

# دانشور پزشکی

## مقایسه ماتریس های همبستگی عملی تحت مدل های چندمتغیره همبسته با اندازه های تکراری: کاربردی روی \*MRIT2 قلب و کبد بیماران تالاسمی

نویسندگان: امیرحسین هاشمیان<sup>۱</sup>، علیرضا افشاری صفوی<sup>\*۲</sup>، منصور رضایی<sup>۳</sup>، زهرا  
بدیعی<sup>۴</sup>

۱. استادیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مرکز تحقیقات عوامل محیطی مؤثر بر سلامت، کرمانشاه، ایران.
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، ایران.
۳. استادیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقای سلامت، کرمانشاه، ایران.
۴. دانشیار فوق تخصص هماتولوژی و آنکولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز آموزشی پژوهشی درمانی بیماران هموفیلی -تالاسمی (کلینیک سرور)، مشهد، ایران.

\* نویسنده مسئول: علیرضا افشاری صفوی E-mail: alireza.afsharisafavi@gmail.com

### چکیده

مقدمه و هدف: استفاده از معادلات برآوردگر تعمیم یافته در کار با داده های همبسته و به ویژه مطالعات طولی، بسیار متداول و پرطرفدار شده است. گرچه به رغم انتخاب غلط ساختار همبستگی میان اندازه های تکراری متغیر پاسخ، برآورد ضرایب رگرسیونی همچنان سازگار و مجاناً نرمال خواهد بود، با این حال به دلایل مختلف از جمله افزایش کارایی و کاهش میزان آریبی برآوردها، انتخاب ساختار همبستگی عملی مناسب، همواره مورد توجه محققان است.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه کوشیده ایم ضمن معرفی ساختارهای همبستگی عملی مختلف، عملکرد هریک از آنها را در قالب نمونه ای کاربردی روی \*MRIT2 قلب و کبد بیماران تالاسمی بررسی کنیم. انتخاب یک ساختار صحیح به ملاک های سنجشی نیاز دارد که بتواند با برآورد شبه درست نمایی، هماهنگ باشد. در سال های اخیر ملاک هایی مختلف برای انتخاب ساختار مناسب پیشنهاد شده اند؛ در این مطالعه، همچنین کارایی این ملاک ها را در انتخاب ساختار همبستگی صحیح ارزیابی می کنیم.

**نتایج:** در این مطالعه، نوع ساختار همبستگی میان اضافه بار آهن قلب و کبد در دو نوبت اندازه گیری تحت ملاک های QIC، CIC، RJ1 و RJ2 به ترتیب به صورت تبادلی، بی ساختار و ۲- همبستگی معرفی شد.

**نتیجه گیری:** ملاک های ارزیابی مدل های GEE را می بایست با توجه به ماهیت مطالعات و مشاهدات انتخاب کرد.

**واژگان کلیدی:** معادلات برآوردگر تعمیم یافته، ماتریس همبستگی عملی، ملاک ارزیابی، شبه درست نمایی، تالاسمی

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال بیست و یکم - شماره ۱۰۷  
آبان ۱۳۹۲

دریافت: ۹۲/۵/۱۵  
آخرین اصلاح ها: ۹۲/۷/۲۴  
پذیرش: ۹۲/۸/۴

## مقدمه

مدل‌های خطی اثر ثابت<sup>۲</sup> را می‌توان به‌کاربرد (۵)؛ با این حال برای پاسخ‌های رتبه‌ای، مشکل توزیع‌های چندمتغیره گسسته، بسط روش‌های درست‌نمایی مبتنی بر مدل را مختل می‌کند؛ از این رو، لیانگ و زیگر (۱۹۸۶)، روش معادلات برآوردگر تعمیم‌یافته (GEE)، در کارکردن با پاسخ‌های پیوسته و گسسته را با اهمیت بیان کرده‌اند (۲، ۳، ۵، ۸، ۹)؛ این مدل‌ها را می‌توان بسط مدل‌های خطی تعمیم‌یافته (GLM)<sup>۳</sup> برای پاسخ‌های همبسته دانست (۸)؛ در این روش که برپایه برآورد شبه‌درست‌نمایی است، به تشخیص کامل توزیع چندمتغیره پاسخ‌های تکراری نیاز نیست و تنها دو گشتاور اول بردارهای پاسخ لازم‌اند (۶ و ۹)؛ علاوه بر این، حتی لازم نیست ساختار همبستگی متغیر پاسخ به‌درستی مشخص شده باشد؛ تنها مورد ضروری، وجود ساختار همبستگی عملی برای دستیابی به برآوردهای سازگار و مجاناً نرمال است (۱۰)؛ انتخاب این ساختار همبستگی عملی می‌تواند ضمن ارائه اثربخشی بالا به کاهش یا حذف آریبی منجر شود؛ بنابراین، تلاش به‌منظور دستیابی به یک ماتریس همبستگی عملی که تا حد امکان به ماتریس همبستگی حقیقی، نزدیک باشد، مهم است و برای انجام این کار، تحلیلگر به ابزاری برای تصمیم‌گیری درست، نیازمند است. با توجه به اینکه استفاده از روش ماکسیمم درست‌نمایی و در نتیجه، ملاک‌های ارزیابی مرتبط با آن در مدل‌های GEE امکان‌پذیر نیست، در سال‌های اخیر، ملاک‌هایی مختلف برای انتخاب ساختار همبستگی عملی معرفی شده‌اند (۱۱ و ۱۲). هدف از این مطالعه، مقایسه ماتریس‌های همبستگی عملی تحت مدل‌های چندمتغیره همبسته با اندازه‌های تکراری بوده است؛ برای این منظور، اطلاعات مربوط به \*MRIT2 قلب و کبد بیماران تالاسمی در مانگه سرور مشهد استفاده شدند. تاکنون مطالعات زیادی در خصوص بررسی همبستگی میان اضافه‌بار آهن قلب و

در مطالعات، گاهی با متغیرهایی روبرو هستیم که در طول زمان به‌صورت مکرر اندازه‌گیری می‌شوند، به‌طوری‌که این تکرار، ظن وجود همبستگی میان اندازه‌گیری‌های مختلف آن متغیر را تقویت می‌کند؛ این حالت به‌ویژه در مطالعات پزشکی، بسیار مرسوم و متداول است (۱ تا ۴). هنگامی که یک شرکت‌کننده در بازه‌های زمانی مختلف، آزمایش می‌شود، انتظار داریم عوامل ژنتیکی، محیطی و اجتماعی که در طول مطالعه ثابت می‌مانند، منبعی از همبستگی درون‌فردی در طول زمان باشند (۵)؛ چنین داده‌هایی به روش‌های ویژه برای تحلیل نیازمندند؛ بسته به نوع متغیرها و ماهیت مطالعه، یکی از سه روش «مدل‌های اثرهای تصادفی، مدل‌های انتقالی و مدل‌های حاشیه‌ای» استفاده می‌شوند (۶). در مدل‌بندی اثرهای تصادفی، ناهمگنی میان پاسخگویان بررسی می‌شود و در مدل‌های انتقالی، امید ریاضی پاسخ در یک موقعیت یا زمان مشخص برحسب پاسخ‌ها در موقعیت‌های پیشین مدل‌بندی می‌شود (۷)؛ اما اصطلاح «مدل حاشیه‌ای»<sup>۱</sup> اغلب برای تشریح مدلی به‌کار می‌رود که در آن، میانگین پاسخ برحسب متغیرهای کمکی با اثرهای ثابت تعیین می‌شود و همبستگی درون‌فردی یا ارتباط در طول زمان در روش‌شناسی برآورد گنجانده می‌شود. مدل‌های حاشیه‌ای، هنگامی که استنباط مبتنی بر جمعیت در نظر گرفته شود، مفیدند، زیرا میانگین‌ها بر اساس متوسط جامعه شرکت‌کنندگانی مدل‌بندی می‌شوند که دارای متغیرهای کمکی یکسان هستند. در مدل‌های حاشیه‌ای، امید ریاضی حاشیه‌ای به‌صورت تابعی از متغیرهای پیشگو مدل‌بندی می‌شود و ارتباط میان مشاهدات تکرار شده، مجزا از میانگین و واریانس حاشیه‌ای بردار پاسخ ساخته می‌شود؛ این امید، همان مؤلفه‌ای (پارامتری) است که در مطالعات مقطعی نیز مدل‌بندی می‌شود. هنگامی که پاسخ‌ها پیوسته هستند و می‌توانند به‌طور تقریبی، به‌صورت به نرمال رفتار کنند،

<sup>۲</sup> Fixed effect<sup>۳</sup> Generalized Linear Model<sup>۱</sup> Marginal Model

کبد انجام شده است (۱۳ تا ۱۷).

### مواد و روش‌ها

فرض می‌کنیم که  $n$  بیانگر تعداد مشاهدات باشد و  $t$  دفعات اندازه‌گیری مکرر یا تعداد اعضای مختلف بدن مانند چشم چپ و راست (۱۸)، نواحی مختلف فک بالا و پایین (۹) و ... را نشان دهد؛ برای هر فرد، یک متغیر

پاسخ به صورت  $y_{it}$  و یک بردار  $p \times 1$  از متغیرهای کمکی  $x_{it}$  به طوری که  $i = 1, 2, \dots, n$  و  $t = 1, 2, \dots, m$  باشند، وجود دارد؛ در این روش، تعداد دفعات اندازه‌گیری مکرر می‌تواند نابرابر باشد (۱۹)؛ در این صورت  $Y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{im_i})'$  یک بردار

$m_i \times 1$  از پاسخ‌ها برای نفر  $i$  ام و  $X_i = (x'_{i1}, x'_{i2}, \dots, x'_{im_i})$  یک ماتریس  $m_i \times p$  متناظر

با متغیرهای کمکی خواهد بود؛ فرض بر این است که جفت مقادیر  $(Y_i, X_i)$  به طور یکسان و مستقل توزیع شده‌اند. پاسخ‌های مربوط به هر شخص، ممکن است همبسته باشد اما پاسخ‌های افراد مختلف، مستقل فرض می‌شوند؛ متغیرهای کمکی نیز می‌توانند در طول زمان تغییر کنند یا ثابت بمانند.

روش GEE نیازمند شناسایی مدل میانگین حاشیه‌ای،

ارتباط میان میانگین و واریانس توزیع  $y_{it}$  و همچنین ساختار همبستگی عملی  $Y_i$ ، نیازمند است. زیرا: ۱. امید ریاضی حاشیه‌ای متغیر پاسخ،  $E(y_{it} | x_{it}) = \mu_{it}$ ، از

طریق تابع اتصال  $g(\mu_{it}) = \eta_{it} = x'_{it}\beta$  به پیشگویی خطی مرتبط است که در آن بردار  $\beta$   $p \times 1$  از

مؤلفه‌های رگرسیونی و  $x'_{it}$   $i$  امین سطر  $X_i$  است و ۲.

واریانس هر  $y_{it}$  به شرط متغیرهای کمکی، ممکن است به میانگین بستگی داشته باشد؛ یعنی  $\text{var}(y_{it}) = \phi(\mu_{it})$  باشد به طوری که  $\phi$  مؤلفه مقیاس و  $v(\cdot)$  تابع واریانس است. برآورد  $\beta$  در GEE، با حل معادله برآوردگر

$$\sum_{i=1}^n D'_i(\phi A_i^{1/2} R_i(\hat{\alpha}) A_i^{1/2})^{-1} (Y_i - \mu_i) = 0$$

که در آن  $D_i = \partial \mu_i(\beta) / \partial \beta$  و  $R_i(\alpha)$  ماتریس

همبستگی عملی  $m_i \times m_i$  برای هر  $y_{it}$  است که توسط برداری  $q \times 1$  از مؤلفه‌های مجهول،  $\alpha$  که برای تمام افراد مشابه است، مشخص می‌شود و در نهایت:  $A_i = \text{diag}(v(\mu_{it}))$  است.

با توجه به اینکه GEE هم به  $\beta$  و هم به مؤلفه‌های همبستگی  $\alpha$  وابسته است و راه‌حلی مشخص برای برآورد آنها وجود ندارد، می‌بایست فرایند برآورد دو مرحله‌ای  $\beta$  و مؤلفه‌های مزاحم ( $\phi$  و  $\alpha$ ) را تکرار کرد؛ برای این منظور می‌بایست از الگوریتم امتیازدهی فیشر استفاده شود (۹).

با در نظر گرفتن

$$e_{ij} = \frac{(y_{ij} - \mu_{ij})}{\sqrt{\text{var}(\mu_{ij})/\phi}}, \quad i = 1, 2, \dots, n; \quad j = 1, 2, \dots, m$$

که در آن:

$$E(e_{ij}) = 0, E(e_{ij}^2) = \phi$$

و  $E(e_{ij} e_{ik}) = \phi \text{corr}(y_{ij}, y_{ik}) = \phi \rho_{jk}$  فرض می‌کنیم  $\hat{e}_{ij}$

، بیانگر برآوردگر نارایب  $e_{ij}$  و در نتیجه  $E(\hat{e}_{ij}^2) = \phi$

هستند؛ در این قسمت، راهی کلی  $E(\hat{e}_{ij} \hat{e}_{ik}) = \phi \rho_{jk}$

برای برآورد  $\alpha$  و  $\phi$  با بهره از برآوردگر نارایب  $\hat{e}_{ij}$  بررسی خواهد شد.

با استفاده از برآوردگر گشتاوری، مؤلفه مقیاس را می‌توان به صورت زیر برآورد کرد:

$$\hat{\phi} = \frac{1}{nm} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \hat{e}_{ij}^2$$

روش برآورد  $\alpha$  به واسطه انتخاب ساختار  $R(\alpha)$

متفاوت خواهد بود؛ فرض کنید  $r_{jk} = \alpha_{jk}$  مؤلفه  $(j, k)$  ماتریس همبستگی عملی  $m \times m$   $R(\alpha)$  باشد؛

در خصوص ساختار استقلال (IN) تمام مقادیر  $r_{jk}$  به‌ازای  $j \neq k$  برابر ۰ (صفر) و به‌ازای  $j = k$  برابر ۱ (یک) خواهد بود؛ برای ساختار تبادل (EX)<sup>۲</sup>، تنها یک

<sup>1</sup> Independent

<sup>2</sup> Exchangeable

که تمایز میان مدل واقعی و مدل کاندید را اندازه‌گیری می‌کند، انتخاب می‌شود؛ باین حال، ملاک‌های سنتی انتخاب مدل، مانند (AIC)° را نمی‌توان به‌طور مستقیم به‌منظور انتخاب ساختار همبستگی در GEE استفاده کرد، زیرا این نوع از ملاک‌ها براساس درست‌نمایی هستند و درست‌نمایی چندمتغیره کامل در برآورد GEE استفاده یا بیان نمی‌شود؛ در عوض، این برآورد براساس شبه‌درست‌نمایی است. پن (۲۰۰۱) روشی را برای بهبود AIC به‌صورت زیر معرفی کرد (۱۰):

$$QIC(R) = -2Q[\hat{\beta}(R); I, \Delta] + 2tr[\hat{\Sigma}_{M(IN)}^{-1} \hat{\Sigma}_{S(R)}]$$

که در آن  $Q(\beta; I, \Delta)$  بیانگر شبه‌درست‌نمایی تحت فرض استقلال مجموعه داده‌های  $\Delta$ ، برآوردگر واریانس مبتنی بر مدل تحت ساختار همبستگی عملی IN و  $\hat{\Sigma}_{S(R)}$  برآوردگر واریانس ساندویچ تحت ساختار همبستگی عملی  $R$  هستند.

ملاک (CIC)¶

هین و همکاران (۲۰۰۹)، به‌کارگیری نیمی از جمله دوم در QIC را تنها برای انتخاب ساختار همبستگی عملی در GEE پیشنهاد کردند (۲۰)؛ این آماره به ملاک اطلاع همبستگی (CIC) شناخته می‌شود.

$$CIC = tr[\hat{\Sigma}_{S(R)} \hat{\Sigma}_{M(IN)}^{-1}]$$

اولین جمله در QIC که بر مبنای شبه‌درست‌نمایی است، از ساختار همبستگی عملی و همچنین ساختار همبستگی حقیقی، آزاد است و بنابراین، حاوی اطلاعاتی درخصوص انتخاب ساختار همبستگی نخواهد بود؛ حتی اگر جمله دوم به‌عنوان جریمه‌ای برای انتخاب متغیر مدل میانگین در نظر گرفته شود، QIC به‌سختی تحت تأثیر جمله اول است.

#### ملاک RJ<sup>۷</sup>

اگر مدل‌های کوواریانس و میانگین در GEE به‌طور

اسکالر به‌طور کامل،  $R(EX)$  را مشخص می‌کند؛ یعنی در این حالت برای تمام  $j \neq k$  خواهیم داشت:  $r_{jk} = \alpha_1$ . برای همبستگی عملی بی‌ساختار (UN)<sup>۱</sup>، هر  $r_{jk}$  به‌ازای  $j < k$  دارای مقادیر مختلفی برای  $\alpha$  خواهد بود. درخصوص ساختار عملی اتو رگرسیون مرتبه اول (AR(1))<sup>۲</sup>، مشابه ساختار EX تنها یک اسکالر به‌طور کامل،  $R(AR)$  را مشخص می‌کند با این تفاوت که در آن  $r_{jk} = \alpha_1^{j-k}$  خواهد بود؛ اما درخصوص ساختار M وابسته (M-DE)<sup>۳</sup>، هر مشاهده در زمان  $k$  تنها با  $M$  مشاهده زمان بعدی همبستگی دارد و سایر همبستگی‌ها برابر با ۰ (صفر) در نظر گرفته می‌شوند؛ بنابراین برای برآورد  $\alpha_{jk}$  به‌ازای ( $j \neq k$ ) در ساختارهای همبستگی عملی مختلف می‌بایست محاسبات زیر را دنبال کرد (۱۲):

برای ساختار EX،

$$\hat{r}_{jk} = \hat{\alpha}_{jk} = \frac{1}{\frac{nm}{2}(m-1)\hat{\phi}} \sum_{i=1}^n \sum_{j < k} \hat{e}_{ij} \hat{e}_{ik}$$

برای ساختار UN،

$$\hat{r}_{jk} = \frac{1}{n\hat{\phi}} \sum_{i=1}^n \hat{e}_{ij} \hat{e}_{ik}$$

برای مدل AR(1)،

$$\hat{r}_{jk} = \frac{1}{n(m-1)\hat{\phi}} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{m-1} \hat{e}_{ij} \hat{e}_{i(j+1)}$$

و در نهایت برای ساختار M-DE،

$$\hat{r}_{jk} = \frac{1}{n\hat{\phi}} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^M \hat{e}_{ij} \hat{e}_{i,j+k}$$

#### ملاک‌های بررسی ماتریس‌ها

##### ملاک QIC<sup>۴</sup>

هدف انتخاب مدل، یافتن مدلی است که نزدیک‌ترین وضعیت را در میان مجموعه‌ای از مدل‌های کاندید به مدل حقیقی داشته باشد. در بیشتر معیارهای انتخاب مدل، بهترین مدل کاندید، براساس اندازه اختلاف مورد انتظار

<sup>1</sup> Unstructured

<sup>2</sup> First Order Auto Regressive AR(1)

<sup>3</sup> M-Dependent

<sup>4</sup> Quasi-Log-Likelihood Under The Independence Model Information Criterion

<sup>5</sup> Akaike Information Criterion

<sup>6</sup> Correlation Information Criterion

<sup>7</sup> Rotnitzky and Jewell

بودند بررسی شد؛ در مجموع، ۶۱ بیمار تالاسمی، ۲۴۴ اندازه تکراری برای متغیر پاسخ تولید کردند؛ دو متغیر پاسخ این مطالعه MRIT2\* قلب و MRIT2\* کبد بودند که هر یک، دو مرتبه اندازه گیری شده بودند؛ مهم ترین مسئله در این مطالعه، بررسی نوع همبستگی میان اضافه بار آهن قلب و کبد بود؛ در عین حال، متغیرهای کمکی شامل «سطح فریتین، نوع داروی شلات کننده، سن بیمار، سن بیمار هنگام آزمایش MRI، میانگین تعداد ترانسفیوژن در سال، سابقه اسپلنکتومی، سطح هموگلوبین و جنسیت» به عنوان تعدیل کننده برای ورود به مدل استفاده شدند. داده ها از طریق مدل GEE با به کارگیری از ساختارهای همبستگی عملی IN، EX، AR(1)، UN و 2-DE برازش شدند که برای این منظور از بسته های gee و geepack در نرم افزار R استفاده شد. نتایج برآورد ضرایب مدل به همراه معناداری هر یک از متغیرها برای تک تک ساختارهای بالا در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است؛ بر اساس این جدول، سطح فریتین، تنها متغیری است که در مدل پیشنهادی تحت تمام ساختارها، معنادار بوده است.

صحیح، مشخص شوند، می توان انتظار داشت که  $\hat{\Sigma}_{M(R)}$  و  $\hat{\Sigma}_{S(R)}$  برای حجم نمونه های بزرگ به طور تقریبی، همانند باشند.

روتینیزکی و جیول (۱۹۹۰) از مطلب یاد شده استفاده کرده، ملاک RJ را برای ساختار همبستگی عملی پیشنهاد کردند (۱۲). اگر ساختار همبستگی عملی به طور صحیح مشخص شود،  $\hat{\Sigma}_{S(R)} \hat{\Sigma}_{M(R)}^{-1}$  که در آن  $\hat{\Sigma}_{M(R)}$  و  $\hat{\Sigma}_{S(R)}$  برآورد ماتریس های کوواریانس  $P \times P$  است، باید به ماتریس همانی نزدیک شود و از این رو، اندازه های پیشنهادی آنها یعنی  $RJ1$  و  $RJ2$  باید به ۱ (یک) نزدیک شوند،

$$RJ1 = tr(\hat{\Sigma}_{S(R)} \hat{\Sigma}_{M(R)}^{-1}) / p$$

و

$$RJ2 = tr((\hat{\Sigma}_{S(R)} \hat{\Sigma}_{M(R)}^{-1})^2) / p$$

#### کاربردی در داده های MRIT2\* بیماران تالاسمی

به منظور مقایسه ماتریس های همبستگی عملی از نتایج MRIT2\* قلب و کبد بیماران تالاسمی درمانگاه تخصصی سرور مشهد استفاده شد؛ برای این منظور، پرونده هر ۶۱ بیماری که دارای دست کم، سابقه دو بار آزمایش MRI

جدول ۱. برآورد ضرایب مدل تحت ساختارهای همبستگی عملی مختلف

2-DE		AR(1)		UN		EX		IN		ماتریس همبستگی عملی	
p-val	$\beta$	p-val	$\beta$	p-val	$\beta$	p-val	$\beta$	p-val	$\beta$		
***										زن	جنسیت
0.081	0.271	0.109	0.238	0.062	0.289	0.096	0.259	0.131	0.236	مرد	
0.512	-0.024	0.365	-0.038	0.521	-0.023	0.403	-0.031	0.369	-0.038	سن	
0.515	0.024	0.375	0.036	0.523	0.023	0.428	0.029	0.411	0.035	سن هنگام MRI	
0.070	-0.030	0.065	-0.038	0.063	-0.031	0.057	-0.033	0.061	-0.039	ترانسفیوژن	
0.006	<-0.001	0.002	<-0.001	0.008	<-0.001	0.002	<-0.001	0.001	<-0.001	فریتین	
***										منفی	اسپلنکتومی
0.097	0.305	0.080	0.320	0.075	0.331	0.078	0.321	0.075	0.321	مثبت	
0.706	-0.021	0.708	0.001	0.854	-0.009	0.897	-0.007	0.884	0.008	هموگلوبین	
***										دسفرال	نوع داروی مصرفی
0.584	-0.077	0.515	-0.109	0.505	-0.089	0.527	-0.092	0.490	-0.110	اسورال	
0.749	0.059	0.740	0.020	0.857	0.032	0.898	0.025	0.973	0.007	Exjade	

\*\*\* طبقه مرجع

MRIT2\* قلب و کبد را در دو نوبت اندازه گیری این متغیرها نشان می دهند.

ماتریس های همبستگی عملی که در جدول های ۲ تا ۵ نمایش داده شده اند، وضعیت ارتباط میان مقادیر

جدول ۲. ماتریس همبستگی عملی تبادل

EX	MRIT2*	قلب	کبد	قلب	کبد
MRIT2*	مرتبہ	۱	۱	۲	۲
قلب	۱	۱	+۰/۲۵۵	+۰/۲۵۵	+۰/۲۵۵
کبد	۱	+۰/۲۵۵	۱	+۰/۲۵۵	+۰/۲۵۵
قلب	۲	+۰/۲۵۵	+۰/۲۵۵	۱	+۰/۲۵۵
کبد	۲	+۰/۲۵۵	+۰/۲۵۵	+۰/۲۵۵	۱

جدول ۳. ماتریس همبستگی عملی بی‌ساختار

UN	MRIT2*	قلب	کبد	قلب	کبد
MRIT2*	مرتبہ	۱	۱	۲	۲
قلب	۱	۱	+۰/۱۱۷	+۰/۷۱۱	+۰/۰۵۶
کبد	۱	+۰/۱۱۷	۱	+۰/۰۹۸	+۰/۴۹۶
قلب	۲	+۰/۷۱۱	+۰/۰۹۸	۱	+۰/۱۴۱
کبد	۲	+۰/۰۵۶	+۰/۴۹۶	+۰/۱۴۱	۱

جدول ۴. ماتریس همبستگی عملی اتورگرسو مرتبه اول

AR(1)	MRIT2*	قلب	کبد	قلب	کبد
MRIT2*	مرتبہ	۱	۱	۲	۲
قلب	۱	۱	+۰/۰۹۸	+۰/۰۰۹	+۰/۰۰۱
کبد	۱	+۰/۰۹۸	۱	+۰/۰۹۸	+۰/۰۰۹
قلب	۲	+۰/۰۰۹	+۰/۰۹۸	۱	+۰/۰۹۸
کبد	۲	+۰/۰۰۱	+۰/۰۰۹	+۰/۰۹۸	۱

جدول ۵. ماتریس همبستگی عملی M-وابسته (M=2)

2-DE	MRIT2*	قلب	کبد	قلب	کبد
MRIT2*	مرتبہ	۱	۱	۲	۲
قلب	۱	۱	+۰/۱۲۰	+۰/۶۰۳	۰
کبد	۱	+۰/۱۲۰	۱	+۰/۱۲۰	+۰/۶۰۳
قلب	۲	+۰/۶۰۳	+۰/۱۲۰	۱	+۰/۱۲۰
کبد	۲	۰	+۰/۶۰۳	+۰/۱۲۰	۱

براساس نتایج این جدول، ملاک QIC ساختار EX، ملاک CIC ساختار UN و دو ملاک RJ1 و RJ2 ساختار 2-DE را به‌عنوان ساختار همبستگی عملی مناسب میان مقادیر اضافه‌بار آهن قلب و کبد معرفی کرده‌اند.

همچنین به‌منظور مقایسه مدل‌های مختلف تحت هریک از چهار ملاک، برنامه مورد نظر در محیط نرم‌افزار R نوشته شد. جدول ۶، بررسی کفایت مدل را تحت هریک از ساختارهای همبستگی عملی با بهره از ملاک‌های ارزیابی QIC، CIC، RJ1 و RJ2 نشان می‌دهد؛

جدول ۶. بررسی کفایت مدل تحت ساختارهای همبستگی عملی در ملاک‌های مختلف

	Independent	Exchangeable	Unstructured	AR(1)	2-dependent
QIC	۲۲۹/۵۵	۲۲۷/۶۶۳	۲۲۸/۱۷۶	۲۲۹/۷۱۴	۲۲۸/۹۶۷
CIC	۱۲/۳۹	۱۱/۰۸	۱۰/۴۷	۱۲/۰۹	۱۰/۹۰
RJ1	۱/۲۴۰	۰/۷۶۴	۰/۸۷۰	۰/۸۴۶	۰/۸۹۱
RJ2	۳/۳۵۰	۰/۸۶۲	۰/۹۷۲	۱/۳۶۸	۰/۹۹۲

## بحث

هدف این مطالعه، انجام مقایسه‌ای میان ساختارهای همبستگی عملی در مطالعات طولی با چند متغیر پاسخ همبسته بود. انتخاب مناسب ماتریس همبستگی عملی به سه دلیل اهمیت دارد: اول اینکه خاصیت نیرومندی برآوردگر واریانس ساندویچ در قبال انتخاب اشتباه شکل ماتریس همبستگی عملی یک خاصیت مجانبی است و نمی‌توان آن را در تمام موقعیت‌ها در نظر گرفت؛ اگر تعداد افراد ( $n$ ) کم، اما تعداد تکرارها ( $m$ ) زیاد باشد، برآوردگر واریانس ساندویچ، اغلب توصیه‌نی‌شود (۸)؛ دوم اینکه یک ساختار همبستگی عملی که ماتریس همبستگی حقیقی را به دقت تقریب‌می‌زند، به اثربخشی بزرگ‌تری از  $\beta$  منجر می‌شود. وانگ و همکاران نشان دادند انتخاب بد ساختار همبستگی عملی به فقدان اثربخشی و برآورد واریانس‌های متورم منجر می‌شود (۲۱)؛ سوم اینکه انتخاب بد ساختار همبستگی عملی، گاهی اوقات به برآوردهای  $\hat{\alpha}$  ناسازگار می‌انجامد.

استفاده از همبستگی بی‌ساختار، تنها زمانی که حجم نمونه ( $n$ ) برای برآورد  $m(m-1)/2$  مؤلفه به اندازه کافی بزرگ باشد، مورد توجه است؛ در غیر این صورت، برآورد این ساختار می‌تواند بی‌ثبات باشد. وقتی داده‌های طولی به‌طور جدی، نامتعادل هستند یا حجم نمونه کوچک است، استفاده از ساختارهای صرفه‌جو، مطلوب‌تر است.

در نمونه‌های با حجم کم، یک ساختار صرفه‌جو بدون مؤلفه یا با یک مؤلفه بیشتر ترجیح داده می‌شود، زیرا مؤلفه‌های مزاحم اضافی می‌توانند دقت برآورد را پایین بیاورند.

لیانگ و همکاران در یک مطالعه شبیه‌سازی نشان دادند که برآوردگرهای واریانس تحت همبستگی عملی مستقل با مواردی، مشابه بودند که تحت ساختار همبستگی قرارداد شدند، گرچه فقدان کارایی، چندان درخور توجه نبود (۲۲)؛ از طرف دیگر، فیتز مائوریس و همچنین وانگ و کری نشان دادند که «فقدان کارایی

ساختار همبستگی تبادل به دلیل اینکه تصادفی‌سازی در طول زمان، ممکن نیست و اغلب انتظار می‌رود که همبستگی‌ها با افزایش فاصله زمانی میان اندازه‌گیری‌ها کاهش یابند، در مطالعات طولی چندان جذاب نیست؛ با این حال، اغلب به‌عنوان انتخابی سودمند برای حجم نمونه‌های کوچک به حساب می‌آید؛ در این مطالعه نیز ساختار تبادل با ارزیابی سه ملاک به‌عنوان ساختار همبستگی عملی انتخاب شد.

یک ویژگی ساختار همبستگی اتورگرسیو مرتبه یک، این است که با افزایش جدایی میان جفت اندازه‌های تکرار شده، همبستگی به سرعت کاهش می‌یابد.

این ویژگی ساختار همبستگی اتورگرسیو مرتبه یک، این است که با افزایش جدایی میان جفت اندازه‌های تکرار شده، همبستگی به سرعت کاهش می‌یابد.

مقایسه ملاک QIC و RJ برای انتخاب ساختار همبستگی عملی انجام داده بودند، نشان دادند که اگر ساختار همبستگی میان خوشه‌ها به صورت EX باشد، روش RJ و اگر به صورت AR(1) باشد، ملاک QIC، بهتر عمل می‌کند (۱۱).

### سپاسگزاری:

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد آمار زیستی به شماره مصوب ۹۱۴۰۲ دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد که بدینوسیله از زحمات معاونت محترم تحقیقات و فناوری و کمیته محترم پایان‌نامه‌های دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تقدیر و تشکر می‌گردد.

### منابع

1. Fitzmaurice GM, Larid NM. Generalized linear mixture models for handling nonignorable dropouts in longitudinal studies. *Biostatistics* 2000; 1: 141-156.
2. Leung DH, Wang YG, Zhu M. Efficient parameter estimation in longitudinal data analysis using a hybrid GEE method. *Biostatistics* 2009; 10: 436-445.
3. Yi GY. A simulation-based marginal method for longitudinal data with dropout and mismeasured covariates. *Biostatistics* 2008; 9: 501-512.
4. Thompson WK, Wie M. Transformations of covariates for longitudinal data. *Biostatistics* 2003; 4: 353-364.
5. Hedeker D, Gibbons RD. *Longitudinal data analysis*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2006.
6. Ganjali M, Emdadifar O. Marginal models for the analysis of longitudinal data with binary responses. *Journal of Science, University of Tehran* 2003; 1:33-49. (Persian).
7. Rezaei Z, Ganjali M, Harandi F. Transition Models for Analyzing Longitudinal Data with Bivariate Mixed Ordinal and Nominal Responses. *Journal of Statistical Research of Iran* 2008; 5(1): 75-94. (Persian)
8. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for Longitudinal Data: A Generalized Estimating Equation Approach. *Biometrics*. 1988; 44:1049-1060.
9. Zaeri F, KazemNezhad A, Babae GR, Ganjali M, Kharazifard MJ. Analysis of ordinal correlated data with generalized estimating equation. *Daneshvar Medicine* 2004; 54: 50-59 (Persian).
10. Pan W, Connett JE. Selecting the Working Correlation Structure In Generalized Estimating Equations With Application To The Lung Health Study. *Stat Sin* 2002; 12: 475-490.
11. Hin LY, Carey VJ, Wang YG. Criteria for Working-Correlation-Structure Selection in GEE: Assessment via Simulation. *Am Stat* 2007; 61:360-364.
12. Jang MJ. Working correlation selection in generalized estimating equations [dissertation]. University of Iowa: 2011.
13. Akhlaghpour S, Hoseini M, Jafarisepehr A. Association of iron overload based quantitative T2\* MRI technique and carotid intima-media thickness in patients with

به واسطه بد مشخص کردن ماتریس همبستگی عملی» هم به میزان همبستگی میان پاسخ‌ها و هم به میزان همبستگی ماتریس طراحی متغیرهای کمکی بستگی دارد (۲۱ و ۲۳).

در این مطالعه، ملاک QIC ساختار EX را به عنوان ساختار همبستگی صحیح انتخاب کرد؛ در حالی که CIC همبستگی عملی UN را معرفی کرد. هین و همکاران و وانگ و همکاران نشان دادند که عملکرد CIC در انتخاب ساختار همبستگی صحیح بهتر از QIC عمل می‌کند؛ با این حال، ملاک CIC قادر به جریمه بیش مؤلفه‌ای نخواهد بود (۲۰ و ۲۱)؛ یکی از دلایل این انتخاب متفاوت را مسئله بیش مؤلفه‌ای یا حجم نمونه کم در این مطالعه می‌توان به‌شمار آورد. در این مطالعه، ملاک‌های RJ1 و RJ2، ساختار 2-DE را به عنوان ساختار مناسب انتخاب کردند. هین و همکاران در مطالعه‌ای که به منظور

- beta-thalassemia: A cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disords*. 2010; 10-62.
14. Bayraktaroglu S, Aydinok Y, Yildiz D, Uluer H, Savas R, Alper H. The relationship between the myocardial T2\* value and left ventricular volumetric and functional parameters in thalassemia major patients. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17:346-351.
  15. Noetzli L, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Scientific Journal Of Iranian Blood Transfusion Organization*. 2009; 114: 4021-4026.
  16. Kalantari H, Rad N, Azarm T. The Correlation between the Cardiac and Hepatic Iron-Overload in Patients with Thalassemia Major Who Received Multiple Transfusion. *Journal of Isfahan Medical School* 2010; 111: 571-578 (Persian).
  17. Zamani F, Razmjou S, Akhlaghpour S, Eslami SM, Azarkeivan A, Amiri A. T2\* magnetic resonance imaging of the liver in thalassaemic patients in Iran. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 522-525.
  18. Gharaaghji R, Meshkani MR, Faghihzadeh S, Kazemnejad A, Babaei GR, Zaeri F. Bayesian Analysis of Asymmetric Bivariate Ordinal Latent Variables Models. *Journal of Statistical Science*. 2008; 1(2): 139-155. (Persian)
  19. Ziegler A, Vens M. Generalized Estimating Equations. Notes on the Choice of the Working Correlation Matrix. *Methods Inf Med* 2010; 5: 421-425.
  20. Hin LY, Wang YG. Working correlation structure identification in generalized estimating equations. *Statistics in Medicine* 2009; 28: 642-658.
  21. Wang YG, Carey V. Working correlation structure misspecification, estimation and covariate design: implications for GEE performance. *Biometrika* 2003; 90:29-41.
  22. Liang KY, Zeger SL, Qaqish B. Multivariate regression analyses for categorical data (with discussion). *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1992; 54: 3-40.
  23. Fitzmaurice GM. A Caveat concerning independence estimating equations with multivariate binary data. *Biometrics* 1995; 51:309-317.



## Comparison of working correlation matrices in correlated multivariate models with repeated measures: Application to MRIT2\* of the cardiac and liver of thalassemic patients

Amir Hossein Hashemian<sup>1</sup>, Alireza Afshari Safavi<sup>2\*</sup>, Mansour Rezaei<sup>1</sup>, Zahra Badiee<sup>3</sup>

1. Assistant Professor- Department of Biostatistics, Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
2. Biostatistics Graduate Student - Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
3. Department of Pediatric Hematology, Dr. Sheikh Medical Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

**E-mail:** alireza.afsharisafavi@gmail.com

### Abstract:

**Background and Objective:** Generalized estimating equations are very common and popular in application correlated data and especially in longitudinal studies. However, despite the misspecification correlation structure between repeated measures of response variable, the estimation of the regression coefficients compatible will be asymptotic normal and consistent, however, for various reasons, such as increasing efficiency and reducing bias estimates, the selection of the appropriate correlation structure is very important for researchers.

**Materials and Methods:** In this study, we introduced the working correlation structure and we try to showing the performance of each of them in a practical example on MRIT2\* in patients with thalassemia. Choosing the true correlation structure needs measurement criteria that be coordinated in order to the quasi-likelihood. In recent years, several criteria have been proposed for the selection of appropriate structure. In this study, we also introduce the efficacy of these criteria in the selection of the true correlation structure.

**Results:** In this study, the appropriate correlation between cardiac and liver iron overload in two time points according to the QIC, CIC, RJ1 and RJ2 are respectively the exchangeable, unstructured and 2-dependent.

**Conclusion:** In the GEE models, the evaluation criteria should be selected according to the nature of the studies and observations.

**Key words:** Generalized estimating equations, Working correlation matrix, Evaluation criteria, Quasi-likelihood, Thalassemia