

تعیین حجم نمونه در داده‌های دوتایی برای دو گروه مستقل در مطالعات پزشکی

سید احسان صفاری: متخصص آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران. ehsanreiki@yahoo.com
 * عادل هاشمی فرد: مرکز تحقیقات علوم مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). hashemifardadele@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱/۲۹

تاریخ دریافت: ۹۴/۹/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: امروزه مقایسه دو گروه مستقل در بسیاری از مطالعات پزشکی جهت بررسی تاثیر یک روش یا داروی جدید بسیار صورت می‌پذیرد، اما متأسفانه در برخی تحقیقات مربوط به این دسته از مطالعات پزشکی، قسمت حجم نمونه به صورت علمی محاسبه نشده است و بیشتر مبنی بر روش تجربی می‌باشد و این موضوع نتایج مطالعات را مخدوش می‌کند. لذا، این مقاله به بررسی چگونگی تعیین حجم نمونه برای داده‌های دوتایی هنگامی که هدف از تحقیق مقایسه دو گروه مستقل می‌باشد پرداخته است.

روش کار: در این مطالعه کاربردی، چگونگی تعیین حجم نمونه برای داده‌های دوتایی جهت مقایسه دو نسبت، مورد بحث قرار گرفته است. آزمون‌های آماری مورد استفاده در این تحقیق شامل آزمون‌های مجذور کای، دقیق فیشر و مجذور کای با استفاده از تصحیح یتس می‌باشد و روابط و جداول ارائه شده در راستای تعیین حجم نمونه لازم در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ با توان آزمون ۸۰ و ۹۰ درصد است. از نرم‌افزار R نسخه ۳.۰.۱ جهت محاسبه حجم نمونه در حالت‌های مختلف استفاده شده است.

یافته‌ها: یافته‌های این مطالعه در غالب روابط ریاضی و جداول می‌باشد که در جهت به دست آوردن حجم نمونه مطلوب در داده‌های دوتایی برای دو گروه مستقل و در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ با توان آزمون ۸۰ و ۹۰ درصد ارائه شده‌اند.

نتیجه‌گیری: در مطالعاتی که طرح تحقیق آن‌ها بر مبنای مقایسه دو گروه مستقل در داده‌های دوتایی می‌باشد، جهت افزایش توان مطالعه و اعتبار بیشتر نتایج تحقیق، استفاده از روابط و جداول تعیین حجم نمونه که در این مقاله ارائه شده‌اند، اکیداً توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: برآورد حجم نمونه، دو گروه مستقل، متغیر دوتایی، توان آزمون، مطالعات بالینی

مقدمه

بحث حجم نمونه لازم در تحقیقات پزشکی از مواردی است که تمامی محققان در ابتدای تحقیق با آن مواجه هستند. اهمیت انتخاب حجم مناسب برای نمونه مورد مطالعه به دلیل افزایش توان مطالعه و صحت و اعتبار نتایج مطالعه می‌باشد. در برخی متون آمار زیستی از عبارت "حداقل حجم نمونه" استفاده شده است که ممکن است این تصور را در خوانندگان ایجاد کند که هر چه حجم نمونه بیشتر باشد، نتایج بهتری حاصل خواهد شد در صورتی که این برداشت اشتباه است. علاوه بر این، حجم نمونه زیاد باعث افزایش هزینه و زمان و مخصوصاً در مطالعات پزشکی باعث می‌شود که افراد بیشتری در مخاطره قرار گیرند و در مقابل حجم نمونه کم از اعتبار نتایج و توان آزمون

می‌کاهد (1).

حجم نمونه مناسب برای مطالعه در وهله اول بر مبنای اهداف اصلی و طرح تحقیق تعیین می‌شود. در بسیاری از مطالعات بالینی، هدف اصلی از انجام مطالعه مقایسه دو روش موجود در راستای پیشنهاد روش بهتر با عوارض کمتر می‌باشد. به علاوه، بررسی یک عامل خاص مانند بهبود وضعیت بیمار و یا تأثیر بخشی داروی خاص نیز در اهداف اصلی این گونه مطالعات به چشم می‌خورد. این عوامل در مباحث آماری به عنوان یک متغیر دوتایی (Binary variable) شناخته می‌شوند (۱-۴). به عنوان مثال، نتیجه استفاده از یک روش یا داروی جدید در مطالعات بالینی ممکن است منجر به شکست/پیروزی، فوت/ادامه حیات و یا بهبود بیماری/عدم بهبودی شود. به علاوه، در بسیاری

جدول ۱- جدول توافقی طرح اولیه تحقیق جهت مقایسه نسبت بهبودی در دو گروه

گروه	نتیجه بیماری		مجموع	نسبت بهبودی	
	بهبودی	عدم بهبودی		مشاهده شده	پیش بینی شده
اول	a	c	m	a/m	π_1
دوم	b	d	$n = \phi m$	b/n	π_2
مجموع	r	s	$N = n + m$		

ذکر است که توصیه می‌شود بیماران به‌طور تصادفی در دو گروه جهت درمان با یکی از روش‌ها قرار گیرند. در مرحله طراحی تحقیق، ممکن است تعداد بیماران در دو گروه برابر باشد که در این صورت $n=m$ خواهد بود و یا اینکه تعداد بیماران دو گروه متفاوت باشند و بنابراین $n = \phi m$ که $\phi \neq 1$. جدول ۱ طراحی یک پژوهش را با دو گروه با تعداد بیمار نابرابر که در نهایت منجر به شکست و یا پیروزی در فرایند بهبود بیماری می‌شود را نشان می‌دهد (۱-۴).

مقادیر π_1 و π_2 در جدول ۱ نشان‌دهنده نسبت پیش‌بینی شده در مورد بهبود بیماری در دو گروه بیماران است که در مرحله برنامه‌ریزی طرح تحقیق بایستی مشخص شوند و مطابق با آن‌ها، اندازه اثر (Effect size) و یا تفاوت $(\delta = \pi_2 - \pi_1)$ پیش‌بینی شده تعیین گردد. در برخی موارد، پیش‌بینی اندازه اثری (δ) مناسب در تحقیق مشکل می‌باشد. اما با مشخص بودن احتمال بهبود بیماری در گروه اول (تحت روش اول) که همان مقدار π_1 است، اندازه بخت مرتبط با آن به‌صورت $\pi_1/(1 - \pi_1)$ قابل محاسبه می‌باشد و به‌طور مشابه اندازه بخت مرتبط با احتمال بهبود بیماری در گروه دوم نیز با رابطه $\pi_2/(1 - \pi_2)$ به دست می‌آید. با تقسیم این دو مقدار، نسبت بخت‌ها (Odds ratio) به‌صورت $OR = \pi_2/(1 - \pi_1)/[\pi_1/(1 - \pi_2)]$ محاسبه می‌شود و بنابراین با داشتن مقدار فرضی برای π_1 ، مقدار π_2 با استفاده از رابطه زیر قابل محاسبه می‌باشد:

$$\pi_2 = \frac{OR\pi_1}{(1 - \pi_1 + OR\pi_1)} \quad (۱)$$

موارد متغیرهای رتبه‌ای و حتی متغیرهای پیوسته نیز به‌صورت متغیر دوتایی دسته‌بندی می‌شوند. به‌عنوان مثال، شاخص توده بدنی (Body Mass Index-BMI) یک متغیر پیوسته کمی است، اما در برخی تحقیقات با مقایسه این متغیر با یک مقدار مرزی (مانند ۳۰)، بیماران را در دو دسته $30 <$ و $30 \geq$ تقسیم‌بندی می‌کنند.

به دلیل آنکه مطالعات اشاره شده در راستای مقایسه دو گروه مستقل، به‌وفور در علوم بالینی صورت می‌پذیرد و تعداد نمونه‌های مورد مطالعه در این‌گونه تحقیقات بایستی به نحوی باشند که مطالعه را با توان آزمون بالا و به نتایج معتبر منجر کند و همچنین به خاطر عدم توجه کافی به اهمیت و ضرورت بالای نحوه صحیح تعیین حجم نمونه لازم به‌خصوص در مطالعات پزشکی، تصمیم گرفته شد تا در این مقاله مباحثی در راستای تعیین حجم نمونه مناسب برای داده‌های دوتایی در دو گروه مستقل ارائه و روابط ریاضی و جداول مربوطه جهت راحتی استفاده برای محققین، در این مطالعه قرار گرفت.

روش کار

حجم نمونه در مقایسه دو نسبت: در مطالعات پزشکی، معمولاً نتیجه درمان با استفاده از یک روش پیشنهادی منجر به یکی از حالت‌های بهبود بیماری (با کد ۱) و یا عدم بهبود بیماری (با کد ۰) می‌شود که این کدها در واقع متغیر پاسخ این تحقیق را به‌صورت یک متغیر دوتایی تعریف می‌کند. در اکثر مواقع مقایسه دو گروه موردنظر محقق بوده و در نتیجه یک جدول توافقی 2×2 با تعداد n بیمار در گروه اول (که با روش ۱ تیمار شده‌اند) و تعداد m بیمار در گروه دوم (که با روش ۲ تیمار شده‌اند) به وجود می‌آید. لازم به

جدول ۲- حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت در هر گروه با استفاده از آزمون دو طرفه (خطای نوع اول ۵٪، توان آزمون ۸۰٪)

π_2	π_1																	
	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9
0.1	435																	
0.15	141	686																
0.2	76	199	906															
0.25	49	100	250	1094														
0.3	36	62	121	294	1251													
0.35	27	43	73	138	329	1377												
0.4	22	32	49	82	152	356	1471											
0.45	18	25	36	54	89	163	376	1534										
0.5	15	20	27	39	58	93	170	388	1565									
0.55	12	16	22	29	41	61	96	173	392	1565								
0.6	11	14	17	23	31	42	62	97	173	388	1534							
0.65	9	11	14	18	24	31	43	62	96	170	376	1471						
0.7	8	10	12	15	19	24	31	42	61	93	163	356	1377					
0.75	7	8	10	12	15	19	24	31	41	58	89	152	329	1251				
0.8	6	7	8	10	12	15	18	23	29	39	54	82	138	294	1094			
0.85	5	6	7	8	10	12	14	17	22	27	36	49	73	121	250	906		
0.9	4	5	6	7	8	10	11	14	16	20	25	32	43	62	100	199	686	
0.95	4	4	5	6	7	8	9	11	12	15	18	22	27	36	49	76	141	435

جدول ۳- حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت در هر گروه با استفاده از آزمون دو طرفه (خطای نوع اول ۵٪، توان آزمون ۹۰٪)

π_2	π_1																	
	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9
0.1	582																	
0.15	188	918																
0.2	101	266	121															
0.25	65	133	335	146														
0.3	47	82	161	392	167													
0.35	36	57	97	185	440	184												
0.4	28	42	65	109	203	477	196											
0.45	23	33	47	72	118	217	503	205										
0.5	19	26	36	52	77	125	227	519	209									
0.55	16	21	28	39	54	81	128	231	524	209								
0.6	14	17	23	30	40	56	82	130	231	519	205							
0.65	12	15	19	24	31	41	57	82	128	227	503	196						
0.7	10	12	15	19	24	31	41	56	81	125	217	477	184					
0.75	8	10	13	16	19	24	31	40	54	77	118	203	440	167				
0.8	7	9	11	13	16	19	24	30	39	52	72	109	185	392	1464			
0.85	6	7	9	11	13	15	19	23	28	36	47	65	97	161	335	121		
0.9	5	6	7	9	10	12	15	17	21	26	33	42	57	82	133	266	918	
0.95	4	5	6	7	8	10	12	14	16	19	23	28	36	47	65	101	188	582

است. انتخاب روش آماری مناسب در این مبحث، مرتبط با حجم نمونه در گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد. هرچند در مواردی که در یک جدول 2×2 فراوانی مورد انتظار یک یا چند سلول کمتر از عدد ۵ باشد از تصحیح یتس در آزمون مجذور کای استفاده می‌شود، اما بیشتر نرم‌افزارهای آماری به راحتی قادر به محاسبه آزمون دقیق فیشر برای

بنابراین، به جای در نظر گرفتن مقادیر احتمالی برای π_1 و π_2 می‌توان از مقادیر پیش‌بینی شده برای OR و π_1 استفاده کرده و با توجه به رابطه (۱) به محاسبه مقدار پیش‌بینی شده برای π_2 و در نهایت محاسبه مقدار δ پرداخت (۱، ۴). روش‌های آماری متداول برای مقایسه دو نسبت شامل آزمون مجذور کای و آزمون دقیق فیشر

مقایسه این دو نسبت می‌باشند (۳، ۸).
آزمون مجذور کای: حجم نمونه لازم برای گروه اول با استفاده از آزمون مجذور کای با فرض معلوم بودن مقادیر π_1 ، π_2 ، ϕ ، سطح معنی‌داری و توان آزمون با استفاده از رابطه زیر قابل محاسبه می‌باشد:

$$m = \frac{\left\{ z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(1+\phi)\bar{\pi}(1-\bar{\pi})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)} \right\}^2}{\phi\delta^2} \quad (۲)$$

در جداول ۴ و ۵ نشان داده شده‌اند.
آزمون دقیق فیشر: در صورت استفاده از آزمون دقیق فیشر و یا مجذور کای با تصحیح یتس، ابتدا مقدار m را با استفاده از یکی از دو رابطه فوق محاسبه کرده و سپس با استفاده از رابطه $m' = Cm$ حجم نمونه لازم برای گروه اول را به دست می‌آوریم که مقدار C از معادله زیر به دست می‌آید (۴):

$$C = \frac{1}{4} \left\{ 1 + \sqrt{1 + \frac{2(1+\phi)}{\phi m |\delta|}} \right\}^2 \quad (۴)$$

که در رابطه (۲) داریم $\bar{\pi} = (\pi_1 + \phi\pi_2)/(1+\phi)$ و حجم نمونه لازم برای گروه دوم برابر است با $n = \phi m$ و بنابراین حجم نمونه لازم برای کل این مطالعه از رابطه $N = m + n = m(1+\phi)$ قابل محاسبه می‌باشد (۴).
 در صورتی که اندازه اثر به فرم نسبت بخت‌ها بیان شده باشد، حجم نمونه لازم از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$m = \frac{1+\phi}{\phi} \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2}{(\log OR)^2 \bar{\pi}(1-\bar{\pi})} \quad (۳)$$

که در این حالت نیز حجم نمونه کل به فرم

جدول ۴- حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت در هر گروه با استفاده از نسبت بخت‌ها (خطای نوع اول ۵٪، توان آزمون ۸۰٪)

	π_1																		
OR	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9	0.95
1.2	9133	4870	3473	2795	2409	2171	2024	1936	1895	1893	1930	2008	2137	2335	2638	3117	3944	5633	10760
1.3	4242	2274	1630	1318	1141	1034	968	930	914	917	938	979	1046	1147	1300	1541	1956	2803	5369
1.4	2486	1340	965	784	682	621	583	563	555	559	574	601	644	709	806	958	1219	1750	3361
1.5	1653	896	648	530	463	423	399	386	382	386	398	418	449	495	565	673	858	1235	2376
1.6	1190	648	472	387	340	311	295	287	285	289	298	314	338	374	427	510	652	940	1811
1.7	904	495	362	299	263	242	230	225	224	227	235	249	268	297	340	407	521	752	1452
1.8	715	394	289	240	212	196	187	183	183	186	193	204	221	245	281	337	432	624	1207
1.9	486	270	201	168	149	139	133	131	132	135	141	149	162	181	207	249	320	464	1030
2	582	322	238	198	176	163	156	153	153	157	163	173	187	208	239	287	368	533	401
3	154	91	70	61	56	54	53	53	54	56	59	64	70	78	91	110	142	206	268
4	83	51	41	36	34	33	33	34	35	36	39	42	46	52	60	73	95	138	207
5	54	35	29	26	25	25	25	25	26	28	30	32	35	40	46	56	73	107	111
10	19	14	13	12	12	12	13	13	14	15	16	17	19	21	25	30	39	57	103

جدول ۵- حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت در هر گروه با استفاده از نسبت بخت‌ها (خطای نوع اول ۵٪، توان آزمون ۹۰٪)

	π_1																		
OR	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9	0.95
1.2	12227	6520	4649	3742	3224	2907	2709	2592	2537	2535	2583	2688	2861	3126	3531	4173	5280	7541	14405
1.3	5679	3044	2182	1765	1528	1384	1295	1245	1223	1227	1255	1311	1400	1535	1740	2063	2619	3752	7188
1.4	3327	1793	1292	1050	913	831	781	753	743	748	768	805	862	949	1078	1282	1631	2343	4500
1.5	2212	1199	868	709	619	566	534	517	512	517	532	560	601	663	756	900	1149	1653	3181
1.6	1592	868	631	518	454	417	395	384	381	386	399	420	453	500	572	683	872	1258	2424
1.7	1210	663	485	400	352	324	308	300	299	304	315	333	359	398	455	545	697	1007	1944
1.8	957	527	387	321	284	262	250	245	244	249	258	273	296	328	376	451	578	836	1615
1.9	779	432	319	265	235	218	209	205	205	210	218	231	251	279	320	384	492	713	1379
2	650	362	268	224	200	186	179	176	176	180	188	200	217	242	278	333	429	621	1203
3	207	121	94	81	75	71	70	70	72	75	79	85	93	105	121	146	189	276	536
4	110	68	55	49	46	44	44	45	46	49	52	56	61	69	80	98	126	184	359
5	73	47	38	35	33	33	33	34	35	37	39	43	47	53	62	75	98	142	277
10	26	19	17	16	16	17	17	18	18	20	21	23	25	29	33	40	52	76	148

برخی مطالعات، مقدار نسبت بهبود بیماری در یکی از گروه‌ها مشخص است. به‌عنوان مثال، ممکن است تحقیق وسیعی درباره تأثیر داروی A در جامعه تقریباً یکسان و شرایط مشابه با مطالعه شما صورت پذیرفته و نتیجه‌گیری شده که نرخ موفقیت این دارو ۲۰٪ است. همچنین فرض کنید که شما به دنبال مقایسه تأثیر داروی A که درمان استاندارد می‌باشد با داروی جدید هستید. در این حالت نیازی به در نظر گرفتن گروه شاهد و بررسی تأثیر داروی A در بیماران این گروه نمی‌باشد و کافی است که تنها یک گروه در نظر گرفت و نرخ موفقیت داروی جدید را با نرخ موفقیت داروی استاندارد ($\pi_1 = 0.20$) مقایسه کرد. کاربرد اصلی این موضوع در مطالعات Historical Control می‌باشد (8).

آزمون مجذور کای با معلوم بودن یک نسبت: حجم نمونه لازم (N برای یک گروه) با فرض معلوم بودن مقادیر سطح معنی‌داری و توان آزمون برای مقایسه نسبت پیش‌بینی شده موفقیت (π_2) با نسبت موفقیت ثبت شده (π_1) از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$N = \frac{\left\{ z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1)} + z_{1-\beta} \sqrt{\pi_2(1-\pi_2)} \right\}^2}{\delta^2} \quad (5)$$

لازم به ذکر است که از نرم‌افزار آماری R نسخه ۳,۱,۱ جهت محاسبه حجم نمونه در حالت‌های مختلف در این مقاله استفاده شده است و کدهای

صورت فرض را بر این نهاد که از آزمون دقیق فیشر در تحلیل استفاده خواهد شد. در حالت کلی، در مواردی که مقدار $\pi(1-\pi)$ کمتر از ۰/۱۵ است بایستی حجم نمونه با احتیاط بیشتری محاسبه شود (4). جدول ۶ حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت در هر گروه با استفاده از تصحیح یتس در آزمون مجذور کال و تفاضل دو نسبت را نشان می‌دهد.

چگونگی تخصیص حجم نمونه در دو گروه: در بسیاری از مطالعات پزشکی، تخصیص نمونه‌ها به‌طور مساوی بین دو گروه صورت می‌پذیرد اما این یک قاعده کلی نیست و بعضاً توصیه می‌شود که با در نظر گرفتن نسبت تخصیص نمونه‌ها در دو گروه به فرم زیر:

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

توان مطالعه را برای مقایسه دو گروه به حداکثر مقدار افزایش دهیم. به‌عنوان مثال، اگر نسبت‌های پیش‌بینی شده در دو گروه به ترتیب ۰/۳ و ۰/۵ باشند، در این صورت حجم نمونه بیشتر در گروه دوم نسبت به گروه اول توان بیشتری فراهم می‌آورد.

در برخی موارد در مطالعات مورد-شاهدی محدودیت‌هایی در جمع‌آوری حجم نمونه در گروه مورد هستیم و بنابراین جمع‌آوری نمونه‌های بیشتر در گروه شاهد روش مناسبی برای افزایش توان مطالعه می‌باشد (1).

حجم نمونه با معلوم بودن یک نسبت: در

جدول ۶- حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت در هر گروه با استفاده از تصحیح یتس در آزمون مجذور کال و تفاضل دو نسبت

	δ									
m	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5
10	40	27	22	19	18	16	16	15	15	14
15	47	32	27	24	23	22	21	20	20	19
20	53	38	32	30	28	27	26	25	25	24
25	59	43	38	35	33	32	31	30	30	29
30	64	48	43	40	38	37	36	35	35	34
35	70	54	48	45	43	42	41	40	40	39
40	75	59	53	50	48	47	46	45	45	44
50	86	69	63	60	58	57	56	55	55	54
60	96	79	73	70	68	67	66	65	65	64
70	107	89	83	80	78	77	76	75	75	74
80	117	99	93	90	88	87	86	85	85	84
90	127	110	103	100	98	97	96	95	95	94
100	138	120	113	110	108	107	106	105	105	104

پیشنهاد می‌کند (۹-۱۲).

بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله سعی بر آن شد که برای تعیین حجم نمونه در حالتی که طرح تحقیق بر مبنای مقایسه دو گروه مستقل بنا شده است، مباحثی ارائه گردد. علاوه بر توضیحات و فرمول‌های تعیین حجم نمونه، جداولی جهت محاسبه حجم نمونه در سطح خطای ۰/۰۵ و توان آزمون ۸۰ و ۹۰ درصد نیز ارائه شده است. این جداول بسیار کاربردی بوده و محققینی که در موضوعات مشابه با موارد بحث شده در این مقاله تحقیق می‌کنند می‌توانند از این جداول جهت تخمین حجم نمونه لازم استفاده کنند. همچنین سعی شد که با ارائه مثال کاربردی نحوه استفاده از جداول و روابط تعیین حجم نمونه تشریح شود.

حجم نمونه مورد نیاز با معلوم بودن نسبت بخت‌ها (Odds Ratio-OR) در معادله ۳ ارائه شده است. در اکثر مطالعات پزشکی، معمولاً پارامترها و ریسک فاکتورهایی که در متغیر پاسخ (که در این مطالعه دوتایی فرض شده است) تأثیر دارند، در داده‌ها موجود می‌باشند. بنابراین، معمولاً در این موارد از مدل رگرسیون لجستیک در جهت برآورد مقدار OR بین دو گروه استفاده می‌شود که البته این نسبت بخت‌ها برای سایر پارامترهایی که امکان خدشه وارد کردن به نتایج را دارند (متغیرهای مخدوشگر) مورد کنترل قرار می‌گیرند. در این گونه کارآزمایی‌های بالینی، محققان همچنین به دنبال ضرایب رگرسیون پایا می‌باشند.

با توجه به اینکه محدودیت این مقاله مربوط به متغیرهای دوتایی جهت مقایسه دو گروه مستقل می‌باشد، لذا کاربرد عمده آن را می‌توان در بسیاری از مطالعات تشخیصی پزشکی یافت که در اکثر موارد از مدل‌های رگرسیون لجستیک جهت آنالیز داده‌ها استفاده می‌شود. باید به این نکته توجه داشت که قاعده کلی در تعیین حجم نمونه در این گونه تحقیقات بر مبنای بررسی حداقل $10(r+1)$ بیمار می‌باشد که r نمایانگر تعداد پارامترهای مدل (و نه تعداد متغیرهای مدل) به غیر از پارامتر عرض از مبدأ می‌باشد. این روش در

مربوطه به پیوست آمده‌اند.

مثال‌های کاربردی: فرض کنید تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که عارضه گلودرد در بیماران تحت بیهوشی عمومی با روش لوله تراشه دارای نرخ ۳۰٪ ($\pi_1 = 0.30$) است و یک محقق علاقه‌مند به تحقیق در مورد عارضه گلودرد با استفاده از روش جدیدتر ماسک حنجره‌ای در این بیماران است. محقق ادعا دارد که استفاده از روش ماسک حنجره‌ای به جای روش لوله تراشه باعث کاهش نرخ گلودرد در بیماران تحت بیهوشی عمومی به مقدار ۱۰٪ ($\pi_2 = 0.10$) می‌شود، در این صورت با خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان آزمون ۸۰٪ و با توجه به جدول ۱، به تعداد ۶۲ نمونه در هر گروه لوله تراشه و ماسک حنجره‌ای نیاز داریم و به عبارت دیگر حجم نمونه لازم برای این تحقیق تعداد $2 \times 62 = 124$ بیمار تحت بیهوشی عمومی تخمین زده می‌شود. به علاوه اگر محقق بخواهد از تصحیح یتس در آزمون مجذور کای استفاده کند، در این صورت حجم نمونه تقریبی با استفاده از جدول ۶، تعداد بیش از ۷۰ نمونه می‌باشد که مقدار دقیق‌تر آن با استفاده از رابطه ۴، تعداد ۷۲ نمونه خواهد بود. همان‌طور که اشاره شد، فرض بر این است که برخی مطالعات حاکی از این موضوع می‌باشند که از هر ۱۰ بیمار تحت بیهوشی عمومی با روش لوله تراشه، ۳ بیمار با عارضه گلودرد و ۷ بیمار بدون گلودرد (۳:۷) پیش‌بینی می‌شود. بنابراین اگر محققان این پروژه، هدف تحقیق را بر مبنای کاهش این تعداد به ۱ بیمار با عارضه گلودرد و ۹ بیمار بدون عارضه (۱:۹) از بین ۱۰ بیمار تحت بیهوشی با استفاده از روش ماسک حنجره‌ای به جای روش لوله تراشه تعریف کنند، در این صورت با استفاده از رابطه ۳، به تعداد ۸۲ بیمار در هر گروه (لوله تراشه و ماسک حنجره‌ای) با خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان ۸۰٪ نیاز داریم. در صورتی که بخواهیم برآورد حجم نمونه را در این حالت با استفاده از جدول مربوطه به دست آوریم، از معکوس مقدار OR و $1 - \pi$ در جدول ۴ استفاده می‌کنیم که مقدار دقیق آن در این جدول موجود نیست و تنها تخمینی از حجم نمونه بین ۷۳ و ۱۱۰ با خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان ۸۰٪

تخصیص نمونه‌ها به دو گروه یکسان نیستند، پرداخته است (۲). تحقیقاتی نیز به بررسی مفاهیم مربوط به فرمول‌های جایگزینی برای تعیین حجم نمونه در آزمون مقایسه نسبت‌ها پرداخته‌اند (۳، ۸). به‌علاوه مطالعاتی در مورد مفاهیم مربوط به مدل رگرسیون لجستیک و نحوه استفاده از فرمول‌های تعیین حجم نمونه هنگامی که این مدل‌های رگرسیون در جهت بررسی و مقایسه متغیرهای پایه بین گروه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، انجام شده‌اند (۱۳، ۱۴).

از جمله محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به در نظر گرفتن متغیر پاسخ به فرم دوتایی اشاره کرد. هرچند در تحقیقات پزشکی و مخصوصاً در مطالعات با دو گروه کنترل و شاهد، تعریف متغیر وابسته به‌صورت دوتایی بسیار متداول است، اما مطالعات بیشتر و جامع‌تری در حالت‌های کلی‌تر (مثلاً حالت‌هایی که متغیر پاسخ رتبه‌ای و یا چندحالتی باشد) نیاز می‌باشد. همچنین، در این مطالعه فرض شده است که مقایسه بین دو گروه مستقل صورت می‌پذیرد، لذا بررسی حالت‌هایی که دو گروه موردنظر از هم مستقل نباشند (مانند تحقیقاتی که به بررسی متغیر پاسخ قبل و بعد از یک مداخله می‌پردازد) نیز لازم می‌باشد. به‌علاوه، بررسی روابط ریاضی در جهت تعیین حجم نمونه در متغیرهای دوتایی هنگامی که مقایسه موردنظر در بیش از دو گروه مستقل است نیز در مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود.

منابع

1. Campbell MJ, Machin D, Walters SJ. Medical Statistics: A Textbook for the Health Sciences, 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 261-277
2. Campbell MJ. The choice of relative group sizes for the comparison of independent proportions. *Biometrics*; 1982.38:1093-4.
3. Campbell MJ, Julious SA, Altman DG. Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in 2 group comparisons. *Brit Med J*; 1995.311:1145-8.
4. Fleiss JL, Levin B and Paik MC. Statistical Methods for Rates and Proportions. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
5. Julious SA and Campbell MJ. Sample size

مرحله تعیین حجم نمونه بسیار مهم است و به خاطر اینکه به مقادیر اندازه اثر و توان آزمون وابسته نیست لذا به راحتی قابل محاسبه می‌باشد. به‌عنوان مثال، اگر تحقیق شامل یک متغیر کیفی با ۴ سطح باشد، در این صورت تعداد پارامترهای مدل نیز ۴ پارامتر خواهد بود و تعداد حداقل ۵۰ بیمار برای این مطالعه مورد نیاز خواهد بود. در این مثال، اگر نرخ رویداد موردنظر (مانند بهبود بیماری) برابر با ۰/۵ باشد، در این صورت تعداد حجم نمونه کل ۱۰۰ بیمار (۵۰ تقسیم بر ۰/۵) خواهد بود. بنابراین بایستی حجم نمونه موردنظر که از روابط بحث شده در متن مقاله به دست آمده است با نکته بیان شده نیز سازگاری داشته باشد (۱۳ و ۱۴).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ صورت پذیرفته است، تعیین حجم نمونه در مقایسه دو نسبت با استفاده از معادله ۲ و کاربردهای آن مورد بحث قرار گرفته است (۴). نحوه به دست آوردن حجم نمونه در مقایسه دو نسبت در صورتی که اندازه اثر به فرم نسبت بخت‌ها بیان شده باشد در مقاله‌ای که در سال ۱۹۹۶ به چاپ رسیده است مورد بررسی قرار گرفته است و تقریبی برای رابطه مذکور ارائه شده است (۵). مطالعه‌ای دیگر که در سال ۲۰۰۷ انجام شده است نیز به بررسی مفاهیم مربوط به تعیین حجم نمونه با معلوم بودن اندازه اثر به فرم نسبت بخت‌ها در مقایسه دو نسبت پرداخته شده است (۶).

فرمولی برای به دست آوردن تقریبی برای معادله (۴) که به بررسی آزمون دقیق فیشر و یا مجذور کای با تصحیح یتس برای تعیین حجم نمونه در مقایسه دو نسبت می‌پردازد، در مقاله‌ای که در مجله بیومتریکس به چاپ رسیده است ارائه شده است (۷). معادله‌ای که در فرمول (۵) برای تعیین حجم نمونه در مقایسه دو نسبت با استفاده از آزمون مجذور کای با معلوم بودن یک نسبت ارائه شده است به وسیله فلیس و همکاران تشریح شده است (۴).

در برخی از مطالعات، دو گروه از نظر تعداد نمونه یکسان فرض نمی‌شوند. کمپیل به بررسی محاسبات مربوط به تعیین حجم نمونه هنگامی که

calculations for ordered categorical data (letter). *Stat Med*; 1996.15:1065-66.

6. Demidenko E. Sample size determination for logistic regression revisited. *Stat Med*; 2007. 26(18):3385-97.

7. Casagrande JT, Pike MC. An improved approximate formula for calculating sample sizes for comparing two binomial distributions. *Biometrics*; 1978.34(3):483-6.

8. Sahai H, Khurshid A. Formulae and tables for the determination of sample sizes and power in clinical trials for testing differences in proportions for the two-sample design: a review. *Stat Med*; 1996.15:1372-9.

9. Saraswat N, Kumar A, Mishra A, Gupta A, Saurabh G, Srivastava U. The comparison of Proseal laryngeal mask airway and endotracheal tube in patients undergoing laparoscopic surgeries under general anaesthesia. *Indian J Anaesth*; 2011. 55(2):129-34.

10. Sierpina DI, Chaudhary H, Walner DL, Villines D, Schneider K, Lowenthal M, et al. Laryngeal mask airway versus endotracheal tube in pediatric adenotonsillectomy. *The Laryngoscope*; 2012. 122(2):429-35.

11. Singh S, Chaturvedi R, Shukla RN, Shukla R. Protection against aspiration of gastric contents: The laryngeal mask airway Proseal vs endotracheal tube. *Indian J Anaesth*; 2011. 55(5):545-6.

12. Sinha R, Ray BR, Dey D, Swetha S. Failed insertion of endotracheal tube through classic laryngeal mask airway. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*; 2011.27(3):423.

13. Hosmer DW and Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2000. p. 223-59.

14. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*; 1996.49(12): 1373-9.


```

n[k,j]<-
(i/4)*(1+sqrt(1+(2*(1+phi))/(phi*i*
delta))))**2
delta<-delta+0.05
}
k<-k+1
}
n

```

پیوست

کدهای استفاده شده جهت تعیین حجم نمونه

توسط نرم افزار R نسخه ۳,۱,۱

```

# OR
m_OR<-matrix(NA,13,19)
pi1<-0.05; pi2<-0.1
phi<-1
za<-1.96 # alpha=0.05 two-sided
#za<-1.6449 # alpha=0.05 one-
sided
#zb<-0.8416 # beta=0.2
zb<-1.2816 # beta=0.1
for (col in 1:19)
{
ww<-1.2
for (row in 1:13)
{
pi2<-ww*pi1/(1-pi1+ww*pi1)
pi<-(pi1+phi*pi2)/(1+phi)
m_OR[row,col]<-
((1+phi)/phi)*((za+zb)**2)/(((log(w
w))**2)*pi*(1-pi))
if (ww<2) {ww<-ww+0.1}
if (ww>2.1) {ww<-ww+1}
if (row==9) {ww<-ww+1}
if (ww==6) {ww<-10}
}
pi1<-pi1+0.05
}
trunc(m_OR+1)
n<-matrix(0,'13'10)
phi=1
delta<-0.05; #m<-10
k<-1
for (i in
c(10,15,20,25,30,35,40,50,60,70,80,
90,100))
{
delta<-0.05
for (j in 1:10)
{

```

Sample size determination for binary data in two independent groups of clinical studies

Seyed Ehsan Saffari, PhD, Sabzevr University of Medical Sciences, Sabzevr, Iran. ehsanreiki@yahoo.com

***Adeleh Hashemi Fard**, MD, Health Management and Economics Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). hashemifardadele@yahoo.com

Abstract

Background: Nowadays, it is very common to investigate the effect of a new method or medicine by using a comparison between two independent groups in many clinical studies. Unfortunately, based on scientific formulas the sample size part has not been studied; rather it is based on practical issues and this makes the results unreliable. Therefore, this paper studies the ability to obtain sample size for binary data when the research aim is to compare two independent groups; some tables are prepared to reach this aim.

Methods: In this applied study, the possibility to obtain the sample size for binary data for comparing the two proportions is studied. Chi-square test and exact Fisher test as well as chi-square test with Yates correction are used in this paper, and some formulas and tables are presented with the aim of calculating the sample size with the significant level of 0.05 and power of 80% and 90%. R version 3.1.1 is used to obtain the sample size in different scenarios.

Results: The findings of this manuscript are based on mathematical formulas and tables produced in order to obtain the adequate sample size for binary data in two independent groups at 0.05 significance level with a power of 80% and 90%.

Conclusion: It is strongly suggested to use the formulas and tables presented in this paper to obtain the appropriate sample size in researches in which the study plan is based on the comparison of two independent groups with binary data.

Keywords: Sample size justification, Two independent groups, Binary variable, Power, Clinical studies