

Sağlık Araştırmalarında “Bias” (Yanlılık, Taraf Tutma): Tipleri, Sınıflandırılması, Nedenleri, Önleme Yöntemleri-II

BIAS IN MEDICAL RESEARCH: TYPES, CLASSIFICATION, SOURCES AND CONTROL MEASURES: REVIEW (2)

Dr. Banu ÇAKIR^a

^aHalk Sağlığı AD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

İki bölümde basıma hazırlanan ve medikal araştırmalarda olası sistematik hata kaynakları, sınıflandırılması ve kontrol yöntemlerindeki bilgileri özetleyen bu yazının 2. bölümünde; sağlık alanında yapılan araştırmalarda karşılaşılabilecek hata tipleri, araştırma bölümlerine göre gruplanarak detaylandırılmakta; olası hatalar ile karşılaşıldığında araştırmacıların hatanın yönünü nasıl belirleyebilecekleri ve bu tür hataları önlemek ve/veya düzeltme konusunda neler yapılabileceği özetlenmektedir.

Bu kapsamda, sırasıyla, literatür okurken ve araştırmayı planlama aşamasında dikkat edilmesi gereken özellikler tanıtılmakta; çalışmaların uygulanması ve veri toplanmasında ortaya çıkabilecek sistematik hata kaynakları özetlenmekte; bulguların değerlendirilmesi ve yorumlama aşamasında karşılaşılabilecek yan tutma kaynakları detaylandırılmaktadır.

Son olarak, sistematik hatalar her zaman kontrol edilemeyeceği için, hatanın yönü ve araştırma üzerindeki istenmeyen etkilerinin neler olduğunu tespiti ile olası kontrol yöntemlerine değinilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bias, epidemiyoloji, sağlık araştırmaları

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:280-288

Abstract

In the second part of this review on bias as a source of systematic error in medical research, types of bias, their major characteristics and sources as well as control measures are presented in detail. Readers are familiarized with methods of detecting the direction of error (if bias does indeed exist), and potential measures to prevent or control bias are presented.

To this end, topics discussed are points to be considered in literature reviews and during the planning stages of research, potential sources of bias that may be encountered while conducting research (including data collection), as well as an overview of threats to validity during data analysis that may influence the interpretation of results and subsequent inferences.

Key Words: Bias, epidemiology, biomedical research

Herhangi bir epidemiyolojik araştırmada “gözlenen” sonuç ya da saptanan “değer”, üç faktörün toplamıdır: 1) “Gerçek”, 2) Rastgele (random) hata ve 3) Sistematik hatalar (bias-taraf tutma ve karıştırıcı faktörler). Yazının 1. bölümünde sistematik hata kaynaklarından bias (taraf tutma), seçime bağlı taraf tutma ve bilgi toplamaya/sınıflamaya ilişkin taraf tutma başlıkları

altında iki grupta incelenmiş ve çeşitli örnekler verilmiştir. Sağlık alanında çalışan araştırmacılara yararlı olacağı umuduyla, yazının bu 2. kısmında, bias (taraf tutma, yanlılık, yan tutma) tipleri, nedenleri ve olası önleme/müdahale yöntemleri, “araştırma aşamalarına göre” tanıtılmaya devam edilmekte ve detaylandırılmaktadır. Yazının son bölümünde ise, araştırmalarda taraf tutma söz konusu olduğunda hatanın yönünün nasıl belirlenebileceği ve olası önleme/müdahale yöntemleri özetlenmektedir.

Geliş Tarihi/Received: 26.10.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Banu ÇAKIR
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı AD, ANKARA
cakir@tr.net

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

I-Literatür Okurken Dikkat Edilmesi Gereken Hata Kaynakları

Okumaya bağlı taraf tutma (reading-up bias,

literature review bias) isimleriyle de anılan bu grup hata, araştırmacının literatürü okurken bilerek ya da bilmeyerek bazı eserleri okumaması ya da değerlendirmemesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu grupta en sık karşılaşılan yanlılık nedeni yabancı dildeki yayınları dışlama nedeniyle ortaya çıkan taraf tutmadır (foreign language exclusion bias). Araştırmacıların çoğu kendi dili dışındaki yayınları okumakta zorluk çektiği için, özellikle dili İngilizce olmayan yazılar bilgi dağarcığına katılmamaktadır. Niteliksel ya da niceliksel (meta-analiz) derlemelerin çoğunda benzer nedenlerle sadece İngilizce yazılmış eserleri bir araya getirdiği, değişik toplumlarda yapılan çok sayıda araştırmacının sonuçlarını gözardı ettiği dikkat çekicidir. Dışarıda bırakılan bu araştırmalara ait bulguların farklı olduğu ölçüde, çıkarımların genellenebilmesinde yanlılık gözlenecektir.^{1,2}

Bu gruba katılabilecek diğer bir özgün hata kaynağı literatür araştırma aşamasında taraf tutmadır (literature search bias): Bilgisayar destekli olmayan ya da uygun anahtar kelimeler/araştırma teknikleri kullanılmadığı için kapsayıcılığı düşük literatür incelemeleri ile yayınlanmamış eserlerin incelenememesi ya da kısıtlı kütüphane kaynakları nedeniyle bazı eserlere ulaşamaması, derlenen verilerin yanlı olmasına neden olacaktır.

Literatür okurken ortaya çıkabilecek bilinçli ve önlenmesi gerekli bir hata kaynağı ise araştırmacıların sadece kendi hipotez ve/veya sonuçlarını destekler tarzındaki yayınları kaynak göstermeleri ve karşıt sonuç içeren yayınlara değinmemeleridir (one-sided reference bias). Bu durumda yazıyı okuyan kişiler de ister istemez tek yönlü bir algıya sahip olacaklardır.

Medikal araştırmalarda kesinlikle istenmeyen ancak önüne de her zaman geçilemeyen bir yanlılık kaynağı ise yazarların araştırma sonuçları, bilimsel temellere dayanarak göstermediği hatta ilişkili olmadığı halde, inandırıcı bir üslup ile konuyu tartışmaları ve kendi inandıkları doğruları savunmaları, bunu destekler görüşler sunmalarını (rhetoric bias). Medikal araştırmaların tartışma kısımları sadece elde edilen sonuçlara yönelik olmalı ve araştırmacının güçlü yanları ve kısıtlılıkları

ile birlikte verilmelidir.^{1,2}

II-Planlama Aşamasında Karşılaşılabilecek Hata Kaynakları

Herhangi bir araştırmacının başarılı olması ve bilimsel açıdan geçerli sonuçlar elde edilmesi için en önemli aşama planlama aşamasıdır. Bu aşamada, amaca uygun olarak yapılması gerekenler belirlenir, ölçüm ve değerlendirmelerin neler olacağına karar verilir, olası hata kaynakları belirlenir ve önlemek için azami gayret gösterilir. Planlama aşamasında: 1) Çalışmaya alınacak kişilerin yanlış seçilmesi, 2) Karşılaştırma gruplarının uygun olmaması ve/veya 3) Örneklem büyüklüğünün toplum hakkında bilgi verecek yeterli büyüklükte olmaması, araştırma sonuçlarını tamamen geçersiz hale getirebilecek kadar büyük hatalara neden olabilir ve bu nedenle dikkatle değerlendirilmelidir.

i) Seçime Bağlı Taraf Tutma

Önceki bölümde tanımlandığı gibi, araştırmaya dahil edilecek kişilerin uygun seçilmemesi nedeniyle, çalışılan etken-sonuç ilişkisinin hatalı saptanması durumunda seçime bağlı taraf tutmadan bahsedilir. Seçime bağlı taraf tutma 3 ana nedenle ortaya çıkabilir: 1) Hedeflenen “evren”e ait bazı kişi/grupların çalışma kapsamı dışında bırakılması (kapsayıcılıkta hata), 2) Örneklem seçilme tarzının uygun olmaması veya 3) Örneklem seçimi işleminin rastgele olmadığı durumlarda evrenin temsil edilmeye çalışılması.

1) Kapsayıcılıkta Taraf Tutma (Non-coverage Bias): Bazı durumlarda toplumun kimi grup ya da kesimlerine ulaşmak mümkün olamaz ya da bu kişi/gruplar çalışmaya katılmayı reddederler. Örneğin, yasa dışı göçmenlerin çok olduğu ülke ya da bölgelerde bu kişiler nüfus kayıtlarında olmadığı için, hastalık, ölüm gibi durumlarda, epidemiyolojik ölçüt hesaplarında paya dahil edilseler de paydada yer almayacaktır. Ülkemizde özellikle mevsimlik göçer işçilerin dahil edildiği taramalara bağlı prevalans çalışmalarda bu tür yanlılıklar mümkündür. Önceki bölümde tarif edilen cevap vermeme (response bias, nonrespondent bias), gönüllülük ile ilişkili taraf tutma (volunteer bias), izlemde kayıp

nedeniyle taraf tutma (loss to follow up bias) veya erken başvurular ile çalışmaya katılmayı sonradan kabul edenlerin neden olduğu taraf tutma (early comer bias, late comer bias) ve son olarak, çalışmaya dahil olmayı kabul edip, başlayıp sonradan çeşitli nedenler ile çalışmadan çekilenler nedeniyle ortaya çıkabilecek hatalar (withdrawal bias) bu grup hatalardandır.^{1,2}

2) Örneklem Seçimi İle İlişkili Hatalar:

Toplumu temsil etmek amaçlı çalışmalarda ya toplumun hepsine gidilmeli (ki bu hemen her zaman olanaklar dışındadır) ya da toplumu temsil edecek bir alt grup seçmek gereklidir. Bu ikinci durumda, toplumdakilerin bir listesi olması gereklidir. Bu liste araştırma okulda yapılacak ise öğrencilerin listesi, işyerinde çalışanların isimleri, hane halkı çalışmalarında hanelerin adresleri ya da harita üzerindeki yerleri olabilir. Çalışmanın tipi ve hedef kitleye (evren) göre bu kılavuzlar değişik olabilir. Hepsi için geçerli zorunluluk ise bu kılavuzların evrendeki herkesi içermesi zorunluluğudur. Aksi durumda toplum tam olarak, yeterince ya da doğru tanımlanamayacaktır. Bu grupta en açık hata kaynağı telefon araştırmalarında telefonu olmayan kişilerin çalışmaya katılma şansı olamayışıdır (telephone sampling bias). Önceki kısımda bahsedilen Berkson tipi ya da Neyman tipi hata kaynakları da, benzer şekilde, örneğe çıkanların tüm evrendekileri temsil edememesine neden olmaktadır. Benzer şekilde, bazı hekimler ya da klinikler ünlü oldukları için belirli özellikleri olan hastaları daha çok çekeceklerdir. Bu kliniklerde yapılan çalışmalar diğer hekim muayenehaneleri ya da kliniklere gelen hastalardan farklı özellikler taşıyabilir ve sonuçlarla toplum için çıkarım yapıldığında hataya neden olur (centripetal bias).^{1,2}

Kültürel, sosyal veya ekonomik nedenler ile kişileri belirli bir tetkiki yaptır(a)mamaları (diagnostic access bias), hastaneye başvur(a)mamaları (hospital access bias) veya kültür, alışkanlık, kişisel tercihler ya da hastalık durumu (hafif, orta şiddetli, ağır) gibi çeşitli nedenlerle tanı almaması (ascertainment bias) nedeniyle, araştırmaya dahil edilen “olgu (hasta)”lar toplumdaki tüm hastaları temsil

etmeyebilir; hatta çalışmaya alınmayanlardan tamamen farklı özelliklerde olabilir. Bu durumda çalışmadan elde edilen sonuçlar toplumu temsil edemeyecektir.^{1,2}

Son olarak, hane halkında yapılan araştırmalarda “göçer” kişiler çalışmaya katılmayacaktır. Oysa ki göçer konumdaki kişilerin sağlık ve risk faktörü durumları “yerleşik” kişilerden farklı olacağı için, çalışmaya katılanlardan elde edilen sonuçların toplumu yansıtması tam ve doğru olamayacaktır (migrator bias).

3) Örneklem Grubunun Rastgele Seçilmemesi ile İlişkili Taraf Tutma (Non-random Sampling Bias):

Örneklem grubu seçimi “rastgele” (random) olarak yapılmadığı durumlarda seçilen gruba kimlerin çıkacağı bilinçli ya da bilinçli olmadan yanlı olabilir. Kota (quota), kartopu örnekleme veya gönüllüler üzerinde yapılan, rastgele olmayan örneklemlerde grup, seçimin doğası gereği toplumu temsil etmez. Araştırma sonuçlarını topluma genellemek isteyen araştırmacıların rastgele örnekleme yöntemlerini kullanması gereklidir.

Örneğin, sadece otopsiler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar tüm ölümlerden elde edilen sonuçlardan farklı olacaktır: Otopsi sadece belirli hastalıklarda, adli olgularda, aile ve yakınların kabul ettiği durumlarda yapılır, dolayısıyla, tüm ölenlerden farklı bir gruba özel sonuçlar verecektir (autopsy series bias).

Benzer şekilde, çalışılan hastalığın/sonucun ve/veya çalışmanın popülaritesi nedeniyle, bu sonuç açısından risk taşıyan kişiler kendileri çalışmaya dahil olmak için istekte bulunurlar. Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalara benzer şekilde, kendi başvuran kişilerden elde edilen sonuçlar toplumu temsil edemez ve yanılığa neden olur (self-selection bias, self-referral bias).

İkinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında ya da özelleşmiş merkezlerde yapılan çalışmalar da tüm hasta popülasyonunu temsil edemezler. Zira hastalık şiddeti ağır, komplike, daha önceki tedaviye yanıt vermemiş ya da çözülememiş olguların bu tür referans merkezlerine başvurma

oranı yüksek olduğu için, bu olguların hasta popülasyonu içindeki oranı da yüksek olacak, sonuçlar topluma genellenemeyecektir (referral filter bias).^{1,4}

Daha önce çeşitli nedenlerle muayene edilmiş, tanısal uygulama yapılmış hastaların sonuçlarının bilinmesi, bir sonraki tetkik ya da tanısal müdahalenin sonuçlarını etkileyebilir (previous opinion bias) ya da önceki bölümde açıklandığı gibi masum bir etken, hastalık bulgularının ortaya çıkmasına/hastalığın tanı alınmasına neden olursa, yanlış olarak hastalık etkeni gibi yorumlanabilir (unmasking bias, signal detection bias). Her iki durumda da etken-sonuç ilişkisinin çalışılmasında yanlış sonuç alınacaktır.^{1,2}

Yukarıdaki örneklerden yola çıkarak araştırmacı özel sağlık kurumlarında ya da kendi başvuranlarda/gönüllülerde çalışmak yerine kapı kapı dolaşıp, toplumda yaşayan kişilerin, doktor/hastaneye başvurma durum ve imkanlarından bağımsız olarak, ayaklarına bizzat giderek, araştırma yapmayı planlayabilir. Ancak, kapı kapı dolaşmak dahi tek başına topluma genellenebilirliği garantilemez. Özel özen gösterilmezse, hane halkı araştırmalarında evde bulunanlar genel olarak yaşlı, çalışmayan, aktivitesi kısıtlı kişiler, kadınlar ve çocuklardır ve toplumun tümünü yansıtmazlar (door-to-door solicitation bias).

ii) Karşılaştırma Gruplarının Uygun Olmamasına Bağlı Taraf Tutma

Araştırma yapılan grubun kontrol/karşılaştırma grubu ile uyumlu olmadığı durumlarda çalışma sonuçları gerçeği yansıtamaz (non-comparability bias). Yukarıda örnekleri verildiği gibi araştırma grubunun özel bir dernek/kurum vb. üyesi olduğu (membership bias) ya da özgün bir iş dalı (taksi şöförleri, öğretmenler vb.) olduğu durumlarda (healthy worker effect bias) sonuçların karşılaştırılması için seçilen grubun genel toplum olması uygun değildir. Zira, bu özel grupların üyeleri hastalık ve/veya hastalık riskleri açısından toplumun genelinden farklılık gösterecektir.

İki grubun karşılaştırılarak zaman içinde

izlendiği durumlarda, gruplardan biri çalışılan sonuç açısından erken, diğeri ise geç dönemde çalışmaya alınır, bu da karşılaştırılabilirliği bozacaktır. Örnek olarak, koroner kalp hastalığı çalıştığımız iki durumda, biri subklinik olguların da olası olduğu 30-40 yaş grubunda, diğeri 60-70 yaş grubunda iki kohortu alıp 10 yıl süre ile izlerseniz iki grup başta sağlıklı bulunsun da zaman içinde hastalık geliştirme olasılıkları farklı olacaktır. Özellikle, erken tanı yöntemleri ile tanı almış kişiler ile hastaneye semptom ile başvurup tanı alan kişilerin aynı gruba dahil edilmesinde bu sorun yaşanacaktır. Mamo-grafisinde kitle saptanan hasta ile hastaneye şikayet ile gelen hastaların yaşamda kalma sürelerinin farklı olması mutlaka verilen tedavinin başarılarının farklı olması anlamına gelmez. Tarama testi ile erken dönemde tanı alan kişiler ile geç dönemde tanı alan kişilerin hastalık gelişim süreci içinde çalışmaya dahil edildikleri nokta aynı olmadığı için, 1. gruptakilerin yaşamda kalma süresi daha uzun olacak, ilaç/tedaviye yanıtları da farklı olacaktır (lead time bias, zero time shift bias).^{1,2,5}

Olgu-kontrol çalışmalarında yeni (insidan) olgular yerine eski (prevanlan) olguların alınması durumunda, çalışmaya katılan kişilerin hastalık süreleri birbirlerinden farklı olacaktır: Bu grup içinde hastalık şiddeti düşük ya da çeşitli nedenlerle hastalık ile baş etmeleri daha iyi hastalar ile birkaç yıldır hastalığı olan ama şiddeti farklı kişiler bir grupta yer alacak, fakat sonuçlar açısından riskleri farklı olacaktır. Çalışma grubunda bu tür karışımların birlikte olması nedeniyle sonuçlar gerçeği doğru yansıtmayacaktır (length bias).^{1,2}

Bazen araştırmacılar çalışmaya aldıkları kişileri farklı zaman dilimlerinde bilgi topladıkları ya da tamamen farklı topluluklarda yaşayan karşılaştırma grupları ile karşılaştırabilirler (historic cohorts). Bu durumda karşılaştırılan iki ana grubun etkene maruz kalma potansiyelleri, tanı alma olasılıkları, hastalığa yakalanma riskleri, aldıkları/alabilecekleri tedavi rejimleri hatta tanı için kullanılan yöntemler farklılık gösterecektir. Bu durumda iki grupta etken-sonuç ilişkisinin aynı ya da farklı bulunmasında sonuçların geçerliliği

kestirilemez (non-simultaneous comparison bias, non-contemporaneous control bias, bias from historical cohorts).¹⁻³

Çağımızda çok sayıda hastalığın çok etkenli olması ve birçok hastalıkta ortaya çıkabilen nonspesifik belirtiler nedeniyle bazen masum bir etken, çalıştığımız hastalığa benzer belirtiler verir ve kişi(ler) “hastaymış” gibi görünebilir. “Olgu” tanımının objektif, ölçülebilir ve kesin olmadığı durumlarda, bu tür masum etkenler ile hastalık arasında ilişki varmış gibi görünebilir. Choi ve Pak, bu grup taraf tutmayı (mimicry bias) araştırma planlanmasında ortaya çıkan ve karşılaştırma gruplarının uygun olmaması nedeniyle ortaya çıkan hatalar arasında gruplamaktadır.^{1,2}

Günümüzde sürekli tutulan verilerin artması, elektronik kayıt sistemlerin yaygınlaşması ve analiz olanaklarının gelişmesine paralel olarak kayıt birleştirilmesi (linkage) kolaylaşmış ve ekolojik çalışmalar daha sık, kolay ve ucuz olarak yapılmaya başlanmıştır. Ekolojik çalışmalar, ucuz ve kısa yoldan bilgi edinilmesi, eldeki kaynakların etkin ve verimli kullanılması ve hipotez geliştirme açısından cazip çalışmalar ise de epidemiyolojik açıdan kısıtlılıkları unutulmamalıdır. Ekolojik çalışmalar potansiyel etken ile sonuç arasındaki ilişkiyi toplum bazında çalışır ve kişiye özel risk hesaplamasına izin vermez. Örneğin, kırmızı şarap tüketimi ile koroner kalp hastalıkları arasında ilk kez ekolojik çalışmalar ile ortaya çıkan ilişki, araştırmacıları bu konuda ileri epidemiyolojik çalışmalar yapmak konusunda yönlendirmiş ise de, günlük şarap alımı 2 kadeh olan bir kişinin 10 yıl içindeki koroner kalp hastalığı geliştirme riskini hesaplamak için uygun değildir. Belki de daha önemli bir kısıtlılık da, ekolojik çalışmalarda araştırmacının sadece belirli konularda toplanmış verilerle yetinmesi gerekliliği ve kayıtlarda olmadığı sürece ortamda meydana gelen, sonucu etkileyebilecek risk faktörleri (hastalık görülme sıklığı, doktor/hastaneye ulaşım, bakımın kalitesi vb.) hakkında bilgiden yoksun kaldığıdır. Bir etken ile sonuç arasındaki ilişki çalışılırken olası karıştırıcı faktörlerin kontrol edilmemesi sonuçların geçerliliğini kısıtlayacaktır. Ekolojik yanılğı (ecologic fallacy) adı verilen bu tür bir taraf

tutma, ekolojik çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde hataya neden olacaktır.^{1,4}

iii) Örneklem Yeterince Büyük Olmamasından Kaynaklanan Hatalar

Belirli bir grup hakkında karar vermek istediğimizde bu grubun tümüne ulaşamıyor isek, bu grubu temsil eder özellikte ve “yeter” sayıda kişiye gitmemiz gereklidir. Bu sayının “yeterli” olması için çalıştığımız etken ve sonucun görülme sıklığı, hesapladığımız ölçütün gerçek değerden ne kadar sapmasına izin vermeye istekli olduğumuz, bulduğumuz bir ilişkide şansın rolü için kabul edebileceğimiz sınır (tip I hata payı) ve etkene maruziyet eğer gerçekten hastalık ya da ölüme neden oluyorsa kaç katlık bir artış ya da azalmaya neden olduğunda bunu bilmek istediğimiz gibi çok sayıda faktörü birlikte değerlendirdiğimizde, çalışmanın tipine göre (kesitsel, olgu-kontrol, kohort vb.) gerekli minimum örnek büyüklüğünü hesaplayabiliriz.

Örnek büyüklüğü yeterince büyük olmadığı durumlarda gerçekte bir ilişki “var” olsa dahi bunu yakalayamayabiliriz ya da örnek büyüklüğü çok geniş olduğunda istatistiksel açıdan çok az önemli farkları bile saptamak mümkün olabilir. Özellikle grupları karşılaştırırken sadece p değerini değerlendiren ve güven aralıklarını incelemeyen araştırmacıların çok büyük örneklemelerde istatistiksel açıdan anlamlı birkaç p değeri buldukları için sevinmemelidirler. Örneklem büyüklüğü uygun ve yeterli olmadığı durumlarda, sonuçlarda taraf tutma olacağı için (sample size baizs, wrong sample size bias) araştırmacıların örnek büyüklüğü hesapları için istatistik ve epidemiyoloji uzmanlarının desteğini almaları uygun olacaktır.

III-Çalışmanın Uygulanmasında Karşılaşılabilecek Hata Kaynakları

Choi ve Pak, araştırmalarda etkene maruziyetin ya da müdahalenin yapılması ile ilişkili hata kaynaklarını bu grupta toplamaktadırlar.^{2,3}

Klinik bir araştırmada müdahale grubuna dahil edilmiş kişiler bu müdahale (ilaç) uygulanmadan önce ya da uygulanırken (örneğin, ilacı

kullanırken) hastalanır, ölür, çalışma dışı kalır ya da kontrol grubuna geçer ise müdahale alanlar almayanlara göre sonuç açısından daha iyi konumda gözleneceklerdir ki, buna yanlış kontrol yanılığı adı verilir (Bogus control bias).^{1,2} Yine müdahale araştırmalarında, kontrol grubundaki kişilerin müdahale grubundaki kişilerin aldığı müdahaleye (eğitim, ilaç, aktivite vb.) benzer bir etkilenimi olur ise bu durumda kontrol grubu ile müdahale grubunda alınan sonuçlar arasındaki fark (varsa) dilüe olacaktır. Örneğin, obezite açısından incelenen iki grup öğrenci grubundan birine düzenli yeme alışkanlıkları ile ilgili bilgi verilirken diğer grup da bu arada, müdahale grubundan, medyadan, kitaplardan, okuldan vs. benzer bir bilgi edinir ise gruplar arasında eğitimin yaratması beklenen tutum ve davranış değişikliklerine bağlı fark azalacak; müdahale grubunda eğitimin etkisi olduğundan az görünecektir (contamination bias).

Kontaminasyona bağlı taraf tutmanın benzeri bir durumun, bilgi ya da tutum araştıran çalışmalara ait anket formlarının ön denemesinin, çalışma grubunun bir alt grubunda ya da çalışma grubu ile yakın teması olan kişilerde uygulanması ile ortaya çıktığı unutulmamalıdır.

Son olarak, müdahale araştırmalarında müdahale alan grup ve kontrol grubunda uyum yüzdesi (compliance), sonuç üzerinde ve hipotez test etmede taraf tutmaya neden olabilir. Örneğin, mevcut ilacı kullanan kontrol grubunda ilaca uyum yüksek ancak yeni ilacı alan müdahale grubunda ilacı uygun saat ve dozda alma yüzdesi düşük ise müdahale grubu için kullanılan yeni ilaç hastalığı tedavide daha etkin olsa bile, gruplar arasında bu tür bir ilişki gözlenmeyebilir; hatta kimi durumda, kontrol grubunda sonuç daha “iyi” bulunabilir. Bu uygulamaya, bağlı taraf tutma adı verilir (compliance bias).

IV-Veri Toplanması Aşamasında Karşılaşılabilecek Hata Kaynakları

Sağlık alanında araştırma yapan kişiler veri toplarken, veri toplama yöntemi ya da aracında (anket/bilgi toplama formu/kayıtlar) olan hatalar, ölçüm aletindeki hata(lar), gözlemciye bağlı hatalar, bilgiyi veren kişilere ait hatalar ya da verilerin

girilmesi/işlenmesi aşamasında yapılan hatalar nedeniyle araştırma sonuçlarında gerçekten sapmayla karşılaşabilirler. Bu grup hataların hemen tümü, değişik kitaplarda, bilginin toplanması ile ilişkili taraf tutma (information bias), ölçüme bağlı taraf tutma (measurement bias), sınıflandırmaya bağlı taraf tutma (misclassification bias) ve gözleme ilişkin taraf tutma (observational bias) olarak adlandırılmaktadır ve önceki bölümde detaylandırılmıştır.⁶

Bu bölümde, ek olarak, verilerin biraraya getirilmesi, edit edilmesi, kontrolü, bilgisayar girişi vb. aşamalarında ortaya çıkabilecek taraf tutma nedenleri özetlenecektir. Bu grupta ilk akla gelenler; anket formlarının girişinde yapılan manuel hatalar, bunların bilgisayar ortamına aktarımında yapılabilecek hatalar, elektronik ortamdaki kayıtların biraraya getirilmesi ve kodlama sırasında ortaya çıkan hatalardır (data capture error).^{1,2} Özel bir form olarak, farklı bölge ya da merkezlerde yapılan farklı kodlama ve sistematik hatalar bilgilerin biraraya getirilip karşılaştırılması aşamasında veri girmeye bağlı olarak bu bölge/merkezlerin birbirinden farklı imiş gibi görünmesine neden olacaktır (data entry bias, data merging bias). Bunu önlemenin en uygun yolu; standart bir kodlama kılavuzu kullanılması, mümkünse verilerin aynı merkezde girilmesi ve eş zamanlı olarak verilerin birden çok kişi tarafından girilerek (double entry vb.) karşılaştırılmasıdır. Ondalıklı sayı içeren ölçümlerde değişik veri girişi/merkezlerin farklı tarzda yuvarlama yapmaları, farklı ondalık değer kullanması da ortalama vb. ölçümlerde önemli farklara neden olacaktır (digit preference bias, end-digit preference bias). Farklı merkezlerde tutulan sürveyans ya da araştırma kayıtlarını bir araya getirerek, daha çok değişken hakkında bilgi toplamaya çalışan kişiler, bu durumda (örneğin, ölümler için hastane kayıtları, defin ruhsatı, mezarlık kayıtlarını biraraya getirme gibi) kayıtları birleştirmek için kullanacakları değişkenlere ve bunların giriş özellikleri ile doğruluğuna dikkat etmelidir (record linkage bias).^{1,2} Capture-recapture çalışmalarında bu tür hatalar tüm araştırmayı etkileyecektir.

V-Veri Analizi Aşamasında Karşılaşılabilecek Hata Kaynakları

Analiz aşamasında karşılaşılan en önemli hata kaynakları; etken-sonuç ilişkisini değerlendirmede karıştırıcı faktörlerin yeterli kontrolünün yapılamaması, uygun istatistiksel yöntemin kullanılmayışı ve veri setinin primer analiz amaçları dışında, ikincil ve üçüncül (ad-hoc) analizlerinde ortaya çıkan hatalardır. Karıştırıcı faktörler ve bunların kontrolü tek olarak incelenmesi gereken bir konu olduğu için bu derlemenin dışında bırakılmıştır. Toplanan verilerin analizi aşamasında uygun istatistiksel yöntemlerin seçilmesi büyük önem taşımaktadır. Örneğin, özel bir değişken ile ilgili analiz yaparken örneklemin dağılımının ne olduğu önemlidir (distribution assumption bias): Normal dağılımda ortalama vermesi gereken araştırmacı, veriler loglineer bir dağılım gösteriyorsa bunu belirterek, geometrik ortalama vermelidir. Analizlerde birim ünite olarak ne kullanıldığı önemlidir: Hem bu gruplardaki kişi sayısı farklı olabilir hem de etken ve/veya sonuç özellikleri farklı olabilir. Analitik birimler seçilirken yeter sayıda, homojen grupların biraraya getirilmesi önemlidir (inquiry unit bias). Basit rastgele örneklem değil de, tabakalı ya da küme örneklem seçildiği durumlarda analitik birimlerin seçilmesi ve analiz yöntemleri (tabakalı analiz-ağırlıklı ya da ağırlıklama olmaksızın, desen etkisine göre düzenlemeler vb.) daha detaylı çalışma gerektirir.

Analizlerde tahminler için kullanılan ölçütler de önemlidir. Örneğin, çalışmalarda odds ratio (OR) (tahmini rölatif) risk kullanımı; rölatif risk (RR) kullanımında elde edilen değere kıyasla ilişkinin şiddetini daha yüksek gösterecektir. Dolayısıyla, beklenen değer ile gözlenen değeri karşılaştırmada hangi ölçüt ya da testin kullanılacağına doğru karar verilmelidir.^{1,2}

Analiz yaparken bazı gözlemlerin eksik olması durumunda, bu eksiklerin tüm grup içindeki payı (orantısı, yüzdesi) kadar, eksik bilgiye sahip kişiler ile bilgileri tam kişilerin birbirine etken ve sonuç ile ilişkili diğer değişkenler açısından ne kadar benzer olduğu da taraf tutmanın boyutunu

etkileyecektir. “Bel ağrınız var mı?” gibi bir soruda ağrı şikayetini belirtenler bir grup iken, “hayır” diyenler ile bu soruya cevap vermeyenler 2 ayrı gruptur. Bu sorunun boş kalma nedeni; kişinin şikayeti olmaması nedeniyle soruyu boş bırakmış olması olabileceği gibi, kişi yanıt vermekten kaçınmış, soruyu anlamamış ya da görmemiş olabilir. Analizi yapan kişinin kendi tahminleri doğrultusunda kayıp gözlemleri “evet” ya da “hayır” şıkları ile birlikte gruplaması taraf tutmaya neden olacaktır (missing data handling bias). Ölçüm içeren çalışmalarda uç değerler ve beklenmeyen (çok düşük ya da yüksek) gözlem değerleri alan kişilerin analiz dışı bırakılması sık rastlanan bir uygulamadır (outlier handling bias, tidying-up bias).^{1,2} Beklenmeyen bir değer gözlemlendiği durumlarda en doğru seçenek bunun kaynağa giderek tekrar incelenmesi ve doğrulanması olacaktır. Bu mümkün değilse, değeri tümüyle yok saymak yerine, analizlerin bu beklenmeyen değeri çıkararak ve dahil ederek 2 kez yapılarak, sonuçların karşılaştırmalı değerlendirilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır.

Veriler olabildiğince detaylı alınmalı, ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Gruplayarak yapılan analizlerde, grup kesim noktalarının uygun seçilmemesi gruplar arasındaki ince farklılıkların kaçırılmasına neden olacaktır (scale degradation bias). Eşleştirilmiş olgu-kontrol çalışmalarında gereksiz eşleştirme yapmanın taraf tutmaya neden olacağı unutulmamalıdır. Grupların karıştırıcı faktörler açısından eşleştirilerek etken-sonuç ilişkisinin olabildiğince tarafsız çalışılması amaçlanırken, olgu ve kontrollerin eşleştirildiği değişken sayısı arttıkça, grupların hastalık risk faktörleri açısından benzer kılındığı, homojenleştirildiği gözlenir. Bu durumda, olgu ve kontroller, hastalık ortaya çıkmasını etkileyebilecek çok sayıda özellik açısından da benzer kılınacağı için, etken-sonuç arasında bir ilişki olsa dahi bu gösterilemeyecektir (over-matching bias).^{1,2}

Son olarak, araştırma daha başlarken, hangi tabloların yapılacağı, yani hangi tür ikili, üçlü ya da çoklu karşılaştırmalar yapılacağı konusunda bir fikir olmalıdır. Analizler hipotezlere yönelik

yapılmalıdır. Örnek büyüklüğü hesapları da buna göre hesaplanacaktır. Büyük veri setlerinde çalışma bittikten sonra elde edilen veriler ile “bir de şu 2 değişken arasındaki ilişkiye bakalım” cinsi post-hoc araştırmalar sıkça yapılmaktadır. Ancak bu tür karşılaştırmaların sadece hipotez “oluşturmak” için kullanılabilmesi, aksi durumda post hoc analizlerden hükme varmanın hatalı olabileceği unutulmamalıdır (post hoc analysis bias, data dredging bias).^{1,2} Benzer şekilde, ne kadarlık bir tip I ve tip II hatanın kabul edileceği de çalışmanın başında karar verilmesi gereken bir konudur. Analizler yapıldıktan sonra bulunan p değerlerine göre tip I hata büyüklüğüne karar vermek doğru değildir ve çalışma sonuçlarının araştırmacı tarafından yanlış olarak rapor edilmesine neden olur (post hoc significance bias).

VI-Sonuçların Değerlendirilmesi/ Yorumlanması Aşamasında Karşılaşılabilecek Hata Kaynakları

Araştırmacının konuyla ilgili ön yargıları, inançları ve beklentileri sonuçların yorumlanmasında yan tutmaya neden olabilir (assumption bias). Bunun dışında, araştırmacıların her “korele” olduğunu bulduğu iki değişken arasında “nedensel” ilişki olduğunu düşünmesi ya da rapor etmesi (correlation bias); örneklem grubu toplumu temsil eder tarzda seçilmediği halde sonuçları topluma genellemesi (generalization bias); istatistiksel olarak anlamlı bulunan her ilişkiyi biyolojik veya klinik açıdan da anlamlı olarak değerlendirmesi (significance bias) sıkça karşılaşılan yan tutma nedenleridir.^{3,4,6}

VII-Basımla İlişkili Hata Kaynakları

Sağlık alanında yapılan araştırmaların tümü bir yerde basılma şansını elde edememektedir. Bunun başlıca nedenleri; 1) Kişinin bu tür bir çaba sarfetmemesi ve eserini yayınlamaması olabileceği gibi, 2) Sadece literatür ile uyumlu sonuç elde edilen yayınların basılma olasılıklarının daha fazla olması (all's well literature bias), 3) İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar içeren araştırmaların basımının, anlamlılık bulunmayan çalışmalara kıyasla daha olası olması (positive results' bias), 4)

Konunun toplum(lar)da güncel, ilgi uyandırıcı ya da yeni olduğu durumlarda, konuyla ilgili araştırmaların, sonuçlarının ne denli açık, doğru ve tekrar edilebilir vasıfta olmasına bakılmaksızın, basıma kabul edilmesi (hot topic bias, hot stuff bias) de bu tür yan tutmaya neden olabilir.^{1,2}

Araştırmalarda Hata Yapıldığında Hatanın Yönü Nasıl Belirlenir?

Belirli bir etken-sonuç araştırmasında yanlılık, etkenin olan ilişkisini gerçekten az ya da çok gösterebilir, olmayan bir ilişkiyi “varmış” ya da olan bir ilişkiyi “yokmuş” gibi gösterebilir. Çoğu çalışmada yanılığın büyüklüğünü kestirmek olanağı olmayabilir. Ancak, hiç değilse, hatanın “yönü”nü belirlemek yararlı olacaktır. Yanlılığın “yönü”, yanlılığın büyüklüğünden bağımsız olarak, “tahmin” edilen değerin “gerçek” değere göre çalışılan etkiyi olduğundan “çok” ya da “az” ölçmesi/göstermesi demektir.^{3,4} Buna göre saptanan ilişkinin, sırasıyla, “yokluk aleyhine, pozitif” (away from the null, positive bias) veya “yokluk lehine, negatif” (towards the null, negative) olmasından bahsedilir. Tahmini rölatif risk (TRR) OR hesapladığımızı varsayalım: OR= 1 olması; etken ile sonuç arasında bir ilişki olmadığını, etkenin sonuç üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ifade eder. Buna göre: Gerçekte 2 olan bir OR değerinin 4 olarak bulunması ya da 0.10 olan bir gerçek değerin çalışmada 0.05 olarak saptanması etkinin gücünün “yanlı” olarak 2 kat yüksek bulunduğunu (overestimation) ifade eder. Yani OR değerinde “yokluk aleyhine, pozitif” bir yan tutma söz konusudur. Karşıt olarak, OR değeri gerçek değer olan 5 yerine 1 veya gerçekteki 0.02 yerine 0.10 olarak bulundu ise bu durumda, “yokluk lehine, negatif” bir yan tutmadan bahsedilir. Eğer TRR veya RR değeri 4 olması beklenirken, TRR/RR= 0.25 bulunur ise bu durumda “ters” yan tutmadan (switchover bias) bahsedilir. Bu durumda, yan tutmayı yokluk lehine veya aleyhine diye sınıflandırmak kolay değildir: Aksine istenen bir etki, istenmeyen bir etki gibi ya da istenmeyen/korkutucu bir etki tamamen koruyucu bir etkiymiş gibi gözlenmektedir.

Taraf Tutmayı Önlemek İçin Ne Yapılabilir?

Araştırmacı, taraf tutmanın olası büyüklük ve nedenlerinin farkında olduğu nispette, taraf tutmayı planlama aşamasında azaltabilir.^{3,4} Veri toplamaya bağlı hatalar, standart ve uygun bir veri toplama sistemi kurulması ile önemli ölçüde azaltılabilir ve seçime bağlı taraf tutmaya kıyasla önlenmesi daha olası ve kolaydır.⁷ Çalışma tipleri karşılaştırıldığında, özellikle izlemdeki kayıpların sınırlandırılabilirdiği durumlarda, olgu-kontrol tipi çalışmalara kıyasla kohort araştırmalarda taraf tutma daha az olacaktır veya iyi önenebilecektir.^{3,4,7}

Seçime bağlı hatalar eğer bir karıştırıcı faktör nedeni ise planlama aşamasında çalışma grubun sadece o faktöre sahip olmayanlar ile sınırlamak, olgu-kontrol çalışmalarda o faktör açısından eşleştirmek ya da analizlerde tabakalı analiz ya da çok değişkenli analiz yöntemleri ile karıştırıcı faktörü kontrol etmek, olası seçime bağlı taraf tutmayı en aza indirecektir. Olgu-kontrol araştırmalarda birden çok sayıda karşılaştırma grubu seçmek ve bunlardan birini toplumdan seçmek, seçime bağlı taraf tutma riskini azaltacak, en azından var olup olmadığının araştırılmasını olası kılacaktır. Kohort araştırmalarda seçime bağlı taraf tutmayla baş etmenin en etkin yolu, başlangıçta çalışmaya alınan kohortun tümünün çalışma sonucuna kadar takip edilebilmesinden geçer. Çeşitli insentifler veya başka şekillerde izlemde kalmayı motive etmek bu açıdan önem taşır. Seçime bağlı taraf tutmada, başka nedeni taraf tutma olmadığı ve karıştırıcı faktörlerin rolünün ekarte edilebildiği durumlarda, kişilerin özelliklerine göre seçilme olasılıkları hesaplanabilir ve hatanın büyüklüğü tespit edilerek, sonuçlarda birtakım düzeltmelere gidilebilir.⁴ Benzer şekilde sadece sınıflandırmaya bağlı hata olan durumlarda, sınıflandırma için

kullanılan yöntem/ölçütün duyarlık ve seçiciliği bilindiği nispette, gerçeği bulmak konusunda birtakım düzeltmeler denenebilir.⁴

Sağlık alanında yapılan araştırmalarda çoğu zaman birden fazla hata kaynağı olduğu/olabileceği ve birçok hata kaynağının birlikte etkileşimi olduğu durumda hatanın, değil büyüklüğü, yönünün bile her zaman doğru tespit edilemediği unutulmamalıdır. Bu nedenle, sağlık alanında yapılan tüm araştırmalarda, araştırmacılar, hem random hata (gürültü, noise) hem de sistematik hatayı (bias) azaltmak ve kontrol etmek için gerekli azami gayreti sarfetmelidirler. Sistematik hataların azaltılması çalışmaların validite (gerçeklilik) düzeyini artırır iken, random hataların azaltılması çalışmaların gücünü, sonuçların keskinliğini (precision) arttıracaktır. Çoğu durumda validitenin keskinlikten daha önemli olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, tüm araştırmacılar çalışmalarda olası hata kaynaklarını, hataların olası yön ve büyüklüklerini ve bunları en aza indirmek için neler yapabileceklerini bilmeli ve gerekli durumlarda epidemiyoloji uzmanlarının desteğini almalıdırlar.^{1-4,6}

KAYNAKLAR

1. Choi BC, Noseworthy AL. Classification, direction, and prevention of bias in epidemiologic research. *J Occup Med* 1992;34:265-71.
2. Choi BC, Pak AWP. Bias, overview. In: Armitage P, Colton T, eds. *Encyclopedia of Biostatistics*. Vol. 1. New York: John Wiley and Sons, Inc; 1998. p. 331-8.
3. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
4. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research: Principles and quantitative methods*. New York: Van Nostrand Reinhold; 1982.
5. Çakır B. Screening tests in cancer epidemiology: Its characteristics, role, and related analytical issues. *Turkish J Hematology Oncology* 2003;4:226-36.
6. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine*. Boston, MA: Little, Brown and Company; 1987.
7. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979;32:51-63.