

استفاده از طرح‌های متقاطع ۲×۲ در کارآزمایه های بالینی با پاسخ پیوسته

حسن جهانی هاشمی^۱ انوشیروان کاظم نژاد^۲

چکیده

یک مسئله مهم در کارآزمایه های تصادفی شده موازی این است که بیماران شرایط اولیه یکسان نداشته و پاسخ به درمان آنها نیز متفاوت است. لذا برای برآورد اندازه هر تفاوت بین تیمار به طور معتبر، به تعداد زیادی از بیماران نیاز است که برای بعضی بیماریها ممکن است این امر امکان پذیر نباشد. به چنین مقایسه تیمارها که در آن هر بیمار فقط یک تیمار دریافت می کند، مقایسه بین - بیمار^۳ گفته می شود. بعضی اوقات می توان به وسیله یک مقایسه درون - بیمار^۱ که در آن هر بیمار بیش از یک تیمار دریافت می کند، مقایسه دقیقتری انجام داد. یک نوع از این مطالعه که خیلی بیشتر مورد استفاده قرار می گیرد، حالتی است که هر بیمار دو تیمار را یکی پس از دیگری دریافت می کند.^۵ گاهی ممکن است به هر بیمار بیش از دو تیمار داده شود.^۶ در این حالت ترتیب دریافت تیمارها به صورت تصادفی خواهد بود. واژه های کلیدی: کارآزمایه های بالینی، طرح‌های متقاطع، اثر منتقل شونده، دوره شستشو

مقدمه

در اغلب مطالعات پزشکی برای مقایسه اثر تیمار از طرح‌های موازی استفاده می شود. در این طرح‌ها هر بیمار فقط یک تیمار را دریافت می کند و لذا برای مقایسه اثر تیمار باید کارآزمایه های تصادفی شده بزرگ انجام داد. اگر بیمار به اندازه کافی در مطالعه وجود نداشته باشد، مقایسه اثر تیمار دقت لازم نخواهد داشت. به چنین مقایسه هایی، مقایسه های بین - بیمار گفته می شود.

در بعضی کارآزمایه ها پاسخهای بیماران به درمان در زمانهای نسبتاً کوتاه مد نظر است که این شرایط به ویژه در بیماریهای مزمن وجود دارند، مثل فشار خون، تنگی نفس یا آسم و ورم مفاصل یا رماتیسم. اولین مقایسه از کارایی تیمار، در ارتباط با تسکین سریع ناراحتیهاست. لذا این امکان وجود دارد که به هر بیمار، دو تیمار یا بیشتر، در فواصل زمانی مساوی (دوره) داده شود. برای هر بیمار می توان تیمارها را مقایسه کرد و سپس یک اندازه از تفاوت تیمار، برای هر بیمار به دست آورد. تحلیل‌های آماری بر اساس چنین

^۱ دانشجوی دکترای گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس

^۲ گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس

^۳ Between-Patient

^۴ Within-Patient

^۵ Two-Period Crossover Trial

^۶ Multi-Period Crossover Trial

درون آزمودنیها^۱ مقایسه می شوند، یعنی هر آزمودنی امکان یک مقایسه مستقیم از تیمارهایی را که دریافت کرده است، فراهم می کند.

اختلاف (تفاوت) بین دو اندازه گیری، هر گونه اثر آزمودنی^۱ را به هنگام مقایسه، از بین می برد [۹]. عدم همکاری بیماران تا پایان مطالعه، اطلاع کافی نداشتن از میزان پایداری بیماری و وجود اثرهای منتقل شونده (اثر تیمار اول به هنگام دریافت تیمار دوم)، از جمله عواملی هستند که می توان به عنوان معایب این گونه مطالعات از آنها نام برد. برای مطالعه جزئیات بیشتر، درباره طرحهای مقاطع به [۳]، [۷]، [۱۱] و [۱۲] مراجعه کنید.

یک طرح مقاطع، یک طرح بلوک تصادفی تعدیل شده است که در آن هر بلوک بیش از یک تیمار را در دوره های مختلف دریافت می کند. یک بلوک می تواند یک بیمار یا یک گروه از بیماران باشد. بیماران در هر بلوک دنباله های مختلف از تیمارها را دریافت می کنند. یک طرح مقاطع، کامل نامیده می شود اگر هر دنباله شامل تمامی تیمارهای تحت مطالعه باشد [۱]. یک طرح مقاطع، وقتی به صورت $p \times q$ نشان داده می شود که p دنباله از تیمارها در q دوره زمانی مختلف مورد استفاده قرار گیرند. در تحلیل یک طرح مقاطع توجه به اثرهای منتقل شونده اثری که پس از پایان دوره اول هنوز باقیمانده است، اهمیت دارد. دوره شستشو به دوره استراحت بین دو دوره تیمار گفته می شود که در آن اثرهای یک تیمار در دوره اول به دوره بعدی منتقل نمی شود. دوره شستشو باید به قدر کافی طولانی باشد که اثر تیمار از یک دوره به دوره بعدی منتقل نشود. اکثر طرحهای مقاطع مورد استفاده برای مقایسه دو تیمار (مثلاً A و B) عبارت است از یک طرح مقاطع با دو دنباله و دو دوره. این طرح را یک طرح مقاطع استاندارد 2×2 می نامند و معمولاً به صورت AB/BA نشان می دهند. در این طرح، هر بیمار به طور تصادفی یکی از دنباله های AB یا BA را در دو

مقایسه های درون - بیمار خواهند بود [۱۱]. اصولاً در چنین مطالعات درون - بیمار، امکان یک مقایسه دقیق میان تیمارها وجود داشته و لذا تعداد بیمار کمتری نسبت به مطالعات بین - بیمار مورد نیاز خواهد بود. در واقع به جای این که دو تیمار مختلف را به دو بیمار بدهیم، بهتر است دو تیمار را در دو دوره متفاوت، به یک بیمار بدهیم.

انتقال یا مقاطع سازی بیماران، از یک تیمار به تیمار دیگر ممکن است ساده و راحت به نظر برسد، اما در عمل باید دقت شود که آیا این کار قابل قبول و قابل اعتماد هست یا نه؟ آیا بیماری به اندازه کافی پایدار است و آیا همکاری بیماران در حدی صورت می گیرد که مطمئن شویم همه بیماران دوره کامل درمان را به اتمام می رسانند؟ بدیهی است که اوضاع و احوال باید به گونه ای باشد که فقط تسکین کوتاه مدت، در هر دوره داشته باشیم. برای اجتناب از اربابی در مقایسه تیمارها، می توان ترتیب تیمارها را برای هر بیمار به تصادف انتخاب کرد. اگر ترتیب تیمارها برای همه بیماران یکسان باشد، هنگام تفسیر نتایج، با مشکل روبه رو خواهیم شد. بیماران وقتی بیماریشان خیلی قابل توجه است، تمایل بیشتری دارند که وارد کارآزمایه شوند. بنابراین نسبت به معمول، خیلی مصمترند و بدون توجه به نوع درمان، شانس بیشتری برای بهبودی وجود دارد. یک کارآزمایه درون - بیمار که خیلی گمراه کننده است، مطالعه ساده قبل و بعد^۲ است. در اینجا همه بیماران، تیمار یکسان دریافت کرده و وضعیت آنها قبل از تیمار و زمانهای متفاوتی پس از تیمار مورد بررسی قرار می گیرد. یک پیشرفتی (بهبودی) در چنین گروههای تحت تیمار مشاهده می شود. در حقیقت در بعضی مواقع، پیشرفت یا بهبودی غیر قابل اجتناب است، اما نمی توان این را به تیمار نسبت داد. چنین کارآزمایه هایی کنترل نشده^۳ هستند [۱۱].

مزیت عمده مطالعات مقاطع این است که تیمارها به صورت

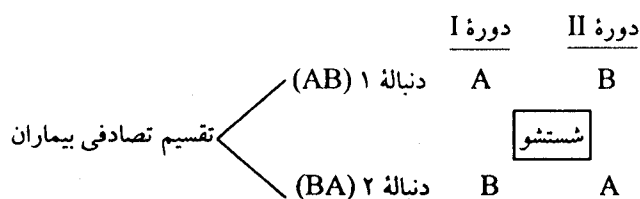
Within-Subjects^۱

Subject Effect^{۱۱}

Before & After^۲

Uncontrolled^۳

دوره دریافت می کنند. در زیر یک طرح شمایی از یک مطالعه متقاطع استاندارد ۲×۲ نشان داده شده است:



مدل آماری برای یک طرح متقاطع ۲×۲

برای یک متغیر پاسخ نرمال Y ، مدل خطی جدول ۱ را در نظر می گیریم. در این مدل μ میانگین کل، π اثر دوره، τ اثر تیمار، λ اثر منتقل شونده، s_{ik} اثر تصادفی آزمودنی k ام از گروه i ام با میانگین صفر و واریانس σ_s^2 و ε_{ijk} خطای تصادفی 12 با میانگین صفر و واریانس σ^2 هستند (s_{ik} و ε_{ijk} مستقل اند). لازم است تفاوت بین اثر تیمار 13 و اثر منتقل شونده 14 را تشخیص دهیم. اثر مستقیم تیمار، اثری است که تیمار در خلال دوره (هنگام استفاده از تیمار) می گذارد، در حالی که اثر منتقل شونده، اثری است که پس از پایان دوره، هنوز باقیمانده است. اثر منتقل شونده، شکلی از اثر متقابل دوره و تیمار است [۱۳].

تحلیل داده ها

بر پایه مدل بالا، [۶]، روش زیر را برای تحلیل ارائه داده اند: برای آزمون $\lambda_A = \lambda_B$ به مجموعه های عناصرها یعنی $t_{rk} = Y_{r1k} + Y_{r2k}$ و $t_{rk} = Y_{1rk} + Y_{2rk}$ توجه می کنیم که در این صورت $\hat{\lambda}_D = \bar{t}_1 - \bar{t}_2$ ، برآوردی ناسازگار برای $\lambda_D = \lambda_A - \lambda_B$ است. تحت فرض صفر $\lambda_A = \lambda_B$ ، آماره

$$T_\lambda = \frac{\hat{\lambda}_D}{\sqrt{mS'_T}}$$

دارای توزیع $t(n_1 + n_2 - 2)$ است که در آن $m = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}$ و

$$S'_T = \sum_{i=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} \frac{(t_{ik} - \bar{t}_i)^2}{n_1 + n_2 - 2} \quad (\text{واریانس ادغام شده}).$$

چون این آزمون، یک آزمون مقدماتی است (قبل از آزمون تیمار)، گریزل^{۱۵} [۵] پیشنهاد کرده است که این آزمون در سطح ۱۰٪ و دوطرفه انجام شود و در صورت معنی دار شدن، اطلاعات دوره دوم رها شود و صرفاً اطلاعات دوره اول، مشابه یک طرح موازی، مورد استفاده قرار گیرد.

برای آزمون $\tau_A = \tau_B$ (با فرض $\lambda_A = \lambda_B$) از تفاوت دوره یعنی $d_{rk} = Y_{1rk} - Y_{2rk}$ و $d_{rk} = Y_{1rk} - Y_{2rk}$ استفاده می کنیم که در این صورت

$$\hat{\tau}_D = \frac{\bar{d}_1 - \bar{d}_2}{2}$$

برآوردی ناسازگار برای $\tau_D = \tau_A - \tau_B$ خواهد بود. تحت فرض صفر $\tau_A = \tau_B$ ، آماره

$$T_\tau = \frac{\hat{\tau}_D}{\sqrt{\frac{mS'_D}{\varepsilon}}}$$

دارای توزیع $t(n_1 + n_2 - 2)$ است که در آن:

$$S'_D = \sum_{i=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} \frac{(d_{ik} - \bar{d}_i)^2}{n_1 + n_2 - 2} \quad (\text{واریانس ادغام شده}).$$

یک بازه اطمینان $\% (1 - \alpha) 100$ برای τ_D به صورت زیر خواهد بود:

$$\hat{\tau}_D \pm t(\alpha/2, n_1 + n_2 - 2) \sqrt{\frac{mS'_D}{\varepsilon}}$$

Grizzle^{۱۵}

^{۱۱} Random Subject Effect

^{۱۲} Random Error

^{۱۳} Treatment Effect

^{۱۴} Carryover Effect

$$FP = \frac{\text{Period MS}}{W - S \text{ Residual MS}}$$

دارای توزیع $F_{1, n_1 + n_2 - 1}$ است.

تحلیل ناپارامتری

اگر فرض نرمال بودن، غیر معقول باشد، می توان از آزمون مجموع رتبه ای ویلکاکسون یا به طور معادل از آزمون Uی من-ویتنی استفاده کرد. این دو آزمون در [۲] و [۱۰] بیان شده اند.

ابتدا در هر گروه مقادیر زیر را محاسبه می کنیم:

(i) مجموعه های عناصرها-مجموع پاسخ برای هر عنصر در دو دوره (دوره I + دوره II).

(ii) تفاوت های دوره - اختلاف پاسخ در دو دوره برای هر عنصر (دوره I - دوره II).

(iii) تفاوت های متقاطع، (تیمار A - تیمار B).

در گروه اول خواهیم داشت (iii)=(ii)، در گروه دوم خواهیم داشت (iii)=(ii). سپس در هر یک از سه مورد به مقادیر به دست آمده رتبه می دهیم. رتبه ها بر اساس کل مشاهدات در دو گروه خواهند بود. به داده های برابر، رتبه مناسب داده می شود. اگر R_i مجموع رتبه ها برای مجموعه های عناصرها در گروه آ باشد، تحت فرض صفر $\lambda_A = \lambda_B$ داریم:

$$E(R_i) = \frac{n_i(n_1 + n_2 + 1)}{2}$$

$$\text{Var}(R_i) = \frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1 - T)}{12}$$

که T برای تصحیح داده های برابر یا هم رتبه است. اگر U تعداد مقادیر هم رتبه باشد که در هر t_s هم رتبه وجود داشته باشد، آنگاه

$$T = \frac{\sum_{s=1}^u t_s(t'_s - 1)}{(n_1 + n_2)(n_1 + n_2 - 1)}$$

و آماره

برای آزمون $\pi_1 = \pi_2$ (با فرض $\lambda_A = \lambda_B$) از تفاوت متقاطع

یعنی $c_{rk} = -d_{rk} = Y_{1rk} - Y_{2rk}$ و $c_{rk} = d_{rk} = Y_{1rk} - Y_{2rk}$

استفاده می کنیم، که در این صورت

$$\hat{\pi}_D = \frac{\bar{c}_1 - \bar{c}_2}{2}$$

برآوردی ناریب برای $\pi_D = \pi_1 - \pi_2$ خواهد بود. تحت فرض صفر $\pi_1 = \pi_2$ ، آماره

$$T_\pi = \frac{\hat{\pi}_D}{\sqrt{\frac{mS'_D}{4}}}$$

دارای توزیع $t(n_1 + n_2 - 2)$ است.

تحلیل واریانس

گرچه تمام فرض های مورد علاقه در بالا را می توان با استفاده از آزمونهای tی دو نمونه ای آزمون کرد، اما توجه به این نکته ضروری است که می توان این فرضها را با استفاده از آزمونهای F، که از یک جدول تحلیل واریانس به دست می آیند، مورد آزمون قرار داد. برای طرح های مراتب بالاتر، تحلیل واریانس مناسب ترین روش است. یک جدول تحلیل واریانس در پیوست مقاله [۶] آمده است. جدول مذکور در [۹] نیز ارائه شده است (جدول ۲). در این جدول با توجه به ستون EMS همان طور که قبلاً نیز اشاره شد، آزمون $\tau_A = \tau_B$ تنها در صورتی امکان پذیر است که ابتدا $\lambda_A = \lambda_B$ پذیرفته شده باشد. تحت فرض صفر $\lambda_A = \lambda_B$ ، آماره

$$FC = \frac{\text{Carryover MS}}{B - S \text{ Residual MS}}$$

دارای توزیع $F_{1, n_1 + n_2 - 2}$ است. تحت فرض صفر $\tau_A = \tau_B$ (با فرض $\lambda_A = \lambda_B$)، آماره

$$FT = \frac{\text{Direct Treatment MS}}{W - S \text{ Residual MS}}$$

دارای توزیع $F_{1, n_1 + n_2 - 2}$ است. تحت فرض صفر $\pi_1 = \pi_2$ ، آماره

$$Z = \frac{R_i - E(R_i)}{\sqrt{\text{Var}(R_i)}}$$

وقتی n_1 و n_2 به اندازه کافی بزرگ باشند، دارای توزیع نرمال استاندارد است.

برای آزمون $\tau_A = \tau_B$ (با فرض $\lambda_A = \lambda_B$)، اگر R_i را مجموع رتبه ها برای تفاوتهای دوره تعریف کنیم، همان آماره قبلی را خواهیم داشت.

برای آزمون $\pi_1 = \pi_2$ (با فرض $\lambda_A = \lambda_B$)، اگر R_i را مجموع رتبه ها برای تفاوتهای متقاطع تعریف کنیم، باز هم همان آماره قبلی را خواهیم داشت.

طبق [۴] اگر $n_1 + n_2 < 12$ ، باید به جای آزمونهای مجانبی، از آزمونهای دقیق استفاده شود. برای انجام این کار باید توزیع آماره مجموع رتبه ها را تحت درستی فرض صفر، داشته باشیم. احتمالاتی دُم بالایی این توزیع در [۸] جدول بندی شده است.

مثال: برای روشن شدن روش کار، اطلاعات حاصل از یک مطالعه متقاطع در بیمارستان سیدالشهدای اصفهان را مورد استفاده قرار می دهیم. به منظور بررسی و مقایسه تأثیر دو روش تزریق مرفین در تسکین درد بیماران سرطانی، مطالعه ای به صورت متقاطع بر روی ۲۰ بیمار سرطانی انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول به مدت ۲۴ ساعت مرفین را به طریق انفوزیون مداوم (تیمار A) و ۲۴ ساعت دیگر مرفین را به طریق تزریق متناوب عضلانی (تیمار B) برای تسکین دردشان دریافت کردند. در گروه دوم ترتیب دریافت تیمارها برعکس بود. بیمارانی که تزریق متناوب داشته اند، هر ۶ ساعت، ۴ میلی گرم مرفین، طبق دستور پزشک از طریق عضلانی توسط پرسنل درمانی دریافت کردند. در انفوزیون مداوم، ۱۶ میلی گرم مرفین را داخل یک لیتر سرم نرمال سالین ۰/۹ درصد و یا یک لیتر سرم قندی ۵ درصد ریخته و ابتدا به صورت سریع، تا برطرف شدن درد بیمار، انفوزیون شده و پس از آن به صورت ثابت، هر دقیقه، ۱۰ قطره به مدت ۲۴ ساعت ادامه داشته است. هر ۲ ساعت، میزان شدت درد بیماران، توسط نمودار مقایسه ای بصری خطی ۱۰۰ میلی متری،

اندازه گیری شده و سپس میانگین شدت درد در طی ۲۴ ساعت در هر روش بر اساس میلی متر محاسبه شده است. برای اندازه گیری شدت درد، ابتدا بیمار توسط پژوهشگر توجیه شده و سپس برای نشان دادن میزان درد خود، نقطه ای را روی نمودار در نظر گرفته است. قبل از اجرای هر یک از روشها، میزان درد بیماران اندازه گیری شده است. در این مطالعه دوره شستشو در نظر گرفته نشده است. اطلاعات مربوط به این مطالعه در جدول ۳ آمده است. با توجه به جدول داریم:

$$\bar{t}_1 = 34/064, \bar{t}_2 = 31/273, \bar{d}_1 = -10/7, \bar{d}_2 = 5/743$$

$$\hat{\lambda}_D = 2/791, \hat{\tau}_D = -8/2215, \hat{\pi}_D = -2/4785$$

$$S_T^2 = 262/8, S_D^2 = 19/85$$

برای آزمون فرض $\lambda_A = \lambda_B$ ، مقدار آماره آزمون $T_A = 0/38$ است که نشان دهنده معنی دار نبودن اختلاف در اثرهای منتقل شونده است. لذا می توان سایر فرضها را آزمون کرد. برای آزمون فرض $\tau_A = \tau_B$ ، مقدار آماره آزمون $T_\tau = -8/25$ است که نشان دهنده معنی دار بودن اختلاف در اثر تیمارهاست ($P < 0/001$ - مقدار). در تزریق متناوب (تیمار B)، به طور متوسط ۸/۲ واحد درد بیشتر بوده است ($\hat{\tau}_D = -8/2215$). یعنی روش انفوزیون مداوم در کاهش درد بیماران مؤثرتر بوده است. یک بازه اطمینان ۹۵٪ برای τ_D عبارت است از $(-6/1, -10/3)$.

برای آزمون $\pi_1 = \pi_2$ ، مقدار آماره آزمون $T_\pi = -2/48$ است ($P < 0/05$ - مقدار). ملاحظه می شود که در گروه اول (AB)، $\bar{c}_1 = -10/7$ ، در حالی که در گروه دوم $\bar{c}_2 = -5/743$ ، یعنی در گروه دوم اختلاف کمتری بین دو تیمار وجود دارد. این امر می تواند به دلیل نداشتن دوره شستشو باشد.

با توجه به منفی بودن علامت $\bar{c}_i$ ها (تیمار A - تیمار B)، انفوزیون مداوم در هر دو دوره و دو گروه در کاهش درد بیماران مؤثرتر بوده است، اما این تأثیر در گروه اول بیشتر بوده است. این موضوع را می توان در نمودار (۱) نیز ملاحظه کرد. خط وصل کننده ۱A (تیمار A در گروه ۱) به ۲A

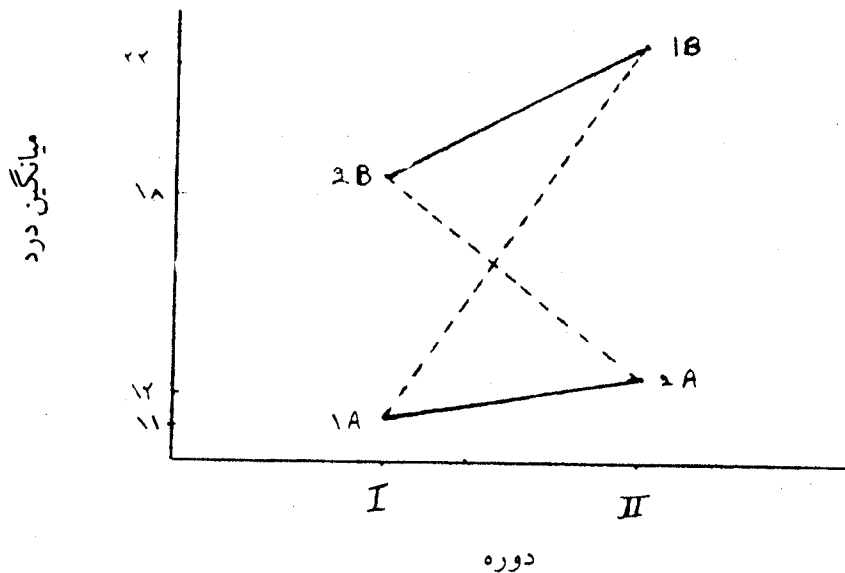
(تیمار A در گروه ۲) در پایین خط وصل کننده ۱B به ۲B قرار دارد. یعنی تیمار A در هر دو دوره بهتر بوده است. طول پاره خط ۱A به ۱B بیشتر از طول پاره خط ۲A به ۲B است، یعنی تیمار A در گروه اول نتیجه بهتری داده است. در این تحقیق رابطه ای معنسی دار بین سن، جنس و نوع سرطان در دو روش تزریق مرفین به دست نیامده است.

در پایان بدین وسیله از همکار محترم جناب آقای بهرام سلیمانی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای ارائه اطلاعات مربوط به بیمارستان سید الشهدای اصفهان تشکر و قدردانی می شود.

جدول ۱

گروه	دوره I $j=1$	دوره II $j=2$
۱ (AB) $i=1$	$Y_{1k} = \mu + \pi_1 + \tau_A + S_{1k} + \varepsilon_{1k}$ $k=1,2,\dots,n_1$	$Y_{1k} = \mu + \pi_1 + \tau_B + S_{1k} + \varepsilon_{1k} + \lambda_A$
۲ (BA) $i=2$	$Y_{2k} = \mu + \pi_2 + \tau_B + S_{2k} + \varepsilon_{2k}$ $k=1,2,\dots,n_2$	$Y_{2k} = \mu + \pi_2 + \tau_A + S_{2k} + \varepsilon_{2k} + \lambda_B$

نمودار ۱



جدول ۲

Source of Variation	d.f.	SS	EMS
Between _ Subjects:			
Carry-Over	۱	$\frac{\tau n_1 n_r}{n_1 + n_r} (\bar{y}_{1..} - \bar{y}_{r..})^2$	$\frac{\tau n_1 n_r (\lambda_A - \lambda_B)^2}{n_1 + n_r} + \tau \sigma_s^2 + \sigma^2$
B-S Residual	$n_1 + n_r - 2$	$\sum_{i=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} \frac{y_{i,k}^2}{\tau} - \sum_{i=1}^r \frac{y_{i..}^2}{\tau n_i}$	$\tau \sigma_s^2 + \sigma^2$
Within _ Subjects:			
Dirrect Treatment (Adjusted for Period)	۱	$\frac{n_1 n_r (\bar{y}_{1r.} - \bar{y}_{rr.} - \bar{y}_{r1.} + \bar{y}_{rr.})^2}{\tau (n_1 + n_r)}$	$\frac{\tau n_1 n_r [(\tau_A - \tau_B) - \frac{\lambda_A - \lambda_B}{\tau}]^2}{n_1 + n_r} + \sigma^2$
Periods (Adjusted for Treatment)	۱	$\frac{n_1 n_r (\bar{y}_{1..} - \bar{y}_{r..} + \bar{y}_{r1.} - \bar{y}_{rr.})^2}{\tau (n_1 + n_r)}$	$\frac{\tau n_1 n_r (\pi_1 - \pi_r)^2}{n_1 + n_r} + \sigma^2$
W-S Residual	$n_1 + n_r - 2$	$\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} y_{ijk}^2 - \sum_{i=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} \frac{y_{i,k}^2}{\tau} - \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^r \frac{y_{ij.}^2}{n_i} + \sum_{i=1}^r \frac{y_{i..}^2}{\tau n_i}$	σ^2
Total	$\tau (n_1 + n_r) - 1$	$\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^{n_i} y_{ijk}^2 - \frac{y_{...}^2}{\tau (n_1 + n_r)}$	

جدول ۳

گروه دوم (BA)		گروه اول (AB)	
دوره II	دوره I	دوره II	دوره I
۱۵/۳۶	۲۲/۵۵	۲۱/۸۲	۶/۱۸
۱۳/۷۳	۱۹/۸۲	۲۲/۵۵	۱۰/۹۱
۱۹/۹۱	۳۱/۴۵	۱۱/۲۷	۷/۶۴
۷/۸۲	۱۲/۲۷	۹/۲۷	۷/۲۷
۷/۶۴	۱۴/۳۶	۱۹/۸۲	۹/۹۱
۳۰	۳۵/۰۹	۳۴/۲۷	۲۰/۴۵
۷/۷۳	۱۲/۴۵	۴۲/۳۷	۲۰/۷۳
۶/۸۲	۹/۸۲	۱۱/۳۶	۴/۳۶
۹/۸۲	۱۲/۰۹	۳۰/۷۳	۱۸/۷۳
۸/۸۲	۱۵/۱۸	۲۰/۳۶	۱۰/۶۴
میانگین ۱۲/۷۵	میانگین ۱۸/۵۰۸	میانگین ۲۲/۳۸۲	میانگین ۱۱/۶۸۲

مراجع

- [1] Chow, Shein-Chung and Liu, Jen-Pei, (1998), *Design and Analysis of Clinical Trials*, John Wiley & Sons, New York.
- [2] Cornell, R.G., (1980), *Evaluation of Bioavailability Data Using Nonparametric Statistics*, In *Drug Absorption and Disposition: Statistical Consideration*, Ed.K.S. Albert, American Pharmaceutical Association, Pp. 51-57.
- [3] Fleiss, Joseph L., (1986), *The Design and Analysis of Clinical Experiment*, John Wiley & Sons, New York.
- [4] Gibbons, J.D., (1985), *Nonparametric Statistical Inference*, Marcel Dekker, New York.
- [5] Grizzle, J.E., (1965), *The Two-Period Change-Over Design and its Use in Clinical Trials*, *Biometrics*, 21, 467-480.
- [6] Hills, M. and Armitage, P., (1979), *The Two-Period Cross-Over Clinical Trial*, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 8, 7-20.
- [7] Hinkelmann, Klaus and Kempthorne, Oscar, (1994), *Design and Analysis of Experiment*, Volume I, John Wiley & Sons, New York.
- [8] Hollander, M. and Wolfe, D.A., (1973), *Nonparametric Statistical Methods*, John Wiley & Sons, New York.
- [9] Jones, B. and Kenwards, M.G., (1989, Reprinted 1995), *Design and Analysis of Cross-Over Trials*, Chapman And Hall, London.
- [10] Koch, G.G., (1972), *The Use of Nonparametric Methods in The Statistical Analysis of the Two-Period Change-Over Design*, *Biometrics*, 28, 577-584.
- [11] Pocock, S.J., (1983), *Clinical Trials, A Practical Approach*, John Wiley & Sons, New York.
- [12] Senn, Stephen, (1993, Reprinted 2000), *Cross-Over Trials in Clinical Research*, John Wiley & Sons, New York.
- [13] Senn, S.J. and Hildebrand, H., (1991), *Cross-Over Trials, Degrees of Freedom, The Carry-Over Problem and its Dual*, *Statistics in Medicine*, Vol. 10, 1361-1374.

آمار هنر و علم جمع آوری و تحلیل داده هاست.