

## تورش روش‌های آنالیز استاندارد در برآورد اثرات علیتی

مریم شکیبا<sup>۱</sup>، محمدعلی منصورنیا<sup>۲</sup>، حمید سوری<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> استادیار اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

<sup>۲</sup> استادیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۳</sup> استاد اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات ارتقاء ایمنی و پیشگیری از مصدومیت‌ها، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
نویسنده رابط: حمید سوری، نشانی: تهران، بزرگراه شهید چمران، خیابان یمن، نرسیده به بیمارستان آیت الله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ساختمان شماره دو ستاد،

طبقه هفتم، تلفن: ۰۲۱۲۲۴۳۹۹۸۰، پست الکترونیک: hsoori@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۲۸؛ پذیرش: ۹۵/۴/۵

روش‌های آنالیز استاندارد در صورت وجود مخدوش‌کننده‌های وابسته به زمان که تحت تأثیر مواجهه قبل از خود قرار دارند برآوردهای اریب از اندازه اثر مواجهه به دست خواهند آورد. در این مقاله با بیان پیش‌فرض‌های موردنیاز برای استنتاج علیتی در مطالعات طولی و ساختار این‌گونه مطالعات از نظر وضعیت‌های مختلف مواجهه و مخدوش‌کنندگی به توصیف انواع تورش‌های ایجادشده در تعیین ارتباط علیتی با استفاده از روش‌های آنالیز استاندارد پرداخته می‌شود. دو نوع تورش شامل تورش بیش‌تعدیلی و تورش انتخاب در برآورد اثر مواجهه‌های متغیر زمانی در حضور مخدوش‌کننده‌های وابسته به زمان تحت تأثیر مواجهه قبل با روش‌های آنالیز استاندارد ایجاد می‌شود. تعدیل مخدوش‌کننده‌های وابسته به زمان توسط روش‌های آنالیز استاندارد به‌صورت مناسب انجام نمی‌شود. در نتیجه اثرات کلی علیتی مواجهه توسط این روش‌ها به‌صورت اریب برآورد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** اثر علیتی، روش‌های رگرسیونی استاندارد، مخدوش‌کننده وابسته به زمان

### مقدمه

یکی از اهداف محققان در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک برآورد اثر علیتی یک مواجهه یا درمان خاص بر روی پیامد است. این هدف در بهترین و ایده‌آل‌ترین شرایط با استفاده از مطالعات مداخله‌ای قابل‌دستیابی است. مطالعات مداخله‌ای به دلیل ماهیت تصادفی سازی واحدهای مطالعه، مطالعاتی بسیار ارزشمند و استاندارد طلایی برای برآورد اثرات علیتی هستند. اما اجرای این مطالعات به دلیل مسائل اخلاقی و مالی و سایر موارد همواره امکان‌پذیر نیست. لذا مطالعات مشاهده‌ای که در بعضی موارد بر روی جمعیت‌های بسیار بزرگ و در بازه‌های زمانی طولانی اجرا می‌گردند منابع بسیار ارزشمند برای پاسخ به فرضیات مختلف از جمله برآورد اثرات علیتی هستند. در اینجا این پرسش مطرح می‌شود که آیا می‌توان با استفاده از مطالعات مشاهده‌ای به برآورد اثرات علیتی پردازییم؟ در این صورت آیا روش‌های آماری استاندارد می‌توانند برآوردهای بدون اریب (تورش) از اثر علیتی به دست آورند؟ برای پاسخ به این سؤالات در بخش نخست پیش‌فرض‌هایی مطرح می‌شوند که تحت آن‌ها می‌توان اثر علیتی را از طریق مطالعات مشاهده‌ای برآورد نمود. در بخش دوم ساختار مطالعات طولی و انواع حالت‌های مواجهه و مخدوش‌کنندگی در این مطالعات ارائه می‌شود. در بخش سوم انواع تورش بر اساس

ساختار همراهی مواجهه و پیامد مطرح خواهد شد. در بخش چهارم تورش روش‌های آنالیز استاندارد با توجه به ساختار مخدوش‌کنندگی در مطالعات طولی موردبحث قرار می‌گیرد و در بخش پنجم با ذکر مثال و با استفاده از نمودار علیتی تورش روش‌های آنالیز استاندارد در برآورد اثرات علیتی ترسیم می‌گردد. در این مقاله منظور از روش‌های آنالیز استاندارد روش‌های لایه‌بندی و رگرسیونی (خطی، لجستیک، پواسون و کاکس) می‌باشند.

الف. پیش‌فرض‌های استنتاج علیتی در مطالعات مشاهده‌ای:

قبل از پرداختن به پیش‌فرض‌های موردنیاز برای استنتاج علیتی باید تعریف مشخصی از اندازه اثر یا اثر علیتی ارائه گردد. اندازه اثر مقایسه اندازه پیامدهای یک جامعه تحت دو شرایط یا وضعیت ممکن اما متمایز است که فقط یکی از آن‌ها می‌تواند رخ دهد. از این دیدگاه اندازه اثر یک مفهوم تئوریک و یا حتی متافیزیکی است زیرا به‌صورت منطقی غیرممکن است که بتوان یک جامعه را تحت هر دو شرایط مقابل واقع مشاهده کرد و به همین دلیل این تعریف از اندازه اثر به‌عنوان تعریف مقابل واقع<sup>۱</sup> یا پیامد بالقوه<sup>۲</sup> نیز

<sup>۱</sup> Counterfactual

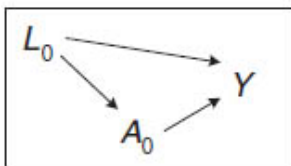
<sup>۲</sup> Potential outcome

این شروط به عنوان «شرایط تعیین کنندگی»<sup>۳</sup> شناخته می‌شوند و در صورت برقراری آنها می‌توان اندازه اثر یا اثر علیتی را با استفاده از مطالعات مشاهده‌ای برآورد نمود.

ب- ساختار مطالعات طولی و انواع مواجهه و مخدوش کنندگی:

در بین انواع مطالعات مشاهده‌ای بهترین طراحی برای برآورد ارتباط علیتی، طراحی طولی است که در آن جمعیت برای مدت مشخصی در طول زمان تا رخداد واقعه یا پایان مطالعه پیگیری می‌شوند و مقادیر مواجهه و سایر متغیرها به صورت تکراری در مقاطع زمانی مختلف برای همه افراد اندازه‌گیری می‌شود (۳). در این مطالعات رخداد مواجهه را به دو صورت می‌توان تقسیم‌بندی کرد: مواجهه ثابت زمانی<sup>۴</sup> و مواجهه متغیر زمانی<sup>۵</sup>. در مواجهه ثابت اندازه مواجهه در ابتدای مطالعه تعیین‌کننده اندازه مواجهه در کل مطالعه است. در حالی که در نوع دوم سطح مواجهه در طول مطالعه تغییر می‌کند (۴). بر همین اساس دو نوع مخدوش کنندگی نیز در مطالعات طولی رخ می‌دهد (۵).

مخدوش کنندگی ثابت زمانی: این وضعیت منطبق بر تعریف رایج مخدوش کنندگی است که در آن همانند شکل ۱ متغیر مواجهه A و کوواریت L و پیامد Y فقط در یک مقطع زمانی اندازه‌گیری می‌شوند. در این شکل متغیر L مخدوش‌کننده ارتباط A و Y است. در این صورت اگر رابطه علیتی بین مواجهه A و پیامد Y وجود نداشته باشد، از آنجا که L به عنوان مخدوش‌کننده یا علت مشترک هر دو متغیر A و Y است مقایسه خام مقدار Y برای سطوح مختلف A باعث ایجاد ارتباط دارای تورش به دلیل مخدوش کنندگی خواهد شد. در این حالت روش‌های آنالیز استاندارد مانند لایه‌بندی و یا روش‌های رگرسیونی از طریق شرط‌گذاری یا تعدیل متغیر مخدوش‌کننده L می‌تواند ارتباط علیتی به صورت شرطی بین مواجهه و پیامد به دست آورند.



[Source: statistics in medicine, 2013; 32: 1584-618]

شکل شماره ۱ - مخدوش کنندگی ثابت زمانی

شناخته می‌شود (۱). بر این اساس اگر احتمال پیامد در افراد در صورتی که تحت درمان (مواجهه) باشند با احتمال پیامد در همین افراد، اگر تحت درمان نباشند برابر نباشد در این صورت می‌گوییم درمان (مواجهه) اثر علیتی بر روی پیامد دارد (۲). در واقعیت برای محاسبه اندازه اثر تنها مقدار یکی از دو پیامد مقابل واقع قابل مشاهده است و داده‌های مربوط به پیامد دیگر وجود ندارد یا از دست‌رفته است. در مطالعات مداخله‌ای اجرای درست پدیده تصادفی سازی تضمین می‌کند که مقادیر از دست‌رفته به صورت تصادفی رخ می‌دهند زیرا افراد به صورت تصادفی در گروه‌های مورد مطالعه قرار می‌گیرند و در نتیجه پدیده تصادفی سازی، توزیع متغیرهای مخدوش‌کننده اندازه‌گیری شده و نشده در هر دو گروه متوازن می‌شود و به همین دلیل انتظار می‌رود احتمال پیامد در افراد مواجهه یافته (تخصیص یافته به گروه درمان) مساوی احتمال آن در افراد مواجهه نیافته (تخصیص یافته به گروه عدم درمان) باشد در صورتی که تحت مواجهه قرار می‌گرفتند. این حالت به مفهوم تعویض‌پذیری<sup>۱</sup> است یعنی افراد گروه‌های مواجهه یافته و مواجهه نیافته تعویض‌پذیر هستند.

اما مطالعات مشاهده‌ای از این نظر کمتر متقاعدکننده هستند و دلیل اصلی آن عدم وجود تخصیص تصادفی است. به همین دلیل برای استنتاج علیتی با استفاده از مطالعات مشاهده‌ای، داده‌های این‌گونه مطالعات را مانند اینکه درمان (مواجهه) به صورت تصادفی به شرط کوواریت‌های اندازه‌گیری شده تخصیص یافته‌اند تجزیه و تحلیل می‌کنیم. برای حصول این هدف یک مطالعه مشاهده‌ای تحت برقراری سه شرط زیر می‌تواند به عنوان یک مطالعه مداخله‌ای تصادفی شده شرطی در نظر گرفته شود.

۱. مقادیر مواجهه (یا درمان) مورد نظر برای مقایسه همانند یک مداخله با تعریف مشخص باشد.

۲. احتمال شرطی دریافت درمان اگرچه توسط محقق اتخاذ نمی‌شود، تنها به کوواریت‌های اندازه‌گیری شده بستگی داشته باشد. در این حالت در صورت کنترل همه متغیرهای مخدوش‌کننده، احتمال پیامد مقابل واقع (و نه پیامد مشاهده‌شده) در افراد مواجهه یافته و نیافته برابر است. این شرط به عنوان تعویض‌پذیری شناخته می‌شود.

۳. احتمال دریافت مواجهه در هریک از سطوح متغیرهای مخدوش‌کننده بین ۰ و ۱ باشد و یا مثبت باشد. این شرط «مثبت بودن»<sup>۲</sup> نامیده می‌شود.

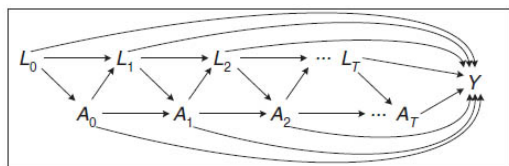
<sup>۱</sup>identifiability condition

<sup>۲</sup>time-fixed

<sup>۳</sup>time-varying

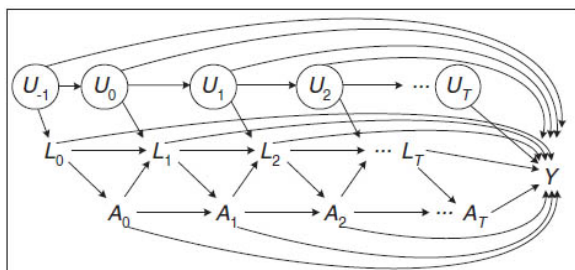
<sup>۲</sup>Exchangeability

<sup>۳</sup>positivity



[Source: statistics in medicine, 2013;32(9):1584-618]

شکل شماره ۳ - مخدوش‌کنندگی وابسته به زمان تحت تأثیر مواجهه قبل



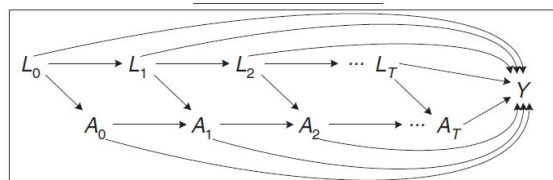
[Source: statistics in medicine, 2013;32(9):1584-618]

شکل شماره ۴ - همانند شکل ۳ با وجود مخدوش‌کننده‌های اندازه‌گیری نشده

ج. انواع تورش بر اساس ساختار همراهی مواجهه و پیامد قبل از پرداختن به تورش‌های ایجادشده توسط روش‌های آنالیز استاندارد ابتدا انواع ساختارهای همراهی بین مواجهه و پیامد و تورشهایی که در هر کدام از این ساختارها می‌توانند ایجاد شوند ترسیم می‌گردد. به‌طورکلی تورش به وضعیتی اطلاق می‌گردد که همراهی بین مواجهه و پیامد به‌طور کامل ناشی از ارتباط علیتی بین آن‌ها نباشد. همراهی مشاهده‌شده بین مواجهه و پیامد می‌تواند حاصل ۳ نوع ارتباط باشد. در هر یک از این حالات تورشهایی ممکن است وجود داشته باشد که باعث غیر علیتی بودن رابطه مشاهده‌شده می‌گردد (۱۰):

۱. رابطه علت و معلولی: اگر مواجهه باعث ایجاد پیامد باشد و یا برعکس در این حالت یک همراهی بین آن‌ها به وجود می‌آید. تورشی که در این ساختار همراهی می‌تواند باعث ایجاد یک رابطه غیر علیتی شود علیت معکوس<sup>۲</sup> است. در بسیاری از مطالعات مورد-شاهدی پیامد مقدم بر مواجهه است که یا به دلیل تورش یادآوری ایجاد می‌شود و یا به دلیل تورش اطلاعات در اثر جمع‌آوری نمونه خونی که تحت تأثیر سرطان قرار گرفته و نمونه خون بعد از پیامد اندازه‌گیری می‌شود. در این حالات همراهی مشاهده‌شده بین مواجهه و پیامد می‌تواند تا حدودی ناشی از تورش منتسب به تأثیر پیامد بر روی مواجهه باشد.

• مخدوش‌کنندگی وابسته به زمان<sup>۱</sup>: بر اساس تعریف، متغیر مخدوش‌کننده وابسته به زمان متغیر وابسته به زمانی است که مقدار اندازه‌گیری شده بعد از زمان پایه آن پیش‌بینی‌کننده (عامل خطر) مستقل مواجهه بعد از آن و نیز پیامد در طبقات تعریف‌شده بر اساس مواجهه قبلی و متغیرهای پایه باشد (۴). در این حالت همانند شکل ۲ متغیر مواجهه و مخدوش‌کننده در مقاطع زمانی مختلف اندازه‌گیری می‌شوند. در هر مقطع زمانی مواجهه  $A_t$  هم با مواجهه اندازه‌گیری شده در زمان قبل  $A_{t-1}$  و هم با کوواریت‌های اندازه‌گیری شده در همان زمان  $L_t$  (و یا زمان‌های قبل  $L_{t-1}$ ) ارتباط دارد. در این حالت متغیر  $L$  به‌عنوان مخدوش‌کننده وابسته به زمان است و چون پیامد  $Y$  تحت تأثیر سابقه مواجهه و سابقه کوواریت  $L$  قرار دارد، آنالیز خام بدون در نظر گرفتن کوواریت  $L_t$  باعث به دست آمدن ارتباط مخدوش شده مواجهه با پیامد می‌گردد. در این وضعیت نیز با استفاده از روش‌های رگرسیونی مناسب و کنترل  $L^-$  و  $A^-$  به‌عنوان سابقه مواجهه و متغیر مخدوش‌کننده می‌توان ارتباط علیتی شرطی از اثر مواجهه بر روی پیامد به دست آورد.



[Source: statistics in medicine, 2013;32(9):1584-618]

شکل شماره ۲ - مخدوش‌کنندگی وابسته به زمان

متغیر مخدوش‌کننده وابسته به زمان  $L_t$  ممکن است تحت تأثیر مواجهه قبلی  $A_{t-1}$  و یا در واقع در مسیر رابطه علیتی بین مواجهه و پیامد قرار گیرد (شکل شماره ۳) و یا همانند شکل ۴ متغیرهای اندازه‌گیری شده یا نشده دیگر ( $U_t$ ) وجود داشته باشند که هم بر پیامد و هم بر متغیر مخدوش‌کننده تأثیرگذار باشند. در این حالت کنترل کوواریت  $L$  با روش‌های آنالیز استاندارد منجر به برآورد اریب (دارای تورش) از اثر مواجهه بر روی پیامد می‌گردد (۹-۶).

<sup>۲</sup> reverse causation

<sup>۱</sup> time-dependent confounding

انتخاب نشده‌اند. در اپیدمیولوژی تورش انتخاب برای حالت‌های مختلفی بکار می‌رود از جمله تورش ناشی از انتخاب نادرست گروه کنترل در مطالعات {مورد-شاهدی، از دست دادن پیگیری افتراقی در مطالعات بقاء، تورش شیوع - بروز، تورش داوطلبین، تورش کارگر سالم، و تورش افراد پاسخ نداده (۱۰)}. همه این حالات در واقع از یک ساختار مشابه ایجاد می‌شوند که در آن بر روی یک متغیر کولایدر شرط‌گذاری می‌شود. شرط‌گذاری روی متغیر کولایدر باعث می‌شود بین دو متغیری که در حالت غیرشرطی همراهی وجود ندارد به شرط متغیر کولایدر ارتباط ایجاد شود. این حالت که دربرگیرنده وضعیت‌های مختلفی در مطالعات اپیدمیولوژی است به‌عنوان تورش انتخاب نامیده می‌شود (۱۴-۱۲). در مطالعات طولی حداقل به دو صورت ممکن است تورش انتخاب روی دهد که به آن تورش ناشی از لایه‌بندی متغیر کولایدر<sup>۵</sup> نیز می‌گویند. حالت اول وضعیتی است که در آن متغیر مخدوش‌کننده وابسته به زمان که همانند شکل شماره ۴ تحت تأثیر مواجهه قبل و نیز سایر متغیرهای مخدوش‌کننده اندازه‌گیری شده یا نشده قرار دارد به‌عنوان متغیر کولایدر است و در نتیجه شرط‌گذاری روی چنین متغیری با استفاده از روش‌های آنالیز استاندارد مانند روش‌های لایه‌بندی و رگرسیونی باعث به وجود آمدن رابطه بین متغیر مواجهه و سایر عوامل خطر اندازه‌گیری شده یا نشده می‌شود که در صورت عدم شرط‌گذاری رابطه‌ای باهم نداشته‌اند و از این طریق باعث ایجاد رابطه بین مواجهه و پیامد می‌گردد. حالت دوم رخداد تورش انتخاب در مطالعات طولی به دلیل داده‌های از دست‌رفته ناشی از سانسور شدن یا عدم پیگیری ممکن است رخ دهد و ناشی از محدود کردن آنالیز به افرادی است که سانسور نشده‌اند. وضعیت سانسور شدن در واقع می‌تواند یک متغیر کولایدر باشد که هم تحت تأثیر مواجهه قرار دارد (افراد مواجهه یافته به دلیل داشتن عوارض یا مشکلات دیگر بیشتر ممکن است از مطالعه خارج شوند) و هم تحت تأثیر سایر عوامل خطر اندازه‌گیری نشده که با پیامد نیز در ارتباط هستند. در این حالت

۲. علت مشترک: اگر مواجهه و پیامد هر دو با یک علت مشترک در ارتباط باشند در این حالت، بین آن‌ها یک همراهی ایجاد می‌شود حتی اگر هیچ‌یک علت دیگری نباشد. تورشی که در اینجا باعث ایجاد یک همراهی غیر علیتی می‌شود به‌عنوان مخدوش‌کنندگی شناخته می‌شود و علت مشترک به‌عنوان مخدوش‌کننده نامیده می‌شود. در این حالت اگر مقایسه خام پیامد در سطح متغیر مواجهه بدون همسان‌سازی متغیر مخدوش‌کننده انجام شود برآورد دارای تورش از همراهی مواجهه با پیامد به دست می‌آید.

۳. اثر مشترک: متغیری که پیامد یا اثر مشترک دو یا چند متغیر باشد کولایدر<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. اگر بین مواجهه با پیامد ارتباطی وجود نداشته باشد ولی هر دو با یک اثر مشترک یا کولایدر در ارتباط باشند در صورت شرط گذاشتن بر روی کولایدر یا تعدیل آن یک ارتباط شرطی در لایه‌های متغیر کولایدر بین مواجهه و پیامد ایجاد می‌شود. تورش ایجادشده به دلیل شرط گذاشتن روی متغیر کولایدر به‌عنوان تورش انتخاب شناخته می‌شود.

د. تورش روش‌های آنالیز استاندارد در برآورد اثرات علیتی:

- تورش بیش تعدیلی<sup>۲</sup>: بر اساس تعریف مخدوش‌کنندگی وابسته به زمان، چنین متغیری اثر مواجهه بعدی خود را مخدوش می‌کند لذا باید تعدیل گردد. ولی اگر همانند شکل شماره ۳ متغیر مخدوش‌کننده وابسته به زمان تحت تأثیر مواجهه قبلی قرار داشته باشد، در مسیر رابطه علیتی مواجهه و پیامد بوده و به‌عنوان یک متغیر واسطه‌ای است و نباید تعدیل شود. تعدیل چنین متغیری با استفاده از روش‌های آنالیز استاندارد باعث تورش بیش تعدیلی می‌شود. یعنی بخشی از اثرات مواجهه قبلی که از طریق مخدوش‌کننده وابسته به زمان عمل می‌کند حذف شده و در نتیجه برآورد اریب از کل اثرات علیتی<sup>۳</sup> مواجهه به دست می‌آید (۱۱).

- تورش انتخاب<sup>۴</sup>: تورش انتخاب تورشی است که در آن همراهی بین مواجهه و پیامد در کسانی که برای مطالعه انتخاب شده‌اند متفاوت از همراهی آن‌ها در کسانی است که واجد شرایط هستند ولی برای مطالعه

<sup>۱</sup> Collider

<sup>۲</sup> over-adjustment bias

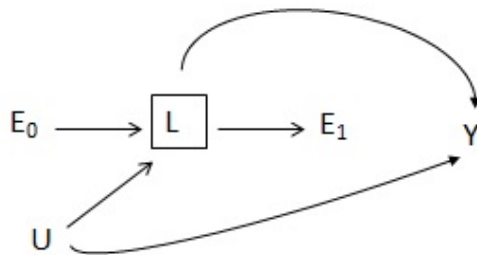
<sup>۳</sup> Total causal effect

<sup>۴</sup> selection bias

<sup>۵</sup> collider stratification bias

دریافت‌کننده دارو باشند ( $E_0=1$ ) بیشتر احتمال می‌رود که رژیم غذایی نامناسب هم داشته باشند. در مقابل، افرادی که سطح HbA1C آن‌ها پایین است ( $L=0$ ) در صورتی که دریافت‌کننده دارو نباشند ( $E_0=0$ ) بیشتر احتمال می‌رود که رژیم غذایی مناسب داشته باشند. بنابراین با شرط گذاشتن روی متغیر کولایدر  $L$  یک ارتباط معکوس بین رژیم غذایی و دارو و در نتیجه ارتباط دارای تورش بین دارو (مواجهه) و پیامد ایجاد می‌شود. بنابراین همسان‌سازی متغیر  $L$  با روش‌های آنالیز استاندارد باعث حذف مخدوش‌کنندگی برای متغیر  $E_1$  به بهای ایجاد تورش انتخاب برای متغیر  $E_0$  می‌شود.

همچنین از آنجا که متغیر  $L$  در مسیر رابطه علیتی بین مواجهه و پیامد قرار دارد به‌عنوان یک متغیر واسطه‌ای است و همسان‌سازی یا شرط‌گذاری بر روی آن مانع از برآورد اثرات کلی مواجهه بر روی پیامد می‌گردد و تنها اثرات مستقیم مواجهه برآورد می‌گردد.



[Source: epidemiology;2004;15(5):615-25]

شکل شماره ۵ - طراحی یک مطالعه طولی با مواجهه متغیر زمانی و مخدوش‌کنندگی وابسته به زمان

### رویکردهای تعدیل تورش برای برآورد اثر در مطالعات طولی

اصلاح تورش انتخاب در مطالعات طولی با استفاده از برآوردهای مبتنی بر وزن دهی عکس احتمال قابل انجام است (۱۵، ۱۰). وزن دهی عکس احتمال مبتنی بر تخصیص وزن به هر فرد در مطالعه است به صورتی که وی نه‌تنها برای خود بلکه برای سایر افراد با مشخصات مشابه (افراد با مقادیر یکسان  $L$  و  $E$ ) که در مطالعه انتخاب نشده‌اند، نیز در نظر گرفته شود. این وزن معادل عکس احتمال انتخاب فرد در مطالعه است. برای مثال اگر ۴ فرد مواجهه نیافته با خصوصیات نظیر جنس مؤنث، سن ۴۵-۵۴ سال و مقدار  $L=1$  در مطالعه شرکت کنند و ۳ نفر از آن‌ها از مطالعه

شرط‌گذاری روی متغیر کولایدر باعث ایجاد ارتباط بین مواجهه و عوامل خطر اندازه‌گیری نشده و در نتیجه باعث برقراری ارتباط بین مواجهه و پیامد می‌گردد.

مثالی از تورش روش‌های استاندارد در برآورد اثرات علیتی:

در نظر بگیرید در یک مطالعه طولی همانند شکل شماره ۵ هدف تعیین ارتباط علیتی درمان کاهنده قند خون (مواجهه  $E$ ) و بیماری قلبی (پیامد  $Y$ ) است. در طول مطالعه مقادیر متغیرهای دیگری نظیر سطح HbA1C (شاخص سطح قند خون در طولانی‌مدت، متغیر  $L$ ) اندازه‌گیری می‌شود که سطح آن تعیین‌کننده دوز درمان کاهنده قند خون در مرحله بعدی و همچنین پیشگویی‌کننده پیامد بیماری قلبی است و بر این اساس به‌عنوان متغیر مخدوش‌کننده وابسته به زمان است. از سوی دیگر HbA1C در مسیر رابطه علیتی بین مواجهه و پیامد نیز قرار دارد و بخشی از اثرات داروی کاهنده قند خون از طریق کاهش سطح HbA1C ایجاد می‌گردد. از سوی دیگر متغیرهای اندازه‌گیری نشده دیگری نیز مانند رژیم غذایی (متغیر  $U$ ) با سطح HbA1C خون و نیز پیامد در ارتباط هستند. فرض می‌کنیم ارتباطی بین مواجهه  $E$  و پیامد وجود نداشته باشد. برای تعیین اثر علیتی به‌عنوان مواجهه متغیر زمانی (که در اینجا در دو مقطع زمانی  $t_0$  و  $t_1$  اندازه‌گیری شده) بر پیامد  $Y$ ، باید اثرات هریک از اجزای آن در زمان‌های مختلف شامل  $E_0$  و  $E_1$  هم‌زمان و بدون تورش برآورد گردد. بدین منظور برای برآورد اثر  $E_1$  باید همسان‌سازی برای متغیر مخدوش‌کننده  $L$  انجام گیرد (چهارگوش اطراف متغیر  $L$  در شکل ۵ نشان‌دهنده همسان‌سازی این متغیر است). از سوی دیگر همسان‌سازی متغیر  $L$  باعث برآورد با تورش برای مواجهه  $E_0$  می‌شود. بر اساس ساختار تورش انتخاب که قبلاً توصیف شد متغیر  $L$  کولایدر یا اثر مشترک دو متغیر  $E_0$  و  $U$  است. شرط گذاشتن روی متغیر کولایدر یا همسان‌سازی آن باعث ایجاد ارتباط دو متغیر  $E$  و  $U$  می‌شود که در غیر این صورت همراهی باهم نداشتند و از این طریق باعث ارتباط بین  $E_0$  و پیامد می‌گردد. این حالت به‌طور مشخص در مطالعه حاضر، به‌صورت زیر رخ می‌دهد. در افرادی که سطح HbA1C آن‌ها بالا است ( $L=1$ ) در صورتی که

### نتیجه گیری

به طور کلی می توان گفت با استفاده از مطالعات مشاهده ای و رعایت پیش فرض ها می توان از طریق مطالعات مشاهده ای اثرات علیتی را برای مواجهه های ثابت زمانی برآورد نمود. اما در صورت وجود مواجهه های متغیر زمانی و مخدوش کننده وابسته به زمان روش های آنالیز استاندارد شامل روش های لایه بندی و رگرسیون مانع از برآورد بدون تورش ارتباط علیتی می گردد. تورش های ایجاد شده با استفاده از روش های استاندارد ناشی از دو دلیل مهم است. دلیل نخست ایجاد تورش انتخاب به دلیل شرط گذاری روی متغیر مخدوش کننده ای که اثر مشترک متغیر مواجهه و سایر متغیرهای مخدوش کننده اندازه گیری نشده است. دلیل دوم تورش بیش تعدیلی ناشی از شرط گذاری روی متغیر مخدوش کننده ای است که به عنوان متغیر واسطه ای مواجهه و پیامد نیز است.

سانسور شوند، این ۳ فرد در آنالیز شرکت ندارند و وزنی معادل صفر دریافت می کنند و یک فرد باقیمانده وزنی معادل ۴ دریافت می کند. به عبارت دیگر، احتمال شرطی (برآورد شده) برای سانسور نشدن  $1 \div 4 = 0.25$  است و بنابراین وزن برآورد شده برای افراد سانسور نشده معادل عکس احتمال شرطی سانسور نشدن یعنی  $4 = 0.25 \div 1$  است. روش وزن دهی عکس احتمال جمعیت کاذبی ایجاد می کند که در آن ۴ فرد جامعه اولیه به وسیله ۴ کپی از افراد سانسور نشده جایگزین می شوند. برای تعدیل تورش بیش تعدیلی ناشی از همسان سازی متغیر واسطه ای همچنین می توان از روش های تعمیم یافته دیگر نظیر روش G-estimation استفاده کرد که در آن بر اساس پیش فرض عدم وجود مخدوش کننده های اندازه گیری نشده در هر مرحله اندازه گیری، فرض تعویض پذیری شرطی به شرط مقادیر قبلی مواجهه و سایر متغیرها برقرار می شود و در نتیجه از تعدیل هم زمان مقادیر بعدی مواجهه و عوامل خطر به عنوان متغیرهای واسطه ای احراز می شود و همچنین برآورد اثر مواجهه بر روی پیامد مقابل واقع (و نه پیامد مشاهده شده) تعیین می گردد.

### منابع

- Rothman KJ, Greenland S, Timothy LL. Measures of effect and measures of association. In: Rothman KJ, Greenland S, Timothy LL, editors. *Modern epidemiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Hernan M, Robins J. *Causal inference*: Chapman & Hall/CRC; 2015.
- Fewell Z, Hernán MA, Wolfe F, Tilling K, Choi H, Sterne JAC. Controlling for time-dependent confounding using marginal structural models. *Stata Journal*. 2004; 4: 402-20.
- Robins J, Hernan M. Estimation of the causal effects of time-varying exposures. In: Fitzmaurice GM, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G, editors. *Longitudinal Data Analysis*. New York: Chapman and Hall/CRC Press; 2009, 553-99.
- Daniel RM, Cousens SN, De Stavola BL, Kenward MG, Sterne JA. Methods for dealing with time-dependent confounding. *Statistics in medicine*. 2013; 32: 1584-618.
- Liu H, Su Y, Li Z, Wang N. [Time-dependent confounding bias and follow-up duration time bias in cohort studies]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2014; 35: 1169-71.
- McCulloch CE. Observational studies, time-dependent confounding, and marginal structural models. *Arthritis & rheumatology*. 2015; 67: 609-11.
- Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical Modelling*. 1986; 7: 1393-512.
- Mark SD, Robins JM. Estimating the causal effect of smoking cessation in the presence of confounding factors using a rank preserving structural failure time model. *Statistics in medicine*. 1993; 12: 1605-28.
- Hernan MA, Hernandez-Diaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology*. 2004; 15: 615-25.
- Robins J. The control of confounding by intermediate variables. *Statistics in medicine*. 1989; 8: 679-701.
- Cole SR, Platt RW, Schisterman EF, Chu H, Westreich D, Richardson D, et al. Illustrating bias due to conditioning on a collider. *International journal of epidemiology* 2010; 39: 417-20.
- Greenland S. Quantifying biases in causal models: classical confounding vs collider-stratification bias. *Epidemiology*. 2003; 14: 300-6.
- Mansournia MA, Danaei G, Forouzanfar MH, Mahmoodi M, Jamali M, Mansournia N, et al. Effect of physical activity on functional performance and knee pain in patients with osteoarthritis : analysis with marginal structural models. *Epidemiology*. 2012; 23: 631-40.
- Mohammad K, Hashemi-Nazari SS, Mansournia N, Mansournia M. Marginal versus conditional causal effects. *Journal of Biostatistics and Epidemiology* 2015; 1: 121-8.

# The Bias of Standard Methods in Estimating Causal Effect

Shakiba M<sup>1</sup>, Mansournia MA<sup>2</sup>, Soori H<sup>3</sup>

1- Assistant Professor of Epidemiology, Neuroscience Research Center, Faculty of Health, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2- Assistant Professor of Epidemiology, Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Professor of Epidemiology, Safety Promotion and Injury Prevention Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding author:** Soori H, hsoori@yahoo.com

(Received 17 May 2016; Accepted 25 June 2016)

Standard methods for estimating exposure effects in longitudinal studies will result in biased estimates of the exposure effect in the presence of time-dependent confounders affected by past exposure.

In the present review article, we first described the assumptions required for estimating the causal effect in longitudinal studies and their structure regarding various types of exposure and confounders; then, we explained the bias of standard methods in estimating the causal effect.

Two types of bias, i.e. over-adjustment bias and selection bias, occur in estimating the effect of time-varying exposure in the presence of time-dependent confounders affected by previous exposure using standard regression analysis. Standard regression methods cannot sufficiently modify time-dependent confounders and estimate the total causal effect of the exposure.

**Keywords:** Causal effect, Standard regression method, Time-dependent confounding