

تأثیر اثر انتقالی بر حجم نمونه و توان آزمون در مطالعات متقاطع ۲×۲

دکتر بهرام سلیمانی^۱، دکتر سقراط فقیه زاده، دکتر انوشیروان کاظم نژاد، دکتر غلامرضا بایانی

چکیده مقاله

مسئله اثر انتقالی در مطالعات متقاطع دو دوره‌ای - دو دنباله‌ای تاکنون بحث‌های زیادی را برانگیخته و موجب مطرح شدن نظرات و پیشنهادات مختلفی گردیده است. مقاله حاضر در مورد رابطه بین اثرات انتقالی و حجم نمونه در طرح‌های متقاطع ۲×۲ بحث می‌کند. نشان داده شده است که وقتی چنین اثراتی وجود داشته باشند برای یک توان آزمون و سطح معنی دار معین تعداد نمونه جهت معنی دار شدن اختلاف بین اثرات مستقیم تیماری متفاوت خواهد بود با حالتی که این اثرات وجود ندارند. مقدار تفاوت در تعداد نمونه تعیین گردیده و معلوم شده است که بستگی دارد به بزرگی و جهت تفاوت اثرات انتقالی و تفاوت اثرات مستقیم تیماری. همچنین تأثیر اثرات انتقالی روی توان آزمون بررسی گردیده و مقدار آن بدست آمده است.

نتایج حاکی از آن است که هنگام تعیین حجم نمونه برای مطالعات متقاطع ۲×۲، ضروریست هرگونه اطلاع در مورد تفاوت‌های اثرات انتقالی که از مطالعات قبلی یا مطالعات راهنما، و یا حتی براساس یک گمان معقول بدست می‌آید مورد توجه و محاسبه قرار گیرد. بویژه هنگامیکه تفاوت اثرات انتقالی و تفاوت اثرات مستقیم در یک جهت نیستند. یافته‌های نظری در مورد یک مثال عملی بکار رفته و نتایج ارائه شده است.

● واژه‌های کلیدی: مطالعه متقاطع ۲×۲، حجم نمونه، اثر انتقالی

مقدمه

هنگام سامان دادن یک کارآزمایی بالینی در رابطه با بیماریهای مزمن، نسبتاً پایدار و روشهایی که بجای بهبود بیماری تسکین دهنده و یا کنترل کننده هستند، انتخاب یک مطالعه متقاطع دارای ویژگیها و فوایدی است که به روشنی آنرا نسبت به طرح گروههای موازی مرجع میسازد. در مطالعه متقاطع هر بیمار بمثابة شاهد خود عمل میکند و این خصوصیت اجازه میدهد که مقایسه تیمارها از طریق تفاوت درون افراد که دارای خطای کمتری نسبت به تغییرات بین افراد است انجام گیرد. مزیت دیگر مطالعه متقاطع آنست که در مقایسه با مطالعه موازی نیاز به نمونه کمتری دارد. ضمناً این مطالعه محقق را از جستجوی وقتگیر و عموماً نه چندان موفق برای همسان سازی گروه شاهد و مورد در طرح‌های موازی بی‌نیاز میسازد. بدون شک مطالعه متقاطع نیز دارای مشکلاتی است و انجام آن مستلزم برقراری شرایط خاصی است که در صورت عدم تأمین آن چنین

مطالعه‌ای بی‌حاصل میگردد. یکی از این مشکلات وجود اثر انتقالی یا باقیمانده (carry-over effect) است، و آن اثری است که از تیمار بکار رفته در دوره اول باقی میماند و به دوره دوم منتقل میشود. این اثر باعث مخدوش شدن اثر تیمار بکار رفته در دوره دوم میگردد و از اینرو محدودیت بسیار مهمی برای استفاده از مطالعه متقاطع ایجاد میکند.

در نتیجه برای یک تجربه متقاطع وجود دوره شستشو (wash-out) که عبارتست از فاصله بین دو دوره زمانی جهت حذف اثر تیمار اول بسیار ضروریست. البته در بسیاری از موارد حتی با وجود چنین فاصله‌ای، هنوز بخشی از اثر تیمار دوره اول باقی میماند و به دوره دوم منتقل میگردد.

گر چه در مطالعات متقاطع از مراتب بالا اثر انتقالی را میتوان برای هر تیمار برآورد نمود، اما در کارآزماییهای دو دوره‌ای - دو دنباله‌ای که مورد نظر ما در این بررسی است چنین امری تاکنون میسر نبوده و تنها میتوان برآوردی از تفاوت اثرات انتقالی را بدست آورد.

محققین زیادی مطالعه متقاطع دو دوره‌ای را بررسی نموده و به مسئله اثر انتقالی اشاره داشته‌اند (۹-۱). نتیجه‌گیری کلی از بررسی‌های انجام شده آنست که وجود اثر انتقالی موجب بی‌ارزش شدن استفاده از طرح متقاطع میگردد. اکثر این محققین پیشنهاد نموده‌اند که بجز در شرایطی که اثر انتقالی ناچیز است باید طرح موازی بکار رود و اگر مطالعه بصورت متقاطع انجام شده است، تجزیه و تحلیل فقط باید بر مبنای داده‌های دوره اول انجام پذیرد. گریزل پیشنهاد کرده است که ابتدا یک آزمون اولیه برای تفاوت اثرات انتقالی انجام شود، چنانچه این آزمون معنی‌دار نشود در این صورت میتوان تحلیل را براساس داده‌های هر دو دوره انجام داد، لیکن اگر آزمون اولیه معنی‌دار گردد مقایسه دو تیمار فقط باید براساس داده‌های دوره اول انجام شود. نظر به اینکه آزمون اولیه دارای توان زیادی نیست، گریزل پیشنهاد کرده است که این آزمون در سطح ۰/۱۰ یا حتی ۰/۱۵ انجام شود (۱).

براون ثابت کرد که اگر بخواهیم یک پیش آزمون با خطای نسبتاً اندک، مثلاً ۰/۰۵ و توان مشابه با یک مطالعه موازی داشته باشیم، تعداد نمونه‌هایی که برای چنین مطالعه متقاطعی لازم است بسیار بیشتر از تعدادی خواهد بود که برای یک آزمایش موازی مورد نیاز است. براون نشان داد که اگر واقعاً اثر انتقالی وجود نداشته باشد، در اینصورت استفاده از طرح متقاطع در مقایسه با طرح موازی بسیار اقتصادی خواهد بود. اما اگر فرض عدم وجود

۱- گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

همچنین

$$\bar{d}_1 = (\tau_1 - \tau_2) + (\pi_1 - \pi_2) + (\bar{e}_{11} - \bar{e}_{12})$$

$$\bar{d}_2 = (\tau_2 - \tau_1) + (\pi_1 - \pi_2) + (\bar{e}_{21} - \bar{e}_{22})$$

$$\bar{d} = \bar{d}_1 - \bar{d}_2 \quad \text{و اگر}$$

$$\bar{d} = 2(\tau_1 - \tau_2) + (\bar{e}_{11} - \bar{e}_{12}) - (\bar{e}_{21} + \bar{e}_{22})$$

چون d_{1k} و d_{2k} از هم مستقل هستند مشابه با آزمون گروههای موازی [۱۲، ۱۳]، چنانچه e_{ijk} دارای توزیع نرمال باشد تعداد نمونه های لازم برای رد H_0 با توان $1-\beta$ در سطح معنی دار α ، برای هر دنباله بوسیله رابطه زیر تعیین می گردد [۱۴].

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_{d1}^2 + \sigma_{d2}^2)}{2(\tau_1 - \tau_2)^2} \quad (2)$$

اگر $\sigma_{d1}^2 = \sigma_{d2}^2 = \sigma_d^2$ در اینصورت رابطه (۲) به رابطه زیر خلاصه می گردد.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \sigma_d^2}{2(\tau_1 - \tau_2)^2} \quad (3)$$

اگر واریانس e ها در دو دوره و دو دنباله برابر فرض شوند خواهیم داشت.

$$\sigma_d^2 = 2(1-\rho) \sigma^2$$

که در آن σ^2 واریانس مشاهدات و ρ ضریب همبستگی بین مشاهدات در دو دوره است. بنابراین رابطه (۳) را میتوان بصورت زیر نوشت.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (1-\rho) \sigma^2}{(\tau_1 - \tau_2)^2} \quad (4)$$

مدل و حجم نمونه در حالت وجود اثر انتقالی

اگر فرض عدم وجود اثرات انتقالی قابل تردید باشد، نماد λ_v را که در آن v مقادیر ۱ و ۲ را اختیار میکند برای آن در نظر گرفته و به مدل اضافه میکنیم. در اینصورت مدل (۱) بصورت زیر تغییر خواهد کرد.

$$x_{ijk} = \mu + \tau_u + \pi_j + \lambda_v + s_{ik} + e_{ijk} \quad (5)$$

در این مدل λ_1 اثرات انتقالی از دوره اول به دوم برای تیمار اول در دنباله یک است، و λ_2 اثر انتقالی از دوره اول به دوم برای تیمار دوم در دنباله دو میباشد. همچنین فرض میکنیم λ_v مقدار ثابتی است. سایر نمادها دارای تعریف مشابه با مدل (۱) می باشند. توجه گردد که τ_u اثری از تیمار است که در دوره مورد نظر خود را نشان میدهد و به آن اثر مستقیم نیز اطلاق می گردد. چنانچه مجدداً روش بکار رفته در بخش ۲ را اعمال کنیم و تفاوتها را بصورت d_{1k} و d_{2k} مطابق تعاریف همان بخش در نظر بگیریم، در این صورت

$$\bar{d}_1 = \tau_1 - \tau_2 + \pi_1 - \pi_2 - \lambda_1 + (\bar{e}_{11} - \bar{e}_{12})$$

$$\bar{d}_2 = \tau_2 - \tau_1 + \pi_1 - \pi_2 - \lambda_2 + (\bar{e}_{21} - \bar{e}_{22})$$

$$\bar{d} = \bar{d}_1 - \bar{d}_2 = 2(\tau_1 - \tau_2) - (\lambda_1 - \lambda_2) + (\bar{e}_{11} - \bar{e}_{12} - \bar{e}_{21} + \bar{e}_{22})$$

بمنظور رعایت اختصار فرض می کنیم

$$\bar{e} = \bar{e}_{11} - \bar{e}_{12} - \bar{e}_{21} + \bar{e}_{22}$$

در اینصورت

$$\bar{d} = 2(\tau_1 - \tau_2) - (\lambda_1 - \lambda_2) + \bar{e}$$

اثر انتقالی مورد تردید باشد، در اینصورت آزمون اولیه توان کافی برای معنی دار نمودن اختلاف قابل ملاحظه ای را نخواهد داشت (۴).

فریمن نشان داد که در هر حال چه اثر انتقالی وجود داشته باشد و چه نداشته باشد، در روش دو مرحله ای گریزل سطح معنی دار واقعی بیشتر از سطح اسمی آن خواهد بود (۱۰).

لهاچر جهت تفاوت اثرات متقاطع را بررسی کرده و نتیجه گرفته است که اگر این جهت مثبت باشد در اینصورت آزمونی که برای مقایسه تیمارها بکار خواهد رفت محافظه کارانه است، ولی اگر جهت منفی باشد در اینصورت آزمون لیبرال خواهد بود (۱۱).

ویلان و پیتز مقدار اثر انتقالی را که موجب می گردد تا مطالعه موازی از حیث توان آزمون بر مطالعه متقاطع رجحان یابد تعیین نمودند. آنها نشان دادند که در بسیاری موارد باید این مقدار زیاد باشد، در حالیکه معمولاً احتمال وجود چنین مقدار زیادی از اثر انتقالی اندک می باشد (۷).

در مطالعه حاضر تأثیر اثر انتقالی بر حجم نمونه در مطالعه متقاطع دو دوره ای - دو دنباله ای و استفاده از آن در تعیین تعداد نمونه لازم مورد بررسی قرار گرفته و در ادامه نقش این عامل بر توان آزمون هنگام مقایسه اثرات تیماری نشان داده شده است.

مدل و حجم نمونه در حالت عدم وجود اثر انتقالی

مدلی که معمولاً برای یک مطالعه متقاطع دو دوره ای - دو دنباله ای بکار میرود بصورت زیر است.

$$x_{ijk} = \mu + \tau_u + \pi_j + s_{ik} + e_{ijk} \quad (1)$$

$$u = |i-j|$$

در این مدل x_{ijk} عبارتست از پاسخ مشاهده شده برای فرد k ام در دنباله i ام در دوره j ام. μ میانگین کلی است. اثر تیمار اعمال شده در دنباله i ام در دوره j ام است، بطوریکه τ_1 مربوط به تیمار اول و τ_2 مربوط به تیمار دوم است. π_j اثر دوره j ام و s_{ik} اثر آزمودنی k ام در دنباله i ام است، عبارتست از خطای تصادفی مربوط به فرد k ام در دوره j ام در دنباله i ام. همچنین فرض می کنیم μ ، τ_u و π_j مقادیر ثابت بوده، و s_{ik} و e_{ijk} متغیرهای تصادفی و مستقل از هم با میانگین صفر و واریانس σ_s^2 و σ_e^2 می باشند.

برای آزمون فرضیه عدم تفاوت بین اثرات دو تیمار یعنی فرضیه $H_0: \tau_1 - \tau_2 = 0$ ، اگر d_{1k} و d_{2k} بترتیب تفاوتهای دوره اول و دوم برای فرد k ام باشند داریم:

$$d_{1k} = x_{11k} - x_{12k} = (\tau_1 - \tau_2) + (\pi_1 - \pi_2) + (e_{11k} - e_{12k})$$

$$d_{2k} = x_{21k} - x_{22k} = (\tau_2 - \tau_1) + (\pi_1 - \pi_2) + (e_{21k} - e_{22k})$$

نظر به اینکه e ها مستقل هستند پس:

$$E(d_{1k}) = \tau_1 - \tau_2 + \pi_1 - \pi_2$$

$$E(d_{2k}) = \tau_2 - \tau_1 + \pi_1 - \pi_2$$

$$\sigma_{d1}^2 = \sigma_e^2 + \sigma_{e12}^2 \quad 9$$

$$\sigma_{d2}^2 = \sigma_e^2 + \sigma_{e22}^2$$

پس خواهیم داشت (۱۴۸).

$$E(\bar{d}) = 2(\tau_1 - \tau_2) - (\lambda_1 - \lambda_2)$$

اگر توزیع e_{ijz} نرمال باشد، یا توان و سطح معنی دار آنقدر مناسب باشند که حجم نمونه به اندازه کافی بزرگ گردد، مشابه با روش اثبات رابطه (۲)، حجم نمونه که آنرا با $n\lambda$ نشان می‌دهیم برای هر گروه در یک آزمون دو دامنه بصورت زیر تعیین میگردد.

$$n\lambda = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_{d1}^2 + \sigma_{d2}^2)}{[2(\tau_1 - \tau_2) - (\lambda_1 - \lambda_2)]^2} \quad (6)$$

در صورتی که اثرات انتقالی برابر باشند تفاوتی با حالت صفر بودن این اثرات نخواهد داشت و رابطه (۶) تبدیل به رابطه (۲) میگردد.

در بسیاری از اوقات علاقمند هستیم که تفاوت معینی مانند $\Delta\tau$ را بین اثرات مستقیم تیماری آشکار کنیم، در این حالت فرمول حجم نمونه را می‌توان بصورت زیر نشان داد.

$$n\lambda = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_{d1}^2 + \sigma_{d2}^2)}{4[\Delta\tau - (\lambda_1 - \lambda_2)/2]^2} \quad (7)$$

نظر به اینکه σ_{d1}^2 و σ_{d2}^2 نامعلومند ممکن است برآوردی از آنها را که از یک مطالعه قبلی یا مطالعه راهنما بدست میاید مورد استفاده قرار داد. در چنین حالتی فرمول حجم نمونه تبدیل خواهد شد به:

$$n\lambda = \frac{(t_{1-\alpha/2} + t_{1-\beta})^2 (s_{d1}^2 + s_{d2}^2)}{4[\Delta\tau - (\lambda_1 - \lambda_2)/2]^2} \quad (8)$$

که در آن $t_{1-\alpha/2}$ و $t_{1-\beta}$ صدکهای توزیع t با درجه آزادی $2n-2$ میباشد [۱۵]. باتمین یک مقدار اولیه برای n و سپس تکرار محاسبات تا رسیدن به جوابی مکرر میتوان حجم نمونه لازم را برآورد نمود. مقدار اولیه ممکن است با استفاده از رابطه (۷) تعیین گردد.

اگر فرض $\sigma_{d2}^2 = \sigma_{d1}^2$ قابل قبول باشد، در اینصورت میتوان بجای s_{d1}^2 و s_{d2}^2 از برآورد آمیخته آنها s_{dp}^2 استفاده نمود.

$$s_{dp}^2 = \frac{(n_1 - 1)s_{d1}^2 + (n_2 - 1)s_{d2}^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

اگر داشته باشیم $n_1 = n_2$ در اینصورت s_{dp}^2 بسادگی میانگین s_{d1}^2 و s_{d2}^2 خواهد بود.

نظر به اینکه \bar{d} میتواند بصورت زیر نوشته شود.

$$\bar{d} = 2(\tau_1 - \frac{\lambda_1}{\tau}) - 2(\tau_2 - \frac{\lambda_2}{\tau}) + e$$

وقتی اثرات انتقالی واقعاً وجود دارند اما رابطه (۲) بکار میرود، مانند آنست که حجم نمونه برای دو گروه با میانگینهای $\tau_1 - \frac{\lambda_1}{\tau}$ و $\tau_2 - \frac{\lambda_2}{\tau}$ تعیین میگردد نه با میانگینهای τ_1 و τ_2

مقایسه حجم‌های نمونه با و بدون اثرات انتقالی

برای مقایسه حجم نمونه در حالتی که اثر انتقالی وجود دارد و حالتی که این اثر وجود ندارد نسبت رابطه (۶) به (۲) را بدست میآوریم.

$$\frac{n}{n\lambda} = \frac{[(\tau_1 - \tau_2) - (\lambda_1 - \lambda_2)/2]^2}{(\tau_1 - \tau_2)^2} = \left[1 - \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)}{2(\tau_1 - \tau_2)}\right]^2$$

اگر اثرات انتقالی وجود نداشته باشند یا با هم برابر باشند، در اینصورت $n = n\lambda$ ، اما اگر این اثرات وجود داشته ولی برابر نباشند، در اینصورت مقدار $\frac{n}{n\lambda}$ بستگی دارد اولاً به نسبت $\lambda_1 - \lambda_2$ به $\tau_1 - \tau_2$ ، و ثانیاً به جهت تفاوت بین λ_1 و λ_2 .

هنگامی که تفاوت $\lambda_1 - \lambda_2$ در جهت تفاوت اثرات مستقیم تیماری است، یعنی وقتی که $\frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\tau_1 - \tau_2}$ مثبت است، و همچنین مقدار آن کمتر از ۴ میباشد، حجم نمونه در حالت وجود اثرات انتقالی بیشتر از حالتی خواهد شد که اثرات انتقالی وجود ندارند.

بطور مثال اگر نسبت $\frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\tau_1 - \tau_2}$ دارای مقداری برابر $\frac{2}{3}$ باشد داریم

$$\frac{n}{n\lambda} = (1 - \frac{1}{3})^2 = \frac{4}{9} \Rightarrow n\lambda = \frac{9n}{4} = 2.25n$$

اگر بمنظور اختصار فرض کنیم $\lambda = \lambda_1 - \lambda_2$ و $\tau = \tau_1 - \tau_2$ ، رابطه (۹) را میتوان بصورت زیر نشان داد.

$$\frac{n}{n\lambda} = (1 - \frac{\lambda}{\tau})^2$$

بدین ترتیب میتوان تغییر در $\frac{n}{n\lambda}$ را بر حسب تغییرات $\frac{\lambda}{\tau}$ مشاهده نمود. اگر داشته باشیم $\frac{\lambda}{\tau} = 0.2$ ، در اینصورت:

$$n\lambda = \frac{n}{0.81} = 1.23n$$

این بدان معنی است که وقتی تفاوت اثرات انتقالی $\frac{1}{5}$ تفاوت اثرات مستقیم تیماری است، تعداد نمونه لازم برای توان آزمون و سطح معنی دار مشابه تقریباً $\frac{5}{4}$ حالتی است که اثر انتقالی وجود ندارد.

وقتی λ و τ در یک جهت نیستند، یعنی $\frac{\lambda}{\tau}$ منفی است، $n\lambda$ در مقایسه با

n کمتر میشود. بطور مثال وقتی داشته باشیم $\frac{\lambda}{\tau} = 0.6$ تقریباً نصف $n\lambda$ تقریباً n خواهد شد. بطور کلی هنگامیکه $0 < \frac{\lambda}{\tau} < 4$ ، تعداد نمونه در حالت عدم وجود

اثر انتقالی کمتر از حالتی است که اثر انتقالی وجود دارد. این نتیجه به آسانی با حل نامعادله $1 < (1 - \frac{\lambda}{\tau})^2 < 1$ حاصل میگردد. در مقابل وقتی $\frac{\lambda}{\tau}$ بیشتر از ۴ یا

منفی است، برای یک مقدار معین از α و $1 - \beta$ حجم نمونه مورد نیاز در

حالت وجود اثر انتقالی کمتر از حالت عدم وجود آن است.

باید توجه داشت که اگر $\frac{\lambda}{\tau}$ بزرگ باشد، مطالعه متقاطع برای مقایسه

اثرات مستقیم تیماری طرح مناسبی نیست. ویلان و بیتر نشان داده‌اند که

فقط وقتی $\frac{\lambda}{\tau}$ از $2 - \sqrt{2(1-\rho)}$ کمتر است طرح متقاطع از طرح موازی پرتوانتر

میشود [۷]. از آنجا که ρ بین -1 تا $+1$ قرار دارد، برتری طرح متقاطع بر

موازی هنگامی رخ میدهد که $0 \leq \frac{\lambda}{\tau} \leq 2$. از اینرو تغییرات $\frac{n}{n\lambda}$ برای

مطالعه متقاطع باید فقط در این دامنه مورد توجه قرار گیرد. همچنین

علیرغم کاهش حجم نمونه هنگامی که $\frac{\lambda}{\tau}$ منفی است، همانطور که ویلان و

بیتر اثبات کرده‌اند ولهماچر توصیه نموده است، استفاده از طرح متقاطع در

این حالت مجاز نیست.

در حالاتی که از برخی مطالعات راهنما یا مقدماتی در مورد اثرات انتقالی

اطلاعاتی وجود دارد، ممکن است این اطلاعات را در فرمول بکار برد و

حجم نمونه را برای آشکار نمودن یک تفاوت با ارزش از نظر کلینیکی بین

اثرات مستقیم تیماری مانند $\Delta\tau$ ، برای یک سطح معنی دار α ، و توان

آزمون $1 - \beta$ تعیین نمود.

تأثیر روی توان آزمون

اگر λ_1 و λ_2 وجود داشته باشند، برای توان $1-\beta$ و سطح معنی دار α ، و یک تفاوت با ارزش از نظر بالینی مانند $\Delta\tau$ ، تعداد نمونه بوسیله رابطه (۷) تعیین میگردد. فرض کنید اثر انتقالی را نادیده گرفته و رابطه (۲) را که با جایگزین کردن $\Delta\tau$ بجای $\tau_1-\tau_2$ بصورت زیر تغییر مینماید بکار برده ایم.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_{d1}^2 + \sigma_{d2}^2)}{(\Delta\tau)^2} \quad (10)$$

برای مشاهده تأثیر استفاده از n بجای $n\lambda$ روی توان، باید در فرمول (۷) جای $n\lambda$ را با n عوض کنیم. توجه گردد که چون در آن حالت $1-\beta$ تغییر خواهد کرد، آنرا با $1-\beta'$ نشان میدهیم.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta'})^2 (\sigma_{d1}^2 + \sigma_{d2}^2)}{4[\Delta\tau - (\lambda_1 - \lambda_2)/2]^2}$$

از آنجا که در هر حال $n = n\lambda(1 - \frac{\lambda}{\tau})^2$ با جایگزینی مقادیر n و $n\lambda$ در این رابطه خواهیم داشت:

$$\frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta'})^2 (\sigma_{d1}^2 + \sigma_{d2}^2)}{4[\Delta\tau - (\lambda_1 - \lambda_2)/2]^2} = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_{d1}^2 + \sigma_{d2}^2)}{4[\Delta\tau - (\lambda_1 - \lambda_2)/2]^2} (1 - \frac{\lambda}{\tau})^2$$

پس از ساده کردن و خلاصه نمودن رابطه بالا خواهیم داشت

(۱۱)

$$1-\beta' = \Phi\left[z_{1-\beta} - \frac{\lambda}{\tau} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})\right] = \Phi\left[\left(1 - \frac{\lambda}{\tau}\right) z_{1-\beta} - \frac{\lambda}{\tau} z_{1-\alpha/2}\right]$$

بطور مثال اگر داشته باشیم $1-\beta=0.80$ ، $\alpha=0.05$ ، و $\frac{\lambda}{\tau}=0.2$ ، در اینصورت $z_{1-\beta'}=0.56$ و از آنجا به $1-\beta'=0.71$ می‌رسیم.

بنابراین در تعیین حجم نمونه اگر $\lambda=0.2\tau$ را در نظر نگیریم، توان آزمون برای مقایسه اثرات مستقیم تیماری از 0.80 به 0.71 تغییر خواهد کرد.

در مثالی دیگر برای $1-\beta=0.90$ ، $\alpha=0.05$ ، و $\frac{\lambda}{\tau}=0.4$ ، توان به 0.736 کاهش مینماید.

بطوریکه از مثالها مشاهده گردید و بوضوح در رابطه (۱۱) نیز منعکس است، وقتی اثرات انتقالی وجود دارند، توان واقعی آزمون تحت تأثیر $\frac{\lambda}{\tau}$ قرار گرفته و نسبت به توان اسمی $1-\beta$ تغییر خواهد کرد.

مثال

نتایج حاصله روی داده‌های اخذ شده از یک طرح متقاطع دو دوره‌ای، دو دنباله‌ای اعمال گردید. مطالعه در سال ۱۳۷۴ در مرکز درمانی حضرت سید الشهدا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفته است.

در این مطالعه دو روش استفاده از مرفین جهت تسکین درد بیماران سرطانی مقایسه شده‌اند. ۲۰ بیمار بطور تصادفی به دو گروه با تعداد مساوی تقسیم گردیده و ترتیب‌های متفاوتی از کاربرد مرفین یعنی انفوزیون پیوسته (تیمار A) و تزریق عضلانی متناوب (تیمار B) را دریافت کرده‌اند. یک گروه بطور تصادفی در اولین دوره تیمار A و در دوره دوم تیمار B را دریافت نمود

(ترتیب AB)، حال آنکه گروه دیگر تیمارها را با ترتیب معکوس BA دریافت کرده است (۱۶).

در حالت انفوزیون، ۱۶ میلی‌گرم مرفین در یک سرم نرمال سالین ۰/۹ درصد ترکیب شد و در ابتدا تا از بین رفتن درد سرعت انفوزیون شد، سپس برای ۱۰ قطره در دقیقه بمدت ۲۴ ساعت بطور پیوسته تنظیم گردید. در روش متناوب هر ۶ ساعت یکبار بیماران ۴ میلی‌گرم مرفین از طریق تزریق عضلانی دریافت می‌کردند.

شدت درد به وسیله یک مقیاس قیاس بصری بر حسب میلی متر اندازه‌گیری شد. به همه بیماران برای نشان دادن شدت درد باین مقیاس آموزش داده شد. بعلت ملاحظات اخلاقی وجود دوره شستشو در این مطالعه امکان پذیر نبود. گر چه وجود اثر انتقالی محتمل بنظر می‌رسد اما تصور میشد که مقدار آن ناچیز باشد.

قبل از اعمال هر تیمار شدت درد برای هر بیمار اندازه‌گیری شد. در خلال اجرای روشها نیز شدت درد هر دو ساعت اندازه‌گیری گردید و میانگین آنها محاسبه و بعنوان اندازه بعد از بکار بردن روش تلقی گردید. مقایسه بین کاهش شدت درد بعد از بکار بردن هر تیمار، یعنی تفاوت بین اندازه‌های قبل و بعد صورت گرفت. نتایج بشرح زیر است.

کاهش شدت درد بعد از بکار بردن تیمارها بر حسب میلیمتر

دنباله BA		دنباله AB	
دوره اول	دوره دوم	دوره اول	دوره دوم
انفوزیون	تزریق عضلانی	تزریق عضلانی	انفوزیون
مداوم	متناوب	متناوب	مداوم
۵۴/۶۴	۴۱/۴۵	۵۴/۱۸	۶۲/۸۲
۴۷/۲۷	۲۸/۱۸	۴۷/۴۵	۴۲/۰۹
۶۱/۰۹	۳۲/۵۵	۵۲/۷۳	۷۰/۳۶
۲۷/۱۸	۲۸/۷۳	۲۶/۷۳	۵۶/۷۳
۵۸/۳۶	۵۳/۶۴	۲۰/۱۸	۴۸/۰۹
-۴/۰۰	۲۶/۹۱	۲۰/۷۳	۵۱/۵۵
۲۶/۲۷	۳۲/۵۵	۲۱/۲۷	۲۲/۲۷
۶۲/۱۸	۲۸/۱۸	۶۲/۶۴	۵۶/۶۴
۳۴/۱۸	۲۹/۹۱	۴۱/۲۷	۵۶/۲۷
۲۲/۱۸	-۷/۱۸	-۶/۳۶	-۴/۶۴

دنباله	تفاوت دو دوره		مجموع دو دوره	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
AB (۱)	۹/۲۳	۱۰/۶۵	۸۵/۶۰	۴۰/۷۶
BA (۲)	-۷/۳۴	۱۸/۳۰	۷۰/۷۳	۲۲/۰۸

تعیین حجم نمونه استفاده شود، اما بدون شک بررسی کردن نقش آن در این زمینه بسیار مفید خواهد بود. در تعیین حجم نمونه برای طرح متقاطع، هنگامیکه اثرات انتقالی بحساب نمی‌آیند. اگر واقعاً چنین اثراتی حتی بمقدار کم وجود داشته باشند، ممکن است توان آزمون را تحت تأثیر قرار داده و فرض صفر $H_0: \tau_1 - \tau_2 = 0$ که باید رد شود رد نشود، بویژه هنگامی که تفاوت‌های اثرات انتقالی و تفاوت‌های اثرات مستقیم، یعنی λ و τ در یک جهت هستند.

هنگامی که λ و τ در یک جهت نیستند گرچه اگر اثرات انتقالی بحساب نیایند، حجم نمونه بیشتر خواهد شد، لیکن در آن حالت همانطور که لهماچر اظهار میکند آزمون متقاطع لیبرال است. اگر آزمون معنی‌دار گردد معلوم نیست که آیا λ معنی‌دار بوده یا τ یا هر دو.

مشابه با آنچه که در مورد برآورد واریانس انجام میشود ممکن است تقریبی از اثر انتقالی از مطالعات گذشته یا از یک مطالعه مقدماتی را بدست آورده و از آن در محاسبه حجم نمونه برای یک مطالعه متقاطع دیگر استفاده کنیم.

نظر به اینکه راهکار پیش آزمون گریزل یعنی انجام آزمون $H_0: \lambda_1 - \lambda_2 = 0$ در اولین مرحله، بوسیله سایر مؤلفین مورد نقد قرار گرفته است و براون نشان داد که این آزمون حتی در سطح ۰/۱۰ دارای توان کافی نیست، باید کارائی طرح متقاطع نسبت به طرح موازی با توجه به نتایج ویلان و پیتز که طرح متقاطع را وقتی توصیه میکنند که $\frac{\lambda}{\tau} < 2 - \sqrt{2(1-\rho)}$ ، و همچنین توصیه لهماچر در مورد عدم استفاده از آزمون متقاطع وقتی λ و τ دارای علائم متفاوتی هستند مورد ارزیابی قرار گیرد.

البته اگر برآوردی از λ وجود داشته باشد، حتی اگر شرایط منطبق با توصیه لهماچر نباشد، ممکن است آزمون را با دخالت دادن λ در محاسبات به درستی انجام داد.

سرانجام اگر بر مبنای مطالعات گذشته یا حتی براساس یک حدس معقول برآوردی تقریبی از $\frac{\lambda}{\tau}$ وجود داشته باشد عاقلانه است که در تعیین حجم نمونه از آن استفاده شود حتی اگر فرضیه $H_0: \lambda_1 - \lambda_2 = 0$ معنی‌دار نباشد.

براساس نتایج، فرضیه $H_0: \lambda_1 - \lambda_2 = 0$ حتی در سطح ۰/۱۰ نیز رد نمیشود، اما فرضیه $H_0: \tau_1 - \tau_2 = 0$ در سطح ۰/۰۵ رد میشود. برآورد λ برابر است با ۱۴/۸۷ و برآورد τ اصلاح شده عبارتست از:

$$\tau_{est} = \frac{1}{\sqrt{2}}(14/87 + 16/58) = 15/725$$

و هم جهت با λ_{est} است. از این رو اگر بپذیریم که برآورد پارامترهای λ و τ دور از مقادیر واقعی خود نیستند در اینصورت این حالت مطابقت دارد با نتیجه‌گیری لهماچر که میگوید در اینجا آزمون متقاطع محافظه‌کارانه است. همچنین نظر به اینکه $\rho_{est} = 0/655$ و $\frac{\lambda_{est}}{\tau_{est}} = 0/98$ کمتر است از $1/17 = \frac{2 - \sqrt{2(1-\rho)}}{2}$ ، براساس نتایج ویلان و پیتز برای مقایسه این تیمارها، آزمون متقاطع پرتوانتر است از آزمون موازی. نظر به اینکه آزمون برای فرضیه $H_0: \lambda_1 - \lambda_2 = 0$ دارای توان کافی نیست، اگر علاقمند باشیم که یک مطالعه متقاطع را با حجم نمونه مناسب برای آشکار کردن تفاوت $\Delta\tau$ بین کاهش شدت درد در دو روش طراحی کنیم، در اینصورت علیرغم عدم رد فرضیه $H_0: \lambda_1 - \lambda_2 = 0$ ، برای تعیین حجم نمونه بهتر است λ_{est} را بحساب آوریم. از اینرو حجم نمونه برای یک مطالعه متقاطع با توان آزمون معادل ۰/۹۰ و $\alpha = 0/05$ ، جهت آشکار کردن تفاوت ۱۵ میلی‌متر بین اثرات مستقیم تیماری با استفاده از فرمول (۷) تقریباً ۲۱ مورد برای هر گروه خواهد بود. البته اگر فرمول (۸) را بکار ببریم با استفاده از روش تکراری تعداد نمونه بجای ۲۱ مورد ۲۲ نمونه خواهد شد.

نظر به اینکه λ_{est} هم جهت است با τ_{est} ، تعداد نمونه بیشتر از حالتی خواهد شد که این دو در جهت مخالف باشند یا حالتی که اصولاً λ به حساب نیاید. در مثال حاضر اگر حجم نمونه بدون منظور نمودن λ محاسبه گردد، برای همان α و $1-\beta$ و $\Delta\tau$ تعداد نمونه‌ها با استفاده از رابطه (۱۱) در هر دنباله ۵ خواهد شد. از اینرو توان واقعی آزمون برای $H_0: \tau_1 - \tau_2 = 0$ به ۰/۳۷ کاهش خواهد یافت.

بحث

گرچه در بیشتر حالات قبل از انجام یک مطالعه متقاطع اطلاعات قابل اطمینانی در مورد اثرات انتقالی وجود ندارد، و از اینرو ممکن نیست از آن در

مراجع

- 1- Grizzle, J.E. "The two period change-over design and its use in clinical trials", *Biometrics*, 21, 467-468 (1965).
- 2- Hedayat, A. and Afsarinejad, J. "Repeated measures design II". *Annals of statistics* 6, 619-628 (1978).
- 3- Hills, M. and Armitage, P. "The two period cross over clinical trial". *British journal of clinical pharmacology*, 8, 7-20 (1979).
- 4- Brown, B. W. "The crossover experiment for clinical trials", *Biometrics* 36, 69-79 (1980).
- 5- Kershner, R.P and Federer, W.T. "Two treatment crossover designs for estimating a variety of effects", *Journal of American statistical Association*, 76, 612-619 (1981).

- 6- Laska , E. M. and Meisner, M. and kushner, H.B, "Optimal crossover designs in the presence of carry over effects". *Biometrics*, 39,1087-1091 (1983).
 - 7- Willan, A.R., and Pater, J.L., " Carryover and the two-period crossover clinical trial". *Biometrics*, 42, 593-599 (1986).
 - 8- Fleiss, J.L, "A critique of recent research on the two-treatment crossover designs", *Controlled Clinical Trials*, 10, 237-243 (1989).
 - 9- Jones, B., and Kenward, M.G., "Design and analysis of crossover trials", Chapman and Hall, New york, 1989.
 - 10- Freeman, P.R., "The performance of the two-stage analysis of two-treatment two-period crossover trials", *Statistics in Medicine*, 8, 1421-1432 (1989).
 - 11- Lehmacher, W., " Analysis of the crossover design in the presence of residual effects". *Statistics in Medicine* , 10, 891-899 (1991).
 - 12- Rosner , B., " Fundamentals of biostatistics" . 3rd ed , PWS-kent Publishing Co, 1990.
 - 13- Lachin, J.M., " Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials". *Controlled Clinical Trials* 2, 93-113 (1981).
 - 14- Fliess, J.L., " The design and analysis of clinical experimentals", wiley, New York, 1989, reprint 1999.
 - 15- Chow, S.C, and Liu, J.P., "Design and analysis of clinical trials": concept and methodologis" , wiley New York, 1998.
- ۱۶ - عبدالمهی، علی اکبر؛ زرکشان، رضوان؛ آزر، طالب؛ سلیمانی، بهرام؛ پایان نامه کارشناسی ارشد پرستاری، ۱۳۷۴.