

بررسی روش‌شناسی مطالعه مورد-مقاطع (case-crossover) در اپیدمیولوژی

مصطفی قربانی^۱، مسعود یونسیان^۲

^۱ مربی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان

^۲ دانشیار، گروه بهداشت محیط، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

نویسنده رابط: مسعود یونسیان، آدرس: تهران، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، گروه بهداشت محیط، تلفن: ۰۲۱-۸۱۶۳۳۶۲۰، نمابر:

۰۲۱-۸۱۶۳۳۶۱۳، پست الکترونیک: younesia@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۱۲/۲۰؛ پذیرش: ۱۳۸۷/۳/۴

روش مورد-مقاطع ابتدا در اوایل دهه ۹۰ جهت مطالعه اثرات گذرا و مواجهات کوتاه بر روی خطر حوادث حاد از جمله انفارکتوس میوکارد بکار گرفته شد. در این روش جهت برآورد خطر نسبی، فراوانی مواجهه طی یک دوره قبل از حمله بیماری (دوره خطر) با فراوانی مواجهه طی دوره یا دوره‌های کنترل همان فرد بجای افراد مختلف مقایسه می‌گردد. یک یا چند زمان کنترل برای هر مورد جهت کنترل مخدوش‌شدگی به وسیله صفات ثابت و خود مخدوش‌شدگی میان اثرات حاد و مزمن آغاز کننده‌ها بکار می‌رود. آنالیز این روش بر پایه مقایسه فراوانی مواجهه دوره خطر با فراوانی مواجهه دوره کنترل یا مقایسه فراوانی مواجهه دوره خطر با فراوانی معمول مواجهه فرد (عادات معمول) انجام می‌گیرد. روش مورد-مقاطع در اپیدمیولوژی بیماری‌های قلب و عروق، آسیب‌ها و آلودگی هوا مکرراً استفاده شده است. این مقاله مروری شامل مطالعات مورد-مقاطع منتشر شده، برای کمک به خوانندگان جهت شناخت بیشتر مفاهیم این مطالعه و نقاط قوت و محدودیت‌های مطالعه مورد-مقاطع در اپیدمیولوژی آسیب‌ها و آلودگی هوا تنظیم شده است. واژگان کلیدی: مطالعه مورد-مقاطع، مطالعه مورد-شاهد همسان شده، مطالعه مقاطع

مقدمه

تجارب هر بیمار را در روز رخداد انفارکتوس میوکارد با روز قبل می‌توان مقایسه نمود و با پرسیدن فراوانی مواجهه در طول کل هفته، ماه یا سال گذشته برای هر مورد، می‌توان چندین مورد کنترل داشت. نظر به اینکه هنوز سئوالات زیادی در طراحی، اجرا و آنالیز این روش نسبتاً جدید وجود دارد، این مقاله با هدف پاسخگویی به این سئوالات تنظیم شده است. ما در این مقاله برآن شدیم که مفاهیم و مشکلات موجود در مطالعه را با مثال‌هایی که با این روش مطالعه انجام شده روشن نمائیم.

سابقه و اهمیت در جهان

مطالعه Maclure و Mittleman توانست آغاز حملات انفارکتوس میوکارد را به علت مواجهه با فعالیت فیزیکی (۱)، عصبانیت (۲)، فعالیت جنسی (۳)، مصرف کوکائین (۴) و از دست دادن عزیزان

روش مورد-مقاطع اولین بار توسط Maclure و Mittleman در سال ۱۹۸۸ جهت کنترل تورش انتخاب در مطالعه حمله انفارکتوس میوکارد (MI) آغاز شد (۱). هدف از مطالعه اولیه بررسی علت اوج بروز انفارکتوس میوکارد در صبح زود با استفاده از مطالعه مورد-شاهد بود. در این مطالعه محققین نگران تورش ناشی از انتخاب افراد شاهد از جمعیت عمومی بودند. برای حل این مشکل، محققین از موردهای انفارکتوس کرده در عصر به عنوان شاهد استفاده کردند و از آنها پرسیدند که چه مواجهاتی در صبح آن روز داشتند و تفاوت فراوانی مواجهات در صبح، میان این دو دسته از بیماران انفارکتوس کرده (MI عصر و MI صبح) توانست افزایش خطر را در هنگام صبح توجیه کند. پس از این یافته آن‌ها دریافته‌اند که می‌توانند همین کار را برای علت انفارکتوس میوکارد در عصر نیز تکرار نمایند و در نهایت به این نتیجه رسیدند که

در مطالعه مورد-مقاطع به علت اینکه ما نیاز به آگاهی از زمان دقیق حمله داریم، بنابراین هر چه حملات پیامد ناگهانی‌تر باشد مطالعه مورد-مقاطع قدرت پاسخگوئی بالاتری دارد. لذا در تصادفات یا صدماتی که در ۱ ثانیه اتفاق می‌افتند سنجش زمان حمله بسیار ساده‌تر خواهد بود. در بیماری‌هایی که حملات آن‌ها دقیقاً مشخص نیست، باید دوره خطر را جهت شامل شدن تمام موارد، وسیع‌تر انتخاب کنیم. برای مطالعه ارتباط عوامل خطر تب همورائیک با سندرم کلیوی در میان سربازان کره ای، Dixon (۱۱) دوره درمانی را از ۷ تا ۳۴ روز قبل از بستری و دوره کنترل را ۳۵ الی ۶۰ روز قبل از بستری انتخاب کرد (۷ روز اول بستری را دوره کمون در نظر گرفته بود).

در مطالعه انفارکتوس میوکارد Maclure و Mittleman (۱)، در ابتدا این محققین تمام بیمارانی که علائم آنها ناگهانی، با تاخیر و یا تدریجی شروع شده بود را وارد مطالعه کردند. ولی در ادامه مطالعه، بیمارانی که علائم تاخیری و تدریجی داشتند را به علت مشکل بودن پرسش در مورد عوامل آغاز کننده بیماری از مطالعه خارج کردند. اما در مطالعه ارتباط انفارکتوس میوکارد با از دست دادن افراد عزیز فرد (۵) به علت اینکه پنجره مواجهه ۱ روز در نظر گرفته شده بود، موارد با تاخیر نیز وارد مطالعه شدند.

وقتی انتقال اثر (crossover) وجود داشته باشد.

پیش نیاز اصلی روش مورد-مقاطع این است که حداقل در برخی از افراد، مواجهه در فاصله زمانی کوتاه عوض شده باشد. مرگ نزدیکان مثال بارزی از انتقال اثر (تعویض مواجهه در فاصله زمانی کوتاه) است. مواجهه با مرگ اقوام، مواجهه منحصر، غیر قابل برگشت و تغییری یک‌سویه در وضعیت مواجهه است. Maclure و Mittleman در مطالعه خود ۹ مورد مرگ دوست و اقوام را در ۲۴ ساعت قبل از حمله انفارکتوس میوکارد در مقایسه با ۵ مورد مرگ این چینی در ۲۵ الی ۴۸ ساعت قبل از انفارکتوس میوکارد و ۳ مورد در هر روز در دوره ۸ الی ۲۸ روز قبل از حمله انفارکتوس نشان دادند (۵).

همانگونه که مطالعه Suissa (۱۵) در مورد موارد کشنده آسم نشان داد، انتقال اثر می‌تواند بصورت تدریجی رخ دهد. وی استفاده از آگونیست‌های بتا را در ۳۶۵ روز قبل از بستری یا مرگ از آسم (دوره خطر) را با ۳۶۶ تا ۷۳۰ روز قبل از بستری یا مرگ (دوره کنترل) بررسی نمود.

گذرا بودن اثر (transience of effect)

در صورتی که مواجهه یا یک یا چند اثر مواجهه گذرا باشند از

(۵) مشخص کند. محققین دیگر نیز یافته‌های این محققین را در مورد نقش فعالیت فیزیکی (۷، ۶)، عصبانیت (۸) و نقش عفونت های تنفسی (۹) بر روی انفارکتوس میوکارد تأیید کردند. مطالعات متعدد دیگر جهت شناسایی جنبه‌های دیگر (آنالیز و.....) روش مورد - مقاطع انجام گرفت (۱۱، ۱۰). پس از این مطالعات، این روش توسط اپیدمیوژیست‌ها برای مطالعه آسیب‌ها (۱۳، ۱۲) و عوارض جانبی و مضر مواد مصرفی (۱۵، ۱۴) بکار رفت. این روش در سال ۱۹۹۷ با مطالعه‌ای که نشان داد صحبت با تلفن همراه در خودرو، خطر تصادف را افزایش می‌دهد بطور وسیع‌تری شناخته شد (۱۷، ۱۶). روش مورد - مقاطع بارها برای ارزیابی ارتباط آلودگی هوا با مرگ و میر روزانه (۱۸-۲۱) و صدمات در اسب سواران (۲۲) استفاده شده است. یک مطالعه پایلوت (T Erikson, personal) قابلیت استفاده از این روش برای بررسی ارتباط عوامل آغاز کننده غیرپزشکی و ویزیت پزشکان عمومی در دانمارک را نشان داد. در تئوری، این روش می‌تواند جهت مطالعه آغازکننده‌های نقص‌های مهندسی و حوادث حاد دیگر در سیستم‌های بی‌جان بکار رود.

سابقه و اهمیت در ایران

این روش اولین بار در ایران توسط رجب‌پور و همکاران برای بررسی اثر خماری بر سوانح ترافیکی منجر به جرح، مورد استفاده قرار گرفت (۲۳). مطالعه دیگری با همین روش جهت بررسی ارتباط مواجهه با آلودگی هوا و آغاز حملات سندرم حاد قلبی در بیمارستان قلب تهران صورت گرفت (۲۴).

چرا این روش را مورد-مقاطع می‌گویند؟

ویژگی اصلی روش مورد-مقاطع این است که هر مورد، کنترل خود نیز محسوب می‌شود. این روش ترکیبی از مطالعه مورد-شاهد و مطالعه مقاطع است. از آنجا که در این روش، انتخاب بر پایه پیامد است شبیه مطالعه مورد-شاهد بوده و از این جهت که هر فرد کنترل خود خواهد بود شبیه مطالعه مقاطع است.

مطالعه مورد-مقاطع بسیار شبیه مطالعه مورد-شاهد همسان شده است. در هر دو روش هر مورد، شاهد همسان دارد با این تفاوت که در مطالعه مورد-شاهد همسان شده، فرد شاهد فردی متفاوت از فرد مورد است. در مطالعه مورد-مقاطع فرد شاهد همان فرد مورد در زمان دیگر است.

چه مشکلاتی را می‌توان با مطالعه مورد-مقاطع بررسی نمود؟

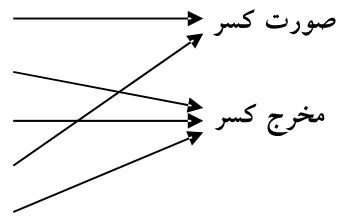
موارد حاد (Acute cases)

شکل ۱- آنالیز مطالعه مورد - مقاطع در روش معمول مواجهات

$$RR = \frac{\sum a_i y_i}{\sum b_i x_i} = \frac{\sum y_i}{\sum x_i}$$

مجموع افراد y_i با شانس مشاهده شده (۱:۰) →
 مجموع افراد x_i با شانس مشاهده شده (۰:۱) →

افراد	شانس مشاهده شده (a : b)	شانس منتظره (x : y)
۱	۱:۰	۱۰:۲۰
۲	۰:۱	۸:۲۲
۳	۰:۱	۵:۲۵
۴	۱:۰	۱۱:۱۹
۵	۰:۱	۱۲:۱۸



$$RR = \frac{۲۰ + ۱۹}{۱۲ + ۵ + ۸}$$

آیا اثر پیشگیری کننده گذرا، می تواند با این روش مورد مطالعه قرار گیرد؟

عوامل پیشگیری کننده با اثر گذرا را بازدارنده (deterrent) می نامیم. برای مثال اگر برآورد خطر نسبی اشاره شده در مثال فوق (۰/۴۸) برای ارتباط مصرف الکل و آغاز حمله انفارکتوس میوکاردا در ۲۴ ساعت قبل از انفارکتوس میوکاردا صحیح باشد، این خطر نسبی، پیشگیری انفارکتوس میوکاردا توسط الکل را در چندین ساعت قبل از انفارکتوس میوکاردا بیان می کند.

قابلیت اجرای مطالعه مورد - مقاطع

برای آزمودن قابلیت انجام مطالعه مورد-مقاطع دو راه وجود دارد: ۱- انجام مطالعه پایلوت برای آزمودن اینکه (الف) آیا انتخاب سریع بیماران برای یاد آوردن روز حادثه ممکن است؟ (ب) بیماران قادر به یادآوری مواجهه خود در دوره کنترل و فراوانی معمول هستند؟ (ج) آیا داده های مصاحبه به اندازه کافی جفت ناهماهنگ (discordant pair) جهت انجام مطالعه فراهم می سازند؟ ۲- در صورتی که مطالعه پایلوت قابل انجام نباشد بهتر است با محققینی که مطالعه مورد-مقاطع شبیه مطالعه مورد نظر انجام داده اند ارتباط برقرار کرد.

مطالعه مورد-مقاطع می توان استفاده کرد. گذرا بودن از دیدگاه مردم در معرض خطر ارزیابی می شود. برای مثال: شک (اثر) یک راننده هنگام ورود به تقاطع ممکن است ۳۰ ثانیه طول بکشد اگر چه تقاطع ها همواره وجود دارند (مواجهه متداوم ولی اثر کوتاه) و یا مواجهه کوتاه ولی اثر آن متداوم و طولانی (۱ دقیقه صحبت با تلفن همراه تا ۱۵ دقیقه یا حتی بیشتر برای راننده مشغولیت ذهنی ایجاد می کند) باشد.

افتراق اثرات حاد از اثرات مزمن در مورد یک مواجهه خاص یکی از مهمترین موارد استفاده از این روش است. جکسون و همکارانش جهت بررسی ارتباط انفارکتوس میوکاردا و نوشیدن الکل ابتدا از مطالعه مورد-شاهد سنتی استفاده کردند (۲۵). در مطالعه این محققین نسبت شانس (۰/۹۰-۰/۶۲) در ۰/۷۵ در ۲۴ ساعت قبل از انفارکتوس میوکاردا بدست آمد. این محققین مجدداً این مطالعه را با روش مورد-مقاطع و با استفاده از فرض های متعدد در مورد الگوی مصرف الکل در گذشته در موردها انجام دادند (۱۰). خطر نسبی برآورد شده از (۰/۸۴-۰/۲۷) با فرض اینکه مصرف مشروبات کار همیشگی فرد باشد (اثر مزمن) تا (۱/۳۵-۲/۶۱) در صورتی که مصرف فرد به طور تصادفی در روزهای هفته (اثر حاد) توزیع شده باشد بود.

روش اجرای مطالعه مورد- متقاطع

شخص- زمان چیست؟

در مطالعه مورد- متقاطع در مورد جمعیت هدف، نه تنها جمعیت در معرض خطر، بلکه شخص- زمان‌های در معرض خطر نیز اهمیت دارند. شخص- زمان‌های در معرض خطر زمان‌هایی هستند که پیامد می‌توانسته رخ دهد؛ برای مثال در مطالعات تصادفات شخص زمان در معرض خطر، زمان‌های رانندگی است بخاطر اینکه غیر ممکن است راننده طی زمانی که بیرون از ماشین بوده یا ماشین او پارک بوده تصادف کرده باشد (۱۶).

چارچوب مطالعه چیست؟

در مطالعه مورد- متقاطع چارچوب مطالعه دقیقاً باید مشخص باشد؛ برای مثال در مطالعه صدمات عابرین پیاده خردسال (۲۶) شخص- زمان در معرض خطر، زمانی که کودک از عرض خیابان عبور کرده بود و چارچوب مطالعه با ظرافت خاصی محدود به کودکان که در طی رفت و آمد به مدرسه از عرض خیابان عبور کرده بودند می‌شد.

چارچوب مطالعه در صورتی که به جای پیوسته بودن، منقطع باشد گمراه کننده خواهد بود؛ برای مثال در مطالعه ارتباط مکالمه با تلفن همراه و تصادف، در صورتی که رانندگی به صورت منقطع انجام شده باشد می‌تواند گمراه کننده باشد.

شکل ۲- طرح مطالعه متقاطع طرح

گروه ۱	دوره خطر	جابجایی	دوره کنترل
گروه ۲	دوره کنترل	جابجایی	دوره خطر
استنباط			
فرد ۱	حادثه	حادثه	A
فرد ۲	عدم حادثه	حادثه	B
فرد ۳	حادثه	عدم حادثه	C
فرد ۴	عدم حادثه	عدم حادثه	D

$$\frac{B}{C} = \text{نسبت شانس}$$

دوره اثر چیست؟

دوره زمانی است که در طی آن خطر وقوع رخداد خاص به علت مواجهه تغییر یافته است. اگر بین شروع مواجهه و شروع اثر آن تاخیر وجود داشته باشد و یا از بین رفتن اثر مواجهه با تاخیر همراه باشد، دوره اثر معادل دوره زمانی که مواجهه در آن رخ داده است نخواهد بود. بنابراین دوره اثر عبارت است از دوره زمانی که طی آن خطر وقوع رخداد در یک جمعیت به علت یک مواجهه خاص تغییر کرده است (۲۷).

دوره مخاطره چیست؟

به دوره زمانی بلافاصله قبل از وقوع رخداد گفته می‌شود و طول آن برابر با طول دوره اثر است (۲۷). طول دوره مخاطره می‌تواند بر اساس تجربیات قبلی محقق در نظر گرفته شود طول این دوره بسیار مهم است اگر طولانی‌تر از دوره اثر مواجهه در نظر گرفته شود تعدادی از افراد که در واقع مواجهه نداشته‌اند جزء افراد مواجهه یافته محسوب می‌شوند و اگر کوتاهتر از دوره اثر مواجهه باشد تعدادی از افراد مواجهه یافته جزء افراد مواجهه نیافته تلقی می‌شوند و در هر دو صورت ارتباط مواجهه و رخداد به درستی قابل اندازه‌گیری نخواهد بود.

پنجره مواجهه چیست؟

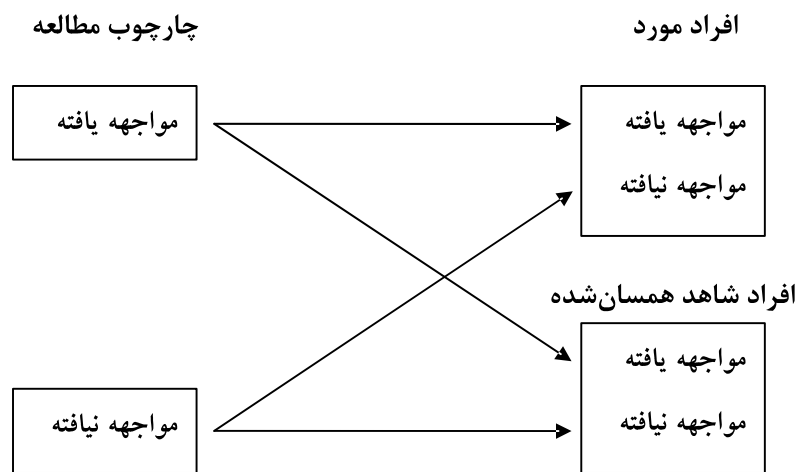
یک واحد تصادفی از مشاهدات است. این پنجره مدت زمانی است که یک فرد (محقق) برای مشاهده انتخاب می‌کند. برای مثال در مطالعات مورد- متقاطع آلودگی هوا، پنجره مواجهه را می‌توان تنها چند ساعت یا چند روز در نظر گرفت.

بر آورد دوره اثر و خطر، به علت عدم مشخص بودن زمان آغاز حمله و پیامد، معمولاً دقیق نیست. به عنوان مثال در تصادفات، دوره اثر معمولاً ۵ الی ۱۵ دقیقه بعد از مکالمه با تلفن است. اگر چه زمان مکالمه دقیقاً توسط شرکت‌های ثبت مکالمات (مخابرات) قابل دستیابی است؛ ولی تعیین زمان دقیق تصادف مشکل است. در مطالعه Maclure و Mittleman دوره اثر ارتباط فعالیت فیزیکی و انفارکتوس میوکارد، کمتر از ۱ ساعت و ارتباط انفارکتوس میوکارد و عصبانیت (۲) و انفارکتوس میوکارد و فعالیت جنسی (۳) کمتر از ۲ ساعت در نظر گرفته شده بود. (۱)

آیا می‌توان زمان‌های بدون مواجهه فرد را از چارچوب مطالعه خارج کرد؟

مطالعات متعدد در مورد وقایع قلبی- عروقی به علت عدم رخداد نادر وقایع قلبی در خواب، با این سنووال روبرو گشته‌اند که آیا زمان

شکل ۳- مطالعه مورد- شاهد همسان شده



	دوره کنترل	دوره خطر	
جفت ۱	مواجهه یافته	مواجهه یافته	A
جفت ۲	مواجهه نیافته	مواجهه یافته	B
جفت ۳	مواجهه یافته	مواجهه نیافته	C
جفت ۴	مواجهه نیافته	مواجهه نیافته	D

$$\text{نسبت شانس} = \frac{B}{C}$$

دوره خطر و هم کنترل وجود داد؛ بنابراین ورود آن به مطالعه باعث تورش انتخاب نمی‌گردد.

محدود ساختن فرصت مواجهه تنها در صورتی که فاکتور مورد مطالعه (مدت زمان خواب در وقایع قلبی، در منزل یا بیرون از منزل بودن در مطالعات آلودگی هوا و ...) یک فاکتور همراه لازم یا یک مخدوش کننده یا تعدیل کننده اثر باشد مناسب و قابل توجیه است. برای مثال رانندگی یک فاکتور همراه لازم در مطالعات تصادف است؛ یعنی تنها فرد در طی رانندگی دچار سانحه می‌گردد. بنابراین محدود ساختن مواجهه به زمان‌هایی که فرد رانندگی کرده قابل توجیه است.

خواب را می‌توان از چارچوب مطالعه خارج کرد؟ در مورد مطالعات وقایع قلبی عروقی، ویلیج (۶) و همکارانش مدت زمان خواب را از مطالعه خارج و محققین دیگر (۲۸،۱۰) مدت زمان خواب را در مطالعه لحاظ نمودند. در نظر گروه اول، ورود مدت زمان خواب به شخص - زمان مواجهه یافته فرد، نوعی تورش انتخاب کنترل (control-selection bias) است. چرا که افراد در زمان خواب فرصت مواجهه ندارند. ولی حذف مدت زمان خواب توسط این محققین منجر به نوعی اشتباه گشت چرا که برخی اوقات فرضیه مقابل صحیح است و خروج مدت زمان خواب ممکن است منجر به تورش انتخاب گردد که در این تورش تمام افرادی (حتی موارد نادر) که در خواب حادثه سکنه قلبی برای آنها رخ داده وارد مطالعه نمی‌شوند. ولی در هر حال چون مدت زمان خواب، هم در

کارائی مطالعه افراد دارای مواجهه همیشگی و ثابت و افراد بدون مواجهه از مطالعه خارج شده و تنها افراد با انتقال اثر بالا (crossover) و دارای مواجهه حاد وارد مطالعه شوند که نوعی همسان‌سازی شمارنده (Count matching) جهت افزایش نسبت جفت‌های ناهماهنگ است.

توان مطالعه مورد-مقاطع

قاعده کلی در مطالعات مورد-شاهد همسان شده این است که با افزایش بیش از ۴ کنترل همسان شده، توان آزمون کمی افزایش می‌یابد. این قاعده در مورد مواجهات نادر (نظیر عوامل آغاز کننده حملات) صدق نمی‌کند. بنابراین Maclure و Mittleman (۳۰) دریافتند که در مطالعه مورد-مقاطع با افزایش دوره کنترل از ۱ به ۴ در حدود ۳۵٪ فاصله اطمینان باریکتر و از ۴ به بیش از ۱۰۰ فاصله اطمینان ۴۰٪ باریکتر خواهد شد. بر خلاف مطالعه مورد-شاهد سنتی که هزینه مصاحبه‌های اضافی، نسبت مورد به شاهد را محدود خواهد کرد، در مطالعه مورد-مقاطع هیچ هزینه اضافی وجود نخواهد داشت.

چه موقعی شخص-زمان آینده به عنوان کنترل می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد؟

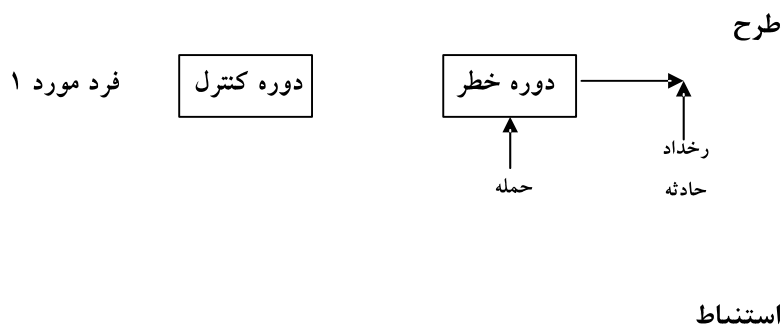
در مطالعه ایسکمی (۲۸) و مطالعه آلودگی هوا (۲۹) به علت عدم تاثیر پیامد در مواجهه از دوره‌های کنترل قبل و بعد (Bidirectional) می‌توان استفاده کرد؛ ولی در مطالعه ارتباط فعالیت فیزیکی و سکنه قلبی، بعلا تاثیر پیامد بر مواجهه مجدد نمی‌توان از دوره‌های کنترل بعد استفاده کرد.

حجم نمونه در مطالعات مورد-مقاطع

چه تعداد حجم نمونه مورد نیاز است؟

در مطالعه مورد-مقاطع به حجم نمونه‌ای کمتر از نصف مطالعه مورد-شاهد نیاز است؛ چرا که نتایج مشابه بدون نیاز به مصاحبه با شاهد‌های دیگر به دست می‌آید و هر فرد می‌تواند چندین بار شاهد خود باشد. مهمترین فاکتور در تعیین حجم نمونه این مطالعات، نادر بودن فاکتورهای آغاز کننده (trigger) یا فراوانی جفت‌های ناهماهنگ است که اغلب نامشخص بوده و نیاز به انجام مطالعه پایلوت دارد. در صورت امکان، جهت افزایش

شکل ۴- طرح مورد-مقاطع

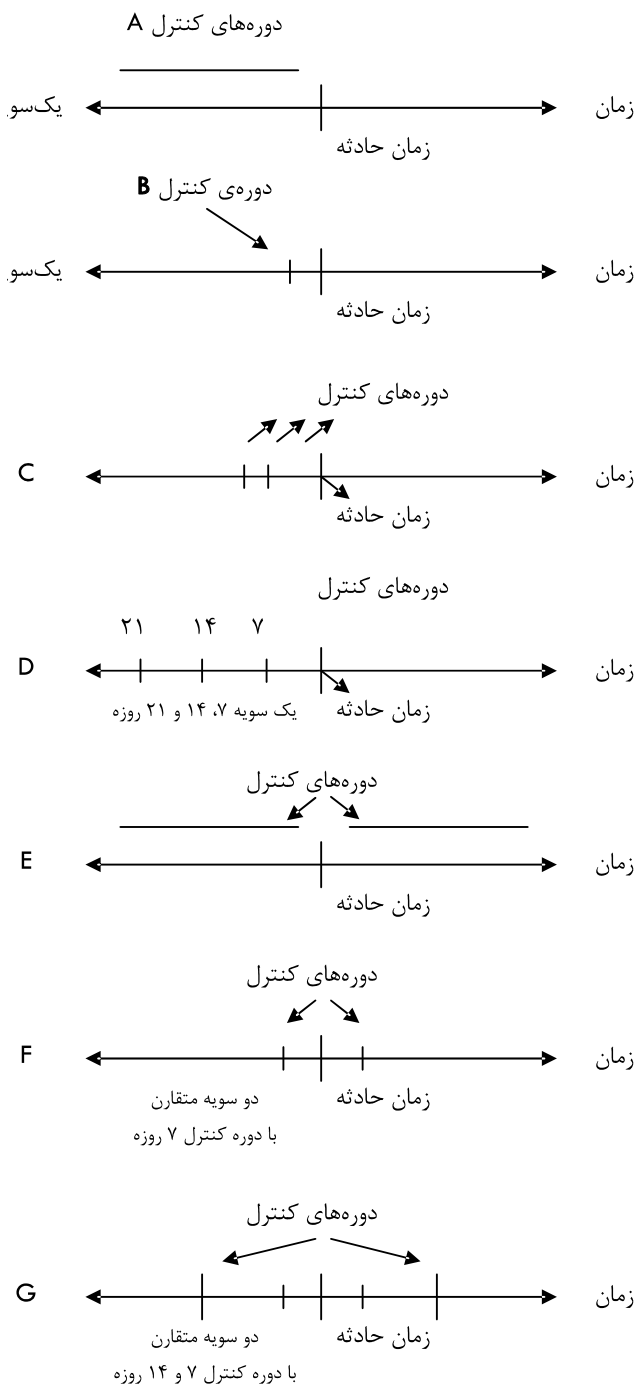


	دوره کنترل	دوره خطر	
فرد مورد ۱	مواجهه نیافته	مواجهه یافته	A
فرد مورد ۲	مواجهه نیافته	مواجهه یافته	B
فرد مورد ۳	مواجهه یافته	مواجهه نیافته	C
فرد مورد ۴	مواجهه نیافته	مواجهه نیافته	D

جابجایی

$$\text{نسبت شانس} = \frac{B}{C}$$

شکل ۵- استراتژی‌های انتخاب دوره کنترل



"۰:۱" و یا "۱:۰" است و شانس منتظره برابر با "xi:yi" است. صورت کسر "نسبت خطر" جمع yi های کل مواردی که شانس مشاهده "۱:۰" دارند می باشد و مخرج آن جمع xi های کل افراد که شانس مشاهده شده "۰:۱" دارند است.

آیا مطالعات مورد-مقاطع به علت بیش همسانی (overmatching) ناکارآمد هستند؟

مفهوم خود مخدوش شدگی میان اثرات حاد و مزمن مواجهات شاید به کاهش نگرانی برخی محققین در مورد اینکه خود همسانی (Self matching) بیش همسانی است کمک کند. خود همسانی تنها در صورتی که مقدار کمی مخدوش شدگی توسط صفات ثابت غیر اندازه‌گیری شده یا بوسیله مخدوش شدگی باقیمانده (Residual confounder) توسط صفات ثابت اندازه‌گیری وجود داشته باشد بیش همسانی است. این مورد تنها در موارد نادر که مواجهه، هم اثر حاد و هم مزمن دارد (نظیر مصرف الکل) به علت اینکه مواجهه گذشته معمولاً به طور قوی مرتبط با مواجهه جدید است اتفاق می‌افتد.

روش‌های تجزیه و تحلیل مطالعه مورد-مقاطع

از آن جا که در مطالعه مورد-مقاطع دو نوع داده کنترل (دوره کنترل معادل دوره خطر و داده کنترل مبنی بر عادت معمول فرد) وجود دارد، دو نوع آنالیز متفاوت نیز می‌توان انجام داد. اگر داده‌های دوره کنترل از نوع معادل داده‌های دوره مخاطره باشند، تجزیه و تحلیل دقیقاً مشابه مطالعات مورد-شاهد همسان شده است و نسبت شانس بر اساس جفت‌های ناهم‌انگ، $OR = \frac{b}{c}$ بدست می‌آید (۱۰).

اگر داده‌های کنترل از عادت معمول فرد در گذشته بدست آمده باشد، ابتدا باید شانس مشاهده شده مواجهه در طول دوره خطر محاسبه و سپس شانس منتظره محاسبه گردد. در شانس منتظره $(x:y)$ ، مقدار شخص-زمان مواجهه یافته و y شخص-زمان مواجهه نیافته است. برای تخمین شخص-زمان مواجهه نیافته، فراوانی معمول گزارش شده مواجهه فرد با عامل تحت مطالعه را در طول دوره اثر ضرب می‌کنیم و برای شخص-زمان‌های مواجهه نیافته این عدد را از کل شخص‌زمان‌های موجود کم می‌نماییم. آخرین مرحله در این روش، محاسبه نسبت خطر با استفاده از شانس مشاهده شده و منتظره است. از آن جا که داده‌های مربوط به مواجهه به صورت شخص-زمان است و هر فرد به تنهایی یک طبقه در نظر گرفته شده است، برای محاسبه نسبت خطر می‌توان از روش مانتل-هنزل می‌توان استفاده کرد. شکل ۱ محاسبه نسبت خطر را در این روش نشان می‌دهد. همانگونه که مشاهده می‌گردد شانس مشاهده شده برای فرد i ، "ai:bi" است که یا

اکثر بیماری‌های مزمن و حاد جدا می‌کند. برای مثال انفارکتوس میوکارد در هر زمانی می‌تواند رخ دهد در حالیکه آسیب‌های شغلی نیاز به شرایط ویژه جهت رخ دادن دارند. بنابراین تنها زیر مجموعه‌ای از شخص - زمان‌های افراد، باید شرایط ورود به مطالعه را داشته باشند. در واقع اگر شخص - زمان‌های دارای شرایط لحاظ نگردند، برآورد اثر در هر جهتی می‌تواند دارای تورش گردد.

چالش دوم این روش در مطالعات آسیب‌ها، عدم دسترسی اطلاعات مواجهه آسیب‌ها به طور آینده نگر است. اگر چه این نکته از ویژگی‌های اصلی این نوع مطالعه (مورد-مقاطع) نیست، اما به علت اینکه اکثر صدمات نادر هستند بنابراین جمع‌آوری داده‌ها به صورت آینده‌نگر در بسیاری از مجموعه‌ها و ارگان‌ها به صرفه نیست و همچنین شرایط محدودی وجود دارد که سابقه‌های قبلی برای اهداف اجرائی یا اهداف دیگر برای پیگیری در دسترس هستند. بنابراین در اکثر مطالعات باید به گزارش‌های افراد در مورد مواجهات قبلی خود که ممکن است از لحاظ علیتی متناسب نباشند اعتماد کنیم.

بحث دیگر در اجرای این روش، شناسایی دوره‌های کنترل دقیقاً مشابه از لحاظ زمانی به زمانی که آسیب رخ داده با توجه به عوامل زمینه‌ای آسیب و نیز مستقل بودن مواجهه مورد نظر (به علت اینکه علاوه بر شرایط خود فرد شرایط کار ممکن است در دوره خطر و کنترل فرق کند) است.

به طور خلاصه، مطالعه مورد-مقاطع یک روش جدید برای ارزیابی فاکتورهای منجر به آسیب در محیط کار است. این روش باعث عاری شدن مطالعه از تغییرات بین کارگران که غلبه بر آن با روش‌های مطالعه سنتی اگر نگوئیم غیر ممکن است، مشکل خواهد بود. برای بکارگیری این نوع مطالعه در تحقیقات آسیب و صدمات باید بر مشکلات متعدد فوق همانند دیگر مطالعات مشاهده‌ای غلبه کنیم.

مطالعه مورد-مقاطع در اپیدمیولوژی آلودگی هوا

مطالعه مورد - مقاطع مناسب‌ترین طرح برای اینگونه تحقیقات است اگر:

۱. مواجهه افراد در فاصله زمانی کوتاه عوض شود.
 ۲. بیماری حمله ناگهانی و دوره پنهانی کوتاه برای کشف داشته باشد.
 ۳. دوره القا (induction period) کوتاه باشد.
- برای نشان دادن سه شرط فوق در اپیدمیولوژی آلودگی هوا، رابطه مونوکسید کربن و انفارکتوس میوکارد را بررسی می‌کنیم

در مطالعات مورد-مقاطع در روش اول (دوره کنترل معادل دوره خطر) از آنالیز رگرسیون لجستیک شرطی برای کنترل مخدوش کننده‌ها می‌توان استفاده کرد که این آنالیز نسبت شانس تعدیل شده را محاسبه می‌کند. این آنالیز همچنین اجازه مدل‌سازی چندین دوره کنترل را فراهم می‌سازد (۳۱).

تشابهات و تفاوت‌های بین طرح مورد-مقاطع، طرح مقاطع و طرح مورد-شاهد همسان شده

مطالعه مورد-مقاطع از بعضی جهات شبیه مطالعه مقاطع و از برخی جهات شبیه مطالعه مورد - شاهد همسان شده است. از این جهت که هر فرد کنترل خود است شبیه مطالعه مقاطع بوده و از این جهت که استنباط بر پایه مقایسه توزیع مواجهه است و نه خطر بیماری، شبیه مطالعه مورد - شاهد جفت شده است. طرح مقاطع یک مطالعه تجربی است که در آن محقق مواجهه را بر طبق فرضیه مورد نظر تغییر و طرح‌ریزی می‌کند. شکل ۲، شکل شماتیک مطالعه مقاطع را نشان می‌دهد. همانگونه که مشاهده می‌گردد در مطالعه مقاطع گروه ۱ در ابتدا تحت مواجهه در فاز خطر (در کارآزمایی بالینی این فاز، دوره درمانی نامیده می‌شود) هستند در حالی که گروه ۲ طی فاز کنترل، مواجهه ندارند و پس از یک فاز شستشو (washing out) گروه ۱ و ۲ بالعکس می‌گردند. در مطالعه مورد-شاهد جفت شده، موارد بیماری از جامعه پایه و گروه کنترل از همان جامعه که افرادی عاری از بیماری هستند انتخاب می‌گردند و برای هر مورد، یک کنترل بر اساس فاکتورهای همسان‌سازی انتخاب می‌شود. این نوع مطالعه جهت ارزیابی مواجهاتی که هم دوره القاء کوتاه و هم بلند دارند مناسب است. شکل ۳، شکل شماتیک مطالعه مورد-شاهد همسان شده را نشان می‌دهد.

در مطالعه مورد - مقاطع همانند مطالعه مقاطع، هر فرد به عنوان کنترل خودش محسوب می‌شود. اما بر خلاف مطالعه مقاطع محقق هیچ اثر یا دخالتی بر روی مواجهه ندارد. شکل ۴، شکل شماتیک مطالعه مورد-مقاطع را نشان می‌دهد. در تمامی سه روش فوق، آنالیز یکسان بوده و بر پایه جفت‌های ناهماهنگ صورت می‌پذیرد (۱۹).

مطالعه مورد-مقاطع در تحقیقات آسیب و صدمات

در بکارگیری روش مورد-مقاطع در تحقیقات آسیب، سه چالش عمده وجود دارد (۳۲): مشکل اول این روش در تحقیقات آسیب، شناسایی شخص - زمان در معرض خطر از آسیب مورد مطالعه است. این عنصر کلیدی، تحقیقات مشاهده‌ای آسیب را از

(۱۹).

روش مورد-مقاطع در مطالعات آلودگی هوا در صورتی که دوره کنترل از دوره خطر دور باشد، منجر به تورش انتخاب در الگوهای فصلی در مواجهه با پیامد یا مخدوش شدگی در نتیجه تغییر شرایط در نقاط متفاوت زمانی می گردد و نیز نزدیک بودن زیاد دوره خطر و کنترل به علت خود همبستگی (auto correlation) میان مواجهه روزانه می تواند منجر به تورش گردد (۳۶).

شکل ۵ مجموعه‌ای از استراتژی‌های انتخاب دوره کنترل را در مطالعات آلودگی هوا نشان می‌دهد (۳۷). شکل 5a انتخاب دوره کنترل یک سوپه را نشان می‌دهد که کنترل، تمام روزهای قبل از روز مبدأ (دوره خطر) است. به علت اینکه دوره کنترل در قبل از روز مبدأ طولانی است، این روش در معرض تورش ناشی از عدم ثبات مواجهه است. حتی اگر مخدوش کنندگی به وسیله روند زمانی، فصلی و یا روز هفته نیز وجود نداشته باشد با محدود کردن کنترل به زمان نزدیک‌تر به زمان مبدأ، مثلاً کمتر از ۳۰ روز، می‌توان این روش را بهبود بخشید. شکل 5b تا 5d مثال‌هایی از طرح نمونه‌گیری انتخاب محدود یک سوپه کنترل‌ها را نشان می‌دهد در تمامی این روش‌ها، مکان دوره‌های کنترل ثابت، قبل و نزدیک به روز مبدأ است. شکل 5d انتخاب دوره کنترل ۷، ۱۴ و ۲۱ روز قبل از روز مبدأ به علت کنترل عامل مخدوش کنندگی روز هفته را نشان می‌دهد.

شکل 5e تا 5g مثال‌هایی از انتخاب کنترل دو سوپه (bidirectional) را نشان می‌دهند. شکل 5e دوره‌های کنترل دو سوپه را که دوره‌های کنترل تمام روزهای بجز روز مبدأ هستند نشان می‌دهد. با این طرح عامل فصل باید در مدل گنجانده شود یا اینکه برآورد اثر آلودگی هوا مخدوش خواهد شد. یک روش جایگزین مناسب برای مدل‌سازی، محدود کردن زمان با استفاده از نمونه‌گیری متقارن دو سوپه (symmetric bidirectional) است. دوره‌های کنترل در این روش در فاصله ثابتی قبل و بعد از زمان مبدأ قرار گرفته اند. انتخاب دوره کنترل با این روش تورش ناشی از روند زمانی، فصلی و روز هفته را اگر دوره کنترل مضربی از ۷ باشد کنترل خواهد کرد. شکل 5f، طرح دو سوپه متقارن با دوره کنترل ۷ روز قبل و بعد از زمان مبدأ را نشان می‌دهد و شکل 5g طرح دو سوپه متقارن با دوره‌های کنترل ۷ و ۱۴ روز قبل و بعد از زمان مبدأ را نشان می‌دهد.

اخیراً نویدی و همکارانش (۳۸) اثبات کردند که تمام روش‌های فوق دارای مقداری تورش هستند. به همین علت او و همکارانش طرح دو سوپه نیمه متقارن (semi symmetric bidirectional) را

شرط ۱: مونوکسیدکربن از احتراق ناقص سوخت‌های شامل کربن ایجاد می‌گردد. اتومبیل‌ها منبع اصلی تولید مونوکسیدکربن در مناطق شهری هستند و سطح مونوکسیدکربن به طور معنی‌داری مطابق با تراکم ترافیک در روزهای مشخص است.

شرط ۲: انفارکتوس میوکارد منتهی به مرگ تنها در چند ساعت از درد قلبی تا صدمه برگشت ناپذیر به عضله میوکارد و نقص سیستم قلبی-تنفسی و مرگ پیشرفت می‌کند. شرط ۳: مونوکسیدکربن ظرفیت بالایی جهت مسدودسازی گیرنده‌های اکسیژن خون و ایسکمی میوکارد دارد، بنابراین دوره القا از آغاز مواجهه تا آغاز حمله احتمالاً کوتاه است. طول مدت القا بیشتر به غلظت بالای مواجهه بستگی دارد.

چنانچه فرد به مدت طولانی با سطح کم مونوکسیدکربن تماس داشته باشد، این تماس باعث افزایش خطر انفارکتوس میوکارد به وسیله هیپوکسی مزمن و یا بیماری عروق قلبی می‌شود که بررسی این نوع ارتباط به وسیله مطالعه مورد-مقاطع مناسب نیست.

مطالعات ارتباط آلودگی هوا و مرگ و میر روزانه به طور سنتی به وسیله طرح تایم سری (time-series) با مدل‌های پیچیده رگرسیونی جهت کنترل روند هفتگی، فصلی انجام می‌شده است (۳۳). منتقدین این روش معتقدند که این روش فرض‌های زیادی برای مدلینگ دارد. اخیراً مطالعه مورد-مقاطع به طور وسیع جهت مطالعه اثر مواجهه با آلودگی هوا و خطر وقایع مضر برای سلامتی استفاده شده است. این روش تقریباً شبیه آنالیز تایم سری رگرسیون پواسون، است با این تفاوت که مخدوش شدگی در روش اجرای طرح (با همسان سازی) به جای مدل رگرسیون کنترل می‌گردد.

در آنالیز تایم سری از فاصله زمانی ثابتی برای برآورد مواجهه استفاده می‌شود و سعی برای برآورد بهترین فاصله زمانی انجام نمی‌گیرد. در حالیکه در مطالعه مورد-مقاطع، فاصله زمانی بین مورد و شاهد اهمیت بالایی دارد. همچنین این روش برای برآورد اثر تجمعی مناسب نیست؛ چرا که انتخاب دوره کنترل در حضور اثر تاخیری (lag effect) آلودگی هوا مشکل است.

در مطالعات آلودگی هوا در ابتدا تصور می‌شد که روش مورد-مقاطع به صورت یک مطالعه گذشته‌نگر یک سوپه است که همواره دوره کنترل قبل از دوره خطر می‌آید (۳۴). نویدی و همکارانش (۳۵) نشان دادند که انتخاب یک سوپه کنترل (unidirectional) و قبل از دوره خطر، این روش را در معرض تورش روند زمانی قرار می‌دهد.

(LOESS) و درجه آزادی اسپلین‌ها است و در روش مورد-مقاطع فاصله زمانی بین دوره خطر و کنترل بسیار مهم است (۴۲).

محدودیت‌های مطالعات مورد-مقاطع

محدودیت‌ها و نکات مثبت مطالعه مورد-مقاطع هنوز به طور کامل کشف نشده است. بنابراین ممکن است برخی محققین جهت اطمینان بیشتر از شاهدهای سنتی حتی با وجود دو برابر شدن هزینه استفاده کنند.

گرینلند (۴۳) بیان کرد که مطالعه مورد-مقاطع همانند مطالعه مورد-شاهد همسان شده مستعدتر به تورش سوء طبقه بندی نسبت به مطالعات مورد-شاهد همسان شده گروهی است. محدودیت اصلی مطالعه مورد-مقاطع در سوالی که این طرح برای پاسخ گوئی آن طرح ریزی شده است نهفته است. همانگونه که می‌دانیم این روش جهت پاسخگوئی به اینکه "چه چیز غیر عادی قبل از رخداد حادثه اتفاق افتاده" طرح ریزی شده است که بیشتر مواجهات حاد مد نظر است. حال آیا ممکن است بر خلاف نظر اکثر محققین، مواجهه مزمن باعث رخداد حادثه گشته باشد؟ تا به حال پاسخ کافی به این سوال داده نشده است. جهت پاسخگوئی به این سوال باید به طور همزمان مطالعه مورد-شاهد سنتی با مطالعه مورد-مقاطع و یا اینکه مطالعه مورد-مقاطع لانه گزیده در درون یک مطالعه همگروهی انجام پذیرد.

منابع

- Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Goldberg M. Triggering of acute myocardial infarction by physical exertion: protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med* 1993; 329: 1677-83.
- Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH. Triggering of acute myocardial infarction by episode of anger. *Circulation* 1995; 92, 1720-1725 .
- Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Schwartz J, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering of acute myocardial infarction by sexual activity. *JAMA* 1996; 275, 1405-9.
- Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB. Triggering of acute myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999; 99, 2737-41 .
- Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Kondo NI, Tofler GH. Death of a significant person increases the risk of acute MI onset. *Circulation* 2007; 93, 631 .
- Willich S, Lewis M, Lowel H. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2007; 1993, 1684-1690.
- Giri S, Thompson PD, Kiernal FJ, Clive J, Fram DB. Clinical and angiographic characteristics of exertion related acute

پیشنهاد کردند. آنها نشان دادند که مطالعه دو سویی در برخی مطالعات، اطلاع دهنده نیست و قرار گرفتن یک دوره خطر در دو دوره کنترل ممکن است برآورد خطر را دچار تورش کند. در طرح دو سویه نیمه متقارن یکی از ۲ دوره کنترل (قبل و یا بعد) به طور تصادفی انتخاب می‌شود. برتری این روش این است که در این حالت مشخص نیست کدام مشاهده مورد و کدام شاهد است که می‌تواند تورش حذف (elimination bias) را کاهش دهد.

فواید مطالعه مورد-مقاطع در اپیدمیولوژی آلودگی هوا

در این مطالعه هر فرد، کنترل خود است پس خود همسانی، مخدوش شدگی توسط ویژگی‌های ثابت فرد را حذف می‌کند؛ اگر چه این خود همسانی ممکن است به طور کامل نتواند تمام ویژگی‌های خود فرد را کنترل نماید. برای مثال احتمال اینکه یک فرد سیگاری در بیرون از منزل سیگار بکشد بیشتر است؛ پس بیشتر در معرض آلودگی هوای بیرون قرار دارد. فایده دیگر مطالعه مورد-مقاطع راحت‌تر بودن اجرای آن نسبت به مطالعه تایم سری است و نیز مطالعه دو سویه روند زمانی مواجهه و پیامد را کنترل می‌کند. در روش مورد-مقاطع، شناسایی گروه‌های حساس‌تر به آلودگی هوا نیز با استفاده از برآورد تعدیل کنندگی اثر (effect modification) امکان پذیر است (۲۴، ۳۹).

معایب مطالعه مورد-مقاطع در اپیدمیولوژی آلودگی هوا

۱. این روش به علت استفاده از داده‌های کمتر، دقت پایین‌تری نسبت به آنالیز تایم سری دارد. انتخاب دوره کنترل پاشنه آشیل این نوع مطالعه است و همچنین روش مورد-مقاطع برای برآورد اثر تجمعی مناسب نیست (۳۹-۴۱).

به هر حال، انتخاب روش برای مطالعه ارتباط آلودگی هوا و پیامدهای آن از بین مطالعه مورد-مقاطع و آنالیزتایم سری ساده نیست و هر دو می‌توانند برآورد نسبتاً مناسبی از خطر را در مورد مواجهه کوتاه مدت آلودگی هوا ارائه نمایند و انتخاب هر روش به نوع آنالیز مطالعه بستگی دارد. در استفاده از روش تایم سری مهمترین عامل، روش هموارسازی (smoothing) لوئیس myocardial infarction. *JAMA* 2007; 282, 1731-36 .

- Moller J, Hallqvist J, Diderichsen F, Theorell T, Reuterwall C. Do episode of anger trigger myocardial infarction. *Psychosomatic Medicine* 2000; in press ..
- Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351, 1467-71 .
- Marshall RJ, Jackson RT. Analysis of case-crossover designs. *Statistics in Medicine* 1993; 12, 2333-41 .
- Dixon KE. A comparison of case-crossover and case-control

- designs in a study of risk factors for hemorrhagic fever with renal syndrome. *Epidemiology* 1997; 8, 243-246 .
12. Petridou E, Mittleman MA, Trohanis D, Dessypris N. Transient exposures and risk of childhood injury. *Epidemiology* 1998; 9, 622-625.
 13. Vinson DC, Mabe N, Leonard LL, Alexander J, Becker J. Alcohol and injury: a case-crossover study. *Archives of Family Medicine* 1995; 4, 505-511.
 14. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Moris AD. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998; 352, 1331-36.
 15. Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology* 1995; 6, 248-53 .
 16. Redelmeier DA, Tibshirani RJ. Association between cellular-telephone calls and motor vehicle collisions. *New England Journal of Medicine* 1997; 336, 453-58.
 17. Maclure M, Mittleman MA. Cautions about car telephones and collisions. *New England Journal of Medicine* 1997; 336, 501-2 .
 18. Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, Bellander T, D'Ippoliti D, Lanki T. A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172, 1549-55.
 19. Jaakkola JJK. Case-crossover design in air pollution epidemiology. *Eur Respir J* 2003; 21, 81-5.
 20. Mann JK, Tager IB, Lurmann F, Segal M, Quesenberry CP, Lugg MM. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environ Health Perspect* 2002; 110, 1247-52.
 21. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103, 2810-5.
 22. Estberg L, Gardner IA, Stover SM, Johnson BJ. A case - crossover study of intensive racing and training schedules and risk of catastrophic musculoskeletal injury and lay-up in California thorough race-horses. *Preventive Veterinary Medicine* 1998; 33, 159-170 ..
 23. Rajabpoor Z, Majdzade SR, Feizzadeh Khorasani A, Motevalian A, Hoseini M. The effect of withdrawal status in predisposing habitual opioid user to traffic accident: a case-crossover study. *Iranian Journal of Epidemiology* 2005;1:27-32
 24. Ghorbani M, Yunesian M, Fotouhi A, Zeraati H, Sadeghian S, Rashidi Y. Relation between air pollution exposure and onset of acute coronary syndrome in Tehran Heart Center; Using a case-crossover design. *Iranian Journal of Epidemiology* 2006;2:41-50
 25. Jackson RT, Scragg R, Beaglehole R. Does recent alcohol consumption reduce the risk of acute myocardial infarction and coronary death in regular drinker. *American Journal of Epidemiology* 1992; 136, 819-24 .
 26. Roberts I, Marshal RJ, Lee-joe T. The urban traffic environment and the risk of child pedestrian injury: a case-crossover approach. *Epidemiology* 1995; 6, 169-171 .
 27. Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annual Review of Public Health* 2000; 21, 221-238 .
 28. Gullette ECD, Blumenthal JA, Babyak M. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 2000; 277, 1521-1526.
 29. Goldberg MS, Burnett RT, Bailar JC. The association between daily mortality and ambient air particle pollution in Montréal, Quebec.2.cause specific mortality. *Environ Res* 2001; 86, 26-36.
 30. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH. Control sampling strategies for case-crossover studies: an assessment of relative efficiency. *Am J Epidemiol* 1995; 142, 92-8.
 31. Schwartz J. Particulate air pollution and daily mortality: a synthesis. *Public Health Rev* 1991; 19, 39-60.
 32. Mittleman MA, Maclure M, Sorock GS. Overview of case-crossover for injury research. *Occupational and Environmental Medicine* 2000; 218, 123-27 .
 33. Karen YF, Daniel K, Yue C, Rick B. Comparison of time series and case-crossover analyses of air pollution and hospital admission data. *International Journal of Epidemiology* 2003; 32, 1064-70.
 34. Lee-joe T, Schwartz J. Reanalysis of the effects of air pollution on daily mortality. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107, 633-36 .
 35. Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics* 1998; 54, 596-605.
 36. Bateson TF, Schwartz J. Control for seasonal variation and time trend in case-crossover studies of acute effects of environmental exposures. *Epidemiology* 1999; 10, 539-44.
 37. Holly J, Lianne S, Tomas L. Overlap bias in the case-crossover design, with application to air pollution exposures. *BMJ* 2004; 213, 1654-66.
 38. Navidi W, Weinhand E. Risk set sampling for case-crossover designs. *Epidemiology* 2002; 13, 100-05.
 39. Bateson TF, Schwartz J. Who is sensitive to the effects of particulate air pollution on mortality? A case-crossover analysis of effect modifiers. *Epidemiology* 2004; 15, 143-9.
 40. Zeka A, Zanobetti A, Schwartz J. Short term effects of particulate matter on cause specific mortality: effects of lags and modification by city characteristics. *Occup Environ Med* 2005; 62, 718-25.
 41. Mesano M, Agabiti N, Pistelli R, Couilliot MF, Forastiere F. Subpopulations at increased risk of adverse health outcomes from air pollution. *Eur Respir J* 2003; 21, 57-63.
 42. Redelmeier DA, Tibshirani RJ. Interpretation and bias in case-crossover studies. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997; 50, 1281-87.
 43. Greenland S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology* 1996; 7, 231-9.