



Bilimsel Araştırmalar Ne Kadar Bilimsel: Karıştırıcılar, arpıştırıcılar ve Etki-Ölçüm Değiştiriciler

How Much Scientific Are The Scientific Studies: Confounders, Colliders, and Effect-Measure Modifiers

  Osman Hayran

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kavacık-Beykoz, İstanbul

ORCID ID: Osman HAYRAN <https://orcid.org/0000-0002-9994-5033>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Osman HAYRAN, e-posta / e-mail: ohayran@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 09-11-2021

Kabul Tarihi / Accepted: 17-11-2021

Yayın Tarihi / Online Published: 30-12-2021

Hayran O. Bilimsel Araştırmalar Ne Kadar Bilimsel: Karıştırıcılar, arpıştırıcılar Ve Etki-Ölçüm Değiştiriciler, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2021; 5(3):166-177

Öz

Bilimsel araştırmaların başlıca amacı gerçeği bulmak olduğu halde pek çok araştırma sonuçlarının bunu başaramadığı, bazen dikkatsizlik ve özensizlik bazen acelecilik çoğunlukla da yöntem bilgisi yetersizliği yüzünden gerçeğin çok uzağında kaldığı görülmektedir. Bilim ve teknolojideki tüm gelişmelere rağmen halen tıpta nedeni ve tedavisi bilinmeyen onlarca hastalık bulunmakta, özellikle nedensellik konusundaki bilgilerimiz yerinde saymaktadır. Yayınlanan araştırmaların planlanmasından tasarımına, kullanılan yöntemlerden veri toplama biçimine, toplanan verilerin analizinden yorumuna kadar her aşamada yapılabilen sayısız hata ve yanlılıklar söz konusudur. Özellikle sistematik hata olarak da bilinen yanlılıkların araştırma sonuçlarını farkında olmadan bambaşka bir yöne çekebildiği bilinmektedir. Bu yanlılıkların en önemlileri arasında yer alan “karıştırıcılık”, “etkileşim” ve “arpıştırıcılık” neden-sonuç ilişkilerinin incelenmesi sırasında çok karşılaşılan, fark edildiğinde kontrolü mümkün olan, fark edilmediğinde ise bulguları çarpıtarak değersizleştiren yanlılık kaynaklarıdır. Bunların ne oldukları, nasıl oluştukları ve nasıl kontrol edilebilecekleri konuları ilgili literatür işığında özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler Karıştırıcılık; arpıştırıcılık; Etkileşim; Etki-ölüm değişimi

Abstract

Although the main purpose of scientific studies is to find the truth, it is seen that the results of many studies cannot achieve this, and sometimes their findings are far from the truth due to carelessness, lack of rigorousness, hastiness and mostly to lack of methodology knowledge. Despite all the developments in science and technology, there are still dozens of diseases whose causes and treatments are unknown in medicine. There are numerous mistakes and biases that can be made at every stage, starting from the study plan and design, to the methods used and to the way of data collection from the analysis to the interpretation of the findings. It is well known that biases, also known as systematic errors, can lead research results in a completely different direction without being aware of it. Among the most important of these biases, “confounding”, “interaction” and “colliding” are sources of bias that are frequently encountered during the investigation of cause-effect relationships. They can be controlled when noticed, and distort and devalue the findings when not noticed. This article summarizes the issues regarding what are they, how do they occur and how they can be controlled in the light of the relevant literature.

Keywords Confounders; Colliders; Interaction; Effect-measure modification

Bilimsel araştırmaların başlıca amacı gerçeği bulmak olduğu halde pek çok araştırma sonuçlarının bunu başaramadığı, bazen dikkatsizlik ve zensizlik bazen acecelik oğunlukla da yöntem bilgisi yetersizliği yüzünden gerçeğin çok uzağında kaldığı görülmektedir. Bilim ve teknolojiadaki tüm gelişmelere rağmen halen tıpta nedeni ve tedavisi bilinmeyen onlarca hastalık bulunmakta, özellikle nedensellik konusundaki bilgilerimiz yerinde saymaktadır.

COVID-19 pandemisi bilimsel araştırmaların ne lde bilimsel olduğu konusunda herkes için önemli bir sınav ortamı oluşturmuştur. Hızla bir şeyler bulup takdir toplama, tarihe geçme arzusunda olan akademik ünvanlı pek çok araştırmacı ile yeni bir buluşu ilk yayınlayan olma fırsatını kaçırmama kaygısını taşıyan bilimsel dergi yayıncıları bir araya gelerek adeta seri üretim tarzında yayın faaliyetini yürütmüştür. Pandemi başlangıcından Kasım 2021 başına kadar sadece PubMed veri tabanında indekslenen dergilerde COVID-19 ile ilgili 193488 bilimsel yazı yayınlanmıştır. Bunun anlamı günde ortalama 304 yeni makale demektir. Diğer kaynaklar bir yana yeni gelişmeleri sadece bu kaynaktan izlemek isteyen bir araştırmacının hiç uyumadan, dinlenmeden 24 saat boyunca her saat 12 makale yani her beş dakikada bir makale okuması gerekmektedir. Bunun imkansızlığı ortadadır. Diyelim ki okudu ve her okuduğunu da anladı. Araştırmalarda bulunanlar hatalardan, önyargılardan, yanlılıklardan ne lde arınmıştır? Yayınlara bu gözle bakmaya hiç zaman kalmamaktadır. Oysa gene aynı dönemde yüzlerce makalenin yazarları tarafından geri çekilmiş olması, saygın dergilerde yer alan iddialı yazıların ciddi eleştiriler alması ortada kaliteye ilişkin önemli sorunlar olduğunu göstermektedir.

İyi bir araştırma planının ilk adımı araştırma amacını netleştirmek için kapsamlı ve ayrıntılı bir kaynak taraması yapmaktır. Bu amaçla araştırmanın yapılacağı konudaki tüm önemli yayınlara ulaşmak, araştırma planlarını, yöntemlerini ve bulgularını inceleyerek izlenmesi gereken en doğru yolu belirlemek gerekir. Ne var ki pek çok araştırmacı bu adımı hızlı geçmekte ve kaynak taramayı araştırma

bulguları ortaya çıktıktan sonraki aşamaya bırakmaktadır. Başka araştırmacıların deneyimlerinden, birikimlerinden, bulgularından yeterince yararlanamamak pek çok araştırmacının ilk ve en önemli hatasıdır. Bu hatadan başlayarak her araştırmada bilerek ya da bilmeyerek yöntemlere, istatistiksel analizlere, bulguların sunumuna ve sonuçların yorumuna kadar pek çok hata yapılabilmektedir.

Yakın zamanda yayınlanan bir epidemiyoloji kitabında tıbbi araştırmalarda sık karşılaşılan 150 adet yanlılık yer almaktadır¹. Yanlılıklar sistematik hatalar olup diğer tesadüfi hatalar bu grupta sayılmamaktadır. Tüm hata kaynakları dikkate alındığında ürkütücü bir tablo ortaya çıkmakta ve araştırma yapmanın ne denli zen gerektirdiği anlaşılmaktadır. Ne yazık ki ülkemizde araştırmacılık genellikle yabancı dergilerde yayınlanmış araştırmalara benzer araştırma yapma faaliyeti olarak görüldüğünden pek çok araştırmacı bu konuda iyi bir eğitim almaya, kendisini geliştirmeye gerek duymamakta, nerelerde ne gibi hata yapılabileceği bilinmediğinden hatalarla dolu tezler, araştırma sonuçları yayınlanmaktadır.

İnsan sağlığı ile ilgili durum ve olaylar çok değişkenli, karmaşık özellikler taşıdığı için diğer bilim alanlarında başarılı olan deterministik yaklaşımlar tıpta işe yaramamaktadır. Araştırmaların yapıldığı anda, sürede ya da geçmişte insanların karşılaştıkları sayısız hastalık etkeni bulunmakta ve bunların bazılarının sağlık üzerindeki etkileri bilinmekte, bazılarının etkileri araştırma konusu olmakta, bazılarının etkisi konusunda ise henüz hiçbir şey bilinmemektedir. Üstelik insanın içinde yaşadığı evre ve koşullar durağan olmayıp sürekli olarak değişime uğramaktadır. Bu değişimlerin birbiri ile ve insan bedeni ile etkileşimlerinin incelenmesi için elimizdeki nedensellik modellemeleri yetersiz kalmakta ve karmaşıklık bilimine uygun yeni bir yaklaşım gerekmektedir. Bu tür bir gelişme sağlanana kadar her araştırmacı ve bilim insanı tarafından hata ve yanlılık kaynaklarının, en azından “karıştırıcılık”, “arpıştırıcılık” ve “etkileşim” gibi kavramların iyi bilinmesi gerekir. Araştırmacıların bilgili ve özenli olması halinde kontrolü

mümkün olan bu yanlılıkların kontrol edilmemesi halinde araştırma bulguları bambaşka anlamlara gelmekte ve yanıltıcı olmaktadır.

Karıştırıcılık

Karıştırıcılık, araştırmada etkisi incelenen bir değişkenin neden olduğu düşünülen etkilerin, sonuca etkisi olabilecek başka değişkenler ya da risk faktörlerinin etkileri ile karıştırılması demektir². Etkisi incelenen değişkenin yokluğunda hastalık oluşumuna, sonuca katkıda bulunabilecek her türlü değişken karıştırıcı olabilmektedir.

Karıştırıcılık, bir etkenin sonuç üzerindeki etkisinin hem etkeni hem de sonucu etkileyebilen başka değişkenlerden etkilenmesi sonucu ortaya çıkabileceği gibi etkenle karşılaşmadan önceki bir etkileşime bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Ancak, pek çok kişi ikinci seçeneği çarpıştırıcılık olarak adlandırmaktadır.

Karıştırıcı değişkenler tüm araştırma türlerinde sonuçları olumlu ya da olumsuz yönde etkileme özelliğine sahip olabilirler. Randomize kontrollü deneysel araştırmalar karıştırıcılığın daha kolay denetlenebildiği araştırmalar olmakla birlikte gerek kontrol seçimi gerekse randomizasyon aşamalarında gözden kaçan karıştırıcı değişkenler bulunabilmektedir. Nedensellik anlayışımızdan dolayı zaten pek çok değişken konusunda bilimiz hatta fikrimiz bile bulunmamaktadır. Kısacası karıştırıcı değişkenleri hem etken hem de sonuç ile ilişkili olan, ancak, etkeni sonuca bağlayan nedensellik hattı üzerinde yer almayan dış değişkenler olarak düşünmek gerekir.

Tıpta iyi bilinen bazı karıştırıcılık örnekleri şunlardır:

- Kumar oynayanlarda akciğer kanserinin daha fazla görülmesi (sigara ve içki alışkanlığı karıştırıcı olabilir)³.
- Yüksek tonda (>90 desibel) uçak sesine maruz kalanlarda ölüm hızlarının artması (havaalanına yakın bölgelerde yaşayan yoksulların ekonomik durumu karıştırıcı olabilir)⁴.

- Fiziksel aktivitesi fazla olanlarda kalp hastalığının daha az görülmesi (yaş karıştırıcı olabilir).
- Doğum sayısı arttıkça Down sendromu görülme sıklığının artması (anne yaşı karıştırıcı olabilir).
- Omega-3'ten zengin beslenenlerde akciğer kanserinin az görülmesi (sigara karıştırıcı olabilir).
- Sürücü belge sayısının artışı ile cinsel yolla bulaşan hastalık artışı arasındaki ilişki (hızlı kentleşme karıştırıcı olabilir).
- Denizde boğulma ile dondurma tüketimi ilişkisi (mevsim karıştırıcı olabilir).
- Çakmak taşıma ile akciğer kanseri ilişkisi (sigara karıştırıcı olabilir).

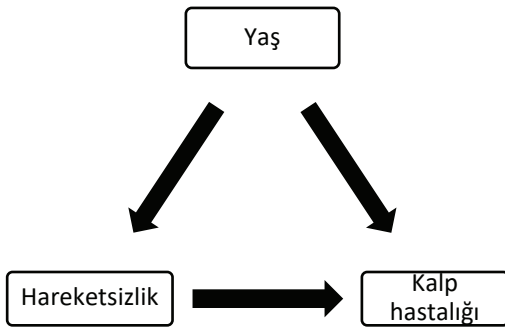
Bir değişkenin karıştırıcı olup olmadığını anlamak için aşağıdaki koşulları değerlendirmek önemlidir;^{5,6}

- Değişken sadece araştırma grubunda değil evrende de etkenle ilişkili olmalıdır. Toplumdan seçilen vaka-kontrollerin sadece vakalarında değişkene rastlanıyor kontrollerde rastlanmıyorsa bu değişken bir karıştırıcı değil risk faktörü ya da nedendir.
- Etkenle karşılaşma sonucu ya da sonuç ile bağlantılı olarak ortaya çıkmış olan değişkenler karıştırıcı olarak değerlendirilmemelidir.
- Örneğin, obezite ile koroner arter hastalığından (KAH) ölüm ilişkisinin incelendiği bir araştırmada obeziteye bağlı olarak ortaya çıkabilen hipertansiyon (HT) karıştırıcı değişken değildir. Öte yandan HT ile koroner arter hastalığı ölümleri ilişkisi inceleniyor ise obezitenin karıştırıcı rolü söz konusu olacaktır.
- Değişken etken ile sonuç arasındaki nedensellik ağında bir ara basamak olmamalıdır. Örneğin, az miktarda alkol alımının HDL yüksekliğine yol açarak koroner arter hastalıktan koruyucu etkisine sahip olması ilişkisinde HDL yüksekliği karıştırıcı değildir.
- Karşılaştırılan gruplardaki görülme sıklığı ve dağılımı eşit ya da benzer olmamalıdır. Eşit dağılım var ise zaten etkisi sıfırlanmış demektir.
- Araştırma konusu olan durum için kendi başına, etki-

si incelenen etkenle karşılaşmanın söz konusu olmadığı durumda da belirleyiciliği olmalıdır.

Bu koşullara ek olarak karıştırıcı değişkenin aynı zamanda bir risk faktörü (Egzersiz-KAH ilişkisinde yaş); bir koruyucu değişken (Egzersiz-KAH ilişkisinde sağlıklı beslenme alışkanlıkları); bir vekil değişken ya da bir belirteç (sosyoekonomik durum) olabileceği unutulmamalıdır.

Örneğin, bir araştırma sonucunda kalp hastalığı görülme sıklığının ileri yaşta ve hareketsiz kişilerde daha fazla görüldüğü saptanmış olsa, yaş hem hareketsizlik hem de kalp hastalığı görülme sıklığı ile ilişkili bir değişken olduğu için hareketsizlik-kalp hastalığı ilişkisini karıştıracaktır. (Şekil 1)

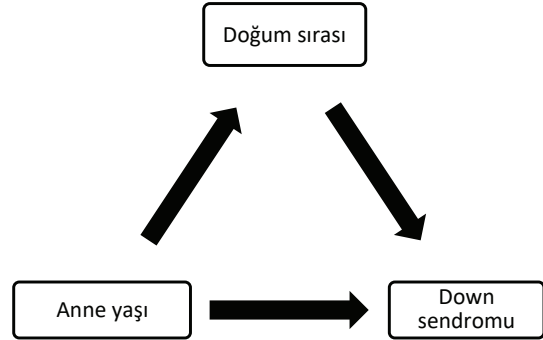


Şekil 1: Kalp hastalığı hareketsizlikle ilişkili, yaş karıştırıcı değişken

Eğer karşılaştırma farkında olmadan “genç-hareketsizler” ile “yaşlı-hareketliler” arasında yapılmış ise arada farklılık bulunmayabilecek ve kalp hastalığının hareketlilikle ilişkisi olmadığı yönünde hatalı bir sonuca varılabilecektir. Gene farkında olmadan “genç-hareketliler” ile “yaşlı-hareketsizler” arasındaki bir karşılaştırmada ise kalp hastalığının hareketle ilişkisi abartılı düzeyde çıkacaktır. Böyle bir durumda yaşın karıştırıcı etkisini yok etmek amacıyla hareketlilik düzeyi farklı olanların benzer yaş dağılımına sahip olması ve karşılaştırmanın bu şekilde yapılması gerekir.⁵

Bu konudaki öğretici bir başka örnek de Down Sendro-

mu-Doğum sırası-Anne yaşı ilişkisidir. (Şekil 2)



Şekil 2: Down sendromu görülme sıklığı anne yaşı ile ilişkili, doğum sırası karıştırıcı değişken

Araştırma bulgularına göre doğum sırası arttıkça Down sendromu olasılığı da artmaktadır. Örneğin, beşinci çocukta risk yaklaşık 4 katına çıkmaktadır. Ancak, doğum sırası anne yaşı ile de yakından ilişkilidir. Çok sayıda doğum olması anne yaşının ilerlemiş olması anlamına gelebilmektedir. Nitekim annenin doğum sırasındaki yaşı ile Down sendromu görülme olasılığına bakıldığında buradaki ilişkinin daha güçlü olduğu anlaşılmakta ve doğum sırasının karıştırıcı rol oynadığı anlaşılmaktadır. Doğum sırasının karıştırıcı etkisini daha net anlamak ve sıfırlamak için araştırma grubunu doğum sırasına ve anne yaşına göre tabakalara ayırarak incelenmesi gerekmektedir.

Genel bir kabul olarak karıştırıcı değişken kontrol altına alındığında incelenen etkide %10'dan daha fazla bir değişiklik oluyorsa karıştırıcılık var demektir. Karıştırıcılığın boyutunu saptamak için kaba hızlar ile ayarlanmış hızların karşılaştırması yapılır.

Örneğin, hareketsizlik-kalp hastalığı-yaş ilişkisinde önce hareketsiz kişiler için kalp hastalığı relatif riski bulunur (RRkaba), daha sonra hareketsiz ve hareketli olanlar yaşa göre standardize edilerek ayarlanmış relatif risk (RRayarlanmış) bulunur.

$((RR_{kaba}) - (RR_{ayarlanmış})) / (RR_{ayarlanmış}) = \text{Karıştırıcılık yüzdesi} > 10$ olursa karıştırıcılık vardır.

Bazı durumlarda karıştırıcı değişken dışında farkında olmadığımız başka karıştırıcıların bulunması, tüm önlemlerimize rağmen karıştırıcı değişken etkisinin kontrol edilememesi gibi nedenlerle “kalıntı-residüel karıştırıcılık” da söz konusu olabilmektedir.

Hastalıkların ve sağlık sorunlarının önemli bir kısmı çok değişkenli (sosyal bileşenler gibi) nedensellik ilişkilerine sahip olduğu için karıştırıcı değişkenler konusunda dikkatli olmak çok önemlidir. Neden-sonuç ilişkisini açıklama çabaları sırasında saptanan her yeni karıştırıcı değişken bilgilerimizi değiştirmekte ve geliştirmektedir. Ancak geçerli olduğunu varsaydığımız son bilgilerimizin daha başka hangi karıştırıcıların etkisinde olduğu da bilinmezliğini korumaya devam etmektedir.

Özellikle ilaç araştırmalarında, farmakoepidemiolojik araştırmalarda söz konusu olabilen endikasyon karıştırıcılığı, kontraendikasyon karıştırıcılıkları da önemli ve alana özgü karıştırıcılık türleridir. Bu sorunlar bazı araştırma gruplarının sağlık durumları nedeniyle zorunlu olarak ilaç almalarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.^{7,8,9}

Aşağıdaki tablolarda hayali bir araştırmadaki karıştırıcı değişken etkisi verilmiştir. Beslenme özelliklerinin koroner arter hastalığı (KAH) üzerindeki rolünün incelendiği bu çalışmada KAH ile ilişkisi olduğu düşünülen bir besinden zengin beslenen (X-besin +) 1500 kişilik bir grup ile bu besini tüketmeyen 1500 kişilik bir başka grup karşılaştırılmıştır. Tablo 1’de görüldüğü gibi karşılaştırma sonucunda incelenen besinden zengin beslenen gruptaki hastalık prevalansı diğer grubun 1.5 katı bulunmuştur. Bu sonuca göre X-besininin hastalık gelişiminde rolü olduğu sonucuna varmak yanlış olmayacaktır. (Tablo 1)

	X-besin (+)	X-besin (-)
KAH (+)	450	300
KAH (-)	1050	1200
Toplam	1500	1500
Prevalans	%30	%20
Prevalans oranı	1.5	

Ancak, her iki grup bir başka değişken olan obezite açısından incelendiğinde obez olanlar ile olmayanlarda X-besin tüketiminin hastalık açısından benzer bir dağılım gösterdiği, yani bu gruplarda hastalıkla X-besin tüketimi arasında bir ilişkinin bulunmadığı anlaşılmaktadır (Tablo 2).

	Obezite (+)		Obezite (-)		Toplam	
	X-besin (+)	X-besin (-)	X-besin (+)	X-besin (-)	X-besin (+)	X-besin (-)
KAH (+)	400	200	50	100	450	300
KAH (-)	600	300	450	900	1050	1200
Toplam	1000	500	500	1000	1500	1500
Prevalans	%40	%40	%10	%10	%30	%20
Prevalans oranı	1		1		1.5	

Bu sonuçlara göre KAH oluşumunda X-besin ögesinin rolünün obezitenin karıştırıcılığı nedeniyle ortaya çıkmış olduğu aslında böyle bir ilişkiden söz etmenin doğru olmayacağı sonucuna varmak gerekecektir.

Karıştırıcılığın kontrolü

Karıştırıcı değişkenlerin varlığı ve sonuçlar üzerindeki etkileri araştırmanın planlanması aşamasında ya da verilerin analizi aşamasında çeşitli yöntemlerle kontrol edilmeli ve önlenmelidir.

Araştırmanın planlanması aşamasında başlıca üç kontrol yöntemi bulunmaktadır.

- Birinci yöntem araştırma gruplarının rastgele seçimle

belirlenmesidir.

- İkinci yöntem, araştırmaya kabul kriterlerinin sıkılaştırılarak olabildiğince az değişkene yer verilmesidir ki bu uygulama sonuçların genellenmesi açısından sorunludur.
- Üçüncü yöntem ise özellikle vaka-kontrol veya kontrollü deneysel araştırmalarda gruplar arasındaki eşleştirmenin iyi yapılmasıdır ki bu da dikkatle uygulanması gereken maliyeti yüksek bir yöntemdir.

Verilerin analizi aşamasında karıştırıcılık kontrolü için kullanılacak yöntemler:

- Standardizasyon/ayarlama,
- Tabakalama, tabakalar arası etki büyüklüğü hesabı,
- Çoklu regresyon analizidir.

Karıştırıcı değişkenin tam olarak bilinemediği durumlarda bir vekil değişken bu amaçla incelenebilir. Tipik bir değişken olarak sosyo-ekonomik durum (SES) yaşam biçimi ile ilişkili pek çok değişken açısından vekil olma özelliğine sahiptir.

Örneğin, beta karoten alımı ile akciğer kanserinin incelendiği bir çalışmada yetersiz beta karoten alımının kanser riskini arttırdığı saptanmış olsa, bu sonuç diyetinde yetersiz beta karoten olanların SES durumları nedeniyle aslında çok sigara içen kişiler olmasına bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Böyle bir çalışmada beta karoten akciğer kanseri ilişkisini doğru yorumlamak için sigaranın ve SES durumunun karıştırıcılığını analiz etmek gerekir. Bir araştırmanın sonuçlarında rolü olabilecek olası karıştırıcı değişkenleri tahmin etmek için aynı konuda yapılmış olan başka araştırma sonuçlarının dikkatle incelenmesinde yarar vardır.

Tüm titizliğe rağmen pek çok karıştırıcı değişkenin rolü başlangıçta tahmin edilemediğinden bu değişkenlere ilişkin yeterli veri toplanmamış olabilir. Bu durumda kullanılacak değerli bir yöntem “duyarlılık analizi”dir. Duyarlılık analizi ile olası karıştırıcı değişkenin sonucun

miktarına ve yönüne olan katkısını belirlemek mümkün olabilmektedir. Ancak, duyarlılık analizinin yapılabilmesi için olası karıştırıcının etki üzerindeki payının büyüklüğü konusunda geçerli bir tahmin olmalı, ayrıca incelenen etkenle karşılaşan ve karşılaşmayan gruplardaki karıştırıcı değişken prevalansı için gerçeğe yakın tahminler yapılabilmelidir.

Çarpıştırıcılık

Epidemiyolojik bir kavram olarak çarpıştırıcı yanlılık bir değişkenin etkisinin hem etken hem de sonuçla ilişkili olması durumudur. Bu yanlılık türünün karıştırıcılık ile karıştırılmaması önemlidir. Araştırmada inceleme konusu olan değişkenlerden herhangi birisinin hem etken hem de sonuç üzerinde etkisi olduğunda karıştırıcılıktan söz edilir. İncelenen değişkenlerden birisinin hem etken hem de sonuç tarafından etkilenmesi söz konusu ise çarpıştırıcılık ortaya çıkacak ya da çıkmış demektir. Karıştırıcılık kolaylıkla saptanabilirken çarpıştırıcılık gözden kaçabilmektedir.

Çarpıştırıcılığın saptanmasında Yönlendirilmiş Döngüsüz Grafiklerin (DAG) büyük yararı bulunmaktadır. Örneğin, X, Y ve C değişkenleri arasındaki ilişkiyi özetleyen ($X \rightarrow C \leftarrow Y$) grafiğinde “X” etken, “Y” sonuç, “C” ise çarpıştırıcı değişkendir. Karıştırıcı olması için C değişkeninin ilişkisi ($X \leftarrow C \rightarrow Y$) şeklinde olmalıdır. Başka bir deyişle çarpıştırıcı birden çok nedeni olan değişkendir.

Çarpıştırıcı yanlılığı “seçim yanlılığı”, “Berkson yanlılığı”, “örneklem yanlılığı” olarak adlandırılanlar olduğu gibi bazı ilişkilerin grafik görünümünün “M” harfine benzemesinden dolayı M-yanlılık olarak adlandırılanlar da bulunmaktadır.

Çarpıştırıcılık genellikle örnek seçimi sırasında ortaya çıktığı için seçim yanlılıkları arasında yer almaktadır. Ancak veri analizi sırasında gereken yerlerde standardizasyon-ayarlama yapılmamasına bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir.

COVID-19 konusunda kurulan pek çok nedensellik ilişkisinin bu yanlılığı içerdiği saptanmıştır.¹⁰ Yapılan araştırmaların genellikle gözlemsel türde olması ve yayınların hastaneye gelen vakalardan, tanı testi taramasından geçenlerden ya da gönüllülerden toplanan verilere dayanması bu yanlılık olasılığını arttırmaktadır. Yeni çıkan bir hastalık olmasına ek olarak COVID-19'un özellikleri ve seyri dikkate alındığında bu yöntemlerle araştırılması normaldir. Ancak, gözlemsel araştırmalarda araştırma grubunun seçimi sırasında farkında olmadan yapılabilen hata türlerini bilmek olası yanlılıkları azaltabilecektir. Örneğin, hastaneye yatanlar arasından seçilen araştırma gruplarında saptanan ilişkilerin toplumdakinden çok farklı olabileceği çok eskiden beri bilinen ve Berkson yanlılığı olarak adlandırılan önemli bir yanlılık türüdür.¹¹

Hastaneye gelenler, temaslı taraması sırasında test yapılanlar, gönüllüler, çeşitli risk grupları toplumun tümünü temsil etmediği gibi bunları temsil edecek örnek seçimi konusunda da yöntem hatalarına çok sık rastlanmaktadır. Güncel bir örnek olarak, yüksek risk altındaki sağlık personeli ile semptom varlığı nedeniyle test taramasından geçen kişilerden seçilecek iki risk grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada COVID-19'un sağlık personelinde daha hafif seyrettiği yönünde yanlış, yanlı bir sonuca varılması mümkündür. Bu yanlılığın nedeni test taramasının semptom durumuna bakılmaksızın tüm sağlık personeli kapsaması, test yapılan diğer grubun ise semptomları nedeniyle zaten hasta olduğu bilinen hatta hastalığı ilerlemiş olan vakaları kapsamasıdır. Yani "Sağlık personeli → Test → İlerlemiş COVID-19" ilişki ağında test yapılanların seçilmiş olması çarpıştırıcı yanlılığa neden olarak sonuçların yanlış yorumlanmasına neden olacaktır.¹⁰

Uzun süre tartışma konusu olan COVID-19-sigara ilişkisinin de çarpıştırıcı yanlılık sonucu ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. COVID-19 tarama testleri uygulanırken öksürüğü olanların şüpheli vaka grubuna girmeleri nedeniyle daha çok test uygulamasına katılmış olması, öte yandan sigara içenlerde de öksürük semptomunun daha sık bulun-

ması "Sigara içme → Öksürük ← COVID-19" ilişki ağında "öksürük" semptomunu çarpıştırıcı yaparak sigara içenlerin daha sık COVID-19 geçirdiği yanlılığına neden olmuştur.¹⁰ Nitekim daha sonra yapılan kapsamlı bir meta-analiz çalışması bu durumun yanlılık olduğunu, sigara alışkanlığının COVID-19'a yakalanma olasılığını arttırmadığını ortaya koymuştur.¹² Bu bulguları sigarayı aklamak, sigara taraftarlığı olarak yorumlama yanlılığına da düşmemek gerekir, çünkü, her ne kadar sigara içenler COVID-19'a yakalanma açısından yüksek risk altında bulunmuyorlarsa da yakalanmaları halinde hastalığın daha ağır seyrettiği ve ölüm olasılıklarının daha yüksek olduğu kesin olarak bilinmektedir.¹³ Çarpıştırıcı yanlılığın anlaşılması açısından aşağıdaki hayali araştırma örneği öğreticidir.

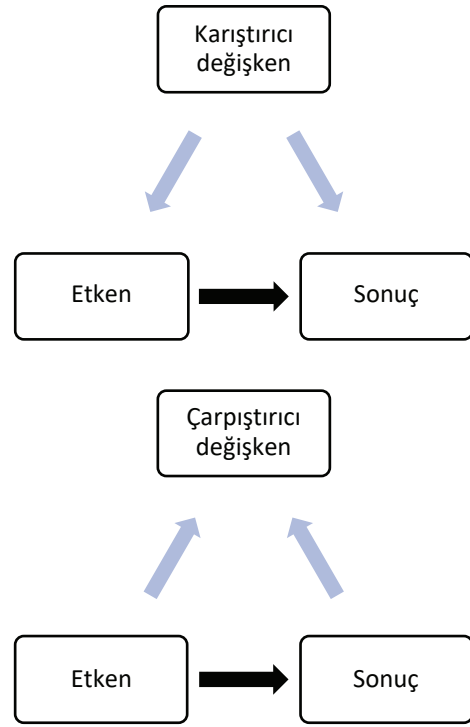
Bir toplantı için bir araya gelen 100 kişiden 10'unda toplantı öncesinde asemptomatik influenza başladığını varsayalım. Toplantıya katılanlara daha önce hazırlanmış olan 50 adet tavuklu sandviç ile 50 adet yumurtalı sandviçi rastgele dağıtılmış olsun. Bu durumda influenza olanların sandviç türüne göre dağılımının 5/50 yani 0.1 olması en büyük olasılıktır. Daha sonra 55 kişide yüksek ateş geliştiğini varsayalım. Ateş yükselmesi aslında yumurtanın bozulması nedeniyle yumurtalı sandviç yiyen 50 kişi ile tavuklu sandviç yediği halde influenza belirtileri ortaya çıkmış olan 5 kişide bulunsun, ancak, bu ilişkiler ve olasılıklar bilinmesin.¹⁴ (Tablo 3)

	İnfluenza (+)	İnfluenza (-)	Toplam	Risk	Risk farkı
Sandviç türü					
Tavuklu	5	45	50	0.1	0
Yumurtalı	5	45	50	0.1	
Ateş (+)					
Tavuklu	5	0	5	1.0	0.9
Yumurtalı	5	45	50	0.1	
Ateş (-)					
Tavuklu	0	45	45	0	-
Yumurtalı	0	0	0	-	

Eğer araştırma grubu olarak ateşi yükselmiş kişileri alır ve influenza tanısı koyduğumuz vakaları çeşitli özellikler açısından karşılaştırır isek influenza riskinin tavuklu sandviç yiyenlerde $5/5=1$, yumurtalı sandviç yiyenlerde $5/50=0.1$, risk farkının ise $1-0.1=0.9$ olduğunu buluruz. Yani influenza yakalanma riski tavuklu yiyenler için %90 fazladır sonucuna varırız. Oysa bu sonuç ateş yüksekliğinin çarpıştırıcı etkisinden kaynaklanmıştır. Yani “İnfluenza→ Ateş ←Sandviç” nedensellik ilişkisinde ateş hem influenzadan hem de sandviç türünden etkilenecek çarpıştırıcı etkiye yol açmıştır. Bu yanlılık araştırma grubunun seçimine bağlı bir hatadan kaynaklandığı için çarpıştırıcı yanlılık daha önce belirtildiği gibi seçim yanlılığı olarak da ifade edilebilmektedir.

Bir başka çarpıştırıcılık örneği olarak verilebilecek ünlü “obezite paradoksu”na göre, hastaneye yatan hastalarla yapılan çalışmalarda obezitenin kronik hastalıklardan ölümü engelleyici rolü olduğu sonucuna varılmaktadır. Oysa toplumda yapılan araştırmalarda obezitenin her nedenden dolayı ölümü arttıran bir etken olduğu iyi bilinmektedir. Bu bulgu araştırma grubunun hastaneye yatanlar arasından seçilmiş olmasına yani hastaneye yatışların çarpıştırıcı etkisine bağlı olarak ortaya çıkmıştır.^{15,16}

Sonuç olarak, çarpıştırıcılık araştırma sonuçlarının yanlış ve yanlış yorumlanmasına neden olabilen önemli bir yanlılık türüdür. Karıştırıcılık ile karıştırılmaması önemlidir. Şekil 3’de görüldüğü gibi karıştırıcı değişken nedensellik ilişkisinde hem etkeni hem de sonucu etkileyebilmekte iken çarpıştırıcı değişken tersine hem etkenden hem de sonuçtan etkilenme özelliğine sahiptir. (Şekil 3)



Şekil 3: Karıştırıcı Değişken – Çarpıştırıcı Değişken Farkı

Etkileşim

Etkileşim bir etkenin sonuca olan etkisinin başka değişkenlerden etkilenecek değişebilmesidir. Daha teknik bir deyişle nedensellik ilişkisi içerisinde olan iki değişken arasında bir başka değişkenin girmesine bağlı olarak ortaya çıkacak etkinin değişmesidir. Değişime neden olan üçüncü değişkenin rolü nedensel olmak zorunda değildir.

Etkileşim, etkilerin biyolojik bağımlılığı (sinerji ya da antagonizm) ya da etki-ölçüm değişimi (ölçüm heterojenitesi) olarak bilinen iki şekilde olabilmektedir.

Etki-ölçüm değişimine göre tüm ikincil risk faktörleri, karşılaşılan etkenin sonuç üzerindeki etkisini, risk oranını ya da risk farkını etkileyerek değiştirebilirler.

Bu amaçla kullanılan bir başka kavram olan “Etki-değişimi” bir etkenin biyolojik olarak başka bir etkenin etkisini değiştirmesi anlamına gelir, ancak, bu zorunlu değildir. Bu

nedenle “etki-ölçüm değişimi”, Türkçe olmamakla birlikte “etki-ölçüm modifikasyonu” ya da “etki-ölçüm varyasyonu” kavramları etkileşimi ifade etmek amacıyla kullanılan daha doğru kavramlardır.

Etkileşim ve karıştırıcılık tamamen farklı kavramlar olup birbiri ile karıştırılmamalıdır. Bir karıştırıcı değişken etki-ölçüm değiştiricisi olabilir ya da olmayabilir. Aynı durum etki-ölçüm değiştiricileri için de geçerlidir.

Örneğin, herhangi bir etkenle karşılaşmaya bağlı olarak akciğer kanseri gelişme riskinin incelendiği bir kohort araştırmasında, etkenle karşılaşanlar ile karşılaşmayanların sigara içme durumu süre ve miktar açısından tamamen benzer ise sigaranın karıştırıcılığından söz etmek doğru değildir. Ancak, yapılan ölçümler sonucunda her iki grubun sigara içenleri arasında akciğer kanseri risk oranı daha fazla bulunuyorsa sigara bu çalışmanın etki-ölçüm değiştiricisidir.

Nitekim etkileşim konusunda önemli bir çalışma örneği olarak literatürde yer alan bir çalışmada akciğer kanserinden ölüm hızlarının asbestosa maruz kalma ve sigara alışkanlığı ile ilişkisi incelenmiş ve aşağıdaki tabloda görülen sonuçlar elde edilmiştir.^{17,18} (Tablo4)

Tablo 4: Asbest işçileri kohortu ile diğer alanlarda çalışan mavi yakalı işçilerde saptanan akciğer kanseri ölüm hızları (100 000 kişi-yılda) ve relatif riskleri (RR) ^{17,18}			
	Sigara içenlerde kanser ölüm hızı (RR)	Sigara içmeyenlerde kanser ölüm hızı (RR)	Hız oranı
Asbest (+)	935.8 (32.7)	500.5 (17.5)	1.9
Asbest (-)	199.5 (7.0)	28.6 (1.0)	7.0
Hız oranı	4.7	17.5	32.7
Hız farkı	736.3	471.9	

Tabloda görüldüğü gibi sigara içen asbest işçilerinde ölüm hızı sigara içen diğer işçilerden daha yüksektir (hız farkı=736.3/100000 kişi-yıl). Sigara içmeyen asbest işçilerindeki ölüm hızı da diğerlerinden yüksek (hız farkı=

471.9/100000 kişi-yıl) olmakla birlikte bu gruptaki hız oranı içen gruba kıyasla daha yüksektir (17.5 ve 4.7).

Öte yandan sigara içen asbest işçilerindeki ölüm hızları içmeyenlerin 1.9 katı iken diğer işçilerde aynı oran 7.0 bulunmuştur. Asbest ve sigara birlikte değerlendirildiğinde ise hız oranı 32.7 çıkmaktadır. Yani, asbest ve sigara akciğer kanserinden ölüm riskini ayrı ayrı arttırıcı etkiye sahiptir ve bir araya geldiklerinde çok daha fazla miktarda artışa neden olmaktadır.

Bu durum bir etkileşim örneğidir. Bazı epidemiyologlar bunu “modele bağlı bağımlılık” yani “etki-ölçüm değişimi” olarak tanımlamakta iken bazıları her iki etkenin de ortak bir biyolojik mekanizma üzerinden oluşan “biyolojik değişim” olarak tanımlamaktadır. Biyolojik etkileşim ve değişimler sinerji ya da antagonizma şeklinde olabilmektedir. Tanımlama ne olursa olsun bu durum tipik bir “etkileşim” veya “bileşik etki” örneğidir. Bu tür etkileşimleri ve bileşik etkileri incelemek için arttırıcı veya çarpımsal modeller kullanılmaktadır. Daha kolay bir uygulama olarak bu tür etkileşim hesaplarının incelenmesinde duyarlılık analizinin, standardizasyonların ve çoklu regresyon analizlerinin yeterli olacağı söylenebilir.

Bir başka örnek olarak aktif ya da sedanter yaşam biçiminin gebelikle ilişkisi verilebilir.¹⁹ Aşağıdaki tablolarda yaşam biçimi aktif olan 300 kadın ile sedanter olan 300 kadının gebelik durumları obez olup olmamalarına ve obez dağılımının farklı oluşuna göre tabakalanarak verilmiştir. (Tablo 5) (Tablo 6)

Tablo 5’te görüldüğü gibi, tüm kadın grubu arasında sedanter yaşam biçimine sahip kadınların gebe kalma olasılığı aktif kadınların %50’si kadardır. Aynı kadın grubunun gebelik durumu Beden Kitle İndeksleri (BKI) dikkate alınarak incelendiğinde, obez olmayanlarda yaşam biçiminin gebelik açısından önemli bir rolü olmadığı, obezlerde ise sedanter yaşam biçiminin olasılığı %40’a indirdiği görülmektedir.

Tablo 5: Sedanter yaşam biçimi ve obezitenin gebelikle ilişkisi (birinci dağılım)

	Tüm kadınlar	
	Aktif (n=300)	Sedanter (n=300)
Gebelik sayısı (%)	150 (%50)	75 (%25)
RR	1	0.50
Obeziteye göre tabakalandığında		
Obez olanlar		
	Aktif (n=50)	Sedanter (n=250)
Gebelik sayısı (%)	25 (%50)	50 (%20)
RR	1	0.40
Obez olmayanlar		
	Aktif (n=250)	Sedanter (n=50)
Gebelik sayısı (%)	125 (%50)	25 (%50)
RR	1	1

Tablo 6: Sedanter yaşam biçimi ve obezitenin gebelikle ilişkisi (ikinci dağılım)

	Tüm kadınlar	
	Aktif (n=300)	Sedanter (n=300)
Gebelik sayısı (%)	135 (%45)	75 (%25)
RR	1	0.55
Obeziteye göre tabakalandığında		
Obez olanlar		
	Aktif (n=50)	Sedanter (n=250)
Gebelik sayısı (%)	10 (%20)	50 (%20)
RR	1	1
Obez olmayanlar		
	Aktif (n=250)	Sedanter (n=50)
Gebelik sayısı (%)	125 (%50)	25 (%50)
RR	1	1

Bu örnekte obezite bir “etki-ölçüm değiştiricisi”dir. Etki-ölçüm değişimi şeklindeki etkileşimin karıştırıcılıkla karıştırılmaması önemlidir. Bunu ayırtetmek için DAG’lardan yararlanmak gerekebilir.

Aynı araştırma grubunda obezite dağılımının Tablo 6’daki gibi olması durumunda tüm kadınlar arasında sedanter yaşam biçimine sahip olanları gebelik risk oranının gene düşük olduğu (%55) görülmektedir. Ancak, tabakalama sonrası obez olanlar ile olmayanların yaşam biçimlerine

göre gebelik olasılığı ayrı değerlendirildiğinde aralarında fark olmadığı dikkati çekmektedir.

Yani obeziteye göre tabakalama yapıldığında yaşam biçiminin gebelik olasılığı açısından önemli bir değişken olmadığı anlaşılmaktadır. Öte yandan obez olanların hem aktif hem de sedanter grubunda gebelik olasılığının %30 azalıyor olması (Risk farkı=0.50-0.20) obezitenin yaşam biçimi-gebelik ilişkisi açısından karıştırıcı bir değişken olduğu şeklinde yorumlanmalıdır.

Dikkat edilirse obezitenin birinci senaryoda “etki-ölçüm değiştiricisi” ikinci senaryoda ise “karıştırıcı” olduğu sonucuna varılmıştır. Her iki sonuç da doğrudur. Bu kavramlar arasındaki söylem farkı istatistiksel analizler sonucuna göre ortaya çıkan bir farktır.

Doğru yorumlar için doğru analizler yapılması, doğru analizler için de nedensellik ilişkisinin hangi yönde olabileceği, hangi değişkenin karıştırıcı, çarpıştırıcı ya da etki değiştirici olabileceği konularının araştırmanın planlama aşamasında dikkatli bir biçimde belirlenmesi gerekmektedir.

Tersine nedensellik

Karıştırıcılık değerlendirmesi ve kontrolü yapılırken belirlenmesi ve saptanması mümkün olabilen bir başka durum da tersine nedensellik ilişkisidir. Yönlendirilmiş Döngüsüz Grafik (DAG) kullanımının bu açıdan da yararı olmakta, olası ilişkilerin görselleşmesiyle daha kolay yorumlanması sağlanmaktadır. Yapılan pek çok araştırmada kullanılan çok değişkenli analiz yöntemleri, karıştırıcılık kontrolü sayesinde o güne kadar bilinen neden-sonuç ilişkilerinin aslında tersine bir ilişki olduğu yani neden olarak bilinenlerin aslında sonuç olduğunun görülmesi anlamlı bir durumdur.

Örneğin, DSÖ önerilerine göre bebeklerin 2 yıl süre ile anne sütü almaları ilerideki enfeksiyon ve erken ölüm riskini azaltıcı bir etkiye sahiptir. Ancak bu gerçeğe çelişkili olarak bir araştırmada uzun süre (15 ay) anne sütü alan

çocukların büyüme-gelişmelerinin geri kaldığı yönünde bulgular elde edilmiştir.²⁰ Yapılan çok değişkenli analizlerde çelişkinin nedeni olarak, iki yıl anne sütü alan çocukların genellikle diğer besinlere erişim sorunu olan yoksul kesimlerin çocukları olması bulgusuna ulaşılmıştır. Yani uzun süre anne sütü alan çocuklarda büyüme-gelişmenin yavaşlamasının aslında bir sonuç değil anne sütünü uzun süre almanın nedeni olduğu görülmüştür.

Crohn hastalığı-depresyon ilişkisi bir başka tersine nedensellik örneğidir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmaya göre depresyonun Crohn hastalığının alevlenmesini belirleyiciliği, Crohn hastalığının depresyonu belirleyici gücünden 218 kat daha yüksek bulunmuştur.²¹

Gelir düzeyi ile obezite ilişkisinde alışılmış yorum hep düşük gelir düzeyinin obezite nedeni olduğu doğrultusundadır. Ancak, yapılan kapsamlı bir sistematik derleme ve meta-analizde tam tersinin geçerli olduğu doğrultusunda bulgular elde edilmiştir.²² Tamamen istatistiksel yöntemlerle, çok değişkenli analizlerle varılan bu sonucun, obezlerin stigmaları nedeniyle iyi koşullu işlere başvuramaları, başvurduklarında ayrımcılık nedeniyle işe alınmaları gibi bilinen gerçeklerle mantıklı bir açıklaması da bulunmaktadır.

Görüldüğü gibi bilimsel araştırma sonuçlarının gerçekten bilimsel olabilmesi araştırmacıların birikimleri, özenli çalışmalarının yanı sıra ve belki de onlardan daha önemli olarak yöntem bilgileri ile yakından ilişkilidir. Bilimsel araştırma yapmanın yol ve yöntemlerini iyi bilmek, başkalarının çizdiği yoldan yürümek yerine kendi yolunu oluşturarak başkalarının yaptığı hatalara düşmeden gerçeklere daha çabuk ulaşma olanağı sağlayacaktır.

Açıklama

“Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarın herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi yoktur”

Kaynaklar

1. Parfrey PS, Barrett BJ (eds.). *Clinical Epidemiology Practice and Methods*. Third Edition, Humana Press, 2021. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1138-8>.
2. Porta M. *Dictionary of epidemiology*. 6th edition, IEA, Oxford University Press, 2014.
3. Michael M III, Boyce WT, Wilcox AJ. *Biomedical Bestiary: An epidemiological guide to flaws and fallacies in the medical literature*. Boston, Little, Brown, 1984:16.
4. Frerichs RR, Beeman BL, Coulson AH. Los Angeles airport noise and mortality-Faulty analysis and public policy. *Am. J. Public Health* 1980;70:357.
5. LaMorte WW, Sullivan L. https://sphweb.bumc.bu.edu/olmt/MPH-Modules/BS/BS704-EP713_Confounding-EM/BS704-EP713_Confounding-EM2.html Boston University School of Public Health. (Erişim: 5 Kasım 2021)
6. Pearce N, Greenland S. Confounding and Interaction. In: Ahrens W, Pigeot I. (eds) *Handbook of Epidemiology*. Springer, New York, NY, 2014. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09834-0_10
7. Kjeldsen SE, Os I. Assessing hypertension therapies: randomization or confounding by indication? *Nat Rev Cardiol*. 2020 Feb;17(2):73-74. doi: 10.1038/s41569-019-0313-z.
8. Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by Indication in Clinical Research. *JAMA*. 2016;316(17):1818-1819. doi: 10.1001/jama.2016.16435.
9. Feenstra H, Grobbee RE, in't Veld BA, et al. Confounding by contraindication in a nationwide cohort study of risk for death in patients taking ibopamine. *Ann Intern Med*. 2001;134(7):569-72. doi: 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00010.
10. Griffith GJ, Morris TT, Tudball MJ et al. Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity. *Nat Commun* 2020;11, 5749. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19478-2>.
11. Berkson J. Limitations of the application of four-fold table analyses to hospital data. *Biometrics Bull* 1946;2:47-53.
12. Simons D, Shahab L, Brown J, et al. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2020 Oct 29];add.15276. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.15276>.
13. Tattan-Birch H, Marsden J, West R, et al. Assessing and addressing collider bias in addiction research: the curious case of smoking and COVID-19. *Addiction*. 2021;116(5):982-984. doi: 10.1111/add.15348.
14. Cole SR, Platt RW, Schisterman EF, et al. Illustrating bias due to conditioning on a collider. *International Journal of Epidemiology*, 2010;39(2):417-420, <https://doi.org/10.1093/ije/dyp334>.
15. Catalogue of bias collaboration, Lee H, Aronson JK, Nunan D. Collider bias. In *Catalogue Of Bias*. 2019. <https://catalogofbias.org/biases/collider-bias/>
16. Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med*. 2014;62:96-102. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.02.003.
17. Selikoff IJ, Seidman H, Hammond EC. Mortality effects of cigarette smoking among amosite asbestos factory workers. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:507-513.
18. Steenland K, Thun M. Interaction between tobacco smoking and occupational exposures in the causation of lung cancer. *J Occup Med* 1986;28:110-118.
19. Correia KF, Dodge LE, Farland LV, et al. Confounding and effect measure modification in reproductive medicine research. *Hum Reprod*. 2020;35(5):1013-1018. doi:10.1093/humrep/deaa051.
20. Marquis GS, Habicht JP, Lanata CF, et al. Association of breastfeeding and stunting in Peruvian toddlers: an example of reverse causality. *Int J Epidemiol*. 1997;26(2):349-56. doi: 10.1093/ije/26.2.349.
21. Gaines LS, Slaughter JC, Schwartz DA, et al. Does Reverse Causality Underlie the Temporal Relationship Between Depression and Crohn's Disease? *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(3):423-428. doi: 10.1093/ibd/izz123.
22. Kim TJ, von dem Knesebeck O. Income and obesity: what is the direction of the relationship? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(1):e019862. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019862.