

مدلبندی طرح‌های متقاطع ۲×۲ با حضور اثر منتقله برای داده‌های دوتایی

دکتر حسن جهانی هاشمی^۱، دکتر انوشیروان کاظم‌نژاد، دکتر مجتبی گنجعلی، دکتر مسعود امینی،
دکتر سقراط فقیه‌زاده

چکیده مقاله

در یک طرح موازی برای هر بیمار فقط یک پاسخ وجود دارد. معمولاً بیماران شرایط اولیه یکسانی نداشته و پاسخ به درمان آنها نیز متفاوت است. لذا برای مقایسه اثر تیمارها به طور معتبر، به تعداد زیادی از بیماران نیاز داریم که برای بعضی از بیماری‌ها ممکن است این امر امکان‌پذیر نباشد.

در یک مطالعه طولی معمولاً هر بیمار یک تیمار دریافت کرده و پاسخ او به تیمار در زمان‌های متفاوتی اندازه‌گیری می‌شود. در آنالیز داده‌های طولی وابستگی پاسخ‌های هر بیمار را باید مد نظر داشت.

در یک طرح متقاطع هر بیمار تیمارهای متفاوتی دریافت می‌کند لذا مانند یک مطالعه طولی، برای هر بیمار بیش از یک پاسخ وجود دارد که همبسته نیز هستند. در یک مطالعه متقاطع هر بیمار به عنوان کنترل خودش بوده و بنابراین تعداد کمتری بیمار مورد نیاز خواهد بود. در آنالیز داده‌های متقاطع علاوه بر مد نظر داشتن وابستگی پاسخ‌های هر بیمار باید اثر منتقله را نیز مورد رسیدگی قرار داد. در این مقاله با استفاده از مدل انتقالی (مارکف) و مدل‌های خطی تعمیم یافته (GLM) برای پاسخ‌های دوتایی مدلی ارائه شده که به طور هم زمان دو نکته فوق را رسیدگی می‌کند.

● واژه‌های کلیدی: اثر منتقله، طرح‌های متقاطع، مطالعات طولی، مدل‌های خطی تعمیم یافته (GLM)، مدل انتقالی (مارکف)، پاسخ‌های همبسته، دوره شستشو، لاجیت

مقدمه

در بسیاری از مطالعات مقایسه‌های بین - بیمار (between - patient) مد نظر می‌باشند که در آنها هر بیمار فقط یک تیمار را دریافت می‌کند. در بعضی موقعیت‌ها می‌توان به وسیله یک مطالعه درون بیمار (within - patient)، که در آن هر بیمار بیش از یک تیمار دریافت می‌کند، مقایسه دقیق‌تری انجام داد.

یک مسئله مهم در کار آزمایشی‌های تصادفی شده موازی (parallel) این است که بیماران شرایط اولیه یکسان نداشته و پاسخ به درمان آنها نیز متفاوت است. این بدین معنی است که برای تخمین اندازه تفاوت دو تیمار به طور معتبر، به گروه‌های زیادی از بیماران نیاز داریم. چنانچه بیمار به اندازه کافی در مطالعه وجود نداشته باشد، مقایسه اثر تیمار دارای دقت لازم نخواهد بود.

در خیلی از بیماری‌ها، کارآزمایی‌های بالینی فقط با یک تیمار برای هر

بیمار انجام می‌شود. مثلاً وقتی که روش‌های مختلف جراحی مقایسه می‌شوند، برای هر بیمار نمی‌توان دو روش جراحی را اجرا کرد، و یا در ارزیابی اثرات دارو درمانی طولانی مدت موقعیتی وجود ندارد که در آن هر بیمار بیش از یک تیمار دریافت کند و لاجرم بایستی کارآزمایی‌های تصادفی شده بزرگ انجام داد.

در بعضی کارآزمایی‌ها پاسخ‌های بیماران به درمان در زمان‌های نسبتاً کوتاه مد نظر است. این شرایط در بیماری‌های مزمن وجود دارد (مثل فشار خون، تنگی نفس و رماتیسم). اولین ارزیابی از کارایی تیمار در ارتباط با تسکین سریع ناراحتی‌ها می‌باشد لذا این امکان وجود دارد که به هر بیمار دو تیمار (یا بیشتر) در فواصل زمانی مساوی داد. برای هر بیمار می‌توان هر دو تیمار را ارزیابی کرد و بنابراین یک اندازه از تفاوت تیمار برای هر بیمار بدست خواهد آمد. آنالیزهای آماری بر اساس چنین مقایسه‌های درون - بیمار خواهند بود (۱). در چنین مطالعات تعداد بیمار کمتری نسبت به مطالعات بین - بیمار مورد نیاز خواهد بود.

انتقال یا عبور (cross-over) بیماران از یک تیمار به تیمار دیگر بایستی با دقت انجام شود.

برای اجتناب از ارزیابی در مقایسه تیمارها می‌توان ترتیب تیمارها را، برای هر بیمار، به تصادف انتخاب کرد.

یک طرح متقاطع، یک طرح بلوک تصادفی تعدیل شده است که در آن هر بلوک بیش از یک تیمار را در دوره‌های مختلف دریافت می‌کند. یک بلوک می‌تواند یک بیمار یا یک گروه از بیماران باشد. بیماران در هر بلوک دنباله‌های مختلف از تیمارها را دریافت می‌کنند (۲). یک طرح متقاطع به صورت $p \times q$ نشان داده می‌شود اگر P دنباله از تیمارها در q دوره زمانی مختلف مورد استفاده قرار گیرند.

در آنالیز یک طرح متقاطع توجه به اثر منتقل شونده (اثر تیمار دوره قبل که به دوره بعدی منتقل می‌شود) حائز اهمیت است. دوره شستشو به دوره استراحت بین دو دوره تیمار گفته می‌شود که در آن اثر تیمار در دوره اول به دوره بعدی منتقل نمی‌شود.

ساده‌ترین طرح متقاطع برای مقایسه دو تیمار (مثلاً A و B) عبارت است از یک طرح متقاطع با دو دنباله و دو دوره. این طرح یک طرح متقاطع استاندارد 2×2 نامیده شده و معمولاً به صورت AB/BA نشان داده

۱- استادیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین - دوره دکترای آمار زیستی دانشگاه تربیت مدرس

برای رسیدن به هدف مورد نظر، در این مقاله با استفاده از GLM و مدل انتقالی (مارکف) مدلی ارائه می شود تا ضمن توجه به همبستگی پاسخ های مربوط به یک عنصر، اثر منتقله نیز مورد رسیدگی قرار گیرد. برای داده های دوتایی به روشی مشابه با مدل خطی، به شرح زیر عمل می کنیم:

می دانیم که اگر Y دارای توزیع برنولی باشد با $p=P(Y=1)$ آنگاه $\mu=E(Y)=p$ لذا برای دوره اول خواهیم داشت:

$$\text{logit}[p(Y_{ijk}=1)] = \alpha + \pi_1 + \tau_A x_A + \tau_B x_B \quad (1)$$

که:

$$x_B = \begin{cases} 1 & \text{برای تیمار B} \\ 0 & \text{در غیر اینصورت} \end{cases} \quad x_A = \begin{cases} 1 & \text{برای تیمار A} \\ 0 & \text{در غیر اینصورت} \end{cases}$$

اگر سمت راست رابطه فوق را با η_1 نشان دهیم خواهیم داشت:

$$p = P(Y_{ijk}=1) = \frac{\exp(\eta_1)}{1 + \exp(\eta_1)} \quad (2)$$

برای داده های دوره دوم از مدل انتقالی مرتبه اول (مارکف) استفاده می کنیم (برای جزئیات بیشتر (۶) را ببینید):
توزیع توأم پاسخ برای هر عنصر عبارت است از:

$$f(y_{1ik}, y_{2ik}) = P(Y_{1ik} = y_{1ik}, Y_{2ik} = y_{2ik})$$

چون Y_{1ik} و Y_{2ik} دو مشاهده مربوط به یک عنصر می باشند که مستقل نیستند، احتمال توأم را به صورت زیر می نویسیم:

$$f(y_{1ik}, y_{2ik}) = f(y_{1ik}) f(y_{2ik} | y_{1ik}) \quad (3)$$

اما: (توزیع برنولی)

$$f(y_{1ik}) = p^{y_{1ik}} (1-p)^{1-y_{1ik}} \quad y_{1ik} = 0, 1$$

که: $p = P(Y_{1ik}=1)$ بنابراین با توجه به (۲)

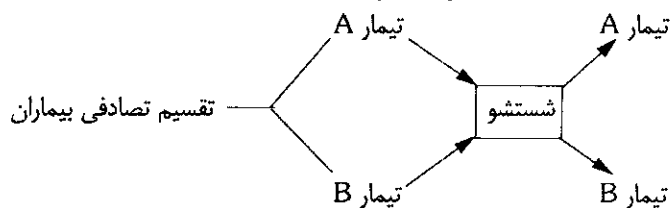
$$f(y_{1ik}) = \left[\frac{\exp(\eta_1)}{1 + \exp(\eta_1)} \right]^{y_{1ik}} \left[\frac{1}{1 + \exp(\eta_1)} \right]^{1-y_{1ik}} \quad y_{1ik} = 0, 1$$

و برای عبارت دوم در سمت راست معادله (۳) که مربوط به داده های دوره دوم می باشد از مدل انتقالی (مارکف) به شرح زیر استفاده می کنیم:

$$\text{logit}[P(Y_{2ik}=1 | Y_{1ik}=y_{1ik})] = \alpha + \pi_2 + \tau_A x_A + \tau_B x_B + \lambda_B x_A + \lambda_A x_B + \gamma y_{1ik} \quad (5)$$

رابطه (۵) مشابه رابطه (۱) است اما برای داده های دوره دوم نوشته شده است. مزیت استفاده از این روش این است که برای داده های دوره دوم اثر منتقله (با حضور λ_A و λ_B) و وابستگی پاسخ دوم به پاسخ اول (با حضور γ) به طور همزمان لحاظ شده اند. سمت راست رابطه فوق را با η_2 نشان داده

می شود. یک مثال از طرح متقاطع استاندارد ۲×۲ به صورت زیر می باشد:



در آنالیز داده های متقاطع چنانچه آزمون مربوط به برابری اثرات منتقله معنی دار شود تدبیر کلی این است که برای آزمون اثر تیمار، اطلاعات دوره دوم رها شده و صرفاً اطلاعات دوره اول، مشابه یک طرح موازی، مورد استفاده قرار گیرد. اگر به طور جدی مصمم هستیم حتی در موقعیتی که اثر منتقله وجود دارد از کارآزمایی ۲×۲ استفاده کنیم مسلماً در آنالیز باید از تمامی اطلاعات استفاده نماییم. روشی که (۱۰) ارائه کرده است مبتنی است بر ماکزیم نمودن درستنمایی حاشیه ای. در حالی که (۱۴) از مدل های حاشیه ای و معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE) استفاده نموده است. اما (۱۱) مناسب بودن مدل های حاشیه ای را مورد نقد قرار داده و بیان کرده اند که بعضی معایب این روش به خوبی شناخته نشده اند. (۱۶) برای پاسخ های دوتایی، دو روش اثر تصادفی و اثر ثابت را مورد مقایسه قرار داده اند. در این مقاله هدف این است که برای داده های دوتایی، با حضور اثر منتقله، مدل مناسبی ارائه شود تا ضمن این که امکان استفاده از اطلاعات هر دو دوره فراهم می گردد، ابهامات بیان شده توسط (۱۱) نیز برطرف گردد. برای جزئیات بیشتر به (۱، ۳، ۱۷، ۱۸ و ۱۹) مراجعه شود.

مواد و روش ها

اگر Y_{ijk} متغیر پاسخ (نرمال) برای عنصر k ام در دوره j ام از گروه i ام باشد آنگاه مدل (خطی) به صورت زیر نوشته می شود (مدل اثر تصادفی (۳)).

$$Y_{ijk} = \mu + \pi_j + \tau_{d[i,j]} + S_{ik} + \lambda_{d[i,j-1]} + e_{ijk}$$

$$i=1,2 \quad j=1,2 \quad k=1, \dots, n_i$$

μ : میانگین کل

$\tau_{d[i,j]}$: اثر تیمار داده شده در دوره j از گروه i

$\lambda_{d[i,j-1]}$: اثر منتقله تیمار داده شده در دوره $(j-1)$ از گروه i که $\lambda_{d[i,0]} = 0$

S_{ik} : اثر تصادفی عنصر k در گروه i با میانگین صفر و واریانس σ_s^2

e_{ijk} : خطای تصادفی با میانگین صفر و واریانس σ^2 و مستقل از S_{ik}

اثر منتقله شکلی از اثر متقابل دوره و تیمار است (۴).

در مدل های خطی معمولاً از میانگین پاسخ برای مدلبندی استفاده می شود. در مدل های خطی تعمیم یافته (GLM) تابعی از میانگین

برای مدلبندی مورد استفاده قرار می گیرد. اصطلاحاً این تابع را

«تابع پیوند» می نامند. برای پاسخ های دوتایی (مثل ۰ و ۱) از تابع پیوند

لجیت استفاده می شود. (برای جزئیات بیشتر (۵) را ببینید). تابع لجیت به

$$\text{logit}(x) = \ln \frac{x}{1-x} \quad 0 < x < 1$$

چنانچه فرض کنیم $\text{logit}(x) = \eta$ خواهیم داشت:

$$\ln \frac{x}{1-x} = \eta \Rightarrow \frac{x}{1-x} = \exp(\eta) \Rightarrow x = \exp(\eta) - x \exp(\eta) \Rightarrow x(1 + \exp(\eta)) = \exp(\eta) \Rightarrow x = \frac{\exp(\eta)}{1 + \exp(\eta)}$$

برای بدست آوردن برآوردهای $\alpha, \pi, \tau, \lambda, \gamma$ می توان از نرم افزار SAS استفاده کرد.

کاربرد

به منظور مقایسه تأثیر دو رژیم غذایی «بارهنگ» و «سبوس» بر روی قند خون، یک مطالعه متقاطع دو مرحله ای در بیمارستان امین اصفهان (مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم) انجام شد. در این مطالعه ۲۲ بیمار زن ۴۰ تا ۵۰ ساله به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول ابتدا رژیم بارهنگ (تیمار A) و سپس رژیم سبوس (تیمار B) را دریافت کردند. در گروه دوم ترتیب دریافت تیمارها برعکس بوده است. بین دو دوره یک دوره شستشو به مدت دو هفته در نظر گرفته شده است. در پایان هر دوره قند خون بیماران اندازه گیری شده است (بر حسب میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر). برای قند خون بالا (بیشتر از ۱۲۶) کد ۱ و برای قند خون پائین (کمتر از ۱۲۶) کد ۰ در نظر گرفته شده است. اطلاعات به دست آمده در جدول زیر خلاصه شده اند:

جمع	(۰،۰)	(۰،۱)	(۱،۰)	(۱،۱)	
گروه ۱ (AB)	۱۱	۴	۱	۲	۴
گروه ۲ (BA)	۱۱	۳	۱	۱	۶

به عنوان مثال :

- ۲ نفر در گروه اول بوده اند که پس از تیمار A در دوره اول، قند خون بالا (کد ۱) و پس از دریافت تیمار B در دوره دوم، قند خون پائین (کد ۰) داشته اند.

- ۶ نفر در گروه دوم بوده اند که پس از دریافت هر دو تیمار قند خون بالا داشته اند.

با استفاده از نرم افزار SAS (Proc genmod) برآورد پارامترها به شرح زیر به دست آمده اند:

پارامتر	مقدار برآورد	خطای معیار	مقدار احتمال
مقدار ثابت (α)	-۰/۱۹۵	۱/۳۶۳۶	۰/۸۸۶۳
اثر دوره (π)	۰/۰۸۷۱	۲/۱۸۷۶	۰/۹۶۸۲
اثر تیمار (τ)	۰/۳۷۷۳	۰/۸۷۱۵	۰/۶۶۵۱
اثر منقله (λ)	-۱/۱۳۸۹	۱/۳۵۵	۰/۴۰۰۶
وابستگی (γ)	۲/۴۶۳۶	۱/۰۵۷	۰/۰۱۹۸

همان طور که ملاحظه می شود، فقط اثر پارامتر پنجم (وابستگی) معنی دار است. یعنی: بخت داشتن قند خون بالا در دوره دوم برای کسی که در دوره اول قند خون بالا داشته تقریباً ۱۲ برابر $\exp(2/4636) = 11/75$ بیشتر از کسی است که در دوره اول قند خون پائین داشته است.

مشابه روابط (۱) و (۴) خواهیم داشت :

$$f(y_{i2k} | y_{i1k}) = \left[\frac{\exp(\eta_2)}{1 + \exp(\eta_2)} \right]^{y_{i2k}} \left[\frac{1}{1 + \exp(\eta_2)} \right]^{1 - y_{i2k}} \quad y_{i2k} = 0, 1 \quad (6)$$

در روابط فوق قیود زیر را در نظر می گیریم:

$$\pi = -\pi_1 = \pi_2 \quad \tau = -\tau_A = \tau_B \quad \lambda = -\lambda_A = \lambda_B$$

لذا در دوره اول خواهیم داشت :

$$\logit[P(Y_{11k}=1)] = \alpha - \pi - \tau \quad \text{گروه (AB) ۱}$$

$$\logit[P(Y_{21k}=1)] = \alpha - \pi + \tau \quad \text{گروه (BA) ۲}$$

و برای دوره دوم :

$$\logit[P(Y_{12k}=1 | Y_{11k}=0)] = \alpha + \pi + \tau - \lambda \quad \text{گروه (AB) ۱}$$

$$\logit[P(Y_{12k}=1 | Y_{11k}=1)] = \alpha + \pi + \tau - \lambda + \gamma$$

$$\logit[P(Y_{22k}=1 | Y_{21k}=0)] = \alpha + \pi - \tau + \lambda \quad \text{گروه (BA) ۲}$$

$$\logit[P(Y_{22k}=1 | Y_{21k}=1)] = \alpha + \pi - \tau + \lambda + \gamma$$

برای برآورد پارامترها از روش حداکثر درستمانی استفاده می کنیم:

سهام عنصر kام از گروه نام در معادله درستمانی عبارت است از:

$$f(y_{i1k}, y_{i2k})$$

لذا :

$$L = \prod_{i=1}^n \prod_{k=1}^{n_i} f(y_{i1k}, y_{i2k}) = \prod_i \prod_k f(y_{i1k}) f(y_{i2k} | y_{i1k})$$

از دو طرف رابطه بالا لگاریتم می گیریم:

$$l = \ln L = \sum_{i,k} \{ \ln f(y_{i1k}) + \ln f(y_{i2k} | y_{i1k}) \} \quad (8)$$

با استفاده از (۴) داریم :

$$\ln f(y_{i1k}) = \ln \left[\frac{\exp(\eta_1)}{1 + \exp(\eta_1)} \right]^{y_{i1k}} + \ln \left[\frac{1}{1 + \exp(\eta_1)} \right]^{1 - y_{i1k}} \quad (9)$$

$$\ln f(y_{i1k}) = y_{i1k} \ln \left[\frac{\exp(\eta_1)}{1 + \exp(\eta_1)} \right] + (1 - y_{i1k}) \ln \left[\frac{1}{1 + \exp(\eta_1)} \right]$$

همچنین با استفاده از (۶) داریم :

$$\ln f(y_{i2k} | y_{i1k}) = y_{i2k} \ln \left[\frac{\exp(\eta_2)}{1 + \exp(\eta_2)} \right] + (1 - y_{i2k}) \ln \left[\frac{1}{1 + \exp(\eta_2)} \right] \quad (10)$$

با جایگذاری (۹) و (۱۰) در رابطه (۸) خواهیم داشت:

$$l = \sum_{i,k} \left\{ y_{i1k} \ln \left[\frac{\exp(\eta_1)}{1 + \exp(\eta_1)} \right] + (1 - y_{i1k}) \ln \left[\frac{1}{1 + \exp(\eta_1)} \right] + y_{i2k} \ln \left[\frac{\exp(\eta_2)}{1 + \exp(\eta_2)} \right] + (1 - y_{i2k}) \ln \left[\frac{1}{1 + \exp(\eta_2)} \right] \right\}$$

بحث

مورد استفاده قرار می‌دهد. همچنین (۱۴) با در نظر گرفتن مدل‌های حاشیه‌ای و معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE) برای داده‌های دوتایی، نسبت بخت‌ها را به عنوان معیاری برای ارتباط مورد استفاده قرار داده‌اند. اما (۱۱) مناسب بودن مدل‌های حاشیه‌ای برای اندازه‌گیری‌های مکرر در کارآزمایی‌های بالینی را مورد نقد و بررسی قرار داده و بیان کرده‌اند که بعضی معایب این روش به خوبی شناخته نشده‌اند. لذا بهتر است روش‌های آرایه شده توسط (۱۰) و (۱۴) به دلیل وجود ابهاماتی در آنها انجام نشوند. (۸) برای پاسخ‌های رتبه‌ای، یک مدل اثر تصادفی را مورد بررسی قرار داده‌اند که روش برازش پیچیده‌ای داشته و در عمل چندان قابل استفاده نیست. (۱۳) برای پاسخ‌های تکراری طبقه‌ای با اثر تصادفی روش‌های ناپارامتری را مورد استفاده قرار داده است. اما با توجه به این که برای داده‌های دوتایی معمولاً توزیع برنولی در نظر گرفته می‌شود به نظر می‌رسد روش او برای این نوع داده‌ها مناسب نباشد. (۷) برای آنالیز کارآزمایی‌های متقاطع آزمون‌های شرطی و دقیق را مورد بحث قرار داده است. او سه روش: یک یک شماری، نمونه‌گیری تصادفی و ترکیبی از نمونه‌گیری با اهمیت و یک یک شماری را بیان کرده است اما روش‌های او برای موقعیتی مناسب هستند که اثر منتقله وجود نداشته باشد. ما در این مقاله از مدل انتقالی (مارکف) استفاده کرده‌ایم طوری که ضمن رفع ابهاماتی نظیر آنچه برای (۱۰) و (۱۴) توسط (۱۱) بیان شده است، دو موضوع مورد نظر (اثر منتقله و همبستگی بین پاسخ‌های یک عنصر) در یک رابطه، به طور همزمان، مدلبندی شوند.

در یک طرح موازی برای هر عنصر فقط یک پاسخ وجود دارد که فرض می‌شود پاسخ عناصر مختلف مستقل از یکدیگر هستند. در یک مطالعه طولی برای هر عنصر بیش از یک پاسخ وجود دارد که فرض می‌شود پاسخ‌های هر عنصر وابسته بوده و پاسخ عناصر مختلف مستقل از یکدیگرند. در آنالیز داده‌های طولی باید وابستگی پاسخ‌های هر عنصر را مد نظر داشت زیرا در غیر این صورت استنباط‌های نادرست خواهیم داشت (۶). یک طرح متقاطع را می‌توان حالت خاصی از مطالعات طولی دانست زیرا در این طرح نیز برای هر عنصر بیش از یک پاسخ وجود دارد. البته در یک طرح متقاطع هر عنصر تیمارهای متفاوتی دریافت می‌کند در حالی که در یک مطالعه طولی معمولاً هر عنصر یک تیمار دریافت کرده و پاسخ او به تیمار در زمان‌های متفاوتی اندازه‌گیری می‌شود. لذا در آنالیز داده‌های متقاطع علاوه بر مد نظر داشتن وابستگی پاسخ‌های هر عنصر باید اثر منتقله را نیز مورد رسیدگی قرار داد. برای آنالیز داده‌های متقاطع نظرات متفاوتی بیان شده است. (۹) و (۱۲) معتقد هستند ابتدا یک آزمون مقدماتی در مورد اثرات منتقله انجام شود و در صورت معنی دار شدن فقط اطلاعات دوره اول برای اثر تیمار مورد استفاده قرار گیرد. در حالی که (۱۵) و (۱۹) اعتقاد می‌کنند که برای اثرات منتقله اصولاً آزمون‌های توصیه نمی‌کنند. (۱۰) یک روش مبتنی بر ماکزیم نمودن درستنمایی حاشیه‌ای برای آنالیز داده‌های دوتایی با اثر تصادفی آرایه داده است. روش او مدل‌های استقلال محلی را

مراجع

- 1- Pocock, S.J. *Clinical trials, a practical approach*. New York, John Wiley, 1983.
- 2- Chow SC, Liu JP. *Design and analysis of clinical trials*. New York, John Wiley, 1998.
- 3- Jones B, Kenward MG. *Design and analysis of cross-over trials*. London, Chapman and Hall, 1989.
- 4- Senn SJ, Hildebrand H. *Cross-over trials, Degrees of freedom, The carry-over problem and its dual*. *Statistics in Medicine* 1991; Vol. 10:1361-1374.
- 5- McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models*. London, Chapman and Hall, 1989.
- 6- Diggle PJ, Liang KY, Zeger SL. *Analysis of Longitudinal Data*. London, Clarendon press. Oxford, 1994.
- 7- Patefield M. *Conditional and exact tests in cross-over trials*. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2000; 10(1): 109-129.
- 8- Ezzet F, Whitehead J. *A random effect model for ordinal responses from a cross-over trial*. *Statistics in Medicine* 1991; Vol.10:901-907.
- 9- Grizzle, J.E. *The two period change-over design and its use in clinical trials*. *Biometrics* 1965;21:467-80.
- 10- Conaway MR. *A random effects model for binary data*. *Biometrics* 1990;46:317-328.
- 11- Lindsey JK, Lambert P. *On the appropriateness of marginal models for repeated measurements in clinical trials*. *Statistics in Medicine* 1998;17:447-469.
- 12- Hills, M. and Armitage, P. *The two-period cross-over clinical trial*. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1979;8:7-20.
- 13- Agresti A. *Distribution-free fitting of logit models with random effects for repeated categorical responses*. *Statistics in Medicine* 1993;12:1969-1987.

- 14- Lipsitz SR, Laird NM, Harrington DP. Generalized estimating equations for correlated binary data: Using the odds ratio as a measure of association. *Biometrika* 1991;78,1:153-160.
- 15- Freeman, P.R. The performance of the two-stage analysis of two-treatment, two-period cross-over trials. *Statistics in Medicine* 1989;8:1421-32.
- 16- Larsen K, Petersen JH, Jørgensen EB, Endahl L. Interpreting parameters in the Logistic Regression model with random effects. *Biometrics* 2000;909-914.
- 17- Fleiss JL. *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. New York, John Wiley, 1986.
- 18- Hinkelmann K, Kempthorne O. *Design and Analysis of Experiments*. New York, John Wiley, Volume 1, 1994.
- 19- Senn S. *Cross-over trials in clinical research*. New York, John Wiley 1993 (Reprinted 2000).