



دانشگاه پیام نور

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته آمار ریاضی

دانشکده علوم

گروه علمی آمار

عنوان پایان نامه:

سطح معنی داری متارگرسیون در آزمون فرض استاندارد

استاد راهنما:

دکتر عبدالرضا بازگان لاری

استاد مشاور:

دکتر نرگس عباسی

نگارش:

مریم موحدی فر

شهریور ماه 1388

## فهرست

3	فصل اول
3	1-1 مقدمه
3	2-1 متاآنالیز
5	3-1 اثرات تثبیت شده در برابر اثرات تصادفی
6	4-1 مدل متاآنالیز
6	5-1 برآورد و آزمون فرض
7	6-1 آزمون ناهمگنی
7	7-1 یک مدل متاآنالیز اثرات تثبیت شده
8	8-1 برآورد و آزمون فرض اختلاف درمان
10	9-1 آزمون ناهمگنی در طی مطالعات
11	10-1 مدل اثرات تثبیت شده برای داده‌های توزیع نرمال
12	11-1 روش کلی و پارامتری اثرات تصادفی
12	12-1 برآورد و آزمون فرض اختلاف درمان
14	13-1 برآورد $\tau^2$ با استفاده از روش گشتاورها
16	14-1 روش درست‌نمایی برآورد $\tau^2$
20	15-1 اختلاف درمان به عنوان یک اثر تصادفی

- 16-1 مدل اثرات تصادفی برای داده‌های توزیع نرمال..... 20
- 17-1 برآورد و آزمون فرض ..... 21
- فصل دوم ..... 22
- 1.2 متارگرسیون ..... 22
- 2.2 مدل متارگرسیون ..... 23
- 3.2 اندازه‌گیری کمیت ناهمگنی در متاآنالیز ..... 26
- 4.2 آماره  $I_2$  ..... 31
- فصل سوم ..... 32
- 1.3 کنترل مخاطره‌ی نادرست یافته‌های متارگرسیون ..... 33
- 2.3 روش‌ها ..... 35
- 3.3 نتایج ..... 37
- 4.3 خلاصه و نتایج ..... 42
- 5.3 روش متارگرسیون استاندارد ..... 42
- 6.3 بررسی حالت خاصی که تمام مطالعات حجم یکسانی دارند ..... 45
- 7.3 به دست آوردن توزیع آماره آزمون استاندارد تحت فرض صفر ..... 47
- 8.3 محاسبه  $P(E = 0)$  تحت فرض صفر ..... 47
- 9.3 محاسبه  $f_{t | E = 0}$  تحت فرض صفر ..... 48

- 10.3 محاسبه  $f(t | E = 1)$  تحت فرض صفر ..... 49
- 11.3 توزیع آماره آزمون استاندارد تحت فرض صفر ..... 51
- 1.3 قضیه ..... 52
- 12.3 سطح معنی داری آزمون استاندارد برای پیشامد اثر یک متغیر تصادفی ..... 53
- 13.3 کاربرد: توصیه پزشکی در توقف استعمال دخانیات ..... 56
- 14.3 مباحثه ..... 61
- 15.3 بهبود آزمون‌ها برای یک متارگرسیون اثرات تصادفی با یک متغیر تصادفی کمکی ..... 62
- 16.3 مثال ..... 64
- فصل چهارم ..... 66
- 1.4 روش‌ها و مدل ..... 66
- 2.4 شبیه‌سازی مطالعه ..... 73
- 3.4 نتیجه‌گیری مدل با به کارگیری مثال ..... 75
- 4.4 نتایج با استفاده از تعداد آزمایش‌های متفاوت و بردارهای متغیرهای کمکی دلخواه ..... 81
- 5.4 نتیجه‌گیری نکات ..... 81
- 6.4 متارگرسیون با بیش از یک متغیر تصادفی کمکی ..... 82
- 7.4 برآوردهای واریانس هنگام آزمایش برای اندازه‌های برآمد دیگر ..... 83
- واژه نامه ..... 84

# فصل اول

## 1-1 مقدمه

## 1-2 متاآنالیز

متاآنالیز در سال 1976 به وسیله گلاس<sup>1</sup> به عنوان تحلیل آماری مجموعه‌ای بزرگ از نتایج تحلیل مطالعات منحصر به فرد به منظور کامل کردن یافته‌ها تعریف شد. گرچه تحقیقات گلاس در زمینه علوم اجتماعی بود، عبارت "متاآنالیز" در زمینه‌های دیگری به ویژه در زمینه پزشکی گسترش یافته است. در گذشته برخی از روش‌های متاآنالیز به کار رفته است. پیرسن<sup>2</sup> (1904) روشی را برای خلاصه کردن ضرایب همبستگی مطالعات واکسن حصبه بکار برد. تپت<sup>3</sup> (1931) و فیشر<sup>4</sup> (1932) روش‌هایی را برای ترکیب  $p$ -مقادارها ارائه دادند. همچنین یت<sup>5</sup> و کوچران<sup>6</sup> (1938) ترکیب برآوردهایی از آزمایش‌های مختلف کشاورزی را بررسی کردند. همانطور که چالمرز<sup>7</sup> و لائو<sup>8</sup> (1993) به آن اشاره کرده‌اند به کار بردن متاآنالیز در مطالعات وابسته قبل از آغاز یک آزمایش پزشکی جدید، مزایای فراوانی دارد. این به محقق اجازه می‌دهد تا معین کند که چه داده‌هایی برای پاسخگویی به سؤالات مورد نیاز است یا چه تعداد بیمار باید مورد بررسی قرار گیرند. همچنین متا-آنالیز نقش مفیدی در تعمیم فرضیه‌ها برای مطالعات آینده دارد. ساختار متاآنالیز از یک گروه تشکیل شده است

---

<sup>1</sup> Glass  
<sup>2</sup> Pearson  
<sup>3</sup> Tippet  
<sup>4</sup> Fisher  
<sup>5</sup> Yates  
<sup>6</sup> Cochran  
<sup>7</sup> Chalmers  
<sup>8</sup> Lau

که شامل هر دو اجزای آماری و معلومات پزشکی می‌باشد. بیشتر متاآنالیزهایی که در زمینه پزشکی هستند، بر مبنای آزمایش‌های تصادفی ساخته می‌شوند که تحت کنترل می‌باشند.<sup>1</sup>

متاآنالیز اغلب بر روی مطالعاتی انجام می‌شود که قبلاً در ذهن طراحی نشده است. به علاوه بسیاری از آنها بر مبنای آماره‌های خلاصه‌ای هستند که از مقاله‌های منتشر شده استخراج شده‌اند. همچنین تعدادی مسائل مبهم وجود دارند که اعتبار چنین متاآنالیزهایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. یکی از محدودیت‌های اصلی متا-آنالیز این است که تنها شامل مطالعاتی است که داده‌های مورد نظر دوباره قابل جمع‌آوری باشند. اگر برآمدهای مورد توجه در مسیر یکسانی در هر آزمایش تعریف یا ثبت نشده باشند، امکان مناسب بودن یا ترکیب آن‌ها نیست. حتی اگر برآمدهای یکسان در هر آزمایش ثبت شده باشند، روشی که خلاصه‌های آماری محاسبه و گزارش می‌شوند ممکن است متفاوت باشند.

هدف متاآنالیز برآورد و ساختن استنباط‌ها درباره اختلاف بین اثرات دو درمان است. در این زمینه اندازه‌ی خاصی از اختلاف درمان انتخاب می‌شود. برای مثال از نسبت لگاریتم احتمال<sup>2</sup> در داده‌های دوتایی و یا اختلاف میانگین‌ها برای داده‌های توزیع نرمال استفاده می‌شود و برآوردهای مطالعه‌های مجزا و یک برآورد کلی را برای این اختلاف محاسبه می‌کند.

در متاآنالیز ممکن است طرح، جامعه بیماری، دسته درمان، اندازه‌ی برآمد اولیه و کیفیت متفاوت باشند. بنابراین منطقی است تا فرض کنیم اختلاف درمان تصحیح شده دقیقاً در تمام آزمایش‌ها یکسان نخواهد بود و بنابراین ناهمگنی میان آزمایش‌ها وجود خواهد داشت. لازم است تا اثر این ناهمگنی روی نتایج کلی به دقت بررسی شود. همچنین لازم است تا توجه بیشتری در انتخاب آزمایش‌هایی که در متاآنالیز شامل می‌گردند و در تفسیر نتایج به کار می‌روند، شود.

---

<sup>2</sup> Log odds ratio

### 1-3 اثرات تثبیت شده در برابر اثرات تصادفی

یکی از بحث‌های مرتبط با متاآنالیز انتخاب بین مدل اثرات تثبیت شده و مدل اثرات تصادفی می‌باشد که به منظور فراهم کردن یک برآورد کلی از اختلاف درمان مورد توجه قرار گرفته است. موضوع مورد نظر در زمینه‌ای از متاآنالیز شرح داده شده است که داده‌ها شامل برآوردهای آزمایش اختلاف درمان به همراه خطاهای استاندارد آن‌ها می‌باشد. در مدل اثرات تثبیت شده اختلاف درمان تصحیح شده چنان بررسی شده است که برای تمام آزمایش‌ها یکسان است. خطای استاندارد شده از هر برآورد آزمایش بر مبنای اختلاف نمونه‌گیری در هنگام آزمایش می‌باشد. در مدل اثرات تصادفی، فرض شده که اختلاف درمان تصحیح شده تعمیمی از یک متغیر تصادفی است که معمولاً به صورت نرمال توزیع می‌شود.

به عنوان یک نتیجه، خطای استاندارد هر برآورد آزمایش به علت افزایش اختلاف بین آزمایش، افزایش می‌یابد.

یک برآورد کلی از اختلاف درمان و بازه‌ی اطمینان مربوط به آن، خلاصه‌ی مفیدی از نتایج را فراهم می‌کند. مشکلی که وجود دارد این است که آن‌ها به طور کافی اختلاف اثری را که انتظار می‌رود بیمار داشته باشد فراهم نمی‌کنند. مدل اثرات تصادفی اختلاف بین مطالعه را برای برآورد کلی و به ویژه خطای استاندارد آن به حساب می‌آورد. بنابراین می‌توان استدلال کرد که نتایجی که از این طریق به دست می‌آیند بیشتر قابل تعمیم باشند. در حقیقت به نظر می‌رسد که مدل اثرات تصادفی انتخاب مناسب‌تری برای پاسخگویی به سؤالات باشد. چند تذکر در استفاده از مدل اثرات تصادفی وجود دارد، اول اینکه مدل اثرات تصادفی فرض می‌کند که نتایج آزمایش‌های شامل شده در متاآنالیز، نماینده‌ی نتایجی هستند که از کل جامعه مرکز درمان به دست می‌آیند. در واقع مراکزی که آزمایش‌های پزشکی را در بر می‌گیرند به صورت تصادفی انتخاب نشده‌اند. دوم اینکه زمانی که تنها تعداد کمی آزمایش متاآنالیز را در بر گرفته است ممکن است برآزش مدل اثرات تصادفی

که قادر به محاسبه هیچ واریانس بین مطالعه‌ای نیست صحیح نباشد. زمانیکه تنها یک آزمایش در دسترس است، تحلیل‌ها می‌تواند بر مبنای مدل اثرات تثبیت شده شکل گیرد.

زمانیکه هیچگونه ناهمگنی میان آزمایش‌ها وجود ندارد، هر دو مدل منجر به برآورد کلی و خطای استاندارد مشابهی می‌شوند. همچنانکه ناهمگنی افزایش می‌یابد خطای استاندارد برآورد کلی از مدل اثرات تصادفی نیز افزایش می‌یابد.

اختلاف بین برآوردهای کلی از هر دو روش در حد زیادی به اندازه‌ی برآوردها از آزمایش‌های اطلاعاتی مفیدی که در ارتباط با دیگران است وابسته می‌باشد. برای مثال اگر یک متاآنالیز بر مبنای یک مطالعه بزرگ با یک برآورد مثبت کوچک و چندین مطالعه کوچک با برآوردهای مثبت بزرگ باشد، برآورد کلی از مدل اثرات تصادفی بزرگتر از مدل اثرات تثبیت شده خواهد بود. در واقع اختلاف با افزایش ناهمگنی زیاد می‌شود. روش بیشتر محافظه کارانه‌ی مدل اثرات تصادفی در حالت عموم به تعداد بزرگی از بیماری‌ها که نیاز دارند تا اختلاف سطح درمان از روش اثرات تثبیت شده را اثبات کنند، منجر خواهد شد. شاید در بسیاری از حالات مفید باشد تا نتایج به دست آمده از طریق هر دو مدل تصادفی و تثبیت شده را بررسی کنیم. اگر آنها منجر به اختلافات مهمی در نتایج شوند آنگاه لازم است تا بررسی بیشتری صورت گیرد.

#### 1-4 مدل متاآنالیز

مدل متاآنالیز پیشنهادی شامل عبارات تصادفی و تثبیت شده می‌باشد. مدلی که فرض می‌کند پارامتر اندازه‌گیری اختلاف درمان در طی تمام آزمایش‌ها یکسان است به عنوان مدل اثرات تثبیت شده در نظر گرفته می‌شود. مدلی که اجازه می‌دهد تا این پارامتر به عنوان یک متغیر تصادفی که مقادیر متفاوتی را از یک آزمایش به آزمایش دیگر می‌گیرد، به عنوان مدل اثرات تصادفی در نظر گرفته می‌شود.



## 1-5 برآورد و آزمون فرض

فرض اصلی که مورد آزمون قرار می‌گیرد باید کاملاً مشخص باشد. برای مثال در مقایسه یک درمان جدید در برابر درمان استاندارد، فرض صفر نبود اختلاف درمان باید در برابر فرض دو طرفه‌ای که مقداری اختلاف بین دو درمان وجود دارد آزمون شود. اگر درمان جدید در بیش از یک سطح دارو آزمون شده باشد، ترکیب داده‌های سایر داروها مناسب نمی‌باشد. در این جا شاید سطح داروی اول مد نظر باشد. همچنین شاید بررسی ارتباط پاسخ دارو مد نظر باشد.

## 1-6 آزمون ناهمگنی

در بسیاری از شرایط تفاوت‌هایی که در نحوه‌ی مطالعه وجود دارد منجر به ناهمگنی خواهد شد. حتی اگر نحوه‌های مطالعه مشابهی برای تمام مطالعات استفاده شده باشد، اختلاف در کیفیت مطالعه، امکان اشتباه در پیاده کردن نحوه‌ی مطالعه را منجر خواهد شد که در نتیجه باعث افزایش ناهمگنی می‌شود. گاهی آزمون ناهمگنی به کار می‌رود تا تعیین کند کدام یک از مدل‌های اثرات تصادفی یا تثبیت شده برای اختلاف درمان ارائه شود. برای مثال اگر  $p$ - مقدار کمتر از یا مساوی  $0/05$  باشد از مدل برآورد اثرات تصادفی استفاده می‌شود در غیر این صورت از مدل برآورد اثرات تثبیت شده استفاده می‌شود. گرچه نتایج آزمون آماری ناهمگنی اطلاعات مفیدی را درباره‌ی اختلاف بین آزمایش‌ها فراهم می‌کند، یک تصمیم بر مبنای  $p$ - مقدار، آن‌چنانکه در بالا شرح داده شد، توصیه نمی‌شود.

## 1-7 یک مدل متاآنالیز اثرات تثبیت شده

فرض کنید  $r$  مطالعه مستقل وجود دارد که گروه تحت درمان را با گروه کنترل مقایسه می‌کنند. برای هر بیماری یک اندازه‌ی برآورد متداول گزارش شده وجود دارد. پارامتری که اندازه اختلاف درمان را بیان می‌کند با  $\theta$  نشان می‌دهیم. برای مثال این اندازه ممکن است میانگین اختلاف درمان برای داده‌های توزیع نرمال و یا نسبت لگاریتم احتمال برای داده‌های دوتایی باشد. فرض شده است که اگر دو درمان اثر برابر داشته باشند  $\theta$  مقدار صفر را بگیرد. برآورد  $\theta$  از  $i$ -امین مطالعه را با  $\hat{\theta}_i$  نشان می‌دهیم. به طور کلی مدل اثرات تثبیت شده چنین نمایش داده می‌شود:

$$\hat{\theta}_i = \theta + \varepsilon_i \quad i = 1, \dots, r$$

که در آن  $\varepsilon_i$ ها مقادیر خطا هستند که از توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس  $\varepsilon_i^2$  پیروی می‌کنند:

$$\hat{\theta}_i \sim N\left(\theta, \varepsilon_i^2\right)$$

## 1-8 برآورد و آزمون فرض اختلاف درمان

عموما واریانس برآوردشده‌ی  $\hat{\theta}_i$  بدین صورت رفتار می‌کند که اگر واریانس واقعی آن  $\varepsilon_i^2$  بود آنگاه هیچ مقدار خطایی در عبارت محاسبه شده‌ی  $\text{var}(\hat{\theta}_i)$  منظور نمی‌شد.  $w_i$  را معکوس واریانس برآورد شده‌ی  $\hat{\theta}_i$

در نظر می‌گیریم،  $w_i = \frac{1}{\text{var}(\hat{\theta}_i)}$  و آنگاه فرضیه توزیع چنین ساخته می‌شود، برای  $i = 1, \dots, r$

$$\hat{\theta}_i \sim N(\theta, w_i^{-1})$$

تحت فرض صفر که اختلاف درمان در هر مطالعه برابر صفر است، داریم: برای  $i = 1, \dots, r$

$$\hat{\theta}_i w_i \sim N(0, w_i)$$

$$\sum_{i=1}^r \hat{\theta}_i w_i \sim N\left(0, \sum_{i=1}^r w_i\right) \quad (1.1)$$

فرض صفر کلی که در آن اختلاف درمان در تمام مطالعات صفر می‌باشد، با مقایسه آن با آماره‌ی زیر آزمون می‌شود

$$U = \frac{(\sum_{i=1}^r \hat{\theta}_i w_i)^2}{(\sum_{i=1}^r w_i)} \quad (2.1)$$

که دارای توزیع کای-اسکور با یک درجه آزادی می‌باشد. اگر فرض کنیم که یک اختلاف درمان متداول در تمام مطالعات وجود دارد آنگاه

$$\sum_{i=1}^r \hat{\theta}_i w_i \sim N\left(\theta \sum_{i=1}^r w_i, \sum_{i=1}^r w_i\right) \quad (3.1)$$

و در تمام این عبارات اثر تثبیت شده  $\theta$  به وسیله  $\hat{\theta}$  به صورت زیر برآورد می‌شود

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^r \hat{\theta}_i w_i}{(\sum_{i=1}^r w_i)} \quad (4.1)$$

اگر  $w_i$  مقدار معلوم واریانس  $\hat{\theta}_i$ ها باشند آنگاه  $\hat{\theta}$  برآورد ماکسیمم درستنمایی از  $\theta$  خواهد بود. میزان خطای استاندارد  $\hat{\theta}$  به این صورت داده می‌شود

$$se(\hat{\theta}) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^r w_i}} \quad (5.1)$$

و یک برآورد فاصله اطمینان 95% برای  $\theta$ ، (CI) چنین خواهد بود

$$\hat{\theta} \pm 1/96 \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^r w_i}} \quad (6.1)$$

این محاسبات نیاز به برآورد اختلاف درمان و واریانس آن از هر مطالعه دارند و معمولاً یک آزمایش خطای

استانداردی را که به دست خواهد آمد گزارش می‌دهد و  $w_i$  می‌تواند چنین به دست آید

$$w_i = \frac{1}{\{se(\hat{\theta}_i)\}^2} \quad (7.1)$$

روش اثرات تثبیت شده گاهی اوقات به روش "فرض آزاد"<sup>1</sup> ارجاع داده می‌شود. زیرا برآورد اثرات تثبیت شده بر فرضیه پارامتر اختلاف درمان متداول در تمام مطالعات تکیه ندارد.

فرض کنید که فرضیه اختلاف درمان متداول در تمام مطالعات کم شده و فرضیه توزیع برآوردهای مطالعه

$$\hat{\theta}_i \sim N\left(\theta_i, w_i^{-1}\right) \quad \text{منحصر به فرد چنین باشد:}$$

که  $\theta_i$  پارامتر اختلاف درمان در مطالعه  $i$ -ام می‌باشد. به طور کلی برآورد اثر تثبیت شده‌ی،  $\hat{\theta}$ ، می‌تواند به

عنوان برآورد  $\frac{\sum_{i=1}^r \theta_i w_i}{\sum_{i=1}^r w_i}$  نمایش داده شود. که میانگین وزنی از پارامترهای اختلاف درمان مطالعه می‌باشد.

هرچند این عبارت قابل پذیرش برای  $\hat{\theta}$  است اما به نظر نمی‌رسد کافی باشد. زمانی که استنباطها درباره‌ی اختلاف بین دو درمان ساخته می‌شوند، یک اختلاف بین مطالعه منجر می‌شود که مقدار ناهمگنی را بررسی کنیم.

## 9-1 آزمون ناهمگنی در طی مطالعات

به منظور آزمون ناهمگنی در طی مطالعات از آزمون نمونه‌ای بزرگ استفاده می‌شود که بر مبنای این آماره

است

---

<sup>1</sup> Assumption Free

$$Q = \sum_{i=1}^r w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2 \quad (8.1)$$

که یک مجموع وزنی از مربعات اختلاف برآوردهای مطالعه منحصر به فرد از برآورد کلی می‌باشد. زمانی که پارامترهای اختلاف درمان همگن هستند،  $Q$  از یک توزیع کای-اسکور با  $r - 1$  درجه آزادی پیروی می‌کند. یک فرمول معادل و ساده‌تر چنین داده می‌شود

$$Q = \sum_{i=1}^r \hat{\theta}_i^2 w_i \quad (9.1)$$

### 10-1 مدل اثرات تثبیت شده برای داده‌های توزیع نرمال

$y_{ij}$  را پاسخ بیمار  $j$ -ام در مطالعه  $i$  تعریف می‌کنیم به طوریکه  $i = 1, \dots, r, j = 1, \dots, n_i$ ،  $n = \sum_{i=1}^r n_i$  تعداد کل بیماران در تمام مطالعات ترکیبی است و  $y_{ij}$  به صورت نرمال با میانگین  $\mu_{ij}$  و

واریانس  $\sigma^2$  توزیع شده است. مدل خطی آن را به طور کلی می‌توان چنین نوشت

$$y_{ij} = \mu_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

که  $\varepsilon_{ij}$ ها عبارات خطا هستند که از یک توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس  $\sigma^2$  پیروی می‌کنند و همچنین فرض شده که عبارات خطا ناهمبسته هستند و به صورت همگن می‌باشند.

$$\mu_{ij} = \alpha + \eta_{ij} \quad \text{عبارت سیستماتیک مدل را می‌توان چنین نوشت:}$$

که  $\alpha$  میزان عرض از مبدأ است و  $\eta_{ij} = \beta_1 x_{1ij} + \dots + \beta_a x_{aij}$  ترکیبی خطی از متغیرهای توضیحی است.

مدلی که یک برآورد اثرات تثبیت شده کلی از اختلاف میانگین بین دو درمان را فراهم می‌کند، شامل متغیرهای تصادفی کمکی مطالعه و درمان می‌باشد که بدین صورت داده می‌شود:

$$\mu_{ij} = \alpha + \beta_{0i} + \beta_1 x_{1ij}$$

عبارت  $\alpha + \beta_{0i}$  نماینده‌ی اثر در گروه کنترل در مطالعه  $i$  می‌باشد و  $\alpha$  نماینده‌ی اثر در گروه کنترل در مطالعه  $r$  می‌باشد، پارامتر  $\beta_1$  نماینده‌ی اختلاف میانگین مطلق بین گروه‌های تحت درمان و کنترل می‌باشد.

### 11-1 روش کلی و پارامتری اثرات تصادفی

در مدل اثرات تصادفی فرض می‌شود که پارامترهای اختلاف درمان  $(\theta_1, \dots, \theta_r)$ ، در  $r$  مطالعه نمونه‌ای از مشاهدات مستقل از توزیع  $N(\theta, \tau^2)$  پیروی می‌کنند. مدل اثرات تصادفی به طور کلی چنین نمایش داده می‌شود:

$$\hat{\theta}_i = \theta + \vartheta_i + \varepsilon_i \quad i = 1, \dots, r$$

که  $\vartheta_i$  اثرات تصادفی هستند که به صورت نرمال با میانگین صفر و واریانس  $\tau^2$  توزیع شده‌اند. همچنین فرض شده که  $\vartheta_i$  و  $\varepsilon_i$  به طور مستقل توزیع شده‌اند.

$$\hat{\theta}_i \sim N\left(\theta, \varepsilon_i^2 + \tau^2\right)$$

### 12-1 برآورد و آزمون فرض اختلاف درمان

معمولا  $\tau^2$  نامعلوم است و باید از داده‌ها برآورد شود. بنابراین فرضیه توزیع به صورت زیر ساخته می‌شود

$$\hat{\theta}_i \sim N\left(\theta, w_i^{-1} + \hat{\tau}^2\right)$$

که  $\hat{\tau}^2$  برآوردی از  $\tau^2$  است. با جایگزین کردن  $w_i^* = (w_i^{-1} + \hat{\tau}^2)^{-1}$  به دست می‌آید

$$\hat{\theta}_i \sim N(\theta, (w_i^*)^{-1})$$

اگر  $(w_i^*)^{-1}$  واریانس حقیقی  $\hat{\theta}_i$  باشد آنگاه آماره آزمون به صورت زیر به دست می‌آید

$$U^* = \frac{(\sum_{i=1}^r \hat{\theta}_i w_i^*)^2}{\sum_{i=1}^r w_i^*} \quad (10.1)$$

که از یک توزیع کای-اسکور با یک درجه آزادی تحت فرض صفر که اختلاف درمانی وجود ندارد، پیروی

می‌کند  $(\theta = 0)$ . اگر  $(w_i^*)^{-1}$  واریانس حقیقی  $\hat{\theta}_i$  باشد آنگاه برآورد  $ML$  از  $\theta$  به وسیله  $\hat{\theta}^*$  داده می‌شود که

$$\hat{\theta}^* = \frac{\sum_{i=1}^r \hat{\theta}_i w_i^*}{\sum_{i=1}^r w_i^*} \quad (11.1)$$

که  $\hat{\theta}^*$  به طور مجانبی برای  $\theta$  ناریب است و برآورد واریانس آن برابر است با

$$\frac{1}{\sum_{i=1}^r w_i^*} \quad (12.1)$$

و همچنین میزان خطای استاندارد آن برابر است با

$$se(\hat{\theta}^*) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^r w_i^*}} \quad (13.1)$$

و یک فاصله اطمینان 95% برای  $\theta$  عبارت است از

$$\hat{\theta}^* \pm 1/96 \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^r w_i^*}} \quad (14.1)$$

اگر  $\hat{t}^2$  کوچک باشد آنگاه وزن‌های اصلاح شده  $w_i^*$  نزدیک به وزن‌های اصلی  $w_i$  خواهند بود. در این حالت خطای استاندارد و فاصله اطمینان  $(CI)$ <sup>1</sup> به دست آمده از مدل اثرات تصادفی مشابه مدل اثرات تثبیت شده می‌باشد و همچنین برآورد کلی اختلاف درمان از هر دو مدل مشابه خواهد بود. اگر  $\hat{t}^2$  مقدار بزرگی داشته باشد خطای استاندارد و بازه اطمینان  $(CI)$  برای مدل اثرات تصادفی بسیار بزرگ خواهد بود. برآورد اثرات تصادفی اختلاف درمان به طرف میانگین حسابی از برآوردهای مطالعه منحصر به فرد نزدیک خواهد شد. اینکه چه مقدار این برآورد از برآورد اثرات تثبیت شده تفاوت دارد به میزانی که مطالعات با بزرگترین وزن‌های اصلی  $w_i$  که در ارتباط با اندازه برآوردهای اختلاف درمان هستند، وابسته است.

### 13-1 برآورد $\tau^2$ با استفاده از روش گشتاورها

روشی که در اینجا بررسی می‌شود تا  $\tau^2$  را برآورد کنیم، روش گشتاورهاست.

تحت مدل اثرات تصادفی، برآورد اثرات تثبیت شده  $\theta$  عبارت خواهد بود از

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^r \hat{\theta}_i w_i}{\sum_{i=1}^r w_i}$$

که دارای میانگین  $\theta$  و واریانس زیر است

---

<sup>1</sup> Confidence Interval



$$\begin{aligned}
\text{var}(\hat{\theta}) &= \frac{\sum_{i=1}^r w_i^2 \text{var}(\hat{\theta}_i)}{(\sum_{i=1}^r w_i)^2} = \frac{\sum_{i=1}^r w_i^2 (w_i^{-1} + \tau^2)}{(\sum_{i=1}^r w_i)^2} \\
&= \frac{1}{\sum_{i=1}^r w_i} + \frac{\tau^2 \sum_{i=1}^r w_i^2}{(\sum_{i=1}^r w_i)^2}
\end{aligned} \tag{15.1}$$

آماره  $Q$  مورد استفاده برای آزمون ناهمگنی چنین است

$$Q = \sum_{i=1}^r w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2 = \sum_{i=1}^r w_i (\hat{\theta}_i - \theta)^2 - \left( \sum_{i=1}^r w_i \right) (\hat{\theta} - \theta)^2 \tag{16.1}$$

بنابراین مقدار امید  $Q$ ،  $E(Q)$ ، به این صورت داده می شود

$$\begin{aligned}
E(Q) &= \sum_{i=1}^r w_i \text{var}(\hat{\theta}_i) - \left( \sum_{i=1}^r w_i \right) \text{var}(\hat{\theta}) \\
&= \sum_{i=1}^r w_i (w_i^{-1} + \tau^2) \\
&\quad - \left( \sum_{i=1}^r w_i \right) \left\{ \frac{1}{\sum_{i=1}^r w_i} + \frac{\tau^2 \sum_{i=1}^r w_i^2}{(\sum_{i=1}^r w_i)^2} \right\} \\
&= (r-1) + \tau^2 \left( \sum_{i=1}^r w_i - \frac{\sum_{i=1}^r w_i^2}{\sum_{i=1}^r w_i} \right).
\end{aligned} \tag{17.1}$$

در نتیجه با استفاده از روش گشتاورها  $\hat{\tau}^2$  چنین برآورد می شود

$$\hat{t}^2 = \frac{Q - (r - 1)}{\sum_{i=1}^r w_i - \sum_{i=1}^r w_i^2 / \sum_{i=1}^r w_i} \quad (18.1)$$

که به وسیله در سیمونین<sup>1</sup> و لارید<sup>2</sup> (1986) توضیح داده شده است.

چون احتمال منفی بودن برآورد روش گشتاورها وجود دارد، در عمل برآورد مورد استفاده را

مقدار ماکسیمم صفر و  $\hat{t}^2$  در نظر می‌گیریم. این بدان معناست که زمانیکه مقدار  $Q$  کمتر از درجه آزادی‌اش باشد مقدار برآورد روش گشتاورها برابر با صفر خواهد بود.

آزمون ناهمگنی با استفاده از آماره  $Q$ ، آزمون  $H_0: \tau^2 = 0$  می‌باشد. اگر  $\hat{t}^2 \leq 0$  باشد تحلیل اثرات

تثبیت شده مناسب‌تر است زیرا این زمانی رخ می‌دهد که  $Q < E(Q; \tau^2 = 0) = r - 1$ .

می‌توان مشاهده نمود که با جایگزینی  $\tau^2 = 0$  در مدل اثرات تصادفی، مدل اثرات تثبیت شده به دست می‌آید.

اگر  $\hat{t}^2 > 0$  باشد آنگاه می‌توان به طور تقریبی این نتایج را در نظر گرفت

$$\hat{\theta}_i \sim N\left(\theta, w_i^{-1} + \hat{t}^2\right) \equiv N\left(\theta, (w_i^*)^{-1}\right)$$

## 14-1 روش درست‌نمایی برآورد $\tau^2$

مدل اثرات تصادفی دارای فرضیه توزیعی بدین شکل می‌باشد

$$\hat{\theta}_i \sim N(\theta, \xi_i^2 + \tau^2)$$

---

DerSimonian<sup>1</sup>  
Larid<sup>2</sup>

در روش درستنمایی به منظور برآورد  $\tau^2$  که در اینجا شرح داده می‌شود،  $w_i^{-1}$  مقداری معلوم و برابر با  $\varepsilon_i^2$  است. تابع درستنمایی از مطالعه  $t$  چنین می‌باشد

$$L(\theta, \tau^2, \hat{\theta}_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi(w_i^{-1} + \tau^2)}} \exp\left\{-\frac{(\hat{\theta}_i - \theta)^2}{2(w_i^{-1} + \tau^2)}\right\} \quad (19.1)$$

برای متآنالیزی که شامل  $r$  مطالعه مستقل است، تابع درستنمایی با بسط تابع درستنمایی مطالعه منحصر به فرد داده می‌شود و تابع لگاریتم درستنمایی چنین به دست می‌آید

$$\begin{aligned} \ell(\theta, \tau^2; \hat{\theta}_i, i = 1, \dots, r) \\ = c - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^r \log(w_i^{-1} + \tau^2) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^r \frac{(\hat{\theta}_i - \theta)^2}{(w_i^{-1} + \tau^2)} \end{aligned} \quad (20.1)$$

برآوردهای  $ML$  از  $\theta$  و  $\tau^2$  از طریق طرح (ترتیب) تکراری پیدا شده‌اند که هر تکرار شامل دو مرحله است.

اول اینکه،  $\tau^2$  را ثابت کرده و مقدار  $\theta$  که لگاریتم درستنمایی را ماکسیمم می‌کند، محاسبه می‌کنیم سپس  $\theta$

را ثابت در نظر گرفته و مقدار  $\tau^2$  را که لگاریتم درستنمایی را ماکسیمم می‌کند، محاسبه می‌کنیم. بنابراین

برآورد  $\theta$  در  $(t+1)$ -امین چرخه از تکرار چنین به دست می‌آید

$$\hat{\theta}_{t+1}^* = \frac{\sum_{i=1}^r \hat{\theta}_i w_{it}^*}{\sum_{i=1}^r w_{it}^*} \quad t = 1, 2, \dots \quad (21.1)$$

که  $\mathbf{w}_{it}^* = (w_i^{-1} + \hat{\tau}_{ML}^2)^{-1}$  و  $\hat{\tau}_{ML}^2$  برآورد  $ML$  از  $\tau^2$  در  $t$ -امین چرخه از تکرار است. برآورد  $ML$

از  $\tau^2$  در  $(t+1)$ -امین چرخه از تکرار را می‌توان از روش نیوتن-رافسون به دست آورد که متناوباً نیازمند به

کار بردن معادله زیر است

$$\sum_{i=1}^r w_{i,t+1}^* = \sum_{i=1}^r (w_{i,t+1}^*)^2 (\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{t+1}^*)^2 \quad (22.1)$$

و یک برآورد تقریبی چنین به دست می آید

$$\hat{\tau}_{M,t+1}^2 = \frac{\sum_{i=1}^r (w_{it}^*)^2 \left\{ (\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{t+1}^*)^2 - w_i^{-1} \right\}}{\sum_{i=1}^r (w_{it}^*)^2} \quad (23.1)$$

با شروع فرایند تکراری در روش برآورد گشتاورهای  $\tau^2$ ، مقدار اولیه را می توان  $\hat{\tau}_{M,0}^2$  در نظر گرفت. برآورد

ماکسیم درستنمایی  $\tau^2$  معمولاً پیش برآورد را ارائه می دهد زیرا این روش هیچ میزانی از اطلاعات مورد استفاده در برآورد  $\theta$  را در بر نمی گیرد اما روش ماکسیم درستنمایی محدود شده (*REML*) با اصلاح معادله

درستنمایی با حذف پارامتر  $\theta$ ، ایراد روش قبلی را تا حدودی جبران می کند. تابع لگاریتم درستنمایی **REML**

به جای مشاهدات  $\hat{\theta}_i$ ، بر مبنای عبارات باقیمانده  $(\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{t+1}^*)$  می باشد و به این صورت داده می شود

$$\begin{aligned} \ell_R \left\{ \tau^2; (\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{t+1}^*) \quad i = 1, \dots, r \right\} \\ = c - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log \left( w_i^{-1} + \tau^2 \right) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{(\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{t+1}^*)^2}{\left( w_i^{-1} + \tau^2 \right)} \\ - \frac{1}{2} \log \left\{ \sum_{i=1}^r \frac{1}{\left( w_i^{-1} + \tau^2 \right)} \right\}. \end{aligned} \quad (24.1)$$

برآوردهای *REML* در برابر یک روش تکراری مشابه که در بالا شرح داده شد پیدا شده است که در اینجا

برآوردهای *REML* در برابر یک روش تکراری مشابه که در بالا شرح داده شد پیدا شده است که در اینجا  $\mathbf{w}_{it}^* = \left( w_i^{-1} + \hat{\tau}_{R,t}^2 \right)^{-1}$  در  $(t+1)$ -امین چرخه از تکرار (21.1) مورد استفاده قرار می گیرد تا