

ARTIKEL REVIEW: KAUSALITAS DALAM FARMAKOEPIDEMIOLOGI

Nujaimah R. Sholeh, Sofa D. Alfian

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jalan Raya Bandung – Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363

nujaimah13001@mail.unpad.ac.id

ABSTRAK

Studi epidemiologi memiliki tujuan untuk mencari penyebab dari suatu penyakit yang didasarkan pada asosiasi dengan berbagai macam faktor risiko. Untuk membuat kesimpulan mengenai penyebab penyakit, pertama-tama perlu mengklasifikasi arti kausalitas. Dalam hubungan kausal terdapat kriteria yang dapat menunjukkan hubungan antara paparan dengan hasil dalam suatu penelitian. Selain itu, dalam penelitian terdapat pula faktor-faktor yang dapat mengurangi validitas yang berasal dari bias dan kerancuan. Digunakan beberapa metode untuk mengatasi bias dan kerancuan dalam penelitian serta untuk mengontrol kerancuan tersebut.

Metode pencarian pada artikel review ini melalui situs NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan berdasarkan kata kunci, *identify causation and association in pharmacoepidemiology*, *criteria for determination of causation*, *bias in pharmacoepidemiology*, dan *methodology used to address potential bias*.

Berdasarkan hasil review, kriteria kausal dalam farmakoepidemiologi meliputi kekuatan, konsistensi, spesifisitas, temporalitas, gradien biologi, *theoretical plausability*, *coherence*, bukti eksperimental dan analogi. Selain itu terdapat tiga sumber bias, yaitu bias informasi, bias seleksi dan faktor perancu. Untuk mengendalikan kerancuan terdapat beberapa metode yang meliputi randomisasi (pengocokan), restriksi (pembatasan), matching (pencocokan), stratifikasi, dan *multivariate models*.

Kata kunci: Kriteria kausal, bias, metode pengendalian bias, perancu

ABSTRACT

Epidemiology studies aim to find the cause of a disease based on association with a variety of risk factors. In order to make inferences about the causes of disease, it is necessary to classify the meaning of causality. In a causal relationship there are criteria that can show an association between exposure to the results in a study. Moreover, in the pharmacoepidemiology study there are also factors that can reduce the validity which comes from the bias and confounding. Several methods was used to overcome the bias and confounding in pharmacoepidemiology study as well as to control the confounding.

*This review article used NCBI website as searching method (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) based on keywords: *identify causation and association in pharmacoepidemiology*, *criteria for determination of causation*, *bias in pharmacoepidemiology*, dan *methodology used to address potential bias*.*

This review suggested that in Pharmacoepidemiology, causal criteria consist of strength, consistency, specificity, temporality, biological gradient, theoretical plausability, coherence, experimental evidence and analogy. In addition, there are three sources of bias such as information bias, selection bias, and confounding factors. To control the confounding factor,

there are several methods can be used like randomization, restriction, matching stratification, and multivariate models.

Keywords: causal criteria, bias, bias control method, confounding

PENDAHULUAN

Epidemiologi adalah studi mengenai penyebaran dan faktor yang menentukan kondisi kesehatan suatu populasi yang diaplikasikan untuk mengontrol permasalahan kesehatan^[1]. Tujuan utama dalam studi ini adalah untuk mencari penyebab dari suatu penyakit yang didasarkan pada asosiasi dengan berbagai macam faktor risiko. Selain itu, studi ini pun menggambarkan faktor-faktor lain yang berhubungan dengan paparan dan dapat memengaruhi risiko pengembangan penyakit dan melihat hubungan yang diamati antara penyakit dengan paparan yang diteliti^[2].

Sir Austin Bradford Hill (1867-1991) merupakan salah satu pelopor dalam statistik kesehatan dan epidemiologi^[3]. Tulisannya yang berjudul ‘*The environment and disease : Association or caution*’ menjadikannya sebagai pelopor kriteria kausalyang dikenal dengan 9 kriteria kausal,

meliputi: kekuatan, konsistensi, spesifisitas, temporalitas, gradient biologi, *theoreticalplausability*, *coherence*, bukti eksperimental dan analogi^[3].

Ancaman validitas penelitian dalam farmakoepidemiologi mengenai pengaruh paparan faktor penelitian terhadap penyakit pada prinsipnya berasal dari dua sumber, yaitu bias dan confounding (kerancuan). Terdapat tiga sumber bias yaitu bias informasi, bias seleksi dan faktor perancu^[4]. Strategi dalam pengendalian kerancuan dapat meliputi randomisasi (pengocokan), restriksi (pembatasan), *matching* (pencocokan), stratifikasi, dan *multivariate models*.

Artikel review ini berisi informasi mengenai kausalitas dalam farmakoepidemiologi yang digunakan untuk membuat kesimpulan tentang penyebab penyakit.

METODE

Pencarian sumber acuan artikel *review* ini dilakukan dengan mengambil dan menyadur referensi berupa jurnal ilmiah dan artikel ilmiah yang berkaitan dengan sumber data dalam farmakoepidemiologi. Melalui situs NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) kata kunci terkait yang menunjukkan beberapa jurnal dan artikel ilmiah yang dapat digunakan dalam pembuatan artikel *review* ini. Dengan pencarian berdasarkan kata kunci, *identify causation and association*

in pharmacoepidemiology, criteria for determination of causation, bias in pharmacoepidemiology, dan methodology used to address potential bias.

Untuk kriteria inklusi digunakan artikel dan jurnal ilmiah yang merupakan naskah publikasi dalam 10 tahun terakhir (tahun 2006 – 2016) dan memuat informasi detail mengenai kata kunci yang digunakan. Digunakan 10 artikel dan jurnal ilmiah terkait dengan kausalitas dalam farmakoepidemiologi.

HASIL

Tabel 1 Kausalitas dalam Farmakoepidemiologi

Penulis	Tema	Hasil Penelitian
Mirtz <i>et al</i> (2009), Fedak <i>et al</i> (2015), Crockett <i>et al</i> (2009), Boffetta P (2010)	Kriteria kausal	Dalam jurnal tersebut menjelaskan mengenai kriteria kausal yang dipelopori oleh Sir Austin Bradford Hill, meliputi 9 kriteria yaitu ; <ul style="list-style-type: none">▪ Kekuatan Menggambarkan ukuran dari asosiasi yang telah diperhitungkan dengan tepat efeknya, meliputi (perbedaan resiko, resiko <i>relative</i>, rasio odds).▪ Konsistensi Mengacu apakah asosiasi yang diamati memiliki keterulangan pengamatan pada subjek dan lingkungan yang berbeda.▪ Spesifisitas Mengacu apakah paparan mengarah ke hasil tertentu.▪ Temporalitas Untuk mengetahui sebuah faktor merupakan kausa penyakit, maka harus dipastikan paparan terhadap faktor itu berlangsung sebelum terjadinya penyakit

Penulis	Tema	Hasil Penelitian
Mirtz <i>et al</i> (2009), Fedak <i>et al</i> (2015), Crockett <i>et al</i> (2009), Boffetta P (2010)	Kriteria kausal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Gradient</i> biologi Perubahan intensitas paparan yang selalu diikuti oleh perubahan frekuensi penyakit meningkatkan kesimpulan hubungan kausal. ▪ <i>Theoretical plausibility</i> Perubahan intensitas paparan yang selalu diikuti oleh perubahan frekuensi penyakit meningkatkan kesimpulan hubungan kausal. ▪ <i>coherence</i> Berbagai bukti yang tersedia tentang riwayat alamiah, biologi dan epidemiologi penyakit harus koheren satu sama lain sehingga membentuk pemahaman yang serupa ▪ Bukti eksperimental Eksperimen terandomisasi dengan Multivariate Models pada subjek penelitian dan pemberi perlakuan agar tidak mengetahui status perlakuan memberikan bukti kuat hubungan kausa. ▪ Analogi Kriteria analogi kurang tepat karena tidak spesifik mengingat mampu mencetuskan banyak gagasan analogis, sehingga menyebabkan analogi tidak spesifik lagi
Lambert J (2011), Hammer <i>et al</i> (2009), Pannucci and Wilkins (2010), Wettermark B (2013)	Bias dalam farmakoepidemiologi	<p>Terdapat tiga sumber bias, yaitu : bias informasi, bias seleksi dan faktor perancu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bias Informasi Merupakan penyimpangan dalam memperkirakan efek atau pengaruh karena kesalahan pengukuran atau kesalahan pengelompokan subjek penelitian menurut satu atau lebih variabel ▪ Bias Seleksi Bias seleksi terjadi jika populasi penelitian tidak mencerminkan sampel yang representatif dari populasi sasaran. ▪ Faktor Perancu Faktor perancu atau pengganggu muncul ketika efek dari dua paparan terkait belum dipisahkan, sehingga dalam interpretasi, efek yang dipengaruhi oleh suatu variabel dapat dipengaruhi juga dengan variabel-variabel lain
Pourhoseingholi <i>et al</i> (2012), Stark <i>et al</i> (2009)	Metodologi yang digunakan untuk mengatasi potensial bias	Strategi pengendalian kerancuan dapat meliputi randomisasi (pengocokan), restriksi (pembatasan), <i>matching</i> (pencocokan), Multivariate Models, dan stratifikasi

Penulis	Tema	Hasil Penelitian
Pourhoseingholi <i>et al</i> (2012), Starkset <i>al</i> (2009)	Metodologi yang digunakan untuk mengatasi potensial bias	<ul style="list-style-type: none">▪ Randomisasi Variable perancu terdistribusi secara merata antara kelompokkelompok studi.▪ Restriksi Membatasi penelitian untuk hal-hal yang serupa dalam kaitannya dengan perancu tersebut▪ <i>Matching</i> Memilih subjek pembanding sedemikian rupa sehingga memiliki tingkat kerancuan yang sempurna dengan subjek yang dibandingkan (index).▪ Stratifikasi Memperbaiki pengaruh dari pembaur dan menghasilkan kelompok di mana perancu tidak bervariasi▪ Multivariate Models Menangani sejumlah besar kovariat (dan juga pembaur) secara bersamaan

PEMBAHASAN

Kriteria Kausal

Dalam mengidentifikasi kausalitas dalam farmakoepidemiologi ada beberapa kriteria kausal, diantaranya:

Kekuatan

Menggambarkan ukuran dari asosiasi yang telah diperhitungkan dengan tepat efeknya, meliputi (perbedaan resiko, resiko relative, rasio odds). Semakin kuat asosiasi maka semakin besar pula kemungkinan hubungan kausalitasnya^[5]. Contohnya resiko penderita kanker paru meningkat pada perokok dibanding yang tidak merokok.

Konsistensi

Mengacu apakah asosiasi yang diamati memiliki keterulangan pengamatan pada subjek dan lingkungan yang berbeda. Semakin konsisten pengamatan pengamatan lain yang dilakukan pada populasi dan lingkungan yang berbeda semakin kuat pula hubungan kausal. Dan dari konsistensi ini dapat memberikan jaminan bahwa asosiasi bukan karena kebetulan atau bias sistematik^[5]. Contohnya penelitian dengan metode yang berbeda (prospektif dan retrospektif) membuktikan hal yang sama, meskipun berbeda populasinya.

Spesifisitas

Mengacu apakah paparan mengarah ke hasil tertentu. Faktor kausal menghasilkan hanya sebuah penyakit dan bahwa penyakit tersebut dihasilkan dari sebuah kausa tunggal. Semakin spesifik efek paparan semakin kuat hubungan kausal^[5]. Contohnya campuran kompleks bahan kimia (misalnya, asap tembakau) biasanya kurang spesifik ketika menggunakan desain studi epidemiologi klasik, karena beberapa penyakit mendapatkan hasil dari paparan. Namun, ada kemungkinan bahwa integrasi data dapat menjelaskan beberapa kekhususan mekanistik antara beberapa variasi penyakit yang terkait dengan campuran karsinogenik kompleks^[3].

Temporalitas

Untuk mengetahui sebuah faktor merupakan kausa penyakit, maka harus dipastikan paparan terhadap faktor itu berlangsung sebelum terjadinya penyakit^[6]. Contohnya pada kasus kanker paru paru sebagian besar didahului oleh merokok.

Gradient Biologi

Perubahan intensitas paparan yang selalu diikuti oleh perubahan frekuensi penyakit meningkatkan kesimpulan hubungan kausal^[3]. Contohnya acetaminophen menginduksi hepatotoksisitas dapat memenuhi kriteria ini, dengan dosis yang lebih tinggi sesuai dengan memburuk resiko dari kegagalan hati^[5].

Theoretical Plausibility

Keyakinan hubungan kausal semakin kuat apabila dapat dijelaskan dengan rasional dan berdasarkan teori atau konseptual^[3]. Contohnya teori biologi menyatakan bahwa merokok dapat membuat jaringan tubuh rusak yang jika terus menerus dapat menyebabkan terjadinya kanker.

Coherence

Berbagai bukti yang tersedia tentang riwayat alamiah, biologi dan epidemiologi penyakit harus koheren satu sama lain sehingga membentuk pemahaman yang serupa^[5]. Contohnya kesimpulan merokok dapat menyebabkan kanker paru paru

berdasarkan teori biologi dan proses perjalanan penyakit.

Bukti eksperimental

Eksperimen terandomisasi dengan Multivariate Models pada subjek penelitian dan pemberi perlakuan agar tidak mengetahui status perlakuan memberikan bukti kuat hubungan kausa. Kriteria ini mengacu apakah ada bukti pada manusia atau spesies lain untuk menguatkan koneksi [3,5]. Contohnya pada pengujian isotretinoin atau senyawa sejenis pada hewan uji, yang sebenarnya mekanisme dari isotretinoin ini sebagian tidak diketahui, sehingga dilakukan uji eksperimental dan didapatkan hasil bahwa tidak adanya obat penawar untuk kasus tersebut [5].

Analogi

Tidak semua situasi dapat menggunakan kriteria analogi sebagai pendukung hubungan kausal. Kriteria analogi kurang tepat karena tidak spesifik mengingat mampu mencetuskan banyak gagasan analogis, sehingga menyebabkan analogi tidak spesifik lagi [1]. Contohnya

pada analisis inflammatory bowel disease (IBD) menyatakan bahwa tidak diketahui obat pemicu dari inflammatory bowel disease (IBD) yang menggambarkan analogi, dan tidak ada senyawa retinoid lainnya yang dapat dikaitkan dengan IBD [5].

Bias

Dalam studi atau penelitian epidemiologi dapat terjadi bias. Bias didefinisikan sebagai segala kesalahan sistematis dalam studi epidemiologi yang menghasilkan perkiraan yang salah dari hubungan antara paparan dan risiko penyakit [7]. Hal ini sangat penting untuk dihindari. Oleh karena itu harus sangat berhati-hati dalam menafsirkan hasil studi dan juga harus dapat mengenalipotensi kesalahan.

Sehingga penting untuk kita dapat lebih memahami sifat bias, mengingat bahwa tujuan epidemiologi adalah untuk menetapkan bahwa paparan faktor risiko tertentu dapat menyebabkan masalah kesehatan. Apabila terjadi kesalahan dalam penelitian, maka hasilnya pun tidak valid

atau tidak dapat diterima. Bias dapat terjadi pada setiap tahap penelitian, termasuk desain penelitian atau pengumpulan data, serta dalam proses analisis data dan publikasi^[8].

Hasil studi epidemiologi seharusnya mencerminkan efek sebenarnya dari paparan terhadap hasil yang diselidiki, namun harus selalu diperhatikan bahwa temuan mungkin saja dipengaruhi oleh hal-hal lain yang dapat menyebabkan kesalahan. Hal-hal tersebut mungkin karena pengaruh kebetulan (random error), bias atau pengganggu, yang dapat menghasilkan hasil yang palsu yang dapat membuat kita menyimpulkan adanya hubungan statistik yang sebenarnya tidak valid^[7].

Dalam studi farmakoepidemiologi terdapat tiga sumber bias; bias informasi, bias seleksi dan faktor perancu.

Bias seleksi

Bias seleksi mungkin terjadi selama identifikasi populasi penelitian. Bias seleksi terjadi jika populasi penelitian tidak mencerminkan sampel yang representatif dari populasi sasaran. Bias ini sering

terjadi pada saat melakukan seleksi sampel penelitian karena sampel terdiri dari dua populasi yang berbeda, contohnya yaitu satu yang menderita penyakit dan yang sehat (tidak menderita penyakit) sehingga sulit untuk memastikan bahwa kedua populasi ini betul-betul cocok dan bebas dari kesalahan memilih^[7,8].

Bias Informasi

Hasil bias informasi yang salah atau faktor individu yang tidak tepat, baik faktor risiko atau penyakit yang sedang dipelajari. Dengan variabel kontinu (seperti tekanan darah), disebut sebagai kesalahan pengukuran; dengan variabel kategori (seperti stadium tumor), ini dikenal sebagai kesalahan klasifikasi. Kesalahan pengukuran atau kesalahan klasifikasi diakibatkan dari kurangnya penanganan yang tepat dari peneliti atau dari buruknya kualitas pengukuran dan instrumen. Namun, lebih sering disebabkan oleh kesalahan dalam penanganan atau waktu klasifikasi^[4].

Kesalahan klasifikasi non-diferensial terjadi jika ada kemungkinan yang sama

untuk kesalahan klasifikasi untuk semua subyek penelitian dan dapat menyebabkan penafsiran yang terlalu rendah hubungan hipotesis antara paparan dan hasil. Kesalahan klasifikasi diferensial dapat terjadi ketika tingkat kesalahan atau kemungkinan yang berbeda untuk kesalahan klasifikasi antar kelompok subjek penelitian dan dapat menyebabkan kesimpulan yang salah^[9].

Dalam sumber lain juga disebut sebagai bias kepastian. Merupakan penyimpangan dalam memperkirakan efek atau pengaruh karena kesalahan pengukuran atau kesalahan pengelompokan subjek penelitian menurut satu atau lebih variabel^[7]. Ada dua macam yang termasuk dalam bias ini yaitu:

Bias Diagnostik

Terjadi bila cara mendiagnosis suatu penyakit misalnya, pada kelompok kasus dan kelompok kontrol tidak proporsional. Misalnya dalam penelitian yang membandingkan kelompok kasus yang menderita kanker paru dan

kelompok kontrol yang tidak menderita kanker paru. Diagnosis kanker paru harus dilakukan secara sama pada dua kelompok tersebut. Caranya, pengukuran gejalanya, atau pemeriksaan laboratoriumnya harus sama untuk kedua kelompok tersebut. Sehingga akan diperoleh, kelompok yang positif menderita kanker paru sebagai kelompok kasus, dan kelompok yang dinyatakan negatif dari hasil diagnosis sebagai kelompok kontrol^[7].

Bias pemanggilan kembali (*recall bias*)

Bias ini terjadi jika informasi mengenai variabel paparan tidak diketahui atau tidak akurat. Jika informasi pernah mengalami paparan atau tidak hanya berdasar data sekunder saja, atau dengan mengingat kembali, akan banyak menimbulkan bias dalam jumlah maupun ketepatan^[8].

Faktor Perancu

Mempengaruhi hasil pengamatan hubungan secara keseluruhan maupun sebagian yang dapat mempengaruhi hasil dari studi yang sedang dipelajari. Faktor

perancu atau pengganggu muncul ketika efek dari dua paparan terkait belum dipisahkan, sehingga dalam interpretasi, efek yang dipengaruhi oleh suatu variabel dapat dipengaruhi juga dengan variabel-variabel lain. Dampak dari adanya pengaruh faktor perancu ini adalah bahwa estimasi hubungan tidak sama dengan efek sebenarnya [7-9]. Contohnya suatu studi menemukan hubungan antara konsumsi alkohol terhadap risiko penyakit jantung koroner. Namun merokok dapat menjadi variabel pengganggu antara alkohol dan penyakit jantung koroner. Misalnya merokok secara independen terkait dengan penyakit jantung koroner dan juga berhubungan dengan konsumsi alkohol (perokok yang cenderung mengkonsumsi alkohol lebih banyak dibanding yang bukan perokok). Adanya efek pembaur dari merokok mungkin sebenarnya menunjukkan tidak ada hubungan antara konsumsi alkohol dengan penyakit jantung koroner

Metodologi yang digunakan untuk mengatasi potensial bias

Strategi pengendalian kerancuan dapat dibedakan menjadi dua kategori besar yaitu pengendalian pada tahap riset (sebelum data dikumpulkan) dan pengendalian pada tahap analisis data (setelah data dikumpulkan) [2]. Pengendalian pada tahap riset meliputi :

Randomisasi (pengocokan)

Randomisasi adalah metode terbaik dalam mengontrol pembauran, karena membantu dalam memastikan bahwa variable tersebut dikenal (atau bahkan tidak dikenal) karena variable perancu terdistribusi secara merata antara kelompok-kelompok studi. Namun metode ini hanya dapat digunakan dalam metode penelitian studi intervensi [2].

Restriksi (pembatasan)

Restriksi adalah membatasi penelitian untuk hal-hal yang serupa dalam kaitannya dengan perancu tersebut. Sebagai contoh jika Jenis Kelamin merupakan suatu perancu, studi dapat dirancang hanya untuk

pria saja atau wanita saja namun hasilnya juga hanya bisa diterapkan pada pria atau wanita. Restriksi dapat dilakukan dengan dua cara yaitu Analisis berstrata dan analisis multivariate^[2].

Pencocokan (*Matching*)

Salah satu metode pengendalian kerancuan adalah memilih subjek pembanding sedemikian rupa sehingga memiliki tingkat kerancuan yang sempurna dengan subjek yang dibandingkan (index). Biasanya hanya bisa digunakan pada study case control dengan memastikan bahwa control yang dipilih mirip dengan kasus^[2].

Pengendalian pada tahap analisis data meliputi :

Stratification

Tujuan dari stratifikasi adalah untuk memperbaiki pengaruh dari pembaur dan menghasilkan kelompok di mana perancu tidak bervariasi. Kemudian mengevaluasi hubungan paparan dengan hasil dalam setiap strata perancu tersebut. Jadi dalam setiap stratum, perancu tidak dapat mengacaukan karena tidak bervariasi.

Multivariate Models

Analisis bertingkat yang terbaik dengan cara yang tidak ada banyak strata dan jika hanya ada 1 atau 2 pembaur harus dikontrol. Jika jumlah pembaur potensial atau tingkat pengelompokan mereka besar, analisis multivariat menawarkan satu-satunya solusi^[2].

Model multivariat dapat menangani sejumlah besar kovariat (dan juga pembaur) secara bersamaan. Misalnya dalam sebuah studi yang bertujuan untuk mengukur hubungan antara indeks massa tubuh dan Dispepsia, salah satu bisa mengontrol kovariat lain seperti usia, jenis kelamin, merokok, alkohol, etnis, dll dalam model yang sama^[2].

SIMPULAN

Dalam mengidentifikasi kausalitas dalam farmakoepidemiologi ada beberapa kriteria kausal, diantaranya kekuatan, konsistensi, spesifisitas, temporalitas, gradient biologi, *theoretical plausability*, *coherence*, bukti eksperimental dan analogi. Adapun terdapat ancaman validitas

penelitian dalam farmakoepidemiologi mengenai pengaruh paparan faktor penelitian terhadap penyakit yang berasal dari dua sumber yaitu bias dan kerancuan. Terdapat tiga sumber bias; bias informasi, bias seleksi dan faktor perancu. Strategi pengendalian kerancuan dapat meliputi randomisasi (pengocokan), restriksi (pembatasan), matching (pencocokan), *multivariate models* dan stratifikasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam menyelesaikan penyusunan artikel review ini tidak terlepas dari bimbingan, pengarahan dan bantuan serta dorongan dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Ibu Sofa Dewi Alfian, M.KM., Apt selaku dosen pembimbing dan Bapak Rizky Abdulah, PhD., Apt, sebagai dosen pengampu atas segala bimbingan, dukungan, motivasi dan nasehat serta bantuan pemikirannya terhadap penyelesaian artikel review ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan

penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Mirtz T.A, Morgan L, Wyatt L.H, Greene L. An epidemiological examination of the subluxation construct using Hill's criteria of causation. *Chiropractic & Osteopathy* 2009, 17:3
- [2] Pourhoseingholi M.A, Baghestani A.R, Vahedi M. How to control confounding effects by statistical analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012;5(2):79-83
- [3] Fedak K.M, Bernal A, Capshaw Z.A, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol* 2015 12:14
- [4] Hammer G.P, Prel J.B.D, Blettner M. Avoiding Bias in Observational Studies. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(41):664–8
- [5] Crockett S.D, Gulati A, Sandler R.S, Kappelman M.D. A causal association between Accutane and IBD has yet to be established. *Am J Gastroenterol.* 2009 - ; 104(10): 2387–2393

- [6] Boffetta P. Causation in the Presence of Weak Associations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2010; 50:13-16
- [7] Lambert J. How to Assess Bias in Clinical Studies?. *Clin Orthop Relat Res* 2011 469:1794–1796
- [8] Pannucci C.J, Wilkins E.G. Identifying and Avoiding Bias in Research. *Plast Reconstr Surg* 2010 ; 126(2): 619–625
- [9] Wettermark B. The intriguing future of pharmacoepidemiology. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 69 (Suppl 1):S43–S51
- [10] Starks H, Diehr P, Curtis R. The Challenge of Selection Bias and Confounding in Palliative Care Research. *Journal Of Palliative Medicine*. 2009;12(2)