

Araştırmalarda Melez Tasarımlar

Aliye MANDIRACIOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

ÖZET: Geleneksel araştırma tipleri olan olgu kontrol ve kohort çalışmaları bazı avantajlara sahipken diğer taraftan da önemli sınırlılıkları vardır. Bu sınırlılıkları aşmak üzere bazı alternatif araştırma tasarımları geliştirilmiştir. Bu çalışmalar melez tasarımlardır. Seyrek olarak ortaya çıkan hastalık veya ilaç yan etkilerinin risk faktörlerini araştırmak için oldukça ekonomik ve etkin çalışma tasarımlarıdır. Bu yazıda melez çalışma tasarımları olan yuvalanmış olgu kontrol, olgu kohort, olgu çaprazlama ve olgu zaman kontrol tasarımları açıklanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Olgu kontrol çalışmaları, kohort çalışmaları, araştırma tasarımı, melez çalışmalar

Hybrid Designs in Studies

SUMMARY: The traditional cohort and case-control designs offer a number of advantages but they have several important limitations. There are some alternative study designs for coping with limitations of conventional study designs. These studies are hybrid designs that are economical and efficient in studying risk factors for rare diseases or drug adverse reactions. Hybrid designs are increasingly commonly used in studies. In this paper, hybrid designs including nested case-control, case-cohort, case crossover and case-time control designs were presented.

Key Words: Case-control study, cohort study, hybrid studies, study design.

GİRİŞ

Yaygın olarak kullanılan kesitsel, olgu-kontrol ve kohort araştırma tasarımlarının bilinen bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Kohort çalışmalarının olumsuz yönleri şunlardır.

Uzun yıllar süren izlemin gerekliliği nedeniyle zaman, personel açısından maliyeti yüksek çalışmalardır. Örneğin ilaç araştırmalarında ilacın advers etkisi araştırıldığında, bu advers etki çok seyrek ortaya çıkıyorsa kohort çalışmasını gerçekleştirmek oldukça çok uzun yıllar sürmesi gerekmektedir. Kohort çalışmasının sürdürüldüğü yıllar içinde bazı kişiler çalışmadan ayrılabilir ve dolayısıyla izlem kaybı olabilir. İzlem süresi uzadıkça araya giren olaylarla neden – sonuç ilişkisi etkilenir. Süreç içinde araştırmaya dahil edilen kriter ve yöntemlerde bilimsel değişiklikler ortaya çıkabilir. Kohort çalışmaları araştırılan risk etkenlerine maruziyeti, kümülatif olarak değerlendirilebilir. Diğer taraftan geçici ve akut etkilerin değerlendirilmesi daha güç olur (11, 17, 24). Olgu-kontrol çalışmalarının olumsuz yönleri şöyledir: Araştırmaya katılan kişilere ilişkin bilgilerin, anımsama yoluyla veya geçmiş kayıtların incelenmesi ile elde edilebilmesi nedeniyle, anımsama biası

veya verilerin doğruluk şüphesi gibi olumsuzluklar ortaya çıkabilmektedir. Elde edilen sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Kontrol grubunun seçiminde sorunlar olabilir, kontrol bulmada sıkıntı çekilebilir ve dolayısıyla seçim yanlılığı ortaya çıkabilir. Olayların zamansal silsilesinin açık olmaması da diğer bir dezavantajdır (2, 18, 28).

Son 30 yıl içinde geleneksel araştırma tasarımlarının yukarıda sayılan olumsuz yönlerinin üstesinden gelmek için bu tasarımları da içinde barındıran bazı yeni araştırma tasarımları geliştirilmiştir. Bu yeni araştırma tasarımlarına genel olarak “melez tasarımlar” denilmektedir. Melez tasarımlardan en sık kullanılan ikisi yürüyen bir kohort çalışması içinde yapılabilecek alternatif çalışma örnekleridir. Bunlar yuvalanmış olgu kontrol (nested case control) ve olgu kohort (case cohort) çalışmalarıdır. Ayrıca olgu çaprazlama (case crossover) ve olgu zaman kontrol (case time control) tasarımları da geliştirilmiştir.

Bu çalışmalar bir kohort içinde yürütülen olgu kontrol çalışmalarıdır. Kohort ve olgu kontrol çalışmalarının bazı avantajlarını taşıyan, bu tasarımların olumsuz yönlerini de ortadan kaldırebilmektedirler.

Yuvalanmış Olgu Kontrol (Nested Case Control) Tasarımı:

Bu çalışma tasarımı 1973 yılında Mantel tanıtılmıştır (23). Bu tip tasarım, bir konuyu araştırmak üzere yürüyen bir kohort içinden doğan ve farklı bir konuyu incelemek amacıyla yürütülen araştırmalardır. Hem olgular ve kontroller aynı kohortta izlenen kişilerdir.

Makale türü/Article type: **Derleme / Review**

Geliş tarihi/Submission date: 26 Aralık/26 December 2008

Düzeltilme tarihi/Revision date: -

Kabul tarihi/Accepted date: 08 Mayıs/08 May 2009

Yazışma /Corresponding Author: Aliye Mandiracıoğlu

Tel: (+90) (232) 3902066 Fax: (+90) (232) 3880171

E-mail: aliye.mandiracioglu@ege.edu.tr

Aşağıda belirtilen durumlarda yuvalanmış olgu kontrol çalışmaları tercih edilir (1, 9, 10, 11, 16):

1. İy tanımlanmış bir kohortta, pahalı ve zor ilave bilgiler toplamak gerektiğinde
2. Depolanmış kan örneklerinin sonradan farklı bir amaçla çalışılması söz konusu olduğunda
3. Başlangıçta bilinmeyen bir maruziyet ile ilgili yeni bir sorgulama gerekliliğinde
4. Tıbbi veya mesleki kayıtlarda başlangıçta alınmayan bilgileri toplanması durumunda

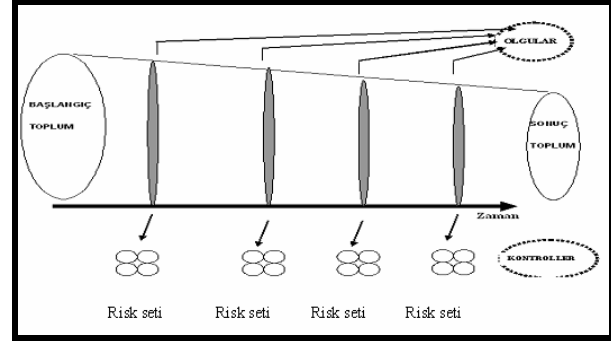
Belli bir amaçla izlenen bir kohortta yeni bir amaçla araştırma planlanmasının etik yönleri de değerlendirilmeli, araştırmaya katılan kişilerin aydınlatılmış onamları alınmalıdır. Yuvalanmış olgu kontrol tasarımı, neden sonuç ilişkisini değerlendirmeye çok uygun tasarımlardır. Çünkü başlangıçta kohorta giren ve daha sonra izlenecek olan tüm kişiler sağlıklıdır. Maruziyet ölçümleri sonuç veya hastalık ortaya çıkmadan evvel yapılabilmektedir. Hastalık veya sonucun geliştiği grup ile hastalığın gelişmediği grup aynı toplumdandır. İzlem esnasında tüm maruziyetleri bilinmektedir. Kilo, kan basıncı, kolesterol düzeyi gibi zaman içinde değişebilen değerlerin başlangıçta ölçülmesi ve zaman içinde değerlendirilebilmesi neden-sonuç ilişkisini ortaya koymada önemlidir. Biyolojik örnekler de hastalık oluşmadan önce alınmıştır. Böylece olgu kontrol çalışmalarında beklenen potansiyel yan tutmalar da ortadan kalkmaktadır (1, 9, 10, 11, 16).

Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi, kohort içinde izlemler devam ederken her bir olgunun çıktığı anda, aynı kohorttan sağlam kişilerden belli sayıda kontroller olarak seçilir. Genellikle ortaya çıkan tüm olgular çalışmaya alınır. Ortaya çıkan olgular ile kontroller bazı seçilen özelliklere göre eşleştirilir. Her bir olgu ve buna karşılık seçilen kontroller hepsi birlikte "risk seti" oluşturmaktadır. Seçilecek kontrol sayısı, kontrollerin araştırılan risk faktörüne maruziyet sıklığına göre belirlenir, düşük ise kontrol sayısını artırmak gerekir (1, 9, 10, 11, 16).

Eğer izlenen kohortta kişilerin incelenen risk faktörüne maruziyet dozları farklı ise (örneğin radyasyon, kurşun, ve bunun gibi) kontrollerin seçimi ve eşleştirme farklı şekillerde yapılabilir. Random olarak tüm sağlamlardan biri kontrol seçilebilir. Diğer bir seçenek, olgu ortaya çıktığında, olgunun maruziyetine göre en uygun olan kontrol ile eşleştirme yapılabilir. Diğer olası kontrol seçimi ise olgunun maruz kaldığı dozlardan farklı dozlarda maruziyeti olan sağlam kişiler seçilebilir. Bunun için de incelenen etkene maruziyet dozlarına göre tabakalandırma yapılır ve her bir tabakadan birer kontrol olgu ile eşleştirilir. Bu son eşleştirme yöntemine karşı eşleştirme (counter matched) denilmektedir (5). Bu tasarımda aynı olgu kontrol çalışmalarında olduğu gibi odds ratio (OR) hesaplanır (16).

Yuvalanmış olgu kontrol tasarımında, olgular ile kontroller arasında bireysel eşleştirme yapılır. Kohort içinde daha önce bir olgu ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrolde izlem devam eder-

ken hastalık ortaya çıkabilir. Bu durumda daha önce kontrol olan kişi, o anda olgu olarak araştırmaya katılır. Yani kohort içinde bir olgu daha önceki bir olgunun kontrolü olabilir. Aynı kohortta bireyler birkaç kez kontrol seçilebilir. Bu tasarımda özel bir tek sonuç araştırılabilir (1, 9, 10).



Şekil 1. Yuvalanmış olgu kontrol tasarımı

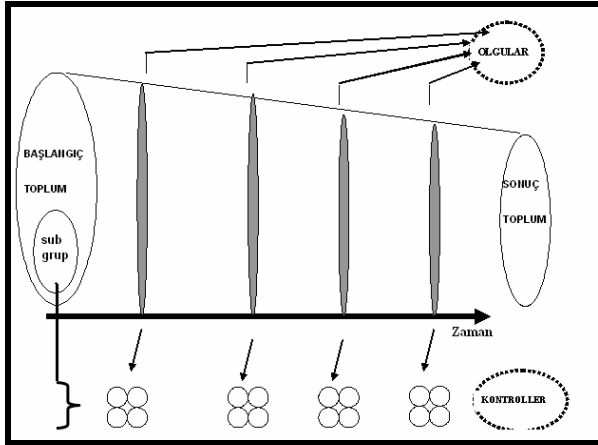
Bu tasarıma örnek olarak, Wassertheil-Smoller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma verilebilir. Postmenopozal hormon kullanımı ile lipoproteine bağlı fosfolipase A2 (Lp-PLA2) ve iskemik felç ilişkisi araştırılan çalışmada yuvalanmış olgu kontrol tasarımı kullanılmıştır. 40 merkezde yürütülen postmenopozal morbidite, mortalite kohort çalışması içinde bu yeni araştırma planlanmıştır. 1993-98 arası 50-79 yaş arası 93.676 kadın izlenmiştir. İzlenen bu kohort içinde 972 iskemik felç olgusu ortaya çıkmıştır. Tüm olgular araştırma kapsamına alınmıştır. Olgular, yaş, etnik köken, izleme giriş, izlem süresine göre 972 kontrol ile eşleştirilmiştir. Kohortta yer alan kadınların izlem başlamadan evvel başlangıç görüşmeleri, muayene ve laboratuvar tetkikleri gerçekleştirilmiştir. Yuvalanmış olgu kontrol tasarımı planlandıktan sonra ise depolanmış kan örneklerinde Serum Lp-PLA2 seviyeleri ölçülmüştür. Bu ölçüm tüm kohortta değil, sadece 972 olgu ve 972 kontrolde gerçekleştirilmiştir. Böylece maliyet ve zamandan tasarruf edilmiştir (34).

Olgu –Kohort (Case-cohort) Tasarımı:

Bu tasarım, Prentice tarafından 1980 başlarında geliştirilmiştir (26). Olgu kontrol tasarımının en önemli zayıf yanı olan olgu ve kontrollerin aynı toplumdandır seçilememeleri, olgu kohort tasarımında ortadan kalkmaktadır. Zira bu tasarımda, olgular ve kontroller aynı kohorttan, yani izlenen bilinen bir toplumdandır seçilmektedir. Bir kohortta X' hastalığına ilişkin risk faktörleri araştırılmış fakat Y hastalığına ilişkin maruziyet ve riskler araştırılmamıştır. Çünkü geniş bir kohortta Y hastalığını değerlendirmeye yönelik laboratuvar analizleri veya detaylı bilgi toplamak çok pahalı ve zordur. Bu durumda depolanmış serum, görüntü vb gibi materyaller ile var olan bir popülasyonda olgu kohort tasarımı ile Y hastalığına ilişkin risk faktörleri araştırılabilir (16, 25, 33).

Bu araştırma tasarımında, olgular ve kontroller aynı kohorttan seçilir. Bu da çalışma açısından avantajdır. Olgular, verilen bir sürede kohortta ortaya çıkan tüm yeni olgulardır. Kontroller için çalışma başlamadan evvel aynı kohorttan random veya tabakalı olarak bir subgrup/ subkohort seçilir. Bu subgruptan her bir olgu için sağlam kişiler kontrol olarak belirlenir (Şekil 2). Subhorttaki bir olgu tüm daha önceki olguların kontrolü olabilir. Subkohort dışındaki olgular hiçbir zaman kontrol olamaz. Subkohorttaki tüm sağlamlar daima kontroldürler. Olgu kohort tasarımı, eşleşmiş bir olgu-kontrol çalışması değildir. Yani olgular ile kontroller eşleştirilemez. Bir kohort çalışmasında olduğu gibi, bu tasarımda da insidans ve relatif risk (RR) hesaplanabilir. Bu araştırma tasarımında farklı birkaç sonuç araştırılabilir (3, 16, 25, 26, 29, 33).

Bu araştırma tasarımına bir örnek olarak Vigneswaran ve arkadaşlarının Adelaide, Avustralya’da yer alan bir kadın ve çocuk hastanesinde gerçekleştirdiği araştırma verilebilir. Bu hastanede 1984 -1994 arası doğan tüm bebeklerin fiziksel ve mental gelişimleri izlenmiştir. Bu kohort içinde ayrı bir çalışma olarak preterm bebeklerde serebral palsi ile histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak chorioamnionitis arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu 10 yıllık süreçte 1207 bebek izlenmiştir. Bunlardan sadece preterm doğmuş olan 287 bebektir. Preterm bebeklerden 207’i random olarak subkohort olarak seçilmiştir. Sonuç olarak, 82 serebral palsi olgusu saptanmıştır. İlişkiyi araştırmak üzere chorioamnionitic membran kültürü, 30 olgu ve subkohorttan seçilen sağlıklı 85 preterm bebek için yapılmıştır. Plasental patolojik muayene ise 54 olgu ve subkohorttan seçilen 150 sağlıklı bebek için gerçekleştirilmiştir (32).



Şekil 2. Olgu kohort tasarımı

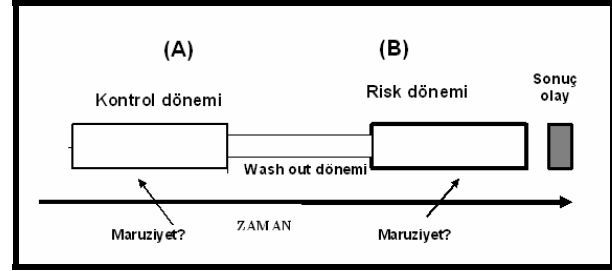
Olgu Çaprazlama (Case-Crossover) Tasarımı:

Olgu çaprazlama çalışma tasarımı, 1991’de, Maclure tarafından geliştirilmiştir (19).

Hastalık/olay öncesi özel bir maruziyeti ve akut – anlık sonuçları olan geçici (transient) maruziyeti değerlendirmek için uygundur. Ortaya çıkan olayı tetikleyen faktör, maruziyet

olarak araştırılır. Myokard Enfarktüs ile cinsel aktivite, fiziksel egzersiz, kokain kullanımı veya kavga gibi tetikleyici etkenlerin ilişkisi araştırılabilir (7, 19).

Bu tasarımda incelenecek olayla ilgili kişiler, hastalar çalışmaya alınır. Her kişi/ hasta kendi olgusu ve kontrolüdür. Böylece olgu kontrol çalışmalarında sık karşılaşılan uygun şekilde eşleştirilme yapılabilecek kontrolleri bulma sıkıntısı ve seçim biası sorunu ortadan kaldırılmıştır (7, 19, 27).



Şekil 3. Olgu çaprazlama (Case-crossover) araştırma tasarımı

Şekil 3’de bu araştırma tasarımı izlenmektedir. “Risk dönemi” olgu olarak, “kontrol dönemi” kontrol olarak alınarak analiz yapılır. Wash out dönemi ise maruziyetin hiç olmadığı dönemdir. Örneğin ilacın vücuttan tamamen temizlendiği dönemdir. Wash out dönemi olması maruziyete bağlı etkinin devam etmediğinin kanıtını sağlar (carry over etkisi). Her kişi için bir olgu dönemi ile bir veya daha fazla kontrol dönemi seçilebilir. Olgu dönemi ve seçilen kontrol dönemleri aynı zaman uzunluğunda olur. Maruziyet sıklığının tüm zaman periyotlarında değişmediği varsayılır. Şekil 3’de görüldüğü gibi A ve B periodlarındaki maruziyetler karşılaştırılır. Bu tasarımın kullanımı şu durumlarda tercih edilir:

Maruziyet ani gelişen bir olayı (ani kardiyak ölüm, astma atağı, trafik kazası gibi) tetikliyorsa bu tasarım uygundur. Örneğin, ağır fiziksel egzersiz ile miyokardiyal enfarktüs ilişkisi, araç kullanırken cep telefonu konuşması ile trafik kazası ilişkisi araştırılabilir.

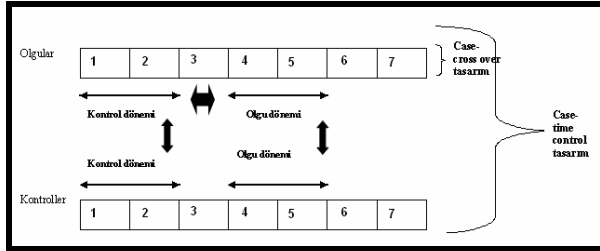
Bu araştırma tasarımında; maruziyet trendlerinin olgu ve kontrollerde eşit olduğu varsayılır, sadece kısa erimli risk değişimleri için uygundur, kişiler arasındaki karıştırıcıları kontrol altına alır ama kişinin kendisine ait karıştırıcıları kontrol altına alamaz (7, 19, 20, 21, 22, 27).

Bu tasarım şekli farmakoepidemiolojide sık kullanılmaktadır (4, 6, 12, 15). Farmakoepidemioloji ilaçların kronik veya akut potansiyel zararlı etkilerini izleme ve saptamayı amaçlar. Geçici ilaç etkisi sonucu ortaya çıkan çok seyrek, akut advers reaksiyonların değerlendirilmesi oldukça güçtür. İlaçların akut etkilerini saptamak konusunda olgu çaprazlama tasarımı çok kullanılmaktadır. Bu tasarım; ilaca bağlı etkinin zamandan bağımsız ölçülemeyen veya bilinmeyen karıştırıcılarını kontrol altına almış olur (7, 27).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 12 ülkede yürütülen çalışma, bu araştırma tasarımına örnek olarak verilebilir (35). Bu ülkelerde seçilen hastanelerde acil servise başvuran kaza olguları çalışma kapsamına alınmıştır. 18 yaş üstü 5410 kişi ile yürütülen çalışmada kaza-alkol ilişkisi araştırılmıştır. Kazadan önce 6 saat içinde alkol kullanmış olması çalışmaya alınma kriteri olarak kabul edilmiştir. Olgu periyodu, kazadan 6 saat öncesi, kontrol periyodu ise bir önceki hafta aynı gün olarak alınmıştır.

Olgu Zaman Kontrol (Case-Time Control) Tasarımı:

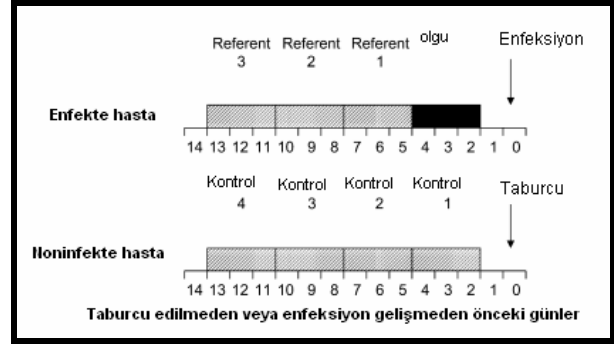
1995 de Suissa tarafından geliştirilmiştir (30). Farmako-epidemiolojide olgu çaprazlama tasarımında, kontrol ve olgu pencereleri için ilaç maruziyetini değerlendirilebilecek ideal zaman uzunluğu her ilaç için farklıdır ve tam olarak bilinemeyebilir. Bu durum misklasifikasyona neden olabileceği belirtilmektedir. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak üzere olgu zaman kontrol tipi araştırma tasarımı uygulanmaktadır. Eğer ilaca maruziyet zaman içinde özellikle kontrol ve olgu pencere dönemlerinde stabil değil değişken ise olgu zaman kontrol tasarımı çok uygundur (8, 30). Şekil 4’de görüldüğü gibi bu araştırma tasarımında, olgular ile karşılaştırılan sağlıklı kontrol olan kişiler de vardır. Olguların olgu periyodu ile kontrol olarak seçilen kişilerin aynı dönemleri eşleştirilir. Olguların kontrol dönemleri ile kontrol olan kişilerin aynı dönemleri eşleştirilir (8, 13, 31, 27, 30).



Şekil 4. Case time control araştırma tasarımı

Bu araştırma tasarımına örnek olarak Hugonnet ve arkadaşlarının yaptığı çalışma verilebilir (14). Cenevre Üniversite Hastanesi, yoğun bakım servisinde yatan hastaları kapsayan çalışmalarında hastane enfeksiyonları ile hasta başına düşen hemşire sayısı ilişkisini araştırmışlardır. 1999 – 2002 arası yoğun bakımda en az 8 gün yatan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bunlardan 144’ünde hastane enfeksiyonu gelişmiştir. Şekil 5’de görüldüğü gibi sıfırıncı gün, enfekte hastalar için enfeksiyonun başladığı gün ve nonenfekte hastalar için ise taburcu edildiği gün olarak kabul edilmiştir. Case cross over tasarımında sadece enfekte hastalar çalışmaya alınır ve olgu dönemleri (şekilde siyah dolgu gösterilen 2-4. günler arası) ile enfeksiyon başlamadan evvel geçen üçer günlük periyotları (Şekil 1, 2, 3) karşılaştırılmıştır. Case time control tipi tasarımda ise yoğun bakımda en az 8 gün yatmış ve hastane enfeksiyonu gelişmemiş 570 hasta kontrol kişiler olarak alınmıştır. Bu nonenfekte kişilerin taburcu olmadan evvelki 2-4. günleri

enfekte hastaların 2-4. günleri ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca enfekte hastaların enfeksiyon öncesi referent olarak seçilen günleri (Şekil 1, 2, 3) nonenfekte hastaların aynı günleri (Şekil 2, 3 ve 4) ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar hemşire sayısı/ hasta sayısı oranı ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5. olgu-zaman kontrol çalışmasına bir örnek

Tıpta kullanılan araştırma tasarımlarının üstünlükleri ve sınırlılıkları göz önünde bulundurularak, araştırmanın amaçları, maliyet, zaman, personel durumuna göre en uygun tasarım seçilmelidir. Geleneksel araştırma tasarımlarına alternatif olan melez çalışmalar çoğu zaman maliyet ve zaman tasarrufu isteyen araştırmacılar için kurtarıcı olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Biesheuvel CJ, Vergouwe Y, Oudega R, Hoes AW, Grobbee DE and Moons KGM, 2008. Advantages of the nested case-control design in diagnostic research. *BMC Med Res Methodol*, 8: 48.
2. Breslow B, 2005. Case-Control Studies Wolfgang A, Pigeot I, Eds. *Handbook of Epidemiology*. Springer Berlin Heidelberg. p. 287-319.
3. Chen K, 2001. Generalized case cohort sampling. *JR Statist Soc B*, 63 part 4: 791-809
4. Cohen AD, Bonneh DY, Reuveni H, Vardy DA, Naggan L, Halevy S, 2005. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Derm Venereol*, 85: 299-303.
5. Cologne JB, Sharp GB, Neriishi K, Verkasalo PK, Land CE, Nakachi K, 2004. Improving the efficiency of nested case-control studies of interaction by selecting controls using counter matching on exposure. *Int J Epidemiol*, 33: 485-492.
6. Corrao G, Zambon A, Faini S, Bagnardi V, Leoni O, Suissa S, 2005. Short-acting inhaled beta-2-agonists increased the mortality from chronic obstructive pulmonary disease in observational designs. *J Clin Epidemiol*, 58: 92-97.
7. Delaney JA, Suissa S, 2008. The case-crossover study design in pharmacoepidemiology. *Stat Methods Med Res*, 9(1): 1-13.
8. Donnan PT, Wang J, 2001. The case-crossover case-time control design in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 10: 259-262.

9. **Essebag V, Genest J, Suissa S, Pilote L**, 2003. The nested case-control study in cardiology. *Am Heart J*, 146: 581–590.
10. **Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M and Pilote L**, 2005. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Med Res Methodol*, 5: 5.
11. **Grimes DA, Schulz KF**, 2002. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet*, 359: 341-345.
12. **Handoko KB, Zwart-van Rijkom JE, Hermens WA, Souverein PC, Egberts TC**, 2007. Changes in medication associated with epilepsy-related hospitalization: a case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16: 189–96.
13. **Hernández-Díaz S, Hernán MA, Meyer K, Werler MM, Mitchell AA**, 2003. Case-crossover and case-time-control designs in birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol*, 158: 385-391.
14. **Hugonnet S, Villaveces A, and Pittet D**, 2007. Nurse Staffing Level and Nosocomial Infections: Empirical Evaluation of the Case-Crossover and Case-Time-Control Designs. *Am J Epidemiol*, 165: 1321–1327.
15. **Hunter DJ, York M, Chaisson CE, Woods R, Niu J, Zhang Y**, 2006. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol*, 33: 1341–1345.
16. **Kass PH, Gold EB**, 2005. Modern epidemiologic study design. Wolfgang A, Pigeot I, Eds. *Handbook of Epidemiology*. Springer Berlin Heidelberg. p. 327- 42.
17. **Leslie Gross Portney, Mary P. Watkins**, 1993. *Foundations of Clinical Research: Applications to Practice*. Second Edition, Prentice Hall. p 281.
18. **Leslie Gross Portney, Mary P. Watkins**, 1993. *Foundations of Clinical Research: Applications to Practice*. Second Edition, Prentice Hall. p 278.
19. **Maclure M**, 1991. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*, 133: 144-153.
20. **Maclure M**, 2007. 'Why me?' versus 'why now?'--differences between operational hypotheses in case-control versus case-crossover studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16: 850-853.
21. **Maclure M, Mittleman MA**, 2000. Should we use a case-crossover design? *Annu Rev Public Health*, 21: 193-221.
22. **Maclure M, Mittleman MA**, 2008. Case-crossover designs compared with dynamic follow-up designs. *Epidemiology*, 19: 176-178.
23. **Mantel N**, 1973. Synthetic retrospective studies and related topics. *Biometrics*, 29: 479–486.
24. **Miller A, David Goff, Bammann K and Wild P**, 2005. Cohort Studies. Wolfgang A, Pigeot I, Eds. *Handbook of Epidemiology*. Springer Berlin Heidelberg. p. 253-285
25. **Nan B and Lin X**, 2008. Analysis of Case-Control Age-at-Onset Data Using a Modified Case-Cohort Method. *Biom J*, 50: 311–320.
26. **Prentice RL**, 1986. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika*, 73: 1–12.
27. **Schneeweiss S, Stürmer T, Maclure M**, 1997. Case-crossover and case-time-control designs as alternatives in pharmaco-epidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, Suppl 3:S51-9.
28. **Schulz KF, Grimes DA**, 2002. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*, 359: 431-434.
29. **Shih JH, Lu SE**, 2006. . Case-Cohort Designs and Analysis for Clustered Failure Time Data. *Biometrics*, 62: 1138–1148.
30. **Suissa S**, 1995. The case-time-control design. *Epidemiology*. 6: 248-53.
31. **Suissa S**, 1998. The case-time-control design: further assumptions and conditions. *Epidemiology*, 9: 441-445.
32. **Vigneswaran R, Aitchison SJ, M McDonald HM**, 2004. Cerebral palsy and placental infection: a case-cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 4: 1.
33. **Vomvics A, Van Den Brandt PA**, 1997. Methods for the Analyses of Case-Cohort. *Studies Biom J*, 39: 195-214.
34. **Wassertheil-Smoller S, Kooperberg C, McGinn AP, Kaplan RC, Hsia J, Hendrix SL, Manson JE, Berger JS, Kuller LH, Allison MA, Baird AE**, 2008. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Hormone Use, and the Risk of Ischemic Stroke in Postmenopausal Women. *Hypertension*, 51: 1-8.
35. **World Health Organization**, 2007. WHO Collaborative Study on Alcohol and Injuries: Final Report, WHO Press, Geneva, p. 5-14. (http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_injuries_final_report.pdf)