

NEDENSEL ÇIKARIM SÜRECİ VE BAZI ÖNEMLİ KAVRAMLAR: ETKİ DEĞİŞTİRİCİ, KARIŞTIRICI, ÇARPIŞTIRICI VE MEDİYATÖR



Causal inference and some important concepts: Effect modifier, confounder, collider, and mediator

İsmail ÇEVİK¹  Pınar OKYAY¹ 

Özet

Günümüzde, hastalıkların hemen hepsinin multifaktöriyel etiyolojilere sahip olduğu düşünülmektedir. Bir hastalığın ortaya çıkmasının birden fazla etkenin, farklı oranlarda ve farklı mekanizmalarla yaptığı etkiler neticesinde olması, aynı zamanda bir etken ile onun sonucu arasında diğer tüm etkilerden soyutlanmış bir ilişki olamayacağı anlamına da gelmektedir. Etken ile hastalık arasındaki ilişkiyi etkileyen ve nedenselliği çarpıtan üçüncül faktörler mutlaka olacaktır. Bu yüzden, epidemiyologlar ve bilimsel çalışmalar yürütecek olan diğer tüm araştırmacılar tarafından etki değiştirici, karıştırıcı, çarpıştırıcı ve mediyatör gibi kavramların bilinmesi ve çalışmaların tüm aşamalarında bu üçüncül faktörlerin mutlaka gözetilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Nedensellik, etki değiştirici, karıştırıcı değişken, karıştırıcı, çarpıştırıcı, mediyatör.

Abstract

In modern times, it is believed that most diseases have multifactorial etiologies. The emergence of a disease results from the combined effects of multiple factors operating at different rates and through different mechanisms. This also implies that there cannot be a relationship between a cause and its outcome that is isolated from all other influences. There will always be third factors that influence and distort the relationship between a cause and a disease. Therefore, it is crucial for epidemiologists and all other researchers conducting scientific studies to be aware of concepts such as effect modifier, confounder, collider, and mediator and to consider these third factors throughout all stages of their research.

Keywords: Causality, effect modifier, confounding variable, confounder, collider, mediator.

1- Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı. Aydın, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Arş. Gör. Dr. İsmail ÇEVİK

e-posta / e-mail: icevikdr@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 31.05.2023, **Kabul Tarihi / Accepted:** 28.07.2023

ORCID: İsmail ÇEVİK : 0000-0002-3797-4461

Pınar OKYAY : 0000-0002-3565-1490

Nasıl Atıf Yaparım / How to Cite: Çevik İ, Okyay P. Nedensel çıkarım süreci ve bazı önemli kavramlar: Etki değiştirici, karıştırıcı, çarpıştırıcı ve mediyatör. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2023;8(3):361-74.

Giriş

Bir hastalığın etiyolojisini bilmek, o hastalığı daha ortaya çıkmadan önlemeyi, ona yönelik erken tanı yöntemleri geliştirmeyi ve onu daha iyi tedavi etmeyi mümkün kılabilir. Dolayısıyla, hastalıklar ve etkenleri arasındaki “nedensel” ilişkileri ortaya koymak epidemiyolojinin temel amaçlarından biridir. En geniş anlamıyla sağlık araştırmalarında nedensellik, bir olayın ya da durumun başka bir olay ya da durum nedeniyle meydana gelmesidir. Ancak, etkenden hastalığa uzanan süreçte yer alan tüm değişkenleri, bu değişkenlerin etki özellikleri ile etki boyutlarını bilmek ve onları kontrol etmek mümkün olmadığı için çalışmalardan elde edilen sonuçların

nedenselliği ortaya koymasında sorunlar ortaya çıkmaktadır. Nedensel ilişki boyutunu mümkün olan en yüksek doğrulukta saptayabilmek için, araştırmacıların diğer faktörleri de dikkate almaları ve olası diğer etkileri ve sonuca büyük etkisi olabilecek hata kaynaklarını gözetmeleri gerekmektedir. “Etki değiştirici” ve “karıştırıcı” gibi neden ile sonuç arasındaki ilişkinin büyüklüğünü etkileyen üçüncül faktörler halen çalışmaların çoğunda dikkate alınmamakta ya da gözden kaçırılmaktadır (1). Bu derlemenin amacı, nedensellik ile ilgili kavramların iyi anlaşılması ve çalışmaların her aşamasında dikkate alınmasına dikkat çekmektir.

Nedensellik Kavramına Bakışın Tarihi Süreci

"Olan ya da değişen her şey bir nedenden dolayı böyle olmalıdır; çünkü hiçbir şey sebepsiz olamaz" sözleriyle, nedensellik ilkesini ilk kez ortaya koyan muhtemelen Platon'dur. Nedenselliği kapsamlı bir şekilde açıklayan ilk filozof ise öğrencisi Aristoteles olmuştur (2). Yüzyıllar boyunca Descartes'ten Newton'a birçok filozof ve bilim insanı nedensellik üzerine farklı bakış açıları geliştirmiş, 18. yüzyılda David Hume ile başlayan modern nedensellik tartışması 19. yüzyılda John Stuart Mill ve 20. yüzyılda Karl Raimund Popper'in büyük katkılarıyla devam etmiştir (2, 3).

Epidemiyolojik nedenselliğin tarihi süreci Hipokrat'ın ortaya koyduğu hastalıkların kötü havadan kaynaklandığı görüşü, yani “Miasma” teorisi ile başlamış ve

neredeyse iki binyıl boyunca hüküm sürmüştür. 1800'lerin ikinci yarısında, “mikrobiyolojinin babası” sıfatını birlikte paylaşan Louis Pasteur ve Robert Koch'un devrim niteliğindeki katkıları ile hastalık nedenlerinin sadece basit gözlemlere dayanan fikir yürütme yöntemleri ile açıklandığı iki milenyumluk dönem sona ermiş, gözlemlerin bilimsel kanıtlar ile doğrulandığı ya da dışlandığı, nedenselliğin bilimsel kriterler ile açıklanmaya çalışıldığı yeni bir dönem başlamıştır.

Enfeksiyon hastalıklarının oluşumundaki nedenselliğin açıklaması ilk kez 19. yüzyılda Friedrich Gustav Jacob Henle tarafından yapılmış, 1877'de Robert Koch tarafından geliştirilerek “Henle-Koch postülatları” adını almıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Henle-Koch Postülatları.

İlk olarak Friedrich Gustav Jacob Henle tarafından formüle edildi. 1877'de Robert Koch tarafından uyarlandı ve 1882'de detaylandırıldı. Koch, belirli bir bakteriyel parazit veya hastalık ajanı ile söz konusu hastalık arasındaki nedensel bir ilişkinin kabul edilebilmesi için aşağıdaki varsayımların karşılanması gerektiğini belirtti (4):

1. Etkenin saf kültürde izolasyonu ile hastalığın her vakasında var olduğu gösterilmelidir.
2. Başka hastalık durumlarında etken bulunmamalıdır.
3. Bir kez izole edildiğinde, ajan, deney hayvanlarında hastalığı yeniden üretebilmelidir.
4. Etken, üretilen deneysel hastalıktan geri kazanılmalıdır.

faktör dışında sonucu açıklayabilecek başka bir faktörün bulunmamasıdır.

4. *Zaman İlişkisi (Temporality): Neden olduğu düşünülen faktör, sonuçtan önce mi gerçekleşti?*

Neden olan faktör gerçekleşikten sonra sonucun ortaya çıkmasıdır.

5. *Doz – Yanıt İlişkisi (Biological gradient): İlişki doza bağlı mı?*

Etkenin miktarının artması ile sonuçta gözlenen olayın da şiddetinin artmasıdır.

6. *Uygunluk (Plausibility): Biyolojik olarak mantıklı mı?*

Güncel biyolojik çalışmalarla uyumlu inandırıcı bir mekanizma bulunmasıdır. Böyle bir sonuç için rasyonel ve teorik bir temel olduğunda, bir ilişkiyi nedensel olarak kabul etmek daha mümkündür.

7. *Tutarlılık (Coherence): İlişki mantıklı ve bilimsel olarak kabul edilebilir mi?*

Neden – sonuç ilişkisi, mevcut teori, hipotezler ve genel bilgi ile uyumlu olmalı, bilgiler birbirlerine ters düşmemelidir.

8. *Deneysel (Experiment): İlişki deneyle de gösterilebiliyor mu?*

Neden – sonuç ilişkisi, deneysel ortamlarda da gösterilebilir. Deneylere dayanan ilgili herhangi bir araştırma, nedensel bir çıkarımı daha makul hale getirecektir.

9. *Benzerlik (Analogy): Başka benzer durumlarda da benzer ilişkiler var mı?*

Gözlenen ilişkiler ile başka ilişkiler birbirine benzetilebilir ya da benzerlik bulma yöntemi kullanılabilir. Bazen bir alanda yaygın olarak kabul edilen bir fenomen başka bir alana uygulanabilir.

Bazı yazarlar ayrıca bu kriterlere bir onuncusunu eklemektedirler:

10. *Tersinirlik: Tersine çevrilebiliyor mu?*

Sebepler silinirse etki de ortadan kalkmalıdır (12).

Epidemiyolojik çalışmalarda iki değişken arasında bu kriterlerin sağlanması bir nedensellik ilişkisinin varlığına dair güçlü kanıt sağlayabilir. Ancak, tek başına bir neden-sonuç ilişkisini belirlemek için yeterli olmayabilir.

Tütünün erkeklerde akciğer kanserine neden olduğu sonucuna ulaşılmasında çok değerli bir katkı sağlayarak büyük ses getirmiş olan Hill'in bakış açıları günümüzde halen epidemiyolojik değerini korumakla birlikte nedensellik kavramını tam olarak

açıklamada yetersiz kalmaktadır (13). Rothman'a göre, Hill'in sunduğu epidemiyolojik kanıt standartları, çekinceler ve istisnalarla doludur; listesindeki gerçekten nedensel olan tek kriter, nedenin sonuçtan önce geldiğini ima eden zamansallıktır (13, 14). Aslında Bradford Hill, dokuz ilkeyi sunduğu o ünlü yazısındaki şu sözleriyle bilimsel çalışmaların ve bilimsel gelişmenin doğasını özetleyerek kendinden sonra gelecek olan bilim insanlarının eleştirilerine cevap vermiştir; "İster gözlemsel ister deneysel olsun, tüm bilimsel çalışmalar eksiktir. Tüm bilimsel çalışmalar, ilerleyen bilgiyle altüst olmaya veya değişikliğe uğramaya eğilimlidir. Bu bize, hâlihazırda sahip olduğumuz bilgiyi görmezden gelme veya belirli bir zamanda talep ediyor görüldüğü eylemi erteleme özgürlüğü vermez." (11).

1976'da Rothman, "Yeterli Bileşen Neden Modeli" ya da "Pasta Modeli" olarak bilinen kavramsal nedensellik modelini ortaya koymuştur (15). Model, MacMahon ve Pugh gibi daha önce bu konuda çalışanların ürettikleri fikirlerin bir sonucu olsa da, bileşen nedenlerin ortaya çıkışı ile epidemiyolojik etki ölçümlerinin büyüklüğü arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmak için genel bir şematik form sunan ilk kişi Rothman'dı (15, 16). Modelin iki bileşeni bulunmaktadır: yeterli ve gerekli bileşenler. Rothman, "yeterli neden" ile, sonucun gerçekleşmesi için yeterli olan minimum bir dizi koşul ve olaydan oluşan tam bir nedensel mekanizmayı kastetmektedir; kısaca bir sonucun ortaya çıkması için yeterli tek faktördür (17). Örneğin tüberküloz hastalığının ortaya çıkması için yeterli bileşen Mycobacterium tuberculosis varlığıdır. Gerekli bileşenler ise, sonucun ortaya çıkması için gereklidir ancak tek başına yeterli değildir. Yine tüberküloz hastalığının ortaya çıkması için gerekli bileşenler, bağışıklık sistemi sorunları, diyabet gibi altta yatan diğer durumlardır. Yeterli Bileşen Neden Modeli'nin ana fikri, bir sonucun oluşması için gerekli ve yeterli olan bileşenlerin bir araya gelmesi gerektiğini ve her bileşenin ayrı ayrı yetersizliği ve kaçınılmaz olarak hastalığı üreten minimal bir faktörler dizisi olmasıdır (18). Model, yukarıda açıklanan "nedensellik ağı" teorisine benzerliklere sahiptir, ancak aynı anda tek bir bireyde ve hastalık nedenlerini

araştıran epidemiyolojik çalışmalardaki birey grupları arasında hastalığa neden olan ve bunu önlemek için gerekli koşulları

incelemede genel bir model sağlaması anlamında daha gelişmiştir (19).

İlişki ve Etki Ölçütleri, Etki-Ölçüm Değişimi, Etki Değiştirici

Literatüre bakıldığında ilişki ölçütleri ve etki ölçütlerinin bazı kaynaklarda aynı kavram olarak değerlendirildiği, bazı kaynaklarda ise risk ölçütleri başlığı altında iki farklı ölçüt grubu olarak tanımlandığı görülmektedir.

İlişki Ölçütleri (Measures of Association): İlişki ölçütü, değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü veya derecesini ifade eden bir niceliktir (20). Bir faktör (maruz kalma) ile bir sağlık sorunu veya hastalık (sonuç) arasındaki ilişkinin büyüklüğünü tahmin etmek için kullanılan başlıca ilişki ölçütleri:

- Görel risk (Relatif risk)
- Hız oranı (Rate ratio)
- Odds oranı (Tahmini relatif risk/Olasılıklar Oranı)
- Risk farklılıkları
- Oran farklılıkları
- Standardize edilmiş mortalite oranlarıdır.

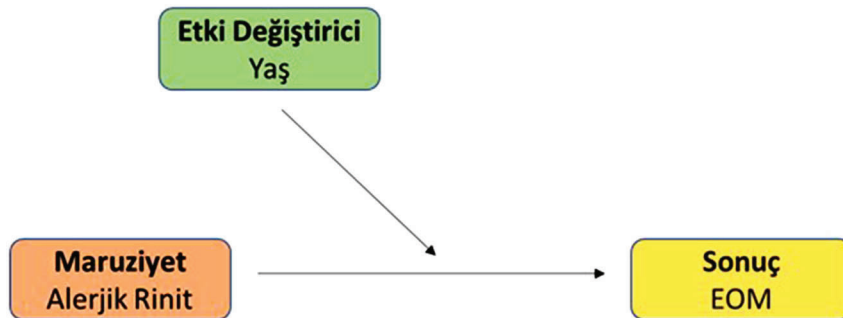
Etki ölçütleri (Measures of Effect/Effect Measures/Measures of Impact): Belirli bir aktöre atfedilebilen hastalık yükünü tahmin etmek ve maruz kalmanın etkilerini en aza indirmek veya ortadan kaldırmak için gerçekleştirilen bir halk sağlığı eyleminden

elde edilecek faydayı tahmin etmek için kullanılan ölçütlerdir. Halk sağlığı etkisinin sıklıkla kullanılan iki ölçütü:

- Atfedilebilir oran/atfedilebilir risk (attributable proportion/attributable risk) ve
- Etkililik/etkinlik (efficacy or effectiveness) (21).

Etki-Ölçüm Değişimi (Effect Modification / Effect Measure Modification / Heterogeneity of Effect): Etki-ölçüm değişimi, üçüncü bir değişkenin düzeyine göre bir maruziyet ile bir hastalık arasındaki ilişkinin gücündeki değişiklik olarak tanımlanır (18, 22).

Etki Değiştirici (Koşullu Değişken, Moderatör Değişken) (Effect Modifier / Modifying Factor): Biyolojik, klinik, sosyal veya başka bir şekilde incelenen nedensel bir faktörün etkisini değiştiren üçüncü faktördür. Örneğin, yaş birçok koşul için bir etki değiştiricisidir ve bağışıklama durumu, patojenik organizmalara maruz kalmanın sonuçları için bir etki değiştiricisidir. Etki değişikliği, incelenen faktör için seçilen etki ölçüsünün başka bir faktörün seviyeleri arasında değiştirilmesiyle saptanır (4).



Şekil 2: Alerjik rinit - effüzyonlu otitis media (EOM) ilişkisinde etki değiştirici olan yaş.

Alerjik rinit ve effüzyonlu otitis media (EOM) ilişkisini araştıran bir çalışmada, alerjik riniti olan altı yaşın üzerindeki çocuklarda EOM sıklığı artarken altı yaş altındaki çocuklarda anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir (23). Alerjik

riniti olanlarda EOM gelişme sıklığı yaştan etkilenmektedir ve burada yaş etki değiştiricidir.

Bu kavramlar sağlık araştırmalarında etkiyi değiştiren değişkeni ve oluşan farklılaşmayı açıklamak için kullanılır.

Karıştırıcılık, Karıştırıcı Değişken (Karıştırıcı)

Sağlık araştırmalarında “karıştırıcı” kavramı, iki değişken arasındaki ilişkinin gerçekte başka bir değişken tarafından etkilendiği durumlar için kullanılır. Araştırmacılar incelenen değişkenler arasında bir ilişki düşünürler; oysa bu ilişki hem bağımlı hem de bağımsız değişkenlerle ilişkili başka bir üçüncü değişkenin varlığından dolayı onları yanıltmaktadır.

Karıştırıcılık ve karıştırıcılar neden önemli?

Karıştırıcılık, var olmayan bir ilişkiyi önermesi veya gerçek bir ilişkiyi maskeleymesi nedeniyle önemlidir (24). Yani karıştırıcılar;

- Görünür bir ilişkinin tamamını veya bir kısmını açıklayabilir.
- Gerçek ilişkinin olduğundan fazla tahmin edilmesine (pozitif karıştırıcı) veya ilişkinin olduğundan az tahmin edilmesine (negatif

karıştırıcı) neden olabilir.

Karıştırıcılık (Confounding): Etken ile sonuç arasındaki görünür ilişkinin tamamı veya bir kısmının, sonucu etkileyen ve kendileri incelenen etkenden etkilenmeyen diğer değişkenler tarafından etkilenmesi, karıştırılması durumudur (20). Diğer bir deyişle; nedensel ilişkinin incelendiği bir çalışmada, asıl merak edilen ilişkinin sonuçla ilişkili başka bir faktör ya da faktörler tarafından karıştırılmasıyla ortaya çıkan, tahmini ilişki ölçüsündeki bir çarpıklıktır, yani yanılsızlıktır (22).

Karıştırıcı Değişken (Confounding Variable): İlgilenilen sonuca neden olabilen veya engelleyebilen, ara değişken olmayan ve araştırılan faktörle ilişkili değişkendir. Karıştırıcı değişkenleri ayarlamak mümkün olmadıkça, etkileri incelenen faktörlerin etkilerinden ayırt edilemezler (4).

Karıştırıcı Değişkenin Karşılması Gereken Koşullar

Aşağıda, bir değişkenin karıştırıcı olabilmesi için karşılması gereken dört koşul sıralanmıştır. Olası karıştırıcı değişken;

Koşul 1: Sonuç ile ilişkilendirilmelidir.

Koşul 2: Etken değişkeni ile ilişkilendirilmelidir.

Koşul 3: Karşılaştırılan gruplar arasında eşit ya da benzer dağılıma/görülme sıklığına sahip olmamalıdır.

Koşul 4: Etken ile sonuç arasındaki

nedensel yolda bir ara adım olmamalıdır. (17, 18, 25–27).

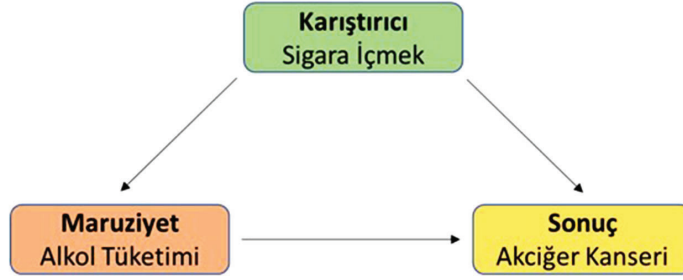
Yukarıda sıralanmış olan dört koşul karıştırıcılığa neden olmak için **gerekli, ancak her zaman yeterli değildir**. Yani; tüm karıştırıcılar bu koşulları sağlamalıdır, ancak bu koşulların tamamını sağlayan değişkenlerden bazıları karıştırıcılığa yol açarken diğerleri yol açmayabilir (25).

Karıştırıcılık Kriterlerinin Örneklerle Açıklanması

Koşul 1: Karıştırıcı değişken, sonuç ile ilişkilendirilmelidir.

Karıştırıcı değişken, hastalığın bağımsız bir nedeni veya bağımsız bir nedeninin vekili olmalıdır. Yani, hastalık için bir risk faktörü olmalıdır. Alkol tüketimi ile

akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma üzerinden örnek verelim. Hiç alkol tüketmeyenlerde de sigara içmek akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Sigara içmek, akciğer kanseri için alkol tüketiminden bağımsız bir risk faktörüdür (Şekil 3).



Şekil 3: Alkol tüketimi - akciğer kanseri ilişkisinde karıştırıcı faktör olan sigara içmek.

Koşul 2: Karıştırıcı değişken, etken değişkeni ile ilişkilendirilmelidir.

Karıştırıcı değişken, vakaları oluşturan kaynak popülasyondaki (vakaların türetildiği risk altındaki popülasyondaki) maruziyetle ilişkilendirilmelidir. Şekil 2'de verilen örnekte karıştırıcı faktör olan sigara içmek ile etkisi incelenen alkol tüketimi arasında ilişki bulunmalıdır. Sigara içenlerin alkol tüketme olasılığının içmeyenlere göre daha yüksek olduğu (sigara içmek ile alkol tüketimi arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu) bilinmektedir (28).

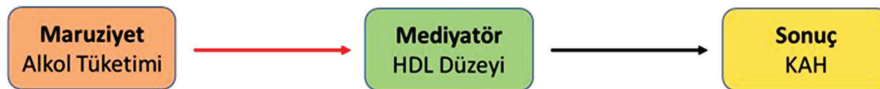
Koşul 3: Karıştırıcı değişken, karşılaştırılan gruplar arasında eşit ya da benzer dağılıma/görülme sıklığına sahip olmamalıdır.

Karıştırıcı değişkenin, karşılaştırılan

gruplar arasında eşit ya da benzer bir şekilde dağılması halinde etki sıfırlanacak ve karıştırıcılık oluşmayacaktır.

Koşul 4: Karıştırıcı değişken, etken ile sonuç arasındaki nedensel yolda bir ara adım olmamalıdır. Karıştırıcı değişkenin, sonuç değişkeni ile olan ilişkisi etkenden bağımsızdır.

Etken ile sonuç arasındaki nedensel yolda bir adım olan değişkene "mediyatör/aracı" denilmektedir. Örnek olarak, az miktarda düzenli alkol tüketiminin HDL değerini yükselterek koroner arter hastalığından koruyucu (KAH) etki oluşturması ilişkisinde, HDL yüksekliği karıştırıcı değil, aracıdır. HDL düzeyinin KAH ile olan ilişkisi alkol tüketiminden etkilenmektedir (29) (Şekil 4).



Şekil 4: Alkol tüketimi - koroner arter hastalığı (KAH) ilişkisinde mediyatör (aracı) değişken olan HDL düzeyi HDL düzeyi incelenen etkenden bağımsız olmadığı için karıştırıcı değil, mediyatördür.

Hangi değişkenlerin potansiyel karıştırıcı olduğu belirlendikten ve veriler toplandıktan sonra, epidemiyologlar değişkenlerin gerçek karıştırıcılar olup

olmadıklarına karar verir. Bu, tipik olarak, ilişki ölçüsünün kaba ve düzeltilmiş tahminlerini karşılaştırarak gerçekleştirilmektedir. Kaba ve düzeltilmiş

ölçümler önemli ölçüde farklılık gösteriyorsa, kontrol edilen değişken gerçek bir karıştırıcı olarak kabul edilir. “Kaydedilebilir

bir fark” için epidemiyologlar genellikle %10 ila %20’lik bir farkı kullanırlar (18).

Çarpıştırıcı Yanlılığı - Çarpıştırıcı

Sağlık araştırmalarında karıştırıcılık kadar konuşulmasa da yanıltıcı sonuçlara yol açabilen diğer bir durum “çarpıştırıcı yanlılığı”dır. Bu çarpıtma, iki bağımsız değişkenin bir arada olduğu bir noktada bir üçüncü değişkenin varlığından kaynaklanır.

Çarpıştırıcı Yanlılığı (Collider Bias): Bir maruz kalma ve sonuç veya bunlara neden olan faktörlerin her biri ortak bir üçüncü değişkeni etkilediğinde ve bu değişken (çarpıştırıcı), tasarım veya analiz tarafından kontrol edildiğinde ortaya çıkmaktadır (20, 30).

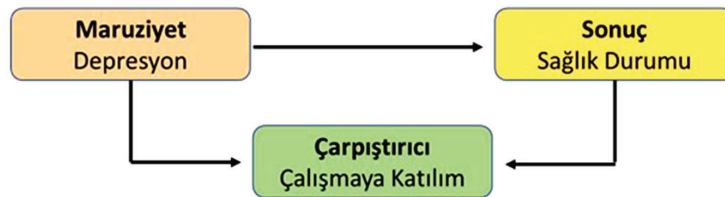
Çarpıştırıcı (Collider): Nedensel diyagramda iki veya daha fazla diğer değişkenden doğrudan etkilenen değişkendir (Şekil 5 ve Şekil 6) (20).

Depresyonun kişinin genel sağlık durumunu etkileyip etkilemediğini araştıran varsayımsal bir çalışmada, “çalışmaya katılım” değişkeni bir çarpıştırıcıdır. Bunun altında yatan varsayım, bilimsel bir araştırmaya katılma isteğinin depresyon tarafından azaltıldığı ve çalışmalara katılanların çoğunlukla daha sağlıklı bireyler olduğudur. Çalışma popülasyonunda “depresyon” ve “sağlık durumu” arasındaki ilişki çarpıştırıcı (çalışmaya katılım) dikkate alınmadan yapıldığı takdirde (sağlık durumu daha iyi olan depresyon tanılı bireyler sağlık durumu kötü olanlara kıyasla daha fazla

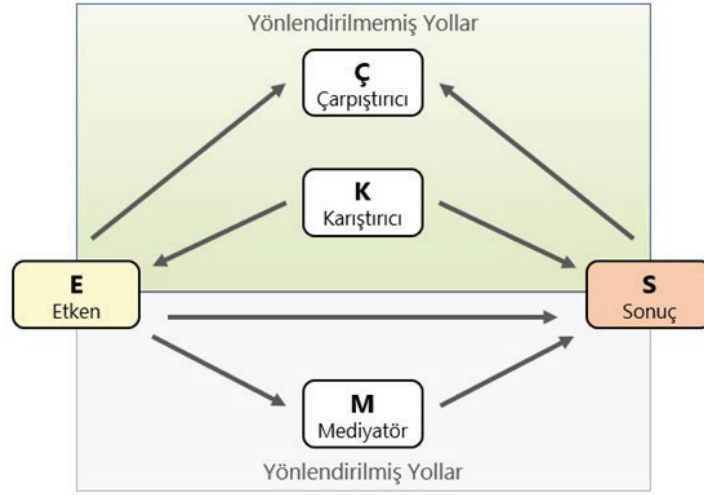
gönüllü olacağı için) tahmin yanlı olacaktır ve genel popülasyondaki depresyonu olan olan bireylerden ortalama olarak daha sağlıklı görüneceklerdir (31).

Bir çarpıştırıcı üzerinde yapılacak koşullandırma (yani, çarpıştırıcıyı katmanlaştırma, kısıtlama veya ayarlama yoluyla kontrol etme), çarpıştırıcının ana değişkenleri arasında nedensel olmayan bir ilişkiye, yani çarpıştırıcı yanlılığına yol açabilir. Örnek seçimini etkileyen faktörlerin kendileri ilgilenilen değişkenleri etkiliyorsa, ilgilenilen bu değişkenler arasındaki ilişki bozulabilir (32). Çarpıştırıcı yanlılığı, gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalarda geçerlilik için bir tehdittir ve karıştırıcılara kıyasla çarpıştırıcıların farkına varmak genel olarak daha zordur (30). Ne yazık ki, çarpıştırıcılardan kaynaklanan yanlılığı kolayca düzeltmek için genel olarak uygulanabilir tek bir yöntem yoktur (31). Çarpıştırıcı yanlılığı potansiyelinin farkında olunması ve çarpıştırıcı yanlılığına eğilimli çalışma tasarımlarından veya istatistiksel analizlerden kaçınılması, çalışmanın tasarım aşamasında uygun örnekleme stratejilerinin kullanılması, gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalarda önemlidir (33). Yönlendirilmiş asiklik/döngüsel olmayan grafikler (directed acyclic graphs) potansiyel nedenselliği keşfetmede ve çarpıştırıcı yanlılığını belirlemede yardımcı olabilmektedir.

Etken ve sonuç arasındaki değişkenlerin durumu Şekil 6’da özetlenmiştir.



Şekil 5: Depresyonun genel sağlık durumunu etkileyip etkilemediği araştırma sorusuyla ilgili olarak çalışmaya katılımın neden olduğu çarpıştırıcı yanlılığını gösteren yönlendirilmiş döngüsel olmayan grafik (31).



Şekil 6: Yönlendirilmiş yollar, E'nin tahmin edilen S üzerindeki etkisini temsil eder. Bu yönlendirilmemiş yolu kapatmak için K ayarlanarak veya kontrol edilerek yanlılık azaltılabilir. Tersine, Ç'yi içeren yönsüz yol, kontrolsüzse kapalıdır ve bu nedenle bir yönlendirme yolu değildir; Ç'yi kontrol etmek bu yolu açar ve yanlılığa neden olabilir (34).

Karıştırıcılığın Kontrol Edilmesi

Çalışmalarda, Şekil 4'te de görüldüğü üzere bir maruziyet ve bir hastalık arasındaki gerçek ilişkiyi bozan karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilmesi gerekmektedir. Karıştırıcılık çalışmanın farklı aşamalarında kontrol edilebilir.

1. Planlama / tasarım aşaması
2. Çalışma düzeni aşaması
3. Analiz aşaması

1. Planlama aşaması:

Bir çalışmanın planlama aşamasında, ilgili karıştırıcı değişkenler tanımlanmalıdır. Potansiyel karıştırıcı değişkenleri belirlemek, literatürü gözden geçirerek ve pilot çalışmalar yürüterek gerçekleştirilebilir. Örneğin, pediatrik ağrı literatüründe cinsiyet, ağrı yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir, çünkü kadınlar erkeklerden daha yüksek düzeyde ağrı yoğunluğu bildirmiştir (35). O halde cinsiyet, karıştırıcı bir değişken olma potansiyeline sahiptir. 'Nedensel diyagramlar' da, karıştırılmamış etki tahminleri elde etmek ve ölçülmesi ve kontrol edilmesi gereken değişkenleri tanımlamak için bir başlangıç noktası sağlayabildikleri için bu aşamada kullanılabilirler (36, 37)

2. Çalışma düzeni / Tasarım aşaması: Bir

çalışmanın tasarım aşamasındaki karıştırıcılığı kontrol etmenin üç ana yolu bulunmaktadır: randomizasyon, kısıtlama ve eşleştirme.

2.1. Randomizasyon/Rastgeleleştirme:

Deneysel çalışmalarda potansiyel karıştırıcı etmenlerin karşılaştırılan gruplar arasında eşit olarak dağılımını sağlayan en iyi yöntemdir. Randomizasyonun, bilinmeyen karıştırıcı etkenleri kontrol edeceğine dair kesin bir garanti olmamasına rağmen, örneklem büyüklüğü yeterliyse bilinen ve bilinmeyen karıştırıcılık olasılığı düşük kabul edilir. Karıştırıcı değişkenler üzerinde dengeli gruplar oluşturmak için deneysel çalışmalarda kullanılacak üç tasarım sunulmaktadır: basit rastgeleleştirme, rastgele blok tasarımı ve minimizasyon. Araştırmacı, hem karıştırıcı değişkeni kontrol etmek hem de araştırma sorusunu cevaplamak için hangi tasarımın en uygun olduğuna karar vermelidir.

2.2. Kısıtlama: Sadece belli özellikleri olan kişileri çalışmaya almak yoluyla sağlanır. Kahve içmenin koroner kalp hastalığı üzerindeki etkisini göstermek amacıyla yapılan bir çalışmaya, sadece sigara içmeyenler alınarak, sigara içmenin potansiyel karıştırıcı etkisi önlenmiş olur.

Kısıtlama, analiz sırasında da yapılabilir. İstatistikçi, analizi, yalnızca 'hiç sigara içmeyenler' gibi, tüm çalışma katılımcılarının bir alt grubuyla sınırlayabilir. Kısıtlamayla birlikte alt gruplarda örneklem boyutu küçülecek ve sonuçların genellenebilirliği sınırlı olacaktır (38).

2.3. Eşleştirme: Daha çok olgu-kontrol çalışmalarında kullanılır. Çalışmaya alınacak kişiler potansiyel karıştırıcı etmenlerin birbirleriyle karşılaştırılan iki grupta eşit bir biçimde dağılımı sağlanacak şekilde seçilir. Eşleştirme kriteri çok katı veya çok sayıda olursa kontrollerin seçiminde sorunlar olabilir. Eşleştirme zaman alıcı ve pahalıdır. Olgu ve kontrollerin birbirine denk olamama tehlikesinin var olduğu durumlarda yararlıdır. Örneğin koroner kalp hastalığı ile egzersiz yapma arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir olgu kontrol çalışmasında aynı yaş grubu ve cinsiyet olan bir kontrol seçilerek yaşa ve cinsiyete bağlı karıştırıcılık önlenir.

3. Analiz aşaması: Çalışma tasarımının randomizasyon, kısıtlama ve eşleştirme içermediği durumlarda, analiz aşamasında belirli yöntemler ile karıştırıcılık kontrol edilebilmektedir. Bir çalışmanın analizinde karıştırıcılığı kontrol etmenin üç ana yolu standardizasyon, tabakalandırma ve çok değişkenli modellerdir (17, 18).

3.1. Standardizasyon: Standardizasyon, maruziyet kategorilerinin karşılaştırılabilir hale gelmesi için tipik olarak katmana özgü oranların yeniden ağırlıklandırılmasıdır (17,39). Karıştırıcıdan nedene veya sonuca olan bağlantı engellenerek karıştırıcı kontrol edilmiş olur (40). Örnek olarak, yaşa özel oranları tek bir "hedef" yaş yapısına uygulayarak ve daha sonra bu hedef popülasyonda tahmin edilen marjinal özetleri karşılaştırarak farklı yaş yapılarına sahip popülasyonlar arasındaki oranları karşılaştırma sorunu standardizasyon yöntemi ile çözülebilmektedir (41). Epidemiyologlar genellikle yaş, ırk, cinsiyet ve takvim zamanı gibi demografik değişkenleri kontrol etmek için standardizasyonu kullanmaktadır (18). Karıştırıcıların sınıflandırılması, bir çalışma popülasyonundaki bireysel düzeydeki bilgilere dayanırken, standardizasyon, ya veri setinden ya da daha büyük bir coğrafi bölgeden gelen veriler gibi harici bir

kaynaktan elde edilen bir referans popülasyonun kullanımını içerir (42).

3.2. Tabakalandırma: Karıştırıcılığı hem değerlendirmek hem de kontrol etmek için kullanılan tabakalandırma, "bir örneğin yaş grupları, sosyoekonomik durum vb. gibi belirli kriterlere göre birkaç alt örneğe ayrılması süreci veya sonucu olarak tanımlanır (18). Aradaki ilişkinin derecesi, karıştırıcı değişkenin iyi tanımlanmış ve homojen tabakaları kullanılarak ölçülür. Basit ve yürütmesi kolay olan tabakalandırma yöntemi, epidemiyologların incelenen karmaşık ilişkilerin altında yatan ham verileri ve garip özellikleri görmelerine izin vermektedir (14). Çok değişkenli modelleme yapılırken bu dağılımlar belirsizdir. Ayrıca, araştırmacının paylaştığı ayrıntılı tabakalı veri tabloları, okuyuculara da hesaplamaları kontrol etme ve kendi havuzlanmış veya standartlaştırılmış analizlerini gerçekleştirebilme imkanı sağlamaktadır (14). Tabakalandırmanın diğer bir avantajı da, çok değişkenli modellere kıyasla daha az varsayım ihtiyacı duyulması nedeniyle yanlış sonuç elde etme olasılığının azalmasıdır (14). Bununla birlikte, çok sayıda faktör olduğunda kullanımı zorlaşmakta ve çalışmanın büyüklüğü ile sınırlı bir uygulama alanı bulunmaktadır.

Cochran-Mantel-Haenszel yöntemi: Ağırlıklı rölatif risk veya hız oranı hesaplamak için kullanılan en popüler yöntem Mantel Haenszel yöntemidir (43). Mantel-Haenszel yöntemi, ayrı katmanlardan elde edilen kanıtları birleştirmek ve karıştırıcı faktörün etkisini kontrol ederek ilişkiyi özetlemek için kullanılabilir (39). Testin en önemli özelliği, karıştırıcı etkenlerin etkisini aşama aşama izleme olanağı verdiğinden, riskin gerçek boyutunu ortaya çıkarmasının yanında, "karıştırıcı etken" kavramının anlaşılabilirliğinde da kolaylık sağlamasıdır (44). Yöntem, ikili bir sonuç değişkeni ve ikili bir risk faktörü ile kullanılmaktadır. Risk faktörü ile karıştırıcı faktörün iki veya daha fazla seviyesindeki sonuç arasındaki ilişkiyi gösteren bir dizi ikiye-iki (2X2) tablo oluşturulur ve daha sonra katmanlar arasında (yani karıştırıcının alt grupları veya seviyeleri arasında) risk oranlarının veya olasılık oranlarının ağırlıklı

ortalaması hesaplanır (22, 44).

3.3. Çok Değişkenli Modeller: Maruz kalma, hastalık ve kafa karıştırıcı faktörler arasındaki ilişkiyi tanımlamak amacıyla oluşturulan matematiksel modellerdir (18). Çok fazla katmanın olduğu ve çok sayıda karıştırıcının kontrol edilmesi gerektiği durumlarda çok değişkenli analiz yöntemleri kullanılmaktadır (17). Örneğin, vücut kitle indeksi ile mide ülseri arasındaki ilişkiyi ölçmeyi amaçlayan bir çalışmada, aynı modelde yaş, cinsiyet, sigara, alkol, etnik köken gibi diğer değişkenler kontrol edilebilir. Çalışmada kullanılacak modelin seçimi, ilgili değişkenler arasındaki ilişkilere ve çalışma tasarımına bağlıdır. Örneğin, bağımlı değişken (sonuç) sürekli olduğunda çoklu doğrusal regresyon modelleri; bir

vaka-kontrol çalışmasında olduğu gibi, sonuç iki yönlü olduğunda lojistik regresyon modelleri; bir kohort veya deneysel çalışmadan alınan oranlar karşılaştırılırken ise Cox orantılı tehlike ve Poisson modelleri kullanılmaktadır (18, 39, 45).

Yukarıda, karıştırıcılık kontrolünde kullanılan temel yaklaşımlar verilmiştir. Bunların dışında, farklı gereksinimler doğrultusunda geliştirilmiş; “eğilim puanları” (propensity scores), “araç değişkenler” (instrumental variables), “önceki olay hız oranı” (prior event rate ratio), “analizde zamana bağlı karıştırıcı ile başa çıkma” (handling time-dependent confounding in the analysis), “trend içinde trend araştırma tasarımı” (the trend-in-trend research design) gibi yöntemler de bulunmaktadır (46).

Sonuç ve Öneriler

Nedensel ilişkileri açıklama ihtiyacı insanın doğasında olan bir arayıştır. İlk çağlarda başına gelen kötü olayları ancak tanrı ya da tanrıların cezalandırması ile ilişkilendirebilmiş olan insanlar, bilimsel bakış açıları ve yöntemler geliştirerek aynı soruyu sormaya devam etmiştir: “Bir sağlık sorununa ne neden olur?” Son birkaç yüzyıl içindeki gelişmeler neticesinde bu sorunun; “Bir sağlık sorununa neler neden olur?” şeklinde sorulması gerektiği anlaşıldı. Artık, hastalıkların hemen hepsinin multifaktöriyel etiyolojilere sahip olduğu düşünülmektedir. Bir hastalığın ortaya çıkmasının birden fazla etkenin, farklı oranlarda ve farklı

mekanizmalarla yaptığı etkiler neticesinde olması, aynı zamanda bir etken ile onun sonucu arasında diğer tüm etkilerden soyutlanmış bir ilişki olamayacağı ve mutlaka diğer üçüncül faktörlerin bu ilişkiyi etkileyeceği anlamına gelmektedir. Bu yüzden, epidemiyologlar ve bilimsel çalışmalar yürütecek olan diğer tüm araştırmacılar tarafından; **etki değiştirici, karıştırıcı, çarpıştırıcı ve mediyatör** gibi kavramların bilinmesi ve çalışmaların tasarım, yürütme ve analiz aşamalarında bu üçüncül faktörlerin mutlaka dikkate alınması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Hayran O. Bilimsel Araştırmalar Ne Kadar Bilimsel: Karıştırıcılar, Çarpıştırıcılar ve Etki-Ölçüm Değiştiriciler. *J Biotechnol Strateg Heal Res* [Internet]. 2021 Nov 17; Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.34084/bshr.1020533>
2. Hulswit M. A Short History of 'Causation' [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Available from: <http://see.library.utoronto.ca/SEED/Vol4-3/Hulswit.htm>
3. Evans AS. Evans As. Causation And Disease: A Chronological Journey: The Thomas Parran Lecture1. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1978 Oct 1;108(4): 249–58. Available from: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112617>
4. Last JM, editor. *A Dictionary of Epidemiology*. 4th ed. Oxford University Press; 2001.
5. Susser M. Glossary: causality in public health science. *J Epidemiol Community Heal* [Internet]. 2001 Jun 1;55(6):376–8. Available from: <https://jech.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jech.55.6.376>
6. Cohen J. The Evolution of Koch's Postulates. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2017 [cited 2022 Apr 6];1-3.e1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702062858000010?via%3Dihub>
7. Susser M. *Causal thinking in the health sciences: concepts and strategies of epidemiology*. Oxford University Press; 1973.
8. Ventriglio A, Bellomo A, Bhugra D. Web of causation and its implications for epidemiological research. *Int J Soc Psychiatry* [Internet]. 2016 Feb 12;62(1):3–4. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0020764015587629>
9. Krieger N. *Epidemiology and the web of causation: Has anyone seen the spider?* *Soc Sci Med* [Internet]. 1994 Oct;39(7):887–903. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/027795369490202X>
10. Şenaras AE, Üniversitesi BU. COVID- 19 Salgınında Sağlık Çalışanlarının Enfekte Olmasına İlişkin Nedensel Döngü Diyagramı Causal Loop Diagram For Infection Of Healthcare Workers In The COVID-19 Outbreak. 2021;(May 2020):1039–52.
11. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *J R Soc Med* [Internet]. 1965;58(5):295–300. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/003591576505800503>
12. Howick J, Kelly P, Kelly M. Establishing a causal link between social relationships and health using the Bradford Hill Guidelines. *SSM - Popul Heal* [Internet]. 2019 Aug;8:100402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31193417>
13. Rothman KJ, Greenland S. *Causation and Causal Inference in Epidemiology*. *Am J Public Health* [Internet]. 2005 Jul 1;95(S1):S144–50. Available from: doi:10.2105/AJPH.2004.059204.
14. Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction*. 2nd Editio. Oxford: Oxford University Press; 2012.
15. Rothman KJ. *Causes*. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1976 Dec 1;104(6):587–92. Available from: doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112335.
16. Greenland S. Invited Commentary on "Causes." *Am J Epidemiol* [Internet]. 1995;141(2). Available from: <https://www.sjsu.edu/faculty/gerstman/eks/Rothman1976.pdf>
17. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd editio. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2012.
18. Aschengrau A, Seage GR. *Essentials of Epidemiology in Public Health*. 4th Editio. 2020. 541 p.
19. LaMorte WW. *The Sufficient-Component Cause Model* [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/mph-modules/ep/ep713_causality/ep713_causality4.html
20. International Epidemiological Association. *A Dictionary of*

- Epidemiology. 6th Editio. Porta M, editor. Oxford University Press; 2016.
21. Principles of Epidemiology | Lesson 3 - Section 6 [Internet]. [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section6.html>
 22. LaMorte WW, Sullivan L. Confounding and Effect Measure Modification [Internet]. Boston University School of Public Health. [cited 2022 Mar 30]. Available from: https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/mph-modules/bs/bs704-ep713_confounding-em/bs704-ep713_confounding-em_print.html
 23. Roditi RE, Veling M, Shin JJ. Age: An effect modifier of the association between allergic rhinitis and Otitis media with effusion. *Laryngoscope* [Internet]. 2016 Jul;126(7):1687–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.25682>
 24. Confounding - Catalog of Bias [Internet]. [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://catalogofbias.org/biases/confounding/>
 25. McNamee R. Confounding and confounders. *Occup Environ Med* [Internet]. 2003 Mar 1;60(3):227 LP – 234. Available from: <http://oem.bmj.com/content/60/3/227.abstract>
 26. Kilic S. Effect size. *J Mood Disord* [Internet]. 2014;4(1):44. Available from: <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=152916>
 27. Weinberg CR. Toward a Clearer Definition of Confounding. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1993 Jan 1;137(1):1–8. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/303/163/Toward>
 28. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine Dependence and Psychiatric Disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2004 Nov 1;61(11):1107. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.61.11.1107>
 29. Flesch M, Morbach S, Erdmann E, Bulut D. Weingenuss und Prävention der koronaren Herzkrankheit. *Herz* [Internet]. 2016 Sep 19;41(6):469–77. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00059-016-4467-8>
 30. Holmberg MJ, Andersen LW. Collider Bias. *JAMA* [Internet]. 2022 Apr 5;327(13):1282. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2790247>
 31. Tönnies T, Kahl S, Kuss O. Collider bias in observational studies. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2022 Feb 18; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2022.0076>
 32. Griffith GJ, Morris TT, Tudball MJ, Herbert A, Mancano G, Pike L, et al. Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Nov 12;11(1):5749. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19478-2>
 33. Holmberg MJ, Andersen LW. Collider Bias. *JAMA* [Internet]. 2022 Mar 14 [cited 2022 Apr 5]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2790247>
 34. Lipsky AM, Greenland S. Causal Directed Acyclic Graphs. *JAMA* [Internet]. 2022 Mar 15;327(11):1083. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2789646>
 35. Keogh E, Eccleston C. Sex differences in adolescent chronic pain and pain-related coping. *Pain* [Internet]. 2006 Aug;123(3):275–84. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-200608000-00009>
 36. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* [Internet]. 1999 Jan;10(1):37–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9888278>
 37. Greenland S. Invited Commentary: Variable Selection versus Shrinkage in the Control of Multiple Confounders. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2007 Dec 12;167(5):523–9. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwm355>
 38. Kamangar F. Confounding variables in epidemiologic studies: basics and beyond. *Arch Iran Med* [Internet]. 2012

- Aug;15(8):508–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22827790>
39. Kirkwood K, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. Malden, Mass: Blackwell Science.; 2003.
40. Wunsch G. *Confounding and control*. *Demogr Res* [Internet]. 2007 Feb 6;16:97–120. Available from: <http://www.demographic-research.org/volumes/vol16/4/>
41. Keiding N, Clayton D. *Standardization and Control for Confounding in Observational Studies: A Historical Perspective*. *Stat Sci* [Internet]. 2014 Nov 1;29(4). Available from: <https://projecteuclid.org/journals/statistical-science/volume-29/issue-4/Standardization-and-Control-for-Confounding-in-Observational-Studies--A/10.1214/13-STS453.full>
42. Kahlert J, Gribsholt SB, Gammelager H, Dekkers OM, Luta G. *Control of confounding in the analysis phase - an overview for clinicians*. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2017 Mar;Volume 9:195–204. Available from: <https://www.dovepress.com/control-of-confounding-in-the-analysis-phase-ndash-an-overview-for-clinicians-reviewed-article-CLEP>
43. *The Mantel Haenszel Method* [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://wiki.ecdc.europa.eu/fem/Pages/TheMantelHaenszelMethod.aspx>
44. Yıldız F, Okyay P. *Karıştırmacı Etkenlerin Kontrolünde Mantel Haenszel Testi*. *Sağlık ve Toplum* [Internet]. 2017; 27(1):53–60. Available from: https://ssyv.org.tr/wp-admin/uploader/std2017/Karistirici_Etkenlerin_Testi.pdf
45. Wakkee M, Hollestein LM, Nijsten T. *Multivariable Analysis*. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2014 May;134(5):1–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15367774>
46. *ENCEPP Home Page* [Internet]. [cited 2022 Apr 21]. Available from: https://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide6.shtml#sixtwothree