

تحلیل پاسخ‌های رسته‌ای رتبه‌ای طولی در کارآزمایی بالینی موازی به روش بیزی

راهب قربانی*^۱(Ph.D)، سقراط فقیه‌زاده^۲(Ph.D)، محمدرضا مشکانی^۳(Ph.D)، حمید علوی مجد^۴(Ph.D)

- ۱ - دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بخش پزشکی اجتماعی
- ۲ - دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه آمار زیستی
- ۳ - دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم، گروه آمار
- ۴ - دانشکده پرستاری و پیراپزشکی شهید بهشتی، گروه آمار زیستی

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات طولی، بالاخص با پاسخ‌های رتبه‌ای، در علوم پزشکی جایگاه ویژه‌ای دارد. از آنجایی که در این‌گونه مطالعات، همبستگی بین مشاهدات هر فرد وجود دارد، لذا روش آماری مورد استفاده باید این ویژگی را لحاظ کند.

مواد و روش‌ها: ابتدا همبستگی بین مشاهدات در ماتریس واریانس - کواریانس منظور و در یک مثال عملی با انتخاب توزیع پیشین برای پارامترها، با استفاده از روش بیزی به تحلیل پرداخته شد. داده‌های فوق با روش کمترین توان‌های دوم موزون نیز تحلیل و نتایج دو روش مقایسه شدند. یافته‌ها: نتایج نشان داد که برآورد به روش بیزی با پیشین‌های ناآگاهی بخش با روش کمترین توان‌های دوم موزون تفاوت قابل اغماض دارد.

نتیجه‌گیری: با توجه به مزایای روش بیزی، حتی وقتی که اطلاعات آگاهی‌بخش از پارامترها در دست نباشد، کاربرد آن در تحلیل اطلاعات توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: مطالعه طولی، پاسخ‌های رتبه‌ای، روش بیزی، کمترین توان‌های دوم موزون، کارآزمایی بالینی موازی

مقدمه

در بسیاری از تحقیقات پزشکی، برای بررسی سیر و تأثیر روش‌های درمانی مختلف، پزشک بیمار را به طور مکرر در طول زمان مورد معاینه قرار می‌دهد. مشاهدات حاصل، اندازه‌گیری مکرر (Repeated measurement) نام دارد. موقعیت‌هایی (Occasions) که اندازه‌گیری صورت می‌گیرد لزوماً زمان نیستند. داده‌های مکرری که در آن، موقعیت‌های تکرار مشاهدات، نقاط زمانی

هستند؛ داده‌های طولی (Longitudinal data) و مطالعات از این نوع را مطالعات طولی (Longitudinal studies) می‌نامند. این نوع مطالعات نه تنها قادر هستند اثر تیمار را روی متغیر پاسخ تعیین کنند، بلکه اثر زمان و اثر متقابل زمان - تیمار را نیز معین می‌کنند [۱۰]. آرمیتاژ و بری [۴] در یک دسته‌بندی کلی، اندازه‌گیری‌های مکرر را به دو گروه تقسیم کردند: الف) اندازه‌گیری مکرر، وقتی تیمارها با زمان تغییر

روش کم‌ترین توان‌های دوم موزون مقایسه شده است.

مواد و روش‌ها

مدل آماری برای داده‌های طولی. مدل آماری مورد استفاده در این خصوص، مدل خطی تعمیم‌یافته (Generalized Linear Model) می‌باشد که شکل کلی آن به صورت زیر می‌باشد:

$$F(\pi) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p \quad (1)$$

در این مدل $X_i, i=1, \dots, p$ متغیرهای توضیحی (Explanatory Variables)، بردار احتمالات پاسخ مورد نظر مانند شدت درد، شدت تهوع و... و F تابعی معلوم به نام تابع پیوند (Link function) و β_i پارامترهای مجهولی هستند که باید برآورد شوند. در اینجا تابع پیوند، لوجیت تجمعی است، به گونه‌ای که طبیعت رتبه‌ای بودن پاسخ و اطلاعات موجود در آن در مدل بندی در نظر گرفته می‌شود [۳].

در مدل (۱) با انتخاب مناسب ماتریس‌های A و B از طریق $F(\pi) = \text{Blog}A\pi$ ، به راحتی می‌توان لوجیت‌های تجمعی را تولید نمود [۱]. با منظور نمودن این لوجیت‌ها (Y) به عنوان برآورد $F(\pi)$ ، مدل‌های همبستگی یکنواخت یا همبستگی نمایی [۶] را می‌توان برای عناصر همبسته آن در ماتریس واریانس-کواریانس منظور نمود.

بر اساس متغیرهای X ، تعدادی زیرجامعه (از ترکیب سطوح مختلف متغیرهای X) ایجاد می‌شود. برای مثال، اگر متغیر سن در ۳ سطح، متغیر خط مبنا (Base line) در ۲ سطح و متغیر تیمار (Treatment) در ۲ سطح باشند، ۱۲ زیرجامعه خواهیم داشت که لوجیت تجمعی برای سطوح ممکن متغیر پاسخ در T زمان تکرار مشاهدات هر فرد برای هر ۱۲ زیرجامعه فوق محاسبه و همبستگی برای هر زیرجامعه منظور می‌گردد. با منظور نمودن الگوهای همبستگی فوق برای هر زیرجامعه، ماتریس واریانس-کواریانس γ شامل بلوک‌های 4×4 (تعداد لوجیت‌های هر زیرجامعه ۴ تا است) با عناصر غیر صفر روی قطر اصلی است و مابقی عناصر صفر می‌باشند.

می‌کنند؛ در چنین مواردی هدف اصلی، مقایسه بین اثرات این تیمارهاست. طرح ساده ضربدری (Crossover) در این دسته قرار دارد.

ب) اندازه‌گیری مکرر، وقتی تیمارها با زمان تغییر نمی‌کنند؛ در این مطالعات دو هدف اصلی دنبال می‌شود: (۱) تعریف دقیقی از روند پاسخ در طول زمان داشته باشیم، مثلاً بررسی رشد کودک در طی یک دوره ده ساله یا تغییرات فشارخون در طی زمان حاملگی. این روند را گاهی اوقات منحنی رشد (Growth curve) نیز می‌گویند.

(۲) مقایسه‌هایی بین گروه‌های مختلف داشته باشیم. مثلاً پاسخ‌های دو گروه (یا بیشتر) از بیماران را که داروی مورد نظر و شبه‌دارو (Placebo) دریافت می‌کنند را مورد مقایسه قرار دهیم.

مطالعات طولی که در آنها متغیر پاسخ رسته‌ای رتبه‌ای باشند، جایگاه ویژه‌ای در علوم پزشکی دارد، زیرا پزشک برای بررسی سیر و تأثیر روش‌های درمانی مختلف، بیمار را به طور مکرر در طول زمان مورد معاینه قرار می‌دهد. شدت درد، سیر درمان، درجه بهبودی، کیفیت زندگی (Quality of life) بایک ملاک رتبه‌ای سنجیده می‌شوند.

از آنجایی که در مطالعات طولی، مجموعه مشاهدات روی هر فرد با هم همبستگی دارند و این همبستگی‌ها باید در استنباط‌های معتبر در نظر گرفته شوند، لذا داده‌های حاصل از مطالعات طولی نیاز به روش‌های آماری ویژه دارند که این همبستگی‌ها لحاظ شوند.

تاکنون در تحلیل پاسخ‌های رسته‌ای رتبه‌ای روش‌های گوناگون و متعددی ارائه شده است. Molenberghs و Lesaffre [۸] از روش درست‌نمایی ماکسیمم، Kenward و همکاران [۷] از روش معادلات برآوردگر تعمیم یافته (Generalized estimating equations)، محمد و علوی مجد [۲] از روش کم‌ترین توان‌های دوم موزون برای برآورد پارامترهای مدل استفاده کرده‌اند. در این تحقیق روش بیزی برای تحلیل چنین داده‌هایی مورد استفاده قرار گرفته و نتایج آن با

یا بیشتر بود و دارای شرایط زیر بودند:

- ۱) دچار تهوع از نوع خفیف یا متوسط بوده‌اند.
- ۲) دچار عفونت ادراری، کلیوی و گوارشی نبودند.
- ۳) در CBC به عمل آمده و معاینات بالینی شواهدی دال بر شکم حاد جراحی وجود نداشت.
- ۴) در سه روز قبل از شروع مطالعه داروهای ضدتهوع و تهوع‌آور مصرف نکرده‌اند.
- ۵) دچار تهیدید به سقط و یا حاملگی دوقلوایی نبودند.

پس از معاینه توسط پزشک عمومی مستقر در درمانگاه و انجام آزمایش‌های روتین U/C, U/A و CBC، رد شکم حاد جراحی و عفونت ادراری و توجیه خانم بارداری در مورد مطالعه و اعلام رضایت وی، شدت تهوع آنان قبل از مداخله براساس مقیاس فوق مشخص شد. به گروه مورد، روزانه سه عدد ویتامین B₆ (۲۰ mg) و به گروه کنترل سه عدد ماده‌ای که از نظر شکل و رنگ شبیه B₆ بوده به مدت چهار روز داده شده و شدت تهوع در ۴۸ و ۹۶ ساعت پس از شروع مطالعه اندازه‌گیری شد. متغیر پاسخ در این مطالعه، ارزیابی کیفی خانم بارداری از وضعیت تهوع خود است. این متغیر به صورت یک متغیر رتبه‌ای، درست قبل از شروع مطالعه و در دو مقطع زمانی ۴۸ و ۹۶ ساعت پس از شروع مطالعه ارزیابی شده است. قابل ذکر است در این مطالعه هیچ‌یک از بیماران دو گروه به وضعیت تهوع شدید که منجر به بستری شدن در بیمارستان شده باشد، رخ نداده است. سایر متغیرها عبارتند از:

- ۱) Age: متغیری است پیوسته برحسب سال بین ۱۸ تا ۳۶ سال که سن افراد را مشخص می‌کند.
- ۲) Baseline: که وضعیت تهوع خانم بارداری را قبل از مداخله معلوم می‌کند (۱- تهوع خفیف، ۲- تهوع متوسط، ۳- تهوع شدید)
- ۳) Treat: که معین می‌کند خانم بارداری ویتامین E دریافت کرده یا شبه دارو.
- ۴) Time: که مشخص کننده زمان اندازه‌گیری شدت تهوع می‌باشد.

تحلیل به روش بیزی. اساس روش بیزی، بکارگیری توزیع پیشین در استنباط آماری است. اگر چه غیربیزی‌ها هم به استفاده از اطلاع پیشین قابل دسترس معتقدند، اما از این اطلاع پیشین به طور رسمی در استنباط آماری استفاده نمی‌کنند. این اطلاعات پیشین را می‌توان از تجربه حاضر یا از مطالعات مرتبط کسب کرد یا اگر چنین اطلاعاتی در دسترس نباشد محقق می‌تواند اطلاعاتش را به صورت مبهم (Vague) بیان نماید. این اطلاعات پیشین برای تمام پارامترهای مدل به وسیله تابع چگالی بیان می‌شود. در واقع تحلیل بیزی با ترکیب اطلاعات پیشین و اطلاعات نمونه‌ای صورت می‌گیرد.

حاصل این ترکیب، توزیع پسین پارامتر به شرط مشاهدات می‌باشد که اساس استنباط بیزی می‌باشد. به عبارتی دیگر استنباط‌های بیزی شامل برآورد، تست فرضیه، وابسته به توزیع پسین پارامترهاست.

کاربرد: اثر ویتامین E در کاهش شدت تهوع بارداری تهوع و استفراغ بارداری یکی از حالات مزاحمی است که بسیاری از زنان باردار را مبتلا می‌سازد. علت تهوع و استفراغ بارداری ناشناخته است و به نظر می‌رسد بیش از یک مکانیسم در ایجاد آن نقش داشته باشد. روش‌های متنوعی برای سنجش شدت تهوع وجود دارد که مورد استفاده‌ترین نوع آن به صورت زیر می‌باشد:

- ۱: هیچ تهوعی ندارم.
- ۱: تهوع در حد خفیف دارم به طوری که با انجام فعالیت روزمره منافاتی ندارد.
- ۲: تهوع متوسط دارم که موجب اختلال در انجام فعالیت روزمره شده است.
- ۳: تهوع شدید دارم به طوری که موجب بستری شدن من شده است.

روش کار

این مطالعه بر روی ۱۳۴ نفر از خانم‌های باردار مراجعه کننده به مراکز بهداشتی درمانی انجام شده است. این بیماران که به دو گروه ۶۷ نفری به طور تصادفی تقسیم شدند، مدت زمان بارداری آنها ۱۷ هفته

برای برآورد ضرایب رگرسیون، توزیع‌های پیشین برای σ^2 (واریانس) را گامای معکوس (Inverse gamma) در نظر گرفتیم. این توزیع برای متغیر تصادفی مثبت بوده و با درست‌نمایی نرمال مزدوج می‌باشد.

همچنین توزیع پیشین ρ (ضریب همبستگی مشاهدات) را بتا (Beta) گرفته‌ایم که توزیعی قابل انعطاف برای متغیرهای پیوسته روی فاصله (0,1) می‌باشد، لذا برای ضریب همبستگی مثبت، مناسب می‌باشد. نهایتاً توزیع نرمال را برای β در نظر گرفته و سپس با استفاده از نرم‌افزارهای SAS و WINBUGS [۹] نسخه ۱.۳ تحلیل صورت گرفته است.

تحلیل انجام شد. در اولین مرحله، فرض شد اثر X نه تنها برای همه احتمالات تجمعی K در هر زمان t یکسان است، بلکه اثر این متغیر در تمام زمان‌ها نیز همگن و یکنواخت می‌باشد، یعنی:

$$\mu = \beta_1 + \beta_2 \text{ Age} + \beta_3 \text{ Treat} + \beta_4 \text{ Baseline} + \beta_5 \text{ Time1} + \beta_6 \text{ Time2}$$

با توجه به مجموعه‌های باورمند (Credible sets) (جدول ۱)، مشاهده می‌شود که فقط متغیر Treat (ویتامین E) اثر معنی‌دار روی شدت تهوع دارد.

به منظور بررسی حساسیت نتایج به پیشین، برطبق Louis و Carlin [۵]، شیفتهای \pm (یک انحراف معیار) روی میانگین و همچنین دو برابر و نصف کردن انحراف معیار به بررسی نتایج پرداختیم. نتایج در جداول ۲ تا ۴ آمده است. همان طوری که ملاحظه می‌شود کماکان متغیر ذکر شده اثر معنی‌دار روی شدت تهوع دارد، لذا داده‌ها نسبت به مفروضات، آگاهی بخش هستند.

نتایج

ابتدا لوجیت‌های تجمعی با استفاده از نرم‌افزار SAS تولید شد. با تنظیم ماتریس طرح [۱]، منظور نمودن همبستگی یکنواخت بین پاسخ‌های هر یک از ۱۲ زیر جامعه، توزیع‌های پیشین $\rho \sim \text{Beta}(1,1)$ (ضریب همبستگی) و $\sigma^2 \sim \text{Inverse Gamma}(3,0.003)$ (واریانس) و

جدول ۱. نتایج تحلیل داده‌های ویتامین E با در نظر گرفتن پیشین‌های

$$\sigma^2 \sim \text{Inverse Gamma}(3,0.003) \quad \rho \sim \text{Beta}(1,1) \\ \beta_i \sim N(0,1000 \sigma^2)$$

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
β_1	-0.1886	0.5894	0.03219	-1.403	-0.1841	0.934	1001	10000
β_2	0.005686	0.01952	9.853E-4	-0.03313	0.005566	0.04581	1001	10000
β_3	-0.5505	0.1154	0.001104	-0.7788	-0.5487	-0.3255	1001	10000
β_4	-0.1507	0.2343	0.009884	-0.6225	-0.1503	0.3245	1001	10000
β_5	-0.1879	0.321	0.002933	-0.8221	-0.1879	0.4422	1001	10000
β_6	-0.002277	0.3273	0.003602	-0.6514	-2.305E-4	0.6374	1001	10000

جدول ۲. نتایج تحلیل داده‌های ویتامین E با در نظر گرفتن پیشین‌های

$$\sigma^2 \sim \text{Inverse Gamma}(2.25, 0.0048) \quad \rho \sim \text{Beta}(0.736, 0.184)$$

$$\beta_i \sim N(-32, 1000 \sigma^2)$$

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
β_1	-0.1902	0.6461	0.03753	-1.491	-0.1894	1.057	1001	10000
β_2	0.006222	0.02136	0.001066	-0.03686	0.006066	0.04839	1001	10000
β_3	-0.5518	0.125	0.001166	-0.7983	-0.5519	-0.303	1001	10000
β_4	-0.1577	0.254	0.0107	-0.6587	-0.1631	0.3602	1001	10000
β_5	-0.1939	0.3344	0.003141	-0.8546	-0.1919	0.4713	1001	10000
β_6	-0.006586	0.3346	0.003336	-0.659	-0.009437	0.6526	1001	10000

جدول ۳. نتایج تحلیل داده‌های ویتامین E با در نظر گرفتن پیشین‌های

$$\sigma^2 \sim \text{Inverse Gamma}(6, 0.0012) \quad \rho \sim \text{Beta}(0.184, 0.736)$$

$$\beta_i \sim N(32, 1000 \sigma^2)$$

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
β_1	-0.1432	0.4532	0.02581	-1.006	-0.1569	0.7913	1001	10000
β_2	0.004741	0.01534	7.963E-4	-0.02601	0.00465	0.03364	1001	10000
β_3	-0.5486	0.09368	9.346E-4	-0.732	-0.5484	-0.3612	1001	10000
β_4	-0.1652	0.1822	0.006875	-0.5348	-0.162	0.1939	1001	10000
β_5	-0.1831	0.309	0.00329	-0.7829	-0.1856	0.4302	1001	10000
β_6	-0.003432	0.3089	0.003122	-0.6079	-0.01139	0.6087	1001	10000

جدول ۴. نتایج تحلیل داده‌های ویتامین E با در نظر گرفتن پیشین‌های

$$\sigma^2 \sim \text{Inverse Gamma}(6, 0.0006) \quad \rho \sim \text{Beta}(5.45, 5.45)$$

$$\beta_i \sim N(0, 4000 \sigma^2)$$

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
β_1	-0.193	0.4268	0.0244	-1.057	-0.1988	0.6416	1001	10000
β_2	0.00567	0.01372	7.122E-4	-0.0212	0.006434	0.0327	1001	10000
β_3	-0.5507	0.08245	7.987E-4	-0.716	-0.5496	-0.3843	1001	10000
β_4	-0.152	0.1702	0.006909	-0.4844	-0.1509	0.1903	1001	10000
β_5	-0.1851	0.3003	0.002923	-0.7751	-0.1869	0.4149	1001	10000
β_6	-1.8E-4	0.299	0.002764	-0.5938	1.273E-4	0.5964	1001	10000

β_8 Treat2 + β_6 Baseline1 + β_7 Baseline2 + Time1 + β_9 Time2
نتایج نشان می‌دهد که متغیرهای Treat و Baseline اثر معنی‌دار روی شدت تهوع دارند (جدول ۵).

در مرحله دوم، فرض شده X بر هر یک از احتمالات تجمعی اثری متفاوت داشته و به ازای هر سطح پاسخ یک β اختصاصی در مدل، در نظر گرفته شده است، یعنی:
 $\mu = \beta_1 + \beta_2 \text{ Age1} + \beta_3 \text{ Age2} + \beta_4 \text{ Treat1} + \beta_5$

جدول ۵. نتایج تحلیل داده‌های ویتامین E با در نظر گرفتن اثر متقابل X بر سطح پاسخ با پیشین‌های

$$\sigma^2 \sim \text{Inverse Gamma}(3, 0.003) \quad \rho \sim \text{Beta}(1, 1)$$

$$\beta_1 \sim N(0, 1000 \sigma^2)$$

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
β_1	-0.1481	0.475	0.02958	-1.113	-0.1331	0.7358	1001	10000
β_2	-0.01527	0.0195	0.001041	-0.05372	-0.01551	0.02334	1001	10000
β_3	0.02599	0.01926	9.82E-4	-0.01028	0.0257	0.06466	1001	10000
β_4	-0.2706	0.1412	0.001403	-0.5519	-0.2693	0.00463	1001	10000
β_5	-0.8298	0.1396	0.001511	-1.104	-0.8303	-0.5516	1001	10000
β_6	-0.6054	0.2489	0.01041	-1.097	-0.6099	-0.1041	1001	10000
β_7	0.2625	0.2498	0.009524	-0.2289	0.2664	0.7462	1001	10000
β_8	-0.1842	0.149	0.001504	-0.4785	-0.1839	0.11	1001	10000
β_9	-0.004077	0.1493	0.001616	-0.2973	-0.005372	0.2929	1001	10000

فوق تحلیل شد. همان طوری که دیده می‌شود، متغیر Treat اثر معنی‌دار روی پاسخ داشته است (جدول ۶).

نتایج روش کمترین توان‌های دوم موزون. برای مقایسه نتایج حاصل از روش بیزی با روش کمترین توان‌های دوم موزون [۴] داده‌های ویتامین E به روش

جدول ۶. نتایج تحلیل داده‌های ویتامین E با استفاده از روش کمترین توان‌های دوم موزون

Analysis of - Variance Table

Source	df	Chi-square	Prob
Intercept	2	0.68	0.7107
Age	2	0.47	0.7918
Treat	2	16.62	0.0002
Baseline	2	2.37	0.3054
Time	2	2.47	0.2915
Residual	38	41.80	0.3091

Analysis of Weighted - Least - Squares Estimates

Effect	Parameter	Estimate	Standard Error	Chi-Square	prob
INTERCEPT	1	0.0116	0.7210	0.00	0.9871
	2	0.6109	0.8265	0.55	0.4598
Age	3	-0.0159	0.0250	0.41	0.5244
	4	-0.00198	0.0265	0.01	0.9404
Treat	5	-0.2171	0.1676	1.68	0.1952
	6	-0.6684	0.1648	16.44	0.0001
Baseline	7	-0.4097	0.3370	1.48	0.2241
	8	0.1241	0.3127	0.16	0.6914
Time	9	-0.1636	0.1047	2.44	0.1181
	10	-0.0293	0.0850	0.12	0.7302

ص ۱۷۶-۱۷۱.

بحث و نتیجه‌گیری

با مقایسه نتایج حاصل شده از دو روش بیزی و کمترین توان‌های دوم موزون، مشاهده می‌شود که با پیشین‌های با واریانس زیاد، برآوردهای تحلیل بیزی با برآوردهای روش کمترین توان‌های دوم موزون تفاوت قابل اغماض دارد. مسلماً اگر اطلاعات عینی با استفاده از تجربیات گذشته و مطالعات دیگر در دسترس باشد، روش بیزی از کارایی بالاتری برخوردار خواهد بود.

روش بیزی مزایای زیادی دارد که یکی از مهم‌ترین آنها، امکان استفاده از اطلاع پیشین پارامترها در استنباط آماری است، هر چند غیربیزی‌ها به استفاده از این اطلاع پیشین معتقدند، ولی از آن به طور رسمی در استنباط آماری استفاده نمی‌کنند. یکی دیگر از مزایای روش بیزی، این است که تفسیر تحلیل بیزی برای افراد غیرمتخصص آسان است. به عنوان آخرین نکته، اینکه حدود اعتبار به دست آمده از روش بیزی تفسیر احتمالی با مفهوم مستقیم حدود اعتماد دارد، در حالی که حدود اطمینان به دست آمده از روشهای فراوانی‌نگر، تفسیر احتمالی غیرمستقیم دارد که در اثر تکرارهای نمونه‌ای از جامعه، پارامتر واقعی در ۹۵ درصد موارد در فاصله‌های نظیر فواصل به دست آمده قرار دارد.

با توجه به نتایج حاصله و مزایای ذکر شده، استفاده از این روش، حتی وقتی اطلاعات آگاهی‌بخش از پارامترها در دست نباشد، توصیه می‌شود.

منابع

- [۱] قربانی، ر.، تحلیل پاسخ‌های رسته‌ای رتبه‌ای طولی با مقادیر گمشده به روش بیزی، پایان‌نامه جهت دریافت دکتری آمار زیستی از دانشگاه تربیت مدرس، زمستان ۱۳۸۰، ص ۳۲-۳۱، ۱۱۹.
- [۲] محمد، ک.، علوی مجد، ح.، تحلیل داده‌های طولی با مقادیر گمشده، مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۱۵، شماره ۴، ۱۳۷۶.

- [3] Agresti, A., Categorical data analysis, John Wiley & Sons, 1990, 318-322.
- [4] Armitage, P. and Berry, G., Statistical methods in medical research, 2nd Edition, Blackwell, Philadelphia, 1988, pp: 353-357.
- [5] Carlin, B.P. and Louis, T.A., Bayes and empirical Bayes methods data analysis, 2nd Edition, Chapman & Hall/CRC, -----, 2000.
- [6] Diggle, P.J., Liang, K. Y. and Zeger, S.L., Analysis of longitudinal data, Oxford university press Inc., oxford, 1996, pp: 56-57.
- [7] Kenward, M.G., Lesaffre, E., Molenberghs, G., An application of maximum likelihood and generalized estimating equations to the analysis of ordinal data from a longitudinal study with cases missing at random, Biometrics, 50, 1994, 945-953.
- [8] Molenberghs, G., Lesaffre, E., Marginal modeling of correlated ordinal data using a multivariate plackett distribution, JASA, 89, 1994, 633-644.
- [9] Spiegelhalter, D.J., Thomas, A., Best, N., WINBUGS: Bayesian inference using gibbs sampling (Windows version), Version 1.3, User manual (2000), www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/
- [10] Turney, E.A., Amard, I.A., Koch, G.G. and Steward, W.H., Evaluation of alternative statistical methods for linear model analysis to compare two treatments for 23-hour blood pressure response, Stat. Med., 11, 1992, 1843-1860.