

## مقایسه برآوردهای حداکثر در سننمایی و بیزی با نمونه‌گیر گیبس تعمیم‌یافته برای مدل رگرسیون ترتیبی در تحلیل داده‌های سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

محمد چهارزی<sup>۱</sup>، رضا عمانی سامانی<sup>۲</sup>، انسیه شاهرخ تهرانی نژاد<sup>۳</sup>، هانیه چهارزی<sup>۴</sup>، آرزو اعرابی پور<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup>استادیار، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

<sup>۲</sup>استادیار، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

<sup>۳</sup>دانشیار، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه اندوکرینولوژی و ناباروری زنان، تهران، ایران

<sup>۴</sup>کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

<sup>۵</sup>کارشناس ارشد مامایی، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه اندوکرینولوژی و ناباروری زنان، تهران، ایران

نویسنده رابط: رضا عمانی سامانی، نشانی: تهران بزرگراه رسالت خیابان بنی هاشم پژوهشگاه رویان گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری تلفن: ۲۳۵۶۲۶۸۵ پست الکترونیک:

samani@royaninstitute.org

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۲/۲۲؛ پذیرش: ۹۷/۰۷/۰۷

**مقدمه و اهداف:** تحلیل داده‌های با پیامد ترتیبی در بعضی موارد منجر به برآوردهای اریب و واریانس‌های بسیار بزرگ می‌شود. این مشکلات زمانی که با داده‌های تنک سروکار داریم بیشتر از پیش نمود پیدا می‌کند. هدف از این مطالعه مقایسه اثربخشی کاربرگولین و آلومین داخل وریدی در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان با استفاده از مدل رگرسیون ترتیبی در چارچوب یک مدل بیزی جهت به دست آوردن برآوردهای دقیق‌تر است.

**روش کار:** در این مطالعه متغیر رتبه‌ای شدت سندرم در سه رده خفیف، متوسط و شدید به‌عنوان پیامد و متغیرهایی نظیر تعداد MII، آسیت، دوز HCG و هماتوکریت (HCT) و تلقیح داخل رحمی (IUI) به‌عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شدند. برای تحلیل داده‌ها از رگرسیون ترتیبی در چارچوب بیز با پیشین‌های ناآگاهی بخش و با استفاده از الگوریتم نمونه‌گیر گیبس استاندارد و تعمیم‌یافته استفاده شد. تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار R نسخه ۳،۳،۲ انجام شد.

**یافته‌ها:** مقدار نسبت بخت نوع داروی مداخله برابر -۴،۹۹ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد -۷،۴۲ تا -۲،۶۷ برای روش استاندارد و -۵،۰۱ با فاصله اطمینان -۷،۳۴ تا -۲،۶۵ برای روش گیبس تعمیم‌یافته بود. نتایج روش زنجیر مارکوف مونت کارلویی بیانگر کاهش خطاهای استاندارد و کوتاه‌تر شدن فواصل اطمینان بودند. همچنین در روش رگرسیون ترتیبی با نمونه‌گیر گیبس تعمیم‌یافته خودهمبستگی نسبت به گیبس استاندارد سریع‌تر به صفر نزدیک شد.

**نتیجه‌گیری:** برآوردهای رگرسیون ترتیبی و همچنین با در نظر گرفتن خودهمبستگی، نمونه‌گیر گیبس تعمیم‌یافته عملکرد بهتری نسبت به رگرسیون ترتیبی استاندارد داشت و استفاده از این روش، در نمونه‌های با پیامد ترتیبی تنک پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** رگرسیون لوجستیک، پیامد ترتیبی، زنجیرمارکوف مونت کارلویی، OHSS

### مقدمه

یکی از مشکلاتی که معمولاً در داده‌های رسته‌ای بوجود می‌آید تنک بودن داده‌ها است. این مشکل به دلیل عدم یا کم بودن تعداد نمونه در ترکیبات مختلف متغیر وابسته و متغیرهای مستقل است که منجر به برآوردهای اریب و واریانس‌های بسیار بزرگ و در نتیجه فواصل اطمینان‌های عریض می‌شود (۱). حتی در بعضی موارد مدل‌های آماری همگرا به برآوردهای تابع درستنمایی نمی‌شوند. همچنین از طرف دیگر در توابع درستنمایی مدل‌های پیچیده، برآورد پارامترهای مدل بعضاً با دشواری‌هایی همراه است. یکی از روش‌های موجود برآورد حداکثر درستنمایی است (Maximum Likelihood Estimation). در این روش نمی‌توان پیشین‌های اطلاع بخش را وارد کرد و برآوردها صرفاً بر اساس داده‌های موجود انجام می‌گیرد (۳، ۲). در اکثر موارد به دلیل

یکی از مشکلاتی که معمولاً در داده‌های رسته‌ای بوجود می‌آید تنک بودن داده‌ها است. این مشکل به دلیل عدم یا کم بودن تعداد نمونه در ترکیبات مختلف متغیر وابسته و متغیرهای مستقل است که منجر به برآوردهای اریب و واریانس‌های بسیار بزرگ و در نتیجه فواصل اطمینان‌های عریض می‌شود (۱). حتی در بعضی موارد مدل‌های آماری همگرا به برآوردهای تابع درستنمایی

تحریک بیش از حد فیزیولوژیک تخمدان جهت تولید تخمک با تعداد زیاد در روشهای کمک باروری است، که در حدود ۵-۶٪ از سیکل‌های روش‌های کمک باروری رخ می‌دهد. البته ایجاد این سندرم در تمامی موارد تحریک خارجی تخمدان امکان‌پذیر است. این سندرم در نتیجه افزایش نفوذپذیری تخمدان رخ می‌دهد. خروج مایع از عروق تحریک شده سبب تجمع مایع در فضای بینابینی و از طرف دیگر افزایش غلظت خون و در نتیجه کاهش خونرسانی می‌شود. در موارد شدید این پروسه می‌تواند به علت کاهش خونرسانی سبب درگیری سیستم‌های متعدد مثل کلیه و کبد و به علت خروج بیش از حد مایع از عروق تحریک شده سبب تجمع مایع در فضای سوم و نتیجه مرگباری چون آدم ریه و ترومبوز به علت تغلیظ بیش از حد خون شود (۱۰، ۱۱).

با توجه به اتیولوژی‌های مطرح شده، برای این سندرم، روش‌هایی برای پیشگیری از آن مطرح شده‌اند که یکی از این روش‌ها استفاده از آلبومین وریدی است که علت تأثیرگذاری آن در این سندرم افزایش فشار انکوتیک پلاسما و ممانعت از خروج سرم از درون عروق خونی مطرح شده است. اگرچه در مطالعاتی (بدون حضور گروه کنترل) اثربخشی استفاده از آلبومین نشان داده شده بود، اما در حال حاضر در مطالعات متعددی تأثیر آلبومین در گروه مورد مشابه با دارو نما در گروه شاهد بوده است. این در حالی است که استفاده از آلبومین به‌عنوان روش پیشگیری کننده از وقوع این سندرم با توجه به نتایج مثبت مطالعات قبلی و عدم وجود جایگزینی مناسب و تأیید شده برای آن همچنان ادامه دارد (۱۲، ۱۳).

هدف این مطالعه، برآورد پارامترها با استفاده از رگرسیون ترتیبی در یک چارچوب بیزی با الگوریتم زنجیر مارکوف مونت کارلویی گیبس تعمیم‌یافته در تحلیل ریسک بیماران زن نابارور در ابتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان است.

## روش کار

در این مطالعه که به‌صورت یک کارآزمایی بالینی فاز سوم با شماره شناسایی NCT01009567 انجام شده بود (۱۴)، تعداد ۱۳۸ بیمار از خرداد ۸۸ تا دی ۸۹ در پژوهشگاه رویان وارد سیکل IVF یا ICSI شدند، موردبررسی قرار گرفتند. این افراد دارای ریسک بالایی در ابتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی قرار داشتند. داده‌ها و اطلاعات موردنیاز از بانک اطلاعاتی موجود در پژوهشگاه استخراج شدند. بیماران به‌صورت تصادفی و با استفاده از روش تصادفی سازی بلوکی با سایز بلوک ۴ به یکی از دو گروه درمانی

پیچیده بودن تابع درستی‌نمایی برآوردها به سختی انجام می‌گیرند و یا وجود ندارند. یکی از روش‌های برآورد که می‌توان براحتی برای انواع مدل‌ها مورد استفاده قرار داد، زنجیر مارکوف مونت کارلویی (Markov Chain Monte Carlo) است (۲، ۴). در این روش با نمونه‌گیری از الگوریتم‌های معینی یک زنجیر مارکوف می‌سازد. در نهایت یک برآورد مونت کارلویی از پارامترها به دست می‌دهد. اما روش MCMC نیز به نوبه خود دارای مشکلاتی است. از جمله اینکه در بعضی از موارد زنجیر همگرا به توزیع مورد نظر نمی‌شود یا طول زنجیر آن قدر بلند است که مدت زمان زیادی می‌بایست صرف کرد تا به یک همگرایی نسبی رسید (۸-۵). در این طرح قصد داریم تا با استفاده از یک تبدیل روی نمونه‌های شبیه‌سازی شده از زنجیر مارکوف طول آن را کوتاه‌تر کنیم. این محاسبات بر روی مدل رگرسیون ترتیبی مستقل انجام می‌شود.

یکی از روش‌های نمونه‌گیری در قالب این روش نمونه‌گیری گیبس است که در بین آمادانان و سایر رشته‌های مرتبط به دلیل سازگاری و سهولت در اجرا بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این روش ابتدا توزیع‌های شرطی کامل برای هر پارامتر محاسبه شده و با نمونه‌گیری از این توزیع‌های شرطی زنجیر مارکوف را تشکیل می‌دهیم. از آنجایی که این زنجیر دارای خاصیت ارگودیسیتی است در نهایت به توزیع هدف همگرا می‌شود (۴). اما در بعضی مواقع به دلیل پیچیدگی‌های زیادی که در تابع پسین وجود دارد زمان زیادی طول می‌کشد تا زنجیر همگرا شود و یا همبستگی زیادی میان نمونه‌های تولید شده بوجود می‌آید. برای رفع این مشکلات روش‌های بسیاری معرفی شده است (۹). در این میان، مدل پیشنهادی در مقاله Liu & Sabatti برای برآورد پارامترها بکار برده شد (۵). این مدل شامل یک گام اضافه است. بدین‌صورت که با در نظر گرفتن یک خانواده از تبدیلاتی که دارای شرایطی منظم باشند می‌توان پارامترهای به دست آمده در هر مرحله را با این تبدیلات به فضای دیگری منتقل کرد. این روش بنام روش مونت کارلو چند شبکه‌ای مشهور است که تئوری آن در مقاله ذکر شده به تفصیل بیان شده است. این تکنیک به‌عنوان یک روش کارا و مؤثر در متون در نظر گرفته می‌شود. Roy & Hobert نشان دادند که تحت چند شرط منظم، الگوریتم زنجیر مارکوف مونت کارلویی با یک گام اضافه دارای شرط ارگودیسیتی هندسی است و این گام اضافی باعث بهبود همگرایی الگوریتم نمونه‌گیری می‌شود (۶).

سندرم تحریک بیش از حد تخمدان یکی از عوارض بالقوه مرگبار

$$Y_i = j | x_i \sim \text{Bernolli}(\pi_j(x_i))$$

$$\sum_{j=1}^J \pi_j(x_i) = 1$$

$$\pi_j(x_i) = P(Y_i \leq j | x_i) - P(Y_i \leq j - 1 | x_i)$$

$$g(P(Y_i \leq j | x_i)) = X_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})' \alpha_j + \beta' x_i$$

یک بردار از  $p$  متغیر مستقل برای فرد  $i$ ام می باشد.

$$\beta'_t = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$$

ضرایب  $\{\alpha_j\}$  صعودی نسبت به  $j$  می باشند. هر لینک تجمعی عرض از مبدا مختص خود را دارد. این مدل برای همه لینک ها یک اثر  $\beta^*$  یکسان دارد.

فرض کنید  $-\infty = \alpha_0 < \alpha_1 < \dots < \alpha_{j+1} = +\infty$  نقاط برش برای یک مقیاس پیوسته (متغیر پنهان) باشند بطوریکه برای متغیر مشاهده شده  $Y_i$  داریم:

$$Y_i = \begin{cases} j & \alpha_{j-1} < Y_i^* \leq \alpha_j \\ 0 & \text{O.W} \end{cases}$$

به طوری که  $Y_i^*$  یک متغیر پنهان است و در قالب ساختار پنهان Chib&Albert به صورت زیر داریم:

$$Y_i^* = \beta' x_i + \delta^* \varepsilon_i^* \sim N(0,1) z_i + \varepsilon_i^*$$

متقارن است و  $z_i$  دارای توزیع نامتقارن و مستقل از  $\varepsilon_i^*$  است.

برای پارامترهای این مدل توزیع‌های پیشین به صورت زیر فرض می‌شوند.

$$\beta' \sim N_p(0, kI_p), \quad k = \text{a known constant}$$

$$S = (\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3) \sim N_3(0, kI_3)$$

$$\alpha_1 < \alpha_2 < \alpha_3$$

## ۲. روش نمونه‌گیر گیبس تعمیم‌یافته

در این روش همانند روش گیبس معمولی توزیع‌های شرطی پارامترها محاسبه می‌شوند و نمونه‌گیری از این توزیع به صورت متوالی انجام می‌شود. ولی این روش یک گام بیشتر در ساخت زنجیر مارکوف دارد. در مرحله بعد جهت بهبود الگوریتم گام اضافه‌شده را تعریف می‌کنیم. برای گام اضافه در الگوریتم نمونه‌گیر گیبس با استفاده از قضیه، توزیع تبدیل  $\gamma$  را به دست آوردیم. برای این کار گروه خانواده تبدیل مقیاس زیر را در نظر

$$\Gamma = \{\gamma > 0, \gamma(\Theta) = (\gamma\delta, \gamma B, \gamma S)\}$$

می‌گیریم Liu&Sabatti می‌توان نشان داد که جاکوبیان

$$H(d\gamma) = \text{Haar} \quad J_\gamma = \gamma^4 \quad \text{با اندازه}$$

$\delta$ ،  $S$  و  $B$  است. بنابراین توزیع  $\gamma$  برای هر یک از پارامترهای  $\delta$ ،  $S$  و  $B$  به صورت زیر است:

$$p_S(\gamma | w, z, x, y) \propto \gamma^{a_0} \exp\left\{-\gamma\left(Sb_0 + \frac{SA^2}{2}\right)\right\}$$

کابریگولین و آلبومین داخل وریدی تخصیص داده شدند. سکانس تصادفی با استفاده از نرم‌افزار R نسخه ۳.۳.۲ به دست آمد. گروه آلبومین ۲۰ گرم آلبومین ۲۰٪ طی یک ساعت دریافت کردند. درحالی‌که گروه دیگر ۰٫۵ میلی‌گرم کابریگولین خوراکی به مدت هفت روز از زمان بازیابی حداکثر اووسیت شروع می‌شود. همه بیماران هفت و چهارده روز پس از بازیابی اووسیت دوباره ویزیت می‌شوند. متغیر رتبه‌ای شدت سندرم در سه رده خفیف، متوسط و شدید به‌عنوان پیامد و متغیرهایی نظیر تعداد MII، آسیت، دوز HCG و هماتوکریت (HCT) و تلقیح داخل رحمی (IUI) به‌عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شدند. لازم به ذکر است که این متغیرها با صلاحدید متخصص بالینی در این زمینه انتخاب شدند. زنان با سن بیشتر از ۳۷ سال، کسانی که سابقه جراحی رحمی و فیبروماز سابموکوزال و داخلی بیشتر از سانتی‌متر و اعتیاد به هرگونه مواد مخدر از مطالعه خارج شدند. تحریک تخمدان بیماران بر اساس پروتوکل طولانی انجام شد.

برای تحلیل از مدل رگرسیون ترتیبی بیزی با استفاده از زنجیر مارکوف مونت کارلویی نمونه‌گیر گیبس معمولی و تعمیم‌یافته استفاده شد. پس از برازش مدل با روش‌های برآورد مختلف به داده‌های بیماران نابارور، بهترین مدل بر اساس نمودار خودهمبستگی و طول فواصل اطمینان ضرایب رگرسیونی مقایسه شدند. تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار R نسخه ۳.۲.۳ و برای شبیه‌سازی داده‌های رگرسیونی از بسته SimCorMultRes و برای پیدا کردن ریشه معادله برآورد از بسته BB بهره جستیم.

## ۱. روش نمونه‌گیر گیبس

هدف یک نمونه‌گیر گیبس ساخت یک زنجیر مارکوف است که تحت شرایطی به توزیع پسین همگرا می‌شود. در نمونه‌گیر گیبس توزیع‌های شرطی برای پارامترهای یک مدل توسط انتگرال‌گیری بروی توزیع پسین به دست می‌آیند. سپس با نمونه‌گیری پشت سرهم از این توزیع‌های شرطی زنجیر ساخته می‌شود. این فرآیند آن‌قدر ادامه می‌یابد تا به توزیع پسین همگرا شود. ضمن اینکه نمونه‌ها در ابتدا دارای خودهمبستگی می‌باشند ولی پس از همگرا شدن زنجیر مقدار اولیه خود را فراموش می‌کند و نمونه‌ها مستقل از هم می‌شوند. برای یک مدل رگرسیون ترتیبی داریم:

فرض کنید  $(y_{i1}, \dots, y_{ij})$  برداری از متغیرهای نشانگر دوحالتی از یک پیامد با  $J$  رده برای فرد  $i$ ام باشد. در این حالت برای لینک  $g$  داریم:

می‌دهد که متغیر نوع داروی مداخله در پیشگیری سندرم مؤثر و معنی‌دار است ( $P < 0.001$ ). مقدار نسبت بخت برابر  $0.006$  با فاصله اطمینان  $95\%$   $0.004$  تا  $0.099$  بود. در جدول شماره ۲ نتایج مربوط به مدل رگرسیون ترتیبی در مدل بیزی با نمونه‌گیر گیبس و گیبس تعمیم‌یافته گزارش شده است. نمونه‌گیر گیبس برای این مدل بعد از حدود  $10000$  شبیه‌سازی به توزیع پسین همگرا شد درحالی‌که این مقدار برای گیبس تعمیم‌یافته  $20000$  نمونه بود. تعداد  $10000$  و  $5000$  اولیه به ترتیب برای دو نمونه‌گیر گیبس دور ریخته شد.

در پایان از میانگین نمونه‌های باقی‌مانده برای برآورد ضرایب رگرسیون و فاصله باورکردنی و همچنین خطای مونت‌کارلو استفاده شد (جدول ۳ و ۴).

با انجام روش‌های نمونه‌گیر گیبس و گیبس تعمیم‌یافته، خطاهای معیار، مقادیر احتمال و فواصل اطمینان مربوط به متغیرها به شدت تحت تأثیر قرار گرفته و تغییر کردند (جدول‌های شماره ۳ و ۴). به عبارت دیگر، این روش‌ها منجر به کاهش فراوانی در خطاهای استاندارد شدند. درعین‌حال، فواصل اطمینان نیز به‌طور فراوانی کوتاه‌تر شدند. طول فواصل اطمینان برای هر سه روش در جدول شماره ۵ گزارش شده است. با مقایسه طول فواصل اطمینان، مشاهده می‌شود که طول فواصل اطمینان در روش گیبس تعمیم‌یافته کوتاه‌تر از طول فواصل اطمینان در روش کلاسیک شده است. شکل ۱ و ۲ به ترتیب نمودارهای خودهمبستگی برای نمونه‌گیر گیبس و گیبس تعمیم‌یافته می‌باشند.

$$p_{\delta}(\gamma|S, w, z, x, y) \propto \exp\left\{-\frac{S^2\delta^2Z'Z}{2}\left(p_B(\gamma|\delta, S, w, z, x, y) \propto \exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\gamma - \frac{S^2B^{-1}X'W}{\frac{1}{c_0} + X'X}\right)' \frac{1}{c_0} + X'X\left(\gamma - \frac{S^2B^{-1}X'W}{\frac{1}{c_0} + X'X}\right)\right\}\gamma - \frac{(Z'Z)^{-1}Z'(W-XB)}{\delta}\right)^2\right\}$$

بدین ترتیب الگوریتم گیبس به صورت زیر بسط داده می‌شود: مرحله اول:  $W$  و  $Z$  را از توزیع‌های شرطی متناظر نمونه‌گیری می‌کنیم.

مرحله دوم:  $S$  را از توزیع شرطی متناظر نمونه می‌گیریم.

مرحله سوم:  $\gamma_S$  را از توزیع شماره نمونه‌گیری می‌کنیم و تبدیل  $\gamma(S) = \gamma_S$  را به دست می‌آوریم.

مرحله چهارم: مراحل اول و دوم را به ترتیب برای  $\delta$  و  $B$  انجام می‌دهیم و سپس به مرحله اول بازمی‌گردیم.

این الگوریتم پیشنهادی نسخه تعدیل‌شده الگوریتم موجود در کیم و همکاران است که دارای چند مزایا است. اول اینکه محاسبه توزیع‌های  $\gamma$  نسبتاً راحت‌تر است و دوم الگوریتم MCMC دارای شرایط آمیخته بهتری جهت همگرا شدن است. برای بررسی همگرایی زنجیرها از نمودار خودهمبستگی و چگالی استفاده شد.

## یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک و وضعیت ناباروری مربوط به ۶۹ بیمار به تفکیک هر مداخله در جدول یک نشان داده شده‌اند. متغیر علت ناباروری بین دو گروه کابریولین و آلبومین معنی‌دار شد ( $p=0.03$ ). فاکتور مردانه در گروه کابریولین تعداد بیشتری نسبت به گروه دیگر داشت. همچنین در انتهای مطالعه، وضعیت خفیف سندرم در هیچ‌یک از بیماران گروه آلبومین مشاهده نشد. از طرف دیگر، در بین بیماران گروه کابریولین که دچار سندرم شدند وضعیت اکثر آن‌ها خفیف بود. تعداد ۳۳ بیمار در گروه آلبومین درجه متوسط سندرم را داشتند درحالی‌که این تعداد برای گروه کابریولین برابر ۱۴ نفر بود.

نتایج مدل رگرسیون ترتیبی برای بروز شدت سندرم نشان

جدول شماره ۱- مشخصات دموگرافیک و ناباروری داده‌های سندرم تحریک بیش‌ازحد تخمدان

متغیرها	آلبومین (تعداد=۶۹)	کابروگولین (تعداد=۶۹)	P Value
سن	۰۸/۲۸±۶/۴	۰۳/۲۹±۲/۴	۶۱۲/۰
BMI	۹/۲۴±۸/۳	۸/۲۴±۳/۳	۱۲۱/۰
سابقه PCOS	%۵/۵۶	%۵/۴۷	۳۱۱/۰
FSH	۲/۵±۹/۱	۹/۵±۸/۲	۱۰۳/۰
LH	۷/۶±۵/۵	۳/۵±۳/۴	۴۵۲/۰
استرادیول	۳۰۲۷±۱۲۲۶	۲۸۸۷±۱۱۸۰	۴۷۱/۰
طول مدت ناباروری (سال)	۶/۷±۴/۳	۳/۷±۶/۳	۷۰۱/۰
نوع ناباروری			
اولیه	(۹/۸۹)۶۲	(۷/۹۵)۶۶	۱۷۱/۰
ثانویه	(۱/۱۰)۷	(۳/۴)۳	

جدول شماره ۲- نتایج حاصل از برازش رگرسیون ترتیبی روی داده‌های سندرم تحریک بیش‌ازحد تخمدان

متغیرها	ضریب رگرسیونی	خطای معیار	مقدار احتمال	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
نوع درمان				
آلبومین	رفرنس			
کابروگولین	-۵,۰۶	۱,۲۴	<۰,۰۰۱	-۷,۴۴-۲,۶۸
تعداد MII	۰,۱۳	۰,۰۸	۰,۰۰۵	۰,۰۴۰,۲۲
دوز HCG	۱,۹۱	۰,۶۵	۰,۰۰۱	۰,۷۵, ۳,۰۶
آسیت	-۴,۴۸	۰,۹۶	<۰,۰۰۱	-۶,۲۴, -۲,۷۲
Hct	۰,۳۹	۰,۱۱	<۰,۰۰۱	۰,۲۰, ۰,۵۸
IUI	۰,۱۱	۰,۰۵	۰,۰۱۴	۰,۰۲, ۰,۱۹

جدول شماره ۳- نتایج حاصل از برازش مدل رگرسیون ترتیبی در دیدگاه بیز با گیبس معمولی روی داده‌های سندرم تحریک بیش‌ازحد تخمدان

متغیرها	ضریب رگرسیونی	خطای معیار	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
نوع درمان			
کابروگولین	رفرنس		
آلبومین	-۴,۹۹	۱,۲۳	-۷,۴۲-۲,۶۷
تعداد MII	۰,۱۲	۰,۰۷	۰,۰۴۰,۲۱
دوز HCG	۱,۸۹	۰,۶۳	۰,۷۳, ۳,۰۶
آسیت	-۴,۴۱	۰,۹۵	-۶,۲۳, -۲,۷۲
Hct	۰,۳۹	۰,۱۰	۰,۲۰, ۰,۵۶
IUI	۰,۱۲	۰,۰۴	۰,۰۲, ۰,۱۸

جدول شماره ۴- نتایج حاصل از برازش مدل رگرسیون ترتیبی در دیدگاه بیز با گیبس تعمیم یافته روی داده‌های سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

متغیرها	ضریب رگرسیونی	خطای معیار	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
نوع درمان			
کابریولین	رفرنس		
آلبومین	-۵,۰۱	۱,۲۱	(-۷,۳۴, -۲,۶۵)
تعداد MII	۰,۱۲	۰,۰۵	(۰,۰۴, ۰,۲۱)
دوز HCG	۱,۹۰	۰,۵۹	(۰,۷۷, ۳,۰۲)
آسیت	-۴,۴۸	۰,۸۹	(-۶,۱۱, -۲,۵۹)
Hct	۰,۳۸	۰,۰۹	(۰,۲۰, ۰,۵۷)
IUI	۰,۱۲	۰,۰۴	(۰,۰۴, ۰,۱۹)

جدول شماره ۵- فواصل اطمینان برای مدل رگرسیون ترتیبی کلاسیک و دیدگاه بیز با گیبس معمولی و تعمیم یافته روی داده‌های سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

متغیرها	رگرسیون ترتیبی	نمونه گیر گیبس	نمونه گیر گیبس تعمیم یافته
نوع درمان			
کابریولین			
آلبومین	-۷,۴۴, -۲,۶۸	-۷,۴۲, -۲,۶۷	(-۷,۳۴, -۲,۶۵)
تعداد MII	۰,۰۴, ۰,۲۲	۰,۰۴, ۰,۲۱	(۰,۰۴, ۰,۲۱)
دوز HCG	۰,۷۵, ۳,۰۶	۰,۷۳, ۳,۰۶	(۰,۷۷, ۳,۰۲)
آسیت	-۶,۲۴, -۲,۷۲	-۶,۲۳, -۲,۷۲	(-۶,۱۱, -۲,۵۹)
Hct	۰,۲۰, ۰,۵۸	۰,۲۰, ۰,۵۶	(۰,۲۰, ۰,۵۷)
IUI	۰,۰۲, ۰,۱۹	۰,۰۲, ۰,۱۸	(۰,۰۴, ۰,۱۹)

## بحث

یکی از موضوعات مهم مدل‌های رگرسیونی، استفاده آن‌ها در داده‌های کم تراکم است. داده‌های این مقاله با پیامد ترتیبی هستند که با توجه به تعداد بیشتر رده‌ها نسبت به حالت باینری، احتمال نبودن داده در برخی از سطوح متغیرهای مستقل نیز کمتر است. از طرف دیگر اکثر متغیرهای مستقل اندازه‌گیری شده کمی می‌باشند و ممکن است توزیع پیامد در سطوح مختلف متغیرهای مستقل به صورت پراکنده باشد، که استفاده از روش‌هایی نظیر بیزی با نمونه‌گیرهای مناسب و سریع‌تر برای تعدیل این مشکل ممکن است منجر به برازش بهتری شود (۳, ۶). مشکل دیگری در برازش مدل وجود داشت، همگرایی در الگوریتم‌های نمونه‌گیری MCMC بود. همان‌طور که در بعضی از متون بیز و MCMC آمده است، نمونه‌گیری از نقاط برش به شرط داده‌های پنهان می‌تواند منجر به تغییرات کم در مقدار نقاط برش بین تکرارهای موفق می‌شود (مخصوصاً زمانی که با داده‌های زیادی مواجهه هستیم). در نتیجه خودهمبستگی زیادی بین

نمونه‌های MCMC برای نقاط برش به وجود می‌آید که می‌تواند روی همگرایی ضرایب رگرسیونی اثرگذار باشد (۱۶, ۱۵, ۹, ۸). مشکل زمانی بدتر می‌شود که علاوه بر این یک پارامتر چولگی و اثر تصادفی به مدل اضافه شوند. برای غلبه به این مشکل (۱۷) پیشنهاد می‌کند که داده‌های پنهان و نقاط برش به صورت دومتغیره به وسیله نمونه‌گیری از  $w \sim \pi(w|y, \beta, \gamma)$  که داده‌های پنهان به صورت حاشیه آورده می‌شود و به دنبال آن داده‌های پنهان از  $w \sim \pi(w|y, \beta, \gamma)$  نمونه‌گیری می‌شوند. Nandram and Chen برای بهبود روش Cowels پیشنهاد بازپارامتریزه کردن مدل را دادند. بدین صورت که نمونه‌گیری ارائه کردند که به صورت دومتغیره از نقاط بازپارامتریزه شده در یک بلوک و همچنین به صورت حاشیه‌ای از داده‌های پنهان با استفاده از یک چگالی پیشنهادی دریکله نمونه‌گیری می‌کند. این تابع چگالی به نقاط پیشین وابسته است اما به دیگر پارامترها و یا داده‌های پنهان وابسته نیست (۱۸). باین وجود Chen & Dey اشاره می‌کنند که چگالی دریکله ممکن است به عنوان یک چگالی پیشنهادی مناسب نباشد هنگامی که حجم نمونه در رده‌ها بالانس نباشد (۱۹). یک

کمتری همگرا شد. مقاله گرینلند و همکاران درباره چندین راه‌حل برای رفع مشکل تحلیل داده‌های تنک بحث می‌کنند. از جمله این روش‌ها می‌توان به روش تعدیل تورش Firth اشاره کرد که منجر به کاهش تورش برآورد ضرایب حداکثر درستنمایی می‌شود اما از داده‌های پیش‌زمینه استفاده نمی‌کند (۲۱). همچنین گرینلند و منصورنیا برای کاهش تورش ناشی از داده‌های تنک از توزیع پیشین  $\log-F(1,1)$  به‌عنوان پهنالتی استفاده کردند که نسبت به توزیع‌های پیشنهادی دیگر تفسیر و محاسبات ساده‌تری دارد (۲۲). انتظار می‌رود که در آینده این دو روش با روش پیشنهادی در این مقاله از جنبه‌های مختلف مورد بررسی و بحث قرار گیرند.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که به‌کارگیری روش نمونه‌گیر گیبس و گیبس تعمیم‌یافته باعث کاهش خطای استاندارد و در نتیجه کوتاه‌تر شدن طول فواصل اطمینان برای ضرایب رگرسیونی در داده‌های سندرم تحریک بیش‌ازحد تخمدانی با داده‌های تنک شد. در این بین، روش نمونه‌گیر گیبس تعمیم‌یافته عملکرد بهتری نسبت به گیبس استاندارد داشت و بسیار سریع‌تر به توزیع پسین همگرا شد.

نمونه‌گیر گیبس تعمیم‌یافته و زنجیر مارکوف مونت کارلویی چند شبکه‌ای (MCMC Multigrid) توسط (۵) پیشنهاد شد. در مدل رگرسیونی ترتیبی، از دو روش حداکثر درستنمایی و بیزی برای برآورد پارامترها استفاده شد. روش حداکثر درستنمایی به دلیل تنک بودن داده‌ها، از کارایی کمتری نسبت به روش بیزی برخوردار بود به طوری که برآورد پارامترهای مدل زمانی که تعداد متغیرهای مستقل بیشتر می‌شد با مشکل همگرایی مواجهه می‌شدند و بعضاً برآوردی برای خطای استاندارد حاصل نمی‌شد. روش بیزی هم مشکلات خاص خود را دارد. بدین صورت که در مدل‌های پیچیده ترکیب الگوریتم MCMC به خوبی انجام نمی‌شود و منجر به تولید نمونه‌هایی با خودهمبستگی زیاد می‌شود. این مشکل در مقاله‌های (۷-۵، ۲۰) عنوان شده بود. برای رفع این مشکل از روش پیشنهادی در لئو استفاده شد. بدین صورت که با اضافه کردن یک گام به نمونه‌گیر گیبس زنجیر مارکوفی با نرم کمتر تولید می‌شود. این کار باعث شد که طول زنجیر مارکوف ساخته‌شده کوتاه‌تر شود و در نتیجه در مدت زمان کمتری به توزیع پسین همگرا شود. شکل ۱ و ۲ نمودار خودهمبستگی نمونه‌گیر گیبس و گیبس تعمیم‌یافته را نشان می‌دهد که با توجه به کوتاه‌تر بودن و کارا تر بودن نمونه‌گیر دومی، خودهمبستگی سریع‌تر به صفر نزدیک شده و زنجیر مارکوف در مدت زمان

### منابع

- Agresti A, Kateri M. Categorical data analysis: Springer; 2011.
- Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB. Bayesian data analysis: Chapman & Hall/CRC Boca Raton, FL, USA; 2014.
- Van Dyk DA, Meng X-L. The art of data augmentation. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 2012.
- Walsh B. Markov chain monte carlo and gibbs sampling. 2004.
- Liu JS, Sabatti C. Generalised Gibbs sampler and multigrid Monte Carlo for Bayesian computation. *Biometrika*. 2000; 87: 353-69.
- Roy V, Hobert JP. Convergence rates and asymptotic standard errors for Markov chain Monte Carlo algorithms for Bayesian probit regression. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*. 2007; 69: 607-23.
- Hobert JP, Marchev D. A theoretical comparison of the data augmentation, marginal augmentation and PX-DA algorithms. *The Annals of Statistics*. 2008; 36: 532-54.
- Kim S, Chen M-H, Dey DK. Flexible generalized t-link models for binary response data. *Biometrika*. 2008; 95: 93-106.
- Liang F, Liu C, Carroll R. Advanced Markov chain Monte Carlo methods: learning from past samples: John Wiley & Sons; 2011.
- Mathur R, Kailasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Fertility*. 2007; 10: 75-85.
- Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, Soares SR, Bosch E, Simón C, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Human Reproduction*. 2003; 18: 2283-8.
- Jakimiuk AJ, Fritz A, Grzybowski W, Walecka I, Lewandowski P. Diagnosing and management of iatrogenic moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in clinical material. *Folia Histochem Cytobiol*. 2007; 45: 105-8.
- Asch R, Ivery G, Goldsman M, Frederick J, Stone S, Balmaceda J. CLINICAL REPORT: The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction*. 1993; 8: 1015-20.
- Tehranejad ES, Hafezi M, Arabipoor A, Azimineko E, Chehrizi M, Bahmanabadi A. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012; 29: 259-64.
- Bazán JL, Branco MD, Bolfarine H. A skew item response model. *Bayesian analysis*. 2006; 1: 861-92.
- Lin L. Quasi bayesian likelihood. *Statistical Methodology*. 2006; 3: 444-55.
- Cowles MK. Accelerating Monte Carlo Markov chain convergence for cumulative-link generalized linear models. *Statistics and Computing*. 1996; 6: 101-11.

18. Nandram B, Chen M-H. Reparameterizing the generalized linear model to accelerate Gibbs sampler convergence. *Journal of Statistical Computation and Simulation*. 1996; 54: 129-44.
19. Chen M-H, Dey DK. Bayesian analysis for correlated ordinal data models. *BIOSTATISTICS-BASEL*. 2000; 5: 133-58.
20. Liu JS, Wu YN. Parameter expansion for data augmentation. *Journal of the American Statistical Association*. 1999; 94: 1264-74.
21. Greenland S, Mansournia MA, Altman DG. Sparse data bias: a problem hiding in plain sight. *bmj*. 2016;352: i1981.
22. Greenland S, Mansournia MA. Penalization, bias reduction, and default priors in logistic and related categorical and survival regressions. *Statistics in medicine*. 2015; 34: 3133-43.



# Comparison of Maximum Likelihood Estimation and Bayesian with Generalized Gibbs Sampling for Ordinal Regression Analysis of Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Chehrazi M<sup>1</sup>, Omani Samani R<sup>2</sup>, Tehraninejad E<sup>3,4</sup>, Arabipoor A<sup>5</sup>

1- Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2- Assistant Professor, Department of Epidemiology and Reproductive Health, Reproductive Epidemiology Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Department of Endocrinology and Female Infertility, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Master of Science, Department of Endocrinology and Female Infertility, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

**Corresponding author:** Omani Samani R, samani@royaninstitute.org

(Received 13 March 2018; Accepted 29 September 2018)

**Background and Objectives:** Analysis of ordinal data outcomes could lead to bias estimates and large variance in sparse one. The objective of this study is to compare parameter estimates of an ordinal regression model under maximum likelihood and Bayesian framework with generalized Gibbs sampling. The models were used to analyze ovarian hyperstimulation syndrome data.

**Methods:** This study used the data from 138 patients of a clinical trial phase III to compare the efficacy of intravenous Albumin and Cabergoline in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. The original study was done between 2010 to 2011 in Royan institute. We compared maximum likelihood and Bayesian estimation with generalized Gibbs sampling for an ordinal regression model based on confidence intervals and standard errors. The model were fit through R 3.3.2 software version.

**Results:** Markov Chain Monte Carlo results reduced the standard errors for estimates and consequently, narrower confidence intervals. Autocorrelations for generalized Gibbs sampler reached to zero in compare to standard Gibbs sampler for shorter time.

**Conclusion:** It seems that confidence intervals of an ordinal regression model are shorter for generalized Gibbs sampler in compare to standard Gibbs and maximum likelihood. It suggests doing more studies to warrant the results.

**Keywords:** Logistic regression, Ordinal outcome, Markov Chain Monte Carlo, OHSS