Statistical Research Center
مجله‌ی پژوهش‌های آماری ایران
J. Stat. Res. Iran **1** (2004) 69-83
دوره‌ی ۱، شماره‌ی ۱، بهار و تابستان ۱۳۸۳، صص ۶۹-۸۳
پژوهشکده‌ی آمار

طرح‌های اندازه‌گیری مکرر رونْدمقاوم

کسریٰ افسری‌نژاد

تحقیق و توسعه‌ی استرازنکا

چکیده. در این مقاله موجود بودن یا نبودن طرح‌های اندازه‌گیری مکرر رونْدمقاوم بررسی می‌گردد و نشان داده می‌شود که دو خانواده از طرح‌های اندازه‌گیری مکرر کارامد و بهینه که در میان آزمایشگران بسیار مورد توجه‌اند، رونْدمقاوم یا از لحاظ تیمارها رونْدمقاوم هستند.

واژگان کلیدی. دگرتیمار؛ متقاطع؛ طرح بهینه؛ چندجمله‌ای متعامد؛ اثر منقول؛ رونْدمقاوم.

۱ مقدمه

در بسیاری از آزمایش‌های صنعتی، پزشکی و کشاورزی، تیمارهایی برای هر واحد آزمایشی به‌صورت دنباله‌ای در زمان یا فضا به کار برده می‌شوند. این امکان هست که علاوه بر واحد آزمایشی، تیمار و اثرهای منقول، یک اثر سیستماتیک یا روند، مشاهده‌ها را تحت تأثیر قرار دهد. این نوع اثر باید هم هنگامی که آزمایش طراحی می‌شود و هم زمانی که نتیجه‌ها تحلیل می‌شوند مورد توجه قرار گیرد. مسئله‌ی دیگری که ممکن است در آزمایه‌های بالینی روی دهد، آن است که دوره‌ها ممکن است به‌خوبی تعریف نشده باشند؛ چون بیماران به‌طور همزمان پذیرش نمی‌شوند. یک دوره معمولاً فقط یک داده‌ی تقویمی مشخص نیست و در یک آزمایش اندازه‌گیری مکرر، ممکن است دوره‌ی ۱ برای بعضی از بیماران، دیرتر از دوره‌ی ۲ برای بیماران دیگر باشد. در این‌گونه موارد، مدلی که اثری ثابت برای دوره‌ها داشته باشد مناسب نیست. راه دیگر آن است که اثرهای دوره با یک چندجمله‌ای متعامد برای هر بیمار جایگزین شوند.

یک راه برای به حساب آوردن وجود روندها آن است که با لحاظ کردنِ مقدارهای روند به‌عنوان متغیرهای کمّی، از تحلیل کوواریانس استفاده شود. ولی برای پرهیز از دشواری‌های تحلیل کوواریانس و افزایش کارایی

طرح، می‌توان در صورت وجود روندها از طرح‌هایی مناسب استفاده کرد.

بدین منظور، مطالعه‌هایی انجام گرفته است از جمله توسط اتکینسون و دونف [۳]، بِیلی و دیگران [۴]، باکس [۵]، باکس و هِی [۶]، برادلی و یه [۸]، برادلی و اوده [۹]، چای و مَجومْدار [۱۰]، چِنگ [۱۱]، چِنگ و ژاکرو [۱۲]، کاستر [۱۳]، کاستر و چِنگ [۱۴]، کاکس [۱۵]، [۱۶]، [۱۷]، دانی‌یل [۱۸، فصل ۱۵]، دانی‌یل و ویلکاکسون [۱۹]، گیتینجی و ژاکرو [۲۰]، هیل [۲۱]، ژاکرو [۲۷]، [۲۸]، ژاکرو و رِی [۲۹]، جوینر و کَمبل [۳۰]، لین و دین [۳۳]، موکِرجی و سِنگوپتا [۳۴]، اوگیل‌وی [۳۵]، فیلیپس [۳۶]، [۳۷]، [۳۸]، پریسکات [۳۹]، استوفکن [۴۳]، تِیلور [۴۴]، یه و برادلی [۴۵]، یه و دیگران [۴۶]، ویتینگ‌هیل [۴۷]، و ویلکی [۴۸].

در گزارش حاضر، دو خانواده از طرح‌های اندازه‌گیری مکرر (RMD) را در نظر می‌گیریم و نشان می‌دهیم که طرح‌های اندازه‌گیری مکرر روندْمقاوم (trend-resistant) کارامد/بهینه وجود دارند.

در بخش ۲ نمادگذاری‌ها و تعریف‌های پایه برای طرح‌های اندازه‌گیری مکرر ارائه شده‌اند. مدل و شرط‌های مربوط به طرح‌های اندازه‌گیری مکرر روندْمقاوم در بخش ۳ مورد بحث قرار گرفته‌اند. سرانجام، در بخش ۴ نشان داده می‌شود که بعضی از خانواده‌های طرح‌های اندازه‌گیری مکرر کارامد/بهینه که در میان آزمایشگران بسیار طرف توجه‌اند، روندْمقاوم یا از لحاظ تیمارها روندْمقاوم هستند.

۲ نمادگذاری و تعریف‌ها

در یک طرح اندازه‌گیری مکرر، t تیمار، n واحد آزمایشی، و p دوره وجود دارد. هر واحد آزمایشی در هر دوره یک تیمار دریافت می‌کند. به این ترتیب، یک طرح اندازه‌گیری مکرر که به‌صورت $\mathrm{RMD}(t,n,p)$ نشان داده می‌شود عبارت است از یک آرایه‌ی $p \times n$ که تیمارها درایه‌های آن را تشکیل می‌دهند، سطرها دوره‌ها را نشان می‌دهند، و ستون‌ها واحدهای آزمایشی به شمار می‌روند. مجموعه‌ی تمامی این قبیل طرح‌های اندازه‌گیری مکرر دلخواه به‌صورت $\Omega_{t,n,p}$ نشان داده می‌شود.

حال بعضی از مفهوم‌های سودمند را به‌طور رسمی تعریف می‌کنیم.

تعریف ۱ اگر هر تیمار در هر دوره γ بار به کار رفته باشد می‌گویند طرحِ $d \in \Omega_{t,n,p}$ نسبت به دوره‌ها یکنواخت است.

تعریف ۲ اگر در آرایه‌ی d که $p \times n$ است، قبل از هر تیمار، هر یک از تیمارها (به‌جز خود آن تیمار) λ بار بیاید، می‌گویند طرحِ $d \in \Omega_{t,n,p}$ برای اثرهای منقول، متعادل است.

تعریف ۳ اگر قبل از هر تیمار، همه‌ی تیمارها (از جمله خود آن تیمار) λ بار بیاید، می‌گویند طرحِ $d \in \Omega_{t,n,p}$ برای اثرهای منقول، به‌شدت متعادل است.

تعریف ۴ اگر مجموعه‌ی زوج‌های مرتب $(d(i,j), d(i+۱,j))$، $۱ \leqslant i \leqslant p$، $۱ \leqslant j \leqslant n$، هر زوج مرتب از تیمارهای مجزا را به تعداد λ در خود داشته باشد، طرحِ $d \in \Omega_{t,n,p}$ متعادل دایره‌ای نامیده می‌شود.

تعریف ۵ اگر مجموعه‌ی زوج‌های مرتب $(d(i,j), d(i+۱,j))$، $۱ \leqslant i \leqslant p$، $۱ \leqslant j \leqslant n$، هر زوج مرتب از تیمارها(ی مجزا یا غیر آن) را به تعداد λ در خود داشته باشد، طرحِ $d \in \Omega_{t,n,p}$ به‌شدت متعادل دایره‌ای نامیده می‌شود.

در دو تعریف آخر، هرگاه $i = p$ باشد، $i + ۱ = ۱$ خواهد بود؛ زیرا زوج‌های $(d(p,j), d(۱,j))$ را نیز حساب می‌کنیم. در این‌جا ساختن طرح‌هایی با اندازه‌ی مینیمال مورد نظر است؛ یعنی، طرح‌هایی که متعادل‌اند و به کم‌ترین تعداد ممکن از واحدهای آزمایشی نیاز دارند.

۳ مدل و شرط‌هایی برای طرح‌های اندازه‌گیری مکرر روندْمقاوم

فرض می‌کنیم که در هر واحد آزمایشی، یک روند چندجمله‌ای مشترک از مرتبه‌ی k نسبت به p دوره وجود دارد که می‌توان آن را با چندجمله‌ای‌های متعامد $\phi_\alpha(l)$، $\alpha = ۱, \ldots, k$، نسبت به $l = ۱, \ldots, p$ بیان کرد، که در آن ϕ_α یک چندجمله‌ای از درجه‌ی α است. چندجمله‌ای‌های $\phi_۱(l)$ ، ...، $\phi_k(l)$ در شرایط زیر صدق می‌کنند:

$$\sum_{l=۱}^{p} \phi_\alpha(l) = ۰, \qquad \sum_{l=۱}^{p} \phi_\alpha(l)\phi_{\alpha'}(l) = \delta_{\alpha\alpha'},$$

که در آن‌ها $\delta_{\alpha\alpha'}$ نشانه‌ی دلتای کرونه‌کر، و $\alpha, \alpha' = ۱, \ldots, k$ است.

فرض کنید $\mathbf{X}_\beta = \mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p$، و $\mathbf{X}_\theta = \mathbf{1}_n \otimes \mathbf{\Phi}_k$، که در آن‌ها $\mathbf{1}_n$ عبارت از برداری $n \times ۱$ با درایه‌های ۱، $\mathbf{I}_n$ عبارت از ماتریس همانی $n \times n$، $\otimes$ نشانه‌ی حاصل‌ضرب کرونه‌کر، و $\mathbf{\Phi}_k$ ماتریسی $p \times k$ با درایه‌ی $\phi_\alpha(l)$ در سطر l و ستون α، $l = ۱, \ldots, p$، $\alpha = ۱, \ldots, k$ است. بنا بر این، با فهرست کردن متغیرهای پاسخ در بردار $\mathbf{Y}$ به‌ترتیبِ موقعیت دوره در داخل واحدهای آزمایشیِ متوالی، مدل استاندارد برای طرح اندازه‌گیری مکرر، دارای چنین روندی است:

$$E(\mathbf{Y}) = \mathbf{X}_\mu \mu + \mathbf{X}_{\boldsymbol{\tau}} \boldsymbol{\tau} + \mathbf{X}_{\boldsymbol{\rho}} \boldsymbol{\rho} + \mathbf{X}_{\boldsymbol{\beta}} \boldsymbol{\beta} + \mathbf{X}_{\boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\theta}, \qquad (۱)$$

که در آن μ یک ثابت است، $\mathbf{X}_\mu = \mathbf{1}_{np}$، $\boldsymbol{\tau}$ عبارت است از بردار $t \times ۱$ متشکل از پارامترهای تیمار، $\mathbf{X}'_{\boldsymbol{\tau}} = (\boldsymbol{\Delta}_۱, \boldsymbol{\Delta}_۲, \ldots, \boldsymbol{\Delta}_n)$ که در آن، $\boldsymbol{\Delta}'_i$ به‌ازای $i = ۱, \ldots, n$ ماتریسی $p \times t$ است که اگر تیمار j برای دوره‌ی k به کار رود، درایه‌ی (k, j)ام آن برابر با یک و در غیر این صورت برابر با صفر است، $\boldsymbol{\rho}$ عبارت است از بردار $t \times ۱$ متشکل از اثرهای منقول، و $\mathbf{X}'_{\boldsymbol{\rho}} = (\boldsymbol{\Pi}_۱, \boldsymbol{\Pi}_۲, \ldots, \boldsymbol{\Pi}_n)$، که در آن $\boldsymbol{\Pi}'_i$ به‌ازای $i = ۱, \ldots, n$ ماتریسی $p \times t$ است که اگر تیمار k برای دوره‌ی پیش از دوره‌ی jام به کار برده شود، درایه‌ی (k, j)ام آن برابر با یک و در غیر این صورت برابر با صفر است. در این‌جا $\boldsymbol{\beta}$ برداری $n \times ۱$ متشکل از پارامترهای واحد آزمایشی است و $\boldsymbol{\theta}$ برداری $p \times ۱$ متشکل از ضریب‌های چندجمله‌ای متعامد است.

اکنون می‌توانیم طرح‌های اندازه‌گیری مکرر روندْمقاوم را تعریف کنیم.

تعریف ۶ اگر $\mathbf{X}'_{\boldsymbol{\tau}} \mathbf{X}_{\boldsymbol{\theta}} = ۰$ ، آن‌گاه طرح اندازه‌گیری مکرر از لحاظ تیمارها روندْمقاوم است.

تعریف ۷ اگر $\mathbf{X}'_{\boldsymbol{\rho}} \mathbf{X}_{\boldsymbol{\theta}} = ۰$، آن‌گاه طرح اندازه‌گیری مکرر از لحاظ اثرهای منقول، روندْمقاوم است.

تعریف ۸ طرح اندازه‌گیری مکرر در صورتی روندْمقاوم است که هم از لحاظ تیمارها و هم از لحاظ اثرهای منقول، روندْمقاوم باشد.

در مورد طرح d فرض کنید u_{dil} نشان‌دهنده‌ی تعداد دفعاتی باشد که تیمار i در دوره‌ی l رخ می‌دهد و ν_{djl} نشان‌دهنده‌ی تعداد دفعاتی باشد که اثر منقول j در دوره‌ی l اتفاق می‌افتد. یک طرح از لحاظ تیمارها روندْمقاوم خطی محسوب می‌شود اگر و فقط اگر

$$\sum_{l=۱}^{p} u_{dil} \phi_l(l) = ۰, \qquad i = ۱, \ldots, t. \tag{۲}$$

یک طرح از لحاظ اثرهای منقول، روندْمقاوم خطی محسوب می‌شود اگر و فقط اگر

$$\sum_{l=۱}^{p} \nu_{djl} \phi_l(l) = ۰, \qquad j = ۱, \ldots, t. \tag{۳}$$

چندجمله‌ای $\phi_l(l)$ در رابطه‌ی $\phi_l(l) = -\phi_l(p - l + ۱)$ صدق می‌کند. اگر k فرد باشد، آن‌گاه $\phi_l\left(\frac{k+۱}{۲}\right) = ۰$. واضح است که رابطه‌های (۲) و (۳) در صورتی درست هستند که

$$\nu_{djl} = \nu_{dj(p-l+۱)} \quad \text{و} \quad u_{dil} = u_{di(p-l+۱)} \tag{۴}$$

به‌ازای $i, j = ۱, \ldots, t$ و $l = ۱, \ldots, [\frac{p+۱}{۲}]$، که $[\,\cdot\,]$ نشانه‌ی جزء صحیح است.

شرط‌های (۲) و (۳) متضمن شرط (۴) نیستند. برای این‌که طرحی روندْمقاوم از درجه‌ی فرد باشد، شرط (۴) لازم و کافی است [۳۳، قضیه‌ی فرعی ۲٫۱٫۲].

حال فرض کنید t تیمار داریم که هر یک r بار تکرار شده‌اند. قضیه‌ی زیر، تعدیلی از نتیجه‌ی ۲٫۱٫۱ لین و دین [۳۳] است.

قضیه‌ی ۱ یک طرحِ $d \in \Omega_{t,n,p}$ که از لحاظ تیمارها (اثرهای منقول) برای یک روند چندجمله‌ای مرتبه‌ی $(p-1)$ام روندْمقاوم باشد وجود خواهد داشت اگر و فقط اگر مرتب کردن تیمارها (اثرهای منقول) به‌صورتی که هر تیمار (اثر منقول) $p^{-1}r$ بار در هر دوره اتفاق بیفتد امکان‌پذیر باشد.

۴ نتیجه‌گیری‌های اصلی

در این بخش می‌خواهیم رده‌هایی از طرح‌های اندازه‌گیری مکرر روندْمقاوم و طرح‌های اندازه‌گیری مکرری که از لحاظ تیمارها روندْمقاوم هستند به دست آوریم. نخست به طرح‌های اندازه‌گیری مکرری می‌پردازیم که از لحاظ تیمارها روندْمقاوم هستند.

قضیه‌ی ۲ همه‌ی طرح‌های اندازه‌گیری مکرر متعادل یا به‌شدت متعادل که نسبت به دوره‌ها یکنواخت‌اند، از لحاظ تیمارها نیز روندْمقاوم هستند.

برهان. هر تیمار در هر دوره به تعداد یکسان ظاهر می‌شود، پس بنا بر قضیه‌ی ۱ این طرح‌ها از لحاظ تیمار، روندْمقاوم هستند.

دو خانواده از طرح‌های اندازه‌گیری مکرر متعادل وجود دارد.

خانواده‌ی ۱: $n = p = t$. طرح‌های اندازه‌گیری مکرر متعادل برای همه‌ی tهای زوج موجود است. این طرح‌ها در نوشتگان به طرح‌های ویلیامز شهرت دارند. طرز ساخت این طرح‌ها به‌شیوه‌ی برادلی [۷] در زیر ارائه شده است.

ساخت ۱. یک جدول $t \times t$ درست کنید که ستون‌های آن نمایانگر واحدهای آزمایشی، و سطرهای آن نشان‌دهنده‌ی دوره‌ها باشند. t واحد آزمایشی را به‌طور پیاپی از ۱ تا t شماره‌گذاری کنید. عددهای صحیح ۱ تا t را به t خانه در ستون اوّل اختصاص دهید، به این ترتیب که از خانه‌ی اوّل شروع کنید و شماره‌های پیاپی را یک در میان از بالا به پایین در خانه‌ها وارد کنید. همین‌که به انتهای ستون رسیدید جهت را معکوس کنید و از پایین به بالا بروید، در حالی که مسیر برگشت از tامین خانه‌ی ستون آغاز شده باشد. سرانجام، هر سطر را به شیوه‌ای دوری کامل کنید.

مثال ۱. فرض کنید $t = ۴$. پس از به‌کارگیری شیوه‌ی بالا، طرح زیر به دست می‌آید:

۱	۲	۳	۴
۴	۱	۲	۳
۲	۳	۴	۱
۳	۴	۱	۲

اگر t فرد باشد، طرح‌های اندازه‌گیری مکرر متعادل به‌ازای $t = ۳, ۵, ۷$ وجود ندارند. طرح‌های اندازه‌گیری مکرر متعادل به‌ازای $t = ۹, ۱۵, ۲۱, ۲۷, ۳۹, ۵۵, ۵۷$ وجود دارند. برای سایر مقدارهای t، وجود داشتن یا وجود نداشتن طرح‌های اندازه‌گیری مکرر متعادل، مشخص نیست. به‌طور بدیهی می‌توان به‌ازای همه‌ی مقدارهای فرد t، طرح‌های اندازه‌گیری مکرر متعادل را با دو برابرِ تعداد واحدهای آزمایشی ساخت. روشی که به‌آسانی در خاطر می‌ماند در ادامه آمده است.

ساخت ۲. طرحی برای t واحد آزمایشی، مشابه روش ۱ که برای t زوج ارائه شد تشکیل دهید. به همین ترتیب، برای بقیه‌ی واحدهای آزمایشی طرحی بسازید که ستون اوّل آن، عکسِ ستون اوّلِ طرحی باشد که برای t واحد اوّلیه ساخته شده است.

مثال زیر، روش بالا را نشان می‌دهد.

مثال ۲. فرض کنید $t = ۵$. با استفاده از شیوه‌ی بالا، طرح زیر به دست می‌آید:

۱	۲	۳	۴	۵	۳	۴	۵	۱	۲
۵	۱	۲	۳	۴	۴	۵	۱	۲	۳
۲	۳	۴	۵	۱	۲	۳	۴	۵	۱
۴	۵	۱	۲	۳	۵	۱	۲	۳	۴
۳	۴	۵	۱	۲	۱	۲	۳	۴	۵

متأسفانه این طرح‌ها از لحاظ اثرهای منقول، روندْمقاوم نیستند. برای غلبه بر این مسئله می‌توان رده‌ی طرح‌های اندازه‌گیری مکرر متعادل دایره‌ای را در نظر گرفت. در این رده، ساختار اثرهای منقول و تیمارها یکسان است و بنا بر این، طرح‌ها در این رده روندْمقاوم هستند. می‌توان پیش‌دوره‌ای (دوره‌ی ۰) وارد کرد که همه‌ی اثرهای منقول دوره را داشته باشد. دوره‌ی ۰ در تحلیل به کار نخواهد رفت. هرگاه $t > ۲$ باشد، طرح‌های اندازه‌گیری مکرر دایره‌ای موجودند. سونمان، که از او در مقاله‌ی کانرت [۳۱] نقل قول شده است، روش ساخت زیر را برای طرح‌های اندازه‌گیری مکرر یکنواخت متعادل دایره‌ای با حد اقل تعداد واحدهای آزمایشی، هرگاه $t > ۲$ یک عدد صحیح زوج باشد، ارائه کرده است.

ساخت ۳. فرض کنید $t = ۲k$ و اوّلین مجموعه از t ستون را با بسط دادن ستون $(۲k, ۱, ۲k-۱, ۲, ۲k-۲, ۳, \ldots, k+۱, k)'$ به دست آورید و آن را $D_۰$ بنامید. فرض کنید $\pi = (۱, ۲, \ldots, k-۱, ۲k-۱, ۲k-۲, \ldots, k)$ و نیز $D_i = \pi^i D_۰$، $i = ۱, ۲, \ldots, t-۲$. در این صورت، می‌توان $D_۰, D_۱, \ldots, D_{t-۲}$ را کنار هم قرار داد تا طرح اندازه‌گیری مکرر مورد نیاز به دست آید.

مثال ۳. فرض کنید $k = ۳$ و $t = ۶$. در این صورت، $\pi = (۱, ۲, ۵, ۴, ۳)$ و

$$D_۰ = \left\{ \begin{array}{cccccc} ۶ & ۱ & ۲ & ۳ & ۴ & ۵ \\ ۱ & ۲ & ۳ & ۴ & ۵ & ۶ \\ ۵ & ۶ & ۱ & ۲ & ۳ & ۴ \\ ۲ & ۳ & ۴ & ۵ & ۶ & ۱ \\ ۴ & ۵ & ۶ & ۱ & ۲ & ۳ \\ ۳ & ۴ & ۵ & ۶ & ۱ & ۲ \end{array} \right\}, \quad D_۱ = \left\{ \begin{array}{cccccc} ۶ & ۲ & ۵ & ۱ & ۳ & ۴ \\ ۲ & ۵ & ۱ & ۳ & ۴ & ۶ \\ ۴ & ۶ & ۲ & ۵ & ۱ & ۳ \\ ۵ & ۱ & ۳ & ۴ & ۶ & ۲ \\ ۳ & ۴ & ۶ & ۲ & ۵ & ۱ \\ ۱ & ۳ & ۴ & ۶ & ۲ & ۵ \end{array} \right\},$$

$$D_۲ = \left\{ \begin{array}{cccccc} ۶ & ۵ & ۴ & ۲ & ۱ & ۳ \\ ۵ & ۴ & ۲ & ۱ & ۳ & ۶ \\ ۳ & ۶ & ۵ & ۴ & ۲ & ۱ \\ ۴ & ۲ & ۱ & ۳ & ۶ & ۵ \\ ۱ & ۳ & ۶ & ۵ & ۴ & ۲ \\ ۲ & ۱ & ۳ & ۶ & ۵ & ۴ \end{array} \right\}, \quad D_۳ = \left\{ \begin{array}{cccccc} ۶ & ۴ & ۳ & ۵ & ۲ & ۱ \\ ۴ & ۳ & ۵ & ۲ & ۱ & ۶ \\ ۱ & ۶ & ۴ & ۳ & ۵ & ۲ \\ ۳ & ۵ & ۲ & ۱ & ۶ & ۴ \\ ۲ & ۱ & ۶ & ۴ & ۳ & ۵ \\ ۵ & ۲ & ۱ & ۶ & ۴ & ۳ \end{array} \right\},$$

$$D_۴ = \left\{ \begin{array}{cccccc} ۶ & ۳ & ۱ & ۴ & ۵ & ۲ \\ ۳ & ۱ & ۴ & ۵ & ۲ & ۶ \\ ۲ & ۶ & ۳ & ۱ & ۴ & ۵ \\ ۱ & ۴ & ۵ & ۲ & ۶ & ۳ \\ ۵ & ۲ & ۶ & ۳ & ۱ & ۴ \\ ۴ & ۵ & ۲ & ۶ & ۳ & ۱ \end{array} \right\}.$$

افسری‌نژاد [۱] با استفاده از چرخه‌های هامیلتونی سودار مجزّا، طرح‌های اندازه‌گیری مکرر یکنواخت متعادل دایره‌ای را با حد اقل تعداد واحدهای آزمایشی، هرگاه t یک عدد فرد باشد، ساخته است.

ساخت ۴. فرض کنید $t = ۲k + ۱$، و t تیمار را با ۰، ۱، ۲، . . . ، $۲k$ شماره‌گذاری کنید. سپس $۲k$ ستون را به‌ازای $۱ \leqslant i \leqslant k$ به‌صورت زیر بسازید:

$$C_i^+ = (۰, i, i+۱, i-۱, i+۲, i-۲, \ldots, i+(k-۱), i-(k-۱), i+k)'$$

$$C_i^- = (۰, i+k, i-(k-۱), i+(k+۱), \ldots, i-۲, i+۲, i-۱, i+۱, i)'.$$

همه‌ی عناصر به‌جز ۰ به‌صورت عددهای صحیح مثبت ۱، ۲، . . . ، $۲k$ (مدول $۲k$) در نظر گرفته شده‌اند.

این $۲k$ ستون، ستون‌های آغازین $۲k$ مربع‌اند که به نوبه‌ی خود می‌توانند برای به دست آوردن $۲k$ مربع بسط داده شوند. با کنار هم قرار دادن این مربع‌ها، یک طرح اندازه‌گیری مکرر یکنواخت متعادل دایره‌ای با حد اقل تعداد واحدهای آزمایش به دست می‌آید.

مثال ۴. فرض کنید $t = ۵$. در این صورت، چهار ستون عبارت‌اند از:

$$C_۱^+ = (۰, ۱, ۲, ۴, ۳)'$$
$$C_۲^+ = (۰, ۲, ۳, ۱, ۴)'$$
$$C_۱^- = (۰, ۳, ۴, ۲, ۱)'$$
$$C_۲^- = (۰, ۴, ۱, ۳, ۲)'$$

طرح مورد نظر چنین است:

۰	۱	۲	۴	۳	۰	۲	۳	۱	۴	۰	۳	۴	۲	۱	۰	۴	۱	۳	۲
۱	۲	۴	۳	۰	۲	۳	۱	۴	۰	۳	۴	۲	۱	۰	۴	۱	۳	۲	۰
۲	۴	۳	۰	۱	۳	۱	۴	۰	۲	۴	۲	۱	۰	۳	۱	۳	۲	۰	۴
۴	۳	۰	۱	۲	۱	۴	۰	۲	۳	۲	۱	۰	۳	۴	۳	۲	۰	۴	۱
۳	۰	۱	۲	۴	۴	۰	۲	۳	۱	۱	۰	۳	۴	۲	۲	۰	۴	۱	۳

یک عیب طرح‌های خانواده‌ی ۱ آن است که هر واحد آزمایشی t بار به کار می‌رود؛ یعنی، هر واحد آزمایشی باید همه‌ی تیمارها را بگیرد. این ممکن است در بعضی آزمایش‌ها از قبیل آزمایش دارو یا سایر آزمایش‌های پزشکی، امکان‌پذیر نباشد. در این شرایط، آزمایشگر ناچار است در میان طرح‌های خانواده‌ی ۲ به جستجوی طرح خود بپردازد.

خانواده‌ی ۲: $p < t < n$. افسری‌نژاد [۱] همه‌ی طرح‌های اندازه‌گیری مکرر مینیمال متعادل ممکن و طرح‌های اندازه‌گیری مکرر مینیمالِ به‌شدت متعادل را ساخته است. همه‌ی این طرح‌ها از لحاظ تیمارها روندْمقاوم هستند.

ساخت ۵. یک طرح اندازه‌گیری مکرر مینیمال متعادل را می‌توان با بسط نوبتیِ مدول tی هر یک از $\lambda_۱$ ستون زیر به دست آورد:

$$\begin{array}{ccccccc} c_۱ & c_p & \cdots & c_{(i-۱)p-(i-۲)} & \cdots & c_{(\lambda_۱-۱)p-(\lambda_۱-۲)} \\ c_۲ & c_{p+۱} & \cdots & c_{(i-۱)p-(i-۳)} & \cdots & c_{(\lambda_۱-۱)p-(\lambda_۱-۳)} \\ \vdots & \vdots & & \vdots & & \vdots \\ c_p & c_{۲p+۱} & \cdots & c_{ip-(i-۱)} & \cdots & c_t \end{array}$$

که در آن،

$$(c_۱, c_۲, \ldots, c_t) = \begin{cases} (۱, t, ۲, t-۱, ۳, \ldots, \frac{t}{۲}, \frac{t+۲}{۲}), & \text{اگر } t \text{ زوج باشد} \\ (۱, t, ۳, t-۲, ۵, \ldots, \frac{t+۱}{۲}, \frac{t+۵}{۲}, \ldots, t, ۱), & \text{اگر } t = ۴\gamma + ۱ \\ (۱, t, ۳, t-۲, ۵, \ldots, \frac{t-۱}{۲}, \frac{t+۳}{۲}, \ldots, t, ۱), & \text{اگر } t = ۴\gamma + ۳ \end{cases}$$

مجموعه‌ی $\bigcup_{i=۲}^{t}(c_i - c_{i-۱})$ شامل هر عدد ناصفر مدول t است و بنا بر این، هر جفت از تیمارهای مجزّا یک بار در طرح نهایی ظاهر می‌شود.

مثال ۵. فرض کنید $t = ۱۰$ و $p = ۴$. در این صورت، از شیوه‌ی بالا ستون زیر به دست می‌آید: $(۱, ۱۰, ۲, ۹, ۳, ۸, ۴, ۷, ۵, ۶)$ و طرح به‌صورت زیر است:

۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳
۱۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶
۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴
۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵

حال، فرض کنید $t = ۹$ و $p = ۵$. در این صورت، از شیوه‌ی بالا ستون زیر به دست می‌آید: $(۱, ۹, ۳, ۷, ۵, ۷, ۳, ۹, ۱)$ و طرح به‌شکل زیر ارائه می‌شود:

۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۵	۶	۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴
۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶
۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱	۲
۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
۵	۶	۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹

روش ساخت زیر به‌نقل از افسری‌نژاد [۱]، وجود طرح‌های اندازه‌گیری مکرر مینیمالِ به‌شدت متعادل را هرگاه $p < t$ باشد، به اثبات می‌رساند.

ساخت ۶. روش ساخت، همان روش ساخت ۵ است با این تفاوت که ستون به این صورت در می‌آید:

$$(c_1, c_2, \ldots, c_t, c_{t+1}) = \begin{cases} (1, t, 2, t-1, \ldots, \frac{t}{2}, \frac{t+2}{2}, \frac{t+2}{2}), & \text{اگر } t \text{ زوج باشد} \\ (1, t, 3, t-2, \ldots, \frac{t+5}{2}, \frac{t+1}{2}, \frac{t+1}{2}, \ldots, t, 1), & \text{اگر } t = 4\gamma + 1 \\ (1, t, 3, t-2, \ldots, \frac{t-1}{2}, \frac{t+3}{2}, \frac{t+3}{2}, \ldots, t, 1), & \text{اگر } t = 4\gamma + 3 \end{cases}$$

مجموعه‌ی $\bigcup_2^{t+1}(c_i - c_{i-1})$ شامل هر عدد مدول t است و بنا بر این، هر جفت از تیمارهای مرتب، دقیقاً یک بار در طرح نهایی ظاهر خواهد شد.

مثال ۶. فرض‌کنید $t = 10$ و $p = 6$. پس $(c_1, c_2, \ldots, c_{11}) = (1, 10, 2, 9, 3, 8, 4, 7, 5, 6, 6)$ و طرحی که به دست می‌آید چنین است:

۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷
۱۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳
۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶
۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴
۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵
۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱	۲	۳	۴	۵

حال فرض‌کنید $t = 9$ و $p = 4$. دراین صورت، $(c_1, c_2, \ldots, c_{10}) = (1, 9, 3, 7, 5, 5, 7, 3, 9, 1)$ و طرح به‌صورت زیر است:

۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶
۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۵	۶	۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱	۲
۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱	۲	۵	۶	۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴	۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹

باز هم این طرح‌ها از لحاظ اثرهای منقول، روندْمقاوم نیستند. طرح‌هایی که هم از لحاظ اثرهای تیمار و هم از نظر اثرهای منقول، روندْمقاوم باشند وجود دارند و طرح‌های اندازه‌گیری مکرر متعادل دایره‌ای نامیده می‌شوند.

خوشبختانه، طرح‌های اندازه‌گیری مکرر متعادل دایره‌ای را می‌توان با استفاده از طرح‌های نزدیک‌ترین همسایه ایجاد کرد. ساخت این طرح‌ها به‌وسیله‌ی ریس [۴۰] ارائه شده و توسط چندین پدیدآورنده‌ی دیگر، مثل هوآنگ [۲۲]، هوآنگ و لین [۲۳]، [۲۴]، [۲۵]، [۲۶]، لاوْلس [۳۲]، استریت [۴۱]، و استریت و استریت [۴۲، فصل ۱۴] مورد بررسی قرارگرفته است. ما در این‌جا یک روش ساخت را ارائه می‌کنیم و برای بقیه‌ی روش‌ها خوانندگان علاقه‌مند را به نویسندگان بالا ارجاع می‌دهیم.

همه‌ی آنچه که مورد نیاز است آن است که یک بلوک آغازین ایجاد شود که شرط‌های زیر در آن صدق کنند: (آ) همه‌ی تفاضل‌ها، اعم از پیش‌رو و پس‌رو، باید متمایز باشند؛ (ب) مجموع تفاضل‌های پیش‌رو باید صفر باشد (مدول t). سپس این بلوک آغازین را برای تهیه‌ی یک طرح به‌صورت دوری به کار ببرید. حال تصویر برعکس این بلوک آغازین را پیدا کنید و طرح دیگری به‌صورت دوری تهیه کنید. این دو طرح با هم یک طرح اندازه‌گیری مکرر دایره‌ایِ متعادل را تشکیل می‌دهند.

ساخت ۷. با فرض $t = 4\gamma + 3$ و $p = 2\gamma + 1$، هرگاه t یک توان اوّل باشد، طرح‌های مکرر اندازه‌گیری مکرر دایره‌ای وجود دارند. فرض کنید x یک ریشه‌ی اوّلیه است. پس بلوک آغازین برای قسمت اوّل طرح چنین خواهد بود: $(x^0, x^2, x^4, \ldots, x^{4\gamma})$ و بلوک آغازین برای قسمت دوم طرح چنین خواهد بود: $(x^{4\gamma}, \ldots, x^4, x^2, x^0)$.

مثال ۷. فرض کنید $t = 7$ و $p = 3$. بلوک آغازین قسمت اوّل عبارت است از $(1, 2, 4)$ و بلوک آغازین قسمت دوم، $(4, 2, 1)$ است. طرح به این صورت است:

۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۴	۵	۶	۷	۱	۲	۳
۲	۳	۴	۵	۶	۷	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۱
۴	۵	۶	۷	۱	۲	۳	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷

مرجع‌ها

[1] Afsarinejad, K. (1983). Balanced repeated measurements designs. *Biometrika* **70**, 563-568.

[2] Afsarinejad, K. (1990). Circular balanced uniform repeated measurements designs, II. *Statist. and Probab. Lett.* **9**, 141-143.

[3] Atkinson, A.C.; Donev A.N. (1996). Experimental designs optimally balanced for trend. *Technometrics* **38**, 333-341.

[4] Bailey, R.A.; Cheng, C.S.; Kipnis, P. (1992). Construction of trend-resistant factorial designs. *Statistica Sinica* **2**, 393-411.

[5] Box, G.E.P. (1952). Multi-factor designs of first order. *Biometrika* **39**, 49-57.

[6] Box, G.E.P.; Hay, W.A. (1953). A statistical design for the removal of trends occurring in a comparative experiment with an application in biological assay. *Biometrics* **9**, 304-319.

[7] Bradley, J.V. (1958). Complete counterbalancing of immediate sequential effects in a Latin square design. *J. Amer. Statist. Assoc.* **53**, 525-528.

[8] Bradley, R.A.; Yeh, C.M. (1980). Trend-free block designs: Theory. *Ann. Statist.* **8**, 883-893.

[9] Bradley, R.A.; Odeh, R.E. (1988). A generating algorithm for linear trend-free and nearly linear trend-resistant block designs. *Commun. Statist. Simula. Comput.* **17**, 1259-1280.

[10] Chai, F.S.; Majumdar, D. (1993). On the Yeh-Bradley conjecture on linear trend-free block designs. *Ann. Statist.* **21**, 2087-2097.

[11] Cheng, C.S. (1985). Run order of factorial designs. In *Proceedings of the Berekeley Conference in Honor of Jerzy Neyman and Jack Kiefer*, vol. 2. L.M. Lecam and R.A. Olshen, eds. Wadsworth, Belmont, CA, pp. 619-633.

[12] Cheng, C.S.; Jacroux, M. (1988). The construction of trend-free run orders of two-level factorial designs. *J. Amer. Statist. Assoc.* **83**, 1152-1158.

[13] Coster, D.C. (1993). Trend-free run orders of mixed-level fractional factorial designs. *Ann. Statist.* **21**, 2072-2086.

[14] Coster, D.C.; Cheng, C.S. (1988). Minimum cost trend-free run orders of fractional factorial designs. *Ann. Statist.* **16**, 1188-1205.

[15] Cox, D.R. (1951). Some systematic experimental designs. *Biometrika* **38**, 312-323.

[16] Cox, D.R. (1952). Some recent work on systematic experimental designs. *J. Roy. Statist. Soc.* **B 14**, 211-219.

[17] Cox, D.R. (1958). *The Planning of Experiments*. Wiley, New York.

[18] Daniel, C. (1976). *Applications of Statistics to Industrial Experimentation*. Wiley, New York.

[19] Daniel, C.; Wilcoxon, F. (1966). Factorial 2^{p-q} plans robust against linear and quadratic trends. *Technometrics* **8**, 259-278.

[20] Githinji, F.; Jacroux, M. (1998). On the determination and construction of optimal designs for comparing a set of test treatments with a set of controls in presence of a linear trend. *J. Statist. Plann. Inference* **66**, 161-174.

[21] Hill, H.M. (1960). Experimental designs to adjust for time trends. *Technometrics* **2**, 67-82.

[22] Hwang, F.K. (1973). Constructions for some classes of neighbour designs. *Ann. Statist.* **1**, 786-790.

[23] Hwang, F.K.; Lin, S. (1974). A direct method to construct triple systems. *J. Combin. Theory* **A 17**, 84-94.

[24] Hwang, F.K.; Lin, S. (1976). Construction of 2-balanced (n,k,λ) arrays. *Pacific J. Math.* **64**, 437-453.

[25] Hwang, F.K.; Lin, S. (1977). Neighbour designs. *J. Combin. Theory* **A 23**, 303-313.

[26] Hwang, F.K.; Lin, S. (1978). Distributions of integers into k-tuples with prescribed conditions. *J. Combin. Theory* **A 25**, 105-116.

[27] Jacroux, M. (1993). On the construction of trend-resistant designs for comparing a set of test treatments with a set of controls. *J. Amer. Statist. Assoc.* **88**, 1398-1403.

[28] Jacroux, M. (1994). On the construction of trend-resistant mixed level factorial run orders. *Ann. Statist.* **22**, 904-916.

[29] Jacroux, M.; Ray, R.S. (1990). On the construction of trend-free run orders of treatments. *Biometrika* **77**, 187-191.

[30] Joiner, B.L.; Campbell, C. (1976). Designing experiments when run order is important. *Technometrics* **18**, 249-259.

[31] Kunert, J. (1985). Optimal repeated measurements designs for correlated observations and analysis by weighted least squares. *Biometrika* **72**, 375-389.

[32] Lawless, J.F. (1971). A note on certain types of BIBD's balanced for carry over effects. *Ann. Math. Statist.* **42**, 1439-1441.

[33] Lin, M.; Dean, A.M. (1991). Trend-free block designs for varietal and factorial experiments. *Ann. Statist.* **19**, 1582-1596.

[34] Mukerjee, R.; Sengupta, S. (1994). A-optimal run orders with a linear trend. *Austral. J. Statist.* **36**, 115-122.

[35] Ogilvie, J.C. (1963). A simple method for the elimination of individual trends in the analysis of balanced sets of Latin squares. *Biometrics* **19**, 264-272.

[36] Phillips, J.P.N. (1964). The use of magic squares for balancing and assessing order effects in some analysis of variance designs. *Appl. Statist.* **13**, 67-73.

[37] Phillips, J.P.N. (1968). A simple method of constructing certain magic rectangles of even order. *Math. Gaz.* **52**, 9-12.

[38] Phillips, J.P.N. (1968). Methods of constructing one-way and factorial designs balanced for trend. *Appl. Statist.* **17**, 162-170.

[39] Prescott, R.J. (1981). The comparison of success rates in cross-over trials in the presence of an order effects. *Appl. Statist.* **30**, 9-15.

[40] Rees, D.H. (1967). Some designs of use in serology. *Biometrics* **23**, 779-791.

[41] Street, A.P. (1982). A survey of neighbour designs. *Congr. Numer.* **34**, 119-155.

[42] Street, A.P.; Street, D.J. (1987). *Combinatorics of Experimental Design*. Clarendon Press, Oxford.

[43] Stufken, J. (1988). On the existence of linear trend-free block designs. *Commun. Statist. Theory Methods* **17**, 3857-3863.

[44] Taylor, J. (1967). The value of orthogonal polynomials in the analysis of change-over trials with dairy cows. *Biometrics* **23**, 297-311.

[45] Yeh, C.M.; Bradley, R.A. (1983). Trend-free block designs: existence and construction results. *Commun. Statist. Theory Methods* **12**, 1-24.

[46] Yeh, C.M.; Bradley, R.A.; Notz, W.I. (1985). Nearly trend-free block designs. *J. Amer. Statist. Assoc.* **80**, 985-992.

[47] Whittinghill, D.C. (1989). A note on trend-free block designs. *Commun. Statist. Theory Methods* **18**, 277-285.

[48] Wilkie, D. (1987). Analysis of factorial experiments and least squares polynomial fitting by the method of orthogonal polynomials for any spacing of the level of the independent variables. *J. Appl. Statist.* **14**, 83-89.

[49] Williams, E.J. (1949). Experimental designs balanced for the estimation of carry over effects of treatments. *Austral. J. Sci. Res.* **A 2**, 149-168.

دریافت: ۱۸ تیر ۱۳۸۳
ترجمه: ۲۴ شهریور ۱۳۸۳
ویرایش: ۲۵ آبان ۱۳۸۳
آخرین اصلاح: ۱۵ آذر ۱۳۸۳
انتشار: ۲۰ دی ۱۳۸۳

Kasra Afsarinejad

Statistical and Mathematical Science, Clinical Science,
AstaZeneca R&D,
Molndal, Sweden.
e-mail: *kasra.afsarinejad@astrazeneca.com*

Trend-resistant Repeated Measurement Designs

K. Afsarinejad

AstraZeneca R&D

Abstract. The existence and non-existence of trend-resistant repeated measurement designs are investigated. Two families of efficient/optimal repeated measurement designs which are very popular among experimenters are shown to be trend-resistant or ternd-resistant with respect to treatments.

Keywords. changeover; cross-over; optimal design; orthogonal polynomial; carry-over effect; trend-resistant.