežama (eng. *causal nets*). Kako bi eliminisao veštačke, prividno uzročne korelacije – jedan od osnovnih problema teorija regularnosti[126], to jest nedovoljnu mogućnost da se

[126] Ključna ideja uzročnosti koja je koncipirana kao regularnost je da uzroci pravilno, regularno, redovno (eng. *regularly*) bivaju praćeni svojim posledicama. Paradigmatične primere ovakve koncepcije možemo pronaći kod Dejvida Hjuma (David Hume) (Hjum, 1956): *X uzrokuje Y akko svaki događaj tipa X biva praćen događajem tipa Y*, te uz izvesno

u njihovim okvirima povuče distinkcija između korelacije i uzročnosti, on uvodi specifičan termin „izolovanje" da opiše posebnu vrstu probabilističke veze, prepoznavši dve tipične uzročne strukture kada X izoluje Z od Y. Sledi njihov opis.

Prvu uzročnu strukturu Rajhenbah naziva uzročnim lancem (eng. *causal chain*) (videti: Reichenbach, 1971, p. 189). Reč je o nizu događaja koji su u uzročno-posledičnom odnosu: Z uzrokuje X koje uzrokuje Y, pritom ne postoji drugi proces kojim Z utiče na Y. X je bliži, dok je Z dalji uzrok Y. Primera radi, nezaštićen seks (Z) izaziva AIDS (Y) samo posredstvom HIV infekcije (X). U kontekstu verovatnoće, među onima koji su već zaraženi HIV-om, oni koji su zaraženi nezaštićenim seksom neće imati veću verovatnoću obolevanja od AIDS-a od onih koji su zaraženi na neki drugi način (Hitchcock, 2021).

Druga uzročna struktura je takozvana konjunktivna viljuška (eng. *conjunctive fork*) (videti: Reichenbach, 1971, p. 194) i predstavlja situaciju kada je X zajednički uzrok i Z i Y. Pušenje (X) izaziva žutilo prstiju (Z) ali i rak pluća (Y). Ipak, samo žutilo prstiju ne povećava verovatnoću raka pluća, stoga pušenje izoluje žutilo prstiju od raka pluća – ako je $P(Y \mid Z\&X) = P(Y \mid X)$ onda se kaže da X izoluje Z od Y. To konkretno znači da ako se X (pušenje) drži fiksnim, veza između Z (žutila prstiju) i Y (raka pluća) nestaje – kod pušača Z i Y su u korelaciji, dok kod nepušača nisu. Žutilo prstiju i rak pluća, dakle, biće izolovani zajedničkim uzrokom – pušenjem, te je reč o pukoj neuzročnoj korelaciji između njih.

Problem zajedničkog uzroka i lažne uzročnosti Sapes u okviru svoje probabilističke teorije rešava na sličan način kao i Rajhenbah, pritom deleći *prima facie* uzroke na prave i lažne. Oznaka t koja stoji uz događaj X ili Y znači da se događaj dešava u trenutku t, dok oznaka t' znači da se događaj dešava u trenutku t′, tako je događaj Xt pravi *prima facie* uzrok događaja Yt' akko:

i. $t < t'$

ii. $P(Xt) > 0$

iii. $P(Yt' \mid Xt) > P(Yt')$ (videti: Suppes, 1970, p. 12)[127]

Prvi uslov (i.) govori nam da uzrok vremenski prethodi posledici – pušenje prethodi raku pluća; drugi uslov (ii.) da je verovatnoća uzroka veća od nule; treći uslov (iii.) da je verovatnoća da pacijent oboli od raka pluća onda kada je pušač veća od verovatnoće da se ovaj karcinom javi sam. U kontekstu medicine identična analiza se može preduzeti i za određenje preventivnih (ili negativnih) uzroka – s razlikom što bi treći uslov (iii.) imao formu: $P(Yt' \mid Xt) < P(Yt')$ – verovatnoća da se posledica i preventivni uzrok jave zajedno manja je od verovatnoće da se posledica javi sama (verovatnoća da pacijent koji je nepušač oboli od raka pluća manja je od verovatnoće da se ovaj karcinom javi sam) (videti: Illari & Russo, 2014, p. 77). Kako bi se eliminisala lažna, veštačka uzročnost (problem zajedničkog uzroka koji teorije regularnosti ne uspevaju da reše), te osiguralo da

naglašavanje značaja pomoćnih uzročnih faktora i pozadinskih uslova neophodnih za realizaciju uzročno-posledične veze i kod Mila (Mill, 1843) i Džona Makija (John Mackie) (Mackie, 1965; 1980). Osnovni problem ovakve koncepcije je što jedan uzrok može imati više posledica koje se regularno pojavljuju navodeći na pogrešan zaključak da su u međusobno uzročno-posledičnom odnosu (takozvana lažna uzročnost). Ovaj problem poznat je kao problem zajedničkog uzroka (eng. *the problem of the common cause*) i mi smo ga već pomenuli kao jedno od mogućih alternativnih objašnjenja opaženih korelacija – problem činilaca zabune (videti treće poglavlje).

[127] Oznake su prilagođene.

nije reč o lažnom *prima facie* uzroku, dodaje se i zahtev da nema događaja *Zt″* koji se dešava u trenutku t″ – ranije ili istovremeno sa t – koji izoluje *Yt′* od *Xt* (videti: Suppes, 1970, pp. 23-25).

Pored Rajhenbahove i Sapesove postoji još priličan broj varijacija teorija uzročnosti u okviru kojih se uzročnost definiše pozivanjem na verovatnoću. U načelu, kao zajedničko, opšte mesto, može se istaknuti da se probabilističke teorije uzročnosti oslanjaju na tri ideje:

1) *pozitivni uzroci (X) povećavaju verovatnoću (P) svoje posledice (Y)* (pušenje povećava verovatnoću raka pluća):

$$P(Y|X) > P(Y)$$

konkretnije, ako X i Y uzmemo kao događaje, (uslovna)[128] verovatnoća da se dogodi Y onda kada se dogodi X veća je od (bezuslovne)[129] verovatnoće da se dogodi Y. Ovo se može predstaviti i na sledeći način:

$$P(Y|X) > P(Y|\neg X)$$

to jest – verovatnoća da se dogodi Y, s obzirom da se dogodilo X, veća je od verovatnoće da se dogodi Y onda kada se X nije dogodilo.

2) *negativni (preventivni) uzroci (¬X) smanjuju verovatnoću (P) svoje posledice (Y)* (nepušenje smanjuje verovatnoću raka pluća):

$$P(Y|\neg X) < P(Y)$$

to jest – verovatnoća da se dogodi Y onda kada se X nije dogodilo manja je od verovatnoće da se dogodi Y. Ekvivalentno tome:

$$P(Y|\neg X) < P(Y|X)$$

3) *ako su X i Y u korelaciji, onda ili X uzrokuje Y, ili Y uzrokuje X, ili postoji zajednički uzrok Z koji objašnjava korelaciju između X i Y* (ako su žutilo prstiju i rak pluća u korelaciji onda ili žutilo prstiju uzrokuje rak pluća, ili rak pluća uzrokuje žutilo prstiju, ili pušenje kao zajednički uzrok objašnjava korelaciju žutila prstiju i raka pluća).

6.2.1.1.1. Problemi sa probabilističkom teorijom uzročnosti: značaj svedočanstva o mehanizmima za uzročnu interpretaciju probabilističkih zavisnosti

Ipak, *da li je za znanje o uzročnosti dovoljno znanje o probabilističkim zavisnostima*? Probabilistička teorija pretpostavlja da je $P(Y|X) > P(Y|\neg X)$ *nužan*, premda ne i dovoljan uslov za uzročnost jer X i Y mogu imati zajednički uzrok te biti samo u korelaciji. No u nekim slučajevima možemo imati uzročnost premda $P(Y|X) > P(Y|\neg X)$ ne važi: ukoliko pretpostavimo da je pušenje u visokoj korelaciji sa životom na selu (verovatnoća da će oni koji žive na selu pušiti je veoma velika), te važi da je pušenje uzrok raka pluća, ali uz to pretpostavimo i da je zagađenje grada još snažniji

[128] Uslovna verovatnoća (eng. *conditional probability*) je verovatnoća da se neki događaj desi, s obzirom da se drugi događaj već desio.

[129] Bezuslovna (eng. *unconditional*) ili marginalna (eng. *marginal*) verovatnoća je verovatnoća događaja na koju prethodni ili budući događaji ne utiču.

uzrok raka pluća, onda može biti slučaj da pušači imaju manju verovatnoću da obole od raka pluća nego nepušači (Hitchcock, 2021) – $P(Y|X) > P(Y|\neg X)$ u konkretnom slučaju ne važi, ali X ipak jeste uzrok Y (to jest pušenje ipak jeste uzrok raka pluća). Iako navedeni primer deluje suviše hipotetički, ovakvi primeri su zapravo veoma učestali u medicini i u statistici su poznati kao Simpsonov paradoks – reč je o statističkom fenomenu gde se asocijacija između dve varijable u populaciji pojavljuje, nestaje ili se preokreće kada se populacija podeli na subpopulacije (videti: Sprenger & Weinberger, 2021).

Kada je reč o probabilističkoj uzročnosti, Rajs primećuje da ovakva koncepcija podrazumeva da je korelacija nužan uslov za uzročnu vezu, te da je takozvano izolovanje i pozivanje na verovatnoću zaista uobičajen pristup koji je od koristi u medicini i društvenim naukama. Sa druge strane, on tvrdi:

> Uzročnost i verovatnoća su povezani, ali ne tako blisko kao što sugeriše teorija verovatnoće. Dok je razumno očekivati da dve varijable budu u korelaciji ako su uzročno povezane, nije slučaj da uzročna povezanost podrazumeva korelaciju, iz više razloga. Na primer, dve varijable se mogu povezati kroz više različitih mehanizama, od kojih neki utiču na varijablu ishoda u jednom pravcu, a neki u suprotnom, na način da se uticaji međusobno poništavaju. (Reiss, 2015a, p. 8)

Primer iz medicine koji odslikava Rajsovu poentu može se naći kod Ilarijeve i Rusoove: kontraceptivne pilule povećavaju verovatnoću tromboze, ali sama trudnoća takođe povećava verovatnoću tromboze. S obzirom da kontraceptivne pilule smanjuju verovatnoću trudnoće, one samim tim smanjuju i verovatnoću tromboze, samo to čine *posredstvom drugačijeg mehanizma*. Kontraceptivne pilule, dakle, i smanjuju i povećavaju verovatnoću tromboze (Illari & Russo, 2014, p. 84), tako da u određenim slučajevima (onda kada je povećanje i smanjenje verovatnoće kvantitativno isto) korelacije (to jest probabilističke zavisnosti) između kontraceptivnih pilula i tromboze uopšte ne mora biti. Veoma značajan sličan primer je veza između MMR vakcine i trombocitopenije. Trombocitopenija se kao neželjena reakcija na MMR vakcinu javlja s približnom (izmerenom) učestalošću od 1:35.000; sa druge strane, trombocitopenija se kao komplikacija malih boginja (od kojih MMR vakcina štiti) javlja u rasponu učestalosti od 1:100 do 1:1.000. MMR vakcina, dakle, štiteći od malih boginja *smanjuje* verovatnoću trombocitopenije, ali ipak u određenim slučajevima povećava verovatnoću trombocitopenije.

Ovi primeri nam govore da uzroci, ipak, ne moraju *u svim uslovima* menjati (povećavati ili smanjivati) verovatnoću svojih posledica. Za našu analizu važan je uvid da to da li će uzrok promeniti verovatnoću svoje posledice umnogome zavisi od toga u kakvom kontekstu opažamo njihov odnos. *Pozadinsko znanje* koje izlazi van okvira samog znanja o konkretnoj probabilističkoj zavisnosti između X i Y ima izuzetno važnu ulogu prilikom uzročne interpretacije te zavisnosti:

> Kad god uzrok ne uspe da poveća verovatnoću svog efekta, mora postojati razlog. [...] Na primer, gutanje kiselog otrova može izazvati smrt; tako i gutanje baznog otrova. Ali uzimanje i jednog i drugog možda neće imati nikakav uticaj na preživljavanje. (Cartwright, 1979, p. 428)

U konkretnom slučaju probabilistička zavisnost izostaje, pa ipak – kiseli otrov kao i alkalni otrov generalno jesu uzroci smrti. Uzroci, dakle, nisu nužno u svim kontekstima u odnosu probabilističke zavisnosti sa svojim posledicama, ali nam pozadinsko znanje (znanje o hemijskoj interakciji u konkretnom slučaju) itekako pruža važne uvide u razloge za izostanak probabilističke zavisnosti u konkretnom kontekstu. Nema razloga da iz ovog pozadinskog znanja isključimo već postojeće dobro utvrđeno znanje o mehanizmima – ono je njegov konstitutivni deo. Najjednostavnije rečeno – to što

u određenim uslovima ne opažamo probabilističku zavisnost ne znači da između varijabli nema uzročnosti: svedočanstvo o mehanizmima posredstvom kojih ova zavisnost izostaje itekako je značajno prilikom uzročne interpretacije upravo tog njenog izostanka. Tačno je da pozitivni uzroci povećavaju verovatnoću svojih posledica, ali to povećavanje verovatnoće može biti prikriveno korelacijom uzroka i neke druge varijable. Primera radi, pušenje povećava verovatnoću bolesti krvnih sudova, ali ako je u određenoj populaciji pušenje u korelaciji sa vežbanjem onda može biti da vežbanje smanjuje verovatnoću bolesti krvnih sudova, te dolazi do prikrivanja probabilističke zavisnosti (anuliranja efekta) između pušenja i bolesti krvnih sudova. Kako Kartrajtova primećuje, da bi pravi probabilistički odnos između pretpostavljenog uzroka i posledice bio „uhvaćen" treba ga posmatrati u kontekstu u kom korelacija poput pomenutih nema (Cartwright, 1979; Sprenger & Weinberger, 2021). Stoga se ističe značaj pozadinskog konteksta koji uključuje sve faktore koji su uzročno relevantni za ishod (ne i pretpostavljeni uzrok, naravno). Ovaj pozadinski kontekst (skup varijabli) biva obeležen kao „Ki", te se probabilistička uzročnost određuje i na sledeći način (Eells, 1991 u Illari & Russo, 2014, p. 80):

$$P(Y|X \wedge Ki) > P(Y|\neg X \wedge Ki)$$

Onda kada skup varijabli Ki držimo fiksnim, između X i Y će se pojaviti probabilistička zavisnost ukoliko su u uzročno-posledičnom odnosu. U kontekstu naše analize ovo zapažanje nije nikakva novina – reč je o zahtevu koji smo više puta u prethodnim poglavljima pomenuli: da bi razlika (probabilistička zavisnost) koju X stvara u Y mogla biti opažena potrebno je da je X jedino što razlikuje eksperimentalnu i kontrolnu grupu, to jest da su grupe ujednačene u svim uzročno relevantnim faktorima osim s obzirom na pretpostavljeni uzrok. Ovakva postavka eksperimenta onemogućava da dođe do prikrivanja prave probabilističke zavisnosti varijabli. Ipak, videli smo da je stvoriti uslove u kojima smo sigurni da je *jedino X* ono po čemu se grupe razlikuju teško izvodivo – tom idealu se istraživači mogu samo približavati jer problem nepoznatih činilaca zabune uvek ostaje. Već postojeće znanje o mehanizmima itekako je značajno za određivanje uzročno relevantnih faktora i činilaca zabune, ali to znanje ne mora biti samo ono znanje o mehanizmu unutar crne kutije. No, zašto je konkretno važno znanje o unutrašnjosti crne kutije – o samom mehanizmu u osnovi razlike između X i Y na kom, setimo se, zastupnici NM insistiraju? Kartrajtova primećuje da skup Ki ne bi trebalo da uključuje takozvane medijatore – promenljive koje su uzročno posredne između uzroka i posledice. Veoma pojednostavljeno, ako X uzrokuje Y jedino posredstvom varijable Z, i ako X i Y nemaju zajedničke uzroke, onda će X i Y biti probabilistički nezavisni ukoliko Z držimo fiksnim. Znanje o medijatoru Z – onome što se nalazi unutar crne kutije – važno je za određivanje pozadinskih uslova, to jest skupa varijabli koje treba držati fiksnim kako bismo posmatrali probabilističku zavisnost bez problema prikrivanja. Uzročno-posledične strukture mogu biti raznolike – visok krvni pritisak uzrokuje moždani udar, ali sam visok krvni pritisak biva uzrokovan pušenjem (reč je uzročnom lancu). Pušenje, žutilo prstiju i rak pluća uobičajeno slede u vremenu sukcesivno jedno za drugim redosledom kojim smo ih naveli, ali nije reč o uzročnom lancu, već o konjunktivnoj viljušci – to jest pušenje je zajednički uzrok dok su žutilo prstiju i rak pluća u neuzročnoj korelaciji. Ukoliko želimo da saznamo da li pušenje povećava verovatnoću moždanog udara, skup varijabli Ki ne bi trebalo da sadrži i visok krvni pritisak (reč je o medijatoru). Ilarijeva i Rusoova stoga s pravom primećuju da nam je za identifikovanje prave uzročne strukture, te pronalaženje faktora koji vrše takozvano izolovanje često neophodno više od probabilističkog odnosa X i Y – potrebno nam je i pozadinsko znanje (Illari & Russo, 2014, pp. 78-79). Već smo ukazali da je za određivanje skupa

varijabli koje treba držati fiksnim, kao i medijatora koje ne treba držati fiksnim, potrebno znanje o mehanizmima. S tim u vezi, ponovimo zapažanje Jagerove i kolega koje smo već naveli u trećem poglavlju: „Samo značajno poznavanje patofizioloških mehanizama i potencijalnih uzročnih puteva pomoći će istraživaču da odluči da li varijabla zadovoljava kriterijume da bude potencijalni činilac zabune ili ne." (Jager et al., 2008, p. 257).

Usredsredimo se sada na sledeće: princip zajedničkog uzroka nam govori da u osnovi svake probabilističke zavisnosti stoji uzročnost. Da li je to zaista slučaj? Ako se setimo slučajnosti kao jednog alternativnog neuzročnog objašnjenja razlike između pretpostavljenog uzroka i posledice (treće poglavlje), ispostavlja se da nije najjasnije kako u okviru probabilističke koncepcije uzročnosti eliminisati ovu relevantnu alternativu. Vilijamson s pravom primećuje da princip zajedničkog uzroka suviše olako svaku probabilističku zavisnost objašnjava uzročnošću nalazivši, između ostalog, da je moguće da postoji probabilistička zavisnost između X i Y, pritom i da X i Y nisu uzročno povezani ali i da nema zajedničkog uzroka koji izoluje X od Y – postoje mnoge *slučajne probabilističke zavisnosti* koje nemaju uzročno objašnjenje, niti moraju biti objašnjene zajedničkim uzrokom (videti: Williamson, 2012, pp. 200-201). Navešćemo jedan primer – u bilo kom konačnom broju posmatranja boja cipela koje hirurg nosi može biti probabilistički zavisna od stope mortaliteta pacijenta na operacionom stolu, ipak, to ne znači da boja cipela ima uzročno dejstvo na stanje pacijenta niti da boja cipela i stanje pacijenta imaju zajednički uzrok – po sredi je jednostavno slučajnost. Šta nam pomaže da ovu probabilističku zavisnost ne interpretiramo kao uzročno-posledičnu? Upravo znanje da između boje cipela hirurga i zdravstvenog stanja pacijenta nema plauzibilnog mehanizma kojim bi se njihova zavisnost mogla objasniti, tvrdili bi zastupnici NM, kao i svi (doduše retki) filozofi koji smatraju da je pored svedočanstva o razlici (u konkretnom kontekstu svedočanstva o probabilističkoj zavisnosti između X i Y) i svedočanstvo o mehanizmima neophodno ugraditi u samu koncepciju uzročnosti.

6.2.1.2. Protivčinjenička teorija uzročnosti

U kultnom filmu *Stalker* (rus. *Сталкер*) Andreja Tarkovskog (Андре́й Тарковский) tokom scene u kojoj sneg pada u sred leta, vidljiva je bela pena koja pluta niz reku. Pretpostavlja se da je reč o hemikalijama koje je u reku izlivala hidroelektrana koja se nalazila uzvodno od seta. Uzrok smrti Tarkovskog, njegove supruge Larise (Лариса Тарковская) i glumca Anatolija Solonicina (Анатолий Солоницын) je isti – rak pluća. Majstor tona Vladimir Šarun (Владимир Шарун) tvrdi da je izloženost pomenutim hemikalijama uzrokovala rak pluća ovo troje ljudi. Ukoliko pretpostavimo da je Šarun u pravu (naglašavamo da je reč o pretpostavci s obzirom da postoji bolje alternativno objašnjenje nastanka raka u ovom slučaju – pušenje), možemo navesti sledeći iskaz – da Tarkovski nije bio izložen toksičnim hemikalijama, ne bi oboleo od raka pluća. Ovaj iskaz odslikava ono što filozofi nazivaju *protivčinjeničkim rasuđivanjem*.

Ideja u osnovi protivčinjeničkih teorija uzročnosti je da se iskaz „X uzrokuje Y" može objasniti protivčinjeničkim kondicionalima koji imaju formu „da se X nije dogodilo, Y se ne bi dogodilo" (Menzies & Beebee, 2024). Ponovimo, reč je o teoriji razlike s obzirom da pojavljivanje/nepojavljivanje uzroka stvara razliku u pojavljivanju/nepojavljivanju posledice: X je uzrok Y akko X stvara razliku u Y (Illari & Russo, 2014, p. 88; videti i: Williamson, 2013, pp. 260-261).

Drugim rečima, razlika koju uzrok stvara „mora biti razlika u onome što bi se dogodilo bez njega“ (Lewis, 1973b, p. 557) – posledica bi izostala. Ovaj pristup uzročnosti postaje izrazito aktuelan poslednjih decenija dvadesetog veka, a njegove korene u izvesnom smislu možemo pratiti još od Hjuma: „[...] da prvog predmeta nije bilo, ne bi se nikad pojavio ni drugi.“ (Hjum, 1956, p. 93), te Makija koji naglašava da je uzrok ono što čini razliku u odnosu na neko uzročno polje[130]:

> Ono što nazivamo uzrokom obično je, i prepoznato je kao, samo delimičan uzrok; to je ono što čini razliku u odnosu na neku pretpostavljenu pozadinu ili uzročno polje. A gde uzimamo da je A, dakle, delimičan uzrok B, možemo reći da se A nije dogodilo, B se ne bi [dogodilo]. (Mackie, 1980, p. xi)

Ipak, protivčinjeničku teoriju uzročnosti detaljno elaborira i zvanično razvija Dejvid Luis (David Lewis) 1973. godine u *Protivčinjeničkim stanjima* (eng. *Counterfactuals*) (Lewis, 1973a) i *Uzročnosti* (eng. *Causation*) (Lewis, 1973b). Ideja u osnovi je sledeća: *singularni događaj X uzrokuje singularni događaj Y akko je protivčinjenički iskaz „da se X nije dogodilo, Y ne se bi dogodilo“ istinit*.

Događaj X uzrokuje događaj Y akko postoji lanac X, Z1, … Z_n,Y takav da je svaki član lanca osim X protivčinjenički zavistan od događaja pre njega (Weatherson, 2021). Oslanjajući se na semantiku mogućih svetova, Luis poredi događaje u našem svetu (u našem svetu, pacijent P je pušio i oboleo je od raka pluća) sa onim što bi se moglo dogoditi u drugim mogućim svetovima (u drugom, mogućem svetu, pacijent P nije pušio i nije oboleo od raka pluća) kako bi utvrdio istinitost protivčinjeničkog kondicionala. Inače, Luis je utemeljio takozvani *modalni realizam* – stanovište prema kom su svi mogući svetovi jednako stvarni kao i naš svet (Lewis, 1986). Svetovi, tako, bivaju poređeni s obzirom na njihovu sličnost: „Možemo reći da je jedan svet *bliži aktualnosti* (eng. *closer to actuality*) od drugog ako prvi više liči na naš stvarni svet nego drugi, uzimajući u obzir sve aspekte sličnosti i razlike i balansirajući ih jedne sa drugima.“ (Lewis, 1973b, p. 559). Drugim rečima, svet S1 je bliži našem svetu S nego svet S2 ukoliko je S1 sličniji S nego što je S2 sličan S. Još konkretnije, sličnost mogućih svetova i našeg sveta biva poređena imajući u vidu *sličnost prirodnih zakona*: „[...] preovlađujući zakoni prirode su takvi da ne postoje dva moguća sveta koja su do nekog vremena potpuno slična, koja se posle toga razlikuju, i u kojima se ti zakoni nikada ne krše.“ (Lewis, 1973b, p. 559; videti i: Lewis, 1973b, p. 560). Osim toga, sličnost svetova biva poređena s obzirom na *prostorno-vremenski region savršenog podudaranja činjenica* (Lewis, 1973b, p. 560; videti i: Illari & Russo, 2014, p. 89; Menzies & Beebee, 2024). Ipak, sličnost na osnovu zakona prirode daleko je važnija od podudaranja partikularnih činjenica, tako svetovi koji se razlikuju s obzirom na dešavanja u određenoj prostorno-vremenskoj oblasti, ali su isti ili slični s obzirom na zakone prirode, zapravo nisu mnogo različiti (Illari & Russo, 2014, p. 89).

Razmotrimo sada sledeći iskaz – „da Tarkovski nije bio izložen toksičnim hemikalijama, ne bi oboleo od raka pluća“ – ovaj iskaz je istinit u našem svetu ukoliko je svet u kom Tarkovski nije izložen toksičnim hemikalijama, te ne oboleva od raka pluća, bliži našem svetu od sveta u kom Tarkovski nije izložen toksičnim hemikalijama, ali svakako oboleva od raka pluća. Ipak, primetimo da je svet u kom Tarkovski nije izložen toksičnim hemikalijama ali oboleva od raka pluća izuzetno blizak našem svetu s obzirom da je vodeći uzrok raka pluća u našem svetu pušenje, a Tarkovski je bio

[130] Maki uvodi pojam *uzročnog polja* (eng. *causal field*) da označi skup pozadinskih (fiksnih) uslova koji sačinjavanju kontekst u kom se uzročno-posledični odnos dešava – uzročno polje nije deo uzroka, već je „pozadinska osnova na koju se uzrokovanje nastavlja“ (eng. *a background against which the causing goes on*) (Mackie, 1980, p. 63). U tom smislu svaki događaj (posledica) biva uzrokovan u specifičnom uzročnom polju.

pušač. Pa, kakvo je to znanje koje nam omogućava da govorimo o bliskosti svetova? Kakva je uloga znanja o mehanizmima u okviru tog širokog pojma znanja?

6.2.1.2.1. Problemi sa protivčinjeničkom teorijom uzročnosti: značaj svedočanstva o mehanizmima za protivčinjeničko rasuđivanje

Eventualna prednost Luisovog pristupa je fokusiranost na singularnu uzročnost a ne uzročno-posledične zakone (koji su u fokusu većine teorija uzročnosti). Kako Rajs zapaža, dok je Hjum singularnu uzročnost analizirao na osnovu uzročnih zakona, Luis je uzročne zakone analizirao na osnovu singularne uzročnosti (Reiss, 2015a, p. 12). Ilarijeva i Rusoova, pored toga što primećuju da se, s obzirom da je moguće da svetovi nisu deterministički, o navedenim protivčinjeničkim odnosima može razmišljati i probabilistički[131], ukazuju na problematičnost modalnog realizma. Pretpostavljajući da je potrebna realnost mogućih svetova kako bi se protivčinjenički iskaz učinio istinitim, ove filozofkinje smatraju da onda kada te realnosti nema, nema ničega što čini istinitim iskaze o tim svetovima (Illari & Russo, 2014, p. 90). Modalni realizam inače mnogi vide kao metafizičku spekulaciju, ističući da je u najmanju ruku problematično da mogući svetovi imaju isti ontološki status kao i stvarni svet.

Ipak, upitno je u kojoj meri se protivčinjeničko rasuđivanje mora vezati za modalni realizam. Prilikom zaključivanja o uzročnosti mi često (implicitno ili eksplicitno) rasuđujemo protivčinjenički, premda to činimo bez pozivanja na mnoštvo realnih svetova izbegavajući metafizički balast koji bi ta realnost sa sobom nosila. Prilikom ovakvog rasuđivanja dovoljan je (i operativno znatno zgodniji, jer ne zadire u pitanja o realitetu) *parametarski prostor mogućnosti* (u našem svetu), no za njegovo određivanje neophodno nam je znanje o našem svetu. Ovo znanje, očekivano, imamo na osnovu *važećih naučnih teorija*. Ovakvim pristupom se, moglo bi se reći, izbegava izuzetna kontraintuitivnost[132] modalnog realizma. Naše zapažanje u vezi sa modalnim realizmom identično je Patnamovom (Hilary Patnam) (Putnam, 1992); naime, on nam skreće pažnju da pored brojnih argumenata za modalni realizam, Luis takođe polazi i od običnog jezika u kom je učestala parafraza: „postoji mnogo načina na koje su stvari mogle biti osim onakve kakve zapravo jesu". Luis smatra da je reč o egzistencijalnoj kvantifikaciji – „verujem u postojanje entiteta koji bi se mogli nazvati 'kako su stvari mogle biti'", a upravo te entitete on naziva *mogućim svetovima*. Patnam primećuje da, premda neko može biti realista (u bilo kom smislu) o „načinima na koje bi stvari mogle biti", *on o tim načinima ne mora misliti kao o drugim svetovima*:

> Jednom sam ga (pokušavajući, nespretno, da igram njegovu igru) upitao zašto se ne može reći da je „način" na koji bi svet mogao biti svojstvo, samo karakteristika, koliko god bila komplikovana, koju je mogao imati ceo svet, a ne drugi svet iste vrste kao naš. (Putnam, 1992, pp. 137-138)

Usredsredimo se ponovo na Luisov citat: „Možemo reći da je jedan svet *bliži aktualnosti* od drugog ako prvi više liči na naš stvarni svet nego drugi, uzimajući u obzir sve aspekte sličnosti i razlike i balansirajući ih jedne sa drugima." (Lewis, 1973b, p. 559). Naime, „naš stvarni svet" mogao bi referirati na skup aktualizovanih mogućnosti dok bi ono što Luis naziva mogućim svetovima moglo

[131] Da se X nije dogodilo, Y ne bi imalo verovatnoću da se dogodi koju ima (onda kada se X dogodi).

[132] Kontraintuitivnost svakako nije argument protiv modalnog realizma (niti ćemo se argumentima za i protiv ovakvog stanovišta baviti u našoj analizi).

referirati na mogućnosti koju je naš svet mogao imati – mogućnosti koje određujemo upravo na osnovu znanja o zakonima našeg sveta (na kom, setimo se, zastupnici NM insistiraju). U svakom slučaju, za našu analizu relevantno je da se *protivčinjenička teorija uzročnosti dominantno oslanja na prirodne zakone, te skup pozadinskih uslova i znanje o njihovim odnosima koji vrlo često mogu biti mehanistički*. Prostor mogućnosti biva definisan upravo na osnovu ovog znanja.

Protivčinjeničko rasuđivanje nalazi značajnu primenu u statistici i medicini – upravo zato što je moguće kvantitativno definisati pomenuti prostor mogućnosti. U randomizovanim kontrolisanim studijama ne možemo istovremeno opažati efekte tretmana na grupu ispitanika i efekte odsustva istog tretmana na *istu* grupu ispitanika. Ipak, mi rasuđujemo šta bi se desilo sa kontrolnom/eksperimentalnom grupom da je bilo/nije bilo tretmana. Takozvani Rubin uzročni model[133] (eng. *Rubin Causal Model*) predstavlja specifičan statistički pristup utvrđivanja uzročno-posledičnih odnosa pozivanjem na potencijalne ishode (eng. *potential outcomes*) (videti: Rubin, 2005). Kao fundamentalni problem uzročnog zaključivanja (eng. *Fundamental Problem of Causal Inference*) Paul Holand (Paul W. Holland) (Holland, 1986, p. 947) određuje to što, onda kada poredimo potencijalne ishode, jedan od ishoda uvek nedostaje. Primera radi, kako bismo odredili uzročni efekat vakcinacije na populaciju trebalo bi da ga uporedimo sa efektom nevakcinisanja iste populacije. Donald Rubin (Donald B. Rubin) smatra da randomizovani eksperimenti rešavaju ovaj problem stvarajući prosečno ekvivalentne grupe; prosečni uzročni efekat se, tako, dobija izračunavanjem razlike u prosečnim vrednostima između eksperimentalne i kontrolne grupe. Primetimo da pritom Rubin *eksplicitno rasuđuje protivčinjenički*:

> Intuitivno, uzročni efekat jednog tretmana , E, u odnosu na drugi (eng. *over another*), C, za određenu jedinicu (eng. *unit*) i vremenski interval od t_1 do t_2 je razlika između onoga što bi se desilo u trenutku t_2 da je jedinica bila izložena E iniciranom u t_1 i što bi se desilo u t_2 da je jedinica bila izložena C iniciranom u t_1: „Da sam pre sat vremena uzeo dva aspirina umesto samo čaše vode, moja glavobolja bi sada nestala," ili „Zato što sam pre sat vremena uzeo dva aspirina umesto jedne čaše vode, moja glavobolja je sada nestala." (Rubin, 1974, p. 689)

Rubin zaključuje da, premda nasumično uzorkovanje i randomizacija pomažu utvrđivanje uzročno-posledičnih veza, „ove procedure nas nikada ne mogu u potpunosti uveriti da dobijamo dobru procenu efekta tretmana", te da i u randomizovanim i u nerandomizovanim studijama istraživač uvek mora imati u vidu uzročno relevantne varijable (Rubin, 1974, p. 700). S obzirom da je osnovna pretpostavka, na osnovu koje se RKS određuju kao zlatni standard MZD, da randomizacija stvara ravnotežu uzročno relevantnih faktora među grupama omogućavajući rešavanje takozvanog fundamentalnog problema uzročnog zaključivanja – stvaranjem (kontrolne) grupe u kojoj se odsustvo uzroka i efekta posmatra kao protivčinjenički kondicional koji čini istinitom uzročno-posledičnu tvrdnju – mi smo u trećem poglavlju ovu pretpostavku detaljno preispitali pokazavši da je upravo ona teško održiva *bez pozivanja na svedočanstvo o mehanizmima*.

[133] S obzirom da je okvir potencijalnih ishoda utemeljio Nejman, model se pominje i kao Nejman-Rubin uzročni model (eng. *Neyman–Rubin causal model*).

6.2.1.3. Manipulacionistička teorija uzročnosti

Ideja u osnovi manipulacionističke teorije uzročnosti je sledeća: *X uzrokuje Y akko, ako bismo manipulisali X, Y bi se promenilo*. Ako je specifičan mikroorganizam uzrok inflamacije u organizmu onda manipulacijom njime mi manipulišemo i inflamacijom kao njegovom posledicom. Ovakva koncepcija uzročnosti u velikoj meri adekvatno opisuje eksperimentalni metod u nauci, samim tim i u medicini: „*Paradigmatična tvrdnja u uzročnim vezama je da će manipulacija uzrokom rezultirati manipulacijom efekta*. [...] Uzročnost implicira da variranjem jednog faktora mogu učiniti da varira drugi. [...] Takav pojam uzroka odražava jedinstvenu osobinu eksperimentisanja – manipulaciju pretpostavljenim uzrocima." (Cook & Campbell, 1979, p. 36).

U širem smislu reč je o teoriji razlike: ako X uzrokuje Y, onda manipulacijom X stvaramo razliku u Y, i obrnuto – ako je došlo do razlike u Y manipulacijom X, onda X uzrokuje Y. Ova razlika može biti shvaćena i probabilistički, kao kod Džejmsa Vudvarda (James Woodward). U kontekstu medicine, tvrdnju da medicinski tretman X uzrokuje efekat Y on posmatra kao vezu vrednosti dve varijable. Stoga: „[...] tvrdnja da X uzrokuje Y znači da je [,] barem za neke individue, moguća manipulacija nekom vrednošću X koju oni poseduju, koja, pod drugim odgovarajućim uslovima [...] će promeniti vrednost Y ili distribuciju verovatnoće Y za te individue." (Woodward, 2003, p. 40). Vrstu manipulacije koja nam je potrebna za saznavanje uzročno-posledičnih veza Vudvard naziva *intervencijom*. O intervenciji možemo razmišljati kao o *idealizovanoj eksperimentalnoj manipulaciji* koja se sprovodi na X (pretpostavljenom uzroku) u cilju utvrđivanja jesu li promene u X uzročno povezane sa promenama u Y:

> [...] intervencija na nekoj varijabli X u odnosu na neku drugu varijablu Y je uzročni proces koji menja vrednost X na odgovarajući egzogen način, tako da ako dođe do promene vrednosti Y, ona se dešava samo na osnovu promene vrednosti X, a ne nekim drugim uzročno-posledičnom putem. (Woodward, 2003, p. 94; videti i: Woodward, 2003, p. 47)

Cilj eksperimenta je da razgraniči uzročne od neuzročnih odnosa, a osnovna pretpostavka u okviru manipulacionističke teorije uzročnosti je da su *oni odnosi varijabli koji su invarijantni (stabilni) onda kada se interveniše zapravo uzročno-posledični*.

Premda RKS ne određuje kao jedini način za saznavanje uzročno-posledičnih veza, Vudvard ih vidi kao veoma pouzdane. On savršeno uviđa neophodnost da vrednost (0 ili 1) varijable tretman/pretpostavljeni uzrok (X) bude određena intervencijom. Mi smo u trećem poglavlju ovo elaborirali istaknuvši da dobro dizajnirane i sprovedene intervencione studije uvek imaju veću internu validnost zaključaka o uzročnosti u odnosu na neintervencione studije. Ono što je relevantno je da je u osnovi manipulacionistički shvaćene uzročnosti ideja da ukoliko vrednost varijable X zavisi od varijable Z (potencijalno uzročno relevantnog činioca zabune koji nije X), uvođenjem *interventne varijable I* se prekida veza između Z i X[134] (Woodward, 2003, p. 96). *Randomizacija je, tako, primer intervencije*. Koje uslove intervencija (I) mora zadovoljiti? Vudvard navodi sledeće:

[134] Vudvard umesto našeg „X" stavlja oznaku „T", a umesto „Z" oznaku „V". Mi smo, radi konzistentnosti čitavog rada i olakšanog praćenja, modifikovali oznake, ali se suština, naravno, ne menja.

I1. I uzrokuje X;

I2. I deluje kao prekidač (eng. *switch*) za sve ostale varijable koje uzrokuju X – uvođenjem I, X prestaje da zavisi od drugih varijabli, te zavisi samo od I;

I3. Svaki usmereni put od I do Y ide kroz X – I ne uzrokuje Y direktno, i nije uzrok nikakvih uzroka Y koji se razlikuju od X osim, naravno, onih uzroka Y, ako ih ima, koji su ugrađeni u samu I-X-Y vezu, to jest osim bilo kakvih uzroka Y koji su efekti X (varijable koje su uzročno između X i Y) i bilo kakvih uzroka Y koji su između I i X i nemaju efekta na Y nezavisno od X;

I4. I je (statistički) nezavisno od bilo koje varijable Z koja uzrokuje Y i koja je na usmerenom putu (eng. *directed path*) koji ne prolazi kroz X (Woodward, 2003, p. 98).

Vudvardovi uslovi, dakle, idealno odslikavaju randomizaciju. Uslov I1 nam govori da randomizacija uzrokuje dodeljivanje tretmana (pretpostavljenog uzroka). Uslov I2 podrazumeva da vrednost varijable X (da li je tretman dodeljen ili ne) zavisi samo od randomizacije, a ne od drugih varijabli – primera radi, Rajs navodi slučaj ranih studija lekova za HIV, kada su, nakon randomizacije, pacijenti kontrolne i eksperimentalne grupe razmenjivali lekove (Reiss, 2015a, p. 14; još jedan primer videti u: Illari & Russo, 2014, p. 105). Uslov I3 nam govori da intervencija utiče na posledicu (opaženi klinički ishod) samo posredstvom vrednosti varijable X (pretpostavljenog uzroka – medicinskog tretmana). To konkretno znači da, čak i onda kada su ispitanici randomizovani, postoje varijable osim X posredstvom kojih randomizacija može uticati na ispitanike (na primer, ispitanik zna u koju grupu je raspodeljen te razočarenje/ushićenje utiče na ishod). Ovo se osigurava dodatnom intervencijom – zaslepljivanjem. Uslov I4 podrazumeva da intervencija I treba da je statistički nezavisna od drugih varijabli Z uzročno relevantnih za ishod Y. Drugim rečima, I ne bi trebalo da je u korelaciji sa bilo kojim potencijalnim uzrokom ishoda Y koji nije tretman X[135]. Da li je raspodela ispitanika u studijske grupe prema datumu rođenja ili redosledu dolaska dobra intervencija? Ukoliko je datum rođenja ili redosled dolaska u korelaciji sa potencijalnim uzrokom ishoda od interesa (koji nije pretpostavljeni uzrok X) onda je odgovor *ne*. Zadovoljavanje ovih uslova treba da osigura da su opažene razlike u ishodu rezultat delovanja tretmana, pritom je intervencija „sredstvo za utvrđivanje da li promene u varijabli uzroka dovode ili bi dovele do promena u varijabli posledice, bez narušavanja odnosa između uzroka i posledice" (Illari & Russo, 2014, p. 101). Onda kada je to slučaj, zaključuje se da je reč o uzročno-posledičnoj vezi. No, da li je, imajući sve navedeno u vidu, uzročnost moguće saznati bez pozivanja na mehanizme?

6.2.1.3.1. Problemi sa manipulacionističkom teorijom uzročnosti: značaj svedočanstva o mehanizmima za manipulaciju

Primetimo da nam manipulacionistička teorija uzročnosti, kao i sve teorije razlike, ne pružaju uvid *kako* X izaziva Y, odnosno posredstvom kog mehanizma manipulacijom X mi zapravo manipulišemo i Y onda kada su X i Y u uzročno-posledičnoj vezi. RKS efikasnost medicinskih

[135] Setimo se, na primer, ispitanikove pristrasnosti selekcije o kojoj smo detaljnije govorili u trećem poglavlju – ukoliko se ispitanici sami selektuju u studijske grupe može se desiti da je njihov način selekcije u korelaciji sa potencijalnim uzrokom ishoda Y koji nije tretman X – na primer, iz nekog razloga zdraviji ispitanici se samoselektuju u eksperimentalnu grupu.

tretmana utvrđuje eksperimentom koji nam pokazuje da li u eksperimentalnoj grupi X stvara razliku u Y u statistički značajnoj meri onda kada se ta razlika poredi sa kontrolnom grupom u kojoj je X odsutno. Zastupnici NM, pak, plauzibilnost veze između X i Y smatraju ključnom za znanje o uzročnosti. Ono što je važno za našu analizu, a što ključno razlikuje MZD i NM, nije neslaganje između ove dve paradigme oko tipa idealne intervencije (reč je, naravno, o randomizaciji) kojom dolazimo do svedočanstva o uzročno-posledičnim vezama. Ono što NM razlikuje od MZD jeste da svedočanstvo dobijeno studijama koje uključuju ovu intervenciju *nema istu evidencionu moć u svim slučajevima* – evidenciona moć ovog svedočanstva zavisi od plauzibilnosti same uzročno-posledične veze. Samim tim se MZD i NM povremeno razlikuju i oko uslova koje X mora da zadovolji da bi uopšte bilo pretpostavljeni uzrok i predmet manipulacije. Ono što zastupnici NM tvrde je da, kako bi X bilo smatrano uzrokom, nije dovoljno samo to da ono usled manipulacije (intervencije koja zadovoljava uslove I1-I4) biva praćeno promenom u Y. Onda kada nam već postojeće manipulacije čiji je predmet utvrđivanje iste pretpostavljene uzročno-posledične veze zajedno sa dobro utvrđenim naučnim znanjem (koje obuhvata i znanje o mehanizmima) govore da je malo verovatno da će manipulacija X biti praćena promenom Y, nema racionalne osnove manipulisati (to jest ponavljati eksperiment) u nedogled – što je, smatraju (i evidentiraju) zastupnici NM, čest slučaj u oblasti KAM. Dakle, zastupnici NM tvrde da *prethodna verovatnoća na osnovu već postojećih manipulacija i relevantnog korpusa naučnog znanja značajno utiče na količinu potrebnog svedočanstva o promeni Y usled intervencije X koju treba prikupiti kako bismo doneli zaključak o uzročno-posledičnoj vezi.* Onda kada između X i Y postoji *poznat, potvrđen plauzibilan mehanizam*, količina podataka koji svedoče o promeni Y koja prati manipulaciju X ne mora biti velika koliko i u slučaju kada između X i Y postoji plauzibilan mehanizam koji nije u tolikoj meri potvrđen. Onda kada je mehanizam o kom govorimo neplauzibilan, količina podataka koja svedoči o promeni Y usled intervencije X mora biti izuzetno velika, nekada u tolikoj meri da bi se njeno prikupljanje moglo smatrati čudom. Zastupnici NM nam, čini nam se, poručuju da je neracionalno, neetički i neekonomično očekivati čuda, ali i da su čuda po svojoj definiciji neuhvatljiva dizajnom bilo koje naučne studije.

Da li je značaj svedočanstva o mehanizmima za manipulacionistički shvaćenu uzročnost prepoznat? Svojevrsna nadogradnja Vudvardove koncepcije uzročnosti koja uključuje pozivanje na uzročne mehanizme, uz isticanje uloge manipulacije za revidiranje i usavršavanje znanja o mehanizmima, može biti osvedočena kod Pitera Makamera (Peter Machamer) (videti: Machamer et al., 2000, pp. 17-18). Sam Vudvard piše da molekularna biologija pruža objašnjenja i mehanizme koji leže u osnovi fenomena, ujedno *pružajući informacije koje se mogu koristiti u svrhe manipulacije i kontrole* (Woodward, 2003, p. 9). No, treba biti obazriv, s obzirom da, premda Vudvard smatra da znanje iz osnovih nauka pruža uvide u potencijalne faktore kojim bi se moglo manipulisati, on smatra da *uzročni mehanizmi nisu neophodni za uzročno objašnjenje*:

> [...] neko može imati informaciju koja je relevantna za manipulaciju, a samim tim i za objašnjenje [...] Ono što je potrebno za manipulaciju je informacija o invarijantnim vezama, a invarijantne veze se mogu identifikovati čak i u slučajevima u kojima se ne poznaju zakoni, ne mogu se pratiti prostorno-vremenski kontinuirani procesi, ili se objediniti i sistematizovati. (Woodward, 2003, p. 10)

Ovo konkretno znači da možemo imati uzročno objašnjenje bez pozivanja na bilo kakav mehanizam, što će neki smatrati spornim (na primer: Illari & Russo, 2014, p. 109). Primetimo da Vudvardov stav doslovno podržava rasuđivanje koje se oslanja na ideju crne kutije – manipulacija kojom uviđamo odnos između pretpostavljenog uzroka i posledice dovoljna je za znanje o uzročnosti bez obzira na to

kakav mehanizam leži u osnovi ovog odnosa; ako je određena veza invarijantna prilikom manipulacije nevažno je šta se nalazi unutar crne kutije. Sa ovim stavom bi se svi koji insistiraju na značaju evidencione uloge svedočanstva o mehanizmima složili samo pod određenim uslovima – naime, da bi pomenuta invarijantnost bila interpretirana kao uzročnost njen stepen mora biti izrazito visok kako bi ona ujedno mogla biti i svedočanstvo da mehanizam kao crna kutija u osnovi invarijantnosti postoji. No, u realnoj naučnoj praksi stvari često funkcionišu na takav način da izrazito visok stepen invarijantnosti možemo opažati *tek onda kada znamo šta je unutar crne kutije*. Teško da će istraživači bez ikakvog znanja o unutrašnjosti crne kutije uopšte moći da specifikuju predmet manipulacije i okolnosti u kojima treba manipulisati kako bi stepen invarijantnosti bio izrazito visok. Ono što nam zastupnici NM svojim metodološkim zahtevima poručuju jeste da *nije svaka invarijantnost ujedno i uzročnost* – stepen invarijantnosti neophodan za znanje o uzročnosti diktiran je plauzibilnošću samog invarijantnog odnosa, a za procenu stepena te plauzibilnosti potrebno nam je i znanje o mehanizmu unutar crne kutije – bar znanje o tome da on jeste plauzibilan, ne nužno i potvrđen.

Smisleno manipulisanje zahteva razumevanje mehanizama – kako samog mehanizma kojim manipulisanje X rezultira promenom u Y, tako i odnosa ovog mehanizma sa drugim relevantnim mehanizmima. Pre svega, neintencionalni procesi su neodvojiv deo evolucije svakog sistema, posebno biološkog koji je ključan za medicinske intervencije, a jedan od ideala medicine jeste da takve procese prilikom intervencije u što je moguće manjoj meri remeti. Na osnovu upravo rečenog možemo reći da samo intervenisanje (ukoliko ono treba da bude racionalno i približi nas idealu kom težimo) zahteva da upravo takve – neintencionalne – procese razumemo, za šta je potrebno mnogo više znanja od puke razlike koju X napravi u Y prilikom medicinske intervencije.

Takođe, problem za ovakvu koncepciju uzročnosti je i činjenica da mi imamo znanje o mnogim uzročno-posledičnim vezama bez intervencije, odnosno, bez eksperimenta i na osnovu opservacionih studija. Interesantno je opaziti da su brojne uzročno-posledične tvrdnje u medicini uspostavljene na osnovu svedočanstva dobijenog opservacionim studijama – bez intervencije i manipulacije. Odličan primer je uzročno-posledična veza između pušenja i bolesti za koje se tvrdi da ih pušenje izaziva, iako niko nikada nije randomizovao ispitanike u grupe pušača i nepušača te poredio efekte među grupama. U slučaju konkretne uzročno-posledične veze postoji kako svedočanstvo o (itekako drastičnoj) razlici dobijeno opservacionim studijama tako i vrlo plauzibilno svedočanstvo o mehanizmu u osnovi ove razlike. Opservacione studije takođe mogu biti izrazito pouzdan izvor znanja o uzročnosti onda kada se radi takozvana multifaktorska analiza, no za ovaj vid analize je potrebno izaći van konteksta podataka konkretne studije i posegnuti za pozadinskim znanjem kako bi relevantni faktori uopšte mogli biti određeni. Ovo pozadinsko znanje, očekivano, uključuje mnoge mehanističke odnose. Nije nam, dakle, uvek neophodna manipulacija kako bismo utvrdili invarijantne veze – njih je neretko moguće utvrditi i samo na osnovu opservacija bez manipulacije. Još jedan primer su takozvani *eksperimenti prirode* – situacije kada sam tok događaja „izoluje" određene faktore – primera radi, studije na blizancima potencijalno „izoluju" genetičke činioce od činilaca sredine. Uzroci, dakle, nisu samo oni faktori kojima možemo manipulisati u eksperimentima – naučnici generalno uzročnost ne određuju jedino u kontekstu manipulacije – dovoljno je skrenuti pažnju na činjenicu da u astrofizici eksperimentalne studije u kontekstu manipulacije nisu moguće, premda ova nauka itekako uspešno utvrđuje uzročno-posledične veze.

6.2.2. Mehanističke teorije uzročnosti i njihovi nedostaci

Nakon što smo okvirno pružili pregled teorija razlike, mi ćemo se sada usmeriti na drugu grupu teorija uzročnosti – mehanističke teorije uzročnosti. I u slučaju ovih teorija se kod različitih autora srećemo sa umerenom varijabilnošću kada je reč o njihovoj klasifikaciji. Mi ćemo se držati klasifikacije koju predlažu Rusoova i Vilijamson (Russo & Williamson, 2011b, p. 565) s obzirom da nam se čini da je najobuhvatnija; stoga ćemo ove teorije podeliti u dve grupe: (1) teorije procesa; i (2) teorije kompleksnih sistema.

Sve mehanističke teorije uzročnosti u osnovi se zasnivaju na ideji da su *dva događaja uzročno povezana akko su povezana mehanizmom odgovarajuće vrste* (Williamson, 2011a, p. 421; Russo & Williamson, 2011b, p. 565; Williamson, 2013, p. 262; Wilde & Williamson, 2016, p. 31). X je, dakle, uzrok Y akko su X i Y povezani odgovarajućom vrstom mehanizma. Specifične teorije se razlikuju s obzirom na to kako su u okviru njih mehanizmi definisani. Za razliku od teorija razlike, mehanističke teorije su fokusirane na samu *(kontinuiranu) povezanost* uzroka i posledice. U okviru teorija razlike, onda kada konzumacija homeopatskog rastvora *stvara razliku* s obzirom na određeni efekat (povećava verovatnoću da se efekat dogodi; protivčinjenički iskaz: da nije bilo homeopatskog rastvora, moja glavobolja ne bi bila otklonjena je istinit; manipulacija konzumacijom homeopatskog rastvora rezultira odgovarajućom promenom u efektu), možemo zaključiti da je homeopatski rastvor uzrok određenog efekta na osnovu toga što uviđamo *da između njih postoji veza*, bez obzira *kako se ta veza održava*. Drugim rečima, na osnovu svedočanstva o razlici tvrdimo da postoji *prisustvo* uzročno-posledične veze, pritom *ne moramo znati ništa o mehanizmu koji leži u osnovi te veze* (naravno, reč je o rasuđivanju koje se oslanja na ideju crne kutije). Mehanističke teorije uzročnosti, naprotiv, uzročnost koncipiraju na osnovu toga *kako*, to jest *kojim mehanizmom* su uzrok i posledica povezani. Sada ćemo ih predstaviti i pokazati da mehanistički koncipirana uzročnost ima nedostatke koji mogu biti u značajnoj meri prevaziđeni u okviru koncepcije koja podrazumeva kako svedočanstvo o mehanizmima tako i svedočanstvo o razlici, to jest u okviru koncepcije koja podrazumeva evidencioni pluralizam.

6.2.2.1. Teorije procesa

U okviru teorija procesa mehanizmi su predstavljeni kao fizički procesi niskog nivoa (eng. *low-level physical process*), to jest procesi koji prenose obeležje/oznaku (eng. *mark*) ili očuvanu fizičku veličinu[136] (eng. *conserved physical quantity*) (poput ugaonog momenta ili električnog naboja) sa uzroka na posledicu (na primer – signal daljinskog upravljača kojim se otvaraju vrata) (Russo & Williamson, 2011b, pp. 565-566). Tako, *X uzrokuje Y akko odgovarajući fizički proces povezuje X i Y*. U okviru ovih teorija, pozivanjem na fizičke veličine, uzročnost se nastoji učini potpuno nezavisnom od ljudske percepcije, to jest potpuno objektivnom.

Kao što im samo ime govori, ove teorije su usmerene na procesualnu povezanost uzroka i posledice. Uzročni proces je svojevrsni „nosilac poruke“ od uzroka do posledice: „Teoretičari uzročnih procesa imaju za cilj da okarakterišu ono što razlikuje prave procese – one koji su u stanju

[136] Fil Dau (Phil Dowe) očuvanu veličinu definiše na sledeći način: „Očuvana veličina je svaka veličina koja je univerzalno očuvana shodno aktuelnim naučnim teorijama.“ (Dowe, 1992, p. 210)

da prenesu uzročne informacije – od pseudoprocesa – onih koji to nisu u stanju da učine." (Reiss, 2015a, p. 8). Vesli Salmon (Wesley C. Salmon) u uticajnoj knjizi „Naučno objašnjenje i uzročna struktura sveta" (eng. *Scientific Explanation and the Causal Structure of the World*) (Salmon, 1984) uzročnost definiše na osnovu prenošenja obeležja/oznake sa uzroka na posledicu[137]. Uzročni procesi, za razliku od neuzročnih, prenose sopstvenu strukturu; kriterijum razlikovanja procesa koji prenose svoju strukturu i onih koji to ne čine je (prenesena) oznaka ili modifikacija: „Ako proces – uzročni proces – prenosi sopstvenu strukturu, onda će biti sposoban da prenese određene modifikacije u toj strukturi." (Salmon, 1984, p. 144). Salmon uzročnost na identičan, ali moglo bi se reći jasniji, način određuje i u knjizi „Uzročnost i objašnjenje" (eng. *Causality and Explanation*): ukoliko zamislimo građevinu čije zidine formiraju krug (poput Koloseuma), te svetionik koji noću rotira u centru kruga i pravolinijski baca zrake na zidine, beli svetlosni zraci, primećuje Salmon, prenose informacije s jednog mesta na drugo. Ukoliko neko *stavi oznaku*, to jest *modifikuje* ovaj proces (na primer stavljanjem crvenog stakla između svetionika i zidova), ta će oznaka ili modifikacija postojati u procesu tokom određenog vremena bez dalje intervencije (svetlost će menjati boju u prostoru između stakla i zidova); upravo „[o]vi procesi su uzročni; sposobnost prenosa oznaka je pokazatelj njihove uzročne prirode" (Salmon, 1998, p. 16). Kako bi ilustrovao pseudoproces, samim tim i pseudouzročnost, Salmon nas navodi da zamislimo istu situaciju, no ovog puta svetleća tačka koja putuje oko zidina dok svetionik rotira nailazi na parče obojenog celofana na jednom delu zidine; Salmon ističe da će svetleća tačka poprimiti boju celofana onda kada stigne do tog dela zida, no, kada nastavi put van dela sa celofanom, ona će vratiti svoju prvobitnu boju (Salmon, 1998, p. 16). Salmon nam želi reći da u slučaju pravih procesa (kao u prvom navedenom slučaju), onda kada ih obeležimo oni nastavljaju biti označeni (markirani) bez dalje intervencije – staklo prima energiju svetla, te se boja svetla menja (Salmon, 1998, p. 17); no, onda kada je reč o pseudoprocesima (kao u drugom navedenom slučaju), oni ne zadržavaju, to jest ne prenose oznaku (osim ukoliko se kontinuirano ne interveniše).

Ipak, Salmon se osvrće na zapažanje Kartrajtove da bi neko mogao par nanosekudni pre no što svetlost stigne do folije staviti crveni far na izvor svetlosti, te bi u tom slučaju:

> [...] svetleća tačka postala crvena (zbog celofana na zidu) i ostala bi crvena (zbog crvenog sočiva na faru) nakon što je prošao pored crvenog celofana. Činilo bi se da je svetleća tačka prenela oznaku. Sa velikim filozofskim žaljenjem shvatio sam da je potrebno *dodati protivčinjenički uslov* [kurziv je dodat], odnosno da se boja svetleće tačke ne bi promenila da oznaka nije uvedena u proces. (Salmon, 1998, p. 18; videti i: Salmon, 1994, p. 302)

Za razliku od Salmona, Dau pak izbegava pozivanje na protivčinjeničke kondicionale određujući uzročno-posledični odnos kao *prenos očuvanih (eng. conserved) fizičkih veličina*, bez pozivanja na oznake – „Uzročna interakcija je ukrštanje svetskih linija[138] (eng. *world lines*) koje podrazumeva

[137] Napomenućemo da Salmon ideju *prenošenja oznake* preuzima od Rajhenbaha koji u *Smeru vremena* (eng. *The Direction of Time*) strelu vremena (asimetričnu jednosmernost vremena) određuje na osnovu uzročnosti, a uzročni redosled (eng. *causal order*) određuje upravo na osnovu prenošenja oznake. Tako, onda kada uzročno-posledični proces označimo na njegovom početku, oznaka će biti prenesena do njegovog kraja; no, onda kada uzročno-posledični proces označimo na, recimo, njegovoj sredini, oznaka neće biti preneta na njegov početak (Reichenbach, 1971, pp. 197-205).

[138] Misli se na uzročnu istoriju jednog objekta (Dowe, 1992, p. 210)

razmenu[139] očuvane veličine. [...] Uzročni proces je svetska linija [jednog] objekta koja manifestuje očuvanu veličinu." (Dowe, 1992, p. 210; videti i: Dowe, 1999), što kasnije usvaja i Salmon (videti: Salmon, 1994; Williamson, 2011a, p. 426).

Fokusiranje na same *procese* od izuzetnog je značaja s obzirom da se oni u medicini, bez obzira da li su nam poznati ili ne, gotovo uvek pretpostavljaju onda kada govorimo o uzrocima bolesti ili dejstvu medicinskih tretmana. Pomenut pristup uzročnosti može biti od koristi u medicini onda kada je predloženi mehanizam pružen na nivou koje ove teorije podrazumevaju; objašnjenje homeopatije često je pruženo na nivou molekula i „prenosa" koji podrazumevaju prenos „energije" i „informacije" na rastvor tokom rastvaranja (ekvivalentno prenosu oznake ili održane fizičke veličine), ili takozvanog potenciranja, što je, primećuje Gramsova, u suprotnosti sa osnovnim fizičkim principima (Grams, 2019, p. 2).

Ipak, postoje prigovori da u okviru ove teorije fizički procesi nisu dovoljno niskog nivoa, što stvara problem sa uzročnošću na kvantnom nivou (Williamson, 2011a, p. 426). No, sa druge strane, prigovara se i da su procesi prenosa očuvanih fizičkih veličina na previše niskom nivou – mnogo tvrdnji o uzročno-posledičnim vezama su koncipirane na (eksplanatorno) višem nivou (Williamson, 2011a, p. 427), posebno u medicini – na primer, prestanak pušenja smanjuje rizik od raka pluća. Pozivanje na redukcionizam u nauci nije rešenje koje ne prate problemi. Upitno je koliko je teorija procesa koja se poziva na očuvane fizičke veličine korisna za razumevanje uzročnosti u medicini – Rajs tvrdi da nije nimalo: „Ne postoji način da se koriste informacije o razmeni očuvanih veličina da bi se razlikovala uzročna hipoteza kao što je 'pušenje izaziva rak pluća' od alternativa kao što je 'postoji genetski činilac zabune'." (Reiss, 2015a, p. 9). Kako Ilarijeva i Rusoova primećuju, u biološkim i sociološkim sistemima fizičke veličine nisu relevantni faktori s obzirom da često nije po sredi potreba da se razlikuju pravi od pseudoprocesa, već da se „identifikuje određeni uzročni proces iz zbrke drugih uzročnih procesa u interakciji" (Illari & Russo, 2014, p. 116). Pored toga, u medicini nam je potrebno da znamo stepen u kom X uzrokuje Y (koliko antibiotika leči bakterijsku infekciju), za šta nam ovakve teorije ne pružaju orijentir. No, navedeni problemi su neke filozofe naveli da pruže teoriju uzročnosti pozivajući se na mehanizme u opštijem smislu i na višem nivou, koncipirajući pojam mehanizma koji izlazi van okvira fizike, što ćemo videti u delu koji sledi.

6.2.2.2. Teorije kompleksnih sistema

U okviru teorija kompleksnih sistema uzročnost se objašnjava pozivanjem na mehanizme koji su shvaćeni kao entiteti čiji su delovi i aktivnosti organizovani na takav način da rezultiraju fenomenom od interesa (Williamson, 2013, p. 258). Valja naglasiti da termin „kompleksnost" ne podrazumeva nepredvidivost i neobjašnjivost mehanizma već veći broj njegovih komponenti čija je interakcija često poznata i predvidiva. Za razliku od teorija procesa kod kojih je reč o fizičkim procesima niskog nivoa, ovde je najčešće reč o aktivnostima i entitetima na višem nivou (Russo & Williamson, 2011b, p. 566), i oni nisu ograničeni samo na područje fizike. Tako možemo govoriti o biološkim mehanizmima, a kompleksan sistem može biti konstituisan i od društvenih entiteta i njihove organizacije i međusobnih aktivnosti, čime se potencijal teorije da objasni određenu uzročno-

[139] Razmena podrazumeva da procesi koji se ukrštaju manifestuju promenu u vrednosti očuvane veličine (Dowe, 1992, p. 210).

posledičnu vezu u medicini proširuje s obzirom da u medicini često fenomene objašnjavamo pozivanjem na biološke, ali i sociološke mehanizme. Razliku između teorija procesa i teorija kompleksnih sistema možda je najbolje ilustrovati onako kako to čini Stjuart Glenan (Stuart Glennan) – kao primer kompleksnog sistema on navodi toalet, dok bi primer procesa bio lopta koja razbija prozor; u prvom slučaju imamo stvar – sistem sastavljen od delova koji su u međusobnim odnosima, dok drugom slučaju imamo proces u vidu niza događaja o kom nikako ne možemo misliti kao o stvari. Takođe, važna odlika mehanizma kao kompleksnog sistema je *stabilnost i ponovljivost* procesa do kojih dovodi njegov rad (poput mehanizma za puštanje vode u toaletu) (Glennan, 2012, p. 323), dok procesi shvaćeni u okviru teorija procesa ne moraju biti stabilni – nema stabilnog mehanizma čiji rad ponovljivo rezultira procesom.

Glenanova polazna tačka za teoriju kompleksnih sistema je kritika Salmonove koncepcije mehanizma kao mreže procesa. Za razliku od Salmona kod kog su mehanizmi shvaćeni kao fizički procesi niskog nivoa, što podrazumeva pozivanje na fundamentalne zakone fizike, Glenan mehanizme definiše na višem nivou kao organizovane skupove delova: „Prema pristupu kompleksnih sistema, mehanizmi su skupovi delova, a delovi su objekti, ali objekti koji su delovi mehanizama mogu i sami biti složene strukture." (Glennan, 2002, p. S351). Za Glenana, „događaji su uzročno povezani kada postoji mehanizam koji ih povezuje" (Glennan, 1996, p. 49), a sam mehanizam je definisan na sledeći način: „Mehanizam u osnovi ponašanja je složen sistem koji to ponašanje proizvodi interakcijom više delova shodno direktnim uzročnim zakonima." (Glennan, 1996, p. 52). Kod Glenana su mehanizmi shvaćeni tako da uvek imaju specifično ponašanje, te njihova identifikacija nije moguća bez navođenja tog ponašanja (Glennan, 1996, p. 52; Glennan, 2002, p. S344). Glenan kompleksne sisteme objašnjava na primeru ljudskog tela – čitavo telo je kompleksni sistem, dok kao posebni podsistemi (ili mehanizmi) mogu biti uzeti respiratorni i kardiovaskularni sistem. Ovi podsistemi su međusobno prožeti (Glennan, 1996, p. 49), a dekompozicija svakog od njih zavisi od specifičnog ponašanja na koje se usmerimo (primer je srce kao organ koji pumpa krv i srce kao organ koji proizvodi šum)[140] (Glennan, 2002, p. S344). Mehanizmi imaju delove koji moraju imati svojstvo stabilnosti ili robusnosti, a Glenan ih naziva *objektima* koji se generalno mogu locirati u prostoru (Glennan, 2002, p. S344). „Prema pristupu kompleksnih sistema, mehanizmi su skup delova, a delovi su objekti, ali objekti koji su delovi mehanizama mogu i sami biti složene strukture." (Glennan, 2002, p. S352). Glenan tvrdi da jedino fundamentalni zakoni fizike ne mogu biti objašnjeni pozivanjem na mehanizme, s obzirom da ovi zakoni predstavljaju *činjenice koje nije moguće dalje objasniti* (Glennan, 1996, p. 61). On takođe ističe da su robusni mehanizmi višeg nivoa „dinamički autonomni – to jest, procesi višeg nivoa su relativno neosetljivi na promene u mikrofizičkim procesima nad kojima superveniraju" (Glennan, 2002, pp. S351-S352), samim tim je eksplanatorno moguće zaustaviti se na nivou koji je iznad osnovnih zakona. No, dok teorija procesa opisuje mehanizme na previše niskom nivou, za Glenanovu teoriju kompleksnih sistema postoji pretnja da pruža njihove opise na previše visokom nivou, te se može prigovoriti da je analiza uzročnosti koja se ne poziva na fundamentalne zakone fizike zapravo nekompletna (Williamson, 2011a, p. 429).

[140] Ovaj primer nam pokazuje da *ponašanja* mehanizama nisu isto što i *funkcije* mehanizama, s obzirom da funkcija srca nije da proizvodi šum.

Makamer, Lindli Darden (Lindley Darden) i Karl Krejver (Carl F. Craver) se fokusiraju na koncepciju mehanizma u molekularnoj biologiji i neurobiologiji, premda njihovo razmatranje nalazi znatno širu primenu u nauci. Kod njih, mehanizam je definisan na sledeći način:

> Mehanizmi se zahtevaju da bi se objasnilo kako nastaje neki fenomen ili kako funkcioniše neki značajan proces. Konkretno: Mehanizmi su entiteti i aktivnosti organizovane tako da stvaraju pravilne promene od početka ili postavke (eng. *set-up*) do kraja ili krajnjih stanja. (Machamer et al., 2000, pp. 2-3)

Za Makamera i saradnike prilikom opisa mehanizma jednako su važni entiteti i aktivnosti na oba nivoa – kako na višem tako i na nižem nivou: „Entiteti i aktivnosti višeg nivoa su stoga od suštinskog značaja za razumljivost onih na nižim nivoima, baš kao što su oni na nižim nivoima od suštinskog značaja za razumevanje onih na višim nivoima." (Machamer et al., 2000, p. 23). Kao i u okviru Glenanove koncepcije, i u ovom slučaju mehanizme konstituišu entiteti i aktivnosti; Makamer i saradnici izričito određuju šta su aktivnosti i entiteti – aktivnosti stvaraju promene, a entiteti su definisani kao „stvari koje uzimaju učešće u promenama" (Machamer et al., 2000, p. 3). Receptori i određene aktivne supstance su, tako, entiteti, a njihova aktivnost bi bila njihovo vezivanje zahvaljujući specifičnoj strukturi. To konkretno znači da je mehanizam u osnovi lekova koji su antagonisti onemogućavanje vezivanja agonista na molekul receptora, samim tim inhibiranje efekta koji bi bio proizveden interakcijom agonista i receptora. Aktivna supstanca naltreksona se vezuje za opoidni receptor, tako blokirajući žudnju za opoidima i istovremeno sprečavajući da se za njega vežu endorfini koji se oslobađaju prilikom konzumacije alkohola (Dudek et al., 2016).

Za razliku od Glenana i Salmona, Makamer i saradnici pozivanje na zakone nalaze problematičnim, tvrdivši da „retko postoje 'direktni uzročni zakoni' koji karakterišu kako funkcionišu aktivnosti" (Machamer et al., 2000, p. 4). Fokus ove grupe autora je na *aktivnostima*. Entiteti i aktivnosti su međusobno zavisni s obzirom da su specifične aktivnosti moguće samo onda kada su konstituisane entitetima koji imaju specifična svojstva. Autori za same aktivnosti eksplicitno kažu da su vrsta uzroka, te da uzroke treba specifikovati aktivnostima. Dalje, i sami entiteti su uzroci, ali samo kada učestvuju u aktivnosti proizvođenja fenomena, to jest oni su uzroci u izvedenom smislu. Ovo se možda najbolje može predstaviti sledećim citatom: „Nije penicilin ono što uzrokuje da pneumonija nestane, već ono što penicilin radi." (Machamer et al., 2000, p. 6). Iako pravilnost kojom se određene aktivnosti odvijaju, tvrde Makamer i saradnici, nekada može biti opisana pomoću zakona (na primer Omov zakon za opisivanje nekih aspekata neurotransmisije), to nije uvek slučaj – nema zakona koji opisuje pravilnost kojom se protein vezuje za sekvence DNK (Machamer et al., 2000, p. 7). Moramo primetiti da ova pravilnost, to jest stabilnost kompleksnog sistema koja može biti određena i kao ponovljivost, empirijski najbolje biva potvrđena eksperimentalnom manipulacijom; kako ne možemo direktno opažati vezivanje naltreksona za opoidne receptore, potrebno nam je eksperimentalno svedočanstvo koje potvrđuje pretpostavljeni mehanizam i njegovu stabilnost.

Šta su početna i krajnja stanja jednog mehanizma, kao i to gde se zaustavljamo prilikom opisivanja mehanizma, relativno je u odnosu na istraživačke interese i oblast u okviru koje se mehanizam opisuje. Krajnje stanje specifičnog mehanizma tako može biti ishod od interesa (na primer – smanjenje žudnje za alkoholom u slučaju terapije naltreksonom), a nekada opis mehanizma na nižem eksplanatornom nivou prosto nije u interesu istraživanja, ili nije karakterističan za određenu oblast (na primer – objašnjenja u biologiji su neretko na višem nivou u odnosu na ona u

neurobiologiji) (videti: Machamer et al., 2000, p. 13). Opisi mehanizama takođe zavise od vremena u kom bivaju pruženi (videti: Machamer et al., 2000, p. 22), a umnogome dele osobine sa naučnim teorijama – naime, oni bivaju otkriveni i revidirani shodno razvoju i promenama u nauci[141], a njihova uloga je kako deskriptivna i eksplanatorna, tako i prediktivna, te i heuristička[142]; na osnovu mehanizama eksperimenti bivaju dizajnirani, ali i eksperimentalni rezultati bivaju interpretirani u svetlu znanja o mehanizmima (Machamer et al., 2000, pp. 16-17). To konkretno znači da RKS u medicini mogu biti dizajnirane na osnovu znanja o određenim mehanizmima, ali i da to isto znanje o tim mehanizmima može biti revidirano imajući u vidu rezultate RKS.

Interesantno je da se ono što kod zastupnika NM možemo nazvati različitim nivoima epistemološke moći mehanizama (ili svojevrsnom hijerarhijom biološke plauzibilnosti) dobrim delom poklapa sa načinom na koji mehanizme određuju Makamer i saradnici: „Opisi mehanizama pokazuju kako moguće, kako plauzibilno ili kako stvari zapravo funkcionišu." (Machamer et al., 2000, p. 21). To konkretno znači da i za ovu grupu autora mehanizmi imaju svoj stepen potvrđenosti i plauzibilnosti – oni nekada pokazuju kako *možda* dolazi do fenomena, a nekada kako *zaista* do njega dolazi. Primetimo da upravo eksperimentalna manipulacija može pomoći da potvrdimo ili opovrgnemo pretpostavljeni mehanizam.

Za kraj ovog odeljka spomenućemo da je u relativno skorije vreme u filozofskoj literaturi ponuđena definicija mehanizma za koju bi se moglo reći da se zaista dobro odnosi na sva područja istraživanja i sve deskriptivne nivoe. Ova definicija je posebno značajna za nas jer smo se u gotovo svim prethodnim delovima rada pozivali na nju. Spominjemo je na ovom mestu jer je sličnost sa definicijom koju nude Makamer i saradnici više nego očigledna:

> Mehanizam za određeni fenomen sastoji se od entiteta i aktivnosti organizovanih na takav način da su oni odgovorni za fenomen. (Illari & Williamson, 2012, p. 120)

Pre svega, kao i kod Makamera i saradnika, reč je mehanizmu koji je u osnovi određenog fenomena što otvara prostor za priču o mehanizmima u doslovno svim područjima nauke. U specifičnom području, fiziologiji, na primer, sami entiteti i njihove aktivnosti mogu biti opisani kako na najnižem, molekularnom, tako i na najvišem nivou – nivou organizma. Dok su entiteti i njihove aktivnosti koncipirani na identičan način kao i kod Makamera i saradnika, Ilarijeva i Vilijamson posebnu pažnju pridaju pojmu *organizacije*. Sama organizacija entiteta i njihovih aktivnosti je finalni i izrazito važan element u proizvođenju fenomena – entiteti i aktivnosti koji su organizovani na različite načine rezultiraće različitim fenomenima; dok je za entitete i aktivnosti smisleno reći da „nešto rade" kako bi određeni fenomen bio proizveden, organizacija je relacija (odnos) među njima (prostorna ili vremenska relacija, na primer) (Illari & Williamson, 2012, pp. 127-128). Svaki mehanizam ima organizaciju i svaka relacija – čak i ona kada se entiteti ponašaju po zakonima kvantne mehanike – je organizacija (Illari & Williamson, 2012, p. 131). Za razliku od teorija mehanizama kao kompleksnih sistema kod Ilarijeve i Vilijamsona mehanizam nije shvaćen kao struktura, niti kao sistem (s obzirom da i jedno i drugo implicitno podrazumevaju određeni stepen nefleksibilnosti), a mehanizam takođe

[141] Za primer otkrića mehanizma sinteze proteina videti: Machamer et al., 2000, pp. 18-21.

[142] Podsetimo se da je u medicini njihova uloga i evidenciona, premda se važnost te uloge u okviru MZD i NM izrazito razlikuje.

nije nužno kompleksan (Illari & Williamson, 2012, p. 121). Mehanizmi mogu, dakle, biti visoko fleksibilni, kao i prilično jednostavni.

6.2.2.3. Problemi sa mehanističkim teorijama uzročnosti: značaj svedočanstva o razlici za uzročnu interpretaciju mehanizama

Važan prigovor uzročnosti koja je koncipirana kao mehanizam je što mnogi mehanizmi *per se* nisu uzročni, to jest to što komponente sistema nekih kompleksnih mehanizama ne stoje u uzročno-posledičnom odnosu:

> U ljudskom telu, na primer, mehanizmi su svuda: postoji veliki broj mehanizama koji povezuju srce sa bubrezima, ali to samo po sebi nije dovoljno da bi određeni događaj sa bubregom bio uzrok određenog događaja sa srcem. Uopšteno govoreći, to što su dva događaja povezana mehanizmom ne znači da jedan događaj *stvara razliku* [kurziv je dodat] u odnosu na drugi, a *stvaranje razlike* [kurziv je dodat] je često potrebno da bi se opravdala uzročna tvrdnja. (Williamson, 2011a, p. 430)

Ovaj problem biće nam jasniji ako uvidimo da:

> Konjunkcija Marsa i Jupitera ima uzročno-posledični uticaj na lomljenje vaze, jer usklađena gravitaciona sila dve planete vrši veoma blago povlačenje delova vaze dok lete u prazninu. Ali bilo bi pogrešno reći da je konjunkcija Marsa i Jupitera bila uzrok razbijanja vaze. Takva tvrdnja implicira da je uzročni uticaj konjunkcije napravio razliku u tome da li se vaza razbila ili ne. Ona postavlja odnos, ne uzročnog uticaja, već uzročnog *stvaranja razlike* [kurziv je dodat], između dva događaja. (Strevens, 2013, p. 308)

Prema našem tumačenju, ovakva zapažanja pokazuju da je smisleno reći da je čitav univerzum jedan mehanizam. Neko ko dobro poznaje zakone fizike može navesti relativno detaljan mehanizam između gotovo svaka dva fizička događaja, pa, ipak, kada ljudi govore o uzrocima oni neće reći da je konjunkcija planeta uzrokovala prelom kosti – upravo zato jer ona *nije stvorila razliku u pojavi posledice*. U mnoštvu mehanizama kojim su određeni entiteti povezani sa posledicom mi kao uzrok određujemo onaj entitet koji stvara razliku u pojavi posledice – te onaj mehanizam koji je u osnovi ove razlike. O ovome će biti više reči kada se usredsredimo na Strevensova (Michael Strevens) zapažanja o uzročnosti u narednom, sedmom poglavlju.

Drugi problem sa mehanističkom koncepcijom uzročnosti može se posmatrati u epistemološko-metodološkom svetlu: ukoliko je znanje o mehanizmu dovoljno za uzročnost zbog čega istorija medicine pokazuje brojne slučajeve kada je to znanje nedovoljno, ili pak navodi na pogrešne zaključke o uzročnosti? Zbog čega je vremenom preovladala potreba da uzročnost utvrdimo eksperimentima čiji je primarni cilj da utvrde da li pretpostavljeni uzrok stvara razliku u posledici? Usmerimo pažnju na sledeće Vilijamsonove reči:

> Ako je mehanistička teorija uzročnosti ispravna, onda, kada je relevantan mehanizam poznat, ne bi trebalo da postoji bilo kakva potreba za dodatnim svedočanstvom za uzročnu tvrdnju. Ali obično postoji potreba za dodatnim svedočanstvom, naime, svedočanstvom da pretpostavljeni uzrok stvara razliku u odnosu na pretpostavljeni efekat. (Williamson, 2011b, p. 434)

Na ovom mestu biva nagovešteno rešenje koje će biti pruženo u okviru Vilijamsonove *epistemičke teorije uzročnosti*; naime, rešenje koje se ogleda u objedinjavanju svedočanstva o mehanizmima sa

svedočanstvom o razlici – da bi dva događaja povezana mehanizmom bila u uzročno-posledičnom odnosu potrebno nam je svedočanstvo da jedan stvara razliku u odnosu na drugi – svedočanstvo koje, kao što i Glenan nagoveštava (kako smo maločas videli), može biti dobijeno upravo eksperimentalnom manipulacijom. Za našu je analizu važno da istaknemo Glenanova zapažanja kada je reč o odnosu manipulacionističke teorije uzročnosti i mehanističke teorije kompleksnih sistema. Već smo pomenuli da Vudvard smatra da mehanizmi imaju važnu ulogu prilikom manipulacije, ali da mehanizmi nisu ni nužan ni dovoljan uslov za uzročnost – ne moramo poznavati mehanizam koji povezuje pretpostavljeni uzrok i posledicu ukoliko eksperimentalna manipulacija uzroka pod odgovarajućim uslovima rezultira promenom u posledici. Drugim rečima, manipulacionistički koncipirana uzročnost podrazumeva da je svedočanstvo o razlici dovoljno za uspostavljanje tvrdnji o uzročnosti, bez obzira na svedočanstvo o mehanizmima – ovo je ujedno i stav onih koji tvrde da je svedočanstvo koje je dobijeno RKS dovoljno za znanje o uzročnosti. Ipak, Glenan nagoveštava da pozivanje na mehanizme otklanja mnoge probleme manipulacionističke teorije (Glennan, 2012, pp. 316-320). Usredsredimo pažnju na sledeće:

> Vrlina manipulacionističkog pristupa uzročnosti je u tome što govori nešto prilično opšte o uzrocima – da se oni mogu koristiti, na idealizovan način – da se manipuliše efektima. Vrlina mehanističkog pristupa je opet u tome što on govori nešto sasvim opšte o uzrocima — da će uzroci i posledice načelno biti povezani mehanizmima koji intervenišu. Nijedna od ovih teorija ne pruža reduktivnu analizu uzročnosti, ali obe govore nešto netrivijalno o prirodi uzročnosti. (Glennan, 2012, p. 322)

Glenan zapravo ukazuje na kompatibilnost mehanističke i manipulacionističke teorije uzročnosti – u širem smislu kompatibilnost svedočanstva o mehanizmima i svedočanstva o razlici. Vilijamson smatra da nas upravo nedostaci karakteristični za svaku specifičnu koncepciju uzročnosti navode na potrebu za tipom svedočanstva koji odgovara drugoj koncepciji (Williamson, 2011b, p. 435) – dakle, nedostaci tradicionalnih monističkih koncepcija uzročnosti nas vode evidencionom pluralizmu, ali i objedinjujućoj koncepciji uzročnosti koja bi prevazišla nedostatke pojedinačnih tradicionalnih koncepcija te objedinila specifične tipove svedočanstva koji su kompatibilni. U čemu se ogleda ova kompatibilnost?

6.3. Kompatibilnost svedočanstva o razlici i svedočanstva o mehanizmima

Prema Rusoovoj i Vilijamsonu, jedan od osnovnih problema tradicionalnih monističkih koncepcija uzročnosti jeste ustaljena epistemološka praksa u nauci koja često iziskuje pozivanje i na svedočanstvo o razlici i na svedočanstvo o mehanizmima prilikom utvrđivanja uzročnosti (Russo & Williamson, 2007, pp. 164-165). Oni smatraju da *evidencioni pluralizam adekvatno opisuje saznajnu praksu u medicini*, te da samim tim tradicionalne monističke teorije ne odgovaraju načinu na koji je uzročnost shvaćena u medicini:

> S jedne strane, ako je standardna teorija uzročnosti kao stvaranja razlike tačna, teško je objasniti naučnikovu očiglednu potrebu za svedočanstvom da postoji odgovarajući mehanizam, kada već postoji dobro svedočanstvo o odgovarajućem odnosu stvaranja razlike. S druge strane, ako je standardna mehanistička teorija tačna, teško je objasniti naučnikovu očiglednu potrebu za svedočanstvom da postoji odgovarajući odnos stvaranja razlike kada dostupno svedočanstvo već utvrđuje postojanje odgovarajućeg mehanizma. (Wilde & Williamson, 2016, p. 34)

Svedočanstvo u medicini se, prema rečima Rusoove i Vilijamsona, odnosi *i na mehanizme i na verovatnoće*. U medicini sinteza dva tipa svedočanstva – svedočanstva o mehanizmima, kako god mehanizam bio shvaćen (kao proces, lanac teorijskih objašnjenja, lanac probabilističkih ili protivčinjeničkih zavisnosti i slično) i probabilističkog svedočanstva, to jest svedočanstva o opaženoj zavisnosti varijabli od interesa – omogućava donošenje zaključaka o uzročnosti. Uzrok, onako kako se on koristi u medicinskom kontekstu, referira na oba tipa svedočanstva, ali, ipak, ima *samo jedno značenje* (Russo & Williamson, 2007, p. 165). Evidencioni pluralizam je, smatraju oni, adekvatan opis načina na koji se u medicini saznaju uzročno-posledične veze. Ipak, status evidencionog pluralizma, pa i same koncepcije uzročnosti u MZD, je, kao što smo u prethodnim delovima rada pokazali, upitan. Mi ćemo se na pitanje da li evidencioni pluralizam adekvatno opisuje MZD ponovo vratiti u narednom, sedmom poglavlju, a za sada nas zanima koje su konkretne prednosti evidencionog pluralizma, te koncepcije koja može da ovaj evidencioni pluralizam obuhvati.

Kao što smo videli, problem sa uzročnošću koja ja shvaćena kao razlika je upravo onaj problem koji nastaje kada se o uzročnosti zaključuje samo na osnovu svedočanstva o razlici – problem relevantnih neuzročnih alternativa kojima bi se razlika mogla objasniti (o čemu smo detaljno govorili u trećem poglavlju). Sa druge strane, problem sa mehanistički shvaćenom uzročnošću je što mehanizmi mogu biti maskirani, te previse kompleksni i nepredvidivi. Detaljno znanje o mehanizmu često može izostati. Ali šta je zajedničko svim pomenutim tradicionalnim monističkim koncepcijama uzročnosti? Upravo to da se u okviru njih uzročnost određuje pozivanjem na jedan specifičan tip svedočanstva – svedočanstvo o razlici ili svedočanstvo o mehanizmima, kako to Vajld i Vilijamson primećuju:

> Prema mehanističkoj teoriji, nečiji skup svedočanstva je dovoljan da se utvrdi uzročna tvrdnja ako i samo ako je nečije svedočanstvo dovoljno da utvrdi da postoji odgovarajuća mehanistička veza. Prema teoriji razlike, nečije svedočanstvo je dovoljno da se utvrdi uzročna tvrdnja ako i samo ako je to svedočanstvo dovoljno da se utvrdi postojanje odgovarajuće vrste odnosa stvaranja razlike. (Wilde & Williamson, 2016, p. 32)

Ponovićemo da smo u prvom poglavlju dva tipa svedočanstva odredili na sledeći način: *svedočanstvo o razlici je svedočanstvo da se nešto događa, naime, zavisnost između uzroka i posledice, to jest da nakon instancijacije pretpostavljenog uzroka opažamo razliku u posledici; svedočanstvo o mehanizmima je svedočanstvo zašto i kako se nešto događa, to jest posredstvom kog mehanizma pretpostavljeni uzrok stvara razliku u posledici.* Shodno našoj analizi, reč je, dakle, o epistemološkom predmetu svedočanstva – mehanizmu ili opaženoj razlici koju X stvara u Y, te evidencioni pluralizam možemo smisleno nazvati i epistemološkim pluralizmom imajući u vidu da je reč o različitim epistemološkim uglovima iz kojih se posmatra *ista uzročno-posledična veza*[143].

U trećem poglavlju videli smo da je osnovni problem prilikom zaključivanja o uzročnosti na osnovu svedočanstva o razlici između X i Y to što ono može ići u prilog i alternativnim hipotezama koje opaženu razliku (zavisnost, vezu) između X i Y ne objašnjavaju kao uzročnu – hipotezama da je reč o razlici koja je nastala usled slučajnosti, činilaca zabune ili pristrasnosti. Drugim rečima, svedočanstvo o razlici *samostalno* nije uvek pouzdan vodič za zaključivanje uzročno-posledičnih veza jer je moguće da opažamo razliku između X i Y ali da veza između njih nije uzročna, dakle – *ima*

[143] Naša tvrdnja pretpostavlja da uzročnost ima monističku ontologiju, što će biti detaljno analizirano u sedmom poglavlju.

razlike ali nema uzročnosti između pretpostavljenog uzroka i posledice. No, i svedočanstvo o mehanizmima se sreće sa problemima koje smo već nagovestili u prethodnim delovima disertacije, a koje ćemo sada sumirati.

Pre svega, svedočanstvo o mehanizmima često je nepotpuno, dvosmisleno, te može jednostavno biti i pogrešno – bez svedočanstva o razlici između X i Y, često ne možemo biti sigurni da li je postulirani mehanizam između X i Y puka konstrukcija koja ima upitnu eksplanatornu, a posebno prediktivnu moć. Čak i to što naučnici imaju izuzetno kvalitetno svedočanstvo o nekim entitetima, delovima ili aktivnostima mehanizma, ne znači da je kompletan mehanizam uzročan – znanje o nekim njegovim delovima jednostavno može biti pogrešno ili pak nepotpuno. Mi smo u drugom poglavlju naveli neke slučajeve kada su na osnovu mehanističkog rasuđivanja doneseni pogrešni zaključci o uzročnosti. Dalje, mehanizmi su često izuzetno kompleksni, te mogu biti i nerobusni (Clarke et al., 2013). Da bismo utvrdili robusnost mehanizma, potrebno nam je svedočanstvo o razlici – to jest svedočanstvo da X posredstvom konkretnog mehanizma stvara razliku u Y u dovoljno različitim uslovima i populacijama (o čemu je bilo više reči u četvrtom poglavlju). Čak i kada je znanje o konkretnom mehanizmu kompletno i kvalitetno, nije izvesno u kakvom je odnosu taj mehanizam sa drugim mehanizmima koji često mogu biti nepoznati. Stoga konačno, postoji problem poznat kao *problem maskiranja*:

> Problem sa utvrđivanjem uzročne tvrdnje samo na osnovu postojanja odgovarajuće vrste mehanizma je u tome što mogu postojati neotkriveni mehanizmi koji neutralizuju delovanje poznatog mehanizma, tako da uopšte ne postoji odgovarajući odnos stvaranja razlike. (Wilde & Williamson, 2016, p. 35)

Naime, sve i da znamo detaljan mehanizam M između X i Y, mogu postojati drugi mehanizmi koji će svojim dejstvom maskirati njegov uzročni efekat. Samo X može posredstvom različitih mehanizama na potpuno različit način delovati na Y tako da se uzročno dejstvo u zbiru anulira. To što izvesno postoji mehanizam koji povezuje uzrok i posledicu ipak ne garantuje pojavljivanje posledice u svakom slučaju; razlog tome je što postoje i drugi mehanizmi koji svojom aktivnošću mogu anulirati opažanje posledice. U medicini je, očekivano, interes znati one veze kada nakon instancijacije uzroka imamo razliku u posledici. Jedan od najcitiranijih primera koji je, iako pojednostavljen, veoma ilustrativan za ovaj problem jeste uzročno-posledična veza između vežbanja i smanjenja telesne težine (Steel, 2008, p. 68). Iako identifikujemo mehanizam kojim vežbanje izaziva smanjenje telesne težine, vežbanje „aktivira“ mehanizam koji posredstvom povećanja apetita i osećaja gladi uzrokuje povećan unos hrane, samim tim i povećanje telesne težine. U idealizovanim slučajevima efekat će potpuno izostati te će telesna težina ostati ista (tada dolazi do maskiranja), dok će u drugim slučajevima jedan od ova dva mehanizma prevagnuti; upravo nam svedočanstvo o razlici može pomoći da otkrijemo kada je došlo do maskiranja a kada je koji mehanizam prevagnuo (Illari, 2011; Clarke et al., 2013). X, dakle, može posredstvom dva različita mehanizma uticati na Y, te, ukoliko se ova dva mehanizma međusobno takoreći „poništavaju“, opažanje razlike u efektu nakon instancijacije uzroka će izostati. Ukoliko želimo da saznamo uticaj jednog mehanizma kojim X uzrokuje Y (na primer mehanizma kojim vežbanje utiče na smanjenje telesne težine) trebalo bi da medijatore drugog mehanizma držimo fiksnim (Weinberger, 2017). Znanje o medijatorima je, naravno, znanje o unutrašnjosti crne kutije, a tek će nam svedočanstvo o razlici koju X stvara u Y omogućiti da tvrdimo da je uzročna veza u konkretnom slučaju prisutna.

Jednako kao što svedočanstvo o mehanizmima eliminiše alternativna neuzročna objašnjenja opaženih razlika (korelacija ili asocijacija), *svedočanstvo o razlici zapravo eliminiše alternativna neuzročna objašnjenja mehanizma*. Na koji način? Naime, pod pretpostavkom istinitosti hipoteze da je mehanizam koji povezuje X i Y uzročan, mi očekujemo opažanje razlike koju X posredstvom ovog mehanizma stvara u Y. Pod pretpostavkom istinitosti alternativnih hipoteza koje mehanizam ne objašnjavaju kao uzročan (mehanizam je pogrešan, ili u konkretnom slučaju nije robustan, ili je maskiran) mi ne očekujemo opažanje razlike između X i Y. S obzirom da se obrasci u podacima u vidu razlike između X i Y ne slažu sa alternativnim neuzročnim objašnjenjem konkretnog mehanizma, oni su i indirektna podrška hipotezi da je mehanizam uzročan.

Dakle, svaki specifičan tip svedočanstva otklanja nedostatke karakteristične za onaj drugi tip (Illari, 2011, p. 146). Tako, pronalaženje mehanizma između X i Y smanjuje verovatnoću da je opažena razlika između X i Y neuzročna (što smo u trećem poglavlju detaljnije elaborirali); s druge strane, opažanje razlike između X i Y smanjuje verovatnoću da je konkretan mehanizam između X i Y maskiran nekim drugim mehanizmom između X i Y, da je po sredi postuliran pogrešan mehanizam, te da mehanizam u konkretnom slučaju (konkretnoj populaciji ili pojedinačnom slučaju) nedovoljno robustan. Ovu kompatibilnost dva tipa svedočanstva na interesantan način ilustruju Klark i kolege – kao što beton bez armiranja ima svoje nedostatke, tako i sama armatura nije dovoljna: tek kada je beton armiran čeličnim šipkama dobijamo kombinaciju otpornu na kompresiju i pritisak (Clarke et al., 2013).

Dakle, svaka monistička koncepcija određuje uzročnost u svetlu jednog tipa svedočanstva – u okviru teorija razlike značenje uzročnosti određeno je samom razlikom koju uzrok stvara u posledici, te je utvrđivanje uzročno-posledičnih veza dovoljno svedočanstvo o razlici. Konkretno, ako se usredsredimo na probabilističku teoriju uzročnosti, potrebno je svedočanstvo da pretpostavljeni uzroci stvaraju razliku u verovatnoći svojih posledica, ako se usredsredimo na protivčinjeničku teoriju uzročnosti, potrebno je svedočanstvo da pojavljivanje/nepojavljivanje pretpostavljenog uzroka stvara razliku u pojavljivanju/nepojavljivanju posledice, dok je u okviru manipulacionističke teorije uzročnosti potrebno svedočanstvo da manipulacija pretpostavljenim uzrokom stvara razliku u posledici. Sa druge strane – u okviru mehanističkih teorija uzročnosti značenje uzročnosti iscrpljuje se pozivanjem na mehanizme, samim tim se uzročnost utvrđuje na osnovu svedočanstva o mehanizmima. Mi smo za svaku pojedinačnu tradicionalnu monističku koncepciju ukazali zašto ona iziskuje svedočanstvo onog tipa koji se vezuje za koncepciju druge vrste – zašto teorije razlike iziskuju svedočanstvo o mehanizmima, ali i zašto mehanističke teorije iziskuju svedočanstvo o razlici. Samim tim smo ukazali na potrebu za objedinjujućom koncepcijom uzročnosti koja bi prevazišla nedostatke pojedinačnih koncepcija te objedinila specifične tipove svedočanstva. Takvu koncepciju nudi Vilijamson, ali, da li je ona održiva?

Ipak, pre nego što razmotrimo Vilijamsonovu monističku koncepciju uzročnosti, moramo predstaviti jedno veoma popularno filozofsko stanovište koje predstavlja reakciju na nedostatke tradicionalnih monističkih teorija uzročnosti. Reč je o uzročnom pluralizmu, za koji Vilijamson takođe smatra da ima nedostatke u odnosu na njegovu monističku koncepciju. Da li nas evidencioni pluralizam navodi da prihvatimo ovo stanovište, ili je, ipak, moguća monistička koncepcija koja je kompatibilna sa evidencionim pluralizmom?

6.4. Uzročni pluralizam

S obzirom da svaka koncepcija uzročnosti koju smo do sada razmotrili sa sobom nosi izvesne prednosti, ali isto tako i nedostatke, vremenom je u filozofiji došlo do odustajanja od favorizovanja specifične koncepcije uzročnosti, ali i odustajanja od traganja za jedinstvenom metafizičkom prirodom koja bi ležala u osnovi uzročnosti, te usvajanja stanovišta poznatog kao *uzročni pluralizam*. Neko može biti uzročni pluralista u smislu da tvrdi da na konceptualnom nivou nema jedinstvenog značenja pojma uzroka – pojam uzrok ima višestruka značenja, te u tom slučaju govorimo o *konceptualnom uzročnom pluralizmu*; takođe, neko može biti pluralista u smislu da tvrdi da na ontološkom nivou (na nivou *onoga što jeste*) nema jedinstvene prirode uzročnosti – za ovakvo stanovište ustaljen je naziv *ontološki uzročni pluralizam*[144]. Uzročni pluralizam, dakle, dolazi u različitim verzijama, a određuje se prvenstveno s obzirom na to da li se odnosi na metafiziku ili pojam uzročnosti, ili, pak, oboje. Konceptualni pluralizam gotovo da implicira ontološki – smatra se da je u osnovi različitih pojmova uzročnosti ujedno i različita metafizička priroda uzročnosti, to jest da svaki pojedinačni pojam takoreći referira na specifičnu uzročnu relaciju. Sa druge strane, ontološki pluralizam ne povlači sa sobom i konceptualni – metafizički različite prirode uzročnih relacija mogu biti obuhvaćene jednim pojmom uzroka (Russo & Williamson, 2007, p. 165; Dragulinescu, 2016a, p. 38). Dakle, pluralizam na ontološkom nivou može biti takoreći prikriven monističkim pojmom uzroka, dok, sa druge strane, u osnovi potrebe za različitim pojmovima uzroka leži stav da sama uzročnost nije jedinstvena vrsta relacije u svetu, te da je suštinski, ontološki različite uzročne veze potrebno i različito pojmovno odrediti.

Načelno, uzročni pluralizam možemo izraziti na sledeći način:

$$X \text{ je uzrok } Y \text{ akko } (X \text{ leči } Y) \vee (X \text{ razbija } Y) \vee (X \text{ gura } Y) \vee (X \text{ seče } Y) \ldots$$

pritom, osim što uzrok u slučaju „X leči Y“ ne mora imati isto značenje kao u „X razbija Y“, u osnovi ova dva pojma uzroka ne mora biti ni jedinstvene metafizičke prirode.

U okviru najjednostavnijeg, *dualističkog uzročnog pluralizma* tvrdi se da postoje *dva pojma uzroka* za koje se koristi jedna ista reč – reč je o pojmu u okviru kog se uzročnost određuje mehanistički i pojmu u okviru kog se ona određuje kao stvaranje razlike, a ovaj dualistički pristup uzročnosti najčešće se primarno vezuje za Neda Hola (Ned Hall) (Hall, 2004). Hol upravo pomenuti potonji pojam uzročnosti određuje kao „zavisnost“ (eng. *dependence*), mislivši konkretno na protivčinjeničku zavisnost uzroka i posledice (uzetih kao događaja), dok prvi pominje kao „proizvođenje“ (eng. *production*), u smislu da X proizvodi Y (što može biti shvaćeno na način da mehanizam povezuje uzrok i posledicu[145]) (videti: Hall, 2004, p. 225). Dualističko shvatanje uzročnosti, očekivano, posledica je nemogućnosti jedinstvenog pojma koji bi se odnosio na svaki vid uzročnosti (primera radi, smatra se da mehanistički pojam uzročnosti ne može obuhvatiti slučajeve u kojima je odsustvo uzrok), premda Hol upućuje da *tipično* dolazi do poklapanja ova dva pojma – uzročnosti kao proizvođenja i uzročnosti kao zavisnosti – usled čega su često neprimećeni kao različiti

[144] Ontološki uzročni pluralizam na nekim mestima pominje se i kao *metafizički uzročni pluralizam*.

[145] Premda Hol u svom tekstu (Hall, 2004) ni jednom ne spominje termin „mehanizam“, ovakvu interpretaciju pruža, između ostalih, grčki filozof Statis Psilos (Stathis Psillos): „Ključna misao u pristupu [uzročnosti kao] proizvođenja (eng. *production approach*) je da su uzrok i posledica povezani pomoću prostorno-vremenskog mehanizma.“ (Psillos, 2009, p. 138).

(videti: Hall, 2004, section 6). Psilos ističe da pojam uzročnosti kao proizvođenja podrazumeva *prisustvo veze* (što odgovara intuiciji prema kojoj o uzročnosti razmišljamo kao o unutrašnjoj relaciji) između uzroka i posledice, dok pojam uzročnosti kao zavisnosti podrazumeva *robusnost zavisnosti* uzroka i posledice (što odgovara intuiciji prema kojoj o uzročnosti razmišljamo kao o regularnosti) (Psillos, 2009, pp. 136-138). Premda Hol ne govori sasvim eksplicitno o ontologiji uzročnosti, njegov konceptualni pluralizam se uobičajeno interpretira i kao ontološki (videti: Godfrey-Smith, 2012).

Kod Kartrajtove srećemo uzročni pluralizam koji je kako konceptualni tako i nedvosmisleno ontološki, što, rekli smo, znači da svakom specifičnom pojmu uzročnosti odgovara karakteristična metafizička pozadina. Za razliku od dualističkog uzročnog pluralizma, u ovom slučaju srećemo višestruki pluralizam:

> Termin „uzrok" je veoma nespecifičan. Ne obavezuje nas ništa o vrsti uzročnosti koja je uključena niti o tome kako uzroci funkcionišu. Prepoznavanje ovoga trebalo bi da nas učini opreznijim u pogledu ulaganja u potragu za univerzalnim metodama za uzročno zaključivanje. (Cartwirght, 1999, p. 4)

Kao i svaki uzročni pluralista, Kartrajtova se ustremljuje na nedostatke koje svaka od monističkih teorija uzročnosti ima, no ne poriče da je svaka od njih jednako dobra; to što, tvrdi ona, pod uticajem Hjuma i Kanta (Immanuel Kant) o uzročnosti pogrešno mislimo kao o nečemu *jedinstvenom*, ne znači da nema mnoštva uzročnih zakona od kojih svaki ima svoje karakteristične „markere" ali *koji nemaju ništa suštinski jedinstveno i zajedničko* (Cartwright, 2004, pp. 813-814). Specifične uzročne veze koje u jeziku izražavamo glagolima (poput glagola „kompresovati" ili „privlačiti") Kartrajtova određuje kao *specifične uzročne pojmove* (eng. *thick causal concepts*) koji su sadržajniji u odnosu na pojam uzroka koji određuje kao *opšti* (eng. *thin*) s obzirom da ovi specifični uzročni pojmovi podrazumevaju uzročnost, ali i *neuzročne činjenice* (Cartwright, 2004, pp. 814-817). No, opšti uzročni pojam zajedno sa neuzročnim činjenicama ne podrazumeva (i ne implicira) specifične uzročne pojmove. Opšti uzročni pojam „uzrokovati" kao takav koristan je u nauci jer *obezbeđuje uslove koje bi specifični uzročni pojmovi mogli zadovoljiti i koji dozvoljavaju određene zaključke* (Cartwright, 2004, p. 818), samim tim su izvor metodologije za dolaženje do uzročno-posledičnih zakona, „[a]li", dodaje Kartrajtova, „ne postoji garancija da imamo, ili da možemo lako da konstruišemo, formalne šeme koje će odgovarati svakom sistemu zakona na koji naiđemo. Uzročni aranžmani sveta mogu biti neograničeno promenljivi. Možda ipak živimo u šarenom (eng. *dappled*) svetu" (Cartwright, 2004, p. 818). Ovim poricanjem monizma tvrdi se, dakle, da specifični uzročni pojmovi ne dele nešto jedinstveno na osnovu čega bismo mogli odrediti jedinstveni pojam, pa ni jedinstvenu monističku metafizičku prirodu uzročnosti.

Neke od kritika koje su usmerene na uzročni pluralizam Kartrajtove odnose se na nedorečenost i nedovoljnu jasnoću njenog stanovišta. Primera radi, premda je intuitivno relativno jasno na šta Kartrajtova referira kada govori o „neuzročnim činjenicama" karakterističnim za specifične uzročne pojmove, delimo mišljenje sa Fransisom Longvortom (Francis Longworth) da *nije najjasnije od čega bi trebalo da se sastoji dodatni sadržaj* (Longworth, 2010, p. 311) koji razlikuje opšti uzročni pojam od specifičnih[146]. Kritikujući Kartrajtovu, Longvort predlaže svoju *disjunktivnu teoriju uzročnosti* shodno kojoj pluralizam

[146] Izvesno je da Kartrajtova smatra da stavljanjem opšteg uzročnog pojma na mesto specifičnog mi gubimo „ogromnu količinu informacija koje inače posedujemo, važnih, korisnih informacija koje nam mogu pomoći u ključnim pitanjima

> [...] nije formulisan u terminima specifičnih uzročnih glagola, već u smislu odnosa koji mogu da postoje između uzroka i njihovih posledica, kao što su protivčinjenička zavisnost, manipulabilnost, povećavanje verovatnoće, fizička veza/lokalitet, prenošenje neke fizičke veličine od uzroka do posledice, asimetrija, tranzitivnost i tako dalje. (Longworth, 2010, p. 313)

Tako, da bi relacija bila uzročna dovoljno je da zadovolji podskup upravo pomenutih kriterijuma, a određeni podskupovi su *disjunktivno nužni*. Ono što ovu teoriju čini pluralističkom je to da *nema skupa kriterijuma koji dele svi disjunkti*. Ako kriterijume označimo sa A, B, C, D, E…, onda:

$$X\ je\ uzrok\ Y\ akko\ (\ (A\&B)\ \vee\ (C\&D)\ \vee\ E\ \vee\ \dots\ )$$ (Longworth, 2010, p. 314)

Možemo primetiti da je ovakvo stanovište negde između Holovog uzročnog dualizma i pluralizma Kartrajtove – uzročnih veza nema toliko koliko i uzročnih glagola (za razliku od stanovišta Kartrajtove), ali ih ima više od dve (za razliku od Holovog stanovišta).

Razmotrimo još jedan vid uzročnog pluralizma. Britanska filozofkinja Elizabet Anskom (Elizabeth Anscombe) tvrdi da je suštinska semantička uloga opšte reči „uzrok" da objedini konkretne uzročne pojmove, to jest specifične odnose, poput „strugati", „gurati", „paliti", „povrediti" i tako dalje, te da nema ovih konkretnih pojmova reč „uzrok" se ne bi imala na šta odnositi, samim tim ni imala značenje (Psillos, 2009, p. 145; Godfrey-Smith, 2012, p. 333). Uzročnost, shodno njenom stanovištu, nije jedinstvena relacija, te *postoje različite vrste uzročnosti*. Psilos ovakvo shvatanje uzročnosti ilustruje poredivši dva jezika od kojih u jednom ne postoji reč „uzrok" već samo specifični uzročni pojmovi poput nekih koje smo upravo pomenuli. Reč „uzrok" ima korisnu ulogu u formiranju generalizacija ali *ne dodaje supstancijalni sadržaj* onome što se već može izraziti u jeziku u kom te iste reči nema. To se može ilustrovati poredivši rečenice poput: „Osoba je *preminula* od hipotermije" i „Hipotermija je *uzrokovala* smrt osobe" – potonji iskaz ne dodaje ni jednu činjenicu koja već nije iskazana u okviru prvog (Psillos, 2009, p. 146). Godfri-Smit njeno razmatranje određuje kao *uzročni minimalizam* i formalizuje ga na sledeći način:

1. „X je bilo uzrok Y" je istinito akko se relacija između X i Y takođe može opisati korišćenjem nekog člana skupa S, ili se može opisati kao lanac relacija od kojih se svaki može opisati korišćenjem nekog člana S.
2. S je skup uzročnih glagola i drugih lingvističkih formula koje predstavljaju „konkretne uzročne pojmove" u smislu Anskomove. (Godfrey-Smith, 2012, p. 333)

Ključni problem sa uzročnim minimalizmom je mogućnost otkrivanja novih vrsta uzročno-posledičnih odnosa, primećuje Godfri-Smit – „Prema minimalizmu, nijedna veza ne bi se mogla istinski nazvati uzročnom ako nismo prethodno razvili konkretniji opis za tu vrstu veze i grupisali je kao uzročnu." (Godfrey-Smith, 2012, p. 334). On dalje primećuje da bi grupisanje relacija kao uzročnih pozivanjem na *porodične sličnosti* tih relacija moglo rešiti problem. Ove sličnosti mogu biti stvarne čak iako ne postoji apstraktni test koji se može koristiti za opisivanje svih ovih odnosa (u

dizajna i kontrole" (Cartwright, 2004, pp. 814-815). Ipak, priroda ovih informacija ostaje nejasna do kraja. Važno je primetiti da je upravo ova razlika između opšteg i specifičnih uzročnih pojmova razlog za pluralizam – razlika u neuzročnim činjenicama koje su jedinstvene u okviru različitih specifičnih uzročnih pojmova ne dozvoljava da sve specifične uzročne pojmove objedinimo u jednom opštem. Ponavljamo, za Kartrajtovu niti ima jedinstvenog pojma uzroka koji bi ujedinio sve specifične uzročne pojmove, niti ima jedinstvene metafizičke prirode koja bi bila u njihovoj osnovi.

smislu pravilnosti ili protivčinjeničkih stanja, na primer). Razmatrajući ideju „suštinski spornog pojma" (eng. *essentially contested concept*) čiji je tvorac Valter Brajs Gali (Walter Bryce Gallie), te da su određeni pojmovi trajno imuni na definisanje s obzirom da je gotovo nemoguće odrediti jasne kriterijume za njihovu upotrebu, Godfri-Smit smatra da je uzročnost upravo takav pojam (videti: Godfrey-Smith, 2012, pp. 335-336). Nema striktnih pravila koja sprečavaju da se pojam primeni na nove slučajeve i alternativne načine, a odbacivanje alternativne upotrebe pojma za sobom povlači i odbacivanje alternativnih vrednosti.

U identičnom maniru Psilos zastupa verziju uzročnog pluralizma prema kojoj se uzročnost može shvatiti analogno prehladi koju nikada ne definišemo striktno već prilično varijabilno i koja retko kada ima jedinstvenu prirodu u svojoj osnovi. Oslanjajući se na Vitgenštajnovu (Ludwig Wittgenstein) koncepciju porodičnih sličnosti i način na koji je uzročnost shvaćena kod Anskomove, Psilos ističe:

> Ono što su filozofi uzeli za (konkurentne) identifikacione karakteristike uzročnosti, odnosno, regularnost, protivčinjeničku zavisnost, povećanje verovatnoće, prisustvo procesa, prisustvo mehanizma, su, tvrdim, simptomi uzročnosti. I iako ne postoji jedinstvena priroda uzročnosti koju ovi simptomi prate, iako, uzročnost (kao obična prehlada) može biti mnogo stvari, njoj se može pouzdano ući u trag na osnovu njenih simptoma. (Psillos, 2009, p. 132)

Označivši to što *postoji određeni mehanizam koji povezuje X i Y*, to što *X povećava verovatnoću Y*, to što *da se X nije dogodilo ne bi se dogodilo ni Y* i tako dalje, kao *simptome* uzročnosti, ovaj grčki filozof ističe da nije neophodno da svi od mnogobrojnih simptoma uzročnosti budu prisutni kako bismo određenu vezu odredili kao uzročnu; takođe, ni jedan od simptoma uzročnosti pritom nije privilegovan. Analogno prehladi, primećuje on, neretko tipični simptomi mogu izostati te da ipak kažemo da je reč o njoj, a ponekad je neophodno kombinovanje više simptoma (Psillos, 2009, pp. 141-142). Ono što Psilos naziva *agnostičkim uzročnim pluralizmom* ostavlja mogućnost da postoji metafizička priroda koje je u osnovi svake uzročnosti, bez obzira na mnoštvo njenih simptoma na osnovu kojih saznajemo samo posebne vrste uzročnih veza, dok se takva priroda potpuno negira u okviru *ateističkog uzročnog pluralizma* koji Psilos zastupa – svi slučajevi uzročnosti ne dele ništa zajedničko što im je u osnovi (Psillos, 2009, p. 142). Kao važno potkrepljenje za ovakvo stanovište ovaj filozof se poziva na neuspeh svake specifične teorije uzročnosti. On uzročni pluralizam potkrepljuje dovodivši u pitanje pragmatičnost stremljenja jedinstvenoj teoriji uzročnosti ukazujući na konstantan neuspeh onih koji takav cilj pred sobom imaju (Psillos, 2009, p. 134). Stoga se uzročni pluralizam može shvatiti kao odustajanje od definisanja pojma uzročnosti i traganja za prirodom uzročnosti, te prosto oslanjanje na to kako se uzročni termini koriste u jeziku.

Ipak, iako se na prvi pogled čini da jeste, Psilos ističe da nije ni konceptualni ni ontološki pluralista. Stanovište mnogostrukih pojmova (eng. *the many concept view*), kao jedna verzija uzročnog pluralizma, podrazumeva da „postoji mnogo pojmova UZROČNOSTI, od kojih svaki odgovara načinu identifikacije uzročne veze; nijedan od njih ne bi trebalo da bude privilegovan kao pojam UZROČNOSTI" (Psillos, 2009, p. 140). Ovo stanovište je zapravo u izvesnom smislu dalji razvoj dualistički shvaćene uzročnosti – umesto dva, imamo mnogo više pojmova uzročnosti. Za razliku od stanovišta mnogostrukih pojmova, Psilos tvrdi da je uzročnost *jedan pojam*, što pravda pozivajući se na čestu korelaciju simptoma uzročnosti u prilog jedne uzročne veze, kao i *pojmovnu ekonomičnost* (Psillos, 2009, p. 143). Psilos izričito negira i metafizički i konceptualni pluralizam

tvrdivši da je reč o *pluralizmu samo na nivou simptoma* (Psillos, 2009, p. 144); dakle, najjednostavnije rečeno u okviru ovakvog stanovišta imamo *mnoštvo simptoma uzročnosti i jedan pojam uzročnosti u čijoj osnovi nema nikakve jedinstvene metafizičke prirode.* Psilos ne smatra da uzročne tvrdnje imaju istinotvoritelje (eng. *truthmakers*); reč je o tome da su ti istinotvoritelji toliko mnogobrojni i raznoliki da ne dele ništa što im je suštinski zajedničko (Psillos, 2009, p. 149). Shodno njegovom stanovištu *prirodnog uzročnog stava* (eng. *Natural Causal Attitude*) koje se nadovezuje na ateistički uzročni pluralizam, mi *na osnovu simptoma uzročnosti* možemo imati znanje o uzročnim vezama iako ne znamo šta uzročnost u suštini jeste s obzirom da su *uzročne istine robusne* (Psillos, 2009, p. 144). Pa, ipak, kako znamo da nije po sredi korelacija a ne uzročnost? Ono što, shodno njemu, uzročne istine razlikuje od drugih, korelacionih istina jeste upravo ova robusnost – naučnici ne tragaju za odgovorom na metafizičko pitanje šta je uzročnost, već tragaju za odgovorom na pitanje šta su uzročne istine koje su robusnije od pukih korelacija. Dok korelacije mogu da predviđaju, primećuje Psilos, one nemaju eksplanatornu moć, nisu održive prilikom manipulacije i ne dovode do efikasnih strategija (Psillos, 2009, pp. 149-150). Uzročne istine, shodno ovom filozofu, treba da prave razliku u efektu, budu sredstva za postizanje ili sprečavanje efekta, objašnjavaju svoje efekte, te, konačno, budu svedočanstvo da će se efekat dogoditi, to jest kada znamo da X uzrokuje Y i znamo da se X dogodilo, možemo na osnovu tog svedočanstva očekivati da će se Y dogoditi (videti: Psillos, 2009, p. 136). Korelacije ne zadovoljavaju ni jedan od ovih uslova, te se po tome razlikuju od uzročnih veza.

Kod Psilosa, premda ne eksplicitno, možemo osvedočiti i stav koji, videćemo uskoro, kod Vilijamsona jasno zatičemo – uzročnost je koncepcija čija je primarna funkcija korisnost – ona se sastoji upravo u tome što na osnovu znanja uzročnih veza mi predviđamo i manipulišemo, a uzroci su, kako sam Psilos kaže, *sredstva za postizanje ili sprečavanje efekta*. Takođe, prelaz sa metafizike na epistemologiju uzročnosti koji može biti osvedočen kod Psilosa Vilijamson će razraditi u čitavu teoriju uzročnosti koja uzročnost određuje monistički – kako na konceptualnom tako i na ontološkom nivou.

6.4.1. Kritika uzročnog pluralizma: ka monističkoj teoriji uzročnosti

Konceptualni uzročni pluralizam podrazumeva da različiti konteksti, pa i različita područja istraživanja zahtevaju različite pojmove uzročnosti. Primera radi, Rajs smatra da različiti naučni ciljevi (poput objašnjenja, previđanja ili manipulacije) zahtevaju različite pojmove uzroka, te da shodno tome zahtevaju i različite vrste svedočanstva (Reiss, 2015a, pp. 55, 181). Ipak, pitanje je koliko konceptualni uzročni pluralizam adekvatno opisuje naučno-istraživačku i ustaljenu jezičku praksu. U nešto širem smislu, imajući u vidu nedostatke svake pojedinačne monističke koncepcije, pitanje je i koliko je uzročni pluralizam epistemološki održiv, to jest da li se pluralističkim pristupom problemi vezani za svaku pojedinačnu koncepciju uopšte rešavaju ili se jednostavno umnogostručuju.

Usredsređujući se na dualistički koncipiranu uzročnost kao najjednostavniji oblik uzročnog pluralizma, Psilos iznosi sledeću kritiku:

> Za svaki od ova dva pojma, trebalo bi da postoji metafizička činjenica o tome šta je uzročnost i koje karakteristike ima. Za svaki od njih postoji jedna i jedinstvena priča koju treba ispričati. Ali sada, svaka priča nije sveobuhvatna: izostavlja neke aspekte uzročnosti koje pokriva drugi prikaz. Očigledno, ovakva misao zahteva da nam bude jasno šta su aspekti uzročnosti i da su oni svi aspekti uzročnosti, iako se ne mogu podvesti pod jedan i jedinstven pojam. (Psillos, 2009, p. 138)

Da li se, kako uzročni pluralisti tvrde, uzročnost (sa svim svojim aspektima) zaista ne može podvesti pod jedinstven pojam? Kako spoznajemo uzročnost? Skorije kritike koje se usredsređuju na tvrdnju da je filozofski uzročni dualizam potkrepljen empirijskim istraživanjima kognitivne nauke tvrde da konceptualni uzročni dualizam proizilazi iz metodoloških razlika i dualizma istraživačkih paradigmi u kognitivnoj nauci, ali da je uzročnost zapravo monistička koncepcija. Kognitivna nauka, tvrdi se u skorijim istraživanjima, zapravo ide u prilog tome da mi uzročnost spoznajemo kao *jedinstven pojam* (videti: Dinh & Danks, 2021).

Vilijamson, pak, postavlja pitanje zašto se konceptualni uzročni dualizam ne odražava na naš jezik – zašto u svakodnevnom govoru imamo jedinstven pojam uzroka ukoliko on zaista ima dva značenja (kako uzročni pluralisti, konkretnije dualisti, tvrde). Fenomen da jedan pojam ima dva ili više značenja zapravo nije redak u bilo kom jeziku i govornici tog jezika su često toga svesni, no još zanimljivije pitanje koje Vilijamsonovo zapažanje otvara je zašto mi, onda kada u svakodnevnom govoru, pa i u nauci, koristimo reč „uzrok", gotovo nikada ne specifikujemo njeno posebno značenje (na primer – mehanistički uzrok).Vilijamson primećuje da bi, ukoliko su uzročni pluralisti u pravu, naš jezik imao bar određene kvantifikatore (poput „mehanistički" ili „koji stvara razliku") koji bi se koristili uz reč „uzrok" kako bi se različiti tipova uzroka načelno razlikovali. Drugim rečima, uzročni pluralizam ne opisuje adekvatno našu ustaljenu jezičku praksu u kojoj imamo jedan pojam uzroka.

Pored isticanja da uzročni pluralizam nije adekvatan opis ustaljene jezičke prakse, Vilijamson smatra da on ne opisuje adekvatno ni samu naučno-istraživačku praksu. Ovaj filozof smatra da uzročni pluralizam čak i u najjednostavnijoj (dualističkoj) formi ne može objasniti to što u nauci često postoji zahtev za različitim vrstama svedočanstva koje idu u prilog *jedne iste* uzročno-posledične veze (Williamson, 2013, p. 264). Uzročni pluralista, smatra Vilijamson, ne može objasniti činjenicu da često postoji zahtev za svedočanstvom o mehanizmu onda kada imamo svedočanstvo o razlici, i obrnuto:

> Kako se može objasniti činjenica da postoji odlično svedočanstvo o mehanizmu koji povezuje pušenje i rak dojke (uključujući prisustvo kancerogena za rak dojke u duvanskom dimu), ali ta uzročna tvrdnja do sada nije utvrđena jer je svedočanstvo o razlici dvosmisleno? [...] Različiti aspekti uzročnosti – mehanistički i [aspekt] stvaranje razlike – jasno su povezani, pošto uzročna tvrdnja zahteva oba kao svedočanstvo. Ali pluralizam ne baca svetlo na ovu vezu; ako ništa drugo, on razdvaja ova dva aspekta, posmatrajući svaki kao svedočanstvo za različitu tvrdnju. (Williamson, 2006, pp. 73-74)

Drugim rečima, u konkretnom slučaju koji Vilijamson navodi, ukoliko tvrdimo da jedno od mnogih značenja uzročnosti jeste mehanističko, šta sprečava naučnike da govore o mehanističkim uzrocima nezavisno od toga da li uzrok stvara razliku u efektu? Problem za uzročni pluralizam je što u mnogim slučajevima evidentno ne donosimo tvrdnju o uzročnosti premda bi ona odgovarala jednom konkretnom pojmu uzročnosti (mehanističkom, na primer). Na ovom mestu Vilijamson zapravo ujedno želi reći i da RVT adekvatno opisuje aktuelnu medicinsku praksu, te da svedočanstvo o mehanizmima i svedočanstvo o razlici imaju jednako važan evidencioni status prilikom utvrđivanja

jedne iste uzročno-posledične veze kojoj odgovara samo jedno značenje. Samim tim, tvrdi Vilijamson, uzročnost u medicini biva koncipirana monistički, a ta monistička koncepcija obuhvata kako svedočanstvo o razlici tako i svedočanstvo o mehanizmima. Ipak, upitno je u kojoj meri RVT zaista na adekvatan način opisuje aktuelnu medicinsku paradigmu. Mi ćemo u osmom poglavlju videti da RVT ne pruža nedvosmisleno adekvatan opis MZD. Nastojaćemo da pokažemo da RVT, kao i monistička koncepcija uzročnosti koja podrazumeva evidencioni pluralizam, zapravo odgovara NM. Ukoliko se osvrnemo na realnu praksu trenutno aktuelne medicinske paradigme – MZD – izgleda da se u mnogim slučajevima uzročnost utvrđuje jedino na osnovu svedočanstva o razlici, te da se uzroci često poimaju kao *ono što stvara razliku u posledici* – bez obzira na to ima li mehanizma u osnovi ove razlike. Samim tim nije sasvim osnovano smatrati da uzročni pluralizam treba odbaciti na temelju tvrdnje da aktuelnu medicinu karakteriše monistička koncepcija uzročnosti kojoj odgovara evidencioni pluralizam. Prema našem mišljenju, primarni razlozi za odbacivanje uzročnog pluralizma nisu zato što takvo stanovište ne opisuje adekvatno naučnu praksu, kako tvrdi Vilijamson, već zato što je takvo stanovište *epistemološki neodrživo*. Drugim rečima, zaključci o uzročnosti utvrđeni samo na osnovu jednog tipa svedočanstva često mogu biti pogrešni, a razlog tome je što jedan tip svedočanstva ne može sasvim pouzdano eliminisati relevantne neuzročne alternativne hipoteze kojima takođe – pored uzročne hipoteze – ide u prilog. Pogrešivost o kojoj govorimo je empirijski proverljiva i o njoj, pored ekstremnih slučajeva kao što je studija profesora Lajbovićija (studija retroaktivne posredničke molitve o kojoj je bilo više reči u drugom poglavlju), svedoči i izvesna kriza replikacije rezultata kliničkih studija i njihova neretka dvosmislenost onda kada se testira ista uzročno-posledična veza. Navedena pogrešivost upravo objašnjava zahtev za drugim tipom svedočanstva – u upravo pomenutim slučajevima kliničkih studija svedočanstvo o razlici zahteva dopunu svedočanstvom o mehanizmima. Takođe, setimo se mnogobrojnih slučajeva kada je uzročnost uspostavljena samo na temelju svedočanstva o mehanizmima (poput slučaja koji se odnosi na doktora Spoka i prevenciju sindroma iznenadne smrti novorođenčadi ili slučaja sa antiaritmicima koji imaju proaritmičko dejstvo – o čemu smo govorili u drugom poglavlju). Evidentna pogrešivost donošenja zaključaka o uzročnosti samo na temelju svedočanstva o mehanizmima objašnjava zahtev za svedočanstvom o razlici. Moramo primetiti da, dok je savremena medicina naučila na greškama iz prošlosti da uzroke nije dovoljno koncipirati samo na osnovu svedočanstva o mehanizmima, ona je trenutno u fazi prevelikog poverenja u evidencionu moć svedočanstva o razlici, premda ovaj tip svedočanstva (kao što smo videli u trećem, četvrtom i petom poglavlju) nema epistemološku moć da sasvim pouzdano eliminiše alternativne hipoteze te utvrdi uzročno-posledičnu hipotezu. Videli smo, takođe, da ovaj tip svedočanstva samostalno nije dovoljna osnova za ekstrapolaciju, što se u krajnjoj liniji odražava i na konkretnu, svakodnevnu medicinsku praksu i njene osnovne komponente koje su sami utemeljivači MZD utvrdili.

Empirijski evidentna pogrešivost rasuđivanja samo na osnovu jednog tipa svedočanstva odražava se i na nedostatke tradicionalnih monističkih koncepcija uzročnosti u okviru kojih se uzročnost nastoji definisati pozivanjem samo na jedan tip svedočanstva. Mi smo u ovom poglavlju izneli probleme koji prate svaku specifičnu monističku koncepciju. Rajs prepoznaje da su uzročnom (pa i evidencionom) pluralizmu filozofe odveli upravo protivprimeri koji bivaju upućeni pojedinim monističkim koncepcijama uzročnosti (Reiss, 2015a, p. 188). Ukoliko svaka tradicionalna monistička koncepcija ima nedostatke, to jest ukoliko u okvirima svake od njih neuzročne veze mogu biti proglašene uzročnim, i obrnuto, da li je plodonosno pribegavanje strategiji kojom se svakoj od njih

pridaje ravnopravan status? Vilijamson kritikuje konceptualni uzročni pluralizam tvrdivši da ovo stanovište zapravo ne prevazilazi probleme pojedinačnih tradicionalnih koncepcija uzročnosti, već ih samo umnogostručuje: „Ako se ne može mnogo reći o broju i vrstama pojmova uzroka, onda se uopšte ne može reći mnogo o uzročnosti [...]." (Williamson, 2006, p. 72). Čini se da konceptualni uzročni pluralizam *per se* pretenduje da nasledi probleme svake pojedinačne monističke koncepcije, pre nego što uspeva da ih reši (Russo & Williamson, 2007, pp. 165-167). U ovom poglavlju smo detaljno analizirali zbog čega je pozivanje na svedočanstvo o mehanizmima gotovo neophodno kako bi svaka od koncepcija uzročnosti kao stvaranja razlike zapravo bila održiva, i obrnuto – pokazali smo zašto mehanističke koncepcije uzročnosti implicitno zahtevaju znanje o odnosima zavisnosti, to jest svedočanstvo o razlici. No svaka od tradicionalnih monističkih koncepcija uzročnosti ne uspeva da eksplicitno obuhvati evidencioni pluralizam, to jest pozivanje na različite tipove svedočanstva (različite indikatore ili simptome uzročnosti) prilikom utvrđivanja uzročno-posledičnih veza.

Treba primetiti i da uzročni pluralizam krši načelo jednostavnosti ukoliko postoji održiva monistička koncepcija. Vilijamson na uzročni pluralizam reaguje na sledeći način: „Ako se ne može mnogo reći o broju i vrstama pojmova uzroka, onda se uopšte ne može reći mnogo o uzročnosti; ovaj stav bi trebalo usvojiti samo ako ne postoji održiva alternativa." (Williamson, 2006, p. 72). No on nudi alternativu u vidu teorije uzročnosti koja podrazumeva uzročni monizam – kako konceptualni tako i ontološki.

6.5. Epistemička teorija uzročnosti

Zastupnici teorija razlike smatraju da uzročnost treba analizirati pozivanjem na relacije stvaranja razlike, te svedočanstvo o razlici; zastupnici mehanističkih teorija smatraju da uzročnost treba analizirati pozivanjem na mehanizme, te svedočanstvo o mehanizmima[147]. U slučaju obe grupe tradicionalnih monističkih teorija uzročnosti sama uzročnost biva određena jednim specifičnim tipom svedočanstva. Vilijamson, pak, nudi koncepciju za koju tvrdi da je *jedina koja značenje uzročnosti ne poistovećuje samo sa jednim tipom svedočanstva* (Russo & Williamson, 2011b, p. 575). U okviru svoje takozvane *epistemičke teorije uzročnosti* ovaj britanski filozof nudi specifičnu koncepciju uzročnosti koja je *monistička*, premda ona nije ni čisto mehanistička niti je reč o koncepciji u okviru koje se uzročnost poima samo kao stvaranje razlike. Po sredi je, dakle, koncepcija koja uključuje aspekte i jednog i drugog (Russo & Williamson, 2007, p. 167), a sama epistemička teorija uzročnosti biva predstavljena kao svojevrsno ujedinjenje mehanističkih teorija uzročnosti i teorija razlike (Russo & Williamson, 2007, p. 165).

U okviru ove teorije uzročnost se definiše na osnovu *racionalnih verovanja* o uzročnosti i njihovog odnosa sa svedočanstvom. Uzročne veze su, najjednostavnije rečeno, one veze u koje je racionalno verovati na osnovu svedočanstva. Kakav je odnos ove monističke koncepcije sa

[147] Čini se da uzročni pluralizam zaista nasleđuje nedostatke tradicionalnih monističkih teorija uzročnosti, te takođe pojam uzročnosti vezuje za specifičan tip svedočanstva. Za Rajsa, uzročnog pluralistu, sam pojam uzročnosti određuje kakvo svedočanstvo je potrebno za testiranje uzročne hipoteze (Reiss, 2015a, p. 67). Tako je za uzročnost koncipiranu kao razliku (probabilistički, protivčinjenički ili manipulacionistički) potrebno svedočanstvo o razlici dok je za mehanističku uzročnu hipotezu potrebno svedočanstvo o mehanizmima. Naravno, razlika u odnosu na zastupnike tradicionalnih monističkih teorija je to što različiti pojmovi uzročnosti u različitim kontekstima mogu da postoje kao ravnopravni.

tradicionalnim monističkim koncepcijama? Naime, dok zastupnici teorija razlike i mehanističkih teorija smatraju da uzročnost treba analizirati, naravno, pozivanjem na relacije stvaranja razlike i mehanizme, epistemička teorija uzročnosti nalaže da samu uzročnost treba analizirati u smislu *racionalnog verovanja*: „Zastupnik probabilističke/mehanističke analize smatra da 'A uzrokuje B' govori nešto o verovatnoćama/mehanizmima, dok zastupnik epistemičke teorije smatra da to govori nešto o racionalnom verovanju." (Williamson, 2012, p. 206). Ova racionalna verovanja određena su specifičnim tipovima svedočanstva kao indikatorima uzročnosti:

> Ono što je važno za naše svrhe jeste da primetimo da postoje različiti indikatori uzročnosti, uključujući zavisnosti i mehanizme, i da će pod epistemičkim pristupom puna raznolikost imati ulogu u određivanju racionalnih uzročnih verovanja, a samim tim i samih uzročnih veza. (Russo & Williamson, 2007, p. 168)

U okviru Vilijamsonove epistemičke teorije uzročnosti, sama uzročnost je koncipirana kao *epistemički odnos*. Ističe se, dakle, njena zavisnost od naše saznajne prakse i svedočanstva: u okviru ovakve koncepcije tvrdnje o uzročnosti „nisu tvrdnje o nekoj uzročno-posledičnoj vezi koja postoji nezavisno od nas i naših epistemičkih praksi" (Wilde & Williamson, 2016, p. 36). Uzročnost se poima kao odlika načina na koji akter razmišlja o svetu, načina na koji subjekat predstavlja svet, a ne kao neepistemološka odlika samog sveta nezavisnog od aktera (Williamson, 2012, p. 204; Wilde & Williamson, 2016, p. 31).

Ovakva (na prvi pogled neobična) koncepcija je pod složenim uticajem filozofa kao što su Hjum, Kant i Remzi (Frank Ramsey), te značajnim uplivom filozofije Ernsta Maha (Ernst Mach) koji ističe da u prirodi nema uzroka i posledice – priroda jednostavno jeste, a sama uzročnost je apstrakcija svojstvena ljudskom mišljenju (Williamson, 2012, p. 204). Same uzročno-posledične veze su, dakle, akterova reprezentacija sveta, a uzročnost je „pre mentalna nego fizička" (Williamson, 2005, p. 130). Sa druge strane, pragmatična dimenzija ovakve koncepcije uzročnosti ogleda se u njenoj prikladnosti, to jest *pogodnosti za efikasno „sređivanje" fenomena* i inspirisana je Perlovom (Judea Pearl) filozofijom (videti: Williamson, 2005, pp. 130-137). Vilijamson uzročnost dovodi direktno u vezu sa pragmatizmom, samim tim i tačnost znanja o uzročnosti sa pogodnošću – „To što je uzročnost pogodna (eng. *convenient*) objašnjava zašto nije arbitrarna: grubo govoreći, ako dva aktera imaju različite uzročne slike, onda bi superiorna pogodnost jedne objasnila njenu tačnost." (Williamson, 2005, p. 135). Ako imamo u vidu upravo navedene karakteristike uzročnosti, možemo reći da je uzročnost u izvesnom smislu jedna pogodna sistematizacija fenomena: „Otuda je zastupnik ove vrste epistemičke uzročnosti poput instrumentalističkog filozofa nauke koji tvrdi da nauka nudi empirijski plodonosnu sistematizaciju i računa se kao znanje iako možda neki od njenih termina ne referiraju." (Williamson, 2005, p. 135).

Ipak, određivanje uzročnosti kao „pre mentalne nego fizičke" akterove reprezentacije sveta koja je pogodna za efikasno „sređivanje" fenomena nameće *pitanje objektivnosti*, no Vilijamson tvrdi da je uzročnost „mentalna ali objektivna" (Williamson, 2005, p. 130). To što uzročnost nije svojstvo sveta nezavisnog od ljudskog uma ne znači da je čisto subjektivna ljudska projekcija. Kako je to moguće?

Pre svega, tvrdnju da je uzročnost epistemički odnos verovatno je najbolje predstaviti pozivanjem na analogiju sa drugim odnosima: zamislimo da postoji odnos među mestima (gradovima, državama i slično) koji se naziva *trihoralnost*; mesta stoje u trihoralnom odnosu ukoliko

je moguće otputovati sa jednog na drugo za manje od 3 sata. Znanje o mestima koja stoje u ovom odnosu (analogno znanju o uzročno-posledičnim odnosima) itekako nam je pogodno i korisno za predviđanje i planiranje – jednom rečju za zaključivanje. Tačnost grafa na kom su predstavljeni trihoralni odnosi zavisi od našeg znanja o saobraćajnim vezama, vremenskim uslovima i tako dalje (analogno svedočanstvu za uzročno-posledične veze), no:

> [...] čini se jasnim da ivice između čvorova takvog grafa ne odgovaraju direktno jednoj vrsti fizičke, čak i neepistemološke, veze između mesta koja odgovaraju čvorovima. [...] U tom smislu, trihoralni odnos je čisto epistemički. Ovo ne znači da ne postoji činjenica o tome da li dva mesta stoje u trihoralnom odnosu – postoji, barem u negraničnim slučajevima. Treba reći da takve propozicije ne čini istinitim postojanje neke jedinstvene, unificirane, svetske (neepistemološke) veze između mesta koje možemo nazvati „trihoralnošću". (Wilde & Williamson, 2016, p. 36)

Dakle, shodno upravo pomenutoj analogiji, premda možemo imati činjenice o uzročnosti, to ne znači da u svetu postoji jedinstvena veza koju možemo nazvati uzročnom a na koju se odnose naše tvrdnje o uzročnosti. Uzročnost je pre svega izrazito korisna koncepcija koja nam omogućava zaključivanje. No na drugom mestu Vilijamson nam ipak ostavlja mogućnost da odnos poput trihoralnosti[148], dakle uzročnost, „može supervenirati nad fizičkim entitetima i njihovim prostorno-vremenskim lokacijama" (Williamson, 2012, p. 210). Na još jednom mestu ovaj filozof ističe da uzročne tvrdnje ne superveniraju direktno nad svojstvima sveta koja su nezavisna od ljudskog uma (eng. *mind-independent features of the world*), no u fusnoti dodaje da to ne znači da ono što je mentalno (a uzročnost je, setimo se, „pre mentalna nego fizička") ne može biti redukovano na fizičko i da ne supervenira nad njim (Williamson, 2005, p. 130). Uprkos tome, uzročnost može biti objektivna. Kako? Objektivnost tvrdnji o uzročnosti ogleda se kako u njihovoj *ograničenosti svedočanstvom* tako i u mogućnosti da upravo na osnovu tog ograničenja govorimo o *objektivno istinitim i neistinitim* uzročnim tvrdnjama. Određene tvrdnje o uzročnosti su jednostavno bolje podržane svedočanstvom od drugih – tvrdnja da *treponema pallidum* uzrokuje sifilis je neuporedivo bolje podržana svedočanstvom od tvrdnje da tretman akupunkturom uzrokuje otklanjanje simptoma alergijskog rinitisa. Treba reći nešto više o ovoj ograničavajućoj ulozi svedočanstva u okviru epistemičke teorije uzročnosti – ulozi koja, ponavljamo, čini uzročne odnose objektivnim:

> Kako onda svedočanstvo ograničava racionalna uzročna uverenja? Grubo govoreći, stanje akterovog uzročnog verovanja treba da zadovolji sledeće uslove: (i) njegova uzročna verovanja treba da obuhvataju sve poznate zavisnosti koje već nisu objašnjene poznatim neuzročnim vezama; (ii) njegova uzročna verovanja treba da budu kompatibilna sa njegovim ostalim znanjem (uključujući znanje o mehanizmima); i (iii) ne bi trebalo da ima nikakva uzročna verovanja koja nisu opravdana njegovim svedočanstvom. (Russo & Williamson, 2007, p. 168)

Iako je uzročnost mentalna, fizički odnosi imaju značajnu ograničavajuću ulogu prilikom formiranja racionalnih uzročnih verovanja:

[148] Vilijamson na ovom mestu uzročnost ilustruje analogijom, pozivajući se na imaginarni odnos koji na engleskom jeziku naziva „travelity". Termin je teško prevesti na naš jezik, ali se svakako misli na odnos koji predstavlja pogodnu, korisnu apstrakciju na osnovu koje donosimo zaključke o putovanju – odnos sličan takozvanoj trihoralnosti.

> Naravno, ne pretpostavljamo da [ograničenje][149] sadrži znanje o fizičkim uzročnim odnosima, jer ne pretpostavljamo da postoje takve stvari kao što su fizičke uzročne veze. Ali ovo ne znači da fizička razmatranja ne igraju nikakvu ulogu [u ograničenju]: fizički odnosi mogu ograničiti uzročne veze a da ih pritom ne konstituišu. Mehanizmi, zakoni i temporalna razmatranja mogu nametnuti ograničenja uzročnim odnosima, na primer. Obično u nauci kada jedna varijabla može da izazove promenu u drugoj, očekujemo da postoji neka vrsta mehanizma koji povezuje ove dve veličine. […] Dakle, saznanje da ne postoji mehanizam koji povezuje A i B može dovesti do ograničenja da A i B nisu uzročno povezani. (Williamson, 2005, p. 146)

Uzročnost je, dakle, eksplicitno shvaćena kao rezultat specifične *uzročne epistemologije* u okviru koje se različiti tipovi svedočanstva koriste prilikom zaključivanja o uzročnosti. Ali šta je ta uzročna epistemologija?

> Uzročna epistemologija se može smatrati funkcijom koja, kada se primeni na svedočanstvo aktera, daje uzročnu mapu koja je odgovarajuća osnova za zaključak za aktera sa tim svedočanstvom. Neke uzročne epistemologije su bolje od drugih, i možemo zamisliti idealnu epistemologiju – onu koja daje mapu koja generiše najuspešnije zaključke. Sada zamislite aktera sa potpunim svedočanstvom – to jest čije svedočanstvo obuhvata sve fundamentalne činjenice – koji može primeniti idealnu uzročnu epistemologiju na to svedočanstvo. Postoji smisao u kome je uzročna mapa određena primenom ove idealne epistemologije na potpuno svedočanstvo sama po sebi potpuna slika uzročnosti. Zaista, može se pretpostaviti da su činjenice o uzročnosti određene primenom idealne uzročne epistemologije na potpuno svedočanstvo. (Williamson, 2011b, pp. 436-437)

Koraci za razvijanje epistemičke teorije uzročnosti su sledeći: zamislimo idealnu uzročnu epistemologiju – kako smo upravo naveli, reč je o idealnom mapiranju uzročnih veza, dakle mapiranju veza koje daju najuspešnije zaključke. Ovo mapiranje je, naravno, izrazito zavisno od celokupnog naučnog znanja, i ono je njime ograničeno. Potom, uzmimo sve empirijske činjenice (idealan skup svedočanstva), te, potom, primenimo idealnu uzročnu epistemologiju na ovaj idealan skup svedočanstva – time dobijamo *idealan graf uzročnih verovanja*. Upravo skup idealnih grafova uzročnih verovanja karakteriše uzročni odnos: „Činjenice o uzročnosti su samo činjenice o svim grafovima u idealnom skupu. Stoga je činjenica da A uzrokuje B samo ako A uzrokuje B u svakom idealnom grafu uzročnih verovanja." (Williamson, 2012, p. 205). Potom, sve navedeno biva prošireno na analizu uzročnosti: „Uzročne veze samo su rezultat primene idealne uzročne epistemologije na idealan skup svedočanstva." (Williamson, 2012, p. 205). Pa ipak, niti je naša uzročna epistemologija idealna niti je naše trenutno dostupno svedočanstvo idealno – u praksi, najbolje što možemo učiniti je da *trenutnu uzročnu epistemologiju primenimo na trenutno dostupno svedočanstvo*. Mi ne znamo da li naša trenutna uzročna verovanja odgovaraju idealnom grafu uzročnih verovanja, ali „nema razloga zašto mnogo onoga o čemu mislimo kao o znanju o uzročno-posledičnim vezama ne bi zapravo trebalo da bude takvo znanje (to jest znanje o idealnim grafovima uzročnih verovanja)" (Williamson, 2012, p. 206). Znanje o uzročnosti imamo u zavisnosti od toga u kojoj meri naša uzročna epistemologija primenjena na naše svedočanstvo odgovara ovoj idealnoj uzročnoj epistemologiji primenjenoj na idealan skup svedočanstva:

[149] Vilijamson u okviru svog formalizma koristi oznaku „k" da referira na ograničenje.

> Uzročne veze treba identifikovati sa uzročnim verovanjima sveznajućeg racionalnog aktera. [...] Moglo bi se pomisliti da takvo gledište čini uzročne veze nesaznatljivim, jer niko od nas ne može biti sveznajući, ali je sasvim uverljivo da, grubo rečeno, što više znamo, to će naša racionalna uzročna verovanja bliže odgovarati uzročno-posledičnom činjenicama, to jest odgovarati uzročnim verovanjima sveznajućeg racionalnog aktera. Ako je tako, onda je moguće uzročno znanje. (Russo & Williamson, 2007, p. 168)

Smisleno je reći da ovakva pozicija znanje (u konkretnom slučaju znanje o uzročnosti) određuje kao ideal, dok bi naša saznajna praksa bila približavanje tom idealu. Koliko god da ovakav stav jeste ili nije popularan u filozofskom okviru, moglo bi se tvrditi da on adekvatno opisuje način na koji se znanje o uzročnosti poima u medicini. Medicinski naučnici često nemaju apsolutno znanje o uzročnosti jer neretko nemaju apsolutno znanje o svim uzročno relevantnim faktorima. Znanje o nekim uzročno-posledičnim vezama je potkrepljenije svedočanstvom u odnosu na znanja o drugim. U nekim slučajevima, na primer onda kada je reč o idiopatskim bolestima, znanje o uzročnosti gotovo da potpuno izostaje; to, naravno, ne znači da uzrok ne postoji, već da su naučnici svesni da u konkretnom slučaju ni približno nemaju „uzročna verovanja sveznajućeg racionalnog aktera". Ovakav pristup, naravno, ostavlja mogućnost i da je aktuelno medicinsko znanje o uzročnosti u određenim slučajevima pogrešno, te da naučnici katkad nisu svesni da njihova verovanja ne odgovaraju uzročno-posledičnim činjenicama. Ključ je, naravno, u svedočanstvu na osnovu kog se verovanje opravdava, te bi zastupnici NM tvrdili da smo bliže uzročnim činjenicama ukoliko imamo u vidu celokupno relevantno svedočanstvo. Uzročno znanje je, tako, stvar stepena verovanja na osnovu svedočanstva, baš kao što u okviru bajesijanizma uzročna hipoteza ima svoj stepen verovatnoće na osnovu svedočanstva, te se epistemička teorija uzročnosti u ovoj tački znatno poklapa sa načinom na koji zastupnici NM testiraju uzročne hipoteze. O vezi između epistemičke teorije uzročnosti i uzročnog monizma, sa jedne strane, i bajesijanizma i NM, sa druge, će biti više reči u osmom poglavlju.

7. SVEDOČANSTVO I ONTOLOGIJA UZROČNOSTI: KOMPATIBILNOST EVIDENCIONOG PLURALIZMA I ONTOLOŠKOG UZROČNOG MONIZMA

7.1. Evidencioni pluralizam i pitanje ontologije uzročnosti

Predmet analize u prethodnom poglavlju bila je kompatibilnost evidencionog pluralizma sa konceptualnim uzročnim monizmom. Pokazali smo da je problem tradicionalnih monističkih koncepcija uzročnosti to što one same po sebi nisu dovoljne da pruže uslove na osnovu kojih bismo nesumnjivo mogli reći da je nešto uzrok, te da je neka veza uzročna. Ako uzročnost koncipiramo kao mehanizam – problem je što nije svaki mehanizam uzročan, dok, sa druge strane, epistemološki posmatrano, svedočanstvo o mehanizmu može nas navesti na pogrešne zaključke o uzročnosti. Stoga ovaj tip svedočanstva iziskuje dopunu svedočanstvom o razlici, te se otvara prostor za kompatibilnost mehanističkih teorija uzročnosti i uzročnosti shvaćene kao razlike. Ako uzročnost koncipiramo kao razliku – problem je što nije svaka razlika uzročna, dok takođe, u epistemološkom smislu, svedočanstvo o razlici samo po sebi nije dovoljno za znanje o uzročnosti. Specifikovanje uslova pod kojim bi ovaj tip svedočanstva nesumnjivo potvrđivao prisustvo uzročnih veza nije urodilo plodom, te se empirijski da osvedočiti da problem lažne uzročnosti ne može biti lako otklonjen. U ovom slučaju svedočanstvo o mehanizmima dopunjuje svedočanstvo o razlici na putu do saznavanja uzročnih veza. Ipak, i pored ove kompatibilnosti različitih koncepcija za koju je Vilijamson pružio okvir u vidu epistemičke teorije uzročnosti, nameću se dodatni problemi koji, smatramo, imaju važne implikacije za ontologiju uzročnosti. Ne samo da nije svaki mehanizam uzročan, već se navode i primeri koji treba da pokažu da u osnovi svake uzročnosti nema mehanizma. Analogno tome, ne samo da svaka razlika nije uzročna, već se smatra da u nekim slučajevima X uzrokuje Y iako X ne stvara razliku u Y. Imajmo u vidu da se radi o različitim problemima za tradicionalne monističke teorije uzročnosti: u slučaju kada nije svaki mehanizam uzročan i kada nije svaka razlika uzročna problem je u *nemogućnosti monističkih koncepcija da na osnovu svojih uslova naprave distinkciju između lažne i prave uzročnosti*; u slučaju kada u osnovi svake uzročnosti nema mehanizma, te kada svaku uzročnost ne karakteriše stvaranje razlike problem je *nemogućnost monističkih koncepcija da obuhvate sve slučajeve uzročnosti*. Smatramo da se ovaj potonji problem dominantno odražava na pitanje ontologije uzročnosti. Ukoliko zaista postoji uzročnost bez mehanizma, sa jedne strane, i ako je moguća uzročnost bez stvaranja razlike, sa druge, onda je pitanje kako možemo tvrditi da je u osnovi obe ove vrste uzročnosti jedinstvena metafizička priroda. Postoji li nešto što suštinski razlikuje uzročne veze u ovim slučajevima, jer, ako postoji, ne vodi li nas to nužno u ontološki pluralizam? Možemo li tvrditi da ipak postoji nešto što je zajedničko svim uzročnim vezama?

Vilijamson nam u okviru epistemičke teorije uzročnosti nudi monističku koncepciju koja je, videli smo, kompatibilna sa evidencionim pluralizmom, pa, ipak, on dopušta slučajeve uzročnosti u kojima X ne stvara razliku u Y, kao i slučajeve u kojima nema mehanizma u osnovi uzročnosti. Koliko je takav stav prihvatljiv i kako se on odražava na ontologiju uzročnosti? Šta je sa metafizičkom prirodom koja leži u osnovi monističkog pojma uzročnosti? Da li je moguće da je slučaj da, iako

semantički jedna reč „uzrokovati“ ima jedno značenje, nema nikakve jedinstvene metafizičke prirode na koju bi se ovaj jedinstveni pojam uzročnosti odnosio? Drugim rečima, postavljamo pitanje da li je moguće da, sve i da prihvatimo konceptualni monizam, mi, ipak, moramo prihvatiti ontološki uzročni pluralizam – tezu da *postoji* više od jedne vrste uzročne veze u svetu. Slobodnije rečeno, da li smo mi našom govornom (kako naučnom tako i svakodnevnom) praksom samo zamaskirali postojanje mnoštva *suštinski različitih* uzročno-posledičnih veza? Naš odgovor na ovo pitanje će, uprkos preovlađujućem i veoma popularnom filozofskom stanovištu uzročnog pluralizma, biti odričan.

U ovom poglavlju nastojimo pokazati da je *evidencioni pluralizam, osim sa konceptualnim uzročnim monizmom, kompatibilan i sa ontološkim uzročnim monizmom*. Drugim rečima, pokazujemo da je moguć prikaz uzročnosti u čijoj je osnovi jedinstvena metafizička priroda. Različiti tipovi svedočanstva, dakle, govore o jednoj istoj (ontološki jedinstvenoj) uzročno-posledičnoj vezi čiji su oni simptomi/indikatori. Smatramo da je upravo ontološki uzročni monizam u osnovi metodologije NM koja podrazumeva da prilikom testiranja uzročno-posledične hipoteze treba uključiti različite indikatore uzročno-posledične veze na koju se hipoteza odnosi. Ukoliko postoji više ontološki različitih uzročno-posledičnih veza te za neke važi samo jedna vrsta indikatora uzročnosti (samo svedočanstvo o razlici, na primer, jer u osnovi ovih uzročno-posledičnih veza nema mehanizma), onda se NM suočava sa problemom da ne može u svim slučajevima insistirati na plauzibilnosti u najširem smislu koji obuhvata i biološku plauzibilnost, te znanje o mehanizmu. Drugim rečima, u nekim slučajevima – kako uzročni pluralisti tvrde – uzročnost je takva da ne može biti insistirano na svedočanstvu o mehanizmima ili, pak, svedočanstvu o razlici. Koji su to slučajevi? To su upravo oni slučajevi uzročnosti za koje se smatra da ne mogu biti obuhvaćeni samo jednom tradicionalnom monističkom teorijom uzročnosti. Sada ćemo analizu usmeriti na njih.

7.1.1. Redundantna uzročnost i uzrokovanje odsustvom

Razmatrajući svaku od tradicionalnih monističkih teorija uzročnosti ponaosob, u prethodnom poglavlju istakli smo neke probleme koji su karakteristični za njih a za koje smatramo da mogu biti ublaženi evidencionim pluralizmom, to jest kompatibilnošću teorija razlike i mehanističkih teorija. Ova kompatibilnost, setimo se, ogleda se u mogućnošću jednog tipa svedočanstva da eliminiše alternativna neuzročna objašnjenja onda kada se o uzročnosti zaključuje na osnovu drugog tipa svedočanstva. Ipak, pored pomenutih problema koje bi ova kompatibilnost mogla rešiti, postoje dodatni značajni nedostaci koji se ističu kao nerešivi problemi, a koji su filozofe odveli uzročnom pluralizmu. Taj pluralizam je prvenstveno konceptualni, ali je u njegovoj osnovi gotovo nesumnjivo ontološki pluralizam – to su upravo oni slučajevi uzročnosti za koje se smatra da su suštinski, ontološki, toliko različiti da im je nemoguće naći zajednički imenitelj, te da ih čak nije moguće objediniti ni jedinstvenim pojmom uzroka: slučajevi redundantne uzročnosti i slučajevi uzrokovanja odsustvom.

Slučajevi takozvane redundantne uzročnosti, smatra se, svedoče da *možemo imati uzročnost i u slučajevima kada uzroci ne stvaraju razlike u svojim posledicama*. To konkretno, ako se setimo svake pojedinačne tradicionalne monističke koncepcije, znači da možemo imati uzročnost i u slučajevima kada uzroci ne menjaju verovatnoću svojih posledica, kada protivčinjenički kondicional

„da se nije dogodio uzrok ne bi se dogodila ni posledica“ nije istinit, te, konačno, kada manipulacija konkretnim uzrokom ne stvara razliku u posledici. U slučajevima naddeterminisanosti (eng. *overdetermination*) (takozvane simetrične redundantne uzročnosti), prisutna su (najmanje) dva uzroka koja su nezavisno dovoljna za pojavu posledice. I X i Z su uzročnim mehanizmom povezani sa Y, te su oba uzroka dovoljna za pojavljivanje posledice. U slučaju uzrokovanja predupređivanjem (eng. *causation by preemption*) (takozvane asimetrične redundantne uzročnosti) prvi uzrok je mehanizmom povezan sa posledicom, ali postoji i drugi, alternativni uzrok koji nije mehanizmom povezan sa posledicom iz razloga jer ga prvi uzrok takoreći predupređuje. Ilustrujmo poseban slučaj redundantne uzročnosti na fiktivnom primeru protivčinjeničke teorije uzročnosti: pretpostavimo da je Tarkovski oboleo od raka usled izloženosti hemikalijama, no, sve i da Tarkovski nije oboleo usled izloženosti hemikalijama (uzrok 1), oboleo bi od pušenja (uzrok 2). U ovom slučaju imali bismo posledicu sve i da se uzrok 1 nije dogodio – ista posledica bi usledila usled uzroka 2. U konkretnom scenariju protivčinjenički kondicional nije istinit, premda je uzročno-posledični iskaz koji on treba učiniti istinitim zapravo istinit. Kako Godfri-Smit to ilustruje:

> Metak pogađa svoju žrtvu i proizvodi njenu smrt. Ovo je tačno bez obzira da li su drugi meci bili odmah iza njega ili ne, spremni da proizvedu isti efekat. Biti prikladno lociran u proizvodnom mehanizmu (eng. *producing mechanism*) dovoljno je za uzročnost, očigledno bez obzira na stvaranje razlike. (Godfrey-Smith, 2012, p. 329)

Bez obzira, dakle, da li pogađanje konkretnim metkom stvara razliku u smrti žrtve ili ne (u slučaju kada bi meci iza njega proizveli isti efekat smatra se da ovaj konkretni metak ne stvara razliku u posledici), konkretni metak jeste uzrok smrti. U ovim slučajevima, dakle, tvrdi se da je o uzročno-posledičnoj vezi moguće zaključiti samo na osnovu jednog tipa svedočanstva – svedočanstva o mehanizmu – jer drugi tip svedočanstva ne možemo imati (s obzirom da uzrok ne stvara razliku u posledici – posledica bi svakako usledila i bez konkretnog uzroka).

Sa druge strane, ključni problem za mehanističke teorije uzročnosti, smatra se, predstavljaju slučajevi uzrokovanja odsustvom. Smatra se da u ovom slučaju uzročnost karakteriše samo stvaranje razlike, ne i mehanizam (o kom se često govori u kontekstu fizičke veze) u osnovi ove razlike (Illari & Russo, 2014, pp. 117-118; Reiss, 2015a, p. 10). Usredsredimo se na sledeći slučaj: pacijent ima obilno krvarenje, no lekar ne čini ništa da to krvarenje zaustavi. Većina uzročnih pluralista bi reklo da je *odsustvo delovanja lekara* u izvesnom smislu uzrok smrti pacijenta s obzirom da stvara razliku u posledici (u ovom slučaju smrti), *premda nema mehanizma kojim bi se opisala fizička veza između nečinjenja i efekta*. Zaista, odsustva kao uzroci u okviru uzročno-posledičnih veza u medicini uopšte nisu retkost: nedostatak vitamina D uzrokuje osteoporozu, nedostatak gvožđa izaziva anemiju i tako dalje. Može se reći da i u svakodnevnom životu često govorimo o uzročnosti i u slučajevima kada uzrok referira na odsustvo – primer koji Vilijamson često navodi je: „[...] propuštanje leta u Londonu je razlog što je moj govor otkazan u Australiji, iako nisu povezani nikakvim odgovarajućim mehanizmom.“ (Wilde & Williamson, 2016, p. 32). Uzročni pluralisti tvrde da upravo u ovakvim slučajevima nema mehanizma između uzroka i posledice, te da uzročnost može referirati samo na stvaranje razlike.

Upravo navedeni primeri navode Vilijamsona da dopusti odstupanja od RVT, ujedno tvrdivši da slučajevi odstupanja ne predstavljaju problem za epistemičku teoriju uzročnosti. Iako tvrdi: „Epistemička teorija uzročnosti [...] uzima da je *odnos između različitih tipova svedočanstva*

[kurziv je dodat] i nastalih uzročno-posledičnih tvrdnji konstitutivan za samu uzročnost. Uzročnost je upravo rezultat ove epistemologije." (Russo & Williamson, 2007, p. 168), on, ipak, ističe da postoje slučajevi uzročnosti u kojima je nemoguće imati svedočanstvo o razlici kao i slučajevi uzročnosti u kojima je nemoguće imati svedočanstvo o mehanizmima. Kako bi izbegao problem uzrokovanja odsustvom, Vilijamson jednostavno dopušta da „epistemička teorija ne zahteva da svaki uzročni odnos bude praćen mehanizmom koji povezuje uzrok i posledicu" (Williamson, 2011b, p. 437). On drži da uzročno-posledična veza treba da bude praćena znanjem o mehanizmu koji je u njenoj osnovi *samo u slučajevima kada takav mehanizam možemo očekivati* (dakle, ne i u slučajevima uzrokovanja odsustvom). Stvaranje razlike, pak, ne možemo očekivati u slučaju redundantne uzročnosti (Williamson, 2011b, p. 436). Ovaj filozof eksplicitno navodi da u medicini naučnici uobičajeno zahtevaju kako svedočanstvo o razlici tako i o mehanizmu, no ipak, slučajeve uzrokovanja odsustvom i slučajeve redundantne uzročnosti određuje kao „atipične" (Wilde & Williamson, 2016, p. 33). Iako na više mesta nedvosmisleno tvrdi da „neke uzročne veze nisu praćene asocijacijom; neke nemaju mehanizam" (Williamson, 2021, p. 958), on, ipak, smatra da to ne predstavlja problem za epistemičku teoriju uzročnosti jer:

> Epistemička teorija ne analizira uzročnost u smislu asocijacije ili u smislu mehanizma ili u smislu jednostavne disjunkcije ili konjunkcije to dvoje. Prema epistemičkoj uzročnosti, uzročne tvrdnje su u vezi sa svedočanstvom; ovo svedočanstvo će obično uključivati svedočanstvo o asocijacijama kao i svedočanstvo o mehanizmima; određena uzročna verovanja (eng. *causal beliefs*) će biti racionalna na osnovu ove složene kombinacije svedočanstva, dok druga neće. Asocijacije su indikatori, a ne istinotvoritelji, uzročnih tvrdnji; slično važi i za mehanizme. (Williamson, 2021, p. 958)

Sama epistemička teorija uzročnosti, dakle, nastoji da izbegne određene protivprimere koji pogađaju tradicionalne monističke koncepcije jer niti uzrok i posledica moraju biti probabilistički zavisni (uzrok pod određenim uslovima ne mora stvarati razliku u posledici) niti je neophodno da postoji mehanizam u slučaju uzrokovanja odsustvom – „[p]ošto veza između uzroka i posledice nije fizička, uzroci i posledice ne moraju ni biti fizički entiteti", niti su, pak, svi mehanizmi uzročni (Williamson, 2012, p. 206). Kao što svaka razlika nije uzročna (što empirijski verovatno najbolje pokazuju rezultati određenih RKS), tako i svaki mehanizam nije uzročan. Ipak, Vilijamson tvrdi i da ne mora svaka uzročnost biti praćena stvaranjem razlike dok u osnovi svake uzročnosti ne mora biti mehanizma. Upitno je kako ovakav stav može odgovarati ontološkom monizmu – on je, shodno našem tumačenju, kompatibilan sa konceptualnim monizmom, no, reklo bi se, ipak teži ontološkom pluralizmu. Ukoliko zaista imamo i slučajeve uzročnosti bez stvaranja razlike i slučajeve uzročnosti bez mehanizma u osnovi, kako možemo biti sigurni da onda kada imamo i svedočanstvo o mehanizmima i svedočanstvo o razlici ova dva tipa svedočanstva govore o ontološki istoj uzročnoj vezi? Kako znamo da ne dolazi samo do poklapanja – koincidiranja dve (ontološki) različite uzročne veze? Nije najjasnije kako bi Vilijamson odgovorio na ovo pitanje s obzirom da on o samoj ontologiji uzročnosti zaista ne govori previše. No, imajući u vidu da Rajs iste slučajeve (slučajeve redundantne uzročnosti i slučajeve uzrokovanja odsustvom) navodi kao ključne za uzročni pluralizam, mi ćemo uskoro njegovo stanovište suprotstaviti Vilijamsonovom. Sada nas zanima šta Vilijamson kaže o ontologiji uzročnosti.

Osim što, kao što znamo, negira konceptualni uzročni pluralizam, Vilijamson (zajedno sa Rusoovom) osporava i ontološki uzročni pluralizam – stanovište prema kom postoji *više od jedne vrste uzročne veze* (Russo & Williamson, 2007, p. 165). To konkretno znači da se u medicinskoj

saznajnoj praksi, bez obzira što je reč o različitim tipovima svedočanstva, na osnovu ovih svedočanstava donose zaključci o *istoj* uzročno-posledičnoj vezi. Argumenti za ovu tvrdnju nisu preterano elaborirani – Vilijamson jednostavno ističe da sama upotreba reči u medicini otkriva i ontološki monizam, te navodi slučajeve u kojima naučnici, premda se pozivaju kako na probabilističke odnose između uzroka i posledice tako i na mehanizme između njih, ipak *referiraju na istu uzročnu relaciju* – „Reči 'uzroci' i 'uzročno' u ovom odlomku se koriste u istom smislu – da referiraju na jednu relaciju koja je povezana i sa mehanizmima i sa zavisnostima, a ne sa različitim relacijama, jednom mehanističkom i jednom probabilističkom." (Russo & Williamson, 2007, p. 166). Ali na šta referiraju one uzročne veze u osnovi kojih nemamo mehanizam i one koje ne karakteriše stvaranje razlike? Na ovo pitanje uzročni pluralisti odgovorili bi da je predmet referiranja u ovim slučajevima ipak različit, te da nas ontološki različite uzročne veze ponovo vraćaju na pitanje da li ih konceptualni monizam samo maskira. Sve i da se po svaku cenu držimo konceptualnog monizma – jedinstvene metafizičke prirode uzročnosti nema, rekli bi ontološki uzročni pluralisti.

Imajući u vidu da i Rajs i Vilijamson na osnovu istih slučajeva redundantne uzročnosti i slučajeva uzrokovanja odsustvom zastupaju sasvim različita stanovišta o koncepciji i prirodi uzročnosti, mi ćemo sada upravo ta njihova stanovišta suprotstaviti.

7.2. Uzročni inferencijalizam: Vilijamson nasuprot Rajsa

Iako na nekim mestima pravi otklon od inferencijalizma (videćemo i zašto), Vilijamson epistemičku teoriju uzročnosti na jednom mestu eksplicitno određuje kao inferencijalističku (videti: Williamson, 2011b, p. 436) – uzročnost je definisana samom epistemološkom praksom koja podrazumeva *zaključivanje* uzročno-posledičnih veza na osnovu svedočanstva. Kao takva, uzročnost je svojevrsna mapa zaključaka (Williamson, 2012, p. 209), sama uzročna verovanja nisu nužno verovanja o nekoj neepistemičkoj uzročno-posledičnoj vezi, a uzročnost se vidi kao sredstvo za uspešno predviđanje, kontrolu i objašnjenje. Uzročna mapa aktera i tvrdnje o uzročnosti tačni su upravo u onoj meri u kojoj omogućavaju uspešno zaključivanje (Russo & Williamson, 2011b, p. 567; Williamson, 2011b, p. 436). Reći da je X uzrok Y je, shodno epistemičkoj teoriji uzročnosti, „samo skraćenica za prilično komplikovanu listu zaključaka koji se mogu izvesti na osnovu takve tvrdnje" (Russo & Williamson, 2011b, p. 567).

Nešto jednostavnije rečeno, Vilijamson nam poručuje da se uzročnost ne može direktno svoditi na odnose stvaranja razlika niti na fizičke mehanizme. Dok su odnosi stvaranja razlika i mehanizmi *evidencione komponente* koje informišu uzročnu procenu, same uzročne veze treba tumačiti kao elemente inferencijalne mape, kao prečice za odgovarajuće zaključke, a ne direktno u smislu stvaranja razlika ili mehaničkih odnosa koji pružaju svedočanstvo za uzročne tvrdnje. Ovakvim stanovištem povlači se distinkcija između samog svedočanstva za tvrdnju o uzročnosti i onoga što sam pojam uzročnosti predstavlja (Russo & Williamson, 2011b, p. 575). Pa, na koji način svedočanstvo o mehanizmima i svedočanstvo o razlici čine uzročno-posledičnu tvrdnju tačnom? „Tako što određene zaključke čine uspešnim", ističu Rusoova i Vilijamson (Russo & Williamson, 2011b, p. 567), argumentujući da nam u medicini uzročne tvrdnje govore o tome koji su zaključci (dijagnoze i prognoze, na primer) prikladni, pre nego što svedoče o prisustvu neke fizičke uzročne veze analogne udaljenosti ili gravitacionoj privlačnosti (Russo & Williamson, 2011b, p. 563). Tako,

inferencijalni cilj uzročno-posledičnih tvrdnji u medicini ima i pragmatičku crtu – one treba da omoguće uspešno predviđanje, objašnjenje i kontrolu.

Dakle, epistemološka teorija uzročnosti posmatra uzročnost kao epistemološku relaciju, stoga se ona uzima kao način na koji subjekt rasuđuje o svetu (konkretnije, odnosima u svetu) (videti: Wilde & Williamson, 2015). Uzročnost treba posmatrati u svetlu racionalnog verovanja na osnovu raspoloživog svedočanstva, ne samih mehanizama i razlika, jer oni nisu determinišući za sam pojam uzročnosti. Inferencijalistički pristup uzročnosti, dakle, sklanja akcenat kako sa mehanizama tako i sa razlika, te značenje uzročnosti određuje na osnovu naše jezičke, naučne, i (kao što Vilijamsonova teorija nesumnjivo svedoči) epistemološke prakse. Uzročnost je, tako, *pravo na zaključak* (eng. *entitlement to infer*) (Reiss, 2015a, p. 19), to jest svojevrsna *dozvola za (racionalno) zaključivanje*, rekao bi Vilijamson. Ipak, Rajs nam takođe nudi inferencijalističko shvatanje uzročnosti, ali *smatra da ono vodi uzročnom pluralizmu*. Pogledajmo zašto.

Rajs smatra da onda kada smo suočeni sa problemima svake tradicionalne teorije uzročnosti imamo dve opcije – ili ćemo specifičnu teoriju nadograđivati, modifikovati i poboljšavati, ili ćemo odustati od traganja za nužnim i dovoljnim uslovima koji određuju uzročnost i prihvatiti stanovište uzročnog pluralizma (Reiss, 2012, p. 769). On se usmerava na semantiku uzročnosti, tvrdivši da *značenje uzročno-posledičnih tvrdnji saznajemo posredstvom njihovih inferencijalnih veza* sa drugim tvrdnjama – sa onim na osnovu kojih uzročne tvrdnje zaključujemo i onim koje na osnovu uzročnih tvrdnji zaključujemo (Reiss, 2015a, p. 20), konkretno, „sa tvrdnjama o svedočanstvu za uzročne tvrdnje i kognitivno ili praktično korisnim tvrdnjama o objašnjenju, predviđanju i mogućim intervencijama“ (Reiss, 2012, p. 776). Rekli smo da se u okviru inferencijalističkog okvira uzročnost vidi kao *pravo na zaključak – pravo da zaključimo* (Reiss, 2015a, p. 19) – kako uzročne tvrdnje na osnovu svedočanstva tako i drugih tvrdnji (o predviđanju, objašnjenju ili manipulaciji) iz same uzročne tvrdnje. Upravo ove inferencijalne veze su ono što suštinski određuje uzročnost.

Uzročno-posledičnu veze, dakle, zaključujemo na osnovu evidencionih tvrdnji, a upravo one čine ono što Rajs naziva *inferencijalnom bazom* – inferencijalnu bazu ili osnovu uzročno-posledične tvrdnje čini skup rečenica koje opisuju svedočanstvo za tu tvrdnju. Kako Rajs naglašava, ovaj skup mogu sačinjavati opisi eksperimenata, mišljenja i procena stručnjaka, meta-analiza i tako dalje (Reiss, 2012, p. 770). Kako se uzročno-posledične tvrdnje uspostavljaju zarad nekog cilja, iz njih se mogu izvesti rečenice koje konstituišu objašnjenje, kontrolu i predviđanje, a Rajs ih naziva *inferencijalnim ciljem*, koji zajedno sa inferencijalnom bazom čini *inferencijalni sistem* određene uzročno-posledične tvrdnje (videti: Reiss, 2012, pp. 770-771). Kako određujemo inferencijalni sistem jedne uzročno-posledične tvrdnje?

> [...] rečenica je inferencijalno povezana sa uzročno-posledičnom tvrdnjom (i prema tome deo inferencijalnog sistema tvrdnje) ako i samo ako naučna zajednica koja tvrdi tvrdnju ima pravo (eng. *is entitled*) da je zaključi iz uzročne tvrdnje ili da iz nje zaključi uzročnu tvrdnju (u konjunkciji sa drugim rečenicama koje zajednica drži). (Reiss, 2012, p. 771)

Šta konkretno, shodno inferencijalističkom okviru za razumevanje uzročnosti, određuje značenje uzročno-posledične tvrdnje: „Pušenje uzrokuje rak pluća“? Odgovor je: inferencijalna veza sa drugim tvrdnjama, poput *evidencionih tvrdnji* na osnovu kojih se ova uzročno-posledična tvrdnja zaključuje, kao i tvrdnjama koje se mogu iz nje zaključiti – na primer, protivčinjeničke tvrdnje ili tvrdnje o budućim događajima (Reiss, 2015a, p. 20). Samo značenje pomenutog iskaza konstituiše se na osnovu

propozicija sa kojima je u inferencijalnoj vezi, poput „Pušenje povećava verovatnoću raka pluća“, i „Da osoba nije pušila, šanse da oboli od raka pluća bile bi manje“ (videti: Reiss, 2012, p. 770).

Ovakvo poimanje uzročnosti Rajsa vodi uzročnom pluralizmu – različite inferencijalne veze odgovaraju različitim pojmovima uzročnosti, pa tako: X1 uzrokuje Y1 i X2 uzrokuje Y2 imaju ista značenja *u onoj meri u kojoj su u njihovim inferencijalnim bazama i ciljevima iste propozicije*. Ipak: „[n]ije zagarantovano da su vrste propozicija koje se nalaze u inferencijalnoj bazi i cilju iste za različite instance ‘uzroka’. Različite metode podržavanja uzročne tvrdnje licenciraju različite vrste zaključivanja [...].“ (Reiss, 2015a, p. 218). Tako, Rajs *evidencioni pluralizam izjednačava sa metodološkim* (ovaj potez će kasnije imati značaj za našu analizu, jer ga, jednostavno, smatramo pogrešnim) – on govori o različitim *metodama* podržavanja uzročne tvrdnje, pa tako, ako su uzročno-posledične tvrdnje X1 uzrokuje Y1 i X2 uzrokuje Y2 utvrđene na osnovu RKS (ista inferencijalna baza), i iz njih jednako slede tvrdnje o efikasnim strategijama (isti inferencijalni cilj) onda one imaju jednaka značenja (Reiss, 2015a, p. 218). Kako se inferencijalne baze i ciljevi mogu razlikovati, tako se razlikuju i sami pojmovi uzročnosti:

> Pod inferencijalističkom koncepcijom uzročnosti, evidencioni pluralizam inficira semantiku uzročnih tvrdnji. Odnosno, pluralizam o uzročno-posledičnom zaključivanju vodi do pluralizma o značenju uzročnih tvrdnji. (Reiss, 2015a, p. 21)

Šta znači da *evidencioni pluralizam inficira semantiku uzročnih tvrdnji*? To, naravno, znači da evidencioni pluralizam vodi konceptualnom; kako se inferencijalne baze razlikuju s obzirom na svedočanstvo koje se u njima nalazi, tako pojam uzročnosti zavisi upravo od tipa svedočanstva sa kojim je u inferencijalnoj vezi. Vilijamson se, pak, u okviru svog inferencijalističkog stanovišta, ne slaže sa ovim. Pogledajmo zašto.

7.2.1. Šta Vilijamson zamera inferencijalizmu?

Primetimo sledeću stvar: u okviru Vilijamsonove epistemičke teorije uzročnosti ono što Rajs naziva inferencijalnim ciljem ključno je važno za samu uzročnost – uzročno-posledične tvrdnje, identično kao i u okviru Rajsovog inferencijalizma, u funkciji su predviđanja, objašnjenja i manipulacije/kontrole: „[...] uzročne tvrdnje motivišu karakteristična predviđanja, objašnjenja i zaključke o kontroli.“ (Williamson, 2021, p. 959). Ali, pogledajmo šta Vilijamson zamera inferencijalizmu, ujedno pravivši otklon od njega:

> [U okviru inferencijalizma] „uzroci“ znače različite stvari u „udisanje duvanskog dima je uzrok raka kod miševa“ i „udisanje duvanskog dima je uzrok raka kod ljudi“ jer se inferencijalna baza razlikuje u svakom ovom slučaju: randomizovane studije se mogu izvesti na miševima, ali ne kod ljudi iz etičkih razloga, i tako čine deo inferencijalne osnove prve tvrdnje, ali ne i druge tvrdnje. Postoje dve glavne razlike između epistemičke uzročnosti i inferencijalističke uzročnosti, od kojih obe [razlike] izbegavaju ovu nezgodnu posledicu. Prvo, epistemička uzročnost karakteriše uzročnost u smislu zaključaka koji su tipično opravdani uzročno-posledičnim tvrdnjama, pre nego u smislu inferencijalne baze i cilja određene uzročne tvrdnje. Druga razlika između inferencijalističkog gledišta i epistemičke uzročnosti je u tome što epistemička uzročnost uzima samo inferencijalni cilj da okarakteriše uzročne tvrdnje – ne inferencijalnu bazu. Dakle, neslaganje između evidencionih baza u slučaju raka kod miševa i raka kod ljudi ne dovodi do višestrukih pojmova uzroka. [...] Prema inferencijalizmu, kada se metode za utvrđivanje uzročnih tvrdnji menjaju, inferencijalna baza se menja, a samim tim i značenje „uzroka“.

> [...] Za epistemičku uzročnost, s druge strane, inferencijalna baza se može promeniti bez promene značenja uzročne tvrdnje. (Williamson, 2021, p. 959)

Dakle, kod Vilijamsona uzročnost karakteriše samo ono što Rajs naziva inferencijalnim ciljem – inferencijalni cilj pruža „kriterijum uspeha" uzročnih tvrdnji, a sama uzročna verovanja su racionalna u onoj meri u kojoj vode uspešnim zaključcima (o predviđanju, objašnjenju i kontroli) (Williamson, 2013, p. 268). Rečeno u Rajsovom maniru, evidencioni pluralizam, ipak, ne inficira semantiku uzročnih tvrdnji: „[...] uzročno-posledične tvrdnje sa različitim vrstama inferencijalnih baza nisu tvrdnje o različitim vrstama uzroka. [...] Promena epistemologije ne menja pojam uzroka, jer je pojam uzroka vezan isključivo za inferencijalni cilj, a ne za inferencijalnu bazu." (Williamson, 2013, p. 269).

Razmotrimo šta je zajedničko Vilijamsonovom i Rajsovom određenju uzročnosti. Pre svega, oba filozofa se slažu da postoji više indikatora/simptoma uzročnosti. Drugim rečima, obojica su evidencioni pluralisti. Ipak, dok je Rajs uzročni pluralista, Vilijamson je uzročni monista. Ako pitamo Rajsa šta određuje konkretan pojam uzroka on će nam reći da to zavisi od svedočanstva koje konkretnoj uzročnoj vezi ide u prilog (onoga što je u inferencijalnoj bazi) i onoga što na osnovu te uzročno-posledične veze možemo zaključiti (inferencijalni cilj). Sa druge strane, Vilijamson će nam reći da je samo ovo potonje ono što određuje samu uzročnost – sve tvrdnje o uzročnosti ujedinjuje ono što možemo zaključiti iz njih, odnosno objašnjenja, predviđanja i kontrole. Dok su za Rajsa, dakle, indikatori/simptomi uzročnosti određujući za sam pojam uzročnosti, pa (videćemo) i samu metafizičku prirodu koja leži u osnovi određene uzročno-posledične veze, kod Vilijamsona to nije slučaj – bez obzira što Vilijamson dopušta da imamo različite skupove uslova za samu uzročnost (premda skup uslova za uzročnost *tipično* podrazumeva svedočanstvo o razlici i svedočanstvo o mehanizmima, u slučajevima redundantne uzročnosti i onda kada je reč o uzrokovanju odsustvom Vilijamson dopušta izuzetke), svima njima odgovara jedan (monistički) pojam uzročnosti jer se on određuje na osnovu onoga što možemo zaključiti iz uzročnih tvrdnji, odnosno aktuelne naučne prakse koja podrazumeva objašnjenje, predviđanje i kontrolu. Dok se u okviru tradicionalnih monističkih koncepcija uzročnost određuje na osnovu preciznog skupa uslova koje jedan odnos mora da zadovolji da bi bio smatran uzročno-posledičnim, i Rajs i Vilijamson uzročnost definišu na osnovu uloge koje uzročne tvrdnje imaju (kako u jezičkoj tako i u naučnoj praksi). Rajs, pak, smatra da na osnovu različitih indikatora/simptoma uzročnosti (koje primarno vezuje za metod na osnovu kog su dobijeni) zaključujemo različite tipove uzročno-posledičnih tvrdnji iz kojih, opet, možemo zaključiti različite stvari. Kod Rajsa, moguće je da dođe do *poklapanja to jest koincidencije uzročnih tvrdnji* koje su ustanovljene na osnovu različitih indikatora/simptoma (na primer, ispostavlja se da na osnovu svedočanstva dobijenog RKS X uzrokuje Y, ali se i na osnovu posebnog svedočanstva o mehanizmima ispostavi da X uzrokuje Y), ali, ipak, ovo poklapanje je, kako Rajs naglašava, *empirijska stvar koja nema veze sa pojmom uzročnosti* (videti: Reiss, 2015a, p. 195). Premda se po tom pitanju on ne izjašnjava eksplicitno, smatramo da ovakvo rasuđivanje ujedno otkriva i *ontološki pluralističku prirodu uzročnosti kod Rajsa* – ukoliko je to što imamo svedočanstvo o razlici između X i Y ujedno imajući i svedočanstvo o mehanizmu između tog istog X i istog Y samo koincidencija koja nije nužna, onda postoje najmanje dve različite prirode uzročnosti. Sada ćemo detaljnije pokušati da pokažemo zašto smatramo da Rajsov (eksplicitni) konceptualni pluralizam (implicitno) povlači sa sobom i ontološki.

7.2.2. Ka ontološkom uzročnom monizmu

Rekli smo da u slučajevima koje naziva atipičnim, to jest u slučajevima redundantne uzročnosti i slučajevima uzrokovanja odsustvom, Vilijamson dopušta da inferencijalna baza sadrži samo svedočanstvo o razlici ili samo svedočanstvo o mehanizmima. Iako Vilijamson dopušta ove izuzetke, on smatra da oni nisu značajni za sam pojam uzroka – inferencijalna baza ne određuje sam pojam uzročnosti. Nasuprot tome, Rajs argumentuje da „ako je, nasuprot tome, 'C uzrokuje E' ustanovljeno probabilističkim metodama, ne postoji garancija da postoji uzročni proces od C do E jer C ili E ili oba mogu biti odsustva" (Reiss, 2015a, p. 23). Drugim rečima, u inferencijalnoj bazi imamo samo svedočanstvo o razlici, ne i svedočanstvo o mehanizmima, a upravo ovakvi primeri njega vode uzročnom pluralizmu jer inferencijalna baza značajno određuje pojam uzročnosti.

Pre svega treba reći da Rajs tip svedočanstva određuje na osnovu metoda kojim je ono dobijeno. Drugim rečima, Rajs *poistovećuje evidencioni i metodološki pluralizam*, što je očigledno ako se usredsredimo na sledeće citate:

> Prvo, ono što se naziva „evidencioni pluralizam" je nepobitna činjenica o tome kako se uzročne tvrdnje zaključuju u biomedicinskim i društvenim naukama. To jest, uzročne tvrdnje se zaključuju korišćenjem mnogo *različitih izvora svedočanstva* [kurziv je dodat] [...]. (Reiss, 2015a, pp. 20-21)

> Da rezimiramo, evidencioni pluralizam one vrste koju brane Vilijamson i drugi pretpostavlja da se *svedočanstvo dobijeno različitim metodama* [kurziv je dodat] može dovesti u vezu sa istom uzročno-posledičnom tvrdnjom. (Reiss, 2015a, p. 192)

Ovo poistovećivanje evidencionog i metodološkog pluralizma kod Rajsa zaista može biti višestruko osvedočeno (videti i: Reiss, 2015a, pp. 190, 203). Ipak, iako potvrda uzročne hipoteze svedočanstvom dobijenim različitim metodama, to jest svedočanstvom iz različitih izvora, svakako jeste poželjna, smatramo da zahtev za evidencionim pluralizmom ne implicira nužno zahtev za metodološkim pluralizmom – Rajs previđa ono što Ilarijeva (Illari, 2011) ističe: da *isti metod može biti izvor dva različita tipa svedočanstva*. Ukoliko evidencioni pluralizam izjednačimo sa metodološkim onda isti metod ne može biti izvor više tipova svedočanstva, te nam izuzetno visoke korelacije koje je Zemelvajs opažao[150] ne mogu biti svedočanstvo da mehanizam u osnovi ovih korelacija postoji.

No, kao što ćemo videti, u osnovi Rajsovog izjednačavanja metodološkog i evidencionog pluralizma je konceptualni i ontološki uzročni pluralizam – svakom tipu svedočanstva odgovaraju određene metode kojima to svedočanstvo biva dobijeno, a svakoj metodi odgovara zaseban pojam uzročnosti u čijoj osnovi je zasebna metafizička priroda uzročnosti. Ovo će postati jasnije nakon što se usredsredimo na sledeći citat:

> [...] veza između uzročnih zakona i njihovih manifestacija ili test-uslova mora biti dovoljno labava kako bi evidencioni pluralizam mogao da funkcioniše. Evidencioni pluralizam ne bi mogao da funkcioniše ukoliko bi svaka evidenciona metoda definisala zaseban pojam [uzročnosti] jer bismo onda prilikom prelaska sa metode na metodu zapravo menjali hipotezu koja se testira. Ako, recimo, „X uzrokuje Y (podržano probabilističkim svedočanstvom)" znači nešto drugo od „X uzrokuje Y

[150] Reč je o izuzetno visokim korelacijama između dezinfekcije ruku i preživljavanja porodilja. Zemelvajs je opaženu visoku smrtnost porodilja objasnio hipotezom da studenti i lekari koji su prethodno imali kontakt sa mrtvim telima prilikom obdukcije prenose takozvane „čestice smrti" na same porodilje. O ovome će biti više reči u narednom poglavlju.

> (podržano mehanističkim svedočanstvom)", evidencioni pluralizam ne može da zaživi[151], jer umesto da ovde imamo jednu hipotezu podržanu pomoću dva izvora svedočanstva[152], mi zapravo imamo dve zasebno podržane hipoteze. (Reiss, 2015a, p. 190)

Šta zapravo znači da svaka evidenciona metoda definiše sopstveni pojam uzročnosti? Ono što Rajs želi reći je sledeće: ukoliko svedočanstvo dobijeno RKS podržava hipotezu o uzročnosti između X i Y koncipiranoj kao stvaranje razlike, a svedočanstvo dobijeno (recimo) laboratorijskim studijama podržava mehanističku uzročnu hipotezu (između istog X i istog Y), onda imamo dve odvojene uzročne hipoteze od kojih istinitost jedne ne implicira istinitost druge, i obrnuto. Evidencioni pluralizam, shodno Rajsu, ipak, nije kompatibilan sa konceptualnim monizmom:

> Zatim, razmatram mogući spas za konceptualnog monistu, naime, da tvrdi da posedovanje uzročnog znanja jednog tipa omogućava zaključivanje o drugim tipovima uzročnog znanja, čime se objedinjuju *prima facie* različiti pojmovi [uzročnosti]. Odbacujem ovaj poduhvat. (Reiss, 2015a, p. 181)

Razlog ovome je upravo to što, rečeno Rajsovim rečima, svaka evidenciona metoda, ipak, definiše sopstveni pojam, te je reč o dve zasebno podržane uzročne hipoteze (jedne u okviru koje je uzročnost shvaćena kao stvaranje razlike i druga – mehanistička uzročna hipoteza), a ne jedne hipoteze podržane različitim evidencionim metodama. *Ovim se otkriva i ontološki pluralizam – ako to što na osnovu svedočanstva o razlici zaključimo da X uzrokuje Y ujedno ne implicira i da u osnovi ove razlike postoji uzročni mehanizam, onda može postojati i uzročnost čija je metafizička priroda takva da u njenoj osnovi nema mehanizma.*

Vezivanjem tipa svedočanstva za izvor svedočanstva, a izvor svedočanstva (evidencionu metodu) za pojam uzroka, Rajs onemogućava da na osnovu jednog tipa svedočanstva zaključujemo o drugom – ovaj uzročni pluralista smatra da nije dozvoljeno na osnovu svedočanstva o razlici zaključivati o mehanizmu u osnovi te razlike. Drugim rečima, isti podaci ne mogu igrati dvostruku evidencionu ulogu – na primer, podaci dobijeni RKS ne mogu ujedno biti i svedočanstvo o razlici ali i svedočanstvo da u osnovi ove razlike ima mehanizma. Kako onda objasniti činjenicu da nas opažanje razlike često navodi na pomisao da postoji mehanizam u osnovi ove razlike? Rajs ovde pribegava Holovoj strategiji tvrdivši da se uzročnost shvaćena kao razlika i mehanistička uzročnost često *poklapaju*, *koincidiraju* (eng. *coincide*), što znamo na osnovu našeg iskustva. Ali to što dolazi do poklapanja, shodno Rajsu, ne znači da je reč o jedinstvenom pojmu – reč je o različitim pojmovima uzročnosti:

> Može biti da se različiti pojmovi primenjuju na datu situaciju, ali ako je to slučaj, ovo je stvar empirijske istine, a ne stvar pojmovne istine. Na osnovu iskustva otkrivamo da u određenom domenu sve ili većina probabilističkih zavisnosti može biti objašnjena pozivanjem na uzročni mehanizam koji leži u osnovi (recimo). Otkrivanje ove empirijske činjenice je slično otkrivanju da se različiti simptomi bolesti obično javljaju istovremeno (kao što zapušenost nosa, bol u grlu, promuklost i kašalj obično prate prehladu). (Reiss, 2015a, p. 195)

Analogno tome, dakle, što se promuklost i zapušenost nosa često javljaju zajedno (premda ne nužno) onda kada neko ima prehladu, tako se i stvaranje razlike i mehanizam u osnovi te razlike često javljaju

[151] Prim. prev. S. J. – u originalu stoji: „evidential pluralism does not get off the ground".

[152] Primetimo da i na ovom mestu Rajs evidencioni pluralizam izjednačava sa metodološkim – tip svedočanstva određen je na osnovu njegovog izvora.

zajedno kada je reč o uzročnosti, ali ne nužno – reč je, dakle, o *različitim pojmovima* koji se često poklapaju. Očekivano, Rajs ne dozvoljava zaključivanje o jednom tipu svedočanstva (samim tim i pojmu uzroka) na osnovu drugog – znanje da postoji razlika između X i Y ne dozvoljava nam da zaključimo da u osnovi ove razlike postoji mehanizam – u nekim slučajevima ne dolazi do poklapanja različitih pojmova uzročnosti te imamo samo pojam uzroka kao razlike – na primer u slučaju uzrokovanja odsustvom: „Tipično ne postoji kontinuirani proces (pod bilo kojim razumnim razumevanjem pojma) između odsustva i njegovog efekta." (Reiss, 2015a, p. 193); „Tamo gde postoje, mehanizmi mogu biti praćeni. [...] Ne možemo to učiniti kada je uzrok odsustvo." (Reiss, 2015a, p. 186). Ovo „blokiranje" zaključivanja od jednog tipa svedočanstva ka drugom u okviru Rajsovog uzročnog pluralizma može biti višestruko osvedočeno. Primera radi, on poredi dve uzročno-posledične veze:

- uzročno-posledična veza 1: aflatoksin uzrokuje rak pankreasa;
- uzročno-posledična veza 2: nedostatak sunčeve svetlosti uzrokuje multiplu sklerozu.

Potonja tvrdnja je, tvrdi ovaj uzročni pluralista, *probabilistička uzročna tvrdnja*: „[...] da li probabilistička uzročna tvrdnja na nivou populacije podrazumeva išta o mehanizmima? Moj odgovor je, još jednom, ne [...]." (Reiss, 2015a, p. 215). Primetimo, dakle, da imamo *tvrdnju o uzročnosti* kojoj odgovara jedan pojam uzročnosti (uzročnost shvaćena kao razlika), ali koja, shodno Rajsu, ne koincidira sa tvrdnjom o uzročnosti kojoj odgovara mehanistički pojam uzročnosti. Ukratko – pod pretpostavkom uzročnog pluralizma – možemo tvrditi da nedostatak sunčeve svetlosti *uzrokuje* multiplu sklerozu ali da u osnovi ove uzročnosti nema nikakvog mehanizma. Zašto? Razmotrimo sledeće Rajsove reči:

> Izloženost aflatoksinu uzrokuje rak kroz niz međufaza (eng. *intermediate stages*), od kojih sve sadrže markere koji imaju jasnu (i, zapravo, jedinstvenu) povezanost sa toksinom. [...] uzročni efekat aflatoksina na ćelije jetre mogao bi se saznati i uzvodnim i nizvodnim ulančavanjem. Uzvodno ulančavanje koristi rane faze mehanizma za donošenje zaključaka o tipovima entiteta i aktivnosti za koje je verovatno da će se naći nizvodno i nizvodno ulančavanje omogućava obratno rasuđivanje, na osnovu entiteta i aktivnosti u kasnijim fazama o entitetima i aktivnostima koje se pojavljuju ranije. [...] Uloga sunčeve svetlosti nije analogna hemijskom jedinjenju koje se probija kroz ljudski metabolizam. Sunčeva svetlost je faktor koji omogućava koži da sintetiše vitamin D, koji posle nekoliko transformacija, između ostalog, igra aktivnu ulogu u regulisanju imunoloških odgovora. Ne bi bilo koristi od pokušaja uzvodnog ili nizvodnog ulančavanja kod pojedinca koji boluje od multiple skleroze. Čak i kada bi ta osoba imala nedostatak vitamina D, ne bi bilo smisla u kom bi se „nedostatak sunčeve svetlosti" mogao smatrati „uzrokom" nedostatka, analogno smislu u kom je izloženost aflatoksinu „uzrok" prisustva njegovih različitih metabolita u krvotoku. (Reiss, 2015a, p. 216)

Rajsov uzročni pluralizam ima očigledne posledice na odnos generalne i singularne uzročnosti:

> Drugi način da se opiše razlika je sledeći. Ako je tačno da na populacionom nivou aflatoksin izaziva rak jetre, onda moraju postojati pojedinci čiji je rak jetre izazvao aflatoksin. Ali nije slučaj da ako na populacionom nivou nedostatak sunčeve svetlosti uzrokuje multiplu sklerozu, moraju postojati neki pojedinci čija je multipla skleroza izazvana nedostatkom sunčeve svetlosti. Kada je mehanizam prisutan, uzročna generalizacija povlači nešto o singularnim uzročnim odnosima. Kada mehanizam nije prisutan, nema takvog povlačenja. (Reiss, 2015a, p. 217)

Ako analiziramo upravo navedene Rajsove reči, shvatićemo da on dopušta da možemo tvrditi da u određenoj populaciji nedostatak sunčeve svetlosti *uzrokuje* multiplu sklerozu premda to ne implicira da kod bilo kog člana te iste populacije nedostatak sunčeve svetlosti uzrokuje multiplu sklerozu. Ovom, moramo reći, čudnom zaključku Rajsa odvodi upravo to što smatra da između nedostatka sunčeve svetlosti (uzročnog relata koji je odsustvo) i multiple skleroze ne može biti mehanizma, te u ovom slučaju nema poklapanja ili koincidencije dva različita pojma uzročnosti, što znači da nedostatak sunčeve svetlosti može uzrokovati multiplu sklerozu ali u ovom slučaju pojam uzročnosti je shvaćen samo kao stvaranje razlike jer mu odgovara svedočanstvo o razlici. Usredsredimo se, dalje, na sledeći navod:

> Važno je da posedovanje svedočanstva u korist uzročne tvrdnje jedne vrste, uz dužno poštovanje prema Vilijamsonu, ne daje pravo nosiocu svedočanstva da veruje u drugu vrstu uzročne tvrdnje, čak ni uslovno. [...] rekao bih da uspostavljanje uzročne tvrdnje jednog tipa u najboljem slučaju pruža svedočanstvo u vidu podrške u korist srodne tvrdnje koja koristi drugačiji uzročni pojam. (Reiss, 2015a, p. 195)

Rajs dodaje da je ova uloga podrške moguća samo u slučajevima kada dolazi do poklapanja između različitih uzročnih pojmova (Reiss, 2015a, p. 195) – tako, na primer u slučaju kada na osnovu svedočanstva o razlici ustanovimo da odsustvo sunčeve svetlosti uzrokuje nedostatak vitamina D, ta tvrdnja *nije* podrška hipotezi da postoji mehanizam u osnovi ove veze jer u slučaju uzrokovanja odsustvom nema mehanizma (pa ni mehanističkog pojma uzročnosti). Pa, ipak, pitanje koje se nameće je koliko je moguće uspostaviti *uzročnost* na osnovu razlike, to jest eliminisati alternativna neuzročna objašnjenja bez pozivanja na mehanizme. Da li u slučaju uzrokovanja odsustvom ne možemo imati evidencionu ulogu svedočanstva o mehanizmima?

Iako eksplicitno zastupa konceptualni uzročni pluralizam, moramo primetiti da je pluralizam kod Rajsa i ontološki. Naime, ako je koincidiranje različitih pojmova uzročnosti jednostavno „stvar empirijske istine“, te ako iz toga što samo na osnovu svedočanstva o razlici možemo zaključiti da X uzrokuje Y (uzročnost je u ovom slučaju koncipirana kao razlika), premda u isto vreme ne mora da postoji mehanizam između X i Y (mehanizam koji bi bio u osnovi ove razlike), onda se iza različitih pojmova uzročnosti krije i različita metafizička priroda. Slučajevi uzrokovanja odsustvom, sa jedne strane, i slučajevi redundantne uzročnosti, sa druge, nemaju nikakvu zajedničku metafizičku prirodu, te postoje najmanje dve različite vrste uzročnih veza u svetu – one u čijoj osnovi jeste mehanizam i one u čijoj osnovi nema mehanizma. Shodno Rajsu, uzročni mehanizmi, sa jedne strane, i uzročne razlike, sa druge, ne upućuju na ontološki istu vrstu uzročne veze, jer, ako bi upućivali, *onda bismo svaki put kada tvrdimo da X stvara uzročnu razliku u Y ujedno tvrdili i da postoji uzročni mehanizam u osnovi ove razlike*.

Pod pretpostavkom ontološkog uzročnog monizma svedočanstvo o razlici koje je dobijeno studijama na populacionom nivou takođe je izvor svedočanstva o mehanizmu (u osnovu ove razlike). Usmerivši se na ontologiju uzročnosti, Stefan Dragulinesku (Stefan Dragulinescu) primećuje da „ovaj potez nije dozvoljen pluralistima. Sa pluralističkog gledišta, jako svedočanstvo o razlici sa populacionog nivoa ne bi moglo biti svedočanstvo za postojanje mehanizma, ako je mehanistička uzročnost različita vrsta uzročne veze od one [uzročnosti kao] razlike.“ (Dragulinescu, 2016a, pp. 47-48). Zaista, Rajs takoreći „blokira“ mogućnost zaključivanja sa jednog tipa svedočanstva na drugi –

svedočanstvo o razlici nikako ne može biti i svedočanstvo da mehanizam u osnovi ove razlike postoji kao crna kutija.

Premda nije usmeren konkretno na Rajsovo stanovište, Dragulinesku primećuje da je za eliminaciju alternativnih neuzročnih objašnjenja, kako opaženih razlika tako i postuliranih mehanizama, potrebno pretpostaviti ontološki uzročni monizam. Drugim rečima, da bi svedočanstvo o mehanizmima moglo da eliminiše alternativna neuzročna objašnjenja opaženih razlika, i obrnuto, nije dovoljno reći da dve različite uzročne hipoteze ponekad koincidiraju (što, tvrdi Rajs, znamo iz iskustva) – *potrebno je da oba tipa svedočanstva ukazuju na ontološki istu uzročnu vezu*: „Niti bi bilo opravdano, sa pluralističke tačke gledišta, reći da mikrostrukturno svedočanstvo o mehanizmima eliminiše tvrdnje o lažnoj uzročnosti koje su načinjene na populacionom nivou, ako mehanizmi i rezultati razlike na populacionom nivou ne upućuju na iste uzročne odnose." (Dragulinescu, 2016a, pp. 47-48).

Vratimo se na sledeći citat: „[...] rekao bih da uspostavljanje uzročne tvrdnje jednog tipa u najboljem slučaju pruža svedočanstvo u vidu podrške u korist srodne tvrdnje koja koristi drugačiji uzročni pojam." (Reiss, 2015a, p. 195). Rajs nam jednostavno poručuje sledeće: na osnovu svedočanstva o razlici možemo imati *uzročnu* tvrdnju kojoj odgovara pojam uzročnosti kao stvaranja razlike (na primer nedostatak sunčeve svetlosti uzrokuje multiplu sklerozu), ali ona, iako je *uzročna (!)*, ne implicira mehanističku uzročnu tvrdnju između istih uzročnih relata; ona je *u najboljem slučaju svedočanstvo u vidu podrške* potpuno odvojenoj mehanističkoj uzročnoj tvrdnji. Pluralizam ovde nije samo konceptualni, već se iza njega krije i tvrdnja o višestrukoj prirodi uzročnosti. Jednostavno, pod pretpostavkom ontološkog uzročnog monizma kad god znamo da X *uzrokuje* Y, mi možemo zaključiti i da je u osnovi ove uzročnosti mehanizam kojim to isto X uzrokuje Y.

Na ovom mestu se naše shvatanje uzročnosti značajno razilazi sa Rajsovim – pre svega, ako pogledamo gore navedeni citat, ne bismo rekli da ulogu podrške uzročnoj tvrdnji drugog tipa ima „uspostavljanje uzročne tvrdnje jednog tipa" – argumentovaćemo da postoji *jedan* tip to jest *jedna* vrsta (sam Rajs termine tip i vrsta koristi kao sinonime) uzročne tvrdnje kojoj su podrška dva različita tipa svedočanstva – nije reč o tome da *uzročna tvrdnja* jednog tipa igra ulogu podrške uzročnoj tvrdnji drugog tipa – Rajs tvrdi da je uzročna tvrdnja u kojoj je uzročnost koncipirana kao razlika (i koja je zaključena na osnovu svedočanstva o razlici) u najboljem slučaju podrška mehanističkoj uzročnoj tvrdnji samo zato što se ove dve različite vrste uzročnih veza često poklapaju (koincidiraju). U okviru našeg poimanja uzročnosti ulogu podrške *ontološki i konceptualno istoj* (monističkoj) uzročnoj hipotezi igraju *dva različita tipa svedočanstva* (svedočanstvo o razlici i svedočanstvo o mehanizmima), a nije reč o tome da *dve (ontološki) različite vrste uzročne veze* u određenim slučajevima (onda kada koincidiraju) igraju ulogu podrške jedna drugoj – kao kod Rajsa. Shodno našem poimanju uzročnosti, nasuprot Rajsovom, nije prihvatljivo na osnovu jednog tipa svedočanstva doneti zaključak o jednoj vrsti uzročne veze a na osnovu drugog tipa svedočanstva doneti zaključak o drugoj vrsti uzročne veze – u okviru svake pojedinačne koncepcije uzročnosti (bilo da je reč o uzročnosti koja je koncipirana kao razlika ili kao mehanizam) svedočanstvo koje mu odgovara jednostavno ne može sasvim pouzdano eliminisati alternativna neuzročna objašnjenja kojima takođe ono samo ide u prilog. Shvatajući tipove svedočanstva kao *epistemološke nivoe* posmatranja *jedne iste uzročne veze* i ne vezujući ih za metod kojim su dobijeni mi dopuštamo da svedočanstvo o razlici u onoj meri u kojoj su eliminisana sva alternativna neuzročna objašnjenja

razlike takođe bude i svedočanstvo da mehanizam u osnovi ove razlike postoji. Mi bismo rekli da *evidencioni pluralizam podrazumeva pluralizam epistemoloških tipova svedočanstva, te da svaki tip svedočanstva ne definiše sopstveni pojam uzročnosti već da različiti tipovi svedočanstva (koji mogu biti dobijeni različitim metodama, ali ne nužno) idu u prilog jedne hipoteze o ontološki istoj uzročno-posledičnoj vezi kojoj odgovara jedinstven, monistički pojam uzročnosti*. Za nas sama metoda kojom dobijamo svedočanstvo ne određuje tip svedočanstva, niti tip svedočanstva uslovljava pojam uzročnosti. Drugim rečima, jedan metod može biti izvor različitih tipova svedočanstva koji idu u prilog jedne iste uzročno-posledične hipoteze – ne različitim hipotezama koje bi bile uslovljene tipom svedočanstva ili metodom kojom je ono dobijeno. Naš stav je da *ukoliko smo zaista eliminisali sva alternativna objašnjenja razlike između X i Y onda u osnovi ove razlike mora postojati mehanizam. Analogno tome, ukoliko smo eliminisali sva alternativna neuzročna objašnjenja mehanizma (na primer da je pogrešan, da će određeni faktori omesti njegovo delovanje) onda će taj mehanizam rezultirati opažanjem razlike*. Razlika između X i Y kao i mehanizam u osnovi ove razlike govore o jednoj jedinstvenoj uzročnoj vezi. Drugim rečima, mi *ne dozvoljavamo da je moguće tvrditi da X stvara razliku u Y, da je ta razlika istovremeno uzročnost a da pritom nema mehanizma u osnovi ove razlike*. Stoga ćemo postulirati sledeću hipotezu: *nema uzročne razlike bez mehanizma koji je u njenoj osnovi*. Jasno je da u okviru epistemičke teorije uzročnosti svedočanstva različitog tipa jesu evidenciona potpora jednoj jedinstvenoj uzročno-posledičnoj hipotezi, te Vilijamson verovatno smatra da je monistički ontološki status uzročnosti očigledan. Uostalom, s pravom bismo mogli reći da bi obračun sa uzročnim pluralizmom samo na konceptualnom nivou bio tek mala i ne toliko slavna pobeda. Mi ćemo nastojati da kao potporu Vilijamsonovoj epistemičkoj teoriji uzročnosti elaboriramo ontologiju uzročnosti (doduše ne eksplicitno i pitanje šta su istinotvoritelji uzročnosti), te pokušati da, pozivajući se na zapažanja filozofa Dragulineskua i lekara Fiorentina i Damana ponudimo trijumf uzročnog monizma kako na konceptualnom tako i na ontološkom nivou[153]. *Pluralitas non est ponenda sine necessitate.*

Vilijamson, ipak, dopušta odstupanja od RVT, čime evidencioni pluralizam čini nenužnim za znanje o uzročnosti – za znanje o uzročnosti nam je *tipično* potrebno kako svedočanstvo o razlici tako i svedočanstvo o mehanizmima, no to ne važi u onim slučajevima koji se navode kao tipični primeri uzročnosti koji predstavljaju problem za tradicionalne monističke koncepcije – slučajevi redundantne uzročnosti i slučajevi uzrokovanja odsustvom. U slučaju kada odsustvo kiseonika uzrokuje smrt ili nedostatak sunčeve svetlosti uzrokuje manjak vitamina D zaključak o uzročnosti donećemo samo na osnovu svedočanstva o razlici s obzirom da i u okviru epistemičke teorije uzročnosti, smatra Vilijamson, mi ne možemo očekivati svedočanstvo o mehanizmu onda kada je uzrok odsustvo. Na konceptualnom nivou ova odstupanja nemaju veliki značaj s obzirom da se kod Vilijamsona uzročnost koncipira *u terminima racionalnog verovanja* (onoga što je racionalno zaključiti na osnovu svedočanstva – inferencijalnog cilja kod Rajsa) ali ne i tipa svedočanstva na osnovu kog se zaključuje (Rajsovom terminologijom – inferencijalne baze). Ipak, čini se da Vilijamsonovo dopuštanje pomenutih izuzetaka dovodi u pitanje kompatibilnost evidencionog i

[153] Dragulinesku se, doduše, ne bavi detaljnije pitanjem koncepcije uzročnosti, ali ističe da je njegov ontološki monizam kompatibilan i sa konceptualnim pluralizmom. Štaviše, konceptualni pluralizam on određuje kao „prilično prihvatljivo gledište" (Dragulinescu, 2016a, p. 33). No mi smo već, na tragu Vilijamsonovih argumenata, odbacili konceptualni pluralizam – kako zarad načela jednostavnosti tako i usled ustaljene upotrebe reči „uzrok" koja više ide u prilog tome da ona ima jedinstveno značenje. Takođe, u prethodnom poglavlju istakli smo značajne epistemološke prednosti monističke koncepcije uzročnosti koja podrazumeva evidencioni pluralizam.

ontološkog uzročnog monizma u okviru epistemičke teorije uzročnosti. Videli smo da Rajs upravo ove izuzetke smatra ključnim za uzročni pluralizam. Ukoliko u osnovi uzročno-posledične veze između odsustva sunčeve svetlosti i nedostatka vitamina D nema mehanizma, nije li ova veza po nečemu ontološki različita od slučajeva kada između uzroka i posledice postoji mehanizam? Razmatranje koje sledi baciće specifično svetlo ne samo na ontologiju i koncepciju uzročnosti, već i samu koncepciju svedočanstva. Postaće jasnije zbog čega smo na početku rada svedočanstvo odredili kao *epistemološku koncepciju*, te zašto ne samo da evidencioni pluralizam ne implicira nužno metodološki i konceptualni pluralizam, već ne implicira ni ontološki pluralizam.

Vratimo se kratko na prvo poglavlje disertacije i podelu svedočanstva na tipove – svedočanstvo o razlici i svedočanstvo o mehanizmima. Kako Ilarijeva primećuje, razlika u osnovi ova dva tipa svedočanstva je „razlika u vrsti stvari o kojoj dobijamo svedočanstvo – objektu svedočanstva" (Illari, 2011, p. 145). Ovo zapažanje je veoma važan pomak u smislu da metodološki pluralizam ne treba izjednačavati sa evidencionim, to jest specifičan metod – RKS, na primer – može biti kako izvor svedočanstva o razlici tako i svedočanstva o mehanizmu (ovo ćemo detaljnije razjasniti u delovima koji slede). Pa, ipak, Ilarijeva nam ne govori da li je reč o ontološkoj vrsti stvari o kojoj dobijamo svedočanstvo određenim metodom, to jest ontološkom objektu svedočanstva ili je reč o epistemološkom objektu svedočanstva. Ukoliko je razlika između tipova svedočanstva razlika u njihovom ontološkom objektu (na šta u navedenom navodu sugeriše, premda ne nužno i eksplicitno, isticanje da je reč o *vrsti stvari* o kojoj dobijamo svedočanstvo[154]) onda evidencioni pluralizam vodi ontološkom uzročnom pluralizmu, te metafizička priroda uzročnosti zavisi od svedočanstva na osnovu kog o konkretnoj uzročno-posledičnoj vezi imamo znanje (ako govorimo u Rajsovom okviru: ontološka priroda uzročnosti zavisi od toga kakav tip ili tipove svedočanstva imamo u inferencijalnoj bazi). No ukoliko je razlika između tipova svedočanstva zapravo samo razlika u *epistemološkom objektu svedočanstva* – što je stanovište koje mi od početka zauzimamo – onda je, tvrdimo, evidencioni pluralizam kompatibilan sa ontološkim uzročnim monizmom. Naše poimanje svedočanstva o uzročnosti nadovezuje se na izvanredna zapažanja o ontologiji uzročnosti koja iznosi Dragulinesku. Pogledajmo na koji način ovaj filozof kritikuje ontološki uzročni pluralizam.

7.3. Ontološki uzročni monizam

Dok evidencioni i konceptualni pluralizam nalazi prihvatljivim, ontološki uzročni pluralizam Dragulinesku određuje kao jednostavno „čudno i neplauzibilno stanovište", a njegovu popularnost smatra „misterioznom" (Dragulinescu, 2016a, p. 33). Naime, ovaj filozof prepoznaje dva epistemološka nivoa na kojima posmatramo jednu (ontološki) istu uzročno-posledičnu vezu – mikrostrukturni i populacioni nivo. Dok na prvi pogled svedočanstvo o mehanizmima odgovara prvom, svedočanstvo o razlici odgovara drugom nivou. S obzirom da oba svedočanstva govore o ontološki istoj uzročnoj vezi, ova dva tipa svedočanstva su međusobno u neraskidivoj interakciji:

[154] Kada ističe da je razlika među tipovima svedočanstva zapravo „razlika u vrsti stvari o kojoj dobijamo svedočanstvo – objektu svedočanstva" (Illari, 2011, p. 145), Ilarijeva je dvosmislena s obzirom da kada govorimo o *različitim vrstama stvari* to uobičajeno navodi na misao da je reč o ontološkoj razlici – neuobičajeno je reći da postoje *epistemološki različite vrste stvari*; sa druge strane, razlika u *objektu svedočanstva* može biti kako ontološka tako i epistemološka s obzirom da je daleko smislenije govoriti i o ontološkom i o epistemološkom objektu svedočanstva.

> [...] kada je u pitanju medicinska uzročnost, mehanizmi i populacije ne mogu biti potpuno razdvojeni. Odnosno, ne može se govoriti izolovano samo o medicinskim mehanizmima, ostavljajući po strani svedočanstvo o uzročnosti koje pružaju populacione studije, kao što se ne mogu uzeti u obzir samo populacione studije, zanemarujući ulogu svedočanstva koju imaju mehanizmi. Mikrostrukturna istraživanja u medicinskim laboratorijama i procene populacionih studija treba tretirati zajedno [...]. (Dragulinescu, 2016b, pp. 213-214)

Na prvi pogled Dragulinesku nam ne govori ništa novo u odnosu na ono što nam RVT govori. Ipak, za razliku od Vilijamsona i Rusoove, on nam pruža važne uvide u način na koji dva različita tipa svedočanstva govore o ontološki istoj uzročnoj vezi. Svedočanstvo o mehanizmima Dragulinesku pominje i kao svedočanstvo o proizvođenju (eng. *production*) i svedočanstvo o mikrostrukturnom nivou. Veoma bitan pomak u odnosu na većinu autora koji govore o svedočanstvu o mehanizmima jeste što ovaj filozof eksplicitno uviđa da stvaranje razlike nije odvojivo od samih mehanizama, *stvaranje razlike je karakteristika samih mehanizama* (Dragulinescu, 2016a, pp. 33-34). Upravo ovakvo shvatanje mehanizama

> [...] trebalo bi da ima drastične i korisne efekte na naše razumevanje uzročnih tvrdnji u medicini. Pre svega, jednostavno rečeno — vraćanje zdravom razumu. Oštra odvojenost na ontičkom nivou između stvaranja razlike u populacionim procenama (eng. *population assessments*) i mehanističkih odnosa sa mikrostrukturnog nivoa ima neke neodržive pretpostavke. Priča o populacijama bi mogla biti opravdana u određenim epistemološkim i evidencionim kontekstima, ali ontički, nisu populacije te koje proizvode (međusobno, pojedincima?) rak želuca ili hočkinski limfom. To su određene ćelije, unutar bioloških organizama, koje se transformišu na takve i takve načine, kao deo takvih i takvih mehanizama, donoseći dalje takvo i takvo stvaranje razlike – stvaranje razlike koje se beleži (kao jedno epistemološko sredstvo) procenama na nivou populacija. (Dragulinescu, 2016a, p. 34)

Prema našem tumačenju, Dragulinesku uviđa dve važne stvari: pre svega – i na nivou odnosa među delovima mehanizma možemo govoriti o stvaranju razlike; zatim, ovo stvaranje razlike na „mikrostrukturnom nivou" je zapravo u osnovi razlike koju pratimo na višem nivou – često na nivou čitavih populacija. Pojednostavljeno, na nivou populacije (u opservacionoj studiji, na primer) zapažamo razliku – asocijaciju, povezanost – između X i Y. Podaci o ovoj zavisnosti jesu svedočanstvo o razlici. Ali i svedočanstvo o mehanizmu (mehanizmu koji je u osnovi *te iste* zavisnosti između X i Y) zapravo je delom svedočanstvo o zavisnostima na uzročnom putu od X do Y – na primer, uzrok X aktivira A, A inhibira B, što rezultira posledicom Y. Dragulinesku o svedočanstvu o mehanizmima govori i kao o *svedočanstvu o razlici sa mikrostrukturnog nivoa* (eng. *evidence of difference-making from the microstructural level*) (Dragulinescu, 2016a, p. 47). To konkretno znači da i sam mehanizam podrazumeva određene relacije stvaranja razlike, ali na nivou koji Dragulinesku naziva mikrostrukturnim, a koji smo mi od početka odredili kao nivo „unutar crne kutije". Upravo na taj način o različitim epistemološkim nivoima na kojima se posmatra ista uzročno-posledična veza Dragulinesku govori u jednoj fusnoti:

> [...] stvaranje razlike je nužan uslov za mehanizme. Razlika između mehanističkog mikrostrukturnog i probabilističkog svedočanstva sa nivoa populacija je epistemička, u smislu da ona [(ova svedočanstva)] posmatraju iste uzročne veze, ali iz „unutrašnjosti kutije" i „van kutije", takoreći. (Dragulinescu, 2016a, p. 33, footnote 7)

Šta je svedočanstvo van crne kutije? To je svedočanstvo o razlici između X i Y – oni podaci o zavisnostima koje dobijamo kako RKS tako i opservacionim studijama. Njegov predmet je da li X

rezultira razlikom u Y, to jest da li nakon instancijacije uzroka opažamo posledicu. Svedočanstvo unutar crne kutije je svedočanstvo o mehanizmu koji je u osnovi upravo ove razlike – to je svedočanstvo o entitetima, aktivnostima i organizaciji samog mehanizma. *Pretpostavljeni uzrok X, dakle, stvara razliku u Y posredstvom mehanizma koji je u osnovi ove razlike.* Ovakav (ontološki monistički) stav ima važnu implikaciju – naime, svedočanstvo o razlici može biti izvor svedočanstva o mehanizmima u smislu da opažene razlike u kliničkim studijama mogu svedočiti da mehanizam (doduše kao crna kutija) u osnovi razlika postoji. *Što su ove razlike kvantitativno drastičnije, to je verovatnije da u njihovoj osnovi postoji mehanizam posredstvom kog su te iste razlike stvorene. Svedočanstvo o unutrašnjosti crne kutije (svedočanstvo na mikrostrukturnom nivou) – svedočanstvo o entitetima, aktivnostima i organizaciji mehanizma, sa druge strane, je svedočanstvo koje povećava verovatnoću da je opažena razlika (u čijoj je ono osnovi) zapravo uzročna.*

Dragulinesku na više mesta prepoznaje da je za prividnu kontraintuitivnost tvrdnje da je za znanje o mehanizmima veoma važno svedočanstvo na nivou populacija (svedočanstvo o razlici) (*ali i obrnuto*, dodaćemo), zaslužna retorika MZD koja uzročne hipoteze potvrđuje primarno populacionim studijama:

> Uistinu, tvrdim da je jedan put za proveru pouzdanosti svedočanstva o mikrostrukturnim mehanizmima dat upravo pozivanjem na korelacije na nivou populacije. U stvari, ovo bi trebalo da bude iznenađujuće, s obzirom na to da trenutnom medicinskom potvrdom [uzročno-posledičnih hipoteza] dominira sve veći značaj RKS i s obzirom na gore pomenutu prevagu MZD. (Dragulinescu, 2016b, p. 224)

Pritom, on višestruko potvrđuje veoma važnu distinkciju u okviru koje je razlika između svedočanstva o mehanizmima i svedočanstva o razlici samo epistemološka, ne i ontološka: „Mehanizmi se bave medicinskim uzročnim odnosima na mikrostrukturnom nivou, a RKS procenjuju *iste uzročne relacije* [kurziv je dodat] na epistemičkom nivou populacija." (Dragulinescu, 2016b, p. 224). Odnos između svedočanstva o mehanizmima i svedočanstva o razlici je simetričan:

> Međutim, odnos između mehanizama i populacija [...] ne treba shvatiti jednostavno asimetrično, tako da bi populacione studije bile glavni izvor svedočanstva, a mikrostrukturno svedočanstvo bi imalo samo sporednu ulogu, jer retorika MZD može navesti nekoga da na to pomisli. Postoje specifične faze u interakciji između mehanizama i populacionih procena. Jedna faza je ona u kojoj je pouzdanost svedočanstva o mehanizmu (mehanizmima) u fokusu, a rezultati [sa nivoa] populacije se unose kao nezavisno, „spoljašnje" sredstvo odmeravanja njegove pouzdanosti. Druga faza je ona u kojoj mikrostrukturna otkrića, kao takva (na stranu populacione procene), povećavaju pouzdanost svedočanstva o mehanizmu (mehanizmima). Još jedan slučaj je kada se otkrića na mikrostrukturnim nivoima koriste za rafinisanje i fokusiranje istraživanja na populacioni nivo. (Dragulinescu, 2016b, p. 225)

Treba na ovom mestu, naravno, dodati i da znanje o mikrostrukturnom nivou igra značajnu ulogu prilikom uzročne interpretacije svedočanstva na nivou populacija – to vrlo dobro prepoznaju zastupnici NM shodno kojima ovo znanje pored heurističkog ima i značajan i neizostavan evidencioni potencijal. Oba tipa svedočanstva, naravno, govore o *ontološki istoj uzročnoj vezi*, a mi smo više puta napomenuli da svedočanstvo o mehanizmima (svedočanstvo na mikrostrukturnom nivou) pomaže interpretaciju svedočanstva o razlici (svedočanstva na populacionom nivou, u ovom kontekstu) tako što eliminiše alternativna neuzročna objašnjenja same opažene razlike; analogno tome, svedočanstvo

o razlici eliminiše alternativna neuzročna objašnjenja samog svedočanstva o mehanizmima. Ova eliminacija moguća je samo pod pretpostavkom ontološkog monizma, ne i pluralizma, jer, ukoliko ova dva tipa svedočanstva govore o ontološki različitim uzročno-posledičnim vezama onda je moguće (kako tvrdi Rajs) da na osnovu svedočanstva o razlici potvrdimo prisustvo uzročno posledične veze a da pritom to ne implicira da u osnovi ove razlike postoji i mehanizam (drugačije rečeno, pod pretpostavkom ontološkog pluralizma ontološki različite uzročno-posledične veze u konkretnom slučaju ne koincidiraju, to jest ne poklapaju se).

Važan uvid koji Dragulinesku pruža jeste ontološka neodvojivost mehanizama i stvaranja razlika. Ipak, on o međusobnoj zavisnosti mehanizama i stvaranja razlika govori na relativno konfuzan i nedosledan način. Primera radi, on piše da je stvaranje razlike *karakteristika* samih mehanizama (Dragulinescu, 2016a, pp. 33-34), da je stvaranje razlike *suštinska komponenta* mehanizma (Dragulinescu, 2016a, p. 34), potom da je stvaranje razlike *deo* mehanizma (Dragulinescu, 2016a, p. 33, footnote 10), dok na jednom mestu kaže da mehanizmi *dele* stvaranje razlike (Dragulinescu, 2016a, p. 34). Kao što smo već napomenuli, smatramo da njegova zapažanja treba interpretirati na način koji podrazumeva dve stvari: pre svega, sami mehanizmi su ti koji stvaraju razliku (posmatrano na nivou izvan crne kutije, X stvara razliku u Y posredstvom mehanizma); zatim, sami mehanizmi se sastoje od relacija stvaranja razlika – znanje o unutrašnjosti crne kutije podrazumeva znanje o entitetima mehanizma, njihovim aktivnostima i organizaciji, ali treba imati u vidu da dobar deo tog znanja podrazumeva upravo znanje o relacijama stvaranja razlike (na primer, razlike koje određeni entiteti mehanizma stvaraju u drugim entitetima istog mehanizma). Tako, „epistemički [,] stvaranje razlike i proizvođenje mehanizama treba da bude komplementirano stvaranjem razlika u populacionim studijama [...].“ (Dragulinescu, 2016a, pp. 46-47). Na jednom mestu Dragulinesku ističe: „[...] ontički [,] mehanizmi se sastoje i od proizvođenja i od stvaranja razlike [...]“ (Dragulinescu, 2016a, p. 52). Šta ovo znači? To da se mehanizmi sastoje od proizvođenja nije novina jer Dragulinesku referira na Holov pojam proizvođenja (eng. *production*) koji podrazumeva tranzitivnost (ako je X uzrok Y i Y je uzrok Z onda je X uzrok Z), lokalnost (prostorno-vremensku povezanost uzroka i posledice posredstvom niza događaja) i intrinzičnost (uzročnost je suštinski određena događajima koji se nalaze u određenoj uzročnoj strukturi, zavisi od prirodnih zakona i ne zavisi od događaja van konkretne uzročne strukture) (Hall, 2004). Važan novi uvid jesu *relacije stvaranja razlike koje su smeštene unutar samog mehanizma*. Šta to konkretno znači? Kako nam Dragulinesku ne navodi empirijske primere, želimo ovu njegovu tvrdnju ilustrovati primerima iz medicine ujedno nastojeći da je osvedočimo kao tačnu. Stoga ćemo se pozvati na ono što o samim uzročnim mehanizmima u medicini govore lekari Fiorentino i Daman.

7.3.1. Šta se nalazi unutar crne kutije?

Moramo primetiti da se prilikom definisanja mehanizma u filozofskoj literaturi često izbegavaju uzročni termini – govori se o entitetima, njihovim aktivnostima i organizaciji, ali ne i eksplicitno o njihovom međusobnom uzročno-posledičnom odnosu[155]. Ipak, Dragulinesku eksplicitno govori da unutrašnjost crne kutije predstavlja zapravo „uzročne veze unutar mehanizma“,

[155] Ova strategija dobrim delom je objašnjiva izbegavanjem cirkularnosti jer se u okviru mehanističkih teorija uzročnosti sama uzročnost želi definisati, naravno, posredstvom mehanizama. Ukoliko mehanizme definišemo pozivanjem na uzročne termine sledi da samu uzročnost definišemo pozivanjem na uzročnost.

dok je stvaranje razlike na nivou populacija ono što je van nje (Dragulinescu, 2016a, p. 34). Zaista, ako bolje pogledamo specifične definicije mehanizama smisleno je reći da je odsustvo uzročnih termina pre semantička strategija filozofa nego činjenica da sami mehanizmi ne sadrže uzročno-posledične veze. Uostalom, kakvi su onda odnosi između entiteta mehanizma ako nisu uzročni? Premda se često govori da entiteti i aktivnosti mehanizma „proizvode" određeno ponašanje (Glennan, 1996, p. 52), ili da su oni „odgovorni za fenomen" (Illari & Williamson, 2012, p. 120), pitanje je kako „proizvoditi" ponašanje i „biti odgovoran" za fenomen interpretirati ako ne u uzročnim terminima. Ako kažemo da nešto uzrokuje ponašanje umesto da „proizvodi" ponašanje ili da uzrokuje fenomen umesto da je „odgovorno" za fenomen, upitno je koliko ima smisla insistirati na tome da smo zapravo rekli različite stvari.

Filozofi često prilikom definisanja mehanizama govore o entitetima i njihovoj organizaciji, ali je u medicini znanje o entitetima i njihovoj prostorno-vremenskoj organizaciji – posebno na nižim nivoima – neretko spekulativno ukoliko nije podržano dobrim svedočanstvom o razlici. Drugim rečima, sami entiteti i njihove aktivnosti *često nisu direktno opservabilni* i tek opservacije razlika koje očekujemo pod pretpostavkom postojanja određenih entiteta i njihove organizacije mogu biti svedočanstvo da oni zaista postoje. Takođe, kada naučnici govore o entitetima, aktivnostima i organizaciji na nivou mehanizama, mogu li to oni učiniti bez pozivanja na same odnose među entitetima, aktivnostima, pa i organizacijama unutar samih mehanizama (na primer međusobnog odnosa između organizacija različitih skupova različitih delova istog mehanizama)? *Kakvi su ti odnosi?* Filozofi su, prema našem mišljenju, neretko idealizovali znanje o mehanizmima te o samim mehanizmima govorili često na apstraktnijem nivou što je rezultiralo time da se svedočanstvo o mehanizmima i svedočanstvo o razlici shvate kao međusobno nezavisni tipovi svedočanstva koji se daju razlikovati na osnovu nekakvih *intrinzičnih svojstava*. Ustalila se intuicija da postoji nešto što ove tipove svedočanstva inherentno razlikuje, što je, u krajnjoj liniji rezultiralo ontološkim pluralizmom. Otvaranje crne kutije o kojoj sve vreme govorimo pomoći će nam da srušimo ovaj mit, pritom ćemo nastojati da o unutrašnjosti crne kutije govorimo na način koji adekvatno opisuje realnu medicinsku praksu i način na koji sami medicinski naučnici poimaju mehanizme.

Kakvo je zapravo svedočanstvo o mehanizmima u medicini i šta se to konkretno nalazi unutar crne kutije? O tome nam možda najbolje svedoče upravo oni koji se medicinom bave – Fiorentino i Daman, a koji ovom pitanju ujedno pristupaju i na filozofski način. Oni svedočanstvo o mehanizmima dele u tri grupe. Pored *mehanističkog svedočanstva zasnovanog na entitetima* (u koje autori zapravo uključuju i znanje o organizaciji entiteta) i *mehanističkog svedočanstva zasnovanog na aktivnostima* (reč je, naravno, o aktivnostima entiteta), ovi epidemiolozi izdvajaju poseban tip svedočanstva o mehanizmima koji nazivaju *mehanističkim svedočanstvom zasnovanom na asocijacijama* – reč je o svedočanstvu koje „demonstrira asocijacije među entitetima [mehanizma]" (Fiorentino & Dammann, 2015, p. 4). Kako oni objašnjavaju ove podtipove svedočanstva o mehanizmima?

Primer svedočanstva o entitetima je, na primer, čuvena *fotografija 51* (eng. *photo 51*) koju su napravili Rejmond Gosling (Raymond Gosling) i Rozalind Franklin (Rosalind Franklin), a koja je ujedno i ključno svedočanstvo za identifikovanje strukture DNK. Ipak, ovaj podtip mehanističkog svedočanstva nije tako učestao, naučnici često nemaju priliku da direktno opažaju entitete mehanizama. Ovo je, naravno, smisleno reći ukoliko u svedočanstvo o entitetima ne uključimo i

svedočanstvo koje posredno govori o njihovom postojanju. Direktno posmatranje aktivnosti entiteta je još ređe – tek će napredovanje tehnologije omogućiti direktno posmatranje bioloških procesa na način na koji se u video zapisu posmatra kretanje makrofaga ka ćeliji kvasca *candida albicans* i njeno proždiranje – u ovom slučaju imamo svedočanstvo kako o entitetima i njihovoj prostorno-vremenskoj organizaciji, tako i o konkretnoj aktivnosti. Tek u ovom slučaju o aktivnosti ne zaključujemo posredno već je ona inherentna samom svedočanstvu (Fiorentino & Dammann, 2015, p. 4). Kada govorimo o aktivnostima, treba imati u vidu da ne moraju samo entiteti mehanizma biti relati u uzročno-posledičnim vezama već to mogu biti i njihove aktivnosti – sama aktivnost može biti posmatrana kao uzročni relat.

Ipak, samo svedočanstvo o entitetima i njihovoj organizaciji nije dovoljno za kompletno znanje o mehanizmu – stoga Fiorentino i Daman ukazuju na značaj *mehanističkog svedočanstva zasnovanog na asocijacijama*. Za ovu vrstu svedočanstva o mehanizmu „ne treba tražiti dalje od linijskih grafikona (eng. *line graphs*), trakastih grafikona (eng. *bar graphs*), tačkica (eng. *dot plots*) i drugih grafičkih vizualizacija podataka prisutnih u praktično bilo kom medicinskom ili biološkom članku u časopisu." (Fiorentino & Dammann, 2015, p. 4). Fiorentino i Daman se ustremljuju na jedan takav članak u kom se navodi da hormon metrnl stimuliše potrošnju energije i poboljšava toleranciju na glukozu. Autori ističu:

> Identifikacija ovog hormona predstavlja svedočanstvo zasnovano na entitetima: ono opisuje prethodno nepoznati molekul i njegovu prostornu distribuciju kao cirkulišući faktor u krvi. Ostatak članka se uglavnom sastoji od svedočanstva zasnovanog na asocijacijama koji imaju za cilj da pokažu (uzročne) procese u koje je metrnl uključen. [...] Svaki od ova 44 grafikona objedinjuje podatke iz ponovljenih statističkih ispitivanja kako bi pokazao da je razlika u jednoj varijabli u asocijaciji sa razlikom u drugoj varijabli. (Fiorentino & Dammann, 2015, p. 4)

Na ovom mestu autori iznose značajnu poentu, naime*, posmatrane van konteksta mehanizma ove asocijacije takođe su svedočanstvo o razlici*[156] *u prilog određene uzročne tvrdnje; posmatrane u kontekstu mehanizma one mogu biti mehanističko svedočanstvo zasnovano na asocijacijama u prilog šire uzročne tvrdnje*: „U ovom kontekstu, pretpostavljena uzročna veza između metrnla i IL4/IL13 predstavlja jedan korak u mehanističkom putu koji objašnjava kako metrnl može izazvati povećanu potrošnju energije. Svaki od koraka u ovom navodnom putu je podržan kroz posmatrane asocijacije." (Fiorentino & Dammann, 2015, p. 4).

U navedenom slučaju, dakle, imamo razliku – asocijaciju – između povećane ekspresije metrnla i povećane potrošnje energije. Šta je mehanizam u osnovi ove razlike? Mehanizam se u konkretnom slučaju sastoji od niza „finijih (eng. *finer-grained*) uzročnih tvrdnji" (Fiorentino & Dammann, 2015, p. 5) koje su izvedene od asocijacija posmatranih na ovom (nižem) nivou. Konkretno: povećana ekspresija metrnla u asocijaciji je sa povećanom ekspresijom IL4/IL13 koja je u asocijaciji sa povećanom ekspresijom termogenih gena koja je, konačno, u asocijaciji sa povećanom potrošnjom energije (videti figuru 1 u Fiorentino & Dammann, 2015, p. 5).

Moramo primetiti da distinkcija između mehanističkog svedočanstva zasnovanog na asocijacijama i svedočanstva o razlici otkriva epistemološku – saznanju, ne i ontološku razliku između

[156] Autori koriste kovanicu „izloženost-ishod" (eng. *exposure-outcome*) kako bi referirali na asocijacije koje bi potencijalno mogle biti objašnjene uzročnošću, što je ista stvar za koju mi koristimo kovanicu „svedočanstvo o razlici".

svedočanstva o mehanizmima i svedočanstva o razlici. Mehanističko svedočanstvo zasnovano na asocijacijama samo je „pojedinačni uzročni mehanistički korak u okviru šire uzročne tvrdnje" (Fiorentino & Dammann, 2015, p. 5). Smatramo da upravo razmotreno, zajedno sa pomenutim zapažanjima Dragulineskua, otkriva monističku ontološku prirodu uzročnosti – *svedočanstvo o mehanizmima i svedočanstvo o razlici su svedočanstva o istoj uzročno-posledičnoj tvrdnji, samo na različitim epistemološkim nivoima*. U konkretnoj uzročno-posledičnoj vezi „metrnl" i „povećana potrošnja energije" su uzročni relati. Njihova povezanost može biti posmatrana u komparativnim kliničkim studijama koje rezultiraju podacima o korelaciji između njih. Ovi podaci predstavljaju svedočanstvo o razlici – razlici koju instancijacija metrnla stvara (ili ne stvara) u potrošnji energije. Pod pretpostavkom ontološkog uzročnog monizma, drastična razlika koju metrnl stvara u povećanoj potrošnji energije može ujedno biti i svedočanstvo da u osnovi ove razlike postoji mehanizam kao crna kutija – premda nam podaci o toj razlici sami po sebi ne govore ništa o unutrašnjosti crne kutije. Ipak, rekli smo da podaci o razlici mogu biti i svedočanstvo da mehanizam u osnovi razlike postoji, ali *ne nužno*. Ono što nam zastupnici NM, pak, poručuju, jeste da u trenutnim okvirima MZD podaci o razlici između pretpostavljenog uzroka i posledice nisu uvek takvi da mogu biti ujedno interpretirani i kao svedočanstvo da mehanizam u osnovi razlike postoji – opažene razlike mogu imati i neuzročna objašnjenja za koja zastupnici NM smatraju da u trenutnim metodološkim okvirima nisu uvek u dovoljnoj meri eliminisana. Upravo za tu eliminaciju potrebno nam je svedočanstvo o mehanizmu unutar crne kutije, svedočanstvo koje, opet, može uključivati podatke o razlikama – ali ovog puta razlikama između relata unutar crne kutije (kao u slučaju primera koji navode Fiorentino i Daman: razlika između metrnla i IL4/IL13 kao „korak u mehanističkom putu" govori nešto o unutrašnjosti crne kutije koja je u osnovi razlike između metrnla i povećane potrošnje energije). I zastupnici NM i Rusoova i Vilijamson u okviru svoje teze tvrde da nam je za znanje o uzročnosti potrebno da imamo znanje o razlici između X i Y, ali i znanje o mehanizmu u osnovi ove razlike. Ono oko čega se trenutna praksa MZD i zastupnici NM razilaze jeste pitanje praga u kom je razlika između pretpostavljenog uzroka i posledice dovoljno drastična da ujedno može osvedočiti i da u njenoj osnovi postoji uzročni mehanizam. U slučaju mnogih tretmana KAM zastupnici NM bi rekli da ta razlika nije dovoljno drastična kako bi evidenciono „nadjačala" već postojeće svedočanstvo da je mehanizam u njenoj osnovi neplauzibilan. Upravo iz tog razloga prilikom uzročne procene svedočanstva o razlici treba imati u vidu i svedočanstvo o unutrašnjosti crne kutije – svedočanstvo koje, pored direktnih opservacija delova, organizacije i aktivnosti mehanizma, vrlo često može biti ono što Fiorentino i Daman nazivaju *mehanističkim svedočanstvom zasnovanom na asocijacijama*, to jest svedočanstvo o razlici na nivou unutrašnjosti crne kutije.

Više puta smo rekli da su pod pretpostavkom ontološkog uzročnog monizma *svedočanstvo o mehanizmima i svedočanstvo o razlici svedočanstva o istoj uzročno-posledičnoj tvrdnji, samo na različitim epistemološkim nivoima*. Razlika koju istraživači prate u komparativnim kliničkim studijama na nivou populacija zapravo je razlika koja biva stvarana posredstvom mehanizama. S tim u vezi, mi smo već u trećem poglavlju pokazali da je za poređenje grupa u komparativnim kliničkim studijama veoma bitno balansiranje mehanizama među grupama – idealna komparacija je ona u kojoj je mehanizam posredstvom kog X stvara razliku u Y jedino što razlikuje eksperimentalnu i kontrolnu grupu. No, da li to znači da u osnovi svake uzročno-posledične veze postoji mehanizam? Usredsredimo se na sledeći citat:

> Interakcije unutar mehanizama, s jedne strane, i zavisnosti na nivou populacije, s druge strane, ne ukazuju na različite uzročne veze, već na različite epistemološke nivoe na kojima stvaranje razlike može biti shvaćeno. Ovo ne povlači za sobom da uzročna veza generalno jeste ili da treba da bude mehanistička. Međutim, to podrazumeva da se ontički, u biologiji i medicini, uzročno-posledični odnosi odvijaju unutar mehanizama, gde stvaranje razlike (realizovano od strane mehanističkih entiteta odvojeno; i od strane mehanizama u celini) pruža suštinsku komponentu [...]. (Dragulinescu, 2016a, p. 34)

Ukoliko se „ontički, u biologiji i medicini, uzročno-posledični odnosi odvijaju unutar mehanizama", šta je sa dobro poznatim slučajevima uzrokovanja odsustvom? Vilijamson tvrdi da u ovim slučajevima svedočanstvo o mehanizmima nije potrebno (jer ga je nemoguće imati). Da li to znači da i zahtev NM za biološkom plauzibilnošću mora imati izuzetke? Kako bismo pružili odgovor na ova pitanja, usmerimo se na slučajeve uzrokovanja odsustvom.

7.3.2. Ontološki uzročni monizam i uzrokovanje odsustvom

U medicini su odsustva veoma učestali uzroci. Ako se fokusiramo na područje patologije mnoge bolesti (ili specifični simptomi) se opisuju kao posledice odsustva ili manjka – manjka gvožđa, manjka određenog vitamina, nedostatka kiseonika, i tako dalje. U širem smislu bolest se često definiše posredstvom odsustva normalnog funkcionisanja. Da li je zaista nemoguće imati svedočanstvo o mehanizmu kojim nedostatak vitamina C izaziva skorbut imajući u vidu da je uzrok u ovom slučaju odsustvo? Nasuprot uzročnim pluralistima (pa i nekim uzročnim monistima poput Vilijamsona), rekli bismo da nije nemoguće. Pre svega, postulirajmo sledeće dve uzročno-posledične hipoteze:

- Hipoteza 1: odsustvo Marsa u trećoj kući uzrokuje anksioznost;
- Hipoteza 2: odsustvo vitamina C uzrokuje skorbut.

Da li u oba slučaja hipotezu treba testirati samo na osnovu svedočanstva o razlici? Ako bismo rekli da je prva hipoteza daleko naučno neplauzibilnija od druge, da li se ta plauzibilnost procenjuje jedino na osnovu uočenih razlika koje pretpostavljeni uzroci prave u posledicama? Ima li u ovom slučaju smisla govoriti i o biološkoj plauzibilnosti? Da li prilikom izračunavanja prethodne verovatnoće ove hipoteze ne možemo uključiti svedočanstvo o mehanizmima? Usredsredimo se na mehanizme između pomenutih uzročnih relata – da li naučnici zaista jednako nemaju svedočanstvo o mehanizmima u prvom i u drugom slučaju? Tvrditi da onda kada je uzrok odsustvo mi ne možemo govoriti o mehanizmu u osnovi uzročne veze jednostavno ne odgovara načinu na koji naučnici govore o ovakvim uzročnim vezama – ako pitate medicinskog naučnika kako odsustvo/nedostatak/manjak gvožđa uzrokuje anemiju on će vam verovatno pričati o iscrpljivanju zaliha gvožđa u koštanoj srži, eritrocitopezi za koju je koštana srž važna, i tako dalje. Da li znanje o ovim procesima zaista nema evidencionu ulogu onda kada posmatramo vezu između manjka gvožđa i simptoma anemije? Čini se da to što naučnici govore o mehanizmima i u onim slučajevima kada je uzrok odsustvo treba obuhvatiti poimanjem uzročnosti koje adekvatno opisuje takvu praksu. Da se nazreti da način na koji mehanizme objašnjavaju Fiorentino i Daman ne predstavlja veliki problem za poimanje svedočanstva o mehanizmima čak i onda kada je odsustvo uzrok. Ali kakvim teorijskim okvirom ćemo obuhvatiti ove slučajeve? Šta se nalazi u osnovi stvarnosti? Na šta odsustvo kao uzročni relat zapravo referira?

7.3.2.1. Na šta referira odsustvo?

Bilo da odnose uzročnih relata posmatramo kao protivčinjeničke, probabilističke ili manipulacionističke, na šta tačno referiraju ovi relati onda kada su odsustva i kakav je mehanizam u osnovi veze između njih? Odgovore na ova pitanja sam Dragulinesku pruža ukazujući na rad Majkla Strevensa (Michael Strevens) koji ćemo dodatno analizirati. Za Strevensa, uzročnost je „metafizički jednolika (eng. *unified*) stvar" (Strevens, 2013, p. 301). Drugim rečima, on je ontološki uzročni monista. U osnovi stvarnosti nalaze se događaji niskog nivoa – *mreža uticaja* među fundamentalnim konstituentima stvarnosti koja je „uzročna stvarnost na fundamentalnom nivou u kojoj živimo" (Strevens, 2013, p. 308): „Počnite od temelja stvarnosti. Mislim da smo mi ljudi skloni da fundamentalnu fiziku čitamo kao opisivanje *mreže uzročnih uticaja* u kojoj se mnoge činjenice na fundamentalnom nivou spajaju da uzročno dovode, putem osnovnih zakona, do drugih fundamentalnih činjenica." (Strevens, 2013, p. 306). Ovi događaji su konkretni:

> Konkretan događaj razbijanja određene vaze, na primer, identičan je kretanju određenih čestica – onih čestica koje čine vazu – tokom određenog vremenskog intervala, odnosno približnog vremena tokom kojeg je došlo do lomljenja. Konkretan događaj je individualizovan svakim od njegovih intrinzičnih svojstava: da je komad vaze, ili čak jedna čestica u krhotini, krenuo malo drugačijom putanjom, dogodio bi se drugačiji konkretan događaj. (Strevens, 2013, p. 307)

Ipak, iako je mreža uticaja osnov, to jest „temelj" stvarnosti, naše tvrdnje o uzročnosti nisu tvrdnje o *uticaju*:

> Naše singularne uzročne tvrdnje nisu tvrdnje o tome šta utiče na šta: c je bilo uzrok e ne znači da je c bilo uzročni uticaj na e. Konjunkcija Marsa i Jupitera ima uzročno-posledični uticaj na lomljenje vaze, jer usklađena gravitaciona sila dve planete vrši veoma blago povlačenje delova vaze dok lete u prazninu. Ali bilo bi pogrešno reći da je konjunkcija Marsa i Jupitera bila uzrok razbijanja vaze. Takva tvrdnja implicira da je uzročni uticaj konjunkcije napravio razliku u tome da li se vaza razbila ili ne. Ona postavlja odnos, ne uzročnog uticaja, već uzročnog stvaranja razlike, između dva događaja. (Strevens, 2013, p. 308)

Sada nam je jasno zašto Strevens uzročne tvrdnje u najširem smislu objašnjava na sledeći način: „[...] reći da je X bilo uzrok Y znači reći da je, u odnosu na trenutni eksplanatorni okvir, X napravilo uzročnu razliku u Y." (Strevens, 2013, p. 306). Prilikom tvrdnji da X uzrokuje Y, Y skoro nikada nije konkretni događaj, već „događaj na visokom nivou" (Strevens, 2013, p. 308). Usredsredimo se na sledeće Strevensove reči:

> Dok se konkretan događaj razbijanja vaze ne bi dogodio da je čak i najmanji komadić malo odstupio od svoje stvarne putanje, događaj na visokom nivou razbijanja vaze bi se ipak dogodio da su stvari išle drugačije na bilo koji način: ako su krhotine letele dalje, ako su pokazivale drugačiji obrazac širenja, ako je do loma došlo delić sekunde ranije, i tako dalje. Ove varijacije su, dakle, samo neke od mnogih različitih načina na koje se mogao dogoditi isti događaj visokog nivoa. (Strevens, 2013, p. 309)

Strevens nam, dakle, želi reći da se varijabilnost konkretnih događaja na nivou mreže uticaja među fundamentalnim konstituentima stvarnosti ne odražava uvek na stvaranje razlike među događajima na visokom nivou:

> Uzročni uticaj na događaj na visokom nivou će napraviti razliku u načinu na koji se on dešava. Ali većina takvih uticaja neće uticati na to da li će se dogoditi ili ne. (Strevens, 2013, p. 309)
>
> Faktor utiče na događaj visokog nivoa ako utiče na jedan ili više konstituenata konkretnog događaja koji realizuje događaj visokog nivoa. (Strevens, 2013, p. 309, footnote 6)

Imajmo u vidu da se ovde govori o uzročnom uticaju – konjunkcija Marsa i Jupitera može imati uticaja na događaj na visokom nivou ali *neće napraviti razliku* u razbijanju vaze jer će se vaza u svakom slučaju razbiti.

Imajući u vidu naveden okvir, postavimo pitanje: šta mi zapravo radimo kada utvrđujemo uzročno-posledične veze? Mi zapravo *apstrahujemo događaje iz mreže uzročnog uticaja koji stvaraju razliku*: „Uloga uzročnih tvrdnji je da odaberu one aspekte mreže uzročnog uticaja koji su napravili razliku u nastanku nekog datog događaja visokog nivoa Y. Kada X odgovara ovom opisu, kažemo da je X bilo uzrok Y." (Strevens, 2013, p. 309). Realnost, dakle, možemo posmatrati na dva nivoa – niskom, fundamentalnom na kom su događaji konkretni i visokom nivou na kom su događaji apstraktni. Događaji visokog nivoa su takozvani *stvarači razlike* (eng. *difference makers*), oni su uzročni relati i dobijaju se apstrakcijom – izolovanjem dela uzročne mreže. Stvarači razlike za događaje visokog nivoa su tipično i sami visokog nivoa, ne konkretni događaji, primećuje Strevens (Strevens, 2013, p. 309). I Strevens (kao i Dragulinesku) uviđa da stvaranje razlike nije ontološki drugačija i nezavisna stvar od mehanizama u osnovi ovih razlika:

> Ukratko, tvrdnje o stvaranju razlike [...] ne ukazuju na odvojenu uzročnu stvarnost koja postoji pored mreže uticaja, već radije izdvaja ta svojstva mreže – jednu i jedinu uzročnu stvarnost – koja su sistematski najvažnija za nas. (Strevens, 2013, p. 314)

To što jedan događaj visokog nivoa stvara razliku u odnosu na drugi događaj istog nivoa ne znači da je ovo stvaranje razlike ontološki različito i nezavisno od mreže uticaja; naprotiv, ono je samo apstrakcija mreže uticaja. Ceo svet je jedinstvena uzročna struktura – mreža uticaja, a predmet istraživanja uzročnosti jesu događaji niskog, fundamentalnog nivoa stvarnosti od kojih zavise događaji na visokom nivou apstrakcije, „odnosno aspekti koji stvaraju razliku u tome da li se događaji na visokom nivou dešavaju ili ne" (Strevens, 2013, p. 314). Kako sve ovo rešava problem uzrokovanja odsustvom?

Strevens ističe: „[...] komadu uzročne mreže mogu se pripisati negativna svojstva, a ona se mogu ispravno navesti kao uzroci." (Strevens, 2013, p. 313). Odsustva, dakle, mogu stvarati razliku, ali ona su, kao i svi „stvarači razlike" na visokom nivou, apstrakcije mreže uticaja na fundamentalnom nivou. Tako se u slučaju razbijanja vaze kamenom apstrakcijom kao uzrok može navesti odsustvo drugih sila osim gravitacione koje bi bile dovoljne da skrenu putanju kamena ka vazi (Strevens, 2013, p. 313). To, shodno našem tumačenju, ne znači da nema mehanizma kojim odsustvo takvih sila rezultira razbijanjem vaze – u fizičkom svetu ova apstrakcija *referira na prisustvo, prisustvo kom pripisujemo negativna svojstva*. U kontekstu medicine: odsustvo gvožđa izaziva anemiju. Ali ovo odsustvo je apstrakcija koja u realnosti referira na, recimo, prisustvo organizma u kom je nivo gvožđa izuzetno nizak. S tim u vezi, možemo zaključiti Dragulineskuovim navodom:

> [...] polazeći od Platonovog „u određenom smislu ne-biće jeste" [...] sva rešenja za koja znam za ovaj problem funkcionišu tako što tumače (referiranje na) nepostojanje ili ne-biće kao posredna referiranja na postojanje ili biće [...]. (Dragulinescu, 2016a, p. 41, footnote 29)

Smisleno je postaviti pitanje da li je Strevensovo viđenje uzročnosti kompatibilno sa Vilijamsonovom epistemičkom teorijom uzročnosti? Odgovor je potvrdan. Dok je Vilijamson više usredsređen na koncepciju uzročnosti, Strevens pruža detaljniju sliku ontologije uzročnosti koja leži u osnovi ove koncepcije. Sa druge strane, epistemička dimenzija Strevensovog stanovišta izuzetno podseća na Vilijamsonovu. Naime, iako Strevens ističe da „svet ima jednu, objektivnu, homogenu uzročnu strukturu: mrežu uticaja" (Strevens, 2013, p. 314), te da je „uzročnost jedinstvena, homogena stvar, nezavisna od naših interesa" (Strevens, 2013, p. 319), on tvrdi:

> To ne znači da je [uzročnost] nezavisna od naših umova – sve što sam gore rekao je u skladu sa kantovskim pogledom na uzročno – ali to znači da uzročna struktura sveta [...] predstavlja fiksnu i jedinstvenu pozadinu na kojoj možemo da postavimo našu predstavu (eng. *we can stage our show*). (Strevens, 2013, pp. 319-320)

Smatramo da je ovakvo Strevensovo viđenje uzročnosti (koje je primarno fokusirano na pitanje ontologije) kompatibilno sa Vilijamsonovom epistemičkom teorijom uzročnosti (koja nam prvenstveno pruža uvide u koncepciju uzročnosti). I za Vilijamsona i za Strevensa uzročnost je zavisna od naših umova – ona je mentalna, ali to ne znači da nije objektivna. Kod Strevensa ona ključno zavisi od apstrakcije mreže uticaja, a upravo ta apstrakcija je mentalna i zavisi od nas. To, ipak, ne znači da je ona proizvoljna i da u njenoj (ontološkoj) osnovi ne leži fizička realnost koja biva apstrahovana. Vilijamson, slično tome, poručuje da je uzročnost epistemički odnos koji nije nezavistan od naše saznajne prakse; mi uzročne veze saznajemo posredstvom svedočanstva (koje nije relativno i koje „ograničavanjem" čini uzročne veze objektivnim). Za Vilijamsona, ipak, fizički svet ograničava uzročne veze, premda ih konceptualno ne konstituiše (Williamson, 2005, p. 146).

7.3.3. Ontološki uzročni monizam i koncepcija svedočanstva u medicini

Smatramo da dosadašnja analiza znatno utiče i na samo poimanje različitih tipova svedočanstva u medicini. Kakve implikacije ontološki uzročni monizam ima za poimanje svedočanstva i interpretaciju evidencionog pluralizma u okviru NM i RVT? Pre svega, smatramo da nam ontološki uzročni monizam pruža veoma važan uvid da je razlika između svedočanstva o mehanizmima i svedočanstva o razlici samo *razlika u epistemološkom nivou na kom posmatramo jednu istu uzročno-posledičnu vezu*, a ne neka suštinska razlika na osnovu intrinzičnih svojstava. Ovo je jasnije nakon što smo se upustili u analizu svedočanstva o mehanizmima, odnosno nakon otvaranja crne kutije i pažljive analize šta se to nalazi unutar nje. Stvaranje razlike na nivou van crne kutije, to jest stvaranje razlike između X i Y, kao i relacije stvaranja razlika unutar crne kutije (na uzročnom putu od X do Y) svedoče o istoj uzročno-posledičnoj vezi. Kako Dragulinesku primećuje: „Interakcije unutar mehanizama, s jedne strane, i zavisnosti na nivou populacije, s druge strane, ne ukazuju na različite uzročne veze, već na različite epistemološke nivoe na kojima stvaranje razlike može biti shvaćeno." (Dragulinescu, 2016a, p. 34).

U svetlu ontološkog monizma Dragulinesku RVT interpretira na sledeći način: „[...] epistemički [,] stvaranje razlike i proizvođenje mehanizama treba da bude komplementirano stvaranjem razlika u populacionim studijama (baš kao što, da ovo kažemo obrnuto, stvaranje razlika u populacionim studijama treba da bude dopunjeno proizvođenjem i stvaranjem razlika mehanizama) [...]." (Dragulinescu, 2016a, pp. 46-47). I jedno i drugo upravo pomenuto odnosi se na

istu uzročno-posledičnu hipotezu, a ne na različite hipoteze o uzročnim vezama koje mogu, ali i ne moraju koincidirati (što bi tvrdili uzročni pluralisti).

Dakle, premda možemo imati evidencioni pluralizam u vidu svedočanstva o razlici i svedočanstva o mehanizmima, i premda se ova dva tipa svedočanstva razlikuju s obzirom na epistemološki predmet (u jednom slučaju to je stvaranje razlike, u drugom to je mehanizam u osnovi ove razlike) – njihov ontološki predmet je isti uzročno-posledični odnos, otuda oni idu u prilog iste uzročno-posledične hipoteze. Drugim rečima, oba tipa svedočanstva govore o istoj uzročno-posledičnoj vezi na dva različita epistemološka nivoa – na jednom nivou se posmatra (probabilistička) zavisnost između X i Y, na drugom se posmatraju mehanističke veze *u osnovi iste ove zavisnosti*. Rekli smo da pod pretpostavkom ontološkog uzročnog monizma isti podaci mogu igrati dvostruku evidencionu ulogu:

> A posledica ontičkog uzročnog monizma koji sam gore zagovarao je da, u oba slučaja, dobijamo svedočanstvo o mehanizmima iz svedočanstva o razlici, čak i ako mehanizmi nisu samo stvaranje razlika, naravno, i čak i ako se svedočanstvo o razlici dobija iz studija na nivou populacije. (Dragulinescu, 2016a, p. 47)

Ovaj potez, kao što smo u ovom poglavlju ranije videli, nije dozvoljen pod pretpostavkom uzročnog pluralizma – što se najbolje da videti kod Rajsa. No dopuštanje upravo ovog poteza ima značajne implikacije za samu koncepciju svedočanstva i njegovih tipova od kojih smo krenuli. Pre svega, dolazimo do identičnog zaključka do kog dolazi i Stefano Kanali (Stefano Canali) – italijanski filozof čije je područje istraživanja fokusirano na filozofiju medicine. Naime, određeni podaci ne odgovaraju specifičnom tipu svedočanstva na osnovu svojih intrinzičnih svojstava „koja su fiksirana i inherentno lokalna i stoje u reprezentativnom odnosu sa aspektima stvarnosti, nezavisno od konteksta u kom se podaci koriste“ (Canali, 2019, p. 9). Ono što određeni skup podataka određuje kao specifičan tip svedočanstva jeste *način na koji se ti podaci koriste* (Canali, 2019, p. 10)[157]. Upravo tako – podaci o korelacijama između X i Y koji jesu svedočanstvo o razlici mogu biti i svedočanstvo o mehanizmu kao crnoj kutiji (svedočanstvo o postojanju mehanizma u osnovi razlike). Jesu li to ili nisu zavisi od eliminisanja alternativnih neuzročnih objašnjenja korelacija – što smo epistemološki sigurniji da su slučajnost, činioci zabune ili pristrasnosti eliminisani to smo sigurniji da je svedočanstvo o razlici ujedno i svedočanstvo da u osnovi ove razlike postoji mehanizam (videti treće poglavlje). Takođe, sam mehanizam (unutrašnjost crne kutije) takođe može sadržati znanje o korelacijama i asocijacijama (između entiteta mehanizma, na primer), ali unutar crne kutije ovi podaci predstavljaju i svedočanstvo o konkretnom mehanizmu – mehanizmu u čijem su uzročnom lancu. Primetimo i sledeće – sama uzročno-posledična veza između X i Y može takođe biti sastavni deo svedočanstva o mehanizmu koji leži u osnovi šire uzročno-posledične veze. Imajući upravo navedeno u vidu, šta znači reći da je uzročni mehanizam neplauzibilan? Pre svega, to znači da opažene razlike između X i Y nisu dovoljno značajne kako bi mogle biti svedočanstvo da u njihovoj osnovi postoji mehanizam – opažene razlike između tretmana KAM i određenih ishoda neuporedive sa razlikama koje su opažene, recimo, u Zemelvajsovom slučaju. Dalje, to znači da nemamo uverljivo svedočanstvo o entitetima mehanizma, njihovim aktivnostima i organizaciji – uzmimo recimo mehanizam delovanja reikija (tradicionalne metode lečenja koja je legalizovana i odobrena podzakonskim aktom naše države) u

[157] Kanali zavisnost klasifikacije podataka kao svedočanstva od konteksta upotrebe ilustruje na slučaju istraživanja ekspozoma (videti: Canali, 2019).

razmatranje – reč je o *prenosu univerzalne životne energije*. Osnovni entitet mehanizma delovanja ovog tretmana je energija – reč je o energiji „koja ima svoj izvor u Univerzumu, sveprisutna je, podržava funkcionisanje Svemira, pa tako i sve oblike života na Zemlji, bez nje se ne odvija ni jedan fiziološki proces u živom organizmu" (Udruženje Reiki Srbije, n.d.). Nije najjasnije kakvo se svedočanstvo može ponuditi u prilog postojanja ovog entiteta – energija o kojoj je ovde reč ima ezoterijsku konotaciju, te nije merljiva i ne odnosi se na naučni pojam energije. „Reiki vrši uticaj na ljudski organizam neposredno kroz energetski kanal i biopolje, a takođe i kroz endokrini sistem. Kada je biopolje čoveka puno Životne energije, ono postaje dobro organizovano." (Udruženje Reiki Srbije, n.d.). Konkretna bolest objašnjava se kao posledica manjka životne energije samim tim i loše organizacije biopolja. Mehanizam samog delovanja tretmana (to jest mehanizam lečenja) ogleda se u uticaju na disfunkcionalno biopolje u kom se nalazi životna energija. Energetski kanali takođe imaju naučno upitan status, dok samo biopolje nije definitivno definisano – ono se neretko izjednačava sa elektromagnetnim (Barassi et al., 2022), no to nije nužno slučaj[158]. Ovaj mehanizam u jednoj tački obuhvata i delove jednog naučnog sistema – endokrinog. Pretpostavlja se da manipulacija životnom energijom u krajnjoj liniji utiče i na sistem žlezda koje sintetišu hormone (dakle, kao odgovor na pomenutu manipulaciju). Nastavak uzročnog lanca, to jest mehanizam od endokrinog sistema do ishoda je obično plauzibilan.

Imajući u vidu dosadašnju analizu možemo postaviti pitanje: kada je, u okviru NM, mehanizam zapravo neplauzibilan? Mehanizam je neplauzibilan i onda kada nemamo svedočanstvo o mehanizmu koje je zasnovano na asocijacijama, to jest nemamo znanje o asocijacijama među entitetima ili aktivnostima samog mehanizma. Znanje o asocijacijama među entitetima ili aktivnostima mehanizma takođe povećava verovatnoću da je razlika u čijoj je osnovi taj isti mehanizam zapravo uzročna – dakle, eliminiše alternativna neuzročna objašnjenja ove razlike. Pod pretpostavkom istinitosti hipoteze da je, recimo, asocijacija između X i Y nastala slučajno, mi ne očekujemo znanje o asocijacijama među aktivnostima mehanizma koji je u osnovi ove asocijacije. Uzmimo kao primer jednostavan mehanizam: radioterapija (uzrok) smanjuje strume što smanjuje opstrukciju disajnih puteva (posledica). Mehanizam je opisan na eksplanatorno visokom nivou. Zamislimo sada scenario u kom opažamo samo razliku između pretpostavljenog uzroka i posledice – radioterapije i smanjenja opstrukcije disajnih puteva. Pretpostavljeni uzrok je u visokoj korelaciji sa posledicom. No, ova korelacija ne mora biti ujedno i uzročnost – pretpostavimo da je reč o slučajnosti jednako kao što je u slučaju visoke korelacije između boje cipela hirurga i ishoda operacije. Pod pretpostavkom da je reč o slučajnosti mi ne očekujemo znanje o mehanizmu u osnovi ove korelacije – to što nema plauzibilnog mehanizma u osnovi korelacije između boje cipela hirurga i ishoda operacije ide u prilog hipotezi da je reč o slučajnosti, no, u slučaju radioterapije i smanjenja opstrukcije disajnih puteva imamo sledeće svedočanstvo o mehanizmu – svedočanstvo o visokoj korelaciji između radioterapije i smanjenja struma. Znamo da strume uzrokuju opstrukciju disajnih puteva, te je znanje o visokoj korelaciji između radioterapije i smanjenja struma zapravo svedočanstvo o mehanizmu koji je u osnovi razlike između radioterapije i smanjenja opstrukcije disajnih puteva.

[158] Za detaljan pregled evolucije pojma biopolja videti: Rubik et al., 2015.

8. NAUČNA MEDICINA I UZROČNI MONIZAM: POTENCIJALNI IZAZOVI ZA NAUČNU MEDICINU

8.1. Evidencioni pluralizam i uzročni monizam: kakav je odnos između medicine zasnovane na dokazima i naučne medicine?

U prethodna dva poglavlja nastojali smo pokazati da je evidencioni pluralizam kompatibilan kako sa konceptualnim tako i sa ontološkim uzročnim monizmom. Sve vreme polazimo od toga da je evidencioni pluralizam osnovna odlika NM, samim tim sledi da je u osnovi ove medicinske paradigme monistički pojmljena uzročnost. U drugom poglavlju smo, pravivši distinkciju između MZD i NM, istakli da je insistiranje na evidencionom pluralizmu (to jest na značaju kako svedočanstva o razlici tako i svedočanstva o mehanizmima) ono što dominantno razlikuje ove dve paradigme. Ipak, na ovom mestu moramo se konačno suočiti sa onima koji bi mogli tvrditi da naša distinkcija nije osnovana te da evidencioni pluralizam karakteriše i trenutno aktuelnu medicinsku paradigmu, to jest MZD. Osnovanost naše distinkcije mogao bi dovesti u pitanje i Vilijamson, čiju epistemičku teoriju uzročnosti u ovom poglavlju želimo dovesti u vezu sa NM, kao i Rusoova, koja zajedno sa Vilijamsonom postulira čuvenu RVT. Naime, u svojim ranijim radovima ovi filozofi, čini se, tvrde da RVT – koja podrazumeva evidencioni pluralizam – zapravo adekvatno opisuje MZD. Premda ima naznaka da su i Vilijamson i Rusoova u međuvremenu promenili mišljenje, preispitaćemo osnovanost njihovog prvobitnog stava. Ono što konačno želimo pokazati jeste da evidencioni pluralizam i koncepcija uzročnosti koju nudi Vilijamson zapravo odgovaraju metodologiji NM, te da je bajesijanska metodologija karakteristična za NM pogodan okvir za implementaciju evidencionog pluralizma.

8.1.1. U kojoj meri Ruso-Vilijamson teza adekvatno opisuje medicinu zasnovanu na dokazima?

U šestom poglavlju smo govorili o problemima koji prate uzročni pluralizam te istakli prednosti Vilijamsonove monističke koncepcije uzročnosti. Uzročni pluralista, smatra Vilijamson, ne može objasniti činjenicu da često postoji zahtev za svedočanstvom o mehanizmu onda kada imamo svedočanstvo o stvaranju razlike, i obrnuto:

> Kako se može objasniti činjenica da postoji odlično svedočanstvo o mehanizmu koji povezuje pušenje i rak dojke (uključujući prisustvo kancerogena za rak dojke u duvanskom dimu), ali ta uzročna tvrdnja do sada nije utvrđena jer je svedočanstvo o razlici dvosmisleno? [...] Različiti aspekti uzročnosti – mehanistički i [aspekt] stvaranja razlike – jasno su povezani, pošto uzročna tvrdnja zahteva oba kao svedočanstvo. (Williamson, 2006, pp. 73-74)

Između ostalog, Vilijamson nam na ovom mestu želi reći da uzročni pluralizam, to jest postojanje višestrukih pojmova uzročnosti u zavisnosti od tipa svedočanstva koji im odgovara, ne opisuje adekvatno trenutnu medicinsku paradigmu. On svoju monističku koncepciju, između ostalog, pravda upravo pozivanjem na to da ona adekvatno opisuje naučnu praksu. Na ovom mestu Vilijamson

zapravo ujedno želi reći i da RVT adekvatno opisuje kako aktuelnu medicinsku paradigmu tako i medicinu pre nje, te da svedočanstvo o mehanizmima i svedočanstvo o razlici imaju jednako važan evidencioni status prilikom utvrđivanja jedne iste uzročno-posledične veze kojoj odgovara samo jedno značenje. Samim tim, tvrdi Vilijamson, uzročnost u medicini biva koncipirana monistički, a ta monistička koncepcija obuhvata kako svedočanstvo o razlici tako i svedočanstvo o mehanizmima. Ipak, upitno je u kojoj meri RVT zaista pruža adekvatan opis aktuelne medicinske paradigme, pa i medicine pre nje.

Primeri iz istorije medicine za koje bi se moglo reći da očigledno idu u prilog opisne adekvatnosti RVT zaista jesu mnogobrojni. Ima primera kada svedočanstvo o mehanizmima odvraća od donošenja zaključaka o uzročnosti na osnovu posmatrane visoke korelacije – jedan od njih je serija studija izvedenih između 1974. i 1981. godine koje ukazuju na visoku korelaciju između alkoholizma i raka pluća (Freudenheim et al., 2005). Premda je moguće da postoji model mehanizma kojim bi se objasnila veza između alkoholizma i raka pluća, na osnovu trenutno dostupnog naučnog znanja postuliranje takvog mehanizma ne bi bilo u zadovoljavajućoj meri plauzibilno. Naravno, ima slučajeva kada se, iako je svedočanstvo o mehanizmima prilično poznato, ipak insistira i na svedočanstvu o razlici – slučaj otkrića uzroka antraksa, na primer. Godine 1850. Kazimir Deven (Casimir Davaine) i Pjer Rajer (Pierre Rayer) izolovali su iz krvi bolesnih ovaca bacil koji je danas poznat kao bacil antraksa (*bacillus antrachis*). Godine 1863. Deven demonstrira da bacil može biti prenesen sa jedne životinje na drugu i pretpostavlja da antraks izaziva mikroorganizam „bakteridium“ (danas „bacil antraksa“), no njegova hipoteza biva odbijena jer je bilo slučajeva bolesti gde nije bilo izolovanog bacila antraksa. Koh i Paster su, eksperimentalnim metodama, pokazali da se svedočanstvo koje nije išlo u prilog Devenovoj hipotezi zapravo odnosi na slučajeve bolesti koji nisu antraks. Godine 1881. oni su izveli RKS tako što su podelili pedeset ovaca u dve grupe: prva grupa dobija vakcinu protiv antraksa, druga ne. Svih pedeset ovaca zaraženo je antraksom nakon toga. Dvadeset četiri od dvadeset pet vakcinisanih ovaca ostalo je zdravo, dok je svih dvadeset pet nevakcinisanih uginulo (Clarke et al., 2013a). Procenu stepena u kojoj realna praksa MZD zaista podrazumeva evidencioni pluralizam otežava i činjenica da onda kada se u okviru ove paradigme svedočanstvo o mehanizmima uzima u obzir, to se često ne čini eksplicitno, niti postoje jasni kriterijumi za evaluaciju ovog tipa svedočanstva. Primera radi, Nacionalni institut za zdravlje i brigu o izvrsnosti (eng. *National Institute for Health and Care Excellence*), koji je izdao preporuku o lečenju hepatitisa C pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom, u skladu sa procedurom MZD citirao je samo podatke o asocijacijama u prilog ovoj preporuci, iako se ona, primećuje Vilijamson, može razumeti samo kada se imaju u vidu i svedočanstvo o razlici i svedočanstvo o mehanizmima (Williamson, 2020, p. 195).

I pored njenog *prima facie* velikog opisnog potencijala, vremenom se u filozofskoj literaturi otvorila polemika da li RVT zaista na adekvatan način opisuje medicinu ili, je ona ipak normativna ili, pak, ni jedno ni drugo nije slučaj. Pogledajmo šta sami utemeljivači ove teze o tome kažu. U radu Rusoove i Vilijamsona iz 2007. godine u kom je RVT prvi put predstavljena stiče se utisak (premda ne jednoznačno) da ona ima veliku opisnu adekvatnost s obzirom da biva potkrepljena brojnim primerima iz medicine (videti: Russo & Williamson, 2007, pp. 165-167). U njihovom radu iz 2011. nedvosmisleno se tvrdi da RVT pruža adekvatan opis medicine, a da se njena normativna dimenzija pravda upravo opisnom adekvatnošću, konkretnije uspehom o kom svedoči kombinovanje svedočanstava u medicini:

> Naš argument je bio da je u zdravstvenim naukama činjenica da se mehanističko svedočanstvo i svedočanstvo o razlici tretiraju na jednak način kada se uspostavljaju uzročne tvrdnje (ovo je deskriptivna tvrdnja i ona je podržana Zemelvajsovim slučajem[159] kao i mnogim drugim). [...] Rekavši to, takođe zastupamo snažnu normativnu tezu da, prilikom uspostavljanja uzročno-posledičnih tvrdnji, mehanističko svedočanstvo i svedočanstvo o razlici treba tretirati na jednak način. Ova jaka teza je podržana našom deskriptivnom tezom da se zdravstvene nauke pozivaju na jedan egalitarni pojam uzroka, zajedno sa zapažanjem da su uzročne tvrdnje zdravstvenih nauka izuzetno plodne, što je ubedljivo svedočanstvo da se zdravstveni naučnici bave stvarima na pravi način. (Russo & Williamson, 2011b, pp. 576-577)

Moramo primetiti da, iako i zastupnici NM i Rusoova i Vilijamson u suštini tvrde da su za uspostavljanje uzročnosti u medicini potrebna dva tipa svedočanstva (to jest insistiraju na evidencionom pluralizmu), razlozi za tu tvrdnju su, čini se, različiti. Kao što smo iz upravo navedenog citata videli, Rusoova i Vilijamson epistemologiju uzročnosti koja zahteva oba tipa svedočanstva prilikom utvrđivanja uzročnosti pravdaju *uspehom* medicine – savremena medicina kombinuje oba tipa svedočanstva, a njen *uspeh* prilikom donošenja zaključaka o uzročnosti (koji se da empirijski osvedočiti) pravda takvu epistemologiju (videti i: Wilde & Williamson, 2016, p. 34); no, zastupnici NM zahtev za ovom kombinacijom prvenstveno pravdaju *neuspehom* MZD (kao trenutno aktuelne medicinske paradigme) da eliminiše pseudonaučnost iz svojih okvira, te empirijskim svedočanstvom koje ukazuje na brojne opasnosti koje slede iz tog neuspeha (o čemu smo detaljno govorili u drugom poglavlju). Zahtev za evidencionim pluralizmom kod zastupnika NM (ali i mnogih drugih autora) sledi iz teze o pogrešivosti zaključivanja uzročno-posledičnih veza na osnovu jednog tipa svedočanstva; zahtev za evidencionim pluralizmom kod Rusoove i Vilijamsona sledi upravo iz uspeha zaključaka o uzročnosti onda kada oba tipa svedočanstva imaju ravnopravnu evidencionu moć. Iako i zastupnici NM i Rusoova i Vilijamson zauzimaju identičnu epistemološku poziciju, Rusoova i Vilijamson se usmeravaju samo na one slučajeve (koji u istoriji medicine svakako nisu malobrojni) koji idu u prilog tome da RVT adekvatno opisuje medicinu, izuzimajući ne samo čitavo područje KAM već i slabu eksplicitnu i formalizovanu evidencionu ulogu svedočanstva o mehanizmima u MZD. Treba primetiti i da većina primera koje Rusoova i Vilijamson navode (videti: Russo & Williamson, 2007, pp. 165-167) zapravo datira iz perioda pre zvaničnog zasnivanja MZD, kao i da se oni pretežno ne odnose na lekove i medicinska sredstva kao uzroke, već na etiologiju bolesti. Pored toga, treba primetiti da neki primeri (videti: Williamson, 2006, pp. 73-74) kojima Vilijamson nastoji ilustrovati to da RVT adekvatno opisuje medicinu referiraju na praksu Međunarodne agencije za istraživanje raka koja je, rekli smo, pre izuzetak nego pravilo prakse eksplicitnog vrednovanja svedočanstva o mehanizmima prilikom utvrđivanja uzročnosti.

Očekivano, vremenom opisna adekvatnost RVT višestruko biva dovedena u pitanje uz navođenje primera iz medicine koji bi trebalo da pokažu da u medicini znanje o uzročnosti biva formirano i *bez jednog od pomenuta dva tipa svedočanstva*. Validnost ovih primera, naravno, *uveliko zavisi od same koncepcije specifičnog tipa svedočanstva*, i nije iznenađujuće što među autorima postoji ogromna varijabilnost kada je reč o pitanju da li RVT na adekvatan način opisuje medicinu – ona je posledica upravo različitog poimanja svedočanstva o mehanizmima i svedočanstva o razlici, ali, smatramo, i pretpostavljene ontologije uzročnosti. Počelo se postavljati pitanje definisanja

[159] Odbijanje da se Zemelvajsova hipoteza o uzroku smrtnosti porodilja prihvati samo na osnovu svedočanstva o razlici Rusoova i Vilijamson vide kao paradigmatičnu potvrdu da se u medicini insistira i na svedočanstvu o mehanizmima.

svedočanstva – na primer da li svedočanstvo o mehanizmima treba da bude samo svedočanstvo da mehanizam postoji i da je njegovo postojanje plauzibilno ili je, pak, potrebno svedočanstvo o detaljima mehanizma, te o tome da je mehanizam nesumnjivo potvrđen. Tako Donald Gilis (*Donald Gillies*) svoje specifične verzije RVT – slabiju i jaču – formuliše na osnovu razlike između plauzibilnih i potvrđenih mehanizama: „Plauzibilan mehanizam je onaj koji je potvrđen našim opštim pozadinskim znanjem, ali ne nužno posebnim istraživanjima i eksperimentima dizajniranim da ga testiraju." (Gillies, 2011, p. 115). Potvrđen mehanizam je onaj koji je potvrđen i opštim pozadinskim znanjem i posebnim istraživanjima i eksperimentima dizajniranim da ga testiraju. Jača verzija RVT zahteva potvrđene mehanizme, slabija plauzibilne. Pogledajmo detaljnije šta to znači: znanje o bolesti srca u 1976. nije išlo u prilog nijednom plauzibilnom mehanizmu koji bi doveo u vezu pušenje i bolest srca. Danas nam je takav mehanizam poznat i on je visoko plauzibilan. Sa pušenjem je slična situacija: veoma pojednostavljeno, pušenje izaziva oksidativni stres, što povećava adheziju leukocita na endotel arterije, što rezultira stvaranjem aterosklerotskih plakova (naslaga). Ovaj mehanizam je plauzibilan, i u dobroj meri potvrđen. Sa druge strane, kao što je pomenuto, do današnjeg dana nemamo plauzibilni mehanizam (samim tim ni potvrđen) koji bi pružio svedočanstvo da alkoholizam izaziva rak pluća. Mogu se pružiti brojni primeri da jača verzija RVT ne opisuje adekvatno MZD – u mnogo slučajeva imamo tvrdnje o uzročno-posledičnim vezama iako precizan i detaljno poznat mehanizam nije poznat. Nije toliko redak slučaj da je za isti tretman predloženo više plauzibilnih mehanizama od kojih ni jedan nije potpuno potvrđen. Dobar primer je lek koji je gotovo svako u životu koristio – paracetamol: „Iako je u kliničkoj upotrebi više od jednog veka, precizan mehanizam delovanja ovog poznatog leka ostaje misterija." (Ayoub, 2021, p. 351). Ipak, svesni kompleksnosti istraživanja preciznih mehanizama u nauci, ni naučnici ni filozofi ne insistiraju na apsolutno potvrđenim mehanizmima koji su poznati do detalja, premda njihovo poznavanje svakako donosi brojne prednosti. Iako u prethodnim radovima nedovoljno eksplicitni, u radu koji Rusoova i Vilijamson objavljuju 2012. godine može biti osvedočeno da oni zastupaju verziju RVT koju Gilis određuje kao slabiju; naime, oni ističu: „[...] potrebno nam je svedočanstvo da postoji plauzibilan mehanizam, ali ne moramo nužno da znamo mehanizam do detalja." (Russo & Williamson, 2012, p. 250). Na ovom mestu RVT se savršeno poklapa sa metodološkim zahtevom NM koji se odnosi na plauzibilnost (o kom smo iscrpno govorili u drugom poglavlju). Ipak, primetimo da je upitno da li slabija verzija RVT opisuje praksu MZD kada je reč o donošenju odluka o efikasnosti i preporuci medicinskih tretmana. Zastupnici NM tvrdili bi da je odgovor na ovo pitanje u nekim slučajevima evidentno odričan. O tome, na primer, svedoči činjenica da brojne bolnice, uključujući i one najprestižnije, praktikuju tretmane sa neplauzibilnim mehanizmima u osnovi (na primer u vidu reiki programa) i uporno ulažu u dalja istraživanja sponzorisanjem RKS kako bi visoko neplauzibilni tretmani bili testirani (Gorski & Novella, 2014a, p. 473). Dok neki od zastupnika MZD ističu da „trud usmeren na otkrivanje mehanizama može da se pokaže kao gubljenje vremena i novca" (Broadbent, 2011, p. 60), podaci svedoče da je tokom jedne decenije Nacionalni centar za komplementarnu i alternativnu medicinu (eng. *National Center for Complementary and Alternative Medicine*) uložio 1,288 milijardi dolara u istraživanja tretmana KAM, uprkos tome što ova istraživanja nisu rezultirala nikakvim pouzdanim svedočanstvom koje bi išlo u prilog pomenutim tretmanima (Power & Hopayian, 2011, p. 156). Teza zastupnika NM da ignorisanje biološke plauzibilnosti (samim tim i svedočanstva o mehanizmima) nije strano u medicini nalazi svoje potkrepljenje i pre zvaničnog utemeljenja MZD. Naime, Daglas Vid (Douglas L. Weed) i Stiven Hursting (Stephen D. Hursting) hronološkim pregledom literature koja se odnosi na vezu pušenja i raka grlića materice između 1977. i 1996. godine, kao i na vezu

vazektomije i raka prostate, primećuju visoku selektivnost različitih autora s obzirom na plauzibilnost, nenavođenje kriterijuma za donošenje uzročnih tvrdnji, te da je plauzibilnost u nekim slučajevima potpuno ignorisana, iako su donošeni zaključci o uzročnosti na osnovu kojih su donošene preporuke za javno zdravlje (videti: Weed & Hursting, 1998, pp. 417-419). Mnogobrojne primere koji svedoče o zanemarivanju plauzibilnosti mehanizama u medicini naveli smo u drugom poglavlju. Shodno tome, ni pomenuta slabija verzija RVT *ne pruža potpuno adekvatan opis*, kako MZD, tako i medicine pre zvaničnog osnivanja MZD. Konačno, sam naslov rada „Svedočanstvo koje medicina zasnovana na dokazima zanemaruje" (eng. *The evidence that evidence-based medicine omits*) (Clarke et al., 2013b) među čijim koautorima su upravo Vilijamson i Rusoova u izvesnom smislu dovodi u pitanje stav da RVT adekvatno opisuje MZD. Na ovom mestu autori ukazuju na *neopravdano slabu evidencionu moć svedočanstva o mehanizmima u okviru MZD*, kao i njegovu ulogu prilikom ekstrapolacije koja u okviru iste paradigme nije u dovoljnoj meri formalno prepoznata. Imajući u vidu sve do sada navedeno, možemo zaključiti da evidenciona uloga svedočanstva o mehanizmima u okviru MZD nije toliko značajna i prepoznata koliko RVT ističe.

Ipak, mi smo u prethodnom poglavlju istakli da pod pretpostavkom ontološkog uzročnog monizma isti set podataka može igrati dvostruku evidencionu ulogu. Rusoova i Vilijamson ističu „[...] potrebno nam je svedočanstvo da postoji plauzibilan mehanizam, ali ne moramo nužno da znamo mehanizam do detalja.", (Russo & Williamson, 2012, p. 250), te bi nam neko mogao prigovoriti da u MZD podaci dobijeni komparativnim kliničkim studijama koji su svakako svedočanstvo o razlici ujedno predstavljaju i svedočanstvo o postojanju plauzibilnog mehanizma u osnovi ove razlike (doduše mehanizma kao crne kutije – bez znanja o detaljima), te da RVT ipak adekvatno opisuje MZD, to jest da ova paradigma podrazumeva evidencioni pluralizam. Ono što smo već elaborirali jeste da je *evidenciona uloga* svedočanstva unutar crne kutije (onog svedočanstva koje nam govori o entitetima mehanizma, njihovoj aktivnosti i organizaciji) u okviru MZD evidentno slaba (videti drugo poglavlje). Ipak, kada govorimo o svedočanstvu o mehanizmu, da li nužno referiramo na unutrašnjost crne kutije ili i na ono svedočanstvo koje nam samo pouzdano govori da crna kutija postoji? Ako se u eksperimentalnim uslovima od 10.000 ispitanika lečenih tretmanom X izleči 9.000, dok se u kontrolnoj od istog broja ispitanika izleči njih 1.000, pritom ne znamo zaista ništa o unutrašnjosti crne kutije – o entitetima, delovima i aktivnostima mehanizma kojim uzrok utiče na posledicu – da li je ovo svedočanstvo o razlici ujedno i pouzdano svedočanstvo da mehanizam postoji, to jest da je crna kutija, iako „neotvorena", prisutna? Pre nego što se upustimo u pružanje odgovora na pomenuto pitanje, moramo videti kako su sami mehanizmi definisani u okviru RVT, te kako je definisano samo svedočanstvo o mehanizmima.

Kako su shvaćeni mehanizmi u okviru RVT? U okviru RVT, postojanje korelacije odnosi se na *postojanje probabilističke zavisnosti* između pretpostavljenog uzroka i posledice, dok mehanizam može podrazumevati mehanizam kompleksnih sistema, mehanistički proces ili kombinaciju i jednog i drugog (Williamson, 2019, pp. 34-37). U jednoj od ranijih formulacija RVT ističe se da se pod zavisnostima podrazumeva probabilistička zavisnost između pretpostavljenog uzroka i posledice, dok se, u vezi sa mehanističkim svedočanstvom, ističe:

> Šta tačno čini takve mehanizme neće nas zanimati ovde – neki smatraju da su mehanizmi procesi koji prenose očuvane fizičke veličine; drugi tvrde da su mehanizmi sastavljeni od lanaca probabilističkih ili protivčinjeničkih zavisnosti, treći da su sastavljeni od lanaca teorijskih objašnjenja. (Russo & Williamson, 2007, p. 162)

Vilijamson i Rusoova zaključuju: „[...] u zdravstvenim naukama sada je uobičajeno da je i mehanističko i probabilističko svedočanstvo potrebno da bi se podržale uzročne tvrdnje." (Russo & Williamson, 2007, p. 161). Primetimo da se, pored probabilističkog, i mehanističko svedočanstvo potencijalno odnosi na „lance probabilističke zavisnosti" što bi moglo značiti da su nam za uzročno-posledične tvrdnje potrebne probabilističke zavisnosti X i Y na dva nivoa – na populacionom nivou kada samo posmatramo zavisnost između uzroka X i posledice Y kao pojedinačnih događaja i mikrostrukturnom nivou kada posmatramo i zavisnosti koje postoje takoreći „na uzročnom putu" od X do Y – to jest zavisnosti koje konstituišu unutrašnjost crne kutije, drugim rečima mehanizam koji je u osnovi zavisnosti između X i Y. Ovakva interpretacija svedočanstva o mehanizmima delom odgovara načinu na koji Dragulinesku, Fiorentino i Daman, kao što smo u prethodnom poglavlju videli, određuju mehanizme – mehanizmi takođe sadrže relacije stvaranja razlike. Sada, kada imamo ideju kako su shvaćeni mehanizmi u okviru RVT, preispitaćemo kakav je odnos MZD i NM prema samom svedočanstvu o mehanizmima (samim tim i prema evidencionom pluralizmu).

8.1.2. Zašto evidencioni pluralizam i uzročni monizam ne opisuju adekvatno medicinu zasnovanu na dokazima?

Rekli smo da tek pod pretpostavkom ontološkog monizma možemo na osnovu svedočanstva o razlici između X i Y zaključivati da mehanizam u osnovi ove razlike postoji. Ali šta to zapravo znači? To u najširem smislu znači da *ukoliko je razlika između X i Y uzročna (!), onda u njenoj osnovi postoji i uzročni mehanizam*. Shodno tome, što je veća verovatnoća da razlika između X i Y bude objašnjena kao uzročna, to je veća verovatnoća da ta ista razlika svedoči da u njenoj osnovi postoji mehanizam. Ne može *svaka* razlika biti ujedno i svedočanstvo o tome da u njenoj osnovi postoji mehanizam – ukoliko je visoka korelacija između boje hirurgovih cipela i mortaliteta verovatnije objašnjiva slučajnošću nego uzročnošću, onda u osnovi ove korelacije ne očekujemo uzročni mehanizam. Svedočanstvo o razlici između X i Y jeste svedočanstvo o postojanju mehanizma u osnovi ove razlike, ali *samo u onoj meri u kojoj ova razlika ne može biti objašnjena na alternativne, neuzročne načine*. No mera u kojoj ova razlika ne može biti objašnjena na alternativne neuzročne načine uslovljena je dvema stvarima:

1. mera u kojoj opažena razlika (korelacija ili asocijacija) ne može biti objašnjena na alternativne neuzročne načine uslovljena je *samom jačinom te razlike*;
2. mera u kojoj opažena razlika (korelacija ili asocijacija) ne može biti objašnjena na alternativne neuzročne načine uslovljena je znanjem o detaljima mehanizma koji je u osnovi ove razlike (to jest znanjem o unutrašnjosti crne kutije).

Važno je naglasiti da upravo pomenute stvari koje određuju meru u kojoj opažena razlika može biti objašnjena na alternativne neuzročne načine ne mogu biti posmatrane nezavisno jedna od druge; drugim rečima, one su međusobno zavisne i uslovljene. Konkretnije rečeno: *mera u kojoj opažena razlika može biti objašnjena na alternativne neuzročne načine uslovljena je odnosom jačine razlike i znanja o detaljima mehanizma u osnovi ove razlike*. Pogledajmo šta to zapravo znači. Na jednom mestu Dragulinesku piše da „svedočanstvo o razlici, zajedno sa nekim minimalnim uvidom da su mikrostrukturni entiteti u pitanju zaista tamo, može utvrditi postojanje mehanizma" (Dragulinescu, 2016a, pp. 48-49). Kao ilustrativni primer on navodi duboku stimulaciju mozga za čiji mehanizam

delovanja postoji minimalno svedočanstvo o mehanizmu. Ipak, zašto je u realnoj naučnoj praksi često potreban ovaj „minimalni uvid" u unutrašnjost crne kutije, kako tvrdi Dragulinesku? Setimo se da zastupnici NM upravo insistiraju na tome da unutrašnjost crne kutije treba biti bar plauzibilna, to jest ne biti u suprotnosti sa osnovnim naučnim zakonima. Zbog čega je ovo znanje o unutrašnjosti crne kutije toliko evidenciono važno? Znanje o unutrašnjosti crne kutije – znanje o entitetima mehanizma, njihovoj organizaciji i aktivnostima – je *znanje koje eliminiše alternativna neuzročna objašnjenja opažene razlike*. Drugim rečima, teško da možemo na osnovu opažene razlike biti sigurni da crna kutija postoji a da pritom ne znamo bar nešto o tome šta se nalazi unutar nje, a još teže u slučaju kada znamo da je unutrašnjost crne kutije neplauzibilna. Upravo to svedočanstvo o detaljima mehanizma – mehanizma na mikrostrukturnom nivou, rečeno terminima Dragulineskua – jeste svedočanstvo koje je inkompatibilno sa istinitošću alternativnih, neuzročnih objašnjenja razlike opažene na višem nivou (Dragulinesku bi rekao: na populacionom nivou). Ukoliko je korelacija između upotrebe antibiotika i nestanka simptoma bakterijske infekcije slučajna, onda ne očekujemo da u osnovi ove korelacije, na nivou unutrašnjosti crne kutije, imamo detaljno svedočanstvo o mehanizmu posredstvom kog antibiotik otklanja simptome bakterijske infekcije. Ukoliko, pak, imamo takvo svedočanstvo, onda je malo verovatno da je opažena korelacija slučajna, to jest neuzročna.

Rekli smo da je mera u kojoj opažena razlika može biti interpretirana na alternativne neuzročne načine uslovljena i samom jačinom te opažene razlike, te odnosom jačine te razlike sa znanjem o unutrašnjosti crne kutije. To konkretno znači da u slučajevima kada je unutrašnjost crne kutije izuzetno neplauzibilna (na primer: odsutni molekul proizvodi efekat, posledica prethodi uzroku, i slično), kako bi bile interpretirane kao uzročne, korelacije ili asocijacije moraju *u značajno većoj meri biti dramatične* nego u slučaju kada o unutrašnjosti crne kutije imamo pouzdano znanje o bar par entiteta (ili aktivnosti ili organizaciji), te je mehanizam plauzibilan. Upravo zbog toga, rekli bi zastupnici NM, nije naučno, metodološki i epistemološki racionalno zahtevati isti stepen svedočanstva o razlici onda kada se ispituje efikasnost novog antibiotika iz iste grupe lekova u kojoj već postoje izuzetno efikasni antibiotici i čiji je mehanizam delovanja izuzetno plauzibilan i onda kada se ispituje efikasnost lečenja bioenergijom, na primer. Sam Vilijamson, utemeljivač RVT, eksplicitno navodi da kliničke studije u određenim slučajevima jesu izvor svedočanstva o mehanizmima (Williamson, 2019, p. 12). To su upravo oni slučajevi kada *postoji dovoljno nezavisnih kliničkih studija koje su visokog kvaliteta, rezultiraju stabilnim, ponovljivim podacima u vidu izrazito visokih korelacija čija su neuzročna objašnjenja eliminisana i nema svedočanstva koje ukazuje da mehanizam u osnovi korelacije ne postoji* (Williamson, 2019, p. 12). Ne možemo negirati da u retkim slučajevima (poput slučaja doktora Zemelvajsa) podaci o izrazito visokim korelacijama mogu biti dobijeni i u odsustvu znanja o detaljima mehanizma. Ipak, kako bi takvi podaci o korelaciji mogli ujedno osvedočiti da u osnovi te korelacije postoji mehanizam, oni moraju biti izuzetno dramatični, stabilni i ponovljivi. To svakako nije slučaj sa tretmanima KAM, rekli bi zastupnici NM. Čini se da podaci o razlici koji bi trebalo da osvedoče efikasnost tretmana KAM jednostavno nisu takvi da bi mogli osvedočiti da u osnovi upravo te razlike postoji mehanizam – studije u ovoj oblasti neretko rezultiraju dvosmislenim rezultatima koji nisu stabilni i ponovljivi, a same korelacije često nisu izrazito visoke. Povrh svega toga, istakli bi zastupnici NM, imamo snažno svedočanstvo da je unutrašnjost crne kutije u ovim slučajevima neplauzibilna, da se kosi sa osnovim naučnim zakonima, to jest da mehanizam u osnovi ovih korelacija ne postoji. Svedočanstvo o unutrašnjosti crne kutije – to jest svedočanstvo o detaljima, aktivnostima i organizaciji mehanizma koje je epistemološki pogodno kako bi evidenciono potkrepilo

hipotezu da je razlika uzročna, te eliminisalo neuzročna objašnjenja razlike, u ovim slučajevima je izrazito neplauzibilno; sa druge strane, sama jačina opažene razlike često nije izuzetno dramatična. Drugim rečima, opažene korelacije koje bi trebalo da idu u prilog efikasnosti tretmana KAM je racionalnije objasniti alternativnim objašnjenjima (pristrasnošću, činiocima zabune, slučajnošću), nego uzročnim objašnjenjem koje bi ujedno impliciralo i postojanje uzročnog mehanizma kojim ovi tretmani deluju. Dakle, u ovakvim slučajevima koje metodologija MZD dopušta, svedočanstvo o razlici ne može igrati dvostruku evidencionu ulogu te RVT koja podrazumeva evidencioni pluralizam svakako ne opisuje potpuno adekvatno MZD. Ovo naravno ne znači da samo u slučaju KAM svedočanstvo o razlici nije takvo da ujedno može osvedočiti da u osnovi te razlike postoji mehanizam – na primer, obrazloženje kojim je opravdana preporuka pegiliranog interferona alfa i ribavirina za lečenje hroničnog hepatitisa C može se razumeti samo kada se imaju i podaci o asocijacijama i podaci koji ukazuju na detalje mehanizma koji leži u osnovi tih asocijacija, premda su, kao što smo pomenuli, u skladu sa retorikom MZD u konkretnom slučaju istaknuti samo podaci o asocijacijama (Williamson, 2020, p. 195). U upravo navedenom slučaju postoji svedočanstvo o plauzibilnom mehanizmu, no svakako ostaje mogućnost da u mnogim slučajevima koji se ne odnose na oblast KAM podaci o opaženim korelacijama i asocijacijama nisu takvi da mogu ujedno biti i svedočanstvo o mehanizmu. U svim tim slučajevima evidencioni pluralizam takođe ne bi bio adekvatan opis MZD, a koliko takvih slučajeva ima moglo bi se saznati samo primenom metodologije koja podrazumeva eksplicitno i standardizovano odmeravanje jačine korelacija i asocijacija sa znanjem o detaljima potencijalnog mehanizma koji bi mogao biti u osnovi tih korelacija i asocijacija.

Rekli smo, dakle, da je stepen u kom svedočanstvo o razlici može ujedno biti i svedočanstvo o postojanju mehanizma u osnovi te razlike uslovljen kako jačinom razlike tako i znanjem o detaljima samog mehanizma, to jest njihovim međusobnim odnosom. Što je mehanizam manje plauzibilan ili poznat, to su nam potrebne dramatičnije opažene razlike kako bi mogle osvedočiti da je mehanizam prisutan. Ali, razmotrimo sada šta nam dobra naučna praksa i plodonosna metodologija kliničkih studija govori o pomenutom odnosu jačine opaženih razlika i znanja o detaljima mehanizma. Da li izuzetno visoke, stabilne i ponovljive korelacije koje bi mogle osvedočiti da mehanizam kao crna kutija postoji možemo dobiti u realnim kliničkim studijama u kojim *prilikom dizajna* (dakle, ne evidenciono prilikom testiranja same hipoteze) nisu korišćeni nikakvi podaci o unutrašnjosti crne kutije, to jest detaljima mehanizma? Realna naučna praksa svedoči da kliničke studije rezultiraju *stabilnim, ponovljivim podacima u vidu visokih korelacija (veličine efekta)* pretežno u slučajevima kada je znanje o detaljima mehanizma uključeno u sam dizajn studije (prilikom određivanja kriterijuma podobnosti, ciljne grupe, doze, činilaca zabune (pritom medijatori mehanizma nisu uzeti kao činioci zabune) i tako dalje). Poznavanje mehanizma omogućava bolji dizajn studije u smislu omogućavanja sve većeg približavanja idealu da su studijske grupe ujednačene s obzirom na sve mehanizme osim mehanizma kojim pretpostavljeni uzrok X stvara razliku u Y. Čini se da je nezgoda zastupnika KAM što slabe, potencijalno veštačke i često neponovljive korelacije uzimaju kao svedočanstvo za postojanje neplauzibilnog mehanizma, te im, ironično, upravo takav mehanizam ne omogućava dizajn studija u kojima bi se razlika koju on treba da među grupama napravi pokazala u punom sjaju – razlika u vidu visokih i ponovljivih korelacija. U kliničkim studijama neplauzibilni mehanizmi pružaju prividno uzročne korelacije, a dokazivati postojanje takvih mehanizama veštačkim ili slučajnim korelacijama ne vodi progresu. Mehanizam mora biti podržan opservacijama koje očekujemo pod pretpostavkom njegovog postojanja. No, upravo znanje o unutrašnjosti crne kutije

nam govori gde i pod kojim uslovima očekivati opservacije – gde će se uzročnost nedvosmisleno otkriti. U slučaju KAM znanje o unutrašnjosti crne kutije je takvo da ne može pružiti znanje o tome gde i pod kojim uslovima očekivati opservacije u vidu izuzetno visokih i ponovljivih korelacija, stoga, očekivano, takve opservacije često izostaju. U kliničkim studijama uzročnost se najbolje otkriva tamo gde je jedino mehanizam kojim uzrok rezultira posledicom ono što razlikuje studijske grupe, a onda kada je taj mehanizam naučno posmatrano isti kao placebo – među grupama opaženu razliku stvara samo slučajnost. Pripisati opaženu razliku među grupama neplauzibilnom mehanizmu onda kada ta razlika ima bolja naučna objašnjenja predstavlja nedopustivo ogrešenje o naučni metod, epistemološka načela i, u krajnjoj liniji, zdrav razum.

Ukoliko u osnovi svake *uzročne razlike* postoji ujedno i *uzročni mehanizam* (što ontološki uzročni monizam koji zastupamo podrazumeva), onda je znanje o mehanizmu u osnovi opažene razlike obrazac u podacima koji očekujemo pod pretpostavkom istinitosti hipoteze da je razlika uzročna, te to isto znanje eliminiše neuzročna objašnjenja opažene razlike. Sa druge strane je opažena razlika takođe obrazac u podacima pod pretpostavkom istinitosti hipoteze da uzročni mehanizam postoji, te je svedočanstvo o razlici dobijeno komparativnim kliničkim studijama ujedno i svedočanstvo koje je podrška hipotezi da uzročni mehanizam postoji. Hipoteza o tome da je razlika uzročna i hipoteza da u osnovi ove razlike postoji uzročni mehanizam predstavljaju zapravo *jednu istu uzročnu hipotezu*. Sa druge strane, pod pretpostavkom ontološkog pluralizma, ukoliko je reč o dve različite uzročne hipoteze i ukoliko postoje najmanje dve različite vrste uzročnosti, onda je moguće da imamo *uzročnu razliku* premda između istih uzročnih relata nema *uzročnog mehanizma*. Da li RVT podrazumeva ontološki monizam? Na jednom mestu Rusoova i Vilijamson ističu važnu stvar: „[...] svedočanstvo stvaranja razlike je ono što je proizvedeno RKS, a takvo svedočanstvo stvaranja razlike je samo *indirektno* [kurziv je dodat] svedočanstvo da postoji mehanizam u osnovi koji objašnjava ovo stvaranje razlike." (Russo & Williamson, 2011b, p. 575). Ako mehanizam uzročne veze posmatramo kao crnu kutiju, Ruso i Vilijamson nam govore da svedočanstvo stvaranja razlike jeste indirektno svedočanstvo o mehanizmu – svedočanstvo da crna kutija postoji. To dalje znači da u nekim slučajevima isti podaci mogu igrati dvostruku evidencionu ulogu – kako ulogu svedočanstva o razlici tako i ulogu svedočanstva o mehanizmima. Na jednom mestu Vilijamson i Rusoova eksplicitno iznose tvrdnju koja nesumnjivo svedoči da je dozvoljeno da isti podaci mogu imati dvostruku evidencionu ulogu: „[...] mnogi tvrde da je jedan eksperiment dovoljan da se utvrdi uzročna tvrdnja. Ako jeste, to je moguće zato što eksperiment istovremeno utvrđuje [i] mehanizam i zavisnost [...]." (Russo & Williamson, 2007, p. 169). Iako se ne slažemo da je *jedan* eksperiment pod bilo kakvim uslovima dovoljan za utvrđivanje uzročnosti, navedena tvrdnja Rusoove i Vilijamsona naizgled nam otkriva da za utvrđivanje uzročnosti *u nekim slučajevima* znanje o unutrašnjosti crne kutije, to jest znanje o detaljima mehanizma, zapravo nije ni potrebno. To, naravno, ne znači da svedočanstvo o mehanizmu nije potrebno, već da su podaci o razlici dobijeni eksperimentom takvi da mogu utvrditi postojanje uzročnog mehanizma u osnovi ove razlike. To da podaci o izuzetno visokim korelacijama (na populacionom nivou) ujedno mogu biti i svedočanstvo o mehanizmima u osnovi ovih korelacija (to jest o postojanju mikrostrukturnog nivoa) jeste činjenica koja sledi iz ontološkog monizma. Ali *kada i pod kojim uslovima*? Upravo navedeno pitanje je ujedno i pitanje granice u kojoj podaci o razlici mogu samostalno imati dvostruku evidencionu ulogu. Ukoliko podaci o razlici između X i Y mogu igrati ulogu i svedočanstva o razlici i svedočanstva o mehanizmima, u kojim to slučajevima oni mogu potvrditi da mehanizam u osnovi razlike između X i Y postoji? Kako

ćemo razlikovati slučajeve poput Zemelvajsovog od slučajeva kada razlika nije dovoljna da osvedoči postojanje mehanizma u njenoj osnovi (poput kliničkih studija tretmana KAM, rekli bi zastupnici NM)? Upravo zastupnici NM nude odgovor na ovo pitanje, on se ogleda u specifičnoj metodologiji i mi smo ga već više puta elaborirali – reč je o Bajesovom statističkom pristupu. Ovo metodološko oružje pomaže da na formalan način bude određeno kolika razlika uočena u kliničkim studijama jeste dovoljna da potvrdi postojanje mehanizma – *onda kada je svedočanstvo o mehanizmu na nivou unutar crne kutije neplauzibilno a razlika uočena u kliničkim studijama nije previše dramatična, podaci o razlici nisu ujedno i garancija da postoji mehanizam koji je u osnovi te razlike*. Hipoteze o uzročnosti koje imaju malu prethodnu verovatnoću zahtevaju značajne i uverljive nove podatke kako bi bile potvrđene, i obrnuto. Bajesov statistički pristup, tako, predstavlja standardizovan način da ispunimo ono što RVT zahteva – njim se takoreći svedočanstvo o (ne)plauzibilnosti unutrašnjosti crne kutije odmerava sa svedočanstvu o razlici koje treba da potvrdi da crna kutija postoji. Što je unutrašnjost crne kutije (mehanizam) manje plauzibilna, to je potrebno kvalitetnije i dramatičnije svedočanstvo o razlici kako bismo se uverili da je crna kutija zaista prisutna, to jest da je ona u osnovi ove razlike, a ne da ta ista razlika bude objašnjena na alternativan, neuzročan način.

Pomenuto pitanje se, dakle, odnosi na razgraničenje između onih podataka o razlici koji su toliko drastični da ujedno mogu osvedočiti da mehanizam u osnovi razlike postoji (samim tim i samostalno utvrditi uzročnost igrajući dvostruku evidencionu ulogu) i onih podataka o razlici koji iziskuju dopunu svedočanstvom o unutrašnjosti crne kutije kako bi razlika mogla biti interpretirana kao uzročna, a ne objašnjena alternativnim neuzročnim objašnjenjima. Smatramo da se upravo u odnosu prema ovom pitanju (u svim njegovim varijacijama koje smo naveli) MZD i NM značajno razilaze, samim tim da je ono i ključ za osnovanost povlačenja distinkcije između MZD i NM. Drugim rečima, smatramo da odgovor na ovo pitanje otkriva zbog čega tvrdimo da NM insistira na evidencionom pluralizmu dok u MZD to nije slučaj. Da li opažene korelacije između konzumacije homeopatskog rastvora i otklanjanja specifičnog simptoma mogu ujedno biti i svedočanstvo da u osnovi ovih korelacija postoji mehanizam? Ne, zato što odnos znanja o samim detaljima tog mehanizma i jačine korelacije nije takav da opažena korelacija nesumnjivo osvedočava postojanje mehanizma. U konkretnom slučaju znanje o detaljima mehanizma ne eliminiše alternativna neuzročna objašnjenja opaženih korelacija, naprotiv, čini ih verovatnijim. Kada se znanje o detaljima mehanizma kosi sa fundamentalnim naučnim zakonima, kao u konkretnom slučaju, onda su opažene korelacije između X i Y vrlo verovatno objašnjive na alternativne, neuzročne načine, a u osnovi takvih – neuzročnih – korelacija nema mehanizma između X i Y. Upravo metodologija NM podrazumeva standardizovano odmeravanje svedočanstva o detaljima mehanizma i jačine opaženih razlika u kliničkim studijama. Nizak nivo znanja o detaljima mehanizma zahteva visok stepen opaženih razlika u kliničkim studijama, upravo zato da bi te razlike mogle dokazati da mehanizam u njihovoj osnovi postoji (to jest da bi preuzele dvostruku evidencionu ulogu). Metodologija MZD, pak, ne podrazumeva odmeravanje znanja o unutrašnjosti crne kutije sa podacima dobijenim kliničkim studijama (to jest podacima o razlici). Samim tim, metodologija MZD dopušta da se jedino na osnovu svedočanstva o razlici utvrdi uzročnost, čak i onda kada korelacije i asocijacije nemaju dovoljno visok stepen kako bi ujedno osvedočile i postojanje mehanizma. Stoga evidencioni pluralizam, pa i Vilijamsonova monistička koncepcija uzročnosti koja ga podrazumeva, daleko više odgovara NM nego MZD. U onim slučajevima kada je ignorisana plauzibilnost, te bivaju proglašeni efikasnim čak i oni tretmani čiji se mehanizam delovanja kosi sa osnovnim naučnim zakonima, u okviru MZD

uzročnost se ne može drugačije koncipirati osim kao stvaranje razlike. Mehanizam u ovim slučajevima izostaje, te je upitno u kojoj su meri ovi slučajevi uzročnosti i ontološki istovetni sa onim slučajevima kada je mehanizam poznat, a u MZD evidentno postoji ogroman broj i takvih slučajeva (posebno ako usmerimo pažnju na praksu Međunarodne agencije za istraživanje raka). Drugim rečima, metodološki okvir MZD dopušta da uzročnost katkad bude takva da u njenoj osnovi, imajući u vidu celokupno naučno znanje, nema mehanizma. Samim tim, način na koji MZD određuje uzročnost više odgovara uzročnom pluralizmu – uzročnost je katkad takva da je karakteriše samo stvaranje razlike, dok je u drugim slučajevima karakteriše stvaranje razlike u čijoj osnovi postoji uzročni mehanizam.

8.1.3. Naučna medicina i uzročni monizam: šta je zajedničko bajesijanizmu i epistemičkoj teoriji uzročnosti?

Rezimirajmo ono što smo do sada rekli u ovom poglavlju. K*ako bi opaženi podaci o razlici između X i Y mogli da ujedno budu i svedočanstvo da uzročni mehanizam u osnovi razlike postoji, sama ova razlika mora biti uzročna. No, kako bismo znali jeste li opažena razlika uzročna, moramo eliminisati njena alternativna neuzročna objašnjenja, a upravo ova eliminacija moguća je pozivanjem na svedočanstvo o unutrašnjosti crne kutije – svedočanstvo o entitetima mehanizma, njihovim aktivnostima i organizaciji. Što manje znamo o unutrašnjosti crne kutije, to je zahtev za dramatičnošću ove razlike izraženiji.* MZD previđanjem značaja ove sprege između posmatrane razlike i znanja o detaljima mehanizma koji bi bio u osnovi ove razlike dopušta da samo na osnovu svedočanstva o razlici, a da pritom ono nije ujedno i svedočanstvo da u osnovi ove razlike mehanizam uopšte postoji, zaključimo uzročnost. Za takvu uzročnost niti je RVT (dakle evidencioni pluralizam) opisno adekvatna, niti Vilijamsonovo monističko stanovište koje zastupamo. Sada želimo ukazati na to da Vilijamsonova epistemička teorija uzročnosti zapravo odgovara metodologiji NM, te da je Bajesova epistemologija pogodan okvir za implementaciju evidencionog pluralizma koji ova teorija podrazumeva. Drugim rečima, standardizovan metodološki okvir NM pogodan je za realizaciju ontološkog i konceptualnog monizma koji zastupamo.

Smatramo da se epistemička teorija uzročnosti može dovesti u direktnu vezu sa metodologijom NM, premda to ne ističu ni zastupnici NM – jer se ne bave pitanjem uzročnosti na filozofski način, niti Vilijamson – jer se ne bavi metodologijom NM. Utemeljivač epistemičke teorije uzročnosti se, pak, kritikujući MZD, zalaže za jednu alternativnu medicinsku paradigmu u čijem središtu nije bajesijanizam, a koja nosi naziv „medicina zasnovana na dokazima +“ (eng. *evidence-based medicine* +) (videti: Williamson, 2020). Ova paradigma, kao i NM, podrazumeva insistiranje na evidencionom pluralizmu, a njeni zastupnici takođe ističu prednosti komplementarnosti svedočanstva o mehanizmima i svedočanstva o razlici (Wilde, 2023; University of Kent, n.d.). Ipak, premda se o tome kako se ontologija uzročnosti poima u okviru medicine zasnovane na dokazima + ne može govoriti nedvosmisleno, na osnovu iskaza poput sledećeg: „[...] uzročne tvrdnje se najbolje utvrđuju procenom svedočanstva iz mehanističkih studija, kao i kliničkih studija.“ (Wilde, 2023, p. 292) stiče se utisak da njeni zastupnici specifičan tip svedočanstva vezuju za metod kojim se to svedočanstvo dobija (to jest poistovećuju evidencioni i metodološki pluralizam, poput Rajsa), čime se ne ističe u dovoljnoj meri da kliničke studije mogu biti izvor svedočanstva o mehanizmima, što je nužno uvideti ukoliko pretpostavljamo ontološki uzročni monizam. Sama metodologija NM, sa druge

strane, nedvosmisleno ima ontološki uzročni monizam u svojoj osnovi: dva različita tipa svedočanstva su nesumnjivo podrška iste uzročno-posledične hipoteze jer su u okviru Bajesovog statističkog metoda stvari postavljene na takav način na onda kada imamo malo znanja o detaljima samog mehanizma (dakle, znanja o unutrašnjosti crne kutije), prag potrebnog svedočanstva u vidu podataka o razlici (na nivou van crne kutije) znatno se povećava kako bi upravo ti podaci „preuzeli ulogu" i svedočanstva da mehanizam kao crna kutija postoji; takođe je slučaj i obrnuto – što više znamo o unutrašnjosti crne kutije to je stepen neophodnog svedočanstva o razlici na nivou van crne kutije manji, jer sama opažena razlika ne mora preuzeti sav teret svedočanstva da crna kutija postoji.

U okviru NM kao i u okviru epistemičke teorije uzročnosti uzročnost je pojmljena monistički – epistemološki različiti tipovi svedočanstva idu u prilog jedne, monističke uzročne hipoteze. Dok Vilijamson pruža okvir koji na nivou teorije uzročnosti treba da objedini različite indikatore, simptome uzročnosti, to jest različite tipove svedočanstva, NM nam pruža metodološki, formalni okvir i instrument za testiranje hipoteze na osnovu različitih tipova svedočanstva – Bajesov statistički metod sa svim svojim alatima. Ali, iako Vilijamson eksplicitno ne zastupa medicinsku paradigmu koja koristi Bajesov statistički metod, on na mnogo mesta svoju *teoriju uzročnosti dovodi u vezu sa načinom na koji se verovatnoća poima u okviru bajesijanizma*. Upravo ova mesta, smatramo, gotovo nedvosmisleno svedoče da način na koji se uzročnost poima u okviru epistemičke teorije uzročnosti odgovara načinu na koji zastupnici NM vide uzročnost. Razmotrimo sledeći citat:

> Uzročne veze treba identifikovati sa uzročnim verovanjima sveznajućeg racionalnog aktera. Ovo daje pogled na uzročnost koji je analogan objektivnom Bajesovom pogledu na verovatnoću, prema kome su probabilistička verovanja određena svedočanstvom aktera, a same verovatnoće su samo verovanja koja sveznajući akter treba da usvoji. Moglo bi se pomisliti da takvo gledište čini uzročne veze nesaznatljivim, jer niko od nas ne može biti sveznajući, ali je sasvim uverljivo da će, grubo rečeno, što više znamo, to će naša racionalna uzročna verovanja bliže odgovarati uzročno-posledičnom činjenicama, to jest odgovarati uzročnim verovanjima sveznajućeg racionalnog aktera. Ako je tako, onda je moguće uzročno znanje. (Russo & Williamson, 2007, p. 168)

Ono što je, dakle, zajedničko verovatnoći u okviru bajesijanizma i uzročnosti u okviru epistemičke teorije uzročnosti to je da su i jedno i drugo pojmljeni kao *racionalan stepen verovanja na osnovu svedočanstva*. „Bajesova verovatnoća meri akterov racionalni stepen verovanja u određenu tvrdnju" (Williamson, 2022, p. 296), ali i sama uzročnost je u okviru Vilijamsonove epistemičke teorije uzročnosti pojmljena kao ono u šta je racionalno verovati (Williamson, 2012, p. 206) s obzirom na raspoloživo svedočanstvo (Russo & Williamson, 2007, p. 168; Williamson, 2021, pp. 941-943). I uzročnost je u okviru epistemičke teorije uzročnosti, naravno, epistemička, jednako kao što je verovatnoća u okviru bajesijanizma epistemička. Verovatnoće, to jest stepeni verovanja, u okviru bajesijanizma analogno uzročnim verovanjima u okviru epistemičke teorije uzročnosti pomažu nam da izvedemo određene zaključke o svetu. Ono što je zajedničko epistemologiji u osnovi bajesijanizma i uzročnoj epistemologiji u okviru epistemičke teorije uzročnosti jeste to da se njihova prikladnost određuje na osnovu njihovog inferencijalnog uspeha:

> Probabilistička epistemologija, to jest skup zaključaka o stepenu verovanja na osnovu svedočanstva (inferencijalne baze), prikladna je u onoj meri u kojoj daje inferencijalno uspešne stepene verovanja. Slično tome, uzročna epistemologija, to jest skup zaključaka o uzročnim verovanjima na osnovu svedočanstva, prikladna je u onoj meri u kojoj daje inferencijalno uspešna uzročna verovanja. (Williamson, 2013, p. 268)

U oba slučaja reč je, dakle, o vrstama verovanja koje „karakterišu njihove osobene veze sa zaključivanjem i delovanjem“ (Williamson, 2021, p. 943).

Pored navedenog, sam Vilijamson primećuje da se i uzročnost u okviru epistemičke teorije uzročnosti i objektivni bajesijanizam nalaze između subjektivne, mentalne, i objektivne, fizičke pozicije: „Dakle, epistemička uzročnost se nalazi između potpuno subjektivnog mentalnog prikaza i fizičkog prikaza uzročnosti, baš kao što objektivni Bajesijanizam leži između striktnog subjektivizma i fizičke verovatnoće.“ (Williamson, 2005, p. 130). I verovatnoća u okviru bajesijanizma i uzročnost u okviru epistemičke teorije uzročnosti, priznaje Vilijamson, otvaraju prostor za izvestan stepen subjektivnosti (Williamson, 2013, p. 269, footnote 5). Ipak, treba imati u vidu da kao što u okviru epistemičke teorije uzročnosti svedočanstvo ograničava uzročna verovanja, tako svedočanstvo ograničava i stepen verovatnoće u okviru bajesijanizma. Mi ćemo u ovom poglavlju videti da se i NM, kao paradigma koja se dominantno oslanja na bajesijanizam, takođe može ujedno karakterisati i kao paradigma koja otvara prostor za subjektivnost, što mnogi mogu naći kao zamerku. Osim toga, razmotrićemo i neke druge važne zamerke koje se mogu uputiti NM – a ove zamerke se, naravno, prenose kako na samu bajesijansku epistemologiju tako i na epistemičku teoriju uzročnosti. Naravno, ova tranzitivnost posledica je toga što je epistemička teorija uzročnosti u izuzetno bliskoj vezi sa načinom na koji se verovatnoća poima u okviru bajesijanizma, što smo upravo videli. Naučna medicina se, kao što znamo, dominantno oslanja na ovaj tip verovatnoće prilikom procene uzročnih hipoteza. Stoga bi bilo smisleno i reći da NM kao konkretna naučna praksa otkriva neke od problema koje bismo mogli uputiti i epistemičkoj teoriji uzročnosti.

8.2. Potencijalni izazovi za naučnu medicinu

Dok je NM svojevrsna reakcija na nedostatke MZD na koje se zastupnici NM ustremljuju, treba nešto reći i o potencijalnim nedostacima same NM. Treba naglasiti da mnogi problemi karakteristični za određenu paradigmu bivaju uočeni prilikom same naučne prakse. Uporedo sa tim, često se ujedno i predlažu i detaljnije analiziraju potencijalna rešenja tih problema. MZD biva zvanično praktikovana duže od tri decenije, te nije iznenađujuće da je dosta problema koji se vezuju za ovu paradigmu poznato; o potencijalnim ograničenjima i nedostacima NM dobrim delom možemo govoriti samo hipotetički. U delu koji sledi iznećemo neke potencijalne slabe tačke NM imajući u vidu ono za šta se njeni zastupnici zalažu, ili, pak, imajući u vidu značajna pitanja na koja zastupnici NM ne daju eksplicitne i nedvosmislene odgovore.

8.2.1. Problem teorije svedočanstva: šta je svedočanstvo u naučnoj medicini?

Za testiranje hipoteze o uzročnosti potrebno nam je svedočanstvo. Iako naučnici mogu biti njime neopterećeni ili odgovor na njega smatrati podrazumevajućim i samoočiglednim, nije iznenađujuće što filozofi često postavljaju ne tako jednostavno pitanje nužnih i dovoljnih uslova da bi nešto uopšte bilo svedočanstvo. U drugom poglavlju istakli smo da nije nedvosmisleno jasno kakva teorija svedočanstva leži u osnovi MZD, to jest kako definisati samo svedočanstvo koje je podrška određenoj uzročno-posledičnoj hipotezi. Koliko god znamo o metodologiji MZD, njen pristup svedočanstvu u praksi je izuzetno složen i često sadrži implicitne pretpostavke koje su nekada izrazito

specifične za određeno područje medicine. Drugim rečima, uspostavljanje uzročno-posledične tvrdnje „benzen uzrokuje kancer" može se epistemološki i metodološki razlikovati od uspostavljanja tvrdnje „aspirin uzrokuje smanjenje bolova". Reći da MZD uvek potpuno negira evidencionu ulogu svedočanstva o mehanizmima je u izvesnom smislu pogrešno; to, kao što smo videli, jeste tačno u slučajevima kada imamo svedočanstvo dobijeno zlatnim standardom MZD, to jest onda kada se utvrđuje efikasnost terapijskih medicinskih intervencija, no, ako se usmerimo na praksu Međunarodne agencije za istraživanje raka videćemo da to nije slučaj. U okviru Međunarodne agencije za istraživanje raka svedočanstvo o mehanizmima je u evidencionom smislu izuzetno relevantno kako za internu, tako i za eksternu validnost tvrdnji o kancerogenosti agenasa za ljude. Ovakva praksa dodatno otežava određivanje specifične teorije svedočanstva karakteristične za MZD. Ono što znamo jeste da se MZD oslanja na hijerarhiju svedočanstva, ali pitanje nužnih i dovoljnih uslova na osnovu kojih je sama hijerarhija utemeljena nije toliko jednostavno kako se može činiti. Ova hijerarhija je datost koju filozof zatiče, i on može naknadno pokušati da odredi na koji način bismo mogli definisati sve ono svedočanstvo koje u njoj zatičemo, to jest šta je njegov zajednički imenilac. Hijerarhija rangira svedočanstvo, to jest simptome/indikatore uzročnosti, na osnovu njihove mogućnosti da samostalno ukažu na uzročnost. Ipak, mi ne znamo eksplicitno koje uslove određeni podaci, to jest opservacije, treba da ispune kako bi uopšte bili indikatori uzročnosti, to jest kako bi se uopšte našli u hijerarhiji. Jednostavno rečeno nemamo specifičnu teoriju svedočanstva koja bi nam rekla šta je svedočanstvo u MZD, zašto je to svedočanstvo i kako ga u krajnjoj liniji definisati.

No, kakva je teorija svedočanstva karakteristična za NM? Šta je relevantno svedočanstvo na osnovu kog testiramo istinitost uzročno-posledične hipoteze u okviru NM? Iako zastupnicima NM upravo navedeno pitanje može delovati suvišno a odgovor na njega samoočigledan, za filozofe je ovo pitanje itekako smisleno. Iako znamo na kakvim tipovima svedočanstva NM insistira, nije najjasnije kakva teorija svedočanstva odgovara ovoj paradigmi – koje uslove moraju određeni podaci ispuniti da bi bili smatrani svedočanstvom, te koje uslove određeno svedočanstvo (bilo da je reč o svedočanstvu o mehanizmima ili svedočanstvu o razlici) mora zadovoljiti kako bi išlo u prilog određenoj hipotezi. Ono što nesumnjivo znamo jeste da zastupnici NM smatraju Bajesovu statistiku i Bajesovu teoremu pogodnim alatima za evaluaciju hipoteza u medicini. Kako zastupnici NM to nigde ne navode, možemo samo pretpostaviti da je teorija svedočanstva koja važi u okviru NM upravo ona teorija koja leži u osnovi bajesijanizma – *bajesijanska teorija svedočanstva*. U središtu ove teorije svedočanstva je pretpostavka da svedočanstvo ima stepen snage, to jest da mu se može pripisati određena verovatnoća. Ali kako određujemo *šta je samo svedočanstvo* u okviru ove teorije? U okviru bajesijanske teorije svedočanstva

$$S\ je\ svedočanstvo\ za\ H\ akko\ P(H/S) > P(H)$$

pritom, H je hipoteza, S predstavlja evidencioni iskaz, na primer da je aflatoksin u korelaciji sa kancerom kod ljudi (svedočanstvo o razlici), ili da postoji specifičan mehanizam u vidu procesa kojim aflatoksin na ćelijskom nivou izaziva određene promene (svedočanstvo o mehanizmima). P(H|S) predstavlja verovatnoću istinitosti hipoteze H s obzirom na svedočanstvo S, a P(H) verovatnoću istinitosti hipoteze H (videti: Reiss, 2015a, p. 37). Iz upravo navedenog sledi da je u okviru bajesijanske teorije svedočanstva svedočanstvo za H *sve ono što povećava istinitost hipoteze H* (povećava posteriornu verovatnoću hipoteze). Ali sama teorija nam ne govori kako da znamo da li S povećava verovatnoću hipoteze. Kako Rajs primećuje, bajesijanizam nam govori *kako da izvršimo reviziju*

verovanja – kako da zaključujemo onda kada imamo određene podatke, ali nam ne govori *koja verovanja su svedočanstvo*, to jest koji podaci su, pre svega, relevantni za procenu istinitosti hipoteze. Drugim rečima, moramo unapred znati da li S povećava posteriornu verovatnoću H kako bismo ga odredili kao svedočanstvo za H (Reiss, 2015a, pp. 37-38). Takođe, treba imati u vidu da nije sve što povećava verovatnoću hipoteze ujedno i svedočanstvo u vidu podrške toj hipotezi; Rajs upravo ovo problematizuje iznevši sledeći primer:

> Da nije bilo aflatoksina, supstanca ne bi mogla da izazove rak jetre. Dakle, P (aflatoksin izaziva rak jetre | aflatoksin postoji) > P (aflatoksin izaziva rak jetre | aflatoksin ne postoji) = 0. Ni jedan biomedicinski naučnik ne bi smatrao postojanje aflatoksina svedočanstvom za hipotezu da on izaziva rak. (Reiss, 2015a, p. 38)

Dakle, povećanje verovatnoće je možda nužno, ali nije dovoljno kako bi neki podaci bili smatrani svedočanstvom za određenu hipotezu (Reiss, 2015a, p. 35).

Određena teorija svedočanstva mora biti široko primenljiva na nauku i varijabilnu naučnu praksu, kako u idealnim tako i u neidealnim epistemičkim okolnostima (Reiss, 2015b, p. 344). Ovo konkretno znači da dobra teorija svedočanstva ne može kao svedočanstvo odrediti, na primer, jedino podatke dobijene visokokvalitetnim RKS (kao što, reklo bi se, pomenuta teorija statističke greške čini – videti drugo poglavlje), s obzirom da se u medicinskoj praksi zaključci o uzročnim hipotezama donose i onda kada nemamo svedočanstvo dobijeno zlatnim standardom. Dobra strana bajesijanske teorije svedočanstva je što je primenljiva na neidealne epistemičke okolnosti i varijabilnost naučnog svedočanstva – korelacije su svedočanstvo u prilog uzročne hipoteze kako u slučaju da su dobijene RKS tako i u slučaju da su dobijene opservacionim studijama, te im se mogu dodeliti različite evidencione moći (na primer prilikom izračunavanja prethodne verovatnoće). Isto je i sa ostalim vidovima podataka koji u medicini bivaju smatrani svedočanstvom – na primer podaci o entitetima određenog mehanizma dobijeni laboratorijskim studijama.

No, ako poput Rajsa insistiramo i na tome da teorija svedočanstva treba da opisno odgovara realnoj naučnoj praksi, pitanje je u kojoj meri su medicinski naučnici zaista Bajesovci. Uistinu, bajesijanska teorija svedočanstva može nas dovesti u kontraintuitivne situacije – Rajs navodi primer kada hipoteze H i ¬H u okviru objektivnog Bajesijanizma imaju jednake verovatnoće – 0,5 – s obzirom da nemamo *apsolutno nikakvo* svedočanstvo ni o H ni o ¬H; ovoj situaciji on suprotstavlja situaciju kada imamo svedočanstvo u prilog ovih hipoteza i kada im, na kraju, dodeljujemo verovatnoće 0,5. Rajs zaključuje:

> Intuitivno, ova poslednja situacija u kojoj nas dosta svedočanstva vodi dodeljivanju verovatnoća izgleda veoma različita od situacije u kojoj one potiču iz neznanja. Bajesijanizam, međutim, nema sredstva da napravi razliku između ove dve situacije. Naučnici redovno prave razliku između pozitivnih osnova za mišljenje da hipoteza ima šanse da bude istinita [...] i da uopšte ne znaju. Ovo govori protiv opisne adekvatnosti bajesijanizma. (Reiss, 2015a, p. 39)

Kao što smo naveli, bajesijanizam nam pruža način za procenu verovatnoće istinitosti hipoteze ako određeno svedočanstvo uzmemo kao istinito, ali nam ništa ne govori o tome *da li je određeno svedočanstvo, i u kojoj meri, relevantno*. Otvara se, dakle, i *pitanje kriterijuma na osnovu kojih određujemo relevantnost svedočanstva za evaluaciju hipoteze*, to jest relevantnost podrške hipotezi. Kako vrednovati određeno svedočanstvo? Na osnovno pitanje šta se računa kao svedočanstvo u

okviru NM, kao i u kojoj meri je određeno svedočanstvo relevantno, zastupnici NM bi mogli odgovoriti pozivanjem na *naučni konsenzus* i ekspertsko mišljenje (koje je, setimo se, u hijerarhiji svedočanstva u okviru MZD rangirano na dnu). Ipak, koliko je konsenzus moguć kada je u pitanju plauzibilnost na kojoj se u okviru ove paradigme insistira? Da li konsenzus sa sobom gotovo nužno nosi određeni stepen subjektivnosti? Ovo pitanje vodi nas dodatnim problemima koji su potencijalna (neki bi rekli i izvesna) Ahilova peta NM – problemu subjektivnosti i problemu kriterijuma procene stepena plauzibilnosti. Pitanje subjektivnosti i kriterijuma (i samog pojma) plauzibilnosti u NM nisu međusobno izolovana pitanja. Naime, problem je što sama nedovoljna određenost pojma plauzibilnosti u NM otvara prostor za njegove subjektivne interpretacije, dok, sa druge strane, čak i onda kada bi zastupnici NM pružili nedvosmislene i jasne kriterijume plauzibilnosti, pitanje je u kojoj meri je njihova priroda takva da se plauzibilnost uopšte može objektivno vrednovati. Pogledajmo o čemu je reč.

8.2.2. Šta je plauzibilnost?

Pre svega je potrebno postaviti veoma jednostavno pitanje – šta podrazumevamo pod pojmom plauzibilnosti u okviru NM. Iako o plauzibilnosti govore u velikoj meri, zastupnici NM nam ne pružaju potpun odgovor na ovo pitanje. Pre svega – nemamo nikakvu listu kriterijuma za procenu plauzibilnosti. Videli smo da zastupnici NM insistiraju na tome da se plauzibilnost rangira na sledeći način:

1. *Tretmani sa poznatim mehanizmom* ili mehanizmima delovanja koji bi prema postojećim modelima trebalo da daju određeni klinički efekat. U ovu kategoriju takođe spadaju i „tretmani za koje postoji anegdotsko ili preliminarno svedočanstvo o efikasnosti – klinička plauzibilnost";
2. T*retmani sa nepoznatim mehanizmom*, to jest neutralnom plauzibilnošću – tretmani za čiji pretpostavljeni efekat nema svedočanstva koje bi upućivalo na mehanizam delovanja, ali ni svedočanstva koje bi upućivalo da tretman ne bi mogao biti efikasan (na primer – primena beta blokatora u lečenju demencije);
3. Inherentno neplauzibilni tretmani – *tretmani čiji pretpostavljeni mehanizam delovanja krši osnovne principe nauke* (Novella, 2010a).

Navedena hijerarhija plauzibilnosti nije preterano informativna s obzirom da, osim toga što ne znamo koji su kriterijumi kako bi određeni podaci bili smatrani relevantnim za procenu plauzibilnosti, nemamo ni jasne kriterijume na osnovu kojih bi ti podaci bili vrednovani.

Komentarišući prigovor da postoji ogromna varijabilnost po pitanju toga šta se smatra plauzibilnim, Atvud, istaknuti zastupnik NM, ukazuje da plauzibilnost treba posmatrati kao opseg (Atwood, 2011c) pritom ukazujući na neki vid *naučnog konsenzusa*. Pojašnjavajući šta podrazumeva pod rečju „nauka", Atvud ističe:

> U uobičajenoj upotrebi reč [nauka] ima najmanje tri različita značenja: 1. Bavljenje naukom, uključujući kolektivne institucije i pojedince koji se „bave" naukom; 2. Naučni metod; 3. Skup znanja koji je proizišao iz tog bavljenja i metode (ja sam to nazvao „utvrđeno znanje" (eng. *established knowledge*); dr Gorski ga je nazvao „ustaljena nauka" (eng. *settled science*)). (Atwood, 2010f)

Dalje, on argumentuje da zastupnici MZD reč nauka koriste referirajući na odeljak druge definicije, to jest na *RKS osmišljene i interpretirane na osnovu frekventističke statistike*, dok NM referira na definicije broj dva i tri (Atwood, 2010f).

Plauzibilnost je, dakle, koncepcija koju zastupnici NM određuju kao striktno naučnu, te na osnovu nje MZD karakterišu kao naučno nekompletnu. Ipak, pozivanje na naučni konsenzus prilikom određivanja plauzibilnosti mnogi ne bi dočekali s odobravanjem. Moglo bi se prigovoriti da konsenzus zahteva većinu, ali da to ne garantuje nužno i objektivnost. Uostalom, naučni konsenzus je previše širok pojam onda kada treba pre svega reći da li određeni podaci uopšte ulaze u razmatranje vezano za plauzibilnost, a potom i kako vrednovati te podatke.

Pogledajmo sada da li se na osnovu do sada dobro utvrđenih uzročno-posledičnih veza u medicini mogu identifikovati precizniji kriterijumi plauzibilnosti? Prevencija bolesti zasniva se na ideji da smanjena izloženost faktorima rizika (determinantama) vodi smanjenju incidence te bolesti. Faktori rizika su u svakom slučaju korelacioni, dok su samo određeni faktori rizika ujedno i uzročni. Statistička analiza može ukazati na jačinu asocijacije, ali, naravno, pitanje je kada asocijacija postaje i uzročnost. Zastupnici NM, očekivano, rekli bi da je upravo biološka plauzibilnost ono što zajedno sa epidemiološkim podacima može razgraničiti uzročne faktore rizika od pukih asocijacija. Stvar dodatno komplikuje nedoslednost u korišćenju terminologije – neki autori su skloni da faktore rizika koji su korelacioni i bez plauzibilne biološke osnove odrede kao *moguće faktore rizika*, dok one sa plauzibilnim mehanizmima u osnovi nazivaju *uzročnim*. Na konkretnom slučaju analize faktora rizika raka, Vid i Hursting primećuju da, ne samo da nisu sve asocijacije uzročne, već i da čak *nisu svi parovi izloženost-rak statistički povezani*. Oni biološku plauzibilnost posmatraju kao veoma značajnu kada je reč o donošenju zaključaka o uzročnosti, ali uviđaju i da je *sam pojam nedovoljno određen*, a još manje njegova primena prilikom zaključivanja o uzročno-posledičnim vezama (Weed & Hursting, 1998, p. 415). Pravivši distinkciju između plauzibilnog i poznatog mehanizma, Vid i Hursting plauzibilnost određuju na osnovu stepena biološkog svedočanstva. Tako, komentarišući analize plauzibilnosti koje vrše Hil i Džudit Glin (Judith R. Glynn), sažimaju ih u sledeću definiciju: „[...] *biološki plauzibilna asocijacija je ona za koju se može pretpostaviti razuman mehanizam, ali za koju možda ne postoji biološko svedočanstvo*." (Weed & Hursting, 1998, p. 416). S obzirom na neophodno svedočanstvo, ovo je najmanje zahtevna koncepcija plauzibilnosti i, čini se, slična je onoj koju iznose zastupnici NM. Nešto zahtevnija koncepcija plauzibilnosti podrazumeva da „jednostavno sugerisanje mehanizma [...] nije dovoljno. Neophodno je i svedočanstvo koje podržava predloženi mehanizam" (Weed & Hursting, 1998, p. 416). Kao najrigorozniju definiciju plauzibilnosti oni određuju sledeću: „[...] *asocijacija se smatra biološki plauzibilnom ako postoji dovoljno svedočanstva koje pokazuje kako faktor utiče na poznati mehanizam bolesti.*" (Weed & Hursting, 1998, p. 417).

Vid i Hursting do pojma plauzibilnosti žele da dođu analizom uloge biološkog svedočanstva prilikom uspostavljanja uzročno-posledičnih veza u onkologiji, oslanjajući se na dva primera iz istorije: asocijaciju pušenja i cervikalnog kancera i vazektomije i raka prostate. Dakle, njihov cilj nije da iznose normativne stavove o tome šta bi plauzibilnost trebalo da bude, već da na osnovu istorije onkološke praske utvrde kakvo je svedočanstvo neophodno za plauzibilnost. Hronološkim pregledom literature koja se odnosi na vezu pušenja i raka grlića materice između 1977. i 1996. godine (videti: Weed & Hursting, 1998, pp. 417-419), oni iznose interesantne uvide. Pre svega, da su autori sistematskih pregleda i meta-analiza neretko *selektivni prilikom izbora bioloških hipoteza* i navođenja

svedočanstva koje ih podržava, a u nekim slučajevima je plauzibilnost potpuno ignorisana iako su donošene preporuke za javno zdravlje. Osim toga, oni primećuju i da niko nije naveo eksplicitne kriterijume za donošenje uzročih tvrdnji, kao ni tip i količinu potrebnog svedočanstva. Shvatanje plauzibilnosti, onda kada se ona uopšte razmatra, izrazito varira. U mnogo slučajeva zaključci o uzročnosti doneti su bez razmatranja biološke plauzibilnosti. Gotovo identična zapažanja ovi autori imaju kada je reč o literaturi koja je usmerena na vezu vazektomije i raka prostate.

Iako Vid i Hursting još 1998. godine zapažaju da ni u teoriji ni u praksi nikada nije predložen formalni skup pravila koji bi trebalo slediti prilikom razmatranja biološke plauzibilnosti (Weed & Hursting, 1998, p. 420), više od dve i po decenije kasnije ostaju otvorena pitanja koja se odnose na standardizovane kriterijume za procenu plauzibilnosti. No ovi autori su još tada pokušali da bliže odrede sam pojam. Tako, usmerivši se na uspostavljanje uzročno-posledičnih veza u onkologiji, oni pojam „biološka" u okviru kovanice „biološka plauzibilnost" koriste da referiraju na „događaje koji se dešavaju unutar pojedinačnog organizma" (Weed & Hursting, 1998, p. 420), a samu biološku plauzibilnost gotovo da izjednačavaju sa pojmom biološkog mehanizma:

> Biološki mehanizam se, dakle, odnosi na niz događaja unutar pojedinca koji (iz neke kombinacije naslednih i stečenih faktora i procesa) proizvode malignitet. Naše trenutno razumevanje organizacione strukture naučnog znanja koje obuhvata biologiju raka kod ljudi, međutim, uključuje ogroman broj nivoa objašnjenja koji doprinose mehanizmu. Drugim rečima [...] čin pušenja [...] započinje „biološki mehanizam", koji se onda može opisati u terminima mnogo različitih nivoa objašnjenja uključujući fizičku izloženost epitelnih površina dimu, fizičko kretanje sastojaka dima kroz vaskularni sistem, metabolizam u tkivima i organima, apsorpciju kroz ćelijske membrane i kroz unutarćelijske prostore, i izlaganje hromozomima, genima i nukleinskim kiselinama. (Weed & Hursting, 1998, pp. 420-421; za detaljniji opis mehanizma na nižim, DNK nivoima videti: Weed & Hursting, 1998, p. 421)

Nedvosmisleno je jasno da je pojam biološke plauzibilnosti u bliskoj vezi (ako ne i sinoniman) sa pojmom mehanizma, samim tim bi, dakle, svedočanstvo koje je relevantno za procenu biološke plauzibilnosti dobrim delom bilo upravo ono svedočanstvo koje svedoči o samom mehanizmu – njegovim delovima, aktivnostima i organizaciji. Ovo nije neka novina. U drugom poglavlju naše razmatranje plauzibilnosti na osnovu onoga što o njoj zastupnici NM govore dovelo nas je do zaključka da ona obuhvata poseban tip svedočanstva – svedočanstvo iz oblasti fundamentalnih nauka. Bliže određeno, ovo svedočanstvo odnosi se na teorijsko znanje i mehanizme koji su u osnovi povezanosti varijabli posmatranih u kliničkim studijama – dakle, na ono svedočanstvo koje smo na samom početku rada odredili kao svedočanstvo o mehanizmima. Svedočanstvo o plauzibilnosti (uže određeno: biološkoj plauzibilnosti) stoga dobrim delom jeste svedočanstvo o mehanizmima. Ali kako sistematizovati ovo svedočanstvo? Kalid Kan (Khalid S. Khan) i kolege, oslanjajući se na Hilove kriterijume, smatraju da su potrebni *sistematski pregledi* svedočanstva o etiologiji bolesti, patofiziologiji i mehanizmima kako bi se mogla utvrditi uzročnost (Khan et al., 2012, p. 137). Identičan stav iznosi i Vid na drugom mestu (Weed, 2000). U međuvremenu, relativno skoro, ponuđeni su i određeni detaljniji načini formalizacije i sistematizacije svedočanstva o mehanizmima u medicini, te njegovog vrednovanja (Parkkinen et al., 2018), što bi ujedno moglo predstavljati i formalizaciju, sistematizaciju i vrednovanje biološke plauzibilnosti o kojoj zastupnici NM govore. Ne znamo kakav je stav zastupnika NM po ovom pitanju. Ono što sigurno znamo jeste da zastupnici NM prilikom procene plauzibilnosti insistiraju na koherentnosti: inherentno neplauzibilni tretmani su oni *čiji pretpostavljeni mehanizam delovanja krši osnovne principe nauke* (Novella, 2010a). Ovaj uslov je

naučno racionalan, ali da li je dovoljan? Osim koherentnosti, filozofija nauke prepoznaje i mnoge druge vrline naučnih hipoteza – na primer jednostavnost ili štedljivost: da li je smisleno mehanizam koji postulira manji broj entiteta vrednovati kao plauzibilniji od onog koji postulira veći broj, koji je složeniji, a koji može objasniti isti fenomen (u konkretnom slučaju opaženu razliku između X i Y)? Ako insistiramo jedino na koherentnosti (koja se spominje i kao konzervativizam), da li je dovoljno da je mehanizam u osnovi korelacije koherentan iako nije podložan falsifikaciji? Šta ukoliko je mehanizam postuliran na takav način da ga odsustvo razlike u kliničkim studijama ne opovrgava? Pribegavanje pomoćnim *ad hoc* hipotezama u cilju opravdavanja ovakvih scenarija, te usložnjavanje samog mehanizma nije retkost u oblasti KAM. Iako zastupnici NM tvrde da je Bajesova statistika pristup koji bi trebalo da formalno premosti jaz između biološke plauzibilnosti i kliničkih studija, ostaje da potpun i iscrpan odgovor na pitanje šta je plauzibilnost i koji su kriterijumi procene i vrednovanja plauzibilnosti bude pružen saradnjom između naučnika iz oblasti fundamentalnih nauka, kliničara i statističara.

No, pretpostavimo da imamo kriterijume svedočanstva u NM, te i da nedvosmisleno znamo šta je plauzibilnost. Nažalost, i onda bi se moglo reći da problemi tek počinju. Svedočanstvo treba vrednovati, a vrednovanje i subjektivnost kao da su u večnom braku (a verovatno i ljubavi).

8.2.3. Pitanje subjektivnosti naučne medicine

Gotovo svi koji se bave naukom složili bi se da „kao naučnici treba da se bavimo objektivnim znanjem, a ne subjektivnim verovanjem" (Gelman, 2008, p. 446). No, da li je nauka koja je potpuno lišena subjektivnosti moguća? Da li je takva nauka uopšte ideal ili je subjektivnost u izvesnoj meri poželjna? Ako je subjektivno sve ono što zavisi od ljudske percepcije, kognicije i emocija, gde je granica između subjektivnog i objektivnog u nauci? Da li je subjektivnost svaka interpretacija opservacija dok su samo „čiste" opservacije objektivne? Nama se čini da je suviše fleksibilna i slobodna interpretacija jednako opasna za naučnu racionalnost kao i rigidno oslanjanje na podatke, smatranje da oni nešto govore *per se*, te njihova obrada u okviru takozvane „zombi statistike". Znamo da zastupnici NM insistiraju na proceni prethodne verovatnoće prilikom testiranja hipoteza o uzročnosti. U procenu prethodne verovatnoće ulazi i svedočanstvo o biološkoj plauzibilnosti, koja je, setimo se, u okviru NM još uvek „labav" pojam. Uloga prepoznavanja relevantnih podataka za plauzibilnost, te njihove kvantifikacije, prepuštena je ekspertima, što, opravdano, pokreće pitanje koliko su selektovanje svedočanstva i njegova procena objektivni. Identifikujući tri komponente relevantne za procenu prethodne verovatnoće u okviru Bajesove statistike – uverenja, informacije i znanje, grupa autora naglašava: „Iako se uverenja mogu okarakterisati kao subjektivne tačke gledišta istraživača, informacije se obično mogu kvantifikovati, a znanje se može definisati kao objektivno i zasnovano na konsenzusu." (van de Schoot et al., 2021, p. 6). No pitanje sporenja oko razgraničenja između pukih uverenja i relevantnih informacija, te na kraju toga da li nešto objektivno znamo – uvek ostaje aktuelno. Treba imati u vidu da u okviru bajesijanizma još uvek nema univerzalnog i standardizovanog metoda za procenu prethodne verovatnoće, što znači da različiti istraživači ili timovi istraživača mogu, polazivši od različitih prethodnih verovatnoća, doći do različitih zaključaka (Hackenberger, 2019, p. 51). Kako bismo ukazali na to da nije samo reč o pukoj mogućnosti koja u realnoj praksi biva lako prevaziđena, recimo nešto više o tome na osnovu konkretnih primera. Pogledajmo kako procena plauzibilnosti izgleda u realnoj naučnoj praksi, te da li je subjektivnost

zaista realna pretnja proceni plauzibilnosti, prethodne verovatnoće u okviru Bajesove statistike i, u krajnjoj liniji, NM. Do koje mere su hipoteze čija je istinitost procenjena imajući u vidu i prethodnu verovatnoću objektivne, a do koje subjektivne, i da li su ova dva pojma spojiva?

U skorije vreme potreba za interpretacijom opaženih asocijacija u okvirima šireg naučnog konteksta posebno dolazi do izražaja u oblasti onkologije. Tako je Svetski fond za istraživanje raka (eng. *World Cancer Research Fund International*) u saradnji sa Univerzitetom u Bristolu (eng. *University of Bristol*) formirao okvire za pregled mehanističkih objašnjenja i sistematske preglede literature o biološkoj plauzibilnosti (Lewis et al., 2017). Ideja je da se pruži metodološki okvir za određivanje mehanizama koji leže u osnovi epidemioloških asocijacija izloženosti i bolesti, a u poduhvatu je učestvovao interdisciplinarni tim. Ponuđeni okvir ima dve faze – prva je identifikovanje mehanizma a druga sumiranje literature usmerene na taj mehanizam. Ovakvim pristupom otvara se prostor za ocenjivanje jačine svedočanstva o mehanizmima (videti: Lewis et al., 2017, p. 1674), što je, naravno, važno za procenu plauzibilnosti u okviru NM. Naravno, dok za preglede kliničkih studija postoje jasne formalne procedure, sa pregledom svedočanstva o biološkoj plauzibilnosti to nije slučaj. Zanimljivo je da, oslanjajući se na Hilove kriterijume, autori eksplicitno ističu da je upravo biološka plauzibilnost posebna vrsta svedočanstva koja treba da dopunjuje podatke iz epidemioloških opservacionih studija i koja je *potrebna za zaključivanje o uzročnim vezama* (Lewis et al., 2017, p. 1667), što u potpunosti podržava stav zastupnika NM. Na slučaju istraživanja veze između telesne masnoće i raka dojke, druga grupa autora (Ertaylan et al., 2017) sprovodi studije oslanjajući se na upravo pomenuti predloženi okvir Sare Luis (Sarah J. Lewis) i kolega. Kako su dva odvojena tima primenjivala isti okvir, zapaženo je da su *različito primenjivali kriterijume* za određivanje relevantnih studija prilikom pregleda. Kako je tim A uključivao recenzente sa ekspertizom u srodnim oblastima, a tim B je bio ekspertski heterogeniji, očekivano, u timu A stepen saglasnosti bio je viši. To dalje implicira da bi promena tima mogla znatno da utiče na ocenu svedočanstva, ali i ukazuje i da konsenzus može znatno zavisiti od šarolikosti tima eksperata. Prilikom analize epidemioloških studija, Vid i Hursting donose identičan zaključak: različiti autori donosili su različite zaključke o uzročnosti iako su se oslanjali na slično ili isto biološko svedočanstvo (Weed & Hursting, 1998). Pomenuti rezultati, osim na problem subjektivnosti, potencijalno ukazuju i da kriterijume za određivanje relevantnosti literature treba jasno, nedvosmisleno formalno specifikovati. Još neki od problema koji prate ovakav pristup su nedovoljno specifikovani standardi za prijavljivanje metodoloških problema studija na životinjama (videti: Ertaylan et al., 2017), što, naravno, znatno utiče na procenu validnosti ovih studija. Ipak, treba reći i da nije najjasnije do koje mere je za razilaženje među ekspertima u pomenutim slučajevima zaslužan faktor koji bismo mogli nazvati subjektivnošću, a do koje nedovoljna jasnoća i formalizacija okvira za procenu. U svakom slučaju, ostaje otvoreno pitanje u kojoj meri je konsenzus koji bismo nazvali objektivnim moguć čak i kada postoje relativno jasni i striktni kriterijumi procene plauzibilnosti. Ukoliko subjektivnost vežemo za plauzibilnost, samim tim i prethodnu verovatnoću hipoteze, ta subjektivnost neće tako lako iščeznuti ni kada budemo govorili o posteriornoj verovatnoći iste hipoteze, koliko god novi podaci kliničkih studija pretendovali da budu „objektivan, čist i vrednosno neutralan“ korektiv. Imajući stvari poput upravo navedenih u vidu, neki autori izvode radikalne implikacije: „Odakle uopšte dolaze prethodne distribucije? Ne verujem im i ne vidim razlog da preporučim da to čine drugi ljudi [...]. [...] preporučivanje da naučnici koriste Bajesovu teoremu je kao da deci iz komšiluka date ključ za vaš F-16.“ (Gelman, 2008, p. 447).

Kao što bi bilo nekorektno reći da problem subjektivnosti potencijalno ne pogađa NM, bilo bi nekorektno reći i da se usko shvaćena MZD ne suočava sa ovim problemom. S tim su vezi, ukažimo sada na još jednu važnu stvar (koju smo u prethodnim poglavljima već nagoveštavali). Iako su ove metode zagrnute ruhom objektivnosti i logičke strogosti, da li je tumačenje rezultata RKS, sistematskih pregleda i meta-analiza u okviru frekventističkog pristupa zaista apsolutno lišeno subjektivnosti u smislu da ne zahteva ekspertsku procenu (koju zastupnici NM vraćaju u igru na velika vrata)? U jednom veoma zanimljivom radu srž Stedžengine argumentacije je tvrdnja da u aktuelnom okviru MZD tokom izvođenja meta-analiza postoji ogroman manevarski prostor u vidu brojnih odluka koje su, ni manje ni više, upravo subjektivne (Stegenga, 2011, p. 497). Ova subjektivnost, upozorava ovaj filozof, prati gotovo većinu koraka koje meta-analitička metodologija podrazumeva, od odabira studija koje će biti uključene, preko dodeljivanja „jačine" pojedinačnim studijama na osnovu veličine i kvaliteta (izbora skale za procenu kvaliteta studija), do izračunavanje prosečne veličine efekta (izbora tehnike usrednjavanja). Kada je reč o selekciji studija koje će biti uključene, jedan od problema je procena stepena nesklada među studijama koji je istraživač spreman da prihvati, te, uprkos postojanju smernica, Stedženga argumentuje da one ostavljaju manevarski prostor: „Nema razloga da se misli da će različiti analitičari slediti ove strategije na isti način. Različiti pristupi neskladu imaju direktan uticaj na rezultate meta-analize." (Stegenga, 2011, p. 502). S tim u vezi, još jedan važan problem je izbor mere efekta – mera efekta (eng. *effect measure*) ili mera ishoda (eng. *outcome measure*) je standardizovani indeks koji kvantifikuje podatke o ishodima. Može biti odnos izgleda (eng. *odds ratio*), razlika u riziku (eng. *risk difference*) ili koeficijent korelacije, i često je izvor prividnog nesklada među studijama:

> Izbor mere efekta može uticati na stepen do kog primarno svedočanstvo izgleda podudarno ili neskladno, tako da na kraju izbor mere efekta utiče na rezultate meta-analize, pa čak može uticati na to da li analitičar misli da je pre svega meta-analizu vredno ili ne raditi. (Stegenga, 2011, p. 502)

Stedženga na hipotetičkom primeru demonstrira kako odvojene meta-analize, koje obuhvataju samo dve studije, rezultiraju potpuno različitim rezultatima onda kada se mera efekta promeni (videti: Stegenga, 2011, p. 503); naime, iako Kokran kolaboracija savetuje promenu mere efekta onda kada su rezultati studija neskladni, biranje između mera efekta na osnovu pokušaja da se izbegne nesklad je *ad hoc*, tvrdi Stedženga, kao i to da je izbor mere efekta još jedna odluka u kojoj je potrebno *lično rasuđivanje*, čime se pretpostavljena objektivnost stavlja na klimave noge. Problematiku koju izbor skale za procenu kvaliteta studija sa sobom nosi možda je najbolje ilustrovati pozivanjem na studiju na koju ovaj filozof ukazuje – kada su podaci iz 17 studija spojeni korišćenjem 25 različitih skala za procenu kvaliteta studija (izvođenjem 25 meta-analiza), to je rezultiralo razlikama u veličini efekta do čak 117% (Jüni et al., 1999 u Stegenga, 2011, p. 503). Još je zabrinjavajuće istraživanje koje ukazuje da postoji ogromna varijabilnost procene efekta čak i onda kada je korišćena *ista skala* za procenu kvaliteta studija (Hartling et al., 2009 u Stegenga, 2011, p. 503).

Drugim rečima, iako postoje definisane formalne procedure metodologije za sumiranje svedočanstva, Stedženga tvrdi i da *same ove procedure nisu ništa više od konsenzusa koji nužno uključuje subjektivnost istraživača, ali i da njihovo poštovanje nije imuno na subjektivne odluke*. Na kraju krajeva, upitno je koliko je u bilo kom okviru (kako frekventističkom tako i bajesovskom) moguće jasno razdvojiti eksperimentalne podatke koji se karakterišu kao objektivni od ekspertskog mišljenja koje, ističe se, „pati" od boljke zvane „subjektivnost". Ipak, ima indicija da nije besmisleno reći da je razlika između pristalica frekventističke (karakteristične za MZD) i Bajesove statistike

(karakteristične za NM) u tome što prvi ili negiraju ili kriju pomenutu boljku, dok se drugi mire sa njom i obelodanjuju je. Grinlend, recimo, smatra da pretpostavke u okviru Bajesovog modela mogu biti opravdanije od pretpostavki u standardnim frekventističkim modelima koje određuje kao implicitne. Prema njegovom mišljenju, razlika između frekventističkog i Bajesovog pristupa nije u subjektivnosti, već u tome što je ta subjektivnost u okviru potonjeg eksplicitna (Greenland, 2006, pp. 765-766). Na prvi pogled, čini se da nije neosnovano tvrditi i da je eksplicitna subjektivnost zapravo u izvesnom smislu pogodnija i „objektivnija" (ako je to uopšte smisleno reći) u odnosu na implicitnu subjektivnost s obzirom da podrazumeva transparentnost koja dalje može implicirati i odgovornost. S tim u vezi, idući korak dalje, oni koji ističu prednosti Bajesove statistike skloni su da tvrde da je upravo eksplicitnost subjektivnosti ono što je njena *prednost*. Upravo takva – eksplicitna – subjektivnost nije nespojiva sa objektivnošću, smatraju pristalice Bajesove statistike. Pitajući se da li je uopšte moguće doći do objektivnih zaključaka na osnovu razmatranja podataka eksperimenata, Džejms Berger (James O. Berger) i Donald Beri (Donald A. Berry) dolaze do potvrdnog odgovora, ali i do zapažanja da takvi (objektivni) zaključci zahtevaju „subjektivan input", kao i da „[p]riznavanje uloge subjektivnosti u interpretaciji podataka moglo bi otvoriti put za preciznije i fleksibilnije statističke prosudbe" (Berger & Berry, 1988, p. 159).

Ne zaboravimo i da samo insistiranje na prethodnoj verovatnoći prilikom testiranja hipoteza ima i izvesnu empirijsku osnovanost. Podatak da *tek 5 od 5.000 jedinjenja koja ulaze u pretkliničkа ispitivanja dospevaju do testiranja na ljudima*, Atvud, istaknuti zastupnik NM, tumači kao posledicu toga što većina hipoteza ima malu (ili nikakvu) prethodnu verovatnoću, pritom nam iskustvo govori da čak i kada je hipoteza naučno plauzibilna to ne garantuje efikasnost (Atwood, 2008b). Ima li onda smisla davati šansu neplauzibilnim tretmanima, i da li bi to bilo analogno kretanju u magli i lovu u mutnom? Kako bismo se približili odgovoru na ovo pitanje, Atvudovo zapažanje možemo posmatrati uporedo sa studijom (Swaen et al., 2001, p. 953) koja ispituje razloge lažno pozitivnih procena ishoda, a koja je rezultirala zaključkom da studije u kojima je postojala *a priori* hipoteza imaju manje verovatnoće da rezultiraju lažno pozitivnim rezultatima, te da ih s obzirom na potencijal da izoluju uzročne veze treba vrednovati više od takozvanih ribolovačkih ekspedicija – postupka kada istraživači neselektivno ispituju veze između različitih kombinacija varijabli s namerom da pronađu bilo šta što je statistički značajno u podacima. Ovakvi podaci ukazuju nam da je smisleno insistirati na prethodnoj verovatnoći, koliko god njena procena bila podložna ne tako slavnoj subjektivnosti. Grinlend određivanje prethodne verovatnoće poredi sa klađenjem na takmičare u trci – razumno je prilikom klađenja razmotriti prethodne rezultate takmičara, pritom on veruje da bi i uprkos varijabilnosti procena onih koji se klade moglo doći do izvesnog konsenzusa (Greenland, 2006, p. 766). No, pitanje koliko je u realnoj istraživačkoj praksi zaista jednostavno doći do konsenzusa (ima indicija da nije), te da li je taj konsenzus, ipak, objektivan, ostaje otvoreno. Ne treba zaboraviti da se kao jedna od istaknutih prednosti frekventizma nad bajesijanizmom često zvanično ističe objektivnost (Efron, 1986). Videli smo da je relativno upitno u kojoj meri je takav stav utemeljen, s obzirom da se u okviru frekventizma polazi od nekih pretpostavki koje nisu svi spremni da prihvate. Uprkos svim prednostima koje, sa druge strane, pristalice bajesijanizma ističu, nije zatvoreno pitanje da li je bolje osloniti se na verovatnoću posmatranih i neposmatranih podataka, te hipotetičke scenarije beskonačne randomizacije (Greenland, 2006), bez procene prethodne verovatnoće – kako se to čini u okviru frekventizma, ili je pak bolje osloniti se samo na opažene podatke i prethodnu

verovatnoću, koliko god njena procena bila podložna subjektivnosti u okviru bajesijanizma, bez idealizovanih scenarija u kojima su grupe kliničkih studija ujednačene.

8.2.4. Pitanje naučnog progresa: da li naučna medicina podržava status quo?

Za kraj ćemo razmotriti jedno pitanje sa kojim se NM neminovno mora suočiti. Ovo pitanje se može učiniti kao značajan problem, no mi smatramo da naša dosadašnja razmatranja ukazuju na to da zapravo nije reč o problemu za ovu paradigmu. Reč je o pitanju naučnog progresa. Da li zaista, kako određeni autori tvrde, NM insistiranjem na plauzibilnosti podržava *status quo*?

Ignac Zemelvajs je čuveni mađarski lekar koji je smrtnost porodilja objasnio hipotezom da studenti i lekari koji su prethodno imali kontakt sa mrtvim telima prilikom obdukcije prenose takozvane „čestice smrti" (danas bakterije) (Semmelweis, 1983). Hipoteza je u to vreme bila dobro potkrepljena svedočanstvom o razlici (dezinfekcija ruku koja je ujedno predstavljala i „ubijanje čestica smrti" bila je u visokoj korelaciji sa preživljavanjem obolelih), no usled nedostatka svedočanstva o mehanizmu naišla je na ogromno neodobravanje, podsmeh, te odbacivanje. Samo nekoliko godina nakon Zemelvajsove tragične smrti, Paster je potvrdio da su bakterije izazivači bolesti, samim tim učinivši pomenutu hipotezu biološki plauzibilnom. Imajući u vidu ovaj dobro poznati slučaj iz istorije medicine, možemo se zapitati – da li je bilo naučno racionalno poslušati jednostavan Zemelvajsov savet i oprati ruke, bez obzira na status naučne plauzibilnosti „čestica smrti"? Da li je postojanje „čestica smrti" bilo *u suprotnosti* sa bilo kojim naučnim zakonom tog vremena? Da li nam ovakvi primeri dopuštaju da delamo na osnovu svake opservacije visoke statističke zavisnosti, bez obzira na biološku plauzibilnost? Mogu li izuzetno visoke korelacije ujedno pružiti i svedočanstvo o mehanizmima u osnovi tih korelacija?

U osnovi svih pomenutih pitanja (na koja smo dobrim delom već pružili odgovore) leži pitanje da li NM insistiranjem na plauzibilnosti zapravo podržava *status quo* sprečavajući naučni progres. Da li zahtev za koherencijom sa postojećim znanjem, na čemu zastupnici NM insistiraju, takoreći „koči" saznavanje novih uzročno-posledičnih veza u medicini? S tim u vezi, pre već više od tri decenije biostatističar Šleselman određuje plauzibilnost kao razuman, ali konzervativan kriterijum, a upravo ovaj konzervativizam „može ometati prihvatanje novih činjenica koje otkrivaju ili nedostatke u aktuelnoj teoriji ili netačne zaključke bazirane na njoj" (Schlesselman, 1987, p. 201). Ovo nas vraća na pitanje da li već postojeće naučne teorije (koje su konstitutivne za pojam plauzibilnosti) neupitno imaju primat nad eksperimentalnim podacima ili su podaci ti koji donose konačnu odluku o istinitosti postojećih teorija. Pitanje da li bi rezultati studija ipak mogli imati primat nad prethodnom verovatnoćom s obzirom na pogrešivost patofiziološkog znanja možemo postaviti na sledeći način: da li bi visoka efikasnost akupunkture ponovljivo demonstrirana u RKS mogla da bude pokazatelj da meridijani zapravo postoje? Kako bismo videli kakav je stav NM po ovom pitanju, sada ćemo se usmeriti na još jedan naširoko poznat slučaj iz istorije nauke koji dobro odslikava pomenutu problematiku, a na koji obraćaju pažnju i zastupnici NM – slučaj otkrića *helicobacter pylori* kao uzroka čira na želucu. Naime, pre ovog veoma važnog otkrića naučnici su smatrali da je uzrok čira stres. Na jednom mestu Atvud ukazuje na sledeći komentar objavljen ispod jednog od tekstova na internet portalu NM:

> Jednostavno rečeno: otkriće da je antibiotik efikasan protiv čira bi ukazivalo na bakterijski uzrok čira koji bi zahtevao dalje istraživanje. Razlog za to je u potpunosti povezan sa prethodnom plauzibilnošću. Poznato je da se antibiotici bore protiv bakterija. Ako antibiotik leči čir, to nam daje plauzibilan odgovor za mehanizam koji uzrokuje čir. Onaj koji postavlja pitanje pravi grešku pretpostavljajući da nikada ne bismo napustili pretpostavljeni uzrok čira, ali NM traži mehanizme delovanja za bolesti kao i za lekove. (Atwood, 2010c)

Ideja u osnovi ovog komentara jeste da nam opažene razlike prilikom lečenja bolesti B tretmanom X mogu reći o mehanizmu u osnovi B – ako znamo da antibiotici deluju delovanjem na bakterije, te ako opazimo visoku razliku između lečenja antibioticima i incidence određene bolesti, onda je ta bolest izazvana bakterijama. No iz ovog komentara vidimo i tvrđenje da svedočanstvo o korelaciji može da povratno utiče na teoriju u osnovi te nam pruži novi uvid u plauzibilnost. Pitanje je u kojoj meri je prethodno postojeće objašnjenje čira bilo naučno, kao i to u kolikoj meri je neplauzibilno bilo bakterijsko objašnjenje. Još jedno pitanje koje se nameće je i da li je bakterijski patofiziološki mehanizam čira u datom istorijskom trenutku bio potpuno neplauzibilan – do te mere da ga gotovo nikakva količina opaženih podataka (opservacija) ne bi mogla učiniti plauzibilnim? Ako je to slučaj (što neki istoričari nauke tvrde), onda zahtev za biološkom plauzibilnošću zaista može stajati na putu naučnom progresu, samim tim je i NM konzervativna koncepcija kojom se održava *status quo*. No, naprotiv, Atvud tvrdi: „Priča o *helicobacter pylori* je veliki trijumf naučne medicine, a ne razlog da se odbace argumenti [koji idu u prilog važnosti] plauzibilnosti." (Atwood, 2010b). Hipoteza o stresu kao uzroku čira nije bila previše potkrepljena podacima (to jest nije bilo značajnog svedočanstva o razlici); s druge strane, da li je hipoteza o bakterijskoj etiologiji bila neplauzibilna, neutralno plauzibilna ili plauzibilna? Atvud, analizirajući ovaj slučaj, dolazi do zaključka da je čitava priča o inicijalnoj neplauzibilnosti hipoteze o bakterijskoj etiologiji čira zapravo *mit* za koji je dobrim delom i sam Bari Maršal (Barry James Marshall) zaslužan (Atwood, 2004, p. 32), te tvrdi:

> Povremeno postoje rezultati koji su toliko jasni i koji se tako dobro uklapaju sa prethodnim znanjem da nekoliko nezavisnih replikacija čini ubedljiv slučaj za hipotezu. Iako može biti iznenađenje za neke, to je bio slučaj sa *helicobacter pylori* i peptičkim ulkusom. (Atwood, 2008c)

Iako je ustaljena interpretacija da je bakterijsko objašnjenje nastanka čira u vreme otkrića *helicobacter pylori* bilo neplauzibilno, Atvud nam nudi drugačiju perspektivu: naime, istorijskom analizom on identifikuje četiri koraka: prvo, pronalazak neidentifikovanih bacila u dovoljnom broju uzoraka epitela želuca obolelih, kako bi bakterije počele biti razmatrane kao mogući patogeni, što se desilo 1983. godine; zatim, kultivisanje i izolovanje karakteristika bakterije, što se desilo 1984. godine; potom, replikacija rezultata – izolovanje bakterije u tkivima obolelih – od strane većeg broja istraživača širom sveta; i konačno, studije iskorenjivanja *helicobacter pylori* kako bi se uočio njegov efekat na peptički ulkus. Drugim rečima, Atvud tvrdi da je hipoteza o bakterijskoj etiologiji čira bila visoko plauzibilna s obzirom na prva tri koraka. On takođe tvrdi da je kisela sredina želuca bila izuzetno pogodna za adaptivne kapacitete prokariota, što je u to vreme, prema njegovim rečima, *svaki mikrobiolog znao*, a kao jedini razumni skepticizam identifikuje činjenicu da su pre Maršalovog i Varenovog (Robin Warren) kultivisanja bakterije sva kultivisanja bila neuspešna (Atwood, 2008c).

U upravo navedenom slučaju, shodno svedočanstvu koje nude zastupnici NM, plauzibilnost nije predstavljala problem, što znači da je prethodna verovatnoća hipoteze bila u izvesnoj meri visoka. Ali, šta ako se vratimo na Zemelvajsov slučaj koji smo naveli na početku ovog odeljka? Pođimo od toga da je plauzibilnost mehanizma koji podrazumeva patogeno dejstvo „čestica smrti" izuzetno

niska. Videli smo da zastupnici NM smatraju da balans između već postojećeg znanja i podataka konkretnih studija može biti postignut pozivanjem na Bajesov faktor, te da Bajesova statistika predstavlja svojevrsno metodološko oruđe koje na formalan način omogućava odmeravanje onoga što već znamo i novih podataka. To jednostavno znači da je hipotezama koje imaju izrazito malu prethodnu verovatnoću (imajući u vidu i biološku plauzibilnost koja je relevantna za procenu prethodne verovatnoće) potrebna izrazito visoka potvrda eksperimentalnim podacima (svedočanstvom o razlici) kako bi bile prihvaćene. Opažene korelacije u slučaju doktora Zemelvajsa su bile neuporedivo drastičnije i ponovljivije od onih koje zatičemo u oblasti KAM (ukoliko, naravno, studije nisu pristrasno selektovane) – u toj meri drastične da su bile izuzetno jaka podrška hipotezi da mehanizam u osnovi ovih korelacija postoji. Nedugo zatim je, očekivano, sam detaljni mehanizam koji je koherentan sa postojećim znanjem i potvrđen. Ovakvo rasuđivanje moguće je samo pod pretpostavkom ontološkog uzročnog monizma (o čemu smo govorili u prethodnom poglavlju).

Sama metodologija NM odslikava kumulativni model naučnog progresa koji njeni zastupnici potenciraju; naime, koraci istraživanja koje se oslanja na Bajesovu statističku analizu mogu se podeliti na dva ciklusa – prvi podrazumeva definisanje problema i preciziranje istraživačkog pitanja i hipoteze na osnovu već postojećeg korpusa znanja (standardni ciklus istraživanja), dok drugi „uključuje formalizovanje prethodnih distribucija zasnovanih na pozadinskom znanju i prethodnom otkrivanju, određivanje funkcije verovatnoće specifikovanjem modela za generisanje podataka i uključivanjem posmatranih podataka, i dobijanje posteriorne distribucije“ (van de Schoot et al., 2021, p. 3). Posteriorni rezultati potom se mogu koristiti kao podaci za novi istraživački ciklus (van de Schoot et al., 2021, p. 3). Preneto na istraživanje u medicini to znači da posteriorne verovatnoće hipoteze o efikasnosti medicinskog tretmana postaju deo prethodne verovatnoće prilikom narednog istraživanja iste ili identične hipoteze – verovatnoće koja iznova biva ažurirana novim podacima. Iako su mnogi filozofi doveli u pitanje stav da je nauka kumulativan proces (poput Kuna ili Pola Fajerabenda (Paul Feyerabend)), a Karl Poper (Karl Popper) bi pozdravio postuliranje smelih hipoteza koje dovode u pitanje važeće teorije, pitanje je da li ikada hipotezu možemo postulirati nezavisno od određenog teorijskog i metodološkog okvira, kao i to da li, sve i ako prihvatimo Kunov model revolucija u nauci, nova paradigma zaista potpuno raskida sa znanjem utvrđenim u okviru prethodne paradigme. Treba naglasiti da se zastupnici NM sve vreme drže određenih filozofskih i metodoloških pretpostavki na osnovu kojih određuju naučnost, samim tim i naučni status novih ideja. Nije reč o tome da zastupnici NM zastupaju *status quo* automatski odbacujući svaku teoriju koja trenutno nema naučni status. Reč je o tome da oni insistiraju na *sprezi između novih opaženih podataka i postojećeg znanja* (koje je dobrim delom i teorijsko) – to jest na naučno racionalnom zahtevu da svako posmatranje treba biti interpretirano u kontekstu šireg naučnog okvira. Ovo konkretno znači da teorije sa niskom naučnom plauzibilnošću treba u većoj meri potkrepiti opservacijama u odnosu na one koje su visoko plauzibilne, to jest da samo izuzetno visoke i ponovljive korelacije dobijene kliničkim studijama mogu biti potvrda tretmanima sa nisko plauzibilnim mehanizmima u osnovi – u suprotnom, alternativna, neuzročna objašnjenja opaženih korelacija ulaze u igru na velika vrata. Ponavljamo, zastupnici NM smatraju da su neki tretmani u tolikoj meri kako klinički tako i biološki neplauzibilni da je suludo sprovoditi nove kliničke studije s obzirom da: (1) imajući u vidu prethodnu verovatnoću nije racionalno očekivati svedočanstvo o razlici dobijeno konkretnom studijom koje ukazuje na efikasnost; (2) sve i da konkretna studija rezultira takvim podacima prethodna verovatnoća je toliko mala da oni nisu snažni da promene stepen verovanja u

hipotezu o efikasnosti. Do promene paradigme u nauci dolazi onda kada postojeći naučni okvir ne može da „izdrži" teret opservacija koje se u njega ne uklapaju. Neverovatne hipoteze zahtevaju neverovatno (izvanredno) svedočanstvo, a MZD, smatraju zastupnici NM, izostankom insistiranja na ovom uslovu dopušta da neverovatne hipoteze budu potvrđene istim stepenom svedočanstva kao i one visoko verovatne. Teorijski napredak u nauci uslovljen je njegovom spregom sa opservacijama, a zastupnici NM smatraju da je bajesijanizam dobro sredstvo za odmeravanje između teorijskih okvira kojih se držimo i koji su, naravno, već potkrepljeni opservacijama, i novih opservacija. Neke opservacije su, rekli bi oni, jednostavno nedovoljno ubedljive kako bi nadogradile – ili pak izmenile – postojeći teorijski okvir; primera radi, opservacije o razlici koje opažamo onda kada mnoge od tretmana KAM testiramo u kliničkim studijama nisu u dovoljnoj meri ubedljive kako bismo postojeći korpus nauke morati revidirati – ove opservacije o razlici su objašnjive u okviru već postojećeg znanja: one su posledica slučajnosti, pristrasnosti ili neuravnoteženosti studijskih grupa s obzirom na sve činioce zabune. Onda kada su te iste opservacije dramatične, te malo verovatno objašnjive na načine koje smo upravo naveli, postojeći okvir prihvaćenog znanja može biti nadograđen, pa čak i modifikovan. Dakle, treba imati u vidu da upravo metodologija NM pruža formalni i standardizovani okvir *koji omogućava* naučni progres, jer, kako nobelovac Diton i Kartrajtova primećuju:

> Zlatni standard ili stav „istine" nanosi štetu kada podriva obavezu nauke da pomiri rezultate RKS sa drugim svedočanstvom u procesu kumulativnog razumevanja. […] Sistematsko odbijanje upotrebe prethodnog znanja i prateća sklonost ka RKS su *recepti za sprečavanje kumulativnog naučnog napretka* [kurziv je dodat]. (Deaton & Cartwright, 2018, pp. 5-7)

9. ZAKLJUČAK

Kada smo započeli rad istorijskim pregledom medicine, naš primarni cilj nije bio da doprinesemo istorijskoj faktografiji niti, pak, verujemo da postoji bila kakva zakonitost u istorijskom razvoju medicine (pa ni bilo kog drugog fenomena). Ipak, naš istorijski osvrt omogućio nam je da jasnije razumemo medicinske paradigme koje su ključni predmet komparacije u ovom radu: MZD i NM. Stavljanje medicine u istorijski kontekst omogućilo nam je da uporedimo pretpostavke i ciljeve anticipatora MZD sa pretpostavkama i ciljevima njenih zvaničnih osnivača i onih koji su je dalje razvijali i praktikovali. MZD je primarno nastala kao reakcija na nesistematizovanost svedočanstva, nepostojanje formalnih procedura i ogroman uticaj autoriteta u medicini, što je, očekivano, rezultiralo ogromnom varijabilnošću same medicinske prakse koja se neretko s pravom činila neutemeljenom. Ovakav okvir je, naravno, pogodovao pojavi nenaučnog rasuđivanja u medicini, te je važno primetiti da MZD nastaje i sa ciljem da odstrani pseudonauku iz medicinske prakse i da je zasnuje na nauci. Samim tim je i (pseudo)uzročnost koja izlazi van naturalističkog okvira trebalo da zauvek nestane iz medicine, jer, ukoliko zaista govorimo o uzročnosti, nju je moguće potkrepiti svedočanstvom, i samim tim ona se naturalizuje. U tom smislu MZD nije nenaučna, na šta nas može navesti njeno suprotstavljanje sa NM kao zasebnom paradigmom – naprotiv, ona u svojoj osnovi ima upravo naučni metod kao osnovni alat za razgraničenje između lažne, prividne uzročnosti, sa jedne strane, i prave uzročnosti, sa druge. Ipak, pitanje je u kojoj meri ona uspeva u svom prvobitnom cilju. Zastupnici NM tvrde da MZD nije sasvim uspešna prilikom utvrđivanja uzročno-posledičnih veza, te da, zahvaljujući takozvanoj *naučnoj slepoj tački* koja podrazumeva izostavljanje specifičnog tipa svedočanstva, ona postaje žrtva svojevrsne ironije. Naime, reč je o tome da MZD usled nepotpunosti naučnog metoda na koji se oslanja zvanično i na formalan način dopušta infiltraciju pseudonauke u sebe. MZD – revolucionarna paradigma koja je nastala i kao reakcija na nedostatak naučne potkrepljenosti medicinske prakse – pribegla je metodologiji za koju zastupnici NM tvrde da stvara svojevrsni „vakuum“ koji otvora vrata mnogim pseudonaučnim teorijama. Ovo se može posmatrati kao svojevrsni paradoks MZD – metodologija koja treba da zaštiti medicinu od pseudonauke postala je instrument pomoću kojeg pseudonauka ponovo ulazi u medicinu. Izuzetno važno je primetiti i da ista metodologija potencijalno propušta da na standardizovan način utvrdi i mnoge uzročno-posledične veze za koje postoji objektivno, naučno svedočanstvo. Stoga smo NM kao zasebnu paradigmu potpunije razumeli kao reakciju na MZD – ne toliko kao otklon u odnosu na nju koliko kao svojevrsnu dopunu. Dopuna o kojoj smo govorili ogleda se u insistiranju na biološkoj i, šire, naučnoj plauzibilnosti prilikom testiranja hipoteza o uzročnosti. U epistemološkom smislu ova dopuna podrazumeva i oslanjanje na specifičan tip svedočanstva koji MZD izvesno u velikoj meri izostavlja – svedočanstvo o mehanizmima, to jest eksplicitno insistiranje na evidencionom pluralizmu. Ipak, potreba da svedočanstvo o mehanizmima bude na standardizovan način uzeto u obzir prilikom testiranja hipoteza o uzročnosti rezultirala je i potrebom za metodološkim sredstvom koje će to omogućiti – Bajesovom metodologijom. Stoga smo distinkcija između MZD i NM odredili dvojako, kako s obzirom na evidencionu ulogu specifičnih tipova svedočanstva tako i s obzirom na preovlađujući statistički pristup. Moramo primetiti da insistiranje na evidencionom pluralizmu u okviru NM u osnovi ima isti cilj koji ima i MZD prilikom testiranja hipoteza o uzročnosti – medicinsku praksu zasnovati na relevantnom svedočanstvu, pouzdano razgraničiti lažnu od prave uzročnosti te se obračunati sa pseudonaukom i voluntarizmom u kliničkoj praksi. MZD i NM se,

dakle, razilaze u pogledu načina na koji se taj cilj postiže, kako metodološki tako i epistemološki. Dok MZD prilikom testiranja hipoteza o uzročnosti odlikuje oslanjanje na frekventistički statistički pristup i svedočanstvo o razlici, to jest evidencioni monizam, i u širem smislu veliko poverenje u eksperiment i opservacioni aspekt nauke, NM karakteriše Bajesov statistički pristup i evidencioni pluralizam, to jest oslanjanje i na svedočanstvo o mehanizmima i na svedočanstvo o razlici, i u širem smislu insistiranje kako na opservacionom tako i na teorijskom, interpretativnom aspektu nauke. Imajući u vidu da naučni metod u celini podrazumeva i opservacioni i interpretativni aspekt, zapažanje zastupnika NM da MZD odlikuje takozvana *naučna slepa tačka* usled koje dolazi do infiltracije pseudonauke u medicinu, te da je ova paradigma u izvesnom smislu naučno nekompletna, ispostavilo se kao prilično osnovano.

Epistemološka i metodološka distinkcija između MZD i NM direktno se odrazila i na internu i eksternu validnost zaključaka o uzročnosti u okviru ovih paradigmi. Imajući u vidu da svaki specifičan tip svedočanstva može biti podrška kako uzročno-posledičnoj hipotezi tako i alternativnim, neuzročnim hipotezama, ispostavilo se da svedočanstvo o razlici, to jest podaci o zavisnostima – asocijacijama i korelacijama – između pretpostavljenog uzroka i posledice na koje se MZD dominantno oslanja, eliminiše alternativne hipoteze u mnogo manjoj meri nego što je to slučaj kada se prilikom testiranja hipoteza o uzročnosti formalno uključi i svedočanstvo o mehanizmima. Frekventističko testiranje uzročnih hipoteza karakteristično za MZD oslanja se na pretpostavke koje se ispostavljaju kao upitne. Pre svega, iako randomizacija štiti od pristrasnosti selekcije kao neuzročnog objašnjenja opažene razlike (što opravdava pozicioniranje RKS na vrh hijerarhije svedočanstva), upitno je u kojoj meri ona zaista osigurava balansiranost svih uzročno relevantnih faktora među grupama koje se porede. Teorijski, samo beskonačna randomizacija može apsolutno da garantuje jednaku raspoređenost svih (i poznatih i nepoznatih) činilaca zabune među grupama kako bi se svaka opažena razlika u efektu među grupama mogla nesumnjivo pripisati pretpostavljenom uzroku. Realna randomizacija koja se u praksi uvek vrši konačan broj puta može nas samo približiti idealu, to jest pomenutu balansiranost grupa može učiniti samo verovatnijom. Zatim, upitno je u kojoj meri su alati frekventističke statističke analize zaista pouzdani prilikom eliminacije slučajnosti kao relevantnog neuzročnog objašnjenja opažene razlike između pretpostavljenog uzroka i posledice. Pozivanje na pomenute alate posebno je problematično imajući u vidu da ključni među njima – na primer p-vrednost – neretko bivaju pogrešno interpretirani čak i među ekspertima. Sa druge strane, pokazali smo da evidencioni pluralizam karakterističan za NM garantuje veću internu validnost zaključaka o uzročnosti upravo tako što u većoj meri omogućava eliminaciju neuzročnih alternativa nego što je to slučaj sa evidencionim monizmom karakterističnim za MZD. Svedočanstvo o mehanizmu u osnovi opažene razlike između pretpostavljenog uzroka i posledice čini manje verovatnim neuzročna objašnjenja te razlike, a ujedno čini verovatnijim da je ta ista razlika uzročna. No, visoka interna validnost zaključaka o uzročnosti ne garantuje njihovu visoku eksternu validnost, premda prva jeste preduslov druge. Ipak, ispostavilo se da je ekstrapolacija zaključaka o uzročnosti sa studijskih populacija na ciljne populacije ili pojedinačne pacijente pouzdanija u okviru NM koja podrazumeva evidencioni pluralizam, odnosno da je ekstrapolacija uspešnija onda kada pored svedočanstva o razlici uključimo i svedočanstvo o mehanizmima. To je zato što je prilikom ekstrapolacije svedočanstvo o mehanizmima izvor mnogo šireg spektra relevantnih informacija koje povećavaju verovatnoću da će se interno validna uzročno-posledična veza u kontrolisanim studijskim uslovima takoreći održati i u realnim uslovima koji podrazumevaju fiziološku i kontekstualnu

varijabilnost populacija i pojedinaca koji su meta ekstrapolacije. Rasuđivanje koje podrazumeva i znanje o mehanizmu koji je u osnovi uzročno-posledične veze, kao i zaključivanje o potencijalnoj interakciji tog mehanizma sa drugim relevantnim mehanizmima, rezultira pouzdanijim zaključcima o uzročnosti u odnosu na rasuđivanje prilikom kog je znanje o mehanizmu u osnovi uzročnosti nepoznato ili naučno neplauzibilno.

Stavljanje medicine u istorijski kontekst rezultiralo je važnim uvidima na još jednom mestu u našem radu: pažljivim tumačenjem prvobitnih tekstova utemeljivača MZD i praćenjem njenog razvoja i primene u praksi uvideli smo da je u izvesnom smislu došlo do nepotpune realizacije njene inicijalne koncepcije. Medicinska praksa bi trebalo da bude savršen balans između svedočanstva, kliničke ekspertize lekara i vrednosti i preferencija pacijenta kao pojedinca. Ipak, ima osnovanih indicija da je komponenta svedočanstva (i to specifičnog tipa svedočanstva karakterističnog za MZD) preuzela primat nad drugim pomenutim komponentama. Činjenica da evidencioni pluralizam karakterističan za NM garantuje veću internu i eksternu validnost zaključaka o uzročnosti u odnosu na MZD ima direktne implikacije za svakodnevnu kliničku praksu u kojoj lekar svojom kliničkom ekspertizom treba da premosti jaz između relevantnog svedočanstva i vrednosti i preferencija pacijenata. NM pruža mogućnost lekaru da na eksplicitan i standardizovan način prilikom ekstrapolacije rasuđuje pozivajući se na znatno širu koncepciju svedočanstva nego što je to slučaj u MZD, to jest imajući u vidu celokupno relevantno naučno svedočanstvo. Samim tim je usklađivanje onoga što svedočanstvo nalaže i onoga što pacijent pozitivno vrednuje i preferira (željenog ishoda) pouzdanije i naučno racionalnije. Upravo ovo usklađivanje je ključno za ostvarivanje inicijalne koncepcije MZD s obzirom da ona podrazumeva realizaciju svih njenih osnovnih komponenti. Tako smo došli do još jednog važnog uvida: pored insistiranja na naučnosti, obračuna sa pseudonaukom, voluntarizmom i dogmatskim poštovanjem autoriteta, MZD i NM imaju još jedan zajednički cilj – medicinska praksa treba da se ogleda u primeni kliničke ekspertize lekara prilikom individualizacije medicinskih preporuka i odluka na osnovu relevantnog svedočanstva, a u skladu sa vrednostima i preferencijama pacijenta. Ispostavilo se da NM ovaj cilj ostvaruje potpunije upravo zahvaljujući znatno široj koncepciji relevantnog svedočanstva, s obzirom da takva koncepcija (koja podrazumeva evidencioni pluralizam) omogućava uspešniju ekstrapolaciju, odnosno preciznije predviđanje željenog ishoda u slučaju konkretnog pacijenta. Samim tim dolazi i do potpunije realizacije kliničke ekspertize koju smo odredili upravo kao vezu između svedočanstva i interesa pojedinaca, a medicina biva ostvarena kao *umeće primene nauke u skladu sa vrednostima i preferencijama pacijenata*.

Nakon što smo pokazali prednosti evidencionog pluralizma u realnoj medicinskoj praksi, fokus naše analize usmerili smo na pitanje kakva koncepcija uzročnosti njemu odgovara i kakva je ontološka priroda uzročno-posledičnih veza saznatih pozivanjem na više tipova svedočanstva. Imajući u vidu da je u okviru MZD, posebno u oblasti KAM, uzročnost katkad shvaćena samo kao razlika (s obzirom na evidentnu neplauzibilnost mehanizma u osnovi ove razlike), dok u mnogim slučajevima pored razlike postoji i plauzibilno mehanističko objašnjenje uzročno-posledičnih veza, možemo reći da je MZD bliskija uzročnom pluralizmu, te da nema zajedničkog imenitelja svakoj uzročnosti (kako konceptualno tako i ontološki). Sa druge strane, pokazali smo da u osnovi nužnog i eksplicitnog evidencionog pluralizma koji je karakterističan za NM leži uzročni monizam, kako na konceptualnom tako i na ontološkom nivou, a da taj monizam ima izvesne prednosti u odnosu na uzročni pluralizam. Pored prednosti kao što su adekvatno opisivanje ustaljene jezičke prakse u medicini, držanje načela jednostavnosti u nauci i veća intuitivna prihvatljivost (koja je svakako relativna i slaba prednost),

pokazali smo da je izrazita prednost uzročnog monizma koji je kompatibilan sa evidencionim pluralizmom zapravo epistemološka – ovakav monizam vodi nas pouzdanijem znanju o uzročnosti. Epistemološka prednost ogleda se upravo u kompatibilnosti različitih tipova svedočanstva koji govore o jednoj uzročno-posledičnoj vezi. Svedočanstvo o mehanizmima, tako, eliminiše alternativna neuzročna objašnjenja opaženih razlika dok, sa druge strane, opažene razlike eliminišu alternativna neuzročna mehanistička objašnjenja. Bez ove međusobne evidencione podrške saznavanje uzročno-posledičnih veza na osnovu jednog tipa svedočanstva manje je pouzdano, što se direktno negativno odražava i na tradicionalne monističke koncepcije koje ne podrazumevaju evidencioni pluralizam, pa i na uzročni pluralizam koji zapravo samo umnožava njihove nedostatke. No, kako bi pomenuta epistemološka prednost uopšte bila moguća, potrebno je pretpostaviti jedinstvenu metafizičku prirodu uzročnosti – potrebno je da različiti tipovi svedočanstva govore o jednoj istoj uzročno-posledičnoj vezi, samo na različitim epistemološkim nivoima. Ukoliko svakom specifičnom tipu svedočanstva odgovara jedinstvena koncepcija uzročnosti u osnovi koje je, opet, jedinstvena metafizička priroda, onda je pomenuta eliminacija alternativnih neuzročnih objašnjenja onda kada se zaključuje samo na osnovu jednog tipa svedočanstva zapravo nemoguća. Stoga Vilijamsonova epistemička teorija uzročnosti i Strevensova zapažanja vezana za ontologiju uzročnosti takoreći „idu ruku pod ruku": *uzročnost koja je metafizički jednolika biva određena kao racionalno verovanje na osnovu svedočanstva*. Naša saznajna praksa, tako, podrazumeva približavanje idealu znanja o uzročno-posledičnim činjenicama, to jest verovanjima koje ima sveznajući racionalni akter, a nju karakteriše ograničenost relevantnim svedočanstvom koja naša uzročna verovanja čini objektivnim. Ova saznajna praksa takođe podrazumeva i apstrakciju događaja iz mreže uzročnih uticaja, događaja koji stoje u relaciji stvaranja razlike. No, kako bismo znali da li je ta razlika zaista uzročna, te pouzdano eliminisali njena neuzročna objašnjenja, potrebno nam je i znanje o mehanizmu koji je u osnovi te iste razlike. Uzrok je, tako, najjednostavnije rečeno, *događaj koji je posredstvom specifičnog mehanizma napravio razliku u posledici*. I svedočanstvo o razlici između uzroka i posledice i svedočanstvo o mehanizmu u osnovi te razlike govore o jednoj, ontološki istoj, uzročno-posledičnoj vezi.

Iako evidencioni pluralizam ima izvesne epistemološke prednosti, koje, konačno, imaju direktne praktične implikacije za medicinsku praksu, za njegovu primenu potrebno je odgovarajuće metodološko sredstvo. Ispostavilo se da nam upravo NM to pruža na standardizovan način. Reč je, naravno, o Bajesovom statističkom pristupu koji omogućava da oba tipa svedočanstva budu eksplicitno i formalno uključena prilikom određivanja verovatnoće istinitosti uzročno-posledične hipoteze, kao i da uzročna verovanja budu na odgovarajući način revidirana. Ipak, to što NM ima izvesne prednosti u odnosu na MZD ne implicira da ova paradigma nema potencijalne, pa i evidentne nedostatke. Iako NM ne podržava *status quo*, već, naprotiv, pruža racionalan okvir za naučni progres, pred ovom paradigmom ostaju važni izazovi kao što su standardizacija kriterijuma za procenu plauzibilnosti, specifikovanje nužnih i dovoljnih uslova da bi određeni podaci bili uzeti u obzir kao svedočanstvo, kao i minimizacija subjektivnosti. Očekivano, svi ovi problemi se dobrim delom prenose i na monističko shvatanje uzročnosti koje zastupamo.

Za kraj ćemo dopustiti sebi da primetimo da je, i pored evidentno revolucionarnog i zadivljujućeg napretka, medicina današnjice u umerenoj, ali višestrukoj krizi. Pored krize kliničke ekspertize koja se ogleda u ograničenosti rasuđivanja i slobode lekara, u krizi su i vrednosti i preferencije pacijenata kao pojedinaca. Pored mnoštva drugih faktora, pomenute krize smatramo i rezultatom jedne šire krize – krize nauke. Pod krizom nauke ne podrazumevamo samo ustaljene

interpretacije poput problema sa replikacijom rezultata naučnih istraživanja i sistemskih pritisaka na naučnike. Pod krizom nauke podrazumevamo i status nauke u društvu i svakodnevnom životu, konkretnije status znanja zasnovanog na naučnom svedočanstvu prilikom formiranja stavova kod ljudi, kao i relativizaciju šire, filozofske predstave o tome šta dobra nauka zapravo treba da bude i koja je njena funkcija. Laički i gotovo iracionalni skepticizam prema nauci i naučnom metodu uvukao se i u ona područja na kojima bi ga trebalo biti najmanje. Nažalost, jedno od mesta njegove infiltracije je i medicina koja se bavi životom i zdravljem ljudi. Gotovo tragično, ovaj prodor neosnovanog skepticizma ima još jednog perfidnijeg, neretko travestiranog saputnika – pseudonauku. Najbolje što naučnici mogu je da se bore protiv oba pomenuta protivnika, stoga i nastojanje zastupnika NM da u epistemološkom i metodološkom pogledu nadograde trenutno aktuelnu medicinsku paradigmu vidimo upravo tako – kao smislenu i odgovarajuću borbu. Na isti način posmatramo i ovaj naš rad. *In scientia confidimus*.

LITERATURA

A

Aguirre-Raya, K. A., Castilla-Peón, M. F., Barajas-Nava, L. A., Torres-Rodríguez, V., Muñoz-Hernández, O., & Garduño-Espinosa, J. (2016). Self-perception and knowledge of evidence based medicine by physicians. *BMC Medical Education*, *16*(1), Article 166, 1–9. https://doi.org/10.1186/s12909-016-0681-6

Akobeng, A. K. (2008). Assessing the validity of clinical trials. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *47*(3), 277–282. https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31816c749f

Alderson, P. (2004). Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*, *328*(7438), 476–477. https://doi.org/10.1136/bmj.328.7438.476

Alexander, L. K., Lopes, B., Ricchetti-Masterson, K., & Yeatts, K. B. (n.d.). Confounding Bias, Part I. *ERIC Notebook* (2nd edition No.11). UNC CH Department of Epidemiology. Retrieved June 6th, 2023, from https://sph.unc.edu/wp-content/uploads/sites/112/2015/07/nciph_ERIC11.pdf

Ali, K., Cockerill, J., Bennett, J. H., Belfield, L., & Tredwin, C. (2020). Transfer of basic science knowledge in a problem-based learning curriculum. *European Journal of Dental Education*, *24*(3), 542–547. https://doi.org/10.1111/eje.12535

Allen, D., & Harkins, K. (2005). Too much guidance? *The Lancet*, *365*(9473), 1768. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66578-6

Allen, J., Mak, S. S., Begashaw, M., Larkin, J., Miake-Lye, I., Beroes-Severin, J., Olson, J., & Shekelle, P. G. (2022). Use of acupuncture for adult health conditions, 2013 to 2021. *JAMA Network Open*, *5*(11), Article e2243665, 1–16. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43665

Altman, D. G. (1985). Comparability of randomised groups. *Journal of the Royal Statistical Society Series D (the Statistician)*, *34*(1), 125–136. https://doi.org/10.2307/2987510

Ammar, A. (2019). Values-Based Medicine (VSBM) and Evidence-Based Medicine (EBM). In: D. Larrivee (ed.), *Neuroethics in Principle and Praxis - Conceptual Foundations* (pp. 1–13). IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.88393

Andersen, H. (2012). Mechanisms: what are they evidence for in evidence-based medicine? *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *18*(5), 992–999. https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2012.01906.x

Andrade, C. (2018). Internal, external, and ecological validity in research design, conduct, and evaluation. *Indian Journal of Psychological Medicine*, *40*(5), 498–499. https://doi.org/10.4103/ijpsym.ijpsym_334_18

Anjum, R. L. (2018). What is the guidelines challenge? The CauseHealth perspective. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *24*(5), 1127–1131. https://doi.org/10.1111/jep.12950

Armstrong, D. (1995). The rise of surveillance medicine. *Sociology of Health & Illness*, *17*(3), 393–404. https://doi.org/10.1111/1467-9566.ep10933329

Aronson, J. K., La Caze, A., Kelly, M. P., Parkkinen, V., & Williamson, J. (2018). The use of mechanistic evidence in drug approval. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *24*(5), 1166–1176. https://doi.org/10.1111/jep.12960

Ashcroft, R. E. (2004). Current epistemological problems in evidence based medicine. *Journal of Medical Ethics*, *30*(2), 131–135. https://doi.org/10.1136/jme.2003.007039

Astin, J. A. (1998). Why patients use alternative medicine. *JAMA*, *279*(19), 1548–1553. https://doi.org/10.1001/jama.279.19.1548

Atkins, D., Best, D., Briss, P. A., Eccles, M., Falck-Ytter, Y., Flottorp, S., Guyatt, G. H., Harbour, R. T., Haugh, M. C., Henry, D., Hill, S., Jaeschke, R., Leng, G., Liberati, A., Magrini, N., Mason, J., Middleton, P., Mrukowicz, J., O'Connell, D., . . . Zaza, S. (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, *328*(7454), Article 1490, 1–8. https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490

Atwood, K. C. (2004). Bacteria, Ulcers, and Ostracism? H. Pylori and the Making of a Myth. *Skeptical Inquirer*, *28*(6), 27–34.

Atwood, K. C. (2008a, February 8th). *Homeopathy and Evidence-Based Medicine: Back to the Future Part V*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/homeopathy-and-evidence-based-medicine-back-to-the-future-part-v/

Atwood, K. C. (2008b, February 22nd). *Prior Probability: the Dirty Little Secret of "Evidence-Based Alternative Medicine"—Continued*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/prior-probability-the-dirty-little-secret-of-evidence-based-alternative-medicine/

Atwood, K. C. (2008c, February 29th). *Prior Probability: the Dirty Little Secret of "Evidence-Based Alternative Medicine"—Continued Again*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/prior-probability-the-dirty-little-secret-of-evidence-based-alternative-medicine-continued-again/

Atwood, K. C. (2008d, May 30th). *The TACT is at least as Bad as We Predicted*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/the-tact-is-at-least-as-bad-as-we-predicted/

Atwood, K. C. (2009a). Patients have a "CAM" knowledge gap—But who will fill it? *American Journal of Hematology*, *84*(12), 788–789. https://doi.org/10.1002/ajh.21563

Atwood, K. C. (2009b, July 1st). *Human Subjects as Political Pawns*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/human-subjects-as-political-pawns/

Atwood, K. C. (2009c, September 20th). *"Gonzalez Regimen" for Cancer of the Pancreas: Even Worse than We Thought (Part II: Loose Ends)*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/gonzalez-regimen-for-cancer-of-the-pancreas-even-worse-than-we-thought-part-ii-loose-ends/

Atwood, K. C. (2010a, February 5th). *Yes, Jacqueline: EBM ought to be Synonymous with SBM*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/yes-jacqueline-ebm-ought-to-be-synonymous-with-sbm/

Atwood, K. C. (2010b, March 9th). *The 2nd Yale Research Symposium on Complementary and Integrative Medicine. Part II*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/the-2nd-yale-research-symposium-on-complementary-and-integrative-medicine-part-ii/

Atwood, K. C. (2010c, March 26th). *H. Pylori, Plausibility, and Greek Tragedy: the Quirky Case of Dr. John Lykoudis*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/h-pylori-plausibility-and-greek-tragedy-the-case-of-dr-john-lykoudis/

Atwood, K. C. (2010d, September 17th). *Evidence-Based Medicine, Human Studies Ethics, and the 'Gonzalez Regimen': a Disappointing Editorial in the Journal of Clinical Oncology Part 1*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/evidence-based-medicine-human-studies-ethics-and-the-gonzalez-regimen-a-disappointing-editorial-in-the-journal-of-clinical-oncology-part-1/

Atwood, K. C. (2010e, September 20th). *Evidence-Based Medicine, Human Studies Ethics, and the 'Gonzalez Regimen': a Disappointing Editorial in the Journal of Clinical Oncology Part 2*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/evidence-based-medicine-human-studies-ethics-and-the-gonzalez-regimen-a-disappointing-editorial-in-the-journal-of-clinical-oncology-part-2/

Atwood, K. C. (2010f, November 12th). *Of SBM and EBM Redux. Part I: Does EBM Undervalue Basic Science and Overvalue RCTs?* Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/of-sbm-and-ebm-redux-part-i-does-ebm-undervalue-basic-science-and-overvalue-rcts/

Atwood, K. C. (2010g, December 10th). *Of SBM and EBM Redux. Part II: Is it a Good Idea to test Highly Implausible Health Claims?* Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/of-sbm-and-ebm-redux-part-ii-is-it-a-good-idea-to-test-highly-implausible-health-claims/

Atwood, K. C. (2011a). "CAM" Education in Medical Schools—A critical Opportunity missed. *The AMA Journal of Ethic*, *13*(6), 342–353. https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2011.13.6.ccas2-1106

Atwood, K. C. (2011b, January 7th). *Of SBM and EBM Redux. Part III: Parapsychology is the Role Model for "CAM" Research*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/of-sbm-and-ebm-redux-part-iii/

Atwood, K. C. (2011c, March 4th). Of SBM and EBM Redux. *Part IV, Continued: More Cochrane and a little Bayes*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/of-sbm-and-ebm-redux-part-iv-continued-more-cochrane-and-a-little-bayes/

Atwood, K. C., & Woeckner, E. (2009). In pediatric fatality, edetate disodium was no accident. *Clinical Toxicology*, *47*(3), 256. https://doi.org/10.1080/15563650802701937

Atwood, K. C., Woeckner, E., Baratz, R. S., & Sampson, W. I. (2008). Why the NIH Trial to Assess Chelation Therapy (TACT) should be abandoned. *Medscape journal of medicine*, *10*(5), Article 115.

Auker-Howlett, D., & Wilde, M. (2019). Reinforced reasoning in medicine. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *26*(2), 458–464. https://doi.org/10.1111/jep.13269

Ault, A. (2003). Climbing a medical Everest. *Science*, *300*(5628), 2024–2025. https://doi.org/10.1126/science.300.5628.2024

Averitt, A. J., Ryan, P. B., Weng, C., & Perotte, A. (2021). A conceptual framework for external validity. *Journal of Biomedical Informatics*, *121*, Article 103870, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.jbi.2021.103870

Axelrod, D. A., & Hayward, R. (2006). Nonrandomized Interventional study designs (Quasi-Experimental Designs). In: D.F. Penson, & J.T. Wei (eds.), *Clinical Research Methods for Surgeons* (pp. 63–76). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-230-4_4

Ayoub, S. S. (2021). Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*, *8*(4), 351–371. https://doi.org/10.1080/23328940.2021.1886392

B

Baetu, T. M. (2015). The 'Big Picture': The problem of extrapolation in basic research. *The British Journal for the Philosophy of Science*, *67*(4), 941–964. https://doi.org/10.1093/bjps/axv018

Baker, M. (2014). Clinical guidelines: too much of a good thing. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, *96*(2), 157–158. https://doi.org/10.1308/rcsann.2014.157

Balalykin, D. A. (2018). What do we know about Erasistratus? Part 1. *History of Medicine/Ru*, *5*(1), 3–13. https://doi.org/10.17720/2409-5834.v5.1.2018.01a

Barassi, G., Pokorski, M., Pellegrino, R., Supplizi, M., Prosperi, L., Marinucci, C., Di Simone, E., Mariani, C., Younes, A., & Di Iorio, A. (2022). Quantum Medicine: A role of Extremely Low-Frequency Magnetic Fields in the management of chronic pain. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1375*, 23–28. https://doi.org/10.1007/5584_2021_697

Barraza, F., Arancibia, M., Madrid, E., & Papuzinski, C. (2019). General concepts in biostatistics and clinical epidemiology: Random error and systematic error. *Medwave*, *19*(07), Article e7687, 1–7. https://doi.org/10.5867/medwave.2019.07.7687

Barrett, S. (2009, June 12th). *Be Wary of NeuroCranial Restructuring (NCR)*. Chirobase. https://quackwatch.org/chiropractic/dd/ncr/

Barry, M. J., & Edgman-Levitan, S. (2012). Shared decision making — the pinnacle of Patient-Centered care. *New England Journal of Medicine*, *366*(9), 780–781. https://doi.org/10.1056/nejmp1109283

Bartholomew, M. (2002). James Lind's Treatise of the Scurvy (1753). *Postgraduate Medical Journal*, *78*(925), 695–696. https://doi.org/10.1136/pmj.78.925.695

Bartoš, F., Sarafoglou, A., Godmann, H. R., Sahrani, A., Leunk, D. K., Gui, P. Y., Voss, D., Ullah, K., Zoubek, M. J., Nippold, F., Aust, F., Vieira, F. F., Islam, C., Zoubek, A. J., Shabani, S., Petter, J., Roos, I. B., Finnemann, A., Lob, A. B., . . . Wagenmakers, E. (2023). Fair coins tend to land on the same side they started: Evidence from 350,757 flips. arXiv preprint arXiv:2310.04153v1 https://doi.org/10.48550/arxiv.2310.04153

Bauer, M. S., Williford, W. O., Dawson, E. E., Akiskal, H. S., Altshuler, L., Fye, C., Gelenberg, A., Glick, H., Kinosian, B., & Sajatovic, M. (2001). Principles of effectiveness trials and their implementation in VA Cooperative Study #430: 'Reducing the Efficacy-Effectiveness Gap in Bipolar Disorder.' *Journal of Affective Disorders*, *67*(1–3), 61–78. https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00440-2

Beauvais, F. (2020). "Memory of water" experiments explained with no role assigned to water: Pattern expectation after classical conditioning of the experimenter. *EXPLORE*, *17*(2), 130–140. https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.02.012

Belas, N., Bengart, P., & Vogt, B. (2017). *P-hacking in Clinical Trials: A Meta-Analytical Approach* (Working Paper No. 19/2017) (pp. 1–15). Otto von Guericke University Magdeburg Faculty of Economics and Management. https://doi.org/10.24352/ub.ovgu-2018-573

Bellamy, J. (2016, February 4th). *Pseudoscience sneaks into Ohio guidelines for non-drug pain treatment*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/pseudoscience-sneaks-into-ohio-guidelines-for-non-drug-pain-treatment/

Berger, J. O., & Berry, D. A. (1988). Statistical Analysis and the Illusion of Objectivity. *American Scientist*, *76*(2), 159–165. http://www.jstor.org/stable/27855070

Bhargava, K., & Jaeschke, R. (2001). Evidence-based Medicine: An overview. *Journal for scientific research. Medical sciences*, *3*(2), 105–112.

Block, K. I., & Mead, M. N. (2003). Immune system effects of echinacea, ginseng, and astragalus: a review. *Integrative Cancer Therapies*, *2*(3), 247–267. https://doi.org/10.1177/1534735403256419

Bloomfield, M. A. P., & Howes, O. D. (2020). Dopaminergic mechanisms underlying psychosis. In: C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 277–286). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/med/9780190653279.003.0031

Bluhm, R., & Borgerson, K. (2011). Evidence-Based medicine. In: F. Gifford, *Philosophy of Medicine* (pp. 203–238). Boston: Elsevier. https://doi.org/10.1016/b978-0-444-51787-6.50008-8

Blunt, C. (2022, February 15th). *Hierarchies of Evidence*. https://cjblunt.com/hierarchies-evidence/

Blunt, C. (2015). *Hierarchies of evidence in evidence-based medicine.* [PhD thesis, London School of Economics and Political Science] Retrieved October 1st, 2023, from http://etheses.lse.ac.uk/id/eprint/3284

Bohlin, I. (2012). Formalizing Syntheses of Medical Knowledge: The rise of Meta-Analysis and Systematic Reviews. *Perspectives on Science*, *20*(3), 273–309. https://doi.org/10.1162/posc_a_00075

Borgerson, K. (2009). Valuing Evidence: Bias and the Evidence Hierarchy of Evidence-Based Medicine. *Perspectives in Biology and Medicine*, *52*(2), 218–233. https://doi.org/10.1353/pbm.0.0086

Brænd, A. M., Straand, J., & Klovning, A. (2017). Clinical drug trials in general practice: how well are external validity issues reported? *BMC Family Practice*, *18*, Article 113, 1–11. https://doi.org/10.1186/s12875-017-0680-7

Broadbent, A. (2011). Inferring causation in epidemiology: Mechanisms, black boxes, and contrasts. In: P. M. Illari, F. Russo, & J. Williamson (eds.), *Causality in the Sciences* (pp. 45–69). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.003.0003

Brophy, J. M. (1995). Placing trials in context using Bayesian analysis. *JAMA*, *273*(11), 871–875. https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520350053028

Bühlmann, P. (2020). Toward causality and improving external validity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*(42), 25963–25965. https://doi.org/10.1073/pnas.2018002117

Burke-Gaffney, H. J. O. (1968). The history of medicine in the African countries. *Medical History*, *12*(1), 31–41. https://doi.org/10.1017/s0025727300012746

Buts, J., Baker, M., Luz, S., & Engebretsen, E. (2021). Epistemologies of evidence-based medicine: a plea for corpus-based conceptual research in the medical humanities. *Medicine Health Care and Philosophy*, *24*(4), 621–632. https://doi.org/10.1007/s11019-021-10027-2

C

Cambridge Dictionary (n.d.). *Extrapolation*. Retrieved July 11th, 2023, from https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/extrapolation

Cameron, E., & Campbell, A. (1974). The orthomolecular treatment of cancer II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chemico-Biological Interactions*, *9*(4), 285–315. https://doi.org/10.1016/0009-2797(74)90019-2

Campbell, D. T. (1957). Factors relevant to the validity of experiments in social settings. *Psychological Bulletin*, *54*(4), 297–312. https://doi.org/10.1037/h0040950

Campbell, D.T., & Stanley, J.C. (1963) *Experimental and Quasi-Experimental Designs for Research*. Boston: Hougton Miffling Co.

Canali, S. (2019). Evaluating evidential pluralism in epidemiology: mechanistic evidence in exposome research. *History & Philosophy of the Life Sciences*, *41*(1), Article 4, 1–17. https://doi.org/10.1007/s40656-019-0241-6

Cartwright, N. (1979). Causal laws and effective strategies. *Noûs*, *13*(4), 419–437. https://doi.org/10.2307/2215337

Cartwright, N. (1999). Causal Diversity and the Markov Condition. *Synthese*, *121*(1/2), 3–27. http://www.jstor.org/stable/20118219

Cartwright, N. (2004). Causation: one word, many things. *Philosophy of Science*, *71*(5), 805–819. https://doi.org/10.1086/426771

Cartwright, N. (2007). Are RCTs the gold standard? *BioSocieties*, *2*(1), 11–20. https://doi.org/10.1017/s1745855207005029

Cartwright, N. (2008). Evidence-based policy: what's to be done about relevance? *Philosophical Studies*, *143*(1), 127–136. https://doi.org/10.1007/s11098-008-9311-4

Cartwright, N. (2009). What are randomised controlled trials good for? *Philosophical Studies*, *147*(1), 59–70. https://doi.org/10.1007/s11098-009-9450-2

Cartwright, N. (2012). Presidential address: Will this policy work for you? Predicting Effectiveness Better: How Philosophy helps. *Philosophy of Science*, *79*(5), 973–989. https://doi.org/10.1086/668041

Cartwright, N., Goldfinch, A., & Howick, J. (2009). Evidence-based policy: where is our theory of evidence? *Journal of Children S Services*, *4*(4), 6–14. https://doi.org/10.5042/jcs.2010.0017

Chabot, J. A., Tsai, W., Fine, R. L., Chen, C., Kumah, C. K., Antman, K. A., & Grann, V. R. (2010). Pancreatic proteolytic enzyme therapy compared with Gemcitabine-Based chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(12), 2058–2063. https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.8429

Chalkidou, K., Tunis, S., Whicher, D., Fowler, R., & Zwarenstein, M. (2012). The role for pragmatic randomized controlled trials (pRCTs) in comparative effectiveness research. *Clinical Trials*, *9*(4), 436–446. https://doi.org/10.1177/1740774512450097

Chalmers, I. (1999). Why transition from alternation to randomisation in clinical trials was made. *BMJ*, *319*, 1372. https://doi.org/10.1136/bmj.319.7221.1372

Chalmers, I. (2000). A patient's attitude to the use of research evidence for guiding individual choices and decisions in healthcare. *Clinical Risk*, *6*(6), 227–230. https://doi.org/10.1177/135626220000600604

Chalmers, I. (2011). Why the 1948 MRC trial of streptomycin used treatment allocation based on random numbers. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *104*(9), 383–386. https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k023

Chalmers, I., Dukan, E., Podolsky, S., & Smith, G. D. (2012). The advent of fair treatment allocation schedules in clinical trials during the 19th and early 20th centuries. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *105*(5), 221–227. https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k029

Chalmers, T. C., Eckhardt, R. D., Reynolds, W. E., Cigarroa, J. G., Deane, N., Reifenstein, R. W., Smith, C. W., Davidson, C. S., Maloney, M. A., Bonnel, M., Niiya, M., Stang, A., & O'Brien, A. M. (1955). The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest, and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. *Journal of Clinical Investigation*, *34*(7 Pt 2), 1163–1235. https://doi.org/10.1172/jci103164

Charles, C., & Gafni, A. (2014). The vexing problem of defining the meaning, role and measurement of values in treatment decision-making. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, *3*(2), 197–209. https://doi.org/10.2217/cer.13.91

Charlton, B. G., & Miles, A. (1998). The rise and fall of EBM. *QJM*, *91*(5), 371–374. https://doi.org/10.1093/qjmed/91.5.371

Chigwedere, P., & Essex, M. (2010). AIDS denialism and public health practice. *AIDS and Behavior*, *14*(2), 237–247. https://doi.org/10.1007/s10461-009-9654-7

Choueiry, G. (n.d.a). *Why Confounding is Not a Type of Bias*. Quantifying Health. Retrieved June 9th, 2023, from https://quantifyinghealth.com/confounding-vs-bias/

Choueiry, G. (n.d.b). List of All Biases [Sorted by Popularity in Research Papers]. Quantifying Health. Retrieved June 9th, 2023, from https://quantifyinghealth.com/list-of-biases/

Cicerone, K. D. (2005). Evidence-Based practice and the limits of rational rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *86*(6), 1073–1074. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.01.003

Clark, J. (2023, August 18th). *Using Bayesian statistical approaches to advance our ability to evaluate drug products*. U.S. Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/using-bayesian-statistical-approaches-advance-our-ability-evaluate-drug-products

Clarke, B., Gillies, D., Illari, P., Russo, F., & Williamson, J. (2013a). Mechanisms and the evidence hierarchy. *Topoi*, *33*(2), 339–360. https://doi.org/10.1007/s11245-013-9220-9

Clarke, B., Gillies, D., Illari, P., Russo, F., & Williamson, J. (2013b). The evidence that evidence-based medicine omits. *Preventive Medicine*, *57*(6), 745–747. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.10.020

Clatterbaugh, K. (2012). The Early Moderns. In: H. Beebee, C. Hitchcock, & P. Menzies (eds.), *The Oxford Handbook of Causation* (pp. 55–72). Oxford University Press.

Cochrane, A.L. (1972). *Effectiveness and Efficiency: random reflections on health services*. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust.

Cohen, A. M., & Hersh, W. R. (2004). Criticisms of Evidence–Based Medicine. *Evidence-based Cardiovascular Medicine*, *8*(3), 197–198. https://doi.org/10.1016/j.ebcm.2004.06.036

Cohen, A. M., Stavri, P., & Hersh, W. R. (2004). A categorization and analysis of the criticisms of Evidence-Based Medicine. *International Journal of Medical Informatics*, *73*(1), 35–43. https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2003.11.002

Colquhoun, D., & Novella, S. P. (2013). Acupuncture is theatrical placebo. *Anesthesia & Analgesia*, *116*(6), 1360–1363. https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31828f2d5e

Cook, T. D. & Campbell, D. T. (1979). *Quasi-Experimentation: Design and Analysis Issues for Field Settings*, Boston: Houghton Mifflin Company.

Cramer, H., Cohen, L., Dobos, G., & Witt, C. M. (2013). Integrative Oncology: Best of both Worlds—Theoretical, practical, and research issues. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, *2013*, Article 383142, 1–6. https://doi.org/10.1155/2013/383142

Crislip, M. (2010, August 27th). *Reflexology. Insert Nancy Sinatra Reference Here*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/reflexology-insert-nancy-sinatra-reference-here/

Crislip, M. (2023, April 18th). *Acupuncture Myths*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/acupuncture-myths/

D

Daniels, M., & Hill, A. B. (1952). Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults. *BMJ*, *1*(4769), 1162–1168. https://doi.org/10.1136/bmj.1.4769.1162

Davenas, E., Beauvais, F., Amara, J., Oberbaum, M., Robinzon, B., Miadonnai, A., Tedeschi, A., Pomeranz, B., Fortner, P., Belon, P., Sainte-Laudy, J., Poitevin, B., & Benveniste, J. (1988). Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature*, *333*(6176), 816–818. https://doi.org/10.1038/333816a0

Davidoff, F., Haynes, B., Sackett, D., & Smith, R. (1995). Evidence based medicine. *BMJ*, *310*(6987), 1085–1086. https://doi.org/10.1136/bmj.310.6987.1085

de Boer, M. R., Waterlander, W. E., Kuijper, L. D., Steenhuis, I. H., & Twisk, J. W. (2015). Testing for baseline differences in randomized controlled trials: an unhealthy research behavior that is hard to eradicate. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *12*(1), Article 4, 1–8. https://doi.org/10.1186/s12966-015-0162-z

Deaton, A., & Cartwright, N. (2018). Understanding and misunderstanding randomized controlled trials. *Social Science & Medicine*, *210*, 2–21. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.12.005

DeCanio, S. (2024). Cost benefit analysis and the FDA: measuring the costs and benefits of drug approval under the PDUFA I-II, 1998–2005. *Journal of Regulatory Economics*, *66*(2–3), 174–180. https://doi.org/10.1007/s11149-024-09477-2

Deeks, J. J., Higgins, J. P., & Altman, D. G. (2019). Analysing data and undertaking meta-analyses. In: J.P.T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M.J. Page, & V.A. *Welch* (eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd edition) (pp. 241–284). The Cochrane Collaboration. https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch10

Dekkers, O. M., Elm, E. V., Algra, A., Romijn, J. A., & Vandenbroucke, J. P. (2009). How to assess the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach. *International Journal of Epidemiology*, *39*(1), 89–94. https://doi.org/10.1093/ije/dyp174

Delio AI (2024). ChatGPT [Medical Diagnosis Assistant]. https://chatgpt.com/g/g-OXYX5D9y4-medical-diagnosis-assistant

DesAutels, P. (1999) Rational Choice and Alternative Worldviews: A Defense of Christian Science. In: P. DesAutels, M. P. Battin, & L. May, *Praying for a Cure: When Medical and Religious Practices Conflict* (pp. 37–52). Rowman & Littlefield.

Detsky, A. S. (2006). Sources of bias for authors of clinical practice guidelines. *Canadian Medical Association Journal*, *175*(9), 1033. https://doi.org/10.1503/cmaj.061181

Dinh, P. N., & Danks, D. (2021). Causal Pluralism in Philosophy: Empirical challenges and alternative proposals. *Philosophy of Science*, *88*(5), 761–772. https://doi.org/10.1086/714878

Djulbegovic, B., & Guyatt, G. H. (2017). Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet*, *390*(10092), 415–423. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31592-6

Djulbegovic, B., Guyatt, G. H., & Ashcroft, R. E. (2009). Epistemologic inquiries in Evidence-Based Medicine. *Cancer Control*, *16*(2), 158–168. https://doi.org/10.1177/107327480901600208

Dodd, M. L., Klos, K. J., Bower, J. H., Geda, Y. E., Josephs, K. A., & Ahlskog, J. E. (2005). Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *62*(9), 1377–1381. https://doi.org/10.1001/archneur.62.9.noc50009

Donagher, J., Martin, J. H., & Barras, M. A. (2017). Individualised medicine: why we need Bayesian dosing. *Internal Medicine Journal*, *47*(5), 593–600. https://doi.org/10.1111/imj.13412

Dowe, P. (1992). Wesley Salmon's Process Theory of Causality and the Conserved Quantity Theory. *Philosophy of Science*, *59*(2), 195–216. https://doi.org/10.1086/289662

Dowe, P. (1999). The Conserved Quantity Theory of Causation and Chance Raising. *Philosophy of Science*, *66*, S486–S501. http://www.jstor.org/stable/188793

Dragulinescu, S. (2016a). Mechanisms and Difference-Making. *Acta Analytica*, *32*(1), 29–54. https://doi.org/10.1007/s12136-016-0292-1

Dragulinescu, S. (2016b). Inference to the best explanation and mechanisms in medicine. *Theoretical Medicine and Bioethics*, *37*(3), 211–232. https://doi.org/10.1007/s11017-016-9365-9

Dražić, Z. (2019, decembar 28.). *EHINACEA (Echinacea purpurea L.)*. Institut „Dr Josif Pančić". https://www.mocbilja.rs/echinacea-purpurea-l/

Dudek, M., Canals, S., Sommer, W. H., & Hyytiä, P. (2016). Modulation of nucleus accumbens connectivity by alcohol drinking and naltrexone in alcohol-preferring rats: A manganese-enhanced magnetic resonance imaging study. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(3), 445–455. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.003

Duke University Medical Center Library & Archives (2025, May 9th). *Evidence-Based Practice: Study Design*. https://guides.mclibrary.duke.edu/ebm/studydesign

E

Eddy, D. M. (1982). Probabilistic reasoning in clinical medicine: Problems and opportunities. In: D. Kahneman, P. Slovic, & A. Tversky (eds.), *Judgment Under Uncertainty: Heuristics and Biases* (pp. 249–267). Cambridge University Press.

Eddy, D. M. (1984). Variations in physician practice: the role of uncertainty. *Health Affairs*, *3*(2), 74–89. https://doi.org/10.1377/hlthaff.3.2.74

Eddy, D. M. (1990). Practice policies: Where do they come from? *JAMA*, *263*(9), 1265–1275. https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440090103036

Eddy, D. M. (2011). The Origins of Evidence-Based Medicine: A Personal Perspective. *The AMA Journal of Ethic*, *13*(1), 55–60. https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2011.13.1.mhst1-1101

Eddy, D. M., & Billings, J. (1988). The Quality of Medical Evidence: Implications for quality of care. *Health Affairs*, *7*(1), 19–32. https://doi.org/10.1377/hlthaff.7.1.19

Edwards, S. J. L., Lilford, R. J., & Hewison, J. (1998). The ethics of randomised controlled trials from the perspectives of patients, the public, and healthcare professionals. *BMJ*, *317*(7167), 1209–1212. https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1209

Efron, B. (1986). Why isn't everyone a Bayesian? *The American Statistician*, *40*(1), 1–5. https://doi.org/10.2307/2683105

Elwyn, G., Price, A., Franco, J. V. A., & Gulbrandsen, P. (2022). The limits of shared decision making. *BMJ Evidence-based Medicine*, *28*(4), 218–221. https://doi.org/10.1136/bmjebm-2022-112089

Emanuel, E. J., Wendler, D., & Grady, C. (2000). What makes clinical research ethical? *JAMA*, *283*(20), 2701–2711. https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2701

Epstein, S. (1998). History and diagnosis of `Scientific' medicine. *Social Studies of Science*, *28*(3), 489–495. https://doi.org/10.1177/030631298028003006

Ernst, E. (2002). A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *54*(6), 577–582. https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01699.x

Ernst, E. (2005). Acupuncture – a critical analysis. *Journal of Internal Medicine*, *259*(2), 125–137. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01584.x

Ernst, E. (2014, May 21st). *And this is why we might as well forget about Chinese acupuncture trials.* https://edzardernst.com/2014/05/and-this-is-why-we-might-as-well-forget-about-chinese-acupuncture-trials/

Ernst, E. (2016, October 4th). *Data fabrication in China is an 'open secret'.* https://edzardernst.com/2016/10/data-fabrication-in-china-is-an-open-secret/

Ertaylan, G., Cornet, C. L., Van Roekel, E. H., Jung, A. Y., Bours, M. J., Damms-Machado, A., Van Den Brandt, P. A., Schock, H., De Kok, T. M., Theys, J., Arts, I. C., Kaaks, R., Weijenberg, M. P., & Fortner, R. T. (2017). A comparative study on the WCRF International/University of Bristol methodology for systematic reviews of mechanisms underpinning Exposure–Cancer Associations. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *26*(11), 1583–1594. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0230

Every-Palmer, S., & Howick, J. (2014). How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *20*(6), 908–914. https://doi.org/10.1111/jep.12147

F

Fallacy Man (2016, January 16th). *The hierarchy of evidence: Is the study's design robust?* https://thelogicofscience.com/2016/01/12/the-hierarchy-of-evidence-is-the-studys-design-robust/

Farewell, V., & Johnson, T. (2010). Woods and Russell, Hill, and the emergence of medical statistics. *Statistics in Medicine*, *29*(14), 1459–1476. https://doi.org/10.1002/sim.3893

Feinstein, A. R. (1967). *Clinical judgement*. Baltimore: Williams & Wilkins.

Feinstein, A. R. (1988). Scientific standards in epidemiologic studies of the menace of daily life. *Science*, *242*(4883), 1257–1263. https://doi.org/10.1126/science.3057627

Feinstein, A. R., & Horwitz, R. I. (1997). Problems in the "Evidence" of "Evidence-Based medicine". *The American Journal of Medicine*, *103*(6), 529–535. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00244-1

Feldman, D., Avorn, J., & Kesselheim, A. S. (2022). Use of extrapolation in new drug approvals by the US Food and Drug Administration. *JAMA Network Open*, *5*(4), Article e227958, 1–9. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7958

Fernandez, A., Sturmberg, J., Lukersmith, S., Madden, R., Torkfar, G., Colagiuri, R., & Salvador-Carulla, L. (2015). Evidence-based medicine: is it a bridge too far? *Health Research Policy and Systems*, *13*(1), Article 66, 1–9. https://doi.org/10.1186/s12961-015-0057-0

Ferreira, J. C., & Patino, C. M. (2017). Types of outcomes in clinical research. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, *43*(1), 5. https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000021

Fiddian-Green, R. G. (2005, November 12th). *Rapid Response: On the limitations of RCTs and meta-analyses*. https://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/31/limitations-rcts-and-meta-analyses

Fienberg, S. E. (2006). When did Bayesian inference become "Bayesian"? *Bayesian Analysis*, *1*(1), 1–40. https://doi.org/10.1214/06-ba101

Fiorentino, A. R., & Dammann, O. (2015). Evidence, illness, and causation: An epidemiological perspective on the Russo–Williamson Thesis. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *54*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2015.09.010

Fisher, R.A. (1925). *Statistical methods for research workers*. Edinburgh: Oliver & Boyd.

Fitzpatrick, M. (2005). Why can't the Daily Mail eat humble pie over MMR? *BMJ*, *331*(7525), 1148. https://doi.org/10.1136/bmj.331.7525.1148

Flannelly, K. J., Flannelly, L. T., & Jankowski, K. R. B. (2018). Threats to the internal validity of experimental and Quasi-Experimental research in healthcare. *Journal of Health Care Chaplaincy*, *24*(3), 107–130. https://doi.org/10.1080/08854726.2017.1421019

Fletcher, R. H., Fletcher, S. W., & Wagner, E. H. (1982). *Clinical epidemiology: The Essentials*. Williams & Wilkins.

Fortin, M. (2006). Randomized controlled trials: Do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *The Annals of Family Medicine*, *4*(2), 104–108. https://doi.org/10.1370/afm.516

Fortin, M., & Smith, M. S. (2013). Improving the external validity of clinical trials: the case of multiple chronic conditions. *Journal of Comorbidity*, *3*(2), 30–35. https://doi.org/10.15256/joc.2013.3.27

Foucault, M. (2002). *The birth of the clinic* (1st edition). Routledge. https://doi.org/10.4324/9780203406373

Franciosa J. A. (2004). The potential role of community-based registries to complement the limited applicability of clinical trial results to the community setting: heart failure as an example. *The American journal of managed care*, *10*(7 Pt 2), 487–492.

Freemantle, N., Blonde, L., Bolinder, B., Gerber, R. A., Hobbs, F. D. R., Martinez, L., & Ross, S. (2005). Real-World trials to answer Real-World questions. *PharmacoEconomics*, *23*(8), 747–754. https://doi.org/10.2165/00019053-200523080-00001

Freudenheim, J. L., Ritz, J., Smith-Warner, S. A., Albanes, D., Bandera, E. V., Van Den Brandt, P. A., Colditz, G., Feskanich, D., Goldbohm, R. A., Harnack, L., Miller, A. B., Rimm, E., Rohan, T. E., Sellers, T. A., Virtamo, J., Willett, W. C., & Hunter, D. J. (2005). Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, *82*(3), 657–667. https://doi.org/10.1093/ajcn.82.3.657

Fuller, J. (2013a). Rhetoric and argumentation: how clinical practice guidelines think. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *19*(3), 433–441. https://doi.org/10.1111/jep.12037

Fuller, J. (2013b). Rationality and the generalization of randomized controlled trial evidence. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *19*(4), 644–647. https://doi.org/10.1111/jep.12021

Fuller, J. (2019). The confounding question of confounding causes in randomized trials. *The British Journal for the Philosophy of Science*, *70*(3), 901–926. https://doi.org/10.1093/bjps/axx015

Fuller, J. (2021). The myth and fallacy of simple extrapolation in medicine. *Synthese*, *198*, 2919–2939. https://doi.org/10.1007/s11229-019-02255-0

Fuller, J., & Flores, L. J. (2015). The Risk GP Model: The standard model of prediction in medicine. *Studies in History and Philosophy of Science Part C Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *54*, 49–61. https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2015.06.006

Fulton, L. V., Mendez, F. A., Bastian, N. D., & Musal, R. M. (2012). Confusion between odds and probability, a pandemic? *Journal of Statistics Education*, *20*(3), 1–15. https://doi.org/10.1080/10691898.2012.11889647

G

Gaertner, K., Teut, M., & Walach, H. (2022). Retracted article: Is homeopathy effective for attention deficit and hyperactivity disorder? A meta-analysis. *Pediatric Research*. https://doi.org/10.1038/s41390-022-02127-3 Retracted on September 20th, 2023.

Gavura, S. (2015a, April 23rd). *Less benefit, more risk. Our assumptions about health treatments are probably wrong*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/less-benefit-more-risk-our-assumptions-about-health-treatments-are-probably-wrong/

Gavura, S. (2015b, September 10th). *Are guidelines for calcium and vitamin D rooted in evidence, or vested interests?* Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/are-guidelines-for-calcium-and-vitamin-d-rooted-in-evidence-or-vested-interests/

Gavura, S. (2023a, June 8th). *Homeopathy + AI = Still Nonsense*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/homeopathy-ai-still-nonsense/

Gavura, S. (2023b, December 7th). *Misinformation is pervasive, and AI will turbocharge it*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/misinformation-is-pervasive-and-ai-will-turbocharge-it/

Gelman, A. (2008). Objections to Bayesian statistics. *Bayesian Analysis*, *3*(3), 445–450. https://doi.org/10.1214/08-ba318

Gest, H. (2004). The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni van Leeuwenhoek, Fellows of The Royal Society. *Notes and Records the Royal Society Journal of the History of Science*, *58*(2), 187–201. https://doi.org/10.1098/rsnr.2004.0055

Giacomini, M. (2009). Theory-Based Medicine and the Role of Evidence: Why the Emperor needs new clothes, again. *Perspectives in Biology and Medicine*, *52*(2), 234–251. https://doi.org/10.1353/pbm.0.0088

Gianicolo, E. a. L., Eichler, M., Muensterer, O., Strauch, K., & Blettner, M. (2020). Methods for evaluating causality in observational studies. *Deutsches Ärzteblatt International*. https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0101

Gillies, D. (2011). The Russo–Williamson thesis and the question of whether smoking causes heart disease. In: P. M. Illari, F. Russo, & J. Williamson (eds.), *Causality in the Sciences* (pp. 110–126). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.003.0006

Gillies, D. (2017). Evidence of mechanism in the evaluation of streptomycin and thalidomide. *Studies in History and Philosophy of Science Part C Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *66*, 55–62. https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2017.06.003

Glasgow, R. E., Green, L. W., Klesges, L. M., Abrams, D. B., Fisher, E. B., Goldstein, M. G., Hayman, L. L., Ockene, J. K., & Orleans, C. T. (2006). External validity: We need to do more. *Annals of Behavioral Medicine*, *31*(2), 105–108. https://doi.org/10.1207/s15324796abm3102_1

Glasgow, R. E., Magid, D. J., Beck, A., Ritzwoller, D., & Estabrooks, P. A. (2005). Practical clinical trials for translating research to practice. *Medical Care*, *43*(6), 551–557. https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000163645.41407.09

Glennan, S. (1996). Mechanisms and the nature of causation. *Erkenntnis*, *44*(1), 49–71 https://doi.org/10.1007/bf00172853

Glennan, S. (2002). Rethinking mechanistic explanation. *Philosophy of Science*, *69*(S3), S342–S353. https://doi.org/10.1086/341857

Glennan, S. (2012). Mechanisms. In: H. Beebee, C. Hitchcock, & P. Menzies (eds.), *The Oxford Handbook of Causation* (pp. 315–325). Oxford University Press.

Godfrey-Smith, P. (2012). Causal Plurlism. In: H. Beebee, C. Hitchcock, & P. Menzies (eds.), *The Oxford Handbook of Causation* (pp. 326–337). Oxford University Press.

Goldenberg, M. J. (2010). Perspectives on Evidence-Based Healthcare for Women. *Journal of Women S Health*, *19*(7), 1235–1238. https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1680

Goldenberg, M. J., Borgerson, K., & Bluhm, R. (2009). The Nature of Evidence in Evidence-Based Medicine: Guest Editors' Introduction. *Perspectives in Biology and Medicine*, *52*(2), 164–167. https://doi.org/10.1353/pbm.0.0077

Golubnitschaja, O., & Costigliola, V. (2012). General Report & Recommendations in Predictive, Preventive and Personalised Medicine 2012: White Paper of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine. *The EPMA Journal*, *3*(1), 1–53. https://doi.org/10.1186/1878-5085-3-14

Gómez, M. P. (2019). The quality of research with real-world evidence. *Colombia Medica*, *50*(3), 39–41. https://doi.org/10.25100/cm.v50i3.4259

Gomory, T. (2013). The Limits of Evidence-Based Medicine and Its Application to Mental Health Evidence-Based Practice: Part One. *Ethical Human Psychology and Psychiatry*, *15*(1), 18–34. https://doi.org/10.1891/1559-4343.15.1.18

Gonzalez, N. J. (n.d.). *The Truth about the NCI-NCCAM Clinical Study*. The Nicholas Gonzalez Foundation. Retrieved March 9th, 2023, from https://thegonzalezprotocol.com/research-efforts/nci-nih-funded-clinical-study/

Good, I. J. (1959). A Theory of Causality. *The British Journal for the Philosophy of Science*, *9*(36), 307–310. http://www.jstor.org/stable/685190

Goodman, S. (2008). A Dirty Dozen: Twelve P-Value Misconceptions. *Seminars in Hematology*, *45*(3), 135–140. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.04.003

Goodman, S. N. (1999a). Toward Evidence-Based Medical Statistics. 1: The P value fallacy. *Annals of Internal Medicine*, *130*(12), 995–1004. https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-12-199906150-00008

Goodman, S. N. (1999b). Toward Evidence-Based Medical Statistics. 2: The Bayes Factor. *Annals of Internal Medicine*, *130*(12), 1005–1013. https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-12-199906150-00019

Gopal, A. D., Wallach, J. D., Aminawung, J. A., Gonsalves, G., Dal-Ré, R., Miller, J. E., & Ross, J. S. (2018). Adherence to the International Committee of Medical Journal Editors' (ICMJE) prospective registration policy and implications for outcome integrity: a cross-sectional analysis of trials published in high-impact specialty society journals. *Trials*, *19*(1), Article 448, 1–13. https://doi.org/10.1186/s13063-018-2825-y

Gorski, D. H. (2014). Integrative oncology: really the best of both worlds? *Nature Reviews. Cancer*, *14*(10), 692–700. https://doi.org/10.1038/nrc3822

Gorski, D. H. (2015a). Integrative oncology — strong science is needed for better patient care. *Nature Reviews Cancer*, *15*(3), 165–166. https://doi.org/10.1038/nrc3822-c2

Gorski, D. H. (2015b). The role of academic health centres to inform evidence-based integrative oncology practice. *Nature Reviews Cancer*, *15*(4), 247. https://doi.org/10.1038/nrc3822-c4

Gorski, D. H., & Novella, S. P. (2014a). Clinical trials of integrative medicine: testing whether magic works? *Trends in Molecular Medicine*, *20*(9), 473–476. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.06.007

Gorski, D. H., & Novella, S. P. (2014b). Considering prior plausibility in clinical trials does not mean ignoring scientific evidence. *Trends in Molecular Medicine*, *20*(11), 600–601. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.001

Gorski, D. H. (2016, October 3rd). *When science- and evidence-based guidelines conflict with patient wishes: What's a doc to do?* Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/when-evidence-based-guidelines-conflict-with-patient-wishes/

Gorski, D. H. (2019, March 18th). *The Oncology Association of Naturopathic Physicians publishes Principles of Care Guidelines. Not surprisingly, they aren't science-based*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/the-oncology-association-of-naturopathic-physicians-publishes-principles-of-care-guidelines-not-surprisingly-they-arent-science-based/

Gorski, D. H. (2023, June 28th). *Return of the revenge of "no saline placebo RCTs" for childhood vaccines*. Respectful Insolence. https://www.respectfulinsolence.com/2023/06/28/return-of-the-revenge-of-no-saline-placebo-rcts-for-childhood-vaccines/

Gorski, D. H. (2024a, January 1st). *2023: The year that the evidence-based medicine (EBM) paradigm was weaponized against vaccines and public health*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/2023-the-year-that-the-evidence-based-medicine-ebm-paradigm-was-weaponized-against-vaccines-and-public-health/

Gorski, D. H. (2024b, April 15th). *There is no evidence that COVID-19 vaccines are causing cancers associated with "accelerated aging"*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/there-is-no-evidence-that-covid-19-vaccines-are-causing-cancers-associated-with-accelerated-aging/

Grams, N. (2019). Homeopathy—where is the science? A current inventory on a pre-scientific artifact. *EMBO Reports*, *20*(3), Article e47761, 1–5. https://doi.org/10.15252/embr.201947761

Greenhalgh, T., Howick, J., & Maskrey, N. (2014). Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*, *348*, Article g3725, 1–7. https://doi.org/10.1136/bmj.g3725

Greenland, S. (2006). Bayesian perspectives for epidemiological research: I. Foundations and basic methods. *International Journal of Epidemiology*, *35*(3), 765–775. https://doi.org/10.1093/ije/dyi312

Grimes, D. A., & Schulz, K. F. (2002). An overview of clinical research: the lay of the land. *The Lancet*, *359*(9300), 57–61. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07283-5

Guyatt, G. H. (1991) Evidence-based medicine. *American College of Physicians Journal Club*, *114*(2), A16. https://doi.org/10.7326/acpjc-1991-114-2-a16

Guyatt, G. H., Cairns, J., Churchill, D., Cook, D., Haynes, R. B., Hirsh, J., Irvine, J., Levine, M., Levine, M., Nishikawa, J., Sackett, D., Brill-Edwards, P., Gerstein, H., Gibson, J., Jaeschke, R., Kerigan, A., Neville, A., Panju, A., Detsky, A. … Tugwell, P. (1992). Evidence-Based medicine. *JAMA*, *268*(17), 2420–2425. https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., & Schünemann, H. J. (2008a). What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*, *336*(7651), 995–998. https://doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.be

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2008b). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, *336*(7650), 924–926. https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.ad

Guyatt, G. H., Rennie, D., Meade, M., & Cook, D. (2008c). *User's Guide to the Medical Literature: Essentials of Evidence-Based Clinical Practice* (2nd edition). McGraw-Hill Professional.

Guyatt, G., Eikelboom, J., Akl, E., Crowther, M., Gutterman, D., Kahn, S., Schunemann, H., & Hirsh, J. (2013). A guide to GRADE guidelines for the readers of JTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *11*(8), 1603–1608. https://doi.org/10.1111/jth.12320

Guyatt, G., Oxman, A. D., Akl, E. A., Kunz, R., Vist, G. E., Brozek, J., Norris, S., Falck-Ytter, Y., Glasziou, P., deBeer, H., Jaeschke, R., Rind, D., Meerpohl, J., Dahm, P., & Schunemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(4), 383–394. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026

H

Hackenberger, B. K. (2019). Bayes or not Bayes, is this the question? *Croatian Medical Journal*, *60*(1), 50–52. https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.50

Hacking, I. (1975). *The Emergence of Probability: A Philosophical Study of Early Ideas about Probability, Induction and Statistical Inference*. Cambridge: Cambridge University Press.

Hahn, R. G. (2013). Homeopathy: Meta-Analyses of Pooled Clinical Data. *Complementary Medicine Research*, *20*(5), 376–381. https://doi.org/10.1159/000355916

Hall, H. (2017, July 18th). *Most Patients Get No Benefit from Most Drugs*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/most-patients-get-no-benefit-from-most-drugs/

Hall, H. (2019, July 30th). *American Family Physician Endorses Acupuncture*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/american-family-physician-endorses-acupuncture/

Hall, N. (2004). Two concepts of causation. In: J. Collins, N. Hall & L. Paul, *Causation and Counterfactuals* (pp. 225–276). MIT Press.

Hall, N. S. (2007). R. A. Fisher and his advocacy of randomization. *Journal of the History of Biology*, *40*(2), 295–325. https://doi.org/10.1007/s10739-006-9119-z

Hammad, T. A., Afsar, S., McAvoy, L. B., & Louet, H. L. (2023). Aspects to consider in causality assessment of safety signals: broadening the thought process. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, *3*, Article 1193413, 1–9. https://doi.org/10.3389/fdsfr.2023.1193413

Hampton, J. R. (1983). The end of clinical freedom. *BMJ*, *287*(6401), 1237–1238. https://doi.org/10.1136/bmj.287.6401.1237

Hannink, G., Gooszen, H. G., & Rovers, M. M. (2013). Comparison of registered and published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical interventions. *Annals of Surgery*, *257*(5), 818–823. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182864fa3

Haque, O. S., & Waytz, A. (2012). Dehumanization in medicine. *Perspectives on Psychological Science*, *7*(2), 176–186. https://doi.org/10.1177/1745691611429706

Harris, D. J., & Douglas, P. S. (2000). Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *New England Journal of Medicine*, *343*(7), 475–480. https://doi.org/10.1056/nejm200008173430706

Hawthorne, J. (1993). Bayesian induction is eliminative induction. *Philosophical Topics*, *21*(1), 99–138. https://doi.org/10.5840/philtopics19932117

Hay, M. C., Weisner, T. S., Subramanian, S., Duan, N., Niedzinski, E. J., & Kravitz, R. L. (2008). Harnessing experience: exploring the gap between evidence-based medicine and clinical practice. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *14*(5), 707–713. https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2008.01009.x

Haynes, R. B., Devereaux, P. J., & Guyatt, G. H. (2002). Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *Evidence-Based Medicine*, *7*(2), 36–38. https://doi.org/10.1136/ebm.7.2.36

Head, M. L., Holman, L., Lanfear, R., Kahn, A. T., & Jennions, M. D. (2015). The extent and Consequences of P-Hacking in science. *PLoS Biology*, *13*(3), Article e1002106, 1–15. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002106

Healy, D., & Mangin, D. (2019). Clinical judgments, not algorithms, are key to patient safety—an essay by David Healy and Dee Mangin. *BMJ*, *367*, Article l5777, 1–3. https://doi.org/10.1136/bmj.l5777

Hill, A. B. (1937). *Principles of Medical Statistics*. London: Lancet.

Hill, A. B. (1965). The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, *58*(5), 295–300. https://doi.org/10.1177/003591576505800503

Hill, G. B. (2000). Archie Cochrane and his legacy. *Journal of Clinical Epidemiology*, *53*(12), 1189–1192. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00253-5

Hitchcock, C. (2021). Probabilistic Causation. In: E. N. Zalta (ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. https://plato.stanford.edu/archives/spr2021/entries/causation-probabilistic/

Hjum, D. (1956). *Istraživanje o ljudskom razumu*. Zagreb: Kultura.

Hlongwana, K., & Mkhize, S. S. (2007). HIV/AIDS through the lens of Christianity: Perspectives from a South African urban support group. *SAHARA-J Journal of Social Aspects of HIV/AIDS*, *4*(1), 556–563. https://doi.org/10.1080/17290376.2007.9724817

Hoffer L. J. (2003). Complementary or alternative medicine: the need for plausibility. *Canadian Medical Association journal*, *168*(2), 180–182.

Hoffer, L. J. (2001). Proof versus plausibility: rules of engagement for the struggle to evaluate alternative cancer therapies. *Canadian Medical Association journal,* 164(3), 351–353.

Hoffmann, T. C., Montori, V. M., & Del Mar, C. (2014). The connection between Evidence-Based Medicine and shared decision making. *JAMA*, *312*(13), 1295–1296. https://doi.org/10.1001/jama.2014.10186

Holdcroft, A. (2007). Gender bias in research: how does it affect evidence based medicine? *Journal of the Royal Society of Medicine*, *100*(1), 2–3. https://doi.org/10.1258/jrsm.100.1.2

Holland, P. W. (1986). Statistics and causal inference. *Journal of the American Statistical Association*, *81*(396), 945–960. https://doi.org/10.1080/01621459.1986.10478354

Holmes, D., Murray, S. J., Perron, A., & Rail, G. (2006). Deconstructing the evidence-based discourse in health sciences: truth, power and fascism. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, *4*(3), 180–186. https://doi.org/10.1111/j.1479-6988.2006.00041.x

Holohan, M. (2023, September 11th). *A boy saw 17 doctors over 3 years for chronic pain. ChatGPT found the diagnosis*. Today. https://www.today.com/health/mom-chatgpt-diagnosis-pain-rcna101843

Horton, R. (2000). From star signs to trial guidelines. *The Lancet*, *355*(9209), 1033–1034. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02031-6

Horwitz, R. I. (1996). The dark side of evidence-based medicine. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *63*(6), 320–323. https://doi.org/10.3949/ccjm.63.6.320

Houkes, W., Šešelja, D., & Vaesen, K. (2023). Robustness analysis. In: T. Knuuttila, N. Carrillo, & R. Koskinen (eds.), *The Routledge Handbook of Philosophy of Scientific Modeling* (pp. 195–207). Routledge.

Howick, J. (2011). Exposing the vanities—and a qualified defense—of mechanistic reasoning in health care decision making. *Philosophy of Science*, *78*(5), 926–940. https://doi.org/10.1086/662561

Howick, J. (2019). Exploring the asymmetrical relationship between the power of finance bias and evidence. *Perspectives in Biology and Medicine*, *62*(1), 159–187. https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0009

Howick, J., Chalmers, I., Glasziou, P., Greenhalgh, T., Heneghan, C., Liberati, A., Moschetti, I., Phillips, B., Thornton, H., Goddard, O., & Hodgkinson, M. (2011). *The Oxford 2011 Levels of Evidence*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Available from: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence

Howick, J., Glasziou, P., & Aronson, J. K. (2013a). Can understanding mechanisms solve the problem of extrapolating from study to target populations (the problem of 'external validity')? *Journal of the Royal Society of Medicine*, *106*(3), 81–86. https://doi.org/10.1177/0141076813476498

Howick, J., Glasziou, P., & Aronson, J. K. (2013b). Problems with using mechanisms to solve the problem of extrapolation. *Theoretical Medicine and Bioethics*, *34*(4), 275–291. https://doi.org/10.1007/s11017-013-9266-0

Huebschmann, A. G., Leavitt, I. M., & Glasgow, R. E. (2019). Making health research Matter: A call to increase attention to external validity. *Annual Review of Public Health*, *40*(1), 45–63. https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040218-043945

Hulswit, M. (2002). *From cause to causation: a Peircean perspective*. Springer Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-010-0297-4

I

IARC Monograph Preamble (2019). IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, Preamble. Retrieved September 25th, 2023, from https://monographs.iarc.who.int/iarc-monographs-preamble-preamble-to-the-iarc-monographs/

Illari, P. M. (2011). Mechanistic Evidence: Disambiguating the Russo–Williamson thesis. *International Studies in the Philosophy of Science*, *25*(2), 139–157. https://doi.org/10.1080/02698595.2011.574856

Illari, P. M., & Russo, F. (2014). *Causality: Philosophical Theory Meets Scientific Practice*. Oxford University Press.

Illari, P. M., & Williamson, J. (2012). What is a mechanism? Thinking about mechanisms across the sciences. *European Journal for Philosophy of Science*, *2*(1), 119–135. https://doi.org/10.1007/s13194-011-0038-2

Ingraham, P. (n.d.). *About SBM*. Science-Based Medicine. Retrieved January 15th, 2023, from https://sciencebasedmedicine.org/about-science-based-medicine/

Ioannidis, J. P. A. (2005). Why most published research findings are false. *PLoS Medicine*, *2*(8), Article e124, 0696–0701. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124

Ioannidis, J. P. A. (2016a). Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *Journal of Clinical Epidemiology*, *73*, 82–86. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.02.012

Ioannidis, J. P. A. (2016b). The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Quarterly*, *94*(3), 485–514. https://doi.org/10.1111/1468-0009.12210

Ioannidis, J. P. A. (2018). The proposal to lower P value thresholds to .005. *JAMA*, *319*(14), 1429–1430. https://doi.org/10.1001/jama.2018.1536

J

Jager, K., Zoccali, C., MacLeod, A., & Dekker, F. (2008). Confounding: What it is and how to deal with it. *Kidney International*, *73*(3), 256–260. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002650

Jevtić, S. (2025). Smernice kliničke prakse i odnos između krivične i moralne odgovornosti lekara. *Theoria*, *68*(4), [u štampi].

John Moritz Library (2023, March 3rd). *Evidence Pyramid*. https://libguides.methodistcollege.edu/ebp/ebplevels

Jones, C. (2016, December 16th). *The ACOG Releases Watered Down New Guidelines on Immersion During Labor and Delivery*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/the-acog-releases-watered-down-new-guidelines-on-immersion-during-labor-and-delivery/

Jones, C. (2019, March 22nd). *Science-Based Satire: American Academy of Pediatrics Releases New Guidelines on Corporal Punishment*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/science-based-satire-american-academy-of-pediatrics-releases-new-guidelines-on-corporal-punishment/

Jones, C. W., Keil, L. G., Holland, W. C., Caughey, M. C., & Platts-Mills, T. F. (2015). Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC Medicine*, *13*(1), Article 282, 1–12. https://doi.org/10.1186/s12916-015-0520-3

Joyner, M. J., & Paneth, N. (2015). Seven questions for personalized medicine. *JAMA*, *314*(10), 999–1000. https://doi.org/10.1001/jama.2015.7725

Jung, A., Braun, T., Armijo-Olivo, S., Challoumas, D., & Luedtke, K. (2024). Consensus on the definition and assessment of external validity of randomized controlled trials: A Delphi study. *Research Synthesis Methods*, *15*(2), 288–302. https://doi.org/10.1002/jrsm.1688

Jung, C. G. (1964). *Man and His Symbols*. Doubleday Books.

K

Keirse, M. J., & Hanssens, M. (2000). Control of error in randomized clinical trials. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *92*(1), 67–74. https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00455-3

Kelly, M. P. (2018). The need for a rationalist turn in evidence-based medicine. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *24*(5), 1158–1165. https://doi.org/10.1111/jep.12974

Kelly, M. P., Heath, I., Howick, J., & Greenhalgh, T. (2015). The importance of values in evidence-based medicine. *BMC Medical Ethics*, *16*(1), Article 69, 1–8. https://doi.org/10.1186/s12910-015-0063-3

Kelly, T. (2016). Evidence. In: E. N. Zalta (ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. https://plato.stanford.edu/archives/win2016/entries/evidence/

Kemm, J. (2006). The limitations of 'evidence-based' public health. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *12*(3), 319–324. https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2006.00600.x

Kendall, J. M. (2003). Designing a research project: randomised controlled trials and their principles. *Emergency Medicine Journal*, *20*(2), 164–168. https://doi.org/10.1136/emj.20.2.164

Kennedy-Martin, T., Curtis, S., Faries, D., Robinson, S., & Johnston, J. (2015). A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials*, *16*(1), Article 495, 1–14. https://doi.org/10.1186/s13063-015-1023-4

Khan, K. S., Ball, E., Fox, C. E., & Meads, C. (2012). Systematic reviews to evaluate causation: an overview of methods and application. *Evidence-Based Medicine*, *17*(5), 137–141. https://doi.org/10.1136/ebmed-2011-100287

Khan, L. M., Al-Harthi, S. E., Osman, A. M., Sattar, M. A. A. A., & Ali, A. S. (2016). Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *24*(4), 485–493. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.010

Kharat, P. B., Dash, K. S., Rajpurohit, L., Tripathy, S., & Mehta, V. (2024). Revolutionizing healthcare through Chat GPT: AI is accelerating medical diagnosis. *Oral Oncology Reports*, *9*, Article 100222, 1–2. https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100222

Kiken, L. G. (2019). Mind-body therapy use and magical thinking. *Social Science & Medicine*, *237*, Article 112340, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.05.045

Koenig, H. G. (2000). Religion and Medicine I: Historical Background and Reasons for Separation. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, *30*(4), 385–398. https://doi.org/10.2190/2rwb-3ae1-m1e5-tvhk

Korevaar, J. C., Feith, G. W., Dekker, F. W., Van Manen, J. G., Boeschoten, E. W., Bossuyt, P. M. M., & Krediet, R. T. (2003). Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: A randomized controlled trial. *Kidney International*, *64*(6), 2222–2228. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00321.x

Kowalenko, R. (2015). Thabo Mbeki, postmodernism, and the consequences. *South African Journal of Philosophy*, *34*(4), 441–461. https://doi.org/10.1080/02580136.2015.1074437

Krumholz, H. M., Ross, J. S., Presler, A. H., & Egilman, D. S. (2007). What have we learnt from Vioxx? *BMJ*, *334*(7585), 120–123. https://doi.org/10.1136/bmj.39024.487720.68

L

La Caze, A. (2009). Evidence-Based medicine must be...*The Journal of Medicine and Philosophy a Forum for Bioethics and Philosophy of Medicine*, *34*(5), 509–527. https://doi.org/10.1093/jmp/jhp034

LaFollette, H., & Shanks, N. (1995). Two models of models in biomedical research. *The Philosophical Quarterly*, *45*(179), 141–160. https://doi.org/10.2307/2220412

Lanier, W. L., & Rajkumar, S. V. (2013). Empiricism and rationalism in medicine: Can 2 competing philosophies coexist to improve the quality of medical care? *Mayo Clinic Proceedings*, *88*(10), 1042–1045. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.08.005

Law, K., & Howick, J. (n.d.). *Glossary*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Retrieved June 1st, 2023, from https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/glossary

Leibovici, L. (2001). Effects of remote, retroactive intercessory prayer on outcomes in patients with bloodstream infection: randomised controlled trial. *BMJ*, *323*(7327), 1450–1451. https://doi.org/10.1136/bmj.323.7327.1450

Leuridan, B., & Weber, E. (2011). The IARC and mechanistic evidence. In: P. M. Illari, F. Russo, & J. Williamson (eds.), *Causality in the sciences* (pp. 91–109). Oxford: Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.003.0005

Lewin, K. (1943). Psychology and the process of group living. *The Journal of Social Psychology*, *17*(1), 113–131. https://doi.org/10.1080/00224545.1943.9712269

Lewis, D. (1973a). *Counterfactuals*. Oxford: Blackwell.

Lewis, D. (1973b). Causation. *The Journal of Philosophy*, *70*(17), 556–567. https://doi.org/10.2307/2025310

Lewis, D. (1986). *The Plurality of Worlds*. Oxford: Blackwell.

Lewis, S. J., Gardner, M., Higgins, J., Holly, J. M., Gaunt, T. R., Perks, C. M., Turner, S. D., Rinaldi, S., Thomas, S., Harrison, S., Lennon, R. J., Tan, V., Borwick, C., Emmett, P., Jeffreys, M., Northstone, K., Mitrou, G., Wiseman, M., Thompson, R., & Martin, R. M. (2017). Developing the WCRF International/University of Bristol Methodology for identifying and carrying out Systematic reviews of Mechanisms of Exposure–Cancer Associations. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *26*(11), 1667–1675. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0232

Lindberg, D. C. (2008). *The beginnings of western science: The European scientific tradition in philosophical, religious, and institutional context, prehistory to A.D. 1450* (2nd edition). University of Chicago Press. https://doi.org/10.7208/chicago/9780226482040.001.0001

Linde, K., Clausius, N., Ramirez, G., Melchart, D., Eitel, F., Hedges, L. V., & Jonas, W. B. (1997). Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *The Lancet*, *350*(9081), 834–843. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)02293-9

Longworth, F. (2010). Cartwright's Causal Pluralism: a Critique and an Alternative. *Analysis*, *70*(2), 310–318. https://doi.org/10.1093/analys/anp109

Loudon, I. (2006). A brief history of homeopathy. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *99*(12), 607–610. https://doi.org/10.1177/014107680609901206

Lucas, R. M., & Harris, R. M. R. (2018). On the Nature of Evidence and 'Proving' Causality: Smoking and Lung Cancer vs. Sun Exposure, Vitamin D and Multiple Sclerosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(8), Article 1726, 1–13. https://doi.org/10.3390/ijerph15081726

Luketina-Šunjka, M., Rančić, N., Subotić, S., & Jakovljević, M. (2020). Complementary and alternative medicine in Serbia: a literature review. *Acta Medica Medianae*, *59*(3), 98–104. https://doi.org/10.5633/amm.2020.0313

M

Machamer, P., Darden, L., & Craver, C. F. (2000). Thinking about Mechanisms. *Philosophy of Science*, *67*(1), 1–25. https://doi.org/10.1086/392759

Mackie, J. L. (1965). Causes and Conditions. *American Philosophical Quarterly*, *2*(4), 245–264. http://www.jstor.org/stable/20009173

Mackie, J. L. (1980). *The Cement of the Universe: A Study of Causation*. New York: Oxford University Press.

Maher, P. (1999). A review of 'traditional' aboriginal health beliefs. *Australian Journal of Rural Health*, *7*(4), 229–236. https://doi.org/10.1046/j.1440-1584.1999.00264.x

Maličević, Ž. (2006). Alternativna i komplementarna medicina. *Vojnosanitetski Pregled*, *63*(1), 55–64. https://doi.org/10.2298/vsp0601055m

Mao, J. J., Ismaila, N., Bao, T., Barton, D., Ben-Arye, E., Garland, E. L., Greenlee, H., Leblanc, T., Lee, R. T., Lopez, A. M., Loprinzi, C., Lyman, G. H., MacLeod, J., Master, V. A., Ramchandran, K., Wagner, L. I., Walker, E. M., Bruner, D. W., Witt, C. M., & Bruera, E. (2022). Integrative Medicine for Pain Management in Oncology: Society for Integrative Oncology–ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, *40*(34), 3998–4024. https://doi.org/10.1200/jco.22.01357

Marchionni, C., & Reijula, S. (2018). What is mechanistic evidence, and why do we need it for evidence-based policy? *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, *73*, 54–63. https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2018.08.003

Maro, P. V. (1849). *Georgica*. Montreal: Armour & Ramsay.

Martini, C. (2020). What "Evidence" in Evidence-Based medicine? *Topoi*, *40*(2), 299–305. https://doi.org/10.1007/s11245-020-09703-4

Masic, I., Miokovic, M., & Muhamedagic, B. (2008). Evidence based medicine - new approaches and challenges. *Acta Informatica Medica*, *16*(4), 219–225. https://doi.org/10.5455/aim.2008.16.219-225

Mathie, R. T., Frye, J., & Fisher, P. (2015). Homeopathic Oscillococcinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Article CD001957, 1–54. https://doi.org/10.1002/14651858.cd001957.pub6

Mayer, D. (2010). *Essential evidence-based medicine* (2nd edition). New York: Cambridge University Press.

Mayo, D. G. (1996). *Error and the growth of experimental knowledge*. University of Chicago Press.

McAlister, F. A., Graham, I., Karr, G. W., & Laupacis, A. (1999). Evidence-based medicine and the practicing clinician. *Journal of General Internal Medicine*, *14*(4), 236–242. https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1999.00323.x

McCartney, M. (2012). *The patient paradox*. London: Pinter & Martin Publishers.

McClenon, J. (1997). Shamanic healing, human evolution, and the origin of religion. *Journal for the Scientific Study of Religion*, *36*(3), 345–354. https://doi.org/10.2307/1387852

McKenzie, B. (2012, July 6th). Testing the "individualization" of CAM treatments. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/testing-the-individualization-of-cam-treatments/

McMaster University (2015, May 15th). *Tributes pour in for 'father of evidence-based medicine' David Sackett*. https://dailynews.mcmaster.ca/articles/tributes-pour-in-for-father-of-evidence-based-medicine-david-sackett/

Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *British medical journal*, 2(4582), 769–782.

Menzies, P., & Beebee, H. (2024). Counterfactual Theories of Causation. In: E. N. Zalta & U. Nodelman (eds.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. https://plato.stanford.edu/archives/spr2024/entries/causation-counterfactual/

Mercuri, M., Baigrie, B. S., & Gafni, A. (2021). Patient participation in the clinical encounter and clinical practice guidelines: The case of patients' participation in a GRADEd world. *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, *85*, 192–199. https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2020.10.008

Michel, S. (1999). *The Memory of Water: Homoeopathy and the Battle of Ideas in the New Science*. London: Thorsons Publishers.

Mill, J. S. (1843). *A System of Logic, Ratiocinative and Inductive: Being a Connected View of the Principles of Evidence, and the Methods of Scientific Investigation*. London: John W. Parker.

Moher, D., Jones, A., Lepage, L., & Group, N. F. T. C. (2001). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials. *JAMA*, *285*(15), 1992–1995. https://doi.org/10.1001/jama.285.15.1992

Mohsen, M., Malki, A., Aziz, H., & Aziz, H. (2015). Evidence-based medicine; climbing a mountain for a better decision-making. *Integrative Molecular Medicine*, *2*(3), 158–161. https://doi.org/10.15761/imm.1000132

Monaghan, T. F., Rahman, S. N., Agudelo, C. W., Wein, A. J., Lazar, J. M., Everaert, K., & Dmochowski, R. R. (2021). Foundational statistical principles in medical research: sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value. *Medicina*, *57*(5), Article 503, 1–7. https://doi.org/10.3390/medicina57050503

Montori, V. M., & Guyatt, G. H. (2002). What is evidence-based medicine? *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *31*(3), 521–526. https://doi.org/10.1016/s0889-8529(02)00015-4

Montori, V. M., Brito, J. P., & Murad, M. H. (2013). The optimal practice of Evidence-Based Medicine. *JAMA*, *310*(23), 2503–2504. https://doi.org/10.1001/jama.2013.281422

Moore, T.J. (1995). *Deadly Medicine: Why Tens of Thousands of Heart Patients Died in America's Worst Drug Disaster*. New York: Simon & Schuster.

Morabia, A. (2006a). Pierre-Charles-Alexandre Louis and the evaluation of bloodletting. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *99*(3), 158–160. https://doi.org/10.1177/014107680609900322

Morabia, A. (2006b). Claude Bernard was a 19th century proponent of medicine based on evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, *59*(11), 1150–1154. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.02.012

Morabia, A. (2010). History of the modern epidemiological concept of confounding. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *65*(4), 297–300. https://doi.org/10.1136/jech.2010.112565

Morris, A. H., & Ioannidis, J. P. (2013). Limitations of medical research and evidence at the Patient-Clinician encounter scale. *CHEST Journal*, *143*(4), 1127–1135. https://doi.org/10.1378/chest.12-1908

Mu, Y., & He, D. (2024). The potential applications and challenges of ChatGPT in the medical field. *International Journal of General Medicine*, *Volume 17*, 817–826. https://doi.org/10.2147/ijgm.s456659

Murad, M. H., Asi, N., Alsawas, M., & Alahdab, F. (2016). New evidence pyramid. *Evidence-Based Medicine*, *21*(4), 125–127. https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401

Murad, M. H., Katabi, A., Benkhadra, R., & Montori, V. M. (2018). External validity, generalisability, applicability and directness: a brief primer. *BMJ Evidence-based Medicine*, *23*(1), 17–19. https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110800

Murdock, G. P. (1980). *Theories of Illness: A World Survey*. University of Pittsburgh Press. https://doi.org/10.2307/jj.13110791

N

National Center for Complementary and Integrative Health (2021, April). *Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name?* https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name

National Institutes of Health (2024, September 18th). *NIH's Definition of a Clinical Trial*. https://grants.nih.gov/policy-and-compliance/policy-topics/clinical-trials/definition#nih-definition-of-a-clinical-trial

National Library of Medicine (2024, January 19th). *MEDLINE History*. https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_history.html

Nettleton, S. (2004). The emergence of E-Scaped medicine? *Sociology*, *38*(4), 661–679. https://doi.org/10.1177/0038038504045857

Ney, A. (2009). Physical Causation and Difference-Making. *The British Journal for the Philosophy of Science*, *60*(4), 737–764. http://www.jstor.org/stable/25592033

Nikolić, I., Smiljenić, D., Kukić, B., Bogdanović, B., Petrović, T., Ivković-Kapicl, T., Kozarski, D., & Đan, I. (2012). Application of alternative medicine in gastrointestinal cancer patients. *Vojnosanitetski Pregled*, *69*(11), 947–950. https://doi.org/10.2298/vsp1211947n

Nishino, S., & Mignot, E. (2011). Wake-Promoting Medications: Basic Mechanisms and Pharmacology. In: M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (5th edition) (pp. 510–526). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-6645-3.00044-x

Novella, S. (2008, July 16th). *A Guide for Confronting Patients*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/a-guide-for-confronting-patients/

Novella, S. (2010a, March 10th). *Plausibility in Science-Based Medicine*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/plausibility-in-science-based-medicine/

Novella, S. (2010b, December 22nd). *Echinacea for Cold and Flu*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/echinacea-for-cold-and-flu/

Novella, S. (2013a, March 6th). *Clinical Decision Making: Part I*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/clinical-decision-making-part-i/

Novella, S. (2013b, March 13th). *Clinical Decision-Making: Part II*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/clinical-decision-making-part-ii/

Novella, S. (2013c, March 20th). *Clinical Decision-Making: Part III*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/clinical-decision-making-part-iii/

Novella, S. (2013d, May 29th). *Patient Participation in Decision-Making*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/patient-participation-in-decision-making/

Novella, S. (2022, December 14th). *Systematic Review of Systematic Reviews of Acupuncture*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/systematic-review-of-systematic-reviews-of-acupuncture/

Novella, S. (2023a, May 17th). *AI as a Diagnostic Tool*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/ai-as-a-diagnostic-tool/

Novella, S. (2023b, August 23rd). *Update on Dr. AI*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/update-on-dr-ai/

O

O'Neil, J., Hughes, S., Lourie, A., & Zweifler, J. (2008). Effects of echinacea on the frequency of upper respiratory tract symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*, *100*(4), 384–388. https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60603-5

O'rourke, K. (2007). An historical perspective on meta-analysis: Dealing quantitatively with varying study results. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *100*(12), 579–582. https://doi.org/10.1177/0141076807100012020

Oncology Association of Naturopathic Physicians (2023). *FABNO Certification*. https://www.oncanp.org/fabno-certification/

P

Paez, A. (2018). The "architect analogy" of evidence-based practice: Reconsidering the role of clinical expertise and clinician experience in evidence-based health care. *Journal of Evidence-Based Medicine*, *11*(4), 219–226. https://doi.org/10.1111/jebm.12321

Parkkinen, V., Wallmann, C., Wilde, M., Clarke, B., Illari, P., Kelly, M. P., Norell, C., Russo, F., Shaw, B., & Williamson, J. (2018). *Evaluating evidence of mechanisms in medicine: Principles and Procedures*. SpringerOpen. https://doi.org/10.1007/978-3-319-94610-8

Patino, C. M., & Ferreira, J. C. (2018). Internal and external validity: can you apply research study results to your patients? *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, *44*(3), 183. https://doi.org/10.1590/s1806-37562018000000164

Paul, J. R. (1938). President's Address Clinical Epidemiology. *Journal of Clinical Investigation*, *17*(5), 539–541. https://doi.org/10.1172/jci100978

Peierls, R. E. (1960). Wolfgang Ernst Pauli, 1900-1958. *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*, *5*, 174–192. https://doi.org/10.1098/rsbm.1960.0014

Pérez-González, S. (2023). Evidence of mechanisms in evidence-based policy. *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, *103*, 95–104. https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2023.11.006

Pérez-González, S., & Iranzo, V. (2021). Assessing the role of evidence of mechanisms in causal extrapolation. *THEORIA an International Journal for Theory History and Foundations of Science*, *36*(2), 211-228. https://doi.org/10.1387/theoria.21642

Peto, R. (2011). Current misconception 3: that subgroup-specific trial mortality results often provide a good basis for individualising patient care. *British Journal of Cancer*, *104*(7), 1057–1058. https://doi.org/10.1038/bjc.2011.79

Petticrew, M., & Chalmers, I. (2011). Use of research evidence in practice. *The Lancet*, *378*(9804), 1696. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61735-2

Pitches, D. (2005, November 13th). *Rapid Response: Do RCTs overlook confounding?* https://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/31/do-rcts-overlook-confounding

Pocock, S. J., & Elbourne, D. R. (2000). Randomized trials or observational tribulations? *New England Journal of Medicine*, *342*(25), 1907–1909. https://doi.org/10.1056/nejm200006223422511

Power, M., & Hopayian, K. (2011). Exposing the evidence gap for complementary and alternative medicine to be integrated into science-based medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *104*(4), 155–161. https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.100271

Prasad, V. (2023, May 20th). *Rethinking Medical Education: Evidence First, Biology Later*. Vinay Prasad's Observations and Thoughts. https://www.drvinayprasad.com/p/rethinking-medical-education-evidence

Psillos, S. (2009). Causal Pluralism. *Worldviews, Science and Us: Studies of Analytical Metaphysics*, 131–151. https://doi.org/10.1142/9789814299053_0009

Putnam, H. (1992). *Renewing Philosophy*. Harvard University Press.

R

Radić, R. (2004). Doprinos vizantijskih lekara srednjovekovnoj medicini (nekoliko primera). U: M. Rakocija (ur.), *Niš i Vizantija: zbornik radova II* (str. 71–78). Niš: Prosveta.

Radna grupa za izradu vodiča dobre kliničke prakse za lečenje gojaznosti (2022). *Nacionalni vodič dobre kliničke prakse: lečenje gojaznosti*. M. Š. Dumanović i S. Polovina (ur.). Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd: Digital Art. Preuzeto 7. maja 2025. sa https://www.zdravlje.gov.rs/tekst/436482/nacionalni-vodici-dobre-klinicke-prakse-.php

Radovanović, Z. (2024). *Naučna i alternativna medicina: brak bez ljubavi*. Smederevo: Heliks.

Rawlins, M. (2008). De Testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Clinical Medicine*, *8*(6), 579–588. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.8-6-579

Reichenbach, H. (1971). *The Direction of Time*. M. Reichenbach (ed.). Los Angeles: University of California Press.

Reichl, L. E. (1998). *A Modern Course in Statistical Physics* (2nd edition). John Wiley & Sons.

Reiss, J. (2012). Causation in the sciences: An inferentialist account. *Studies in History and Philosophy of Science Part C Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *43*(4), 769–777. https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2012.05.005

Reiss, J. (2015a). *Causation, evidence, and inference*. Routledge.

Reiss, J. (2015b). A pragmatist theory of evidence. *Philosophy of Science*, *82*(3), 341–362. https://doi.org/10.1086/681643

Reiss, J. (2019). Against external validity. *Synthese*, *196*, 3103–3121. https://doi.org/10.1007/s11229-018-1796-6

Ribatti, D. (2009). William Harvey and the discovery of the circulation of the blood. *Journal of Angiogenesis Research*, *1*(1), Article 3, 1–2. https://doi.org/10.1186/2040-2384-1-3

Rininger, J. A., Kickner, S., Chigurupati, P., McLean, A., & Franck, Z. (2000). Immunopharmacological activity of Echinacea preparations following simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Leukocyte Biology*, *68*(4), 503–510. https://doi.org/10.1189/jlb.68.4.503

Riveros, C., Dechartres, A., Perrodeau, E., Haneef, R., Boutron, I., & Ravaud, P. (2013). Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Medicine*, *10*(12), Article e1001566, 1–12. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001566

Roberts, C., & Torgerson, D. J. (1999). Understanding controlled trials: Baseline imbalance in randomised controlled trials. *BMJ*, *319*(7203), 185. https://doi.org/10.1136/bmj.319.7203.185

Rogers, W. A. (2002). Evidence-based medicine in practice: limiting or facilitating patient choice? *Health Expectations*, *5*(2), 95–103. https://doi.org/10.1046/j.1369-6513.2002.00168.x

Rogers, W. A., & Ballantyne, A. J. (2008). Exclusion of women from clinical research: myth or reality? *Mayo Clinic Proceedings*, *83*(5), 536–542. https://doi.org/10.4065/83.5.536

Rothwell, P. M. (2005). External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?" *The Lancet*, *365*(9453), 82–93. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17670-8

Rubik, B., Muehsam, D., Hammerschlag, R., & Jain, S. (2015). Biofield Science and Healing: History, Terminology, and Concepts. *Global Advances in Health and Medicine*, *4*(1), 8–14. https://doi.org/10.7453/gahmj.2015.038.suppl

Rubin, D. B. (1974). Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of Educational Psychology*, *66*(5), 688–701. https://doi.org/10.1037/h0037350

Rubin, D. B. (2005). Causal inference using potential outcomes. *Journal of the American Statistical Association*, *100*(469), 322–331. https://doi.org/10.1198/016214504000001880

Rudolph, J. E., Zhong, Y., Duggal, P., Mehta, S. H., & Lau, B. (2023). Defining representativeness of study samples in medical and population health research. *BMJ Medicine*, *2*(1), Article e000399, 1–7. https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000399

Russo, F., & Williamson, J. (2007). Interpreting causality in the health sciences. *International Studies in the Philosophy of Science*, *21*(2), 157–170. https://doi.org/10.1080/02698590701498084

Russo, F., & Williamson, J. (2011a). Generic versus single-case causality: the case of autopsy. *European Journal for Philosophy of Science*, *1*(1), 47–69. https://doi.org/10.1007/s13194-010-0012-4

Russo, F., & Williamson, J. (2011b). Epistemic Causality and Evidence-Based Medicine. *History and Philosophy of the Life Sciences*, *33*(4), 563–582. http://www.jstor.org/stable/23335183

Russo, F., & Williamson, J. (2012). EnviroGenomarkers: the interplay between mechanisms and difference making in establishing causal claims. *Medicine Studies*, *3*(4), 249–262. https://doi.org/10.1007/s12376-012-0079-7

S

Sackett, D. L. (1997). Evidence-based medicine. *Seminars in Perinatology*, *21*(1), 3–5. https://doi.org/10.1016/s0146-0005(97)80013-4

Sackett, D. L., & Rosenberg, W. M. C. (1995). The need for Evidence-Based medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *88*(11), 620–624. https://doi.org/10.1177/014107689508801105

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M. C., Gray, J. a. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, *312*(7023), 71–72. https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71

Sackett, D.L., Haynes, R.B., & Tugwell, P. (1985) *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine* (1st edition). Boston: Little Brown and Company.

Salmon, W. C. (1984). *Scientific Explanation and the Causal Structure of the World*. Princeton: Princeton University Press.

Salmon, W. C. (1994). Causality without counterfactuals. *Philosophy of Science*, *61*(2), 297–312. https://doi.org/10.1086/289801

Salmon, W. C. (1998). *Causality and explanation*. Oxford University Press.

Samartsidis, P., Seaman, S. R., Harrison, A., Alexopoulos, A., Hughes, G. J., Rawlinson, C., Anderson, C., Charlett, A., Oliver, I., & De Angelis, D. (2024). A Bayesian multivariate factor analysis model for causal inference using time-series observational data on mixed outcomes. *Biostatistics*, *25*(3), 867–884. https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxad030

Sampson, W., & Atwood, K. C. (2005). Propagation of the Absurd: demarcation of the Absurd revisited. *The Medical Journal of Australia*, *183*(11–12), 580–581. https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2005.tb00040.x

Say, R. E., & Thomson, R. (2003). The importance of patient preferences in treatment decisions–challenges for doctors. *BMJ*, *327*(7414), 542–545. https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.542

Sbmadmin (2008, January 1st). *Announcing the Science-Based Medicine Blog*. Science-Based Medicine. https://sciencebasedmedicine.org/hello-world/

Schaffner, K. (2001). Extrapolation from Animal Models: Social Life, Sex, and Super Models. In: P. Machamer, R. Grush, & P. McLaughlin (eds.), *Theory and Method in the Neurosciences* (pp. 200–230). Pittsburgh: Pittsburgh University Press.

Scherer, R. (2009). 2.2 Evidence-based health care and the Cochrane Collaboration. *Human & Experimental Toxicology*, *28*(2–3), 109–111. https://doi.org/10.1177/0960327109105761

Schlesselman, J. J. (1987). "Proof" of cause and effect in epidemiologic studies: Criteria for judgment. *Preventive Medicine*, *16*(2), 195–210. https://doi.org/10.1016/0091-7435(87)90083-1

Schlitz, M., Radin, D., Malle, B. F., Schmidt, S., Utts, J., & Yount, G. L. (2003). Distant healing intention: definitions and evolving guidelines for laboratory studies. *Alternative therapies in health and medicine*, *9*(3 Suppl), A31–A43.

Schmidt, J. M. (2021). Similia similibus curentur: Theory, history, and status of the constitutive principle of homeopathy. *Homeopathy*, *110*(03), 212–221. https://doi.org/10.1055/s-0041-1725061

Sedgwick, P. (2014). What is a non-randomised controlled trial? *BMJ*, *348*(1), Article g4115, 1–2. https://doi.org/10.1136/bmj.g4115

Semmelweis, I. (1983). *The etiology, concept, and prophylaxis of childbed fever*. Madison: University of Wisconsin Press.

Seshia, S. S., & Young, G. B. (2013). The Evidence-based Medicine Paradigm: Where are We 20 Years Later? Part 1. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *40*(4), 465–474. https://doi.org/10.1017/s0317167100014542

Sheridan, D. J., & Julian, D. G. (2016). Achievements and Limitations of Evidence-Based Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*, *68*(2), 204–213. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.600

Shreffler, J., & Huecker, M. R. (2023). Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557491/

Sicher, F., Targ, E., Moore, D. 2nd, & Smith, H. S. (1998). A randomized double-blind study of the effect of distant healing in a population with advanced AIDS. Report of a small scale study. *The Western journal of medicine*, *169*(6), 356–363.

Sidebotham, D., Barlow, C. J., Martin, J., & Jones, P. M. (2023). Interpreting frequentist hypothesis tests: insights from Bayesian inference. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D Anesthésie*, *70*(10), 1560–1575. https://doi.org/10.1007/s12630-023-02557-5

Sil, A., Kumar, P., Kumar, R., & Das, N. K. (2019). Selection of control, randomization, blinding, and allocation concealment. *Indian Dermatology Online Journal*, *10*(5), 601–605. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_149_19

Simon. S. (2010, November 9th). *The Science-Based Medicine blog defends itself*. P.Mean. http://new.pmean.com/science-based-medicine-part-2/

Sleight, P. (2000). Debate: Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at - but don't believe them! *Trials*, *1*(1), 25–27. https://doi.org/10.1186/cvm-1-1-025

SMACK Working Group (2015). Maternal kisses are not effective in alleviating minor childhood injuries (boo-boos): a randomized, controlled and blinded study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *21*(6), 1244–1246. https://doi.org/10.1111/jep.12508

Smith, G. C. S., & Pell, J.P. (2003). Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, *327*(7429), 1459–1461. https://doi.org/10.1136/bmj.327.7429.1459

Smith, K. (2012). Homeopathy is unscientific and unethical. *Bioethics*, *26*(9), 508–512. https://doi.org/10.1111/j.1467-8519.2011.01956.x

Smith, R., & Rennie, D. (2014). Evidence based medicine — an oral history. *BMJ*, *348*, Article g371, 1–3. https://doi.org/10.1136/bmj.g371

Sniderman, A. D., LaChapelle, K. J., Rachon, N. A., & Furberg, C. D. (2013). The necessity for clinical reasoning in the era of Evidence-Based Medicine. *Mayo Clinic Proceedings*, *88*(10), 1108–1114. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.07.012

Solomon, M. (2011). Just a paradigm: evidence-based medicine in epistemological context. *European Journal for Philosophy of Science*, *1*(3), 451–466. https://doi.org/10.1007/s13194-011-0034-6

Solomon, M. (2015). *Making Medical Knowledge*. Oxford: Oxford University Press.

Spock, B. (1956). *Baby and Child Care: The Pocket Book of Baby and Child Care*. New York: Pocket Books.

Sprenger, J., & Weinberger, N. (2021). Simpson's Paradox. In: E. N. Zalta (ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. https://plato.stanford.edu/archives/sum2021/entries/paradox-simpson/

Stampfer, M. J., Goldhaber, S. Z., Yusuf, S., Peto, R., & Hennekens, C. H. (1982). Effect of intravenous streptokinase on acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, *307*(19), 1180–1182. https://doi.org/10.1056/nejm198211043071904

Steckler, A., & McLeroy, K. R. (2008). The importance of external validity. *American Journal of Public Health*, *98*(1), 9–10. https://doi.org/10.2105/ajph.2007.126847

Steel, D. (2008). *Across the boundaries: Extrapolation in biology and social science*. Oxford: Oxford University Press.

Steel, D. (2010). A new approach to argument by analogy: extrapolation and chain graphs. *Philosophy of Science*, *77*(5), 1058–1069. https://doi.org/10.1086/656543

Stegenga, J. (2011). Is meta-analysis the platinum standard of evidence? *Studies in History and Philosophy of Science Part C Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *42*(4), 497–507. https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2011.07.003

Stegenga, J. (2015). Measuring effectiveness. *Studies in History and Philosophy of Science Part C Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, *54*, 62–71. https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2015.06.003

Stegenga, J. (2018). *Medical Nihilism*. Oxford University Press.

Stevens, H. (2018). Evidence-based medicine from a social science perspective. *Australian Journal of General Practice*, *47*(12), 889–892. https://doi.org/10.31128/ajgp-03-18-4528

Stevens, P. (2001). Magical thinking in complementary and alternative medicine. *Skeptical Inquirer*, *25*(6), 32–37.

Stöltzner, M. (2012). The Logical Empiricists. In: H. Beebee, C. Hitchcock, & P. Menzies (eds.), *The Oxford Handbook of Causation* (pp. 108–127). Oxford University Press.

Straus, S. E., & McAlister, F. A. (2000). Evidence-based medicine: a commentary on common criticisms. *Canadian Medical Association journal*, *163*(7), 837–841.

Straus, S. E., Glasziou, P., Richardson, W. S., & Haynes, R. B. (2018). *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM* (5th edition). Elsevier Health Sciences.

Strevens, M. (2013). Causality reunified. *Erkenntnis*, *78*(S2), 299–320. https://doi.org/10.1007/s10670-013-9514-8

Sun, H., Temeck, J. W., Chambers, W., Perkins, G., Bonnel, R., & Murphy, D. (2017). Extrapolation of efficacy in Pediatric drug development and evidence-based Medicine: progress and lessons learned. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, *52*(2), 199–205. https://doi.org/10.1177/2168479017725558

Suppes, P. (1970). *A Probabilistic Theory of Causality.* Amsterdam: North-Holland.

Sur, R., & Dahm, P. (2011). History of evidence-based medicine. *Indian Journal of Urology*, *27*(4), 487–489. https://doi.org/10.4103/0970-1591.91438

Swaen, G. G., Teggeler, O., & Van Amelsvoort, L. G. (2001). False positive outcomes and design characteristics in occupational cancer epidemiology studies. *International Journal of Epidemiology*, *30*(5), 948–954. https://doi.org/10.1093/ije/30.5.948

Szajewska, H. (2018). Evidence-Based medicine and clinical research: both are needed, neither is perfect. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *72*(Suppl. 3), 13–23. https://doi.org/10.1159/000487375

Szasz, T. S. (1960). The myth of mental illness. *American Psychologist*, *15*(2), 113–118. https://doi.org/10.1037/h0046535

Szasz, T. S. (1961). *The Myth of Mental Illness: Foundations of a Theory of Personal Conduct*. Hoeber-Harper.

Š

Šimundić, A. (2008). Interval pouzdanosti. *Biochemia Medica*, *18*(2), 154–161.

T

Tan, Y. Y., Papez, V., Chang, W. H., Mueller, S. H., Denaxas, S., & Lai, A. G. (2022). Comparing clinical trial population representativeness to real-world populations: an external validity analysis encompassing 43 895 trials and 5 685 738 individuals across 989 unique drugs and 286 conditions in England. *The Lancet Healthy Longevity*, *3*(10), e674–e689. https://doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00186-6

Tebala, G. D. (2018). The Emperor's New Clothes: a Critical Appraisal of Evidence-based Medicine. *International Journal of Medical Sciences*, *15*(12), 1397–1405. https://doi.org/10.7150/ijms.25869

Teira, D. (2011). Frequentist versus Bayesian Clinical Trials. In: F. Gifford, *Philosophy of Medicine* (pp. 255–297). Boston: Elsevier. https://doi.org/10.1016/b978-0-444-51787-6.50010-6

The Cochrane Collaboration (n.d.). *About us*. Cochrane. Retrieved January 5th, 2025, from https://www.cochrane.org/about-us

The periodic health examination (1979). Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Medical Association journal*, *121*(9), 1193–1254.

Thiese, M. S., Ronna, B., & Ott, U. (2016). P value interpretations and considerations. *Journal of Thoracic Disease*, *8*(9), E928–E931. https://doi.org/10.21037/jtd.2016.08.16

Thoma, A., & Eaves, F. F. (2015). A brief history of Evidence-Based Medicine (EBM) and the contributions of Dr David Sackett. *Aesthetic Surgery Journal*, *35*(8), NP261–NP263. https://doi.org/10.1093/asj/sjv130

Thomas, N. (2008). Historical control. In: R. B., D'Agostino, L. M., Sullivan, & J. M., Massaro, *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials* (pp. 1–3). John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9780471462422.eoct347

Thomas, Y. (2007). The history of the Memory of Water. *Homeopathy*, *96*(3), 151–157. https://doi.org/10.1016/j.homp.2007.03.006

Thornton, T. (2006). Tacit knowledge as the unifying factor in evidence based medicine and clinical judgement. *Philosophy Ethics and Humanities in Medicine*, *1*(1), Article 2, 1–10. https://doi.org/10.1186/1747-5341-1-2

Tonelli, M. R. (1998). The philosophical limits of evidence-based medicine. *Academic Medicine*, *73*(12), 1234–1240. https://doi.org/10.1097/00001888-199812000-00011

Tost, H., Alam, T., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Dopamine and psychosis: Theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(5), 689–700. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.06.005

Trottier, M. (2023, April). *What's The Difference: Bias Versus Confounding?* Eval Academy. https://www.evalacademy.com/articles/whats-the-difference-bias-versus-confounding#:~:text=In%20short%2C%20bias%20refers%20to,initiative%20on%20the%20desired%20outcome

Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine*, *358*(3), 252–260. https://doi.org/10.1056/nejmsa065779

U

U.S. Food and Drug Administration (2010, February 5th). *Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials*. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-use-bayesian-statistics-medical-device-clinical-trials

U.S. National Library of Medicine (2003, October 14th). *Dr Frances Oldham Kelsey*. Changing the Face of Medicine. https://cfmedicine.nlm.nih.gov/physicians/biography_182.html

Udruženje Reiki Srbije (n.d.). *Šta je Reiki*. Reiki Srbije. Pristupljeno 27. januara 2025. https://www.reiki.rs/reiki/reiki/

University of Kent (n.d.). *EBM+*. Retrieved January 15th, 2025, from https://ebmplus.org/

V

van de Schoot, R., Depaoli, S., King, R., Kramer, B., Märtens, K., Tadesse, M. G., Vannucci, M., Gelman, A., Veen, D., Willemsen, J., & Yau, C. (2021). Bayesian statistics and modelling. *Nature Reviews Methods Primers*, *1*(1), Article 1, 1–26. https://doi.org/10.1038/s43586-020-00001-2

van Deudekom, F. J., Postmus, I., Van Der Ham, D. J., Pothof, A. B., Broekhuizen, K., Blauw, G. J., & Mooijaart, S. P. (2017). External validity of randomized controlled trials in older adults, a systematic review. *PLoS ONE*, *12*(3), Article e0174053, 1–8. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174053

van Doorn, J., Van Den Bergh, D., Böhm, U., Dablander, F., Derks, K., Draws, T., Etz, A., Evans, N. J., Gronau, Q. F., Haaf, J. M., Hinne, M., Kucharský, Š., Ly, A., Marsman, M., Matzke, D., Gupta, A. R. K. N., Sarafoglou, A., Stefan, A., Voelkel, J. G., & Wagenmakers, E. (2020). The JASP guidelines for conducting and reporting a Bayesian analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, *28*(3), 813–826. https://doi.org/10.3758/s13423-020-01798-5

Vandenbroucke, J. P. (1996). Evidence-based medicine and "Médecine d'Observation." *Journal of Clinical Epidemiology*, *49*(12), 1335–1338. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00295-8

Vandenbroucke, J. P. (1998). Clinical investigation in the 20th century: the ascendancy of numerical reasoning. *The Lancet*, *352*, S12–S16. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)90293-8

VanderWeele, T. J., & Shpitser, I. (2013). On the definition of a confounder. *The Annals of Statistics*, *41*(1), 196–220. https://doi.org/10.1214/12-aos1058

Vickers, A., Goyal, N., Harland, R., & Rees, R. (1998). Do certain countries produce only positive results? A Systematic review of controlled trials. *Controlled Clinical Trials*, *19*(2), 159–166. https://doi.org/10.1016/s0197-2456(97)00150-5

Victora, C. G., Habicht, J., & Bryce, J. (2004). Evidence-Based Public Health: moving beyond randomized trials. *American Journal of Public Health*, *94*(3), 400–405. https://doi.org/10.2105/ajph.94.3.400

Vineberg, S. (1996). Eliminative induction and Bayesian confirmation theory. *Canadian Journal of Philosophy*, *26*(2), 257–266. https://doi.org/10.1080/00455091.1996.10717453

W

Wang, Y., Wang, L., Chai, Q., & Liu, J. (2014). Positive Results in Randomized Controlled trials on acupuncture published in Chinese Journals: A Systematic Literature review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, *20*(5), A129. https://doi.org/10.1089/acm.2014.5346.abstract

Wasserstein, R. L., & Lazar, N. A. (2016). The ASA Statement on P-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician*, *70*(2), 129–133. https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108

Wasserstein, R. L., Schirm, A. L., & Lazar, N. A. (2019). Moving to a World Beyond " p < 0.05." *The American Statistician*, *73*(sup1), 1–19. https://doi.org/10.1080/00031305.2019.1583913

Weatherall, D. J. (1994). The inhumanity of medicine. *BMJ*, *309*(6970), 1671–1672. https://doi.org/10.1136/bmj.309.6970.1671

Weatherson, B. (2021). David Lewis. In: E. N. Zalta (ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. https://plato.stanford.edu/archives/win2021/entries/david-lewis/

Weber, M. (2005). *Philosophy of Experimental Biology*. Cambridge: Cambridge University Press.

Weed D. L. (2000). Interpreting epidemiological evidence: how meta-analysis and causal inference methods are related. *International journal of epidemiology*, *29*(3), 387–390.

Weed, D. L., & Hursting, S. D. (1998). Biologic plausibility in causal inference: Current method and practice. *American Journal of Epidemiology*, *147*(5), 415–425. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009466

Weinberger, N. (2017). Path-Specific effects. *The British Journal for the Philosophy of Science*, *70*(1), 53–76. https://doi.org/10.1093/bjps/axx040

Weisberg, M. (2006). Robustness analysis. *Philosophy of Science*, *73*(5), 730–742. https://doi.org/10.1086/518628

Wennberg, J., & Gittelsohn, A. (1973). Small area variations in health care delivery. *Science*, *182*(4117), 1102–1108. https://doi.org/10.1126/science.182.4117.1102

Wieten, S. (2018). Expertise in evidence-based medicine: a tale of three models. *Philosophy Ethics and Humanities in Medicine*, *13*(1), Article 2, 1–7. https://doi.org/10.1186/s13010-018-0055-2

Wilde, M. (2023). The EBM+ movement. *The International Journal of Biostatistics*, *19*(2), 283–293. https://doi.org/10.1515/ijb-2022-0126

Wilde, M., & Parkkinen, V. (2019). Extrapolation and the Russo–Williamson thesis. *Synthese*, *196*(8), 3251–3262. https://doi.org/10.1007/s11229-017-1573-y

Wilde, M., & Williamson, J. (2016). Evidence and epistemic causality. In: W. Wiedermann & A. von Eye (eds.), *Statistics and Causality: Methods for Applied Empirical Research* (pp. 31–41). John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9781118947074.ch2

Williamson, J. (2005). *Bayesian Nets and Causality: Philosophical and Computational Foundations*. Oxford University Press.

Williamson, J. (2006). Causal Pluralism versus Epistemic Causality. *Philosophica*, *77*(1), 69–96. https://doi.org/10.21825/philosophica.82198

Williamson, J. (2011a). Mechanistic Theories of Causality Part I. *Philosophy Compass*, *6*(6), 421–432. https://doi.org/10.1111/j.1747-9991.2011.00400.x

Williamson, J. (2011b). Mechanistic Theories of Causality Part II. *Philosophy Compass*, *6*(6), 433–444. https://doi.org/10.1111/j.1747-9991.2011.00401.x

Williamson, J. (2012). Probabilistic Theories of Causality. In: H. Beebee, C. Hitchcock, & P. Menzies (eds.), *The Oxford Handbook of Causation* (pp. 185–212). Oxford University Press.

Williamson, J. (2013). How can causal explanations explain? *Erkenntnis*, *78*(S2), 257–275. https://doi.org/10.1007/s10670-013-9512-x

Williamson, J. (2019). Establishing causal claims in medicine. *International Studies in the Philosophy of Science*, *32*(1), 33–61. https://doi.org/10.1080/02698595.2019.1630927

Williamson, J. (2020). The feasibility and malleability of EBM+. *THEORIA an International Journal for Theory History and Foundations of Science*, *36*(2), 191–209. https://doi.org/10.1387/theoria.21244

Williamson, J. (2021). Calibration for epistemic causality. *Erkenntnis*, *86*(4), 941–960. https://doi.org/10.1007/s10670-019-00139-w

Williamson, J. (2022). Bayesianism from a philosophical perspective and its application to medicine. *The International Journal of Biostatistics*, *19*(2), 295–307. https://doi.org/10.1515/ijb-2022-0043

Wimsatt, W. C. (2007). *Re-engineering Philosophy for Limited Beings: piecewise approximations to reality*. Cambridge: Harvard University Press.

Winslow, C. A. (1980). *The conquest of epidemic disease: A Chapter in the History of Ideas*. University of Wisconsin Press.

WMA (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191–2194. https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053

Woods, H. M., & Russell, W. T. (1931). *An Introduction to Medical Statistics*. London: Staples Press.

Woodward, J. F. (2003). *Making things happen: a theory of causal explanation*. New York: Oxford University Press.

Worrall, J. (2002). What evidence in Evidence-Based Medicine? *Philosophy of Science*, *69*(S3), S316–S330. https://doi.org/10.1086/341855

Worrall, J. (2007a). Why There's no cause to randomize. *The British Journal for the Philosophy of Science*, *58*(3), 451–488. https://doi.org/10.1093/bjps/axm024

Worrall, J. (2007b). Evidence in Medicine and Evidence-Based Medicine. *Philosophy Compass*, *2*(6), 981–1022. https://doi.org/10.1111/j.1747-9991.2007.00106.x

Y

Yetley, E. A., MacFarlane, A. J., Greene-Finestone, L. S., Garza, C., Ard, J. D., Atkinson, S. A., Bier, D. M., Carriquiry, A. L., Harlan, W. R., Hattis, D., King, J. C., Krewski, D., O'Connor, D. L., Prentice, R. L., Rodricks, J. V., & Wells, G. A. (2016). Options for basing Dietary Reference Intakes (DRIs) on chronic disease endpoints: report from a joint US-/Canadian-sponsored working group. *American Journal of Clinical Nutrition*, *105*(1), 249S-285S. https://doi.org/10.3945/ajcn.116.139097

Yusuf, S., Collins, R., Peto, R., Furberg, C., Stampfer, M. J., Goldhaber, S. Z., & Hennekens, C. H. (1985). Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *European Heart Journal*, *6*(7), 556–585. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061905

Yusuf, S., Wittes, J., Probstfield, J., & Tyroler, H.A. (1991). Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA*, *266*(1), 93–98. https://doi.org/10.1001/jama.1991.03470010097038

Z

Zeng, L., Helsingen, L. M., Bretthauer, M., Agoritsas, T., Vandvik, P. O., Mustafa, R. A., Busse, J., Siemieniuk, R. A., Lytvyn, L., Li, S., Yang, M., Yan, L., Zhang, L., Brignardello-Petersen, R., & Guyatt, G. H. (2023). A novel framework for incorporating patient values and preferences in making guideline recommendations: guideline panel surveys. *Journal of Clinical Epidemiology*, *161*, 164–172. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.07.003

Zhang, Y., Coello, P. A., Brożek, J., Wiercioch, W., Etxeandia-Ikobaltzeta, I., Akl, E. A., Meerpohl, J. J., Alhazzani, W., Carrasco-Labra, A., Morgan, R. L., Mustafa, R. A., Riva, J. J., Moore, A., Yepes-Nuñez, J. J., Cuello-Garcia, C., AlRayees, Z., Manja, V., Falavigna, M., Neumann, I., . . . Schünemann, H. J. (2017). Using patient values and preferences to inform the importance of health outcomes in practice guideline development following the GRADE approach. *Health and Quality of Life Outcomes*, *15*(1), Article 52, 1–10. https://doi.org/10.1186/s12955-017-0621-0

Zimerman, A. L. (2013). Evidence-Based Medicine: A short history of a modern medical movement. *The AMA Journal of Ethic*, *15*(1), 71–76. https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2013.15.1.mhst1-1301

Zou, J., Yamanaka, Y., John, M., Watt, M., Ostermann, J., & Thielman, N. (2009). Religion and HIV in Tanzania: influence of religious beliefs on HIV stigma, disclosure, and treatment attitudes. *BMC Public Health*, *9*(1), Article 75, 1–12. https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-75

BIOGRAFIJA AUTORA

Srđan Jevtić rođen je 1993. godine u Kruševcu. Filozofiju je diplomirao na Filozofskom fakultetu u Beogradu 2017. godine odbranivši sa ocenom 10 rad pod naslovom: *Da li je sociobiologija nauka ili ideologija? Problem vrednosne neutralnosti*, pod mentorstvom prof. dr Eve Kamerer. Godine 2018. završava master akademske studije filozofije sa ocenom 10 za master rad: *Da li mentalno zdravlje može da se definiše? Slučaj višestruke ličnosti*, takođe pod mentorstvom prof. dr Eve Kamerer. Naredne godine upisuje doktorske akademske studije filozofije, a 2022. godine uspešno brani predlog teme doktorske disertacije pod naslovom: *Svedočanstvo i znanje o uzročnosti: Kakav je odnos između medicine zasnovane na dokazima i naučne medicine?* pod mentorstvom prof. dr Eve Kamerer i dr sc. med. Srđe Jankovića. Objavio je pet naučnih radova. Učestvovao je na jednom međunarodnom i jednom nacionalnom naučnom skupu. Angažovan je u izvođenju vežbi na kursevima *Uvod u filozofiju religije* i *Filozofija nauke 2*. Oblasti njegovog stručnog interesovanja su filozofija nauke i filozofija religije, a posebno je zainteresovan za istraživanje i usavršavanje u oblasti filozofije medicine. Govori srpski i engleski, a služi se nemačkim jezikom.

Образац 5.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Срђан Јевтић

Број индекса ОФ 18/0006

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Сведочанство и знање о узрочности: Какав је однос између медицине засноване на доказима и научне медицине?

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 15. октобар 2025.

Образац 6.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Срђан Јевтић

Број индекса ОФ 18/0006

Студијски програм Филозофија

Наслов рада Сведочанство и знање о узрочности: Какав је однос између медицине засноване на доказима и научне медицине?

Ментори проф. др Ева Камерер, др сц. мед. Срђа Јанковић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 15. октобар 2025.

_____

Образац 7.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Сведочанство и знање о узрочности: Какав је однос између медицине засноване на доказима и научне медицине?

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 15. октобар 2025.

1. **Ауторство**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.