

Obstetri ve Jinekolojide Karıştırıcı, Aracı ve Etki Değiştirici Kavramları

Confounder, Mediator and Effect Modifier in Obstetrics and Gynecology: Review

Ayşen BOZA,^a
Murat API^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Zeynep Kamil Kadın ve
Çocuk Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 27.01.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ayşen BOZA
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
aysenboza@hotmail.com

ÖZET Epidemiyolojinin orijini, 2000 yıl kadar önce Hipokrat ve diğerlerinin çevresel etmenlerin hastalıklara neden olabileceği fikrinde yatmaktadır. Epidemiyolojide neden-sonuç ilişkisi olarak tarif edilen, aslında, etken ve hastalık arasındaki bağlantı doğru olarak kurgulandığında etkenin ortadan kaldırılması ile hastalığın da ortadan kalkması durumudur. Bir etkene maruziyet sonucu hastalık riskinin artması, hemen her zaman etken ve hastalık arasında nedensel bir ilişki olduğu anlamına gelmez. Etken gibi görünen birçok faktör hastalıkla birlikte görünüp (asosiasyon), hastalığın nedeni olmayan, yani hastalık ile etken arasında bir nedensellik bağlantısı yaratmayan bir konumda yer alabilir. Etken ve hastalık arasında nedensel olmayan ilişki üçüncü bir değişkenin varlığından kaynaklanabilir. “Karıştırıcı”, “aracı” ve “etki değiştirici” kavramları, epidemiyolojide sıklıkla tartışılan, obstetri ve jinekoloji alanındaki yayınlarda daha sık rastlanır hâle gelen, nedenselliğe önemli derecede etkisi bulunan üçüncü değişkenlerdir. Bu üç kavram arasındaki fark epidemiyolojinin tartışma konularından biridir ve birbirleri yerine kullanılmaları kavram kargaşasına sebep olmaktadır. Araştırmacılar, ya çalışma dizaynı aşamasında, veriyi toplamadan önce ya da veriyi topladıktan sonra istatistiksel analiz ile bu değişkenleri hesaba katmalıdır. Bu çalışmanın amacı, etken ve sonuç arasındaki nedensel ilişkiyi “karıştırıcı”, “aracı”, “etki değiştirici” kavramları üzerinden obstetri ve jinekoloji alanından örneklerle tartışmak, bu kavramların nasıl değerlendirilmeleri gerektiği ve çalışma dizaynı ve/veya analiz aşamasında nasıl kontrol edilmeleri gerektiği konusunda literatür ışığında bilgi sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Jinekoloji; karıştırıcı faktörler (epidemiyoloji); etki modifiye eden, epidemiyolojik; sebebiyet

ABSTRACT Epidemiology was originated from an idea whether the environmental factors might be the cause of the disease, which was suggested by Hippocrates and the others 2000 years ago. Epidemiology looks for the cause of the disease by which it means that the removal of the risk of disease when the exposure disappear. Increased risk of a health outcome in the presence of an exposure does not necessarily imply a causal relationship between the exposure and the outcome. In many cases, the relationship between the disease and the exposure is a kind of association which means any relationship between two measured quantities. One reason for such non-causal associations is the presence of a third variable called confounder, mediator and effect modifier. These third variables which have serious effect on the relationship between the exposure and outcome are commonly discussed in epidemiology and increasingly mentioned on the papers in obstetrics and gynecology. Although these are conceptually different from each other, it is not always easy to define and distinguish them. The researcher need to account for these variables- either through experimental design and before the data gathering, or through statistical analysis after the data gathering process. The detailed discussion of confounder, mediator and effect modifier is the scope of this review. In the light of the literature and with the examples from the field of obstetrics and gynecology, we try to define the methods to select, control and analyse them.

Key Words: Gynecology; confounding factors (epidemiology); effect modifier, epidemiologic; causality

doi: 10.5336/gynobstet.2014-42558

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2016;26(3):168-76

NEDENSELLİK (CAUSALITY)

Epidemiyolojik çalışmalar, ister gözlemsel (vaka-kontrol, kesitsel, kohort çalışmalar), ister deneysel olsun (randomize veya randomize olmayan deneyler), amacı nedensellik ortaya koymaktır. Kohort çalışmalarda neden-sonuç ilişkisi, rölatif risk (RR) hesaplanması ile kesitsel veya vaka-kontrol çalışmalarında genellikle tahmini rölatif risk (odds ratio: OR) hesaplanması ile incelenir. Gerek RR gerekse OR değerlerinin istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı çıktığı durumlarda dahi nedensellikten mutlak şekilde söz edilemez, sadece nedensel ilişkinin olabileceğine dair bir şüphe uyanır. Bunun nedeni, RR ve OR değerlerinin nedensel ilişkinin hiçbir şekilde bulunmadığı, ancak birlikte görülmenin (asosiasyon) olduğu durumlarda da yüksek bulunabilmesidir. Her analitik çalışmada hastalık ile etken (sosyal, demografik, biyolojik ve çevresel özellikler) arasında bir ilişki olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bu amaçla etken ve sonuç arasında dört gözülü tablo oluşturulur (Tablo 1).

Bu tabloda, satır başlığı “etken” ve ilk satır “var” şeklinde ve sütun başlığı “sonuç” ve ilk sütun “var” şeklinde kodlanmalıdır. Sonrasında ki-kare testi ile tablonun her bir gözünde olması gereken (beklenen) değer ile bizim gözlediğimiz ve kutucuğa yazdığımız (gözlenen) değer arasında bir ilişki (asosiasyon) olup olmadığı sorgulanır ve p değeri elde edilir. p değeri ne kadar küçük ise ilişki o kadar yüksektir; başka bir deyişle, p değeri bize gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığını gösterir. p değerinin <0,05 olması durumunda elde edilen bu farkın şans eseri olma olasılığının %5’ten az olacağı ifade edilir.

Etken ile sonuç aynı yönde değişiyorsa pozitif bir ilişkiden, ters yönde değişiyorsa negatif bir ilişkiden bahsedilir. Anne yaşı arttıkça Down sendromlu bebek doğurma ihtimalinin artması pozitif bir ilişkiye, hijyen koşulları arttıkça ishal görülme sıklığının azalması veya emniyet kemeri kullanımı arttıkça trafik kazasında ölüm oranının azalması negatif bir ilişkiye örnektir. Vaka-kontrol, retrospektif kohort ve kesitsel çalışmalarda etken ve sonuç arasındaki ilişki OR ile değerlendirilir. Etkenlerle karşılaşarlarda hastalık görülme oranının [hastalık

var (a)/hastalık yok (b)], etkenle karşılaşmayanlarda hastalık görülme oranına [hastalık var (c)/hastalık yok (d)] oranını ifade eder. Sanal bir örnekte serviks kanseri ve “human papilloma virus (HPV)” ilişkisi üzerinden OR hesaplayacak olursak (Tablo 2);

$$OR=(a/b)/(c/d)=a.d/b.c$$

$$OR=(30/20)/(10/100)=30.100/20.10=15$$

Yapılan bu vaka-kontrol çalışmasının sonucuna göre HPV ile serviks kanseri arasında tahmini rölatif risk (OR) 15 bulunmuştur; yani serviks kanserli hastalarda HPV maruziyeti serviks kanseri olmayanlardan 15 kat fazladır. Burada serviks kanserli hastalarda HPV maruziyetinin 15 kat fazla bulunması serviks kanseri ile HPV arasında bir nedensel ilişki olduğunu ispat etmez. Keza kırsal bölgelerde leyleklere sık rastlanır ve kırsal bölgelerde doğum oranı yüksektir. Araştırmacı doğum oranı ile leylek sıklığı arasında bir ilişki olduğunu bulabilir. Bu durumda leylek sıklığı ile doğum oranı arasında nedensel bir ilişki kurgulanmaya kalkışılır ise leyleklerin doğum oranını artırdığı iddia edilebilir. Hatta buradan yola çıkarak, doğum oranının azaltılması amacıyla leyleklerin azaltılması düşüncesi gündeme gelebilir.

Kohort çalışmalarda, etken ile sonuç arasında ilişki olma ihtimali RR ile değerlendirilir. Hastalığa sahip olanlarda etken sıklığı değil, etkene maruz

TABLO 1: Etken ve sonuç arasında oluşturulacak bir dört gözülü tablo örneği.

Etken	Hastalık	
	Var	Yok
	Var	Yok
	a	b
	c	d

TABLO 2: Retrospektif bir çalışma dizaynında HPV- serviks kanseri ilişkisi.

HPV	Serviks kanseri	
	Var	Yok
	Var	Yok
	a (30)	b (20)
	c (10)	d (100)

HPV: Human papilloma virus.

kalanlarda hastalık sıklığı değerlendirildiğinden tahmini değil gerçek RR hesaplanır. Etkene maruz kalanlarda hastalık görülme oranı (a/a+b), etkene maruz kalmayanlarda hastalık görülme oranına (c/c+d) bölünerek hesaplanır. Örneğin; 20 yıl boyunca, sigara içen ve içmeyen 100 biner kişi izlenmiş, sigara içenlerde 180, içmeyenlerde 30 akciğer kanseri tespit edilmiş olsun (Tablo 3).

$$RR = (a/a+b)/(c/c+d) = 6$$

Bu prospektif kohort çalışmada sigara içiminin akciğer kanserine yakalanma riskini altı kat artırdığı söylenir, ancak akciğer kanseri ile sigara maruziyeti arasında nedensel ilişkinin hâlâ tam olarak kurulduğu söylenemez, çünkü;

1. Sigara içmek ile akciğer kanserine yakalanmak arasında başka bir asıl neden olabilir.
2. Sigara içmeye başlayanlar aynı zamanda başka bir etkene (alkol gibi) maruz kalmaya daha meyilli bir grup insan olabilir ve akciğer kanserinin asıl etkeni sigara içenlerin maruz kaldığı ikinci etken olabilir.
3. Genetik bir faktör, kişide hem sigara içme hem de akciğer kanseri için bir predispozisyon oluşturmuş olabilir.
4. Stresli ortamlarda çalışanlar daha fazla sigara içmeye meyilli olabilir ve kanserin arkasında stres faktörü olabilir.

Sonuç (bağımlı değişken) ile etken (bağımsız değişken) arasında neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı araştırılırken bazen çok net örnekler verilir ve neden-sonuç bağlantısı olmadığı çok kolay anlaşılır. Şemsiye kullananlarda gribe yakalanma oranı şemsiye kullanmayanlara göre daha sıktır (Şemsiye ve grip arasında bir birliktelik vardır). Nedensel ilişkide neden ortadan kalkarsa sonuç da ortadan kalkar veya azalır; dolayısıyla verilen örnekte ne-

densel bir ilişki olması için şemsiye kullanımı yasaklandığında grip hastalığının da ortadan kalkması gerekir.

Nedensel olmayan ilişkiler şans eseri, tesadüfi, yorum hatası veya diğer yanılgılar sebebiyle olabilir. Nedensel ilişki için 1884 yılında Robert Koch ve Frederich Loeffler, “Koch postülatları” denilen ve 1890 yılında gözden geçirilip yeniden basılan postülatları ortaya koymuşlardır.¹ Biyolojik etken ve hastalık arasında nedensel bir bağ olabilmesi için Koch tarafından öne sürülen dört kural şu şekildedir:

1. Mikroorganizma tüm hastalıklı kişilerde yüksek oranda bulunmalı, sağlıklı kişilerde olmamalıdır.
2. Mikroorganizma sağlıklı kişiden alınıp (izole edilip) saf kültürde çoğaltılabilmelidir.
3. Kültürdeki mikroorganizmalar sağlıklı bir bireye nakledildiğinde hastalığa yol açmalıdır.
4. Mikroorganizma hastalıklı kişiden tekrar izole edilebilmeli ve orijinal mikroorganizma ile aynı olduğu tespit edilmelidir.

Bu dört kurala rağmen asemptomatik kolera taşıyıcıları ile karşılaşan Robert Koch, ilk postülatın ikinci kısmından vazgeçmiştir. Keza asemptomatik taşıyıcı bireyler etkeni taşımalarına rağmen hasta değildirler [human immunodeficiency virus (HIV), hepatit C, herpes simpleks virüs (HSV) taşıyıcıları gibi]. Ayrıca, üçüncü postülatdaki kesinlik ifadesi yumuşatılmıştır, çünkü Robert Koch, tüberküloz ve kolerada maruz kalan her kişide hastalık oluşmadığını bizzat kendisi müşahade etmiştir. Bu durum, konak organizmanın bağışıklık sisteminin çok güçlü olmasına, kazanılmış veya genetik bağışıklığa bağlı olabilir.

Bugün için etken ile sonuç arasında nedensel bir bağlantının varlığından bahsedebilmek için 1965 yılında Bradford Hill tarafından, “Hill” kriteri denilen dokuz kriter tanımlanmıştır:² Kuvvet (Strength), tekrarlanabilirlik (consistency), özgünlük (specificity), zaman ilişkisi (temporality), doz-etki ilişkisi (biological gradient), olabilirlik (plausibility), tutarlılık (coherence), deney (experiment), benzerlik (anology).

TABLO 3: Prospektif bir çalışma dizaynında sigara-akciğer kanseri ilişkisi.

		Akciğer kanseri		Total
		Var	Yok	
Sigara	Var	a (180)	b (99.820)	100.000
	Yok	c (30)	d (99.970)	100.000

Bradford Hill'in kendisi de belirtmiştir ki, bu kriterler şaşmaz değildir. Bu maddeleri kısaca açıklayacak olursak;

1. Kuvvet: Etken ve sonuç arasındaki birlikte- liğin zayıf olması aralarında nedensel ilişki olma- dığını göstermez; ancak ilişkinin gücü ne kadar büyük olursa, nedensel ilişki olabileceğine dair kanıt o kadar güçlü olur.

2. Tekrarlanabilirlik: Etken ve sonuç arasındaki ilişki farklı kişiler tarafından, farklı zamanlarda, farklı örneklerle tekrarlanabilir olmalıdır.

3. Özgünlük: Etken ve sonuç arasındaki ilişki başka faktörle izah edilemez olmalıdır. Yani, ara- daki ilişki ne kadar spesifik ise nedensel olma ihti- mali o kadar yüksektir.

4. Zaman ilişkisi: Sebep, sonuçtan önce ortaya çıkmış olmalıdır. Beklenen bir süre varsa bu süre- nin sonunda meydana gelmelidir.

5. Doz-etki ilişkisi: Sebeple ilgili doz-yanıt iliş- kisi olmalıdır. Yani, doz arttıkça yanıt artmalıdır. Ancak, bazen çok küçük bir sebep de etkiyi doğu- rabilir, ya da tam tersine etkene maruziyet arttıkça insidans azalabilir.

6. Olabilirlik: İlişki mantıklı olmalıdır ve so- nuçlar biyolojik olarak açıklanabilir olmalıdır. Ancak Hill, bazen mevcut bilgi düzeyimizle sebep- sonuç ilişkisinin mekanizmasını tam olarak açıkla- yamadığımız durumlar olabileceğini söylemiştir.

7. Tutarlılık: Epidemiyolojik ve laboratuvar bulguları arasında tutarlılık olmalıdır. Ancak labo- ratuvar bulgusunun olmaması epidemiyolojik iliş- kiyi sıfırlamaz.

8. Deney: Bazen epidemiyolojik kanıt bir deney ile gösterilebilir, yani uygun bir deney ile bu durum ortaya konulabilmelidir.

9. Benzerlik: Benzer faktörlerin etkisi olabile- ceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Her ne kadar epidemiyologlar arasında "Hill kriterleri"nin nedensellik için yeterli kriterler olup olmadığı konusunda tartışma devam etse de, bugün için hâlen, neden-sonuç ilişkisinin doğrulanması için kabul görmektedir.

Bir etkene maruziyet sonucu hastalık riskinin artması, hemen her zaman etken ve hastalık ara-

sında nedensel bir ilişki olduğu anlamına gelmez. Etken ve hastalık arasında nedensel olmayan ilişki üçüncü bir değişkenin varlığından (9. kriterde be- lirtildiği gibi) kaynaklanabilir. "Karıştırıcı", "aracı" ve "etki değiştirici" kavramları epidemiyolojide sık- lıkla tartışılan, nedenselliğe önemli derecede etkisi bulunan üçüncü değişkenlerdir. Bu üç kavram ara- sındaki fark epidemiyolojinin tartışma konuların- dan biridir ve birbirleri yerine kullanılmaları kavram kargaşasına sebep olmaktadır. Bu durumun sebebi, araştırmacının etken ve hastalık arasındaki her ilişkiyi nedensellik olarak yorumlaması, üçüncü değişken kavramına aşına olmayışı ve bu konudaki bilgi eksikliği olabildiği gibi, kavramla- rın kendi doğal özelliklerinden de kaynaklanıyor olabilir. Doğal özellikten kastedilen, bir değişkenin hem etki değiştirici hem karıştırıcı olabilmesi veya bir çalışmada karıştırıcı olarak tanımlanan bir de-ğişkenin benzer dizaynla başka bir çalışmada etki değiştirici olarak değerlendirilebilmesidir. Bu kav- ramlar örneklem sayısından etkilendiklerinden, di- zaynı benzer örneklem sayısı farklı çalışmalarda tanımsal farklılıklar gösterebilmektedirler. Üze- rinde durulması gereken önemli bir nokta, bu kav- ramların farklı araştırmalarda etken ve hastalık ilişkisine göre farklılık gösterdiğidir; yani bir çalış- mada karıştırıcı olduğu düşünülen "yaş" değişkeni, etken ve hastalığın aynı olduğu başka bir çalışmada hem etki değiştirici hem karıştırıcı olarak karşımıza çıkabilir. Çalışmamızda sunduğumuz örneklerin bu nokta akıldaki tutularak okunması, ele aldığımız bu üç kavramın daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

KARIŞTIRICI (CONFOUNDER)

Karıştırıcı, etken ve sonuç arasındaki ilişkiyi bozan bir değişkendir. Etkene maruziyet çoğu zaman sonu- cun oluşmasının potansiyel sebebi olarak algılanır. İlk bakışta etkene maruz kalmak sonucun oluşma ris- kini (RR, OR) artırıyor ve bu ilişki nedensellik taşı- yor gibi görünebilir, ancak karıştırıcı varlığında bu risk tümünden ortadan kalkabilir. KJ Rothman ve ark., bir değişkene karıştırıcı diyebilmek için şu üç krite- rin sağlanması gerektiğinden bahsetmektedir.³

1. Etken ile arasında nedensel bir ilişki olmamalı,

2. Sonuç (hastalık) için bağımsız bir risk fak- törü olmalı (nedensel veya değil),

3. Etken ile ilişkili olmalı [etken (+) ve etken (-)] gruplar arasında eşit olmayan bir dağılım göstermeli).

Bu kriterleri bir örnek üzerinden açıklamaya çalışalım. Bir araştırmacı, artan pariteyle birlikte Down sendrom riskinin arttığını, yani bir kadının 10. doğumunda Down sendromlu bir çocuk doğurma ihtimalinin ilk gebeliğinden daha yüksek olduğunu bulmuştur. Ancak, ileri yaş annelerinde Down sendromlu çocuk hikâyesinin arttığını bildiğinden, ortaya koyduğu bu ilişkinin parite sayısı ile değil anne yaşıyla ilişkili olduğunu düşünmektedir. Anne her gebeliğinde daha ileri yaşta olacağından risk artacaktır. Rothman ve ark.'nın tanımladığı kriterlerden faydalanacak olursak anne yaşı, etkenle (parite) nedensel olmayan bir ilişki içinde ve sonuç (Down sendromu) için bağımsız bir risk faktörüdür. İleri yaş annelerinin paritesi yüksek ve düşük gruplar arasında eşit dağılmadığı da gösterilebilirse (3. kriter) anne yaşı karıştırıcı olarak tanımlanabilir (Şekil 1).

Karıştırıcılar tanımlanırken şekildeki gibi grafiklerin kullanılması tavsiye edilmektedir.^{4,5} Nedensel ilişkiler ciddi şekilde karmaşık olduğundan, karıştırıcıyı sezebilmek etken-hastalık ilişkisi ile ilgili teorik bilgi gerektirir. Araştırmacı öncelikle altyapısını kullanarak çalışmasıyla ilgili potansiyel karıştırıcıyı ortaya koymalıdır, çalışmasıyla ilgili teorik bilgi eksikliği varsa nedensel olan ve olmayan ilişkiyi ayırt edemeyebilir. Potansiyel karıştırıcının dâhil olduğu ilişkiyi grafiğe taşıdıktan sonra karıştırıcı varlığını sayısal olarak ortaya koyabilecek istatistiksel yöntemler kullanılmalıdır; katmanlaştırma (stratification) ve regresyon kullanılabilecek yöntemlerdir.

KATMANLAŞTIRMA (STRATIFICATION)

Etkene maruziyetin sonucun oluşma riskini artırdığı bir durumda, karıştırıcıya göre katmanlaştırma yapıldığında başlangıçta gözlemlenen risk artışının ortadan kalktığı görülebilir. Bir örnekle açıklamaya çalışalım:

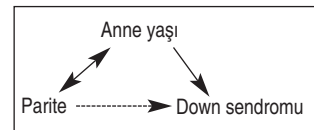
Nadir görülen bir konjenital hastalık için 260 vaka ve 440 kontrolün dâhil edildiği bir vaka-kontrol çalışması dizaynını inceleyelim. Tabloda so-

nuçları sunulan çalışmada, konjenital hastalığa sebep olarak annede sigara kullanımı (etken) araştırılmıştır (Tablo 4).

Bu tablodan annenin sigara kullanımı ile konjenital hastalık oluşma riski arasındaki OR 3,24 (OR: $185 \times 250 / 190 \times 75 = 3,24$) olarak bulunur. Sigara kullanımının konjenital bir hastalığa neden olduğu bilgisiyle araştırmacı, annenin alkol kullanımının potansiyel bir karıştırıcı olabileceğini düşünmektedir. Bu noktada araştırmacının sorması gereken soru, konjenital hastalığın sorumlusunun kim olduğudur: sigara mı, alkol mü veya her ikisi mi?

Katmanlaştırma ilk bakışta karmaşık gelse de, karıştırıcıyı daha iyi anlamak için kullanılan iyi bir yöntemdir. Sigara ve konjenital hastalık arasındaki ilişki annenin alkol kullanımına göre katmanlara ayrılacak olursa (Tablo 5);

Annenin sigara kullanımı konjenital hastalık riskini 3,24 kat artırırken, alkol kullanımına göre katmanlara ayırdığımızda annenin sigara kullanımı konjenital hastalık riskini artırmamaktadır (OR=1,00). Bir karıştırıcı varlığında toplam (düzeltilmemiş, saf) OR, karıştırıcıya göre düzeltilmiş (adjusted) OR'den farklıdır. Bu örneği daha iyi anlayabilmek için araştırmacının iç sesine kulak verelim: Sigara varlığı konjenital hastalık riskini artırır mı? Evet, üç kattan fazla artırmaktadır. Sigara etkeni ortadan kalktığında da alkol kullanımı



ŞEKİL 1: Parite ve Down sendromu arasındaki ilişki anne yaşı tarafından karıştırılmıştır. Çift yönlü ok bir ilişkiyi (nedensel veya değil), tek yönlü ok nedensel bir ilişkiyi, kesikli çizgili ok ise araştırılan olası nedensel ilişkinin göstergesidir.

TABLO 4: Bir vaka-kontrol çalışmasında sigara-konjenital hastalık ilişkisi.

		Konjenital hastalık		Total
		Var	Yok	
Sigara	Var	185	190	375
	Yok	75	250	325

TABLO 5: Sigara-konjenital hastalık ilişkisinin alkol kullanımına göre katmanlaştırılması.

		Alkol kullanımı var Konjenital hastalık			Alkol kullanımı yok Konjenital hastalık		
		(+)	(-)	Toplam	(+)	(-)	Toplam
Sigara	(+)	180	120	300	5	70	75
	(-)	60	40	100	15	210	225

$$OR = (180 \times 40) / (120 \times 60) = 1,00$$

$$OR = (5 \times 210) / (70 \times 15) = 1,00$$

Düzeltilmiş (adjusted) OR=1,00

hastalık için bir risk faktörü olmaya devam etmekte midir? Evet, çünkü sigara etkenini ortadan kaldırarak (sadece sigara içmeyen anneler analize dâhil edilerek), alkol kullanan ve kullanmayan annelerde hastalık görülme oranına bakıldığında, alkol kullanan annelerde hastalık görülme oranı ($60/100=0,6$), alkol kullanmayanlardan ($15/225=0,06$) 10 kat daha fazladır. Yani, annede alkol kullanımı varlığında (sigaradan bağımsız) hastalık görülme riski artmaktadır. Sigara-konjenital hastalık arasındaki ilişki, alkol kullanımına göre düzeltildiğinde devam etmekte midir? Hayır, düzeltilmemiş OR 3,24 iken, düzeltilmiş OR 1,00'dır.

Araştırmacının soruları Rothman ve ark.nın tanımladığı kriterlere yanıt vermektedir. Üçüncü kriterde, parantez içinde karıştırıcının etken katmanları arasında farklı dağılımı gerektiğinden bahsedilmiştir.³ Bunun anlamı, alkolün sigara kullanan ($180/375=0,48$) ve kullanmayan ($60/325=0,18$) gruptaki dağılımının farklı olmasıdır. Farklılık tespit edildikten sonra araştırmacı şu soruyu sormaktadır: Dağılım farklılığı ortadan kaldırıldıktan sonra etken ve sonuç arasındaki ilişki (risk artışı/azalması) devam etmekte midir? Bu sorunun yanıtını bize “düzeltilmiş (adjusted)” OR kavramını vermektedir.

Etken (potansiyel risk faktörü) ve sonuç, her ilişkide gözlenen ana değişkenlerdir. Karıştırıcı, bu ilişkiyi etkileyen üçüncü değişkenlerden biridir. Karıştırıcılara ek olarak etken ve sonuç arasındaki ilişkiyi etkileyen diğer üçüncü değişkenlerden önemlileri “aracı (mediator)” ve “etki değiştirici (effect modifier)” dir.

ARACI (MEDIATOR)

Karıştırıcının en temel özelliklerinden biri, etken ve sonuç arasındaki ilişkide var olarak bir kafa karışıklığına sebep olmasıdır. Aracı ise bunun tam tersi olarak, etken maruziyetinden sonuç oluşumuna doğru akan yolakta bulunan unsurlardan biridir.⁶

Aracı kavramını bir örnekle açıklamaya çalışalım: Birden fazla cinsel partnere sahip olmak, serviks kanseri oluşumu için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır.⁷ Birden fazla partnerle (etken) olmanın serviks kanserine (sonuç) yol açması bir aracı (HPV varlığı) ile mümkündür (Şekil 2).

Aracı kavramsal olarak karıştırıcıdan farklıdır. Karıştırıcı varlığında, ilk bakışta etken ve sonuç arasında var olduğu sanılan nedensel ilişki aslında

Birden fazla cinsel partner → HPV enfeksiyon riskinin artışı → Serviks kanseri

ŞEKİL 2: Human papilloma virüs birden fazla cinsel partnere sahip olmak ile serviks kanseri risk artışı arasındaki nedensel ilişkiye aracılık etmiştir.

var olmayabilir. Sigara-konjenital hastalık örneğinde, annede sigara kullanımı konjenital hastalık riskini ne artırmakta ne de azaltmaktadır. Görünür ilişkinin sebebi annenin alkol kullanımıdır, bu yüzden sigara kullanımı konjenital hastalığın gerçek sebebi değildir. Nitekim aracı, etken maruziyetin sonuç oluşumuna nasıl yol açtığına yanıt vermeye yarar. Bu ilişki patofizyolojideki yollara benzetilebilir. Aracının eşlik ettiği ilişkide etken, sonucun ortaya çıkmasını sağlayan gerçek bir faktördür. Karıştırıcı ve aracı arasındaki bu ayrım başlangıçta tüm çıplaklığı ile ortada gibi görünse de, gerçekte üçüncü bir değişkenin karıştırıcı mı, aracı mı olduğuna karar vermek kolay olmayabilir ('Hill'in 6. kriteri).

ETKİ DEĞİŞTİRİCİ (EFFECT MODIFIER)

Etki değiştirici, adından da anlaşılacağı gibi, etken ve sonuç arasındaki ilişkiyi etkileyen bir üçüncü değişkendir. Etken ve hastalık arasındaki ilişkide üçüncü bir değişken varlığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkenin sonuç üzerine etkisini artırıyor veya azaltıyorsa bu üçüncü değişkene "etki değiştirici" denir.⁸ Etki değiştiricinin yaptığı işe de "etki modifikasyonu" denir. Bu kavramın biyoistatistikteki karşılığı "interaksiyon"dur. Etki modifikasyonu aslında araştırmacının merak ettiği bir alt-grup analizidir. Epidemiyoloji sözlüklerinde karıştırıcı ve etki değiştiricinin etkileri şu şekilde tanımlanmıştır:^{9,10} Karıştırma, etkenin sonuç üzerine olan etkisinin, sonucun oluşumunu etkileyen diğer faktörler nedeni ile bozulmasıdır; etki modifikasyonu ise etkenin sonuç üzerine olan etkisinde başka bir faktör nedeni ile oluşan varyasyondur. Araştırmacı, bu varyasyonu gözlemleme merakı ile potansiyel etki değiştiricileri test eder.

Yukarıda bahsedilen katmanlaştırma, etki değiştiriciyi tanımlamak için kullanılan yöntemlerden biridir.⁸ Aynı yöntem karıştırıcı için de kullanılır, ancak yöntem aynı olsa da analizde farklı noktalar üzerinde durulur. Etki değiştirici olabileceğini düşündüğümüz bir değişkeni katmanlaştırma ile değerlendirdiğimizde, her bir katmandaki RR (veya OR) birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterir; nitekim karıştırıcı olabileceğini düşündüğümüz bir değişkeni katmanlaştırma ile değerlendirdiğimizde, düzeltil-

memiş RR ile düzeltilmiş RR birbirinden farklılık göstermelidir. Bu ifadeyi daha netleştirebilmek için bir örnekle açıklamaya çalışalım:

İleri yaş → Fertilite potansiyelinde azalma

İleri yaş ile fertilite potansiyelinde azalma ilişkisinde düzeltilmemiş RR:2,00'dır. Cinsiyet faktörü, bu ilişkiyi etkileyebilecek potansiyel bir üçüncü değişken olarak analize ekleniyor. Katmanlaştırma ile değerlendirildiğinde kadınlarda RR=3,00, erkeklerde RR=1,50 ($p=0,001$) ve cinsiyete göre düzeltilmiş RR=2,00'dır. Bu örnekte yaş artışının fertilite potansiyeli üzerine olan etkisi kadın ve erkekte **anlamlı düzeyde** farklı miktarda etki göstermekte ve cinsiyet etkisi ortadan kaldırılarak düzeltme yapıldığında RR değişmemektedir. Buna dayanarak, cinsiyetin ileri yaş ve fertilite potansiyeli arasındaki ilişkide etki değiştirici olduğunu söyleyebiliriz.

Aynı değişkenleri başka bir örneklem üzerinde değerlendirelim: İleri yaş ile fertilite potansiyelinde azalma ilişkisinde düzeltilmemiş RR:2,00'dır. Cinsiyete göre katmanlara ayrıldığında kadınlarda RR=1,30, erkeklerde RR=1,20 ($p=0,67$) ve cinsiyete göre düzeltilmiş RR=1,46'dır. Yaş artışının fertilite potansiyeline olan etkisi kadın ve erkekte neredeyse benzer etki göstermektedir (RR'ler birbirine yakın) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Düzeltilmemiş RR (2,00) ve cinsiyete göre düzeltilmiş RR (1,46) birbirinden farklıdır. Yani, kadın ve erkeklerin ileri yaş grubundaki farklı dağılımları göz önünde bulundurularak düzeltme yapıldığında risk değişmektedir. Yukarıdaki ilk örneklerde bahsettiğimiz gibi düzeltilmiş ve düzeltilmemiş RR arasında farklılık yaratan üçüncü değişken karıştırıcı olarak tanımlanır.

Yine başka bir örnekte; ileri yaş ile fertilite potansiyelinde azalma ilişkisinde düzeltilmemiş RR:2,00'dır. Cinsiyete göre katmanlara ayrıldığında kadınlarda RR=2,05, erkeklerde RR=1,94 ($p=0,78$) ve cinsiyete göre düzeltilmiş RR=2,01'dir. Yaş artışının fertilite potansiyeline olan etkisi kadın ve erkekte farklı olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir, cinsiyete göre bir modifikasyon olmadığı söylenebilir. Ayrıca, düzeltilmemiş RR (2,00) ile

düzeltilmiş RR (2,01) arasında bir fark olmadığından cinsiyet bu örnekte karıştırıcı da değildir. Araştırmacının test ettiği cinsiyet faktörünün etken ve sonuç ilişkisine etkisi yoktur, denilebilir.

Yukarıda üç farklı analiz sonucunda görüldüğü üzere, aynı üçüncü değişken (cinsiyet) her örnekte farklı bir tanımla karşımıza çıkmıştır. İstatistiksel analiz, araştırmacının şüphelendiği üçüncü değişkenin karıştırıcı mı, etki değiştirici mi olduğunu matematiksel olarak somutlaştırmaktadır. Karıştırıcıyı, aracı ve etki değiştiriciden ayırt etmek çok önemlidir, çünkü nedenselliğin var olduğunu düşündüğümüz ve test ettiğimiz bir ilişki modelinde karıştırıcıyı fark etmemek ilişkiyi yanlış değerlendirmemize yol açarken, aracı veya etki değiştiriciyi sorgulamamak ise sadece etkinin oluşma biçimi veya farklı alt-gruplardaki gücü konusunda okuyucuyu eksik bilgilendirmemize yol açar.

ÜÇÜNCÜ DEĞİŞKENLERİ KONTROL ALTINDA TUTMA

Genellikle, üçüncü değişkenlerin çalışmanın analiz aşamasında istatistiksel yöntemlerle ortaya konmasından ziyade, çalışmanın başında kontrol altında tutulması tavsiye edilir. Karıştırıcılar üzerinde örnek verecek olursak, karıştırıcıları ortaya koymak için çeşitli istatistiksel yöntemler vardır, ancak bu yöntemlerin eksiklikleri mevcuttur.¹¹ Üçüncü değişken bir karıştırıcı, aracı veya etki değiştirici olabilir ve bu değişkenler arasındaki ayrım her zaman istatistiksel yöntemlerle net olarak ortaya konulamaz. Ayrıca, birçok değişkeni karıştırıcı olarak test etmek şans eseri bulgulara yol açabilir ve bilinmeyen ve ölçülemeyen karıştırıcılar bu yöntemlerle saptanamaz. Bununla birlikte, hangi istatistiksel yöntemin en iyi saptayan olduğunu ortaya koyan evrensel bir görüş de yoktur. Bu yüzden potansiyel üçüncü değişkenleri ortaya koyabilmek için araştırmacı çalışmanın dizaynını oluştururken üçüncü değişkenleri öngörebilmeli, çalışmanın başında kontrol edebileceği çalışma dizaynlarını mümkünse- öncelikli olarak tercih etmeli ve analiz aşamasında da yeniden test etmelidir.

Çalışma dizaynında randomizasyon, eşleme (matching) ve kısıtlama (restriction) potansiyel ka-

rıştırıcıları kontrol altına almaya yararken, analiz aşamasında katmanlaştırma, regresyon ve bazı durumlarda standardizasyon kullanılabilir.¹² Etki değiştirici çalışma dizaynında kontrol altında tutulmaya çalışılmaz, çünkü etki değiştirici, araştırmacının merakla analiz etmek istediği bir alt-grup analizidir ve çalışma metodunda "a priori" analiz olarak bahsedilmelidir.

OBSTETRİ VE JİNEKOLOJİ ALANINDAN AÇIKLAYICI ÖRNEKLER

Retrospektif bir kohort çalışmada, travaydaki kadınların sezaryene alındıkları sıradaki servikal açıklıkları (<10 cm ve 10 cm) ile endometrit gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır.¹³ Servikal açıklık 10 cm olduğunda sezaryene alınanlarda endometrit riskinin üç kat arttığı (RR=3,00) bulunmuştur. Bu ilişkide üçüncü değişken olduğu düşünülen maternal yaş, diyabet ve obezite açısından düzeltilmiş RR 2,78 olarak hesaplandığından, bu değişkenler karıştırıcı olarak değerlendirilmiştir.

Başka bir kohort çalışmada, Apgar skorları (düşük, orta, yüksek) ile neonatal mortalite riski arasındaki ilişki araştırılmıştır.¹⁴ Düşük Apgar skurunda neonatal mortalitenin arttığı bulunmuştur. Gestasyonel yaş arttıkça mortalitenin azaldığı ve Apgar skoru ile gestasyonel yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir interaksiyon olduğu görüldüğünden, Apgar skoru ile mortalite riski arasındaki ilişki gestasyonel yaşa göre katmanlara ayrılarak değerlendirildiğinde düşük Apgar skorlu term ve preterm bebekler arasında mortalite riskinin anlamlı düzeyde değiştiği saptanmıştır. Bu noktadan hareketle, gestasyonel yaş değişkeninin, Apgar skoru ile neonatal mortalite ilişkisinde bir etki değiştirici olduğu söylenebilir. Çalışmanın test ettiği diğer potansiyel üçüncü değişkenler (doğum kilo persentili, doğum yılı) ile Apgar skoru arasında bir ilişki bulunmadığından karıştırıcı olarak nitelenmişlerdir.

Danimarka'da postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı ile kalça kırığı arasındaki ilişki bir kohort çalışmada incelenmiştir.¹⁵ HRT kullananlarda daha az kalça kırığı gözlenmiştir (RR=0,71). Araştırmacılar, potansiyel

üçüncü değişkenleri [beden kitle indeksi (BKİ), fiziksel aktivite, sigara kullanımı, alkol kullanımı, menopoz yaşı, parite] test ettiklerinde düzeltilmiş RR'yi 0,71 olarak bulunmuşlardır. Düzeltilmemiş RR= düzeltilmiş RR olarak bulunduğundan, bu değişkenler karıştırıcı olarak nitelenmemiştir. Aradaki ilişki sigara kullanımı, alkol kullanımı, fiziksel aktivite ve BKİ değişkenlerinin farklı kategorileri arasında değerlendirildiğinde, BKİ hariç diğer değişkenlerin HRT'nin kalça kırığı üzerine koruyuculuk etkisini değiştirdiğini (örneğin; alkol kullananlarda RR=0,36; kullanmayanlarda RR=0,99) bulmuşlardır. Bu çalışmada katmanlaştırmaya ek olarak regresyon da kullanılmıştır. BKİ'nin farklı katmanları (zayıf, normal kilolu ve obezler) arasında RR'ler açısından anlamlı bir fark bulunmadığı gibi, regresyon modelinde de BKİ ve HRT arasında bir interaksiyon saptanamamıştır. Araştırmanın so-

nucu, etki değiştiricilerin yayınlarda nasıl açıklandığını göstermek açısından iyi bir örnektir: "HRT'nin kalça kırığı üzerine koruyuculuk etkisi hiç sigara kullanmamış, alkol kullanımı olan ve sedanter yaşayan kadınlarda daha kuvvetlidir". BKİ'nin, HRT kalça kırığı ilişkisi üzerine bir etkisi olmadığından sonuç kısmında bahsedilmemiştir.

Sonuç olarak, nedenselliği araştıran bir hipotezde, üçüncü değişkenlerin varlığı hemen her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Karıştırıcı, aracı ve etki değiştirici kavramlarının tanımlarını bilmek, üçüncü değişkenleri kontrol altında tutabilmek ve öngörebilmek açısından fayda sağlayacaktır. Diğer taraftan akılda tutulması gereken önemli bir nokta, ölçülemeyen veya yetersiz ölçülen üçüncü değişkenlerin her çalışmada var olabileceği ve bu durumun üçüncü değişkenleri net olarak ortaya koymamızı engelleyebileceğidir.

KAYNAKLAR

- Koch R. [Über den augenblicklichen Stand der bakteriologischen Choleradiagnose]. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1893;14(1):319-33.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965;58:295-300.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Causation and causal inference. Modern Epidemiology. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p.5-32.
- Greenland S, Brumback B. An overview of relations among causal modelling methods. Int J Epidemiol 2002;31(5):1030-7.
- Merchant AT, Pitiphat W. Directed acyclic graphs (DAGs): an aid to assess confounding in dental research. Community Dent Oral Epidemiol 2002;30(6):399-404.
- Kamangar F. Confounding variables in epidemiologic studies: basics and beyond. Arch Iran Med 2012;15(8):508-16.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer 2007;120(4):885-91.
- Kamangar F. Effect modification in epidemiology and medicine. Arch Iran Med 2012;15(9):575-82.
- Porta M. A Dictionary of Epidemiology. 5th ed. New York, USA: Oxford University Press; 2008. p.35, p.67.
- Boslaugh S. Effect modification and interaction. Encyclopedia of Epidemiology. Vol.1-2. 1st ed. London, UK: Sage Publication, Inc; 2008. p.301-4.
- Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. Am J Epidemiol 1993;138(11):923-36.
- Pourhoseingholi MA, Baghestani AR, Vahedi M. How to control confounding effects by statistical analysis. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2012;5(2):79-83.
- Tuuli MG, Liu L, Longman RE, Odiibo AO, Maccones GA, Cahill AG. Infectious morbidity is higher after second-stage compared with first-stage cesareans. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(4):410.e1-6.
- Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. Lancet 2014;384(9956):1749-55.
- Høidrup S, Grønbaek M, Pedersen AT, Lauritzen JB, Gottschau A, Schroll M. Hormone replacement therapy and hip fracture risk: effect modification by tobacco smoking, alcohol intake, physical activity, and body mass index. Am J Epidemiol 1999;150(10):1085-93.