

اصول مطالعات مورد-شاهدی (قسمت دوم)



ویرایش شده توسط ورودی بهمن 1402

گردآورندگان :
پردیس روشنی مقدم
مریم ایسوندی



ادامه مبحث Case Control

مراحل اصلی مطالعه مورد شاهدهی :

1. انتخاب گروه های Case و Control
2. همسان سازی گروه ها
3. اندازه گیری مواجهه در دو گروه و مقایسه آن ها
4. آنالیز و تفسیر نتایج

انتخاب گروه کنترل : حساس ترین و مهمترین مرحله این مطالعه انتخاب گروه کنترل است. بیشترین سوگیری ها در مطالعه مورد شاهدهی ناشی از انتخاب نادرست گروه کنترل میباشد. برای مثال ریمون پرل (raymond perl) مطالعه ای را برای آزمایش این فرضیه انجام داد که توپرکلوز سبب محافظت در برابر سرطان میشود در میان 7500 کالبد شکافی متوالی در بیمارستان پرل توانست 816 مورد شاهد سرطان را شناسایی کند سپس در میان سایر کالبد شکافی های انجام شده در بیمارستان مذکور یک گروه 816 نفری که به سرطان مبتلا نبودند را انتخاب کرد درصد موارد و شاهد ها را که در کالبد شکافی آن ها یافته های توپرکلوز وجود داشت تعیین نمود؛ در میان 816 بیمار مبتلا به سرطان که کالبد شکافی شده بودند 54 نفر توپرکلوز داشتند (6.6٪) در حالی که از 816 شاهد غیر مبتلا به سرطان 132 نفر به توپرکلوز مبتلا بودند. (16.3٪) بر مبنای این یافته پرل نتیجه گرفت که ابتلا به توپرکلوز اثر حفاظتی (protective) در برابر سرطان ایجاد می کند. این آزمایش معتبر نبوده است دلیلش، این است که در آن زمان توپرکلوز یکی از دلایل اصلی بستری شدن بیماران در بیمارستان بوده است پس گروه شاهد به درستی انتخاب نشده بود به همین خاطر باید طوری انتخاب شود که نماینده واقعی غیر بیماران در جامعه باشد.

منابع انتخاب گروه کنترل

1) افرادی که غیر بستری هستند که خودش دارای روش های متفاوتی است:

- ✚ یک نمونه تصادفی از کل جمعیت : برای گروه 1، ایده آل و روش مطلوب آن است که یک نمونه تصادفی از کل جمعیت گرفته شود ولی این موضوع اکثراً عملی نیست.
- ✚ راه دوم این است که از لیست مراکز خدماتی افرادی را به صورت تصادفی انتخاب کنیم مثل لیست مراکز ارائه خدمات بیمه، کد پستی، مخابرات و...

✚ همسایگان : در این روش (که متداول تر شده است) ابتدا محل زندگی فرد را به عنوان نقطه آغاز در نظر میگیرند و آنجا از تعداد مشخصی از خانه ها افراد شاهد مناسب را انتخاب میکنند. (در کشور های در حال رشد ممکن است این روش، بهترین روش انتخاب گروه شاهد باشد)

✚ بهترین دوستان بیمار : خوبی این روش این است که این گروه از نظر سن و متغیر های گوناگون مثل بیمار هستند.

* گاهی اوقات همسر، خواهر یا برادر به عنوان گروه شاهد انتخاب میشوند که این روش میتواند تاثیر عوامل ژنتیکی را روی گروه شاهد خنثی کند.

2) افراد بستری در بیمارستان: یک روش شایع است چون قابل دسترس هستند و انتخاب این نوع شاهد کم هزینه تر است اما باید توجه کرد که این افراد نماینده جمعیت مرجعی هستند که نمیشود خصوصیت آنها را به خوبی مشخص کرد و نمیتوان جمعیت مرجع افراد بستری در بیمارستان را از نظر جغرافیایی مشخص کرد (هرچند که ممکن است اکثر افراد بستری در یک بیمارستان از محله های اطراف خود بیمارستان باشند). مثلاً طی یک مطالعه مشخص شده است که میزان شیوع سیگار در افراد بیمارستان از سایر افراد جامعه بسیار بیشتر است و بسیاری از افراد بستری در بیمارستان یک بیماری به علت مصرف دخانیات دارند.

مقایسه مورد های (case) بستری شده در یک بیمارستان با شاهد های بستری شده در همان بیمارستان که ظاهراً باید از همان جامعه case ها باشند منطقی تر است.

* میشود گفت عواملی که باعث شده اند تا بیماران مورد بررسی ما به یک بیمارستان مراجعه کنند و در آنجا بستری شوند باعث بستری شدن سایر بیمارانی که گروه شاهد از بین آن ها انتخاب شده است نیز میگردد بنابراین ممکن است نوع خدمات بالینی که بیمارستان ارائه میدهد در معرفی بیماران به آن بیمارستان برای بستری شدن موثر باشد.

* در انتخاب گروه شاهد این سوال مطرح است که آیا نمونه ای از بیماران بستری شده در بیمارستان (غیر از بیماران با بیماری مورد پژوهش ما) مورد استفاده قرار بگیرند یا اینکه گروهی از افراد مبتلا به یک بیماری خاص را به عنوان گروه شاهد انتخاب کنیم؟

اگر بخواهیم از افراد مبتلا به بیماری خاص استفاده کنیم مبنای انتخاب یا عدم انتخاب باید مشخص شود البته اگر بیماری ای را انتخاب کنیم که بیماران آن ها به شکل کاملاً آشکاری بدون ارتباط با عامل بیماری مورد

بررسی باشند، بسیار مطلوب است ولی در این صورت احتمال اینکه این گروه از افراد Control نماینده جمعیت کل باشند کاهش خواهد یافت.

* از کدام یک از بیماران میتوان به عنوان گروه Control استفاده کرد؟ فرض کنیم یک پژوهش case_control برای ارتباط سرطان ریه و مصرف مواد دخیانی داریم :

گروه case : بیماران مبتلا به سرطان ریه،

گروه control : از بین بیماران مبتلا به آمفیزم انتخاب شوند؛

خب این روش انتخاب چند مشکل ایجاد میکند چون بین سیگار کشیدن و آمفیزم ارتباط وجود دارد بنابراین چون افراد سیگاری در گروه شاهد ما بسیار زیاد است ما نمیتوانیم رابطه سرطان ریه با مواد دخیانی را پیدا کنیم پس در این پژوهش از افرادی مثل بیماران قلبی یا مثلا مبتلایان به سرطان مثانه و پانکراس نمیتوان به عنوان گروه شاهد استفاده کرد.

روش بعدی این است که گروه شاهد را از افراد مبتلا به بیماری های مختلف انتخاب کنیم اما در تحلیل داده های به دست آمده باید توجه کرد که تحلیل را باید جداگانه برای هر یک از زیرگروه های افراد شاهد انجام دهیم.

سوگیری (bias)

اگر به طور خاص گروه control درست انتخاب نشود به آن selection bias می گویند (بایاس انتخاب).

پرل (perl) نیز دچار selection bias شده بود چون گروه شاهد را به درستی انتخاب نکرده بود.

* نوع دیگری از bias وجود دارد به نام information bias

* در مطالعات مورد-شاهدی مهمترین سوگیری که وجود دارد (recall bias اصلی ترین نوع information bias) میباشد. در این نوع بایاس از بیمار پرسیده میشود که آیا در گذشته مواجهه داشته است یا خیر اما این موضوع برمیگردد به حافظه یا یادآوری افراد مورد پژوهش.

* به طور کلی مشکلات یادآوری دو نوع اند : 1 : محدود بودن یادآوری 2 : بایاس یادآوری

* محدودیت یادآوری: یعنی در پژوهش های مورد_شاهدی بسیاری از اطلاعات از راه مصاحبه با افراد جمع آوری میشود اما ظرفیت حافظه افراد مختلف در به یادآوردن خاطرات متفاوت است.

* recall bias : از مشکلات مهم در پژوهش های case_control میباشد. در افرادی که مبتلا به یک بیماری هستند در تنهایی خود، به صورت ناخواهگاه بیشتر به علت بیماری خود فکر میکنند و مواجهه های خود را بررسی میکنند. همین موضوع باعث میشود که احتمال یادآوری مواجهات در افراد بیمار نسبت به افراد سالم به علت تفکر زیادتر، بیشتر باشد.

* نام دیگر recall bias ، بایاس اندیشه است.

Matching

در هر مطالعه یک سری فاکتور های فرعی هستند که می توانند در نتیجه تاثیر گذار باشند مثل سن، جنس، طبقه اجتماعی و ... برای این که بتوانیم اثر مخرب این معیارها را از بین ببریم باید از همسان سازی استفاده کنیم. در مقایسه مهم ترین رکن این است که گروه ها قابلیت قیاس داشته باشند. یکی از نکات مهم که در پژوهش های مورد_شاهدی و به طور کلی در تمام پژوهش های تحلیلی وجود دارد، اختلاف در متغیر های فردی و مواجهه (غیر از آنچه که مورد بررسی است) بین افراد گروه مورد و شاهد است. به عنوان مثال اگر مشخص شود که افراد گروه case بیشتر از افراد گروه control مواجه داشته اند اما بیشتر افراد گروه case از گروه فقیر جامعه و بیشتر افراد گروه کنترل از گروه ثروتمند جامعه باشند، نمیتوان تشخیص داد که علت بیماری در اثر تماس با عامل مورد نظر ما بوده یا ناشی از متغیر های وابسته به فقر بوده است.

انواع همسان سازی :

Non parametric tests

الف) همسان سازی فردی : یعنی برای هر یک case یک مورد اختصاصی control انتخاب کنیم مثلاً برای یک مرد 57 ساله با شغل نجاری، یک آقای 57 ساله و نجار را انتخاب کنیم.

* همسان سازی فردی بیشتر برای افرادی که در بیمارستان هستند کاربرد دارد.

پس متغیر هایی را استفاده میکنیم که قبلا مورد مطالعه قرار گرفته باشند
* مشکلات همسان سازی :

(1) عملی : هرچه تعداد متغیرهایی که همسان می شود بیشتر باشد انتخاب گروه control مشکل تر میشود.

(2) مفهومی (مهمتر): وقتی که همسان سازی اتفاق می افتد ما تاثیر یک متغیر را برای نتیجه مطالعه خود از دست می دهیم زیرا دو گروه یکسان شده اند. وقتی همسان شود دیگر نمیتوان اثر آن را سنجید.

Parametric tests

(ب) همسان سازی گروهی : این روش عملی تر، اجرایی تر و ساده تر است. اگر تعداد فاکتورهایی که بخواهیم match کنیم زیاد باشد نمی توان از یکسان سازی فردی استفاده کرد. در این جا باید از همسان سازی فراوانی استفاده کنیم؛ برای مثال میانگین گروه سنی case چقدر است، پس گروه شاهد را طوری انتخاب می کنیم که میانگین سنش با case یکی باشد.

* نکته مهم این است که نوع روش matching که استفاده میشود در انتخاب آزمون های آماری که برای آزمون فرض به کار میبریم تاثیر دارد مثلا در نوع فردی، دو گروه مورد و شاهد ما وابسته میشوند اما در نوع گروهی، دو گروه مورد و شاهد در واقع دو گروه مستقل هستند. مثلا در آزمایش قند خون، اگر دو گروه مورد و شاهد وابسته به هم باشند از روش paired T test استفاده میشود و اگر دو گروه مستقل باشند از روش T test استفاده میشود

آنالیز اطلاعات

برای آنالیز مطالعات case_control، گفتیم که یکی از ساده ترین راه ها استفاده از جداول 2 در 2 میباشد. در این نوع مطالعه ابتدا گروه case و control را مشخص میکنیم سپس مواجهه یا عدم مواجهه را در دو گروه با هم مقایسه میکنیم.

طبق شکل زیر : (زیر قدیم صفحه بعد جدید)

A: کیس هایی که مواجهه داشته اند.

B: شاهد هایی که مواجهه داشته اند.

C: کیس هایی که مواجهه ندارند.

D: شاهد هایی که مواجهه ندارند.

$\frac{a}{a+c}$: نسبت مواجهه در گروه کیس .

$\frac{b}{b+d}$: نسبت مواجهه در گروه کنترل .

Analysis and interpretation of results

		First, Select	
		Cases (with Disease)	Controls (without Disease)
Then Measure Past Exposure	Were exposed	a	b
	Were not exposed	c	d
Totals		a + c	b + d
Proportions exposed		$\frac{a}{a+c}$	$\frac{b}{b+d}$

حال با بررسی داده های بالا دو حالت ممکن است پیش بیاید :

1) اگر تفاوت دو نسبت از لحاظ آماری معنادار باشد دو حالت داریم :

الف : اگر نسبت مواجهه در گروه کیس به طور معناداری (از نظر آماری) بیشتر از این نسبت در گروه کنترل باشد، نتیجه میگیریم که ایجاد بیماری با مواجهه ارتباط دارد.

ب : اگر نسبت مواجهه در گروه کنترل به طور معناداری از نظر آماری بیشتر از این نسبت در گروه کیس باشد نتیجه میگیریم که این مواجهه اثر حفاظتی دارد.

2) اگر تفاوت دو نسبت از لحاظ آماری کوچک یا برابر باشد میگوییم مواجهه در بیماری نقشی ندارد.

* در رابطه با شدت ارتباط، جداول قبلی اطلاعاتی به ما نمیدهند. برای قضاوت در مورد شدت ارتباط در مطالعات case_control ، از odds ratio یا نسبت احتمال استفاده میکنیم و در مطالعات کوهورت از relative risk استفاده میکنیم.

نسبت احتمال : شانس آنکه یک فرد از گروه case مواجهه داشته باشد
 شانس آنکه یک فرد از گروه control مواجهه داشته باشد

a/c ← b/d ← ad/bc

پس طبق جدول زیر یا رابطه بالا نتیجه میگیریم که به نسبت احتمال، cross product ratio یا نسبت حاصل ضرب متقاطع نیز میگویند و برابر است با ad/bc

Odds Ratio

	CASES (with disease)	CONTROLS (without disease)
History of exposure	a	b
No history of exposure	c	d

$$OR = \frac{\text{odds that a case was exposed}}{\text{odds that a control was exposed}}$$

$$= \frac{a/c}{b/d}$$

$$= \frac{ad}{bc}$$

CI = confidence Interval

	Cases	Non-cases	Totals
Exposed	A	B	A+B (n_1)
Not Exposed	C	D	C+D (n_2)
Totals	A+C (n_3)	B+D (n_4)	N

$$CI = RR \left(1 \pm \frac{Z}{X_{MH}}\right)$$

$$X_{MH} = \sqrt{\frac{(N-1)(ad-bc)^2}{n_1 * n_2 * n_3 * n_4}} \quad Z = 1.96$$

برای اطمینان از واقعی بودن OR بدست آمده از CI یا همان فاصله اطمینان استفاده میشود یعنی مطالعه را با حجم نمونه های مختلف امتحان می کند
 حجم نمونه روی CI تاثیر دارد یعنی هرچه حجم نمونه بیشتر باشد مقدار خطای آن کمتر است و واقعی تر بدست می آید

	Cases	Controls
Exposed	6	3
Nonexposed	4	7
Totals	10	10

$$\text{Odds ratio} = \frac{ad}{bc}$$

$$\text{Odds ratio} = \frac{6 \times 7}{4 \times 3} = \frac{42}{12} = 3.5$$

9

در این مثال 10 نفر را به عنوان گروه کنترل و 10 نفر را به عنوان گروه case انتخاب کرده و مواجهه هر دو گروه را اندازه میگیریم که برابر سه و نیم است پس کسانی که با این عامل مواجهه دارند شانس بیماریشان 3/5 برابر کسانی است که با این عامل مواجهه ندارند پیش تر گفتیم که برای قضاوت در مورد ارتباط در کیس کنترل از odd ratio استفاده میکنیم.

- اگر $\text{odd ratio} = 1$ باشد یعنی مواجهه هیچ تاثیری در ایجاد بیماری ندارد.
- اگر $\text{odd ratio} > 1$ باشد یعنی مواجهه باعث افزایش شانس ابتلا به بیماری میشود.
- اگر $\text{odd ratio} < 1$ باشد یعنی مواجهه داشتن با یک عامل باعث کاهش شانس ابتلا به بیماری میشود؛ یعنی اثر حفاظتی برای کسانی که با عوامل بیماری زا در ارتباط می شود دارد.

در سال های اخیر یک نوع برنامه پژوهشی معرفی شده که به شکل توام (همزمان) عناصری از مطالعات کیس کنترل و کوهرت را با هم دارد و چند سالی است که مورد توجه قرار گرفته. نتیجه ترکیب این دو روش پژوهشی یعنی ترکیب مطالعاتی کیس کنترل و کوهرت روش هیبریدی نام دارد که موضوع مورد بررسی در یک

جمعیت همگروه را با استفاده از روش کیس کنترل بررسی می کند. در این نوع پژوهش جمعیت مورد بررسی مشخص شده و برای مدتی مورد نظر قرار گرفته می شود.

در شروع پژوهش ابتدا اطلاعات اولیه از طریق مصاحبه و آزمایش خون و سایر آزمایشات جمع آوری میشود عوامل بالا خصوصیات یک مطالعه کوهورت هستند، یعنی یکسری مطالعات کیس کنترل داریم که در دل مطالعات کوهورت انجام میشود به این مطالعات هیبریدی یا ترکیبی گفته میشود.

چرا؟ چون مطالعات کوهورت ممکن است ۵ تا ۱۰ سال طول بکشد اما در بعضی از مراحل قبل از اتمام کوهورت می شود نتایج را به صورت نوعی از مطالعات کیس کنترل گزارش و اعلام کرد.

گفتیم که در این روش، تعدادی از افراد برای مدتی تحت نظر قرار میگیرند.

در طول این مدت مطالعه نسبت کمی از این افراد به بیماری هایی که در مطالعه پژوهشی مورد بررسی قرار دارد مبتلا میشوند و نسبت زیادی هم مبتلا نمیشوند بنابراین ما میتوانیم یک پژوهش مورد-شاهدهی توسط افرادی که این مدت مبتلا شده اند (کیس) و افرادی که در معرض این خطرات بودند اما مبتلا نشده اند (شاهد) طراحی و اجرا کنیم این نوع پژوهش مورد-شاهدهی که بر مبنای یک جامعه همگروه و مطالعه کوهورت یا همگروه صورت میگیرد را بر حسب نوع روش انتخاب شاهد ها، می شود به دو دسته تقسیم کرد این دو روش پژوهش عبارتند از:

1)مورد شاهدهی تودرتو (nested case contro studyl)

2) مطالعات مورد-همگروهی (case cohort study)

یک نوع مطالعه دیگر وجود دارد به نام طراحی مورد مقطعی (design crossover case)

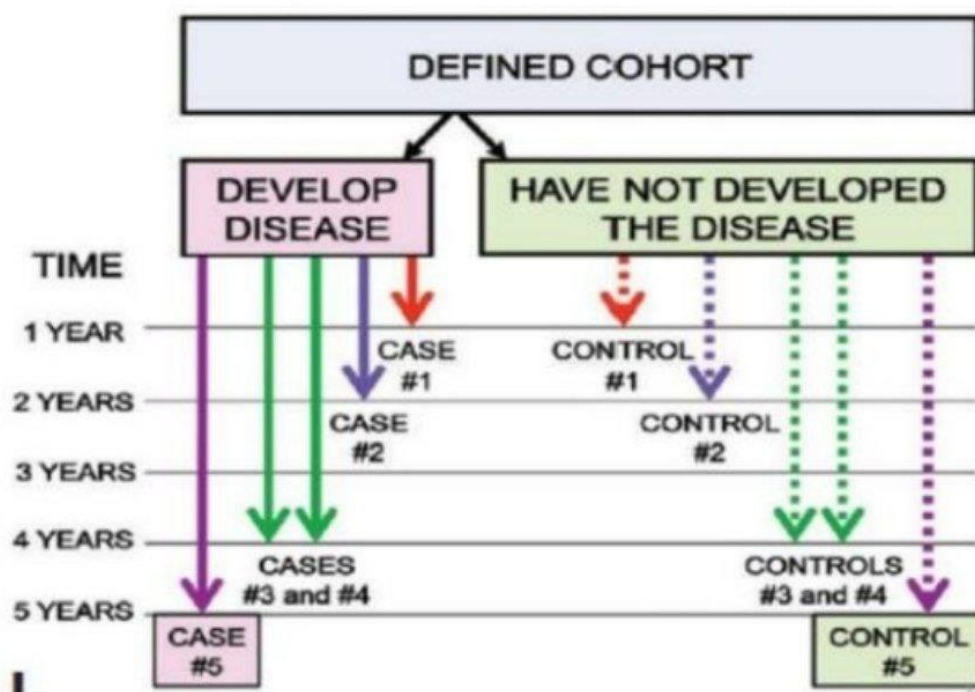
که در مورد عامل پیامدهای حاد مثل سکته قلبی یا MI و یا وقوع مرگ در وقایع حادی که مواجهه زودگذر بوده و تاثیر فوری به جای می گذارند استفاده می شود.

گفتیم تفاوت بین nested case control study و case cohort study در نحوه انتخاب گروه شاهد است.

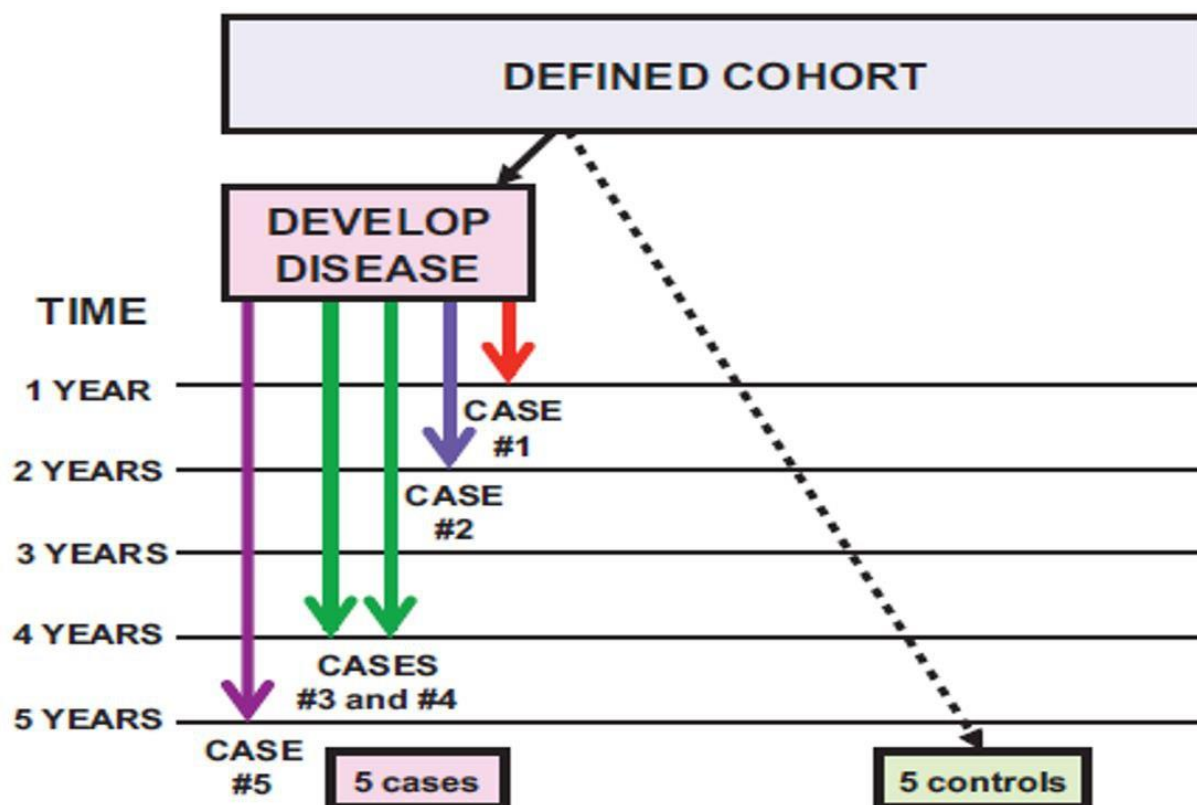
حالا ببینیم چه فرقی دارند. این شکل خلاصه ای از طرح پژوهشی تو در تو را نشان میدهد. همین طور که

در شکل میبینیم. در پایان ۵ سال در یک مطالعه cohort ، پنج مورد از ابتلا به بیماری ایجاد شده و پنج نفر نیز به عنوان شاهد در هر زمان که یک مورد از ابتلا به وجود آمده انتخاب شده است. یعنی هر زمان که یک مورد ابتلا پیش می آید، بلا فاصله یک نفر به عنوان شاهد (control) برای آن انتخاب میشود. مثلاً بلافاصله بعد از اینکه مورد اول ابتلا ایجاد شد، بلافاصله مورد شاهد نیز انتخاب میشود و همین طور ادامه می یابد.

• Nested Case-Control Studies



با این کار مورد ها و شاهد ها هم از نظر زمان و هم از نظر طول زمان پیگیری همسان هستند که این تقریباً معادل همان همسان سازی فردی است (Individual matching).



مطالعات مورد-گروهی (case cohort study) :

این مطالعه هم بر مبنای جمعیت همگروه صورت میگیرد و در طول زمان یکسری از افراد مبتلا به بیماری میشوند اما در nested case control study هر موقع که یک مورد ابتلا اتفاق می افتد، بلا فاصله یک مورد شاهد برای آن انتخاب میشود.

اما در اینجا شاهد ها به صورت تصادفی از جمعیت هم گروه که برنامه با آنها شروع شده انتخاب می شود یا به عبارتی اینجا matching به صورت گروهی است. مزیت این روش از طراحی ، همسان نبودن هر یک از شاهد ها با مورد مربوطه است. پس به این ترتیب پژوهش بیماری های متفاوت، یعنی یک گروه دیگر از بیماری ها در همان جمعیت همگروه ولی با یک گروه از افراد شاهد عملی میشود.

در این روش بر خلاف Nested case control study مورد ها و شاهد ها از نظر زمانی و مدت زمان تحت نظر بودن همسان نیستند اما مواجهه برای جمعیت زیر هم گروه وجود خواهد داشت و هنگام تحلیل نتایج پژوهش این اختلاف در طراحی برنامه را باید مد نظر داشته باشیم.

Case crossover study

این روش بیشتر برای بررسی عوامل پیامدهای حاد مثل مرگ یا MI در مواجهه با عوامل زودگذر استفاده میشود. این نوع پژوهش بیشتر برای بررسی مواجهه افزایش ناگهانی ذرات خاص در هوا (همان آلودگی هوا) که موجب آلودگی زودگذر هوا می شود طراحی میشود.

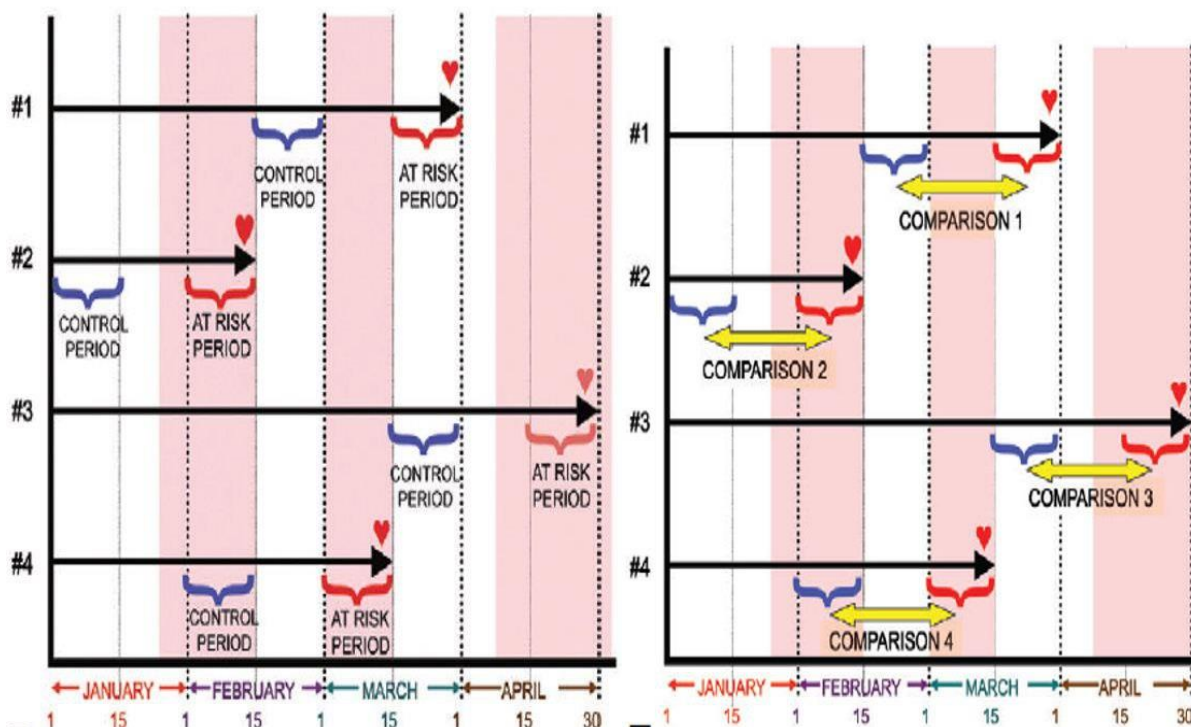
طرح ریزی:

در طرح ریزی، بیمار ابتدا مشخص میشود. مثلاً فردی که به سکته قلبی مبتلا شده و سپس کمی قبل از وقوع حادثه، سطح مواجهه با ذرات محیط که میتواند عامل ایجاد سکته قلبی باشد اندازه گیری میشود. یعنی مدت زمانی که عامل خطر وجود داشته است.

این سطح موجود مواجهه با عوامل خطر در این بیمار، با مقدار مواجهات او در یک دوره زمانی قبل که با زمان وقوع حادثه فاصله زیادی داشته مقایسه میشود. بنابراین مقایسه وضعیت آلودگی در محیط، کمی قبل از وقوع حادثه با آن چیزی که مدت ها قبل وجود داشته می تواند وسیله ای شود که هر شخص بیمار، شاهد خودش هم شود. سوالی که اینجا مطرح میشود این است که آیا بین مواجهه در دوره بلافاصله قبل از وقوع حادثه که مثلاً مرگ و یا وقوع MI است و مدت ها قبل از بروز آن که برای فرد حادثه ای رخ نداده، اختلافی وجود دارد؟ در شکل زیر چهار مورد از سکته قلبی در فاصله زمانی ۴ ماه، از ژانویه تا آوریل نشان داده میشود. خطوط نقطه چین عمودی، فواصل دو هفته ای را برای ۴ ماه نشان می دهد. سطح آلودگی هوا اندازه گیری شده و در این مدت سه دوره افزایش آلودگی وجود داشته که در این تصویر به رنگ صورتی نشان داده شده است.

عنصر اساسی در طراحی این نوع پژوهش آن است که برای هر مورد بیماری، سطح مواجهه در دوره در معرض خطر با سطح آن در دوره کنترل (که به آن دوره مرجع نیز گفته میشود به نظر نمیرسد به دلیل فاصله آن با وقوع حادثه در ایجاد آن نقشی داشته باشد) مقایسه می شود.

یعنی ما برای هر مورد بیمار، سطح آلودگی هوا را در دوره در معرض خطر و در دوره کنترل با هم مقایسه می کنیم. انتظار داریم تا آلودگی هوا در دوره در معرض خطر بسیار بیشتر از دوره کنترل باشد بنابراین در این برنامه پژوهشی (case crossover study)، هر یک از موارد بیماری، به عنوان شاهد برای خود عمل میکند. این طرح از این منظر با مطالعات مقطعی شباهت دارد.



*فرد با خودش مقایسه میشود پس دیگر نگران متغیرها نیستیم چون یکسان می مانند و matching ناخواسته پیش می آید که گاهی matching بیش از حد هم پیش می آید.

*قلب نشانه MI است.

#۱ نه در دوره ریسک و نه در دوره کنترل آلودگی هوا نداشته

#۲ فقط در دوره ریسک در آلودگی هوا بوده

#۳ فقط در دوره ریسک در آلودگی هوا بوده

#۴ هم در دوره ریسک و هم کنترل در آلودگی هوا قرار داشته

Relative risk (RR)

	Diseased	Not diseased
Exposed	a	b
Unexposed	c	d

$$RR = \frac{\text{Incidence in exposed}}{\text{Incidence in unexposed}} = \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

If causal association what is expected?

What does $RR=1$ means?