برآورد میزان شیوع یک بیماری بر پایه آزمایش‌های دارای خطا

امیر زینل [۱] سید محمود طاهری [۲]

چکیده

یک مساله متداول در تحقیقات پزشکی، برآورد میزان شیوع یک بیماری است. یعنی نسبت افرادی از یک جامعه که واجد یک نوع بیماری هستند. برای این کار، از یک آزمون تشخیص طبی استفاده و آن را در مورد نمونه‌ای از جامعه اعمال می‌کنیم و بر پایه نتایج نمونه، میزان شیوع بیماری را برآورد می‌کنیم. هنگامی که آزمون تشخیص طبی، عاری از خطا نباشد، باید خطاهای رده‌بندی نادرست را مورد توجه قرار دهیم. در مقاله حاضر مساله برآورد نسبت، تحت رده‌بندی نادرست مورد بررسی قرار می‌گیرد. در این باره برآورد ماکسیمم درستنمایی نسبت، برآورد ماکسیمم درستنمایی تصحیح یافته، برآورد فاصله‌ای نسبت و مساله حجم نمونه در برآورد نسبت، هنگامی که رده‌بندی افراد توام را خطاست، مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: میزان شیوع، رده‌بندی نادرست، برآورد نسبت، حساسیت، دقت.

۱. مقدمه

بررسی میزان شیوع یک بیماری در یک جامعه خاص، مساله‌ای متداول در تحقیقات بهداشتی و پزشکی است. روش معمول آن است که از جامعه مورد نظر، یک نمونه تصادفی انتخاب کرده و یک آزمون تشخیص طبی را روی افراد نمونه اعمال کنیم. اگر این آزمون تشخیص طبی، عاری از خطا باشد که در این صورت آزمون استاندارد طلایی نام می‌گیرد، تعداد افراد بیمار در نمونه برابر با تعداد افرادی است که جواب آزمون تشخیص طبی برای آنها مثبت بوده است. در این حالت مساله برآورد شیوع بیماری، همان مساله کلاسیک برآورد پارامتر نسبت توزیع دو جمله‌ای است، اما آزمون استاندارد طلایی به ندرت وجود دارد.

دخالت انسان، وسایل آزمایشگاهی و عوامل دیگر همگی از دقت آزمون‌های تشخیص طبی می‌کاهند. حتی اگر هیچ خطایی هم وجود نداشته باشد، انجام برخی آزمایش‌های پزشکی بسیار مشکل و دارای هزینه‌های هنگفت است.

در این موارد، معمولاً از آزمایش‌های دیگری استفاده می‌شود که دارای دقت کمتری هستند. به هر حال، درباره هر آزمایش تشخیص پزشکی، دو ویژگی باید مورد توجه قرار گیرد: حساسیت [۳] و دقت [۴]. حساسیت یک آزمایش عبارت است از احتمال اینکه جواب آزمایش در مورد یک فرد واقعاً بیمار، مثبت باشد. دقت آزمایش عبارت است از احتمال اینکه جواب آزمایش یک فرد سالم، منفی باشد. تحقیقات نشان داده است که طبقه‌بندی نادرست (تخصیص یک فرد سالم در گروه

---

[۱] بخش ریاضی، دانشکده علوم، دانشگاه گیلان

[۲] دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه صنعتی اصفهان

[۳] Sensitivity

[۴] Specificity

بیماران و یا بالعکس) حتی با احتمال‌های کم، ممکن است به نتایج اسفباری در زمینه‌های بهداشتی و درمانی منجر شود. در این باره می‌توان به مطالعات و بررسی‌های انجام گرفته در مراجع [۶ و ۷] اشاره نمود.

تاکنون مطالعات بسیاری درباره طبقه‌بندی افراد به دو گروه بیمار و سالم بر پایه آزمایش‌های تشخیص طبی دارای خطا و همچنین برآورد میزان شیوع یک بیماری بر پایه نتایج این نوع آزمایش‌ها در نمونه انجام شده است. از جمله این مطالعات می‌توان به مراجع [۲، ۳، ٤، ۱۳ و ۱٤] اشاره کرد. مروری بر مطالعات به شیوه کلاسیک (غیر بیزی) در زمینه‌های مورد اشاره توسط والتر[۵] و ایرویگ[۶] [۱۲] انجام شده است. مطالعات بسیاری نیز بر پایه روش‌های بیزی، از جمله در نظر گرفتن توابع پیشین برای حساسیت و دقت انجام گرفته است که از جمله می‌توان به مراجع [۵، ۱۰ و ۱۱] اشاره کرد. به علاوه، درباره تعیین حجم نمونه در زمینه مسائل فوق نیز تحقیقاتی صورت گرفته است که خوانندگان علاقمند را به مراجع [۱ و ۹] ارجاع می‌دهیم

در مقاله حاضر، مساله برآورد میزان شیوع یک بیماری را هنگامی که آزمایش‌های تشخیص پزشکی مربوط به نمونه‌ها توام با خطاست (و به بیان کلی‌تر، برآورد نسبت تحت طبقه‌بندی نادرست) مورد بررسی قرار می‌دهیم. در بخش دوم، روش ماکسیمم درستنمایی و در بخش سوم، روش ماکسیمم درستنمایی تصحیح یافته را در برآورد میزان شیوع تحت تشخیص توام با خطا مورد مطالعه قرار می‌دهیم. در بخش چهارم، برآورد فاصله‌ای نسبت و در بخش پنجم مساله حجم نمونه لازم در برآورد نسبت را هنگامی که رده‌بندی افراد توام با خطاست، بررسی می‌کنیم.

۲. برآوردگر ماکسیمم درستنمایی

فرض کنید θ نسبت واقعی (اما مجهول) افرادی از یک جامعه باشد که واجد نوعی بیماری هستند. برای برآورد θ نمونه‌ای تصادفی به حجم n از جامعه تحت مطالعه اختیار می‌کنیم و یک آزمایش تشخیص بیماری را در مورد آنها انجام می‌دهیم. فرض کنید این آزمایش دقیق نیست. به این معنی که ممکن است یک فرد بیمار باشد، اما جواب آزمایش برای او منفی باشد، یا بالعکس ممکن است جواب آزمایش یک فرد سالم، مثبت باشد. دو حالت دیگر، حالت‌هایی هستند که آزمایش درست عمل می‌کند. نخست اینکه یک فرد واجد بیماری باشد و آزمایش به درستی وی را بیمار معرفی کند. احتمال چنین پیشامدی را با s نشان داده و آن را حساسیت آزمایش می‌نامیم. حالت دیگر این است که یک شخص فاقد بیماری باشد و آزمون نیز به درستی وی را فاقد بیماری تشخیص دهد. احتمال چنین پیشامدی را با c نشان داده و دقت آزمون می‌نامیم.

بر پایه نکات بالا و با استفاده از قانون احتمال کل، به آسانی می‌توان ملاحظه نمود که p «احتمال اینکه جواب آزمایش برای یک فرد از جامعه، مثبت باشد (وی را واجد بیماری معرفی کند)» برابر است با

$$p=\theta s+(1-\theta)(1-c) \qquad (۱)$$

با فرض استقلال وجود بیماری در افراد مختلف جامعه، متغیر تصادفی X «تعداد افراد واجد بیماری در نمونه تصادفی n تایی» دارای توزیع دو جمله‌ای با پارامتر n و p است.

قضیه ۱: فرض کنید که s (حساسیت) و c (دقت) یک آزمایش تشخیص طبی معلوم باشد و $s<1$ و $c<1$ و به علاوه $s+c>1$. در این صورت

الف: برآوردگر ماکسیمم درستنمایی p عبارت است از،

$$MLE(p)=\begin{cases} 1-c & \text{اگر، } \dfrac{X}{n}\le 1-c \\ \dfrac{X}{n} & \text{اگر، } 1-c<\dfrac{X}{n}<s \\ s & \text{اگر، } \dfrac{X}{n}\ge s \end{cases}$$

ب: برآوردگر ماکسیمم درستنمایی θ عبارت است از،

$$MLE(\theta)=\begin{cases} 0 & \text{اگر، } \dfrac{X}{n}\le 1-c \\ \dfrac{\frac{X}{n}-(1-c)}{s+c-1} & \text{اگر، } 1-c<\dfrac{X}{n}<s \\ 1 & \text{اگر، } \dfrac{X}{n}\ge s \end{cases}$$

اثبات: (الف) چون $\theta\ge 0$ و $s+c>1$، پس،

$$p=\theta(s+c-1)+1-c\ge 1-c$$

---
[۵] S.D. Walter

[۶] L.M. Irwing

$$p=\theta(s+c-1)+1-c\ge 1-c$$

و چون $\theta\le 1$، پس

$$p\le s+c-1+1-c=s$$

بنابراین، فضای پارامتر p محدود به بازه [1-c,s] است و بنابه ویژگی برآوردگر ماکسیمم درستنمایی نسبت در توزیع دو جمله‌ای، رابطه بند الف به دست می‌آید.

(ب) رابطه بند ب، با استفاده از نتیجه بند الف و ویژگی پایایی برآوردگرهای ماکسیمم درستنمایی به آسانی نتیجه می‌شود.

مثال ۱: یک آزمایش تشخیص طبی دارای حساسیت برابر ۰/۹۵ و دقت برابر ۰/۹۰ است. نمونه‌ای تصادفی به حجم $n=200$ نفر را مورد آزمایش قرار داده‌ایم. برای $x=28$ نفر جواب آزمایش مثبت بوده است. در این حالت

$$1-c=0/10<\frac{x}{n}=0/14<s=0/95$$

پس برآورد ماکسیمم درستنمایی θ (نرخ شیوع بیماری در جامعه) برابر است با

$$MLE(\theta)=\frac{\frac{x}{n}-(1-c)}{s+c-1}=\frac{0/14-0/10}{0/95+0/90-1}=0/047$$

گرچه در بسیاری از موارد برآوردگر ماکسیمم درستنمایی θ عملکرد خوبی دارد، اما هنگامی که θ کوچک یا بسیار کوچک باشد و یا اینکه بزرگ یا بسیار بزرگ باشد، این برآوردگر رفتار مناسبی ندارد. این نکته را در هر دو حالت توضیح می‌دهیم.

فرض کنید Y تعداد افراد واجد بیماری در نمونه باشد (اعم از افرادی که شناسایی شده‌اند یا نشده‌اند) در این صورت

$$P(Y=0)=(1-\theta)^n$$

از طرف دیگر،

$$P(MLE(\theta)=0)=P\left(\frac{X}{n}\le 1-c\right)$$

اما جالب توجه است که مقدار $P(X/n\le 1-c)$ ممکن است بسیار بزرگتر از $P(Y=0)$ باشد، یعنی حالات بسیاری منجر به $MLE(\theta)=0$ می‌شود؛ در حالی که حالت‌های کمتری به $Y=0$ منجر می‌شود. توجه به جدول ۱ این مساله را روشن می‌کند. در این جدول برای مقادیر مختلف θ و n وقتی که $s=0/95$ و $c=0/85$ مقادیر $P(MLE(\theta)=0)$ و $P(Y=0)$ درج شده‌اند.

برای محاسبه $P(X/n\le 1-c)$ از تقریب نرمال برای دو جمله‌ای استفاده کرده‌ایم، یعنی

$$P\left(\frac{X}{n}\le 1-c\right)\approx P\left(Z\le\frac{1-c-p}{\sqrt{p(1-p)/n}}\right)$$

مقدار p از رابطه (۱) به دست می‌آید. جدول ۱ نشان می‌دهد که برای s و c مورد مطالعه، مقدار $P(MLE(\theta)=0)$ ممکن است تا ٤٤ برابر بزرگتر از مقدار $P(Y=0)$ باشد (حالت $\theta=0/10$ و $n=500$). این مقایسه نشان می‌دهد که در این حالت، تقریبا قطعی است که نمونه شامل دست کم یک بیمار واقعی باشد ($P(Y\ge 1)=0/993$)، در حالی که با احتمال ۰/۳۱۲ روش ماکسیمم درستنمایی، نرخ شیوع بیماری را برابر صفر برآورد می‌کند. این تفاوت برای حالت $\theta=0/001$ و $n=100$ بسیار فاحش است. مقدار $P(Y=0)$ در این حالت برابر ۰/۰۰۰۰۳ است، در حالی که $P(MLE(\theta)=0)$ برابر ۰/۰۲۹ است و این احتمال ٩٦٦ برابر بزرگتر از مقدار $P(Y=0)$ است. جالب است که رفتار فوق برای حالت $\theta=0/001$ و $n=500$ برعکس می‌شود و در این حالت $P(Y=0)$ بزرگتر از احتمال صفر شدن $MLE(\theta)$ است.

برای بررسی $MLE(\theta)$ در حالتی که θ بزرگ یا بسیار بزرگ است، نیز مقایسه دیگری انجام داده‌ایم. جدول ۲ نتیجه محاسبات را نشان می‌دهد. در این جدول برای مقادیر مختلف n و θ وقتی که $s=0/95$ و $c=0/85$، مقادیر $P(MLE(\theta)=1)$ و $P(Y=n)$ درج شده‌اند.

محاسبات نشان می‌دهد که برای s و c مورد مطالعه، مقدار $P(MLE(\theta)=1)$ ممکن است تا ۳۱ برابر بزرگتر از مقدار $P(Y=n)$ باشد (حالت $\theta=0/990$ و $n=500$). این مقایسه نشان می‌دهد که در این حالت، تقریبا قطعی است که نمونه شامل دست کم یک بیمار سالم باشد ($P(Y<n)=0/993$)، در حالی که با احتمال ۰/۲۲۱ روش ماکسیمم درستنمایی، میزان شیوع بیماری را برابر با صددرصد برآورد می‌کند. این تفاوت برای حالت $\theta=0/900$ و $n=100$ چشمگیرتر است. در این حالت $P(MLE(\theta)=n)$ تقریبا یک درصد است که ۳۰۰ برابر بزرگتر از مقدار $P(Y=n)$ است.

جالب آنکه رفتار فوق برای $\theta = ۰/۹۹۰$ و $n = ۵۰۰$ برعکس می‌شود. در این حالت، $P(MLE(\theta) = n)$ تقریباً صفر، ولی $P(Y = n)$ حدوداً ۰/۶۱ است.

با توجه به مطالب و محاسبات بالا، آشکار است که برآوردگر ماکسیمم درستنمایی، در حالت‌های حدی یعنی هنگامی که مقدار واقعی θ کوچک یا بزرگ است، عملکرد خوبی ندارد. در بخش بعد یک تعدیل برای برآوردگر فوق ارائه می‌شود.

۳. برآوردگر ماکسیمم درستنمایی تصحیح یافته

در بخش دوم دیدیم که برای حالت $s > \frac{x}{n} > ۱ - c$ برآوردگر ماکسیمم درستنمایی θ برابر است با،

$$MLE(\theta) = \frac{\frac{X}{n} - (۱ - c)}{s + c - ۱}$$

حال اگر $\frac{x}{n} \leq ۱ - c$ و مجدداً از رابطه فوق برآورد θ استفاده کنیم، یک مقدار منفی به دست خواهیم آورد، اما اگر در این حالت به جای $۱ - c$ مقدار کوچکتری را قرار دهیم، مقداری مثبت به دست می‌آوریم. واضح است که این مقدار باید کوچکتر یا مساوی x/n باشد. در ادامه رهیافتی را توضیح می‌دهیم که منجر به جایگزینی مقدار مناسبی به جای $۱ - c$ در عبارت فوق می‌شود [۸].

فرض کنید در نمونه تصادفی به حجم n، متغیر تصادفی Z نشان دهنده تعداد افرادی باشند که واقعاً بیمار هستند و آزمایش تشخیص طبی نیز آنها را بیمار نشان می‌دهد. همچنین، مطابق بخش ۲، Y تعداد کل افراد بیمار در نمونه باشد (جدول ۳).

بنابه تعریف،

$$E\left(\frac{Y}{n}\right) = \theta \quad , \quad E\left(\frac{X}{n}\right) = p$$

$$E\left(\frac{X - Z}{n - Y}\right) = ۱ - c \quad , \quad E\left(\frac{Z}{Y}\right) = s$$

لذا رابطه $p = \theta s + (۱ - \theta)(۱ - c)$ معادل با رابطه زیر است.

$$E\left(\frac{X}{n}\right) = E\left(\frac{Y}{n}\right)E\left(\frac{Z}{Y}\right) + \left(۱ - E\left(\frac{Y}{n}\right)\right)E\left(\frac{X - Z}{n - Y}\right) \qquad (۲)$$

فرض کنید $X = x$ تعداد افراد نمونه که بیمار تشخیص داده شده‌اند، باشد. برای رسیدن به تصحیح مناسبی برای $MLE(\theta)$ هنگامی که $\frac{x}{n} \leq ۱ - c$ فرض کنید تحت x داده شده رابطه (۲) برقرار بماند. در این صورت، می‌توان از $(x - Z)/(n - Y)$ به عنوان یک برآوردگر برای $۱ - c$ استفاده نمود، اما بر پایه مشاهدات نمونه نمی‌توان $(x - Z)/(n - Y)$ را محاسبه کرد. راه جانشین این است که از $E\left(\frac{x - z}{n - y}\middle| x\right)$ استفاده کنیم.

پس با فرض $U = \frac{x - Z}{n - Y}$، هدف آن است که از

$$\frac{\frac{x}{n} - E(U|x)}{s - E(U|x)}$$

به جای صفر، به عنوان برآورد θ در حالت $\frac{x}{n} \leq ۱ - c$ استفاده کنیم. در گزاره زیر و قضیه پس از آن توجیه دقیق‌تر برآوردگر فوق و روش محاسبه $E(U|x)$ شرح داده شده است.

گزاره ۱: با فرض اینکه رابطه (۲) در حالت x، ثابت، دست کم به طور تقریبی برقرار باشد، آنگاه

$$E\left(\frac{Y}{n}\middle| x\right) \approx \frac{\frac{x}{n} - E(U|x)}{s - E(U|x)}$$

اثبات: طبق رابطه (۲) و فرض بیان شده فوق و با جایگذاریهای لازم داریم

$$\frac{x}{n} \approx \left(\frac{Y}{n}\middle| x\right)s + \left(۱ - E\left(\frac{Y}{n}\middle| x\right)\right)E(U|x)$$

با حل معادله فوق بر حسب $E\left(\frac{Y}{n}\middle| x\right)$ رابطه مورد نظر به دست می‌آید.

قضیه ۲: با مفروضات بیان شده در بالا

$$E(U|x)=۱-c-\sqrt{\frac{c(۱-c)}{۲\pi n}}\,\frac{\exp[-\frac{(\frac{x}{n}-(۱-c))^{۲}}{۲c(۱-c)/n}]}{\Phi[\frac{\frac{x}{n}-(۱-c)}{\sqrt{c(۱-c)/n}}]} \qquad (۳)$$

اثبات: مطابق جدول ۳ داریم

$$\frac{X}{n}=\left(\frac{Y}{n}\right)\left(\frac{Z}{Y}\right)+\left(۱-\frac{Y}{n}\right)\left(\frac{X-Z}{n-Y}\right)$$

بنابراین،

$$\frac{X-Z}{n-Y}\le\frac{X}{n}\le\frac{Z}{Y}.$$

متغیر تصادفی $U=\frac{x-z}{n-Y}$ را در نظر می‌گیریم. این متغیر تصادفی به طور تقریبی دارای توزیع نرمال با میانگین $۱-c$ و واریانس $\frac{c(۱-c)}{n}$ است. با در نظر گرفتن محدودیت $U\le\frac{x}{n}$ داریم،

$$F_{U|x}(u|x)=F_{U|x}\left(u|u\le\frac{x}{n}\right)=\begin{cases}\frac{F_U(u)}{F_U(\frac{x}{n})} & \text{اگر، } u\le\frac{x}{n}\\ ۰ & \text{اگر، } u>\frac{x}{n}\end{cases}.$$

و

$$f_{U|x}(u\mid x)=\begin{cases}\frac{f_U(u)}{F_U(\frac{x}{n})} & \text{اگر، } u\le\frac{x}{n}\\ ۰ & \text{اگر، } u>\frac{x}{n}\end{cases}$$

لذا

$$f_U(u)=F_U\left(\frac{x}{n}\right)f_{U|x}(u|x)$$

و

$$\int_{-\infty}^{\frac{x}{n}}uf_U(u)du=F_U\left(\frac{x}{n}\right)\int_{-\infty}^{\frac{x}{n}}uf_{U|x}(u|x)du$$
$$=F_U\left(\frac{x}{n}\right)E(U|x)$$

بنابراین،

$$F_U\left(\frac{x}{n}\right)E(U|x)=\int_{-\infty}^{\frac{x}{n}}\frac{۱}{\sqrt{۲\pi c(۱-c)/n}}ue^{\frac{(u-(۱-c))^{۲}}{۲c(۱-c)/n}}du$$

حال با تغییر متغیر $v=\frac{u-(۱-c)}{\sqrt{c(۱-c)/n}}$ خواهیم داشت،

$$F_U\left(\frac{x}{n}\right)E(U|x)$$
$$=\int_{-\infty}^{\frac{\frac{x}{n}-(۱-c)}{\sqrt{c(۱-c)/n}}}\frac{\sqrt{c(۱-c)}nu+۱-c}{\sqrt{۲\pi}}e^{-\frac{v^{۲}}{۲}}dv$$
$$=-\sqrt{\frac{c(۱-c)}{۲\pi n}}\exp[-\frac{(\frac{x}{n}-(۱-c))^{۲}}{۲c(۱-c)/n}]$$
$$+(1-c)\Phi\left[\frac{\frac{x}{n}-(1-c)}{\sqrt{\frac{c(1-c)}{n}}}\right]$$

و با توجه به اینکه $F_U\left(\frac{x}{n}\right)=\Phi\left(\frac{\frac{x}{n}-(1-c)}{\sqrt{\frac{c(1-c)}{n}}}\right)$ حکم ثابت می‌شود.

نتیجه: بر پایه قضیه بالا، برآوردگر درستنمایی ماکسیمم تصحیح یافته θ به صورت زیر ارائه می‌شود،

$$AMLE(\theta)=\begin{cases}\frac{\frac{x}{n}-E(U|x)}{s-E(U|x)} & , \quad \frac{x}{n}\le۱-c\\ \frac{\frac{x}{n}-(۱-c)}{s+c-۱} & , \quad ۱-c<\frac{x}{n}<s\\ ۱ & , \quad s<\frac{x}{n}\end{cases}$$

مثال ۲: در مثال ۱ فرض کنید برای $x=۱۶$ نفر جواب آزمایش مثبت باشد. در این حالت،

$$\frac{x}{n}=۰/۰۸<۱-c=۰/۱۰$$

پس برآورد ماکسیمم درستنمایی θ برابر صفر است. در حالی که برآورد ماکسیمم درستنمایی تصحیح یافته θ عبارت است از

$$AMLE(\theta)=\frac{\frac{x}{n}-E(U|x)}{s-E(U|x)}=\frac{۰/۰۸-E(U|x)}{۰/۹۵-E(U|x)}$$

برای محاسبه $E(U|۱۶)$ از رابطه (۳) داریم،

$$E(U|۱۶)=۱-۰/۹۰-\sqrt{\frac{۰/۹\times۰/۱}{۲\pi\times۲۰۰}}\frac{\exp\left[-\frac{(۰/۰۸-۰/۱)^{۲}}{(۲\times۰/۹\times۰/۱)/۲۰۰}\right]}{\Phi\left[\frac{۰/۰۸-۰/۱}{\sqrt{۰/۹\times۰/۱/۲۰۰}}\right]}$$

$$=۰/۱-۰/۰۰۸۵\frac{۰/۶۴۱۲}{۰/۱۷۳۶}=۰/۰۶۸۶$$

بنابراین،

$$AMLE(\theta)=\frac{۰/۸-۰/۰۶۸۶}{۰/۹۵-۰/۰۶۸۶}=۰/۰۱۳$$

٤. بازه اطمینان

بر پایه تقریب نرمال برای توزیع دو جمله‌ای، یک بازه اطمینان تقریبی در سطح $۱-\alpha$ برای p عبارت است از

$$\left(\frac{X}{n}-Z_{۱-\alpha/۲}\sqrt{\frac{p(۱-p)}{n}},\frac{X}{n}+Z_{۱-\alpha/۲}\sqrt{\frac{p(۱-p)}{n}}\right)$$

که چون $p\in[۱-c,s]$ باید اشتراک بازه فوق و $[۱-c,s]$ را در نظر گرفت.

اما هدف اصلی، تعیین بازه اطمینان برای θ است. با توجه به رابطه (۱) داریم $\theta=\frac{p+c-۱}{s+c-۱}$. بنابراین، با محاسباتی ساده فاصله اطمینان زیر به عنوان فاصل اطمینان تقریبی در سطح $۱-\alpha$ برای θ به دست می‌آید.

$$\left(\frac{\frac{x}{n}+c-۱-Z_{۱-\alpha/۲}\sqrt{\frac{p(۱-p)}{n}}}{s+c-۱},\frac{\frac{x}{n}+c-۱+Z_{۱-\alpha/۲}\sqrt{\frac{p(۱-p)}{n}}}{s+c-۱}\right)$$

که البته باید اشتراک آن با بازه $[۰,۱]$ را منظور نمود. توجه کنید که د عمل، p مجهول است و باید از برآورد آن (طبق بند الف قضیه ا استفاده کرد.

۵. تعیین حجم نمونه

در یک بررسی نمونه‌ای، تعیین حجم نمونه حائز اهمیت است. فرض کنید بخواهیم بر پایه یک فاصله اطمینان $(۱-\alpha)$ درجه شیوع بیمار: را با خطایی حداکثر برابر d برآورد کنیم. با استفاده از تقریب نرمال فاصله اطمینان ارائه شده در بخش ٤ باید داشته باشیم.

$$d=\frac{Z_{۱-\alpha/۲}\sqrt{\frac{p(۱-p)}{n}}}{s+c-۱}$$

و از آن، حجم نمونه لازم به صورت زیر به دست می‌آید.

$$n=\frac{Z^{۲}_{۱-\alpha/۲}p(۱-p)}{d^{۲}(s+c-۱)^{۲}}$$

همچنان که انتظار می‌رود، در حالتی که $s=c=۱$، یعنی آزمایشها عاری از خطا هستند، داریم $p=\theta$ و رابطه فوق به رابط حجم نمونه در برآورد نسبت در توزیع دو جمله‌ای تقلیل می‌یابد.

تاثیر میزان خطا در حجم نمونه لازم شایان توجه است. از رابطه فو آشکار است که حجم نمونه لازم در برآورد درجه شیوع یک بیماری، توان دوم $s+c-۱$ نسبت معکوس دارد و این نشان دهنده تاثیر فراوا مجموع مقادیر حساسیت و دقت در حجم نمونه است. برای مثال، اگ $s=۰/۹۵$ و $c=۰/۹۰$، آنگاه حجم نمونه لازم به اندازه ۳۹/ نسبت به حالتی که آزمایش عاری از خطا باشد، افزایش می‌یابد. اما اگ $s=۰/۸۰$ و $c=۰/۷۰$ آنگاه حجم نمونه لازم چهار برابر بزرگ‌ت خواهد بود که آزمایش‌ها عاری از خطا هستند.

جدول ۱. احتمال وقوع وجود بیماری در نمونه‌ای به حجم n احتمال اینکه θ برابر با صفر برآورد شد

θ	n	$P(Y=0)$	p	$P(MLE(\theta)=0)$
۰/۱۰۰	۱۰۰	۰/۰۰۰	۰/۲۳۰	۰/۰۲۹
۰/۰۵۰	۱۰۰	۰/۰۰۶	۰/۱۹۰	۰/۱۵٤
۰/۰٤۰	۱۰۰	۰/۰۱۷	۰/۱۸۲	۰/۲۰۳
۰/۰۳۰	۱۰۰	۰/۰٤۸	۰/۱۷٤	۰/۲٦٤
۰/۰۲۰	۱۰۰	۰/۱۳۳	۰/۱٦٦	۰/۳۳۷
۰/۰۱۰	۱۰۰	۰/۳٦٦	۰/۱۵۸	۰/٤۱۳
۰/۰۱۰	۵۰۰	۰/۰۰۷	۰/۱۵۸	۰/۳۱۲
۰/۰۰۵	۵۰۰	۰/۰۸۲	۰/۱۵٤	۰/٤۰۱
۰/۰۰۱	۵۰۰	۰/٦۰٦	۰/۱۵۱	۰/٤۷٦

جدول ۲. احتمال اینکه همه افراد نمونه واجد بیماری باشند و احتمال اینکه θ برابر با یک برآورد شود

θ	n	$P(Y=0)$	p	$P(MLE(\theta)=0)$
۰/۹۰۰	۱۰۰	۰/۰۰۰	۰/۸۷۰	۰/۰۰۹
۰/۹۵۰	۱۰۰	۰/۰۰٦	۰/۹۱۰	۰/۰۸۱
۰/۹٦۰	۱۰۰	۰/۰۱۷	۰/۹۱۸	۰/۱۲۱
۰/۹۷۰	۱۰۰	۰/۰٤۸	۰/۹۲٦	۰/۱۷۹
۰/۹۸۰	۱۰۰	۰/۱۳۳	۰/۹۳٤	۰/۲٦۱
۰/۹۹۰	۱۰۰	۰/۳٦٦	۰/۹٤۲	۰/۳٦۷
۰/۹۹۰	۵۰۰	۰/۰۰۷	۰/۹٤۲	۰/۲۲۱
۰/۹۹۵	۵۰۰	۰/۰۸۲	۰/۹٤٦	۰/۳٤۵
۰/۹۹۹	۵۰۰	۰/٦۰٦	۰/۹۵۰	۰/۰۰۰

جدول ۳. اطلاعات آشکار و نهان بر پایه نتایج آزمایشات n نفر

	نتیجه آزمایش		
	+	−	
فرد بیمار است	Z	$Y-Z$	Y
فرد سالم است	$X-Z$	$n-X-Y+Z$	$n-Y$
	X	$n-X$	n

مراجع

[1] Adock, C.A., 1997. *Sample Size Determination: A Review*, The Statistician, 46, pp.261-283.
[2] Dawid, A.P. and Skene, A.M., 1979. *Maximum Likelihood Estimation of Observer Error-rates using the EM Algorithm,* Appl. Stat., 28, pp.20-28.
[3] Feinstien, A.R., 1975. *On the Specificity, Sensitivity and Discrimination of Diagnostic Tests,* Clin. Pharmacol. Ther., 17, pp.104-116.
[4] Hui, S.L. and Walter, S.D., 1980. *Estimating the Error Rates of Diagnostic Tests*, Biometrics, 36, pp.167-171.
[5] Joseph, L., Gyorkos, T.W. and Coupal, L., 1995. *Bayesian Estimation of Diagnostic Tests in the Absence of a Gold Standard*, Amer. J. Epid., 141, pp.262- 272.
[6] Kupper, L.L., 1984. *Effects of the Use of Unreliable Surrogate Variables on the Validity of Epidemiologic Research Studies*, Amer. J. Epid., 120, pp.643-648.
[7] Quades, D., et al., 1980. *Effects of Misclassifications of Statistical Inferences in Epidemiology*, Amer. J. Epid., 111, pp.503-515.
[8] Rahme, E. and Joseph, L., 1998. *Estimating the Prevalence of a Rare Disease: Adjusted Maximum Likelihood,* The Statistician, 47, pp.149-158.
[9] Rahme, E., Joseph, L. and Gyorkos, T.W., 2000. *Bayesian Sample Size Determination for Estimating Binomial Parameters from Data Subject to Misclassification*, Appl. Stat., 49, pp.119-128.
[10] Richardson, S. And Gilks, W.R., 1993. *A Bayesian Approach to Measurement Error Problems in Epidemiology Using Conditional Independence Models*, Amer. J. Epid., 138, pp.430-442.
[11] Tanner, M.A. and Wong, W.H., 1987. *The Calculation of Posterior Densities by Data Augmentation*, J.A.S.A., 82, pp.528-550.
[12] Walter, S.D. and Irwing, L.M., 1988. *Estimation of Tests Error Rates, Disease Prevalence and Relative Risk from Misclassified Data: a Review,* J. Clin. Epid., 41, pp.923-937.
[13] White, A.A. and Ladis, J.R., 1982. *A General Categorical Data Methodology for Evaluating Medical Diagnostic Tests*, Commun. Stat., 11, pp.567-605.
[14] Yanagaw, T. and Gladen, B.C., 1984. *Estimating Disease Rates from a Diagnostic Tests*, Amer. J. Epid., 119, pp.1015-1023.