Διπλωματική εργασία

Ανάπτυξη ενός λογισμικού σε γλώσσα προγραμματισμού Python για την εκτέλεση διαφόρων τύπων τυχαιοποίησης (Απλή, Στρωματοποιημένη και Μπλοκ)

Θεόδωρος Μπρότσης

Ανάπτυξη ενός λογισμικού σε γλώσσα προγραμματισμού Python για την εκτέλεση διαφόρων τύπων τυχαιοποίησης (Απλή, Στρωματοποιημένη και Μπλοκ)

Θεόδωρος Μπρότσης

Axel Kowald
Humboldt Unversitaet zu Berlin

Ηλίας Ζιντζαράς
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Γεώργιος Ραχιώτης
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη: Η παρούσα Διπλωματική Εργασία στοχεύει στην ανάπτυξη ενός λογισμικού σε γλώσσα προγραμματισμού Python για την εκτέλεση διαφόρων τύπων τυχαιοποίησης όπως είναι η απλή τυχαιοποίηση, η στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση και η τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση (block randomization, permuted blocks).

Λέξεις-κλειδιά: τυχαιοποίηση, απλή τυχαιοποίηση, τυχαιοποίηση κατά μπλοκ, στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση, θεραπευτικές αγωγές.

Περιεχόμενο: Κείμενο, εικόνες, πρόγραμμα σε γλώσσα Python, πρωτότυπο εφαρμογής.

Περιεχόμενα

1. Περίληψη

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία στοχεύει στην ανάπτυξη ενός λογισμικού σε γλώσσα προγραμματισμού Python [5] για την εκτέλεση διαφόρων τύπων τυχαιοποίησης όπως είναι η απλή τυχαιοποίηση, η στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση και η τυχαιοποίηση ανά μπλοκ (block randomization, permuted blocks).

2. Εισαγωγή

Με τον όρο τυχαιοποίηση (Randomization – random allocation) εννοούμε την διαδικασία κατά την οποία γίνεται τυχαία ανάθεση θεραπευτικών αγωγών (εμβόλια, νέες θεραπείες) σε ασθενείς. Η τυχαιοποίηση κατανέμει τους ασθενείς σε διαφορετικές ομάδες μίας μελέτης με παρόμοιο και δίκαιο τρόπο. Έτσι συγκρίνοντας παρόμοιες ομάδες ασθενών, οι ερευνητές είναι βέβαιοι ότι η μελέτη τους ελέγχει την διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών αγωγών και όχι την διαφορά μεταξύ των ασθενών που συμμετέχουν στην μελέτη. Τα βασικά πλεονεκτήματα της τυχαιοποίησης είναι η εξάλειψη της μεροληψίας [1] της επιλογής (selection bias) των ασθενών. Δεν εγγυάται όμως ότι τα άτομα σε κάθε ομάδα θα έχουν για παράδειγμα την ίδια ηλικιακή κατανομή.
Σε γενικές γραμμές μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας μία θεραπείας.

2.1. Στόχοι

Η υλοποίηση της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας περιλαμβάνει τους ακόλουθους βασικούς στόχους:

[1] Μεροληψία είναι η προκατάληψη η οποία μπορεί να οδηγήσει σε λάθος συμπεράσματα για τις επιπτώσεις μιας θεραπείας.

- Πραγματοποίηση εκτεταμένης μελέτης της σχετικής βιβλιογραφίας όπου θα διερευνηθούν και θα παρουσιαστούν οι μέθοδοι τυχαιοποίησης.
- Σχεδιασμός και υλοποίηση αλγορίθμων για την εκτέλεση των διαφόρων τύπων τυχαιοποίησης.
- Ανάπτυξη ενός πρωτοτύπου για την εφαρμογή.

Στην διπλωματική εργασία θα υλοποιηθούν διάφοροι τύποι τυχαιοποίησης όπως είναι η απλή τυχαιοποίηση (simple randomization), η στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση (stratified randomization) και η τυχαιοποίηση κατά μπλοκ (block randomization, permuted blocks) σε περιβάλλον προγραμματισμού Python.

2.2. Μέθοδοι

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκαν οι εξής μέθοδοι τυχαιοποίησης: απλή τυχαιοποίηση (simple randomization), στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση (stratified randomization), τυχαιοποίηση κατά μπλοκ (block randomization, random permuted blocks).

2.3. Συμπέρασμα

Σ’ αυτή τη διπλωματική εργασία υλοποιήθηκε μία εφαρμογή για την εκτέλεση διαφόρων τύπων τυχαιοποίησης όπως είναι η απλή τυχαιοποίηση, η στρωματοποίηση κατά μπλοκ (block randomization, permuted blocks) και η στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση.

3. Μέθοδοι

3.1. Απλή τυχαιοποίηση (Simple randomization)

Η τυχαιοποίηση η οποία βασίζεται σε μία απλή ακολουθία από τυχαίες αναθέσεις είναι γνωστή ως **απλή τυχαιοποίηση**. Η πιο απλή και κοινή μέθοδος της **απλής τυχαιοποίησης**

είναι η ρήψη ενός νομίσματος. Έτσι αν έχουμε για παράδειγμα δύο θεραπευτικές ομάδες (control vs. treatment) η πλευρά του νομίσματος (π. χ. κορώνα – control, γράμματα – treatment) καθορίζει την ανάθεση του κάθε ατόμου. Πλέον όμως χρησιμοποιούνται πίνακες τυχαίων αριθμών (Σχήμα 1) οι οποίοι κατασκευάζονται έτσι, ώστε οι αριθμοί να έχουν την ίδια πιθανότητα εμφάνισης ή προγράμματα ηλεκτρονικών υπολογιστών.

Ένα παράδειγμα υλοποίησης είναι το εξής: εφαρμόζουμε την θεραπευτική αγωγή Α για τα ψηφία 0 – 4 ενώ την θεραπευτική αγωγή Β τα ψηφία 5 – 9. Ή εφαρμόζουμε την θεραπευτική αγωγή Α για μονό ψηφίο και την θεραπευτική αγωγή Β για ζυγό ψηφίο. Με τον τρόπο αυτό υπάρχει όμως η πιθανότητα να έχουμε άνισο αριθμό ασθενών. Η ανισότητα αυτή τείνει να μην υπάρχει όταν ο αριθμός των ασθενών είναι μεγάλος.

0 5	2 7	8 4	3 7	4 1	6 8	3 8	5 1	5 6	9 6	8 1	8 0	4 7	8 8	7 4
5 9	7 2	4 0	2 3	6 3	1 8	5 0	2 6	0 9	9 6	9 2	1 8	8 5	0 3	7 9
2 5	9 8	4 3	8 9	5 2	8 4	6 4	4 2	7 5	4 4	9 2	8 1	8 6	9 3	2 2
3 0	3 6	6 5	1 3	1 8	7 7	6 0	0 9	4 3	6 8	0 5	9 5	1 7	5 2	4 2
6 8	1 5	6 7	7 5	7 5	3 4	8 8	0 8	8 8	6 5	2 1	2 8	1 2	8 9	5 5
7 3	6 5	8 3	7 8	1 0	7 9	7 5	5 9	9 9	7 3	8 9	8 3	8 4	5 8	3 2
7 0	1 0	0 7	5 4	1 3	0 1	9 6	6 9	9 5	5 3	2 5	6 4	4 6	1 6	5 6
2 8	1 5	3 3	1 2	8 3	9 0	2 0	2 5	1 5	5 7	0 0	0 4	4 7	4 7	4 4
1 5	6 6	7 2	9 3	0 9	2 4	6 1	1 7	9 1	4 0	6 0	2 5	1 5	2 8	3 3
0 0	2 1	8 2	3 2	0 0	6 8	3 6	5 9	7 3	4 5	3 4	5 0	0 5	6 6	9 6
9 9	6 7	3 8	3 2	5 4	8 3	2 5	3 3	9 5	6 3	5 2	2 1	4 9	5 0	3 4
3 6	8 0	5 3	3 8	1 5	2 1	2 1	4 8	3 0	5 3	7 8	9 1	3 4	7 7	2 7
2 9	1 9	2 9	1 8	8 4	0 9	9 0	8 7	0 4	9 3	3 9	0 3	9 0	4 1	7 9
5 4	6 3	6 0	3 1	6 5	3 5	9 5	4 5	1 4	0 8	7 9	6 8	0 4	9 9	9 9
0 2	2 7	2 4	6 0	5 7	0 5	1 6	4 7	5 0	2 2	0 1	2 6	4 9	5 4	9 3
7 3	2 5	6 8	3 2	4 4	6 1	2 5	9 7	9 6	2 2	9 9	9 1	4 2	5 0	4 3
9 0	2 8	6 7	2 6	9 7	6 3	0 4	2 7	5 6	2 4	8 0	1 1	0 1	6 3	3 4
6 1	3 3	9 3	6 2	4 0	6 0	6 8	9 9	1 9	0 2	0 3	3 2	8 7	7 4	6 4
7 0	7 7	1 1	5 7	2 1	3 4	4 6	1 1	2 4	7 2	4 2	4 4	9 2	1 6	5 9
8 3	6 4	0 7	2 2	9 3	3 2	5 5	9 1	5 3	6 3	7 8	0 7	7 5	8 7	1 2
7 3	3 2	5 8	8 6	2 5	0 4	6 6	0 0	5 8	3 9	0 1	5 8	3 0	9 3	0 6
7 6	6 3	0 0	8 8	7 4	2 3	9 5	8 1	2 6	7 1	4 8	6 9	7 1	9 6	9 9
4 3	2 8	9 0	4 5	7 9	0 5	2 3	5 8	7 9	1 6	4 2	7 5	6 2	4 3	8 4
0 5	6 6	0 1	5 1	7 2	8 7	3 5	1 6	8 9	9 6	2 4	5 5	0 9	2 5	6 6
0 6	1 4	3 7	7 4	1 2	8 9	1 3	2 7	7 5	2 0	4 0	4 8	3 6	3 9	2 7
6 9	7 7	8 5	1 4	9 6	1 8	4 0	6 3	4 3	8 3	5 2	2 5	9 5	5 7	6 8
2 1	4 8	6 3	9 7	7 9	2 0	3 1	2 1	5 6	0 3	1 9	2 3	4 3	8 4	6 2
4 7	6 9	5 6	1 7	5 8	6 8	2 9	2 5	9 5	3 1	0 9	8 9	6 8	6 0	5 9
2 5	5 7	7 5	8 3	3 1	9 1	4 3	7 9	7 7	0 3	5 5	8 8	7 5	6 9	2 0
5 6	5 2	8 8	7 4	5 1	6 3	2 4	0 1	6 5	6 9	2 0	7 3	8 6	7 3	2 1
4 8	3 6	7 3	7 5	3 9	5 9	9 8	2 5	7 2	5 8	9 4	1 3	1 7	2 7	5 5

Σχήμα 1: Πίνακας τυχαίων αριθμών

Έτσι αν εφαρμόσουμε αλγόριθμο για αριθμό ασθενών n=24 και χρήση θεραπευτικών αγωγών Α και Β έχουμε:

Α (0-4), Β (5-9)

(2) Α (3) Α (8) Β (4) Α (0) Α (9) Β (5) Β (3) Α (0) Α (2) Α (1) Α (7) Β (1) Α (9) Β (1) Α (9) Β (6) Β (6) Β (7) Β (9) Β (7) Β (7) Β (1) Α (6) Β

$n_A = 11$, $n_B = 13$

3.2. Τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση (Permuted Blocks)

Η **τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση** έχει σχεδιαστεί έτσι, ώστε να τυχαιοποιεί άτομα σε ομάδες (groups) οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα ίσου μεγέθους δείγμα.

Έστω για παράδειγμα δύο θεραπευτικές αγωγές Α και Β. Για ομάδες (block) μεγέθους δύο έχουμε δύο τρόπους κατανομής μίας θεραπείας: ΑΒ (για τα ψηφία 0 – 4) και ΒΑ (για τα ψηφία 5 – 9). Οπότε για 12 ασθενείς θα μπορούσαμε να έχουμε την ακόλουθη τυχαιοποίηση:

Τυχαία ψηφία:	5	3	0	9	6	8
Ομάδες:	ΒΑ	ΑΒ	ΑΒ	ΒΑ	ΒΑ	ΒΑ

Ασθενής	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Φάρμακο	Β	Α	Α	Β	Α	Β	Β	Α	Β	Α	Β	Α

Για δύο θεραπευτικές αγωγές Α και Β, ομάδες (block) μεγέθους τέσσερα έχουμε έξι τρόπους κατανομής μία θεραπείας: ΑΑΒΒ, ΑΒΑΒ, ΑΒΒΑ, ΒΑΑΒ, ΒΑΒΑ, ΒΒΑΑ. Η τυχαιοποίηση θα μπορούσε να γίνει σύμφωνα με την παρακάτω ανάθεση:

Τυχαίο ψηφίο	Μπλοκ
1	ΑΑΒΒ
2	ΑΒΑΒ
3	ΑΒΒΑ
4	ΒΑΑΒ
5	ΒΑΒΑ
6	ΒΒΑΑ
0, 7-9	αγνοούνται

3.3. Στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση (Stratified randomization)

Στην **στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση** μας ενδιαφέρει ο έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων όπως είναι για παράδειγμα το φύλο ή η ηλικία. Επίσης, σε πολυκεντρικές μελέτες οι ασθενείς των κέντρων τυχαιοποιούνται χωριστά με αποτέλεσμα το κέντρο να αποτελεί και αυτό μία μεταβλητή διαστρωμάτωσης. Συνεπώς στον έλεγχο μίας μελέτης θα πρέπει να φροντίζουμε να εξαλείφουμε τους συγχυτικούς παράγοντες, ώστε οι ομάδες θεραπείας να μην διαφέρουν ως προς αυτούς. Στην συνέχεια χωρίζουμε τους ασθενείς σε ομάδες ανάλογα με τους συγχυτικούς παράγοντες και εφαρμόζουμε την τυχαιοποίηση σε κάθε ομάδα χωριστά. Είναι σημαντικό στην **στρωματοποιημέη τυχαιοποίηση** σε κάθε ομάδα (block) να γίνεται χρήση της τετραγωνισμένης τυχαιοποίησης (permuted blocks) και όχι της απλής τυχαιοποίσης (simple randomization) καθώς έτσι διασφαλίζεται η ισορροπία μεταξύ των θεραπευτικών αγωγών. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, χρήση της **στωματοποιημένης τυχαιοποίησης** γίνεται σε πολυκεντρικές μελέτες.

Η **στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση** μπορεί να επεκταθεί σε δύο οι περισσότερες μεταβλητές στρωματοποίησης. Για παράδειγμα, θα μπορούσαμε να επεκτείνουμε την διαστρωμάτωση σε μία μελέτη του καρκίνου του μαστού, ως προς το μέγεθος του όγκου και στον αριθμό των θετικών λεμφαδένων. Έτσι αν είχαμε δύο μεγέθη όγκων (π. χ. size<=4cm και size>4cm) και τρείς ομάδες λεμφαδένων (0, 1-4, >4) καθώς και την κατάσταση της εμμηνόπαυσης (πριν και μετά) θα είχαμε συνολικά 2 x 3 x 2 = 12 στρώματα. Ένα σημαντικό όμως πρόβλημα στην χρήση πολλαπλών στρωμάτων είναι ότι μερικοί συνδυασμοί των κατηγοριών μπορεί να είναι σπάνιοι με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται η ισορροπία (balance) μεταξύ των θεραπευτικών αγωγών [2].

4. Λογισμικό

4.1. Προδιαγραφές

Η εφαρμογή έχει αναπτυχθεί εξ ολοκλήρου σε γλώσσα Python [5], έκδοση 2.7. Το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε είναι το *Eclipse*, έκδοση Luna Release (4.4.0) [7].

Οι λόγοι που χρησιμοποιήθηκε η γλώσσα προγραμματισμού Python είναι:

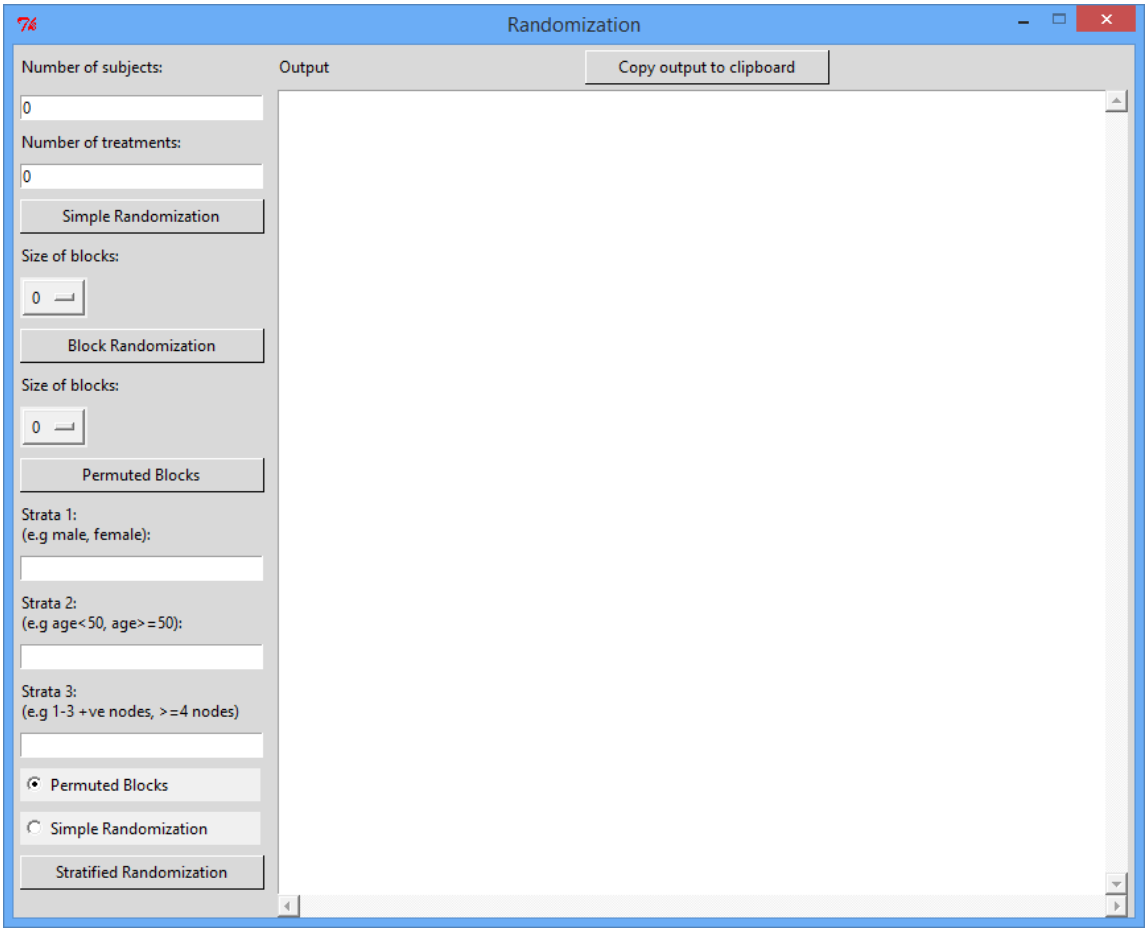
1. Διδάσκεται στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.
2. Αποτελεί μαζί με την Java μία από τις δημοφιλέστερες γλώσσες προγραμματισμού.
3. Έχει αναπτυχθεί ένας μεγάλος αριθμός τυποποιημένων βιβλιοθηκών (libraries) σε Python [8] για τη βιοπληροφορική.
4. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την δημιουργία αυτόνομων εφαρμογών και εφαρμογών Web.

4.2. Κλάσεις

Η εφαρμογή αποτελείται από τις εξής κλάσεις:

1. Κλάση guiRandomization
2. Κλάση randomization
3. Κλάση simpleRandomization
4. Κλάση blockRandomization
5. Κλάση stratifiedRandomization
6. Κλάση permutedBlocks

Η κλάση **guiRandomization** είναι υπεύθυνη για την δημιουργία του παραθυρικού περιβάλλοντος της εφαρμογής όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.

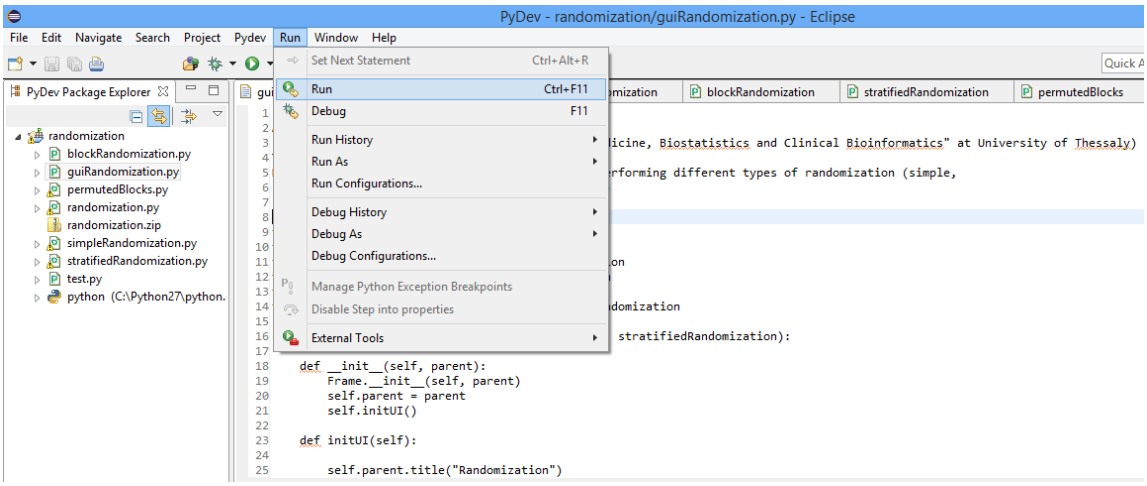


Σχήμα 2: Το περιβάλλον της εφαρμογής

Η κλάση **randomization** είναι η κύρια κλάση η οποία κληρονομείται από τις υπόλοιπες και περιέχει μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τις υπόλοιπες. Η κλάση **simpleRandomization** υλοποιεί την λειτουργία της απλής τυχαιοποίησης, η κλάση **blockRandomization** και **permutedBlocks** την λειτουργία της τυχαιοποίησης κατά ομάδες και τέλος η κλάση **stratifiedRandomization** την λειτουργία της στρωματοποιημένης τυχαιοποίσης.

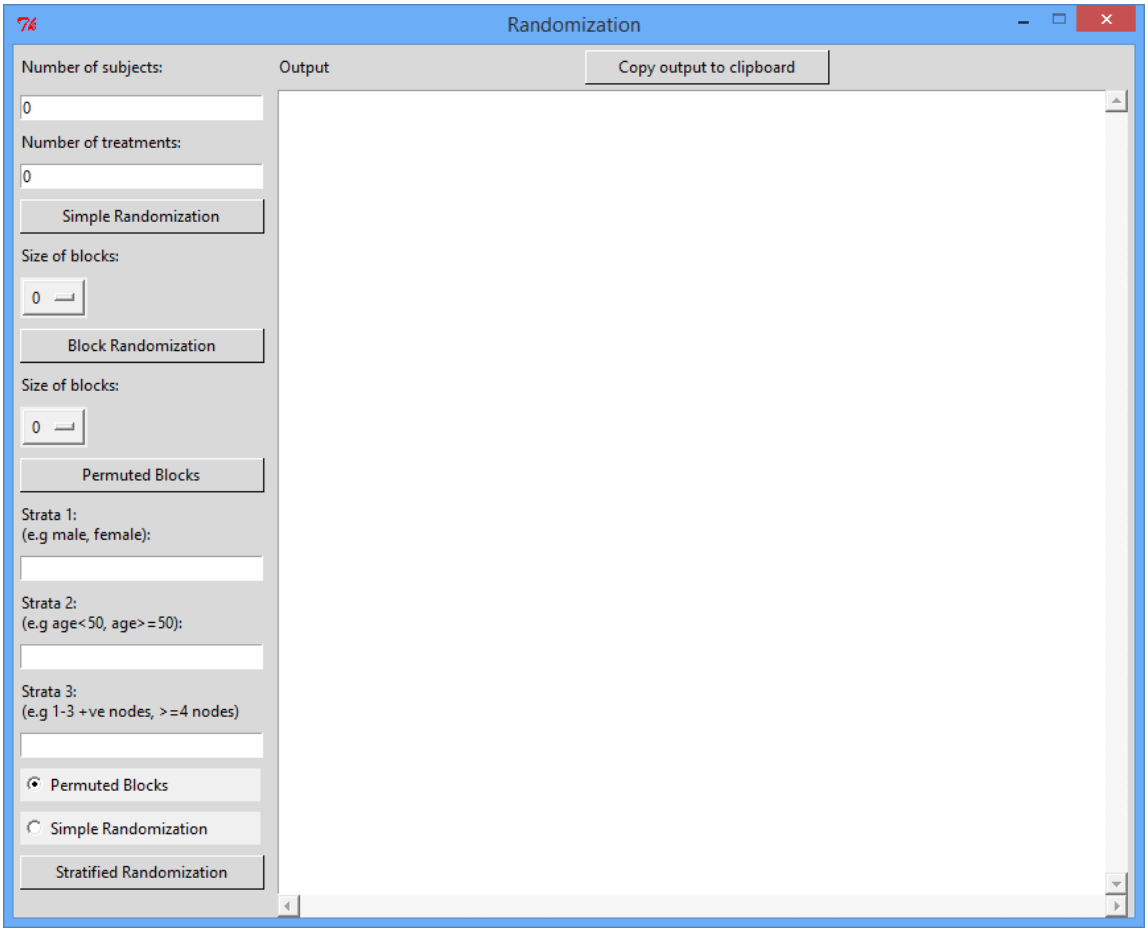
4.3. Παρουσίαση εφαρμογής

Η εκκίνηση της εφαρμογής μπορεί να γίνει από το περιβάλλον του Eclipse (*Run*) από το μενού *Run* (Σχήμα 3)



Σχήμα 3: Εκκίνηση της εφαρμογής μέσα από το περιβάλλον του Eclipse

Μόλις γίνει η εκκίνηση της εφαρμογής εμφανίζεται το παράθυρο της επόμενης εικόνας



Σχήμα 4: Η εφαρμογή Randomization

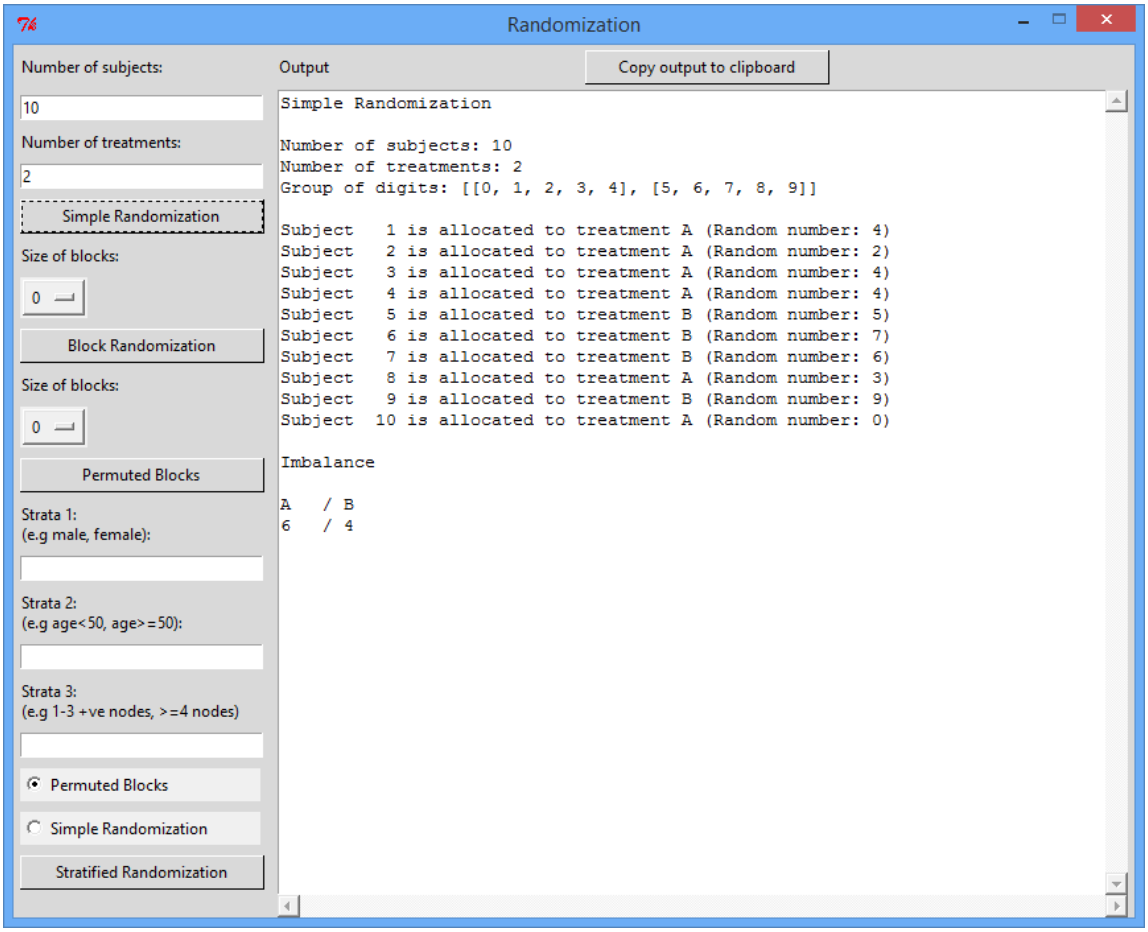
Η διεπαφή αλληλεπίδρασης με τον χρήστη περιλαμβάνει:

- **Number of Subjects:** Ο αριθμός των ασθενών που θα συμπεριληφθεί στην τυχαιοποίηση.
- **Number of treatments:** Ο αριθμός των θεραπευτικών αγωγών (treatments) που θα συμπεριληφθούν στην τυχαιοποίηση.
- **Simple Randomization:** Εκτελεί την λειτουργία της **απλής τυχαιοποίησης**. Χρησιμοποιεί μόνο τα πεδία **Number of Subjects** και **Number of treatments**.
- **Size of blocks:** Ο αριθμός των ομάδων (blocks) κατά την τυχαιοποίηση κατά ομάδες (block randomization)

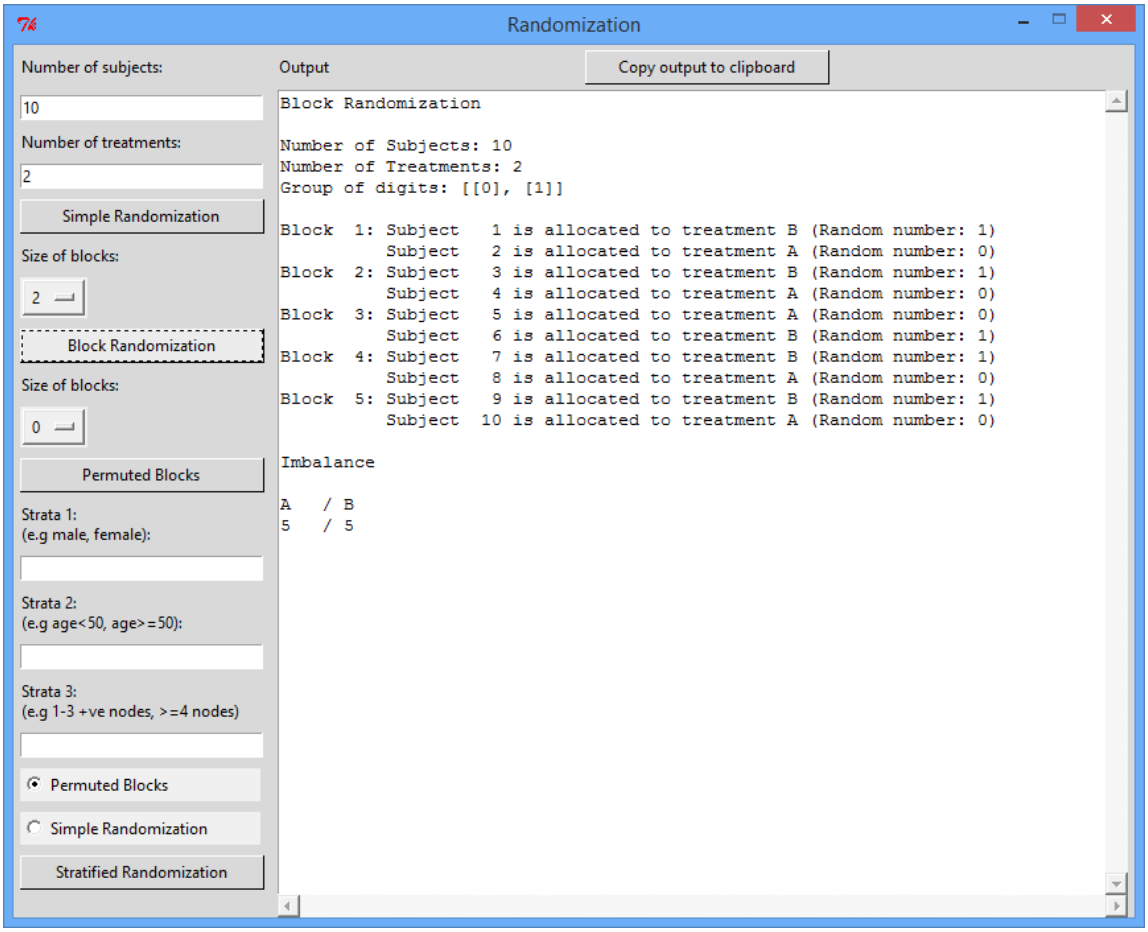
- **Block Randomization:** Εκτελεί την λειτουργία της **τυχαιοποίησης κατά ομάδες**. Χρησιμοποιεί τα πεδία **Number of Subjects**, **Number of treatments** και **Size of blocks**.
- **Size of blocks:** Ο αριθμός των ομάδων που θα χρησιμοποιηθούν στην τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση (permuted blocks). Οι δυνατές τιμές είναι: 2, 4, 6, 8 για δύο θεραπευτικές αγωγές, 3, 6, 9 για τρείς θεραπευτικές αγωγές, 4, 8 για τέσσερις θεραπευτικές αγωγές και 5 για πέντε θεραπευτικές αγωγές. Για την τιμή π. χ. των τεσσάρων ομάδων γίνεται χρήση των εξής έξι ομάδων: `['AABB', 'ABAB', 'ABBA', 'BAAB', 'BABA', 'BBAA']`.
- **Permuted Blocks:** Εκτελεί την λειτουργία της **τετραγωνισμένης τυχαιοποίησης**. Χρησιμοποιεί τα πεδία **Number of Subjects** και **Number of treatments** και **Size of blocks**.
- **Strata 1, Strata 2 και Strata 3:** Τα στρώματα που θα δημιουργηθούν για την **στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση**.
- **Permuted Blocks, Simple Randomization:** Ο τύπος της τυχαιοποίησης που θα χρησιμοποιηθεί στην **στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση.**
- **Stratified Randomization:** Εκτελεί την λειτουργία της **στρωματοποιημένης τυχαιοποίησης.**
- **Output:** Στο πεδίο αυτό εμφανίζεται το αποτέλεσμα της τυχαιοποίησης που εκτελέστηκε.
- **Copy output to clipboard:** Αντιγράφει το αποτέλεσμα του output στην μνήμη για χρήση σε άλλη εφαρμογή.

5. Αποτελέσματα

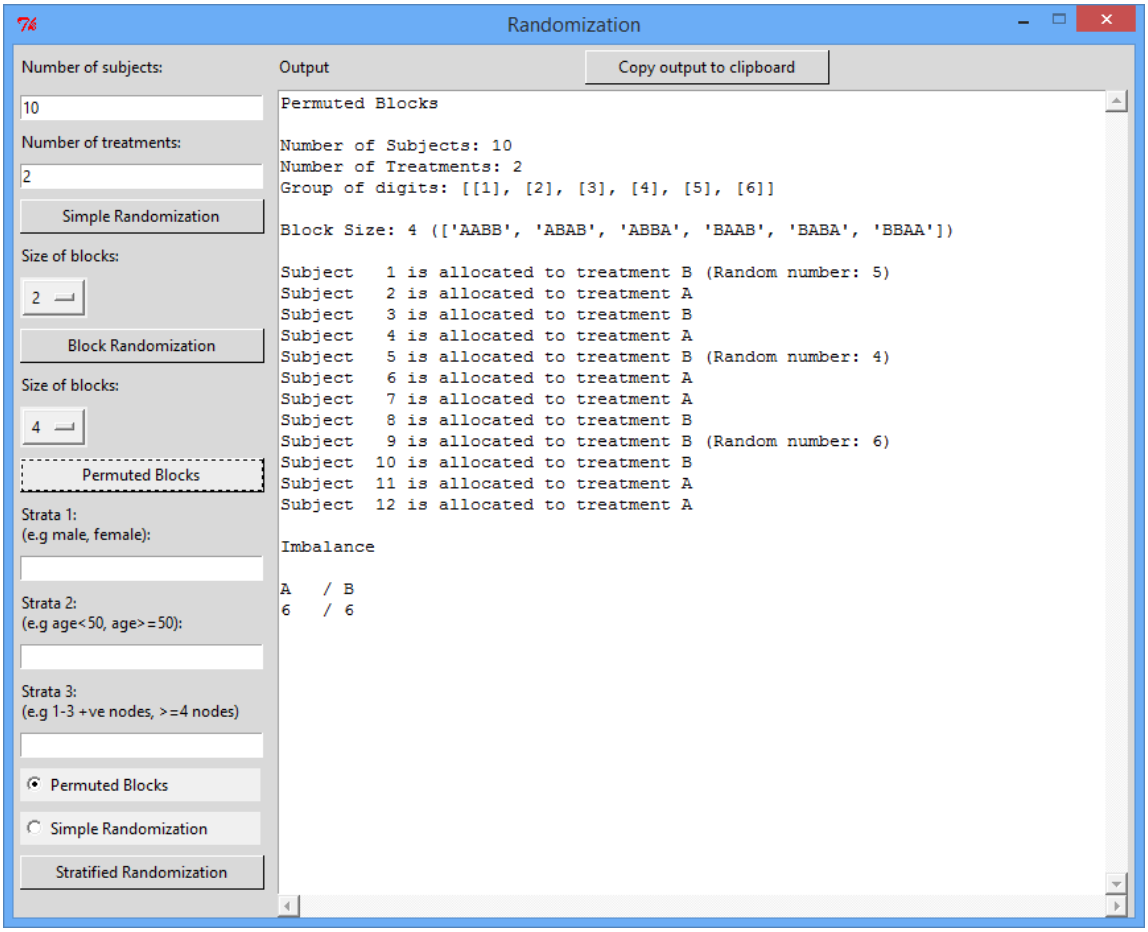
Στις παρακάτω εικόνες παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εφαρμογής.



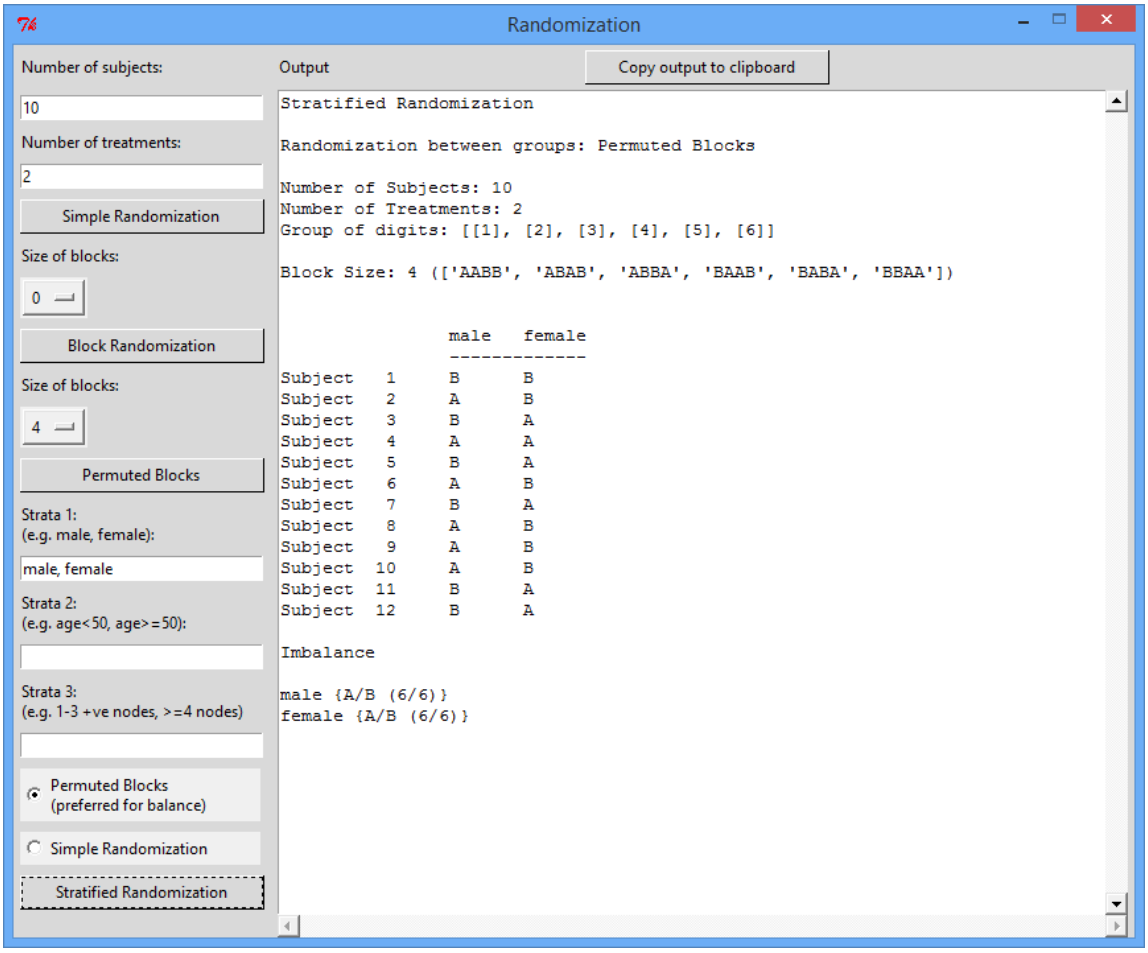
Σχήμα 5: Απλή τυχαιοποίηση (Simple randomization)



Σχήμα 6: Τυχαιοποίηση κατά ομάδες (Block randomization)



Σχήμα 7: Τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση (Permuted blocks)



Σχήμα 8: Στρωματοποίημένη τυχαιοποίηση (Stratified Randomization)

6. Συμπέρασμα

Σ' αυτή τη διπλωματική εργασία υλοποιήθηκε μία εφαρμογή για την εκτέλεση διαφόρων τύπων τυχαιοποίησης (απλή τυχαιοποίηση, τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση, στρωματοποίηση κατά ομάδες και στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση). Η χρήση της γλώσσας προγραμματισμού PYTHON σημαίνει ότι το σύστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε περιβάλλον Windows όσο και σε περιβάλλον UNIX. Ακόμα και αν επιτεύχθηκε ο σκοπός της τυχαιοποίησης υπάρχει ακόμα χώρος για μελλοντικές

προεκτάσεις όπως για παράδειγμα να συμπεριληφθούν και άλλοι τύποι τυχαιοποίησης όπως covariate adaptive randomization, response-adaptive randomization.

7. Αναφορές

[1] Frane JW. A method of biased coin randomization, its implementation and validation. Drug Inf J. 1998;32:423–32.

[2] Altaman DG, Bland JM. How to use randomize. BMJ. 1999;319:703–4.

[3] Altaman DG, Bland JM. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trails: Why randomize? BMJ. 1999;318:1209.

[4] An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136079/

[5] Python https://www.python.org/

[6] The Python tutorial https://docs.python.org/2/tutorial/

[7] Eclipse https://eclipse.org/

[8] Biopython http://biopython.org/wiki/Main_Page

[9] py2exe http://www.py2exe.org

8. Appendix – Κώδικας Python

8.1. Κλάση guiRandomization

```
"""
Author:       Theodoros Mprotsis
              (MSc Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and
Clinical Bioinformatics" at University of Thessaly)
Year:         2014/2015
Description:  Develop a software in Python for performing different types of
randomization (simple, stratified and block randomization)
"""

from Tkinter import *
from ttk import Frame, Button, Label, Style
from simpleRandomization import simpleRandomization
from permutedBlocks import permutedBlocks
from blockRandomization import blockRandomization
from stratifiedRandomization import stratifiedRandomization

class guiRandomization(Frame):

    # Initialization
    def __init__(self, parent):
        Frame.__init__(self, parent)
        self.parent = parent
        self.randomizations={'simple': simpleRandomization(), \
                             'block': blockRandomization(), \
                             'permuted': permutedBlocks(), \
                             'stratified': stratifiedRandomization()}
        self.initUI()

    # Initialize the GUI
    def initUI(self):

        self.parent.title("Randomization")
        self.style = Style()
        self.style.theme_use("default")
        self.pack(fill=BOTH, expand=TRUE)

        maxRows=21

        self.columnconfigure(1, weight=1)
        self.columnconfigure(3, pad=7)
        self.rowconfigure(maxRows, weight=1)
        self.rowconfigure(maxRows, pad=7)

        rowNumber=0
```

```
        # Options for permuted blocks
        self.PERMUTED_LIST={'2': {2, 4, 6, 8}, '3': {3, 6, 9}, '4': {4, 8},
'5': {5}}

        # Modes for stratified randomization
        MODES = [
            ("Permuted Blocks\n(preferred for balance)", "PERMUTED"),
            ("Simple Randomization", "SIMPLE"),
        ]

        lblOutput = Label(self, text="Output")
        lblOutput.grid(row=0, column=3, sticky=W, pady=4, padx=5)

        btncopyToClipboard=Button(self, text="Copy output to clipboard",
command=self.copytoclipboard, width=29)
        btncopyToClipboard.grid(row=0, column=3, sticky=E, pady=4, padx=5)

        self.output = Text(self, wrap="none", height=20)

        self.output.grid(row=1, column=3, columnspan=2, rowspan=maxRows,
padx=5, sticky=E+W+S+N)
        hscrl = Scrollbar(self, orient=HORIZONTAL, command=self.output.xview)
        vscrl = Scrollbar(self, command=self.output.yview)

        vscrl.grid(row=rowNumber+1, column=3, columnspan=2, rowspan=maxRows,
sticky='ens', padx=5)
        hscrl.grid(row=maxRows+1, column=3, columnspan=2, sticky='ew',
padx=5)

        self.output["xscrollcommand"]=hscrl.set
        self.output["yscrollcommand"]=vscrl.set

        lblsimpleNumberOfSubjects=Label(self, text="Number of subjects:")
        lblsimpleNumberOfSubjects.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W,
pady=4, padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1

        self.simpleNumberOfSubjects=IntVar()
        self.simpleNumberOfSubjects.trace('w', self.update_all_options)
        txtsimpleNumberOfSubjects=Entry(self, width=30,
textvariable=self.simpleNumberOfSubjects)
        txtsimpleNumberOfSubjects.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N,
pady=4, padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1

        lblsimpleNumberOfTreatments=Label(self, text="Number of treatments:")
        lblsimpleNumberOfTreatments.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N,
pady=4, padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1
```

```
        self.simpleNumberOfTreatments=IntVar()
        self.simpleNumberOfTreatments.trace('w', self.update_all_options)
        txtsimpleNumberOfTreatments=Entry(self, width=30,
textvariable=self.simpleNumberOfTreatments)
        txtsimpleNumberOfTreatments.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N,
pady=4, padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1

        btnsimpleRandomization=Button(self, text="Simple Randomization",
command=self.simpleRandomization, width=29)
        btnsimpleRandomization.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N,
pady=4, padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1

        lblblockSizeOfBlocks=Label(self, text="Size of blocks:")
        lblblockSizeOfBlocks.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N,
pady=4, padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1

        self.blockSizeOfBlocks=IntVar()
        self.optblockSizeOfBlocks=OptionMenu(self, self.blockSizeOfBlocks,
'')
        self.optblockSizeOfBlocks.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N,
pady=4, padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1

        btnblockRandomization=Button(self, text="Block Randomization",
command=self.blockRandomization, width=29)
        btnblockRandomization.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N,
pady=4, padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1

        lblsizeOfBlocks=Label(self, text="Size of blocks:")
        lblsizeOfBlocks.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N, pady=4,
padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1

        self.SizeOfBlocks=IntVar()
        self.optSizeOfBlocks=OptionMenu(self, self.SizeOfBlocks, '')
        self.optSizeOfBlocks.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N,
pady=4, padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1

        btnpermutedBlocks=Button(self, text="Permuted Blocks",
command=self.permutedBlocks, width=29)
        btnpermutedBlocks.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N, pady=4,
padx=5)
        rowNumber=rowNumber+1

        lblstrata1=Label(self, text="Strata 1:\n(e.g. male, female):")
        lblstrata1.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N, pady=4, padx=5)
```

```
            rowNumber=rowNumber+1

            self.strata1=StringVar()
            txtstrata1=Entry(self, width=30, textvariable=self.strata1)
            txtstrata1.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N, pady=4, padx=5)
            rowNumber=rowNumber+1

            lblstrata2=Label(self, text="Strata 2:\n(e.g. age<50, age>=50):")
            lblstrata2.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N, pady=4, padx=5)
            rowNumber=rowNumber+1

            self.strata2=StringVar()
            txtstrata2=Entry(self, width=30, textvariable=self.strata2)
            txtstrata2.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N, pady=4, padx=5)
            rowNumber=rowNumber+1

            lblstrata3=Label(self, text="Strata 3:\n(e.g. 1-3 +ve nodes, >=4
nodes)")
            lblstrata3.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N, pady=4, padx=5)
            rowNumber=rowNumber+1

            self.strata3=StringVar()
            txtstrata3=Entry(self, width=30, textvariable=self.strata3)
            txtstrata3.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N, pady=4, padx=5)
            rowNumber=rowNumber+1

            self.stratifiedOptions=StringVar()
            self.stratifiedOptions.set("PERMUTED") # initialize
            for text, mode in MODES:
                b=Radiobutton(self, text=text, variable=self.stratifiedOptions,
value=mode, justify=LEFT, width=22, anchor=W)
                b.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N, pady=4, padx=5)
                rowNumber=rowNumber+1

            btnstratifiedRandomization=Button(self, text="Stratified
Randomization", command=self.stratifiedRandomization, width=29)
            btnstratifiedRandomization.grid(row=rowNumber, column=0, sticky=W+N,
pady=4, padx=5)
            rowNumber=rowNumber+1

        def simpleRandomization(self):
            self.output.delete(1.0, END)
            try:

self.randomizations['simple'].setNumberOfSubjects(self.simpleNumberOfSubjects
.get())

self.randomizations['simple'].setNumberOfTreatments(self.simpleNumberOfTreatm
ents.get())
                self.randomizations['simple'].allocateSubjects()
```

```
            self.output.insert(INSERT,
self.randomizations['simple'].consoleOutput())
        except ValueError as v:
            self.output.insert(INSERT, "Please insert a valid
number.\n\nError message:%s"%v)
        except Exception as e:
            self.output.insert(INSERT, e)

    def permutedBlocks(self):
        self.output.delete(1.0, END)
        try:

self.randomizations['permuted'].setNumberOfTreatments(self.simpleNumberOfTrea
tments.get())

self.randomizations['permuted'].setNumberOfSubjects(self.simpleNumberOfSubjec
ts.get())

self.randomizations['permuted'].setSizeOfBlocks(self.SizeOfBlocks.get())
            self.randomizations['permuted'].allocateSubjects()
            self.output.insert(INSERT,
self.randomizations['permuted'].consoleOutput())
        except ValueError as v:
            self.output.insert(INSERT, "Please insert a valid
number.\n\nError message: %s"%v)
        except Exception as e:
            self.output.insert(INSERT, e)

    def blockRandomization(self):
        self.output.delete(1.0, END)
        try:

self.randomizations['block'].setNumberOfSubjects(self.simpleNumberOfSubjects.
get())

self.randomizations['block'].setNumberOfTreatments(self.simpleNumberOfTreatme
nts.get())

self.randomizations['block'].setSizeOfBlocks(self.blockSizeOfBlocks.get())
            self.randomizations['block'].allocateSubjects()
            self.output.insert(INSERT,
self.randomizations['block'].consoleOutput())
        except ValueError as v:
            self.output.insert(INSERT, "Please insert a valid
number.\n\nError message: %s"%v)
        except Exception as e:
            self.output.insert(INSERT, e)

    def stratifiedRandomization(self):
        self.output.delete(1.0, END)
        try:
```

```
self.randomizations['stratified'].setNumberOfTreatments(self.simpleNumberOfTr
eatments.get())

self.randomizations['stratified'].setNumberOfSubjects(self.simpleNumberOfSubj
ects.get())
            if self.stratifiedOptions.get()=='PERMUTED':

self.randomizations['stratified'].setSizeOfBlocks(self.SizeOfBlocks.get())

self.randomizations['stratified'].setRandomization(self.stratifiedOptions.get
())
            self.randomizations['stratified'].setStrata(self.strata1.get())
            self.randomizations['stratified'].setStrata(self.strata2.get())
            self.randomizations['stratified'].setStrata(self.strata3.get())
            self.randomizations['stratified'].allocateSubjects()
            self.output.insert(INSERT,
self.randomizations['stratified'].consoleOutput())
        except ValueError as v:
            self.output.insert(INSERT, "Please insert a valid
number.\n\nError message: %s"%v)
        except Exception as e:
            self.output.insert(INSERT, e)

    # Copies the content of the output into the clipboard
    def copytoclipboard(self):
        output_value=self.output.get("1.0", 'end-1c')  # Get the output
value, but remove line return at end
        self.parent.clipboard_clear()                  # Clear clipboard
contents
        self.parent.clipboard_append(output_value)     # Append new value to
clipbaord

    # Updates the option menus "Size of blocks" for Block randomization and
permuted blocks
    def update_all_options(self, *args):
        try:
            self.update_option_block_randomization(self, *args)
            self.update_option_permuted_blocks(self, *args)
        except Exception:
            pass

    # Updates the option menu "Size of blocks" for Block randomization
    def update_option_block_randomization(self, *args):
        try:
            x=blockRandomization()
            x.setNumberOfSubjects(self.simpleNumberOfSubjects.get())
            x.setNumberOfTreatments(self.simpleNumberOfTreatments.get())
            menu=self.optblockSizeOfBlocks['menu']
            menu.delete(0, 'end')
```

```
            for subjectsInBlock in
sorted(x.getNumbersOfSubjectsInBlock(self.simpleNumberOfSubjects.get())):
                menu.add_command(label=subjectsInBlock, command=lambda
sib=subjectsInBlock: self.blockSizeOfBlocks.set(sib))
        except Exception:
            pass

    # Updates the option menu "Size of blocks" for permuted blocks
    def update_option_permuted_blocks(self, *args):
        try:
            menu=self.optSizeOfBlocks['menu']
            menu.delete(0, 'end')
            for blockNumber in
sorted(self.PERMUTED_LIST[str(self.simpleNumberOfTreatments.get())]):
                menu.add_command(label=blockNumber, command=lambda
blkNr=blockNumber: self.SizeOfBlocks.set(blkNr))
        except Exception:
            pass


def main():

    root = Tk()
    root.geometry("+300+50")    # width x height + x_offset + y_offset
    root.resizable(0,0)         # Not resizable
    guiRandomization(root)
    root.mainloop()

if __name__ == '__main__':
    main()
```

8.2. Κλάση randomization

```
"""
Author:       Theodoros Mprotsis
              (MSc Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and
Clinical Bioinformatics" at University of Thessaly)
Year:         2014/2015
Description:  Develop a software in Python for performing different types of
randomization (simple,
              stratified and block randomization)
"""

"""
    Randomization
    -------------
    Main class.
    Inheritaded by the other classes (simpleRandomization, permutedBlocks,
stratifiedRandomization,
```

```
    blockRandomaztion.
"""

class randomization(object):

    # Error Messages
    _ERROR_MSG_NUMBER_OF_TREATMENTS='Number of treatments must be between 1
and 10'
    _ERROR_MSG_NUMBER_OF_SUBJECTS='Number of subjects must be greater than 0'
    _ERROR_MSG_NUMBER_OF_BLOCKS='Number of blocks must be: '
    _ERROR_MSG_STRATA_FORMAT='Strata must be in the format: group1, group2
for instance: male, female'
    _ERROR_MSG_STRATA_GROUPS_NOT_DEFINED='Please define the strata groups
first'
    _ERROR_MSG_STRATA_SUB_RANDOMIZATION='Possible values are SIMPLE and
PERMUTED'
    _ERROR_MSG_NO_STRATA_DEFINED='No strata where defined'

    # Constant variables
    _MAX_NUMBER_OF_TREATMENTS=10
    _NUMBER_OF_DIGITS=10

    def __init__(self):
        self.numberOfTreatments=2
        self.numberOfSubjects=10
        self.allocation=[]
        self.randomNumber=[]

    # Shows the the possible imbalance in randomization with the treatments
    def possibleImbalance(self):
        returnValue1=''
        returnValue2=''
        returnValue1=returnValue1+'\nImbalance\n\n'
        for i in range(0, self.numberOfTreatments):
            returnValue1 = returnValue1+'{0:3s}'.format(chr(i+65))+' / '
            returnValue2 =
returnValue2+'{0:3s}'.format(str(self.allocation.count(chr(i+65))))+' / '
        return returnValue1[:-3]+'\n'+returnValue2[:-3]

    # Output in the console
    def consoleOutput(self):
        output=''
        for i in range(0, len(self.allocation)):
            output=output+'Subject {0:3d} is allocated to treatment {1}
(Random number: {2})\n'.format(i+1, self.allocation[i], self.randomNumber[i])
        output=output+self.possibleImbalance()
        return output

    # Creating groups
    def createGroups(self):
        self.groupOfDigis=[[]]
```

```
        numbersInEachGroup=self._NUMBER_OF_DIGITS / self.numberOfTreatments
        currentGroup=1
        numberInCurrentGroup=1
        lbound=0
        excludeDigits = self._NUMBER_OF_DIGITS % self.numberOfTreatments
        if (excludeDigits > 0):
            lbound = excludeDigits
        for i in range(lbound, self._NUMBER_OF_DIGITS):
            self.groupOfDigis[currentGroup-1].append(i)
            if numberInCurrentGroup==numbersInEachGroup:
                numberInCurrentGroup=1
                self.numberOfGroups = currentGroup
                currentGroup=currentGroup+1
                if i<self._NUMBER_OF_DIGITS-1:
                    self.groupOfDigis.append([])
            else:
                numberInCurrentGroup=numberInCurrentGroup+1
        return

    # Setters
    # Sets the number of subjects
    def setNumberOfSubjects(self, numberOfSubjects):
        if (numberOfSubjects<=0):
            raise Exception(self._ERROR_MSG_NUMBER_OF_SUBJECTS)
        else:
            self.numberOfSubjects=numberOfSubjects

    # Sets the number of treatments for allocation
    def setNumberOfTreatments(self, numberOfTreatments):
        if (numberOfTreatments>self._MAX_NUMBER_OF_TREATMENTS or
            numberOfTreatments<=0):
            raise Exception(self._ERROR_MSG_NUMBER_OF_TREATMENTS)
        else:
            self.numberOfTreatments=numberOfTreatments

    # Getters
    # Gets the allocation
    def getAllocation(self):
        return self.allocation

    # Gets the number of treatments
    def getNumberOfTreatments(self):
        return self.numberOfTreatments
```

8.3. Κλάση simpleRandomization

```
"""
Author:       Theodoros Mprotsis
```

```
            (MSc Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and
Clinical Bioinformatics" at University of Thessaly)
Year:       2014/2015
Description:  Develop a software in Python for performing different types of
randomization (simple,
            stratified and block randomization)
"""

from randomization import randomization

import random

"""
    Simple Randomization
    --------------------
    Randomization based on a single sequence of random assignments is known
as simple
    randomization. This technique maintains complete randomness of the
assignment of
    a subject to a particular group. The most common and basic method of
simple randomization
    is flipping a coin (source:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136079).
"""

class simpleRandomization(randomization):

    # Constructor
    def __init__(self):
        randomization.__init__(self)
        self.groupOfDigis=[[]]
        self.numberOfGroups=0

    # Allocate subjects (patients) to groups (treatments)
    def allocateSubjects(self):
        self.allocation=[]
        self.randomNumber=[]
        # Creating the groups
        self.createGroups()
        nOfGroups=self.numberOfTreatments
        lbound=self._NUMBER_OF_DIGITS % self.numberOfTreatments
        ubound=self._NUMBER_OF_DIGITS-1
        currentGroup=0
        for i in range(lbound, self.numberOfSubjects+lbound):
            randomNumber=random.randint(lbound, ubound)
            for j in range(currentGroup, nOfGroups):
                if randomNumber in self.groupOfDigis[j]:
                    self.allocation.append(chr(j+65))
                    self.randomNumber.append(randomNumber)

    # Override
```

```
        # Output in the console
        def consoleOutput(self):
            output=self.getOutputHeader()
            output=output+randomization.consoleOutput(self)
            return output

        # Gets the header of the output
        def getOutputHeader(self):
            output=self.getName()+'\n\n'
            output=output+'Number of subjects: %d\n'%(self.numberOfSubjects)
            output=output+'Number of treatments: %d\n'%(self.numberOfTreatments)
            output=output+'Group of digits: %s\n\n'%(str(self.groupOfDigis))
            return output

        # Getters
        # Gets the Number of Treatments for allocation
        def getNumberOfTreatments(self):
            return self.numberOfTreatments

        # Gets the Number of Groups
        def getNumberOfGroups(self):
            return self.numberOfGroups

        # Gets the number of subjects allocated in each group (treatment)
        def getNrOfSubjectsInGroup(self, treatment):
            return self.allocation.count(treatment)

        # Gets the name of the randomization
        def getName(self):
            return 'Simple Randomization'

        def getInternal(self):
            return 'SIMPLE'

    if __name__ == "__main__":
        try:
            x=simpleRandomization()
            x.setNumberOfTreatments(3)
            x.setNumberOfSubjects(10)
            x.allocateSubjects()
            print x.consoleOutput()
        except Exception as e:
            print e
```

8.4. Κλάση permutedBlocks

```
"""
Author:       Theodoros Mprotsis
```

```
            (MSc Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and
Clinical Bioinformatics" at University of Thessaly)
Year:       2014/2015
Description:  Develop a software in Python for performing different types of
randomization (simple,
            stratified and block randomization)
"""

from randomization import randomization

import random
import itertools

"""
   Permuted Blocks
   -----------------------
   An alternative to table of random numbers procedure is to adopt a random
permutation procedure
   (a random ordering of numbers). In this procedure, we consider all
possible ordering ways in defining
   blocks of the same.
"""

class permutedBlocks(randomization):

    # Error Messages
    _ERROR_MSG_NUMBER_OF_TREATMENTS='Number of treatments must be 2, 3, 4 or
5'

    # Constant variables
    _MAX_NUMBER_OF_TREATMENTS=5

    # Constructor
    def __init__(self):

        randomization.__init__(self)
        # Default number of blocks
        self.numberOfBlocks=2
        self.newNumberOfBlocks=self.numberOfBlocks
        # The group of the digits for instance [[0, 1, 2, 3, 4], [5, 6, 7, 8,
9]] when two group block
        # randomization is used
        self.groupOfDigis=[[]]
        # The treatment groups for 1:1 ratio for instance ['AABB', 'ABAB',
'ABBA', 'BAAB', 'BABA', 'BBAA']
        # when four group block randomization is used
        self.treatmentGroups=[]
        # Options for permuted blocks
        self.PERMUTED_LIST={'2': {2, 4, 6, 8}, '3': {3, 6, 9}, '4': {4, 8},
'5': {5}}
```

```
    # Creates all the possible combinations of the treatments e.g.
    # for treatments A and B and two blocks the possible combinations are
    # ['AB', 'BA']
    # for treatments A and B and four blocks the possible combinations are
    # ['AABB', 'ABAB', 'ABBA', 'BAAB', 'BABA', 'BBAA']
    def createCombinationsOfTreatments(self):

        # Create all the possible combinations of the two treatments
        product=itertools.product(self.getASCIITreatments(),
repeat=self.numberOfBlocks)

        # Number of unique combinations
        uniqueBlocks=0
        for s in product:
            # The ratio is 1:1
            if self.checkTreatmentRatio(s):
                uniqueBlocks=uniqueBlocks+1
                self.treatmentGroups.append(''.join(s))

        # When the new number of blocks is greater then 10 (0..9)
        # expand the number of digits e. g. (0..19)
        if uniqueBlocks > self._NUMBER_OF_DIGITS:
            self._NUMBER_OF_DIGITS=len(self.treatmentGroups)
            uniqueBlocks=self._NUMBER_OF_DIGITS

        return uniqueBlocks

    # Checks the treatment ratio in the permutation block (1:1)
    def checkTreatmentRatio(self, arrayOfTreatments):
        equal=True
        i=1
        while i<len(self.getASCIITreatments()) and equal:
            if
arrayOfTreatments.count(chr(65+i))<>arrayOfTreatments.count(chr(65+i-1)):
                equal=False
            i=i+1
        return equal

    # Defines the numbers in each group
    def defineNumbersInEachGroup(self):
        # First we assume that we have two blocks
        numbersInEachGroup=5
        # If the number of blocks are not two e.g. 4,6,8...
        if self.numberOfBlocks<>2:
            # ...the numbers in each group will be one
            numbersInEachGroup=1
        return numbersInEachGroup

    # Creates the groups for allocation and returns the number of 1:1 ratio
groups
    def createGroups(self):
```

```
        self.treatmentGroups = []
        self.groupOfDigis=[[]]
        lbound=0
        currentGroup=1
        numbersInEachGroup=self.defineNumbersInEachGroup()

        # Creates all possible combinations of the treatments and returns the
        # number of blocks in 1:1 ratio
        uniqueBlocks=self.createCombinationsOfTreatments()

        excludeDigits=self._NUMBER_OF_DIGITS % uniqueBlocks

        ubound=self._NUMBER_OF_DIGITS-excludeDigits
        if (excludeDigits>0):
            lbound=1
            ubound=ubound+1

        numberInCurrentGroup=1
        for i in range(lbound, ubound):
            self.groupOfDigis[currentGroup-1].append(i)
            if numberInCurrentGroup==numbersInEachGroup:
                numberInCurrentGroup=1
                self.numberOfGroups=currentGroup
                currentGroup=currentGroup+1
                if i<ubound-1:
                    self.groupOfDigis.append([])
            else:
                numberInCurrentGroup=numberInCurrentGroup+1

        return uniqueBlocks

    # Allocate subjects to groups
    def allocateSubjects(self):

        self.allocation=[]
        self.randomNumber=[]
        # Creating the groups
        noOfGroups=self.createGroups()

        lbound=self.groupOfDigis[0][0]
        ubound=self.groupOfDigis[len(self.groupOfDigis)-
1][len(self.groupOfDigis[len(self.groupOfDigis)-1])-1]
        currentSubject=0
        while currentSubject<self.numberOfSubjects:
            randomNumber=random.randint(lbound, ubound)
            currentGroup=0
            while (currentGroup<noOfGroups):
                if randomNumber in self.groupOfDigis[currentGroup]:
                    y=0
                    self.randomNumber.append(randomNumber)
```

```
                    while (y<self.newNumberOfBlocks):

self.allocation.append(self.treatmentGroups[currentGroup][y])
                        y=y+1
                        currentSubject=currentSubject+1
                currentGroup=currentGroup+1

    # Override: prints the block size too
    def consoleOutput(self):
        # The name of the randomization
        output=self.getOutputHeader()
        # Allocation
        for i in range(0, len(self.allocation)):
            if i % self.newNumberOfBlocks==0:
                output=output+'Subject {0:3d} is allocated to treatment {1}
(Random number: {2})\n'.format(i+1, self.allocation[i],
self.randomNumber[i/self.newNumberOfBlocks])
            else:
                output=output+'Subject {0:3d} is allocated to treatment
{1}\n'.format(i+1, self.allocation[i])

        output=output+self.possibleImbalance()
        return output

    def getOutputHeader(self):
        # The name of the randomization
        output=self.getName()+'\n\n'
        # The Number of Subjects
        output=output+'Number of Subjects: %d\n'%(self.numberOfSubjects)
        output=output+'Number of Treatments: %d\n'%(self.numberOfTreatments)
        output=output+'Group of digits: %s\n\n'%(str(self.groupOfDigis))
        # The block size used e.g. 2,4,6,8
        output=output+'Block Size: %d (%s)'%(self.numberOfBlocks,
str(self.treatmentGroups))+'\n\n'
        return output

    # Returns the letters of the treatments based on the number of treatments
    def getASCIITreatments(self):
        ascii=''
        for i in range (0, self.numberOfTreatments):
            ascii=ascii+chr(65+i)
        return ascii

    # Setters
    # Sets the size of the blocks
    def setSizeOfBlocks(self, numberOfBlocks):
        if (numberOfBlocks in
self.PERMUTED_LIST[str(self.numberOfTreatments)]):
            self.numberOfBlocks=numberOfBlocks
            self.newNumberOfBlocks=self.numberOfBlocks
        else:
```

```
            raise
Exception(self._ERROR_MSG_NUMBER_OF_BLOCKS+str(sorted(self.PERMUTED_LIST[str(
self.numberOfTreatments)])))

    # Sets the number of the treatments
    def setNumberOfTreatments(self, numberOfTreatments):
        if numberOfTreatments<2 or
numberOfTreatments>self._MAX_NUMBER_OF_TREATMENTS:
            raise Exception(self._ERROR_MSG_NUMBER_OF_TREATMENTS)
        else:
            self.numberOfTreatments=numberOfTreatments

    # Getters
    # Gets the name of the randomization
    def getName(self):
        return 'Permuted Blocks'

    def getInternal(self):
        return 'PERMUTED'

    def getSizeOfBlocks(self):
        return self.newNumberOfBlocks

    def getTreatmentGroups(self):
        return self.treatmentGroups

if __name__ == "__main__":
    try:
        x=permutedBlocks()
        x.setNumberOfTreatments(5)
        x.setSizeOfBlocks(5)
        x.setNumberOfSubjects(12)
        x.allocateSubjects()
        print x.consoleOutput()
    except Exception as e:
        print e
```

8.5. Κλάση stratifiedRandomization

```
"""
Author:       Theodoros Mprotsis
              (MSc Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and
Clinical Bioinformatics" at University of Thessaly)
Year:         2014/2015
Description:  Develop a software in Python for performing different types of
randomization (simple,
              stratified and block randomization)
"""
```

```
from simpleRandomization import simpleRandomization
from permutedBlocks import permutedBlocks

import itertools

"""
    Stratified Randomization
    ------------------------
    The stratified randomization method addresses the need to control and
balance the
    influence of covariates. This method can be used to achieve
    balance among groups in terms of subjects baseline characteristics
(covariates).
    (source: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136079)

    Restriction: The stratified randomization class works for two, three,
four and five treatments
"""

class stratifiedRandomization(simpleRandomization, permutedBlocks):

    # Error Messages
    _ERROR_MSG_NUMBER_OF_TREATMENTS='Number of treatments must be 2, 3, 4 or
5'

    # Constant variables
    _MAX_NUMBER_OF_TREATMENTS=5
    _LEFT_OUTPUT_SPACES=16

    # Constructor
    def __init__(self):
        simpleRandomization.__init__(self)
        permutedBlocks.__init__(self)
        self.strata=[]
        self.noOfSubjectsInEachGroup=0

    # Allocate subjects to groups
    def allocateSubjects(self):

        self.allocation=[]

        if self.strata:
            self.numberOfStrata=self.getNumberOfStrata()
            self.noOfSubjectsInEachGroup=self.numberOfSubjects
            for i in range(0, self.getNumberOfStrata()):

self.strataRandomization.setNumberOfTreatments(self.numberOfTreatments)
                if self.strataRandomization.getInternal()=='PERMUTED':

self.strataRandomization.setSizeOfBlocks(self.getSizeOfBlocks())
```

```
self.strataRandomization.setNumberOfSubjects(self.noOfSubjectsInEachGroup)
                self.strataRandomization.allocateSubjects()

self.allocation.append(self.strataRandomization.getAllocation())

self.strataRandomization.setNumberOfSubjects(self.numberOfSubjects)
        else:
            raise Exception(self._ERROR_MSG_NO_STRATA_DEFINED)

    # Override
    # Shows the the possible imbalance in randomization with the treatments
    def possibleImbalance(self):
        returnvalue='Imbalance\n\n'
        for i in range(0, self.numberOfStrata):
            returnValue1=''
            returnValue2=''
            for j in range(0, self.numberOfTreatments):
                returnValue1 = returnValue1 + chr(j+65) + '/'
                returnValue2 =
returnValue2+str(self.allocation[i].count(chr(j+65)))+'/'
            returnvalue=returnvalue+'%s'%(self.combineGroupHeaders()[i])+'
{'+returnValue1[:-1]+' ('+returnValue2[:-1]+')}\n'
        return returnvalue

    # Combines all stratas
    def combineStrata(self, arrays):
        out=[]
        for t in itertools.product(*arrays):
            out.append(t)
        return out

    # Override: prints the block size too
    def consoleOutput(self):

        maximumLengthOfCombinedGroups=self.getMaximumLengthOfCombinedGroups()

        # Main header
        output=self.getName()+'\n\n'
        # Header from the corresponding randomization of the groups
        output=output+'Randomization between groups:
%s'%(self.strataRandomization.getOutputHeader())+'\n'
        output=output+' '*self._LEFT_OUTPUT_SPACES
        for i in range(0, len(self.combineStrata(self.strata))):
            output=output+'{0:{1}s}'.format(self.combineGroupHeaders()[i],
maximumLengthOfCombinedGroups)

        output=output+'\n'
        output=output+' '*self._LEFT_OUTPUT_SPACES+'-
'*(len(self.combineStrata(self.strata))*maximumLengthOfCombinedGroups-1)
        output=output+'\n'
```

```
        for i in range(0, len(self.allocation[0])):
            output=output+'Subject {0:3d}     '.format(i+1)
            for j in range(0, len(self.allocation)):
                output=output+'{0:{1}s}'.format(self.allocation[j][i],
maximumLengthOfCombinedGroups)
            output=output+'\n'

        output=output+'\n'+self.possibleImbalance()

        return output

    # Combines the group headers
    def combineGroupHeaders(self):
        groupHeaders=[]
        for i in range(0, len(self.combineStrata(self.strata))):
            header=''
            for j in range(0, len(self.combineStrata(self.strata)[i])):
                header=header+self.combineStrata(self.strata)[i][j]+'/'
            # Remove the last /
            header=header[:-1]
            groupHeaders.append(header)
        return groupHeaders

    # Setters
    # Sets the Strata e.g. age < 50, age >= 50, 1-3 +ve nodes, >= 4 +ve nodes
    def setStrata(self, strata):
        if strata.strip()<>'':
            strata=strata.replace(', ', ',').replace(' ,', ',')
            self.strata.append(strata.split(','))
            maxgroups=1
            for i in range(0, len(self.strata)):
                maxgroups=maxgroups*len(self.strata[i])
            if (maxgroups==1):
                raise Exception(self._ERROR_MSG_STRATA_FORMAT)

    # Sets the randomization between the groups
    def setRandomization(self, strataRandomization):
        if strataRandomization=='SIMPLE':
            self.strataRandomization=simpleRandomization()
        elif strataRandomization=='PERMUTED':
            self.strataRandomization=permutedBlocks()
        else:
            raise Exception(self._ERROR_MSG_STRATA_SUB_RANDOMIZATION)

    # Sets the number of treatments
    def setNumberOfTreatments(self, numberOfTreatments):
        if numberOfTreatments<2 or
numberOfTreatments>self._MAX_NUMBER_OF_TREATMENTS:
            raise Exception(self._ERROR_MSG_NUMBER_OF_TREATMENTS)
        else:
```

```
            self.strata=[]
            self.numberOfTreatments = numberOfTreatments

    # Getters
    # Gets the number of strata
    def getNumberOfStrata(self):
        n=1
        for i in range(0, len(self.strata)):
            n=n*len(self.strata[i])
        return n

    # Gets the maximum length of the combined strata
    def getMaximumLengthOfCombinedGroups(self):
        maxLength=0
        for i in range(0, len(self.combineStrata(self.strata))):
            groupName=''
            for j in range(0, len(self.combineStrata(self.strata)[i])):
                groupName=groupName+self.combineStrata(self.strata)[i][j]+'/'
            groupName=groupName[:-1]
            if len(groupName)>maxLength:
                maxLength=len(groupName)
        return maxLength+1

    def getName(self):
        return 'Stratified Randomization'

    def getInternal(self):
        return 'STRATIFIED'

if __name__ == "__main__":
    try:
        x=stratifiedRandomization()
        x.setNumberOfSubjects(12)
        x.setNumberOfTreatments(2)
        x.setSizeOfBlocks(2)
        x.setStrata('male, female')
        x.setStrata('age<50, age>=50')
        #x.setStrata('1-3 +ve nodes, >= 4 +ve nodes')
        x.setRandomization('PERMUTED')
        x.allocateSubjects()
        print x.consoleOutput()
    except Exception as e:
        print e
```

8.6. Κλάση blockRandomization

```
"""
Author:       Theodoros Mprotsis
```

```
                (MSc Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and
Clinical Bioinformatics" at University of Thessaly)
Year:           2014/2015
Description:    Develop a software in Python for performing different types of
randomization (simple,
                stratified and block randomization)
"""

from randomization import randomization

import random

"""
  Block Randomization
  -------------------
  Block randomization restricts randomization to ensure approximately equal
numbers
  of patients on each treatment. In block randomization, we consider the
patients
  in blocks of a specific size and we assign the treatments to blocks
randomly.
"""

class blockRandomization(randomization):

    # Constructor
    def __init__(self):
        randomization.__init__(self)
        self.numberOfSubjectsInEachBlock=0
        self.treatmentGroups=[]
        self.groupOfDigis=[[]]
        self.permutedDigits=[0,1,2,3,4,5,6,7,8,9]
        self.numberOfBlocks=0

    # Creating groups
    def createGroups(self):

        self.groupOfDigis=[[]]

        # Calculating the possible numbers of subjects in each block and get
the maximum of them
        self.numberOfSubjectsInEachBlock=self.numberOfBlocks

        # Calculating the numbers in each sub group e.g [1,2],[3,4],[5,6]
when there are three
        # treatments

numbersInEachTreatmentGroup=self.numberOfSubjectsInEachBlock/self.numberOfTre
atments

        currentGroup=1
```

```
            numberInCurrentGroup=1
            lbound=0

            excludeDigits = self._NUMBER_OF_DIGITS % self.numberOfTreatments
            ubound=self.numberOfSubjectsInEachBlock+excludeDigits

            if (excludeDigits > 0):
                lbound=excludeDigits

            for i in range(lbound, ubound):
                self.groupOfDigis[currentGroup-1].append(i)
                if numberInCurrentGroup==numbersInEachTreatmentGroup:
                    numberInCurrentGroup=1
                    self.numberOfGroups=currentGroup
                    currentGroup=currentGroup+1
                    if i<ubound-1:
                        self.groupOfDigis.append([])
                else:
                    numberInCurrentGroup=numberInCurrentGroup+1

            return

        # Allocate subjects (patients) to groups (treatments)
        def allocateSubjects(self):

            self.randomNumber=[]
            self.allocation=[]
            # Creating the groups
            self.createGroups()

            currentTreatmentGroup=0
            nOfTreatmentGroups=self.numberOfTreatments

    nOfpermutedBlocks=self.numberOfSubjects/self.numberOfSubjectsInEachBlock

            for i in range(0, nOfpermutedBlocks):
                random.shuffle(self.permutedDigits)
                for j in self.permutedDigits:
                    for y in range(currentTreatmentGroup, nOfTreatmentGroups):
                        if j in self.groupOfDigis[y]:
                            self.randomNumber.append(j)
                            self.allocation.append(chr(y+65))

        # Output in the console
        def consoleOutput(self):
            output=self.getName()+'\n\n'
            output=output+'Number of Subjects: %d\n'%(self.numberOfSubjects)
            output=output+'Number of Treatments: %d\n'%(self.numberOfTreatments)
            output=output+'Group of digits: %s\n\n'%(str(self.groupOfDigis))
            blockNumber=0
            for i in range(0, len(self.allocation)):
```

```
            if i % self.numberOfSubjectsInEachBlock==0:
                blockNumber=blockNumber+1
                output=output+'Block {0:2d}: Subject {1:3d} is allocated to
treatment {2} (Random number: {3})\n'.format(blockNumber, i+1,
self.allocation[i], self.randomNumber[i])
            else:
                output=output+'          Subject {0:3d} is allocated to
treatment {1} (Random number: {2})\n'.format(i+1, self.allocation[i],
self.randomNumber[i])
        output=output+self.possibleImbalance()
        return output

    # Getters
    def getName(self):
        return 'Block Randomization'

    def getInternal(self):
        return 'BLOCK'

    def getAllocation(self):
        return self.allocation

    # Gets the maximum number of blocks
    # return: array
    def getNumbersOfSubjectsInBlock(self, numberOfSubjects):
        subjectsInEachBlock=[]
        permutedDigits=[0,1,2,3,4,5,6,7,8,9]
        for i in [10,9,8,7,6,5,4,3,2,1]:
            if numberOfSubjects % i==0:
                if i % self.numberOfTreatments==0:
                    self.numberOfSubjects=numberOfSubjects
                    subjectsInEachBlock.append(i)
            else:
                permutedDigits.pop() # removes the last entry from the array
permutedDigits
        if subjectsInEachBlock:
            return subjectsInEachBlock
        else:
            return self.getNumbersOfSubjectsInBlock(numberOfSubjects+1)

    # Gets the maximum number of subjects in each block
    def getMaxNumberOfSubjectsInBlock(self, numberOfSubjects):
        return self.getNumbersOfSubjectsInBlock(numberOfSubjects)[0]

    # Setters
    # Sets the maximum number of subjects in each block
    def setSizeOfBlocks(self, numberOfBlocks):
        if (numberOfBlocks in
self.getNumbersOfSubjectsInBlock(self.numberOfSubjects)):
            self.numberOfBlocks=numberOfBlocks
        else:
```

```
            raise
Exception(self._ERROR_MSG_NUMBER_OF_BLOCKS+str(sorted(self.getNumbersOfSubjec
tsInBlock(self.numberOfSubjects))))


if __name__ == "__main__":
    try:
        x=blockRandomization()
        x.setNumberOfSubjects(10)
        x.setNumberOfTreatments(2)
        x.setSizeOfBlocks(2)
        x.allocateSubjects()
        print x.consoleOutput()
    except Exception as e:
        print e
```

8.7. Module setup

Αν υπάρχουν δικαιώματα διανομής του αρχείου msvcr110.dll, τότε μπορεί να εκτελεστεί το παρακάτω module για την δημιουργία εκτελέσιμου αρχείου. Η δημιουργία του εκτελέσιμου αρχείου (`python setup.py py2exe`) γίνεται μέσω της γραμμής εντολών (command line) στον φάκελο που βρίσκονται τα αρχεία του κώδικα της Python [9].

```
from distutils.core import setup
from glob import glob
import py2exe
data_files = [("Microsoft.VC11.CRT", glob(r'C:\Program Files (x86)\Microsoft
Visual Studio 11.0\VC\redist\x86\Microsoft.VC110.CRT\*.*'))]

setup(console=['guiRandomization.py'],
      data_files=data_files)
```