

حجم نمونه در تحقیقات پزشکی رویکردی کاربردی

نویسندگان:

دکتر نیما معتمد

استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

دکتر فرهاد زمانی

استاد دانشگاه علوم پزشکی ایران



سرشناسه : معتمد، نیما، ۱۳۴۷
عنوان و نام پدیدآور : حجم نمونه در تحقیقات پزشکی: با رویکرد کاربردی / تالیف نیما معتمد، فرهاد زمانی
مشخصات نشر : تهران: عصر روشن بینی، ۱۳۹۵
مشخصات ظاهری : ۲۹۵ ص.
شابک : 978-964-2503-24-7
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
موضوع : پزشکی - - تحقیق - - روش های آماری
موضوع : Medicine - -Research- -Statistical methods :
شناسه افزوده : زمانی، فرهاد، ۱۳۴۶
رده بندی کنگره : R ۸۵۳/۹م۶ ۱۳۹۵
رده بندی دیویی : ۶۱۰/۷۲
شماره کتابشناسی ملی : ۴۳۸۳۴۲۰

نام کتاب:	حجم نمونه در تحقیقات پزشکی رویکردی کاربردی
مؤلف:	نیما معتمد - فرهاد زمانی
نوبت چاپ:	اول / ۱۳۹۵
ناشر:	انتشارات عصر روشن بینی
صفحه آرا:	محمد ایمانی
چاپ و صحافی:	نقش و نگار پاسارگاد
شمارگان:	۱۰۰۰ نسخه
شابک:	۹۷۸ -۹۶۴ -۲۵۰۳ -۲۴ -۷
قیمت:	۲۰۰۰۰۰ ریال

کلیه حقوق برای ناشر محفوظ است و هر گونه تکثیر
به هر شکل بدون اجازه ناشر ممنوع می باشد و پیگرد قانونی دارد.

تقدیمات

تقدیم به

همسرانمان

مقدمه نویسنده

یکی از سئوالاتی که محقق باید جواب قانع کننده‌ای برای آن داشته باشد، تعداد نمونه‌ای است که باید در مطالعه وارد شود. بسیاری از پروپوزال‌ها و مقالات پزشکی به علت آن که جواب قانع کننده‌ای برای حجم نمونه ندارند از طرف داوران رد می‌شوند. کتاب حاضر با رویکردی عملی سعی کرده است گامی در جهت کمک به محققان برای پاسخ به سؤال "چه تعداد نمونه؟" بردارد.

در تعیین حجم نمونه عوامل مختلفی می‌توانند تاثیرگذار باشند. توان مطالعه و سطح معنی‌داری، واریانس‌ها، نوع مطالعه و جهت آن و همچنین دقت مطالعه از جمله عوامل تاثیرگذار بر تعداد نمونه‌های وارد شده به مطالعه می‌باشد. عوامل موثر بر تعیین حجم نمونه، موضوع بحث فصل اول کتاب خواهد بود.

سیاستگذاران برای آن که بتوانند به مداخلات موثر بپردازند نیاز به ارزیابی وضعیت موجود دارند تا با استفاده از اطلاعات آن بتوانند تصمیم‌گیری درست جهت مداخلات اثربخش داشته باشند. مطالعات توصیفی که به توصیف وضعیت موجود می‌پردازد می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را از وضعیت موجود در اختیار بگذارند. این نوع مطالعات می‌توانند به رشد دانش زمینه‌ای کمک فراوانی نمایند. مطالعات توصیفی معمولاً در قالب برآوردهای میانگین یا نسبت‌ها در یک جمعیت خاص مصداق پیدا می‌کنند. فرمول‌هایی که برای محاسبه حجم نمونه در اینگونه مطالعات پیشنهاد می‌شود نیاز به اطلاعاتی نظیر انحراف معیار یا شیوع و دقت دارد. موضوع محاسبه حجم نمونه برای برآورد میانگین‌ها یا نسبت‌ها در یک جمعیت بحث اصلی فصل دوم را تشکیل می‌دهد. گرچه اکثر محققین با فرمول‌های مربوط به این نوع مطالعات، آشنایی دارند، نویسنده جهت یادآوری و حفظ توالی منطقی کتاب به آن پرداخته است.

انتخاب همیشه مشکل است به خصوص وقتی گزینه‌های جایگزین نیز قابل تهیه باشند. پس اگر ابزاری وجود داشته باشد تا بتوان به وسیله آن تفاوت‌های بین گزینه‌ها را آشکار کرد، بسیار کمک کننده خواهد بود. در پژوهش، آزمون‌های آماری همان ابزارهای مناسب می‌باشند که می‌توان به وسیله آنها تفاوت‌ها را آشکار ساخت و گزینه مناسب‌تر را انتخاب نمود. یکی از آزمون‌های آماری تعیین اختلاف بین دو میانگین است. آیا تفاوت بین دو میانگین از لحاظ آماری معنی‌دار است؟ آیا میانگین فشار خون مردان با زنان متفاوت است؟ آیا تفاوتی در میزان پایین آوردن کلسترول خون بین آتورواستاتین و سیمواستاتین وجود دارد؟ تعیین حجم نمونه در این گونه آزمون‌ها موضوع بحث فصل سوم می‌باشد. واریانس پارامترهایی که قرار است اندازه‌گیری شوند بر تعداد حجم نمونه موثر است در نتیجه در این فصل حجم نمونه در دو حالت برابری واریانس‌های دو گروه مورد مقایسه و همچنین نابرابری واریانس‌ها، مورد بحث قرار گرفته است.

رویکردهای گوناگونی برای تعیین حجم نمونه وجود دارد. برای تعیین حجم نمونه، بر حسب اطلاعاتی که از مطالعات گذشته یا پایلوت در اختیار می‌باشد، فرمول‌های متفاوتی پیشنهاد می‌گردد. وقتی پای مقایسه‌های متعدد به میان می‌آید، موضوع پیچیده‌تر می‌شود. مقایسه چند میانگین با یکدیگر نیز از این قاعده مستثنی

نیست. از این رو تعیین حجم نمونه در مقایسه چند میانگین، موضوع بحث چند فصل از کتاب حاضر می‌باشد. با این حال در پایان فصل سوم به اختصار به موضوع تعیین حجم نمونه در مطالعات با چند بازوی مداخله که دارای یک گروه پلاسبو می‌باشند، اشاره شد. در فصل چهارم به تعیین حجم نمونه در مقایسه چند میانگین اشاره گردید که عمدتاً بر محور جدولی است که در این فصل آورده شد.

طراحی‌های متقاطع در کارآزمایی‌های بالینی از جمله مطالعاتی هستند که جذابیت زیادی دارند. از آنجا که هر گروه، هر دو مداخله را دریافت می‌کند، هر فرد در مطالعه می‌تواند به عنوان شاهد خود محسوب گردد. حجم نمونه در مطالعات متقاطع و مطالعاتی که اندازه‌گیری‌های متعدد را قبل و بعد از مداخله صورت می‌دهند، موضوع بحث فصل پنجم کتاب می‌باشد.

در بسیاری از موارد پیامدها برحسب نسبت بیان می‌شوند. درصد افرادی که بعد از مداخله بهبود پیدا کردند. نسبت افرادی که دچار عارضه جانبی مرتبط با داروی X شدند. فرمول‌هایی که برای تعیین حجم نمونه در مقایسه نسبت‌ها پیشنهاد می‌شوند، در ظاهر کمی مشکل‌تر به نظر می‌آیند. تعیین حجم نمونه در مقایسه بین دو نسبت، مقایسه یک نسبت با نسبتی ثابت و مقایسه چند نسبت با یک نسبت استاندارد، از جمله موضوعاتی است که در فصل ششم مورد بحث قرار گرفته است.

یافتن عوامل خطر موثر بر بیماری‌ها در طب از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است چرا که اگر چنین عواملی یافت شوند، به شرط تعدیل‌پذیر بودن می‌توان با مداخلاتی، این عوامل را حذف یا تعدیل کرد و یا تاثیر آنها را کاهش داد. مطالعاتی که از آنها تحت عنوان مطالعات مورد - شاهدی یاد می‌شود، برای یافتن چنین ارتباطی نقش عمده‌ای دارند. طراحی این نوع مطالعات، در صورتی که بتوان عوامل مداخله‌گر را کنترل نمود، نسبتاً آسان بوده و هزینه‌های آن نیز زیاد نیست. همچنین محقق می‌تواند به نتایج ملموسی در اسرع وقت دست یابد. این نوع مطالعات به دو نوع همسان شده جفت شده و جفت نشده تقسیم می‌شوند. در فصل هفتم تعیین حجم نمونه در مطالعات جفت نشده و جفت شده مورد بحث قرار گرفت.

اگر بدنبال رابطه علیتی بین عوامل خطر و پیامدها هستیم، مطالعات از نوع کوهورت کمک کننده‌تر از مطالعات مورد- شاهدی هستند. مطالعاتی که از عوامل خطر شروع کرده و سعی دارند پیامدهای حاصل را شناسایی نمایند. این نوع مطالعات معمولاً از نوع آینده‌نگر بوده و جمعیت زیادی را برای مدتی طولانی تحت نظر می‌گیرند. جمعیت زیاد، زمان طولانی و از دست رفتن نمونه‌ها در پیگیری‌ها همه و همه این نوع مطالعات را مشکل می‌سازند. به قول یکی از اساتید گرامی "از مطالعات کوهورت خیلی استقبال نمی‌شود چون به پژوهشگران با انگیزه و پراورزی به علت بی‌تجربگی، جهت حمایت مالی برای هدایت چنین مطالعاتی اعتماد نمی‌شود و پژوهشگران با تجربه در بسیاری از موارد به علت دردسرها و دیر هنگام بودن نتایج آن، خود تمایلی به هدایت چنین مطالعاتی ندارند" به هر حال بزرگواری که دل به دریا زده و تصمیم به هدایت چنین مطالعاتی گرفتند باید تمهیدات طراحی چنین مطالعاتی را بسیار دقیق صورت دهند چراکه اشتباه در طراحی مطالعاتی با چنین وسعت، بسیار خطرناک است و علاوه بر نتایج اشتباهی که می‌تواند حاصل کند، انرژی، سرمایه و زمان

زیادی نیز خواهد گرفت. از جمله موضوعاتی که در طراحی مطالعه اهمیت دارد، تعیین حجم نمونه است. محاسبه حجم نمونه در مطالعات کوهورت، موضوع مورد بحث در فصل هشتم کتاب می‌باشد.

موضوع اندازه‌گیری در علم دارای اهمیت ویژه‌ای است. گاه این بحث مطرح می‌شود علمی را می‌توان علم در نظر گرفت که با پدیده‌های قابل اندازه‌گیری دقیق، سروکار دارند. موضوع یکی از کنفرانس‌هایم در دوره MPH به نقد کشیدن همین بحث بود. در آنجا با این استدلال که بنا بر اصل عدم قطعیت^۱ هایزنبرگ، همه پدیده‌های فیزیکی به هنگام اندازه‌گیری دارای یک عدم قطعیت اجتناب‌ناپذیر می‌باشند، علم بودن علوم دیگر تجربی را به چالش کشیدم. صحت این استدلال (بنده خود نیز قائل به صحت آن نیستم!!!) و بحث اندازه‌گیری در فیزیک کوانتومی موضوع بحث ما نیست چراکه این عدم قطعیت‌ها خارج از کنترل بشر بوده و خواه ناخواه با هر اندازه‌گیری (ناشی از تاثیر خود اندازه‌گیری)، حاصل خواهد شد ولی در دنیای ماکروسکوپی اندازه‌گیری‌های در حد کوانتومی مطرح نیست بلکه ما با پدیده‌های روزمره‌ای روبرو هستیم که قوانین مکانیک کوانتومی تفاوت ناچیزی با فیزیک کلاسیک خواهند داشت. دنیای اندازه‌گیری در طب نیز (در این مقطع) ماکروسکوپی است. موضوعی که در پژوهش‌های پزشکی و اندازه‌گیری (در این گونه پژوهش‌ها)، حائز اهمیت زیادی است، کسانی هستند که اندازه‌گیری یا مشاهدات را صورت می‌دهند. سئوالی که پیش می‌آید این است که آیا دو نفر بر روی یک مشاهده اندازه‌گیری واحدی را صورت می‌دهند؟ اگر مشکلات خود دستگاه فشار خون، تغییراتی که در وضعیت بیمار ممکنست پیش بیاید را حذف و شرایط کاملاً یکسانی را برای دو اندازه‌گیر مهیا نماییم، آیا نتایج یکسانی را بدست خواهند آورد؟ در مواردی که اندازه‌گیری تحت تاثیر قضاوت شخص اندازه‌گیری کننده می‌باشد، این موضوع حتی نمود بیشتری می‌یابد. بین تشخیص نمونه‌های پاتولوژی بین دو پاتولوژیست چقدر توافق وجود دارد؟ همین سئوال را می‌توان در رابطه با میزان توافق بین دو رادیولوژیست در گزارش یک گرافی قفسه سینه مطرح نمود؟ می‌توان سئوال را به گونه‌ای دیگر مطرح کرد: آیا دو اندازه‌گیری توسط یک فرد در دو نقطه زمانی متفاوت نتایج یکسانی را بدست خواهند داد؟ یعنی اگر شرایط بیمار و محیط ثابت بماند دو اندازه‌گیری توسط یک فرد همان نتایج را حاصل خواهد کرد؟ به هر حال اندازه‌گیری‌های مختلف توسط دو فرد یا توسط یک فرد در دو نقطه زمانی متفاوت، می‌توانند نتایج گوناگونی را بدست دهند. اگرچه تا حدی این تفاوت‌ها قابل پذیرش خواهد بود ولی اگر از حدی مشخص تجاوز نماید، می‌تواند بر نتایج مطالعاتی که از اندازه‌گیری‌های متعدد توسط افراد گوناگون یا در مقاطع مختلف بهره می‌برند، تاثیرگذار باشد. این نوع بحث‌ها در طبقه‌بندی موضوع پایایی در اندازه‌گیری قرار می‌گیرد. محاسبه حجم نمونه در مطالعاتی که به منظور تعیین میزان پایایی اندازه‌گیری‌ها صورت می‌گیرد، موضوع بحث فصل نهم کتاب خواهد بود.

^۱ اصل عدم قطعیت هایزنبرگ در مکانیک کوانتوم مطرح شده است. هایزنبرگ رابطه معروف خود $\Delta x \Delta p \approx \hbar$ یا $\Delta E \Delta t \approx \hbar$ را در بحث اندازه‌گیری پدیده‌های فیزیکی مطرح کرد که در آن x, p, E, t به ترتیب از چپ به راست نشان دهنده مکان (ذره)، اندازه حرکت، انرژی و زمان می‌باشد و \hbar ثابت پلانک و Δ در روابط فوق نشان دهنده عدم قطعیت است. توجه کنید اگر عدم قطعیت در مکان ذره به سمت صفر میل کند، عدم قطعیت در اندازه حرکت به سمت بی‌نهایت میل خواهد نمود و همین مسئله بین انرژی و زمان نیز صادق می‌باشد.

پیشگیری، تشخیص و درمان عمده مداخلات را در دنیای پزشکی شامل می‌شوند. تا تشخیصی صورت نگیرد درمان موثر هم امکانپذیر نخواهد بود. تشخیص می‌تواند با استفاده از اخذ تاریخچه و انجام معاینه فیزیکی، تست‌های آزمایشگاهی، روشهای تصویربرداری و نمونه‌های پاتولوژی صورت پذیرد. معمولاً با استفاده از مجموعه‌ای از روشهای گفته شده پزشک به یک جمع بندی برای تشخیص بیماری خواهد رسید. هر یک از این ابزارهای تشخیصی اهمیت و جایگاه خودشان را خواهند داشت. قدرت پیشگویی این ابزارها آنها را برای تشخیص بیماری جذاب خواهد کرد. فصل دهم به موضوع تعیین حجم نمونه در آزمون‌های تشخیصی و مقایسه گزینه‌های تشخیصی با یکدیگر خواهد پرداخت.

بحث عدم آسیب یا تحمیل کمترین آسیب به شرکت کنندگان در مطالعه و همچنین کم کردن هزینه‌های پژوهش تا جایی که به صحت نتایج لطمه‌ای وارد نکند، جایگاه ویژه‌ای در پژوهش و اخلاق در پژوهش خواهد داشت. بدین ترتیب، توقف مطالعه در مرحله‌ای زودتر، زمانی که محقق بتواند به این نتیجه برسد که تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه وجود دارد یا حتی توقف مطالعه در مرحله‌ای زودتر زمانی که او به این نتیجه برسد که تفاوتی از لحاظ آماری در میزان پاسخ به مداخلات وجود ندارد، به کاهش آسیب احتمالی به بیماران و همچنین هزینه‌های پژوهش کمک زیادی خواهد نمود. از این رو فصل یازدهم به تعیین حجم نمونه در مطالعاتی از این قبیل که از روش‌های آماری دنباله‌ای استفاده می‌کنند، پرداخته است.

واکسیناسیون در کاهش آلام بشری نقش بسزایی داشته است. خوشبختانه به یمن واکسن‌های موثر، بسیاری از بیماری‌های با مرگ و میر و عوارض بالا، ریشه کن یا حذف شده و یا از پیامدهای آنها به میزان زیادی کاسته شد. تهیه واکسن‌های جدید برای بیماری‌ها، پدیده‌ای پویا بوده و همچنان با قدرت پیگیری می‌شود. واکسن‌های با کارایی بیشتر و عوارض کمتر مورد توجه پژوهشگران می‌باشد. همچنین واکسن‌های جدید برای بیماری‌های جدید نیز در حال تهیه می‌باشد. موضوع تعیین حجم نمونه در کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی کارآمدی واکسن‌ها موضوع بحث فصل دوازدهم کتاب می‌باشد.

همیشه تایید فرضیه برتری یک درمان جدید بر درمان‌های قبلی، هدف اولیه محقق نیست. چه بسا محقق می‌خواهد این موضوع را به آزمون بگذارد که درمان جدید حداقل از درمان قبلی کم‌اثرتر نیست و یا حداقل هم ارز آن می‌باشد. موضوع تعیین حجم نمونه در کارآزمایی‌های از نوع کم‌اثرتر نبودن و یا هم ارزی در فصل سیزدهم کتاب حاضر به بحث گذاشته شد.

آیا بین شاخص توده بدنی و میزان فشار خون بیماران ارتباط وجود دارد؟ آیا بین میزان کلسترول و قند خون بیماران ارتباطی هست؟ پاسخ به سئوالاتی از این نوع در موضوع همبستگی و تعیین ضریب آن مصداق می‌یابد. فصل چهاردهم به موضوع تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که از ضریب همبستگی برای تحلیل متغیرهای اصلی خود استفاده می‌کنند، پرداخته و روابطی را جهت محاسبه حجم نمونه برای آزمون‌های ضریب همبستگی پیرسون، اسپیرمن و کندال معرفی می‌نماید.

پیش‌بینی یک متغیر پیوسته با استفاده از متغیرهای پیوسته و ناپیوسته موضوعی است که در رگرسیون خطی کانون توجه است. ضمناً با استفاده از رگرسیون خطی می‌توان تعیین نمود که آیا متغیرهای پیشگویی کننده‌ای که وارد مدل شده‌اند، بر متغیر پاسخ تاثیر دارند یا خیر؟ تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که از رگرسیون خطی برای تحلیل متغیرهای اصلی خود استفاده می‌کنند، موضوعی است که در فصل پانزدهم به آن پرداخته شد.

اگرچه مدل رگرسیون خطی جهت پیشگویی متغیر پاسخ بر حسب متغیرهای پیشگویی‌کننده، عملکرد خوبی دارد ولی انبوه پیش‌فرض‌های دست و پاگیر آن استفاده از آن را در پژوهش‌های پزشکی محدود می‌کند. از طرفی دیگر در طب بسیاری از پیامدها به صورت دو وجهی هستند. بیماری داشتن یا نداشتن، مرگ یا زنده ماندن، دچار عارضه جانبی شدن یا نشدن. از این‌رو محققین عرصه سلامت به دنبال مدلی هستند که علاوه بر نداشتن پیش‌فرض‌های دست و پاگیر، بتواند یک پیامد دو وجهی را بر حسب متغیرهای پیشگویی‌کننده، پیشگویی کند. رگرسیون لجستیک تا حد زیادی از این مزایا برخوردار است. در رگرسیون لجستیک محقق می‌تواند علاوه بر حذف متغیرهای مخدوش‌کننده، نسبت‌های شانس را نیز برای مواجهه‌ها محاسبه نماید. تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که از رگرسیون لجستیک برای تحلیل متغیرهای اصلی خود استفاده می‌کنند، موضوع بحث فصل شانزدهم می‌باشد.

وقتی پیامدهای مورد نظر به صورت متغیر طبقه‌بندی شده عرضه می‌شود، جهت مقایسه این پیامدها در دو گروه معمولاً از آزمون آماری من ویتنی استفاده می‌شود. تعیین حجم نمونه در اینگونه موارد، موضوع بحث فصل هفدهم کتاب می‌باشد.

وقتی خوشه‌ها به جای افراد به عنوان واحدهای مطالعه در نظر گرفته می‌شوند پای مفهومی دیگر تحت عنوان همبستگی داخل خوشه‌ای به میان می‌آید که عاملی تاثیرگذار بر تعداد نمونه خواهد بود که باید در تعیین حجم نمونه لحاظ شود. موضوع تعیین حجم نمونه در این گونه مطالعات بحث اصلی فصل هجدهم کتاب می‌باشد.

در بسیاری از موارد، کارآزمایی‌های بالینی به منظور تعیین بهترین دوز درمانی یک دارو هدایت می‌شوند. در این نوع کارآزمایی‌ها دوزهای مختلف یک دارو با پلاسبو به آزمون گذاشته می‌شود. فصل نوزدهم کتاب به موضوع حجم نمونه در اینگونه مطالعات اشاره دارد.

ارتباط بین متغیرهای قابل مشاهده و استخراج متغیرهای نهفته از آنها، موضوع بحث تحلیل عاملی و مدل سازی معادلات ساختاری است. این نوع روش‌های آماری در حوزه‌های روانشناسی کاربرد زیادی دارد. همچنین در تعیین میزان اعتبار پرسشنامه‌های تهیه شده نیز استعمال می‌شود. از آنجا که در این نوع روش‌ها، آمارهای چند متغیره به کار گرفته می‌شود، موضوع تعیین حجم نمونه در آنها کار چندان ساده‌ای نیست. البته روش‌های سرانگشتی متنوعی برای تعیین حجم نمونه در چنین مطالعاتی پیشنهاد شده است که هر کدام از آنها جای بحث

دارند. همچنین روشهای عینی و با استفاده از فرمول نیز پیشنهاد شده است که به عنوان راهنما کمک کننده است. موضوع تعیین حجم نمونه در اینگونه مطالعات بحث اصلی فصل بیستم کتاب خواهد بود.

در بسیاری از مطالعات، زمان لازم تا وقوع حادثه، پیامدی است که باید تحلیل شود. بسیاری از بیماری‌ها و به خصوص اکثر بدخیمی‌ها در نهایت منجر به مرگ می‌شوند و مداخلات درمانی می‌توانند این مرگ را به تاخیر اندازند. ممکنست مداخله‌ای سبب ۵ سال به تاخیر افتادن مرگ یک بیمار شود و در بیماری دیگر ۳ سال. در نتیجه بر خلاف بسیاری از تکنیک‌های دیگر نیازی به ثابت در نظر گرفتن زمان نبوده یا بهتر است بگوییم صلاح نیست که زمان ثابت فرض شود و بهتر است تک تک افراد پیگیری شده و وضعیت بقای آنها در زمان‌های مختلف مورد بررسی قرار بگیرد. فصل بیست و یکم کتاب به موضوع حجم نمونه در تحلیل بقا اختصاص یافته است. ولی پیش از ورود به بحث تعیین حجم نمونه، برای خوانندگانی که با تحلیل بقا و تکنیک‌های آن آشنایی ندارند، بحثی اجمالی جهت شرح این تکنیک‌ها در ابتدای فصل در نظر گرفته شد.

تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که سعی در برآورد ارتباط بین متغیرهای کمی دارند، در فصل چهاردهم کتاب به بحث گذاشته شد. حال در نظر بگیرید محققى قصد دارد ارتباط بین متغیرهای کیفی را ارزیابی نماید. به عنوان مثال آیا ارتباطی بین سرطان معده و گروه خونی افراد وجود دارد؟ در اینگونه موارد از آزمون‌های کای اسکوار برای تعیین ارتباط استفاده می‌شود. این آزمون که ارتباط بین دو متغیر طبقه‌بندی شده را مورد ارزیابی قرار می‌دهد از جمله آزمون‌هایی است که در پژوهش‌های حوزه پزشکی جذابیت دارد. تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که پیامدهای اصلی خود را بر اساس این آزمون تحلیل می‌کنند در فصل بیست و دوم کتاب به بحث گذاشته شد.

فصل بیست و سوم برای تعیین حجم نمونه در برخی مباحث خاص تدوین شد که به تعیین حجم نمونه در آزمون‌های کوکران، کوکران آرمیتاژ و رگرسیون لجستیک با مداخله یا مواجهه در چند گروه پرداخته است. آنالیز واریانس که به موضوع مقایسه میانگین‌ها می‌پردازد، به نوعی در فصل‌هایی که تاکنون معرفی شده‌اند به بحث گذاشته شد. ولی رویکردهایی که مورد بحث قرار گرفت مربوط به آنالیز واریانس ساده بود که در آنها چند میانگین بایکدیگر به طور ساده مقایسه می‌شدند. تکنیکی که در فصل بیست و چهارم معرفی خواهد شد این قابلیت را دارد که به بحث حجم نمونه در آنالیز واریانس دو طرفه، سه طرفه و آنالیز واریانس با تکرار اندازه‌گیری‌ها نیز تعمیم یابد. تکنیک‌های این فصل را شاید بتوان به عنوان روش‌های آزمون و خطا تعبیر کرد به طوری که با حجم نمونه‌های گوناگون (از پایین‌تر شروع شده) توان مطالعه محاسبه شده و در نهایت حجم نمونه‌ای که کمترین حد پذیرفته شده برای توان مطالعه را برآورده می‌کند به عنوان حجم نمونه مطلوب در نظر گرفته خواهد شد. این روش‌ها، وابسته به نمودارهایی می‌باشند که در ضمایم از آنها به عنوان نمودارهای هشتگانه یاد شده است.

همیشه هزینه‌ها در پژوهش موضوعی کلیدی برای محققین قلمداد می‌شود. چه باید کرد تا در حد امکان (و بدون آسیب به اعتبار مطالعه) در هزینه‌ها صرفه جویی شود؟ در معرفی فصل یازدهم به این نکته اشاره شد که

یکی از اهداف روش‌های آماری دنباله‌ای، کاهش هزینه‌های غیرضروری است. ولی در استفاده از تکنیک‌های یاد شده مشکل در این است که محقق از اول نمی‌تواند برآوردی قطعی از تعداد نمونه‌ای که در نهایت وارد مطالعه می‌شوند، داشته باشد و در نهایت باید برای هزینه‌های یک مطالعه کامل و حتی بیشتر از آن آمادگی داشته باشد چون ممکنست مطالعه تا مرحله آخر (از مراحل پیش بینی شده)، ادامه یافته و از آنجا که حجم نمونه در نظر گرفته شده نهایی بیشتر از حجم نمونه در مطالعات معمولی است چه بسا محقق مجبور باشد هزینه‌های بیشتری برای هدایت مطالعه بپردازد. ولی در تکنیک‌هایی که در فصل بیست و پنج معرفی می‌گردد، از همان ابتدا محقق تعداد نمونه‌های خود را بر اساس هزینه‌ها محاسبه نموده و برآوردی از میزان هزینه‌ها خواهد داشت.

آیا مداخله حاضر نسبت به مداخله استاندارد اثربخش‌تر است؟ آیا این مداخله جدید با توجه به "هزینه" نسبت به مداخله استاندارد اثربخش‌تر است؟ تاکنون تعیین حجم نمونه برای مطالعاتی مورد بحث قرار گرفت که هدفشان پاسخ به سؤال اول است. پاسخ به سؤال دوم پای مطالعاتی را به میان می‌کشد که در اقتصاد بهداشت پیشنهاد می‌شوند. این نوع مطالعات اغلب از نوع کارآزمایی‌های بالینی می‌باشند. این نوع کارآزمایی‌ها دو نوعند یا مطالعاتی‌اند که بعداً بر حسب کارآزمایی‌های قبلی با وارد کردن هزینه‌ها تحلیل می‌شوند و یا آن که از همان اول علاوه بر پیامدهای پزشکی و فواید درمانی، هزینه‌ها هم وارد تحلیل می‌شوند. این نوع مطالعات اخیراً توجه زیادی را به خودشان معطوف کرده‌اند. فصل بیست و ششم به تعیین حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی اختصاص یافته است. در این فصل ابتدا بحثی اجمالی در رابطه با هزینه اثربخشی که به نظر نگارنده برای آشنایی مخاطبینی که با این مقوله آشنایی ندارند لازم به نظر می‌رسید مطرح شده و سپس به موضوع تعیین حجم نمونه در این گونه مطالعات با چندین رویکرد پرداخته شد.

رویکرد عام در بیان مطالب در کتاب حاضر به این شکل است که ابتدا فرمول یا رابطه نهایی، جهت محاسبه حجم نمونه معرفی شده و سپس به پارامترهای شرکت کننده در فرمول پرداخته می‌شود تا به این ترتیب نحوه کار با فرمول برای خواننده آسان‌تر گردد. وقتی که فرمول و پارامترهای شرکت کننده در آن به طور کامل معرفی شد با ذکر مثال، به محاسبات عددی اقدام خواهد شد. به عنوان مثال رابطه حجم نمونه در مطالعاتی که قرار است به برآورد نسبتی بپردازد، به صورت زیر خواهد بود:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

در نتیجه در کتاب سعی شده است $z_{1-\alpha/2}$ ، p و d معرفی و نحوه استخراج آنها در مطالعات مشخص و در نهایت با یک مثال فرضی (و در بسیاری از موارد مثال‌های واقعی از مطالعات گذشته) نحوه کار با فرمول پیشنهاد شده، معرفی شود. رویکرد فوق از این نقص رنج می‌برد که به نحوه بدست آمدن فرمول‌ها و اثبات آن اشاره‌ای نمی‌شود که البته برکتی که رویکردی کاربردی را در پیش گرفت از این حیث خرده زیادی وارد نیست و اگر این مهم نیز به اهداف کتاب اضافه می‌شد، دیگر با کتابی چند صد صفحه‌ای روبرو نبودیم بلکه با کتابی روبرو بودیم که تعداد صفحاتش حداقل چهار رقمی می‌بود!!!

در برخی از فصل‌های کتاب، خواننده عزیز با قسمت‌هایی روبرو می‌شود که با علامت ستاره مشخص شده‌اند. این مباحث را شاید بتوان تحت عنوان قدری پیشرفته‌تر نامگذاری نمود. در صورتی که با خواندن این گونه مباحث مشکلی دارید توصیه می‌شود که ابتدا به ضمایم ریاضی مرتبط، مراجعه گردد.

در فرایند خواندن کتاب به ناچار با برخی مفاهیم ریاضی روبرو می‌شویم که یا با آنها تاکنون آشنایی نداشتیم و یا آن که از یاد رفته‌اند. به خصوص که اغلب ما دانش آموختگان رشته‌های تجربی بوده و در دوران تحصیلات پزشکی نیز با این نوع مباحث ریاضی آشنایی نداشتیم. خوشبختانه مفاهیم ریاضی به کار گرفته شده در کتاب خیلی پیچیده نبوده و پا را از مباحث ابتدایی جبر خطی (ماتریس‌ها) و حساب دیفرانسیل و انتگرال مقدماتی فراتر نگذاشته است. با این حال جهت آشنایی یا یادآوری خوانندگانی که اکنون با این مباحث مانوس نیستند چند ضمیمه ریاضی در نظر گرفته شد که به موضوع ماتریس‌ها، مشتقات (مشتقات نسبی) و انتگرال‌گیری تک گانه پرداخته‌اند. این پیش نیازهای ریاضی به خصوص برای مباحثی که با علامت ستاره مشخص شده‌اند می‌توانند، مفید واقع شوند. ضمایم ریاضی کتاب بزودی به صورت آنلاین از طریق وب سایت بیمارستان فیروزگر تهران در اختیار عموم قرار خواهد گرفت. یکی از ضمایم کتاب به نمودارهایی اختصاص یافته است که تحت عنوان نمودارهای هشتگانه برای محاسبه حجم نمونه در آنالیز واریانس به آنها نیاز داریم و در توضیح فصل ۲۴ به آنها اشاره شد.

در پایان بد نیست به برخی از محدودیت‌های کتاب اشاره شود. از جمله محدودیت‌های آن حجم نسبتاً زیاد و بار احتمالی آن بر خواننده است که البته برای کتابی جامع این امر گریز ناپذیر خواهد بود. همانطور که قبلاً اشاره شد اثبات فرمول‌ها و روابط معرفی شده در کتاب جز اهداف کتاب قرار نگرفت که دلیل آن در پاراگراف‌های قبلی آورده شد. اگرچه نویسندگان از راهنمایی‌های استاد ارجمند جناب آقای دکتر فقیه‌زاده برخوردار بودند، مهمترین نقص آن را می‌توان بی‌بهره بودن از راهنمایی‌های خوانندگان و اساتید بزرگواری دانست که کتاب هم اکنون در اختیار آنها قرار دارد که می‌توان به یاری خداوند متعال این نقیصه را با توصیه‌هایی که بزرگواران دارند، در چاپ‌های بعدی برطرف نمود.

دکتر نیما معتمد

متخصص پزشکی اجتماعی

و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

nima.motamed@gmail.com

دانشگاه علوم پزشکی زنجان

گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی زنجان

دکتر فرهاد زمانی

فوق تخصص گوارش

استاد دانشگاه علوم پزشکی ایران

Zamani.farhad@gmail.com

دانشگاه علوم پزشکی ایران

مرکز تحقیقات دستگاه گوارش و کبد

فهرست مطالب

فصل اول: تعیین حجم نمونه (کلیات).....	۱۳
فصل دوم: حجم نمونه برای برآورد یک میانگین یا نسبت در یک جمعیت.....	۱۷
فصل سوم: حجم نمونه برای مقایسه دو میانگین.....	۲۰
فصل چهارم: حجم نمونه برای مقایسه چند میانگین.....	۳۱
فصل پنجم: حجم نمونه برای طراحی‌های قبل و بعد و متقاطع.....	۳۴
فصل ششم: حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت.....	۳۸
فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی.....	۴۹
فصل هشتم: حجم نمونه در مطالعات کوهورت.....	۷۲
فصل نهم: حجم نمونه برای مطالعات پایایی.....	۷۶
فصل دهم: حجم نمونه برای مطالعات تشخیصی.....	۸۲
فصل یازدهم: حجم نمونه در روش‌های آماری متوالی.....	۸۹
فصل دوازدهم: حجم نمونه در کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی کارآمدی واکسن‌ها.....	۱۰۳
فصل سیزدهم: حجم نمونه برای اختلاف دو میانگین یا اختلاف دو نسبت در کارآزمایی‌های از نوع کم‌اثرترین‌بودن و هم‌ارزی.....	۱۰۷
فصل چهاردهم: حجم نمونه در مطالعات همبستگی.....	۱۳۰
فصل پانزدهم: حجم نمونه در رگرسیون خطی.....	۱۳۹
فصل شانزدهم: تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که تحلیل پیامدهای اصلی آنها بر رگرسیون لجستیک استوار می‌باشد.....	۱۴۵
فصل هفدهم: حجم نمونه در داده‌های طبقه‌ای رتبه‌بندی شده.....	۱۵۴
فصل هجدهم: حجم نمونه در طرح‌های خوشه‌ای.....	۱۵۹
فصل نوزدهم: مطالعات مبتنی بر دوز پاسخ.....	۱۶۳
فصل بیستم: حجم نمونه در تحلیل عاملی.....	۱۶۹
فصل بیست و یکم: حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر تحلیل بقا.....	۱۷۴
فصل بیست و دوم: حجم نمونه در مطالعات کای اسکوار.....	۱۹۱
فصل بیست و سوم: حجم نمونه در برخی مباحث خاص.....	۱۹۸
فصل بیست و چهارم: حجم نمونه در آنالیز واریانس یک‌طرفه و چند طرفه.....	۲۲۰
فصل بیست و پنجم: هزینه در حجم نمونه.....	۲۲۵
فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی.....	۲۳۳
ضمیمه ۱: نمودارهای ۸ گانه برای توان و حجم نمونه در آنالیز واریانس.....	۲۷۰
منابع.....	۲۷۸
نمایه.....	۲۸۳

فصل اول: تعیین حجم نمونه (کلیات)

مقدمه

تعیین حجم نمونه به تعامل درست با عوامل تاثیرگذار بر آن ارتباط خواهد داشت. در ادامه به برخی از این عوامل مهم اشاره می‌شود.

الف) عوامل موثر در تعیین حجم نمونه

۱. هدف مطالعه

اولین مرحله در تعیین حجم نمونه، مشخص نمودن هدف مطالعه است. این موضوع باید مشخص شود که چه نوع مطالعه‌ای قرار است هدایت شود؟ آیا مطالعه توصیفی است، مشاهده‌ای است یا تحلیلی؟ در مطالعات توصیفی، قصد محقق بر آورد شیوع یا بروز یک بیماری یا یکی از عوامل خطر بوده و محقق به دنبال مقایسه گروه‌ها با یکدیگر نیست. در نتیجه در این نوع مطالعات، توان مطالعه (قدرت مطالعه در کشف تفاوت‌ها یا ارتباط‌ها) مطرح نیست.

۲. جهت مطالعه

در مرحله دوم، باید مشخص شود که جهت مطالعه چیست؟ البته تعیین جهت مطالعه برای مطالعه توصیفی کاربرد ندارد چون قرار نیست مقایسه‌ای صورت بگیرد ولی ممکنست یکی از اهداف ثانویه مطالعه، مقایسه شیوع یک بیماری یا یکی از عوامل خطر برای بیماری با یک عدد شناخته شده و یا جمعیت دیگر باشد. آیا محقق از قبل فرضیه برتری یک روش درمانی را در ذهن خود دارد یا خیر؟ مشخص نمودن این موضوع نیز در تعیین حجم نمونه امری ضروری خواهد بود.

۳. نحوه اندازه‌گیری پیامدهای اصلی

مرحله سوم، تعیین این موضوع است که محقق می‌خواهد چگونه پیامدهای اصلی را اندازه‌گیری کند؟ آیا اندازه‌گیری پیامد به صورت دو وجهی است یا این که رتبه‌ای و یا به صورت متغیرهای پیوسته با توزیع نرمال؟ مشخص نمودن این موضوع نیز از اهمیت زیادی برخوردار است، چون وقتی پیامدهایی که قرار است اندازه‌گیری شود، دو وجهی باشد در آن صورت نسبت‌ها، برآورد شده و یا مقایسه می‌شوند و به طبع فرمول‌های حجم نمونه (یا جداول مرتبط) بر اساس نسبت‌ها ارائه یا تنظیم شده‌اند و اگر پیامدهای مورد بررسی به صورت داده‌های پیوسته باشند، میانگین‌ها و شاخص‌های پراکندگی مرتبط با آن (مانند واریانس‌ها) اهمیت خواهند یافت.

۴. تعیین اندازه تاثیر

این مرحله نیز از مراحل مهم تعیین حجم نمونه است. حداقل چه میزان از تغییرات، یا تفاوت از نظر بالینی می‌تواند اهمیت داشته باشد؟ این موضوع را محقق باید در زمان طراحی مطالعه مشخص نماید،

چون بر تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که به دنبال تعیین تفاوت‌ها یا به خصوص میزان تاثیر یک مداخله می‌باشد، تاثیر مستقیم خواهد داشت. هرچه این عدد بزرگتر باشد، سبب خواهد شد که به حجم نمونه پایین‌تری نیاز باشد و برعکس. فرض کنید محقق می‌خواهد تاثیر یک داروی ضد کلسترول را بر میزان کلسترول خون مشخص نماید. اگر او حداقل تغییر در کلسترول که اهمیت بالینی خواهد داشت را برابر ۵ میلی‌گرم در دسی لیتر فرض نماید به حجم نمونه بیشتری نیاز خواهد داشت تا این که حداقل تغییر را برابر ۱۰ میلی‌گرم در دسی لیتر اختیار کند. چون برای آشکار کردن تفاوت‌های کوچکتر نیاز داریم که بر روی نمونه‌های بیشتری کار کنیم تا بتوانیم تفاوت‌ها و تغییرات را کشف نماییم.

۵. واریانس

مرحله بعدی، تعیین واریانس جمعیتی است که شما می‌خواهید مطالعه را بر روی آن ترتیب دهید. هر چه واریانس متغیری که می‌خواهید اندازه‌گیری شود، بیشتر باشد، نیاز به حجم نمونه بالاتری برای اندازه‌گیری و برآورد دقیقتر متغیر مورد نظر خواهید داشت چون در آن صورت پراکندگی داده‌هایتان بیشتر بوده و در نتیجه به حجم نمونه بالاتری برای برآورد دقیق‌تر پیامدها و یا کشف تفاوت (یا ارتباط) در بین آنها مورد نیاز خواهد بود. برآورد واریانس را می‌توان به صورت گوناگون انجام داد. یا از مطالعات گذشته که بر روی جمعیت‌های مشابه صورت گرفت این واریانس تعیین خواهد شد یا این که اگر چنین مطالعه‌ای یافت نشد، ممکنست نیاز باشد مطالعه‌ای پایلوت ترتیب داده شود و با استفاده از برآوردی که از آن به دست خواهد آمد، حجم نمونه تعیین گردد.

۶. خطای نوع اول

این خطا موقعی رخ می‌دهد که ما فرضیه صفر را علی‌رغم صحت آن رد کنیم. حجم نمونه بالاتر کمک می‌کند که خطای نوع اول کاهش یابد. در نتیجه با در نظر گرفتن یک خطای آلفای پایین‌تر، حجم نمونه مورد نیاز برای هدایت مطالعه افزایش خواهد یافت. معمولاً در مطالعات پزشکی خطای آلفا (یا خطای نوع یک) را ۱ یا ۵ درصد در نظر می‌گیرند. اگر این خطا را ۱ درصد در نظر بگیریم به حجم نمونه بالاتری نسبت به زمانی که این خطا را ۵ درصد در نظر بگیریم، نیاز خواهیم داشت. توجه کنید تعیین نقاط برش ۱ یا ۵ درصد، امری قرار دادی است.

۷. خطای نوع دوم

این خطا موقعی رخ می‌دهد که علی‌رغم اشتباه بودن فرضیه صفر ما آن را رد نمی‌کنیم. این نوع خطا را با β نشان می‌دهیم، جایی که:

$1 - \beta$ نشان دهنده توان مطالعه می‌باشد یعنی توان یا قدرت مطالعه در کشف یک تفاوت معنی‌دار.

هر چه حجم نمونه بالاتر باشد این توان افزایش خواهد یافت. پس اگر بخواهیم خطای نوع دوم را

فصل اول: تعیین حجم نمونه / ۱۵

در مطالعه خود کاهش دهیم (یا قدرت مطالعه را بالا ببریم) به حجم نمونه بالاتری نیاز خواهیم داشت. پس عامل مهم دیگری که بر حجم نمونه تاثیر می‌گذارد، توان مطالعه خواهد بود.

۸. خطای معیار

انحراف معیار این موضوع را برای ما روشن می‌کند که یک میانگین چقدر می‌تواند معرف داده‌های یک نمونه از جمعیت باشد. ما معمولا داده‌ها را به صورت یک نمونه از جمعیت جمع‌آوری می‌کنیم به این علت که به کل جمعیت دسترسی نداریم. حالا فرض کنید که چندین نمونه از یک جمعیت بگیریم در آن صورت نمونه‌ها با یکدیگر قدری تفاوت خواهند داشت. بنابراین این موضوع برای ما اهمیت خواهد داشت که یک نمونه ویژه، چقدر می‌تواند نمایشی از یک جمعیت باشد. اینجاست که خطای معیار به کمک ما خواهد آمد.

جمعیتی را فرض کنید. شما ممکنست یک نمونه‌گیری از این جمعیت انجام دهید. این نمونه یکی از بسیار نمونه‌هایی است که می‌شود از یک جمعیت گرفت. هر یک از این نمونه‌ها میانگین خودش را خواهد داشت و میانگین این نمونه‌ها با یکدیگر متفاوت خواهند بود. به انحراف معیار میانگین‌های این نمونه‌ها، خطای معیار گفته می‌شود.

حال این سؤال مطرح است که آیا می‌توان دهها، صدها یا هزاران نمونه گرفت و میانگین هریک از این نمونه‌ها را محاسبه و سپس میانگین هریک از این نمونه‌ها را از میانگین کل کم کرده و به توان ۲ رسانده و بر تعداد نمونه‌ها تقسیم کرد (و البته بعد از آن جذر گرفت)؟ مسلما این کار، امری طاقت فرساست. البته برای این موضوع هم متخصصین آمار، چاره‌ای اندیشیدند. آنها به این نتیجه رسیدند وقتی که تعداد نمونه‌های یک جمعیت بالاست در آن صورت توزیع نمونه‌گیری نرمال شده و میانگین آن برابر میانگین جمعیت و انحراف معیار آن برابر خواهد بود با:

$$\sigma_{\bar{X}} = \frac{s}{\sqrt{N}} \quad (1.1)$$

ب) حجم نمونه و موضوعات اخلاقی

لازم است شرکت کنندگان در یک پژوهش وقت و انرژی خود را در جهت کمک به هدایت آن صرف نمایند. از آن طرف پژوهشگران باید به طور ویژه از هدایت پژوهش‌هایی که از توان پایینی برخوردار می‌باشند، بپرهیزند این امر امکانپذیر خواهد بود در صورتی که مطالعه از حجم نمونه پایینی رنج نبرد. حجم نمونه‌های بالا سبب خواهد شد علاوه بر اتلاف وقت و انرژی، خطرات غیرضروری بر شرکت کنندگان در مطالعه تحمیل شود. در نتیجه باید سعی گردد کوچکترین حجم نمونه‌ای که در عین حالتوان کافی را برای یافتن تفاوت‌ها و یا ارتباطها دارد، محاسبه و مطالعه بر اساس آن هدایت شود.

برای مطالعاتی که خطرات نسبتاً زیادی بر شرکت کنندگان در مطالعه می‌توانند تحمیل نمایند، روش‌ها و طراحی‌های دنباله‌ای توصیه می‌شود. روش‌های دنباله‌ای کمک می‌کنند تا داده‌ها به طور دوره‌ای و در مقاطع مختلف تجزیه و تحلیل شوند. این امر می‌تواند به ختم مطالعه در مراحل زودتر در صورتی که نتیجه معنی‌داری حاصل شد (و گاه اگر چنین نتیجه‌ای حاصل نشد) بیانجامد. استفاده از روش‌های دنباله‌ای در تحقیقات پزشکی امری رایج است. در فصل ۱۱ به نحوه محاسبه حجم نمونه در این نوع روش‌ها اشاره خواهد شد.

ج) حجم نمونه و هزینه‌ها

اغلب یک مطالعه بودجه محدودی در اختیار دارد. در نتیجه حجم نمونه باید بالاترین دقت را تا جایی که هزینه‌ها اجازه می‌دهند، بدست دهد. برخی پژوهشگران در جهت تحقق این امر تلاش می‌کنند. ممکنست همیشه این امر امکان نداشته باشد که از معیارهای هزینه برای تعیین حجم نمونه استفاده شود. به موضوع هزینه‌ها و حجم نمونه در فصل ۲۵ اشاره خواهد شد.

فصل دوم: حجم نمونه برای برآورد یک میانگین یا نسبت در یک جمعیت

۱. حجم نمونه برای برآورد یک نسبت در جمعیت
حجم نمونه برای برآورد یک نسبت، از رابطه زیر تبعیت می‌کند:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2} \quad (2.1)$$

در این فرمول p : برآورد نسبت در جامعه می‌باشد. این برآورد یا از مطالعات گذشته حاصل می‌شود و یا این که محقق در یک مطالعه پایلوت، تخمینی از آن را بدست می‌آورد. گاهی پیش می‌آید که بدست آوردن تخمینی از p از دو راه مذکور امکان‌پذیر نیست که محقق می‌تواند آن را برابر 0.50 (متوسط تخمینی از صفر تا 100 درصد) فرض نماید. در رابطه فوق دقت است. "دقت" این سؤال را مطرح می‌کند: در برآورد نسبت چقدر اشتباه جایز است؟ یا محقق چند درصد اشتباه در برآورد شیوع را می‌پذیرد؟ این عدد را محقق تعیین می‌کند. به صورت غیر رسمی می‌توان d را برابر یک دهم p در نظر گرفت:

$$d = 0.1p$$

مثال:

محقق می‌خواهد برآورد نماید که احتمال یک خطر 10 ساله بیماری قلبی عروقی ≤ 0.10 در بین مردان 40 تا 79 ساله بر اساس مدل فرامینگهام در شمال ایران چقدر است. در مطالعه‌ای در سال 2009 که نتایج آن در سال 2015 منتشر شد این شیوع برابر $48/9$ درصد برآورد گردید. این محقق، به چند نمونه نیاز خواهد داشت، اگر خطای نوع اول را برابر 5 درصد در نظر بگیرد؟

پاسخ:

داده‌هایی که از این مثال در اختیار ماست، در زیر آمده است:

$$\alpha = 0.05 \Rightarrow z_{1-\alpha/2} = 1.96 \quad P = 0.489 \quad d = 0.1P = 0.1 \times 0.489 = 0.0489$$

در نتیجه حجم نمونه بر اساس رابطه 2.1 برابر خواهد بود با:

۱۸ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2} = \frac{1.96^2 \times 0.489 \times 0.511}{0.0489^2} = 401.27 \cong 402$$

مثال:

محقق قصد دارد برآوردی از شیوع سنگ کیسه صفرا در کشور داشته باشد. در گذشته این شیوع در جمعیتی مشابه برابر ۰/۸ درصد برآورد شده است. برای هدایت این مطالعه به چند نمونه نیاز است اگر محقق خطای نوع اول را پنج درصد در نظر بگیرد؟

پاسخ:

اطلاعات زیر در اختیار ماست:

$$\alpha = 0.05 \Rightarrow z_{1-\alpha/2} = 1.96 \quad P = 0.08 \quad d = 0.1P = 0.1 \times 0.08 = 0.008$$

بر اساس رابطه ۲.۱ خواهیم داشت:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2} = \frac{1.96^2 \times 0.008 \times 0.992}{0.0008^2} = 47616$$

گاهی ممکنست هدایت مطالعه با این حجم نمونه امکان پذیر نباشد. در این صورت محقق می تواند با پذیرش خطایی حتی در حد ۰/۲ برابر شیوع، مطالعه را هدایت نماید که در آن صورت خواهیم داشت:

$$d = 0.2P = 0.2 \times 0.08 = 0.016$$

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2} = \frac{1.96^2 \times 0.008 \times 0.992}{0.0016^2} = 11904$$

البته با این حد از حجم نمونه، محقق دقت مطالعه خود را ۴ برابر کاهش داده است.

۲. حجم نمونه برای برآورد یک میانگین در جمعیت

فرمول حجم نمونه برای برآورد میانگین، به صورت زیر ارائه می شود:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times \sigma^2}{\delta^2} \quad (۲.۲)$$

σ^2 : واریانس جامعه ای است که مطالعه قرار است در آن هدایت شود. برآوردی از این واریانس، یا از مطالعات گذشته بر روی همان جامعه یا جمعیت های مشابه حاصل خواهد شد و یا این که در یک مطالعه پایلوت بدست خواهد آمد.

فصل دوم: حجم نمونه برای برآورد یک میانگین یا نسبت در یک جمعیت / ۱۹

δ : دقت است. یعنی تا چه حد اشتباه، جایز و از نظر بالینی تاثیرگذار نیست. به عنوان مثال در اندازه‌گیری فشار خون، چقدر تفاوت را می‌توان نادیده گرفت و اهمیتی ندارد؟ اگر یک میلی‌متر جیوه فشار خون بالاتر یا پایین‌تر برآورد شود، می‌تواند بر پیامد بیماری تأثیری بگذارد؟ در واقع حداقل تفاوتی که می‌تواند از نظر بالینی با اهمیت تلقی شود (و نباید در برآوردها، اشتباه بیشتر از آن باشد) را دقت یا همان δ گویند. این را محقق تعیین می‌کند.

مثال:

محقق می‌خواهد میانگین فشار خون سیستولیک زنان ۱۸ سال و بالاتر را در شمال ایران تخمین بزند. بر اساس مطالعه‌ای که در گذشته بر روی همین جمعیت صورت گرفت برآورد فشار خون برابر 115.42 ± 17.60 بدست آمد. برای هدایت این مطالعه محقق به چند نمونه نیاز خواهد داشت، اگر دقت را در این مطالعه ۲ میلی‌متر جیوه در نظر گرفته باشد (البته با خطای آلفای یک درصد)؟

پاسخ:

داده‌هایی که از مثال فوق در اختیار ماست عبارتند از:

$$\alpha = 0.01 \Rightarrow z_{1-\alpha/2} = 2.57 \quad \sigma^2 = 17.6^2 \quad d = 2$$

در نتیجه حجم نمونه مورد نیاز بر اساس رابطه ۲.۲ برابر خواهد بود با:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times \sigma^2}{\delta^2} = \frac{2.57^2 \times 17.6^2}{2^2} = 511.48 = 512$$

فصل سوم: حجم نمونه برای مقایسه دو میانگین

۱. تعیین حجم نمونه برای مقایسه میانگین‌های دو گروه

۱-۱. تعیین حجم نمونه برای مقایسه میانگین‌های دو گروه با واریانس‌های برابر
فرمولی که در اینجا ارائه می‌شود برای مواردی است که واریانس‌های دو جامعه شناخته شده و برابر باشند. عمده کاربرد این وضعیت در کارآزمایی‌های بالینی است. فرمول حجم نمونه در این گونه موارد به صورت زیر پیشنهاد می‌شود:

$$n_A = \frac{(\varphi + 1)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\varphi \delta^2} \quad (3.1)$$

به طوری که:

$$\delta = \mu_A - \mu_B \quad (3.2)$$

از طرفی دیگر، اندازه تاثیر استاندارد شده به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\Delta = \frac{\mu_A - \mu_B}{\sigma} = \frac{\delta}{\sigma} \quad (3.3)$$

با جایگذاری در فرمول فوق خواهیم داشت:

$$n_A = \frac{(\varphi + 1)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\varphi \Delta^2} \quad (3.4)$$

حجم نمونه در گروه B برابر خواهد بود با:

$$n_B = \varphi n_A \quad (3.5)$$

که در آن: φ : نسبت حجم نمونه در گروه B به گروه A است.

فصل سوم: حجم نمونه برای مقایسه دو میانگین / ۲۱

فرمول ۳.۴ با در نظر گرفتن روابط ۳.۳ و ۳.۵ می‌تواند به صورت زیر نیز معرفی شود:

$$n_A = \frac{(1+1/\varphi)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2} \quad (3.6)$$

در برخی از متون، عبارت $\frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2(1+\varphi)}$ به فرمول فوق اضافه می‌شود و فرمول حجم نمونه برای "مقایسه دو میانگین با واریانس‌های برابر"، با رابطه (۳.۷) بیان می‌شود:

$$n_A = \frac{(1+1/\varphi)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2(1+\varphi)} \quad (3.7)$$

یا:

$$n_A = \frac{(1+1/\varphi)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2(1+\varphi)} \quad (3.8)$$

اگر $\varphi=1$:

$$n_A = \frac{(1+1)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{1 \times \delta^2} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2 \times (1+1)}$$

که در نهایت خواهیم داشت:

$$n_A = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{4} \quad (3.9)$$

یا:

$$n_A = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{4} \quad (3.10)$$

۲۲ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

حال این سؤال پیش می‌آید که از بین روابط فوق، کدامیک بهتر است برای تعیین حجم نمونه استفاده شود؟ راهنماهای زیر کمک کننده است:

- اگر می‌خواهید با احتیاط بیشتری حجم نمونه را برآورد نمایید، عبارت $\frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2(1+\varphi)}$ را حذف نکنید (روابط ۳.۷ و ۳.۸).

اگر در بررسی متون، مطالعات مشابهی یافتید که واریانس جامعه و میانگین‌های آن را در اختیار دارید، از فرمول زیر استفاده نمایید (رابطه ۳.۷):

$$n_A = \frac{(1+1/\varphi)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2(1+\varphi)}$$

اگر در بررسی متون، اندازه تاثیر استاندارد شده فراهم بود، از فرمول زیر استفاده نمایید (رابطه ۳.۸):

$$n_A = \frac{(1+1/\varphi)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2(1+\varphi)}$$

- اگر مطالعه‌ای پایلوت ترتیب دادید، استخراج هر یک از پارامترها، در اختیار خودتان است و می‌توانید از هر یک از فرمول‌های یاد شده استفاده کنید ولی به یاد داشته باشید که داریم (رابطه ۳.۳): $\Delta = \frac{\mu_A - \mu_B}{\sigma} = \frac{\delta}{\sigma}$
- در پایان این بخش یادآوری می‌شود در برخی از متون برای تعیین سریع عبارت $2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2$ ، جداولی پیشنهاد می‌شود که در جدول ۳.۱ نمونه‌ای از آنها آورده شد.

▪ جدول ۳.۱- برآورد سریع $2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2$ برابر

α	β	$2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2$
0.05	0.20	15.70
0.05	0.15	17.96
0.05	0.10	21.01
0.05	0.05	25.99

۱-۲. تعیین حجم نمونه برای مقایسه میانگین‌های دو گروه با واریانس‌های نابرابر

برای محاسبه حجم نمونه در جهت مقایسه میانگین‌ها، در مواردی که واریانس‌های دو جامعه برابر نیستند، از فرمول ۳.۱۱ استفاده می‌شود:

فصل سوم: حجم نمونه برای مقایسه دو میانگین / ۲۳

$$n_{A(\text{Variances Unequal})} = \left(\frac{\tau + \varphi}{\varphi} \right) \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta_{(\text{Variances Unequal})}^2} + \frac{(\tau^2 + \varphi^3) Z_{1-\alpha/2}^2}{2\varphi(\tau + \varphi)^2} \quad (3.11)$$

که در اینجا:

$$\Delta_{(\text{Variance Unequal})} = \frac{\mu_B - \mu_A}{\sigma_A} \quad (3.12)$$

$$\tau = \sigma_B^2 / \sigma_A^2 \quad n_B = \varphi n_A$$

و

$$N = n_A + n_B = (\varphi + 1)n_A \quad (3.13)$$

توجه داشته باشید که همانند مواردی که برای واریانس‌های برابر گفته شد، می‌توان جمله دوم سمت راست رابطه (۳.۱۱) را حذف کرد و اینگونه نوشت:

$$n_{A(\text{Variances Unequal})} = \left(\frac{\tau + \varphi}{\varphi} \right) \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta_{(\text{Variances Unequal})}^2} \quad (3.14)$$

با جایگذاری رابطه $\Delta_{(\text{Variance Unequal})} = \frac{\mu_B - \mu_A}{\sigma_A}$ در فرمول (۳.۱۱) خواهیم داشت:

$$n_{A(\text{Variance Unequal})} = \left(\frac{\tau + \varphi}{\varphi} \right) \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{[(\mu_B - \mu_A) / \sigma_A]^2} + \frac{(\tau^2 + \varphi^3) Z_{1-\alpha/2}^2}{2\varphi(\tau + \varphi)^2} \Rightarrow$$

$$n_{A(\text{Variance Unequal})} = \left(1 + \frac{\tau}{\varphi} \right) \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma_A^2}{(\mu_B - \mu_A)^2} + \frac{(\tau^2 + \varphi^3) Z_{1-\alpha/2}^2}{2\varphi(\tau + \varphi)^2}$$

$$n_{A(\text{Variance Unequal})} = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \left(1 + \frac{\tau}{\varphi} \right) \sigma_A^2}{(\mu_B - \mu_A)^2} + \frac{(\tau^2 + \varphi^3) Z_{1-\alpha/2}^2}{2\varphi(\tau + \varphi)^2} \Rightarrow$$

$$n_{A(\text{Variance Unequal})} = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \left(\sigma_A^2 + \frac{\tau \sigma_A^2}{\varphi} \right)}{(\mu_B - \mu_A)^2} + \frac{(\tau^2 + \varphi^3) Z_{1-\alpha/2}^2}{2\varphi(\tau + \varphi)^2}$$

$$\Rightarrow n_{A(\text{Variances Unequal})} = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \left(\sigma_A^2 + \frac{\sigma_B^2}{\varphi} \right)}{(\mu_B - \mu_A)^2} + \frac{(\tau^2 + \varphi^3) Z_{1-\alpha/2}^2}{2\varphi(\tau + \varphi)^2}$$

چون داریم: $\delta = \mu_B - \mu_A$ ، در نهایت بدست می‌آید:

$$n_{A(\text{Variances Unequal})} = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \left(\sigma_A^2 + \frac{\sigma_B^2}{\varphi} \right)}{\delta^2} + \frac{(\tau^2 + \varphi^3) Z_{1-\alpha/2}^2}{2\varphi(\tau + \varphi)^2} \quad (3.15)$$

برای مواردی که نسبت تخصیص بین دو گروه برابر است، یعنی $\varphi = 1$ داریم:

$$n_{A(\text{Variances Unequal})} = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (\sigma_A^2 + \sigma_B^2)}{\delta^2} + \frac{(\tau^2 + 1) Z_{1-\alpha/2}^2}{2(\tau + 1)^2} \quad (3.16)$$

با صرف نظر کردن از جمله دوم سمت راست در رابطه ۳.۱۶، به فرمول آشنای حجم نمونه برای مقایسه میانگین‌های دو جامعه‌ای که واریانس‌های نابرابر دارند، خواهیم رسید:

$$n = \frac{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2) (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2} \quad (3.17)$$

توجه داشته باشد که این حجم نمونه فقط تعداد نمونه‌های مربوط به یک جمعیت را به ما نشان می‌دهد و اگر حجم نمونه در دو جامعه برابر باشد در آن صورت حجم نمونه کل دو برابر این مقدار خواهد شد. در صورتی که نسبت تخصیص $\varphi \neq 1$ باشد حجم نمونه با صرفنظر کردن از جمله دوم سمت راست رابطه (۳.۱۵) برابر خواهد بود با:

$$n_{A(\text{Variances Unequal})} = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \left(\sigma_A^2 + \frac{\sigma_B^2}{\varphi} \right)}{\delta^2} \quad (3.18)$$

فصل سوم: حجم نمونه برای مقایسه دو میانگین / ۲۵

برای گروه دوم خواهیم داشت:

$$n_B(\text{Variances Unequal}) = \varphi \times n_A(\text{Variance Unequal}) \quad (۳.۱۸ \text{ الف})$$

اگر واریانس‌های دو جامعه برابر باشد در آن صورت حجم نمونه برای هر گروه، به صورت زیر محاسبه خواهد شد:

$$\sigma_A^2 = \sigma_B^2 = \sigma^2 \Rightarrow n = \frac{(\sigma^2 + \sigma^2)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2} \Rightarrow n = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

که همان رابطه (۳.۱) با در نظر گرفتن $\varphi = 1$ می‌باشد.

برای انتخاب فرمول حجم نمونه مناسب در مواردی که واریانس‌های دو جامعه برابر نیستند، به همان نکاتی توجه شود که برای تعیین حجم نمونه در دو جامعه با واریانس‌های برابر، اشاره شد.

مثال:

فرض کنید محققى بخواهد میانگین فشار خون را در دو جمعیت مقایسه کند. او این فرضیه را در ذهن خود دارد که میانگین فشار خون در این دو جامعه با هم برابر نیست. این محقق همچنین انتظار دارد که واریانس‌های دو جامعه با هم برابر نباشد. برای تعیین حجم نمونه محقق به موارد زیر نیاز خواهد داشت:

α : که محقق آن را ۵ درصد در نظر می‌گیرد. $1 - \beta$: یا توان مطالعه که محقق آن را برابر ۹۰ درصد اختیار می‌کند.

مورد دیگری که به آن نیاز می‌باشد تعیین مقدار تفاوتی از فشارخون است که از نظر بالینی حائز اهمیت می‌باشد. فرض کنید محقق، تفاوتی به میزان ۱۰ میلی‌متر جیوه را مهم تلقی کند یعنی: $\delta = 10$. آیا برای تعیین حجم نمونه این حد از اطلاعات کافی است؟ ما به برآوردهایی از واریانس‌های دو جامعه یعنی σ_1 , σ_2 نیز نیاز داریم. اما چنین اطلاعاتی در اختیار ما نیست. تا اینجای کار، تعیین پارامترهای نامعلوم در فرمول فوق به طور نسبی^۱ در اختیار محقق بود. یعنی محقق تعیین می‌کرد که خطای آلفا را ۵ درصد در نظر بگیرد یا ۱ درصد و یا این که توان مطالعه را ۹۰ درصد بگیرد یا ۸۰ درصد. از آن طرف

^۱ از لفظ اختیار نسبی محقق صحبت شد و آن به این دلیل است که در مطالعات پزشکی خطای آلفای بیش از ۵ درصد و توان کمتر از ۸۰ درصد قابل قبول نیست. از طرف دیگر تفاوتی که از لحاظ بالینی اهمیت دارد نیز کاملاً در اختیار محقق نیست. فرض کنید محقق، حداقل تفاوت مهم از لحاظ بالینی را برای فشار خون، ۳۰ میلی‌متر جیوه در نظر بگیرد. این عدد، از عدد ۱۰ میلی‌متر جیوه بسیار بیشتر است و در نتیجه با توجه به آن که در مخرج فرمول بالا قرار می‌گیرد سبب می‌شود که برآورد حجم نمونه بسیار پایین‌تر شود و کار محقق آسان‌تر شود ولی اینجاست که صدای اعتراض محققین دیگر و متخصصین بالینی بلند خواهد شد. یعنی ۲۹ میلی‌متر جیوه تفاوت در میزان فشار خون اهمیت ندارد!!!

۲۶ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی – رویکردی کاربردی

سطحی از تفاوت که از نظر بالینی اهمیت دارد را ۵ میلیمتر جیوه بگیرد یا ۱۰ میلی‌متر جیوه. توجه کنید که برای انحراف معیار عددی در اختیار نداریم، پس چه باید کرد؟ در نتیجه یا باید برآوردی از آن مطالعات مشابه در جمعیت‌های مشابه در اختیار باشد یا این که اگر چنین داده‌ای در اختیار نیست، قبل از مطالعه اصلی، مطالعه‌ای پایلوت ترتیب داده شود و برآوردی از آن در دو جمعیت مورد نظر بدست آید. فرض می‌کنیم که چنین مطالعه پایلوتی ترتیب داده شد و برآوردهایی از واریانس در دو جمعیت به صورت زیر به دست آمد:

$$\sigma_1^2 = 15^2 \quad \sigma_2 = 20^2$$

حال اگر محقق بخواهد در پاسخ به این سؤال که آیا بین میانگین‌های فشار خون سیستمولیک در دو جامعه تفاوت معنی‌داری وجود دارد یا خیر، مطالعه‌ای هدایت کند، به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت در صورتی که انحراف معیارهای دو جامعه بر اساس برآوردهای قبلی برابر ۱۵ و ۲۰ میلی‌متر جیوه باشد. فرض کنید، خطای آلفا ۵ درصد، توان مطالعه ۹۰ درصد و حداقل تفاوت با اهمیت از نظر بالینی برابر ۱۰ میلی‌متر جیوه اختیار شود. این محقق نسبت تخصیص را برابر ۱ می‌گیرد، یعنی:

$$\varphi = 1$$

پاسخ:

فرمول حجم نمونه ۳.۱۷ را می‌نویسیم:

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

داده‌های معلوم:

$$\alpha = 0.05 \Rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1.96 \quad 1 - \beta = 0.90 \Rightarrow Z_{1-\beta} = 1.28$$

$$\sigma_1 = 15 \quad \sigma_2 = 20 \quad \delta = 10$$

$$n = \frac{(15^2 + 20^2)(1.96 + 1.28)^2}{10^2} = \frac{625 \times 10.4976}{100} = 65.61 \approx 66$$

در نتیجه محقق حداقل به ۶۶ نمونه در هر گروه نیاز خواهد داشت. با یک تقریب می‌توان ۷۰ نفر را در هر گروه در نظر گرفت. البته در این مثال از عبارت:

$$\frac{(\tau^2 + 1)Z_{1-\alpha/2}^2}{2(\tau + 1)^2}$$

صرف‌نظر شده است (انتخاب رابطه ۳.۱۷ بجای ۳.۱۶).

فصل سوم: حجم نمونه برای مقایسه دو میانگین / ۲۷

مثال:

محقق می‌خواهد میزان فشار خون را در بین دو گروه سنی ۲۰ تا ۴۰ سال و بالای ۴۰ سال مقایسه نماید. او به بررسی متون پرداخته و در یک مطالعه مشابه با جمعیت‌های مشابه با اطلاعات زیر روبرو می‌شود:

گروه A: ۲۰ تا ۴۰ سال

گروه B: بالای ۴۰ سال

$$\begin{aligned}\mu_A &= 130 \text{ mmHg} & \sigma_A^2 &= 40 \text{ mmHg} \\ \mu_B &= 141 \text{ mmHg} & \sigma_B^2 &= 60 \text{ mmHg}\end{aligned}$$

توجه داشته باشید که واریانس‌های دو جامعه نابرابر می‌باشد (البته می‌توان این ادعا را به آزمون گذاشت)

به نظر شما این محقق برای هدایت چنین مطالعه‌ای با خطای آلفای ۵ درصد و توان ۹۰ درصد به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت، در صورتی که تعداد نمونه‌ها را در گروه بالای ۴۰ سال دو برابر تعداد نمونه در گروه ۲۰ تا ۴۰ سال در نظر بگیرد؟

توجه: زمانی که میانگین‌های دو گروه از مطالعات گذشته فراهم باشند، می‌توانیم حداقل تفاوت بالینی با اهمیت را بر اساس تفاوت میانگین‌ها تعیین نماییم. یعنی قرار دهیم: $\delta = \mu_1 - \mu_2$

پاسخ:

اطلاعات زیر با توجه به روابط ۳.۱۲ در اختیار ماست:

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.90 \quad \varphi = 2 \quad \tau = \frac{\sigma_B^2}{\sigma_A^2} = \frac{60}{40} = 1.5$$

بر اساس رابطه ۳.۱۵ داریم:

$$\begin{aligned}n_{A(\text{Variances Unequal})} &= \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \left(\sigma_A^2 + \frac{\sigma_B^2}{\varphi} \right)}{\delta^2} + \frac{(\tau^2 + \varphi^3) Z_{1-\alpha/2}^2}{2\varphi(\tau + \varphi)^2} \\ n_{A(\text{Variances Unequal})} &= \frac{(1.96 + 1.28)^2 \left(40^2 + \frac{60^2}{2} \right)}{(141 - 130)^2} + \frac{(1.5^2 + 2^3) \times 1.96^2}{2 \times 2 \times (1.5 + 2)^2} = 294.97 + 0.8032 = 295.77 = 296 \\ n_B &= \varphi n_A = 2 \times 296 = 592 \\ N &= (1 + \varphi) \times 296 = 3 \times 296 = 888\end{aligned}$$

۲. تعیین حجم نمونه برای مقایسه یک میانگین با یک عدد مرجع

جهت محاسبه حجم نمونه در مطالعاتی که قرار است در آنها یک میانگین با یک عدد مرجع مقایسه شود، از رابطه ۳.۱۹ استفاده می‌شود:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\varepsilon^2} \quad (3.19)$$

جایی که:

$$\varepsilon = |\mu_1 - \mu_0|$$

μ_0 : میانگین ثابتی که قرار است مورد مقایسه قرار گیرد.

μ_1 : میانگینی که قرار است آزمون شود.

مثال:

فرض کنید محقق می‌خواهد تعیین کند آیا تفاوت معنی‌داری بین میانگین قند خون جامعه‌ای با یک عدد ثابت که آن را ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در نظر گرفت، وجود دارد یا خیر؟ فرض کنید او ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تفاوت در قند خون ناشتا را از لحاظ بالینی با اهمیت تلقی کرده و می‌خواهد بداند که آیا قند خون اندازه‌گیری شده بیش از ۱۰ میلی‌گرم با عدد ۱۰۰ تفاوت دارد یا خیر؟ محقق خطای آلفا را ۵ درصد و خطای بتا را ۲۰ درصد برای مطالعه در نظر می‌گیرد.

پاسخ:

تا اینجا خواهیم داشت:

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.20 \Rightarrow 1 - \beta = 0.80 \quad \varepsilon = 10 \text{ mg/dl}$$

تنها پارامتری که باید تعیین شود، σ^2 می‌باشد. برای تعیین آن یا باید در جستجوی متون برآوردی از واریانس قند خون ناشتا در همین جمعیت و یا جمعیت‌های مشابه وجود داشته باشد و یا این که مطالعاتی پایلوت ترتیب داده شود و این واریانس برآورد گردد. فرض کنید که از مطالعات گذشته انحراف معیار برابر ۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعیین شده باشد. پس بر این اساس می‌توانیم حجم نمونه مورد نیاز را با استفاده از رابطه ۳.۱۹ یعنی:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\varepsilon^2}$$

و با جایگذاری اعدادی که در اختیار داریم به دست آوریم:

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times 35^2}{10^2} = 96.04 = 97$$

۳. تعیین حجم نمونه برای مواردی که نیاز به بیش از دو گروه برای مقایسه وجود دارد (مطالعاتی که گروه پلاسبو دارند)

چگونگی تعیین حجم نمونه برای مطالعاتی که تحلیل آماری پیامدهای اصلی آنها با استفاده از آنالیز واریانس می‌باشد، در فصول بعدی کتاب آورده شد ولی گاهی اوقات محقق می‌خواهد مطالعه‌ای ترتیب دهد که دارای بیش از دو گروه بوده و یکی از گروه‌های آن را گروه پلاسبو تشکیل می‌دهد (جهت مقایسه تاثیر یک یا چند رژیم درمانی). در اینگونه موارد، فرمول حجم نمونه برای گروه پلاسبو به صورت زیر برآورد می‌شود.

$$m = (1 + \sqrt{g-1}) \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta_{plan}^2} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \sqrt{g-1}}{2(1 + \sqrt{g-1})}, g \geq 2 \quad (3.20)$$

حجم نمونه کل برابر خواهد بود با:

$$N = m + (g-1) \times n = [1 + \sqrt{(g-1)}] \times m \quad (3.21)$$

جایی که:

$$n = \frac{m}{\sqrt{g-1}} \quad (3.22)$$

$$n = \frac{m}{\sqrt{g-1}} \text{ حجم نمونه لازم در هر یک از } g-1 \text{ گروه به استثنای پلاسبو.}$$

Δ : تعداد گروه‌هاست. اندازه تاثیر استاندارد شده^۱ است.

m: حجم نمونه در گروه پلاسبو است.

مثال:

فرض کنید که در یک کار آزمایشی می‌خواهید تاثیر پنج دوز یک دارو بر فشار خون سیستمیک بیماران را با پلاسبو مقایسه کنید و در این مطالعه، خطای آلفا را ۵ درصد، خطای بتا را ۱۰ درصد و حداقل اندازه تاثیر استاندارد شده بالینی را برابریک در نظر می‌گیرید. به چند نمونه برای هدایت این مطالعه نیاز خواهید داشت؟

^۱Standardized effect size

۳۰ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

پاسخ

اطلاعات زیر از مثال فوق در اختیار ماست:

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.10 \quad g = 5 \quad \Delta = 1$$

در نتیجه حجم نمونه در گروه پلاسبو بر اساس رابطه ۳.۲۰ به صورت زیر بدست می‌آید:

$$m = (1 + \sqrt{5-1}) \frac{(1.96 + 1.28)^2}{1^2} + \frac{1.96^2 \sqrt{5-1}}{2(1 + \sqrt{5-1})} \approx 33$$

حجم نمونه در هر یک از گروه‌های غیر پلاسبو برابر است با (بر اساس رابطه ۳.۲۲):

$$n = \frac{33}{\sqrt{5-1}} = 16.5 \approx 17$$

در نهایت حجم نمونه کل برابر خواهد بود با (بر اساس رابطه ۳.۲۱):

$$N = 33 + (5-1) \times 17 = 101$$

فصل چهارم: حجم نمونه برای مقایسه چند میانگین

تعیین حجم نمونه برای آنالیز واریانس یک طرفه

در انتهای فصل سوم فرمولی جهت محاسبه حجم نمونه برای مقایسه بین چند میانگین در کارآزمایی‌های بالینی با یک بازوی پلاسبو، معرفی کردیم. در این فصل می‌خواهیم رویکردی متفاوت و عمومی‌تری را جهت محاسبه حجم نمونه برای مطالعاتی که به مقایسه چند میانگین می‌پردازند، معرفی نماییم. فرضیه‌ای که در این گونه تحلیلها مورد آزمون قرار می‌گیرد، به صورت زیر می‌باشد:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_g$$

$$H_a : \mu_i \neq \mu_j \quad 1 \leq i < j \leq g$$

g: تعداد گروه‌هایی است که قرار است با هم مقایسه شوند.

فرمول حجم نمونه به صورت ساده برای هر گروه برابر خواهد بود با:

$$n = \frac{\lambda_{g,\alpha,1-\beta}}{\Delta} \quad (4.1)$$

ما در این جا نیاز به برآورد حداقل دو پارامتر داریم:

$\lambda_{g,\alpha,1-\beta}$ ، پارامتری است که بر حسب خطای آلفا و بتا تعیین می‌شود و جدول 4.1 مقادیر متناظر آن را بر حسب این خطاها ارائه می‌دهد و Δ که از رابطه 4.2 محاسبه می‌شود:

$$\Delta = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^k (\mu_i - \bar{\mu})^2 \quad (4.2)$$

جایی که:

$$\bar{\mu} = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k \mu_j \quad (4.2 \text{ الف})$$

در رابطه اخیر، μ_j میانگین مرتبط با هر گروه می‌باشد و $\bar{\mu}$ میانگین مربوط به میانگین همه گروه‌هاست.

۳۲ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

جدول ۴.۱ - مقادیر $\lambda_{\alpha,1-\beta}$ بر حسب خطای آلفای ۱ و ۵ درصد و خطای بتای ۱۰ و ۲۰ درصد

g	$1 - \beta = 0.80$		$1 - \beta = 0.90$	
	$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.05$
2	11.68	7.85	14.88	10.51
3	13.89	9.64	17.43	12.66
4	15.46	10.91	19.25	14.18
5	16.75	11.94	20.74	15.41
6	17.87	12.83	22.03	16.47
7	18.88	13.63	23.19	17.42
8	19.79	14.36	24.24	18.29
9	20.64	15.03	25.22	19.09
10	21.43	15.65	26.13	19.83
11	22.18	16.25	26.99	20.54
12	22.89	16.81	27.80	21.20
13	23.57	17.34	28.58	21.84
14	24.22	17.85	29.32	22.44
15	24.84	18.34	30.34	23.03
16	25.44	18.82	30.73	23.59
17	26.02	19.27	31.39	24.13
18	26.58	19.71	32.04	24.65
19	27.12	20.14	32.66	25.16
20	27.65	20.65	33.27	25.66

مثال:

فرض کنید محقق می‌خواهد این موضوع را بررسی کند که آیا بین میانگین فشار خون دیاستولیک ۴ جامعه، تفاوت معنی‌داری وجود دارد یا خیر؟ این محقق، خطای آلفا را برابر ۱ درصد و توان مطالعه را ۹۰ درصد در نظر می‌گیرد. به نظر شما او برای هدایت این مطالعه به چند نفر در هر گروه نیاز دارد؟

تا اینجای کار فقط اطلاعات مربوط به خطاهای نوع یک و دو، در اختیار محقق می‌باشد:

$$\alpha = 0.01 \quad 1 - \beta = 0.90$$

همانطور که در بالا اشاره شد، فرمول حجم نمونه بر اساس رابطه ۴.۱ به صورت: $n = (\lambda_{g,\alpha,1-\beta}) / \Delta$

خواهد بود که مقدار $\lambda_{g,\alpha,1-\beta}$ ، با نگاه به جدول ۴.۱ قابل تحصیل است. با دقت در جدول ۴.۱،

$\lambda_{g,\alpha,1-\beta}$ برای مقایسه ۴ گروه با در نظر گرفتن خطای نوع اول برابر ۱ درصد و توان ۹۰ درصد برابر

خواهد بود با:

$$\lambda_{4,\alpha=0.01,1-\beta=0.9} = 19.25$$

فصل چهارم: حجم نمونه برای مقایسه چند میانگین / ۳۳

جهت محاسبه حجم نمونه، نیاز به برآورد Δ با استفاده از رابطه (۴.۲) یعنی $\Delta = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^k (\mu_i - \bar{\mu})^2$ می باشد. برای استفاده از رابطه فوق، نیاز است اطلاعات مربوط به میانگین‌های هر ۴ گروه و همچنین انحراف معیار داخل گروه‌ها، از مطالعات قبلی یا پایلوت در اختیار باشد. فرض کنید میانگین‌های چهار گروه در مثال فوق (در مطالعه‌ای پایلوت) به صورت زیر برآورد شده‌باشد:

$$\mu_1 = 70 \text{ mmHg} \quad \mu_2 = 77 \text{ mmHg} \quad \mu_3 = 85 \text{ mmHg} \quad \mu_4 = 68 \text{ mmHg}$$

و همچنین واریانس همه گروه‌ها (در مطالعه پایلوت) تقریباً برابر با $\sigma^2 = 14^2 \text{ mmHg}$ تخمین زده شده باشد.

در نتیجه از روابط ۴.۲ و ۴.۲ الف خواهیم داشت:

$$\bar{\mu} = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k \mu_j \quad \bar{\mu} = \frac{1}{4}(70 + 77 + 85 + 68) = 75$$

$$\Delta = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^k (\mu_i - \bar{\mu})^2 = \frac{1}{14^2} [(70 - 75)^2 + (77 - 75)^2 + (85 - 75)^2 + (68 - 75)^2] = 0.908$$

در نهایت بر اساس رابطه ۴.۱ داریم:

$$n = \frac{\lambda_{g,\alpha,1-\beta}}{\Delta} = \frac{19.25}{0.908} = 21.2 = 22$$

در نتیجه به ۲۲ نفر در هر گروه برای هدایت این مطالعه نیاز می‌باشد.

فصل پنجم: حجم نمونه برای طراحی‌های قبل و بعد و مقاطع

۱. تعیین حجم نمونه برای مطالعات با طراحی‌های قبل و بعد

در مطالعات قبل و بعد، معمولاً یک سری از اندازه‌گیری‌ها قبل از آغاز مداخله و یک سری از اندازه‌گیری‌ها بعد از مداخله صورت می‌گیرد. در این گونه موارد تعداد حجم نمونه از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$m_{repeated} = R \left[\left(1 + \frac{1}{\lambda} \right)^2 \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta_{plan}^2} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{4} \right] \quad (5.1)$$

جایی که:

$$R = \left[\frac{1 + (w-1)\rho_T}{w} - \frac{v\rho_T^2}{[1 + (v-1)\rho_T]} \right] \quad (5.2)$$

$v \geq 0$
 $w \geq 1$

که در آن:

λ : نسبت حجم نمونه در گروه ۲ به گروه یک می‌باشد،

v : تعداد اندازه‌گیری‌ها قبل از مداخله است،

w : تعداد اندازه‌گیری‌ها بعد از مداخله است،

ρ_T : ضریب همبستگی بین تکرار اندازه‌گیری‌هاست و

Δ_{plan} : اندازه تاثیر مورد انتظار استاندارد شده است.

برای موارد با یک اندازه‌گیری قبل از مداخله و یک اندازه‌گیری بعد از مداخله، خواهیم داشت:

$$R = \left[\frac{1 + (1-1)\rho_T}{1} - \frac{1 \times \rho_T^2}{[1 + (1-1)\rho_T]} \right] \quad (5.3)$$

$$= 1 - \rho_T^2 \Rightarrow R = 1 - \rho_T^2$$

فصل پنجم: حجم نمونه برای طراحی‌های قبل و بعد و متقاطع / ۳۵

حجم نمونه در گروه ۲ برابر است با:

$$n_{repeated} = \lambda \times m_{repeated} \quad (۵.۴)$$

و در نتیجه حجم نمونه کل برابر خواهد شد با:

$$N = m_{repeated} + n_{repeated} = (\lambda + 1) \times m_{repeated} \quad (۵.۵)$$

مثال:

فرض کنید محقق می‌خواهد تاثیر یک داروی ضد فشار خون را بر فشار خون دیاستولیک بررسی نماید. او دو گروه را انتخاب نموده و به یک گروه داروی ضد فشار خون و به گروه دیگر پلاسبو می‌دهد (البته با تخصیص تصادفی). او برای ارزیابی تاثیر دارو، دو اندازه‌گیری را قبل از مداخله و ۳ اندازه‌گیری با فواصل زمانی دو روز را بعد از مداخله پیش بینی می‌نماید. در بررسی متون، او مطالعه‌ای با طراحی مناسب و مشابه با مطالعه خود پیدا می‌کند که در آن، اندازه تاثیر مورد انتظار استاندارد شده برابر ۰/۶۷ در نظر گرفته شد. همچنین در آن مطالعه ضریب همبستگی بین تکرار اندازه‌گیری‌ها نیز برابر ۰/۷ محاسبه شد. به نظر شما برای هدایت این مطالعه با در نظر گرفتن خطای آلفای ۵ درصد و توان ۸۰ درصد به چند نمونه نیاز خواهد بود (محقق مذکور نسبت افرادی که به گروه درمان و پلاسبو تخصیص داده می‌شود را برابر ۱ در نظر می‌گیرد)

جواب

برای محاسبه حجم نمونه در مطالعات با طراحی‌های قبل و بعد در دو گروه موازی، نیاز به برخی اطلاعات داریم:

- نسبت حجم نمونه در گروه ۲ به گروه ۱: λ
 - تعداد اندازه‌گیری‌ها قبل از مداخله: v
 - تعداد اندازه‌گیری‌ها بعد از مداخله: w
 - ضریب همبستگی بین تکرار اندازه‌گیری‌ها: ρ_T
 - اندازه تاثیر مورد انتظار استاندارد شده: Δ_{plan}
- از این مثال، اطلاعات زیر قابل حصول می‌باشد:

$$\lambda = 1 \quad v = 2 \quad w = 3 \quad \rho_T = 0.7 \quad \Delta_{plan} = 0.67 \quad 1 - \beta = 0.8 \quad \alpha = 0.05$$

بر اساس فرمول ۵.۲ داریم:

$$R = \left[\frac{1 + (3 - 1) \times 0.7}{3} - \frac{2 \times 0.7^2}{[1 + (2 - 1) \times 0.7]} \right] = 0.2235$$

در نتیجه بر اساس فرمول حجم نمونه ۵.۱ خواهیم داشت:

$$m_{repeated} = 0.2235 \times \left[\left(1 + \frac{1}{1} \right)^2 \frac{(1.96 + 0.84)^2}{0.67^2} + \frac{1.96^2}{4} \right] = 16$$

در نهایت به ۱۶ نمونه در هر گروه نیاز خواهد بود. یعنی در مجموع به ۳۲ نمونه برای هدایت مطالعه نیاز داریم.

۲. حجم نمونه برای مواردی که مقادیر میانگین (دو جامعه مستقل) در دو نقطه زمانی متفاوت با یکدیگر مقایسه می‌شوند (با فرض نابرابری واریانس‌ها در دو نقطه زمانی)

در صورتی که قرار است تغییرات میانگین‌های یک پارامتر از دو جامعه مستقل در دو نقطه زمانی متفاوت، با فرض نابرابری واریانس‌ها (در دو نقطه زمانی)، با یکدیگر مقایسه شوند، فرمول حجم نمونه از رابطه زیر تبعیت خواهد کرد:

$$n = \frac{2\sigma_d^2 \times (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\delta^2} \quad (5.6)$$

جایی که: $\delta = |\mu_1 - \mu_2|$ ، تغییر میانگین در دو نقطه زمانی در گروه ۱: μ_1 ، تغییر میانگین در دو نقطه زمانی در گروه ۲: μ_2

و

$$\sigma_d^2 = \sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2\rho \times \sigma_1 \times \sigma_2 \quad (5.7)$$

که در آن

σ_1^2 : واریانس مقادیر پایه (در نقطه زمانی ۱) در دو گروه

σ_2^2 : واریانس مقادیر پیگیری (در نقطه زمانی ۲) در دو گروه

ρ : ضریب همبستگی بین مقادیر پایه (در نقطه زمانی ۱) و مقادیر پیگیری (در نقطه زمانی ۲).

در اینجا فرض بر این است که: σ_1^2 ، σ_2^2 و ρ برای هر دو گروه یکسان می‌باشد.

فصل پنجم: حجم نمونه برای طراحی‌های قبل و بعد و متقاطع / ۳۷

مثال:

محقق قصد دارد تغییرات میانگین فشارخونهای سیستمیک را بین گروه درمانی و کنترل مقایسه نماید. بر اساس مطالعات قبلی انحراف معیارهای مقادیر پایه و پیگیری (با فاصله زمانی یکسال) به ترتیب برابر ۱۵ و ۱۲ میلی‌متر جیوه و ضریب همبستگی بین دو اندازه‌گیری برابر ۰/۷ بدست آمد. همچنین کاهش میانگین برای گروه درمان در عرض ۱ سال ۱۰ میلی‌متر جیوه و گروه کنترل ۳ میلی‌متر جیوه بدست آمد. اگر این محقق بخواهد چنین مطالعه‌ای را با توان ۸۰ درصد و خطای نوع اول ۵ درصد هدایت نماید به چه حجم نمونه‌ای در یک آزمون دو طرفه نیاز خواهد داشت؟

اطلاعات زیر در اختیار ماست

$$\begin{aligned} \mu_1 &= 10 & \mu_2 &= 3 & \sigma_1^2 &= 15^2 = 225 & \sigma_2^2 &= 12^2 = 144 \\ \delta &= |\mu_1 - \mu_2| = |10 - 3| = 7 & \rho &= 0.7 \end{aligned}$$

در نتیجه بر اساس روابط ۵.۶ و ۵.۷ خواهیم داشت:

$$\sigma_d^2 = \sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2\rho \times \sigma_1 \times \sigma_2 = 225 + 144 - 2 \times 0.7 \times 15 \times 12 = 369 - 252 = 117$$

$$n = \frac{2\sigma_d^2 \times (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\delta^2} = \frac{2 \times 117 \times (1.96 + 0.84)^2}{7^2} = 37.44$$

یعنی به ۳۸ نفر در هر گروه نیاز است.

فصل ششم: حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت

۱. حجم نمونه برای بررسی اختلاف بین دو نسبت

در فصل قبل چگونگی تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که برای بررسی اختلاف بین دو میانگین هدایت می‌شوند، به بحث گذاشته شد. این نوع بررسی‌ها برای زمانی که پیامدهای مورد ارزیابی ما را متغیرهای پیوسته تشکیل می‌دهند، مصداق دارد. در این فصل قصد داریم روابطی را برای تعیین حجم نمونه زمانی که پیامدهای مورد ارزیابی ما دو وجهی هستند، معرفی نماییم. تعیین حجم نمونه برای ارزیابی اختلاف بین دو نسبت، در عمل کاربرد زیادی دارد. فرمول (۶.۱) حجم نمونه لازم را برای بررسی اختلاف بین دو نسبت بدست می‌دهد:

$$m = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{[(1+\varphi) \bar{p} \bar{q}]} + z_{1-\beta} \sqrt{[\varphi p_1 q_1 + p_2 q_2]} \right\}^2}{\varphi \delta_{plan}^2} \quad (۶.۱)$$

جایی که:

p_1 : نسبت در گروه ۱ می‌باشد (از پژوهش‌های گذشته و یا از طریق مطالعه پایلوت بدست می‌آید)

p_2 : نسبت در گروه ۲ می‌باشد (از پژوهش‌های گذشته و یا از طریق مطالعه پایلوت بدست می‌آید)

$$q_1 = 1 - p_1 \quad q_2 = 1 - p_2$$

برآیند دو نسبت برابر است با:

$$\bar{p} = \frac{(p_1 + \varphi p_2)}{1 + \varphi}$$

و

$$\bar{q} = 1 - \bar{p}$$

$$\delta = |p_2 - p_1|$$

توجه داشته باشید که δ_{plan} یا بر اساس $\delta = |p_2 - p_1|$ تعیین می‌شود و یا بر اساس قضاوت متخصص که حداقل چه تفاوتی از نسبت‌ها از نظر بالینی با اهمیت تلقی می‌شود.

m : حجم نمونه در گروه ۱ می‌باشد

φ : نسبت حجم نمونه در گروه ۲ به گروه ۱ می‌باشد

فرمول ۶.۱ را می‌توان به صورت زیر نیز نوشت:

$$m = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{[(1+\varphi)\bar{p}(1-\bar{p})]} + z_{1-\beta} \sqrt{[\varphi p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]} \right\}^2}{\varphi \delta_{plan}^2}$$

حجم نمونه در گروه ۲ برابر است با:

$$n = \varphi m \quad (۶.۳)$$

و در نتیجه حجم نمونه کل برابر خواهد بود با:

$$N = m + \varphi m = m(1 + \varphi) \quad (۶.۴)$$

در مواردی که حجم نمونه در دو گروه برابر فرض شود، خواهیم داشت:

$$m = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{[2pq]} + z_{1-\beta} \sqrt{[p_1q_1 + p_2q_2]} \right\}^2}{\delta_{plan}^2} \quad (۶.۵)$$

همانطور که در فصل قبل نیز اشاره شد، بسته به شرایط و اطلاعات در اختیار، فرمول‌های حجم نمونه مختلفی برای ارزیابی پیامدها در مطالعات پیشنهاد می‌شود. به عنوان مثال ممکنست تحلیل اصلی برای مقایسه دو نسبت بر پایه نسبت شانس استوار باشد یا آن که ما از مطالعات گذشته، اطلاعات مبتنی بر نسبت شانس را در اختیار داشته باشیم در آن صورت می‌توان رویکردی را برای محاسبه حجم نمونه در پیش گرفت که با فرمول‌هایی که در سطور بالا معرفی شده‌اند، کمی متفاوت است. به عنوان مثال فرض کنید از مطالعات گذشته، داده‌های مربوط به اندازه تاثیر (در اینجا نسبت شانس) و برآیندی از نسبت مواجهه در دو گروه (متوسط مواجهه) در اختیار باشد. در آن صورت می‌توان از رابطه ۶.۸ برای محاسبه حجم نمونه استفاده نمود:

$$m_{OR} = \left(\frac{1+\varphi}{\phi} \right) \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR_{plan})^2 \pi (1-\pi)} \quad (۶.۶)$$

که در آن:

m_{OR} : حجم نمونه مورد نیاز در گروه ۱ (گروه مورد) می‌باشد
 π : برآیندی از نسبت مواجهه در دو گروه (متوسط مواجهه در جامعه) می‌باشد

۴۰ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

ϕ : نسبت حجم نمونه در گروه ۲ به گروه ۱ است (معمولا نسبت گروه شاهد به گروه مورد) در نتیجه حجم نمونه در گروه ۲، برابر است با:

$$n_{OR} = \phi m_{OR} \quad (۶.۷)$$

و حجم نمونه کل برابر خواهد بود با:

$$N_{OR} = m_{OR} + \phi m_{OR} = m_{OR}(1 + \phi) \quad (۶.۸)$$

با کمی محاسبه:

$$N_{OR} = m_{OR} \times (1 + \phi) = (1 + \phi) \left(\frac{1 + \phi}{\phi} \right) \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR_{plan})^2 \pi (1 - \pi)}$$

خواهیم داشت:

$$N_{OR} = \frac{(1 + \phi)^2}{\phi} \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR_{plan})^2 \pi (1 - \pi)} \quad (۶.۹)$$

برای $\phi = 1$ (یعنی برابری تعداد افراد در هر دو گروه مورد و شاهد) خواهیم داشت:

$$N_{OR} = \frac{(1 + 1)^2}{1} \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR_{plan})^2 \pi (1 - \pi)}$$

یا:

$$N_{OR} = \frac{4(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR_{plan})^2 \pi (1 - \pi)} \quad (۶.۱۰)$$

۲. حجم نمونه در آزمون دقیق فیشر^۱

در مواردی که از آزمون دقیق فیشر استفاده می‌شود، باید حجم نمونه را ابتدا با استفاده از فرمول‌هایی که برای m ، در سطور بالا معرفی شد (به عنوان مثال فرمول‌های حجم نمونه ۶.۱، ۶.۲ و ۶.۵) محاسبه نماییم و سپس با استفاده از ضریبی (C) که در ادامه به آن اشاره خواهد شد، این حجم نمونه را تعدیل نماییم:

^۱test Fisher's exact

فصل ششم: حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت / ۴۱

یعنی:

$$m_{Yates} = Cm \quad (۶.۱۱)$$

که در آن m_{Yates} ، حجم نمونه تعدیل شده می‌باشد.

به طوری که:

$$C = \frac{1}{4} \left\{ 1 + \sqrt{1 + \frac{2(1+\varphi)}{\varphi m \times |\delta_{plan}|}} \right\}^2 \quad (۶.۱۲)$$

که در آن φ نسبت حجم نمونه در دو گروه می‌باشد.

و δ_{plan} یا بر اساس $\delta = |p_2 - p_1|$ تعیین می‌شود و یا بر اساس قضاوت متخصص که "حداقل چه تفاوتی از نسبت‌ها از نظر بالینی با اهمیت تلقی می‌شود".

این ضریب (یعنی C) همیشه بزرگتر یا مساوی ۱ می‌باشد. چرا؟ پاسخ در باکس ۶.۱ آمده است:

در نهایت خواهیم داشت:

$$N_{Yates} = m_{Yates} (1 + \varphi) \quad (۶.۱۳)$$

■ باکس ۶.۱- توجیه رابطه: $C \geq 1$

فرض کنید:

$$\frac{2(1+\varphi)}{\varphi m \times |\delta_{plan}|} = \alpha$$

پس داریم:

$$\alpha \geq 0$$

چون عدد منفی در کسر بالا نداریم، در نتیجه می‌توان نوشت:

$$1 + \alpha \geq 1 \Rightarrow \sqrt{1 + \alpha} \geq 1 \Rightarrow 1 + \sqrt{1 + \alpha} \geq 1 + 1 = 2$$

داریم:

$$1 + \sqrt{1 + \alpha} \geq 2 \Rightarrow (1 + \sqrt{1 + \alpha})^2 \geq 2^2 = 4$$

در نتیجه خواهیم داشت:

$$(1 + \sqrt{1 + \alpha})^2 \geq 4 \Rightarrow \frac{1}{4}(1 + \sqrt{1 + \alpha})^2 \geq \frac{1}{4}4 = 1 \Rightarrow \frac{1}{4}(1 + \sqrt{1 + \alpha})^2 \geq 1 \Rightarrow$$

9

$$C = \frac{1}{4} \left\{ 1 + \sqrt{1 + \frac{2(1 + \varphi)}{\varphi m \times |\delta_{plan}|}} \right\}^2 \geq 1$$

موضوعی مهم:

هنگامی که محقق پیش بینی می کند که هریک از نسبت ها در دو گروه نزدیک به صفر یا ۱ می باشد و یا اینکه محقق در یک مطالعه پایلوت یا از مطالعات گذشته به چنین نتیجه گیری رسیده باشد در آن صورت باید از فرمول حجم نمونه براساس آزمون دقیق فیشر استفاده شود. یک قانون ساده به ما می گوید که اگر در یک گروه یا هر دو گروه رابطه ۱۶.۶ برقرار باشد، بهتر است از فرمول حجم نمونه براساس آزمون دقیق فیشر استفاده شود. پس اگر:

$$\pi(1 - \pi) < 0.15$$

(۶.۱۴)

در آن صورت از فرمول حجم نمونه برای آزموندقیق فیشر استفاده نمایید.

مثال:

فرض کنید محقق می خواهد تاثیر یک نوع پماد ضد سوختگی جدید را بر عفونت های بعد از سوختگی با درمان استاندارد، مقایسه نماید. او در بررسی متون، با مطالعه ای که اخیراً در جمعیتی مشابه هدایت شد، روبرو می شود که نشان داد شیوع عفونت بعد از سوختگی در درمان استاندارد ۵ درصد و با پماد جدید ۲۵ درصد می باشد. اگر این محقق بخواهد مطالعه مذکور را با خطای آلفای ۵ درصد و توان ۸۰ درصد هدایت کند، به چه حجم نمونه ای نیاز دارد؟ فرض کنید او نسبت دو گروه درمانی را برابر گرفته است.

پاسخ:

از این مثال، اطلاعات زیر در اختیار ماست:

$$\varphi = 1: \text{ چون نسبت حجم نمونه در گروه ۲ به گروه ۱، برابر ۱ در نظر گرفته شد. } \pi_1 = 0.25$$

$$\pi_2 = 0.05$$

از ۶.۱۴ داریم:

$$\pi_1(1 - \pi_1) = 0.25 \times 0.75 = 0.1875 > 0.15$$

ولی:

$$\pi_2(1 - \pi_2) = 0.05 \times 0.95 = 0.0475 < 0.15$$

فصل ششم: حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت / ۴۳

در نتیجه بهتر است از آزمون Fisher exact استفاده شود

$$\bar{\pi} = \frac{(\pi_1 + \phi\pi_2)}{1 + \phi} = \frac{\pi_1 + \pi_2}{2} = \frac{0.25 + 0.05}{2} = 0.15$$

$$\delta_{plan} = \pi_2 - \pi_1 = 0.05 - 0.25 = -0.20$$

از فرمول ۶.۲ داریم:

$$m = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{[(1+\phi)\bar{\pi}(1-\bar{\pi})]} + z_{1-\beta} \sqrt{[\phi\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)]} \right\}^2}{\phi\delta_{plan}^2}$$

$$m = \frac{\left\{ 1.96 \times \sqrt{[(1+1) \times 0.15(1-0.15)]} + 0.84 \sqrt{[1 \times 0.25 \times (1-0.25) + 0.05(1-0.05)]} \right\}^2}{1 \times (-0.20)^2}$$

$$48.84 \approx 49$$

$$C = \frac{1}{4} \left\{ 1 + \sqrt{1 + \frac{2(1+\phi)}{\phi m \times |\delta_{plan}|}} \right\}^2 \Rightarrow C = \frac{1}{4} \left\{ 1 + \sqrt{1 + \frac{2(1+1)}{1 \times 49 \times |-0.20|}} \right\}^2 = 1.195$$

(همانطور که دیده می‌شود این ضریب بزرگتر از ۱ محاسبه گردید).

در نتیجه از ۶.۱۱ و ۶.۱۳ خواهیم داشت:

$$m_{Yates} = Cm \Rightarrow m_{Yates} = 1.195 \times 48.84 = 58.363 = 59$$

$$N_{Yates} = m_{Yates}(1+\phi) \Rightarrow N_{Yates} = 59 \times (1+1) = 118 \approx 120$$

پس این محقق در مجموع به ۱۲۰ نمونه نیاز خواهد داشت.

۳. حجم نمونه برای مقایسه یک نسبت با یک نسبت ثابت

در سطور فوق، حجم نمونه برای مقایسه بین دو نسبت مورد بررسی قرار گرفت. در این قسمت قصد داریم نحوه محاسبه حجم نمونه را زمانی که محقق می‌خواهد نسبتی را در یک جامعه با یک نسبت استاندارد مقایسه نماید مورد بررسی قرار دهیم. فرمول حجم نمونه در این گونه موارد از رابطه ۶.۱۷ تبعیت می‌کند:

$$N = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{\pi_{fix}(1-\pi_{fix})} + z_{1-\beta} \sqrt{\pi(1-\pi)} \right\}^2}{\delta^2} \quad (۶.۱۵)$$

به طوری که:

π : نسبتی است که از مطالعات گذشته، یا پایلوت به دست آمده است. π_{fix} : نسبتی است که محقق قصد دارد با آن مقایسه نماید

$$\delta = \pi - \pi_{fix}$$

مثال

فرض کنید، محقق می‌خواهد مطالعه‌ای ترتیب دهد و ببیند که آیا یک پماد ضد زخم جدید می‌تواند حداقل ۵ درصد عفونت‌های زخم را نسبت به یک درمان استاندارد، بیشتر کاهش دهد؟ در بررسی متون او به این نتیجه می‌رسد که شیوع عفونت زخم با درمان استاندارد ۱۰ درصد می‌باشد. او برای هدایت این مطالعه با یک خطای آلفای ۵ درصد و توان ۸۰ درصد به چند نمونه نیاز خواهد داشت:

پاسخ:

اطلاعات زیر در اختیار محقق می‌باشد:

$$\pi = 0.05 \quad \pi_{fix} = 0.10 \quad \delta = \pi - \pi_{fix} = 0.05 - 0.10 = -0.05$$

$$\alpha = 0.05 \text{ (که برای یک مطالعه یکطرفه، } z \text{ متناظر آن می‌شود، } 1/64 \text{ و } \beta = 0.90$$

در نتیجه حجم نمونه لازم از فرمول ۶.۱۵ برابر خواهد بود با:

$$N = \frac{\{z_{1-\alpha/2} \sqrt{\pi_{fix}(1-\pi_{fix})} + z_{1-\beta} \sqrt{\pi(1-\pi)}\}^2}{\delta^2} \Rightarrow$$

$$N = \frac{\{1.64 \sqrt{0.1 \times (1-0.1)} + 1.28 \times \sqrt{0.05 \times (1-0.05)}\}^2}{(-0.05)^2} \approx 239$$

۴. حجم نمونه در موارد اختلاف چند نسبت با یک نسبت استاندارد

در برخی از کارآزمایی‌ها، ممکنست هدف محقق مقایسه چند درمان مختلف با یک درمان استاندارد باشد. بر فرض، محقق می‌خواهد در یک مطالعه، میزان پاسخ به درمان را در چند دارو، با یک نسبت ثابت یا یک نسبت مشخص از یک درمان استاندارد، مقایسه نماید. در این صورت فرمول حجم نمونه به صورت زیر پیشنهاد می‌شود:

$$n = \frac{K \times \phi^2(\alpha, \beta, K-1)}{2\Delta_A^2} \quad (6.16)$$

به طوری که:

$$\Delta_A^2 = 2 \sum_{i=1}^K (\sin^{-1} \sqrt{\pi_{iA}} - \bar{A}_{\pi A})^2 \quad (6.17)$$

که در آن

فصل ششم: حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت / ۴۵

$$\bar{A}_{\pi A} = \sum_{i=1}^K \varphi_i \sin^{-1} \sqrt{\pi_{iA}} \quad \varphi_i = \frac{n_i}{\sum_{i=1}^K n_i} = \frac{n_i}{n} \quad n = \sum_{i=1}^K n_i \quad (6.18)$$

$$\bar{A}_{\pi A} = \frac{\sum_{i=1}^K n_i \sin^{-1} \sqrt{\pi_{iA}}}{\sum_{i=1}^K n_i}$$

فرمول حجم نمونه را می‌توان به صورت یکپارچه به شکل زیر نیز نوشت:

$$n = \frac{K \times \phi^2(\alpha, \beta, K-1)}{4 \times \left\{ \sum_{i=1}^K (\sin^{-1} \sqrt{\pi_{iA}} - \bar{A}_{\pi A})^2 \right\}} \quad (6.19)$$

K ، تعداد گروه‌هاست و π_{iA} ، نسبت در گروه i ام است.
 $\phi^2(\alpha, \beta, K-1)$ را می‌توان برحسب خطای نوع اول، نوع دوم و تعداد گروه‌ها (K) تعیین نمود. جدول ۶.۱ مقادیر متناظر را برای $\phi^2(\alpha, \beta, K-1)$ در اختیار می‌گذارد.
 به عنوان مثال اگر ۵ گروه شرکت کننده داشته باشیم و خطای نوع اول را برابر ۰/۰۱ و خطای نوع دوم را برابر ۰/۱ در نظر گرفته باشیم در آن صورت، خواهیم داشت:

$$\phi^2(0.01, 0.1, 4) = 20.736953$$

جدول ۶.۱: مقادیر $\phi^2(\alpha, \beta, K-1)$ برحسب خطای نوع اول، نوع دوم و تعداد گروه‌ها (K)

$K-1 = df$	$\alpha = 0.01$			$\alpha = 0.05$		
	$\beta = 0.2$	$\beta = 0.1$	$\beta = 0.05$	$\beta = 0.2$	$\beta = 0.1$	$\beta = 0.05$
1	11.678968	14.879387	17.814164	7.848861	10.507419	12.994709
2	13.8807	17.426689	20.649919	9.634689	12.653936	15.443236
3	15.457657	19.247424	22.674256	10.902563	14.171487	17.169898
4	16.749281	20.736953	24.329097	11.935286	15.405052	18.571649
5	17.869336	22.027506	25.762062	12.827607	16.469464	19.780134
6	18.871852	23.181829	27.043175	13.624286	17.418826	20.857284
7	19.787411	24.235423	28.212039	14.350527	18.283551	21.837879
8	20.63529	25.210653	29.293604	15.022138	19.082696	22.7437
9	21.428557	26.122679	30.304773	15.649798	19.829118	23.589436

مثال:

فرض کنید که با یک درمان استاندارد، میزان پاسخی برابر ۳۰ درصد حاصل می‌شود (۳۰ درصد از بیماران بهبود می‌یابند). اخیراً دو درمان (یا داروی) جایگزین نیز تهیه شده است و سازندگان آن ادعا می‌کنند که میزان پاسخ به آنها در بیماران به ترتیب ۴۰ و ۵۰ درصد می‌باشد. از درمان سوم در یکی از کارآزمایی‌ها چند عارضه گزارش شده است. بر این اساس اگر محققى بخواهد یک کارآزمایی ترتیب دهد تا برتری این درمان‌ها را بر درمان استاندارد تشخیص دهد به چه حجم نمونه‌ای برای هدایت این مطالعه، با توان ۹۰ درصد و خطای آلفای ۵ درصد، نیاز خواهد داشت؟ در ضمن محقق برای آن که بیماران کمتری را در معرض درمان سوم قرار دهد، قصد دارد مطالعه را با نسبت‌های ۲:۲:۱ هدایت نماید.

پاسخ:

اطلاعات زیر از مثال فوق در اختیار ماست:

نسبت‌های تخصیص در ۳ گروه به ترتیب زیر می‌باشد:

$$\varphi_1 = \frac{2}{5} \quad \varphi_2 = \frac{2}{5} \quad \varphi_3 = \frac{1}{5}$$

درصدهای پاسخ در ۳ گروه به ترتیب زیر است:

$$\pi_{1A} = 0.3 \quad \pi_{2A} = 0.4 \quad \pi_{3A} = 0.5$$

خطای اول و دوم به ترتیب برابر خواهد بود با:

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.1$$

تعداد گروه‌ها ۳ بوده و در نتیجه درجه آزادی برابر خواهد بود با: $K = 3 \Rightarrow K - 1 = 2$ میزان ϕ^2 با توجه به $\alpha = 0.05$ ، $\beta = 0.1$ و $K - 1 = 3 - 1 = 2$ از جدول فوق (۶.۱) برابر خواهد بود با:

$$\phi^2(\alpha, \beta, K - 1) = \phi^2(0.05, 0.1, 2) = 12.653936$$

برآوردی از میانگین نسبت‌ها بر اساس تبدیل $\sin^{-1} \sqrt{\pi}$ از روابط ۶.۱۸ برابر خواهد بود با:

$$\bar{A}_{\pi A} = \varphi_1 \sin^{-1} \sqrt{\pi_{1A}} + \varphi_2 \sin^{-1} \sqrt{\pi_{2A}} + \varphi_3 \sin^{-1} \sqrt{\pi_{3A}}$$

$$\bar{A}_{\pi A} = \frac{2}{5} \times \sin^{-1} \sqrt{0.3} + \frac{2}{5} \times \sin^{-1} \sqrt{0.4} + \frac{1}{5} \times \sin^{-1} \sqrt{0.5}$$

$$\bar{A}_{\pi A} = \frac{2}{5} \times \sin^{-1} 0.547 + \frac{2}{5} \times \sin^{-1} 0.632 + \frac{1}{5} \times \sin^{-1} 0.707$$

$$\bar{A}_{\pi A} = \frac{2}{5} \times 0.5796 + \frac{2}{5} \times 0.6847 + \frac{1}{5} \times 0.7854 = 0.6628$$

فصل ششم: حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت / ۴۷

توجه داشته باشید برای محاسبه \sin^{-1} ابتدا کمان یا زاویه متناظر را بدست آورده و سپس سهم آن کمان (یا زاویه) را از نیم دایره (یا زاویه 180° درجه) بر حسب عدد π یعنی $3/14$ محاسبه می‌کنیم (توجه داشته باشید π هایی که با اندیس همراه هستند نظیر π_{2A} نسبت بوده و ارتباطی با عدد ثابت $3/14$ ندارند).

به عنوان مثال $\sin^{-1} 0.547 = 33.16^\circ$ می‌باشد که با تبدیل خواهیم داشت:

$$\frac{33.16}{180} \times 3.14 \approx 0.5796$$

در کل اگر:

$$\sin^{-1} p = \alpha$$

با تبدیل کمان متناظر بر حسب عدد $3/14$ خواهیم داشت:

$$\sin^{-1} p = \frac{\alpha}{180} \times \pi = \frac{\alpha}{180} \times 3.14 \quad (6.20)$$

می‌دانیم حجم نمونه از رابطه 6.19 به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$n = \frac{K \times \phi^2(\alpha, \beta, K - 1)}{4 \times \left\{ \sum_{i=1}^K \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{iA}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 \right\}}$$

صورت این کسر برابر بود با:

$$K \times \phi^2(\alpha, \beta, K - 1) = 3 \times \phi^2(0.05, 0.1, 2) = 3 \times 12.653936$$

برای محاسبه مخرج کسر فوق خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^K \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{iA}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 &= \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{1A}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 + \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{2A}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 \\ &+ \dots + \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{KA}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 \\ \sum_{i=1}^3 \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{iA}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 &= \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{1A}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 + \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{2A}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 \\ &+ \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{3A}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 \end{aligned}$$

$$\sum_{i=1}^3 \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{iA}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 = \left(\sin^{-1} \sqrt{0.3} - 0.6628 \right)^2 + \left(\sin^{-1} \sqrt{0.4} - 0.6628 \right)^2 + \left(\sin^{-1} \sqrt{0.5} - 0.6628 \right)^2$$

$$\sum_{i=1}^3 \left(\sin^{-1} \sqrt{\pi_{iA}} - \bar{A}_{\pi A} \right)^2 = (0.5796 - 0.6628)^2 + (0.6847 - 0.6628)^2 + (0.7854 - 0.6628)^2 = 0.02243261$$

و در نهایت برای حجم نمونه خواهیم داشت:

$$n = \frac{3 \times 12.653936}{4 \times 0.02243261} = 423.06 \approx 425$$

$$n_1 = \frac{2}{5} \times 425 = 170 \quad n_2 = \frac{2}{5} \times 425 = 170 \quad n_3 = \frac{1}{5} \times 425 = 85$$

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی

مقدمه

این فصل به نحوه محاسبه حجم نمونه در مطالعات مورد-شاهدهی می‌پردازد. مطالعات مورد شاهدهی به دو دسته مطالعات مورد شاهدهی جفت شده و جفت نشده تقسیم می‌شوند. در مطالعات جفت شده محقق سعی می‌کند تک افراد را در گروه مورد و شاهد از لحاظ همه متغیرهای مخدوش کننده به جز متغیر مورد بررسی همسان سازی نماید ولی در مطالعات جفت نشده همسان سازی برای تک تک افراد صورت نمی‌گیرد. در ابتدا به نحوه محاسبه حجم نمونه در مطالعات مورد شاهدهی جفت نشده پرداخته و سپس به محاسبه حجم نمونه در مطالعات مورد شاهدهی جفت شده به سه روش مختلف اشاره خواهد شد.

۱. حجم نمونه در مطالعات مورد-شاهدهی جفت نشده

۱-۱. مقدمه‌ای بر مطالعات مورد-شاهدهی جفت نشده

در مطالعات مورد-شاهدهی، محقق برای یافتن ارتباط بین عوامل خطر در بیماری‌ها به بررسی پیامدها پرداخته و سعی می‌کند مواجهه‌ها (یا عوامل خطر موثر بر بیماری‌ها) را پیدا نماید. یعنی محقق از معلول شروع کرده تا به علت برسد. در اینگونه مطالعات نیاز به گروه شاهد وجود دارد تا شانس مواجهه در بیماران با چنین شانس در افراد سالم (یا کسانی که پیامد مورد نظر را ندارند) مقایسه شود. جدول ۷.۱ به درک اینگونه مطالعات کمک می‌نماید

■ جدول ۷.۱ - جدول ۲×۲ برای یافتن ارتباط بین مواجهه و پیامد در مطالعات مورد شاهدهی

	پیامد مورد نظر وجود ندارد	پیامد مورد نظر وجود دارد
مواجهه وجود دارد	b	a
مواجهه وجود ندارد	d	c

اندازه تاثیر در مطالعات مورد شاهدهی با نسبت شانس اندازه‌گیری می‌شود که از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

و خطای معیار آن برابر است با:

$$SE(\ln OR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

در نهایت فاصله اطمینان برای نسبت شانس محاسبه شده برابر خواهد بود با:

$$CI = e^{\left[\ln OR \pm z_{1-\alpha/2} \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right]} \quad (7.1)$$

۲-۱. محاسبه حجم نمونه در مطالعات مورد شاهدی جفت نشده

در فصل قبل زمانی که محاسبه حجم نمونه را برای مقایسه دو نسبت به بحث گذاشتیم، به این موضوع اشاره کردیم وقتی اطلاعات مرتبط با نسبت شانس و متوسط نسبت‌های دو جامعه در اختیار است، می‌توان حجم نمونه را محاسبه نمود و بدین منظور رابطه (۶.۸) معرفی شد. حجم نمونه کل در یک مطالعه مورد شاهدی جفت نشده از همان رابطه (۶.۸) تبعیت می‌کند یعنی:

$$N_{OR} = \frac{(1+\varphi)^2}{\varphi} \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR_{plan})^2 \pi(1-\pi)} \quad (6.8)$$

در حالت برابری تعداد نمونه‌ها در دو گروه خواهیم داشت:

$$N = \frac{4(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR)^2 \bar{\pi}(1-\bar{\pi})} \quad (7.2)$$

که در آنها

$$OR = \frac{\pi_2(1-\pi_1)}{\pi_1(1-\pi_2)}$$

$$\bar{\pi} = \frac{(\pi_1 + \varphi\pi_2)}{1 + \varphi} \quad (7.3)$$

و برای $\varphi = 1$ داریم:

$$\bar{\pi} = \frac{\pi_1 + \pi_2}{2}$$

π_1 : نسبت در گروه ۱ می‌باشد (از پژوهش‌های گذشته و یا از طریق مطالعه پایلوت بدست می‌آید)
 π_2 : نسبت در گروه ۲ می‌باشد (از پژوهش‌های گذشته و یا از طریق مطالعه پایلوت بدست می‌آید)

توجه داشته باشید که فرمول (۷.۱) جایگزینی برای فرمول ۶.۲ از فصل قبل می‌تواند باشد:

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی / ۵۱

$$m = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{[(1+\varphi)\bar{\pi}(1-\bar{\pi})]} + z_{1-\beta} \sqrt{[\varphi\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)]} \right\}^2}{\varphi \delta_{plan}^2} \quad (7.4)$$

اگرچه فرمولهای فوق در ظاهر، با یکدیگر تفاوت زیادی دارند ولی معمولا حجم نمونه‌های یکسانی به دست می‌دهند مگر این که مواجهه، دارای نسبت شانس بسیار بزرگ و یا کوچک باشد. زمانی که ما نسبت شانس و متوسط نسبت حوادث در گروه شاهد و مورد را در اختیار داریم، فرمول (۷.۱) مفیدتر است.

مثال:

فرض کنید محقق قصد دارد مطالعه‌ای ترتیب دهد تا در آن برآوردی از نسبت شانس یک مواجهه در افرادی که دچار سرطان کولون می‌باشند به دست آورد. او یک گروه از بیماران دچار سرطان را انتخاب کرده و برای آن گروه شاهدهی را در نظر می‌گیرد. این محقق در بررسی متون با مطالعه‌ای مشابه روبرو می‌شود که نسبت شانس مواجهه در افرادی که دچار سرطان کولون شده‌اند نسبت به افرادی که دچار این عارضه نشده‌اند را ۴ و متوسط احتمال مواجهه در دو گروه را حدود ۳۰ درصد، برآورد نمود. به نظر شما اگر این محقق بخواهد این مطالعه را با خطای آلفای ۵ درصد و توان ۹۰ درصد هدایت نماید، حداقل به چند نفر برای ورود به مطالعه نیاز دارد؟

همانطور که قبلا گفته شد با دو فرمول حجم نمونه می‌توان تعداد نمونه را برآورد کرد:

۱. فرمول حجم نمونه برای اختلاف دو نسبت: برای استفاده از این فرمول، نیاز به در اختیار داشتن احتمال مواجهه در هر دو گروه بیماران دچار سرطان و افراد گروه شاهد (بدون بیماری) می‌باشد. ولی همانطور که می‌بینیم ما متوسط احتمال در هر دو گروه را داریم ولی احتمال مواجهه در هریک از گروه‌ها را در اختیار نداریم.

۲. فرمول حجم نمونه با استفاده از نسبت شانس. در استفاده از این فرمول ما به اطلاعات زیر نیاز داریم:

- متوسط احتمال مواجهه در دو گروه
 - نسبت شانس مواجهه در افراد دچار سرطان کولون به افراد گروه شاهد غیر مبتلا
- با توجه به اطلاعات مثال فوق، بکارگیر پرویکرد دوم عملی‌تر خواهد بود.
فرمول حجم نمونه ۷.۲ را یک بار دیگر می‌نویسیم:

$$N = \frac{4(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR)^2 \bar{\pi}(1-\bar{\pi})}$$

اطلاعات زیر از فرمول فوق در اختیار می‌باشد:

$$\alpha = 0.05 \quad 1 - \beta = 0.90 \quad OR = 4 \quad \bar{\pi} = 0.3$$

۵۲ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی – رویکردی کاربردی

با جایگذاری اطلاعات فوق در رابطه ۷.۲ خواهیم داشت:

$$N = \frac{4(1.96 + 1.28)^2}{(\ln 4)^2 0.3 \times (1 - 0.3)} = \frac{41.9904}{0.40358} = 104.0447 \approx 106$$

حجم نمونه کل ۱۰۶ نفر برآورده شده است. در نتیجه به ۵۳ نفر در هر گروه نیاز داریم.

۲. حجم نمونه در مطالعات مورد شاهدی جفت شده

۲-۱. مطالعات مورد شاهدی جفت شده

در مطالعات مورد شاهدی جفت شده، به ازای هر مورد، شاهدی انتخاب می‌شود که از هر جهت (به جز عامل مواجهه‌ای که قصد اندازه‌گیری آن را داریم) با مورد، یکسان باشد. به جدول زیر توجه کنید:

شاهد	مورد	جفت
N	E	۱
E	E	۲
N	N	۳
N	E	۴
E	N	۵
N	N	۶
N	E	۷
E	E	۸
N	E	۹

در این گونه مطالعات، آنچه حائز اهمیت است جفت‌هایی است که یکی از آنها مواجهه داشته باشد و دیگری نداشته باشد. در مثال فوق، درجفت‌های اول، چهارم، هفتم و نهم شاهد‌ها مواجهه نداشتند (N) ولی مورد‌ها مواجهه داشتند (E). از طرفی دیگر فقط در یک مورد، یعنی درجفت پنجم شاهد مواجهه داشت ولی مورد مواجهه نداشت. نسبت شانس در این گونه مطالعات به صورت زیر محاسبه می‌شود:

"نسبت جفت‌هایی که در آنها مورد مواجهه دارد ولی شاهد مواجهه ندارد به جفت‌هایی که در آن شاهد مواجهه دارد ولی مورد چنین مواجهه‌ای ندارد." که برای مثال فوق این نسبت برابر است با:

$$\frac{4}{1} = 4$$

برای بررسی چگونگی مواجهه در گروه‌های شاهد و مورد در اینگونه مطالعات به جدول ۷.۲ نگاه کنید.

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی / ۵۳

جدول ۷.۲- وضعیت مواجهه در گروه‌های شاهد و مورد، در مطالعات مورد شاهدهی همسان شده جفتی

شاهد		
مواجهه ندارد	مواجهه دارد	مورد
b	a	
d	c	مواجهه ندارد

نسبت شانسی در اینگونه موارد به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$OR = \frac{b}{c}$$

همانطور که در ابتدای فصل گفته شد ۳ رویکرد مختلف برای محاسبه حجم نمونه در مطالعات مورد شاهدهی جفت شده معرفی می‌شود. در میان این ۳ رویکرد، رویکرد دوم دقیق‌ترین روش می‌باشد ولی وقت‌گیر و نیاز به محاسبات بیشتری دارد.

۲-۲. محاسبه حجم نمونه در مطالعات مورد شاهدهی جفت شده (رویکرد اول)

فرمول حجم نمونه برای چنین مواردی به صورت زیر پیشنهاد شده است:

$$N_{Pairs} = \frac{\left[z_{1-\alpha/2}(\eta + 1) + z_{1-\beta} \sqrt{(\eta + 1)^2 - (\eta - 1)^2 \tau_{Discordant}} \right]^2}{(\eta - 1)^2 \tau_{Discordant}} \quad (۷.۵)$$

که در آن:

$$\eta = OR = \frac{s}{t} \quad (۷.۵ الف)$$

s : نسبتی از جفت‌ها که در آن گروه مورد ریسک فاکتور مورد نظر را دارد ولی گروه شاهد ندارد. این نسبت با استفاده از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$s = p(1 - q) \quad (۷.۵ ب)$$

t : نسبتی از جفت‌ها که در آن گروه شاهد ریسک فاکتور مورد نظر را دارد ولی گروه مورد ندارد. این نسبت با استفاده از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$t = q(1 - p) \quad (۷.۵ ج)$$

به طوری که:

p : نسبتی از جفت‌ها که در آن گروه مورد ریسک فاکتور مورد نظر را دارد.

q : نسبتی از جفت‌ها که در آن گروه شاهد ریسک فاکتور مورد نظر را دارد.

و

$$\tau_{Discordant} = s + t \quad (د ۷.۵)$$

مثال

محقق می‌خواهد برای پاسخ به این سؤال که آیا بین سرطان کولون و سیگار ارتباطی وجود دارد یا خیر مطالعه‌ای مورد شهادی ترتیب دهد. او قصد دارد این مطالعه را با استفاده از یک مطالعه مورد شهادی جفت شده هدایت نماید. اکنون او می‌خواهد بداند که با چند نمونه می‌تواند این مطالعه را با یک خطای نوع اول ۵ درصد و خطای نوع دوم ۲۰ درصد هدایت نماید. طبق معمول می‌دانیم که این محقق برای به دست آوردن حجم نمونه لازم، نیاز به در اختیار داشتن برآوردی از برخی پارامترها دارد. او در بررسی متون، مطالعه‌ای را می‌یابد که طراحی‌اش شبیه مطالعه او بوده و جمعیتی مشابه را نیز هدف مطالعه خود قرار داده است. در مطالعه مذکور، محقق ما با اطلاعات زیر مواجه می‌شود:

۵ درصد از افراد گروه مورد، سابقه مصرف سیگار را دارند، این در حالی است که ۱ درصد از افراد

گروه شاهد چنین ریسک فاکتوری را داشته‌اند

محقق برای محاسبه حجم نمونه، اطلاعات زیر را در اختیار دارد:

$$p = 0.05 \quad q = 0.01 \quad \alpha = 0.05 \quad \beta = 0.20$$

از روابط ۷.۵ الف تا ۷.۵ د داریم:

$$s = p(1 - q) = 0.05(1 - 0.01) = 0.0495 \quad t = q(1 - p) = 0.01(1 - 0.05) = 0.0095$$

$$\tau_{Discordant} = s + t = 0.0495 + 0.0095 = 0.059$$

$$\eta = \frac{s}{t} = \frac{0.0495}{0.0095} = 5.21$$

از رابطه ۷.۵ داریم:

$$N_{Pairs} = \frac{\left[z_{1-\alpha/2}(\eta + 1) + z_{1-\beta} \sqrt{(\eta + 1)^2 - (\eta - 1)^2 \tau_{Discordant}} \right]^2}{(\eta - 1)^2 \tau_{Discordant}}$$

$$\frac{\left[1.96(5.21 + 1) + 0.84 \sqrt{(5.21 + 1)^2 - (5.21 - 1)^2 \times 0.059} \right]^2}{(5.21 - 1)^2 \times 0.059} \approx 286.77 \approx 287$$

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی / ۵۵

در نتیجه این محقق به ۲۸۷ جفت همسان شده برای هدایت چنین مطالعه‌ای نیاز دارد.

*۲-۳. حجم نمونه در مطالعات مورد شاهدهی با گروه شاهد جفت شده (رویکرد دوم)

در این رویکرد حجم نمونه در گروه مورد، از رابطه زیر تبعیت می‌کند:

$$N = \left(\frac{z_{1-\beta} g_{\psi}^{1/2} + z_{1-\alpha/2} g_1^{1/2}}{e_1 - e_{\psi}} \right)^2 \quad (7.6)$$

در رابطه فوق: N ، تعداد نمونه‌هاست و e_{ψ} و g_{ψ} به ترتیب از روابط زیر تبعیت می‌کنند:

$$e_{\psi} = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi}{m \psi + M - m + 1} \quad (7.7)$$

$$g_{\psi} = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi (M - m + 1)}{(m \psi + M - m + 1)^2} \quad (7.8)$$

یا در شکل بسط یافته می‌توان نوشت:

$$e_{\psi} = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi}{m \psi + M - m + 1} = \frac{1 \times t_1 \times \psi}{1 \times \psi + M - 1 + 1} + \frac{2 \times t_2 \times \psi}{2 \times \psi + M - 2 + 1} + \dots + \frac{M \times t_M \times \psi}{M \times \psi + M - M + 1} \Rightarrow$$

(۷.۷ الف)

$$e_{\psi} = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi}{m \psi + M - m + 1} = \frac{t_1 \psi}{\psi + M} + \frac{2t_2 \psi}{2\psi + M - 1} + \dots + \frac{Mt_M \psi}{M\psi + 1} \quad \text{و}$$

$$g_{\psi} = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi (M - m + 1)}{(m \psi + M - m + 1)^2} = \frac{1 \times t_1 \times \psi \times (M - 1 + 1)}{(1 \times \psi + M - 1 + 1)^2} + \frac{2 \times t_2 \times \psi \times (M - 2 + 1)}{(2 \times \psi + M - 2 + 1)^2}$$

$$+ \dots + \frac{M \times t_M \times \psi \times (M - M + 1)}{(M \times \psi + M - M + 1)^2} \Rightarrow$$

(۷.۸ الف)

$$g_{\psi} = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi (M - m + 1)}{(m \psi + M - m + 1)^2} = \frac{t_1 \psi M}{(\psi + M)^2} + \frac{2t_2 \psi (M - 1)}{(2\psi + M - 1)^2} + \dots + \frac{Mt_M \psi}{(M\psi + 1)^2}$$

ψ : نسبت شانس است

با قرار دادن $\psi = 1$ در روابط فوق، به ترتیب از چپ به راست g_1 و e_1 بدست می‌آید:

$$g_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \times 1 \times (M - m + 1)}{(m + M - m + 1)^2} \quad e_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \times 1}{m + M - m + 1}$$

یا

$$e_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m}{M + 1} \quad (۷.۹)$$

$$g_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m (M - m + 1)}{(M + 1)^2} \quad (۷.۱۰)$$

در روابط فوق نیاز به محاسبه t_m می‌باشد که از رابطه زیر تبعیت می‌کند:

$$t_m = p_1 \binom{M}{m-1} p_{0+}^{m-1} q_{0+}^{M-m+1} + q_1 \binom{M}{m} p_{0-}^m q_{0-}^{M-m} \quad (۷.۱۱)$$

که در آن:

M : تعداد شاهد‌های جفت شده به ازای هر مورد (نسبت شاهد به مورد) می‌باشد به طوری که:

$$m = 1, 2, 3, \dots, M$$

t_m : احتمال آنکه m فرد، در میان "یک بیمار و M شاهد جفت شده‌ای که برایش در نظر گرفته شد"، مواجهه را تجربه کرده باشند.

و همچنین p_{0+} ، p_{0-} ، q_{0+} و q_{0-} به ترتیب از چپ به راست از روابط ۷.۱۲ تبعیت می‌کنند:

(۷.۱۲)

$$p_{0+} = p_0 + \phi \sqrt{q_1 p_0 q_0 / p_1} \quad p_{0-} = p_0 - \phi \sqrt{p_1 p_0 q_0 / q_1} \quad q_{0+} = 1 - p_{0+} \quad q_{0-} = 1 - p_{0-}$$

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی / ۵۷

که در آنها:

ϕ : ضریب همبستگی برای مواجهه در بین موارد و شاهدهای جفت شده است که خود از رابطه زیر تبعیت می کند:

$$\phi = \frac{\psi^2 p_0 q_1 + p_1 q_0 - \psi(p_0 q_1 + p_1 q_0)}{(\psi - 1)^2 \sqrt{p_1 q_1 p_0 q_0}} \quad (7.13)$$

p_0 : میزان مواجهه در گروه شاهد

p_1 : میزان مواجهه در گروه مورد و همچنین:

$$q_0 = 1 - p_0 \quad q_1 = 1 - p_1$$

در نهایت یاد آوری می شود در فرمول t_m ، و $\binom{M}{m-1}$ از روابط زیر تبعیت می کنند:

$$\binom{M}{m-1} = \frac{M!}{(m-1)!(M-(m-1))!} = \frac{M!}{(m-1)!(M-m+1)!} \quad (7.14)$$

$$\text{و} \quad \binom{M}{m} = \frac{M!}{m!(M-m)!}$$

به طوری که:

$$M! = M \times (M-1) \times (M-2) \times \dots \times 2 \times 1$$

$$m! = m \times (m-1) \times (m-2) \times \dots \times 2 \times 1 \quad (m-1)! = (m-1) \times (m-2) \times \dots \times 2 \times 1$$

$$(M-m+1)! = (M-m+1) \times (M-m) \times (M-m-1) \times \dots \times 2 \times 1$$

در نتیجه رابطه ۷.۱۱، بر اساس روابط ۷.۱۴، به صورت زیر قابل بازنویسی می باشد:

$$t_m = p_1 \frac{M!}{(m-1)!(M-m+1)!} p_{0+}^{m-1} q_{0+}^{M-m+1} + q_1 \frac{M!}{m!(M-m)!} p_{0-}^m q_{0-}^{M-m} \quad (7.11 \text{ الف})$$

مثال:

محقق می خواهد ارتباط بین سرطان پانکراس و سیگار را مورد ارزیابی قرار دهد. او یک مطالعه مورد شاهدهی جفت شده تدارک می بیند که در آن به ازای هر مورد سرطان پانکراس ۳ شاهد انتخاب خواهد شد. در بررسی متون، او با یک مطالعه با طراحی مشابه مواجه می شود که هدفش یافتن چنین ارتباطی بود. در آن مطالعه، میزان مواجهه در بین موارد ۰/۰۵ و در بین شاهدها ۰/۰۱ برآورد شد. همچنین

۵۸ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

نسبت شانس نیز برابر ۱۱ بدست آمد. این محقق برای هدایت چنین مطالعه‌ای به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت؟

پاسخ:

در این مطالعه، اطلاعات زیر در اختیار ماست:

$$M = 3 \quad p_0 = 0.01 \quad p_1 = 0.05 \quad q_0 = 1 - 0.01 = 0.99$$

$$q_1 = 1 - p_1 = 1 - 0.05 = 0.95 \quad \psi = 11$$

یکبار دیگر فرمول حجم نمونه ۷.۶ را می‌آوریم:

$$N = \left(\frac{z_{1-\beta} \mathcal{Q}_\psi^{1/2} + z_{1-\alpha/2} \mathcal{Q}_1^{1/2}}{e_1 - e_\psi} \right)^2$$

در این فرمول نیاز به تعیین \mathcal{Q}_1 ، \mathcal{Q}_ψ ، e_1 و e_ψ می‌باشد که از روابط ۷.۷ تا ۷.۱۰ تبعیت می‌کنند. برای محاسبه این روابط نیز نیاز به تعیین t_m می‌باشد که خود از رابطه ۷.۱۱ پیروی می‌کند. همانطور که رابطه اخیر نشان می‌دهد برای تعیین t_m نیاز به محاسبه مقادیر p_{0+} ، p_{0-} ، q_{0+} و q_{0-} می‌باشد که خود از روابط ۷.۱۲ قابل محاسبه‌اند. در روابط ۷.۱۲ تنها مجهول ϕ می‌باشد که می‌توانیم از رابطه ۷.۱۳ یعنی فرمول زیر محاسبه کنیم:

$$\phi = \frac{\psi^2 p_0 q_1 + p_1 q_0 - \psi(p_0 q_1 + p_1 q_0)}{(\psi - 1)^2 \sqrt{p_1 q_1 p_0 q_0}}$$

پس اولین قدم در محاسبه حجم نمونه، محاسبه ϕ می‌باشد:

$$\phi = \frac{11^2 \times 0.01 \times 0.95 + 0.05 \times 0.99 - 11 \times (0.01 \times 0.95 + 0.05 \times 0.99)}{(11 - 1)^2 \sqrt{0.05 \times 0.95 \times 0.01 \times 0.99}}$$

$$= \frac{1.1495 + 0.0495 - 0.649}{2.1685} - \frac{0.55}{2.1685} = 0.2537$$

با محاسبه ϕ و با در دست داشتن مقادیر p_0 ، p_1 ، q_0 و q_1 ، مقادیر p_{0+} ، p_{0-} ، q_{0+} و q_{0-} ، با

استفاده از روابط ۷.۱۲، به صورت زیر قابل محاسبه‌اند:

$$p_{0+} = p_0 + \phi \sqrt{q_1 p_0 q_0 / p_1} = 0.01 + 0.2537 \times \sqrt{0.95 \times 0.01 \times 0.99 / 0.05} \approx 0.12$$

$$p_{0-} = p_0 - \phi \sqrt{p_1 p_0 q_0 / q_1} = 0.01 - 0.2537 \times \sqrt{0.05 \times 0.01 \times 0.99 / 0.95} \approx 0.0042$$

$$q_{0+} = 1 - 0.12 = 0.88 \quad q_{0-} = 1 - 0.0042 = 0.9958$$

حال کلیه اطلاعات لازم برای محاسبه t_m در اختیار ماست که با استفاده از رابطه ۷.۱۱ به صورت زیر قابل محاسبه است:

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی / ۵۹

$$t_m = p_1 \binom{M}{m-1} p_{0+}^{m-1} q_{0+}^{M-m+1} + q_1 \binom{M}{m} p_{0-}^m q_{0-}^{M-m}$$

لازم به ذکر است رابطه ۷.۱۱ با استفاده از روابط ۷.۱۴ به صورت زیر بازنویسی می‌شود (یعنی رابطه ۷.۱۱ الف):

$$t_m = p_1 \frac{M!}{(m-1)!(M-m+1)!} p_{0+}^{m-1} q_{0+}^{M-m+1} + q_1 \frac{M!}{m!(M-m)!} p_{0-}^m q_{0-}^{M-m}$$

در نتیجه داریم:

$$t_1 = 0.05 \times \frac{3!}{(1-1)!(3-1+1)!} \times 0.12^{1-1} \times 0.88^{3-1+1} + 0.95 \times \frac{3!}{1!(3-1)!} \times 0.0042^1 \times 0.9958^{3-1}$$

$$= 0.03407 + 0.01187 = 0.04594$$

$$t_2 = 0.05 \times \frac{3!}{(2-1)!(3-2+1)!} \times 0.12^{2-1} \times 0.88^{3-2+1} + 0.95 \times \frac{3!}{2!(3-2)!} \times 0.0042^2 \times 0.9958^{3-2}$$

$$= 0.01393 + 0.00005 = 0.01398$$

$$t_3 = 0.05 \times \frac{3!}{(3-1)!(3-3+1)!} \times 0.12^{3-1} \times 0.88^{3-3+1} + 0.95 \times \frac{3!}{3!(3-3)!} \times 0.0042^3 \times 0.9958^{3-3}$$

$$= 0.0019 + 0.00000007 = 0.00190007$$

حال که مقادیر مختلف t_m محاسبه شد، با جایگزینی در روابط ۷.۷ تا ۷.۱۰، مقادیر ρ_1 ، ρ_{ψ} ، e_1 و e_{ψ} قابل محاسبه‌اند که برای e_{ψ} داریم:

$$e_{\psi} = \sum_{m=1}^M \frac{m t_m \psi}{m \psi + M - m + 1} =$$

$$e_{\psi} = \sum_{m=1}^M \frac{m t_m \psi}{m \psi + M - m + 1} = \frac{1 \times t_1 \times \psi}{1 \times \psi + M - 1 + 1} + \frac{2 \times t_2 \times \psi}{2 \times \psi + M - 2 + 1}$$

$$+ \dots + \frac{M \times t_M \times \psi}{M \times \psi + M - M + 1}$$

پس برای $M = 3$ خواهیم داشت:

$$e_{\psi} = \sum_{m=1}^3 \frac{m t_m \psi}{m \psi + M - m + 1} = \frac{1 \times t_1 \times \psi}{1 \times \psi + M - 1 + 1} + \frac{2 \times t_2 \times \psi}{2 \times \psi + M - 2 + 1} + \frac{3 \times t_3 \times \psi}{3 \times \psi + M - 3 + 1}$$

با قرار دادن:

$$\psi = 11 \quad t_1 = 0.04594 \quad t_2 = 0.01398 \quad t_3 = 0.00190007$$

در عبارت فوق خواهیم داشت:

۶۰ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$$e_{\psi=11} = \frac{1 \times 0.04594 \times 11}{1 \times 11 + 3 - 1 + 1} + \frac{2 \times 0.01398 \times 11}{2 \times 11 + 3 - 2 + 1} + \frac{3 \times 0.00190007 \times 11}{3 \times 11 + 3 - 3 + 1}$$

$$= 0.03609 + 0.01281 + 0.00184 = 0.05074$$

به همین شیوه برای $\psi = 1$ از رابطه ۷.۹ خواهیم داشت:

$$e_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m}{M+1}$$

$$e_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m}{M+1} = \frac{1 \times t_1}{M+1} + \frac{2 \times t_2}{M+1} + \dots + \frac{M \times t_M}{M+1}$$

$$e_1 = \sum_{m=1}^3 \frac{mt_m}{3+1} = \frac{1 \times t_1}{3+1} + \frac{2 \times t_2}{3+1} + \frac{3 \times t_3}{3+1}$$

با قرار دادن مقادیر متناظر داریم:

$$e_{\psi=1} = \frac{1 \times 0.04594}{3+1} + \frac{2 \times 0.01398}{3+1} + \frac{3 \times 0.00190007}{3+1}$$

$$= 0.01148 + 0.00699 + 0.001425 = 0.019895$$

از طرف دیگر از روابط ۷.۸ یا ۷.۸ الف، خواهیم داشت:

$$g_{\psi} = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi (M-m+1)}{(m\psi + M-m+1)^2} = \frac{1 \times t_1 \times \psi \times (M-1+1)}{(1 \times \psi + M-1+1)^2} + \frac{2 \times t_2 \times \psi \times (M-2+1)}{(2 \times \psi + M-2+1)^2}$$

$$+ \dots + \frac{M \times t_M \times \psi \times (M-M+1)}{(M \times \psi + M-M+1)^2}$$

پس برای $M = 3$ داریم:

$$g_{\psi} = \sum_{m=1}^3 \frac{mt_m \psi (M-m+1)}{(m\psi + M-m+1)^2} = \frac{1 \times t_1 \times \psi \times (3-1+1)}{(1 \times \psi + 3-1+1)^2} + \frac{2 \times t_2 \times \psi \times (3-2+1)}{(2 \times \psi + 3-2+1)^2}$$

$$+ \frac{3 \times t_3 \times \psi \times (3-3+1)}{(3 \times \psi + 3-3+1)^2}$$

با قرار دادن $\psi = 11$ و

$$t_1 = 0.04594 \quad t_2 = 0.01398 \quad t_3 = 0.00190007$$

در عبارت فوق، خواهیم داشت:

$$g_{\psi=11} = \frac{1 \times 0.04594 \times 11 \times (3-1+1)}{(1 \times 11 + 3 - 1 + 1)^2} + \frac{2 \times 0.01398 \times 11 \times (3-2+1)}{(2 \times 11 + 3 - 2 + 1)^2}$$

$$+ \frac{3 \times 0.00190007 \times 11 \times (3-3+1)}{(3 \times 11 + 3 - 3 + 1)^2} = \frac{1.51602}{196} + \frac{0.61512}{576} + \frac{0.0626}{1156}$$

$$= 0.00773 + 0.001068 + 0.000054 = 0.008852$$

به همین شیوه برای $\psi = 1$ از رابطه ۷.۱۰ بدست خواهد آمد:

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی / ۶۱

$$g_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m(M-m+1)}{(M+1)^2}$$

$$g_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m(M-m+1)}{(M+1)^2} = \frac{1 \times t_1 \times (M-1+1)}{(M+1)^2} + \frac{2 \times t_2 \times (M-2+1)}{(M+1)^2}$$

$$+ \dots + \frac{m \times t_m \times (M-M+1)}{(M+1)^2}$$

$$g_{\psi=1} = \sum_{m=1}^3 \frac{mt_m(M-m+1)}{(M+1)^2} = \frac{1 \times t_1 \times (3-1+1)}{(3+1)^2} + \frac{2 \times t_2 \times (3-2+1)}{(3+1)^2}$$

$$+ \frac{m \times t_3 \times (3-3+1)}{(3+1)^2}$$

$$g_{\psi=1} = \frac{1 \times 0.04594 \times (3-1+1)}{(3+1)^2} + \frac{2 \times 0.01398 \times (3-2+1)}{(3+1)^2} + \frac{3 \times 0.00190007 \times (3-3+1)}{(3+1)^2}$$

$$= 0.0086 + 0.003495 + 0.00035 = 0.012445$$

از رابطه ۷.۶ تعداد نمونه‌های مورد، به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$N = \left(\frac{z_{1-\beta} g_{\psi}^{1/2} + z_{1-\alpha/2} g_1^{1/2}}{e_1 - e_{\psi}} \right)^2 = \left(\frac{0.84 \times \sqrt{0.008852} + 1.96 \times \sqrt{0.012445}}{0.019895 - 0.05074} \right)^2$$

$$= \left(\frac{0.07903 + 0.21865}{0.019895 - 0.05074} \right)^2 = 93.13 = 94$$

چون تعداد نمونه‌های کنترل ۳ برابر مورد در نظر گرفته شد، خواهیم داشت:

$$N_{control} = 3 \times 94 = 282$$

و در نتیجه حجم نمونه کل برابر خواهد بود با:

$$N_{total} = 282 + 94 = 376$$

مثال دوم:

محققى به منظور یافتن ارتباط بین لنفوم بدخیم و ویروس EBV، مطالعه‌ای مورد شاهدهی با شاهدهای جفت شده تدارک می‌بیند. نتایجی که از مطالعه‌ای مشابه در گذشته بدست آمد نشان داد که میزان مواجهه در افراد دچار لنفوم برابر ۱/۷۸٪ و در افراد شاهد سالم برابر ۶۰٪ می‌باشد. نسبت شانس در آن مطالعه ۳ برآورد شده بود. اگر این محقق بخواهد مطالعه خود را با توان ۸۰ درصد و خطای نوع اول ۵ درصد هدایت نماید، به چند نمونه نیاز خواهد داشت، در صورتی که به ازای هر مورد، ۴ شاهد جفت شده در نظر گرفته باشد؟

پاسخ:

اطلاعات زیر از مثال فوق در اختیار ماست:

$$p_0 = 0.6 \quad p_1 = 0.781 \quad q_0 = 1 - p_0 = 1 - 0.6 = 0.4 \quad q_1 = 1 - p_1 = 1 - 0.781 = 0.219$$

$$\psi = 3$$

همبستگی بین مشاهدات را از رابطه ۷.۱۳ محاسبه می‌کنیم:

$$\phi = \frac{\psi^2 p_0 q_1 + p_1 q_0 - \psi(p_0 q_1 + p_1 q_0)}{(\psi - 1)^2 \sqrt{p_1 q_1 p_0 q_0}}$$

$$\phi = \frac{3^2 \times 0.6 \times 0.219 + 0.781 \times 0.4 - 3 \times (0.6 \times 0.219 + 0.781 \times 0.4)}{(3 - 1)^2 \times \sqrt{0.781 \times 0.219 \times 0.6 \times 0.4}}$$

$$= \frac{0.1636}{0.810425} = 0.20187$$

جهت به دست آوردن مقادیر t_m ، مقادیر p_{0+} ، p_{0-} ، q_{0+} و q_{0-} را از روابط ۷.۱۲ محاسبه می‌کنیم:

$$p_{0+} = p_0 + \phi \sqrt{q_1 p_0 q_0 / p_1} = 0.6 + 0.20187 \times \sqrt{0.219 \times 0.6 \times 0.4 / 0.781} = 0.652369$$

$$p_{0-} = p_0 - \phi \sqrt{p_1 p_0 q_0 / q_1} = 0.6 - 0.20187 \times \sqrt{0.781 \times 0.6 \times 0.4 / 0.219}$$

$$= 0.6 - 0.186758 = 0.413242$$

$$q_{0+} = 1 - 0.652369 = 0.347631 \quad q_{0-} = 1 - 0.413242 = 0.586758$$

$$p_1 = 0.781 \quad q_1 = 0.219$$

با استفاده از داده‌های فوق، مقادیر t_m از رابطه ۷.۱۱ الف محاسبه می‌شود:

$$t_m = p_1 \frac{M!}{(m-1)!(M-m+1)!} p_{0+}^{m-1} q_{0+}^{M-m+1} + q_1 \frac{M!}{m!(M-m)!} p_{0-}^m q_{0-}^{M-m}$$

در ادامه، t_m را بر حسب مقادیر m از ۱ تا M (در اینجا از ۱ تا ۴) به صورت زیر محاسبه می‌کنیم:

$$t_1 = 0.781 \times \frac{4!}{(1-1)!(4-1+1)!} 0.652369^{1-1} \times 0.347631^{4-1+1} + 0.219 \times \frac{4!}{1!(4-1)!}$$

$$\times 0.413242^1 \times 0.586758^{4-1}$$

$$= 0.011405 + 0.073128 = 0.084533$$

$$t_2 = 0.781 \times \frac{4!}{(2-1)!(4-2+1)!} 0.652369^{2-1} \times 0.347631^{4-2+1} + 0.219 \times \frac{4!}{2!(4-2)!}$$

$$\times 0.413242^2 \times 0.586758^{4-2}$$

$$= 0.085617 + 0.077254 = 0.162871$$

$$t_3 = 0.781 \times \frac{4!}{(3-1)!(4-3+1)!} 0.652369^{3-1} \times 0.347631^{4-3+1} + 0.219 \times \frac{4!}{3!(4-3)!}$$

$$\times 0.413242^3 \times 0.586758^{4-3}$$

$$= 0.241005 + 0.036272 = 0.277277$$

$$t_4 = 0.781 \times \frac{4!}{(4-1)!(4-4+1)!} 0.652369^{4-1} \times 0.347631^{4-4+1} + 0.219$$

$$\times \frac{4!}{4!(4-4)!} \times 0.413242^4 \times 0.586758^{4-4}$$

$$= 0.301515 + 0.006386 = 0.307901$$

اکنون مقادیر زیر از t_m (بر حسب مقادیر m از ۱ تا ۴) در اختیار است:

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدی / ۶۳

$$t_1 = 0.084533 \quad t_2 = 0.162871 \quad t_3 = 0.277277 \quad t_4 = 0.307901$$

با استفاده از شکل بسط یافته رابطه ۷.۷ (الف ۷.۷) داریم:

$$e_\psi = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m\psi}{m\psi + M - m + 1} = \frac{1 \times t_1 \times \psi}{1 \times \psi + M - 1 + 1} + \frac{2 \times t_2 \times \psi}{2 \times \psi + M - 2 + 1} + \dots + \frac{M \times t_M \times \psi}{M \times \psi + M - M + 1} \Rightarrow$$

پس برای $M = 4$ خواهیم داشت:

$$e_\psi = \sum_{m=1}^4 \frac{mt_m\psi}{m\psi + M - m + 1} = \frac{1 \times t_1 \times \psi}{1 \times \psi + M - 1 + 1} + \frac{2 \times t_2 \times \psi}{2 \times \psi + M - 2 + 1} + \frac{3 \times t_3 \times \psi}{3 \times \psi + M - 3 + 1} + \frac{4 \times t_4 \times \psi}{4 \times \psi + M - 4 + 1}$$

با قرار دادن:

$$t_1 = 0.084533 \quad t_2 = 0.162871 \quad t_3 = 0.277277 \quad t_4 = 0.307901$$

$$\psi = 3$$

در رابطه فوق بدست می‌آوریم:

$$e_{\psi=3} = \frac{1 \times 0.084533 \times 3}{1 \times 3 + 4 - 1 + 1} + \frac{2 \times 0.162871 \times 3}{2 \times 3 + 4 - 2 + 1} + \frac{3 \times 0.277277 \times 3}{3 \times 3 + 4 - 3 + 1} + \frac{4 \times 0.307901 \times 3}{4 \times 3 + 4 - 4 + 1} = 0.036228 + 0.108580 + 0.226863 + 0.284216 = 0.655887$$

به همین شیوه برای $\psi = 1$ خواهیم داشت (رابطه ۷.۹):

$$e_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m}{M + 1}$$

$$e_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m}{M + 1} = \frac{1 \times t_1}{M + 1} + \frac{2 \times t_2}{M + 1} + \dots + \frac{M \times t_M}{M + 1}$$

$$e_1 = \sum_{m=1}^4 \frac{mt_m}{4 + 1} = \frac{1 \times t_1}{4 + 1} + \frac{2 \times t_2}{4 + 1} + \frac{3 \times t_3}{4 + 1} + \frac{4 \times t_4}{4 + 1}$$

$$e_{\psi=1} = \frac{1 \times 0.084533}{4 + 1} + \frac{2 \times 0.162871}{4 + 1} + \frac{3 \times 0.277277}{4 + 1} + \frac{4 \times 0.307901}{4 + 1} = 0.016906 + 0.0651484 + 0.166366 + 0.246321 = 0.494741$$

از طرف دیگر از رابطه ۷.۸ و شکل بسط یافته آن (الف ۷.۸) داریم:

$$g_{\psi} = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi (M-m+1)}{(m\psi + M-m+1)^2} = \frac{1 \times t_1 \times \psi \times (M-1+1)}{(1 \times \psi + M-1+1)^2} + \frac{2 \times t_2 \times \psi \times (M-2+1)}{(2 \times \psi + M-2+1)^2} + \dots + \frac{M \times t_M \times \psi \times (M-M+1)}{(M \times \psi + M-M+1)^2}$$

و برای $M = 4$ خواهیم داشت:

$$g_{\psi} = \sum_{m=1}^4 \frac{mt_m \psi (M-m+1)}{(m\psi + M-m+1)^2} = \frac{1 \times t_1 \times \psi \times (4-1+1)}{(1 \times \psi + 4-1+1)^2} + \frac{2 \times t_2 \times \psi \times (4-2+1)}{(2 \times \psi + 4-2+1)^2} + \frac{3 \times t_3 \times \psi \times (4-3+1)}{(3 \times \psi + 4-3+1)^2} + \frac{4 \times t_4 \times \psi \times (4-4+1)}{(4 \times \psi + 4-4+1)^2}$$

در ادامه با قرار دادن:

$$t_1=0.084533 \quad t_2=0.162871 \quad t_3=0.277277 \quad t_4=0.307901 \quad \psi = 3$$

در شکل بسط یافته رابطه ۷.۸ (الف) خواهیم داشت:

$$g_{\psi=3} = \frac{1 \times 0.084533 \times 3 \times (4-1+1)}{(1 \times 3 + 4-1+1)^2} + \frac{2 \times 0.162871 \times 3 \times (4-2+1)}{(2 \times 3 + 4-2+1)^2} + \frac{3 \times 0.277277 \times 3 \times (4-3+1)}{(3 \times 3 + 4-3+1)^2} + \frac{4 \times 0.307901 \times 3 \times (4-4+1)}{(4 \times 3 + 4-4+1)^2} = 0.020702 + 0.036193 + 0.041247 + 0.021862 = 0.120004$$

به همین شیوه با استفاده از رابطه ۷.۱۰ بدست می‌آوریم:

$$g_{\psi=1} = g_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m (M-m+1)}{(M+1)^2}$$

$$g_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m (M-m+1)}{(M+1)^2} = \frac{1 \times t_1 \times (M-1+1)}{(M+1)^2} + \frac{2 \times t_2 \times (M-2+1)}{(M+1)^2} + \dots + \frac{m \times t_m \times (M-M+1)}{(M+1)^2}$$

$$g_1 = \sum_{m=1}^4 \frac{mt_4 (4-m+1)}{(4+1)^2} = \frac{1 \times t_1 \times (4-1+1)}{(4+1)^2} + \frac{2 \times t_2 \times (4-2+1)}{(4+1)^2} + \frac{3 \times t_3 \times (4-3+1)}{(4+1)^2} + \frac{4 \times t_4 \times (4-4+1)}{(4+1)^2}$$

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی / ۶۵

$$g_1 = \frac{1 \times 0.084533 \times (4 - 1 + 1)}{(4 + 1)^2} + \frac{2 \times 0.162871 \times (4 - 2 + 1)}{(4 + 1)^2} + \frac{3 \times 0.277277 \times (4 - 3 + 1)}{(4 + 1)^2} + \frac{4 \times 0.307901 \times (4 - 4 + 1)}{(4 + 1)^2}$$

$$= 0.013525 + 0.039089 + 0.066546 + 0.049264 = 0.168424$$

در نهایت با استفاده از رابطه ۷.۶ تعداد نمونه‌های مورد، برابر خواهد بود با:

$$N = \left(\frac{z_{1-\beta} g_{\psi}^{1/2} + z_{1-\alpha/2} g_1^{1/2}}{e_1 - e_{\psi}} \right)^2 = \left(\frac{0.84 \times \sqrt{0.120004} + 1.96 \times \sqrt{0.168424}}{0.494741 - 0.655887} \right)^2$$

$$= \left(\frac{0.290989 + 0.804374}{0.494741 - 0.655887} \right)^2 = 46.2014 = 47$$

چون تعداد نمونه‌های کنترل، 4 برابر مورد در نظر گرفته شده‌اند، خواهیم داشت:

$$N_{control} = 4 \times 47 = 188$$

و در نتیجه حجم نمونه کل برابر خواهد بود با مجموع نمونه‌های مورد و کنترل یعنی:

$$N_{total} = 188 + 47 = 235$$

در ادامه برآوردی از حجم نمونه با استفاده از همین روش در صورتی که نسبت تخصیص بین دو گروه برابر ۱ باشد ارائه خواهد شد یعنی با قراردادن $M = 1$:

مقادیر زیر از مثال فوق در اختیار ماست:

$$p_0 = 0.6 \qquad p_1 = 0.781$$

$$q_0 = 1 - p_0 = 1 - 0.6 = 0.4 \qquad q_1 = 1 - p_1 = 1 - 0.781 = 0.219$$

$$p_{0+} = 1 - 0.652369 = 0.347631 \qquad p_{0-} = 0.413242$$

ابتدا تغییرات زیر را در فرمول‌هایی که تاکنون استفاده کردیم، اعمال می‌کنیم به طوری که با قرار دادن $M = 1$ در فرمول t_m خواهیم داشت:

$$t_m = p_1 \frac{M!}{(m-1)!(M-m+1)!} p_{0+}^{m-1} q_{0+}^{M-m+1} + q_1 \frac{M!}{m!(M-m)!} p_{0-}^m q_{0-}^{M-m}$$

$$t_1 = p_1 \frac{1!}{(1-1)!(1-1+1)!} p_{0+}^{1-1} q_{0+}^{1-1+1} + q_1 \frac{1!}{1!(1-1)!} p_{0-}^1 q_{0-}^{1-1}$$

در نتیجه داریم:
(۷.۱۵)

$$t_1 = p_1 q_{0+} + q_1 p_{0-}$$

با قرار دادن مقادیری که از مثال در اختیار ماست خواهیم داشت:

$$t_1 = p_1 q_{0+} + q_1 p_{0-} = 0.781 \times 0.347631 + 0.219 \times 0.413242 = 0.362$$

در این وضعیت نیاز به محاسبه فقط یک t ، یعنی t_1 داریم که در فوق محاسبه شد.

با قرار دادن $M = 1$ در فرمول (۷.۸) خواهیم داشت:

$$g_\psi = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi (M - m + 1)}{(m\psi + M - m + 1)^2}$$

$$g_\psi = \sum_{m=1}^1 \frac{mt_m \psi (M - m + 1)}{(m\psi + M - m + 1)^2} = \frac{1 \times t_1 \times \psi (1 - 1 + 1)}{(1 \times \psi + 1 - 1 + 1)^2} = \frac{\psi t_1}{(\psi + 1)^2}$$

اگر داشته باشیم: $M=1$ ، آنگاه داریم:

$$g_\psi = \frac{\psi t_1}{(\psi + 1)^2}$$

(۷.۱۶)

توجه کنید که $m = 1, 2, \dots, M$. در نتیجه اگر M برابر ۱ باشد دیگر نیازی به علامت مجموع نیست چون m فقط می‌تواند عدد ۱ را انتخاب کند که این امر در محاسبات فوق نشان داده شد.

برای $\psi = 1$ خواهیم داشت:

اگر داشته باشیم: $M=1$ و $\psi = 1$ ، آنگاه خواهیم داشت:

$$g_1 = \frac{\psi t_1}{(\psi + 1)^2} = \frac{t_1}{4}$$

(۷.۱۷)

برای e_ψ نیز رویکرد فوق را در پیش می‌گیریم به طوری که m فقط می‌تواند عدد ۱ را اختیار نماید.

$$e_\psi = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi}{m\psi + M - m + 1} = \frac{1 \times t_1 \times \psi}{1 \times \psi + 1 - 1 + 1} = \frac{\psi t_1}{\psi + 1}$$

اگر داشته باشیم: $M=1$ ، آنگاه داریم:

$$e_\psi = \frac{\psi t_1}{\psi + 1}$$

(۷.۱۸)

برای $\psi = 1$ خواهیم داشت:

اگر داشته باشیم: $M=1$ و $\psi=1$ ، آنگاه داریم:

$$e_1 = \frac{t_1}{2} \quad (۷.۱۹)$$

حال با استفاده از روابط و فرمول‌های فوق، محاسبات لازم را به شکل زیر پی می‌گیریم:

$$g_\psi = \frac{\psi t_1}{(\psi + 1)^2} = \frac{3 \times 0.362}{(3 + 1)^2} = 0.067875 \Rightarrow g_1 = \frac{t_1}{4} = \frac{0.362}{4} = 0.0905$$

$$e_\psi = \frac{\psi t_1}{\psi + 1} = \frac{3 \times 0.362}{4} = 0.2715 \Rightarrow e_1 = \frac{t_1}{2} = \frac{0.362}{2} = 0.181$$

$$N = \left(\frac{z_{1-\beta} g_\psi^{1/2} + z_{1-\alpha/2} g_1^{1/2}}{e_1 - e_\psi} \right)^2 = \left(\frac{0.84 \times \sqrt{0.067875} + 1.96 \times \sqrt{0.0905}}{0.181 - 0.2715} \right)^2$$

$$= \left(\frac{0.218843 + 0.589631}{-0.0905} \right)^2 = 79.80 \approx 80$$

در نتیجه به 80 نمونه در هر گروه نیاز خواهیم داشت. اگرچه تعداد کل نمونه‌ها (160) از حالت قبل (با نسبت تخصیص ۴:۱) کمتر است ولی تعداد نمونه‌ها در گروه مورد بیشتر برآورد شد.

خلاصه:

فرمول حجم نمونه از رابطه (۷.۶) به صورت زیر تبعیت می‌کند:

$$N = \left(\frac{z_{1-\beta} g_\psi^{1/2} + z_{1-\alpha/2} g_1^{1/2}}{e_1 - e_\psi} \right)^2$$

در این فرمول ۴ مجهول داریم: g_1 ، g_ψ ، e_1 و e_ψ که با استفاده از روابط ۷.۷ تا ۷.۱۰ به صورت

زیر قابل محاسبه می‌باشند:

$$e_1 = \sum_{m=1}^M \frac{m t_m}{M + 1}$$

$$e_\psi = \sum_{m=1}^M \frac{m t_m \psi}{m \psi + M - m + 1}$$

$$g_1 = \sum_{m=1}^M \frac{m t_m (M - m + 1)}{(M + 1)^2}$$

$$g_\psi = \sum_{m=1}^M \frac{m t_m \psi (M - m + 1)}{(m \psi + M - m + 1)^2}$$

M : تعداد شاهد‌های جفت شده به ازای هر مورد می‌باشد (نسبت شاهد به مورد) به طوری که:
 $m = 1, 2, 3, \dots, M$

ψ : نسبت شانس است که از مطالعات گذشته و یا با هدایت یک مطالعه پایلوت قابل استخراج می‌باشد. و بالاخره t_m که از رابطه ۷.۱۱ تبعیت می‌کند و به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$t_m = p_1 \frac{M!}{(m-1)!(M-m+1)!} p_{0+}^{m-1} q_{0+}^{M-m+1} + q_1 \frac{M!}{m!(M-m)!} p_{0-}^m q_{0-}^{M-m}$$

t_m : احتمال آنکه m فرد، در میان "یک بیمار و M شاهد جفت شده‌ای که برایش در نظر گرفته شد"، مواجهه را تجربه کرده باشند.

و در فرمول t_m ، مقادیر p_{0+} ، p_{0-} ، q_{0+} و q_{0-} به ترتیب از چپ به راست از روابط زیر تبعیت می‌کنند: (رابطه ۷.۱۲)

$$\begin{aligned} p_{0+} &= p_0 + \phi \sqrt{q_1 p_0 q_0 / p_1} & p_{0-} &= p_0 - \phi \sqrt{p_1 p_0 q_0 / q_1} \\ q_{0+} &= 1 - p_{0+} & q_{0-} &= 1 - p_{0-} \end{aligned}$$

که در آنها:

ϕ ضریب همبستگی برای مواجهه در بین موارد و شاهد‌های جفت شده است که خود از رابطه زیر پیروی می‌کند (رابطه ۷.۱۳):

$$\phi = \frac{\psi^2 p_0 q_1 + p_1 q_0 - \psi(p_0 q_1 + p_1 q_0)}{(\psi - 1)^2 \sqrt{p_1 q_1 p_0 q_0}}$$

p_0 : نسبت مواجهه در گروه شاهد

p_1 : نسبت مواجهه در گروه مورد. در نتیجه: $q_0 = 1 - p_0$ و $q_1 = 1 - p_1$

پس به ترتیب:

۱. با استفاده از داده‌های میزان مواجهه در گروه شاهد (p_0 و $q_0 = 1 - p_0$) و گروه مورد (p_1 و $q_1 = 1 - p_1$) و همچنین نسبت شانس (ψ) و با بکارگیری رابطه:

$$\phi = \frac{\psi^2 p_0 q_1 + p_1 q_0 - \psi(p_0 q_1 + p_1 q_0)}{(\psi - 1)^2 \sqrt{p_1 q_1 p_0 q_0}}$$

ϕ به راحتی محاسبه می‌شود (رابطه ۷.۱۳)

۲. در مرحله دوم، مقادیر p_{0+} ، p_{0-} ، q_{0+} و q_{0-} با در اختیار داشتن داده‌های p_0 ، q_0 ، p_1 ، q_1 و ϕ و

همچنین با استفاده از روابط $p_{0+} = p_0 + \phi \sqrt{q_1 p_0 q_0 / p_1}$ ، $p_{0-} = p_0 - \phi \sqrt{p_1 p_0 q_0 / q_1}$ ، $q_{0+} = 1 - p_{0+}$ و $q_{0-} = 1 - p_{0-}$ محاسبه می‌شوند (رابطه ۷.۱۲).

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی / ۶۹

۳. چون مقادیر p_{0+} ، p_{0-} ، q_{0+} و q_{0-} در اختیار ماست، عناصر لازم برای محاسبه t_m مهیاست که با استفاده از رابطه ۷.۱۱ محاسبه می‌شود.
 ۳الف) توجه کنید که برای محاسبه e_1 ، e_ψ ، \mathcal{G}_1 و \mathcal{G}_ψ فرمول‌ها برحسب m از ۱ تا M جمع بسته شده‌اند. در نتیجه با توجه به مقادیر مختلف m ، t_m ها به صورت زیر محاسبه می‌شوند (روابط ۷.۱۱ و ۷.۱۱ الف):

$$p_1 \binom{M}{m-1} p_{0+}^{m-1} q_{0+}^{M-m+1} + q_1 \binom{M}{m} p_{0-}^m q_{0-}^{M-m}$$

$$t_m = p_1 \frac{M!}{(m-1)!(M-m+1)!} p_{0+}^{m-1} q_{0+}^{M-m+1} + q_1 \frac{M!}{m!(M-m)!} p_{0-}^m q_{0-}^{M-m}$$

$$t_1 = p_1 \binom{M}{1-1} p_{0+}^{1-1} q_{0+}^{M-1+1} + q_1 \binom{M}{1} p_{0-}^1 q_{0-}^{M-1}$$

$$t_2 = p_1 \binom{M}{2-1} p_{0+}^{2-1} q_{0+}^{M-2+1} + q_1 \binom{M}{2} p_{0-}^2 q_{0-}^{M-2} \dots$$

$$\dots t_M = p_1 \binom{M}{M-1} p_{0+}^{M-1} q_{0+}^{M-M+1} + q_1 \binom{M}{M} p_{0-}^M q_{0-}^{M-M}$$

۴. در قدم بعدی با استفاده از داده‌های t_m ، ψ و با علم به اینکه نسبت شاهد به مورد در مطالعه برابر M در نظر گرفته شد، مقادیر e_1 ، e_ψ ، \mathcal{G}_1 و \mathcal{G}_ψ را به ترتیب با استفاده از روابط:

$$e_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m}{M+1} \quad , \quad e_\psi = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi}{m\psi + M - m + 1} \quad , \quad \mathcal{G}_1 = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m (M - m + 1)}{(M + 1)^2}$$

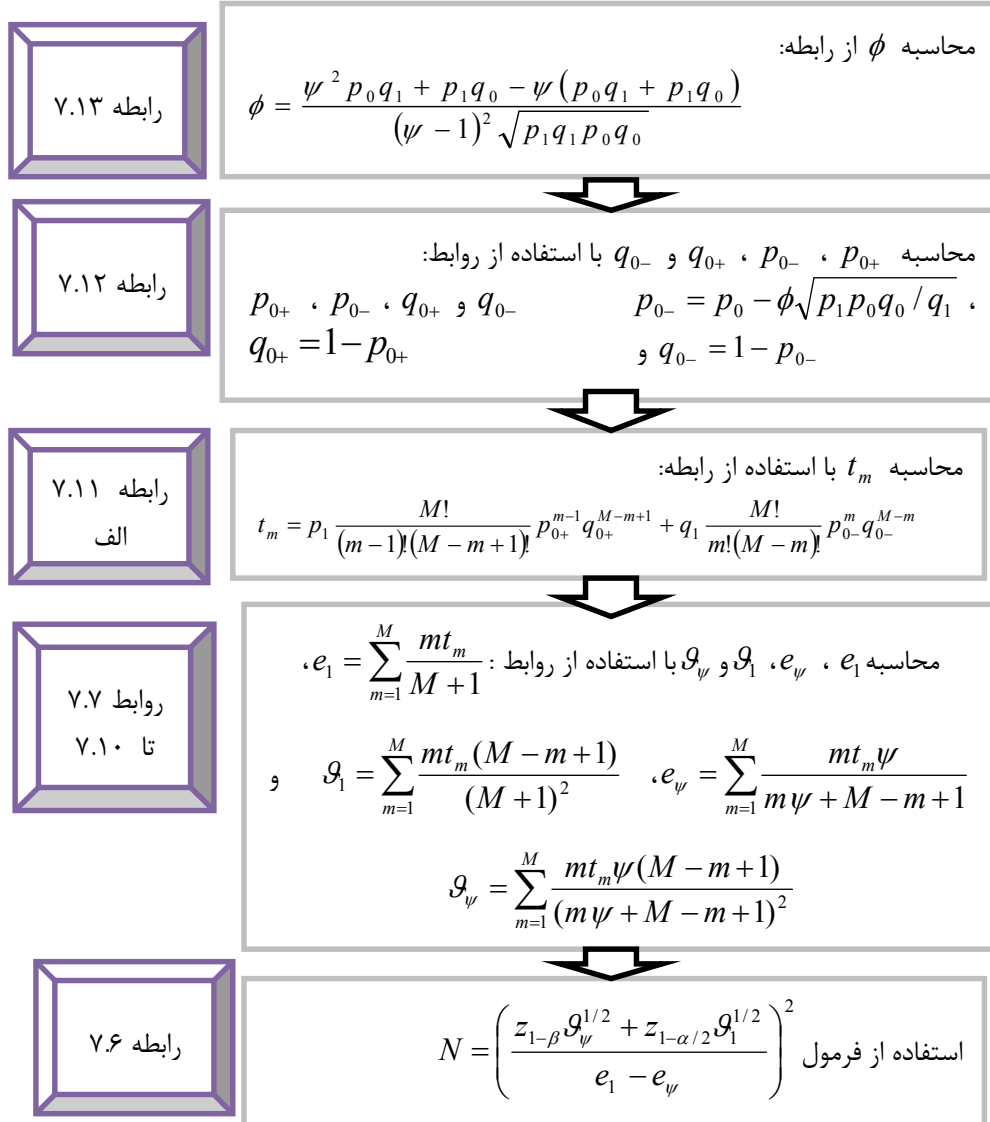
$$\mathcal{G}_\psi = \sum_{m=1}^M \frac{mt_m \psi (M - m + 1)}{(m\psi + M - m + 1)^2} \quad (\text{روابط ۷.۷ تا ۷.۱۰})$$

۵. حال همه عناصر لازم را (یعنی e_1 ، e_ψ ، \mathcal{G}_1 و \mathcal{G}_ψ) برای محاسبه حجم نمونه در اختیار داریم که با

$$N = \left(\frac{z_{1-\beta} \mathcal{G}_\psi^{1/2} + z_{1-\alpha/2} \mathcal{G}_1^{1/2}}{e_1 - e_\psi} \right)^2 \quad (۷.۶)$$

مورد بدست می‌آید.

آلگوریتم محاسبه حجم نمونه در مطالعات مورد شاهدهی با شاهدهای جفت شده (رویکرد دوم)



۲-۴. محاسبه حجم نمونه در مطالعات مورد شاهدهی همسان شده جفتی با استفاده از

رابطه Schlesselman (رویکرد سوم)

این روش با فرض $\phi = 0$ ، حجم نمونه را تخمین می‌زند.

فرمول حجم نمونه بر اساس رویکرد Schlesselman برابر خواهد بود با:

فصل هفتم: حجم نمونه برای مطالعات مورد شاهدهی / ۷۱

$$N = \frac{m}{p_0q_1 + p_1q_0} \quad (۷.۲۰)$$

جایی که:

$$m = \frac{\left[\frac{Z_{1-\alpha/2}}{2} + Z_{1-\beta} \sqrt{\frac{\psi}{(1+\psi)^2}} \right]^2}{\left[\frac{\psi}{(1+\psi)} - \frac{1}{2} \right]^2} \quad (۷.۲۱)$$

ψ : نسبت شانس می‌باشد.

حال سعی می‌کنیم حجم نمونه را با استفاده از اطلاعات مربوط به آخرین مثالی که در این فصل مورد بحث قرار گرفته است با رابطه Schlesselman محاسبه کنیم.

داریم:

$$p_0 = 0.6 \quad p_1 = 0.781 \quad q_0 = 1 - p_0 = 1 - 0.6 = 0.4 \quad q_1 = 1 - p_1 = 1 - 0.781 = 0.219$$

$$\psi = 3$$

با استفاده از رابطه (۷.۲۱) خواهیم داشت:

$$m = \frac{\left[\frac{1.96}{2} + 0.84 \sqrt{\frac{3}{(1+3)^2}} \right]^2}{\left[\frac{3}{(1+3)} - \frac{1}{2} \right]^2} \Rightarrow m = 28.889 = 28.9$$

در نتیجه حجم نمونه با استفاده از رابطه ۷.۲۰ به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$N = \frac{29}{p_0q_1 + p_1q_0} = \frac{28.9}{0.6 \times 0.219 + 0.781 \times 0.4} = \frac{28.9}{0.4438} = 65.11 = 66$$

این محاسبه به ما نشان می‌دهد که برآورد حجم نمونه با استفاده از رابطه Schlesselman، کمتر از روش قبلی (که ۷۹ نمونه را در هر گروه برآورد کرده بود)، خواهد بود.

فصل هشتم: حجم نمونه در مطالعات کوهورت

۱. مطالعات کوهورت

در مطالعات کوهورت، افراد در طول زمان پیگیری می‌شوند تا پیامدهای مورد نظر حاصل شود. در این نوع مطالعات سعی می‌شود از مواجهه پی به پیامد برد یا از علت به معلول پی برد. این درست عکس وضعیتی است که ما در مطالعات مورد شاهدهی با آن روبرو بودیم. به جدول ۸.۱ توجه کنید:

■ جدول ۸.۱ - جدول ۲×۲ برای یافتن ارتباط بین مواجهه و پیامد در مطالعات کوهورت

	مواجهه مورد نظر وجود دارد	مواجهه مورد نظر وجود ندارد
پیامد وجود دارد	a	b
پیامد وجود ندارد	c	d

در این نوع مطالعات اندازه تاثیر با استفاده از خطر نسبی سنجیده می‌شود یعنی نسبت بروز در افراد مواجهه یافته به بروز در افراد مواجهه نیافته. فرمولهای مربوط به خطر نسبی، خطای معیار و فاصله اطمینانش در رابطه ۸.۱ به نمایش در آمد:

$$\text{Relative Risk} = RR = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} \quad SE(\ln RR) = \sqrt{\frac{c}{a(a+c)} + \frac{b}{b(b+d)}} \quad (8.1)$$
$$CI = e^{\left\{ \ln RR \pm \left[z_{1-\alpha/2} \times \sqrt{\frac{c}{a(a+c)} + \frac{b}{b(b+d)}} \right] \right\}}$$

۲. حجم نمونه در مطالعات کوهورت

برای مطالعات با طراحی کوهورت، حجم نمونه لازم برای افراد مواجهه نیافته از رابطه زیر حساب می‌شود:

$$m_U = \left(1 + \frac{1}{\lambda}\right) \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta} \sqrt{1 + \lambda + \frac{(1 - \pi_U + \varphi \pi_U)^2}{(1 + \lambda)\varphi}}\right)^2}{\pi_U (1 - \pi_U) (\log \varphi)^2} \quad (۸.۲)$$

به طوری که:

φ : نسبت شانس بیماری در افراد مواجهه یافته با عامل خطر به شانس بیماری در افراد مواجهه نیافته است. این نسبت با استفاده از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$\varphi = \frac{\pi_E (1 - \pi_U)}{(1 - \pi_E) \pi_U} \quad (۸.۳)$$

که در آن: π_U : بروز بیماری در افراد مواجهه نیافته در مدت T سال پیگیری است که از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$\pi_U = \theta_U T \quad (۸.۴)$$

جایی که:

θ_U : بروز سالانه بیماری در افراد مواجهه نیافته می‌باشد.

T: مدت پیگیری است.

π_E : بروز بیماری در افراد مواجهه یافته در T سال پیگیری است که از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$\pi_E = RR \times \pi_U \Rightarrow \pi_E = RR \times \theta_U \times T \quad (۸.۵)$$

همچنین حجم نمونه در افراد مواجهه یافته از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$m_E = \lambda \times m_U \quad (۸.۶)$$

که در آن:

λ : نسبت افراد مواجهه یافته به مواجهه نیافته‌ای است که قرار است به مطالعه وارد شوند. در نهایت حجم نمونه کل از رابطه زیر بدست خواهد آمد:

$$N = m_U + m_E \quad (۸.۷)$$

مثال:

محقق می‌خواهد برای یافتن ارتباط بین سیگار و سرطان ریه، مطالعه‌ای کوهورت ترتیب دهد. در یک بررسی ابتدایی او متوجه می‌شود که ۲۰ درصد از افراد جامعه‌ای که او قرار است مطالعه را بر روی آنها ترتیب دهد، سیگاری هستند. او می‌خواهد بداند که به چند نمونه برای هدایت این مطالعه نیاز دارد؟ این محقق به بررسی متون پرداخته و در جمعیتی مشابه در می‌یابد که بروز سالانه سرطان ریه در افراد غیر سیگاری برابر ۱۲ در صد هزار نفر در سال می‌باشد. همچنین خطر نسبی سرطان ریه در سیگاری‌ها برابر ۱۶ می‌باشد. لازم به ذکر است که محقق مذکور مدت پیگیری را برای مطالعه خود ۱۰ سال در نظر می‌گیرد. این محقق به چه حجم نمونه‌ای برای هدایت این مطالعه نیاز دارد؟

پاسخ:

بروز سالانه در افراد مواجهه نیافته و مدت پیگیری بر اساس مثال فوق برابر است با:

$$\theta_U = 12 / 100000 \quad T = 10$$

خطای آلفا و بتا به ترتیب برابر است با:

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.10$$

بروز بیماری در عرض ۱۰ سال پیگیری در میان افراد مواجهه نیافته (غیر سیگاری) بر اساس رابطه ۸.۴ برابر می‌شود با:

$$\pi_U = \theta_U \times 10 \quad \pi_U = (12/100000) \times 10 = 12/10000$$

خطر نسبی برای سرطان ریه در میان افراد سیگاری (نسبت به افراد غیر سیگاری) بر اساس مطالعات گذشته برابر است با:

$$RR = 16$$

پس بروز بیماری در عرض ۱۰ سال پیگیری در میان افراد مواجهه یافته (سیگاری) بر اساس رابطه ۸.۵ برابر می‌شود با:

$$\pi_E = RR \times \pi_U \quad \pi_E = 16 \times (12/10000) = 192/10000$$

در نتیجه برای تخمین نسبت شانس سرطان ریه برای افراد سیگاری در مقابل افراد غیر سیگاری خواهیم داشت (رابطه ۸.۳):

$$\phi = \frac{\pi_E (1 - \pi_U)}{(1 - \pi_E) \pi_U} = \frac{192 / 10000 (1 - 12 / 10000)}{(1 - 192 / 10000) 12 / 10000} = 16.2936$$

فصل هشتم: حجم نمونه در مطالعات کوهورت / ۷۵

از طرفی دیگر می‌دانیم که ۲۰ درصد از افراد جامعه جزء گروه مواجهه یافته با سیگار می‌باشند و در نتیجه درصد مواجهه نیافته‌ها برابر ۸۰ درصد می‌باشد. پس نسبت افراد مواجهه یافته (سیگاری) به مواجهه نیافته (غیر سیگاری) برابر خواهد بود با:

$$\lambda = \frac{0.20}{0.80} = \frac{1}{4}$$

حال مقادیر فوق را در فرمول حجم نمونه برای افراد مواجهه نیافته قرار می‌دهیم و خواهیم داشت (رابطه ۸.۲):

$$m_U = \left(1 + \frac{1}{\lambda}\right) \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta} \sqrt{\frac{\lambda}{1+\lambda} + \frac{(1-\pi_U + \phi\pi_U)^2}{(1+\lambda)\phi}}\right)^2}{\pi_U(1-\pi_U)(\log \phi)^2}$$

$$m_U = \left(1 + \frac{1}{0.25}\right) \frac{\left(1.96 + 1.28 \sqrt{\frac{0.25}{1+0.25} + \frac{(1-0.0012 + 16.2936 \times 0.0012)^2}{(1+0.25) \times 16.2936}}\right)^2}{0.0012(1-0.0012)(\log 16.2936)^2} = 3628$$

پس حجم نمونه برای افراد مواجهه نیافته (غیر سیگاری) برابر است با:

$$m_U = 3628$$

حجم نمونه برای افراد مواجهه یافته مساوی خواهد شد با :

$$m_E = \lambda \times m_U = 3628 \times 0.25 = 907$$

در نتیجه حجم نمونه کل برابر می‌شود با:

$$N = m_U + m_E = 3628 + 907 = 4535$$

فصل نهم: حجم نمونه برای مطالعات پایایی

حجم نمونه برای مطالعات پایایی

مقدمه

در بسیاری از مطالعات لازم می‌شود که یک مشاهده‌گر، یک اندازه‌گیری را در زمان‌های مختلف تکرار نماید یا این که چند مشاهده‌گر اندازه‌گیری را بر روی یک مشاهده صورت دهند. در چنین مواردی ممکنست نتایج یکسانی در اندازه‌گیری‌ها بدست نیاید. در نتیجه این امر مهم است که بین اندازه‌گیری‌های گوناگون بر روی یک پیامد خاص و بر روی همان افراد در شرایط مشابه، همبستگی بالایی وجود داشته باشد. همانطور که می‌دانیم پیامدهایی که اندازه‌گیری می‌شوند ممکنست دو وجهی باشند مثلاً ناهنجاری وجود دارد یا ندارد (از جمله در عکس‌های قفسه سینه آیا بیماری مشهود است یا خیر) یا به صورت مقادیر پیوسته باشد مانند اندازه فشار خون در مقاطع گوناگون. پایایی بین‌اندازه‌گیری‌ها، چه پیامد، متغیری پیوسته باشد و چه ناپیوسته (به عنوان مثال دو وجهی)، اهمیت زیادی دارد.

۱. حجم نمونه برای مطالعات پایایی، با پیامدهایی که دارای مقادیر عددی پیوسته می‌باشند

همبستگی‌های داخل گروهی یکی از انواع پایایی است که تعیین آن در تحقیقات کمی دارای اهمیت ویژه‌ای است. این نوع همبستگی‌ها، وقتی مطرح می‌شود که از m مشاهده کننده خواسته می‌شود که متغیر پیوسته‌ای را اندازه‌گیری و ثبت نمایند.

همبستگی‌های داخل گروهی با استفاده از نمادهای ریاضی به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\rho = \frac{\sigma_{Between}^2}{\sigma_{Within}^2 + \sigma_{Between}^2} \quad (9.1)$$

جایی که:

$\sigma_{Between}^2$: واریانس بین مشاهده‌گرها و σ_{Within}^2 : واریانس داخل مشاهده‌گرهاست.

وقتی بخواهیم مطالعه‌ای ترتیب دهیم که هدف آن بررسی پایایی بین اندازه‌گیری‌های مختلف (یا مشاهده کننده‌های مختلف) می‌باشد و در آن با مقادیر عددی پیوسته روبرو هستیم، حجم نمونه بر اساس فرمول (۹.۲) محاسبه می‌شود (رویکرد مبتنی بر فرضیه):

$$n_{subjects} = 1 + \frac{2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \times m}{(\ln C_0)^2 (m-1)} \quad (9.2)$$

جایی که

$$C_0 = \frac{1 + m \left(\frac{\rho_0}{1 - \rho_0} \right)}{1 + m \left(\frac{\rho_1}{1 - \rho_1} \right)} \quad (9.3)$$

که در آن

ρ_0 : حداقل حد پذیرفتنی برای پایایی است که معمولاً ۰/۷ در نظر گرفته می‌شود. ρ_1 : پایایی است که محقق برای مطالعه خود پیش بینی می‌کند. m : تعداد مشاهده کنندگان است.

مثال:

فرض کنید در مطالعه‌ای بخواهیم میزان پایایی را در اندازه‌گیری فشار خون برای دو اندازه‌گیر آموزش دیده بسنجیم. فرض کنید در این بررسی انتظار ما آن است که یک پایایی در حد ۰/۸۵ داشته باشیم:

$$H_1 : \rho_1 = 0.85$$

تعداد نمونه لازم برای ترتیب دادن این مطالعه با در نظر گرفتن یک خطای آلفای ۵ درصد، توان ۸۰ درصد و با در نظر گرفتن حداقل پایایی قابل قبول ۰/۷ چقدر است؟
اطلاعاتی که ما در اختیار داریم به شرح زیر می‌باشد:

$$\alpha = 0.05 \quad 1 - \beta = 0.80 \quad \rho_0 = 0.7 \quad \rho_1 = 0.85 \quad m = 2$$

در نتیجه از رابطه ۹.۳ داریم:

$$C_0 = \frac{1 + m \left(\frac{\rho_0}{1 - \rho_0} \right)}{1 + m \left(\frac{\rho_1}{1 - \rho_1} \right)} \Rightarrow C_0 = \frac{1 + 2 \times \left(\frac{0.7}{1 - 0.7} \right)}{1 + 2 \times \left(\frac{0.85}{1 - 0.85} \right)} = 0.46$$

پس حجم نمونه براساس رابطه ۹.۲ برابر می‌شود با:

$$n_{subjects} = 1 + \frac{2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \times m}{(\ln C_0)^2 (m-1)} \Rightarrow$$

$$n_{subjects} = 1 + \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 2}{(\ln 0.46)^2 (2-1)} = 53$$

۷۸ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

فرمول دیگری که می‌تواند بدین منظور استفاده شود، در رابطه ۹.۴ به نمایش در آمده است (رویکرد مبتنی بر فاصله اطمینان):

$$n_{subjects} = \frac{8z_{1-\alpha/2}^2(1-\rho)^2[1+(m-1)\rho]^2}{m(m-1)w^2} \quad (9.4)$$

در این فرمول برای محاسبه حجم نمونه به اطلاعات زیر نیاز داریم:

ρ : پایایی مورد نظر ما، m : تعداد اندازه‌گیرها یا مشاهده کنندگان،

W : انتظار محقق از پهنای فاصله اطمینان (که یا توسط محقق حدس زده می‌شود و یا آنکه از مطالعات گذشته یا پایلوت برآورد می‌شود)،

α : خطای آلفا، $1 - \beta$: توان مطالعه.

البته در برخی از متون، با یک تغییر اندک، رابطه ۹.۴ به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$n_{subjects} = 1 + \frac{8z_{1-\alpha/2}^2(1-\rho)^2[1+(m-1)\rho]^2}{m(m-1)w^2} \quad (9.5)$$

همانطور که دیده می‌شود، با استفاده از رابطه (۹.۵)، تعداد نمونه ($n_{subject}$) فقط یک عدد از رابطه

۹.۴ بیشتر برآورد می‌شود:

مثال:

فرض کنید محقق قصد دارد همبستگی داخل گروهی ۴ مشاهده گر را که اندازه‌گیری مورد نظر را بر روی پیامدی با مقادیر عددی پیوسته صورت می‌دهند، برآورد نماید. محقق پهنای $w = 0.2$ (± 0.1) را برای فاصله اطمینان ۹۵ درصد، جهت برآورد این همبستگی در نظر می‌گیرد. در بررسی متون، با مطالعه‌ای مشابه روبرو می‌شود که همبستگی داخل گروهی را برابر $\rho = 0.85$ برآورد نمود. حجم نمونه لازم برای هدایت چنین مطالعه‌ای چقدر است؟

از مثال فوق اطلاعات زیر در اختیار است:

$$\rho = 0.85 \quad w = 0.2 \quad m = 4 \quad \alpha = 0.05 \Rightarrow z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

با استفاده از رابطه ۹.۵ داریم:

$$n_{subjects} = 1 + \frac{8 \times z_{1-\alpha/2}^2 \times (1-\rho)^2 \times [1+(m-1)\rho]^2}{m \times (m-1) \times w^2} \Rightarrow$$

$$n_{subjects} = 1 + \frac{8 \times 1.96^2 \times (1-0.85)^2 \times [1+(4-1) \times 0.85]^2}{4 \times (4-1) \times 0.2^2} = 19.2$$

در نتیجه به ۲۰ نمونه برای هدایت چنین مطالعه‌ای نیاز است.

۲. محاسبه حجم نمونه برای میزان توافق بین اندازه گیرها (ضریب کاپا)

۲-۱. مفهوم توافق بین اندازه گیرها (ضریب کاپا)

فرض کنید دو مشاهده‌گر بر روی یک نمونه n تایی اندازه‌گیری می‌کنند و پیامد اندازه‌گیری آنها به صورت "صفر" (شکست) و "یک" (موفقیت) باشد. به عنوان مثال دو پاتولوژیست را که n لام مشترک را بررسی می‌کنند و گزارش آنها به صورت وجود بیماری و عدم وجود بیماری است، در نظر بگیرید. پیامد صفر به معنی شکست (عدم وجود بیماری) و پیامد ۱ به معنای موفقیت (وجود بیماری) است. گزارشی که این دو پاتولوژیست برای n لام می‌دهند، در جدول ۹.۱ خلاصه شده است:

■ جدول ۹.۱- نتایج گزارش شده از دو بررسی کننده (پاتولوژیست) بر روی n نمونه (لام) مشترک

بررسی کننده اول	بررسی کننده دوم	
	فقدان بیماری	حضور بیماری
فقدان بیماری	n_{00}	n_{01}
حضور بیماری	n_{10}	n_{11}
کل	n	

n_{00} : تعداد لامهایی که هر دو پاتولوژیست سالم تشخیص می‌دهند (توافق بین دو پاتولوژیست).

n_{01} : تعداد لامهایی که پاتولوژیست اول سالم تشخیص می‌دهد ولی پاتولوژیست دوم بیمار تشخیص می‌دهد (عدم توافق بین دو پاتولوژیست).

n_{10} : تعداد لامهایی که پاتولوژیست اول بیمار تشخیص می‌دهد ولی پاتولوژیست دوم سالم تشخیص می‌دهد (عدم توافق بین دو پاتولوژیست).

n_{11} : تعداد لامهایی که هر دو پاتولوژیست بیمار تشخیص می‌دهند (توافق بین دو پاتولوژیست).

$$n = n_{00} + n_{01} + n_{10} + n_{11}$$

نسبت توافق برابر است با:

$$P_{Agree} = \frac{n_{00} + n_{11}}{n} \quad (۹.۶)$$

نسبتی از توافق که انتظار می‌رود بر اساس شانس حاصل شده باشد را با p_{Exp} نشان می‌دهند و با رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$p_{Exp} = \frac{(n_{00} + n_{01})(n_{00} + n_{10})}{n^2} + \frac{(n_{11} + n_{10})(n_{11} + n_{01})}{n^2} \quad (9.7)$$

در نهایت ضریب توافق بین مشاهده‌گرها (اندازه‌گیرها) با استفاده از رابطه زیر تعیین می‌شود:

$$\kappa = \frac{p_{Agree} - p_{Exp}}{1 - p_{Exp}} \quad (9.8)$$

این ضریب، به ضریب کاپا معروف است.

۲-۲. حجم نمونه در تعیین ضریب کاپا

اگر π میزان موفقیت (مثلاً شیوع بیماری) و κ پیش بینی ما برای ضریب کاپا باشد و امیدوار باشیم که این مقدار را با پهنای برابر W_κ از فاصله اطمینان: $100(1 - \alpha)\% CI$ تعیین کنیم، در آن صورت تعداد نمونه لازم برای هدایت مطالعه‌ای که هدفش برآورد ضریب کاپاست، برابر خواهد بود با:

$$N_\kappa = \frac{4(1 - \kappa)}{W_\kappa^2} \left[(1 - \kappa)(1 - 2\kappa) + \frac{\kappa(2 - \kappa)}{2\pi(1 - \pi)} \right] z_{1-\alpha/2}^2 \quad (9.9)$$

که در آن:

κ : کاپای مورد پیش بینی توسط محقق (یا بر اساس برآوردها از مطالعات گذشته یا پایلوت)

π : نسبت صحیحی از موفقیت (نسبتی که در آن بیماری مورد نظر به درستی مشهود می‌باشد)

W_κ : پهنای کاپا که مورد نظر محقق می‌باشد (یا بر اساس برآوردها از مطالعات گذشته یا پایلوت)

مثال:

فرض کنید محقق می‌خواهد میزان توافق بین دو رادیولوژیست را که از عکس قفسه سینه برای تشخیص یک بیماری خاص استفاده می‌کنند، بدست آورد. هر رادیولوژیست دو گزینه در پیش رو دارد. بیماری مورد نظر در عکس قفسه سینه مشهود است یا بیماری مورد نظر مشهود نیست. محقق، ضریب کاپای (κ) ۰/۷ را برای دو رادیولوژیست پیش بینی می‌نماید که این ضریب را از مطالعه‌ای مشابه بدست آورد. محقق همچنین پهنای $W = 0.1$ را برای فاصله اطمینان ۹۵ درصد، جهت برآورد ضریب κ در نظر می‌گیرد. حجم نمونه لازم برای هدایت چنین مطالعه‌ای چقدر است؟ در اینجا حجم نمونه، تعداد عکس قفسه سینه می‌باشد. لازم به ذکر است احتمال مشهود بودن بیماری در عکس قفسه سینه

فصل نهم: حجم نمونه برای مطالعات پایایی / ۸۱

برابر ۰/۴ می‌باشد یعنی نسبتی از عکسهای قفسه سینه که به درستی بیماری مورد نظر در آنها مشهود می‌باشد، ۰/۴ است.

جواب:

داریم:

$$\kappa = 0.7 \quad \pi = 0.4 \quad W_{\kappa} = 0.1$$

بر اساس رابطه ۹.۹:

$$N_{\kappa} = 4 \times \frac{(1-\kappa)}{W_{\kappa}^2} \times \left[(1-\kappa) \times (1-2\kappa) + \frac{\kappa \times (2-\kappa)}{2\pi \times (1-\pi)} \right] \times Z_{1-\alpha/2}^2$$

$$N_{\kappa} = 4 \times \frac{(1-0.7)}{0.1^2} \times \left[(1-0.7) \times (1-2 \times 0.7) + \frac{0.7 \times (2-0.7)}{2 \times 0.4 \times (1-0.4)} \right] \times 1.96^2$$

$$= 818.304 \approx 819$$

یعنی برای هدایت چنین مطالعه‌ای، به ۳۵ نمونه (عکس قفسه سینه) نیاز است.

مثال:

محقق می‌خواهد میزان توافق بین ابزار تهیه شده توسط کالج آمریکایی قلب/انجمن قلب آمریکا که در سال ۲۰۱۳ تهیه شده است را با ابزار فرامینگهام برای پیش بینی یک خطر ۱۰ ساله بالای ۷/۵ درصد حوادث قلبی عروقی در مردان ۴۰ تا ۷۹ سال تعیین کند. این محقق در جستجوی متون با مطالعه‌ای روبرو می‌شود که در شمال ایران (۱۸۲۶ مرد و ۱۳۷۵ زن) هدایت و در آن ضریب کاپا در توافق بین دو ابزار در مردان برابر ۰/۸۱۵۳ تعیین شده بود (با خطای معیار ۰/۰۲۲۳). این محقق به چند نمونه برای هدایت این مطالعه نیاز دارد با توجه به این که شیوع پیامد (یک خطر قلبی عروقی ۱۰ ساله بالای ۷/۵ درصد) تقریباً برابر ۶۰ درصد محاسبه شده بود.

$$SE = 0.0223$$

داریم:

$$W_{\kappa} = 2 \times Z_{1-\alpha/2} \times SE \Rightarrow W_{\kappa} = 2 \times 1.96 \times SE = 2 \times 1.96 \times 0.0223 = 0.0874 \approx 0.09$$

با توجه به محاسبه فوق یک پهنای اطمینان تقریباً ۰/۰۹ می‌تواند برای این مطالعه منطقی باشد. در نتیجه داریم:

$$\kappa = 0.8153 \quad \pi = 0.6 \quad W_{\kappa} = 0.09$$

در نهایت با استفاده از رابطه ۹.۹ خواهیم داشت:

$$N_{\kappa} = 4 \times \frac{(1-0.8153)}{0.09^2} \times \left[(1-0.8153) \times (1-2 \times 0.8153) + \frac{0.8153 \times (2-0.8153)}{2 \times 0.4 \times (1-0.6)} \right] \times 1.96^2$$

$$= 1016.38 = 1017$$

فصل دهم: حجم نمونه برای مطالعات تشخیصی

۱. حجم نمونه برای مقایسه دو تست تشخیصی

۱-۱. حجم نمونه برای مقایسه دو تست تشخیصی در دو جمعیت مختلف توجه داشته باشید که وقتی می‌خواهید دو تست تشخیصی را در دو جمعیت مختلف با یکدیگر مقایسه کنید، باید افراد به صورت تصادفی به هر یک از تست‌های تشخیصی تخصیص داده شوند. اگر هدف محقق مقایسه دو تست تشخیصی با یکدیگر باشد، در آن صورت برای هدایت چنین مطالعه‌ای حجم نمونه لازم از معادله ۱۰.۱ بدست خواهد آمد:

$$N_{Disease} = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{(Se_1 + Se_2)(2 - Se_1 - Se_2)} + z_{1-\beta} \sqrt{2[Se_1(1 - Se_1)] + Se_2(1 - Se_2)} \right\}^2}{(Se_2 - Se_1)^2} \quad (10.1)$$
$$N = \frac{N_{Disease}}{\pi_{Disease}}$$

در این فرمول:

Se_1 : حساسیت تست تشخیصی اول می‌باشد. Se_2 : حساسیت تست تشخیصی دوم می‌باشد.

۲-۱. حجم نمونه برای مقایسه دو تست تشخیصی در یک جمعیت واحد

در این نوع مقایسه، دو تست تشخیصی بر روی همان افراد در دو مقطع زمانی مختلف آزمون می‌شوند. به این ترتیب همه افراد مورد مطالعه، گروه کنترل خود نیز خواهند بود. فرمول حجم نمونه در این مورد به صورت زیر محاسبه خواهد شد:

$$N_{Disease} = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \Lambda + z_{1-\beta} \sqrt{\Lambda^2 - \zeta^2(3 + \Lambda)/4} \right\}^2}{\Lambda \zeta^2} \quad (10.2)$$
$$N = \frac{N_{Disease}}{\pi_{Disease}}$$

که در آن، $\pi_{Disease}$: نسبت پیش بینی شده برای بیماری (شیوع پیش بینی شده) است، جایی که:

$$\Lambda = (1 - Se_1)Se_2 + (1 - Se_2)Se_1 \quad (10.3)$$

و

$$\zeta = (1 - Se_1)Se_2 - (1 - Se_2)Se_1 \quad (10.4)$$

۳-۱. فرمول حجم نمونه برای مقایسه حساسیت یک تست تشخیصی با یک مقدار معین
فرمول حجم نمونه برای مقایسه حساسیت یک تست تشخیصی با یک مقدار معین برابر خواهد بود با:

$$N = \frac{N_{Disease}}{\pi_{Disease}} \quad (10.5)$$

$$N_{Disease} = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{Se_{known}(1 - Se_{known})} + z_{1-\beta} \sqrt{Se_{plan}(1 - Se_{plan})} \right\}^2}{(Se_{plan} - Se_{known})^2}$$

به عنوان مثال اگر محقق بخواهد تایید کند که آیا حساسیت یک تست تشخیصی به طور
معنی‌داری از ۸۰ درصد (۰/۸) بیشتر است یا خیر، فرمول حجم نمونه ۱۰.۵ کاربرد خواهد داشت.

مثال:

فرض کنید محقق قصد دارد حساسیت دو مارکر بیوشیمیایی LDH و free Hb (f-HB) را در
غربالگری بیماری پریدنتیت، مقایسه نماید. مطالعه‌ای در گذشته حساسیت این دو بیومارکر را به
ترتیب ۰.۶۶ و ۰.۲۷ تعیین نمود. اگر نسبت پیش بینی شده برای بیماری‌های پریدنتال در آن جمعیت
۱ به ۴ باشد این محقق به چند نمونه برای هدایت این مطالعه با خطای آلفای ۵ درصد و خطای بتای
۲۰ درصد، نیاز خواهد داشت.

جواب:

فرمول (۱۰.۱) را برای محاسبه حجم نمونه بکار خواهیم گرفت:

$$N_{Disease} = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{(Se_1 + Se_2)(2 - Se_1 - Se_2)} + z_{1-\beta} \sqrt{2[Se_1(1 - Se_1)] + Se_2(1 - Se_2)} \right\}^2}{(Se_2 - Se_1)^2}$$

$$N = \frac{N_{Disease}}{\pi_{Disease}}$$

۸۴ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

از این فرمول، اطلاعات زیر را در اختیار داریم:

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.20 \quad Se_1 = 0.66 \quad Se_2 = 0.27$$

که با جایگذاری در آن خواهیم داشت:

$$N_{Disease} = \frac{\{1.96\sqrt{(0.27 + 0.66)(2 - 0.27 - 0.66)} + 0.84\sqrt{2[0.27(1 - 0.66)] + 0.66(1 - 0.27)}\}^2}{(0.66 - 0.27)^2}$$

$$= 45.8 \approx 46$$

همچنین از رابطه ۱۰.۱ داریم:

$$N = \frac{N_{Disease}}{\pi_{Disease}}$$

چون:

$$\pi_{Disease} = \frac{1}{4} = 0.25 \Rightarrow N = \frac{N_{Disease}}{\pi_{Disease}} = \frac{46}{0.25} = 184$$

حال فرض کنید این دو تست تشخیصی در همه افراد انجام شوند. یعنی هر فرد در مطالعه، هر دو تست را دریافت کند. در این صورت حجم نمونه لازم، برای هدایت این مطالعه با استفاده از روابط زیر قابل محاسبه خواهد بود (روابط ۱۰.۲):

$$N_{Disease} = \frac{\{z_{1-\alpha/2}\Lambda + z_{1-\beta}\sqrt{\Lambda^2 - \zeta^2(3 + \Lambda)/4}\}^2}{\Lambda\zeta^2}$$

$$N = \frac{N_{Disease}}{\pi_{Disease}}$$

که در آن Λ و ζ از روابط ۱۰.۳ و ۱۰.۴ به شکل زیر پیروی می‌کنند:

$$\Lambda = (1 - Se_1)Se_2 + (1 - Se_2)Se_1 \quad \zeta = (1 - Se_1)Se_2 - (1 - Se_2)Se_1$$

$$\Lambda = (1 - 0.27)0.66 + (1 - 0.66)0.27 = 0.5736$$

$$\zeta = (1 - 0.27)0.66 - (1 - 0.66)0.27 = 0.3900$$

$$N_{Disease} = \frac{\{(1.96 \times 0.5736) + 0.84\sqrt{0.5736^2 - 0.39^2(3 + 0.5736)/4}\}^2}{0.5736 \times 0.39^2}$$

$$= 25.6 \approx 26$$

پس حجم نمونه مورد نیاز در این حالت برابر خواهد بود با:

$$N = \frac{N_{Disease}}{\pi_{Disease}} \Rightarrow N = \frac{26}{0.25} = 104$$

حجم نمونه مورد نیاز در این حالت، تقریباً نصف حجم نمونه مورد نیاز برای مقایسه دو تست تشخیصی با استفاده از دو گروه شرکت کننده در مطالعه می‌باشد.

۳. حجم نمونه برای مطالعات مرتبط با منحنی ROC^۱

۳-۱. منحنی ROC

هنگامی که یک آزمون تشخیصی مقادیر پیوسته‌ای از اعداد را در اختیار می‌گذارد (مانند قند خون، کلسترول و فشار خون)، نیاز است که یک نقطه برش تشخیصی برای آن انتخاب شود. این نقطه برش می‌تواند افرادی که دچار بیماری هستند را از آنهایی که بیماری مورد نظر ندارند، از هم جدا نماید. در بهترین حالت، این نقطه برش، همه افراد دچار بیماری را شناسایی کرده و از آن طرف هیچ فرد سالمی را به عنوان بیمار معرفی نمی‌نماید (یعنی هم حساسیت و هم ویژگی آن صد در صد می‌باشد). معمولاً چنین نقطه برشی وجود ندارد پس باید یک تعادلی بین این دو برقرار باشد. انتخاب یک نقطه برش ممکنست حساسیت یک تست تشخیصی را بسیار بالا ببرد ولی ویژگی آن را بسیار کم نماید یا بر عکس. هیچکدام از این دو وضعیت مطلوب نیست. به عنوان مثال اگر نقطه برش قند خون ناشتا برای تشخیص دیابت ۹۰ میلی‌گرم در دسی لیتر تعیین شود، در آن صورت تقریباً همه بیماران دیابتی تشخیص داده خواهند شد ولی بسیاری از افراد غیر دیابتی هم وجود خواهند داشت که به اشتباه به عنوان بیمار دیابتی شناسایی می‌شوند. یعنی موارد زیادی از مثبت کاذب وجود خواهد داشت. حال اگر نقطه برش ۱۶۰ میلی‌گرم در دسی لیتر انتخاب شود، افراد سالم دیگر به عنوان بیمار دیابتی تشخیص داده نمی‌شوند ولی بسیاری از افرادی که دچار بیماری می‌باشند، از تشخیص حذف می‌شوند. پس ما باید نقطه برشی داشته باشیم که برآیندی از بیشترین حساسیت و کمترین مثبت کاذب (بیشترین ویژگی) را تولید کند. در این موارد، منحنی‌های ROC کمک کننده‌اند.

در این منحنی‌ها ما دو محور داریم: یک محور عمودی که حساسیت را نشان می‌دهد و یک محور افقی که در واقع نشان دهنده میزان مثبت کاذب^۲ خواهد بود. در میان نقاط برش گوناگون، نقطه برشی که تعادلی از بیشترین حساسیت و کمترین مثبت کاذب را ایجاد می‌کند به عنوان نقطه برش مطلوب در نظر گرفته می‌شود.

۳-۲. محاسبه حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر منحنی ROC

برای مطالعاتی که بر پایه منحنی ROC تنظیم می‌شوند، فرمول حجم نمونه به طور کلی از رابطه ۱۰.۶ به دست می‌آید:

^۱Receiver operating characteristic

^۲False Positive Rate=FPR

$$n_{disease} = 4 \left[\frac{\sigma^2}{\omega^2} \right] z_{1-\alpha/2}^2 \quad (10.6)$$

آنچه در اینجا اهمیت دارد، تعیین میزان σ می‌باشد.
 σ را می‌توان از رابطه ۱۰.۷ تعیین نمود:

$$\sigma = \frac{e^{-(\theta^2/4)}}{2\sqrt{\pi}} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{R} + \frac{5\theta^2}{8} + \frac{\theta^2}{8R}\right)} \quad (10.7)$$

که در آن:

$$\theta = z_{1-FPR} - z_{1-TPR} \quad (10.8)$$

در این فرمول:

FPR : میزان مثبت کاذب است. TPR : میزان مثبت حقیقی است.^۱ هر یک از میزان‌های مثبت کاذب و حقیقی در z_{1-FPR} و z_{1-TPR} قرار گرفته و z متناظر از جدول z بدست خواهد آمد (همانند محاسبه z متناظر با توان مطالعه)

R : نسبت افراد غیربیمار به افراد بیمار در مطالعه است، یعنی: $R = n_{non-disease} / n_{disease}$ که معمولاً:
 $R \geq 1$

$$\begin{aligned} n_{non-disease} &= R \times n_{disease} \\ N_{total} &= n_{non-disease} + n_{disease} \end{aligned} \quad (10.9)$$

مثال

محقق می‌خواهد مطالعه‌ای را به منظور تعیین قدرت پیشگویی کننده شاخص HOMA-IR در تشخیص سندرم متابولیک در مردان هدایت کند. در این مطالعه سندرم متابولیک بر اساس معیارهای JIS^۲ تعریف و تشخیص داده می‌شود. بر اساس مطالعه‌ای در کشور یک نقطه برش ۲ برای HOMA-IR در مجموع

^۱TPR=true positive rate

^۲Joint Interim Statement

فصل دهم: حجم نمونه برای مطالعات تشخیصی / ۸۷

بیشترین حساسیت (۰.۶۴/۴) و ویژگی (۰.۶۶/۸) را در تشخیص سندرم متابولیک در مردان نشان داد. شیوع سندرم متابولیک در این مطالعه ۳۵/۷ درصد برآورد شده است. با احتساب پهنای ۰/۱ (برای فاصله اطمینان) و خطای آلفای ۵ درصد، محقق مذکور به چند نمونه برای هدایت مطالعه اخیر نیاز دارد؟

پاسخ:

در اینجا ویژگی برابر ۰.۶۶/۸ می‌باشد و در نتیجه: $1 - FPR = 0.668$. حساسیت برابر ۰.۶۴/۴ می‌باشد در نتیجه:

$$1 - TPR = 1 - 0.644 = 0.356$$

$$\text{داریم: } Z_{0.356} = 0 \text{ و } Z_{0.668} \approx 0.43$$

شیوع این بیماری برابر است با: ۰/۳۵۷

در نتیجه بر اساس رابطه $R = n_{non-disease} / n_{disease}$ خواهیم داشت:

$$R = \frac{1 - 0.357}{0.357} = \frac{0.643}{0.357} \approx 1.801$$

پس اطلاعات زیر را از این مثال در اختیار داریم:

$$\alpha = 0.05$$

$$Z_{1-FPR} = Z_{0.668} = 0.43 \quad Z_{1-TPR} = Z_{0.356} = 0 \quad R = 1.801 \quad \omega = 0.1$$

برای تعیین حجم نمونه، نیاز به برآورد σ است که از رابطه زیر بدست می‌آید (رابطه ۱۰.۷):

$$\sigma = \frac{e^{-(\theta^2/4)}}{2\sqrt{\pi}} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{R} + \frac{5\theta^2}{8} + \frac{\theta^2}{8R}\right)}$$

تنها پارامتر ناشناخته برای تعیین σ بر اساس فرمول فوق، θ می‌باشد که از رابطه ۱۰.۸ بدست می‌آید:

$$\theta = z_{1-FPR} - z_{1-TPR} = z_{0.668} - z_{0.356} = 0.43 - 0 = 0.43$$

در نتیجه با قرار دادن مقادیر فوق در رابطه ۱۰.۷ خواهیم داشت:

$$\sigma = \frac{e^{-(0.43^2)/4}}{2 \times \sqrt{3.14}} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{1.801} + \frac{5 \times 0.43^2}{8} + \frac{0.43^2}{8 \times 1.801}\right)} = 0.3433$$

حجم نمونه لازم برای بیماران برابر خواهد بود با (رابطه ۱۰.۶):

$$n_{disease} = 4 \left[\frac{\sigma^2}{\omega^2} \right] z_{1-\alpha/2}^2 \Rightarrow$$

$$n_{disease} = 4 \left[\frac{0.3433^2}{0.1^2} \right] \times 1.96^2 = 181.05 \approx 182$$

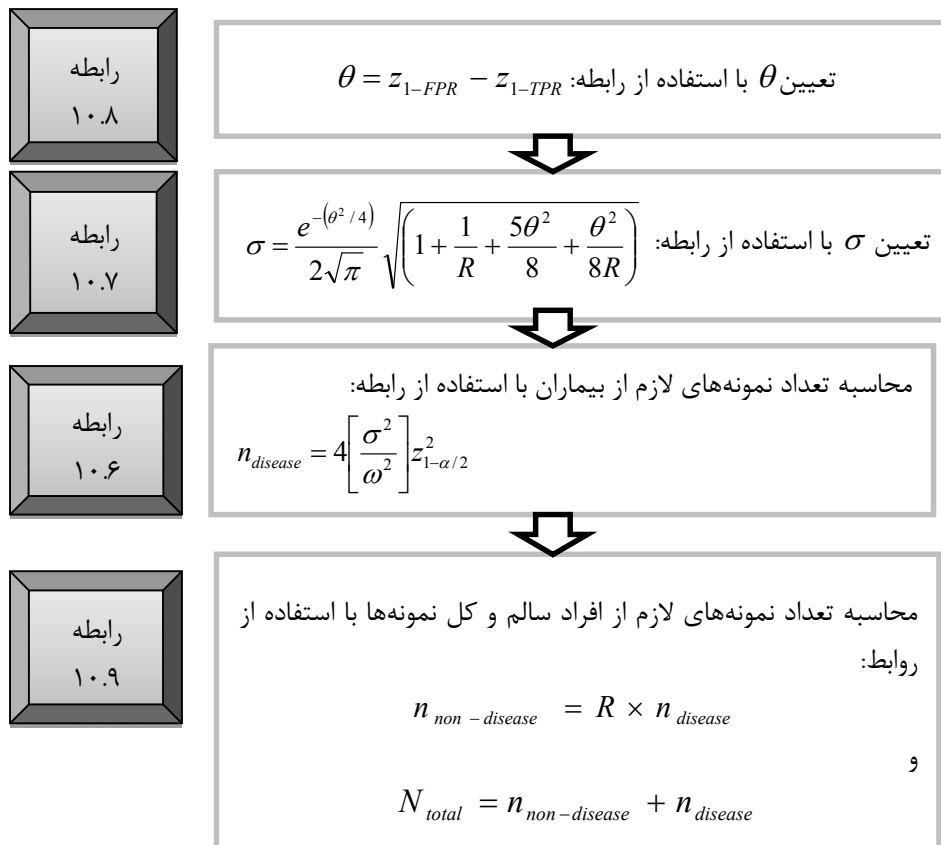
حجم نمونه لازم برای غیر بیماران برابر خواهد بود با (رابطه ۱۰.۹):

$$n_{non-disease} = R \times n_{disease} = 1.801 \times 182 = 327.78 \approx 328$$

حجم نمونه کل برابر می‌شود با (رابطه ۱۰.۹):

$$N_{total} = n_{non-disease} + n_{disease} = 328 + 182 = 510$$

آلگوریتم محاسبه حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر منحنی‌های ROC



فصل یازدهم: حجم نمونه در روش‌های آماری متوالی

حجم نمونه در روش‌های آماری دنباله‌ای^۱

مقدمه

در بسیاری از تحقیقات پزشکی که انسانها در آن نمونه‌های شرکت کننده در پژوهش می‌باشند، باید مطمئن شد که افراد شرکت‌کننده در مطالعه تحت رژیم‌های درمانی غیرایمن و ناموثر قرار نمی‌گیرند. توجه به این امر، موضوعی کلیدی در اخلاق در پژوهش است. حتی برای مواردی که به نظر می‌رسد رژیم‌های متفاوت از لحاظ عملکرد تفاوت بارزی با یکدیگر ندارند باز یک ضرورت اخلاقی است که مطالعه هر چه زودتر پایان یافته تا منابع مورد نیاز به پژوهش‌هایی تخصیص یابد که هزینه اثربخشی بالاتری دارند. در نتیجه نیاز است تمهیداتی اندیشیده شود تا مطالعه به موقع در زمانی که بتوان از لحاظ آماری تاثیر یک رژیم را اثبات کرد و یا این که عدم تاثیر رژیمی را تشخیص داد، سریعتر پایان یابد. روشهای آماری دنباله‌ای در جهت تحقق این امر بسیار کمک کننده هستند.

این روشها با تاکید بر موضوعات اقتصادی یعنی بحث هزینه‌ها، رشد و توسعه یافت یعنی یک کارآزمایی با نتیجه مثبت هرچه زودتر پایان یافته و محصول جدید زودتر به کار گرفته شود یا یک کارآزمایی با نتیجه منفی هرچه زودتر پایان یافته تا منابع به هدر نرود. بکارگیری روشهای آماری دنباله‌ای به طور مشخص منجر به کاهش حجم نمونه، زمان و هزینه نسبت به کارآزمایی‌هایی خواهد شد که از این روشها استفاده نمی‌کنند.

در این روش، هر مطالعه به چند مرحله تقسیم شده و در هر مرحله یک آزمون آماریهدایت می‌شود. در ابتدا یک حجم نمونه (که معمولاً از حجم نمونه‌هایی که در مطالعات معمولی استفاده می‌شود بیشتر است) محاسبه و سپس مقدار محاسبه شده بر تعداد مراحل که برای مطالعه در نظر گرفته شد تقسیم و اولین مرحله مطالعه با این حجم نمونه هدایت می‌شود. فرض کنید در ابتدای کار، حجم نمونه ۲۰۰ نفر محاسبه و تعداد مراحل مطالعه، پنج در نظر گرفته شد در نتیجه $200/5 = 40$ نفر در هر مرحله وارد مطالعه می‌شوند. اگر با ۴۰ نفر اول، محقق بتواند فرضیه صفر را رد کند (به عنوان مثال، تاثیر رژیم درمانی جدید تایید شود) در آن صورت مطالعه پایان یافته تلقی می‌شود ولی اگر محقق نتواند چنین نتیجه‌ای بگیرد (نتواند فرضیه صفر را رد نماید)، در آن صورت مطالعه را با ۴۰ نفر دیگر ادامه می‌دهد و دوباره اگر در این مرحله بتواند فرضیه صفر را رد نماید، مطالعه پایان می‌یابد و در غیر این صورت

^۱Sequential statistical methods

مطالعه با ۴۰ نفر دیگر آغاز می‌شود. اگر مطالعه تا مرحله ۵ ادامه یافته و هر ۲۰۰ نفر وارد مطالعه شده باشند و باز محقق نتواند فرضیه صفر را رد نماید، در آن صورت نیز مطالعه پایان یافته تلقی شده با این تفاوت که محقق شواهد لازم را برای رد فرضیه صفر بدست نیاورد. به طور معمول در این گونه موارد از آماره زیر استفاده می‌شود:

$$Z_k = \frac{1}{\sqrt{n_k(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}} \left(\sum_{j=1}^{n_k} x_{1kj} - \sum_{j=1}^{n_k} x_{2kj} \right) \quad k = 1, 2, 3, \dots, K \quad (11.1)$$

در این فرمول:

Z_k : آماره‌ای است که در مرحله k مطالعه استفاده می‌شود و

n_k : حجم نمونه‌ای است که در مرحله k مطالعه در نظر گرفته می‌شود.

σ_1^2 : واریانس در گروه ۱. σ_2^2 : واریانس در گروه ۲.

x_{1kj} : پیامد اندازه‌گیری شده برای فرد j ام در گروه ۱ که در مرحله k ام مطالعه شرکت داشته است.

x_{2kj} : پیامد اندازه‌گیری شده برای فرد j ام در گروه ۲ که در مرحله k ام مطالعه شرکت داشته است.

بعد از محاسبه آماره، نوبت به آن می‌رسد که این آماره را با یک مقدار مشخص مقایسه و در صورتی که از آن مقدار بزرگتر یا کوچکتر باشد فرضیه صفر را رد یا رد نکرد. این مقدار مشخص را برای آزمونی که پوکاک نام گرفته است، $C_p(K, \alpha)$ می‌نامیم. مقادیر مرتبط با این آزمون را می‌توان از طریق جدول 11.1 محاسبه نمود.

به عنوان مثال اگر محققى بخواهد، مطالعه خود را به ۴ مرحله تقسیم نموده و سطح معنی‌داری را برابر ۰/۰۵ انتخاب کند، در آن صورت باید این آماره را برابر ۲/۳۶۱ در نظر بگیرد. این عدد از عدد ۱/۹۶ که برای مطالعاتی که در یک مرحله انجام می‌شوند، بزرگتر است و در نتیجه اثبات معنی‌داری مشکل‌تر می‌شود ولی این ارجحیت را دارد که اگر یک رژیم درمانی برتری واضحی نسبت به یک رژیم دیگر دارد، مطالعه در مرحله زودتر و با حجم نمونه کمتر پایان یافته و منابع به هدر نرفته و عوارض جانبی غیر ضروری به افراد شرکت کننده در مطالعه تحمیل نگردد. اگر به جدول 11.1 توجه نمایید خواهید دید که برای مطالعاتی که در یک مرحله انجام می‌شوند، عدد تعیین شده برابر ۱/۹۶ می‌باشد که در مطالعات معمول برابر سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته می‌شود. همانطور که اشاره شد، این آزمون به شکلی که در سطور بالا معرفی شد، به عنوان آزمون پوکاک معروف است.

۱.۱ آزمون پوکاک

آزمون پوکاک را می‌توان به شکل زیر خلاصه نمود:

فصل یازدهم: حجم نمونه در روش‌های آماری متوالی / ۹۱

اگر بعد از اجرای هر مرحله از مطالعه (یعنی بعد از اجرای هریک از مراحل $k = 1, 2, 3, \dots, K - 1$) داشته باشیم:

$$|Z_k| > C_p(K, \alpha)$$

در آن صورت فرضیه صفر رد شده و مطالعه پایان می‌پذیرد، در غیر این صورت مرحله بعدی مطالعه را ترتیب می‌دهیم.

ولی اگر با اجرای مرحله K ام مطالعه داشته باشیم:

$$|Z_k| < C_p(K, \alpha) \quad (k = K \text{ به ازای})$$

مطالعه در این حالت نیز پایان یافته تلقی می‌شود ولی با این تفاوت که شواهد کافی برای رد فرضیه صفر وجود ندارد.

حال این سؤال پیش می‌آید که چگونه باید $C_p(k, \alpha)$ را تعیین نماییم؟ همانطور که در سطور بالا نیز به آن اشاره شد، جدول ۱۱.۱ در این زمینه می‌تواند کمک نماید:

■ جدول ۱۱.۱- مقادیر $C_p(k, \alpha)$ برای آزمون‌های دو طرفه در k مرحله در تحلیل‌های موقتی^۱

k	$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$
1	2.576	1.960	1.645
2	2.772	2.178	1.875
3	2.873	2.289	1.992
4	2.939	2.361	2.067
5	2.986	2.413	2.122
6	3.023	2.453	2.164
7	3.053	2.485	2.197
8	3.078	2.512	2.225
9	3.099	2.535	2.249
10	3.117	2.555	2.270
11	3.133	2.572	2.288
12	3.147	2.588	2.304
15	3.182	2.626	2.344
20	3.225	2.672	2.392

جدول فوق نشان می‌دهد برای مواردی که K برابر یک می‌باشد (یعنی وقتی مطالعه در یک مرحله انجام می‌شود)، $C_p(K, \alpha)$ ها که معادل Z در جدول Z هستند برابر خواهند بود با:

^۱Interim Analyses

$$C_p(1,0.01) = 2.576 \quad C_p(1,0.05) = 1.96 \quad C_p(1,0.1) = 1.64$$

ولی وقتی بر تعداد گروه‌ها افزوده می‌شود یعنی این که ما مطالعه را در چند مرحله انجام می‌دهیم، اعداد متناظر بزرگتر می‌شوند، به طوری که برای ۵ گروه و برای سطح معنی‌داری ۰/۰۵ خواهیم داشت:

$$C_p(5,0.05) = 2.413$$

به این معنی که رد کردن فرضیه صفر مشکل‌تر خواهد بود. مفهومی که در ورای این موضوع نهفته است بر می‌گردد به حجم نمونه. چون ما مطالعه را در مراحل بیشتری انجام می‌دهیم، سبب می‌شود که در هر مرحله بخشی از حجم نمونه وارد مطالعه شود و جهت جبران، آستانه‌ها برای رد فرضیه صفر بالاتر برده می‌شود.

حال این سؤال مطرح می‌شود که در مجموع به چه حجم نمونه‌ای در این گونه مطالعات نیاز داریم؟

برای تعیین حجم نمونه، در ابتدا از فرمولهای حجم نمونه‌ای که در وضعیتهای معمول بکار گرفته می‌شود، استفاده می‌گردد. به عنوان مثال برای مقایسه دو گروه داشتیم (از رابطه ۳.۱۷):

$$n_{fixed} = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{\Delta^2}$$

آیا این پایان ماجراست؟ مسلماً خیر

چون مطالعه را در چند مرحله انجام می‌دهیم نیاز داریم که توان مطالعه را بالاتر ببریم. برای بالاتر بردن توان مطالعه، باید با ضرایبی حجم نمونه کل را بیشتر کرده و سپس این حجم نمونه کل را بر تعداد مراحل تقسیم و در هر مرحله با این تعداد حجم نمونه مطالعه را هدایت نماییم. توجه داشته باشید، افزایش حجم نمونه کل و همچنین افزایش آستانه برای سطح معنی‌داری، کمک می‌کند تا وقتی که مطالعه در چند مرحله و با حجم نمونه‌های تقسیم شده هدایت می‌شود، نتایج (معنی‌داری) با احتیاط بیشتری تفسیر شود.

خوب، صحبت از ضرایبی برای تعیین حجم نمونه شد. این ضرایب چگونه تعیین می‌شود؟ محققین جداولی را برای تعیین ضرایب مرتبط تهیه نمودند. جدول ۱۱.۲ ضرایب مورد نظر را بر حسب خطای آلفا، توان مطالعه و تعداد مراحل مطالعه در اختیار می‌گذارد.

جدول ۱۱.۲- مقادیر $R_p(k, \alpha, \beta)$ برای آزمون‌های دو طرفه در k مرحله در تحلیل‌های موقتی

k	$1 - \beta = 0.8$			$1 - \beta = 0.9$		
	$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$	$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$
1	1	1	1	1	1	1
2	1.092	1.110	1.121	1.084	1.100	1.110
3	1.137	1.166	1.184	1.125	1.151	1.166
4	1.166	1.202	1.224	1.152	1.183	1.202
5	1.187	1.229	1.254	1.170	1.207	1.228
6	1.203	1.249	1.277	1.185	1.225	1.249
7	1.216	1.265	1.296	1.197	1.239	1.266
8	1.226	1.279	1.311	1.206	1.252	1.280
9	1.236	1.291	1.325	1.215	1.262	1.292
10	1.243	1.301	1.337	1.222	1.271	1.302
11	1.250	1.310	1.348	1.228	1.279	1.312
12	1.257	1.318	1.357	1.234	1.287	1.320
15	1.272	1.338	1.381	1.248	1.305	1.341
20	1.291	1.363	1.411	1.264	1.327	1.367

در نتیجه حجم نمونه مورد نیاز برای مطالعات بر پایه روشهای آماری دنباله‌ای برابر خواهد بود با:

$$n_{\max} = R_p(K, \alpha, \beta) \times n_{\text{fixed}} \quad (11.2)$$

مثال:

فرض کنید محققی می‌خواهد تاثیر داروی جدیدی از دسته استاتین‌ها را بر کلسترول خون با آتروواستاتین به آزمون بگذارد. این محقق می‌خواهد از روش‌های آماری دنباله‌ای در مطالعه خود استفاده کند و بدین ترتیب ۵ مرحله را برای مطالعه خود پیش‌بینی می‌نماید. او در جستجوی متون بر روی جمعیت‌های مشابه، واریانس‌ها را در هر دو گروه برابر $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = 23$ به دست می‌آورد. اگر این محقق بخواهد این مطالعه را با توان ۹۰ درصد و خطای آلفای ۵ درصد هدایت نماید، به چه حجم نمونه‌ای در برآورد اولیه نیاز خواهد داشت، در صورتی که حداقل تاثیر بالینی را در مطالعه خود برابر ۱۰ میلی‌گرم در دسی لیتر در نظر گرفته باشد؟

۹۴ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

در ابتدا باید حجم نمونه ثابت اولیه که برای مطالعات معمولی محاسبه می‌شود را به دست آورد که از رابطه ۳.۱۷ داریم:

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \times (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{\Delta^2} \Rightarrow n_{fixed} = \frac{(1.96 + 1.28)^2 \times (23^2 + 23^2)}{10^2} = 111.064$$

حال باید ضریب $R_p(K, \alpha, \beta)$ را از جدول بدست آوریم.

با نگاه به جدول ۱۱.۱ در می‌یابیم که برای یک مطالعه که در ۵ مرحله تدارک دیده شد و توان آن ۹۰ درصد و خطای آلفای آن ۵ درصد در نظر گرفته شد، این ضریب برابر است با:

$$R_p(5, 0.05, 0.1) = 1.207$$

در نتیجه از رابطه ۱۱.۲ خواهیم داشت:

$$n_{max} = R_p(K, \alpha, \beta) \times n_{fixed} \Rightarrow n_{max} = 1.207 \times 111.064 = 134.054 = 135$$

این تعداد برآوردی از کل حجم نمونه مورد نیاز در هر گروه می‌باشد. چون مطالعه در ۵ مرحله پیش بینی شد، تعداد نمونه مورد نیاز برای هر گروه در هر مرحله برابر خواهد بود با:

$$n_k = \frac{135}{5} = 27 \quad k = 1, 2, 3, 4, 5$$

۲.۲ آزمون ابرین و فلمینگ^۱

آزمون ابرین و فلمینگ، شبیه آزمون پوکاک می‌باشد. تنها تفاوتی که وجود دارد، در آستانه‌ای است که این دو آزمون برای رد و قبول فرضیه معرفی می‌کنند. این آزمون را می‌توان به شکل زیر خلاصه نمود:

اگر بعد از اجرای هر مرحله از مطالعه (یعنی بعد از اجرای هر یک از مراحل $k = 1, 2, 3, \dots, K - 1$) داشته باشیم:

$|Z_k| > C_B(K, \alpha) \sqrt{K/k}$ در آن صورت فرضیه صفر رد شده و مطالعه پایان می‌پذیرد، در غیر این صورت مرحله بعدی مطالعه را ترتیب می‌دهیم.

ولی اگر بعد از اجرای مرحله K ام مطالعه داشته باشیم:

$$|Z_k| < C_B(K, \alpha) \sqrt{K/k} \quad (k = K)$$

مطالعه در این حالت نیز پایان یافته تلقی می‌شود ولی با این تفاوت که شواهد کافی برای رد فرضیه صفر وجود ندارد.

در اینجا ضریب $C_B(k, \alpha) \sqrt{K/k}$ جایگزین ضریب پوپاک یعنی $C_p(k, \alpha)$ گردید.

مقادیر عددی برای $C_B(k, \alpha)$ در جدول ۱۱.۳ آورده شد.

^۱O'Brien and Fleming's

جدول ۱۱.۳- مقادیر $C_B(k, \alpha)$ برای آزمون‌های دو طرفه در k مرحله در تحلیل‌های موقتی

k	$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$
1	2.576	1.960	1.645
2	2.580	1.977	1.678
3	2.595	2.004	1.710
4	2.609	2.024	1.733
5	2.621	2.040	1.751
6	2.631	2.053	1.765
7	2.640	2.063	1.776
8	2.648	2.072	1.786
9	2.654	2.080	1.794
10	2.660	2.087	1.801
11	2.665	2.092	1.807
12	2.670	2.098	1.813
15	2.681	2.110	1.826
20	2.695	2.126	1.842

همانند آزمون پوپاک نیاز به یک ضریب برای حجم نمونه داریم. این ضریب را با نماد $R_B(k, \alpha, \beta)$ نمایش می‌دهند.

جدول ۱۱.۴، ضرایبی که برای حجم نمونه در آزمون ابرین و فلمینگ به کار می‌روند را بدست می‌دهد.

جدول ۱۱.۴- $R_B(k, \alpha, \beta)$ برای آزمون‌های دو طرفه در k مرحله در تحلیل‌های موقتی

k	$1 - \beta = 0.80$			$1 - \beta = 0.90$		
	$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$	$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$
1	1	1	1	1	1	1
2	1.001	1.008	1.016	1.001	1.007	1.014
3	1.007	1.017	1.027	1.006	1.016	1.025
4	1.011	1.024	1.035	1.010	1.022	1.032
5	1.015	1.028	1.040	1.014	1.026	1.037
6	1.017	1.032	1.044	1.016	1.030	1.041
7	1.019	1.035	1.047	1.018	1.032	1.044
8	1.021	1.037	1.049	1.020	1.034	1.046
9	1.022	1.038	1.051	1.021	1.036	1.048
10	1.024	1.040	1.053	1.022	1.037	1.049
11	1.025	1.041	1.054	1.023	1.039	1.051
12	1.026	1.042	1.055	1.024	1.040	1.052
15	1.028	1.045	1.058	1.026	1.042	1.054
20	1.030	1.047	1.061	1.029	1.045	1.057

در نتیجه حجم نمونه مورد نیاز از رابطه زیر بدست خواهد آمد:

$$n_{\max} = R_B(k, \alpha, \beta) \times n_{\text{fixed}} \quad (11.3)$$

حال همان مثال قبلی را در نظر گرفته و حجم نمونه را با استفاده از آزمون ابرین و فلمینگ محاسبه می‌کنیم:

$$n_{\text{fixed}} = 111.064 \quad \text{حجم نمونه ثابت را قبلا محاسبه کردیم و برابر بود با:}$$

حال باید به تعیین ضریب $R_B(k, \alpha, \beta)$ از جدول فوق بپردازیم. به ازای $k=K$ داریم:

$$R_B(5, 0.05, 0.1) = 1.026 \quad n_{\max} = R_B(K, \alpha, \beta) \times n_{\text{fixed}} \Rightarrow$$

$$n_{\max} = 1.026 \times 111.064 = 113.95 = 115$$

$$n_k = \frac{115}{5} = 23 \quad k = 1, 2, 3, 4, 5$$

که نشان می‌دهد ما به ۲۳ نفر در هر مرحله از مطالعه در هر گروه نیاز داریم. شاید این سؤال پیش بیاید که تفاوت محاسبه حجم نمونه در دو روش در چیست؟ علت اصلی آن بر می‌گردد به نقطه برشی که برای دو آماره در دو روش در نظر گرفته شد.

۳. آزمون ونگ و سیاتیس^۱

برای این آزمون نیز همانند دو روش قبل عمل می‌شود ولی با این تفاوت که پارامتر دیگری نیز برای تعیین ضرایب اضافه می‌شود. یعنی پارامتر Δ . این پارامتر در دو انتهای خود، دو آزمون قبلی را به دست می‌دهد.

یعنی اگر:

$$\Delta = 0 \Rightarrow \text{O'Brien and Fleming's}$$

و اگر داشته باشیم:

$$\Delta = 0.5 \Rightarrow \text{Pocock}$$

مقادیر بین صفر و ۰/۵ اشکال بینابینی را از این دو آزمون به دست می‌دهد. این آزمون به صورت زیر خلاصه می‌شود:

^۱Wang and Tsatis

فصل یازدهم: حجم نمونه در روش‌های آماری متوالی / ۹۷

اگر بعد از اجرای هر مرحله از مطالعه (یعنی بعد از اجرای هریک از مراحل $k = 1, 2, 3, \dots, K - 1$) داشته باشیم:

$$|Z_k| \geq C_{WT}(K, \alpha, \Delta) \times (k/K)^{\Delta-1/2}$$

در غیر این صورت مرحله بعدی مطالعه را ترتیب می‌دهیم.

ولی اگر بعد از اجرای مرحله K ام مطالعه داشته باشیم:

$$|Z_k| < C_{WT}(K, \alpha, \Delta) \times (k/K)^{\Delta-1/2} \quad (k = K \text{ به ازای})$$

مطالعه در این حالت نیز پایان یافته تلقی می‌شود ولی با این تفاوت که شواهد کافی برای رد فرضیه صفر وجود ندارد.

مقادیر $C_{WT}(k, \alpha, \Delta)$ در جدول ۱۱.۵ آمده است.

■ جدول ۱۱.۵. مقادیر $C_{WT}(k, \alpha, \Delta)$ برای آزمون‌های دو طرفه در k مرحله در تحلیل‌های موقتی

$C_{WT}(K, \alpha, \Delta)$			
k	$\alpha = 0.05$		
1	1.960	1.960	1.960
2	1.994	2.038	2.111
3	2.026	2.83	2.186
4	2.050	2.113	2.233
5	2.068	2.136	2.267
6	2.083	2.154	2.292
7	2.094	2.168	2.313
8	2.104	2.180	2.329
9	2.113	2.190	2.343
10	2.120	2.199	2.355
11	2.126	2.206	2.366
12	2.132	2.213	2.375
15	2.146	2.229	2.397
20	2.162	2.248	2.423

یادآوری می‌شود:

$$\Delta = 0 \Rightarrow C_{WT}(k, \alpha, \Delta) = C_B(k, \alpha)$$

$$\Delta = 0.5 \Rightarrow C_{WT}(k, \alpha, \Delta) = C_P(k, \alpha)$$

در این آزمون از ضریب $R_{WT}(k, \alpha, \beta, \Delta)$ برای تعدیل حجم نمونه استفاده می‌شود. مقادیر متناظر برای ضریب $R_{WT}(k, \alpha, \beta, \Delta)$ در جدول ۱۱.۶ ارائه شد.

جدول ۱۱.۶ - مقادیر $R_{WT}(k, \alpha, \beta, \Delta)$ برای آزمون‌های دو طرفه در k مرحله در تحلیل‌های موقتی

$R_{WT}(k, \alpha, \beta, \Delta)$						
$\alpha = 0.05$						
	$1 - \beta = 0.80$			$1 - \beta = 0.90$		
k	$\Delta = 0.1$	$\Delta = 0.25$	$\Delta = 0.4$	$\Delta = 0.1$	$\Delta = 0.25$	$\Delta = 0.4$
1	1	1	1	1	1	1
2	1.016	1.038	1.075	1.014	1.034	1.068
3	1.027	1.054	1.108	1.025	1.050	1.099
4	1.035	1.065	1.128	1.032	1.059	1.117
5	1.040	1.072	1.142	1.037	1.066	1.129
6	1.044	1.077	1.152	1.041	1.071	1.138
7	1.047	1.081	1.159	1.044	1.075	1.145
8	1.050	1.084	1.165	1.046	1.078	1.151
9	1.052	1.087	1.170	1.048	1.081	1.155
10	1.054	1.089	1.175	1.050	1.083	1.159
11	1.055	1.091	1.178	1.051	1.085	1.163
12	1.056	1.093	1.181	1.053	1.086	1.166
15	1.059	1.097	1.189	1.055	1.090	1.172
20	1.062	1.101	1.197	1.058	1.094	1.180

همچنین داریم:

$$\Delta = 0 \Rightarrow R_{WT}(k, \alpha, \beta, \Delta) = R_B(k, \alpha, \beta)$$

$$\Delta = 0.5 \Rightarrow R_{WT}(k, \alpha, \beta, \Delta) = R_P(k, \alpha, \beta)$$

حال حجم نمونه ماگزیمم از طریق فرمول زیر قابل محاسبه می‌باشد:

$$n_{\max} = R_{WT}(k, \alpha, \beta, \Delta) \times n_{\text{fixed}} \quad (11.4)$$

بار دیگر به مثال قبل بر می‌گردیم. در آنجا حجم نمونه ثابت را برابر $n_{\text{fixed}} = 111.064$ محاسبه نمودیم. همانطور که گفته شد، این آزمون در دو حالت $\Delta = 0$ و $\Delta = 0.5$ به ترتیب به آزمونهای "ابرین و فلمینگ" و "پوکاک" تبدیل می‌شود. اگر محقق بخواهد با گرایش به سمت آزمون پوکاک مطالعه را هدایت کند، می‌تواند $\Delta = 0.4$ را انتخاب نماید و اگر قصد او هدایت آزمون با گرایش به سمت آزمون ابرین و فلمینگ باشد، در آن صورت می‌تواند $\Delta = 0.1$ را انتخاب کرده و در نهایت اگر بخواهد آزمون را در حد وسط دو آزمون مذکور هدایت کند، در آن صورت می‌تواند $\Delta = 0.25$ را انتخاب نماید.

فصل یازدهم: حجم نمونه در روش‌های آماری متوالی / ۹۹

حال فرض کنید این محقق قصد دارد مطالعه را در حد وسط این دو آزمون هدایت کند بنابراین $\Delta = 0.25$ انتخاب می‌شود.

با انتخاب $K = 5, \alpha = 0.05, \beta = 0.1, \Delta = 0.25$ خواهیم داشت: $R_{WT}(5, 0.05, 0.1, 0.25) = 1.066$
 و در نتیجه حجم نمونه ماگزیمم با استفاده از فرمول $n_{\max} = R_{WT}(K, \alpha, \beta, \Delta) \times n_{\text{fixed}}$ (به ازای $k=K$) به صورت زیر بدست خواهد آمد:

$$n_{\max} = R_{WT}(5, 0.05, 0.1, 0.25) \times 111.064 = 1.066 \times 111.64 = 119.008 = 120$$

$$n_k = \frac{120}{5} = 24 \quad k = 1, 2, 3, 4, 5$$

در نتیجه به ۲۴ نفر در هر گروه در هر مرحله نیاز داریم.

۴. تعیین حجم نمونه در کار آزمایی‌های مبتنی بر آزمون اینروج^۱

این آزمون با آزمون‌هایی که تاکنون معرفی شد، قدری تفاوت دارد. در این آزمون دو جنبه در نظر گرفته می‌شود. یعنی علاوه بر این که آستانه‌ای برای معنی‌دار شدن آزمون و در نتیجه پایان مطالعه در نظر گرفته می‌شود، در هر مرحله آستانه‌ای برای معنی‌دار نشدن آزمون و در نتیجه پایان مطالعه پیش بینی می‌گردد. به این ترتیب به بعد اخلاقی در مطالعات بیشتر توجه می‌شود. یعنی آن که برای پایان مطالعه در مراحل زودتر تمهیداتی در نظر گرفته شده است.

دو آستانه در این آزمون در نظر گرفته می‌شود که محاسبه آنها به صورت زیر می‌باشد:

$$\begin{aligned} a_k &= [C_{W_1}(k, \alpha, \beta, \Delta) + C_{W_2}(k, \alpha, \phi, \Delta)] \times \sqrt{k/K} - C_{W_2}(k, \alpha, \beta, \Delta) (k/K)^{\Delta-1/2} \\ b_k &= C_{W_1}(k, \alpha, \beta, \Delta) \times (k/K)^{\Delta-1/2} \end{aligned} \quad (11.5)$$

آزمون اینروج را می‌توان به صورت زیر خلاصه نمود:

اگر بعد از اجرای هر مرحله از مطالعه (یعنی بعد از اجرای هر یک از مراحل $k = 1, 2, 3, \dots, K-1$) داشته باشیم:

$|z_k| \geq b_k$ به این ترتیب مطالعه متوقف شده و فرضیه صفر رد می‌شود

، $|z_k| < a_k$ فرضیه صفر رد نشده و مطالعه متوقف می‌شود.

اگر بعد از اجرای مرحله $k = K$ مطالعه نیز داشته باشیم:

$|z_k| \geq b_K$ به این ترتیب مطالعه متوقف شده و فرضیه صفر رد می‌شود

¹Inner wedge test

$|z_k| < a_K$ ، فرضیه صفر رد نشده و مطالعه متوقف می‌شود
 این بدان معنی است که در هر مرحله از مطالعه اگر
 $z \geq b$ باشد فرضیه صفر رد شده و مطالعه متوقف می‌شود و برعکس اگر $z < a$ باشد فرضیه صفر رد
 نشده و باز هم مطالعه متوقف می‌گردد.

همانطور که اشاره شد این امر کمک می‌کند تا از ادامه مطالعه زمانی که احتمال معنی دار شدن نتیجه با حجم نمونه‌های بالاتر زیاد نیست، جلوگیری شده و از تحمیل مداخلات بیهوده بر شرکت کنندگان در مطالعه پیشگیری شود و از آن طرف نیز هزینه‌ها و وقت نیز به هدر نرود. در این آزمون ما نیاز به تعیین a_k, b_k و همچنین ضریب مرتبط با حجم نمونه داریم. جداول ۱۱.۷ و ۱۱.۸ در این زمینه کمک کننده می‌باشند:

■ جدول ۱۱.۷ - مقادیر $R_W(k, \alpha, \beta, \Delta)$ ، $C_{W_1}(k, \alpha, \beta, \Delta)$ و $C_{W_2}(k, \alpha, \beta, \Delta)$ برای آزمون‌های دو طرفه در k مرحله در تحلیل‌های آماری (برای $\alpha = 0.05$ و $\beta = 0.20$) بر حسب مقادیر مختلف Δ

Δ	k	C_{W_1}	C_{W_2}	R_W	Δ	K	C_{W_1}	C_{W_2}	R_W
-0.5	1	1.96	0.842	1	-0.25	1	1.960	0.842	1
	2	1.949	0.867	1.010		2	1.936	0.902	1.026
	3	1.933	0.901	1.023		3	1.932	0.925	1.040
	4	1.929	0.919	1.033		4	1.930	0.953	1.059
	5	1.927	0.932	1.041		5	1.934	0.958	1.066
	10	1.928	0.964	1.066		10	1.942	0.999	1.102
	15	1.931	0.979	1.078		15	1.948	1.017	1.120
	20	1.932	0.988	1.087		20	1.952	1.027	1.131
0	1	1.960	0.842	1	0.25	1	1.960	0.842	1
	2	1.935	0.948	1.058		2	1.982	1	1.133
	3	1.950	0.955	1.075		3	2.009	1.059	1.199
	4	1.953	0.995	1.107		4	2.034	1.059	1.219
	5	1.958	1.017	1.128		5	2.048	1.088	1.252
	10	1.980	1.057	1.175		10	2.088	1.156	1.341
	15	1.991	1.075	1.198		15	2.109	1.180	1.379
	20	1.998	1.087	1.212		20	2.122	1.195	1.40

در اینجا لازم است که نقش پارامتر Δ توضیح داده شود. این پارامتر را به عنوان یک توان در خانواده آزمون‌های دنباله گروهی^۱ در نظر می‌گیرند. به طوری که با افزایش آن، آزمون‌ها اجازه می‌یابند که در زمان کوتاهتری متوقف شوند که این امر سبب می‌شود با حجم نمونه‌های پایین‌تری مطالعه به پایان برسد ولی برآورد حداکثری حجم نمونه در ابتدای مطالعه بالاتر می‌رود. این موضوع بر می‌گردد به نقشی که این پارامتر در تعیین a_k, b_k, R_W ایفا می‌کند. برای R_W این نقش روشن است با نگاه به

^۱group sequential

فصل یازدهم: حجم نمونه در روش‌های آماری متوالی / ۱۰۱

جداول دیده می‌شود که هر چه اندازه Δ از 0.5- به سمت 0.25 پیش می‌رود اندازه R_W در هر مرحله بالاتر می‌رود. در نتیجه برآورد بزرگتری از حجم نمونه ماگزیمم بدست می‌آید: $n_{\max} = n_{\text{fix}} \times R_W$

■ جدول ۱۱.۸ - مقادیر $R_W(k, \alpha, \beta, \Delta)$ ، $C_{W_1}(k, \alpha, \beta, \Delta)$ و $C_{W_2}(k, \alpha, \beta, \Delta)$ برای آزمون‌های دو طرفه در k مرحله در Interim Analyses (برای $\alpha = 0.05$ و $\beta = 0.10$) بر حسب مقادیر مختلف Δ

Δ	K	C_{W_1}	C_{W_2}	R_W	Δ	K	C_{W_1}	C_{W_2}	R_W
-0.05	1	1.960	1.282	1	-0.25	1	1.960	1.282	1
	2	1.960	1.282	1		2	1.957	1.294	1.006
	3	1.952	1.305	1.010		3	1.954	1.325	1.023
	4	1.952	1.316	1.016		4	1.958	1.337	1.033
	5	1.952	1.326	1.023		5	1.960	1.351	1.043
	10	1.958	1.351	1.042		10	1.975	1.379	1.071
	15	1.963	1.363	1.053		15	1.982	1.394	1.085
	20	1.967	1.370	1.060		20	1.987	1.403	1.094
0	1	1.960	1.282	1	0.25	1	1.960	1.282	1
	2	1.958	1.336	1.032		2	2.003	1.398	1.100
	3	1.971	1.353	1.051		3	2.037	1.422	1.139
	4	1.979	1.381	1.075		4	2.058	1.443	1.167
	5	1.990	1.385	1.084		5	2.073	1.477	1.199
	10	2.013	1.428	1.127		10	2.119	1.521	1.261
	15	2.026	1.447	1.148		15	2.140	1.551	1.297
	20	2.034	1.458	1.160		20	2.154	1.565	1.316

طبق معمول حجم نمونه ماگزیمم به صورت زیر محاسبه خواهد شد:

$$n_{\max} = R_W(k, \alpha, \beta, \Delta) \times n_{\text{fixed}} \quad (11.6)$$

انتخاب Δ به محقق بستگی دارد که چه نوع فرایندی را در مطالعه ترجیح می‌دهد. در کل داریم:

$$\Delta \uparrow \Rightarrow R(k, \alpha, \beta, \Delta) \uparrow \Rightarrow n_{\max} \uparrow$$

ولی آستانه‌ها برای آماره به صورت زیر تغییر می‌کند:

$$\Delta \downarrow \Rightarrow b_k \uparrow \text{ و } \Delta \uparrow \Rightarrow b_k \downarrow \quad \Delta \downarrow \Rightarrow a_k \downarrow \text{ و } \Delta \uparrow \Rightarrow a_k \uparrow$$

حال باید حجم نمونه مورد نیاز برای ترتیب دادن آزمون اینرودج برای مثال قبلی با در نظر گرفتن $\Delta = 0.25$ را محاسبه کنیم. در نتیجه خواهیم داشت:

$$R_W(5, 0.05, 0.1, 0.25) = 1.199$$

۱۰۲ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

به ازای $k=K$ از رابطه ۱۱.۶ داریم:

$$n_{\max} = R_W(K, \alpha, \beta, \Delta) \times n_{\text{fixed}}$$

در نتیجه خواهیم داشت:

$$n_{\max} = R_W(5, 0.05, 0.1, 0.25) \times n_{\text{fixed}} = 1.199 \times 111.064 = 133.165 \approx 135$$

پس تعداد حجم نمونه برای هر گروه برابر خواهد بود با: $n_k = \frac{135}{5} = 27$

حال اگر $\Delta = -0.5$ را انتخاب کنیم خواهیم داشت:

$$R_W(5, 0.05, 0.1, -0.5) = 1.023$$

$$\begin{aligned} n_{\max} &= R_W(5, 0.05, 0.1, -0.5) \times n_{\text{fixed}} \\ &= 1.023 \times 111.064 = 113.61 \approx 115 \end{aligned}$$

در نتیجه در این حالت، تعداد حجم نمونه در هر گروه برابر خواهد بود با:

$$n_k = \frac{115}{5} = 23$$

فصل دوازدهم: حجم نمونه در کار آزمای‌های بالینی برای ارزیابی کارآمدی واکسن‌ها

۱. حجم نمونه برای کار آزمای‌های بالینی برای ارزیابی کارآمدی واکسن‌ها

در کار آزمای‌های بالینی که برای ارزیابی واکسن‌ها تدارک دیده می‌شود، حجم نمونه لازم با استفاده از رابطه زیر برآورد خواهد شد:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{w^2} \times \left(\frac{1-P_T}{P_T} + \frac{1-P_C}{P_C} \right) \quad (۱۲.۱)$$

جایی که:

- w : پهنای اطمینانی است که محقق برحسب بارم لگاریتمی، مطلوب فرض می‌کند.
- P_T : میزان بروز بیماری در گروه مداخله که در یک مطالعه پایلوت برآورد خواهد شد.
- P_C : میزان بروز بیماری در گروه شاهد که در یک مطالعه پایلوت برآورد خواهد شد.

مثال:

محقق به منظور برآورد کارآمدی یک نوع واکسن خوراکی جهت پیشگیری از بروز یک نوع بیماری خاص، یک کار آزمای بالینی آینده نگر تصادفی شده تدارک می‌بیند. او به‌گروه مداخله واکسن تجویز کرده و برای گروه شاهد، پلاسبو در نظر می‌گیرد. در ابتدا به منظور برآورد پارامترهای مورد نیاز برای تعیین حجم نمونه مطالعه‌ای پایلوت را تدارک دیده و در آن مطالعه میزان بروز بیماری را در گروه مداخله (برای گروهی که واکسن تجویز شده است) برابر 0.03 و میزان بروز بیماری را در گروه شاهد برابر 0.05 برآورد می‌نماید. محقق مزبور، پهنای اطمینان 0.2 را، مطلوب فرض می‌نماید. به نظر شما محقق فوق برای هدایت این مطالعه با یک خطای نوع اول برابر 0.05 ، به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت؟

معلومات مورد نیاز برای محاسبه حجم نمونه به شرح زیر می‌باشد:

$$P_C = 0.05 \quad P_T = 0.03 \quad w = 0.2 \quad \alpha = 0.05$$

معلومات فوق را در فرمول حجم نمونه (رابطه ۱۲.۱) قرار می‌دهیم:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{w^2} \times \left(\frac{1-P_T}{P_T} + \frac{1-P_C}{P_C} \right)$$

در نتیجه حجم نمونه مورد نیاز برای هدایت چنین مطالعه‌ای برابر خواهد بود با:

$$n = \frac{1.96}{0.2^2} \times \left(\frac{1-0.03}{0.03} + \frac{1-0.05}{0.05} \right) = 4930.05 = 4932$$

۲. حجم نمونه لازم برای هدایت کارآزمایی‌های بالینی به منظور بررسی کارآمدی واکسن‌ها در پیشگیری از بیماری‌هایی که میزان بروز آنها بسیار پایین می‌باشد

حجم نمونه لازم در این گونه موارد از رابطه زیر محاسبه خواهد شد:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha} \sqrt{\theta_0(1-\theta_0)} + z_{1-\beta} \sqrt{\theta(1-\theta)} \right]^2}{(P_T + P_C)(\theta - \theta_0)^2} \quad (12.2)$$

جایی که:

P_T : میزان بروز بیماری در افرادی که واکسن را دریافت نمودند. P_C : میزان بروز بیماری در افرادی که واکسن دریافت ننمودند. θ : نسبت بروز بیماری در افرادی که واکسن را دریافت نموده‌اند به کل بروز بیماری که از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$\theta \approx \frac{P_T}{P_T + P_C} \quad (12.3)$$

θ_0 : نسبتی ثابت است که فرضیه صفر و فرضیه محقق با استفاده از آن بصورت زیر به آزمون گذاشته می‌شود:

$$H_0 : \theta \geq \theta_0 \quad H_1 : \theta < \theta_0$$

مثال:

برای یک نوع بیماری نادر واکسن جدیدی ارائه می‌شود. محقق می‌خواهد کارآمدی واکسن جدید را در مقابل واکسن قبلی که برای بیماری مورد نظر مورد استفاده قرار می‌گرفت، مورد ارزیابی قرار دهد. او مطالعه‌ای پایلوت تدارک می‌بیند و میزان بروز بیماری را در گروهی که از واکسن جدید استفاده نمودند، ۰/۰۰۲ و این میزان را در گروهی که تحت واکسیناسیون قبلی قرار گرفته‌اند برابر ۰/۰۰۳ برآورد نموده است. اگر این محقق بخواهد مطالعه را با خطای آلفای ۰/۰۵ و توان ۹۰ درصد هدایت نماید به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت در صورتی که فرضیه او به صورت زیر مطرح شود:

$$H_0 : \theta \geq 0.5 \quad H_1 : \theta < 0.5$$

فصل دوازدهم: حجم نمونه در کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی کارآمدی واکسن‌ها / ۱۰۵

پاسخ:

معلومات مطالعه فوق به شرح زیر می‌باشد:

$$\alpha = 0.05 \quad 1 - \beta = 0.9 \quad P_T = 0.002 \quad P_C = 0.003$$

از رابطه ۱۲.۳ داریم:

$$\theta \approx \frac{P_T}{P_T + P_C} = \frac{0.002}{0.002 + 0.003} = \frac{2}{5} = 0.4$$

$$\theta_0 = 0.5$$

برای محاسبه حجم نمونه، رابطه ۱۲.۲ بکار گرفته می‌شود:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha} \sqrt{\theta_0(1-\theta_0)} + z_{1-\beta} \sqrt{\theta(1-\theta)}]^2}{(P_T + P_C)(\theta - \theta_0)^2} \Rightarrow$$

$$n = \frac{[1.64 \times \sqrt{0.5 \times (1-0.5)} + 1.28 \times \sqrt{0.4(1-0.4)}]^2}{(0.002 + 0.003)(0.4 - 0.5)^2} = \frac{2.09381}{0.00005} = 41876.2 \approx 41880$$

۳. محاسبه حجم نمونه در مواردی که علاوه بر بروز بیماری شدت بیماری نیز مورد توجه

می‌باشد

در پیشگیری از بیماریها، علاوه بر کاهش شیوع بیماری، کاهش شدت بیماری نیز مد نظر می‌باشد. در نتیجه یک اندازه تاثیر ترکیبی خواهیم داشت (ترکیبی از شدت و بروز). حجم نمونه در اینگونه موارد از رابطه ۱۲.۴ محاسبه خواهد شد:

(۱۲.۴)

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\mu_*^2 p_*(1-p_*) + 2p_*(\sigma_T^2 + \sigma_C^2)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_T(\sigma_T^2 + \mu_T^2(1-p_T)) + p_C(\sigma_C^2 + \mu_C^2(1-p_C))}]^2}{(\mu_T p_T - \mu_C p_C)^2}$$

به طوری که:

$$p_T: \text{ بروز بیماری در گروه مداخله.} \quad p_C: \text{ بروز بیماری در گروه شاهد.}$$

$$\mu_T: \text{ شدت بیماری در گروه مداخله.} \quad \mu_C: \text{ شدت بیماری در گروه شاهد.}$$

$$\sigma_T^2: \text{ واریانس شدت بیماری در گروه مداخله.} \quad \sigma_C^2: \text{ واریانس شدت بیماری در گروه شاهد.}$$

$$\mu_* = \frac{\mu_T + \mu_C}{2}: \text{ میانگین شدت بیماری در گروه مداخله و شاهد که از رابطه زیر بدست می‌آید:}$$

$$p_* = \frac{p_T + p_C}{2}: \text{ میانگین بروز بیماری در گروه مداخله و شاهد که از رابطه زیر بدست می‌آید:}$$

مثال:

محقق می‌خواهد یک کارآزمایی بالینی به منظور ارزیابی کارآمدی واکسنی جدید ترتیب دهد. او کارآمدی را ترکیبی از تاثیر واکسن بر پیشگیری از بیماری و همچنین تاثیر آن بر شدت بیماری در افرادی که واکسن دریافت کرده ولی بیماری در آنها بروز می‌نماید، تعریف می‌نماید. این محقق در ابتدا مطالعه‌ای پایلوت ترتیب داده و در آن بروز سالانه بیماری را در گروه مداخله ۰/۱ و در گروه شاهد برابر ۰/۲ برآورد می‌نماید. او برای ارزیابی شدت بیماری، مقیاسی تهیه نموده و در آن به شدت بیماری بر حسب علائم و درگیری ارگانهای هدف از ۰/۱ تا ۱ (مساوی مرگ) بارم می‌دهد. محقق مزبور در این مطالعه پایلوت میانگین شدت بیماری را در گروه مداخله ۰/۱۱ با واریانس ۰/۰۸ و در گروه شاهد ۰/۱۷ با واریانس ۰/۱۲ برآورد می‌نماید. اگر این محقق بخواهد مطالعه را با خطای آلفای ۰/۰۵ و توان ۸۰ درصد هدایت نماید به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت؟

پاسخ:

در مطالعه فوق اطلاعات زیر در اختیار ماست:

$$p_T = 0.1 : \text{بروز بیماری در گروه مداخله.} \quad p_C = 0.2 : \text{بروز بیماری در گروه شاهد.}$$

$$\mu_T = 0.11 : \text{شدت بیماری در گروه مداخله} \quad \mu_C = 0.17 : \text{شدت بیماری در گروه شاهد.}$$

$$\sigma_T^2 = 0.08 : \text{واریانس شدت بیماری در گروه مداخله.}$$

$$\sigma_C^2 = 0.12 : \text{واریانس شدت بیماری در گروه شاهد.}$$

μ_* : میانگین شدت بیماری در گروه مداخله و شاهد که از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$\mu_* = \frac{\mu_T + \mu_C}{2} = \frac{0.11 + 0.17}{2} = 0.14$$

p_* : میانگین بروز بیماری در گروه مداخله و شاهد که از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$p_* = \frac{p_T + p_C}{2} = \frac{0.1 + 0.2}{2} = 0.15$$

به این ترتیب حجم نمونه با استفاده از رابطه ۱۲.۴ به صورت زیر بدست خواهد آمد:

$$n = \left[\frac{z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\mu_*^2 p_*(1-p_*) + 2p_*(\sigma_T^2 + \sigma_C^2)}}{z_{1-\beta} \sqrt{p_T(\sigma_T^2 + \mu_T^2(1-p_T)) + p_C(\sigma_C^2 + \mu_C^2(1-p_C))}} \right]^2 \times \frac{1}{(\mu_T p_T - \mu_C p_C)^2}$$

$$n = \left[\frac{1.96 \times \sqrt{2 \times 0.14^2 \times 0.15 \times (1-0.15) + 2 \times 0.15 \times (0.08 + 0.12)}}{0.84 \times \sqrt{0.1 \times (0.08 + 0.11^2 \times (1-0.1)) + 0.2 \times (0.12 + 0.17^2 \times (1-0.2))}} \right]^2 \times \frac{1}{(0.11 \times 0.1 - 0.17 \times 0.2)^2}$$

$$n = \frac{(0.60633 + 0.16312)}{(0.000529)} = 1454.53 \approx 1460$$

فصل سیزدهم: حجم نمونه برای اختلاف دو میانگین یا اختلاف دو نسبت در کار آزمای‌های از نوع کم‌اثرتر نبودن و هم‌ارزی

مقدمه

اغلب کار آزمای‌های بالینی را شاید بتوان از نوع برتر بودن به حساب آورد که هدف این گونه کار آزمای‌ها تعیین این موضوع است که آیا یک اختلاف آماری بین رژیم‌های تحت بررسی با رژیم‌های استاندارد وجود دارد یا خیر؟ در این نوع کار آزمای‌ها فرضیه صفر و فرضیه محقق را با توجه به میانگین‌ها به ترتیب می‌توان به صورت زیر خلاصه نمود:

فرضیه صفر: دو درمان، با توجه به میانگین پاسخها، تاثیری مساوی در دو گروه دارند $\mu_A = \mu_B$
فرضیه محقق: دو درمان، با توجه به میانگین پاسخها، تاثیری متفاوت در دو گروه دارند $\mu_A \neq \mu_B$
به طور معمول فرضیه‌ها بر حسب یک تفاوت بالینی به اندازه d به صورت زیر نوشته می‌شوند:

$$H_0: \mu_A - \mu_B \leq -d \quad \text{یا} \quad \mu_A - \mu_B \geq d$$

$$H_1: -d < \mu_A - \mu_B < d$$

در مطالعاتی که دارای پیامدهای دو وجهی می‌باشند می‌توان فرضیه صفر و محقق را به صورت زیر خلاصه نمود:

فرضیه صفر: دو درمان، با توجه به نسبت پاسخها، تاثیری مساوی در دو گروه دارند $\pi_A = \pi_B$
فرضیه محقق: دو درمان، با توجه به نسبت پاسخها، تاثیری متفاوت در دو گروه دارند $\pi_A \neq \pi_B$
به طوری که فرضیه‌ها بر حسب یک تفاوت بالینی به اندازه d به صورت زیر بازنویسی می‌شوند:

$$H_0: \pi_A - \pi_B \leq -d \quad \text{یا} \quad \pi_A - \pi_B \geq d$$

$$H_1: -d < \pi_A - \pi_B < d$$

۱. حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر کم‌اثرتر نبودن

گاهی اوقات هدف مطالعه آن نیست که نشان داده شود دو رژیم درمانی برابر نیستند بلکه هدف مطالعه نشان دادن این موضوع است که رژیم درمانی مورد بررسی کم‌اثرتر از رژیم درمانی استاندارد یا معمولی نیست.

۱-۱. حجم نمونه برای اختلاف بین دو نسبت در راستای اثبات کم‌اثرتر نبودن درمان جدید نسبت به درمان قبلی (در مواردی که با متغیرهای دو وجهی روبرو هستیم)

فرضیات در این وضعیت به صورت زیر تنظیم می‌گردد:

H_0 : درمان مورد بررسی، با توجه به نسبت‌های بدست آمده از پیامدهای دو گروه، نسبت به درمان معمول کم‌اثرتر می‌باشد.

H_1 : درمان مورد بررسی، با توجه به نسبت‌های بدست آمده از پیامدهای دو گروه، نسبت به درمان معمول کم‌اثرتر نمی‌باشد

این فرضیات را می‌توان با زبان ریاضی به صورت زیر بیان کرد:

$$\begin{aligned} H_0: \pi_A - \pi_B \leq -d & \quad \text{یا} \quad H_0: \pi_A - \pi_B > d \\ H_1: \pi_A - \pi_B > -d & \quad \text{یا} \quad H_1: \pi_A - \pi_B \leq d \end{aligned}$$

به طور کلی ۳ رویکرد برای محاسبه حجم نمونه در مطالعات از نوع کم‌اثرتر نبودن در زمانی که با پیامدهای دو وجهی روبرو هستیم، پیشنهاد می‌شود:

۱-۱-۱. محاسبه حجم نمونه در مطالعات از نوع کم‌اثرتر نبودن با پیامدهای دووجهی (رویکرد اول)

حجم نمونه در این وضعیت از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$n_A = \frac{[\pi_A(1-\pi_A) + \pi_B(1-\pi_B)](z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2}{[(\pi_A - \pi_B) - d]^2} \quad (۱۳.۱)$$

برای استفاده از رابطه فوق باید نامساوی زیر برقرار باشد:

$$\max\{-d, d\} < \pi_A + \pi_B < 2 + \min\{-d, d\} \quad (۱۳.۲)$$

۱-۱-۲. محاسبه حجم نمونه در مطالعات از نوع کم‌اثرتر نبودن با پیامدهای دووجهی (رویکرد دوم)

رویکرد دوم استفاده از فرمول حجم نمونه ۱۳.۳ می‌باشد. با فرمول ۱۳.۳ در بخش‌های قبل آشنایی یافتید، با این تفاوت که به جای $z_{1-\alpha/2}$ از $z_{1-\alpha}$ و به جای $z_{1-\beta/2}$ از $z_{1-\beta}$ استفاده شد:

$$n_A = \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\pi_A(1-\pi_A)} + \pi_B(1-\pi_B) + z_{1-\beta/2} \sqrt{\pi(1-\pi)} \right)^2}{[(\pi_A - \pi_B) - d]^2} \quad (13.3)$$

جایی که:

$$\bar{\pi} = \frac{\pi_A + \pi_B}{2}$$

۱-۳. محاسبه حجم نمونه در مطالعات از نوع کم‌اثرتر نبودن با پیامدهای

دووجهی (رویکرد سوم: روش حداکثر درست‌نمایی)

همانطور که از عنوان این قسمت برمی‌آید در رویکرد سوم، روش حداکثر درست‌نمایی بکار گرفته می‌شود. در این روش برای استفاده از هر یک از فرمول‌های فوق، نیاز است ابتدا تغییراتی در نسبت‌های π_B و π_A اعمال گردد.

یعنی مقادیر زیر به جای π_B و π_A جایگزین خواهند شد:

$$\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a} \pi'_B = \pi'_A + d_1 \quad (13.4)$$

جایی که:

$$d_1 = \pi_A(1-d)d \quad (13.5)$$

برای محاسبه a از رابطه ۱۳.۶ استفاده می‌کنیم:

$$\begin{aligned} a &= \varphi + 1 \\ \varphi = 1 &\Rightarrow a = 2 \end{aligned} \quad (13.6)$$

که در آن φ نسبت تخصیص می‌باشد.

برای محاسبه b از رابطه ۱۳.۷ داریم:

$$b = \frac{-[1 + \varphi + \varphi\pi_A + \pi_B - d(1 + 2\varphi)]}{\varphi} \quad \text{وقتی که: } \varphi = 1 \quad (13.7)$$

$$b = -(2 + \pi_A + \pi_B - 3d)$$

برای محاسبه ω از فرمول ۱۳.۴، رابطه زیر (۱۳.۸) در اختیار می‌باشد:

$$\omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{v}{u^3} \right) \right] \quad (13.8)$$

جایی که:

$$v = \frac{b^3}{27a^3} - \frac{bc}{6a^2} + \frac{d_1}{2a} \quad (13.9)$$

که در آن:

$$c = \frac{[\varphi d^2 - d(2\varphi\pi_A + 1 + \varphi) + \varphi\pi_A + \pi_B]}{\varphi} \quad (13.10)$$

در حالت $\varphi = 1$ خواهیم داشت:

$$c = d^2 - 2d(\pi_A + 1) + \pi_A + \pi_B \quad (13.11)$$

π در فرمول ۱۳.۸ همان زاویه 180° درجه می‌باشد.

برای محاسبه u از فرمول زیر (۱۳.۱۲) استفاده می‌شود

$$u = \text{sing}(v) \sqrt{\frac{b^2}{9a^2} - \frac{c}{3a}} \quad (13.12)$$

در این لحظه بجز $\text{sing}(v)$ همه عناصر برای محاسبه u در اختیار می‌باشد که جهت تعیین آن رابطه ۱۳.۱۳ مورد استناد واقع می‌شود:

$$v = \frac{b^3}{27a^3} - \frac{bc}{6a^2} + \frac{d_1}{2a} > 0 \Rightarrow \sin g(v) = +1 \quad (۱۳.۱۳)$$

$$v = \frac{b^3}{27a^3} - \frac{bc}{6a^2} + \frac{d_1}{2a} < 0 \Rightarrow \sin g(v) = -1$$

مثال:

محقق می‌خواهد این موضوع را اثبات نماید که تاثیر ایبوپروفن در کاهش پانکراتیت بعد از ERCP، از ایندومتاسین کمتر نیست. بدین منظور یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور تدارک می‌بیند. پیامدی که این محقق می‌خواهد مقایسه نماید، درصد افرادی است که دچار پانکراتیت حاد به دنبال ERCP شده‌اند. این محقق در ابتدا مطالعه‌ای پایلوت ترتیب داده و در این مطالعه درصد افرادی که در گروه ایندومتاسین دچار پانکراتیت شده‌اند را ۸ درصد و در گروه ایبوپروفن ۱۰ درصد برآورد نمود. این در حالی است که میزان بروز پانکراتیت حاد به دنبال ERCP در مطالعات قبل ۳۳ درصد برآورد شد. او همچنین ۱۰ درصد تفاوت در میزان پاسخ به مداخله را از لحاظ بالینی با اهمیت در نظر می‌گیرد. اگر این محقق بخواهد مطالعه فوق را با خطای آلفای ۲/۵ درصد و توان ۸۰ درصد هدایت نماید به چند نمونه در هر گروه نیاز خواهد داشت، با این فرض که محقق، تعداد نمونه‌ها در دو گروه را مساوی در نظر بگیرد:

پاسخ:

اطلاعات زیر از مثال فوق در اختیار ماست:

در گروه A (گروه ایبوپروفن)، ۷۰ درصد پاسخ به مداخله وجود دارد (چون به دنبال مصرف ایبوپروفن پانکراتیت بعد از ERCP از ۳۳ درصد به ۱۰ درصد کاهش یافت) یعنی:

$$\pi_A = \frac{0.33 - 0.1}{0.33} \approx 0.70$$

در گروه B (گروه ایندومتاسین)، ۷۶ درصد پاسخ به مداخله وجود دارد (چون به دنبال مصرف ایندومتاسین پانکراتیت بعد از ERCP از ۳۳ درصد به ۸ درصد کاهش یافت) یعنی:

$$\pi_B = \frac{0.33 - 0.08}{0.33} \approx 0.76$$

$$d = 0.1$$

رویکرد اول:

برای استفاده از فرمول ۱۳.۱:

$$n_A = \frac{[\pi_A(1-\pi_A) + \pi_B(1-\pi_B)](z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2}{[(\pi_A - \pi_B) - d]^2}$$

باید شرط ۱۳.۲ برقرار باشد:

$$\max\{-d, d\} < \pi_A + \pi_B < 2 + \min\{-d, d\}$$

در نتیجه داریم:

$$\max\{-d, d\} = \max\{-0.1, 0.1\} = 0.1$$

$$\min\{-d, d\} = \min\{-0.1, 0.1\} = -0.1$$

$$0.1 < 0.7 + 0.76 < 2 + (-0.1)$$

با توجه به برقراری شرط ۱۳.۲، رابطه ۱۳.۱ برای محاسبه حجم نمونه می‌تواند مورد استناد واقع شود. در نتیجه خواهیم داشت:

$$n_A = \frac{[\pi_A(1-\pi_A) + \pi_B(1-\pi_B)](z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2}{[(\pi_A - \pi_B) - d]^2} = \frac{[0.70(1-0.70) + 0.76 \times (1-0.76)](0.84 + 1.96)^2}{[(0.70 - 0.76) - 0.1]^2} = \frac{3.07641}{0.0256} = 120.1725 = 121$$

رویکرد مبتنی بر حداکثر درست‌نمایی (رویکرد سوم)

در رویکرد مبتنی بر حداکثر درست‌نمایی نیاز به اعمال یکسری تغییرات بر π_A و π_B با استفاده از روابط ۱۳.۴ به صورت زیر می‌باشد:

$$\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a} \quad \pi'_B = \pi'_A + d_1$$

ابتداءً، d_1 را با استفاده از رابطه ۱۳.۵ محاسبه می‌کنیم:

$$d_1 = \pi_A(1-d)d = 0.70 \times (1-0.1) \times 0.1 = 0.063$$

در مرحله بعد جهت محاسبه u و ω در روابط فوق، اقدام به محاسبه a, b, c, v با استفاده از روابط ۱۳.۶، ۱۳.۷، ۱۳.۹ و ۱۳.۱۰ می‌کنیم

$$\varphi = 1 \quad \text{چون داریم:}$$

در نتیجه خواهیم داشت:

$$a = \varphi + 1 = 2 \quad b = -(2 + \pi_A + \pi_B - 3d) = -(2 + 0.70 + 0.76 - 3 \times 0.1) = -3.16$$

$$c = d^2 - 2d(\pi_A + 1) + \pi_A + \pi_B = 0.1^2 - 2 \times 0.1 \times (0.70 + 1) + 0.70 + 0.76 = 1.13$$

$$v = \frac{b^3}{27a^3} - \frac{bc}{6a^2} + \frac{d_1}{2a} = \frac{(-3.16)^3}{27 \times 2^3} - \frac{-3.16 \times 1.13}{6 \times 2^2} + \frac{0.063}{2 \times 2} = -0.14608 + 0.14878 + 0.01575 = 0.01845$$

بر اساس ۱۳.۱۳ داریم:

$$v = 0.01845 > 0 \Rightarrow \sin g(v) = +1$$

پس می‌توان از رابطه ۱۳.۱۲ نوشت:

$$u = \sin g(v) \sqrt{\frac{b^2}{9a^2} - \frac{c}{3a}} \Rightarrow u = 1 \times \sqrt{\frac{3.16^2}{9 \times 2^2} - \frac{1.13}{3 \times 2}} = \sqrt{0.27737 - 0.18833} = 0.2984$$

و همچنین برای ω بر اساس رابطه ۱۳.۸ خواهیم داشت:

$$\omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{v}{u^3} \right) \right] \Rightarrow \omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{0.01845}{(0.2984)^3} \right) \right] \Rightarrow$$

$$\omega = \frac{1}{3} [\pi + \cos^{-1}(0.6943)] \Rightarrow \omega = \frac{1}{3} [\pi + 46] = \frac{1}{3} (180 + 46) = 75.33$$

در نتیجه با بکارگیری روابط ۱۳.۴، π'_A و π'_B به ترتیب برابر خواهند بود با:

$$\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a} \Rightarrow$$

$$\pi'_A = 2 \times 0.2984 \times \cos(75.33) - \frac{(-3.16)}{3 \times 2} = 2 \times 0.2984 \times 0.2531 + 0.5267 = 0.678$$

$$\pi'_B = \pi'_A + d_1 \Rightarrow \pi'_B = 0.678 + 0.063 = 0.741$$

بدین ترتیب با بکارگیری نسبت‌های تعدیل شده، حجم نمونه به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$n'_A = \frac{[0.678(1 - 0.678) + 0.741 \times (1 - 0.741)](0.84 + 1.96)^2}{[(0.678 - 0.741) - 0.1]^2} = \frac{3.21624}{0.026569} = 121.052 \approx 122$$

مثال ۲:

محقق می‌خواهد این فرضیه را اثبات نماید که در بیماران دچار سرطان پستان تاثیر درمان با Zoledronic acid هر ۱۲ هفته یکبار از تاثیر درمان با این دارو هر ۴ هفته یکبار در کاهش حوادث اسکلتی کمتر نمی‌باشد. به این منظور یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده چند مرکزی را تدارک می‌بیند. او در بررسی متون با مطالعه‌ای مشابه روبرو می‌شود که دارای هدف و طراحی یکسانی است. در آن مطالعه میزان بروز حوادث در گروهی که هر ۱۲ هفته درمان می‌شد (۲۶ درصد) و در گروهی که هر چهار هفته درمان می‌شد (۲۲ درصد) گزارش شد. اگر این محقق بخواهد با توان ۸۰ درصد و سطح معنی‌داری ۵ درصد و با نسبت تخصیص ۳:۱، این مطالعه را هدایت نماید، به چند نمونه نیاز خواهد داشت؟

حاشیه عدم برتری را محقق برابر ۰/۰۷ در نظر گرفته است.

۱۱۴ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

آنچه پیامد مطلوب در این مطالعه به شمار می‌رود، میزان عدم بروز حوادث می‌باشد که در گروه درمان هر ۱۲ هفته برابر است با:

$$\pi_A = 1 - 0.26 = 0.74$$

و در گروه درمان هر ۴ هفته برابر است با:

$$\pi_B = 1 - 0.22 = 0.78$$

حاشیه عدم برتری برابر است با:

$$d = 0.07$$

همانطور که می‌دانیم برای استفاده از رویکرد حداکثر درست‌نمایی نیاز به اعمال تغییراتی بر π_A و π_B می‌باشد و جهت اعمال این تغییرات نیاز به یکسری محاسبات است که در ادامه آمده است.

برای محاسبه d_1 بر اساس رابطه ۱۳.۵ داریم:

$$d_1 = \pi_A(1-d)d = 0.74 \times (1-0.74) \times 0.07 = 0.013468$$

a, b, c, v با استفاده از روابط ۱۳.۶، ۱۳.۷، ۱۳.۹ و ۱۳.۱۰ به صورت زیر محاسبه می‌شوند:

$$b = \frac{-[1 + \varphi + \varphi\pi_A + \pi_B - d(1 + 2\varphi)]}{\varphi}$$

$$= \frac{-[1 + 3 + 3 \times 0.74 + 0.78 - 0.07 \times (1 + 2 \times 3)]}{3} = -2.17$$

$$c = \frac{[\varphi d^2 - d(2\varphi\pi_A + 1 + \varphi) + \varphi\pi_A + \pi_B]}{\varphi}$$

$$= \frac{[3 \times 0.07^2 - 0.07 \times (2 \times 3 \times 0.74 + 1 + 3) + 3 \times 0.74 + 0.78]}{3} = 0.8079$$

$$a = \varphi + 1 = 3 + 1 = 4$$

$$v = \frac{b^3}{27a^3} - \frac{bc}{6a^2} + \frac{d_1}{2a} = \frac{(-2.17)^3}{27 \times 4^3} - \frac{-2.17 \times 0.8425}{6 \times 4^2} + \frac{0.013468}{2 \times 4}$$

$$= -0.00591 + 0.019044 + 0.0016835 = 0.0148175$$

بر اساس رابطه ۱۳.۱۳ داریم:

$$v = 0.0148175 \Rightarrow \text{sing}(v) = +1$$

در نتیجه u بر اساس رابطه ۱۳.۱۲ به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$u = \sin g(\nu) \sqrt{\frac{b^2}{9a^2} - \frac{c}{3a}} = + \sqrt{\frac{(-2.17)^2}{9 \times 4^2} - \frac{0.8425}{3 \times 4}} = + \sqrt{0.0327 - 0.0702} = 0.28926$$

$$\omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{\nu}{u^3} \right) \right] = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{0.0167855}{(0.28926)^3} \right) \right] = \frac{1}{3} (180 + 46.089) = 75.363$$

در ادامه π'_A و π'_B با بکارگیری روابط ۱۳.۴، به ترتیب برابر خواهند بود با:

$$\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a} = 2 \times 0.28926 \times \cos(75.363) - \frac{-2.17}{3 \times \left(\frac{4}{3}\right)}$$

$$= 2 \times 0.28926 \times 0.25269 + 0.5425 = 0.688686$$

$$\pi'_B = 0.688686 + 0.013468 = 0.702154$$

فرمول حجم نمونه را برای مواردی که نسبت تخصیص برابر یک نیست، می‌نویسیم و حجم نمونه را بر اساس نسبت‌های تعدیل شده محاسبه می‌کنیم:

$$n'_A = \frac{\left\{ z_{1-\beta/2} \sqrt{[(1+\varphi)\pi'_A(1-\pi'_A)]} + z_{1-\alpha} \sqrt{[\varphi\pi'_A(1-\pi'_A) + \pi'_B(1-\pi'_B)]} \right\}^2}{\varphi d^2}$$

$$\pi' = \frac{(\pi'_A + \varphi\pi'_B)}{1 + \varphi} = \frac{0.688686 + 3 \times 0.702154}{1 + 3} = 0.698787$$

$$n'_A = \frac{\left\{ 1.28 \times \sqrt{[(1+3) \times 0.698787 \times (1-0.698787)]} + 1.64 \times \sqrt{[3 \times 0.688686 \times (1-0.688686) + 0.702154 \times (1-0.702154)]} \right\}^2}{3 \times [(0.688686 - 0.702154) - 0.07]^2}$$

$$n'_A = \frac{[1.1744897 + 0.852326]^2}{3 \times 0.0069669} = 196.54 = 197$$

خلاصه:

در این رویکرد با جایگزینی نسبت‌های جدید سعی می‌شود تخمین‌های دقیق‌تری بدست آید. این نسبت‌های جدید با بکارگیری روابط $\pi'_B = \pi'_A + d_1$ و $\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a}$ محاسبه می‌شوند (روابط ۱۳.۴). در این روابط ما باید مقادیر u, b, a, d_1 و در نهایت ω را تعیین کنیم. مقادیر u, b, a, d_1, ω به ترتیب با استفاده از روابط ۱۳.۵ الی ۱۳.۸ و همچنین ۱۳.۱۲ به شکل زیر محاسبه می‌شوند:

$$d_1 = \pi'_A(1-d)d, \quad a = \varphi + 1, \quad b = \frac{-[1 + \varphi + \varphi\pi'_A + \pi'_B - d(1+2\varphi)]}{\varphi}$$

$$\omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{\nu}{u^3} \right) \right] \quad \text{و} \quad u = \sin g(\nu) \sqrt{\frac{b^2}{9a^2} - \frac{c}{3a}}$$

مقادیر b, a, d_1 به راحتی با استفاده از مقادیر π_A (نسبت محاسبه شده در گروه مداخله از مطالعات قبلی یا پایلوت)، π_B (نسبت محاسبه شده در گروه کنترل از مطالعات قبلی یا پایلوت)، d (دقت در نظر گرفته شده در مطالعه) و φ (نسبت تخصیص گروه شاهد و مداخله) با جایگذاری در فرمولهای مرتبط قابل محاسبه‌اند. برای محاسبه u و ω نیاز به تعیین c و v می‌باشد که به ترتیب از روابط

$$v = \frac{b^3}{27a^3} - \frac{bc}{6a^2} + \frac{d_1}{2a} \quad \text{و} \quad c = \frac{[\varphi d^2 - d(2\varphi\pi_A + 1 + \varphi) + \varphi\pi_A + \pi_B]}{\varphi}$$

نوبت به $\sin g(v)$ و π می‌رسد که برای آنها داریم:

$$\pi = 180^\circ \quad \text{و} \quad \left. \begin{array}{l} v > 0 \Rightarrow \text{sign}(v) = 1 \\ v < 0 \Rightarrow \text{sign}(v) = -1 \end{array} \right\}$$

حال همه عناصر لازم برای محاسبه π'_A و π'_B فراهم است که با جایگزینی در فرمولهای کلاسیک تعیین حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت، حجم نمونه لازم محاسبه می‌شود. به عنوان مثال:

$$n'_A = \frac{\left\{ z_{1-\beta/2} \sqrt{[(1+\varphi)\pi'(1-\pi')] + z_{1-\alpha} \sqrt{[\varphi\pi'_A(1-\pi'_A) + \pi'_B(1-\pi'_B)]}] \right\}^2}{\varphi d^2}$$

$$\frac{\pi'}{\pi} = \frac{(\pi'_A + \varphi\pi'_B)}{1 + \varphi}$$

به طور خلاصه:

۱. تعیین مقادیر c, b, a, d_1 با استفاده از روابط $13.5, 13.6, 13.7$ و 13.10 به صورت زیر:

$$d_1 = \pi_A(1-d)d \quad a = \varphi + 1 \quad b = \frac{-[1 + \varphi + \varphi\pi_A + \pi_B - d(1+2\varphi)]}{\varphi}$$

$$c = d^2 - 2d(\pi_A + 1) + \pi_A + \pi_B$$

۲. محاسبه v با استفاده از رابطه 13.9 :

$$v = \frac{b^3}{27a^3} - \frac{bc}{6a^2} + \frac{d_1}{2a}$$

۳. تعیین $\text{sign}(v)$ که برای آن از رابطه 13.13 داریم:

$$\left. \begin{array}{l} v > 0 \Rightarrow \text{sign}(v) = 1 \\ v < 0 \Rightarrow \text{sign}(v) = -1 \end{array} \right\}$$

۴. محاسبه u که برای آن از رابطه 13.12 داریم:

$$u = \sin g(v) \sqrt{\frac{b^2}{9a^2} - \frac{c}{3a}}$$

۵. محاسبه ω که برای آن از رابطه 13.8 داریم:

فصل سیزدهم: حجم نمونه برای اختلاف دو میانگین یا اختلاف دو نسبت ... / ۱۱۷

$$\omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{v}{u^3} \right) \right]$$

۶. محاسبه π'_A و π'_B از روابط ۱۳.۴ به صورت:

$$\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a} \quad \text{و} \quad \pi'_B = \pi'_A + d_1$$

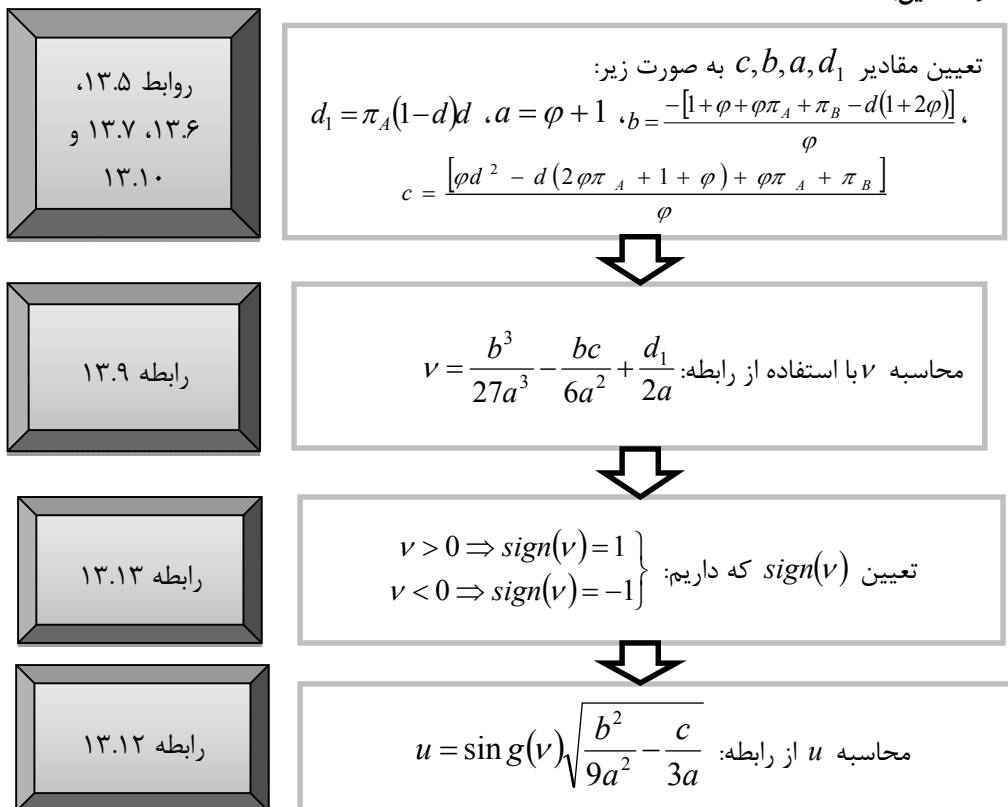
۷. تعیین حجم نمونه با استفاده از فرمولهای حجم نمونه کلاسیک که در آنها نسبت‌های جدید بر حسب π'_A و π'_B جایگزین شده‌اند به عنوان مثال برای اختلاف دو نسبت:

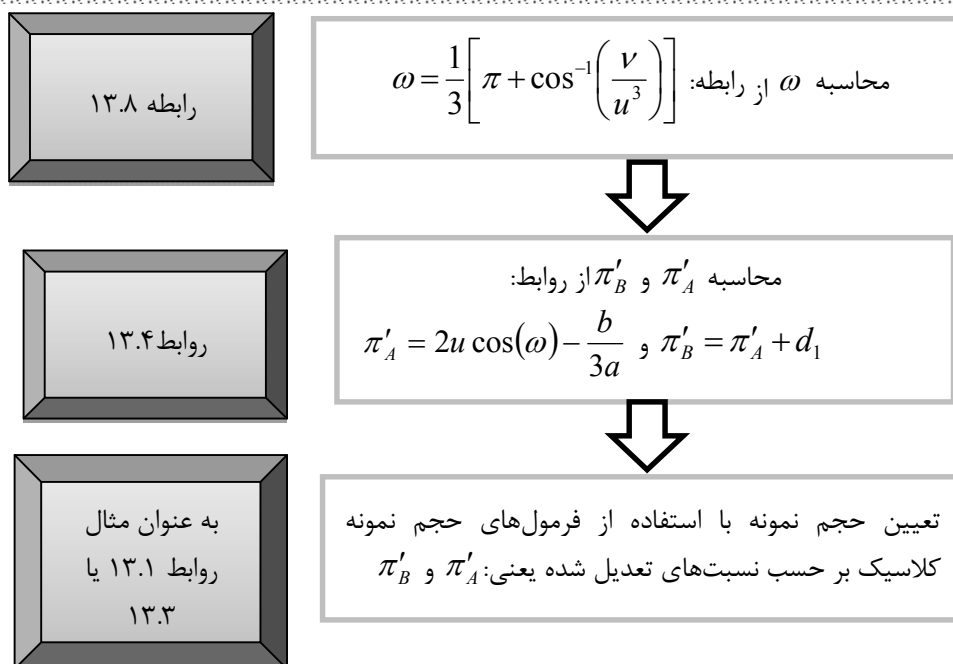
$$n'_A = \frac{\left\{ z_{1-\beta/2} \sqrt{[(1+\varphi)\pi'(1-\pi')] + z_{1-\alpha} \sqrt{[\varphi\pi'_A(1-\pi'_A) + \pi'_B(1-\pi'_B)]}} \right\}^2}{\varphi d^2}$$

که در آن:

$$\overline{\pi'} = \frac{(\pi'_A + \varphi\pi'_B)}{1 + \varphi}$$

آلگوریتم محاسبه حجم نمونه در مطالعات از نوع کم‌اثرتر نبودن با پیامدهای دو وجهی (با روش درست‌نمایی)





۲-۱. حجم نمونه در مطالعات از نوع کم‌اثرتر نبودن وقتی که اطلاعات مربوط به خطر

نسبی در اختیار می‌باشد

در کارآزمایی‌های بالینی، گاهی از خطر نسبی برای تحلیل پیامدهای مطالعه استفاده می‌شود. در نتیجه اگر پیامدهای اصلی مطالعه بر حسب خطر نسبی تحلیل آماری شوند، حجم نمونه نیز باید بر اساس اطلاعات مرتبط با خطر نسبی محاسبه گردد. فرضیه‌ای که برای کارآزمایی‌های مبتنی بر عدم پایین تر بودن شکل می‌گیرد را می‌توان از لحاظ ریاضی به شکل زیر تنظیم نمود:

$$H_0 : R \geq R_0 \quad H_1 : R < R_0$$

جایی که R_0 آستانه تحملی است که محقق برای خطر نسبی در نظر می‌گیرد. یعنی اگر خطر نسبی محاسبه شده مساوی یا بیش از این آستانه تحمل باشد، نشان دهنده آن است که فرضیه محقق مبنی بر عدم پایین تر بودن درمان مورد نظر نسبت به درمانهای استاندارد درست نمی‌باشد. فرمول حجم نمونه در این گونه موارد از رابطه زیر تبعیت می‌کند:

(۱۳.۱۴)

$$n_T = \frac{\left[z_{1-\alpha} \sqrt{p_T^* (1-p_T^*) + \frac{R_0 p_C^* (1-p_C^*)}{\phi^2}} + z_{1-\beta} \sqrt{p_T (1-p_T) + \frac{R_0 p_C (1-p_C)}{\phi^2}} \right]^2}{(p_T - R_0 p_C)^2}$$

جایی که:

p_T : بروز حادثه در افراد گروه درمان است. p_C : بروز حادثه در افراد گروه شاهد است. $\varphi = n_C / n_T$
نسبت تخصیص می‌باشد و

$$P_T^* = \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \quad p_C^* = \frac{p_T^*}{R_0} \quad (الف \ ۱۳.۱۴)$$

R_0 : حد تحمل از پیش تعیین شده خطر نسبی بر اساس فرضیات زیر می‌باشد:

$$H_0: R \geq R_0 \quad H_1: R < R_0$$

و

$$a = 1 + \varphi \quad b = -[R_0(1 + \varphi p_C) + \varphi + p_T] \quad c = R_0(p_T + \varphi p_C) \quad (ب \ ۱۳.۱۴)$$

مثال:

محقق می‌خواهد دو نوع استنت را در بیمارانی که تحت پرکوتانئوس کرونری قرار می‌گیرند مقایسه نماید. فرضیه او این است که استنت‌های بیولیموس با روکش‌های پلیمری تجزیه‌پذیر^۱ خطر بیشتری از استنت‌های از نوع اورولیموس با روکش پلیمری مدت‌دار زیست سازگار^۲، در ایجاد ترومبوز نخواهند داشت. به این منظور، یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی با فرضیه عدم برتری ترتیب می‌دهد. در یک مطالعه مشابه، میزان ترومبوز در گروه استنت‌های بیولیموس ۵/۲ درصد و در گروه استنت‌های اورولیموس ۴/۸ درصد بدست آمد. اگر این محقق یک خطر نسبی برابر با ۱/۵ را به عنوان حد تحمل در نظر بگیرد، به چند نمونه برای هدایت چنین مطالعه‌ای نیاز خواهد داشت؟ فرض کنید محقق، نسبت تخصیص را بین دو گروه برابر ۱ در نظر بگیرد.

پاسخ:

اطلاعات زیر از این مثال در دست می‌باشد:

$$p_T = 0.052 \quad p_C = 0.048 \quad R_0 = 1.5 \quad \varphi = 1 \quad a = 1 + \varphi = 1 + 1 = 2$$

از روابط ۱۳.۱۴ الف و ۱۳.۱۴ ب داریم:

^۱biodegradable polymer-coated biolimus-eluting stent

^۲thin-strut everolimus-eluting stent coated with a durable biocompatible polymer

$$b = -[R_0(1 + \phi p_C) + \phi + p_T] = -[1.5 \times (1 + 1 \times 0.048) + 1 + 0.052] = -2.624$$

$$c = R_0(p_T + \phi p_C) = 1.5 \times (0.052 + 0.048) = 0.15$$

$$P_T^* = \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} = \frac{-(-2.624) - \sqrt{(-2.624)^2 - 4 \times 2 \times 0.15}}{2 \times 2}$$

$$= \frac{2.624 - 2.3844}{4} = 0.0599$$

$$p_C^* = \frac{p_T^*}{R_0} = \frac{0.0599}{1.5} = 0.0399$$

در نتیجه از رابطه ۱۳.۱۴ خواهیم داشت:

$$n_T = \frac{\left[z_{1-\alpha} \sqrt{p_T^*(1-p_T^*) + \frac{R_0 p_C^*(1-p_C^*)}{\phi^2}} + z_{1-\beta} \sqrt{p_T(1-p_T) + \frac{R_0 p_C(1-p_C)}{\phi^2}} \right]^2}{(p_T - R_0 p_C)^2}$$

$$n_T = \frac{\left[1.64 \sqrt{0.0599(1-0.0599) + \frac{1.1 \times 0.0399(1-0.0399)}{1^2}} + 1.28 \times \sqrt{0.052 \times (1-0.052) + \frac{1.1 \times 0.048(1-0.048)}{1^2}} \right]^2}{(0.052 - 1.5 \times 0.048)^2}$$

$$= \frac{(0.51458 + 0.40388)^2}{0.0004} = 2108.92 = 2109$$

۳-۱. حجم نمونه برای اختلاف بین دو میانگین در راستای اثبات کم‌اثرتر نبودن درمان

جدید نسبت به درمان قبلی (در مواردی که با متغیرهای پیوسته روبرو هستیم)

همانطور که گفته شد، اختلاف عمده بین مطالعات کم‌اثرتر نبودن و هم ارزی در این است که در مطالعات هم ارزی ما به دنبال آن هستیم که نشان دهیم پیامدهای دو درمان یکی هستند یا در واقع این موضوع را ثابت نماییم که اختلاف بین دو درمان به طور کل در بازه $(-d, d)$ قرار می‌گیرد. در مطالعات از نوع کم‌اثرتر نبودن هدف این نیست که نشان دهیم درمانی بر درمان دیگر برتری دارد یا آن که دو درمان از لحاظ تاثیر یکی هستند بلکه هدف نشان دادن این موضوع است که درمان مورد بررسی نسبت به درمان استاندارد، کم‌اثرتر نمی‌باشد یعنی در واقع مطالعه متوجه یکی از حاشیه‌هاست (مانند -d) به طوری که اختلاف بین درمان استاندارد و درمان مورد بررسی، آنقدر نیست که نشان دهنده کم‌اثرتر بودن درمان مورد بررسی نسبت به درمان استاندارد باشد.

فرضیات:

H_0 : درمان مورد بررسی با توجه به میانگین‌های بدست آمده از پیامدهای دو گروه، کم‌اثرتر می‌باشد.

H_1 : درمان مورد بررسی با توجه به میانگین‌های بدست آمده از پیامدهای دو گروه، کم‌اثرتر نمی‌باشد یا با زبان ریاضی:

$$H_0 : \mu_A - \mu_B \leq -d$$

$$H_1: \mu_A - \mu_B > -d$$

فرمول حجم نمونه در این نوع مطالعات از رابطه ۱۳.۱۵ تبعیت می کند:

$$n_A = \frac{(\varphi + 1)(z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2 \sigma^2}{\varphi[(\mu_A - \mu_B) - d]^2} \quad (13.15)$$

مثال:

محقق می خواهد درمان جدیدی را برای بیماران دیابتی با گلی بنکلامید مقایسه نماید. فرضیه او در این مقایسه کم اثرتر نبودن درمان جدید نسبت به گلیبنکلامید می باشد. محقق، بزرگترین حدی از تفاوتی که می تواند دالیر کم اثرتر نبودن درمان مورد بررسی (نسبت به گلیبنکلامید) می باشد را برابر ۵ میلی گرم در دسی لیتر تغییر در قند خون ناشتا (به دنبال درمان جدید نسبت به گلیبنکلامید) در نظر می گیرد.^۱ همچنین انحراف معیار قند خون ناشتا در جمعیت مورد بررسی برابر ۱۵ میلی گرم و اختلاف میانگین بین دو گروه درمانی در مطالعه ای پایلوت ۲ میلی گرم در دسی لیتر برآورد شده است. در صورتی که محقق خطای α را برابر ۲/۵ درصد و خطای β را برابر ۱۰ درصد در نظر بگیرد با فرض نسبت تخصیص برابر بین دو گروه، به چند نمونه برای هدایت این مطالعه نیاز خواهد داشت؟

پاسخ:

اطلاعات زیر از مطالعه فوق در اختیار ما می باشد:

$$\alpha = 0.025 \Rightarrow z_{1-\alpha} = 1.96 \quad \beta = 0.1 \quad d = 5 \quad \sigma^2 = 15^2 = 225 \quad \varphi = 1$$

$$\mu_A - \mu_B = -2$$

که با قرار دادن در رابطه ۱۳.۱۵ خواهیم داشت:

$$n_A = \frac{(\varphi + 1)(z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2 \sigma^2}{\varphi[(\mu_A - \mu_B) - d]^2} = \frac{(1 + 1) \times (1.28 + 1.96)^2 \times 15^2}{1 \times [(-2) - 5]^2} = 96.406 = 97$$

۲. کارآزمایی های بالینی از نوع هم ارزی

۱-۲. کارآزمایی های بالینی از نوع هم ارزی که دارای پیامدهای با متغیر پیوسته

می باشند

هدف برخیز کارآزمایی ها، نشان دادن برتری یک نوع مداخله نسبت به مداخله ای دیگر یا سایر مداخلات نیست، بلکه هدف محقق، نشان دادن هم ارزی و عدم تفاوت بین مداخلات است. در واقع فرضیه

^۱ یعنی میزان کاهش قند خون در درمان گلیبنکلامید نباید بیشتر از ۵ میلی گرم در مقابل درمان جدید کاهش نشان دهد

۱۲۲ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

محقق، عدم تفاوت بین مداخلات و از آنطرف فرضیه صفر که محقق در پی رد آن است، وجود تفاوت در بین مداخلات می‌باشد. می‌توان فرضیات را به صورت زیر خلاصه نمود:

H_0 : تفاوت در بین دو گروه بر حسب میانگین‌ها وجود دارد $\mu_A \neq \mu_B$

H_1 : تفاوت در بین دو گروه بر حسب میانگین‌ها وجود ندارد $\mu_A = \mu_B$

معمولاً این فرضیات با زبان ریاضی به شکل زیر نوشته می‌شوند:

$$H_0 : \mu_A - \mu_B \leq -d \quad \text{یا} \quad H_0 : \mu_A - \mu_B \geq +d$$

$$H_1 : -d < \mu_A - \mu_B < +d$$

۲-۲. حجم نمونه برای اختلاف دو میانگین در کارآزمایی‌های از نوع هم ارزی حجم نمونه در اینگونه موارد از رابطه زیر محاسبه می‌شود (با فرض برابری واریانس‌ها):

$$n_A = \frac{(1/\varphi + 1)\sigma^2(z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2}{[(\mu_A - \mu_B) - d]^2} \quad (۱۳.۱۶)$$

مثال:

فرض کنید دارویی جدید به بازار عرضه شد و شرکت تولید کننده آن، ادعا می‌کند این دارو تاثیر بیشتری بر کاهش کلسترول خون نسبت به استاتین‌ها دارد. این دارو هزینه زیادی در برداشته و بسیاری از متخصصین که از این دارو برای بیماران خود استفاده نمودند، عنوان کردند که برتری زیادی را از این دارو نسبت به استاتین‌ها ندیدند. بر این اساس، محقق با این پیش فرض که داروی جدید تفاوت زیادی نسبت به استاتین‌ها ندارد مطالعه‌ای را ترتیب می‌دهد و در آن به مقایسه این داروی جدید با آتروواستاتین می‌پردازد. او حداکثر ۱۰ میلی‌گرم تفاوت را از نظر بالینی با اهمیت تشخیص می‌دهد. در مطالعه‌ای پایلوت این محقق تفاوت بین کاهش میانگین‌ها را در دو گروه $\mu_A - \mu_B = 3$ میلی‌گرم در دسی لیتر برآورد می‌نماید. انحراف معیار در دو گروه برابر و به میزان ۳۸ میلی‌گرم در دسی لیتر به دست آمد. اگر محقق بخواهد با خطای آلفای برابر ۰/۰۵ و توان ۸۰ درصد مطالعه را هدایت نماید، به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت با توجه به این موضوع که او تعداد افراد در دو گروه را برابر انتخاب کرده است.

پاسخ:

از مثال فوق اطلاعات زیر در اختیار ماست:

$$\varphi = 1 \quad \mu_A - \mu_B = 3 \quad \sigma^2 = 38^2 = 1444 \quad d = 10$$

در نتیجه حجم نمونه در یک گروه از رابطه زیر بدست خواهد آمد (رابطه ۱۳.۱۶):

فصل سیزدهم: حجم نمونه برای اختلاف دو میانگین یا اختلاف دو نسبت ... / ۱۲۳

$$n_A = \frac{(1/\varphi + 1)\sigma^2(z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2}{[(\mu_A - \mu_B) - d]^2} \Rightarrow$$

$$n_A = \frac{(1+1) \times 1444 \times (0.84 + 1.64)^2}{[(3) - 10]^2} = 362.49 = 363$$

این محقق نیاز به ۳۶۳ نمونه در هر گروه برای هدایت چنین مطالعه‌ای خواهد داشت. برای یک مورد اختصاصی که تفاوتی بین میانگین‌های دو گروه مشاهده نمی‌شود یعنی: $\mu_A - \mu_B = 0$ از فرمول حجم نمونه زیر استفاده می‌شود:

$$n_A = \frac{(1/\varphi + 1)\sigma^2(z_{1-\beta/2} + z_{1-\alpha})^2}{d^2} \quad (۱۳.۱۷)$$

مثال:

همان مثال قبلی را پی می‌گیریم با این تفاوت که محقق تفاوتی را در بین میانگین‌های دو گروه در مطالعه پایلوت بدست نیاورده است: $\mu_A - \mu_B \approx 0$ حجم نمونه به صورت زیر محاسبه خواهد شد (رابطه ۱۳.۱۷):

$$1 - \beta = 0.8 \Rightarrow \beta = 0.2 \Rightarrow 1 - \beta/2 = 0.9$$

$$n_A = \frac{(1/\varphi + 1)\sigma^2(z_{1-\beta/2} + z_{1-\alpha})^2}{d^2} \Rightarrow$$

$$n_A = \frac{(1+1) \times 1444 \times (1.28 + 1.64)^2}{10^2} = 246.24 = 247$$

در این حالت محقق به ۲۴۷ نمونه برای هر گروه جهت هدایت چنین مطالعه‌ای نیاز خواهد داشت.

۳-۲. حجم نمونه برای فرضیه هم ارزی، در مواردی که با پیامدهای دو وجهی روبرو

هستیم

کلیات و مفاهیم مربوط به فرضیات هم ارزی را برای مقایسه میانگین‌ها معرفی کردیم. همان مفاهیم برای مواردی که با متغیرهای با پاسخ دو وجهی روبرو هستیم صادق است. فرضیات در این گونه موارد به صورت زیر تنظیم می‌شود:

فرضیه H_0 : درمان A از نظر درصد پاسخ به درمان، با درمان B تفاوت دارد: $\pi_A \neq \pi_B$

فرضیه H_1 : درمان A از نظر درصد پاسخ به درمان، با درمان B تفاوت ندارد: $\pi_A = \pi_B$

اگر بخواهیم فرضیات را برحسب تفاوت بالینی تنظیم نماییم خواهیم داشت:

$$\pi_A - \pi_B \geq +d \quad \text{یا} \quad H_0: \pi_A - \pi_B \leq -d$$

$$H_1: -d < \pi_A - \pi_B < +d$$

فرمول حجم نمونه برابر خواهد بود با:

$$n_A = \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\pi_A(1-\pi_A)} + \pi_B(1-\pi_B) + z_{1-\beta} \sqrt{\pi(1-\pi)} \right)^2}{\left[(\pi_A - \pi_B) - d \right]^2} \quad (13.18)$$

توجه داشته باشید که رویکرد مبتنی بر حداکثر درستنمایی برای محاسبه حجم نمونه در فرضیات مبتنی بر هم ارزی نیز کاربرد دارد. فرمول‌های مرتبط را تکرار نمی‌کنیم و آنها را در مثال‌های مرتبط به کار خواهیم گرفت.

مثال:

محقق می‌خواهد مطالعه‌ای چندمرکزی به صورت کارآزمایی تصادفی شده هدایت نماید و در آن دو مداخله "کنترل ریتم سینوسی" و "کنترل تعداد ضربان بطنی" را در بیماران با نارسایی قلبی با کسر جهش بطنی^۱ مساوی یا کمتر از ۳۵ درصد که دارای علائم نارسایی احتقانی قلب بوده و سابقه‌ای از فیبریلاسیون دهلیزی نیز دارند، مقایسه نماید. فرضیه محقق آن است که مداخله در جهت کنترل ریتم سینوسی با مداخله برای کنترل تعداد ضربان بطنی از لحاظ میزان اثربخشی تفاوتی ندارد. پیامدی که محقق قصد دارد اندازه بگیرد، درصد مرگ پس از ۳ سال پیگیری است. او به بررسی متون پرداخته و با مطالعه‌ای روبرو می‌شود که هدف و طراحی‌اش مشابه مطالعه اوست. در این مطالعه، درصد مرگ و میر در گروه کنترل ریتم سینوسی ۲۷ درصد و در گروه کنترل تعداد ضربان بطنی ۲۵ درصد برآورد شده بود. اگر این محقق ۳ درصد تفاوت را از لحاظ بالینی با اهمیت در نظر بگیرد، برای هدایت این مطالعه به چند نمونه نیاز خواهد داشت با این فرض که خطای آلفا را ۵ درصد و توان مطالعه را ۹۰ درصد در نظر گرفته باشد. محقق نسبت تخصیص را در دو گروه برابر ۱ در نظر می‌گیرد.

پاسخ:

فرمول حجم نمونه را می‌نویسیم:

$$n_A = \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\pi_A(1-\pi_A)} + \pi_B(1-\pi_B) + z_{1-\beta} \sqrt{\pi(1-\pi)} \right)^2}{\left[(\pi_A - \pi_B) - d \right]^2}$$

$$\pi_A = 0.27 \quad \pi_B = 0.25 \Rightarrow \frac{\pi}{2} = \frac{0.27 + 0.25}{2} = 0.26 \quad d = 0.03$$

$$n_A = \frac{\left(1.64 \times \sqrt{0.27 \times (1-0.27)} + 0.25 \times (1-0.25) + 1.28 \times \sqrt{0.26 \times (1-0.26)} \right)^2}{\left[(0.27 - 0.25) - 0.03 \right]^2}$$

^۱ventricular ejection fraction

فصل سیزدهم: حجم نمونه برای اختلاف دو میانگین یا اختلاف دو نسبت... / ۱۲۵

در رویکرد مبتنی بر حداکثر درست‌نمایی، نیاز به برآوردهای جدیدی از π_B و π_A داریم به طوری که π'_B و π'_A از روابط ۱۳.۴ پیروی می‌کنند:

$$\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a} \quad \pi'_B = \pi'_A + d_1$$

که در آن d_1 از رابطه ۱۳.۵ محاسبه می‌شود:

$$d_1 = \pi_A(1-d)d = 0.27 \times (1-0.03) \times 0.03 = 0.007857$$

و در حالت $\varphi=1$ داریم (از روابط ۱۳.۶، ۱۳.۷، ۱۳.۹ و ۱۳.۱۰):

$$a=2$$

$$b = -(2 + \pi_A + \pi_B - 3d) = -(2 + 0.27 + 0.25 - 3 \times 0.03) = -2.46$$

$$c = d^2 - 2d(\pi_A + 1) + \pi_A + \pi_B = 0.03^2 - 2 \times 0.03 \times (0.27 + 1) + 0.27 + 0.25 = 0.4447$$

$$v = \frac{b^3}{27a^3} - \frac{bc}{6a^2} + \frac{d_1}{2a} = \frac{(-2.46)^3}{27 \times 2^3} - \frac{-2.46 \times 0.4447}{6 \times 2^2} + \frac{0.007857}{2 \times 2}$$

$$= -0.068921 + 0.04558175 + 0.00196425 = -0.021375$$

چون (از ۱۳.۱۳):

$$v = -0.021375 < 0 \Rightarrow \sin g(v) = \sin g(-0.021375) = -1$$

پس خواهیم داشت (از روابط ۱۳.۸ و ۱۳.۱۲):

$$u = \sin g(v) \sqrt{\frac{b^2}{9a^2} - \frac{c}{3a}} \Rightarrow$$

$$u = -1 \times \sqrt{\frac{(-2.46)^2}{9 \times 2^2} - \frac{0.4447}{3 \times 2}} = -\sqrt{0.1681 - 0.074116} = -0.3065681$$

$$\omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{v}{u^3} \right) \right] \Rightarrow \omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{-0.021375}{-(0.3065681)^3} \right) \right]$$

$$= \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1}(0.7418656) \right] \Rightarrow \omega = \frac{1}{3} [\pi + 48.43] = \frac{1}{3} (180 + 42.11) = 74.036$$

$$\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a} \Rightarrow$$

$$\pi'_A = 2 \times (-0.3065681) \times \cos(74.036) - \frac{(-2.46)}{3 \times 2} = -2 \times 0.3065681 \times 0.2750 + 0.41$$

$$= 0.24187545$$

$$\pi'_B = \pi'_A + d_1 \Rightarrow \pi'_B = 0.24187545 + 0.007857 = 0.24973245$$

$$\frac{\pi'}{\pi'} = \frac{0.24187545 + 0.24973245}{2} = 0.24580395$$

$$n_A = \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\pi'_A(1-\pi'_A)} + \pi'_B(1-\pi'_B) + z_{1-\beta} \sqrt{\pi'(1-\pi')} \right)^2}{[(\pi_A - \pi_B) - d]^2} \Rightarrow$$

$$n_A = \frac{(1.67 \times \sqrt{0.24187545 \times (1-0.24187545)} + 0.24973245(1-0.24973245) + 1.28 \times \sqrt{0.24580395(1-0.24580395)})^2}{[(0.24187545 - 0.24973245) - 0.03]^2}$$

$$= \frac{(1.67 \times 0.60888 + 1.28 \times 0.427086)^2}{0.001433} = 170588 = 1706$$

در مواقعی که بین نسبت‌ها، تفاوتی مشاهده نمی‌شود، حجم نمونه از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$n_A = \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\pi_A(1-\pi_A)} + \pi_B(1-\pi_B) + z_{1-\beta/2} \sqrt{\pi(1-\pi)} \right)^2}{d^2}$$

مثال:

محقق می‌خواهد با هدایت یک کارآزمایی بالینی از نوع هم ارزی، فرضیه (محقق) یکسان بودن میزان فلبیت در میان آنهایی که برایشان به طور روتین کاتترهای داخل وریدی (از نوع محیطی) بعد از ۷۲ تا ۹۶ ساعت تعویض می‌شود و آنهایی که بر اساس اندیکاسیون بالینی این تعویض صورت می‌گیرد، را به آزمون بگذارد. او برای اثبات فرضیه‌اش، یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده چندمرکزی و غیر کور شده (به علت ماهیت مداخله) در نظر می‌گیرد. پیامد اصلی که این محقق قصد اندازه‌گیری آن را دارد، میزان رخداد فلبیت در طی کاتتریزاسیون یا حداقل ۴۸ ساعت بعد از برداشتن کاتتر می‌باشد. محقق حاشیه هم ارزی^۱ (یا همان حداقل تفاوت بالینی با اهمیت از نظر محقق) را برابر ۳ درصد در نظر می‌گیرد. در جستجوی متون، با یک کارآزمایی بالینی با طراحی و هدف مشابه روبرو می‌شود که پیامد اولیه‌ای که اندازه‌گیری می‌کرد، درصد فلبیت در دو گروه بود. در نتایجی که از این کارآزمایی بدست آمد، میزان فلبیت در هر دو گروه برابر ۷ درصد برآورد شده است. اگر این محقق بخواهد این مطالعه را با نسبت تخصیص برابر، خطا آلفای ۵ درصد و توان ۸۰ درصد هدایت نماید، به چند نمونه نیاز خواهد داشت؟

پاسخ:

$$\pi_A = 0.07 \quad \pi_B = 0.07 \Rightarrow \frac{\pi}{\pi} = \frac{0.07 + 0.07}{2} = 0.07 \quad d = 0.03$$

^۱equivalence margin

فصل سیزدهم: حجم نمونه برای اختلاف دو میانگین یا اختلاف دو نسبت ... / ۱۲۷

در صورت استفاده از روش حداکثر درست‌نمایی نیاز به برآوردهای جدیدی برای π_A و π_B می‌باشد که از روابط ۱۳.۴ بدست می‌آیند:

$$\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a} \qquad \pi'_B = \pi'_A + d_1$$

از روابط ۱۳.۵، ۱۳.۶، ۱۳.۷، ۱۳.۹ و ۱۳.۱۰ داریم:

$$d_1 = \pi_A(1-d)d = 0.07 \times (1-0.03) \times 0.03 = 0.002037$$

$$a = 2$$

$$b = -(2 + \pi_A + \pi_B - 3d) = -(2 + 0.07 + 0.07 - 3 \times 0.03) = -2.05$$

$$c = d^2 - 2d(\pi_A + 1) + \pi_A + \pi_B = 0.03^2 - 2 \times 0.03 \times (0.07 + 1) + 0.07 + 0.07 = 0.0767$$

$$\begin{aligned} v &= \frac{b^3}{27a^3} - \frac{bc}{6a^2} + \frac{d_1}{2a} = \frac{(-2.05)^3}{27 \times 2^3} - \frac{-2.05 \times 0.0767}{6 \times 2^2} + \frac{0.002037}{2 \times 2} \\ &= -0.03988 + 0.00655 + 0.00050925 \\ &= -0.03282075 \end{aligned}$$

از ۱۳.۱۳ داریم:

$$\sin g(-0.03282075) = -1$$

با استفاده از روابط ۱۳.۸ و ۱۳.۱۲:

$$u = \sin g(v) \sqrt{\frac{b^2}{9a^2} - \frac{c}{3a}} \Rightarrow$$

$$u = -1 \times \sqrt{\frac{(-2.05)^2}{9 \times 2^2} - \frac{0.0767}{3 \times 2}} = -\sqrt{0.116736 - 0.01278} = -0.3224$$

$$\omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{v}{u^3} \right) \right] \Rightarrow \omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{-0.03282075}{-(0.3224)^3} \right) \right]$$

$$= \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1}(0.9794074) \right]$$

$$\omega = \frac{1}{3} [\pi + 11.6477] = \frac{1}{3} (180 + 11.6477) = 63.8825$$

بر اساس روابط ۱۳.۴:

$$\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a}$$

$$\begin{aligned} \pi'_A &= 2 \times (-0.3224) \times \cos(63.88257) - \frac{(-2.05)}{3 \times 2} \\ &= -2 \times 0.3224 \times 0.44021 + 0.3417 = 0.0578526 \end{aligned}$$

$$\pi'_B = \pi'_A + d_1 \Rightarrow \pi'_B = 0.0578526 + 0.002037 = 0.0598896$$

$$n_A = \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\pi'_A(1-\pi'_A)} + \pi'_B(1-\pi'_B) + z_{1-\beta/2} \sqrt{\pi'(1-\pi')} \right)^2}{d^2}$$

$$\bar{\pi}' = \frac{0.0578526 + 0.0598896}{2} = 0.0588711$$

در نتیجه خواهیم داشت:

$$n_A = \frac{\left(1.64 \times \sqrt{0.0578526 \times (1-0.0578526)} + 0.0598896 \times (1-0.0598896) + 1.28 \times \sqrt{0.0588711 \times (1-0.0588711)} \right)^2}{[0.03]^2}$$

$$= \frac{(1.64 \times 0.33288 + 1.28 \times 0.23538)^2}{0.0009} = 797.51 \approx 800$$

حال فرض کنید نسبت تخصیص را محقق $\varphi = 2$ در نظر بگیرد. در این صورت از روابط ۱۳.۵، ۱۳.۶، ۱۳.۷، ۱۳.۹ و ۱۳.۱۰ خواهیم داشت:

$$d_1 = \pi_A(1-d)d = 0.07 \times (1-0.03) \times 0.03 = 0.002037$$

$$a = \varphi + 1 = 3$$

$$b = \frac{-[1 + \varphi + \varphi\pi_A + \pi_B - d(1+2\varphi)]}{\varphi}$$

$$= \frac{-[1 + 2 + 2 \times 0.07 + 0.07 - 0.03 \times (1 + 2 \times 2)]}{2} = -1.53$$

$$c = \frac{[\varphi d^2 - d(2\varphi\pi_A + 1 + \varphi) + \varphi\pi_A + \pi_B]}{\varphi}$$

$$= \frac{[2 \times 0.03^2 - 0.03 \times (2 \times 2 \times 0.07 + 1 + 2) + 2 \times 0.07 + 0.07]}{2} = 0.0567$$

$$v = \frac{b^3}{27a^3} - \frac{bc}{6a^2} + \frac{d_1}{2a} = \frac{(-1.53)^3}{27 \times 3^3} - \frac{-1.53 \times 0.0567}{6 \times 3^2} + \frac{0.002037}{2 \times 3}$$

$$= -0.004913 + 0.0016065 + 0.0003395 = -0.002967$$

بر اساس ۱۳.۱۳ داریم:

$$v = -0.002967 \Rightarrow \sin g(v) = -1$$

با بکارگیری ۱۳.۸ (برای ω) و ۱۳.۱۲ (برای u) داریم:

$$u = \sin g(\nu) \sqrt{\frac{b^2}{9a^2} - \frac{c}{3a}}$$

$$= -\sqrt{\frac{(-1.53)^2}{9 \times (3)^2} - \frac{0.0567}{3 \times 3}} = -\sqrt{0.0289 - 0.0063} = -0.150333$$

$$\omega = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{\nu}{u^3} \right) \right] = \frac{1}{3} \left[\pi + \cos^{-1} \left(\frac{-0.002967}{(-0.150333)^3} \right) \right] = \frac{1}{3} (180 + 29.1577) = 69.72$$

از ۱۳.۴ خواهیم داشت:

$$\pi'_A = 2u \cos(\omega) - \frac{b}{3a} = 2 \times (-0.3209) \times \cos(69.72) - \frac{-1.53}{3 \times 3}$$

$$= 2 \times (-0.3209) \times 0.3466 + 0.34 = 0.0448$$

$$\pi'_B = 0.0448 + 0.002037 = 0.046837$$

فرمول حجم نمونه را برای مواردی که نسبت تخصیص برابر یک نیست، می‌نویسیم:

$$n_A = \frac{\left\{ z_{1-\beta/2} \sqrt{[(1+\varphi)\pi(1-\pi)]} + z_{1-\alpha} \sqrt{[\varphi\pi_A(1-\pi_A) + \pi_B(1-\pi_B)]} \right\}^2}{\varphi d^2}$$

داریم:

$$\overline{\pi'} = \frac{(\pi'_A + \varphi\pi'_B)}{1 + \varphi} = \frac{0.0448 + 2 \times 0.046837}{3} = 0.046158$$

با جایگذاری موارد محاسبه شده در فرمول حجم نمونه فوق، حجم نمونه در گروه مداخله به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$n_A = \frac{\left\{ 1.28 \times \sqrt{[(1+2) \times 0.046158 \times (1-0.046158)]} + 1.64 \times \sqrt{[2 \times 0.0448 \times (1-0.0448) + 0.046837 \times (1-0.046837)]} \right\}^2}{2 \times 0.03^2}$$

$$n_A = \frac{[0.465089 + 0.5918]^2}{2 \times 0.0009} = 620.56 = 621$$

پس به ۶۲۱ نمونه در گروه مداخله نیاز است:

تعداد نمونه در گروه شاهد برابر است با:

$$n_B = 621 \times 2 = 1242$$

در نتیجه حجم نمونه کل برابر خواهد شد با:

$$n = n_A + n_B = 621 + 1242 = 1863$$

فصل چهاردهم: حجم نمونه در مطالعات همبستگی

مقدمه

ضریب همبستگی پیرسون در واقع میزان ارتباط بین دو متغیر پیوسته را برآورد می‌کند. مقادیری که این ضریب می‌تواند بپذیرد، بین -1 و 1 خواهد بود: $-1 \leq \rho \leq 1$. برای آن که مقادیر عددی این ضریب همبستگی، از توزیع نرمال پیروی کند، معمولاً تبدیل زیر برایش در نظر گرفته می‌شود:

$$Z_\rho = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1 + \rho}{1 - \rho} \right)$$

خطای معیار و فاصله اطمینان برای این تبدیل از چپ به راست برابر است با:

$$SE(Z_\rho) = \frac{1}{\sqrt{n-3}} \quad CI = \frac{e^{2\left(Z_\rho \pm \frac{z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{n-3}}\right)} - 1}{e^{2\left(Z_\rho \pm \frac{z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{n-3}}\right)} + 1}$$

در واقع می‌توان فاصله اطمینان را به صورت زیر نوشت:

$$CI = \frac{e^{2\left(Z_\rho - \frac{z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{n-3}}\right)} - 1}{e^{2\left(Z_\rho - \frac{z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{n-3}}\right)} + 1} \quad \text{to} \quad \frac{e^{2\left(Z_\rho + \frac{z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{n-3}}\right)} - 1}{e^{2\left(Z_\rho + \frac{z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{n-3}}\right)} + 1} \quad (14.1)$$

۱. حجم نمونه در ضریب همبستگی (رویکرد اول)

فرمول حجم نمونه برای مطالعاتی که از ضریب همبستگی پیرسون در تحلیل پیامدهای اصلی (اولیه)، استفاده می‌کنند، به صورت زیر پیشنهاد می‌شود:

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{u_p^2} + 3 \quad (14.2)$$

تنها پارامتر ناشناخته در فرمول فوق u_p می‌باشد که در رابطه ۱۴.۳ معرفی می‌شود:

$$u_p = \frac{1}{2} \ln \frac{1 + \rho}{1 - \rho} + \frac{\rho}{2(N-1)} \quad (14.3)$$

فصل چهاردهم: حجم نمونه در مطالعات همبستگی / ۱۳۱

با تعریف u_p در رابطه ۱۴.۳، پای دو پارامتر دیگر نیز به میان می‌آید یعنی ρ و N . تکلیف ρ مشخص است:

- یا از مطالعات مشابه به دست می‌آید.
 - یا از مطالعات پایلوت برآوردی از آن حاصل خواهد شد.
- با N چه کنیم؟ همان حجم نمونه است که می‌خواهیم آن را تعیین کنیم و این یک نوع تناقض است. برای فایق شدن بر این مشکل می‌توان برآوردی اولیه از حجم نمونه داشت. چطور؟ به فرمول u_p نگاه کنید. سمت راست این معادله از دو قسمت تشکیل شده است. عبارت دوم آن به صورت زیر است:

$$\frac{\rho}{2(N-1)}$$

این عبارت در هر صورت بسیار کوچک است و در مرحله اول قابل چشم پوشی است. ما از این عبارت چشم پوشی کرده و در این مرحله یک برآورد اولیه از u_p به صورت زیر ارائه می‌کنیم:

$$u_p^0 = \frac{1}{2} \ln \frac{1+\rho}{1-\rho} \quad (14.4)$$

u_p^0 برآورد اولیه از u_p می‌باشد. این برآورد اولیه را به جای u_p در فرمول حجم نمونه ۱۴.۲ یعنی در فرمول $N = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{u_p^2} + 3$ قرار می‌دهیم و به این ترتیب یک حجم نمونه اولیه را به دست آورده و نام آن را N_0 می‌گذاریم:

$$N_0 = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(u_p^0)^2} + 3 \quad (14.5)$$

یا:

$$N_0 = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\left(\frac{1}{2} \ln \frac{1+\rho}{1-\rho}\right)^2} + 3 \quad (14.6)$$

حال این N_0 را در فرمول کامل u_p قرار می‌دهیم، یعنی در رابطه:

۱۳۲ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$$u_p = \frac{1}{2} \ln \frac{1+\rho}{1-\rho} + \frac{\rho}{2(N-1)}$$

تا به این ترتیب، برآوردی از u_p به شکل نهایی بدست آید (رابطه ۱۴.۷):

$$\hat{u}_p = \frac{1}{2} \ln \frac{1+\rho}{1-\rho} + \frac{\rho}{2(N_0-1)} \quad (14.7)$$

می‌توان فرمول برآورد نهایی از u_p را به شکل یکپارچه به صورت زیر نوشت:

$$\hat{u}_p = \frac{1}{2} \ln \frac{1+\rho}{1-\rho} + \frac{1}{2} \times \frac{\rho}{\left\{ \left[\frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{\left(\frac{1}{2} \ln \frac{1+\rho}{1-\rho} \right)^2} \right] + 3 \right\} - 1} \quad (14.8)$$

حال می‌توان با استفاده از \hat{u}_p و با بکارگیری فرمول زیر (یعنی رابطه ۱۴.۹) تخمینی از حجم نمونه لازم برای مطالعاتی که از ضریب همبستگی پیروسون، در تحلیل پیامدهای اولیه خود استفاده می‌کنند، بدست آورد.

$$\hat{N} = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{\hat{u}_p^2} + 3 \quad (14.9)$$

مثال:

فرض کنید که ضریب همبستگی بین FEV1 و FVC از مطالعات گذشته برابر ۰/۶ برآورد شده باشد. همچنین فرض کنید که بیماران با یک بیماری ریوی در کلینیک در دسترس هستند و ما می‌خواهیم ببینیم که آیا ارتباط معنی‌داری بین FEV1 و FVC در این بیماران وجود دارد یا خیر؟ توجه داشته باشید که ما انتظار نداریم که این ارتباط منفی باشد، در نتیجه آزمونی که ما قرار است انجام دهیم آزمونی یک طرفه است. (خطای α در این مطالعه برابر ۵ درصد و (خطای β برابر ۲۰ درصد در نظر گرفته شده است. به نظر شما برای هدایت چنین مطالعه‌ای به چه حجم نمونه‌ای نیاز داریم؟

پاسخ:

اطلاعاتی که در اختیار داریم عبارتند از:

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.20 \quad \rho = 0.6$$

فرمول حجم نمونه نهایی از رابطه ۱۴.۹ برابر است با:

$$\hat{N} = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\hat{u}_p^2} + 3$$

در ابتدا باید u_p^0 را از رابطه ۱۴.۴ محاسبه کنیم:

$$u_p^0 = \frac{1}{2} \ln \frac{1+\rho}{1-\rho} \Rightarrow u_p^0 = \frac{1}{2} \ln \frac{1+0.6}{1-0.6} = 0.693$$

در ادامه از رابطه ۱۴.۵، برآورد اولیه از حجم نمونه را محاسبه می‌کنیم:

$$N_0 = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(u_p^0)^2} + 3 \Rightarrow N_0 = \frac{(1.64 + 0.84)^2}{(0.693)^2} + 3 = 15.9 \approx 16$$

حال نوبت به محاسبه \hat{u}_p از رابطه ۱۴.۷ می‌رسد:

$$\hat{u}_p = \frac{1}{2} \ln \frac{1+\rho}{1-\rho} + \frac{\rho}{2(N_0-1)} \Rightarrow \hat{u}_p = \frac{1}{2} \ln \frac{1+0.6}{1-0.6} + \frac{0.6}{2(16-1)} \approx 0.7131$$

در نهایت حجم نمونه نهایی با استفاده از رابطه ۱۴.۹ به صورت زیر محاسبه خواهد شد:

$$N = \frac{(1.64 + 0.84)^2}{0.7131} + 3 = 15.2 \approx 16$$

همانطور که می‌بینیم در این مثال، برآورد نهایی حجم نمونه با برآورد اولیه حجم نمونه تفاوت زیادی ندارد.

۲. محاسبه حجم نمونه در ضریب همبستگی (رویکرد دوم) - حجم نمونه در ضریب

همبستگی پیرسون، اسپیرمن و کندال

آنچه در این قسمت ارائه می‌شود، محاسبه حجم نمونه برای مطالعاتی است که هدفشان تعیین ضریب همبستگی بین دو متغیر می‌باشد. بسته به نوع متغیرهای مورد بررسی و توزیع داده‌ها در مطالعات از ضرایب همبستگی پیرسون، اسپیرمن یا کندال استفاده می‌شود. در رویکرد دوم (تعیین حجم نمونه)، در ابتدا یک فرمول مشترک برای محاسبه حجم نمونه ارائه می‌شود که در این فرمول، ضرایب پیش بینی می‌شود که بر حسب نوع همبستگی (پیرسون، اسپیرمن یا کندال) مورد بررسی مقادیرشان متفاوت خواهد بود.

فرمول کلی که از آن یاد شد، در رابطه ۱۴.۱۰ به نمایش در می‌آید:

۱۳۴ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$$n = (n_0 - b) \left(\frac{w_0}{w} \right)^{1/2} + b \quad (14.10)$$

فرمول ۱۴.۱۰ متکی بر برآورد یک حجم نمونه اولیه تحت عنوان n_0 می‌باشد که فرمولش در رابطه ۱۴.۱۱ به نمایش در آمده است:

$$n_0 = 4c^2(1 - \rho^2)^2 \left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{w} \right)^2 + b \quad (14.11)$$

توجه داشته باشید، اگر در برآورد اولیه حجم نمونه، $n_0 < 10$ بدست آمد آن را مساوی ۱۰ قرار می‌دهیم:

جهت بکارگیری فرمول‌های فوق برای محاسبه حجم نمونه در مطالعاتی که ازهریک از ضرایب همبستگی سه گانه در تحلیل پیامدهای خود بهره می‌برند، به پیشنهادات ارائه شده برای c و b در ۱۴.۱۲ توجه شود:

- برای ضریب همبستگی پیرسون: $c = 1$
- برای ضریب همبستگی کندال: $c = (0.437)^{1/2}$
- برای ضریب همبستگی اسپیرمن: $c = (1 + \rho^2 / 2)^{1/2}$
- برای ضریب همبستگی پیرسون $b = 3$
- برای ضریب همبستگی کندال: $b = 4$
- برای ضریب همبستگی اسپیرمن: $b = 3$

(۱۴.۱۲)

در روابط ۱۴.۱۰ و ۱۴.۱۱:

W : پهنای قابل قبول برای محقق می‌باشد (پهنایی که محقق برای فاصله اطمینان ضریب همبستگی، قابل قبول تصور می‌کند)

برای محاسبه w_0 از رابطه ۱۴.۱۳ استفاده می‌شود:

$$w_0 = \frac{e^{2L_2-1}}{e^{2L_2+1}} - \frac{e^{2L_1-1}}{e^{2L_1+1}} \quad (14.13)$$

جایی که:

$$L_1 = 0.5 \times \ln\left(\frac{1+\rho}{1-\rho}\right) - \frac{cz_{1-\alpha/2}}{(n_0 - b)^{1/2}}$$

(۱۴.۱۴)

$$L_2 = 0.5 \times \ln\left(\frac{1+\rho}{1-\rho}\right) + \frac{cz_{1-\alpha/2}}{(n_0 - b)^{1/2}}$$

مثال:

برای هدایت مطالعه‌ای که قرار است از ضریب همبستگی پیروسون برای تعیین ارتباط بین دو متغیر استفاده شود به چه حجم نمونه‌ای نیاز می‌باشد اگر این ضریب در یک مطالعه با طراحی و جمعیت مشابه ۰/۸ بر آورد شده باشد و محقق یک پهنای ۰/۲ را برای برآورد این ضریب در مطالعه خود مناسب فرض نماید. یاد آوری می‌شود محقق خطای آلفا را پنج صدم در نظر می‌گیرد.

پاسخ:

اطلاعات زیر در اختیار ماست:

$$w = 0.2 \quad \rho = 0.8 \quad \alpha = 0.05$$

بر حسب پیشنهادات مندرج در رابطه ۱۴.۱۲ داریم:

$$c = 1 \quad b = 3$$

n_0 را از رابطه ۱۴.۱۱ به صورت زیر محاسبه می‌کنیم:

$$n_0 = 4c^2(1-\rho^2)^2 \left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{w}\right)^2 + b = 4 \times 1^2 \times (1-0.8^2)^2 \left(\frac{1.96}{0.2}\right)^2 + 3 = 52.78 = 53$$

در مرحله بعد، رابطه ۱۴.۱۴ را بکار گرفته و L_1 و L_2 را بصورت زیر محاسبه می‌کنیم:

$$L_1 = 0.5 \times \ln\left(\frac{1+\rho}{1-\rho}\right) - \frac{cz_{1-\alpha/2}}{(n_0 - b)^{1/2}} = 0.5 \times \ln\left(\frac{1+0.8}{1-0.8}\right) - \frac{1 \times 1.96}{(53-3)^{1/2}}$$

$$= 1.0986 - 0.2772 = 0.8214$$

$$L_2 = 0.5 \times \ln\left(\frac{1+\rho}{1-\rho}\right) + \frac{cz_{1-\alpha/2}}{(n_0 - b)^{1/2}} = 0.5 \times \ln\left(\frac{1+0.8}{1-0.8}\right) + \frac{1 \times 1.96}{(53-3)^{1/2}}$$

$$= 1.0986 + 0.2772 = 1.3758$$

برای محاسبه w_0 ، رابطه ۱۴.۱۳ را بکار می‌گیریم:

$$w_0 = \frac{e^{2L_2-1}}{e^{2L_2+1}} - \frac{e^{2L_1-1}}{e^{2L_1+1}}$$

۱۳۶ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

در مرحله بعد، مقادیر محاسبه شده L_1 و L_2 را به ترتیب در جمله دوم و جمله اول سمت راست رابطه ۱۴.۱۳ قرار داده و بدین ترتیب w_0 را محاسبه می‌کنیم:

$$w_0 = \frac{e^{2 \times (1.3758)} - 1}{e^{2 \times (1.3758)} + 1} - \frac{e^{2 \times (0.8214)} - 1}{e^{2 \times (0.8214)} + 1} = \frac{15.6676 - 1}{15.6676 + 1} - \frac{5.1696 - 1}{5.1696 + 1}$$

$$= 0.88 - 0.6758 = 0.2042$$

$$\Rightarrow w_0 = 0.2042$$

با در اختیار داشتن مقادیر n_0 ، w_0 و b جایگزینی آنها در رابطه ۱۴.۱۰، حجم نمونه مطلوب به صورت زیر محاسبه خواهد شد:

$$n = (n_0 - b) \left(\frac{w_0}{w} \right)^2 + b \Rightarrow n = (53 - 3) \left(\frac{0.2042}{0.2} \right)^2 + 3 = 55.12 = 56$$

حال اگر داده‌های مثال فوق را برای محاسبه حجم نمونه در مطالعه‌ای که پیامد آن بر حسب ضریب همبستگی اسپیرمن تحلیل می‌شود بکار گیریم، بر حسب پیشنهادات و فرمول‌های مندرج در ۱۴.۱۲ خواهیم داشت:

$$c = (1 + \rho^2 / 2)^{1/2} = \left(1 + \frac{0.8^2}{2} \right)^{1/2} = (1 + 0.32)^{1/2} = 1.1489$$

$$b = 3$$

n_0 را از رابطه ۱۴.۱۱ به صورت زیر محاسبه می‌کنیم:

$$n_0 = 4c^2(1 - \rho^2)^2 \left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{w} \right)^2 + b = 4 \times 1.1489^2 \times (1 - 0.8^2)^2 \left(\frac{1.96}{0.2} \right)^2 + 3 = 68.69 = 69$$

در مرحله بعد، رابطه ۱۴.۱۴ را بکار گرفته و L_1 و L_2 را بصورت زیر محاسبه می‌کنیم:

$$L_1 = 0.5 \times \ln \left(\frac{1 + \rho}{1 - \rho} \right) - \frac{cz_{1-\alpha/2}}{(n_0 - b)^{1/2}} = 0.5 \times \ln \left(\frac{1 + 0.8}{1 - 0.8} \right) - \frac{1.1489 \times 1.96}{(69 - 3)^{1/2}}$$

$$= 1.0986 - 0.2772 = 0.8214$$

$$L_2 = 0.5 \times \ln \left(\frac{1 + \rho}{1 - \rho} \right) + \frac{cz_{1-\alpha/2}}{(n_0 - b)^{1/2}} = 0.5 \times \ln \left(\frac{1 + 0.8}{1 - 0.8} \right) + \frac{1.1489 \times 1.96}{(69 - 3)^{1/2}}$$

$$= 1.0986 + 0.2772 = 1.3758$$

فصل چهاردهم: حجم نمونه در مطالعات همبستگی / ۱۳۷

در اینجا فواصل اطمینان به همان اندازه ضریب همبستگی پیرسون بدست آمد. در نتیجه از رابطه ۱۴.۱۳ برای محاسبه w_0 خواهیم داشت:

$$w_0 = \frac{e^{2L_2-1}}{e^{2L_2+1}} - \frac{e^{2L_1-1}}{e^{2L_1+1}}$$

$$w_0 = \frac{e^{2 \times (1.3758)} - 1}{e^{2 \times (1.3758)} + 1} - \frac{e^{2 \times (0.8214)} - 1}{e^{2 \times (0.8214)} + 1} = \frac{15.6676 - 1}{15.6676 + 1} - \frac{5.1696 - 1}{5.1696 + 1} \Rightarrow w_0 = 0.2042$$

$$= 0.88 - 0.6758 = 0.2042$$

در نهایت با در اختیار داشتن مقادیر b ، n_0 و w_0 و جایگزینی آنها در رابطه ۱۴.۱۰، حجم نمونه مطلوب به صورت زیر محاسبه خواهد شد:

$$n = (n_0 - b) \left(\frac{w_0}{w} \right)^2 + b \Rightarrow n = (69 - 3) \left(\frac{0.2042}{0.2} \right)^2 + 3 = 71.80 \approx 72$$

برای هدایت مطالعه‌ای که قرار است پیامدهای اصلی آن با استفاده از ضریب همبستگی کندال تحلیل شود، از پیشنهادات مندرج در ۱۴.۱۲ خواهیم داشت:

$$b = 4 \qquad c = (1 + \rho^2 / 2)^{1/2}$$

n_0 از رابطه ۱۴.۱۱ به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$n_0 = 4c^2(1 - 0.8^2)^2 \left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{w} \right)^2 + b = 4 \times (0.437^{1/2})^2 \times (1 - 0.8^2)^2 \left(\frac{1.96}{0.2} \right)^2 + 4 = 25.75 = 26$$

در مرحله بعد L_1 و L_2 از رابطه ۱۴.۱۴ به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$L_1 = 0.5 \times \ln \left(\frac{1 + \rho}{1 - \rho} \right) - \frac{cz_{1-\alpha/2}}{(n_0 - b)^{1/2}} = 0.5 \times \ln \left(\frac{1 + 0.8}{1 - 0.8} \right) - \frac{\sqrt{0.437} \times 1.96}{(26 - 4)^{1/2}}$$

$$= 1.0986 - 0.2762 = 0.8224$$

$$L_2 = 0.5 \times \ln \left(\frac{1 + \rho}{1 - \rho} \right) + \frac{cz_{1-\alpha/2}}{(n_0 - b)^{1/2}} = 0.5 \times \ln \left(\frac{1 + 0.8}{1 - 0.8} \right) + \frac{\sqrt{0.437} \times 1.96}{(26 - 4)^{1/2}}$$

$$= 1.0986 + 0.2762 = 1.3748$$

با در اختیار داشتن مقادیر L_1 و L_2 و جایگذاری آنها در رابطه ۱۴.۱۳، w_0 را محاسبه می‌کنیم:

۱۳۸ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$$w_0 = \frac{e^{2 \times (1.3748)} - 1}{e^{2 \times (1.3748)} + 1} - \frac{e^{2 \times (0.8224)} - 1}{e^{2 \times (0.8224)} + 1} = \frac{15.6363 - 1}{15.6363 + 1} - \frac{5.1799 - 1}{5.1799 + 1} \Rightarrow w_0 = 0.20341$$
$$= 0.87978 - 0.67647 = 0.20341$$

در نهایت با در اختیار داشتن مقادیر b ، n_0 و w_0 و جایگزینی آنها در رابطه ۱۴.۱۰ حجم نمونه مطلوب به صورت زیر محاسبه خواهد شد:

$$n = (26 - 4) \left(\frac{0.20341}{0.2} \right)^2 + 4 = 26.75 = 27$$

فصل پانزدهم: حجم نمونه در رگرسیون خطی

محاسبه حجم نمونه در رگرسیون چندگانه

۱. رگرسیون خطی

۱-۱. رگرسیون خطی ساده با دو متغیر

در رگرسیون خطی سعی می‌شود تا مقادیر عددی متغیر وابسته بر اساس متغیرهای مستقل (یا پیشگویی کننده) با استفاده از یک معادله خطی پیش بینی شود.

رگرسیون خطی دارای پیش‌فرض‌های زیادی است. برخی از این پیش‌فرضها در زیر آمده است:

(۱) متغیر وابسته به ازای هر یک از مقادیر مختلف متغیر مستقل، از توزیع نرمال پیروی کند.

(۲) واریانس متغیر وابسته به ازای هر یک از مقادیر مختلف متغیر مستقل، همسان باشد.

(۳) مدل‌های غیرخطی دیگر، برازنده‌تر از مدل خطی در تعیین رابطه بین دو متغیر مستقل و وابسته نباشد.

(۴) مقادیر پرت در مطالعه وجود نداشته باشد.

مثال:

داده‌های مربوط به ۳۰۰۰ نفر از افراد جامعه از لحاظ وزن و سن در اختیار می‌باشد. مطلوب است تعیین رابطه بین وزن و سن.

در این جا داده‌های مربوط به وزن و سن از نوع کمی بوده و قرار است که ارتباط بین آنها سنجیده

شود. در مدل رگرسیون دو متغیری، معادله رگرسیونی به صورت زیر ارائه می‌شود:

$$y = \beta x + \alpha$$

$$\text{weight} = \beta \times \text{age} + \alpha$$

معنی دار شدن ضریب بتا نشان دهنده این موضوع می‌باشد که بین وزن و سن یک رابطه خطی وجود دارد.

۱-۲. رگرسیون خطی چندگانه

این نوع رگرسیون در مطالعاتی بکار گرفته می‌شوند که محقق قصد دارد یک رابطه خطی را بین یک متغیر وابسته و چند متغیر مستقل، به آزمون بگذارد. برای این نوع رگرسیون یک شرط دیگر نیز اضافه

می‌شود: "عدم وجود رابطه همخطی (چندگانه)^۱ بین متغیرهای مستقل"

^۱ multicollinearity

۱۴۰ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

مثال: محقق می‌خواهد ارتباط بین قند خون ناشتا و چند متغیر دیگر نظیر فشارخون سیستولیک، LDL سرم، وزن و سن را بسنجد.
معادله رگرسیونی چندگانه عمومی به صورت زیر ارائه می‌شود:

$$y = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n + \alpha$$

در نتیجه برای مثال فوق داریم:

$$FBS = \beta_1 \times SBP + \beta_2 \times LDL_C + \beta_3 \times Weight + \beta_4 \times Age + \alpha$$

$$y = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n + \alpha$$

$$FBS = \beta_1 \times SBP + \beta_2 \times DBP + \beta_3 \times Weight + \beta_4 \times Age + \alpha$$

با معنی‌دار شدن هر یک از ضرایب، می‌توان نتیجه گرفت که متغیر مرتبط (که ضریب بتایش معنی‌دار شد) با متغیر وابسته یعنی در اینجا قند خون ناشتا رابطه خطی دارد. مدل رگرسیون در نهایت معادله‌ای را پیشنهاد می‌کند که با استفاده از آن می‌توان پیش‌بینی کرد فردی که فرضاً فشارخون سیستولیک ۱۵۰ میلی‌متر جیوه، LDL ۱۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، وزن ۷۸ کیلوگرم و سن ۵۶ سال دارد، احتمالاً قند خون او چقدر خواهد بود؟

۲. محاسبه حجم نمونه در رگرسیون خطی چندگانه

فرمول حجم نمونه در رگرسیون چندگانه را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$N \geq \left(\frac{2 - 2\rho^2 + \varepsilon}{\varepsilon} \right) (k + 1) \quad (15.1)$$

جایی که:

$$\varepsilon = \rho^2 - (PE) \times \rho^2 \quad PE = \frac{R_C^2}{R^2} \quad R_C^2 = 1 - \left(\frac{N + k + 1}{N - k - 1} \right) (1 - R^2) \quad (15.2)$$

ρ^2 : در واقع تخمینی است از اندازه تاثیر (مربع ضریب همبستگی چندگانه) که از مطالعات قبلی برآورد شده است. k : تعداد متغیرهای پیشگویی کننده‌ای است که قرار است وارد مدل شوند.

برای تعیین ε به چند روش می‌توان عمل کرد.

- یا از مطالعات گذشته برآوردی از ε مستقیماً در اختیار قرار می‌گیرد.

فصل پانزدهم: حجم نمونه در رگرسیون خطی / ۱۴۱

- یا محقق مقدار آن را بر حسب نسبتی از ρ^2 تعیین می‌نماید. به طوری که ε می‌تواند از $\varepsilon = 0.05\rho^2$ تا $\varepsilon = 0.2\rho^2$ در نظر گرفته شود، به طوری که:
 - $\varepsilon = 0.05\rho^2$: حداقل حجم نمونه قابل قبول را پیشنهاد می‌کند.
 - $\varepsilon = 0.05\rho^2$: حجم نمونه‌ای را پیشنهاد می‌کند که پیشگویی خوبی با استفاده از آن، در مدل رگرسیون ارائه می‌شود.

مثال:

فرض کنید محقق می‌خواهد مطالعه‌ای ترتیب دهد و بر اساس آن رابطه‌ای بین میزان فشار خون بیماران بر اساس میزان قند خون، کلسترول، تری گلیسیرید، شاخص توده بدنی و میزان فعالیت بدنی به شکل ورزش (بر حسب دقیقه) بدست آورد. او در یک مطالعه پایلوت ضریب همبستگی چندگانه را ۰/۴۵ برآورد نمود. به نظر شما این محقق برای هدایت چنین مطالعه‌ای حداقل به چند نمونه قابل قبول، نیاز خواهد داشت:

پاسخ:

اطلاعات زیر از مثال فوق در اختیار ماست:

$k = 5$: تعداد متغیرهای پیشگویی کننده

$\rho = 0.45$: برآورد ضریب همبستگی در مطالعه پایلوت

چون به حداقل حجم نمونه قابل قبول اشاره شد، داریم:

$$\varepsilon = 0.2\rho^2 = 0.2 \times 0.45^2 = 0.0405$$

در نتیجه حداقل حجم نمونه قابل قبول از فرمول ۱۵.۱ برابر خواهد بود با:

$$R_C^2 = 1 - \left(\frac{N+k+1}{N-k-1} \right) (1 - R^2) \Rightarrow$$

$$N \geq \left(\frac{2 - 2\rho^2 + \varepsilon}{\varepsilon} \right) (k+1) = \left(\frac{2 - 2 \times 0.2025 + 0.0405}{0.0405} \right) \times (5+1) = 242.29 = 243$$

$$\Rightarrow N \geq 243$$

عدد بدست آمده کمترین حجم نمونه قابل قبول خواهد بود.

اگر بخواهیم پیشگویی بسیار خوبی داشته باشیم، $\varepsilon = 0.05\rho^2$ را انتخاب کرده و به این نحو خواهیم داشت:

$$\varepsilon = 0.05 \times 0.2025 = 0.010125$$

و از فرمول ۱۵.۱:

۱۴۲ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$$N \geq \left(\frac{2 - 2\rho^2 + \varepsilon}{\varepsilon} \right) (k+1) = \left(\frac{2 - 2 \times 0.2025 + 0.010125}{0.010125} \right) \times (5+1) = 951.158 = 952$$

$$\Rightarrow N \geq 952$$

جدول ۱۵.۱ و ۱۵.۲ نیز به تعیین حجم نمونه در رگرسیون چندگانه کمک می‌نمایند:

■ جدول ۱۵.۱ - حجم نمونه توصیه شده برحسب مربع ضریب همبستگی چندگانه جمعیت و تعداد متغیرهای پیشگویی کننده (مستقل)

ρ^2	تعداد متغیرهای مستقل					
	2	3	4	5	7	9
	پیشگویی خوب					
0.10	240	380	440	550	700	900
0.15	160	220	280	340	440	550
0.20	110	170	200	260	320	400
0.25	85	120	150	180	240	300
0.30	65	95	130	150	190	240
0.40	45	65	80	95	120	150
0.50	35	45	55	65	85	100
0.70	15	21	25	35	40	50
0.90	7	9	10	11	14	16
	پیشگویی عالی					
0.10	950	1500	1800	2200	2800	-
0.15	600	850	1200	1400	1800	2200
0.20	420	650	800	950	1300	1500
0.25	320	460	600	750	950	1200
0.30	260	360	480	600	800	1000
0.40	160	260	300	380	480	600
0.50	110	130	220	230	320	400
0.70	50	70	95	110	140	170
0.90	15	21	29	35	40	50

¹squared population multiple correlation coefficients

فصل پانزدهم: حجم نمونه در رگرسیون خطی / ۱۴۳

■ جدول ۱۵.۲ - نسبت حجم نمونه به تعداد متغیرهای مستقل (پا پیشگویی کننده) بر حسب مربع ضریب همبستگی چنگانه جمعیتو تعداد متغیرهای مستقل

ρ^2	تعداد متغیرهای مستقل					
	2	3	4	5	7	9
	پیشگویی خوب					
0.10	120	127	110	110	100	100
0.15	80	73	70	68	63	61
0.20	55	57	50	52	46	44
0.25	43	40	38	36	34	33
0.30	33	32	33	30	27	27
0.40	23	22	20	19	17	17
0.50	18	15	14	13	12	11
0.70	8	7	6	7	6	6
0.90	4	3	3	2	2	2
	پیشگویی عالی					
0.10	475	500	450	440	400	-
0.15	300	283	300	280	257	244
0.20	210	217	200	190	186	167
0.25	160	153	150	150	136	133
0.30	130	120	120	120	114	111
0.40	80	87	75	76	69	67
0.50	55	43	55	46	46	44
0.70	25	23	24	22	20	19
0.90	8	7	7	7	6	6

تفاوتی بین جداول ۱۵.۱ و ۱۵.۲ وجود ندارد. فقط جدول ۱۵.۱ حجم نمونه را به صورت کلی نشان می‌دهد و جدول ۱۵.۲ حجم نمونه را بر حسب تعداد متغیرهای مستقلی که وارد مدل شدند، پیشنهاد می‌کند. اگر اعداد جدول ۱۵.۱ بر تعداد متغیرهای مستقل متناظر تقسیم شوند، جدول ۱۵.۲ بدست خواهد آمد.

مثال:

فرض کنید محقق قصد دارد مطالعه‌ای ترتیب دهد و بر اساس آن رابطه‌ای خطی را بین میزان فشار خون بیماران با قند خون ناشتا، کلسترول، تری گلیسیرید، شاخص توده بدنی و مدت زمان ورزش (بر حسب دقیقه) به آزمون بگذارد. او در یک مطالعه پایلوت ضریب همبستگی چندگانه را بین فشار خون و سایر متغیرها ۰/۴۵ برآورد می‌نماید. به نظر شما این محقق برای هدایت چنین مطالعه‌ای حداقل به چند نمونه نیاز خواهد داشت:

پاسخ:

همانطور که می‌بینیم تعداد متغیرهای پیش‌گویی کننده در این مطالعه برابر ۵ می‌باشد. ضریب همبستگی چندگانه نیز برابر ۰/۴۵ برآورد گردید که خواهیم داشت:

$$\rho = 0.45 \Rightarrow \rho^2 = 0.2025 \approx 0.2$$

نقطه تقاطع $\rho^2 = 0.2$ و تعداد متغیرهای پیش‌گویی کننده (که در این مطالعه برابر ۵ است)، در جدولی که برای یک پیش‌گویی خوب تنظیم شده است، عدد ۲۶۰ و در جدولی که برای یک پیش‌گویی عالی تنظیم شده است، عدد ۹۵۰ می‌باشد. در نتیجه این محقق برای هدایت چنین مطالعه‌ای، حداقل به ۲۶۰ نمونه برای یک پیش‌گویی خوب و به ۹۵۰ نمونه برای یک پیش‌گویی عالی نیاز خواهد داشت.

فصل شانزدهم: تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که تحلیل پیامدهای اصلی آنها بر رگرسیون لجستیک استوار می‌باشد

۱. رگرسیون لجستیک

رگرسیون لجستیک شبیه رگرسیون خطی است، با این تفاوت که متغیر وابسته در رگرسیون لجستیک دو وجهی است. منظور از دو وجهی بودن این است که یک متغیر می‌تواند فقط دو مقدار را قبول نماید. این مقادیر معمولاً به صورت $Y = 1$ به معنی موفقیت (فرضاً وقوع حادثه) و $Y = 0$ به معنای عدم موفقیت یا شکست (فرضاً عدم وقوع حادثه) کد می‌گیرند. مثالهایی از متغیر دووجهی در موضوع سلامت، شامل مرگ - عدم مرگ، علاج یافته-علاج نیافته، وقوع بیماری-عدم وقوع بیماری و سیگاری-غیرسیگاری هستند. همانطور که اشاره شد، در رگرسیون لجستیک متغیر وابسته دو وجهی است به عنوان مثال آیا پیامد رخ خواهد داد یا خیر؟ می‌توانیم احتمال وقوع حادثه (پیامد) را به صورت

$$P(Y = 1) = p$$

به طوری که p به عنوان احتمال می‌تواند مقادیر بین صفر تا یک را قبول نماید. حال نسبت $\frac{p}{1-p}$ را در نظر بگیرید. اگر $p = 0$ در آن صورت نسبت فوق برابر صفر خواهد شد و اگر $p \rightarrow 1$ در آن صورت: $\frac{p}{1-p} \rightarrow \infty$ و با مقادیر p بین صفر و یک، مقادیر نسبت $\frac{p}{1-p}$ بین صفر و بی نهایت

$$0 \leq p \leq 1 \Rightarrow 0 \leq \frac{p}{1-p} \leq \infty$$

بدست خواهد آمد، یعنی: $\frac{p}{1-p}$ مقادیر از منفی بی نهایت ($-\infty$) تا مثبت بی نهایت ($+\infty$) قبول کند، یک

تبدیل لگاریتم طبیعی کمک کننده خواهد بود به طوری که: $-\infty \leq \ln \frac{p}{1-p} \leq +\infty$ ، $0 \leq p \leq 1$.

چون این تبدیل لگاریتمی می‌تواند مقادیر بین $-\infty$ تا $+\infty$ را به صورت اعداد پیوسته بپذیرد، می‌توان

همانند رگرسیون خطی معادله زیر را نوشت: $y = \ln \frac{p}{1-p} = \alpha + \beta_1 x$ که خواهیم داشت:

$$\frac{p}{1-p} = e^{\alpha + \beta_1 x} \Rightarrow p = \frac{e^{\alpha + \beta_1 x}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 x}}$$

چند فرمول وابسته به رگرسیون لجستیک چند متغیره در زیر خلاصه شده است:

$$\begin{aligned}
 p(X) &= \frac{e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n}} \Rightarrow (16.1) \\
 1 - p(X) &= 1 - \frac{e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n}} = \Rightarrow \\
 1 - p(X) &= \frac{1}{1 + e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n}} \Rightarrow \\
 \frac{P(X)}{1 - P(X)} &= e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n} \Rightarrow \\
 \ln \frac{P(X)}{1 - P(X)} &= \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n
 \end{aligned}$$

بر خلاف رگرسیون خطی، رگرسیون لجستیک دارای پیش فرض‌های زیادی نیست و به همین علت مورد علاقه محققین، خصوصاً در عرصه پزشکی است. با این حال در اینجا نیز همانند رگرسیون خطی چندگانه، شرط عدم وجود رابطه همخطی چندگانه بین متغیرهای مستقل مهم است. تفسیر ضرایب در رگرسیون لجستیک تقریباً شبیه رگرسیون خطی است. ولی در رگرسیون لجستیک می‌توان با استفاده از ضرایبی که تحت عنوان ضرایب β یا همان ضرایب متغیرهای مستقل نام می‌گیرند، نسبت شانس را محاسبه کرد.

۲. حجم نمونه در رگرسیون لجستیک با کوواریت‌های پیوسته

۱-۲. حجم نمونه در مطالعاتی که تحلیل پیامدهای اصلی آنها بر رگرسیون لجستیک استوار می‌باشد (با یک متغیر کوواریت پیوسته)
 حجم نمونه در مطالعاتی که تحلیل پیامدهای اصلی آنها بر رگرسیون لجستیک استوار می‌باشد، در صورتی که یک متغیر کوواریت وارد مدل شده و از بقیه متغیرها چشم‌پوشی شود، از رابطه ۱۶.۲ بدست خواهد آمد:

$$n = (1 + 2p_0\delta) \times \frac{\left(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta} e^{-0.25\beta_1^2} \right)^2}{p_0\beta_1^{*2}} \quad (16.2)$$

که در آن:

$$\delta = \frac{1 + (1 + \beta_1^{*2})e^{1.25\beta_1^{*2}}}{1 + e^{-0.25\beta_1^{*2}}} \quad p_0 = \frac{e^{\beta_0}}{1 + e^{\beta_0}} \quad \beta_1^* = \ln OR \quad (16.3)$$

OR: نسبت شانس می‌باشد.

همانطور که دیده می‌شود، عمدتاً نیاز به اطلاعات زیر می‌باشد:

خطای α ، توان مطالعه یعنی $1 - \beta$ ، β_0 یعنی عرض از مبدأ^۱ و $\beta_1 = \ln OR$

۲-۲. حجم نمونه در مطالعاتی که تحلیل پیامدهای اصلی آنها بر رگرسیون لجستیک با

چند متغیر کوواریت پیوسته استوار می‌باشد

در مواردی که از کوواریت‌های دیگر چشم‌پوشی نمی‌شود یعنی از مدل رگرسیون لجستیک چندگانه استفاده می‌شود، حجم نمونه از رابطه زیر بدست خواهد آمد:

$$n_m = \frac{n}{1 - \rho^2} \quad (16.4)$$

که در آن:

ρ^2 : مربع ضریب همبستگی چندگانه بین متغیر اصلی کوواریت با بقیه کوواریت‌ها ($m - 1$) کوواریت دیگر می‌باشد. m : تعداد کل کوواریت‌های وارد شده در مدل می‌باشد.

فرمول حجم نمونه با توجه به روابط ۱۶.۲ و ۱۶.۴ به صورت یکپارچه در قالب رابطه ۱۶.۵ قابل ارائه است:

$$n_m = \frac{(1 + 2 p_0 \delta)}{1 - \rho^2} \times \frac{\left(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta} e^{-0.25 \beta_1^{*2}} \right)^2}{p_0 \beta_1^{*2}} \quad (16.5)$$

مثال

فرض کنید محقق قصد دارد مطالعه‌ای را به منظور تعیین ارتباط بین شاخص کبد چرب^۲ با بیماری کبد چرب غیر الکلی^۳ هدایت نماید. از آنجا که او می‌خواهد مطالعه‌ای مبتنی بر جمعیت هدایت نماید، پیامد در مطالعه‌اش با استفاده از سونوگرافی تعیین می‌شود. در بررسی متون به یک مطالعه با هدفی

^۱ intercept

^۲Fatty liver index

^۳Non-alcoholic fatty liver disease

مشابه در کشور مواجه می‌شود که در آن نسبت شانس برای متغیر استاندارد شده شاخص کبد چرب در یک مدل تک متغیره برابر ۵/۷۹۴ بدست آمد. اگر او قصد داشته باشد تحلیل خود را با استفاده از یک مدل رگرسیونی تک متغیره انجام دهد او به چند نمونه با یک عرض از مبدا ۰/۴۳۸- و با فرض خطای آلفای ۰/۰۵ و خطای بتای ۰/۱ نیاز خواهد داشت؟ از رابطه ۱۶.۲ داریم:

$$n = (1 + 2p_0\delta) \times \frac{\left(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta} e^{-0.25\beta_1^{*2}} \right)^2}{p_0\beta_1^{*2}}$$

p_0 ، δ و β_1^* از روابط ۱۶.۳ به شکل زیر محاسبه می‌شوند:

$$p_0 = \frac{e^{\beta_0}}{1 + e^{\beta_0}} \Rightarrow p_0 = \frac{e^{-0.438}}{1 + e^{-0.438}} = 0.3922$$

$$\beta_1^* = \ln 5.794 = 1.757$$

$$\delta = \frac{1 + (1 + \beta_1^{*2}) e^{1.25\beta_1^{*2}}}{1 + e^{-0.25\beta_1^{*2}}} \Rightarrow \delta = \frac{1 + (1 + 1.757^2) e^{1.25 \times 1.757^2}}{1 + e^{-0.25 \times 1.757^2}} = 13320$$

در نهایت با استفاده از رابطه ۱۶.۲ حجم نمونه لازم محاسبه می‌شود:

$$n = (1 + 2 \times 0.3922 \times 13320) \times \frac{(1.64 + 1.28 \times e^{-0.25 \times 1.757^2})^2}{0.3922 \times 1.757^2} \cong 434$$

مثال

فرض کنید در مطالعه‌ای، محقق می‌خواهد این موضوع را مشخص نماید که به ازای یک واحد افزایش در متغیر استاندارد شده سن $\left[\frac{(Age - \mu)}{SD} \right]$ ، شانس ابتلا به بیماری دیابت، چه مقدار افزایش می‌یابد. این محقق در جستجوی متون با مطالعه‌ای مشابه مواجه می‌شود که شانس افزایش ابتلا به بیماری دیابت را به ازای یک واحد افزایش در متغیر استاندارد شده سن، ۵۰ درصد نشان داد و این در حالی است که مقدار عرض از مبدا (β_0 یا α) در همان مطالعه ۱/۰۷۹- تعیین شده است (توجه کنید که در این مطالعه فرضی از همه کوواریت‌های دیگر چشم پوشی شده است). این محقق برای هدایت چنین مطالعه‌ای به چه حجم نمونه‌ای نیاز دارد (با فرض این که محقق، خطای آلفا را ۵ درصد و توان مطالعه را برابر ۸۰ درصد در نظر گرفته باشد)؟

¹Intercept

پاسخ:

در این مثال، داده‌هایی که محقق با پیش فرضهای خود و از جستجوی متون در اختیار دارد، به شرح زیر می‌باشد:

$$\alpha = 0.05 \quad 1 - \beta = 0.8 \quad \beta_0 = -1.079 \quad \beta_1^* = \ln(1.5)$$

همانطور که اشاره شد، رابطه ۱۶.۲ به منظور محاسبه حجم نمونه در مطالعاتی که قرار است پیامدهای آنها با استفاده از رگرسیون لجستیک تک متغیره تحلیل شوند بکار می‌رود:

$$n = (1 + 2p_0\delta) \times \frac{\left(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta} e^{-0.25\beta_1^{*2}}\right)^2}{p_0\beta_1^{*2}}$$

که در آن p_0 و δ از روابط ۱۶.۳ به شکل زیر محاسبه می‌شوند:

$$p_0 = \frac{e^{\beta_0}}{1 + e^{\beta_0}} \Rightarrow p_0 = \frac{e^{-1.079}}{1 + e^{-1.079}} = 0.25$$

$$\beta_1^* = \ln 1.5 = 0.4055$$

$$\delta = \frac{1 + (1 + \beta_1^{*2}) e^{1.25\beta_1^{*2}}}{1 + e^{-0.25\beta_1^{*2}}} \Rightarrow$$

$$\delta = \frac{1 + (1 + [\ln(1.5)]^2) e^{1.25[\ln(1.5)]^2}}{1 + e^{-0.25[\ln(1.5)]^2}} = 1.24$$

در نهایت حجم نمونه مورد نیاز با استفاده از رابطه ۱۶.۲ برابر می‌شود با:

$$n = (1 + 2p_0\delta) \times \frac{\left(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta} e^{-0.25\beta_1^{*2}}\right)^2}{p_0\beta_1^{*2}} \Rightarrow$$

$$n = (1 + 2 \times 0.25 \times 1.24) \times \frac{(1.64 + 0.84 e^{-0.25 \times [\ln(1.5)]^2})^2}{0.25 \times [\ln(1.5)]^2} \cong 236$$

اگر حجم نمونه را برای یک رگرسیون لجستیک چند متغیره بخواهیم برآورد نماییم، در آنصورت از رابطه زیر استفاده می‌کنیم (رابطه ۱۶.۵):

$$n_m = \frac{(1 + 2 p_0 \delta)}{1 - \rho^2} \times \frac{\left(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta} e^{-0.25 \beta_1^{*2}} \right)^2}{p_0 \beta_1^{*2}}$$

حال اگر محقق بخواهد حجم نمونه لازم را برای یک مدل رگرسیون لجستیکی که در بالا معرفی شد ولی در آن از کوواریتهای دیگر (مثلا تعداد درمانهای قبلی، تاریخچه، استفاده از داروهای وریدی، نژاد و درمان با دیورتیک) چشم پوشی نشده است، بدست آورد، نیاز به در اختیار داشتن برآوردی از مربع ضریب همبستگی چندگانه بین متغیر سن به عنوان متغیر اصلی پیشگویی کننده و بقیه متغیرها خواهد داشت. اگر این برآورد از مطالعات گذشته در اختیار نباشد، محقق می تواند با هدایت مطالعه‌های پایلوت آن را محاسبه نماید. فرض کنید در این مطالعه پایلوت، محقق به نتایج زیر رسیده است:

$$\rho^2 = 0.1473 \quad \beta_0 = -1.041 \quad \beta_1^* = \ln(1.5)$$

(برای متغیر سن)

در آنصورت حجم نمونه لازم از رابطه ۱۶.۵ بدست خواهد آمد:

$$n_m = \frac{(1 + 2 p_0 \delta)}{1 - \rho^2} \times \frac{\left(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta} e^{-0.25 \beta_1^{*2}} \right)^2}{p_0 \beta_1^{*2}}$$

که در آن p_0 و δ از روابط ۱۶.۳ به شکل زیر محاسبه می شوند:

$$p_0 = \frac{e^{\beta_0}}{1 + e^{\beta_0}} \Rightarrow p_0 = \frac{e^{-1.041}}{1 + e^{-1.041}} = 0.261$$

$$\delta = \frac{1 + (1 + \beta_1^{*2}) e^{1.25 \beta_1^{*2}}}{1 + e^{-0.25 \beta_1^{*2}}} \Rightarrow$$

$$\delta = \frac{1 + (1 + [\ln(1.5)]^2) e^{1.25 [\ln(1.5)]^2}}{1 + e^{-0.25 [\ln(1.5)]^2}} = 1.24$$

$$n_m = \frac{1}{(1 - 0.1473)} \times (1 + 2 \times 0.261 \times 1.24) \times \frac{(1.64 + 0.84 e^{-0.25 [\ln(1.5)]^2})^2}{0.25 \times [\ln(1.5)]^2} = 271$$

در نهایت حجم نمونه با استفاده از رابطه ۱۶.۵ به صورت زیر محاسبه می شود:

$$n_m = \frac{1}{(1 - 0.1473)} (1 + 2 \times 0.261 \times 1.24) \times \frac{(1.64 + 0.84 e^{-0.25 [\ln(1.5)]^2})^2}{0.25 \times [\ln(1.5)]^2} = 271$$

۳. حجم نمونه لازم برای یک مدل رگرسیونی با کوواریت دو وجهی به عنوان متغیر پیش‌گویی کننده اصلی

برای یک مدل رگرسیون تک متغیره که فقط دارای یک کوواریت دو وجهی است، فرمول حجم نمونه از رابطه ۱۶.۶ تبعیت می‌کند:

$$n = (1 + 2p_0) \times \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\frac{1}{1-\pi} + \frac{1}{\pi}} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{1}{1-\pi} + \frac{1}{\pi e^{\beta_1^*}}} \right)^2}{p_0 \times \beta_1^{*2}} \quad (16.6)$$

جایی که: $\pi = P(X = 0)$ یعنی کسری از افراد شرکت کننده در مطالعه که در آنها انتظار می‌رود: $x = 0$ باشد.

و برای یک مدل رگرسیونی چند متغیره که متغیر اصلی پیشگویی کننده در آن، به صورت دو وجهی است، خواهیم داشت:

$$n_m = \frac{(1 + 2p_0)}{1 - \rho^2} \times \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\frac{1}{1-\pi} + \frac{1}{\pi}} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{1}{1-\pi} + \frac{1}{\pi e^{\beta_1^*}}} \right)^2}{p_0 \times \beta_1^{*2}} \quad (16.7)$$

که در آن ρ^2 ، مربع ضریب همبستگی چندگانه بین متغیر اصلی کوواریت با بقیه کوواریت‌ها ($m - 1$ کوواریت دیگر) می‌باشد. m : تعداد کل کوواریت‌های وارد شده در مدل می‌باشد.

فرض کنید محقق قصد دارد مطالعه‌ای را به منظور تعیین ارتباط بین کبد چرب با جنسیت هدایت نماید. از آنجا که او می‌خواهد مطالعه‌ای مبتنی بر جمعیت هدایت نماید، پیامد در مطالعه اش با استفاده از سونوگرافی تعیین می‌شود. در بررسی متون به یک مطالعه با هدفی مشابه در کشور مواجه می‌شود که در آن نسبت شانس در یک مدل تک متغیره $1/183$ بدست آمد یعنی با شانس بیشتر در خانمها (یعنی با در نظر گرفتن $x=1$ برای خانمها نسبت شانس برابر $1/183$ بدست آمد). نسبت خانمهایی که در مطالعه شرکت داشتند برابر $43/4$ درصد بود. اگر او قصد داشته باشد تحلیل خود را با استفاده از یک مدل رگرسیونی تک متغیره انجام دهد، به چند نمونه با فرض خطای آلفای 0.05 و خطای بتای 0.1 نیاز خواهد داشت؟ (لازم به ذکر است عرض از مبدا در مطالعه مشابه 0.4 - برآورد شد)

اطلاعات زیر از مطالعه فوق در اختیار می‌باشد:

$$\pi(x=1) = 0.434$$

در نتیجه:

$$\pi = \pi(x=0) = 1 - 0.434 = 0.566$$

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.1$$

p_0 و β_1^* از روابط ۱۶.۳ به شکل زیر محاسبه می‌شوند:

$$p_0 = \frac{e^{-0.4}}{1 + e^{-0.4}} = 0.4014$$

$$\beta_1^* = \ln(OR) = \ln(1.183) = 0.168$$

از رابطه ۱۶.۶ داریم:

$$n = (1 + 2p_0) \times \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\frac{1}{1-\pi} + \frac{1}{\pi}} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{1}{1-\pi} + \frac{1}{\pi e^{\beta_1^*}}} \right)^2}{p_0 \times \beta_1^{*2}}$$

$$n = (1 + 2 \times 0.4014) \times \frac{\left(1.64 \times \sqrt{\frac{1}{1-0.566} + \frac{1}{0.566}} + 1.28 \times \sqrt{\frac{1}{1-0.566} + \frac{1}{0.566 \times e^{0.168}}} \right)^2}{0.4014 \times 0.168^2}$$

$$= 5358.93 = 5360$$

مثال

محققی قصد دارد بررسی نماید افرادی که تحت درمان با دیورتیک می‌باشند، از چه شانس برای ابتلا به دیابت برخوردار هستند. این محقق مصرف دیورتیک را به صورت یک متغیر دو وجهی (بلی-خیر) در نظر می‌گیرد. سایر کوواریتها در این مطالعه، سن، شاخص توده بدنی، نژاد و سطح تری گلیسیرید خون می‌باشد. فرض کنید تعداد افراد در هر دو گروه (مصرف دیورتیک و عدم مصرف دیورتیک) برابر باشد. همچنین فرض کنید مربع ضریب همبستگی چندگانه بین متغیر درمان به عنوان متغیر وابسته و بقیه متغیرها به عنوان کوواریت، از مطالعه‌ای مشابه، برابر $\rho^2 = 0.0126$ به دست آمد و $P_0 = 0.261$ و $\beta_1^* = \ln(1.5)$ تعیین شد. با خطای آلفای ۵ درصد و توان ۸۰ درصد، این محقق به چه حجم نمونه‌ای برای هدایت چنین مطالعه‌ای نیاز دارد؟

پاسخ:

اطلاعات زیر از مثال فوق در اختیار ماست:

فصل شانزدهم: تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که تحلیل پیامدهای اصلی آنها... / ۱۵۳

$$P_0 = 0.261 \quad \alpha = 0.5 \quad 1 - \beta = 0.8$$

تعداد نمونه‌ها در هر دو گروه برابرند، پس:

$$\pi = 0.50$$

همچنین داریم:

$$\beta_1^* = \ln OR = \ln 1.5$$

از فرمول ۱۶.۷ خواهیم داشت:

$$n = \frac{(1 + 2p_0)}{1 - \rho^2} \times \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\frac{1}{1-\pi} + \frac{1}{\pi}} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{1}{1-\pi} + \frac{1}{\pi e^{\beta_1^*}}} \right)^2}{p_0 \times \beta_1^{*2}}$$

در نتیجه با جایگذاری اعداد متناظر در فرمول فوق خواهیم داشت:

$$n = \frac{(1 + 2 \times 0.261)}{(1 - 0.0126)} \times \frac{\left(1.64 \times \sqrt{\frac{1}{1-0.5} + \frac{1}{0.5}} + 0.84 \times \sqrt{\frac{1}{1-0.5} + \frac{1}{0.5 \times e^{\ln(1.5)}}} \right)^2}{p_0 \times [\ln(1.5)]^2} \approx 836.86 \approx 838$$

که نشان می‌دهد به ۴۱۹ نفر به ازای هر گروه نیاز داریم.

فصل هفدهم: حجم نمونه در داده‌های طبقه‌ای رتبه‌بندی شده

۱. مطالعاتی که دارای پیامدهای طبقه‌ای رتبه‌بندی شده می‌باشند

در برخی از مطالعات، پیامد مورد نظر به صورت رتبه‌ای بیان می‌شود، مثلاً طیف لیبرت. در این گونه موارد وقتی قرار است مقایسه‌ها در بین دو گروه مستقل از هم صورت بگیرد، معمولاً از آزمون آماری من ویتنی استفاده می‌شود. جدول ۱۷.۱ نحوه محاسبه اندازه تاثیرها را در اینگونه مطالعات بر حسب نسبت شانس به نمایش می‌گذارد.

■ جدول ۱۷.۱ - جدول محاسبه نسبت‌های شانس برای هر طبقه در داده‌های طبقه‌ای رتبه‌بندی شده

طبقه	تعداد		نسبت		نسبت تجمعی		نسبت شانس $OR_i = \frac{Q_{Bi}(1-Q_{Ai})}{Q_{Ai}(1-Q_{Bi})}$
	گروه A n_{Ai}	گروه B n_{Bi}	گروه A $\pi_{Ai} = \frac{n_{Ai}}{n_A}$	گروه B $\pi_{Bi} = \frac{n_{Bi}}{n_B}$	گروه A Q_{Ai}	گروه B Q_{Bi}	
1	n_{A1}	n_{B1}	$\pi_{A1} = \frac{n_{A1}}{n_A}$	$\pi_{B1} = \frac{n_{B1}}{n_B}$	Q_{A1}	Q_{B1}	$OR_1 = \frac{Q_{B1}(1-Q_{A1})}{Q_{A1}(1-Q_{B1})}$
2	n_{A2}	n_{B2}	$\pi_{A2} = \frac{n_{A2}}{n_A}$	$\pi_{B2} = \frac{n_{B2}}{n_B}$	Q_{A2}	Q_{B2}	$OR_2 = \frac{Q_{B2}(1-Q_{A2})}{Q_{A2}(1-Q_{B2})}$
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮		
$k-1$	n_{Ak-1}	n_{Bk-1}	$\pi_{Ak-1} = \frac{n_{Ak-1}}{n_A}$	$\pi_{Bk-1} = \frac{n_{Bk-1}}{n_B}$	Q_{Ak-1}	Q_{Bk-1}	$OR_{k-1} = \frac{Q_{Bk-1}(1-Q_{Ak-1})}{Q_{Ak-1}(1-Q_{Bk-1})}$
k	n_{Ak}	n_{Bk}	$\pi_{Ak} = \frac{n_{Ak}}{n_A}$	$\pi_{Bk} = \frac{n_{Bk}}{n_B}$	1	1.00	-
	$n_A = n_{A1} + n_{A2} + \dots + n_{Ak}$	$n_B = n_{B1} + n_{B2} + \dots + n_{Bk}$	1.00	1.00			$OR = \frac{\sum_{i=1}^{k-1} OR_i}{k-1}$

۲. محاسبه حجم نمونه در داده‌های طبقه‌ای رتبه‌بندی شده

فرمول حجم نمونه در مطالعاتی که پیامدهای آن به صورت رتبه‌ای بیان می‌شود، به صورت زیر پیشنهاد می‌گردد:

$$m_{OR} = \frac{1}{\left(1 - \sum_{i=1}^k \pi_i^{-3}\right)} \frac{6(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR)^2} \quad (17.1)$$

که در آن

$$\bar{\pi}_i = (\pi_{Ai} + \pi_{Bi}) / 2 \quad (17.2)$$

جایی که:

π_{Ai} : نسبت مورد نظر در طبقه i از گروه A است.

π_{Bi} : نسبت مورد نظر در طبقه i از گروه B است.

$\bar{\pi}_i$: متوسط نسبت‌ها در طبقه i از دو گروه A و B است.

نسبت شانس برای طبقه i از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$OR_i = \frac{Q_{Bi}(1 - Q_{Ai})}{Q_{Ai}(1 - Q_{Bi})} \quad (17.3)$$

Q_{Ai} : نسبت تجمعی در طبقه i در گروه A است.

Q_{Bi} : نسبت تجمعی در طبقه i در گروه B است.

به طوری که برای گروه A داریم:

$$\begin{aligned} Q_{A1} &= \pi_{A1} & Q_{A2} &= \pi_{A1} + \pi_{A2} & Q_{A3} &= \pi_{A1} + \pi_{A2} + \pi_{A3} \cdots \cdots \\ Q_{Ak} &= \pi_{A1} + \pi_{A2} + \pi_{A3} + \cdots + \pi_{Ak} \end{aligned}$$

و به همین صورت برای گروه B خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} Q_{B1} &= \pi_{B1} & Q_{B2} &= \pi_{B1} + \pi_{B2} & Q_{B3} &= \pi_{B1} + \pi_{B2} + \pi_{B3} \cdots \cdots \\ Q_{Bk} &= \pi_{B1} + \pi_{B2} + \pi_{B3} + \cdots + \pi_{Bk} \end{aligned}$$

و

$$OR = \frac{\sum_{i=1}^{k-1} OR_i}{k-1} \quad (17.4)$$

جایی که: k : تعداد طبقات است.

۱۵۶ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

مقادیر $\sum_{i=1}^k \pi_i^{-3} - 1$ از فرمول ۱۷.۱ را می‌توان با نماد Γ نشان داد:

$$\Gamma = 1 - \sum_{i=1}^k \pi_i^{-3} \quad (۱۷.۱ \text{ الف})$$

مثال:

محقق قصد دارد با هدایت یک کارآزمایی بالینی، تاثیر استامینوفن را بر درد بیماران بررسی کند. فرض بر این است او پیامد اصلی مطالعه خود یعنی درد را در ۴ طبقه رتبه‌بندی می‌کند (یعنی بدون درد، درد کم، درد متوسط و درد شدید). در این کارآزمایی، هر یک از بیماران به طور تصادفی به یکی از درمان‌های کنترل یا استامینوفن تخصیص می‌یابند. از مطالعه‌ای با طراحی و جمعیت مشابه، نتایجی که در جدول زیر خلاصه شده است، بدست آمد:

وضعیت درد	طبقه	تعداد بیماران		نسبت بیماران		نسبت تجمعی		نسبت شانس
		کنترل	استامینوفن	کنترل	استامینوفن	کنترل	استامینوفن	
		A	B	A	B	A	B	
بدون درد (تاثیر کامل)	1	3	6	0.14	0.27	0.14	0.27	2.27
درد کم (تاثیر زیاد)	2	5	9	0.24	0.41	0.38	0.68	3.47
درد متوسط (تاثیر متوسط)	3	5	5	0.24	0.23	0.62	0.91	6.20
درد شدید (بدون تاثیر)	4	8	2	0.38	0.09	1.00	1.00	-
مجموع		21	22	1.00	1.00			

با توجه به نتایج فوق، این محقق برای هدایت مطالعه خود به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت، در صورتی که خطای آلفا را برابر ۵ درصد و توان مطالعه را ۸۰ درصد در نظر گرفته باشد؟

پاسخ:

همانطور که روابط ۱۷.۲ و ۱۷.۳ نشان می‌دهند، با دو نسبت روبرو هستیم، نسبت‌های ساده و نسبت‌های تجمعی.

نسبت‌های ساده با π و نسبت‌های تجمعی با Q نشان داده شدند. پس نسبت افرادی که در گروه A پاسخ طبقه i را انتخاب نمودند، برابر می‌شود با π_{Ai} ، نسبت افرادی که در گروه B پاسخ طبقه i را انتخاب نمودند، برابر می‌شود با π_{Bi} ، نسبت تجمعی افرادی که در گروه A، پاسخ طبقه i را انتخاب

فصل هفدهم: حجم نمونه در داده‌های طبقه‌ای رتبه‌بندی شده / ۱۵۷

نمودند، برابر می‌شود با Q_{Ai} و در نهایت نسبت تجمعی افرادی که در گروه B، پاسخ طبقه i را انتخاب نمودند، برابر می‌شود با Q_{Bi} .

با این توضیح، نسبت‌های تجمعی در گروه A را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$\begin{aligned} Q_{A1} &= \pi_{A1} & Q_{A2} &= \pi_{A1} + \pi_{A2} & Q_{A3} &= \pi_{A1} + \pi_{A2} + \pi_{A3} \\ Q_{A4} &= \pi_{A1} + \pi_{A2} + \pi_{A3} + \pi_{A4} = 1 \end{aligned}$$

و به همین صورت برای گروه B خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} Q_{B1} &= \pi_{B1} & Q_{B2} &= \pi_{B1} + \pi_{B2} & Q_{B3} &= \pi_{B1} + \pi_{B2} + \pi_{B3} \\ Q_{B4} &= \pi_{B1} + \pi_{B2} + \pi_{B3} + \pi_{B4} = 1 \end{aligned}$$

در نتیجه نسبت شانس در هر طبقه با استفاده از رابطه ۱۷.۳ به صورت زیر برآورد می‌شود:

$$OR_i = \frac{Q_{Bi}(1 - Q_{Ai})}{Q_{Ai}(1 - Q_{Bi})}$$

برای محاسبه نسبت‌های شانس در هر طبقه، اطلاعات زیر از جدول داده‌ها در اختیار ماست:

$$\begin{aligned} \pi_{A1} &= \frac{3}{21} = 0.14 & \pi_{A2} &= \frac{5}{21} = 0.24 & \pi_{A3} &= \frac{5}{21} = 0.24 & \pi_{A4} &= \frac{8}{21} = 0.38 \\ \pi_{B1} &= \frac{6}{22} = 0.27 & \pi_{B2} &= \frac{9}{22} = 0.41 & \pi_{B3} &= \frac{5}{22} = 0.23 & \pi_{B4} &= \frac{2}{22} = 0.09 \end{aligned}$$

در نتیجه نسبت‌های تجمعی به صورت زیر محاسبه می‌شوند:

$$\begin{aligned} Q_{A1} &= \pi_{A1} = 0.14 \\ Q_{A2} &= \pi_{A1} + \pi_{A2} = 0.14 + 0.24 = 0.38 \\ Q_{A3} &= \pi_{A1} + \pi_{A2} + \pi_{A3} = 0.14 + 0.24 + 0.24 = 0.62 \\ Q_{B1} &= \pi_{B1} = 0.27 \\ Q_{B2} &= \pi_{B1} + \pi_{B2} = 0.27 + 0.41 = 0.68 \\ Q_{B3} &= \pi_{B1} + \pi_{B2} + \pi_{B3} = 0.27 + 0.41 + 0.23 = 0.91 \end{aligned}$$

حال به محاسبه نسبت‌های شانس در هر طبقه با استفاده از رابطه ۱۷.۳ می‌پردازیم:

$$\begin{aligned} OR_1 &= \frac{Q_{B1}(1 - Q_{A1})}{Q_{A1}(1 - Q_{B1})} = \frac{0.27 \times (1 - 0.14)}{0.14 \times (1 - 0.27)} = 2.272 & OR_2 &= \frac{Q_{B2}(1 - Q_{A2})}{Q_{A2}(1 - Q_{B2})} = \frac{0.68 \times (1 - 0.38)}{0.38 \times (1 - 0.68)} = 3.467 \\ OR_3 &= \frac{Q_{B3}(1 - Q_{A3})}{Q_{A3}(1 - Q_{B3})} = \frac{0.91 \times (1 - 0.62)}{0.62 \times (1 - 0.91)} = 6.197 \end{aligned}$$

برآورد کلی نسبت شانس به صورت زیر خواهد بود:

$$OR = \frac{OR_1 + OR_2 + OR_3}{3} = \frac{2.272 + 3.467 + 6.197}{3} = 3.98 \approx 4$$

یکی دیگر از پارامترهایی که برای تعیین حجم نمونه مورد نیاز می‌باشد، متوسط نسبت‌های دو گروه برای هر طبقه می‌باشد که در زیر بر حسب رابطه ۱۷.۲ محاسبه می‌شود:

$$\bar{\pi}_i = (\pi_{Ai} + \pi_{Bi}) / 2$$

$$\bar{\pi}_1 = (\pi_{A1} + \pi_{B1}) / 2 = (0.14 + 0.27) / 2 = 0.205$$

$$\bar{\pi}_2 = (\pi_{A2} + \pi_{B2}) / 2 = (0.24 + 0.41) / 2 = 0.325$$

$$\bar{\pi}_3 = (\pi_{A3} + \pi_{B3}) / 2 = (0.24 + 0.23) / 2 = 0.235$$

$$\bar{\pi}_4 = (\pi_{A4} + \pi_{B4}) / 2 = (0.38 + 0.09) / 2 = 0.235$$

از طرفی از رابطه ۱۷.۱ الف داریم:

$$\Gamma = 1 - \sum_{i=1}^k \pi_i^3 \Rightarrow$$

$$\Gamma = 1 - \sum_{i=1}^4 \pi_i^3 = 1 - \pi_1^3 - \pi_2^3 - \pi_3^3 - \pi_4^3 = 1 - (0.205)^3 - (0.325)^3 - (0.235)^3 - (0.235)^3 =$$

$$1 - 0.00861 - 0.03432 - 0.01297 - 0.01297 = 0.93113$$

از رابطه ۱۷.۱ می‌نویسیم:

$$m_{OR} = \frac{1}{\left(1 - \sum_{i=1}^k \pi_i^3\right)} \frac{6(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR)^2}$$

با توجه به رابطه ۱۷.۱ الف، رابطه ۱۷.۱ را می‌توان به صورت زیر هم نوشت:

$$m_{OR} = \frac{1}{\Gamma} \times \frac{6(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln OR)^2}$$

در نتیجه حجم نمونه در این مطالعه در هر گروه برابر خواهد بود با:

$$m_{OR=4} = \frac{1}{0.93113} \frac{6(1.96 + 0.84)^2}{(\ln OR)^2} = \frac{6 \times 7.849}{0.93113 \times 1.921} = 26.328 \approx 27$$

فصل هجدهم: حجم نمونه در طرح‌های خوشه‌ای

طرح‌های خوشه‌ای

در برخی مواقع محقق به جای آن که تک تک افراد را به صورت تصادفی به مداخلات تخصیص دهد، گروه‌هایی از افراد را به مداخلات تخصیص می‌دهد. فرض کنید، محقق می‌خواهد تاثیر یک بسته آموزشی را بر کاهش عوارض دیابت به آزمون بگذارد. بدین منظور او مراکز بهداشتی درمانی را به عنوان خوشه انتخاب می‌کند و این بسته آموزشی را در اختیار پزشکان شاغل در آن مراکز قرار داده تا این پزشکان نیازهای سلامت بیماران دیابتی را که در آن مراکز پرونده بهداشتی دارند، با استفاده از این بسته آموزشی برآورده نمایند. این محقق به صورت تصادفی (تخصیص تصادفی) مراکز بهداشتی درمانی را (به عنوان خوشه) به مداخله مورد نظر تخصیص می‌دهد. به این ترتیب برخی از خوشه‌ها، این بسته آموزشی را به صورت تصادفی دریافت نموده و برخی دیگر چنین بسته‌ای را دریافت نمی‌کنند. همانطور که می‌بینید، در این جا محقق به جای آن که تک تک افراد را به صورت تصادفی به مداخلات تخصیص دهد، خوشه‌ها را به مداخلات تخصیص داده است. یعنی واحدهای مطالعه به جای آن که افراد باشند، خوشه‌ها خواهند بود.

محاسبه حجم نمونه در طرح‌های خوشه‌ای

در مطالعاتی از این قبیل، حجم نمونه برای گروه مورد از رابطه ۱۸.۱ تبعیت می‌کند:

$$m_{cluster} = IF \times m_{individual} \quad (18.1)$$

حجم نمونه در گروه شاهد و حجم نمونه کل به ترتیب از روابط ۱۸.۲ محاسبه می‌شوند:

$$\begin{aligned} n_{cluster} &= \varphi \times m_{cluster} \\ N_{cluster} &= m_{cluster} + n_{cluster} \end{aligned} \quad (18.2)$$

در روابط فوق:

$m_{individual}$: حجم نمونه محاسبه شده برای گروه مورد در مطالعات معمولی است که مبتنی بر خوشه نیستند.

$m_{cluster}$: حجم نمونه محاسبه شده برای گروه مورد در مطالعات مبتنی بر خوشه است.

۱۶۰ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$N_{cluster}$: حجم نمونه کل در مطالعات مبتنی بر خوشه است.

φ : نسبت تخصیص است (بین دو گروه شاهد و مورد).

IF : ضریب خوشه می باشد که از رابطه زیر تبعیت می کند:

$$IF = 1 + (k - 1)\zeta \quad (18.3)$$

که در آن

k : تعداد افرادی است که برای هر خوشه در نظر گرفته می شود

ζ : ضریب همبستگی داخل خوشه‌ای^۱ است که از رابطه زیر بدست خواهد آمد:

$$\zeta = \frac{\sigma_{Between}^2}{\sigma_{Between}^2 + \sigma_{within}^2} \quad (18.4)$$

σ_{Within}^2 : واریانس بین خوشه‌ای است.

$\sigma_{Between}^2$: واریانس داخل خوشه‌ای است.

در حالت واریانس‌های برابر، می‌دانیم حجم نمونه در گروه مورد از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$n_A = \frac{(1 + 1/\varphi)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2}$$

اگر اثر خوشه در نظر گرفته شود، حجم نمونه به صورت زیر محاسبه خواهد شد:

$$n_A = \frac{(1 + 1/\varphi)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2} \times [1 + (k - 1)\zeta] \quad (18.5)$$

با نسبت تخصیص برابر ($\varphi = 1$) بین گروه شاهد و مورد، تعداد نمونه در هر گروه برابر است با:

$$n_A = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2} \times [1 + (k - 1)\zeta] \quad (الف ۱۸.۵)$$

^۱intracluster correlation coefficient (ICC)

فصل هجدهم: حجم نمونه در طرح‌های خوشه‌ای / ۱۶۱

اگر تعداد افراد در همه خوشه‌ها برابر در نظر گرفته شوند، تعداد خوشه‌های مورد نیاز برای یکی از گروه‌های مداخله برابر خواهد شد با:

$$c = \frac{m_{individual} [1 + (k-1)\zeta]}{k} \quad (18.6)$$

کل خوشه‌های منظور شده برابر است با:

$$C = c \times (1 + \varphi) \quad (18.7)$$

و در نتیجه تعداد افراد در هر خوشه از رابطه زیر بدست خواهد آمد:

$$k = \frac{m_{individual} \times (1 - \zeta)}{(c - \zeta \times m_{individual})} \quad (18.8)$$

مثال

فرض کنید محقق می‌خواهد تاثیر یک بسته آموزشی جهت تغییر سبک زندگی را بر کاهش سطح کلسترول سرم بسنجد. او ۰/۲ میلی‌مول تغییر در سطح کلسترول را از لحاظ بالینی، با اهمیت تلقی می‌کند. این محقق، طراحی یک مطالعه خوشه‌ای را در ذهن خود می‌پروراند و مجموعاً ۵۰ خوشه را برای مطالعه خود در نظر می‌گیرد. در مطالعات گذشته (با طراحی و جمعیت مشابه)، ضریب همبستگی داخل خوشه‌ای برابر ۰/۲ و انحراف معیار بین فردی برابر ۰/۶۵ برآورد شد. محقق، نسبت تخصیص را برابر ۱ در نظر می‌گیرد (یعنی تعداد خوشه‌ها در دو گروه را برابر در نظر می‌گیرد). به نظر شما این محقق برای هدایت این مطالعه با خطای نوع اول ۵ درصد و توان ۸۰ درصد، به چند نمونه نیاز دارد؟

پاسخ:

در مرحله اول حجم نمونه را برحسب مطالعاتی که دارای طراحی مبتنی بر خوشه نیستند، محاسبه می‌کنیم:

$$m_{individual} = n = \left(\frac{1 + \varphi}{\varphi} \right) \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2(1 + \varphi)}$$

$$\varphi = 1 \Rightarrow m_{individual} = \left(\frac{1+1}{1} \right) \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2(1+1)} \Rightarrow$$

$$m_{individual} = \frac{2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{4}$$

۱۶۲ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

اندازه تاثیر استاندارد شده، با تقسیم حداقل مقدار کلاسترول که حائز اهمیت بالینی است بر انحراف معیار (بین فردی) به صورت زیر بدست می‌آید:

$$\Delta = \frac{0.2}{0.65} = 0.3$$

در نتیجه حجم نمونه برای مطالعات مبتنی بر افراد (نه مبتنی بر خوشه) برابر خواهد بود با:

$$m_{individual} = \frac{2 \times (1.96 + 0.84)^2}{0.3^2} + \frac{1.96^2}{4} = 175.2 = 176$$

همچنین برای تعیین تعداد افراد در هر خوشه از رابطه ۱۸.۸ داریم:

$$k = \frac{m_{individual} \times (1 - \zeta)}{(c - \zeta \times m_{individual})}$$

که در آن تعداد خوشه‌ها در هر گروه به صورت زیر محاسبه خواهد شد (با توجه به ۵۰ خوشه منظور شده توسط محقق):

$$C = c \times (1 + \varphi) \Rightarrow 50 = c \times (1 + 1) \Rightarrow c = 25$$

در نتیجه از رابطه ۱۸.۸ داریم:

$$k = \frac{176 \times (1 - 0.02)}{[25 - (0.02 \times 176)]} = 8.02$$

ضریب خوشه برای حجم نمونه از رابطه ۱۸.۳ برابر است با:

$$IF = 1 + (k - 1)\zeta \Rightarrow IF = 1 + (8 - 1) \times 0.02 = 1.14$$

تعداد نمونه‌ها در گروه مورد از رابطه ۱۸.۱ برابر است با:

$$m_{cluster} = IF \times m_{individual} \Rightarrow m_{cluster} = 1.14 \times 176 = 200.64 \cong 201$$

تعداد نمونه‌ها در گروه شاهد از رابطه ۱۸.۲ برابر است با:

$$n_{cluster} = \varphi \times m_{cluster} \Rightarrow n_{cluster} = 1 \times 201 = 201$$

در نهایت کل نمونه‌های لازم برای این مطالعه برابر می‌شود با (رابطه ۱۸.۲):

$$N_{cluster} = m_{cluster} + n_{cluster} \Rightarrow N_{cluster} = 201 + 201 = 402$$

فصل نوزدهم: مطالعات مبتنی بر دوز پاسخ

حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر دوز-پاسخ، با پاسخهای پیوسته

مطالعات مبتنی بر دوز-پاسخ با پاسخهای پیوسته

در این گونه مطالعات معمولاً یک گروه کنترل (پلاسبو) و چند بازوی فعال مداخله پیش‌بینی می‌شود. فرضیه معمول در این گونه مطالعات، به صورت زیر است:

$$H_0 : L(\mu) = \sum_{i=0}^K c_i \mu_i = 0$$

در مقابل فرض:

$$H_0 : L(\mu) = \sum_{i=0}^K c_i \mu_i = \varepsilon$$

جایی که c_i ضرایب کنتراستی هستند که در رابطه ۱۹.۱ صدق می‌کنند:

$$\sum_{i=0}^K c_i = 0 \quad (19.1)$$

ε یک ثابت است.

محاسبه حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر دوز-پاسخ با پاسخهای پیوسته

در این نوع مطالعات، فرمول حجم نمونه در وضعیت همگنی واریانس‌ها به صورت زیر پیشنهاد می‌گردد:

$$n = \left[\frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})\sigma}{\varepsilon} \right]^2 \sum_{i=0}^K \frac{c_i^2}{\varphi_i} \quad (19.2)$$

جایی که:

$$\varphi_i = \frac{n_i}{n} \quad (19.3)$$

۱۶۴ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

و σ انحراف معیار تغییرات نسبت به پایه می باشد و همچنین:

$$i = 0, 1, 2, \dots, K$$

مثال:

فرض کنید که یک شرکت دارویی می خواهد مطالعه ای بر اساس دوز-پاسخ برای امتحان یک داروی جدید برای بیماری آسم ترتیب دهد. یک طراحی مطالعه بر اساس سه دوز ۲۰، ۴۰ و ۶۰ میلی گرم از داروی مورد نظر به همراه پلاسبو به عنوان کنترل پیش بینی می شود. پیامد اصلی در این مطالعه، درصد تغییر FEV1 نسبت به پایه در نظر گرفته می شود. برای بدست آوردن پارامترهای لازم جهت محاسبه حجم نمونه، مطالعه ای پایلوت هدایت شده که در آن، میزان بهبود مقادیر FEV1 نسبت به پایه برای گروه پلاسبو ۵ درصد و برای دوزهای ۲۰، ۴۰ و ۶۰ میلی گرم به ترتیب برابر ۱۲٪، ۱۴٪ و ۱۶٪ تخمین زده شد. اگر در مطالعه پایلوت، انحراف معیار همگن برای میزان تغییر FEV1 نسبت به پایه برابر ۲۲ درصد بدست آمده باشد، حجم نمونه مورد نیاز برای هدایت چنین مطالعه ای چقدر خواهد بود؟ فرض کنید تعداد افراد برای همه گروه ها مساوی در نظر گرفته شده باشد (در این مطالعه خطای نوع اول برابر ۰/۰۵ و توان برابر ۰/۸ در نظر گرفته می شود).

پاسخ:

معلومات: ضرایب کنتراست با توجه به نسبت دوزها (با در نظر گرفتن دوز ۲۰ میلی گرم برابر ۱) برابر است با:

$$c_1 = 1 \quad c_2 = 2 \quad c_3 = 3$$

از رابطه ۱۹.۱ داریم:

$$c_0 + c_1 + c_2 + c_3 = 0$$

$$c_0 + 1 + 2 + 3 = 0 \Rightarrow$$

$$c_0 = -6$$

$$\varepsilon = \sum_{i=0}^K c_i \mu_i$$

$$\varepsilon = \sum_{i=0}^3 c_i \mu_i = c_0 \mu_0 + c_1 \mu_1 + c_2 \mu_2 + c_3 \mu_3 = -6 \times 0.05 + 1 \times 0.12 + 2 \times 0.14 + 3 \times 0.16 = 0.58$$

همچنین داریم:

$$\sigma = 0.22$$

چون تعداد نمونه در همه گروه ها برابر فرض شده است، خواهیم داشت:

$$\varphi_0 = \varphi_1 = \varphi_2 = \varphi_3 \quad \sum_{i=0}^K \varphi_i = 1 \Rightarrow \varphi_0 = \varphi_1 = \varphi_2 = \varphi_3 = \frac{1}{4}$$

فصل نوزدهم: مطالعات مبتنی بر دوز پاسخ / ۱۶۵

بار دیگر فرمول حجم نمونه (رابطه ۱۹.۲) را نوشته و معلومات در اختیار را در آن فرار داده تا برآوردی از حجم نمونه بدست آید:

$$n = \left[\frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})\sigma}{\varepsilon} \right]^2 \sum_{i=0}^3 \frac{c_i^2}{\varphi_i} \Rightarrow n = \left[\frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})\sigma}{\varepsilon} \right]^2 \left(\frac{c_0^2}{\varphi_0} + \frac{c_1^2}{\varphi_1} + \frac{c_2^2}{\varphi_2} + \frac{c_3^2}{\varphi_3} \right)$$

$$n = \left[\frac{(1.645 + 0.84) \times 0.22}{0.58} \right]^2 \left(\frac{(-6)^2}{1/4} + \frac{1^2}{1/4} + \frac{2^2}{1/4} + \frac{3^2}{1/4} \right) \Rightarrow$$

$$n = 0.8884 \times 4[36 + 1 + 4 + 9] = 177.69 = 178$$

حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر دوز-پاسخ با پاسخ‌های دووجهی

مطالعات مبتنی بر دوز-پاسخ با پاسخ‌های دووجهی

اگر در نظر بگیریم که نسبت پاسخ در i امین گروه (دوز دارویی) برابر است با p_i ، در آن صورت می‌توانیم فرضیه صفر را برای مطالعات مبتنی بر دوز پاسخ در وضعیتی که متغیرهای پیامد دو وجهی می‌باشند، به صورت زیر تنظیم نماییم:

$$H_0 : p_0 = p_1 = \dots = p_k$$

در مقابل، فرضیه محقق به صورت زیر ارائه می‌گردد:

$$H_1 : L(p) = \sum_{i=0}^k c_i p_i = \varepsilon$$

جایی که c_i کنتراست‌هایی هستند که رابطه زیر را برآورده می‌کنند:

$$\sum_{i=0}^k c_i = 0$$

محاسبه حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر دوز-پاسخ با پاسخ‌های دووجهی

فرمول حجم نمونه در این گونه مطالعات از رابطه ۱۹.۴ تبعیت خواهد نمود:

$$N = \left[\frac{z_{1-\alpha} \sqrt{\sum_{i=0}^k \frac{c_i^2}{f_i} p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{\sum_{i=0}^k \frac{c_i^2}{f_i} p_i(1-p_i)}}{\varepsilon} \right]^2 \quad (19.4)$$

جایی که در آن :

$$f_i = \frac{\varphi_i}{\sum_{i=0}^k \varphi_i} \quad (19.5)$$

و برآیند (متوسط) درصد پاسخها برابر خواهد بود با:

$$\bar{p} = \sum_{i=0}^k f_i p_i \quad (19.6)$$

و در نهایت:

$$\sum_{i=0}^k c_i p_i = \varepsilon \quad (19.7)$$

مثال:

فرض کنید اطلاعات زیر از مطالعه‌ای در گذشته در اختیار ماست و می‌خواهیم حجم نمونه لازم را برای هدایت مطالعه‌ای با طراحی و جمعیت مشابه محاسبه نماییم:

دوزهای ۴ گانه دارویی برابر هستند با:

$$d_1 = 10, \quad d_2 = 20, \quad d_3 = 30, \quad d_4 = 40$$

که برای پلاسبو داریم:

$$d_0 = 0$$

نسبت‌های تخصیص برابر هستند با:

$$\varphi_0 = 1 \quad \varphi_1 = 2 \quad \varphi_3 = 2 \quad \varphi_4 = 1$$

و درصدهای بهبود برای پلاسبو و دوزهای چهارگانه به ترتیب برابر هستند با:

$$p_0 = 0.30 \quad P_1 = 0.45 \quad p_2 = 0.50 \quad p_3 = 0.55 \quad p_4 = 0.55$$

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.20$$

پاسخ:

ضرایب کنتراست به صورت زیر پیشنهاد می‌شود (با توجه به دوز داروها):

$$c_1 = 1, \quad c_2 = 2, \quad c_3 = 3 \quad c_4 = 4$$

از رابطه ۱۹.۱ داریم:

فصل نوزدهم: مطالعات مبتنی بر دوز پاسخ / ۱۶۷

$$\sum_{i=0}^k c_i = 0 \Rightarrow c_0 + c_1 + c_2 + c_3 + c_4 = 0 \Rightarrow c_0 + 1 + 2 + 3 + 4 = 0 \Rightarrow c_0 = -10$$

با توجه به نسبت‌های تخصیص پیشنهاد شده، از رابطه ۱۹.۵ داریم:

$$f_i = \frac{\varphi_i}{\sum_{i=0}^k \varphi_i}$$

در نتیجه خواهیم داشت

$$f_0 = 0.125 \quad f_1 = 0.25 \quad f_2 = 0.25 \quad f_3 = 0.25 \quad f_4 = 0.125$$

از رابطه ۱۹.۷ داریم:

$$\begin{aligned} \sum_{i=0}^k c_i p_i = \varepsilon \quad \varepsilon &= c_0 p_0 + c_1 p_1 + c_2 p_2 + c_3 p_3 + c_4 p_4 \Rightarrow \\ \varepsilon &= -10 \times 0.3 + 1 \times 0.45 + 2 \times 0.50 + 3 \times 0.55 + 4 \times 0.55 = 2.3 \end{aligned}$$

متوسط نسبت‌ها بر حسب رابطه ۱۹.۶ برابر خواهد بود با:

$$\bar{p} = \sum_{i=0}^k f_i p_i \Rightarrow \bar{p} = f_0 p_0 + f_1 p_1 + f_2 p_2 + f_3 p_3 + f_4 p_4$$

$$\bar{p} = 0.125 \times 0.3 + 0.25 \times 0.45 + 0.25 \times 0.5 + 0.25 \times 0.55 + 0.125 \times 0.55 = 0.48125$$

فرمول حجم نمونه (رابطه ۱۹.۴) را بار دیگر می‌نویسیم:

$$N = \left[\frac{z_{1-\alpha} \sqrt{\sum_{i=0}^k \frac{c_i^2}{f_i} \bar{p}(1-\bar{p})} + z_{1-\beta} \sqrt{\sum_{i=0}^k \frac{c_i^2}{f_i} p_i(1-p_i)}}{\varepsilon} \right]^2$$

جهت سهولت، به صورت جداگانه اجزای شرکت کننده در فرمول حجم نمونه را محاسبه می‌کنیم:

$$\begin{aligned} \sum_{i=0}^k \frac{c_i^2}{f_i} &= \frac{c_0^2}{f_0} + \frac{c_1^2}{f_1} + \frac{c_2^2}{f_2} + \frac{c_3^2}{f_3} + \frac{c_4^2}{f_4} \\ &= \frac{(-10)^2}{0.125} + \frac{1^2}{0.25} + \frac{2^2}{0.25} + \frac{3^2}{0.25} + \frac{4^2}{0.125} = 800 + 4 + 16 + 36 + 128 = 984 \end{aligned}$$

$$\sum_{i=0}^k \frac{c_i^2}{f_i} \bar{p}(1-\bar{p}) = 984 \times 0.48125 \times (1 - 0.48125) = 245.654$$

$$\sum_{i=0}^k \frac{c_i^2}{f_i} p_i(1-p_i) = \frac{c_0^2}{f_0} p_0(1-p_0) + \frac{c_1^2}{f_1} p_1(1-p_1) + \frac{c_2^2}{f_2} p_2(1-p_2) + \frac{c_3^2}{f_3} p_3(1-p_3) + \frac{c_4^2}{f_4} p_4(1-p_4)$$

$$\sum_{i=0}^k \frac{c_i^2}{f_i} p_i(1-p_i) =$$

$$\frac{(-10)^2}{0.125} \times 0.3 \times (1-0.3) + \frac{1^2}{0.25} \times 0.45 \times (1-0.45) + \frac{2^2}{0.25} \times 0.50 \times (1-0.50)$$

$$+ \frac{3^2}{0.25} \times 0.55 \times (1-0.55) + \frac{4^2}{0.125} \times (1-0.55) = 168 + 0.81 + 4 + 8.91 + 31.68 = 213.4$$

در نتیجه داریم:

$$\sum_{i=0}^k \frac{c_i^2}{f_i} \bar{p}(1-\bar{p}) = 245.654 \quad \sum_{i=0}^k \frac{c_i^2}{f_i} p_i(1-p_i) = 213.4$$

$$\varepsilon = 2.3$$

با جایگذاری محاسبات صورت گرفته در فرمول ۱۹.۴ خواهیم داشت:

$$N = \left[\frac{1.64 \times \sqrt{245.654} + 0.84 \times \sqrt{213.4}}{2.3} \right]^2 = 279.35 = 280$$

در نهایت داریم:

$$n_i = f_i \times N$$

$$n_0 = 0.125 \times 280 = 35$$

$$n_1 = 0.25 \times 280 = 70$$

$$n_2 = 0.25 \times 280 = 70$$

$$n_3 = 0.25 \times 280 = 70$$

$$n_4 = 0.125 \times 280 = 35$$

فصل بیستم: حجم نمونه در تحلیل عاملی

۱. حجم نمونه در تحلیل عاملی

به طور کلی دو نوع توصیه برای حجم نمونه در تحلیل عاملی وجود دارد که توسط محققین مختلف پیشنهاد می‌شود. یکسری از محققین توصیه خود را بر اساس تعداد مطلق حجم نمونه بیان می‌کنند و سری دیگر بر اساس نسبت نمونه‌ها به آیتم‌ها یا متغیرها.

چند توصیه بر اساس تعداد مطلق حجم نمونه در زیر آورده شد:

قانون ۱۰۰، این قانون می‌گوید که تحت هیچ شرایطی نباید تعداد نمونه‌هایی که برای تحلیل عاملی در نظر گرفته می‌شود، کمتر از ۱۰۰ باشد. این قانون تاکید دارد که حتی اگر تعداد متغیرهای شما کمتر از ۲۰ باشد باز باید حداقل ۱۰۰ نمونه داشته باشید.

توصیه ای دیگر، ۵ نمونه به ازای هر متغیر یا تعداد ۱۰۰ نمونه در کل (هر کدام عدد بزرگتری به دست داد) را مبنای حجم نمونه قرار می‌دهد. باید توجه داشته باشید در مواردی که اشتراکات^۱ پایین باشد یا متغیرهای کمی بر روی هر فاکتور بار شوند، به حجم نمونه‌های بالاتری نیاز است.

برخی توصیه‌های دیگر شامل:

- حداقل نمونه ۱۵۰-۳۰۰
- حداقل نمونه ۲۵۰
- تعداد نمونه‌ها ۵۱ عدد بیشتر از تعداد متغیرها
- قانون ۵۰۰:
 - ۱۰۰: ضعیف
 - ۲۰۰: بد نیست
 - ۳۰۰: خوب
 - ۵۰۰: خیلی خوب
 - ۱۰۰۰: عالی

چندین توصیه بر اساس نسبت تعداد نمونه به متغیرها:

- نسبت حداقل ۲۰ نمونه به ازای هر متغیر وارد شده در تحلیل
- نسبت حداقل ۱۰ نمونه به ازای هر متغیر وارد شده در تحلیل
- نسبت حداقل ۵ نمونه به ازای هر متغیر وارد شده در تحلیل

^۱مجموع مربعات بارها بر روی هر متغیر Communalities

۱۷۰ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی – رویکردی کاربردی

• یک نسبت حداقل ۳-۶ نمونه به ازای هر متغیر کافی است در صورتی که:

۱. نسبت متغیرها به فاکتورها، کمتر از ۳ تا ۶ نباشد

۲. تعداد مطلق نمونه‌ها، کمتر از ۲۵۰ نباشد

پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که حداقل تعداد نمونه در تحلیل عاملی به عوامل دیگر نیز بستگی دارد و در نتیجه از قوانین سرانگشتی که در سطور بالا مطرح شد، باید با احتیاط استفاده شود. برخی از عوامل که می‌توانند بر حجم نمونه تاثیر بگذارند به شرح زیر می‌باشد:

اشتراک^۱ مرتبط با متغیرها

توجه داشته باشید که اشتراک درصدی از واریانس هر متغیر که به وسیله همه فاکتورهای مرتبط شرح داده می‌شود را مشخص می‌کند. اگر اشتراک بالا باشد نشان می‌دهد که میزان بازیابی فاکتورها در داده‌های نمونه خوب می‌باشد. بنابراین توصیه می‌شود که اشتراک همه متغیرها باید بالای ۰/۶ بوده و متوسط همه اشتراکها بایستی حداقل ۰/۷ باشد.

نسبت فاکتور به متغیر

نسبت هیچ فاکتوری به متغیر نباید کمتر از ۳ باشد. اگر فاکتورها از متغیرهای مشاهده‌ای بیشتری تشکیل یافته باشند، در آن صورت کیفیت تحلیل عاملی افزایش خواهد یافت. این تاثیر، با افزایش اشتراکات کم‌رنگتر شده و ممکنست با تعداد حجم نمونه نیز برهمکنش داشته باشد. در نهایت باید تاکید نمود که برای یک حجم نمونه بالا یا مساوی ۲۵۰۰ می‌توان مدل حداکثر درست‌نمایی را حتی وقتی که فرض نرمالیتی برآورده نمی‌شود، بکار گرفت.

۲. حجم نمونه در مدل معادلات ساختاری^۲

در مدل‌سازی معادلات ساختاری چون با آمارهای چند متغیره روبرو هستیم، تعیین حجم نمونه کار آسانی نیست. اخیرا روش‌های مختلفی بدین منظور پیشنهاد شده است: در یکی از این روش‌ها با استفاده از دو فرمول به محاسبه حجم نمونه مبادرت می‌شود:

الف:

$$n_1 = 50r^2 - 450r + 1100$$

(۲۰.۱)

^۱Communality

^۲structural equation modeling

جایی که:

$$r = \frac{p}{k}$$

(۲۰.۱ الف)

که در آن:

p : تعداد متغیرهای مشاهده شده است.

k : تعداد متغیرهای نهفته است.

ب:

$$n_2 = \frac{1}{2H} \left\{ A \left(\frac{\pi}{6} - B + D \right) + H + \sqrt{\left[A \left(\frac{\pi}{6} - B + D \right) + H \right]^2 + 4AH \left(\frac{\pi}{6} + \sqrt{A} + 2B - C - 2D \right)} \right\} \quad (20.2)$$

جایی که:

$$A = 1 - \rho^2 \quad B = \rho \sin^{-1} \left(\frac{\rho}{2} \right) \quad C = \rho \sin^{-1}(\rho) \quad H = \left(\frac{\delta}{z_{1-\alpha/2} - z_{1-\beta}} \right)^2 \quad (20.2 الف)$$

به طوری که:

ρ : ضریب همبستگی بین متغیرهای نهفته می‌باشد.

δ : کوچکترین همبستگی که محقق انتظار دارد بتواند بین متغیرهای نهفته با استفاده از نمونه خود و

مدل پیشنهادی مشاهده نماید. این همبستگی (یعنی δ) به صورت زیر طبقه‌بندی می‌شود:

$\delta = 0.1$: کوچک. $\delta = 0.3$: متوسط. $\delta = 0.5$: بزرگ

همچنین α از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$\alpha = 1 - \left(1 - \alpha^* \right)^{\frac{2}{k(k-1)}} \quad (20.3)$$

که در آن:

α^* : سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده برای مطالعه می‌باشد

α : سطح معنی‌داری است که در محاسبه حجم نمونه به کار گرفته می‌شود

در نهایت حجم نمونه از رابطه زیر بدست خواهد آمد:

$$n = \max \{ n_1, n_2 \} \quad (20.4)$$

مثال:

فرض کنید محقق می‌خواهد مطالعه‌ای در زمینه فرهنگ سازمانی صورت بدهد. این محقق قصد دارد رویایی ساختار مدلی که در آن فرهنگ سازمانی دارای ۵ بعد می‌باشد (بر اساس مطالعات گذشته) را به آزمون بگذارد. بر این اساس از یک پرسشنامه ۲۰ آیتمی که بدین منظور تهیه شده است، استفاده می‌کند. در مطالعه‌ای پیشین و مشابه، ضریب همبستگی بین متغیرهای نهفته (ابعاد فرهنگ سازمانی) برابر 0.3 محاسبه شده بود. اگر این محقق یک حداقل همبستگی برابر 0.1 را بین متغیرهای نهفته از مدل پیشنهادی و مدل برخاسته از جمعیت (از مطالعه محقق) پیش‌بینی کند (یا انتظار داشته باشد)، با سطح معنی‌داری ۵ درصد و خطای β برابر 0.2 به چند نمونه برای هدایت این مطالعه نیاز خواهد داشت؟

پاسخ:

از مثال فوق داده‌های زیر در اختیار ماست:

$$p = 20 \quad k = 5 \quad \delta = 0.1 \quad \beta = 0.8 \quad \alpha^* = 0.05$$

در نتیجه از رابطه ۲۰.۳ خواهیم داشت:

$$\alpha = 1 - (1 - \alpha^*)^{\frac{2}{k(k-1)}} = 1 - (1 - 0.05)^{\frac{2}{5 \times (5-1)}} = 0.00511 \approx 0.005$$

ابتدا n_1 را با استفاده از رابطه ۲۰.۱ محاسبه می‌کنیم:

$$n_1 = 50r^2 - 450r + 1100 = 50 \times 4^2 - 450 \times 4 + 1100 = 800 - 1800 + 1100 = 100$$

که در آن r از رابطه ۲۰.۱ الف محاسبه می‌شود:

$$r = \frac{p}{k} = \frac{20}{5} = 4$$

برای محاسبه n_2 از رابطه ۲۰.۲ استفاده می‌شود:

که در آن مولفه‌های:

H و $A, B, C, D, z_{1-\alpha/2}$ به ترتیب با استفاده از روابط ۲۰.۲ الف به صورت زیر محاسبه می‌شوند:

$$A = 1 - \rho^2 = 1 - 0.3^2 = 0.91$$

$$B = \rho \sin^{-1}\left(\frac{\rho}{2}\right) = 0.3 \times \sin^{-1}\left(\frac{0.3}{2}\right) = 0.04517$$

$$C = \rho \sin^{-1}(\rho) = 0.3 \times \sin^{-1} 0.3 = 0.09140$$

$$D = \frac{A}{\sqrt{3-A}} = \frac{0.91}{\sqrt{3-0.91}} = 0.5334$$

فصل بیستم: حجم نمونه در تحلیل عاملی / ۱۷۳

$$z_{1-(0.005/2)} = 2.81$$

$$H = \left(\frac{\delta}{z_{1-\alpha/2} - z_{1-\beta}} \right)^2 = \left(\frac{0.1}{2.81 - 0.84} \right)^2 = \left(\frac{0.1}{1.97} \right)^2 = 0.0025767$$

در نهایت، با جایگذاری مولفه‌های محاسبه شده در رابطه ۲۰.۲ خواهیم داشت:

$$n_2 = \frac{1}{2 \times 0.0025767} \left\{ \frac{0.91 \times \left(\frac{3.14}{6} - 0.04517 + 0.5334 \right) + 0.0025767}{\sqrt{\left[0.91 \times \left(\frac{3.14}{6} - 0.04517 + 0.5334 \right) + 0.0025767 \right]^2 + 4 \times 0.91 \times 0.0025767 \times \left(\frac{3.14}{6} + \sqrt{0.91} + 2 \times 0.04517 - 0.09140 - 2 \times 0.5334 \right)}} \right\}$$

$$n_2 = \frac{1}{2 \times 0.0025767} \left\{ \frac{0.92052 + 0.0025767}{\sqrt{0.8521 + 0.00384}} \right\} = 358.65 \approx 360$$

از رابطه ۲۰.۴ خواهیم داشت:

$$n = \max\{n_1, n_2\} = \max\{100, 360\} = 360$$

فصل بیست و یکم: حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر تحلیل بقا

تحلیل بقا

تحلیل بقا مجموعه‌ای از روشهای آماری برای تحلیل داده‌هاست که در آن زمان لازم برای وقوع حادثه به عنوان پیامد اصلی در نظر گرفته می‌شود. زمان بر حسب روز، هفته، ماه یا سال بیان شده و به طور معمول از آغاز پیگیری تا این که حادثه مورد نظر اتفاق بیفتد، در نظر گرفته می‌شود. زمان همچنین می‌تواند بر حسب سن یک فرد وقتی که حادثه مورد نظر اتفاق می‌افتد، بیان گردد.

حادثه به طور عام شامل مواردی نظیر مرگ، بروز بیماری، بازگشت بیماری یا حتی برگشت به کار یا وضعیت عادی در نظر گرفته می‌شود. توجه کنید که در تحلیل بقا متغیر زمان را به عنوان زمان بقا محسوب می‌نمایند. به طور کلی در ترمینولوژی تحلیل بقا، حادثه تحت عنوان شکست نام می‌گیرد. معمولاً حادثه‌ای که ما به دنبال تعیین وضعیت آن هستیم شامل مرگ، بروز بیماری، بازگشت بیماری بعد از بهبود می‌باشد و به همین علت حوادث اتفاق افتاده به عنوان شکست از آنها یاد می‌شود. ولی باید به این نکته توجه داشت که همیشه اینطور نیست و همانطور که گفته شد، گاهی حادثه، ری کاور و بازگشت به وضعیت عادی زندگی است ولی در هر حال این نوع حوادث هم به عنوان شکست از آنها یاد می‌گردد. چه حوادث خوب و چه حوادث بد در تحلیل بقا از آنها به عنوان شکست یاد می‌شود.

در اغلب تحلیل‌های بقا بایستی یک موضوع بسیار کلیدی در نظر گرفته شود و آن هم بحث سانسور شدن^۱ می‌باشد. این بحث زمانی پیش می‌آید که ما اطلاع دقیقی از زمان بقا نداشته باشیم ولی اطلاعات اندکی از آن در اختیار باشد. به عنوان مثال یک بیمار مبتلا به لوسمی را در نظر بگیرید که تحت شیمی درمانی قرار گرفته و اکنون در دوره نهفتگی^۲ خود به سر می‌برد. پیامد مورد نظر برای محقق که بر روی این دسته از بیماران مشغول تحقیق می‌باشد زمان لازم برای وقوع عود و خارج شدن بیمار از دوره نهفتگی است. فرض کنید که تا پایان زمان مطالعه، این بیمار در دوره نهفتگی بسر ببرد. محقق اگرچه می‌داند در مدت زمان مطالعه، بیمار در دوره نهفتگی بسر می‌برد ولی نمی‌داند که در چه زمانی بعد از مطالعه بیمار دچار عود خواهد شد.

به طور معمول سانسور شدن در سه طبقه قرار می‌گیرد:

- فرد تا پایان مطالعه، حادثه مورد نظر را تجربه نکند.
- شخص در دوره مطالعه در پیگیری‌ها از دست برود (دیگر اطلاعی از او در پیگیری در اختیار نباشد)

^۱censoring

^۲remission

فصل بیست و یکم: حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر تحلیل بقا / ۱۷۵

- شخص از مطالعه خارج شود که این امر ممکنست به علت مرگ (اگر مرگ حادثه مورد نظر نباشد) یا به دلایل دیگر نظیر بروز عوارض جانبی داروهارخ دهد.

اصطلاحات و نمادهای آماری

در تحلیل بقا پیامد اصلی مورد تحلیل، زمان می‌باشد. همانند علوم دیگر در اینجا نیز متغیر زمان با T نشان داده شود. در واقع T متغیر تصادفی زمان بقای فرد می‌باشد و همانطور که می‌دانیم برای متغیر زمان همیشه خواهیم داشت: $T \geq 0$

مقادیر ویژه‌ای که این متغیر تصادفی به خود می‌گیرد را با t نمایش می‌دهیم.

نماد دیگری که در تحلیل بقا کلیدی است d می‌باشد. نماد d در واقع برای ما مشخص می‌کند که حادثه اتفاق افتاد (شکست) یا این که ما با پدیده سانسور روبرو هستیم پس با یک متغیر دو حالتی روبرو می‌باشیم:

$d = 1$ به معنای شکست است یا حادثه مورد نظر اتفاق افتاد.

$d = 0$ به آن معنی است که ما با پدیده سانسور روبرو هستیم.

نماد ریاضی این دو حالت را می‌توان به صورت زیر نمایش داد:

$$d = (0,1) = \begin{cases} 1 \Rightarrow \text{failure} \\ 0 \Rightarrow \text{censored} \end{cases}$$

همانطور که می‌دانیم، $d = 0$ زمانی رخ می‌دهد که:

- شخص آنقدر زنده می‌ماند که مطالعه پایان می‌یابد.
 - شخص در پیگیری‌ها از دست می‌رود.
 - شخص در بازه زمانی مطالعه، از مطالعه کنار می‌رود.
- حال زمان آن رسید که با دو اصطلاح کلیدی دیگر در تحلیل بقا آشنا شویم:
- تابع بقا
 - تابع خطر

تابع بقا را معمولاً با نماد $S(t)$ نشان داده و تابع خطر را با نماد $h(t)$

همانطور که دیده می‌شود هر دو تابع، تابعی از زمان می‌باشند.

$S(t)$ احتمال آن که فرد بعد از زمان ویژه t (که در مطالعه در نظر گرفته شد)، زنده بماند را به تصویر می‌کشد یا به عبارت دیگر احتمال آن که متغیر تصادفی T بیشتر از زمان ویژه‌ای که در مطالعه در نظر گرفته شد، طول بکشد. این موضوع را می‌توان با نماد ریاضی نیز نشان داد:

$$S(t) = p(T > t) \quad (۲۱.۱)$$

همانطور که می‌بینیم این تابع دارای اهمیت زیادی در تحلیل بقاست و اطلاعات ذیقیمتی را فراهم می‌کند به طوری که احتمالات مربوط به بقا را برای مقادیر مختلف زمان در اختیار می‌گذارد که در تحلیل بقا کلیدی است.

به طور نظری t در بازه زیر قرار می‌گیرد:

$$[0, \infty)$$

کارآزمایی‌های بالینی بسیاری وجود دارند که در آنها بیماران به طور تصادفی به درمان یا درمان‌های ویژه‌ای تخصیص داده می‌شوند و سپس پیگیری می‌شوند تا این که حوادث حیاتی اتفاق بیفتند. طول پیگیری برای هر بیمار در جهت مقایسه اثربخشی دو درمان با استفاده از تکنیک‌هایی که تکنیک‌های بقا نامیده می‌شوند، مقایسه می‌گردد. یکی از این تکنیک‌ها، آزمون رتبه لگاریتمی می‌باشد. تفاوتی که تکنیک‌های تحلیل بقا با سایر تکنیک‌هایی که تاکنون شرح داده شده‌اند، دارند، در این است که در تکنیک‌های گذشته، زمان، ثابت در نظر گرفته می‌شود. به عنوان مثال ۵ سال و بدین ترتیب مشخص می‌شود که چند درصد از بیماران در این مدت ۵ سال زنده ماندند یا فوت کردند ولی در تحلیل بقا تک تک افراد پیگیری شده و وضعیت بقای آنها در زمان‌های مختلف مورد بررسی قرار می‌گیرد.

توجه داشته باشید که در چنین مطالعاتی لازم نیست که همه بیماران تا این که حادثه مورد نظر اتفاق بیفتد، پیگیری شوند. در واقع در بسیاری از کارآزمایی‌هایی که برای سرطان‌ها صورت می‌گیرد برخی بیماران برای سال‌های متمادی بعد از تصادفی سازی زنده مانده و در نتیجه مشاهده مرگ همه آنها در یک بازه زمانی مشخص، امکان‌پذیر نخواهد بود.

برای افرادی که حوادث برایشان اتفاق می‌افتد، زمان بقای واقعی t قابل مشاهده خواهد بود. برای بقیه افراد، زمان‌های بقای سانسور شده $T +$ در نظر گرفته می‌شود که در آنها تا نقطه زمانی پایان کارآزمایی، حوادث مورد نظر اتفاق نمی‌افتد. تحلیل این داده‌ها که در آن t یا $T +$ برای هر یک از نمونه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، با استفاده از تخمین‌های کاپلان مایر از منحنی‌های بقای تجمعی متناظر صورت می‌گیرد. مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آزمون رتبه لگاریتمی صورت می‌پذیرد.

تابع خطر:

تابع خطر از لحاظ ریاضی به صورت زیر نشان داده می‌شود:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (21.2)$$

همانطور که می‌دانیم، تابع بقا بر عدم شکست متمرکز می‌شود یعنی احتمال زنده ماندن فرد در زمان ویژه‌ای از مطالعه ولی تابع خطر بر شکست متمرکز می‌شود.

این تابع (تابع خطر) چند خصوصیت دارد:

- کسری است
- شرطی است
- با بیان حدی است

در واقع صورت این تابع، احتمال این که فرد در بازه زمانی $[t, t + \Delta t]$ دچار شکست (به عنوان مثال مرگ) شود را به ما نشان می‌دهد، در صورتی که بدانیم زمان بقا بزرگتر یا مساوی t می‌باشد. همانطور که دیده می‌شود این تابع، تابعی شرطی است.

این تابع بیشتر یک نوع میزان است تا احتمال چرا که صورت کسر به صورت یک احتمال شرطی بیان شده است و مخرج کسر بر حسب زمان (یک بازه زمانی کوتاه). چون این تابع بر حسب زمان بیان می‌شود، مقدارش مثل توابع احتمال، بین صفر و یک نخواهد بود بلکه بین صفر و بی‌نهایت تغییر می‌کند، بسته به اینکه بازه زمانی یا مخرج کسر بر حسب ساعت، روز، هفته، ماه یا سال بیان شده باشد.

$$P = p(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) \quad (21.3)$$

نسبت خطر^۱

فرض کنید حادثه مورد نظر مرگ بوده و دو درمان بکار گرفته شده، توزیع‌های بقا با میزان مرگ‌های آنی λ_1 و λ_2 را بدست می‌دهند. میزان مرگ آنی، احتمال مرگ در یک واحد زمان بوده و اغلب خطر نامیده می‌شود. نسبت ریسک مرگ در دو گروه، نسبت خطر یا HR نامیده می‌شود. مقادیر HR می‌تواند از صفر تا بی‌نهایت باشد. فرضیه صفر در این مورد به صورت زیر بیان می‌گردد:

$$H_0 : HR = 1$$

در حالتی که بقا از توزیع نمایی پیروی کند، وابستگی بین HR، میانه زمان بقا (M)، λ و نسبت زنده مانده‌ها در یک زمان ثابت (π_T) می‌تواند با روابط زیر به تصویر کشیده شود:

$$\lambda = \frac{-\ln \pi_T}{T} = \frac{\ln 0.5}{M} \quad (21.4)$$

در نتیجه اگر دو درمان، نسبت‌های بقای π_1 و π_2 را برای یک نقطه زمانی انتخاب شده (به عنوان مثال یکسال بعد از تشخیص) بدست دهند، خواهیم داشت:

^۱Hazard Ratio=HR

$$HR = \frac{\ln \pi_2}{\ln \pi_1} \quad (21.5)$$

در طراحی مطالعات، شاید پیش‌بینی یا بدست آوردن مقادیر π_1 و π_2 از λ راحت‌تر بوده و در نتیجه فرمول اخیر کاربرد بیشتری در برآورد HR داشته باشد. گاهی اوقات پیش می‌آید که مقادیر π_1 و HR را در اختیار داریم و می‌خواهیم برآوردی از π_2 داشته باشیم در این صورت با کمی محاسبات بر روی فرمول ۲۱.۵ می‌توان نوشت:

$$\pi_2 = e^{(HR \times \ln \pi_1)} \quad (21.6)$$

در برخی از شرایط دیگر ممکنست میانه‌های زمان بقا برای ما اهمیت داشته باشد که در آن صورت خواهیم داشت:

$$HR = \frac{M_1}{M_2} \quad (21.7)$$

حال اگر داده‌های مربوط به میانه زمان بقای یکی از گروه‌ها (به فرض M_1) به جای نسبت بقا در یک زمان ثابت در اختیار باشد، می‌تواند دلالت نماید که در زمان داده شده داریم:

$$\pi_1 = 0.5$$

اگر M_2 هم داده شود در آن صورت ما می‌توانیم HR را از رابطه:

$$HR = \frac{M_1}{M_2}$$

بدست آوریم. از طرف دیگر خواهیم داشت:

$$\pi_2 = e^{(\ln 0.5 \times HR)} = e^{(-0.6932 HR)}$$

حوادث

یک نگرانی اولیه در هر نوع مطالعه مبتنی بر بقا، وجود مشاهدات سانسور شده می‌باشد. حضور این نوع مشاهدات دلالت بر این امر می‌کند که پایایی یک مطالعه شاید به کل حجم نمونه‌ها بستگی نداشته باشد و بیشتر مرتبط با تعداد حوادث مشاهده شده یعنی E باشد. به این ترتیب این امر حاکی از آن است که یک مطالعه پیش از هدایت، تحلیل و گزارش نتایج، باید تعداد N نمونه را وارد مطالعه کند و منتظر بماند که E حادثه حاصل شود. در یک مطالعه بدون زمان‌های سانسور شده بقا خواهیم داشت: $N = E$ ولی چنین وضعیتی به طور معمول اتفاق نخواهد افتاد.

آزمون لگاریتم رتبه‌ای^۱ برای دو گروه

این آزمون به ما کمک می‌کند تا ببینیم که آیا دو یا چند منحنی کاپلان مایر با یکدیگر هم ارز هستند یا خیر؟

این آزمون براساس آزمون کای اسکوار پایه‌ریزی شده است و در آن فراوانی مشاهده شده خانه‌ها درمقابل فراوانی قابل انتظار بر روی طبقات مختلف پیامدها مقایسه می‌شود. طبقات برای آزمون لگاریتم رتبه‌ای به وسیله هر یک از زمان‌های شکست (درجه بندی شده) تعریف می‌شوند. این آزمون برای دو گروه به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\frac{(O_2 - E_2)^2}{Var(O_2 - E_2)} \quad (21.8)$$

که در آن:

$$O_i - E_i = \sum_f (m_{if} - e_{if})$$

$$i = 1, 2$$

جایی که:

$$e_{1f} = \left(\frac{n_{1f}}{n_{1f} + n_{2f}} \right) \times (m_{1f} + m_{2f})$$

$$e_{2f} = \left(\frac{n_{2f}}{n_{1f} + n_{2f}} \right) \times (m_{1f} + m_{2f})$$

$m_{1f} + m_{2f}$ شکست‌ها برای دو گروه است

$$\text{نسبتی از افراد در خطر، در گروه ۱: } \frac{n_{1f}}{n_{1f} + n_{2f}}$$

$$\text{نسبتی از افراد در خطر، در گروه ۲: } \frac{n_{2f}}{n_{1f} + n_{2f}}$$

یک تقریب از فرمول (۲۱.۸) با رابطه (۲۱.۹) بیان می‌شود:

$$\chi^2 \approx \sum_i \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (21.9)$$

^۱Logrank test

که در آن i : تعداد گروه‌هاست.

۲. حجم نمونه در تحلیل بقا

۲-۱. حجم نمونه برای آزمون لگاریتم رتبه‌ای در تحلیل بقا

فرض کنید، افرادی که به یک کار آزمایشی بالینی وارد می‌شوند، به صورت تصادفی به یکی از دو بازوی مطالعه وارد شوند

تعداد حوادثی که در گروه ۱ مشاهده می‌شود برابر است با (رابطه ۲۱.۱۰):

$$e_1 = \frac{1}{(1 + \varphi)\varphi} \left(\frac{1 + \varphi HR_{plan}}{1 - HR_{plan}} \right)^2 (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \quad (21.10)$$

جایی که:

$$HR = \frac{\log \pi_2}{\log \pi_1} \quad (21.11)$$

φ : نسبت گروه ۲ به گروه یک می‌باشد. π_1 : نسبت بقا در گروه ۱ است. π_2 : نسبت بقا در گروه ۲ است.

حجم نمونه در یک گروه (به عنوان مثال گروه ۱) به صورت زیر محاسبه خواهد شد (رابطه ۲۱.۱۲):

$$m = \frac{1}{\varphi} \left(\frac{1 + \varphi HR_{plan}}{1 - HR_{plan}} \right)^2 \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{[(1 - \pi_1) + \varphi(1 - \pi_2)]} \quad (21.12)$$

جایی که حجم نمونه در گروه دیگر (به عنوان مثال گروه ۲) برابر خواهد بود با (رابطه ۲۱.۱۳):

$$n = \varphi m \quad (21.13)$$

و حجم نمونه کل به صورت زیر بدست خواهد آمد (رابطه ۲۱.۱۴):

$$N = m + n = m(1 + \varphi) \quad (21.14)$$

در برخی از موارد، یک توزیع نمایی برای توزیع زمان‌های بقا فرض می‌شود. در این موارد، تعداد حوادث مشاهده شده در گروه ۱، برابر خواهد بود با:

فصل بیست و یکم: حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر تحلیل بقا / ۱۸۱

$$e_1 = \frac{2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\varphi(\ln HR_{plan})^2}$$

تعداد حوادث مشاهده شده برای گروه ۲ و همچنین تعداد کل حوادث برابر می شود با:

$$e_2 = \varphi e_1 \quad E = e_1 + e_2$$

تعداد حجم نمونه لازم برای مشاهده تعداد بخصوصی از حوادث در گروه ۱، برابر است با:

$$m = e_1 \times \frac{(1 + \varphi)}{[(1 - \pi_1) + \varphi(1 - \pi_2)]} \Rightarrow$$

$$m = \frac{2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\varphi(\ln HR_{plan})^2} \frac{(1 + \varphi)}{[(1 - \pi_1) + \varphi(1 - \pi_2)]}$$

$$m = \frac{2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\varphi(\ln HR_{plan})^2} \frac{(1 + \varphi)}{[(1 - \pi_1) + \varphi(1 - \pi_2)]} \quad (21.15)$$

برای گروه ۲ خواهیم داشت:

$$n = \varphi m \quad (21.16)$$

و در نتیجه حجم نمونه کل برابر خواهد بود با:

$$N = m + n = m(1 + \varphi) \quad (21.17)$$

۲-۲. حجم نمونه برای خطرات رقیب

۲-۲-۱. تحلیل بقا با خطرات رقیب

معمولا علل جایگزین متعددی می توانند منجر به یک حادثه شوند. برای مثال فرض کنید، مطالعه‌ای هدایت شود تا خطر مرگ ناشی از لوسمی را (که به عنوان پیامد اصلی مطالعه می باشد) در کارگرانی که در یک نیروگاه اتمی کار می کنند، مورد بررسی قرار دهد. اما این کارگران ممکنست از خطرات رقیب، نظیر حوادث ناشی از محل کار، بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نیز فوت شوند. این عوامل می توانند به عنوان عوامل در حال رقابت برای مرگ فرد در نظر گرفته شوند. به این ترتیب ما می توانیم تصور کنیم که این عوامل با یکدیگر مسابقه می دهند تا مقام اول را در مرگ فرد کسب کرده و مانع از

آن بشوند که عوامل دیگر این مسئولیت را برعهده بگیرند! به این ترتیب اگر فرد بر اثر انفارکتوس میوکارد (بیماری قلبی عروقی) فوت کند در این صورت فقط زمان بقای بیماری قلبی عروقی (t_{CVA}) برایش قابل مشاهده بوده و در نتیجه زمان بقای عوامل دیگر هرگز مشاهده نخواهد شد (مانند $t_{Diabetes}$, t_{Cancer} , $t_{Accident}$) اما این عوامل، زمان‌های بقای سانسور شده برای t_{CVA} خواهند داشت یعنی:

$$T^+_{Accident}, T^+_{Cancer}, T^+_{Diabetes}$$

در حضور خطرات رقیب، روش بروز تجمعی^۱، احتمال تجمعی شکست را برای هر علت بالقوه در حضور همه ریسک‌های موجود در جمعیت، تخمین می‌زند.

فرض کنید که در یک کارآزمایی بالینی، علل شکست IUD در تنظیم باروری خانم‌ها به مدت یکسال مورد بررسی قرار گرفته و فقط دو علت شکست برای آن تعریف شده باشد: دفع و برداشتن آن به دلایل پزشکی. به این ترتیب در این بازه، دفع و برداشتن IUD به دلایل پزشکی دو حادثه در حال رقابت با یکدیگر برای وقوع زودتر می‌باشند. فرض کنید در زمان کارآزمایی، دفع اتفاق بیفتد، به این ترتیب بروز آن با استفاده از رابطه زیر تخمین زده می‌شود:

$$I_{Explosion}(t) = h_{Explosion}(t) \times EFS(t-)$$

جایی که $(t-)$ زمان فوری مقدم بر t می‌باشد. به این ترتیب $EFS(t-)$ تخمینی (کاپلان مابری) از نسبت بقای عاری از حادثه (بدون دفع و برداشتن به علت عوارض طبی) بوده و $h_{Explosion}(t)$ ریسک یک دفع در نظر گرفته می‌شود. ریسک برداشتن به علت عوارض طبی که به عنوان یک حادثه رقیب برای دفع محسوب می‌شود، در محاسبه $EFS(t-)$ منظور شده است. CIM در زمان t برابر است با:

$$CIM_{Explosion}(t) = \sum I_{Explosion}(t)$$

در اینجا علامت مجموع مربوط به همه زمان‌های شکست مشاهده شده از آغاز کارآزمایی می‌باشد. با محاسبات مشابهی می‌توان $CIM_{Removal}(t)$ را نیز بدست آورد. تعداد حوادث رقیب هر چه باشد، مجموع همه CIMsها برابر $(1 - EFS)$ خواهد شد. اگر ما یک توزیع بقای نمایی از زمان‌های بقا را فرض نماییم، به طوری که در آن هیچ ریسک رقیبی وجود نداشته باشد، منحنی بروز تجمعی با رابطه زیر داده می‌شود:

$$F(t) = 1 - e^{-(\lambda_{EV} t)} \quad (21.18)$$

^۱cumulative incidence method (CIM)

فصل بیست و یکم: حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر تحلیل بقا / ۱۸۳

به طوری که در حضور یک ریسک رقیب، معادله منحنی بروز تجمعی برای حادثه اصلی برابر خواهد بود با:

$$F_{EV}(t) = \frac{\lambda_{EV}}{\lambda_{EV} + \lambda_{CR}} [1 - e^{-(\lambda_{EV} + \lambda_{CR})t}] \quad (21.19)$$

در این جا λ_{EV} و λ_{CR} به ترتیب Hazardها برای حادثه اصلی و خطرات رقیب می باشد. معادله منحنی بروز تجمعی متناظر برای خطرات رقیب به صورت زیر می باشد:

$$F_{CR}(t) = \frac{\lambda_{CR}}{\lambda_{EV} + \lambda_{CR}} [1 - e^{-(\lambda_{EV} + \lambda_{CR})t}] \quad (21.20)$$

از دو معادله اخیر می توان روابط زیر را استخراج نمود:

$$\lambda_{EV} = F_{EV}(t) \times \frac{-\ln [1 - F_{EV}(t) - F_{CR}(t)]}{t [F_{EV}(t) + F_{CR}(t)]} \quad (21.21)$$
$$\lambda_{CR} = F_{CR}(t) \times \frac{-\ln [1 - F_{EV}(t) - F_{CR}(t)]}{t [F_{EV}(t) + F_{CR}(t)]}$$

برای مقایسه دو گروه با عنایت به حادثه اصلی، نسبت خطر^۱ برابر است با میزان خطر (Hazard) در گروه ۲ تقسیم بر میزان خطر در گروه ۱ که به صورت زیر محاسبه می شود:

$$HR = \lambda_{EV,2} / \lambda_{EV,1} \quad (21.22)$$

که این مقدار را می توان از مطالعات پایلوت یا مطالعات مشابه در گذشته بدست آورد.

۲-۲-۲. محاسبه حجم نمونه در تحلیل بقا با خطرات رقیب

وقتی که دو گروه را با نسبت نمونه های 1: ϕ مقایسه می کنیم، تعداد نمونه های مورد نیاز (در تحلیل بقا با خطرات رقیب) با استفاده از رابطه زیر قابل تحصیل است:

^۱Hazard Ratio

$$N = \frac{E}{P_{EV}} = \frac{2 \times (1 + \phi) (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})}{\phi (\ln HR)^2 P_{EV}} \quad (21.23)$$

جایی که:

$$P_{EV} = \frac{\lambda_{EV}}{\lambda_{EV} + \lambda_{CR}} \times \left[1 - \frac{e^{-f(\lambda_{EV} + \lambda_{CR})} - e^{-(f+D)(\lambda_{EV} + \lambda_{CR})}}{D(\lambda_{EV} + \lambda_{CR})} \right] \quad (21.24)$$

$$\lambda_{EV} = F_{EV}(t) \times \frac{-\ln[1 - F_{EV}(t) - F_{CR}(t)]}{t[F_{EV}(t) + F_{CR}(t)]} \quad \text{و}$$

$$\lambda_{CR} = F_{CR}(t) \times \frac{-\ln[1 - F_{EV}(t) - F_{CR}(t)]}{t[F_{EV}(t) + F_{CR}(t)]} \quad (21.25)$$

که در روابط فوق:

F_{EV} : بروز حادثه اصلی در افراد در معرض خطر

F_{CR} : بروز حادثه در حال رقابت چه در افراد در معرض خطر و چه در افرادی که در معرض خطر

نیستند

λ_{EV} : میزان یا نرخ خطر (Hazard) برای پیامد اصلی

λ_{CR} : نرخ خطر (Hazard) برای پیامد در حال رقابت

E : تعداد کل حوادث مشاهده شده

D : زمان تعلق گرفته یا تعهد شده^۱ برای پیگیری

f : زمان پیگیری اضافی بعد از زمان تعهد شده^۲

مثال:

فرض کنید یک کارآزمایی بالینی هدایت می‌شود و در آن سؤال اصلی این است که آیا میزان بروز انفارکتوس میوکارد در زنده مانده‌های سرطان پستان (که تحت رادیوتراپی قرار دارند) وقتی که اشعه به سمت چپ و نه به سمت راست تابانده می‌شود، تحت تاثیر درمان با اشعه قرار می‌گیرد یا خیر؟ در جمعیت خانم‌های مورد نظر، احتمال خطرات رقیب بالاست چون تنها یک اقلیتی زنده می‌مانند تا این که انفارکتوس میوکارد را تجربه نمایند. پیش‌بینی بروز ۱۰ ساله انفارکتوس میوکارد ۱/۵ درصد برای بیمارانی است که اشعه را در سمت راست می‌گیرند و این میزان دو برابر برای افرادی است که اشعه را

^۱accrual time

^۲extra follow-up time after ending accrual

فصل بیست و یکم: حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر تحلیل بقا / ۱۸۵

در سمت چپ خواهند گرفت. بروز خطرات رقیب برای هر دو گروه در عرض ۱۰ سال برابر ۶۸ درصد در نظر گرفته شد. با فرض آلفای ۵ درصد و بتای ۲۰ درصد، چند خانم دچار سرطان پستان برای هدایت این مطالعه مورد نیاز می‌باشد؟ در نظر داشته باشید که زمان تعلق گرفته برای پیگیری ۹ سال و زمان پیگیری اضافی بعد از زمان تعهد شده (یا تعلق گرفته)، ۱۰ سال در نظر گرفته شد.

پاسخ:

در این مطالعه اطلاعات زیر را در اختیار داریم:

بروز انفارکتوس میوکارد در افرادی که اشعه را در سمت راست گرفته‌اند:

$$F_{Right,MI}(10) = 0.015$$

بروز حادثه رقیب در افرادی که اشعه را در سمت راست گرفته‌اند:

$$F_{Right,CR}(10) = 0.68$$

نرخ خطر (Hazard) برای حادثه اصلی و حادثه رقیب به ترتیب از روابط زیر بدست می‌آید (۲۱.۲۵):

$$\lambda_{EV} = F_{EV}(t) \times \frac{-\ln[1 - F_{EV}(t) - F_{CR}(t)]}{t[F_{EV}(t) + F_{CR}(t)]}$$

$$\lambda_{CR} = F_{CR}(t) \times \frac{-\ln[1 - F_{EV}(t) - F_{CR}(t)]}{t[F_{EV}(t) + F_{CR}(t)]}$$

در نتیجه، نرخ خطر برای انفارکتوس میوکارد در افرادی که اشعه را در سمت راست گرفته‌اند، برابر است با:

$$\lambda_{Right,EV} = F_{Right,EV}(t) \times \frac{-\ln[1 - F_{Right,EV}(t) - F_{Right,CR}(t)]}{t[F_{Right,EV}(t) + F_{Right,CR}(t)]} \Rightarrow$$

$$\lambda_{Right,EV} = 0.015 \times \frac{-\ln[1 - 0.015 - 0.68]}{10 \times [0.015 + 0.68]} = 0.00256$$

و نرخ خطر برای حادثه رقیب در افرادی که اشعه را در سمت راست گرفته‌اند، برابر است با:

$$\lambda_{Right,CR} = F_{Right,CR}(t) \times \frac{-\ln[1 - F_{Right,EV}(t) - F_{Right,CR}(t)]}{t[F_{Right,EV}(t) + F_{Right,CR}(t)]} \Rightarrow$$

$$\lambda_{Right,CR} = 0.68 \times \frac{-\ln[1 - 0.015 - 0.68]}{10 \times [0.015 + 0.68]} = 0.11618$$

برای سمت چپ :

بروز انفارکتوس میوکارد در افرادی که اشعه را در سمت چپ گرفته‌اند، برابر است با:

$$F_{Left,MI}(10) = 2 \times 0.015 = 0.03$$

بروز حادثه رقیب در افرادی که اشعه را در سمت چپ گرفته‌اند، برابر است با:

$$F_{Left,CR}(10) = 0.68$$

نرخ خطر برای انفارکتوس میوکارد در افرادی که اشعه را در سمت چپ گرفته‌اند، برابر است با:

$$\lambda_{Left,EV} = F_{Left,EV}(t) \times \frac{-\ln[1 - F_{Left,EV}(t) - F_{Left,CR}(t)]}{t[F_{Left,EV}(t) + F_{Left,CR}(t)]} \Rightarrow$$

$$\lambda_{Left,EV} = 0.03 \times \frac{-\ln[1 - 0.03 - 0.68]}{10 \times [0.03 + 0.68]} = 0.00523$$

و نرخ خطر برای حادثه رقیب در افرادی که اشعه را در سمت چپ گرفته‌اند، برابر است با:

$$\lambda_{Left,CR} = F_{Left,CR}(t) \times \frac{-\ln[1 - F_{Left,EV}(t) - F_{Left,CR}(t)]}{t[F_{Left,EV}(t) + F_{Left,CR}(t)]} \Rightarrow$$

$$\lambda_{Left,CR} = 0.68 \times \frac{-\ln[1 - 0.03 - 0.68]}{10 \times [0.03 + 0.68]} = 0.11856$$

نسبت خطر برای انفارکتوس میوکارد به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$HR_{plan,MI} = \frac{\lambda_{Right,EV}}{\lambda_{Left,EV}} = \frac{\lambda_{Right,MI}}{\lambda_{Left,EV}} = \frac{0.00256}{0.00523} = 0.49$$

میزان حادثه انفارکتوس میوکارد، برابر است با (رابطه ۲۱.۲۴):

$$P_{EV} = \frac{\lambda_{EV}}{\lambda_{EV} + \lambda_{CR}} \times \left[1 - \frac{e^{-f(\lambda_{EV} + \lambda_{CR})} - e^{-(f+D)(\lambda_{EV} + \lambda_{CR})}}{D(\lambda_{EV} + \lambda_{CR})} \right]$$

$$f = 10$$

$$D = 9$$

نرخ حادثه انفارکتوس میوکارد در افرادی که اشعه را در سمت راست گرفته‌اند پس از ۱۰ سال

پیگیری اضافی (با یک زمان تعلق گرفته برابر ۹ سال)، برابر است با:

$$P_{Right,MI} = \frac{\lambda_{Right,EV}}{\lambda_{Right,EV} + \lambda_{Right,CR}} \times \left[1 - \frac{e^{-f(\lambda_{Right,EV} + \lambda_{Right,CR})} - e^{-(f+D)(\lambda_{Right,EV} + \lambda_{Right,CR})}}{D(\lambda_{Right,EV} + \lambda_{Right,CR})} \right]$$

$$P_{Right,MI} = \frac{0.00256}{0.00256 + 0.11618} \times \left[1 - \frac{e^{-10 \times (0.00256 + 0.11618)} - e^{-(10+9)(0.00256 + 0.11618)}}{9 \times (0.00256 + 0.11618)} \right]$$

$$= 0.01754$$

فصل بیست و یکم: حجم نمونه در مطالعات مبتنی بر تحلیل بقا / ۱۸۷

نرخ حادثه انفارکتوس میوکارد در افرادی که اشعه را در سمت چپ گرفته‌اند پس از ۱۰ سال پیگیری اضافی (با یک‌زمان تعلق گرفته برابر ۹ سال)، برابر است با:

$$P_{Left,MI} = \frac{\lambda_{Left,EV}}{\lambda_{Left,EV} + \lambda_{Left,CR}} \times \left[1 - \frac{e^{-f(\lambda_{Left,EV} + \lambda_{Left,CR})} - e^{-(f+D)(\lambda_{Left,EV} + \lambda_{Left,CR})}}{D(\lambda_{Left,EV} + \lambda_{Left,CR})} \right]$$

$$P_{Left,MI} = \frac{0.00523}{0.00523 + 0.11856} \times \left[1 - \frac{e^{-10 \times (0.00523 + 0.11856)} - e^{-(10+9)(0.00523 + 0.11856)}}{9 \times (0.00523 + 0.11856)} \right]$$

$$= 0.03486$$

متوسط نرخ حادثه انفارکتوس میوکارد پس از ۱۰ سال پیگیری اضافی (با یک زمان تعلق گرفته برابر ۹ سال) برابر است با:

$$P_{EV} = \frac{P_{Right,MI} + P_{Left,MI}}{2} \quad P_{EV} = \frac{0.01754 + 0.03486}{2}$$

$$P_{EV} = 0.02620$$

در نهایت برای حجم نمونه داریم (۲۱.۲۳):

$$N = \frac{E}{P_{EV}}$$

که در آن:

$$E = \frac{2 \times (1 + \phi)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\phi(\ln HR)^2}$$

در نتیجه خواهیم داشت (۲۱.۲۳)

$$N = \frac{E}{P_{EV}} = \frac{2 \times (1 + \phi)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\phi(\ln HR)^2 P_{EV}} = \frac{2 \times (1+1) \times (1.96 + 0.84)^2}{1 \times (\ln 0.5)^2 \times 0.02620} = 2519.1 = 2520$$

پس به ۱۲۶۰ خانم دچار سرطان پستان که اشعه را در سمت راست و ۱۲۶۰ خانم مبتلا به سرطان پستان که اشعه را در سمت چپ خواهند گرفت، نیاز می‌باشد.

۳-۲. حجم نمونه برای مدل خطرات متناسب کاکس^۱

۳-۲-۱. مدل خطرات متناسب کاکس

بحث را با یک مثال شروع می‌کنیم. در بررسی گروهی از بیماران با تومور مغزی، می‌توان طول بقای این بیماران را با مشخصات بالینی گوناگونی که در زمان تشخیص دارند، مرتبط نمود. برای مثال گرید تومور، تاریخچه‌ای از وضعیت جسمانی فرد، سن و درمانی که بیماران دریافت می‌کنند. در نتیجه

^۱Cox's Proportional Hazards Model

تعریف یک خطر (Hazard) زمینه‌ای به عنوان متوسط خطر (برایند خطراتی که بیماران مبتلا به تومور را تهدید می‌کند) در بیماران با تومور مغزی مفید به نظر می‌رسد. این تابع خطر متوسط می‌تواند با $\lambda_0(t)$ به نمایش درآید. می‌توان بر اساس $\lambda_0(t)$ خطر را برای یک بیمار ویژه یعنی $\lambda(t)$ ، با استفاده از رابطه زیر تخمین زد:

$$\lambda(t) = h(t) \times \lambda_0(t) \quad (21.26)$$

$h(t)$ ، تابعی است که می‌تواند با زمان تغییر نماید. معادله فوق را می‌توان به صورت زیر بازنویسی نمود:

$$h(t) = \frac{\lambda(t)}{\lambda_0(t)}$$

زمانی که $h(t)$ با زمان تغییر نکند، در نتیجه می‌توان آن را ثابت در نظر گرفت و نوشت:

$$h = \frac{\lambda(t)}{\lambda_0(t)} \quad (21.27)$$

توجه کنید، h می‌تواند ثابت باشد ولی $\lambda(t)$ و $\lambda_0(t)$ ثابت نباشند. این وضعیت اصطلاح جدیدی را تحت عنوان خطرات متناسب^۱ مطرح می‌کند. این امر به ما نشان خواهد داد که در هر زمان معین، نرخ خطر مورد استعمال برای بیمار ویژه ما، h برابر متوسط خطر برای این بیماری (در کل بیماران) خواهد بود و این نسبت با گذشت زمان تغییر نمی‌کند. برای مواقعی که $h=1$ می‌باشد، در آن صورت نرخ خطر در هر زمان t برای هر بیمار ویژه، تفاوتی با متوسط این خطر یعنی $\lambda_0(t)$ نخواهد داشت. برای توابع خطر که از یک توزیع نمایی بر اساس زمان پیروی می‌کنند، داریم: $h(t) = e^{\beta(t)}$. با

اعمال لگاریتم بر دو طرف رابطه خواهیم داشت: $\beta(t) = \ln h(t)$

پس خطر متناسب را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$\ln[h(t)] = \ln h = \ln \left[\frac{\lambda(t)}{\lambda_0(t)} \right] = \beta \quad (21.28)$$

در نتیجه h و β به زمان بستگی نخواهند داشت.

^۱proportional hazards (PH)

مقایسه دو گروه:

فرض کنید قصد داریم که بیماران با تومور مغزی را به صورت تصادفی به دو گروه کنترل که درمان استاندارد و گروه تجربی که درمان جدید را دریافت می‌کنند، تخصیص دهیم و این موضوع را تعیین نماییم که آیا درمان جدید، بقای بیماران را بهبود می‌بخشد یا خیر؟

می‌توان خطر (Hazard) را برای افرادی که درمان کنترل دریافت می‌کنند، به صورت $\lambda_C(t) = \lambda_0(t)$ تعریف نمود. در اینجا فرض شده است که همه بیماران که درمان کنترل را دریافت می‌نمایند، همان خطر زمینه‌ای $\lambda_0(t)$ را خواهند داشت. با فرض خطر متناسب در بیماران دو گروه درمانی می‌توان خطر را برای آنهایی که درمان تجربی (درمان جدید) دریافت می‌کنند، به صورت $\lambda_E(t) = \lambda_0(t)e^\beta$ نوشتو در نتیجه داریم: $\lambda_E(t) = \lambda_C(t)e^\beta$. این معادله به ما می‌گوید که ما می‌توانیم خطر را برای بیماران که درمان جدید را دریافت می‌کنند، برابر افرادی بگیریم که درمان کنترل را دریافت می‌نمایند.

در نتیجه خطر نسبی یا نسبت خطرها می‌توان به صورت $HR = \frac{\lambda_E(t)}{\lambda_C(t)} = \frac{\lambda_0(t)e^\beta}{\lambda_0(t)} = e^\beta$ نوشت.

در نتیجه خواهیم داشت:

$$HR = e^\beta \quad (21.29)$$

این نرخ خطر ثابت می‌باشد. با اعمال لگاریتم می‌توان معادله فوق را به صورت زیر نوشت:

$$\ln HR = \beta$$

فرضیه صفر که بیان می‌کند بین گروه کنترل و درمان جدید تفاوت معنی‌داری وجود ندارد، می‌تواند به صورت زیر نوشته شود:

$$H_0 : \beta = 0$$

در واقع یعنی:

$$HR = e^\beta = e^0 = 1$$

۲-۳-۲. محاسبه حجم نمونه در مدل خطرات متناسب کاکس

در صورتی که فرضیه به صورت زیر باشد:

$$H_0 : b = b_0 \quad \text{versus} \quad H_1 : b \neq b_0$$

یعنی به طور ساده آیا دو پیامد (که در اینجا با لگاریتم طبیعی خطر نسبی به نمایش در می‌آید) با یکدیگر هم ارز هستند یا خیر؟ در این حالت فرمول حجم نمونه به صورت زیر قابل ارائه است:

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{b^2 p_1 p_2 d} \quad (21.30)$$

که در آن:

$$p_1 = \frac{n_1}{n_1 + n_2} \quad (21.31)$$

$$p_2 = \frac{n_2}{n_1 + n_2}$$

و

$$b = \ln HR \quad (21.32)$$

d : نسبتی از بیماران است که می‌توانند تا پایان مطالعه تحت نظر باشند.

مثال:

محقق مطالعه‌ای را هدایت می‌کند تا درمان جدیدی را با شستشوی ساده زخم برحسب زمان وقوع عفونت مقایسه نماید. مطالعه‌ای در گذشته یک خطر نسبی برابر ۲ را در این مورد گزارش نمود. اگر محقق پیش‌بینی کند که حدود ۸۰ درصد از بیماران در مدت کارآزمایی می‌توانند پیگیری شوند، حجم نمونه لازم برای این مطالعه را به دست آورید. خطای آلفا برای این مطالعه ۵ درصد و خطای بتا ۲۰ درصد در نظر گرفته شده است (تعداد نمونه‌هایی که محقق برای هر گروه در نظر می‌گیرد با هم برابر می‌باشد)

فرمول حجم نمونه را بر اساس رابطه ۲۱.۳۰ می‌نویسیم:

$$b = \ln HR$$

تعداد نمونه‌ها در دو گروه برابرند، یعنی (روابط ۲۱.۳۱):

$$n_1 = n_2 = n \Rightarrow p_1 = \frac{n_1}{n_1 + n_2} = \frac{n}{n + n} = 0.5$$

$$p_2 = \frac{n_2}{n_1 + n_2} = \frac{n}{n + n} = 0.5$$

از رابطه ۲۱.۳۲ داریم:

$$b = \ln HR = \ln 2$$

و با قرار دادن $d = 0.8$ و سایر معلومات در رابطه ۲۱.۳۰ خواهیم داشت:

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2}{(\ln 2) \times 0.5 \times 0.5 \times 0.8} = 57$$

فصل بیست و دوم: حجم نمونه در مطالعات کای اسکوآر

۱. تعیین حجم نمونه در مطالعاتی که تحلیل متغیرهای اصلی آنها بر پایه آزمون کای اسکوآر (خی دو) استوار است

۱-۱. آزمون خی دو

در مطالعات مبتنی بر آزمون خی دو قصد بر آن است که استقلال یا ارتباط بین دو متغیر طبقه بندی شده سنجیده شود. جدول ۲۲.۱ را در نظر بگیرید. در واقع دو متغیر x و y داریم که دارای سطوح مختلف هستند (برای متغیر x ، r سطح و برای متغیر y ، c سطح وجود دارد). خانه n_{11} به ما می گوید که تعداد افرادی که هم در سطح (طبقه) ۱ از متغیر x و هم در سطح (طبقه) ۱ از متغیر y جای می گیرند برابر n_{11} می باشد و به طور کل می توان گفت که تعداد افرادی که هم در سطح (طبقه) i از متغیر x و هم در سطح j از متغیر y قرار می گیرند برابر است با: n_{ij} . حال محقق باید با استفاده از داده های جدول ۲۲.۱ تصمیم بگیرد که آیا بین متغیرهای x و y ارتباطی وجود دارد یا خیر؟

■ جدول ۲۲.۱ - داده های خام در آزمون خی دو

	y_1	y_2	...	y_c	
x_1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1c}	$n_{1.}$
x_2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2c}	$n_{2.}$
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
x_r	n_{r1}	n_{r2}	...	n_{rc}	$n_{r.}$
	$n_{.1}$	$n_{.2}$...	$n_{.c}$	

در جدول فوق مجموع اعداد جای گرفته در خانه هایی که در سطر i قرار دارند برابر است با:

$$n_{i.} = \sum_{j=1}^c n_{ij} = n_{i1} + n_{i2} + \dots + n_{ic} \quad i = 1, 2, \dots, r \quad (22.1)$$

به طوری که:

$$n_{1.} = \sum_{j=1}^c n_{1j} = n_{11} + n_{12} + \dots + n_{1c} \quad n_{2.} = \sum_{j=1}^c n_{2j} = n_{21} + n_{22} + \dots + n_{2c} \dots\dots$$

$$n_{r.} = \sum_{j=1}^c n_{rj} = n_{r1} + n_{r2} + \dots + n_{rc}$$

و همچنین مجموع اعداد جای گرفته در خانه‌هایی که در ستون ز قرار دارند برابر است با:

$$n_{.j} = \sum_{i=1}^r n_{ij} = n_{1j} + n_{2j} + \dots + n_{rj} \quad j = 1, 2, \dots, c \quad (22.1 \text{ الف})$$

به طوری که:

$$n_{1.} = \sum_{i=1}^r n_{i1} = n_{11} + n_{21} + \dots + n_{r1} \quad n_{2.} = \sum_{i=1}^r n_{i2} = n_{12} + n_{22} + \dots + n_{r2} \dots\dots$$

$$n_{.c} = \sum_{i=1}^r n_{ic} = n_{1c} + n_{2c} + \dots + n_{rc}$$

در کل مجموع اعداد جای گرفته در همه خانه‌های موجود در جدول ۲۲.۱ برابر است با:

$$N = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c n_{ij} \quad (22.2)$$

می توان نسبت‌ها را جایگزین اعداد خام موجود در جدول ۲۲.۱ نمود، به طوری که:

$$p_{ij} = \frac{n_{ij}}{N} \quad p_{i.} = \frac{n_{i.}}{N} \quad p_{.j} = \frac{n_{.j}}{N}$$

$$p_{i.} = \sum_{j=1}^c p_{ij} = p_{i1} + p_{i2} + \dots + p_{ic} \quad i = 1, 2, \dots, r$$

$$p_{.j} = \sum_{i=1}^r p_{ij} = p_{1j} + p_{2j} + \dots + p_{rj} \quad j = 1, 2, \dots, c$$

$$p_{..} = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c p_{ij} = p_{11} + p_{12} + \dots + p_{1c} + p_{21} + p_{22} + \dots + p_{2c}$$

$$+ \dots + p_{r1} + p_{r2} + \dots + p_{rc} = 1$$

حال جدول ۲۲.۲، با جایگزین کردن نسبت‌های فوق در خانه‌های متناظر از جدول ۲۲.۱، حاصل می‌شود.

جدول ۲۲.۲: داده‌ها در آزمون کای اسکوار (برحسب نسبت‌ها)

	y_1	y_2	\vdots	y_c	
x_1	$p_{11} = \frac{n_{11}}{N}$	$p_{12} = \frac{n_{12}}{N}$	\vdots	$p_{1c} = \frac{n_{1c}}{N}$	$p_{1.} = \frac{n_{1.}}{N}$
x_2	$p_{21} = \frac{n_{21}}{N}$	$p_{22} = \frac{n_{22}}{N}$	\vdots	$p_{2c} = \frac{n_{2c}}{N}$	$p_{2.} = \frac{n_{2.}}{N}$
	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
x_r	$p_{r1} = \frac{n_{r1}}{N}$	$p_{r2} = \frac{n_{r2}}{N}$	\vdots	$p_{rc} = \frac{n_{rc}}{N}$	$p_{r.} = \frac{n_{r.}}{N}$
	$p_{.1} = \frac{n_{.1}}{N}$	$p_{.2} = \frac{n_{.2}}{N}$	\vdots	$p_{.c} = \frac{n_{.c}}{N}$	$p_{..} = \frac{\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c n_{ij}}{N} = \frac{N}{N} = 1$

۲-۱. محاسبه حجم نمونه در مطالعاتی که تحلیل متغیرهای اصلی آنها بر پایه آزمون خی

دو استوار است

فرمول حجم نمونه در مطالعاتی که قرار است پیامدهای اصلی آن از طریق آزمون خی دو تحلیل شود با استفاده از رابطه ۲۲.۳ بدست می‌آید:

$$n = \delta_{\alpha,\beta} \left[\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(p_{ij} - p_{i.}p_{.j})^2}{p_{i.}p_{.j}} \right]^{-1} \quad (22.3)$$

که در آن:

$$p_{i.} = \sum_{j=1}^c p_{ij} = p_{i1} + p_{i2} + \dots + p_{ic} \quad (22.4)$$

$$p_{.j} = \sum_{i=1}^r p_{ij} = p_{1j} + p_{2j} + \dots + p_{rj}$$

برای $\delta_{\alpha,\beta}$ باید معادله زیر را حل کرد:

$$\chi_{k-1}^2 (\chi_{\alpha, k-1}^2 | \delta) = \beta \quad (22.5)$$

$$k = (r - 1)(c - 1)$$

(الف ۲۲.۵)

خوشبختانه برای $\delta_{\alpha, \beta}$ جداولی تهیه شده است که بر اساس مقادیر متناظر خطای نوع یک و دو قابل تخمین است. جدول ۲۲.۳ نمونه‌ای از این نوع جداول به شمار می‌رود.

■ جدول ۲۲.۳-مقادیری از δ که رابطه $\beta = \chi^2_{\alpha, k-1}(\chi^2_{k-1} | \delta)$ را برآورده می‌کند

k	1 - β = 0.80		1 - β = 0.90	
	α = 0.01	α = 0.05	α = 0.01	α = 0.05
2	11.68	7.85	14.88	10.51
3	13.89	9.64	17.43	12.66
4	15.46	10.91	19.25	14.18
5	16.75	11.94	20.74	15.41
6	17.87	12.83	22.03	16.47
7	18.88	13.63	23.19	17.42
8	19.79	14.36	24.24	18.29
9	20.64	15.03	25.22	19.09
10	21.43	15.65	26.13	19.83
11	22.18	16.25	26.99	20.54
12	22.89	16.81	27.80	21.20
13	23.57	17.34	28.58	21.84
14	24.22	17.85	29.32	22.44
15	24.84	18.34	30.04	23.03
16	25.44	18.82	30.73	23.59
17	26.02	19.27	31.39	24.13
18	26.58	19.71	32.04	24.65
19	27.12	20.14	32.66	25.16
20	27.65	20.56	33.27	25.66

مثال:

فرض کنید محقق قصد دارد ارتباط بین جنسیت و شدت فشار خون را در بیماران مبتلا به افزایش فشار خون بسنجد. محقق فشار خون را به سه طبقه تقسیم می‌کند، فشار خون خفیف، متوسط و شدید و جنسیت که شامل زن و مرد می‌باشد. او سطح معنی‌داری را ۵ درصد و توان را ۸۰ درصد در نظر می‌گیرد. این محقق قبل از انجام مطالعه اصلی، مطالعه‌ای پایلوت ترتیب داده و نتایج زیر از این مطالعه بدست آمد (در جدول زیر آمده است). به نظر شما محقق برای هدایت مطالعه اصلی به چند نمونه نیاز دارد؟

	فشار خون			
	خفیف	متوسط	شدید	
زن	۲	۷	۱	مجموع سطر اول=۱۰
مرد	۲	۵	۳	مجموع سطر دوم=۱۰
	مجموع ستون اول=۴	مجموع ستون دوم=۱۲	مجموع ستون سوم=۴	مجموع کل=۲۰

اکنون باید دید چه معلوماتی را برای تعیین حجم نمونه در اختیار داریم:
اطلاعات زیر در اختیار ماست:

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.80 \quad N = 20$$

$$n_{11} = 2 \quad n_{12} = 7 \quad n_{13} = 1 \quad n_{21} = 2 \quad n_{22} = 5 \quad n_{23} = 3$$

$$n_{1.} = 10 \quad n_{2.} = 10$$

$$n_{.1} = 4 \quad n_{.2} = 12 \quad n_{.3} = 4$$

$$p_{11} = \frac{n_{11}}{N} = \frac{2}{20} = 0.1 \quad p_{12} = \frac{n_{12}}{N} = \frac{7}{20} = 0.35 \quad p_{13} = \frac{n_{13}}{N} = \frac{1}{20} = 0.05$$

$$p_{21} = \frac{n_{21}}{N} = \frac{2}{20} = 0.1 \quad p_{22} = \frac{n_{22}}{N} = \frac{5}{20} = 0.25 \quad p_{23} = \frac{n_{23}}{N} = \frac{3}{20} = 0.15$$

$$p_{1.} = \frac{n_{1.}}{N} = \frac{10}{20} = 0.5 \quad p_{2.} = \frac{n_{2.}}{N} = \frac{10}{20} = 0.5$$

$$p_{.1} = \frac{n_{.1}}{N} = \frac{4}{20} = 0.2 \quad p_{.2} = \frac{n_{.2}}{N} = \frac{12}{20} = 0.6 \quad p_{.3} = \frac{n_{.3}}{N} = \frac{4}{20} = 0.2$$

با حل معادله:

$$\chi_{k-1}^2(\chi_{\alpha, k-1}^2 | \delta) = \beta \quad \chi_{[(2-1)(3-1)-1]}^2(\chi_{0.05, k-1}^2 | \delta) = 0.2$$

$$\chi_{2-1}^2(\chi_{0.05, k-1}^2 | \delta) = 0.2$$

و استفاده از جدول ۲۲.۳ خواهیم داشت (برای $k=2$):

$$\delta_{2-1, 0.05, 0.20} = 9.64$$

حال به محاسبه حجم نمونه می‌پردازیم:

حجم نمونه همانطور که قبلاً اشاره شد، با استفاده از رابطه ۲۲.۳ تعیین می‌شود:

$$n = \delta_{\alpha, \beta} \left[\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(p_{ij} - p_{i.} p_{.j})^2}{p_{i.} p_{.j}} \right]^{-1}$$

با بسط این رابطه خواهیم داشت:

$$n = \delta_{\alpha, \beta} \left\{ \left[\frac{(p_{11} - p_{1.} p_{.1})^2}{p_{1.} p_{.1}} + \frac{(p_{12} - p_{1.} p_{.2})^2}{p_{1.} p_{.2}} + \dots + \frac{(p_{1c} - p_{1.} p_{.c})^2}{p_{1.} p_{.c}} \right] \right.$$

$$+ \delta_{\alpha, \beta} \left[\frac{(p_{21} - p_{2.} p_{.1})^2}{p_{2.} p_{.1}} + \frac{(p_{22} - p_{2.} p_{.2})^2}{p_{2.} p_{.2}} + \dots + \frac{(p_{2c} - p_{2.} p_{.c})^2}{p_{2.} p_{.c}} \right]$$

⋮

$$+ \delta_{\alpha, \beta} \left[\frac{(p_{r1} - p_{r.} p_{.1})^2}{p_{r.} p_{.1}} + \frac{(p_{r2} - p_{r.} p_{.2})^2}{p_{r.} p_{.2}} + \dots + \frac{(p_{rc} - p_{r.} p_{.c})^2}{p_{r.} p_{.c}} \right] \left. \right\}^{-1}$$

بسط فرمول حجم نمونه برای مثال اخیر با توجه به جدول داده‌ها که دارای ۲ سطر و ۳ ستون می‌باشد

برابر است با:

$$n = \delta_{\alpha, \beta} \left[\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^3 \frac{(p_{ij} - p_{i.} p_{.j})^2}{p_{i.} p_{.j}} \right]^{-1}$$

$$n = \delta_{\alpha, \beta} \times$$

$$\left\{ \left[\frac{(p_{11} - p_{1.} p_{.1})^2}{p_{1.} p_{.1}} + \frac{(p_{12} - p_{1.} p_{.2})^2}{p_{1.} p_{.2}} + \frac{(p_{13} - p_{1.} p_{.3})^2}{p_{1.} p_{.3}} + \frac{(p_{21} - p_{2.} p_{.1})^2}{p_{2.} p_{.1}} + \frac{(p_{22} - p_{2.} p_{.2})^2}{p_{2.} p_{.2}} + \frac{(p_{23} - p_{2.} p_{.3})^2}{p_{2.} p_{.3}} \right] \right\}^{-1}$$

که با جایگذاری نسبت‌های متناظر محاسبه شده و $\delta_{\alpha, \beta}$ (از جدول ۲۲.۳) در رابطه فوق خواهیم

داشت:

فصل بیست و دوم: حجم نمونه در مطالعات کای اسکوآر / ۱۹۷

$$n = 9.64 \times \left[\frac{(0.1 - 0.5 \times 0.2)^2}{0.5 \times 2} + \frac{(0.35 - 0.5 \times 0.6)^2}{0.5 \times 0.6} + \frac{(0.05 - 0.5 \times 0.2)^2}{0.1 \times 0.2} \right. \\ \left. + \frac{(0.1 - 0.5 \times 0.2)^2}{0.5 \times 0.2} + \frac{(0.25 - 0.6 \times 0.5)^2}{0.6 \times 0.5} \right. \\ \left. + \frac{(0.15 - 0.5 \times 0.2)^2}{0.5 \times 0.2} \right]^{-1} = 57.84 = 58$$

در نتیجه حجم نمونه برای هدایت چنین مطالعه‌ای ۵۸ نفر می‌باشد.

فصل بیست و سوم: حجم نمونه در برخی مباحث خاص

۱. حجم نمونه در آزمون کوکران آرمیتاژ

۱-۱. آزمون کوکران آرمیتاژ

زمانی که قرار است یک روند خطی در میان نسبت‌های یک پیامد برحسب طبقات مختلف یک مداخله (یا مواجهه) به آزمون گذاشته شود، از آزمون کوکران و آرمیتاژ استفاده می‌شود. به جدول زیر توجه کنید:

■ جدول احتمال بروز پیامد در طبقات گوناگون مواجهه یا مداخله

k	...	۲	۱	طبقه
π_k	...	π_2	π_1	مواجهه یا مداخله

فرض کنید در یک مطالعه کوهورت قرار است این موضوع مورد مطالعه قرار بگیرد که آیا یک روند خطی بر احتمال بروز بیماری‌های قلبی عروقی برحسب افزایش سطح کلسترول (در این آزمون مقادیر کلسترول طبقه‌بندی شده‌اند) حاکم است یا خیر؟

۲-۱. محاسبه حجم نمونه برای مطالعاتی که از آزمون کوکران و آرمیتاژ برای تحلیل

پیامد اصلی خود استفاده می‌کنند

حجم نمونه برای مطالعاتی که از آزمون کوکران و آرمیتاژ برای تحلیل پیامد اصلی خود استفاده می‌کنند، از رابطه ۲۳.۱ تبعیت می‌کند:

$$n = \frac{12\varphi\psi_{\alpha,1-\beta,k-1}^2\pi(1-\pi)}{\beta_f^2(\varphi^2-1)} \quad (23.1)$$

$$N = \varphi n$$

جایی که:

$$\psi_{\alpha,1-\beta,k-1}^2 = \delta_{\alpha,\beta} \quad (23.2)$$

$1 - \beta$: توان مطالعه α : خطای نوع اول k : تعداد طبقات در مطالعه است
همچنین π نشان دهنده متوسط نسبتهاست که از رابطه ۲۳.۳ محاسبه می‌گردد:

$$\pi = \sum_{i=1}^{\varphi} \frac{\pi_i n_i}{N} \quad (۲۳.۳)$$

که در حالت برابری تعداد نمونه‌ها در گروه‌ها خواهیم داشت:

$$\pi = \frac{\sum_{i=1}^{\varphi} \pi_i}{\varphi} \quad (۲۳.۳ \text{ الف})$$

φ : تعداد طبقات است

وقتی از بارم‌های رتبه‌ای استفاده می‌شود:

$$r_i = S_i$$

بارم رتبه‌ای برای i امین گروه به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$r_i = (i-1)n + (n+1)/2$$

از طرفی دیگر داریم:

$$f_i = \frac{r_i}{N}$$

$$N = \varphi n \quad N = \varphi n \Rightarrow \varphi = \frac{N}{n} \Rightarrow \frac{n}{N} = \frac{1}{\varphi}$$

پس:

$$f_i = \frac{r_i}{N} = \frac{(i-1)n + (n+1)/2}{N} = \frac{in}{N} - \frac{n}{N} + \frac{n}{2N} + \frac{1}{2N} = \frac{in}{N} - \frac{n}{2N} + \frac{1}{2N} = \frac{i}{\varphi} - \frac{1}{2\varphi} + \frac{1}{2N} = \frac{2i-1}{\varphi} + \frac{1}{2N} \approx \frac{2i-1}{\varphi}$$

در آخرین مرحله به علت کوچکی بیش از حد (ناچیز بودن مقدار) $\frac{1}{2N}$ در برابر $\frac{2i-1}{\varphi}$ از آن صرف‌نظر

شد. پس:

$$f_i = \frac{2i-1}{2\varphi} \quad (۲۳.۴)$$

۲۰۰ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

در ادامه \bar{f} و B_f به ترتیب از روابط ۲۳.۵ و ۲۳.۶ تبعیت می کنند:

$$\bar{f} = \sum_{i=1}^{\varphi} \frac{n_i f_i}{N} \quad (23.5)$$

$$\beta_f = \frac{\sum_{i=1}^{\varphi} n_i f_i (\pi_i - \pi)}{\sum_{i=1}^{\varphi} n_i (f_i - \bar{f})} \quad (23.6)$$

در حالت برابری تعداد نمونه‌ها در همه گروه‌ها، روابط ۲۳.۵ الف و ۲۳.۶ الف، جایگزین روابط ۲۳.۵ و ۲۳.۶ خواهند شد.

$$\bar{f} = \frac{\sum_{i=1}^{\varphi} f_i}{\varphi} \quad (\text{الف } 23.5)$$

$$\beta_f = \frac{\sum_{i=1}^{\varphi} f_i (\pi_i - \pi)}{\sum_{i=1}^{\varphi} (f_i - \bar{f})} \quad (\text{الف } 23.6)$$

مثال:

مثالی که برای ارتباط سطح کلسترول و احتمال بیماری‌های قلبی عروقی بیان شده را پی می‌گیریم. فرض کنید محقق بدنبال بررسی این موضوع می‌باشد که آیا احتمال بیماری‌های قلبی عروقی از یک روند خطی برحسب طبقات مختلف میزان کلسترول تبعیت می‌کند یا خیر؟ در بررسی متون در مطالعه‌ای مشابه نتایج زیر بدست آمده است:

طبقه	کلسترول	کلسترول	کلسترول	کلسترول بالای
	زیر ۲۰۰	۲۰۰-۲۱۹	۲۲۰-۲۵۹	۲۶۰
درصد بیماری‌های قلبی عروقی	۰/۰۳	۰/۰۴	۰/۰۸	۰/۱۴

فصل بیست و سوم: حجم نمونه در برخی مباحث خاص / ۲۰۱

این محقق با در اختیار داشتن نتایج جدول فوق، برای هدایت این مطالعه با خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان ۰/۹۰، به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت؟

پاسخ:

اطلاعات زیر در اختیار ماست:

$$\pi_1 = 0.03 \quad \pi_2 = 0.04 \quad \pi_3 = 0.08 \quad \pi_4 = 0.14 \quad \varphi = 4$$

از جدول ۲۲.۳ (ψ^2 به جای δ) داریم:

$$\psi_{\alpha,1-\beta,k-1,k-1}^2 = \psi_{0.05,0.9,4-1}^2 = \psi_{0.05,0.9,3}^2 = 12.66$$

از رابطه ۲۳.۴ داریم:

$$f_i = \frac{2i-1}{2\varphi}$$

$$f_1 = \frac{2 \times 1 - 1}{2 \times 4} = 0.125$$

$$f_2 = \frac{2 \times 2 - 1}{2 \times 4} = 0.375$$

$$f_3 = \frac{2 \times 3 - 1}{2 \times 4} = 0.625$$

$$f_4 = \frac{2 \times 4 - 1}{2 \times 4} = 0.875$$

از روابط ۲۳.۳ الف، ۲۳.۵ الف و ۲۳.۶ الف به ترتیب می‌توان نوشت:

$$\bar{f} = \frac{\sum_{i=1}^{\varphi} f_i}{\varphi} = \frac{0.125 + 0.375 + 0.625 + 0.875}{4} = 0.5$$

$$\pi = \frac{\sum_{i=1}^{\varphi} \pi_i}{\varphi} = \frac{0.03 + 0.04 + 0.08 + 0.14}{4} = 0.0725$$

$$\begin{aligned} \beta_f &= \frac{\sum_{i=1}^{\varphi} f_i (\pi_i - \pi)}{\sum_{i=1}^{\varphi} (f_i - \bar{f})} \\ &= \frac{0.125 \times (0.03 - 0.0725) + 0.375 \times (0.04 - 0.0725) + 0.625 \times (0.08 - 0.0725) + 0.875 \times (0.14 - 0.0725)}{(0.125 - 0.5)^2 + (0.375 - 0.5)^2 + (0.625 - 0.5)^2 + (0.875 - 0.5)^2} \\ &= \frac{0.04625}{0.3125} = 0.148 \end{aligned}$$

در نهایت از روابط ۲۳.۱ خواهیم داشت:

۲۰۲ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$$n = \frac{12\varphi\psi_{\alpha,1-\beta,k-1}^2\pi(1-\pi)}{\beta_f^2(\varphi^2-1)} = \frac{12 \times 4 \times 12.66 \times 0.0725 \times (1-0.0725)}{0.148^2(4^2-1)} = 124.37 \approx 125$$

$$N = \varphi n = 4 \times 125 = 500$$

۲. حجم نمونه در آزمون کوکران

۲-۱. آزمون کوکران

زمانی که محقق بخواهد ارتباط بین یک مداخله را با یک پیامد دو وجهی در طبقات مختلف از یک جمعیت، مورد بررسی قرار دهد، می‌تواند از این آزمون استفاده نماید. برای درک بهتر مطلب به جدول زیر توجه کنید. محقق دو نوع مداخله را برای k طبقه از یک جمعیت در نظر می‌گیرد. نسبت تعداد نمونه‌ها در هر طبقه با ζ_i و نسبت نمونه‌های در نظر گرفته شده برای گروه مداخله در طبقه i با ξ_{1i} و در گروه شاهد با ξ_{2i} به نمایش در آمد. نسبت‌های پاسخ نیز در هر طبقه برای گروه مداخله و شاهد به ترتیب برابر هستند با π_{1i} و π_{2i} . نسبت‌های شانس برای هر طبقه برابر است با OR_i .

نسبت شانس	درصد مواجهه در هر گروه		نسبت حجم نمونه در هر گروه از هر طبقه		نسبت حجم نمونه در هر طبقه	طبقه
	π_{2i}	π_{1i}	ξ_{1i}	ξ_{2i}	ζ_i	
OR_1	π_{21}	π_{11}	ξ_{11}	ξ_{21}	ζ_1	۱
OR_2	π_{22}	π_{12}	ξ_{12}	ξ_{22}	ζ_2	۲
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
OR_k	π_{2k}	π_{1k}	ξ_{1k}	ξ_{2k}	ζ_k	k

۲-۲. محاسبه حجم نمونه در مطالعاتی که از آزمون کوکران برای تحلیل پیامد اصلی

خود استفاده می‌کنند

در این نوع مطالعات حجم نمونه از رابطه زیر تبعیت می‌کند:

$$N = \left[\frac{z_{1-\alpha}\phi_{T_0} + z_{1-\beta}\phi_{T_1}}{\mu_T} \right]^2 \quad (۲۳.۷)$$

جایی که:

فصل بیست و سوم: حجم نمونه در برخی مباحث خاص / ۲۰۳

$$\phi_{T_0}^2 = \sum_k \zeta_k \xi_{1k} \xi_{2k} \pi_k (1 - \pi_k) \quad (۲۳.۸)$$

$$\phi_{T_1}^2 = \sum_k (\zeta_k \xi_{1k} \xi_{2k}) [\xi_{2k} \pi_{1k} (1 - \pi_{1k}) + \xi_{1k} \pi_{2k} (1 - \pi_{2k})] \quad (۲۳.۹)$$

$$\mu_T = \sum_k \zeta_k \xi_{1k} \xi_{2k} (\pi_{1k} - \pi_{2k}) \quad (۲۳.۱۰)$$

و برای معادله ۲۳.۸ داریم:

$$\pi_j = \sum_{i=1}^k \xi_{ij} \pi_{ij} = \xi_{1j} \pi_{1j} + \xi_{2j} \pi_{2j} + \dots + \xi_{kj} \pi_{kj} \quad (\text{الف } ۲۳.۸)$$

شکل بسط یافته رابطه ۲۳.۸ الف در رابطه ۲۳.۸ به نمایش در آمده است:

$$\begin{aligned} \pi_1 &= \xi_{11} \pi_{11} + \xi_{21} \pi_{21} + \dots + \xi_{k1} \pi_{k1} \\ \pi_2 &= \xi_{12} \pi_{12} + \xi_{22} \pi_{22} + \dots + \xi_{k2} \pi_{k2} \end{aligned} \quad (\text{ب } ۲۳.۸)$$

مثال:

فرض کنید محقق می‌خواهد ارتباط بین یک مداخله درمانی با پیامدی را در سه گروه سنی متفاوت تعیین کرده و نسبت شانس را برای مواجهه در هریک از این سه طبقه تعیین نماید. اطلاعات زیر از یک مطالعه در گذشته در اختیار می‌باشد:

۲۰۴ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

نسبت شانس	درصد مواجهه در هر گروه از هر طبقه		نسبت حجم نمونه در هر گروه از هر طبقه		نسبت حجم نمونه در هر طبقه	سن
	π_{2i}	π_{1i}	ξ_{1i}	ξ_{2i}	ζ_i	
OR_i						
۴	۰/۷۵	۰/۹۲۳	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۱۵	۴۹-۲۰
۳/۲	۰/۷۰	۰/۸۸۲	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۵۰	۶۹-۵۰
۱/۸	۰/۶۵	۰/۷۷۰	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۳۵	۸۰-۷۰

این محقق برای هدایت این مطالعه با خطای $\alpha = 0.05$ و خطای $\beta = 0.1$ ، به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت؟

پاسخ:

با مراجعه به جدول فوق، اطلاعات زیر در اختیار ماست؟

$$\begin{aligned} \zeta_2 &= 0.5 & \zeta_2 &= 0.35 \\ \xi_{11} &= 0.3 & \xi_{12} &= 0.6 & \xi_{13} &= 0.45 \\ \xi_{21} &= 0.7 & \xi_{22} &= 0.4 & \xi_{23} &= 0.55 \\ \pi_{11} &= 0.923 & \pi_{12} &= 0.882 & \pi_{13} &= 0.770 \\ \pi_{21} &= 0.75 & \pi_{22} &= 0.7 & \pi_{23} &= 0.65 \end{aligned}$$

همانطور که از فرمول حجم نمونه بر می‌آید، نیاز به محاسبه موارد زیر می‌باشد:

$$\phi_{T_1} \quad \phi_{T_0} \quad \mu_T$$

که از روابط ۲۳.۸ تا ۲۳.۱۰ پیروی می‌کنند:

$$\begin{aligned} \phi_{T_1}^2 &= \sum_k (\zeta_k \xi_{1k} \xi_{2k}) [\xi_{2k} \pi_{1k} (1 - \pi_{1k}) + \xi_{1k} \pi_{2k} (1 - \pi_{2k})] \\ \phi_{T_1}^2 &= \zeta_1 \xi_{11} \xi_{21} [\xi_{21} \pi_{11} (1 - \pi_{11}) + \xi_{11} \pi_{21} (1 - \pi_{21})] + \zeta_2 \xi_{12} \xi_{22} [\xi_{22} \pi_{12} (1 - \pi_{12}) + \xi_{12} \pi_{22} (1 - \pi_{22})] \\ &+ \zeta_3 \xi_{13} \xi_{23} [\xi_{23} \pi_{13} (1 - \pi_{13}) + \xi_{13} \pi_{23} (1 - \pi_{23})] \\ \phi_{T_1}^2 &= 0.15 \times 0.3 \times 0.7 \times [0.7 \times 0.923 \times (1 - 0.923) + 0.3 \times 0.75 \times (1 - 0.75)] \\ &+ 0.5 \times 0.6 \times 0.4 \times [0.4 \times 0.882 \times (1 - 0.882) + 0.6 \times 0.7 \times (1 - 0.7)] \\ &+ 0.35 \times 0.45 \times 0.55 \times [0.55 \times 0.770 \times (1 - 0.770) + 0.45 \times 0.65 \times (1 - 0.65)] \\ \phi_{T_1}^2 &= 0.15 \times 0.3 \times 0.7 \times 0.1059997 + 0.5 \times 0.6 \times 0.4 \times 0.1676304 + 0.35 \times 0.45 \times 0.55 \times 0.19978 = 0.04076058105 \\ \phi_{T_1} &= 0.20189 \end{aligned}$$

فصل بیست و سوم: حجم نمونه در برخی مباحث خاص / ۲۰۵

$$\mu_T = \sum_k \zeta_k \xi_{1k} \xi_{2k} (\pi_{1k} - \pi_{2k})$$

$$\mu_T = \zeta_1 \xi_{11} \xi_{21} (\pi_{11} - \pi_{21}) + \zeta_2 \xi_{12} \xi_{22} (\pi_{12} - \pi_{22}) + \zeta_3 \xi_{13} \xi_{23} (\pi_{13} - \pi_{23})$$

$$\mu_T = 0.15 \times 0.3 \times 0.7 \times (0.923 - 0.75) + 0.5 \times 0.6 \times 0.4 \times (0.882 - 0.7) + 0.35 \times 0.45 \times 0.55 \times (0.770 - 0.65) = 0.0376845$$

$$\phi_{T_0}^2 = \sum_k \zeta_k \xi_{1k} \xi_{2k} \pi_k (1 - \pi_k)$$

$$\phi_{T_0}^2 = \zeta_1 \xi_{11} \xi_{21} \pi_1 (1 - \pi_1) + \zeta_2 \xi_{12} \xi_{22} \pi_2 (1 - \pi_2) + \zeta_3 \xi_{13} \xi_{23} \pi_3 (1 - \pi_3)$$

از معادله ۲۳.۸ الف داریم:

$$\pi_j = \sum_{i=1}^k \xi_{ij} \pi_{ij} = \xi_{1j} \pi_{1j} + \xi_{2j} \pi_{2j} + \dots + \xi_{kj} \pi_{kj}$$

یعنی:

$$\pi_1 = \xi_{11} \pi_{11} + \xi_{21} \pi_{21} \quad \pi_2 = \xi_{12} \pi_{12} + \xi_{22} \pi_{22} \quad \pi_3 = \xi_{13} \pi_{13} + \xi_{23} \pi_{23}$$

$$\pi_1 = 0.3 \times 0.923 + 0.7 \times 0.75 = 0.8019 \quad \pi_2 = 0.6 \times 0.882 + 0.4 \times 0.7 = 0.8092$$

$$\pi_3 = 0.45 \times 0.770 + 0.55 \times 0.65 = 0.704$$

$$\phi_{T_0}^2 = 0.15 \times 0.3 \times 0.7 \times 0.8019 \times (1 - 0.8019) + 0.5 \times 0.6 \times 0.4 \times 0.8092 \times (1 - 0.8092) + 0.35 \times 0.45 \times 0.55 \times 0.704 \times (1 - 0.704) = 0.041582683485$$

$$\phi_{T_0} = 0.20392$$

در نهایت با جایگذاری مقادیر محاسبه شده ϕ_{T_0} ، μ_T ، ϕ_{T_1} در معادله ۲۳.۷، حجم نمونه مطلوب را محاسبه می‌کنیم:

$$N = \left[\frac{z_{1-\alpha/2} \phi_{T_0} + z_{1-\beta} \phi_{T_1}}{\mu_T} \right]^2 \Rightarrow N = \left[\frac{1.96 \times 0.20392 + 1.28 \times 0.20189}{0.0376845} \right]^2 = 304.973 = 305$$

* ۳. حجم نمونه در رگرسیون لجستیک با مداخله در چند گروه یا مواجهه در چند گروه

۳-۱. مدل رگرسیون لجستیک با مداخله در چند گروه

مدلی را در نظر بگیرید که در آن دو مداخله درمانی در چند طبقه (به عنوان مثال چند گروه سنی) مقایسه می‌شوند. در آن صورت احتمال پاسخ با در نظر گرفتن مقادیر کوواریت x_i ، تابعی لجستیک به صورت:

۲۰۶ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$$\pi = \frac{e^{\alpha + x_i \beta}}{1 + e^{\alpha + x_i \beta}}$$

با ضرایب: $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ و عرض از مبدا^۱ α ، خواهد بود.

به این ترتیب حجم نمونه مورد انتظار برای i امین سلول برابر خواهد بود با: $E(n_i) = N \zeta_i$
در رابطه فوق:

N : تعداد کل حجم نمونه

ζ_i : نسبت نمونه‌ها در هر سلول می‌باشد.

فرض کنید در داخل هر سلول نسبت مواجهه (یا در مطالعات تجربی، پیامد حاصل از مداخله) برابر باشد با P_i در این صورت چون داریم:

$$V(\ln[p_i / (1 - p_i)]) = [n_i \pi_i (1 - \pi_i)]^{-1} \quad (23.11)$$

به این ترتیب می‌توان ماتریس کوواریت را به صورت $\frac{\Omega}{N}$ نوشت:

به طوری که:

$$\Omega = \text{diag}\{1 / \zeta_i \pi_i (1 - \pi_i)\}$$

و

$$\Omega^{-1} = \text{diag}[\zeta_i \pi_i (1 - \pi_i)] \quad (23.12)$$

۲-۳. محاسبه حجم نمونه در رگرسیون لجستیک با مداخله (یا مواجهه) در چند گروه
حجم نمونه در اینگونه موارد از رابطه زیر تبعیت می‌کند:

$$N = \frac{\psi^2}{\theta' C [C' (X \Omega^{-1} X)^{-1} C]^{-1} C' \theta} \quad (23.13)$$

به طوری که:

$$\psi^2 = \psi_{\alpha, 1-\beta, m-1}^2 = \delta_{\alpha, \beta} \quad (23.14)$$

¹Intercept

فصل بیست و سوم: حجم نمونه در برخی مباحث خاص / ۲۰۷

α : خطای نوع اول، $1 - \beta$: توان مطالعه و m : تعداد طبقات در مطالعه است
در رابطه ۲۳.۱۳، θ برابر است با:

$$\theta = (\beta_0 \quad \beta_1 \quad \beta_2 \quad \cdots \quad \beta_m)$$

که در آن:

β_0 نشان دهنده اثرات عرض از مبدا و $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_m$ به ترتیب نشان دهنده اثرات طبقه ۲ نسبت به طبقه ۱، طبقه ۳ نسبت به طبقه ۲ و در نهایت اثرات گروه مداخله نسبت به کنترل می‌باشد. θ با استفاده از رابطه ماتریسی زیر برآورد می‌شود:

$$\theta = (X\Omega^{-1}X)^{-1}X\Omega^{-1}Y \quad (23.15)$$

که در آن از ۲۳.۱۲ داریم:

$$\Omega^{-1} = \text{diag}[\zeta_i \pi_i (1 - \pi_i)]$$

که در رابطه فوق: ζ_i : نسبت تعداد نمونه در سلول i می‌باشد.

توجه داشته باشید: $i = 2k - 1$ نشان دهنده گروه کنترل در سلول i در طبقه k است و $i = 2k$ نشان دهنده گروه مداخله در سلول i در طبقه k است. در اینجا $k = 1, 2, \dots, m$ نشان دهنده طبقه می‌باشد.

m : تعداد طبقات در مطالعه است.

در نتیجه می‌توان نوشت:

$$\Omega^{-1} = \text{diag}[\zeta_i \pi_i (1 - \pi_i)] = \begin{bmatrix} \zeta_1 \pi_1 (1 - \pi_1) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \zeta_2 \pi_2 (1 - \pi_2) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \zeta_{2m} \pi_{2m} (1 - \pi_{2m}) \end{bmatrix} \quad (23.16)$$

همچنین X ، ماتریس طراحی است و می‌توان آن را به صورت زیر نوشت:

$$X = \begin{bmatrix} X_{1,1} = 1 & X_{1,2} = 0 & X_{1,3} = 0 & \dots & X_{1,m} = 0 & X_{1,m+1} = 0 \\ X_{2,1} = 1 & X_{2,2} = 0 & X_{2,3} = 0 & \dots & X_{2,m} = 0 & X_{2,m+1} = 1 \\ X_{3,1} = 1 & X_{3,2} = 1 & X_{3,3} = 0 & \dots & X_{3,m} = 0 & X_{3,m+1} = 0 \\ X_{4,1} = 1 & X_{4,2} = 1 & X_{4,3} = 0 & \dots & X_{4,m} = 0 & X_{4,m+1} = 1 \\ X_{5,1} = 1 & X_{5,2} = 0 & X_{5,3} = 1 & \dots & X_{5,m} = 0 & X_{5,m+1} = 0 \\ X_{6,1} = 1 & X_{6,2} = 0 & X_{6,3} = 1 & \dots & X_{6,m} = 0 & X_{6,m+1} = 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ X_{2m-1,1} = 1 & X_{2m-1,2} = 0 & X_{2m-1,3} = 0 & \dots & X_{2m-1,m} = 1 & X_{2m-1,m+1} = 0 \\ X_{2m,1} = 1 & X_{2m,2} = 0 & X_{2m,3} = 0 & \dots & X_{2m,m} = 1 & X_{2m,m+1} = 1 \end{bmatrix} \quad (23.17)$$

در این ماتریس به طور کلی داریم:

$$X_{ij} = \begin{cases} \text{if } : j = 1 \Rightarrow & X_{ij} = 1 \\ \text{if } : j = m+1 \ \& \ i = 2k \Rightarrow & X_{ij} = 1 \\ \text{if } : j = k \ \& \ (i = 2k - 1 \vee i = 2k) \Rightarrow & X_{ij} = 1 \\ \text{others} \Rightarrow & X_{ij} = 0 \end{cases} \quad (\text{الف } 23.17)$$

همچنین ماتریس ستونی Y از رابطه ۲۳.۱۵ برابر است با:

$$Y = \begin{bmatrix} Y_{11} \\ Y_{21} \\ \vdots \\ Y_{(2m)1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_{2m} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \ln \frac{\pi_1}{1 - \pi_1} \\ \ln \frac{\pi_2}{1 - \pi_2} \\ \vdots \\ \ln \frac{\pi_{2m}}{1 - \pi_{2m}} \end{bmatrix} \quad (23.18)$$

در ماتریس ستونی دوم از سمت چپ در رابطه ۲۳.۱۸، از اندیس ۱ که نشان دهنده تعداد ستون است (جهت سادگی) صرف‌نظر شده است.

ضمناً C در رابطه ۲۳.۱۳، ماتریسی ستونی به شکل زیر می‌باشد (رابطه ۲۳.۱۹):

فصل بیست و سوم: حجم نمونه در برخی مباحث خاص / ۲۰۹

$$C = \begin{bmatrix} C_1 = 0 \\ C_2 = 0 \\ \vdots \\ C_m = 0 \\ C_{m+1} = 1 \end{bmatrix} \quad (۲۳.۱۹)$$

در ماتریس ستونی فوق نیز از اندیس ۱ که نشان دهنده تعداد ستونهاست صرفنظر شده است. شکل سطری ماتریس C (یعنی C') در رابطه ۲۳.۲۰ به نمایش در آمده است:

$$C' = [C_1 = 0 \quad C_2 = 0 \quad \dots \quad C_m = 0 \quad C_{m+1} = 1] \quad (۲۳.۲۰)$$

به عنوان مثال برای دو گروه درمانی در ۳ طبقه، ماتریس طراحی X ، Ω^{-1} ، Y و C' به ترتیب برابر خواهند بود با:

$$X = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

$$\Omega^{-1} = \begin{bmatrix} \zeta_1 \pi_1 (1 - \pi_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \zeta_2 \pi_2 (1 - \pi_2) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \zeta_3 \pi_3 (1 - \pi_3) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \zeta_4 \pi_4 (1 - \pi_4) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \zeta_5 \pi_5 (1 - \pi_5) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \zeta_6 \pi_6 (1 - \pi_6) \end{bmatrix}$$

$$Y = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ Y_3 \\ Y_4 \\ Y_5 \\ Y_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \ln \frac{\pi_1}{1 - \pi_1} \\ \ln \frac{\pi_2}{1 - \pi_2} \\ \ln \frac{\pi_3}{1 - \pi_3} \\ \ln \frac{\pi_4}{1 - \pi_4} \\ \ln \frac{\pi_5}{1 - \pi_5} \\ \ln \frac{\pi_6}{1 - \pi_6} \end{bmatrix}$$

$$C = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}$$

9

$$C' = [0 \ 0 \ 0 \ 1]$$

در پایان برای یک مدل چند متغیره که در آن متغیر X به عنوان ریسک فاکتور اصلی مورد سنجش و سایر متغیرها به عنوان بردار Z به نمایش در آمده‌اند، حجم نمونه تعدیل شده از رابطه زیر تبعیت می‌کند:

$$N_A = \frac{N}{1 - \rho_{X|Z}^2} \quad (۲۳.۱۳ \text{ الف})$$

که در آن N ، از رابطه ۲۳.۱۳ بدست می‌آید و $\rho_{X|Z}^2$ ضریب تعیین برای رگرسیون X بر Z محسوب می‌شود.

مثال:

فرض کنید محقق می‌خواهد با استفاده از تحلیل رگرسیون لجستیک ارتباط بین یک عامل خطر و پیامد مورد نظر را در سه گروه سنی متفاوت تعیین کرده و نسبت شانس را برای مواجهه در هر یک از این سه طبقه تعیین نماید. اطلاعات زیر از یک مطالعه در گذشته در اختیار می‌باشد:

فصل بیست و سوم: حجم نمونه در برخی مباحث خاص / ۲۱۱

نسبت شانس	درصد مواجهه در هر گروه		نسبت حجم نمونه در هر گروه از هر طبقه		نسبت حجم نمونه در هر طبقه	سن
	π_{2i}	π_{1i}	ξ_{1i}	ξ_{2i}	ζ_i	
OR_i						
۴	۰/۷۵	۰/۹۲۳	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۱۵	۴۹-۲۰
۳/۲	۰/۷۰	۰/۸۸۲	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۵۰	۶۹-۵۰
۱/۸	۰/۶۵	۰/۷۷۰	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۳۵	۸۰-۷۰

این محقق به چند نمونه برای هدایت چنین مطالعه‌ای با خطای نوع اول برابر ۰/۰۵ و توان ۹۰ درصد نیاز دارد؟

پاسخ:

ابتدا نسبت حجم نمونه در هر گروه از هر طبقه (یعنی هر سلول) از حجم نمونه کل را محاسبه می‌کنیم:

$$\begin{aligned} \varsigma_1 &= \zeta_1 \times \xi_{11} = 0.15 \times 0.50 = 0.075 & \varsigma_2 &= \zeta_1 \times \xi_{21} = 0.15 \times 0.50 = 0.075 \\ \varsigma_3 &= \zeta_2 \times \xi_{12} = 0.50 \times 0.50 = 0.25 & \varsigma_4 &= \zeta_2 \times \xi_{22} = 0.50 \times 0.50 = 0.25 \\ \varsigma_5 &= \zeta_3 \times \xi_{13} = 0.35 \times 0.50 = 0.175 & \varsigma_6 &= \zeta_3 \times \xi_{23} = 0.35 \times 0.50 = 0.175 \end{aligned}$$

نسبت مواجهه یافته‌ها را در هر گروه از جدول به شکل زیر باز نویسی می‌کنیم:

$$\begin{aligned} \pi_{21} \rightarrow \pi_1 \quad \pi_{11} \rightarrow \pi_2 \quad \pi_{22} \rightarrow \pi_3 \quad \pi_{12} \rightarrow \pi_4 \quad \pi_{23} \rightarrow \pi_5 \quad \pi_{13} \rightarrow \pi_6 \\ \{\varsigma_i\} &= (\varsigma_1, \varsigma_2, \varsigma_3, \varsigma_4, \varsigma_5, \varsigma_6) & \{\pi_i\} &= (\pi_1, \pi_2, \pi_3, \pi_4, \pi_5, \pi_6) \\ \{\varsigma_i\} &= (0.075, 0.075, 0.25, 0.25, 0.175, 0.175) \\ \{\pi_i\} &= (0.75, 0.923, 0.70, 0.882, 0.65, 0.770) \end{aligned}$$

از روابط ۲۳.۱۲ و ۲۳.۱۶ داریم:

$$\Omega^{-1} = \text{diag} [\varsigma_i \pi_i (1 - \pi_i)]$$

یا:

$$\Omega^{-1} = \begin{bmatrix} \varsigma_1 \pi_1 (1 - \pi_1) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \varsigma_2 \pi_2 (1 - \pi_2) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \varsigma_{2m} \pi_{2m} (1 - \pi_{2m}) \end{bmatrix}$$

برای مثال فوق، اجزای قطری ماتریس قطری Ω^{-1} به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\varsigma_1 \pi_1 (1 - \pi_1) = 0.075 \times 0.75 \times (1 - 0.75) = 0.0140625$$

$$\varsigma_2 \pi_2 (1 - \pi_2) = 0.075 \times 0.923 \times (1 - 0.923) = 0.005330325$$

$$\varsigma_3 \pi_3 (1 - \pi_3) = 0.25 \times 0.7 \times (1 - 0.7) = 0.0525$$

$$\varsigma_4 \pi_4 (1 - \pi_4) = 0.25 \times 0.882 \times (1 - 0.882) = 0.026019$$

$$\varsigma_5 \pi_5 (1 - \pi_5) = 0.175 \times 0.65 \times (1 - 0.65) = 0.0398125$$

$$\varsigma_6 \pi_6 (1 - \pi_6) = 0.175 \times 0.770 \times (1 - 0.770) = 0.0309925$$

ماتریس قطری Ω^{-1} ، در این مثال برابر است با:

$$\Omega^{-1} = \begin{bmatrix} \varsigma_1 \pi_1 (1 - \pi_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \varsigma_2 \pi_2 (1 - \pi_2) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \varsigma_3 \pi_3 (1 - \pi_3) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \varsigma_4 \pi_4 (1 - \pi_4) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \varsigma_5 \pi_5 (1 - \pi_5) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \varsigma_6 \pi_6 (1 - \pi_6) \end{bmatrix}$$

با جایگذاری محاسبات فوق در این ماتریس داریم:

$$\Omega^{-1} = \begin{bmatrix} 0.0140625 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.005330325 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.0525 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.026019 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0398125 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0309925 \end{bmatrix}$$

می‌دانیم که ماتریس طراحی برای یک مطالعه با ۲ مداخله در ۳ طبقه با استفاده از روابط ۲۳.۱۷ و ۲۳.۱۸ الف برابر خواهد بود:

$$X = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

با استفاده از اطلاعات مربوط به ماتریس طراحی (X)، ماتریس Ω^{-1} و ماتریس ستونی Y ، به این

ترتیب θ از رابطه ماتریسی ۲۳.۱۵ به شکل زیر قابل محاسبه خواهد بود:

$$\theta = (X \Omega^{-1} X)^{-1} X \Omega^{-1} Y$$

ابتدا به محاسبه $X\Omega^{-1}X$ خواهیم پرداخت:

داریم:

$$X = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix} \Rightarrow X' = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

پس خواهیم داشت:

$$X\Omega^{-1}X =$$

$$= \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0.0140625 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.005330325 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.0525 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.026019 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0398125 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.030992 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} 0.0140625 & 0.005330325 & 0.0525 & 0.026019 & 0.0398125 & 0.030992 \\ 0 & 0 & 0.0525 & 0.026019 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0398125 & 0.030992 \\ 0 & 0.005330325 & 0 & 0.026019 & 0 & 0.030992 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix} \Rightarrow$$

$$X\Omega^{-1}X = \begin{bmatrix} 0.168716325 & 0.078519 & 0.0708045 & 0.062341325 \\ 0.078519 & 0.078519 & 0 & 0.026019 \\ 0.0708045 & 0 & 0.0708045 & 0.030992 \\ 0.062341325 & 0.026019 & 0.030992 & 0.062341325 \end{bmatrix} \Rightarrow$$

$$(X\Omega^{-1}X)^{-1} = \begin{bmatrix} 53.5182 & -51.164 & -50.4085 & -7.10442 \\ -51.164 & 64.3838 & 51.8033 & -1.46067 \\ -50.4085 & 51.8033 & 66.3743 & -4.20928 \\ -7.10442 & -1.46067 & -4.20928 & 25.8474 \end{bmatrix}$$

داریم:

$$\theta = (X\Omega^{-1}X)^{-1} X\Omega^{-1}Y$$

برای محاسبه θ نیاز به اطلاعات مرتبط با Y می‌باشد و می‌دانیم که در یک مدل رگرسیون لجستیک در حالت کلی Y برابر است با:

$$Y = \ln \frac{\pi}{1 - \pi}$$

در نتیجه خواهیم داشت:

$$Y_1 = \ln \frac{\pi_1}{1 - \pi_1} = \ln \frac{0.75}{1 - 0.75} = 1.098612288 \quad Y_2 = \ln \frac{\pi_2}{1 - \pi_2} = \ln \frac{0.923}{1 - 0.923} = 2.4838238$$

$$Y_3 = \ln \frac{\pi_3}{1 - \pi_3} = \ln \frac{0.7}{1 - 0.7} = 0.84729786 \quad Y_4 = \ln \frac{\pi_4}{1 - \pi_4} = \ln \frac{0.882}{1 - 0.882} = 2.01150743$$

$$Y_5 = \ln \frac{\pi_5}{1 - \pi_5} = \ln \frac{0.65}{1 - 0.65} = 0.619039208 \quad Y_6 = \ln \frac{\pi_6}{1 - \pi_6} = \ln \frac{0.770}{1 - 0.770} = 1.208311206$$

پس ماتریس ستونی Y از رابطه ۲۳.۱۸ که محاسبات آن در فوق آمده است به شکل زیر به نمایش در می‌آید:

$$Y = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ Y_3 \\ Y_4 \\ Y_5 \\ Y_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1.098612288 \\ 2.4838238 \\ 0.84729786 \\ 2.01150743 \\ 0.619039208 \\ 1.208311206 \end{bmatrix}$$

از طرفی دیگر داریم:

$$X\Omega^{-1} = \begin{bmatrix} 0.0140625 & 0.005330325 & 0.0525 & 0.026019 & 0.0398125 & 0.030992 \\ 0 & 0 & 0.0525 & 0.026019 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0398125 & 0.030992 \\ 0 & 0.005330325 & 0 & 0.026019 & 0 & 0.030992 \end{bmatrix} \Rightarrow$$

پس خواهیم داشت:

فصل بیست و سوم: حجم نمونه در برخی مباحث خاص / ۲۱۵

$$X\Omega^{-1}Y =$$

$$\begin{bmatrix} 0.0140625 & 0.005330325 & 0.0525 & 0.026019 & 0.0398125 & 0.030992 \\ 0 & 0 & 0.0525 & 0.026019 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0398125 & 0.030992 \\ 0 & 0.005330325 & 0 & 0.026019 & 0 & 0.030992 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1.098612288 \\ 2.4838238 \\ 0.84729786 \\ 2.01150743 \\ 0.619039208 \\ 1.208311206 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.187603 \\ 0.0968205 \\ 0.0620935 \\ 0.103025 \end{bmatrix}$$

در نتیجه بر اساس رابطه ۲۳.۱۵ بدست می آوریم:

$$\theta = (X\Omega^{-1}X)^{-1}X\Omega^{-1}Y$$

$$\begin{bmatrix} 53.5182 & -51.164 & -50.4085 & -7.10442 \\ -51.164 & 64.3838 & 51.8033 & -1.46067 \\ -50.4085 & 51.8033 & 66.3743 & -4.20928 \\ -7.10442 & -1.46067 & -4.20928 & 25.8474 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0.187603 \\ 0.0968205 \\ 0.0620935 \\ 0.103025 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1.22448 \\ -0.298686 \\ -0.753413 \\ 0.927326 \end{bmatrix}$$

می دانیم که حجم نمونه از رابطه ۲۳.۱۳ تبعیت می کند:

$$N = \frac{\psi^2}{\theta' C [C'(X\Omega^{-1}X)^{-1}C]^{-1} C' \theta}$$

در نتیجه برای محاسبه حجم نمونه، نیاز به اطلاعات مرتبط با ψ^2 و $[C'(X\Omega^{-1}X)^{-1}C]^{-1}$ می باشد، که در آن:

$\psi^2 = 10.51$ از جدول ۲۲.۳ به دست می آید. با توجه به ۳ سطر (سه طبقه سنی) و دو ستون (دو گروه بر حسب پیامد) k متناظر با جدول ۲۲.۳ از رابطه ۲۲.۵ الف $(k=(r-1) \times (c-1) = 2)$ برابر ۲ می شود که با توجه به خطای آلفای ۵ درصد و توان ۹۰ درصد مطالعه، $\psi_{0.05,0.90,2}^2 = 10.51$ بدست خواهد آمد (چون ψ^2 هم ارز $\delta_{\alpha,\beta}^2$ از جدول ۲۲.۳ می باشد). از روابط ۲۳.۱۹ و ۲۳.۲۰ خواهیم داشت:

$$C = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \Rightarrow C' = [0 \quad 0 \quad 0 \quad 1]$$

چون داریم:

$$(X\Omega^{-1}X)^{-1} = \begin{bmatrix} 53.5182 & -51.164 & -50.4085 & -7.10442 \\ -51.164 & 64.3838 & 51.8033 & -1.46067 \\ -50.4085 & 51.8033 & 66.3743 & -4.20928 \\ -7.10442 & -1.46067 & -4.20928 & 25.8474 \end{bmatrix}$$

به این ترتیب خواهیم داشت:

$$C'(X\Omega^{-1}X)^{-1}C = [0 \ 0 \ 0 \ 1] \begin{bmatrix} 53.5182 & -51.164 & -50.4085 & -7.10442 \\ -51.164 & 64.3838 & 51.8033 & -1.46067 \\ -50.4085 & 51.8033 & 66.3743 & -4.20928 \\ -7.10442 & -1.46067 & -4.20928 & 25.8474 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} = 25.8474$$

$$\Rightarrow (C'(X\Omega^{-1}X)^{-1}C)^{-1} = \frac{1}{25.8474}$$

از طرف دیگر چون:

$$\theta = \begin{bmatrix} 1.22448 \\ -0.298868 \\ -0.753413 \\ 0.927326 \end{bmatrix}$$

پس خواهیم داشت:

$$\theta' = [1.22448 \quad -0.298868 \quad -0.753413 \quad 0.927326]$$

در نتیجه:

$$\theta' C = [1.22448 \quad -0.298868 \quad -0.753413 \quad 0.927326] \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} = 0.927326$$

$$C' \theta = [0 \ 0 \ 0 \ 1] \begin{bmatrix} 1.22448 \\ -0.298868 \\ -0.753413 \\ 0.927326 \end{bmatrix} = 0.927326$$

$$\theta' C (C'(X\Omega^{-1}X)^{-1}C)^{-1} C' \theta = 0.927326 \times \frac{1}{25.8474} \times 0.927326 = 0.0332696329$$

و در پایان از رابطه ۲۳.۱۳ خواهیم داشت:

$$N = \frac{\psi^2}{\theta' C [C'(X\Omega^{-1}X)^{-1}C]^{-1} C' \theta} = \frac{10.51}{0.0332696329} = 315.90 = 316$$

خلاصه

مراحل کلیدی محاسبه حجم نمونه در مدل رگرسیونی با مداخله یا مواجهه در چند گروه به شرح زیر می‌باشد:

۱. تشکیل ماتریس قطری زیر از رابطه ۲۳.۱۲:

$$\Omega^{-1} = \text{diag} [\zeta_i \pi_i (1 - \pi_i)]$$

که در ماتریس قطری فوق:

- ζ_i : نسبت تعداد نمونه در سلول i می باشد
 - π_i : نسبت مواجهه یا پاسخ به مداخله در هر گروه از هر طبقه (یعنی سلول i) می باشد
 - $i = 2k - 1$: نشان دهنده گروه کنترل در سلول i در طبقه k است
 - $i = 2k$: نشان دهنده گروه مداخله در سلول i در طبقه k است
 - $k = 1, 2, \dots, m$: نشان دهنده طبقه می باشد. به طوری که m : تعداد طبقات در مطالعه است.
۲. تشکیل ماتریس طراحی $2m \times (m+1)$ به نام X با خصوصیات زیر (روابط ۲۳.۱۷ و ۲۳.۱۷ الف):

$$X_{ij} = \begin{cases} \text{if } : j = 1 \Rightarrow & X_{ij} = 1 \\ \text{if } : j = m + 1 \ \& \ i = 2k \Rightarrow & X_{ij} = 1 \\ \text{if } : j = k \ \& \ (i = 2k - 1 \vee i = 2k) \Rightarrow & X_{ij} = 1 \\ \text{others} \Rightarrow & X_{ij} = 0 \end{cases}$$

۳. تشکیل ماتریس ستونی $1 \times (m+1)$ به نام C با خصوصیات زیر (رابطه ۲۳.۱۹):

$$C_{i1} = \begin{cases} \text{if } : i = m + 1 \Rightarrow C_{m+1,1} = 1 \\ \text{if } : i \neq m + 1 \Rightarrow C_{i1} = 0 \end{cases}$$

۴. محاسبه Y_i ها و تشکیل ماتریس ستونی $2m \times 1$ به نام Y که دارای اجزای زیر می باشد (۲۳.۱۸):

$$Y_{i1} = Y_i = \ln \frac{\pi_i}{1 - \pi_i}$$

۵. تعیین ψ^2 که از جدول ۲۲.۳ به دست می آید.

۶. محاسبه θ با استفاده از عبارت ماتریسی زیر (رابطه ۲۳.۱۵):

$$\theta = (X\Omega^{-1}X)^{-1} X\Omega^{-1}Y$$

۷. محاسبه عبارت ماتریسی زیر با استفاده از محاسباتی که در بندهای فوق صورت پذیرفت:

$$\theta' C [C'(X\Omega^{-1}X)^{-1} C]^{-1} C' \theta$$

۸. و در نهایت محاسبه حجم نمونه با استفاده از رابطه زیر (رابطه ۲۳.۱۳):

$$N = \frac{\psi^2}{\theta' C [C'(X\Omega^{-1}X)^{-1} C]^{-1} C' \theta}$$

آلگوریتم محاسبه حجم نمونه در مدل رگرسیونی با مداخله یا مواجهه در چند گروه

روابط
۲۳.۱۲ و
۲۳.۱۶

تشکیل ماتریس قطری Ω^{-1} از رابطه $\Omega^{-1} = \text{diag}[\zeta_i \pi_i (1 - \pi_i)]$ که در آن:

- ζ_i : نسبت تعداد نمونه در سلول i می‌باشد.
- π_i : نسبت مواجهه یا پاسخ به مداخله در هر گروه از هر طبقه (یعنی سلول i) می‌باشد
- $i = 2k - 1$: نشان دهنده گروه کنترل در سلول i در طبقه k است
- $i = 2k$: نشان دهنده گروه مداخله در سلول i در طبقه k است
- $k = 1, 2, \dots, m$: نشان دهنده طبقه می‌باشد. به طوری که m : تعداد طبقات در مطالعه است



روابط
۲۳.۱۷ و
الف ۲۳.۱۷

تشکیل ماتریس طراحی $2m \times (m+1)$ به نام X با خصوصیات زیر:

$$X_{ij} = \begin{cases} \text{if } : j = 1 \Rightarrow & X_{ij} = 1 \\ \text{if } : j = m + 1 \ \& \ i = 2k \Rightarrow & X_{ij} = 1 \\ \text{if } : j = k \ \& \ (i = 2k - 1 \vee i = 2k) \Rightarrow & X_{ij} = 1 \\ \text{others} \Rightarrow & X_{ij} = 0 \end{cases}$$


رابطه
۲۳.۱۹

تشکیل ماتریس ستونی $(m+1) \times 1$ به نام C با خصوصیات:

$$C_{i1} = \begin{cases} \text{if } : i = m + 1 \Rightarrow & C_{m+1,1} = 1 \\ \text{if } : i \neq m + 1 \Rightarrow & C_{i1} = 0 \end{cases}$$


رابطه
۲۳.۱۸

محاسبه Y_i ها و تشکیل ماتریس ستونی $2m \times 1$ به نام Y که دارای مولفه‌های $Y_{i1} = Y_i = \ln \frac{\pi_i}{1 - \pi_i}$ می‌باشد



جدول ۲۲.۳

تعیین ψ^2

فصل بیست و سوم: حجم نمونه در برخی مباحث خاص / ۲۱۹



رابطه
۲۳.۱۵

محاسبه θ با استفاده از عبارت ماتریسی:

$$\theta = (X' \Omega^{-1} X)^{-1} X' \Omega^{-1} Y$$



رابطه
۲۳.۱۳

محاسبه حجم نمونه با استفاده از رابطه:

$$N = \frac{\psi^2}{\theta' C [C' (X' \Omega^{-1} X)^{-1} C]^{-1} C' \theta}$$

فصل بیست و چهارم: حجم نمونه در آنالیز واریانس یک طرفه و چند طرفه

۱. حجم نمونه در آنالیز واریانس یکطرفه و چند طرفه

برای محاسبه حجم نمونه در مطالعاتی که تحلیل متغیرهای اصلی آنها بر اساس آنالیز واریانس می‌باشد، می‌توان از فرمول حجم نمونه ۲۴.۱ استفاده نمود:

$$\phi = \sqrt{\frac{n \delta^2}{2 k s^2}} \quad (24.1)$$

که در آن:

δ : حداقل تاثیر بالینی قابل قبول است s^2 : واریانس است

n : حجم نمونه پیشنهادی برای هر گروه می‌باشد k : تعداد گروههای وارد شده در مطالعه می‌باشد
برای استفاده از فرمول فوق نیاز به اتکا بر قوه ابتکار محقق و همچنین استفاده از مطالعات گذشته می‌باشد. همچنین بکارگیری فرمول فوق، نیاز به استفاده از نمودارهایی دارد که در ضمیمه ۱ آمده‌اند. قبل از ارائه توضیح بیشتر در رابطه با فرمول فوق، سعی می‌شود، نمودارهای ضمیمه ۱ توضیح داده شوند.

در کل ۸ نمودار وجود دارد که برای $\nu_1 = 1, \nu_1 = 2, \dots, \nu_1 = 8$ تنظیم شده است که در آن $\nu_1 = k - 1$ ، به طوری که k تعداد گروههای شرکت کننده در تحلیل می‌باشد.

هر یک از این ۸ نمودار دارای دو محور عمود بر هم می‌باشد. محور عمودی توان مطالعه می‌باشد. محور افقی ϕ می‌باشد که در فرمول ۲۴.۱ معرفی شده و در ادامه به چگونگی محاسبه آن اشاره خواهد شد. فقط توجه داشته باشید که برای محور افقی یعنی ϕ دو سری اعداد معرفی شده است که متناظر با $\alpha = 0.01$ و $\alpha = 0.05$ می‌باشد.

هر یک از این ۸ نمودار، دارای دو دسته منحنی می‌باشند. یک دسته مربوط به $\alpha = 0.01$ و یک دسته منحنی مربوط به $\alpha = 0.05$ می‌باشد.

هر دسته منحنی (چه برای خطای آلفای ۱ درصد و چه برای خطای آلفای ۵ درصد) از این ۸ نمودار، خود از چندین منحنی تشکیل شده است که هر یک از تک منحنی‌ها مربوط به درجات آزادی کل مطالعه می‌باشد که برابر است با: $\nu_2 = k(n-1)$. اعدادی که برای ν_2 در نمودار در نظر گرفته

فصل بیست و چهارم: حجم نمونه در آنالیز واریانس یک طرفه و چند طرفه / ۲۲۱

شده است شامل: $v_2 = 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 30, 60, \infty$ می باشد. ممکنست اعداد مورد نظر شما در بین اعداد معرفی شده در نمودار نباشد، شما باید نزدیکترین اعداد را از بین اعداد موجود در نمودار با عدد مورد نظر خود انتخاب کرده و تک منحنی متناظر با آن را در نظر بگیرید. بعد از آشنایی با نمودارها، نوبت به فرمول (۲۴.۱) می رسد. برای محاسبه ϕ نیاز به در اختیار داشتن δ ، s^2 ، k و n می باشد.

δ : حداقل تفاوتی است که از لحاظ بالینی اهمیت دارد. مقدار آن را محقق تعیین می کند.

s^2 : واریانس است که یا از مطالعات گذشته و یا از مطالعه پایلوت بدست می آید.

k : تعداد گروههاست که مشخص می باشد.

اما برای n : به قضاوت محقق بستگی دارد. شما در ابتدا حدس می زنید که تعداد نمونه لازم برای هر

گروه در تحقیقتان چقدر می باشد. این عدد را در معادله مربوط به $\phi = \sqrt{\frac{n \delta^2}{2 k s^2}}$ می گذارید. بقیه

پارامترها را هم که قبلا تعیین کردید. بعد از تعیین ϕ باید این عدد را به نمودارهایی که در سطور بالا توضیح داده شده اند ببریم ولی قبل از آن باید تعیین کنیم که چه خطای آلفایی را برای مطالعه در نظر می گیریم (۱ درصد یا ۵ درصد). همچنین باید تعیین کنیم که چه توانی را برای مطالعه در نظر گرفتیم، ۹۰ درصد یا ۸۰ درصد.

این که کدامیک از ۸ نمودار را انتخاب کنیم، بستگی دارد به تعداد گروههای ما در مطالعه. چون

داریم: $v_1 = k - 1$. این بدان معنی است که اگر تعداد گروههای ما ۵ تا باشد، باید نمودار متناظر با $v_1 = 5 - 1 = 4$ را انتخاب نماییم.

بعد از انتخاب نمودار مربوط، باید جایگاه ϕ را بر روی رشته اعداد موجود در محور افقی که متناظر با آلفایی که انتخاب کردیم می باشد، تعیین نماییم. سپس منحنی متناظر با $v_2 = k(n-1)$ را از دسته منحنیهای متناظر با آلفای انتخاب شده، مشخص می کنیم. سپس از نقطه تعیین شده برای ϕ ، خطی عمود بر محور افقی رسم کرده تا منحنی مربوط به $v_2 = k(n-1)$ را قطع نماید. از این نقطه، خطی به موازات محور افقی (ϕ) یا عمود بر محور $1 - \beta$ می کشیم تا محور توان را قطع نماید. عددی که از محور توان بدست می آید توان مطالعه خواهد بود. اگر این توان کمتر از توانی باشد که در ابتدای مطالعه تعیین کردیم، این نشان می دهد که حجم نمونه انتخابی ما کافی نیست و باید تعداد نمونه را بالا ببریم. بعد از بالا بردن تعداد نمونه یکبار دیگر این روند را تکرار می کنیم و باز بررسی می کنیم که آیا تعداد نمونه کافی می باشد یا خیر؟

اگر توان بدست آمده بیشتر از توان انتخابی باشد، حجم نمونه پیشنهادی را کم می کنیم و یکبار دیگر این روند را تکرار می کنیم و دوباره بررسی می کنیم آیا توان جدیدی که برای مطالعه بدست می آید، مناسب می باشد یا خیر؟ به هر حال این روند آنقدر تکرار می شود تا یک حجم نمونه مناسب برای مطالعه بدست آید.

مثال:

محقق می‌خواهد تاثیر چهار رژیم غذایی را بر سطح HDL خون بررسی نماید. او حداقل تاثیر بالینی معنی دار را $3/5$ میلی گرم در دسی لیتر در نظر می‌گیرد. به نظر شما این محقق برای هدایت یک مطالعه که توان آن ۹۰ درصد و سطح معنی داری آن ۵ درصد در نظر گرفته شد، با دانستن این نکته که در مطالعات گذشته بر جمعیت‌های مشابه واریانس به میزان $s^2 = 9.383$ برآورد شده است، به چند نمونه نیاز خواهد داشت؟

به منظور تعیین حجم نمونه رابطه ۲۴.۱ را بکار می‌گیریم:

$$\phi = \sqrt{\frac{n \delta^2}{2ks^2}}$$

که در آن:

$$k = 4 \quad \nu_1 = k - 1 = 4 - 1 = 3 \quad \delta = 3.5 \quad s^2 = 9.383$$

ما حدس می‌زنیم که به ۱۵ نفر برای حجم نمونه در هر گروه نیاز داریم. با گذاشتن معلومات فوق در رابطه ۲۴.۱ خواهیم داشت:

$$\phi = \sqrt{\frac{15 \times 3.5^2}{2 \times 4 \times 9.383}} = 1.56$$

از طرفی داریم:

$$\nu_2 = 4 \times (15 - 1) = 56$$

همانطور که قبلا هم توضیح داده شد، محور افقی مربوط به ϕ می‌باشد. بر روی این محور دو سری اعداد قرار گرفته است. برای $\nu_1 = 4$ (برای کلیه موارد $\nu_1 = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$) سری اعدادی که نزدیک‌تر به محور افقی اند، متناظر با $\alpha = 0.05$ در نظر گرفته می‌شوند و سری اعدادی که فاصله بیشتری از محور افقی دارند، متناظر با $\alpha = 0.01$ هستند. ما ϕ را برابر $1/56$ محاسبه کردیم. اگر به ردیف ϕ در حالت $\alpha = 0.05$ نگاه کنیم می‌بینیم که بین اعداد ۱ و ۲، پنج خانه فاصله است در نتیجه باید اندکی بعد از $2/5$ خانه بعد از ۱ را در نظر بگیریم. همچنین از بین دو سری نمودارها، اولین سری نمودارها مربوط به $\alpha = 0.05$ می‌باشد. اگر از نقطه‌ای که تعیین کردیم خطی عمود بر محور ϕ و به موازات محور مربوط به توان رسم کنیم، این خط، منحنی متناظر با $\nu_2 = 60$ که نزدیکترین منحنی به $\nu_2 = 56$ می‌باشد را متناظر با توان حدود 0.73 قطع می‌کند که البته از توانی که محقق در مطالعه خود در نظر گرفته است کمتر است. پس نیاز به یک حجم نمونه بالاتری می‌باشد. این بار عدد ۲۰ را در نظر گرفته و محاسبات را تکرار می‌کنیم:

یعنی:

فصل بیست و چهارم: حجم نمونه در آنالیز واریانس یک طرفه و چند طرفه / ۲۲۳

$$\phi = \sqrt{\frac{15 \times 3.5^2}{2 \times 4 \times 9.383}} = 1.56 \rightarrow \phi = \sqrt{\frac{20 \times 3.5^2}{2 \times 4 \times 9.383}} = 1.81$$

$$\nu_2 = 4 \times (20 - 1) = 76$$

همان روند را تکرار می‌کنیم: یعنی باز به محور مرتبط با ϕ متناظر با $\alpha = 0.05$ برمی‌گردیم و این بار نقطه متناظر با عدد ۱/۸۱ را در نظر می‌گیریم. از این نقطه خطی عمود بر محور ϕ و به موازات محور توان می‌کشیم. در این حالت چون داریم $\nu_2 = 76$ پس باید نمودار متناظر با $\nu_2 = 60$ را در نظر بگیریم و نقطه تقاطع آن را با این منحنی تعیین کرده که در این حالت توان متناظر که برابر ۰/۹۰ می‌باشد، بدست می‌آید.

لازم به ذکر است برای آنالیز واریانس دو طرفه و حتی در طرح‌های پیچیده‌تر نیز می‌توان از همان روندی که در سطور بالا شرح داده شد، استفاده نمود. در این گونه موارد می‌توان از رابطه (۲۴.۲) برای تعیین ϕ استفاده نمود.

$$\phi = \sqrt{\frac{n' \delta^2}{2 k' s^2}} \quad (24.2)$$

k' : تعداد سطوح هر یک از فاکتورهاست که در این صورت:

$k' = a$ تعداد سطوح در فاکتور A می‌باشد

$k' = b$ تعداد سطوح در فاکتور B می‌باشد

اگر n' تعداد داده‌ها در هر یک از سطوح باشد، در آن صورت برای فاکتور A خواهیم داشت:

$n' = bn$ و برای فاکتور B خواهیم داشت: $n' = an$ که n : تعداد افراد در هر سلول می‌باشد

s^2 : واریانس داخل سلولی است که از مطالعات گذشته یا از مطالعه‌ای پایلوت تعیین می‌شود

$$\nu_1 = k' - 1 \quad \nu_2 = ab(n - 1)$$

مثال:

محققی را در نظر بگیرید که می‌خواهد تاثیر دو داروی ضد فشار خون را در سه گروه سنی مقایسه کرده و ببیند که آیا سن در میزان تاثیر دو رژیم دارویی بر فشار خون تاثیر دارد یا خیر. در یک بررسی متون او مطالعه‌ای مشابه را می‌یابد که در آن مطالعه مقدار $s^2 = 33.25$ بر آورد شده است. این محقق حداقل تاثیر بالینی با اهمیت را برابر ۵ میلی متر جیوه در نظر می‌گیرد. حجم نمونه مورد نیاز در این مطالعه را با توان ۹۰ درصد و سطح معنی داری ۰/۰۵ برآورد نمایید:
در این مطالعه:

ما دو فاکتور داریم:

فاکتور A: که در واقع دو سطح داشته و شامل دو رژیم دارویی متفاوت می‌باشد

۲۲۴ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

فاکتور B: سه سطح داشته و ۳ گروه سنی را شامل می‌شود
 ما در اینجا از فاکتور A (یعنی فاکتور مداخله) که دو سطح دارد شروع می‌کنیم و خواهیم داشت:

$$a = 2$$

و در نتیجه:

$$v_1 = k' - 1 = a - 1 = 2 - 1 = 1$$

فاکتور B سه سطح دارد یعنی:

$$b = 3$$

حداقل تاثیر بالینی با اهمیت برابر است با:

$$\delta = 5$$

همچنین می‌دانیم که مربع میانگین داخل سلولی از مطالعات گذشته برابر می‌باشد با:

$$s^2 = 33.25$$

از عدد: $n = 10$ شروع می‌کنیم و خواهیم داشت:

$$n' = bn = 3 \times 10 = 30$$

همچنین داریم:

$$v_2 = ab(n - 1) = 2 \times 3 \times (10 - 1) = 54$$

در نتیجه از رابطه ۲۴.۲ خواهیم داشت:

$$\phi = \sqrt{\frac{n' \delta^2}{2k's^2}} \quad \phi = \sqrt{\frac{30 \times 5^2}{2 \times 2 \times 33.25}} = 2.37$$

حال به منحنی‌هایی که برای $v_1 = 1$ تدارک دیده شد، مراجعه می‌کنیم. عدد ۲/۳۷ برای ϕ محاسبه شده است. چون آلفا را در حد ۰/۰۵ در نظر گرفتیم برای این دسته از منحنی‌ها به سری اعدادی از ϕ که فاصله بیشتری از محور افقی (یعنی محور مربوط به ϕ) دارند، استناد می‌کنیم (برای $v_1 = 1$ سری اعدادی که فاصله بیشتری با محور افقی دارند به عنوان اعداد متناظر با آلفای ۵ درصد در نظر گرفته می‌شود و سری اعداد نزدیکتر به محور افقی، اعداد متناظر با آلفای ۱ درصد در نظر گرفته می‌شود). بین اعداد ۲ تا ۲/۵، پنج خانه وجود دارد در نتیجه برای تعیین جایگاه عدد ۲/۳۷ بر روی محور ϕ باید حدود ۳/۷ خانه بعد از ۲ را در نظر بگیریم و از این نقطه خطی عمود بر محور ϕ و به موازات محور توان رسم کنیم. از آنجا که $v_2 = 54$ محاسبه شد، نقطه تقاطع آن را با منحنی مرتبط با $v_2 = 60$ مشخص می‌کنیم که تقریباً معادل با توان ۹۲ درصد می‌باشد که این تقریباً معادل توانی است که در ابتدای مطالعه در نظر گرفته شد. در نتیجه در مجموع، این محقق به:

$$abn = 2 \times 3 \times 10 = 60$$

نمونه برای هدایت چنین مطالعه‌ای نیاز خواهد داشت.

فصل بیست و پنجم: هزینه در حجم نمونه

۱. هزینه در تعیین حجم نمونه

۱-۱. حجم نمونه با لحاظ کردن هزینه‌های تحقیق، در حالت برابری واریانس‌ها در دو

گروه

گاهی منابع محدود است و هزینه مداخله حداقل در یکی از گروه‌های مطالعه بسیار زیاد برآورد می‌شود. در اینصورت محقق با توجه به منابعی که در اختیار دارد نمی‌تواند تعداد نمونه‌ها را در گروهی که هزینه‌هایش زیاد برآورد می‌گردد، برابر با گروه کم هزینه انتخاب نماید. در نتیجه محقق به رویکردهایی در تعامل با این چالش نیاز خواهد داشت. یک رویکرد عمومی‌تر آن است که محقق در همان ابتدا (بر اساس حدس و گمان) با منظور کردن یک نسبت تخصیص مناسب در بین دو گروه، سعی نماید از طریق انتخاب نمونه‌های کم‌تر در گروه پر هزینه، از هزینه‌های کل بکاهد. به این رویکرد در فصل‌های پیشین کتاب پرداخته شد. رویکرد دوم آن است که با یک نگاه حرفه‌ای‌تر و بر اساس هزینه‌های هدایت مطالعه، به برآورد حجم نمونه در دو گروه پرداخت. اساس این رویکرد بر این موضوع استوار است که خطای معیار، یعنی:

$$\sigma \sqrt{\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}}$$

موقعی حداقل خواهد بود که داشته باشیم:

$$m_1 = m_2 = m$$

در نتیجه حجم نمونه جدیدی که برای هر گروه در نظر گرفته می‌شود، باید تساوی ۲۵.۱ را برآورده نماید:

$$\frac{1}{m} + \frac{1}{m} = \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \quad (25.1)$$

حال فرض کنید که هزینه‌های درمانی به ازای هر فرد برای دو گروه ۱ و ۲ به ترتیب برابر C_1 و C_2 و هزینه‌های کل برابر C باشد. در نتیجه می‌توانیم بنویسیم:

$$C = c_1 n_1 + c_2 n_2 \quad (25.2)$$

پس علاوه بر آنکه باید $\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}$ حداقل باشد، می‌بایست شرط ۲۵.۲ نیز برقرار گردد. این شرایط منجر به روابط (۲۵.۳) خواهد شد.

$$n_1 = \frac{C}{c_1 + \sqrt{c_1 c_2}} \quad \text{و} \quad (25.3)$$

$$n_2 = \frac{C}{c_2 + \sqrt{c_1 c_2}}$$

براین اساس خواهیم داشت:

$$\frac{n_2}{n_1} = \frac{\sqrt{c_1}}{\sqrt{c_2}} \quad (25.4)$$

بر اساس ۲۵.۴ داریم:

$$h = \frac{\sqrt{c_1}}{\sqrt{c_2}} = \frac{n_2}{n_1} \Rightarrow n_2 = h n_1$$

در نتیجه کل هزینه‌ها در وضعیت جدید (با حجم نمونه‌های جدید) برابر است با:

$$C_{\min} = c_1 n_1 + c_2 n_2 = c_1 n_1 + c_2 n_1 \frac{\sqrt{c_1}}{\sqrt{c_2}} = c_1 n_1 + \sqrt{c_1 c_2} n_1$$

$$C_{\min} = c_1 n_1 \left(1 + \frac{c_2}{c_1} h \right) = c_1 n_1 \left(1 + \frac{1}{h^2} \times h \right) = c_1 n_1 \left(1 + \frac{1}{h} \right) = \frac{(h+1)c_1 n_1}{h}$$

$$C_{\min} = \frac{(h+1)c_1 n_1}{h} \quad (25.5)$$

از طرفی باید داشته باشیم (از ۲۵.۱):

$$\frac{1}{m} + \frac{1}{m} = \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}$$

$$\frac{2}{m} = \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}$$

$$m = \frac{2n_1n_2}{n_1 + n_2}$$

$$m = \frac{2n_1hn_1}{n_1 + hn_1} = \frac{2n_1h}{1+h} \Rightarrow$$

$$n_1 = \frac{m(1+h)}{2h}$$

$$n_2 = \frac{m(1+h)}{2}$$

(۲۵.۶)

به منظور تعیین میزان صرفه جویی در هزینه‌ها، باید کل هزینه‌ها در حالت برابری تعداد نمونه‌ها در دو گروه در اختیار باشد که داریم:

$$C_m = c_1m + c_2m = (c_1 + c_2)m = \frac{2n_1h(c_1 + c_2)}{1+h}$$

$$C_m = \frac{2n_1hc_1\left(1 + \frac{c_2}{c_1}\right)}{1+h} = \frac{2n_1hc_1\left(1 + \frac{1}{h^2}\right)}{1+h} = \frac{2n_1c_1(1+h^2)}{h(1+h)}$$

$$C_m = (c_1 + c_2) \frac{2hn_1}{1+h} = \frac{2hn_1c_1}{1+h} \left(1 + \frac{1}{h^2}\right) = \frac{2(1+h^2)n_1c_1}{(1+h)h}$$

به این ترتیب نسبت صرفه جویی برابر خواهد بود با:

$$\rho = \frac{C}{C_m} = \frac{\frac{(h+1)c_1n_1}{h}}{\frac{2n_1c_1(1+h^2)}{h(1+h)}} = \frac{(h+1)c_1n_1}{h} \times \frac{h(1+h)}{2n_1c_1(1+h^2)} = \frac{(h+1)^2}{2(1+h^2)}$$

$$\rho = \frac{h^2 + 2h + 1}{2(1+h^2)} = \frac{h^2 + 1}{2(1+h^2)} + \frac{2h}{2(1+h^2)} = \frac{1}{2} + \frac{h}{1+h^2}$$

۲۲۸ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

در نتیجه نسبت صرفه جویی با رابطه ۲۵.۷ قابل بیان است:

$$\rho = \frac{1}{2} + \frac{h}{1+h^2} \quad (25.7)$$

مثال:

فرض کنید حجم نمونه در یک مطالعه، بدون در نظر گرفته شدن هزینه‌ها و با نسبت تخصیص برابر، ۲۰۰ نفر در هر گروه برآورد شد. درمان جدید به ازای هر فرد هزینه‌ای برابر ۹۰۰ دلار و درمان قدیمی هزینه‌ای حدود ۱۰۰ دلار در بر دارد. براین اساس حجم نمونه را با احتساب حداقل کردن هزینه‌ها و با فرض برابری واریانس‌ها (در دو گروه) محاسبه نمایید:

پاسخ:

داده‌هایی که در اختیار داریم، به شرح زیر می‌باشد:

$$m = 200 \quad c_1 = 900 \quad c_2 = 100$$

از رابطه ۲۵.۴ داریم:

$$\frac{n_2}{n_1} = \frac{\sqrt{c_1}}{\sqrt{c_2}} = \frac{\sqrt{900}}{\sqrt{100}} = \frac{30}{10} \Rightarrow n_2 = 3n_1$$

می‌دانیم که دقت مطالعه در حالت برابری تعداد نمونه‌ها در دو گروه متناسب است با:

$$\frac{1}{m} + \frac{1}{m} = \frac{1}{200} + \frac{1}{200} = 0.01$$

در نتیجه باید داشته باشیم:

$$\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} = \frac{1}{100} \Rightarrow \frac{1}{n_1} + \frac{1}{3n_1} = \frac{1}{100} \Rightarrow$$

$$3n_1 = 400 \Rightarrow n_1 = 133 \quad n_2 = 400$$

$$h = \frac{n_2}{n_1} = \frac{\sqrt{c_1}}{\sqrt{c_2}} = 3$$

به این ترتیب نسبت صرفه جویی در هزینه‌ها برابر خواهد بود با:

$$\rho = \frac{1}{2} + \frac{h}{1+h^2} = \frac{1}{2} + \frac{3}{1+3^2} = 0.80$$

نسبت هزینه‌ها را می‌توانیم به طور مستقیم نیز محاسبه کنیم:

داریم:

$$C = 200 \times 900 + 200 \times 100 = 200000$$

از طرفی دیگر برای حجم نمونه‌های جدید خواهیم داشت:

$$C^* = 133 \times 900 + 400 \times 100 = 159700$$

فصل بیست و پنجم: هزینه در حجم نمونه / ۲۲۹

$$\frac{C^*}{C} = \frac{159700}{200000} = 0.7985$$

که همان نتیجه قبلی با اندکی تفاوت بدست آمده است. این تفاوت اندک، ناشی از گرد کردن مرتبط با حجم نمونه می‌باشد.

توجه داشته باشید ما می‌توانستیم از همان اول با استفاده از رابطه: $h = \frac{\sqrt{c_1}}{\sqrt{c_2}}$ (یعنی $h = \frac{\sqrt{900}}{\sqrt{100}} = 3$)،

مقدار h را بدست آورده و با قرار دادن آن در روابط ۲۵.۶ حجم نمونه‌ها را در دو گروه محاسبه نماییم، یعنی:

$$n_1 = \frac{m(1+h)}{2h} = \frac{200 \times (1+3)}{2 \times 3} = 133$$

$$n_2 = \frac{m(1+h)}{2} = \frac{200 \times (1+3)}{2} = 400$$

۲-۱. حجم نمونه با لحاظ کردن هزینه‌های تحقیق، در حالت نابرابری واریانس‌ها در دو

گروه

خطای معیار ادغام شده (در آزمونهای مبتنی بر اختلاف بین دو میانگین) در حالت نابرابری واریانسها برابر است با:

$$\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}$$

اگر نسبت واریانس‌ها را برابر $\eta^2 = \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2}$ بگیریم، خواهیم داشت:

$$\frac{n_2}{n_1} = \sqrt{\frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2} \frac{c_1}{c_2}} = \eta h$$

خطای معیار، یعنی $\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}$ زمانی حداقل خواهد بود که داشته باشیم: $n_1 = n_2 = m$ ، یعنی:

$$\frac{\sigma_1^2}{m} + \frac{\sigma_2^2}{m} = \frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2} \Rightarrow$$

$$\frac{1}{m}(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) = \frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2} \quad (25.8)$$

به این ترتیب از رابطه ۲۵.۸، با بکارگیری روابط $n_2 = h \eta n_1$ و $\sigma_2^2 / \sigma_1^2 = \eta^2$ خواهیم داشت:

$$m = \frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}} = \frac{\sigma_1^2 \left(1 + \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2}\right)}{\sigma_1^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{\sigma_2^2/\sigma_1^2}{n_2}\right)} = \frac{(1 + \eta^2)}{\frac{1}{n_1} + \frac{\eta^2}{n_2}} = \frac{1 + \eta^2}{\frac{1}{n_1} + \frac{\eta^2}{h\eta n_1}} = \frac{1 + \eta^2}{\frac{1}{n_1} + \frac{\eta}{hn_1}} = \frac{1 + \eta^2}{\frac{1}{n_1} \left(1 + \frac{\eta}{h}\right)} = \frac{n_1(1 + \eta^2)h}{h + \eta}$$

$$m = \frac{n_1(1 + \eta^2)h}{h + \eta} \Rightarrow n_1 = \frac{m(h + \eta)}{(1 + \eta^2)h} \quad \text{و} \quad n_2 = \eta h n_1 = \frac{\eta h m (h + \eta)}{(1 + \eta^2)h} = \frac{\eta m (h + \eta)}{1 + \eta^2} \Rightarrow$$

$$n_2 = \frac{\eta m (h + \eta)}{1 + \eta^2}$$

در نتیجه حجم‌های نمونه در دو گروه به منظور حداقل کردن هزینه‌ها برابر خواهند بود با:

$$n_1 = \frac{m(h + \eta)}{(1 + \eta^2)h} \quad (۲۵.۹)$$

$$n_2 = \frac{\eta m(h + \eta)}{1 + \eta^2}$$

روابط ۲۵.۹ را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$n_1 = \frac{C}{c_1 + \eta \sqrt{c_1 c_2}}$$

$$n_2 = \frac{\eta C}{\eta c_2 + \sqrt{c_1 c_2}} \quad (\text{الف } ۲۵.۹)$$

در ادامه خواهیم داشت:

$$N = n_1 + n_2 = \frac{m(h + \eta)}{(1 + \eta^2)h} + \frac{\eta m(h + \eta)}{1 + \eta^2} = \frac{m(h + \eta) + \eta h m(h + \eta)}{(1 + \eta^2)h} = \frac{m(h + \eta)(1 + \eta h)}{(1 + \eta^2)h}$$

$$N = \frac{m(h + \eta)(1 + \eta h)}{(1 + \eta^2)h}$$

حجم نمونه کل در وضعیتی که هزینه‌ها به حداقل می‌رسد، برابر خواهد بود با:

$$N = \frac{m(h + \eta)(1 + \eta h)}{(1 + \eta^2)h} \quad (۲۵.۱۰)$$

هزینه‌های کل در وضعیت جدید (به دنبال حداقل کردن هزینه‌ها) برابر خواهد بود با:

فصل بیست و پنجم: هزینه در حجم نمونه / ۲۳۱

$$C^* = n_1 c_1 + n_2 c_2 = n_1 c_1 \left(1 + \frac{n_2 c_2}{n_1 c_1} \right) = n_1 c_1 \left(1 + \eta h \frac{1}{h^2} \right) = n_1 c_1 \left(1 + \frac{\eta}{h} \right) = n_1 c_1 \left(\frac{\eta + h}{h} \right)$$

$$C^* = n_1 c_1 \left(\frac{\eta + h}{h} \right) \quad (۲۵.۱۱)$$

هزینه‌ها در حالت برابری حجم نمونه برابر است با:

$$C_m^* = m c_1 + m c_2 = m(c_1 + c_2) = \frac{n_1(1 + \eta^2)h}{h + \eta} (c_1 + c_2) = \frac{n_1 c_1 (1 + \eta^2)h}{h + \eta} \left(1 + \frac{c_2}{c_1} \right)$$

$$C_m^* = \frac{n_1 c_1 (1 + \eta^2)h}{h + \eta} \left(1 + \frac{1}{h^2} \right) = \frac{n_1 c_1 (1 + \eta^2)h}{h + \eta} \left(\frac{1 + h^2}{h^2} \right) = \frac{n_1 c_1 (1 + \eta^2)(1 + h^2)}{h(h + \eta)}$$

در نتیجه نسبت صرفه جویی برابر خواهد شد با:

$$\rho^* = \frac{C^*}{C_m^*} = \frac{n_1 c_1 \left(\frac{\eta + h}{h} \right)}{\frac{n_1 c_1 (1 + \eta^2)(1 + h^2)}{h(h + \eta)}} = n_1 c_1 \left(\frac{\eta + h}{h} \right) \times \frac{h(\eta + h)}{n_1 c_1 (1 + \eta^2)(1 + h^2)} = \frac{(\eta + h)^2}{(1 + \eta^2)(1 + h^2)}$$

$$\rho^* = \frac{(\eta + h)^2}{(1 + \eta^2)(1 + h^2)} \quad (۲۵.۱۲)$$

مثال

حجم نمونه را در مثال فوق (که برای برابری واریانس‌ها مطرح شده است) با فرض این که واریانس در گروه اول برابر ۸۱ و در گروه دوم برابر ۱۴۴ باشد، بدست آورید:
داریم:

$$\frac{n_2}{n_1} = \sqrt{\frac{\sigma_2^2 c_1}{\sigma_1^2 c_2}} = \eta h \Rightarrow \frac{n_2}{n_1} = \sqrt{\frac{144 \times 900}{81 \times 100}} = \eta h = \frac{12 \times 30}{9 \times 10} = 4$$

$$h = \frac{\sqrt{c_1}}{\sqrt{c_2}} = \frac{\sqrt{900}}{\sqrt{100}} = 3$$

$$\eta = \sqrt{\frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2}} = \frac{\sqrt{144}}{\sqrt{81}} = \frac{12}{9} = \frac{4}{3}$$

بر اساس روابط ۲۵.۹ داریم:

$$n_1 = \frac{m(h + \eta)}{(1 + \eta^2)h} = \frac{200 \times \left(3 + \frac{4}{3}\right)}{\left(1 + \left(\frac{4}{3}\right)^2\right) \times 3} = \frac{200 \times \frac{13}{3}}{\left(\frac{25}{9}\right) \times 3} = 104$$

$$n_2 = \eta h n_1 = \frac{4}{3} \times 3 \times 104 = 416$$

n_2 بطور مستقیم نیز به صورت زیر قابل محاسبه است:

$$n_2 = \frac{\eta m(h + \eta)}{1 + \eta^2} = \frac{\frac{4}{3} \times 200 \times \left(3 + \frac{4}{3}\right)}{1 + \left(\frac{4}{3}\right)^2} = 416$$

$$N = \frac{m(h + \eta)(1 + \eta h)}{(1 + \eta^2)h} = \frac{200 \times \left(3 + \frac{4}{3}\right) \times \left(1 + \frac{4}{3} \times 3\right)}{\left(1 + \left(\frac{4}{3}\right)^2\right) \times 3} = 520$$

$$\rho^* = \frac{(h + \eta)^2}{(1 + h^2)(1 + \eta^2)} = \frac{\left(3 + \frac{4}{3}\right)^2}{(1 + 3^2) \times \left(1 + \left(\frac{4}{3}\right)^2\right)} = 0.676$$

در حالت برابری حجم نمونه، هزینه‌ها برابر خواهد بود با:

$$C = 200 \times 900 + 200 \times 100 = 200000$$

نسبت هزینه‌ها را می‌توانیم به طور مستقیم نیز محاسبه کنیم:

$$C^* = 104 \times 900 + 416 \times 100 = 135200$$

در نتیجه نسبت هزینه‌ها برابر خواهد بود با:

$$\frac{C^*}{C} = \frac{135200}{200000} = 0.676$$

که همان نتیجه قبلی را نشان می‌دهد.

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات

هزینه اثربخشی

مقدمه

در یک کلام می‌توان گفت که اقتصاد، علم انتخاب است. در بحث‌های سلامت عمومی چنین انتخابی می‌تواند در دو سطح اتفاق بیفتد در سطح دولت‌ها (سطح کلان) جهت ارزیابی تفاوت در بین برنامه‌های گوناگون (از نظر میزان هزینه اثربخشی) یا در سطح فردی که فرد چگونه می‌تواند به سلامت در تعامل با دیگر ضروریات زندگی نگاه کند.

به طور معمول بر سه تکنیک در ارزیابی‌های اقتصادی تاکید می‌شود: تحلیل فایده هزینه^۱، تحلیل هزینه اثربخشی^۲ و تحلیل سودمندی هزینه^۳ که در این میان تحلیل هزینه اثربخشی بیشترین کاربرد را در سلامت داشته و عمده پژوهش‌ها در عرصه سلامت نیز بر این نوع تحلیل استوار است. از این رو این فصل اختصاص به این نوع پژوهش‌ها یافته است.

باید بر این نکته تاکید شود که هر کدام از تکنیک‌های یاد شده فواید و مشکلات خاص خود را دارند و به راحتی نمی‌توان گفت که کدام تکنیک نسبت به دیگری برتری دارد چون نوع ارزیابی‌هایی که هر کدام صورت می‌دهند، اساساً یکی نیست. عموماً ارزیابی‌های اقتصادی در پاسخ به سئوالات در ۲ سطح مفید هستند:

- کارایی تخصیص^۴
- کارایی تکنیکی^۵

با کارایی تخصیص همه برنامه‌های مراقبت سلامت با یکدیگر برای منابع بیشتر رقابت می‌کنند و موضوع اصلی این است که با توجه به کمبود منابع چقدر منابع در اختیار باید به هر یک از این برنامه‌ها تخصیص یابد؟ به‌عنوان مثال: غربالگری فشار خون در افراد بالای ۳۰ سال در مقایسه با واکسیناسیون روتین افراد بالای ۶۵ سال با واکسن آنفلوآنزا. همانطور که دیده می‌شود این دو مقوله دو موضوع جداگانه در حوزه سلامت بوده و با یکدیگر یکی نیستند.

^۱cost benefit analysis

analysis ^۲ cost effective

^۳cost utility analysis

^۴allocative efficiency

^۵technical efficiency

کارایی تکنیکی در واقع متوجه ارائه بهترین تکنیک برای نیل به یک هدف واحد می‌باشد. کدام دارو با توجه به منابع در اختیار برای شیمی درمانی سرطان پستان بهتر است؟ در واقع در کارایی تخصیص یک گروه از بیماران به خرج گروه دیگر مداخله را دریافت خواهد کرد ولی در کارایی تکنیکی همان گروه درمان خواهد شد اما سؤال اینجاست که این امر چگونه صورت خواهد گرفت؟

تحلیل هزینه فایده

تحلیل هزینه فایده بیشتر متوجه پاسخ به سئوالات مرتبط با کارایی تخصیص می‌باشد. سئوالاتی نظیر:

۱. آیا ارزش آن را دارد که منابع به این هدف تخصیص یابد؟

۲. چقدر منابع جامعه باید برای نیل به این هدف یا این نوع از مراقبت سلامت اختصاص یابد؟

به این ترتیب تحلیل هزینه فایده می‌تواند جهت بررسی یک برنامه در مراقبت سلامت به صورتی جداگانه مورد استفاده قرار بگیرد. البته همیشه جایگزین‌ها، نظیر عملکردهای فعلی یا عدم وجود برنامه در این نوع تحلیل اعمال می‌گردد. برای ارزیابی برنامه‌هایی که جایگزین ندارند، سؤال اصلی این است که آیا فواید بیشتر یا کمتر از هزینه‌های فرصت است یا خیر؟ اگر چند پروژه با یکدیگر در حال رقابت می‌باشند، مقایسه بر اساس هزینه‌ها و فواید هر یک از آنها صورت خواهد پذیرفت.

جهت پاسخ به پرسش‌های فوق، بهتر آن است که همه فواید و هزینه‌ها به یک واحد مشترک تبدیل شوند و آن واحد مشترک معمولاً واحد پولی است. تبدیل فواید و هزینه‌ها به واحد پولی سبب خواهد شد که مقایسه‌ها شفاف‌تر صورت بگیرد. در نتیجه تحلیل هزینه می‌تواند در طیف وسیعی از مداخلات بین بخش‌های گوناگون سلامت و حتی بین حوزه سلامت و دیگر حوزه‌ها مورد استفاده قرار گیرد و این یک نقطه قوت این روش است. ولی آنچه این روش را دچار چالش می‌سازد چگونگی تبدیل فواید در عرصه سلامت به واحد پولی است، نظیر فواید نجات زندگی بیماران، کیفیت زندگی و بسیاری از پیامدهای دیگر حوزه سلامت. در نتیجه علی‌رغم جذاب بودن استفاده از این تکنیک به کارگیری آن در حوزه سلامت بندرت اتفاق می‌افتد.

تحلیل هزینه اثربخشی

همانطور که گفته شد تحلیل هزینه اثربخشی به علت سادگی استعمالش شایع‌ترین نوع ارزیابی اقتصادی می‌باشد که در حوزه سلامت به کار گرفته می‌شود. یکی از ویژگی‌های این نوع تحلیل، عدم تبدیل فواید به واحد پولی است. تحلیل هزینه اثربخشی در تعامل با کارایی تکنیکی می‌باشد و سعی دارد به این سؤال پاسخ دهد که اگر تصمیم گرفته شد هدفی پیگیری شود، کدام روش برای دستیابی به آن هدف بهترین است؟

تحلیل‌های هزینه اثربخشی معمولاً به دو روش صورت می‌گیرند. در نوع اول فرض بر این است پیامدهای دو (یا چند) مداخله مختلف با یکدیگر برابر است و در نتیجه هر کدام از این روش‌ها هزینه

کمتری داشته باشد می‌تواند به عنوان روش برتر معرفی گردد. این نوع تحلیل در برخی از متون تحت عنوان تحلیل حداقل‌سازی هزینه‌ها^۱ نامیده می‌شود. در نوع دوم گزینه‌های مختلف هم از نظر فواید و هم از لحاظ هزینه‌ها با یکدیگر متفاوت می‌باشند و در نتیجه برای آن که بتوانیم مقایسه‌ای بین گزینه‌های گوناگون داشته باشیم نیاز به محاسبه یک نسبت داریم یعنی نسبت هزینه‌ها به فواید بدست آمده. از طریق این نسبت است که می‌توانیم گزینه‌های مختلف را برای مداخلات با یکدیگر مقایسه نماییم.

تحلیل هزینه سودمندی

تحلیل هزینه سودمندی در میانه راه تحلیل هزینه اثربخشی و تحلیل هزینه فایده قرار می‌گیرد. آن نه تنها می‌تواند در کارایی تکنیکی مورد استفاده قرار بگیرد بلکه در کارایی تخصیص نیز کاربرد خواهد داشت. پیامد پایه در این گونه تحلیل‌ها، سالهای زندگی همرا با سلامت می‌باشد^۲. اختلاف بین تحلیل هزینه سودمندی با تحلیل هزینه اثربخشی در آن است که در اولی، سال‌های زندگی که کمتر از سلامت کامل می‌باشد (به‌عنوان مثال ناتوانی) را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های گوناگون تبدیل به سال‌های سلامت نمود. شایعترین انواع این تبدیل "سال‌های زندگی تعدیل یافته بر حسب کیفیت"^۳ و "هم ارزهای سالهای سلامت"^۴ می‌باشد.

تحلیل هزینه سودمندی می‌تواند به صورت یک شکل ارتقا یافته تحلیل هزینه اثربخشی در نظر گرفته شود که در آنپیامدهای گوناگون قابلیت ادغام دارند. از طرف دیگر، می‌توان آن را شکل ارتقا یافته‌ای از تحلیل هزینه فایده در نظر گرفت که گزینه‌های مختلف را در حوزه‌های گوناگون سلامت بدون تبدیل فواید به واحدهای پولی مقایسه می‌نماید. با این حال این تحلیل دارای یک نقطه ضعف می‌باشد چرا که نمی‌تواند مداخلات را در حوزه سلامت با مداخلات در خارج از سلامت مقایسه نماید. توجه کنید در این فصل آنچه تحت عنوان هزینه اثربخشی مورد بحث است شامل هم هزینه اثربخشی و هم هزینه سودمندی می‌شود.

۱. هزینه اثربخشی در اقتصاد سلامت

دو رویکرد عمومی برای پژوهش‌های مرتبط با ارزیابی اقتصادی مداخلات در سلامت وجود دارد. رویکرد اول، داده‌های مرتبط با کارآمدی و ایمنی را از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده با داده‌های هزینه از منابع ثانویه (غیر کارآزمایی) با یکدیگر در یک مدل تحلیل تصمیم‌گیری ترکیب می‌کند. در چنین مدلی محقق سعی می‌کند بر مشکل عدم قطعیت‌های حاصل از تفاوت در جمع‌آوری داده‌ها (برای

^۱cost minimization analysis

^۲healthy years

^۳quality adgusted life years

^۴healthy years equivalents

اثربخشی و هزینه) از طریق تحلیل‌های حساسیت فایق آید. در رویکرد دوم داده‌های بهره مندی (سودمندی) از مراقبت‌های سلامت^۱ برای تک تک افراد شرکت کننده در کارآزمایی‌های بالینی به صورتی آینده‌نگر جمع‌آوری می‌شود. این داده‌ها با داده‌های مربوط به قیمت‌ها با وزن‌های مناسب ترکیب شده و به این ترتیب میزان هزینه تمام شده برای هر بیمار اندازه‌گیری می‌شود. اندازه‌گیری اثربخشی و هزینه در سطح بیمار به ما اجازه می‌دهد که بتوانیم خطاهای اندازه‌گیری و نمونه‌گیری را به صورتی کمی تعیین نماییم تا به این ترتیب تحلیل‌های آماری مناسب برای داده‌های هزینه اثربخشی میسر شود.

در یک تحلیل هزینه اثربخشی، نیاز به تخمین ۵ پارامتر می‌باشد. دو تا از آنها به تفاوت اثربخشی و هزینه‌ها در دو بازوی درمانی برمی‌گردد و سه تای دیگر به واریانس‌ها و کواریانس‌های تخمین‌ها اشاره دارد.

به‌طور مشخص، اندازه‌گیری اثربخشی بر اساس تجربه بالینی است که توسط بیمار تجربه می‌شود. حادثه می‌تواند به صورت مرگ، بازگشت و عود بیماری یا تخفیف علائم بیماری باشد. ساده‌ترین شکل آن مرگ بوده و ساده‌ترین شکل بیان آن، احتمال آن که چنین حادثه‌ای در یک بازه زمانی بعد از تصادفی‌سازی اتفاق نیفتد، خواهد بود. این بازه زمانی را با τ نشان می‌دهند. متغیر تصادفی D_{Ti} بیانگر زمان لازم برای وقوع حادثه برای i امین فرد در بازوی درمانی T است و به این ترتیب تابع احتمال زنده ماندن i امین فرد در بازوی درمانی T بیش از زمان t ، به صورت $S_T(t) = \Pr(D_{Ti} \geq t)$ نشان داده می‌شود. در نتیجه اندازه‌گیری اثربخشی، اطلاعات مرتبط با $S_T(\tau)$ را در اختیار ما می‌گذارد که با π_T نشان داده می‌شود. به همین ترتیب می‌توانیم $S_C(t) = \Pr(D_{Ci} \geq t)$ ، $S_C(\tau)$ و π_C را برای گروه کنترل تعریف نماییم. پارامتری که در تحلیل هزینه اثربخشی مورد توجه ویژه قرار می‌گیرد، اختلاف اثربخشی در دو گروه درمان و کنترل است که به صورت زیر نشان داده می‌شود:

$$\Delta_e = S_T(\tau) - S_C(\tau) = \pi_T - \pi_C$$

Δ_e همان کاهش خطر مطلق^۲ می‌باشد و $\frac{1}{\Delta_e}$ تعداد افرادی خواهد بود که نیاز است با مداخله T (بازوی درمانی) درمان شوند تا از یک مورد مرگ پیشگیری شود^۳.

مثال:

فرض کنید احتمال زنده ماندن فرد در گروه درمانی ۰/۳ و در گروه کنترل ۰/۱ باشد در آن صورت داریم:

^۱health care utilization data

^۲absolute risk reduction

^۳NNT= number-needed-to-treat

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۳۷

$$NNT = \frac{1}{\Delta_e} = \frac{1}{\pi_T - \pi_C} = \frac{1}{0.3 - 0.1} = 5$$

در نتیجه ۵ نفر باید درمان شوند تا از یک مورد مرگ پیشگیری شود.

معیار دیگری که به طور معمول برای اثربخشی در نظر گرفته می‌شود، میانگین زمان بقا برای یک مدت زمان مورد نظر یا به عبارتی دیگر میانگین زمان بقای محدود شده می‌باشد. میانگین زمان بقای محدود شده به سرتاسر منحنی بقا یعنی از صفر تا τ و نه فقط به τ حساس می‌باشد. میانگین زمان بقای محدود شده برای یک بازوی ویژه با μ_j نشان داده می‌شود ($j = T, C$) که مساحت زیر منحنی بقای مورد نظر در فاصله صفر تا τ می‌باشد. یعنی:

$$\mu_j = \int_0^{\tau} S_j(t) dt$$

به این ترتیب پارامتر مورد نظر برای اثربخشی بصورت زیر به نمایش گذاشته می‌شود:

$$\Delta_e = \mu_T - \mu_C = \int_0^{\tau} S_T(t) dt - \int_0^{\tau} S_C(t) dt$$

برای میانگین زمان بقا، $NNT = \frac{1}{\Delta_e}$ تعداد افرادی است که نیاز است درمان بشوند تا آن که یکسال

زندگی اضافی برای مدت زمان مورد نظر بدست آید. اگر میانگین زمان بقای محدود شده برای یک بیمار در بازوی درمانی (برای ۵ سال)، برابر ۴ سال و برای بازوی کنترل برابر ۳/۵ سال باشد در آن صورت خواهیم داشت:

$$NNT = \frac{1}{\Delta_e} = \frac{1}{\mu_T - \mu_C} = \frac{1}{4 - 3.5} = 2$$

در نتیجه دو نفر باید درمان شوند تا یک سال زندگی اضافی برای مدت زمان ۵ سال ایجاد شود. توجه داشته باشید که میانگین بقای محدود شده کل برای ۲ بیمار در بازوی درمانی برابر $4 \times 2 = 8$ و برای گروه کنترل برابر $3/5 \times 2 = 7$ می‌باشد.

سومین اندازه‌گیری از اثربخشی بر پایه داده‌های بقا، میانگین زمان بقای تعدیل شده کیفی بر روی مدت زمان مورد نظر می‌باشد که به میانگین زمان بقای تعدیل شده کیفی اشاره دارد. زمان بقای تعدیل شده کیفی بر اساس میزان سلامتی است که بیماران در هر زمان معین تجربه می‌کنند به طوری که بر پایه یک بارم سودمندی^۱، عدد یک به معنای سلامت کامل و عدد صفر به معنای مرگ می‌باشد. نمرات منفی هم در نظر گرفته می‌شوند و آن وقتی است که وضعیت سلامت آنقدر بد می‌باشد که از مرگ هم بدتر در نظر گرفته شود. اگر کیفیت زندگی در زمان t برای یک بیمار مشخص در یک بازوی

^۱utility scale

درمانی ویژه به وسیله تابع $Q_j(t), j = T, C$ بیان شود، در آن صورت میانگین بقای تعدیل شده کیفی محدود شده، به صورت زیر به نمایش گذاشته خواهد شد:

$$\varphi_j = \int_0^{\tau} Q_j(t) dt \quad j = T, C$$

در نتیجه پارامتر مورد نظر برای تخمین اثربخشی به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\Delta_e = \varphi_T - \varphi_C = \int_0^{\tau} Q_T(t) dt - \int_0^{\tau} Q_C(t) dt$$

برای زمان بقای تعدیل شده کیفی، کمیت $NNT = \frac{1}{\Delta_e}$ ، تعداد بیمارانی است که نیاز است درمان شوند تا یکسال زندگی تعدیل شده کیفی در مدت زمان مورد نظر بدست آید. کمیت Δ_e اختلاف بین بازوهای درمانی از لحاظ اثربخشی است.

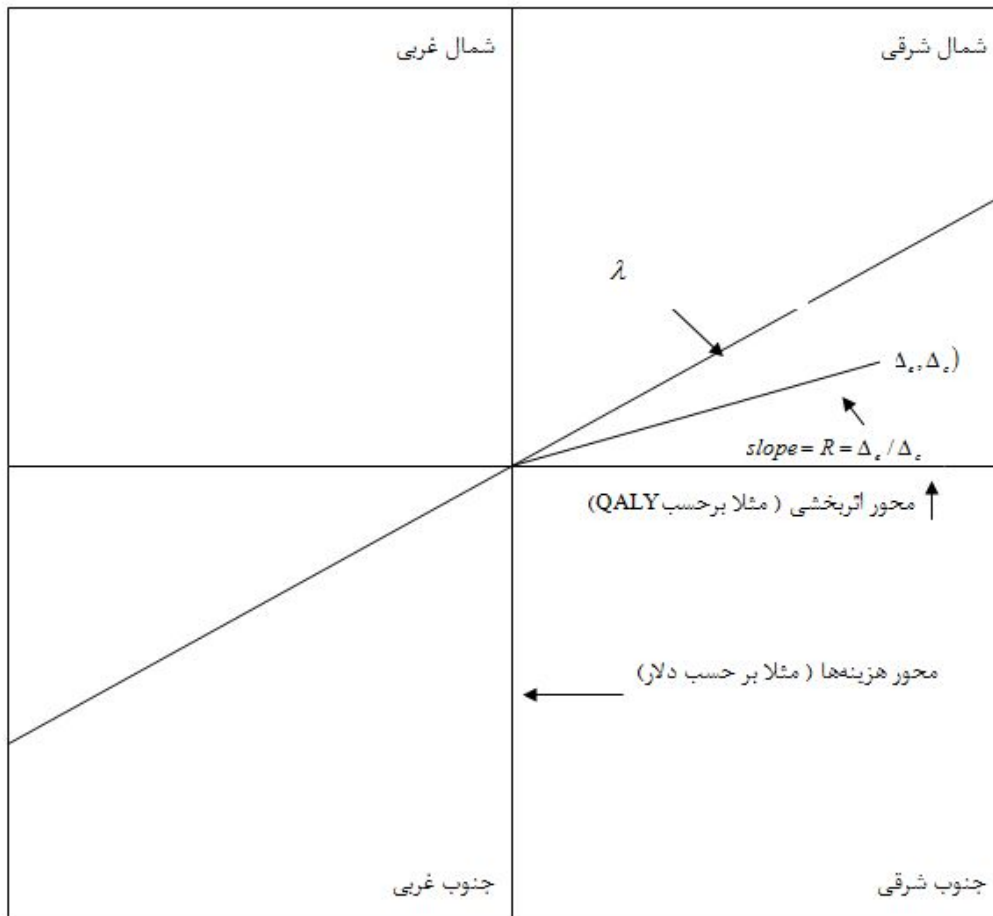
حال باید به مفهوم دیگری یعنی هزینه‌ها پرداخته شود. اگر v_j میانگین هزینه‌ها در بازوی درمانی $j = T, C$ باشد در آن صورت کمیت اختلاف هزینه‌ها به صورت زیر به نمایش در خواهد آمد:

$$\Delta_c = v_T - v_C$$

هزینه‌ها به طور ساده می‌توانند مقدار منابعی که برای بیمار مصرف شده ضربدر قیمت تمام شده برای هر یک از منابع صرف شده در نظر گرفته شود. ولی با نگاهی عمیق‌تر و از بعد اجتماعی می‌توان هزینه‌هایی نظیر زمان از دست رفته کاری، هزینه‌هایی که خانواده‌ها از نظر زمانی برای بیمار مصرف می‌کنند را نیز به حساب آورد.

صفحه هزینه اثربخشی:

محققین سال‌هاست که از صفحه هزینه اثربخشی برای تفسیر تحلیل‌های هزینه اثربخشی استفاده می‌کنند.



■ شکل ۲۶.۱- INB در صفحه هزینه اثربخشی

همانطور که در شکل فوق دیده می‌شود، صفحه هزینه اثربخشی از یک محور افقی دال بر اثربخشی (تفاوت در اثر بخشی در میان دو گروه) یعنی (Δ_e) و یک محور عمودی دال بر هزینه‌ها (تفاوت در هزینه‌ها در بین دو گروه) یعنی (Δ_c) تشکیل یافته است. بگذارید:

۲۴۰ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$$\Delta = (\Delta_e \quad \Delta_c)^T = \begin{pmatrix} \Delta_e \\ \Delta_c \end{pmatrix}$$

اگر برای یک درمان ویژه، نقطه Δ در ربع جنوب شرقی قرار بگیرد، یعنی: $\Delta_e > 0 \quad \Delta_c < 0$ نشان دهنده یک مداخله کاملاً هزینه اثربخش می‌باشد چون در این صورت، متضمن آن است که مداخله جدید دارای اثربخشی بیشتر و هزینه‌های تمام شده کمتر می‌باشد.

اگر برای یک درمان ویژه، نقطه Δ در ربع شمال غربی قرار بگیرد، یعنی: $\Delta_e < 0 \quad \Delta_c > 0$ نشان دهنده آن است که این مداخله به هیچ وجه هزینه اثربخشی نخواهد داشت چون اثربخشی آن کمتر و هزینه‌های تمام شده آن بیشتر می‌باشد.

اگر برای یک درمان ویژه نقطه Δ در ربع شمال شرقی یعنی:

$$\Delta_e > 0 \quad \Delta_c > 0$$

یا در جنوب غربی یعنی:

$$\Delta_e < 0 \quad \Delta_c < 0$$

قرار گیرد، وضعیت نامشخص است و در آن صورت بزرگی Δ_e و Δ_c باید تعیین شود. برای کمک به این وضعیت، پژوهشگران از نسبت هزینه‌ها به اثربخشی استفاده می‌کنند که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$R = \frac{\Delta_c}{\Delta_e}$$

که می‌تواند به صورت زیر نیز نوشته شود:

$$ICER = R = \frac{\Delta_c}{\Delta_e} = \frac{1}{\Delta_e} \times \Delta_c = NNT \times \Delta_c$$

که در آن ICER نسبت هزینه اثربخشی افزایشی^۱ می‌باشد. اگر اثربخشی به صورت احتمال بقا یا زنده ماندن تعریف شود، در آن صورت ICER، هزینه نجات یک زندگی یا پیشگیری از یک مرگ می‌باشد. اگر مقیاس اثربخشی متوسط بقا یا متوسط بقای تعدیل یافته کیفی باشد، به این ترتیب ICER، هزینه وقوع یکسال زندگی اضافی یا یک سال زندگی تعدیل یافته کیفی^۲ می‌باشد. پارامتر دیگری که نیاز به بحث دارد، λ می‌باشد. این پارامتر به مقدار هزینه‌های اشاره‌دار که سیاستگذار تمایل دارد به ازای یک واحد افزایش در اثربخشی پردازد که از آن به عنوان تمایل به

^۱ICER=incremental cost effectiveness ratio

^۲quality adjusted year of life (QALY)

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۴۱

پرداخت یاد می‌شود. با کشیدن یک خط از مبدا با شیب λ صفحه هزینه اثربخشی به دو ناحیه تقسیم می‌گردد. این خط را به عنوان حد آستانه در نظر می‌گیریم. برای نقاطی از صفحه که در پایین و سمت چپ این خط قرار دارند مداخله مورد نظر هزینه اثربخشی در نظر گرفته می‌شود و برای نقاطی که در بالا و سمت چپ این خط قرار دارند مداخله، هزینه اثربخشی نخواهد بود. چون λ همیشه مثبت خواهد بود، نقاطی که در ربع جنوب شرقی قرار می‌گیرند، همیشه در زیر خط قرار می‌گیرند و در نتیجه نشان دهنده هزینه اثربخشی درمان مورد نظر خواهند بود. از طرف دیگر نقاطی که در ربع شمال غربی قرار می‌گیرند، بالای خط قرار گرفته و نشان دهنده هزینه اثربخشی نبودن مداخله مورد نظر خواهند بود. ربع‌های شمال شرقی و جنوب غربی نقاطی را دربر می‌گیرند که مفهوم میزان تمایل به پرداخت می‌تواند بسیار کمک کننده باشد.

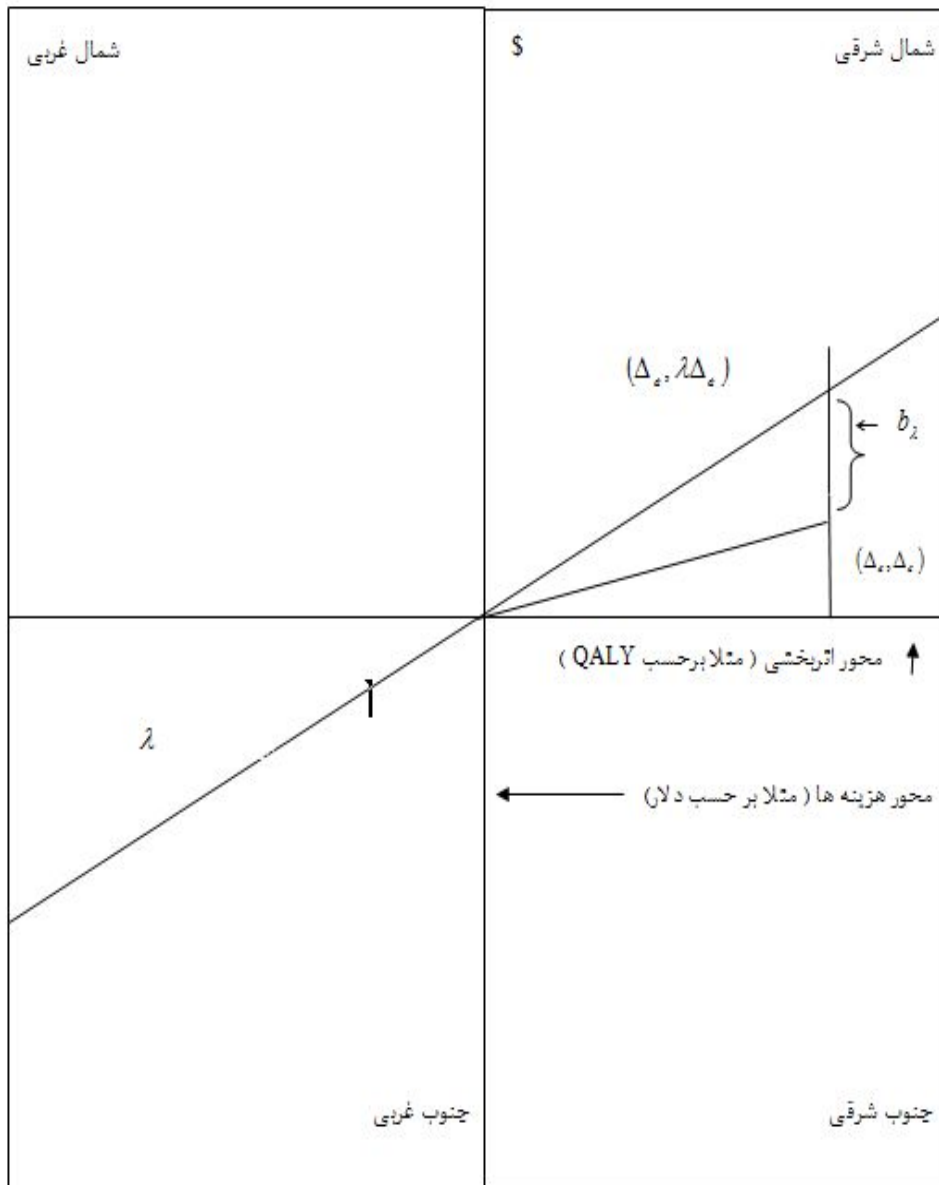
در ربع شمال شرقی، شیب هر نقطه در پایین خط، کمتر از λ می‌باشد یعنی: $\frac{\Delta_c}{\Delta_e} < \lambda$ و چون در این ربع داریم: $\lambda > 0$ پس خواهیم داشت: $\Delta_c < \lambda \Delta_e$. این رابطه به ما نشان می‌دهد که افزایش در $(\lambda \Delta_e)$ بیشتر از افزایش در هزینه‌ها بوده و این امر درمان را هزینه اثربخش خواهد ساخت. از طرفی دیگر در ربع جنوب غربی شیب هر نقطه زیر خط بزرگتر از λ می‌باشد یعنی: $\frac{\Delta_c}{\Delta_e} > \lambda$. در اینجا چون Δ_c و Δ_e هر دو منفی می‌باشند، ما می‌توانیم رابطه فوق را به صورت $\frac{|\Delta_c|}{|\Delta_e|} > \lambda$ بنویسیم:

یا:

$$|\Delta_c| > \lambda |\Delta_e|$$

این رابطه به این معنی است که ارزش هزینه‌های صرفه جویی شده (چون Δ_e منفی است و نشان دهنده آن است که مداخله هزینه‌های کمتری در بردارد) بیشتر از ارزش اثربخشی از دست رفته (چون Δ_c منفی است و نشان دهنده آن است که مداخله اثربخشی کمتری دارد) می‌باشد (توجه کنید که ضریب λ ارزش اثربخشی را تبدیل به ارزش پولی می‌کند $(\lambda \Delta_e)$).
به طور خلاصه می‌توان گفت که درمان اثربخش است اگر:

¹ willingness-to-pay (WTP)



■ شکل ۲۶.۲ - INB در صفحه هزینه اثربخشی

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۴۳

$$H_1: \frac{\Delta_c}{\Delta_e} < \lambda \quad \text{if} \quad \Delta_e > 0 \quad \text{یا} \quad \frac{\Delta_c}{\Delta_e} > \lambda \quad \text{if} \quad \Delta_e < 0$$

در مقابل فرضیه صفر را می‌توان به صورت زیر بیان نمود:

$$H_0: \frac{\Delta_c}{\Delta_e} \geq \lambda \quad \text{if} \quad \Delta_e > 0 \quad \text{یا} \quad \frac{\Delta_c}{\Delta_e} \leq \lambda \quad \text{if} \quad \Delta_e < 0$$

موضوع دیگری که باید مورد بحث قرار گیرد، مفهوم سود خالص افزایشی است^۱ که تابعی از λ

بوده و به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$b_\lambda = \Delta_e \lambda - \Delta_c$$

درمانی اثربخش خواهد بود، اگر و تنها اگر: $b_\lambda > 0$ باشد و این موضوع بدون در نظر گرفتن علامت

Δ_e صادق خواهد بود. به طور کلی می‌توان فرضیه صفر و محقق را به ترتیب از چپ به راست به

صورت زیر بیان نمود:

$$H_0: \Delta_e \lambda - \Delta_c \leq 0 \quad H_1: \Delta_e \lambda - \Delta_c > 0$$

۲. حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی

۲-۱. رویکرد مقدماتی

۲-۱-۱. محاسبه حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی (در حالت نابرابری واریانس‌ها)

فرمول حجم نمونه برای اینگونه مطالعات از رابطه زیر تبعیت می‌نماید:

$$n > \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \{ \lambda^2 [s_{ET}^2 + s_{EC}^2] + [s_{CT}^2 + s_{CC}^2] - 2\lambda [\rho_T s_{ET} s_{CT} + \rho_C s_{EC} s_{CC}] \}}{[\lambda(E_T - E_C) - (C_T - C_C)]^2} \quad (26.1)$$

جایی که:

s_{ET} : انحراف معیار اثربخشی در گروه درمان

s_{EC} : انحراف معیار اثربخشی در گروه شاهد

s_{CT} : انحراف معیار هزینه در گروه درمان

s_{CC} : انحراف معیار هزینه در گروه شاهد

E_T : میانگین اثربخشی در گروه درمان

E_C : میانگین اثربخشی در گروه شاهد

^۱incremental net benefit (INB)

C_T : میانگین هزینه در گروه درمان

C_C : میانگین هزینه در گروه شاهد

ρ_T : ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه درمان

ρ_C : ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه شاهد

λ : حداکثر مقداری که تصمیم گیرنده می‌خواهد به ازای یک واحد اثربخشی هزینه نماید توجه داشته باشید:

$$E_T - E_C = \Delta_e \quad C_T - C_C = \Delta_c \quad \lambda(E_T - E_C) - (C_T - C_C) = \lambda\Delta_e - \Delta_c = b_\lambda \quad (26.2)$$

مثال:

محقق می‌خواهد هزینه اثربخشی دفبریلاتور قلبی قابل کاشت^۱ را با هزینه اثربخشی آمیودارون در بیماران احیا شده‌بدنبال ایست قلبی عروقی ناشی از فیبریلاسیون بطنی (یا تکیکاردی بطنی مداوم)، بررسی نماید. بر این اساس به بررسی متون پرداخته و به مطالعه‌ای که توسط مطالعه دفبریلاتور قابل کاشت کانادا^۲ ترتیب داده شد و توسط کونولی^۳ گزارش و به وسیله ابرین^۴ و همکاران تحلیل اقتصادی شد، مواجه می‌شود که هدف و طراحی آن شبیه مطالعه محقق مذکور می‌باشد. نتایجی که از مطالعه فوق حاصل شد به شرح زیر است:

میانگین بقا برای گروه درمان یعنی دفبریلاتور برابر ۴/۸۳۲ سال (با واریانس برابر ۵/۱۲۶۱۶) و در گروه آمیودارون برابر ۴/۶۸۲ سال (با واریانس برابر ۵/۳۱۹۲) برآورد شد. همچنین میانگین هزینه‌ها برای گروه مداخله برابر ۸۷۰۴۴ دلار (با واریانس برابر ۱۷۹۳۹۷۶۲۲۴) و در گروه شاهد یعنی آمیودارون برابر ۳۸۸۱۹ دلار (با واریانس ۱۴۱۶۵۵۵۷۱۶) گزارش گردید. ضمناً کوواریانس بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه دفبریلاتور برابر ۱۲۵/۸ و بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه آمیودارون برابر ۲۰/۴۲ محاسبه شد. تعداد افرادی که در گروه مداخله تحلیل شده بودند برابر ۲۱۲ نفر و در گروه شاهد برابر ۲۱۸ نفر بود. فرض کنید محقق مقداری که تصمیم گیرنده بابت یکسال افزایش زندگی حاضر به پرداخت می‌باشد را برابر ۱۰۰۰۰۰ دلار در نظر بگیرد. به نظر شما محقق مورد نظر با توجه به داده‌های در اختیار اگر بخواهد این مطالعه را با خطای آلفای ۵ درصد و توان ۹۰ درصد هدایت کند، به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت؟

^۱implantable cardiac defibrillator

^۲Canadian implantable defibrillator study(CIDS)

^۳Connolly

^۴O'Brien

پاسخ:

داده‌های زیر در اختیار ماست:

$$s_{ET}^2 = 5.12616 \text{ واریانس اثربخشی در گروه درمان (دیفیریلاتور)}$$

$$s_{EC}^2 = 5.3192 \text{ واریانس اثربخشی در گروه شاهد (آمیودارون)}$$

$$s_{CT}^2 = 1793976224 \text{ واریانس هزینه در گروه درمان (دیفیریلاتور)}$$

$$s_{CC}^2 = 1416555716 \text{ واریانس هزینه در گروه شاهد (آمیودارون)}$$

$$E_T = 4.832 \text{ میانگین اثربخشی در گروه درمان (دیفیریلاتور)}$$

$$E_C = 4.682 \text{ میانگین اثربخشی در گروه شاهد (آمیودارون)}$$

$$C_T = 87044 \text{ میانگین هزینه در گروه درمان (دیفیریلاتور)}$$

$$C_C = 38819 \text{ میانگین هزینه در گروه شاهد (آمیودارون)}$$

$$\text{cov}(E_T, C_T) = 125.8 \text{ کوواریانس بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه درمان (دیفیریلاتور)}$$

$$\text{cov}(E_C, C_C) = 20.42 \text{ کوواریانس بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه شاهد (آمیودارون)}$$

$$\rho_T ? \text{ ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه درمان (دیفیریلاتور)}$$

$$\rho_C ? \text{ ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه شاهد (آمیودارون)}$$

$\lambda = 100000$ \$ حداکثر مقداری که تصمیم گیرنده می‌خواهد به ازای یک واحد اثربخشی هزینه

نماید

به منظور تعیین حجم نمونه رابطه ۲۶.۱ پیشنهاد می‌شود، یعنی:

$$n > \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \{ \lambda^2 [s_{ET}^2 + s_{EC}^2] + [s_{CT}^2 + s_{CC}^2] - 2\lambda [\rho_T s_{ET} s_{CT} + \rho_C s_{EC} s_{CC}] \}}{[\lambda(E_T - E_C) - (C_T - C_C)]^2}$$

فرمول‌های زیر به برآورد ρ_C و ρ_T کمک می‌کنند.

$$\text{cov}(\bar{E}_T, \bar{C}_T) = \rho_T \sqrt{\text{var}(\bar{E}_T) \text{var}(\bar{C}_T)} \quad (26.3)$$

$$\text{cov}(\bar{E}_C, \bar{C}_C) = \rho_C \sqrt{\text{var}(\bar{E}_C) \text{var}(\bar{C}_C)}$$

$$\text{var}(\bar{E}_T) = \frac{s_{ET}^2}{n_T} \quad \text{var}(\bar{C}_T) = \frac{s_{CT}^2}{n_T} \quad \text{var}(\bar{E}_C) = \frac{s_{EC}^2}{n_C} \quad \text{var}(\bar{C}_C) = \frac{s_{CC}^2}{n_C}$$

$$\text{var}(\bar{E}_T) = \frac{s_{ET}^2}{n_T} = \frac{5.12616}{212} = 0.02418 \quad \text{var}(\bar{C}_T) = \frac{s_{CT}^2}{n_T} = \frac{1793976224}{212} = 8462152$$

۲۴۶ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

$$\text{var}(\bar{E}_C) = \frac{s_{EC}^2}{n_C} = \frac{5.3192}{218} = 0.02440 \quad \text{var}(\bar{C}_C) = \frac{s_{CC}^2}{n_C} = \frac{1416555716}{218} = 6497962$$

از روابط ۲۴.۳ داریم:

$$125.8 = \rho_T \sqrt{0.02418 \times 8462152} = \rho_T \times 452.3437 \Rightarrow \rho_T = 125.8 / 452.3437 = 0.2781$$

$$20.42 = \rho_C \sqrt{0.02440 \times 6497962} = \rho_C \times 398.1837 \Rightarrow \rho_C = 0.05128$$

$n >$

$$\frac{(1.96 + 1.28)^2 \left\{ 100000^2 \times [5.12616 + 5.3192] + [1793976224 + 1416555716] \right.}{-2 \times 1000000 \times [0.2781 \times 2.2641 \times 42355.35 + 0.05128 \times 2.306 \times 37637.16]} \left. \right\}}{[100000 \times (4.832 - 4.682) - (87044 - 38819)]^2}$$

$$n > \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \{ \lambda^2 [s_{ET}^2 + s_{EC}^2] + [s_{CT}^2 + s_{CC}^2] - 2\lambda [\rho_T s_{ET} s_{CT} + \rho_C s_{EC} s_{CC}] \}}{[\lambda(E_T - E_C) - (C_T - C_C)]^2}$$

$$\frac{10.4976 \times 9339678527 \quad 1.741}{1103900625} = 888.16 \approx 890$$

در نتیجه نیاز به حداقل ۸۹۰ نمونه در هر بازوی درمانی می‌باشد.

۲-۱-۲. حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی (در حالت برابری واریانس‌های اثربخشی و هزینه‌ها در دو گروه)

در بخش قبل، حجم نمونه را در حالت نابرابری واریانس‌های اثربخشی و هزینه‌ها در دو گروه محاسبه کردیم. فرمول حجم نمونه در حالت برابری واریانس‌های اثربخشی و هزینه‌ها در دو گروه به صورت زیر معرفی می‌شود:

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{1-\beta})^2 [s_C^2 + (\lambda s_T)^2 - (2\lambda \rho s_C s_T)]}{(\lambda \Delta_e - \Delta_c)^2} \quad (24.4)$$

جایی که:

s_T : انحراف معیار اثربخشی برای هر دو گروه

s_C : انحراف معیار هزینه برای هر دو گروه

λ : حداکثر مقداری که تصمیم گیرنده می‌خواهد به ازای یک واحد اثربخشی هزینه نماید

Δ_e : اختلاف میانگین (بین گروه درمانی و گروه شاهد) در اثربخشی درمان

Δ_c : اختلاف میانگین (بین گروه درمانی و گروه شاهد) در هزینه‌ها

ρ : ضریب همبستگی مورد انتظار برای اختلاف در هزینه‌ها و اثربخشی

مثال:

محققی قصد دارد هزینه اثربخشی غربالگری روتین برای هلیکوباکترپیلوری را در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی یا آسپیرین می‌باشند، مورد ارزیابی قرار دهد. در بررسی متون، مطالعه‌ای مشابه، QALYs را برای دو رویکرد غربالگری روتین و بدون آن به ترتیب برابر ۱۶/۳۵ و ۱۴/۵۵ بدست آورد، این درحالی است که میانگین هزینه‌ها برحسب دلار برای گروه غربالگری برابر ۳۱۰۰ دلار و برای گروه بدون غربالگری برابر ۲۷۰۰ دلار برآورد شد. لازم به ذکر است که انحراف معیار اثربخشی در دو گروه تقریباً برابر ۸/۳۳ و انحراف معیار هزینه‌ها ۹۲۸/۴۵ برآورد شد. همچنین ضریب همبستگی بین اختلاف در هزینه‌ها و اثربخشی برابر ۰/۳ گزارش شد. اگر حداکثر مقداری که تصمیم گیرنده حاضر است به ازای یک واحد افزایش QALYs بپردازد ۳۰۰ دلار فرض شود، این محقق برای هدایت چنین مطالعه‌ای با توان ۹۰ درصد و خطای آلفای ۵ درصد به چه حجم نمونه‌ای نیاز خواهد داشت؟

پاسخ:

داده‌هایی که در اختیار ماست به شرح زیر می‌باشد:

$$s_T = 8.33 \text{ : انحراف معیار اثربخشی برای هر دو گروه}$$

$$s_C = 928.45 \text{ : انحراف معیار هزینه برای هر دو گروه}$$

$$\lambda = 300 \text{ : حداکثر مقداری که تصمیم گیرنده می‌خواهد به ازای یک واحد اثربخشی هزینه نماید}$$

$$\Delta_e = 16.35 - 14.55 = 1.8 \text{ : اختلاف میانگین (بین گروه درمانی و گروه شاهد) در اثربخشی درمان}$$

$$\Delta_c = 3100 - 2700 = 400 \text{ : اختلاف میانگین (بین گروه درمانی و گروه شاهد) در هزینه‌ها}$$

$$\rho = 0.3 \text{ : ضریب همبستگی مورد انتظار برای اختلاف در هزینه‌ها و اثربخشی}$$

فرمول حجم نمونه (۲۶.۴) :

$$n = \frac{2(z_\alpha + z_{1-\beta})^2 [s_C^2 + (\lambda s_T)^2 - (2\lambda \rho s_C s_T)]}{(\lambda \Delta_e - \Delta_c)^2}$$

$$n = \frac{2(1.64 + 1.28)^2 [928.45^2 + (300 \times 8.33)^2 - (2 \times 300 \times 0.3 \times 928.45 \times 8.33)]}{[(300 \times 1.8) - 400]^2}$$

$$n = \frac{17.0528 \times (862019.4025 + 6245001 - 1392117.93)}{80^2} = 15227.357 = 15228$$

۲-۲. رویکردهای پیشرفته

*۲-۲-۱. محاسبه حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی با استفاده از رویکرد ویلان و

ابری^۱ در تخمین حجم نمونه

رویکردی که ویلان و ابری برای تعیین حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی، پیشنهاد کردند، قدری پیچیده‌تر از روش‌های قبلی است. علاوه بر پیچیدگی نسبی، نیاز به داده‌های بیشتری نیز برای تعیین حجم نمونه می‌باشد. در این رویکرد، دو سطح برای مقدار هزینه‌ای که تصمیم گیرنده حاضر است برای یک واحد اثربخشی پردازد در نظر گرفته می‌شود:

λ_L : بزرگترین مقداری که کمتر از آن به عنوان یک خرید ارزان در نظر گرفته می‌شود (سطح ماگزیمم یک خرید ارزان)

λ_U : کوچکترین مقداری که بیشتر از آن به عنوان یک خرید گران در نظر گرفته می‌شود (سطح مینیمم یک خرید گران)

در نتیجه همیشه خواهیم داشت: $\lambda_U > \lambda_L$

فرمولی که در این رویکرد برای تعیین حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی پیشنهاد می‌شود، از رابطه ۲۶.۵ تبعیت می‌کند:

$$n = \frac{\left\{ \left[\left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{\sin \left(\frac{1}{2} \cos^{-1} \left(\frac{m_L^T G^{-1} m_U}{\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L G^{-1} m_U}} \right) \right) \right)^2 - \chi_{1,\gamma}^2 \right]^{\frac{1}{2}} - z_\gamma \right\}^2}{\Delta^T G^{-1} \Delta} \quad (26.5)$$

جایی که:

$$m_K = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_K \end{pmatrix} \Rightarrow m_K^T = \begin{pmatrix} 1 \\ m_K \end{pmatrix}^T = (1 \quad \lambda_K)$$

که در آن:

$$K = L, U$$

پس به این ترتیب:

^۱Willan and O'Brien

$$m_U = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_U \end{pmatrix} \Rightarrow m_U^T = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_U \end{pmatrix}^T = (1 \quad \lambda_U)$$

$$m_L = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_L \end{pmatrix} \Rightarrow m_L^T = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_L \end{pmatrix}^T = (1 \quad \lambda_L)$$

$$m_k = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_K \end{pmatrix} \quad m_k^T = (1 \quad \lambda_K) \quad (26.6)$$

$K = L, U$

$$\Delta = \begin{pmatrix} \Delta_e \\ \Delta_c \end{pmatrix} \Rightarrow \Delta^T = \begin{pmatrix} \Delta_e \\ \Delta_c \end{pmatrix}^T = (\Delta_e \quad \Delta_c)$$

$$\Delta = \begin{pmatrix} \Delta_e \\ \Delta_c \end{pmatrix} \quad \Delta^T = (\Delta_e \quad \Delta_c) \quad (26.7)$$

فرض کنید:

$$G = \Sigma_T + \Sigma_C$$

که در آن:

$$\Sigma_j = V \begin{pmatrix} E_{ji} \\ C_{ji} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_j^2 & \rho_j \sigma_j \omega_j \\ \rho_j \sigma_j \omega_j & \omega_j^2 \end{pmatrix}$$

به طوری که: $j = T, C$

یا

$$\Sigma_T = V \begin{pmatrix} E_{Ti} \\ C_{Ti} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} \quad \Sigma_C = V \begin{pmatrix} E_{Ci} \\ C_{Ci} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix}$$

به طور خلاصه:

$$G = \Sigma_T + \Sigma_C \quad (26.8)$$

$$\Sigma_T = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} \quad \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix}$$

E_{ji} : اثربخشی مشاهده شده برای بیمار i در گروه درمانی j (گروه مداخله: T ، گروه شاهد: C) می‌باشد، یعنی:

E_{Ti} : اثربخشی مشاهده شده برای بیمار i در گروه مداخله

E_{Ci} : اثربخشی مشاهده شده برای بیمار i در گروه شاهد

C_{ji} : کل هزینه‌ها برای بیمار i در گروه درمانی j (گروه مداخله: T ، گروه شاهد: C) می‌باشد، یعنی:

C_{Ti} : کل هزینه‌ها برای بیمار i در گروه مداخله

C_{Ci} : کل هزینه‌ها برای بیمار i در گروه شاهد

ρ_j : ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه درمانی j (گروه مداخله: T ، گروه شاهد: C) می‌باشد، یعنی:

ρ_T : ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه مداخله

ρ_C : ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه شاهد

σ_j : انحراف معیار اثربخشی در گروه درمانی j (گروه مداخله: T ، گروه شاهد: C) می‌باشد، یعنی

σ_T : انحراف معیار اثربخشی در گروه مداخله

σ_C : انحراف معیار اثربخشی در گروه شاهد

ω_j : انحراف معیار هزینه‌ها در گروه درمانی j (گروه مداخله: T ، گروه شاهد: C) می‌باشد، یعنی

ω_T : انحراف معیار هزینه‌ها در گروه مداخله

ω_C : انحراف معیار هزینه‌ها در گروه شاهد

λ_L : بزرگترین مقداری که کمتر از آن به عنوان یک خرید ارزان در نظر گرفته می‌شود (سطح ماگزیمم یک خرید ارزان)

λ_U : کوچکترین مقداری که بیشتر از آن به عنوان یک خرید گران در نظر گرفته می‌شود (سطح مینیمم یک خرید گران)

Δ_e : اختلاف میانگین اثربخشی در دو گروه درمانی (اختلاف گروه مداخله و شاهد)

Δ_c : اختلاف میانگین هزینه‌ها در دو گروه درمانی (اختلاف گروه مداخله و شاهد)

مثال:

محقق می‌خواهد هزینه اثربخشی درمان با استفاده از "دستگاه کمک به بطن تا زمان پیوند"^۱ را به عنوان یک ابزار حمایتی برای عملکرد بطن، با آنهایی که چنین درمانی را تا زمان پیوند، دریافت نمی‌کنند و از درمان رایج استفاده می‌کنند، مقایسه نماید. محقق، قصد دارد بیمارانی را که از لحاظ همودینامیک در یک خطر متوسط قرار دارند، وارد مطالعه نماید. پیامدی را که محقق به عنوان

^۱Bridge to transplantation ventricular assist device (BTT-VAD)

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۵۱

اثربخشی در نظر می‌گیرد، کیفیت زندگی تعدیل شده بر حسب هفته^۱ می‌باشد. هزینه‌ها بر حسب دلار اندازه‌گیری می‌شوند. برای هدایت این مطالعه، محقق به جستجوی متون پرداخته و به مطالعه‌ای با طراحی و هدف مشابه مواجه می‌شود. در آن مطالعه، تفاوت QALW در بین دو گروه برابر ۶۵ هفته به نفع آنهایی که از BTT-VAD استفاده نموده‌اند، گزارش شد. تفاوت در هزینه‌ها نیز به ازای هر هفته افزایش در QALW، ۱۷۵۰ دلار برآورد شد (هزینه‌ها در درمان رایج کمتر بود). انحراف معیار اثربخشی در گروه‌های مداخله و شاهد (یعنی درمان رایج) به ترتیب ۴۱ و ۲۹ هفته و انحراف معیار هزینه‌ها در گروه‌های مداخله و شاهد به ترتیب ۱۹۲۰۵ و ۲۱۳۱۵ دلار برآورد شد. ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه مداخله ۰/۲۱ و در گروه شاهد ۰/۲۳ بدست آمد. محقق پرداخت بیشتر از ۲۵۰۰ دلار را به ازای افزایش هر QALW غیر قابل قبول در نظر گرفته و پرداخت کمتر از ۵۰۰ دلار را نیز به ازای افزایش هر QALW غیر معقول فرض می‌کند. محقق مذکور اگر بخواهد مطالعه فوق را با خطای آلفای ۵ درصد و توان ۹۰ درصد هدایت نماید به چه تعداد نمونه نیاز خواهد داشت؟
داده‌های زیر از مثال فوق در اختیار ماست:

$$\rho_T = 0.21: \text{ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه مداخله (BTT-VAD)}$$

$$\rho_C = 0.23: \text{ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه شاهد (درمان رایج)}$$

$$\sigma_T = 41: \text{انحراف معیار اثربخشی در گروه مداخله (BTT-VAD)}$$

$$\sigma_C = 29: \text{انحراف معیار اثربخشی در گروه شاهد (درمان رایج)}$$

$$\omega_T = 19205: \text{انحراف معیار هزینه‌ها در گروه مداخله (BTT-VAD)}$$

$$\omega_C = 21315: \text{انحراف معیار هزینه‌ها در گروه شاهد (درمان رایج)}$$

$\lambda_U = 2500$: کوچکترین مقداری که بیشتر از آن به عنوان یک خرید گران در نظر گرفته می‌شود (سطح مینیم یک خرید گران)

$\lambda_L = 500$: بزرگترین مقداری که کمتر از آن به عنوان یک خرید ارزان در نظر گرفته می‌شود (سطح ماگزیمم یک خرید ارزان)

$$\Delta_e = 65: \text{اختلاف میانگین اثربخشی در دو گروه درمانی (اختلاف گروه درمان و شاهد)}$$

$$\Delta_c = 1750: \text{اختلاف میانگین هزینه‌ها در دو گروه درمانی (اختلاف گروه درمان و شاهد)}$$

$$\gamma = 0.9: \text{در اینجا توان مطالعه}$$

یکبار دیگر فرمول حجم نمونه‌ای که در رویکرد ویلان و ابرین پیشنهاد شده است را یادآور می‌شویم (رابطه ۲۶.۵):

¹Quality adjusted life –weeks = QALW

$$n = \frac{\left\{ \left[\left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{\sin \left(\frac{1}{2} \cos^{-1} \left(\frac{m_L^T G^{-1} m_U}{\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L G^{-1} m_U}} \right) \right) \right)^2 - \chi_{1,\gamma}^2 - z_\gamma \right]^{\frac{1}{2}} \right\}^2}{\Delta^T G^{-1} \Delta}$$

ابتدا سعی می‌کنیم عبارت زیر را از معادله فوق محاسبه نماییم:

$$\frac{m_L^T G^{-1} m_U}{\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L m_U^T G^{-1} m_U}}$$

برای محاسبه عبارت فوق، نیاز به در اختیار داشتن داده‌های m_L , m_U , G هست:

از G ، شروع می‌کنیم که برای آن داریم (از روابط ۲۶.۸ داریم):

$$G = \Sigma_T + \Sigma_C$$

Σ_T , Σ_C نیز از روابط (۲۶.۸) به صورت زیر قابل محاسبه اند:

$$\Sigma_T = V \begin{pmatrix} E_T \\ C_T \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 41^2 & 0.21 \times 41 \times 19205 \\ 0.21 \times 41 \times 19205 & 19205^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1681 & 165355.06 \\ 165355.06 & 368832025 \end{pmatrix}$$

$$\Sigma_C = V \begin{pmatrix} E_C \\ C_C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 29^2 & 0.23 \times 29 \times 21315 \\ 0.23 \times 29 \times 21315 & 21315^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 841 & 142171.05 \\ 142171.05 & 454329225 \end{pmatrix}$$

$$G = \Sigma_T + \Sigma_C = \begin{pmatrix} 1681 & 165355.06 \\ 165355.06 & 368832025 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 841 & 142171.05 \\ 142171.05 & 454329225 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2522 & 307526.11 \\ 307526.11 & 823161250 \end{pmatrix}$$

معکوس G را بدست می‌آوریم (در ضمیمه نحوه محاسبه معکوس ماتریس‌ها آورده شده است ضمن آن که بسیاری از نرم‌افزارها، قابلیت محاسبه معکوس ماتریس‌ها را دارند) نظیر Maple, Mathematica, Matlab,....

معکوس G برابر است با:

$$G^{-1} = \begin{pmatrix} 0.000415436 & -0.000000155203 \\ -0.000000155203 & 0.0000000127281 \end{pmatrix}$$

حال نوبت به m_U , m_L می‌رسد که از رابطه ۲۶.۶ خواهیم داشت:

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۵۳

$$m_U = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_U \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 2500 \end{pmatrix} \quad m_L = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_L \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 500 \end{pmatrix}$$

و همچنین داریم (از رابطه ۲۶.۶):

$$m_U^T = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_U \end{pmatrix}^T = (1 \quad \lambda_U) = (1 \quad 2500) \quad m_L^T = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_L \end{pmatrix}^T = (1 \quad \lambda_L) = (1 \quad 500)$$

در نتیجه می توان نوشت:

$$m_L^T G^{-1} m_U = (1 \quad 500) \begin{pmatrix} 0.000415436 & -0.000000155203 \\ -0.000000155203 & 0.0000000127281 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 2500 \end{pmatrix} = 0.00154084$$

برای محاسبه:

$$\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L m_U^T G^{-1} m_U}$$

به محاسبات زیر می پردازیم:

$$m_L^T G^{-1} m_L = (1 \quad 500) \begin{pmatrix} 0.000415436 & -0.000000155203 \\ -0.000000155203 & 0.0000000127281 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 500 \end{pmatrix} = 0.000578435$$

$$m_U^T G^{-1} m_U = (1 \quad 2500) \begin{pmatrix} 0.000415436 & -0.000000155203 \\ -0.000000155203 & 0.0000000127281 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 2500 \end{pmatrix} = 0.00759449$$

$$\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L m_U^T G^{-1} m_U} = \sqrt{0.000578435 \times 0.00759449} = 0.0020959$$

بنابراین:

$$\frac{m_L^T G^{-1} m_U}{\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L m_U^T G^{-1} m_U}} = \frac{0.00154084}{0.0020959} = 0.735168$$

در نتیجه:

$$\cos^{-1} \left(\frac{m_L^T G^{-1} m_U}{\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L m_U^T G^{-1} m_U}} \right) = \cos^{-1} (0.735168) = 42.67858$$

$$\sin \left[\frac{1}{2} \cos^{-1} \left(\frac{m_L^T G^{-1} m_U}{\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L m_U^T G^{-1} m_U}} \right) \right] = \sin \left[\frac{1}{2} \times 42.67858 \right] = 0.36389$$

حال به محاسبه $\Delta^T G^{-1} \Delta$ می پردازیم. از ۲۶.۷ داریم:

$$\Delta = \begin{pmatrix} \Delta_e \\ \Delta_c \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 65 \\ 1750 \end{pmatrix} \quad \Delta^T = \begin{pmatrix} \Delta_e \\ \Delta_c \end{pmatrix}^T = (\Delta_e \quad \Delta_c) = (65 \quad 1750)$$

در نتیجه می توانیم بنویسیم:

$$\Delta^T G^{-1} \Delta = (65 \quad 1750) \begin{pmatrix} 0.000415436 & -0.000000155203 \\ -0.000000155203 & 0.0000000127281 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 65 \\ 1750 \end{pmatrix} = 1.7238$$

حال با استفاده از محاسباتی که انجام دادیم، داده های مرتبط را در فرمول زیر (رابطه ۲۶.۵) قرار

داده و حجم نمونه را به صورت زیر محاسبه می کنیم:

$$n = \frac{\left\{ \left[\left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{\sin \left(\frac{1}{2} \cos^{-1} \left(\frac{m_L^T G^{-1} m_U}{\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L G^{-1} m_U}} \right)} \right) \right)^2 - \chi_{1,\gamma}^2 \right]^{\frac{1}{2}} - z_\gamma \right\}^2}{\Delta^T G^{-1} \Delta}$$

$$n = \frac{\left\{ \left[\left(\frac{1.96}{0.36389} \right)^2 - 2.706 \right]^{\frac{1}{2}} - 1.28 \right\}^2}{1.7238} = \frac{14.814}{1.7238} = 8.12 \approx 9$$

می توان مراحل محاسبه حجم نمونه را به صورت زیر خلاصه نمود:

بار دیگر فرمول حجم نمونه (رابطه ۲۶.۵) را به منظور یادآوری می نویسیم:

$$n = \frac{\left\{ \left[\left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{\sin \left(\frac{1}{2} \cos^{-1} \varphi \right)} \right)^2 - \chi_{1,\gamma}^2 \right]^{\frac{1}{2}} - z_\gamma \right\}^2}{\Delta^T G^{-1} \Delta}$$

در فرمول فوق، دو عنصر نامعلوم وجود دارد: φ و $\Delta^T G^{-1} \Delta$ که برای φ داریم:

$$\varphi = \frac{m_L^T G^{-1} m_U}{\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L m_U^T G^{-1} m_U}}$$

در نتیجه نیاز به تعیین m_L ، m_U ، m_L^T ، m_U^T و G^{-1} برای محاسبه φ ، و همچنین Δ ، Δ^T و دوباره G^{-1} برای محاسبه $\Delta^T G^{-1} \Delta$ می باشد.

ابتدا به تعیین عناصر مورد نیاز برای محاسبه φ می پردازیم یعنی: m_L ، m_U ، m_L^T ، m_U^T و G^{-1} .

برای m_L و m_U (از رابطه ۲۶.۶) داریم:

$$m_L = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_L \end{pmatrix} \quad \text{و} \quad m_U = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_U \end{pmatrix}$$

جایی که:

- λ_L : بزرگترین مقداری که کمتر از آن به عنوان یک خرید ارزان در نظر گرفته می شود (سطح ماگزیمم یک خرید ارزان)

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۵۵

• λ_U : کوچکترین مقداری که بیشتر از آن به عنوان یک خرید گران در نظر گرفته می‌شود (سطح مینیمم یک خرید گران)

ماتریس‌های ترانهاده دو ماتریس m_U و m_L را (که m_U^T و m_L^T نامگذاری می‌شوند) با جابجایی سطرها و ستون‌های ماتریس‌های مذکور به صورت زیر بدست می‌آوریم:

$$m_L^T = (1 \quad \lambda_L) \quad \text{و} \quad m_U^T = (1 \quad \lambda_U)$$

در آخرین گام برای محاسبه φ نیاز به تعیین مقادیر G^{-1} می‌باشد. برای تعیین G^{-1} ابتدا ماتریس G را (از رابطه ۲۶.۸) محاسبه، سپس آن را معکوس می‌کنیم. ماتریس G حاصل جمع دو ماتریس کوواریانس اثربخشی- هزینه در گروه مداخله یعنی Σ_T و گروه کنترل Σ_C می‌باشد. این ماتریس‌های کوواریانس با استفاده از فرمول‌های زیر (رابطه ۲۶.۸) محاسبه می‌شوند:

$$\Sigma_T = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} \quad \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix}$$

در نتیجه ماتریس G (رابطه ۲۶.۸) برابر خواهد بود با:

$$G = \Sigma_T + \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$G = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 + \sigma_C^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_T^2 + \omega_C^2 \end{pmatrix}$$

به طوری که:

- ρ_T : ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه مداخله
- ρ_C : ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه شاهد
- σ_T : انحراف معیار اثربخشی در گروه مداخله
- σ_C : انحراف معیار اثربخشی در گروه شاهد
- ω_T : انحراف معیار هزینه‌ها در گروه مداخله
- ω_C : انحراف معیار هزینه‌ها در گروه شاهد

معکوس G را بدست می‌آوریم (مراحل بدست آوردن معکوس یک ماتریس در ضمیمه ریاضی کتاب آورده شد). در نتیجه تمام عناصر مورد نیاز برای محاسبه φ (یعنی m_U , m_L , m_U^T , m_L^T و G^{-1}) تعیین شد که در فرمول:

$$\varphi = \frac{m_L^T G^{-1} m_U}{\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L m_U^T G^{-1} m_U}}$$

قرار داده می‌شود و φ بدست می‌آید.

حال به محاسبه جز دیگر یعنی $\Delta^T G^{-1} \Delta$ می پردازیم. G^{-1} که قبلا محاسبه شد، فقط می ماند تعیین Δ و Δ^T که داریم:

$$\Delta = \begin{pmatrix} \Delta_e \\ \Delta_c \end{pmatrix} \text{ که ماتریس ترانهاده آن می شود: } \Delta^T = (\Delta_e \quad \Delta_c)$$

جایی که:

• Δ_e : اختلاف میانگین اثربخشی در دو گروه درمانی (اختلاف گروه درمان و شاهد)

• Δ_c : اختلاف میانگین هزینه ها در دو گروه درمانی (اختلاف گروه درمان و شاهد)

پس تمام عناصر مورد نیاز برای تعیین حجم نمونه یعنی: φ و $\Delta^T G^{-1} \Delta$ تعیین شد که با گذاشتن در فرمول حجم نمونه کار محاسبه حجم نمونه پایان خواهد یافت. پس به طور خلاصه در ۵ مرحله:

۱. تشکیل ماتریس های 2×1 $m_L = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_L \end{pmatrix}$ و $m_U = \begin{pmatrix} 1 \\ \lambda_U \end{pmatrix}$ از رابطه ۲۶.۶:

۲. تشکیل ماتریس 2×1 $\Delta = \begin{pmatrix} \Delta_e \\ \Delta_c \end{pmatrix}$ از رابطه ۲۶.۷:

۳. تشکیل ماتریس G به صورت زیر از رابطه ۲۶.۸:

$$G = \Sigma_T + \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$G = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 + \sigma_C^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_T^2 + \omega_C^2 \end{pmatrix}$$

۴. محاسبه:

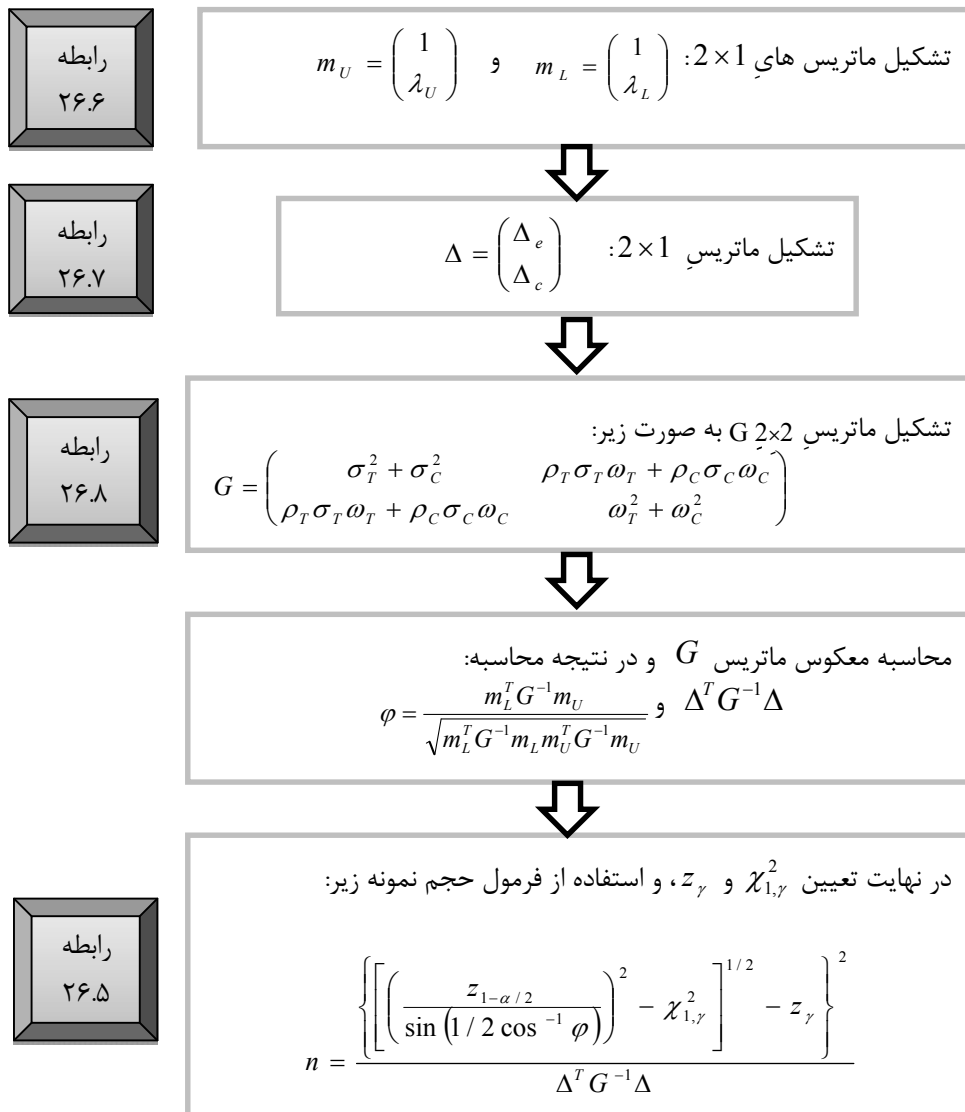
$$\varphi = \frac{m_L^T G^{-1} m_U}{\sqrt{m_L^T G^{-1} m_L m_U^T G^{-1} m_U}} \text{ و } \Delta^T G^{-1} \Delta$$

۵. تعیین $\chi_{1,\gamma}^2$ ، z_γ و استفاده از فرمول حجم نمونه زیر از رابطه ۲۶.۵:

$$n = \frac{\left\{ \left[\left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{\sin(1/2 \cos^{-1} \varphi)} \right)^2 - \chi_{1,\gamma}^2 \right]^{1/2} - z_\gamma \right\}^2}{\Delta^T G^{-1} \Delta}$$

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۵۷

آلگوریتم محاسبه حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی با استفاده از رویکرد ویلان و ابرین در تخمین حجم نمونه



* ۲-۲-۲. محاسبه حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی با استفاده از رویکرد مبتنی بر بیز

در تعیین حجم نمونه

۲-۲-۲-۱. مقدمه

به طور عام اهداف رویکرد مبتنی بر بیز را می‌توان به دو هدف مبتنی بر تحلیل^۱ و هدف مبتنی بر طراحی تقسیم نمود که در ادامه به شرحی مختصر از هریک از اهداف بسنده خواهیم نمود.

هدف مبتنی بر تحلیل:

پیامد مطالعه مثبت در نظر گرفته خواهد شد، در صورتی که به احتمال حداقل ω ، داشته باشیم: $b_{\lambda} > 0$ (یا به عبارتی دیگر: $b_{\lambda a} > 0$) یعنی در واقع درمان جدید موثرتر از درمان قبلی است. این نمایش مبتنی بر رویکرد بیز، مشابه با رویکرد معمول ما در رد فرضیه صفر یکطرفه $b_{\lambda} \leq 0$ به نفع فرضیه محقق یعنی $b_{\lambda} > 0$ با یک سطح معنی‌داری برابر $p_value = \alpha = 1 - \omega$ می‌باشد. افزایش ω مشابه با کاهش α در رویکرد معمولی است که سبب می‌شود هدف مبتنی بر تحلیل، سختگیرانه‌تر و دقیقتر پیگیری شود.

هدف مبتنی بر طراحی:

حجم نمونه (n_1, n_2) ، آنقدر بزرگ انتخاب شود که با احتمال حداقل δ یک نتیجه مثبت به نفع فرضیه محقق، در رد فرضیه صفر بدست آید. δ را به عنوان تضمین^۲ در نظر می‌گیریم. این مفهوم شبیه توان یا $1 - \beta$ در رویکرد معمول می‌باشد. با این حال یک تفاوت عمده بین این دو وجود دارد. در رویکرد معمول، ما ملزم به تعیین یک اندازه تاثیر واقعی برای b_{λ} هستیم یعنی b_0 تا با یک توان $1 - \beta$ بتوانیم به هدف $b_{\lambda} > 0$ دست پیدا نماییم. در رویکرد بیز ما ملزم به انجام این کار نیستیم. در رویکرد بیز δ در واقع یک نوع متوسط توان برای توزیع قبلی b_{λ} می‌باشد.

توجه کنید که داده‌های رویکرد مبتنی بر بیز از تحلیل داده‌هایی که از مطالعات قبلی در دست ماست (هدف مبتنی بر تحلیل) و در آن محققین، به بررسی فرضیه صفر و با سطح معنی‌داری α پرداخته‌اند، بدست خواهد آمد و پارامترهای مرتبط با آن را با اندیس a نشان می‌دهیم مانند v_a و b_a

$$b_{\lambda a} = b_a = \lambda \Delta_{ea} - \Delta_{ca} \quad (26.9)$$

$$v_a = \sigma_a^2(\lambda) = \lambda^2(\sigma_{Ta}^2 + \sigma_{Ca}^2) + \omega_{Ta}^2 + \omega_{Ca}^2 - 2\lambda(\rho_{Ta} \sigma_{Ta} \omega_{Ta} + \rho_{Ca} \sigma_{Ca} \omega_{Ca}) \quad (26.10)$$

^۱Analysis objective

^۲assurance

داده‌هایی که بر اساس انتظارات شرکت‌های دارویی یا ابداع کنندگان روشهای جدید، در طراحی مطالعه وارد شده‌اند را (البته کمیته اخلاق نیز باید آن را تایید کرده باشد) با در نظر گرفتن اندیس d با استفاده از روابط زیر معرفی می‌کنیم:

$$b_{\lambda d} = b_d = \lambda \Delta_{ed} - \Delta_{cd} \quad (۲۶.۱۱)$$

و

$$v_d = \sigma_d^2(\lambda) = \lambda^2 (\sigma_{Td}^2 + \sigma_{Cd}^2) + \omega_{Td}^2 + \omega_{Cd}^2 - 2\lambda(\rho_{Td}\sigma_{Td}\omega_{Td} + \rho_{Cd}\sigma_{Cd}\omega_{Cd}) \quad (۲۶.۱۲)$$

۲-۲-۲-۲. حجم نمونه در رویکرد مبتنی بر بیز

در این رویکرد، حجم نمونه یعنی n اگر بتواند رابطه زیر را برآورده نماید:

$$(v_a^{-1}b_a + nv^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{v^*}} - z_{1-\beta} \sqrt{(nv^{-1})^2(v_d + n^{-1}v)} \geq 0 \quad (۲۶.۱۳)$$

حجم نمونه مطلوب در نظر گرفته می‌شود

جایی که:

$$v^* = (v_a^{-1} + nv^{-1})^{-1}$$

$$b_\lambda = \lambda \Delta_e - \Delta_c$$

$$b_{\lambda d} = b_d = \lambda \Delta_{ed} - \Delta_{cd}$$

$$b_{\lambda a} = b_a = \lambda \Delta_{ea} - \Delta_{ca}$$

(۲۶.۱۳ الف)

با فرض:

$v_a^{-1} = 0$ (یعنی تحلیل پیشین ضعیف بوده) و $v_d = 0$ (طراحی در نظر گرفته شده قوی است) معادله

(۲۶.۱۳) به صورت زیر در خواهد آمد:

$$(nv^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{n^{-1}v}} - z_{1-\beta} \sqrt{(nv^{-1})^2(n^{-1}v)} \geq 0 \Rightarrow$$

$$(nv^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{n^{-1}v}} - z_{1-\beta} \sqrt{(nv^{-1})^2(nv^{-1})^{-1}} \geq 0 \Rightarrow$$

$$\begin{aligned} (nv^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{(nv^{-1})^{-1}}} - z_{1-\beta} \sqrt{nv^{-1}} &\geq 0 \Rightarrow \\ (nv^{-1}b_d) - z_{1-\alpha} \sqrt{nv^{-1}} - z_{1-\beta} \sqrt{nv^{-1}} &\geq 0 \Rightarrow \\ (\sqrt{nv^{-1}})(\sqrt{nv^{-1}}b_d - z_{1-\alpha} - z_{1-\beta}) &\geq 0 \Rightarrow \sqrt{nv^{-1}}b_d - z_{1-\alpha} - z_{1-\beta} \geq 0 \Rightarrow \\ \sqrt{nv^{-1}}b_d &\geq z_{1-\alpha} + z_{1-\beta} \Rightarrow \end{aligned}$$

$$n = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 v}{b_d^2} \quad (26.14)$$

این همان رویکرد معمول ما در تخمین حجم نمونه می‌باشد.
در رویکرد مبتنی بر بیز، می‌توانیم رویکرد طراحی قوی را اختیار کرده که در آن $v_d = 0$ می‌باشد.
به این ترتیب با استفاده از داده‌های رویکرد مبتنی بر تحلیل (از داده‌های گذشته یا پایلوت)، b_a و v_a را مشخص کرده و با استفاده از نظرات متخصصین و انتظارات شرکتهای دارویی و طراحان مداخله، $b_\lambda = b_d$ را تعیین و از رابطه:

$$\begin{aligned} (v_a^{-1}b_a + nv^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{v^*}} - z_{1-\beta} \sqrt{(nv^{-1})^2(n^{-1}v)} &\geq 0 \Rightarrow \\ (v_a^{-1}b_a + nv^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{v^*}} - z_{1-\beta} \sqrt{nv^{-1}} &\geq 0 \end{aligned}$$

برای تعیین حجم نمونه اقدام نماییم:

$$(v_a^{-1}b_a + nv^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{v^*}} - z_{1-\beta} \sqrt{nv^{-1}} \geq 0 \quad (26.15)$$

با قرار دادن v^* از روابط ۲۶.۱۳ الف در رابطه ۲۶.۱۵ الف خواهیم داشت:

$$(v_a^{-1}b_a + nv^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{(v_a^{-1} + nv^{-1})^{-1}}} - z_{1-\beta} \sqrt{nv^{-1}} \geq 0 \quad (26.15 \text{ الف})$$

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۶۱

همانطور که بیان شد، کوچکترین n که بتواند نامساوی فوق را برآورده نماید، حجم نمونه مطلوب خواهد بود.

برای v داریم:

$$v = \sigma^2(\lambda)$$

همچنین داریم:

$$\sigma(\lambda) = \sqrt{\lambda^2 G_{11} + G_{22} - 2G_{12}\lambda} \Rightarrow$$

$$\sigma^2(\lambda) = \lambda^2 G_{11} + G_{22} - 2G_{12}\lambda \quad (۲۶.۱۶)$$

از طرف دیگر روابط زیر نیز در اختیار ماست:

$$\begin{aligned} \Sigma_T &= \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} \\ \Sigma_C &= \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (۲۶.۱۷)$$

داریم:

$$\begin{aligned} G = \begin{pmatrix} G_{11} & G_{12} \\ G_{21} & G_{22} \end{pmatrix} &= \Sigma_T + \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} \\ &+ \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix} \Rightarrow \end{aligned}$$

در نتیجه:

$$(۲۶.۱۸)$$

$$G = \begin{pmatrix} G_{11} & G_{12} \\ G_{21} & G_{22} \end{pmatrix} = \Sigma_T + \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 + \sigma_C^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_T^2 + \omega_C^2 \end{pmatrix}$$

می توان نوشت:

$$\begin{aligned} G_{11} &= \sigma_T^2 + \sigma_C^2 \\ G_{12} = G_{21} &= \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C \\ G_{22} &= \omega_T^2 + \omega_C^2 \end{aligned}$$

$$\sigma^2(\lambda) = \lambda^2 G_{11} + G_{22} - 2G_{12}\lambda \Rightarrow$$

در نتیجه خواهیم داشت:

$$v = \sigma^2(\lambda) = \lambda^2(\sigma_T^2 + \sigma_C^2) + \omega_T^2 + \omega_C^2 - 2\lambda(\rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C) \quad (26.19)$$

و همچنین:

$$v_a = \sigma_a^2(\lambda) = \lambda^2(\sigma_{Ta}^2 + \sigma_{Ca}^2) + \omega_{Ta}^2 + \omega_{Ca}^2 - 2\lambda(\rho_{Ta} \sigma_{Ta} \omega_{Ta} + \rho_{Ca} \sigma_{Ca} \omega_{Ca}) \quad (26.20)$$

جایی که:

$$\Sigma_{Ta} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 / n_T & \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T & \omega_T^2 / n_T \end{pmatrix}$$

$$\Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 / n_C & \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C & \omega_C^2 / n_C \end{pmatrix} \quad (26.21)$$

در نهایت داریم:

$$G_a = \begin{pmatrix} G_{11(a)} & G_{12(a)} \\ G_{21(a)} & G_{22(a)} \end{pmatrix} =$$

$$\Sigma_{Ta} + \Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 / n_T + \sigma_C^2 / n_C & \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T + \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T + \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C & \omega_T^2 / n_T + \omega_C^2 / n_C \end{pmatrix} \quad (26.22)$$

مثال:

محقق می‌خواهد در بیماران مبتلا به سرطان پروستات علامت‌دار مقاوم به هورمون درمانی، هزینه اثربخشی پردنیزون (به تنهایی) را در مقابل پردنیزون با متوترکسات مقایسه نماید. او در بررسی متون با مطالعه‌ای مشابه روبرو می‌شود که در آن میزان اثربخشی در گروه پردنیزون با متوترکسات (یعنی گروه مداخله) برابر ۴۰/۸۹ QALW^۱ و در گروه پردنیزون به تنهایی برابر ۲۸/۱۱ QALW برآورد شد. میزان

^۱quality-adjustedlife-weeks

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۶۳

هزینه‌ها، اعم از هزینه‌های درمانی، ویزیت‌های خارج بیمارستانی، درمان‌های تسکینی و سایر درمانها، در گروه مداخله برابر ۲۷۳۲۲ دلار و در گروه شاهد ۲۹۰۳۹ دلار برآورد شده است. واریانس اثربخشی در گروه مداخله و شاهد به ترتیب برابر ۱۴۷۰ و ۸۷۰/۱ و واریانس هزینه‌ها برای گروه‌های مداخله و شاهد به ترتیب برابر ۳۹۴۴۴۷۴۲۰ و ۴۱۷۲۵۲۱۱۲ برآورد شده است. ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه مداخله برابر ۰/۲۲۲۰۱۵ و ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه شاهد برابر ۰/۲۵۳۰۰۳ گزارش شد. در صورتی که این محقق بخواهد با رویکرد مبتنی بر بیز حجم نمونه را با پیش فرض "طراحی قبلی قوی" هدایت نماید و در آن مقداری که تصمیم گیرنده حاضر به پرداخت به ازای افزایش یک واحد اثربخشی می‌باشد برابر ۴۰۰ دلار و میزان b_d (میانگین هزینه اثربخشی در مرحله طراحی) با استفاده از نظر صاحب‌نظران ۱۵۰۰ تعیین شده باشد، به چه حجم نمونه‌ای برای هدایت چنین مطالعه‌ای نیاز خواهد داشت؟

داده‌های مطالعه:

مربوط به رویکرد مبتنی بر تحلیل

$\rho_T = 0.222015$: ضریب همبستگی بین اثربخشی و هزینه‌ها در گروه مداخله (پردنیزون با

متوترکسات)

$\rho_C = 0.253003$: ضریب همبستگی بین اثربخش و هزینه‌ها در گروه شاهد (پردنیزون به تنهایی)

$\sigma_T^2 = 1470$: واریانس اثربخشی در گروه مداخله (پردنیزون با متوترکسات)

$\sigma_C^2 = 870.1$: واریانس اثربخشی در گروه شاهد (پردنیزون به تنهایی)

$\omega_T^2 = 394447420$: واریانس هزینه‌ها در گروه مداخله (پردنیزون با متوترکسات)

$\omega_C^2 = 417252112$: واریانس هزینه‌ها در گروه شاهد (پردنیزون به تنهایی)

$\lambda_U = 400$: مقداری که تصمیم گیرنده به ازای یک واحد افزایش در اثربخشی حاضر به پرداخت

می‌باشد

$\Delta_e = 40.89 - 28.11 = 12.78$: اختلاف میانگین اثربخشی در دو گروه درمانی (اختلاف گروه درمان و

شاهد)

$\Delta_c = 27322 - 29039 = -1717$: اختلاف میانگین هزینه‌ها در دو گروه درمانی (اختلاف گروه درمان

و شاهد)

با توجه به پیش فرض طراحی قبلی قوی داریم:

$$v_d = 0 \quad b_d = 1500$$

همچنین داریم:

$$b_a = \lambda \times \Delta_e - \Delta_c = 400 \times 12.78 - (-1717) = 6829$$

۲۶۴ / حجم نمونه در تحقیقات پزشکی - رویکردی کاربردی

با محاسبه Σ_T و Σ_C با استفاده از روابط ۲۶.۱۷ و به دنبال آن تشکیل ماتریس G با استفاده از رابطه ۲۶.۱۸ خواهیم داشت:

$$\Sigma_T = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1470 & 169058 \\ 169058 & 394447420 \end{pmatrix}$$

$$\Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 870.1 & 152444 \\ 152444 & 417252112 \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned} \Sigma_T + \Sigma_C &= \begin{pmatrix} \sigma_T^2 + \sigma_C^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_T^2 + \omega_C^2 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 1470 & 169058 \\ 169058 & 394447420 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 870.1 & 152444 \\ 152444 & 417252112 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2340 & 321502 \\ 321502 & 811699532 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

با محاسبه V با استفاده از روابط ۲۶.۱۶ یا ۲۶.۱۹ داریم:

$$v = \lambda^2 G_{11} + G_{22} - 2\lambda G_{12}$$

$$v = \sigma^2(\lambda) = \lambda^2(\sigma_T^2 + \sigma_C^2) + \omega_T^2 + \omega_C^2 - 2\lambda(\rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C)$$

$$v = \sigma^2(\lambda) = 400^2 \times 2340 + 811699532 - 2 \times 400 \times 811699532 = 928897932 \approx 30478^2$$

حال به محاسبه Σ_{Ta} و Σ_{Ca} با استفاده از روابط 26.21 و به دنبال آن تشکیل ماتریس G_a با استفاده از رابطه 26.22 می‌پردازیم:

$$\begin{aligned} \Sigma_{Ta} &= \begin{pmatrix} \sigma_{Ta}^2 & \rho_{Ta} \sigma_{Ta} \omega_{Ta} \\ \rho_{Ta} \sigma_{Ta} \omega_{Ta} & \omega_{Ta}^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 / n_T & \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T & \omega_T^2 / n_T \end{pmatrix} \Rightarrow \\ \Sigma_{Ta} &= \begin{pmatrix} \sigma_T^2 / n_T & \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T & \omega_T^2 / n_T \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1470/61 & 169058/61 \\ 169058/61 & 394447420/61 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 24.10 & 2771 \\ 2771 & 6466351 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

$$\Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_{Ca}^2 & \rho_{Ca} \sigma_{Ca} \omega_{Ca} \\ \rho_{Ca} \sigma_{Ca} \omega_{Ca} & \omega_{Ca}^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 / n_C & \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C & \omega_C^2 / n_C \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 / n_C & \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C & \omega_C^2 / n_C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 870.1/53 & 152444/53 \\ 152444/53 & 417252112/53 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 16.42 & 2876 \\ 2876 & 7872681 \end{pmatrix}$$

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۶۵

$$G_a = \begin{pmatrix} G_{11(a)} & G_{12(a)} \\ G_{21(a)} & G_{22(a)} \end{pmatrix} = \Sigma_{Ta} + \Sigma_{Ca} =$$

$$\begin{pmatrix} \sigma_{Ta}^2 + \sigma_{Ca}^2 & \rho_{Ta}\sigma_{Ta}\omega_{Ta} + \rho_{Ca}\sigma_{Ca}\omega_{Ca} \\ \rho_{Ta}\sigma_{Ta}\omega_{Ta} + \rho_{Ca}\sigma_{Ca}\omega_{Ca} & \omega_{Ta}^2 + \omega_{Ca}^2 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$G_a = \begin{pmatrix} \sigma_T^2/n_T + \sigma_C^2/n_C & \rho_T\sigma_T\omega_T/n_T + \rho_C\sigma_C\omega_C/n_C \\ \rho_T\sigma_T\omega_T/n_T + \rho_C\sigma_C\omega_C/n_C & \omega_T^2/n_T + \omega_C^2/n_C \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$G_a = \begin{pmatrix} G_{11(a)} & G_{12(a)} \\ G_{21(a)} & G_{22(a)} \end{pmatrix} =$$

$$\Sigma_{Ta} + \Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2/n_T + \sigma_C^2/n_C & \rho_T\sigma_T\omega_T/n_T + \rho_C\sigma_C\omega_C/n_C \\ \rho_T\sigma_T\omega_T/n_T + \rho_C\sigma_C\omega_C/n_C & \omega_T^2/n_T + \omega_C^2/n_C \end{pmatrix} =$$

$$\begin{pmatrix} 24.10 & 2771 \\ 2771 & 6466351 \end{pmatrix} +$$

$$\begin{pmatrix} 16.42 & 2876 \\ 2876 & 7872681 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 24.10 + 16.42 & 2771 + 2876 \\ 2771 + 2876 & 6466351 + 7872681 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 40.52 & 5647 \\ 5647 & 14339032 \end{pmatrix}$$

با محاسبه V_a با استفاده از روابط ۲۶.۲۰ خواهیم داشت:

$$v_a = \sigma_a^2(\lambda) = \lambda^2(\sigma_{Ta}^2 + \sigma_{Ca}^2) + \omega_{Ta}^2 + \omega_{Ca}^2 - 2\lambda(\rho_{Ta}\sigma_{Ta}\omega_{Ta} + \rho_{Ca}\sigma_{Ca}\omega_{Ca})$$

$$v_a = \lambda^2 G_{11(a)} + G_{22(a)} - 2\lambda G_{12(a)}$$

$$v_a = \sigma_a^2(\lambda) = 400^2 \times 40.52 + 143399032 - 2 \times 400 \times 5647 = 16304632 \approx 4038^2$$

محاسبه v^* با استفاده از روابط (۲۶.۱۳ الف) صورت می‌گیرد:

$$v^* = (v_a^{-1} + nv^{-1})^{-1} = (4038^{-2} + n \times 30478^{-2})^{-1}$$

با تشکیل نامعادله ۲۶.۱۵ بر اساس داده‌های موجود خواهیم داشت:

$$(v_a^{-1} b_a + nv^{-1} b_a) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{v^*}} - z_{1-\beta} \sqrt{nv^{-1}} \geq 0$$

$$(4038^{-2} \times 6829 + n \times 30478^{-2} \times 1500) - \frac{1.645}{\sqrt{(4038^{-2} + n \times 30478^{-2})^{-1}}} - 0.84 \times \sqrt{n \times 30478^{-2}} \geq 0$$

کوچکترین n ای که معادله فوق را برآورده می‌کند، حجم نمونه مطلوب خواهد بود. این عدد برابر ۲۰۵۰ می‌باشد.

مراحل کار به صورت خلاصه:

ابتدا نامساوی حجم نمونه را برای طراحی قوی، یکبار دیگر بر اساس رابطه ۲۶.۱۵ الف می‌نویسیم:

$$(v_a^{-1}b_a + n v^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{(v_a^{-1} + n v^{-1})^{-1}}} - z_{1-\beta} \sqrt{n v^{-1}} \geq 0$$

در این نامساوی به طور ویژه نیاز به تعیین V_a و V می‌باشد.

برای محاسبه V ، نیاز به تعیین مقادیر Σ_T و Σ_C می‌باشد که از روابط ۲۶.۱۷ تعیین خواهند شد:

$$\Sigma_T = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} \quad \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix}$$

به دنبال آن ماتریس G با استفاده از رابطه ۲۶.۱۸ به صورت زیر تشکیل می‌شود:

$$G = \Sigma_T + \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 + \sigma_C^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_T^2 + \omega_C^2 \end{pmatrix}$$

بدین ترتیب V با استفاده از اجزای ماتریس G و با استفاده از رابطه ۲۶.۱۹ یعنی رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$v = \lambda^2 G_{11} + G_{22} - 2\lambda G_{12}$$

حال نیاز به محاسبه V_a می‌باشد. بدین منظور Σ_{Ca} و Σ_{Ta} باید تعیین شوند که از روابط ۲۶.۲۱ استفاده می‌شود:

$$\Sigma_{Ta} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 / n_T & \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T & \omega_T^2 / n_T \end{pmatrix}$$

$$\Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 / n_C & \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C & \omega_C^2 / n_C \end{pmatrix}$$

سپس با استفاده از مقادیر Σ_{Ca} و Σ_{Ta} ماتریس G_a تشکیل می‌شود (رابطه ۲۶.۲۲)

$$G_a = \begin{pmatrix} G_{11(a)} & G_{12(a)} \\ G_{21(a)} & G_{22(a)} \end{pmatrix} =$$

$$\Sigma_{Ta} + \Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 / n_T + \sigma_C^2 / n_C & \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T + \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T + \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C & \omega_T^2 / n_T + \omega_C^2 / n_C \end{pmatrix}$$

با استفاده از اجزای ماتریس G_a و استفاده از رابطه ۲۶.۲۰، V_a محاسبه می‌شود:

$$v_a = \lambda^2 G_{11(a)} + G_{22(a)} - 2\lambda G_{12(a)}$$

$$v_a = \sigma_a^2(\lambda) = \lambda^2(\sigma_{Ta}^2 + \sigma_{Ca}^2) + \omega_{Ta}^2 + \omega_{Ca}^2 - 2\lambda(\rho_{Ta} \sigma_{Ta} \omega_{Ta} + \rho_{Ca} \sigma_{Ca} \omega_{Ca})$$

فصل بیست و ششم: حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی / ۲۶۷

در نهایت حجم نمونه با استفاده از نامعادله ۲۶.۱۵ الف با در دست داشتن اطلاعات ν ، ν_a ، b_a و b_d محاسبه می‌شود:

$$(\nu_a^{-1}b_a + n\nu^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{(\nu_a^{-1} + n\nu^{-1})^{-1}}} - z_{1-\beta}\sqrt{n\nu^{-1}} \geq 0$$

پس بطور خلاصه:

۱. تعیین مقادیر Σ_T و Σ_C از روابط ۲۶.۱۷ به صورت زیر:

$$\Sigma_T = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix} \quad \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix}$$

۲. تشکیل ماتریس G با استفاده از رابطه ۲۶.۱۸ به صورت زیر:

$$\Sigma_T + \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 + \sigma_C^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_T^2 + \omega_C^2 \end{pmatrix}$$

۳. محاسبه ν با استفاده از اجزای ماتریس G و با استفاده از رابطه ۲۶.۱۹:

$$\nu = \lambda^2 G_{11} + G_{22} - 2\lambda G_{12}$$

۴. محاسبه Σ_{Ca} و Σ_{Ta} با استفاده از روابط ۲۶.۲۱:

$$\Sigma_{Ta} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 / n_T & \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T & \omega_T^2 / n_T \end{pmatrix} \quad \Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 / n_C & \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C & \omega_C^2 / n_C \end{pmatrix}$$

۵. تشکیل ماتریس G_a با استفاده از مقادیر Σ_{Ca} و Σ_{Ta} (رابطه ۲۶.۲۲):

$$G_a = \begin{pmatrix} G_{11(a)} & G_{12(a)} \\ G_{21(a)} & G_{22(a)} \end{pmatrix} =$$

$$\Sigma_{Ta} + \Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 / n_T + \sigma_C^2 / n_C & \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T + \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T + \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C & \omega_T^2 / n_T + \omega_C^2 / n_C \end{pmatrix}$$

۶. محاسبه ν_a با بکارگیری اجزای محاسبه شده از ماتریس G_a در رابطه ۲۶.۲۰:

$$\nu_a = \lambda^2 G_{11(a)} + G_{22(a)} - 2\lambda G_{12(a)}$$

$$\nu_a = \sigma_a^2(\lambda) = \lambda^2(\sigma_{Ta}^2 + \sigma_{Ca}^2) + \omega_{Ta}^2 + \omega_{Ca}^2 - 2\lambda(\rho_{Ta} \sigma_{Ta} \omega_{Ta} + \rho_{Ca} \sigma_{Ca} \omega_{Ca})$$

محاسبه حجم نمونه با استفاده از نامعادله ۲۶.۱۵ الف با در دست داشتن اطلاعات v ، v_a ، b_a و b_d :

$$(v_a^{-1}b_a + n v^{-1}b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{(v_a^{-1} + n v^{-1})^{-1}}} - z_{1-\beta} \sqrt{n v^{-1}} \geq 0$$

آلگوریتم محاسبه حجم نمونه در مطالعات هزینه اثربخشی با رویکرد مبتنی بر بیز



تعیین مقادیر Σ_C و Σ_T :

$$\Sigma_T = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T & \omega_T^2 \end{pmatrix}$$

$$\Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 & \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_C^2 \end{pmatrix}$$



تشکیل ماتریس G :

$$G = \Sigma_T + \Sigma_C = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 + \sigma_C^2 & \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C & \omega_T^2 + \omega_C^2 \end{pmatrix}$$



محاسبه v با استفاده از اجزای ماتریس G ($G_{11}, G_{12}, G_{21}, G_{22}$)، با استفاده از روابط: $v = \lambda^2 G_{11} + G_{22} - 2\lambda G_{12}$

$$v = \sigma^2(\lambda) = \lambda^2(\sigma_T^2 + \sigma_C^2) + \omega_T^2 + \omega_C^2 - 2\lambda(\rho_T \sigma_T \omega_T + \rho_C \sigma_C \omega_C)$$



محاسبه Σ_{Ca} و Σ_{Ta} :

$$\Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_C^2 / n_C & \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C \\ \rho_C \sigma_C \omega_C / n_C & \omega_C^2 / n_C \end{pmatrix}$$

$$\Sigma_{Ta} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2 / n_T & \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T \\ \rho_T \sigma_T \omega_T / n_T & \omega_T^2 / n_T \end{pmatrix}$$



تشکیل ماتریس G_a با استفاده از مقادیر Σ_{Ca} و Σ_{Ta} :

$$G_a = \begin{pmatrix} G_{11(a)} & G_{12(a)} \\ G_{21(a)} & G_{22(a)} \end{pmatrix} =$$

$$\Sigma_{Ta} + \Sigma_{Ca} = \begin{pmatrix} \sigma_T^2/n_T + \sigma_C^2/n_C & \rho_T \sigma_T \omega_T/n_T + \rho_C \sigma_C \omega_C/n_C \\ \rho_T \sigma_T \omega_T/n_T + \rho_C \sigma_C \omega_C/n_C & \omega_T^2/n_T + \omega_C^2/n_C \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} \sigma_{Ta}^2 + \sigma_{Ca}^2 & \rho_{Ta} \sigma_{Ta} \omega_{Ta} + \rho_{Ca} \sigma_{Ca} \omega_{Ca} \\ \rho_{Ta} \sigma_{Ta} \omega_{Ta} + \rho_{Ca} \sigma_{Ca} \omega_{Ca} & \omega_{Ta}^2 + \omega_{Ca}^2 \end{pmatrix}$$



محاسبه v_a با استفاده از اجزای ماتریس G_a (یعنی $G_{11(a)}, G_{12(a)}, G_{21(a)}, G_{22(a)}$) با بکارگیری روابط:

$$v_a = \lambda^2 G_{11(a)} + G_{22(a)} - 2\lambda G_{12(a)}$$

$$v_a = \sigma_a^2(\lambda) = \lambda^2(\sigma_{Ta}^2 + \sigma_{Ca}^2) + \omega_{Ta}^2 + \omega_{Ca}^2 - 2\lambda(\rho_{Ta} \sigma_{Ta} \omega_{Ta} + \rho_{Ca} \sigma_{Ca} \omega_{Ca})$$



در نهایت تعیین حجم نمونه با استفاده از نامعادله ۲۶.۱۵ الف با در دست داشتن اطلاعات b_d و b_a, v_a, v :

$$(v_a^{-1} b_a + n v^{-1} b_d) - \frac{z_{1-\alpha}}{\sqrt{(v_a^{-1} + n v^{-1})^{-1}}} - z_{1-\beta} \sqrt{n v^{-1}} \geq 0$$

ضمیمه ۱: نمودارهای ۸ گانه برای توان و حجم نمونه در آنالیز واریانس

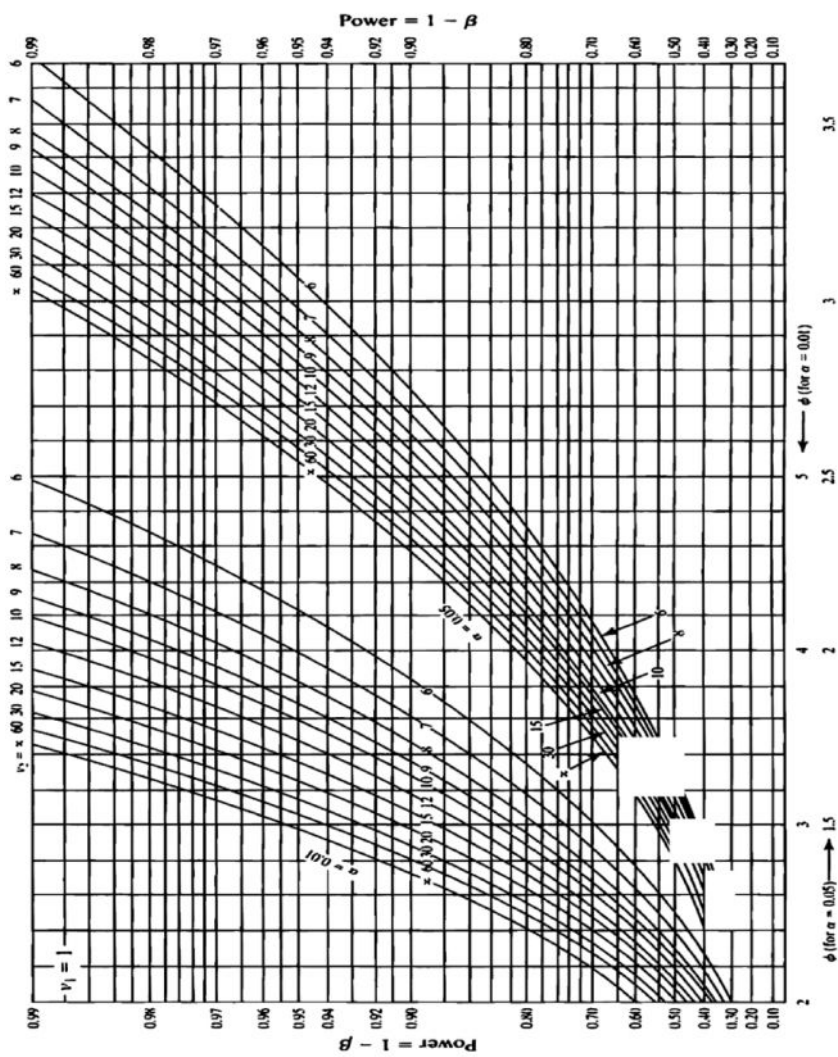


FIGURE B.1a: Power and sample size in analysis of variance; $\nu_1 = 1$.

Note: In this figure (for $\nu_1 = 1$), the curves for $\alpha = 0.05$ and $\alpha = 0.01$ are positioned the reverse of what they are in Figures B.1b-1h.

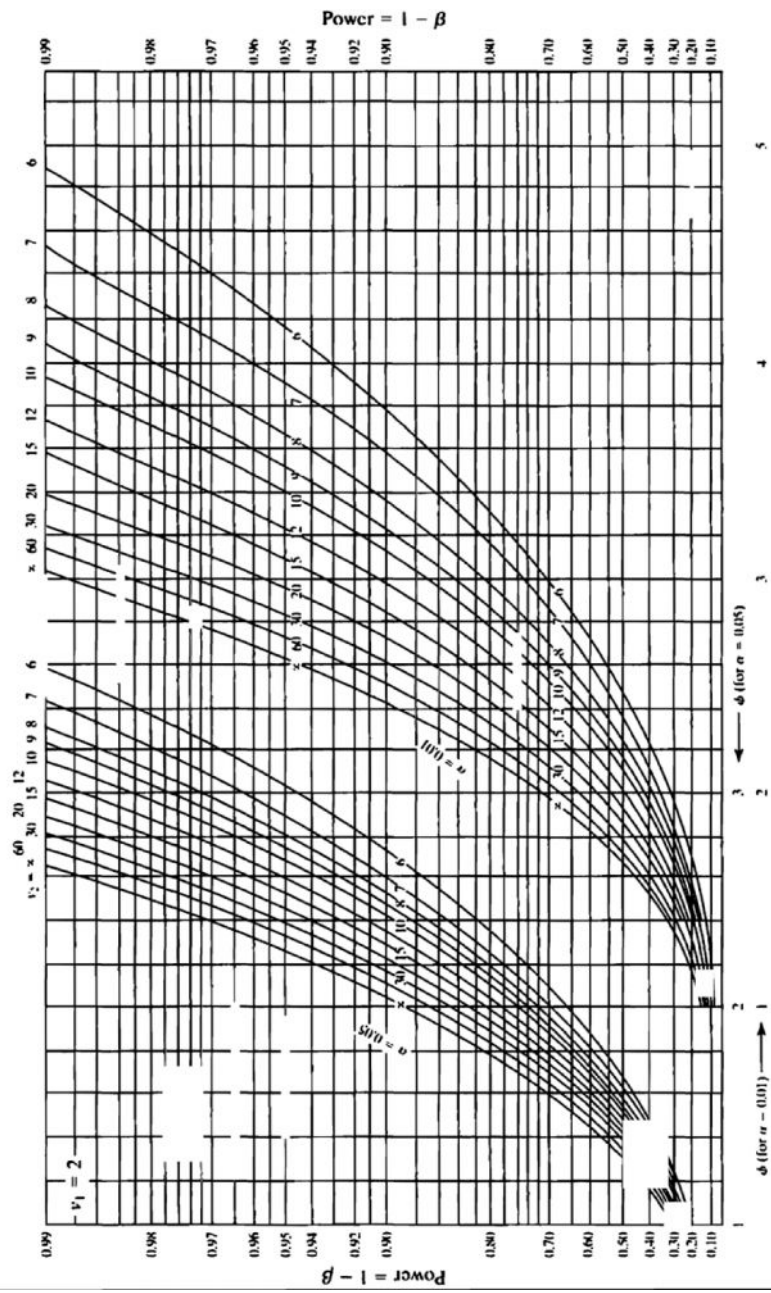


FIGURE B.1b: Power and sample size in analysis of variance; $\nu_1 = 2$.

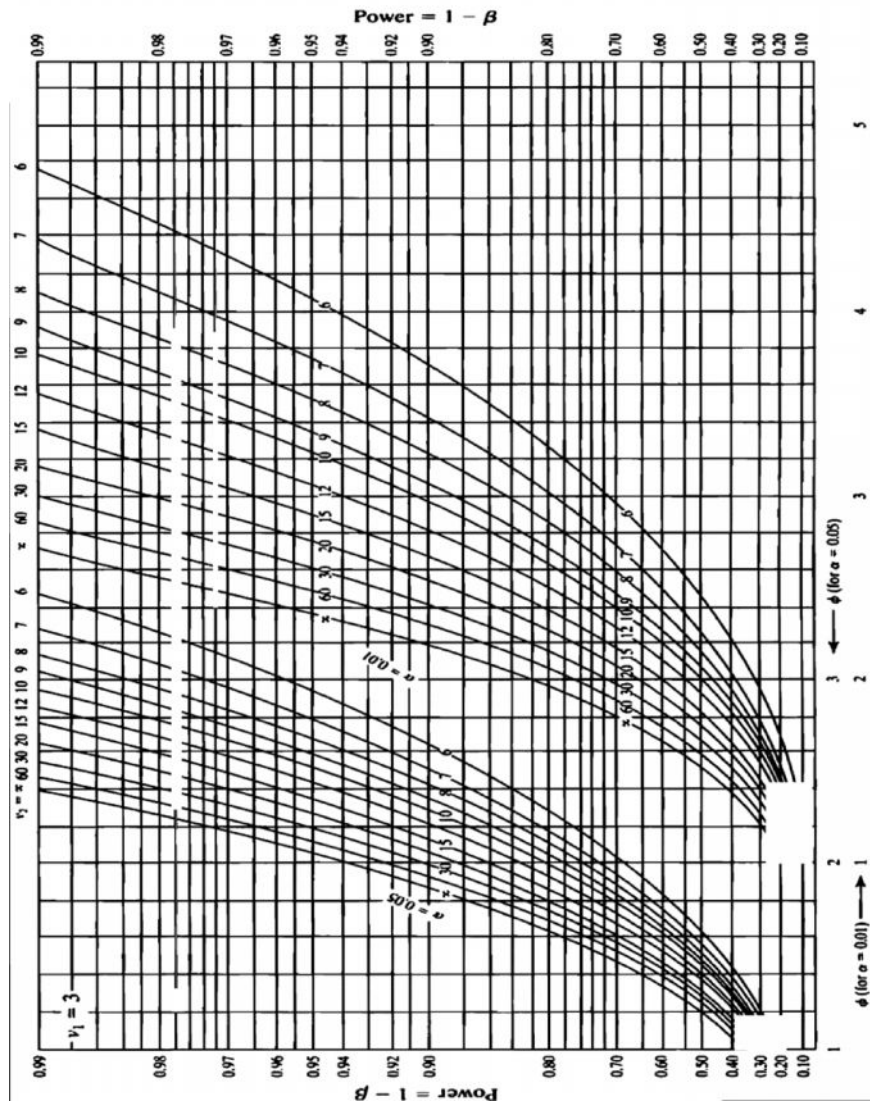


FIGURE B.1c: Power and sample size in analysis of variance: $\nu_1 = 3$.

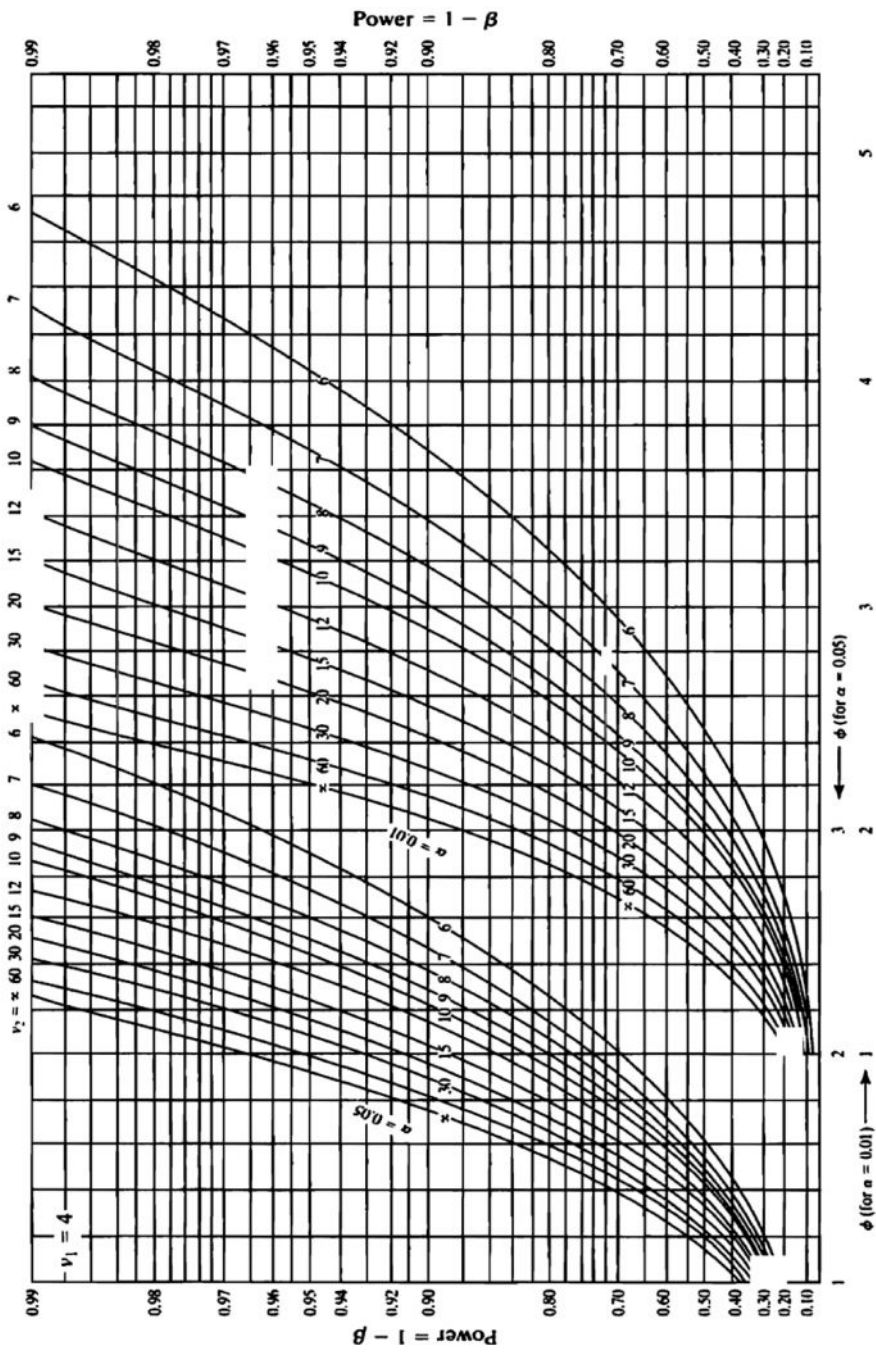


FIGURE B.1d: Power and sample size in analysis of variance: $\nu_1 = 4$.

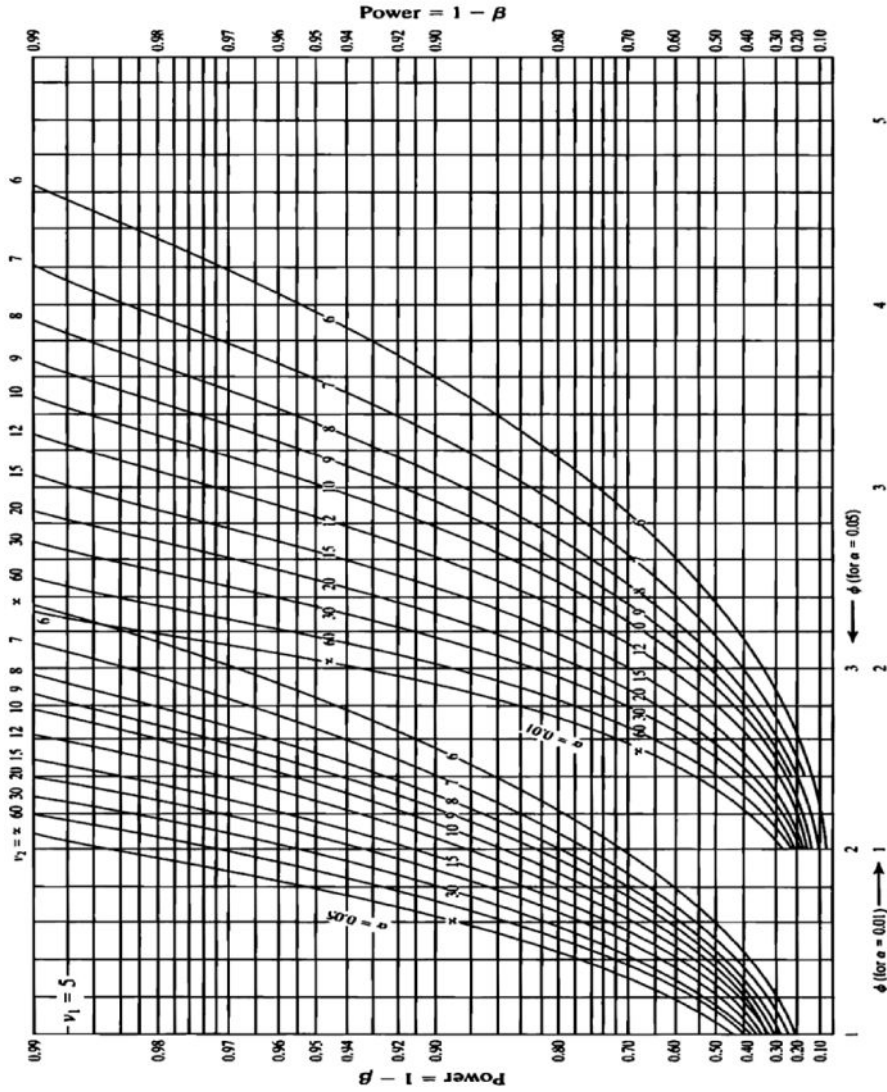


FIGURE B.1e: Power and sample size in analysis of variance: $\nu_1 = 5$.

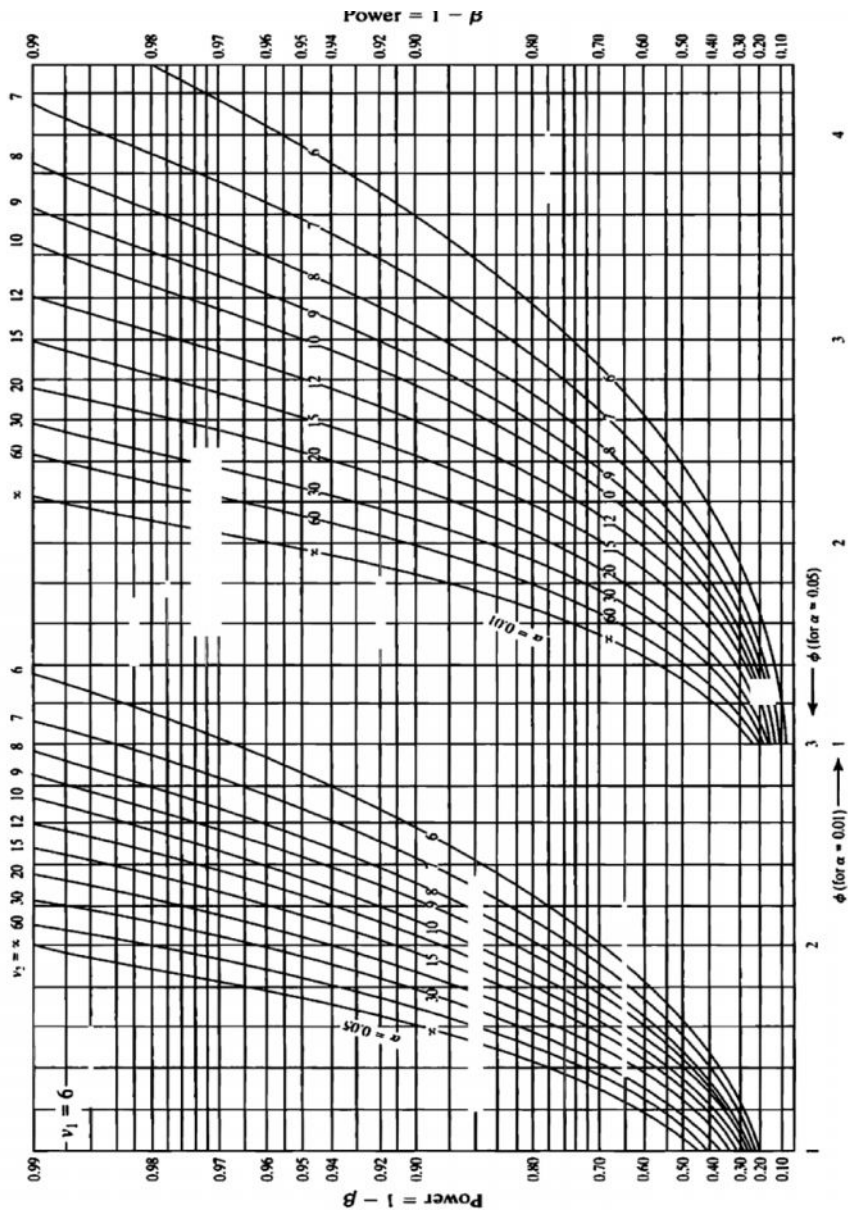


FIGURE B.1f: Power and sample size in analysis of variance: $\nu_1 = 6$.

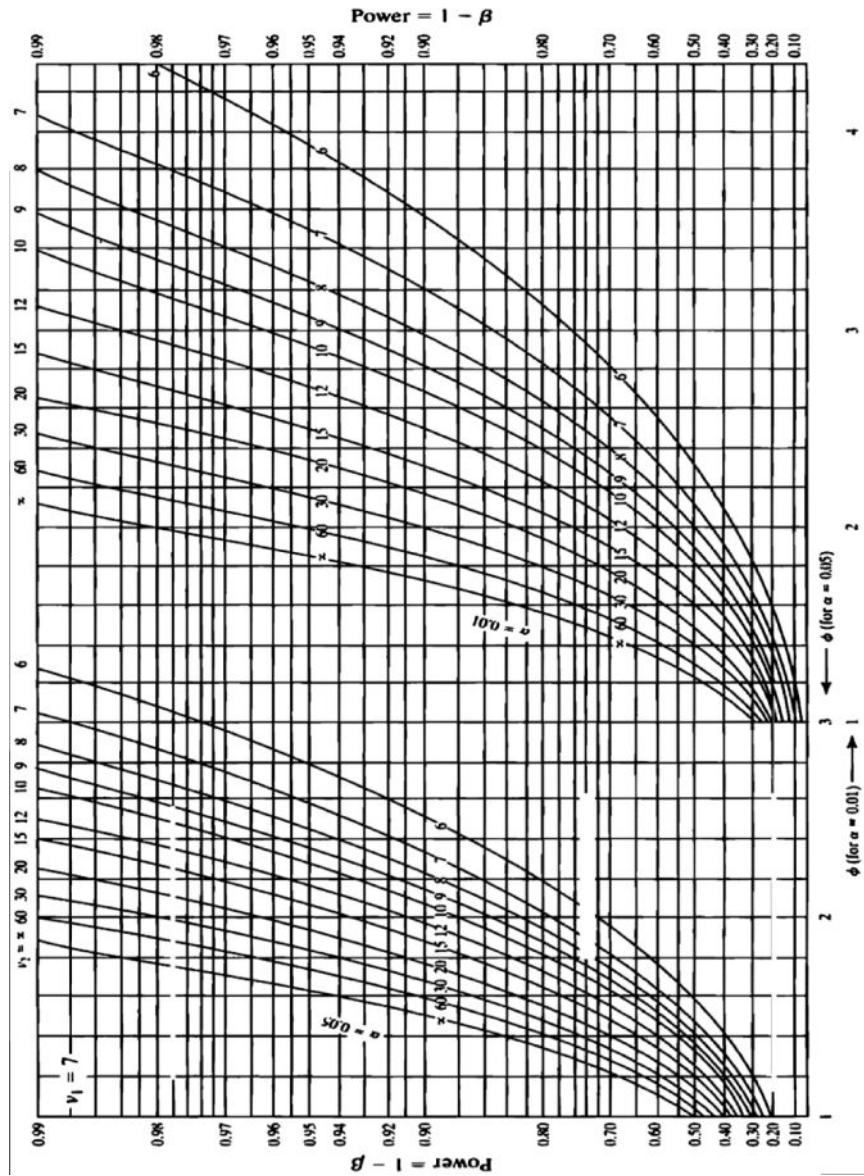


FIGURE B.1g: Power and sample size in analysis of variance: $\nu_1 = 7$.

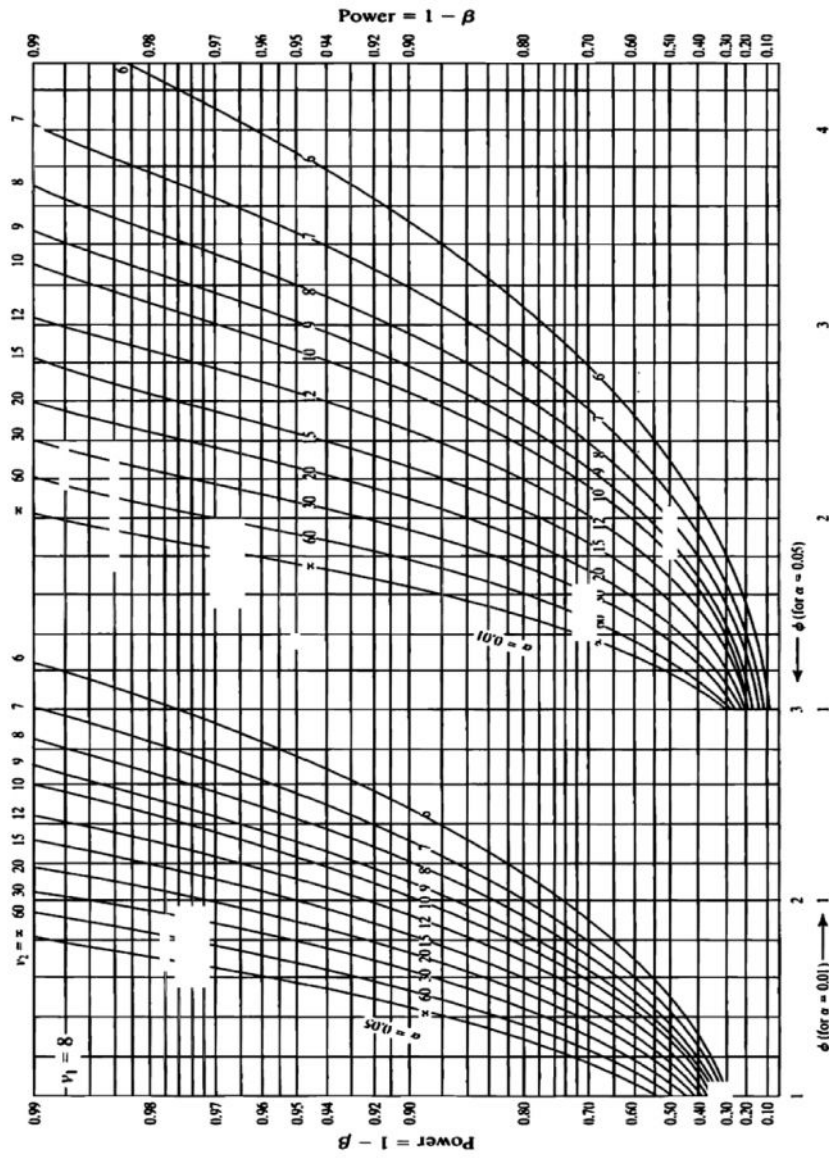


FIGURE B.1h: Power and sample size in analysis of variance: $\nu_1 = 8$.

منابع

1. Altman Douglas G, Machin David, Bryant Trevor N, Gardner Martin J. Statistics with Confidence. BMJ. Second Edition. 2000.
2. Bausell R.Barker, Li Yu-Fang. Power Analysis for Experimental Research. A Practical Guide for the Biological, Medical and Social Sciences. Cambridge University Press.2002.
3. Bonet Douglas G. Wright Thomas A. Sample size requirements for estimating Pearson, Kendall and Spearman correlations. Psychometrika-Vol 65,No 1, 23-28.
4. Borenstein M, Rothstein H, Cohen J. Power and Precision. Biostat Inc.: Englewood NJ, 2001.
5. Brooks Gordon P, Barcikowski Robert S. The PEAR Method for Sample Sizes in Multiple Linear Regression. *Multiple Linear Regression Viewpoints, 2012, Vol. 38(2)*.
6. Chow Shein-Chung, Shao Jun, Wang Hansheng. Sample Size Calculations in Clinical Research. Taylor & Francis Group, LLC. 2008.
7. Cohen Jacob. Quantitative Methods in Psychology. A Power Primer. New York University. Psychological Bulletin. Vol 112, No 1, 155-159. 1992.
8. Cohen Jacob. Statistical Power Analysis For Behavioral Sciences. Lawrence Erlbaum Associates Publishers. Second edition. 1988.
9. Datallo Patrick. Determining sample size, Balancing Power, Precision, and Practicality, Oxford University Press, Inc, 2008.
10. de Vet H. C. W., Terwee C. B., Mokkink L. B.,Knol D. L. Measurement in medicine : a practical guide.cambridge university press. 2011.
11. Dodge Yadolah. The Concise Encyclopedia of Statistics. Springer. 2008.
12. Donner, A., and Klar, N. *Design and Analysis of Cluster Randomization Trials in Health Research*. Arnold, London.2000.
13. Fleiss Joseph L, Levin Bruce, Paik Myunghee Cho. Statistical Methods for Rates and Proportions. John Wiley & Sons, Inc. Third Edition. 2003.
14. FriedmanLawrence M.FurbergCurt D. DeMetsDavid L. Fundamentals ofClinical Trials Fourth Edition .Springer .2010.

15. Giraudeau, B. and Mary, J. Y. (2001). Planning a reproducibility study: How many subjects and how many replicates per subject for an expected width of the 95 per cent confidence interval of the intraclass correlation coefficient. *Statistics in Medicine*, **20**, 3205–14.
16. Gould, A.L. Planning and revision the sample size for a trial. *Statistics in Medicine*, **14**, 1039-1051. 1995
17. Hamadicharef Brahim. FREQUENTIST VERSUS BAYESIAN APPROACHES FOR AUC CONFIDENCE INTERVALS BOUNDS. published in "10th International Conference on Information Science, Signal Processing and their applications, Kuala Lumpur : Malaysia (2010)"
18. Hedges Larry V, Rhoads Christopher. *Statistical Power Analysis in Education Research*. Institute of Education Sciences. 2010.
19. Hosmer David W, Lemeshow Stanley. *Applied Logistic Regression*. JOHN WILEY & SONS, INC. third edition. 2013.
20. Hsieh F.Y, Sample Size Tables For Logistic Regression. *Statistics In Medicine*, VOL. 8, 795-802 .1989.
21. Ifeachor Emmanuel C & Hamadicharef Brahim. ROC Analysis in the Evaluation of Intelligent Medical Systems. published in "1st European Workshop on the Assessment of Diagnostic Performance (EWADP2004), Milan : Italy (2004)".
22. Jennison Christopher, Turnbull, Bruce W. *Group sequential methods with applications to clinical trials*. Chapman & Hall/CRC. 2000.
23. Jennison, C., and Turnbull, B. Interim analysis: the repeated confidence interval approach (with discussion). *Journal of Royal Statistical Society*, B, 51, 305-361. 1989.
24. Julious Steven A. *Sample Sizes for Clinical Trials*. Taylor and Francis Group, LLC. 2010.
25. Julious, S.A., and Campbell, M.J. Sample sizes for paired or matched ordinal data. *Statistics in Medicine* **17**:1635–1642. 1998.
26. Kasiulevicius V, Sapoka V, Filipaviciute R. Sample size calculation in epidemiological studies. *Gerontologija* 2006; 7(4): 225–231 NNDALL
27. Knofczynski Gregory T, Mundfrom Daniel. Sample Sizes When Using Multiple Linear Regression for Prediction. *Educational and Psychological Measurement* Volume 68 Number 3 June 2008 431-442.

28. Kupper, L.L., and Hafner, K.B. (1989). How appropriate are popular sample size formulas? *The American Statistician* 43:101-105.
29. Lwanga S.K, Lemeshow S. Sample Size Determination in Health Studies. A practical Manual. WHO. 1991.
30. MacCallum Robert C, Widaman Keith F. Sample Size in Factor Analysis. *Psychological Methods*. Vol 4, No 1. 84-99. 1999.
31. MacCallum Robert C, Widaman Keith F, Preacher Kristopher J, Hong Sehee. Sample Size in Factor Analysis: The Role of Model Error. *Multivariate Behavioral Research*, 36 (4), 611-637. 2001.
32. Machin David, Campbell Michael J. Design of Studies for Medical Research. John Wiley & Sons Ltd. 2005.
33. Machin David, Campbell Michael J, Tan Say Beng, Tan Sze Huey. Sample size tables for clinical studies. Wiley Blackwell. Third edition. 2009.
34. Motamed N, Mardanshahi A, Saravi BM, Siamian H, Maadi M, Zamani F. The 10-year Absolute Risk of Cardiovascular (CV) Events in Northern Iran: a Population Based Study. *Mater Sociomed*. 2015 Jun;27(3):158-62.
35. Motamed N, Miresmail SJ, Rabiee B, Keyvani H, Farahani B, Maadi M, Zamani F. Optimal cutoff points for HOMA-IR and QUICKI in the diagnosis of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A population based study. *J Diabetes Complications*. 2016 Mar;30(2):269-74.
36. Motamed N, Perumal D, Zamani F, Ashrafi H, Haghjoo M, Saedian FS, Maadi M, Akhavan-Niaki H, Rabiee B, Asouri M. Conicity Index and Waist-to-Hip Ratio Are Superior Obesity Indices in Predicting 10-Year Cardiovascular Risk Among Men and Women. *Clin Cardiol*. 2015 Sep;38(9):527-34.
37. Motamed N, Razmjou S, Hemmasi G, Maadi M, Zamani F. Lipid accumulation product and metabolic syndrome: a population-based study in northern Iran, Amol. *J Endocrinol Invest*. 2016 Apr;39(4):375-82.
38. Motamed N, Sohrabi M, Ajdarkosh H, Hemmasi G, Maadi M, Sayeedian FS, Pirzad R, Abedi K, Aghapour S, Fallahnezhad M, Zamani F. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 14;22(10):3023-30. doi: 10.3748/wjg.v22.i10.3023.
39. Motamed N, Zamani F, Rabiee B, Saedian FS, Maadi M, Akhavan-Niaki H, Asouri M. The Best Obesity Indices to Use in a Single Factor Model Indicating

- Metabolic Syndrome: a Population Based Study. Arch Iran Med. 2016 Feb;19(2):110-5.
40. Murphy Kevin R, Myers Brett. Statistical Power Analysis. A Simple and General Model for Traditional and Modern Hypothesis Tests. Lawrence Erlbaum Associates Publishers 1998.
 41. Nisen Jeffrey A. Schwertman Neil C. A simple method of computing the sample size for Chi-square test for the equality of multinomial distributions. Computational Statistics and Data Analysis 52 4903–4908. 2008.
 42. O'Brien, P.C. and Fleming, T.R. (1979). A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 35, 549-556.
 43. Pocock, S.J. (1977). Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika*, 64, 191-199.
 44. Prentice RL (1995). Design issues in cohort studies. *Statistical Methods in Medical Research*, 4,272–292.
 45. Rosner Bernard. Fundamentals of Biostatistics Cengage Learning, Inc.seventh edition.2010
 46. Shih, J.H. Sample size calculation for complex clinical trials with survival endpoints. *Controlled Clinical Trials*, 16, 395-407.1995.
 47. Stalbovskaya Viktoriya, Hamadicharef Brahim, Ifeachor Emmanue. SAMPLE SIZE DETERMINATION USING ROC ANALYSIS. published in "3rd International Conference on Computational Intelligence in Medicine and Healthcare (CIMED2007), Plymouth : United Kingdom (2007)"
 48. Tilbury Julian, Van Eetvelt Peter, Garibaldi Jonathan, Curnow John, Ifeachor Emmanuel. Receiver Operating Characteristic analysis for Intelligent Medical Systems – a new approach for finding non parametric confidence intervals. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 47, no. 7, pp. 952–963, 2000.
 49. Tsiatis, A.A, Rosner, G.L., and Mehta, C.R. (1984). Exact confidence interval for following a group sequential test. *Biometrics*, 40, 797-803.
 50. Vaeth Michael, Skovlund Eva. A simple approach to power and sample size calculations in logistic regression and Cox regression models. *Statistics In Medicine*. Statist. Med. 23:1781–1792;2004.
 51. Wang, S.K. and Tsiatis, A.A. (1987). Approximately optimal one-parameter boundaries for group sequential trials. *Biometrics*, 43, 193-200.

52. Vittinghoff Eric, Shibosk Stephen C, Glidden David V, McCulloch Charles E. Regression Methods in Biostatistics Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models
53. Whitley, E., & Ball, J. Statistics review 4: Sample size calculations. *Critical Care*, 6, 335-341.2002.
54. Whittemore, A. Sample size for logistic regression with small response probability, *Journal of the American Statistical Association*, 76, 27-32 .1981.
55. Wilcox Rand R. Fundamentals of Modern Statistical Methods. Springer. Second Edition. 2010.
56. Zamani F, Sohrabi M, Alipour A, Motamed N, Saeedian FS, PirzadR, Abedi K, Maadi M, Ajdarkosh H, Hemmasi G, Khonsari M. Prevalence and risk factors of cholelithiasis in Amol city, northern Iran: a population based study. *Arch Iran Med*. 2014 Nov;17(11):750-4.
57. Zar Jerrold H, Biostatistical analysis. Pearson Prentice Hall. Fifth Edition. 2010.
58. Zucker DM, Lakatos E. Weighted log rank type statistics for comparing survival curves when there is a time lag in the effectiveness of treatment. *Biometrika*;77:853-864;1990.

نمایه

- اختلاف بین دو نسبت, ۳۸
اندازه تاثیر, ۱۳
آزمون لگاریتم رتبه‌ای, ۱۷۹, ۱۸۰
آنالیز واریانس, ۲۹
آنالیز واریانس یکطرفه, ۳۱, ۲۲۰
آنالیز واریانس دو طرفه, ۲۲۳
بروزسالانه, ۷۳
پلاسیو, ۲۹
پوکاک, ۹۰
پیامدهای اصلی, ۱۳
تابع بقا, ۱۷۵
تابع خطر, ۱۷۵
توان مطالعه, ۲۵
جهت مطالعه, ۱۳
خطای معیار, ۱۵
خطای نوع اول, ۱۴
خطای نوع دوم, ۱۴
خطرات رقیب, ۱۸۱, ۱۸۲, ۱۸۳, ۱۸۴, ۱۸۵
خطر متناسب کاکس, ۱۸۸, ۱۹۰
رگرسیون چندگانه, ۱۳۹
رگرسیون خطی, ۱۳۹
رگرسیون لجستیک, ۱۴۵
رگرسیون لجستیک با مداخله در چند گروه, ۲۰۵, ۲۱۶, ۲۱۸
روش‌های آماری متوالی, ۸۹
رویکرد مبتنی بر بیز, ۲۵۷, ۲۵۹, ۲۶۸
صفحه هزینه اثربخشی, ۲۳۹, ۲۴۲
ضریب توافق, ۸۰
ضریب خوشه, ۱۶۲

- طرح‌های خوشه‌ای، ۱۵۹
طرح‌های قبل و بعد، ۳۴
فرضیه صفر، ۹۱
کای اسکوار، ۱۹۱، ۱۹۳
کوکران، ۲۰۲، ۲۰۴، ۲۰۷
کوکرن-آرمیتاژ، ۱۹۸
ماتریس طراحی، ۲۰۹
متغیر تصادفی، ۱۷۵
مدت پیگیری، ۷۳
مدل‌های غیر خطی، ۱۳۹
مطالعات پایایی، ۷۶
نسبت تجمعی، ۱۵۷
نسبت تخصیص، ۲۴
نسبت توافق، ۷۹
نسبت ثابت، ۴۳
نسبت خطر، ۱۸۶
واریانس بین خوشه‌ای، ۱۶۰
واریانس بین مشاهده‌گرها، ۷۶، ۱۶۰
واریانس داخل مشاهده‌گرها، ۷۶
واریانس، ۱۴
ویلان و ابرین، ۲۴۸، ۲۵۷
هدف مطالعه، ۱۳