

# THIẾT KẾ AB/BA TRONG KIỂM ĐỊNH THUỐC

Nguyễn Đình Hiền  
Bộ môn Công nghệ phần mềm

## Tóm tắt

Trong Y học, Nông nghiệp, Giáo dục và nhiều ngành khác có một loại thí nghiệm rất phổ biến với cái tên khó dịch cho đúng ý nghĩa là **Cross over** (tạm dịch là bắt chéo). Thí nghiệm này bắt nguồn từ thiết kế **AB/BAB** để thử nghiệm hiệu lực của 2 loại thuốc A, B sau đó mở rộng ra thành thiết kế **Cross over** để thử nghiệm nhiều loại thuốc và để so sánh nhiều cách xử lý (**Treatment**) trong các loại kiểm định khác. Trong bài này chúng tôi tập trung giới thiệu thiết kế AB/BA, bài sau sẽ giới thiệu về Cross over.

## Summary

Crossover designs are popular in medicine, agriculture, manufacturing, education, and many other disciplines. We begin with a two period, two treatment **crossover design AB/BA**, to compare two medicaments A, B. The Crossover design (trial) in general is more complicate and will be present in the next paper.

### 1- Giới thiệu thiết kế crossover AB/BA

Để so sánh hiệu lực của 2 loại thuốc A và B người ta chọn ngẫu nhiên 2 nhóm cá thể. Nhóm 1 gồm m cá thể dùng thuốc A, nghỉ một thời gian (wash out time để loại ảnh hưởng dư thừa của thuốc ở giai đoạn 1) rồi dùng thuốc B. Nhóm 2 gồm n cá thể thì ngược lại dùng thuốc B, nghỉ một thời gian rồi dùng thuốc A.

|       | Giai đoạn 1 | Nghỉ | Giai đoạn 2 |
|-------|-------------|------|-------------|
| Day 1 | A           |      | B           |
| Day 2 | B           |      | A           |

Có 2 mô hình hay dùng là mô hình **Grizzle** và mô hình **Koch**

Mô hình Grizzle

$$Y_{ijk} = \mu + b_{ij} + \pi_k + \Phi_m + \lambda_m + \varepsilon_{ijk}$$

$Y_{ijk}$  là số liệu thu được trên cá thể j của dãy i, ở giai đoạn k khi dùng thuốc m,  $\mu$  là trung bình chung,  $b_{ij}$  là ảnh hưởng ngẫu nhiên của cá thể, giả thiết phân phối chuẩn  $N(0, \sigma_b^2)$ ,  $\pi_k$  là ảnh hưởng cố định của giai đoạn k,  $\Phi_m$  là ảnh hưởng cố định của thuốc m,  $\varepsilon_{ijk}$  là sai số ngẫu nhiên giả thiết phân phối chuẩn  $N(0, \sigma_\varepsilon^2)$ ,  $\lambda_m$  là ảnh hưởng dư thừa và có 2 giá trị:  $\lambda_A$  là ảnh hưởng dư thừa của A trong dãy AB,  $\lambda_B$  là ảnh hưởng dư thừa của B trong dãy BA.

Số liệu trong Excel được ghi vào bảng sau, có tính thêm tổng C và hiệu D

| Cá thể<br>(đơn vị) | Dãy<br>Sequence | Giai đoạn 1<br>Period 1 | Giai đoạn 2<br>Period 2 | Tổng<br>Sum C       | Hiệu<br>D           |
|--------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|
| 1                  |                 | $Y_{111}$               | $Y_{211}$               | $Y_{111} + Y_{211}$ | $Y_{111} - Y_{211}$ |
| ...                | Dãy 1           | ...                     | ...                     | ...                 | ...                 |
| m                  |                 | $Y_{11m}$               | $Y_{21m}$               | $Y_{11m} + Y_{21m}$ | $Y_{11m} - Y_{21m}$ |

| Tb cộng |              | $\bar{Y}_{11}$ | $\bar{Y}_{21}$ | $\bar{C}_1(Y)$      | $\bar{D}_1(Y)$      |
|---------|--------------|----------------|----------------|---------------------|---------------------|
| 1       |              | $Y_{121}$      | $Y_{221}$      | $Y_{121} + Y_{221}$ | $Y_{121} - Y_{221}$ |
| ...     | <b>Dãy 2</b> | ...            | ...            | ...                 | ...                 |
| n       |              | $Y_{12n}$      | $Y_{22n}$      | $Y_{12n} + Y_{22n}$ | $Y_{12n} - Y_{22n}$ |
| Tb cộng |              | $\bar{Y}_{12}$ | $\bar{Y}_{22}$ | $\bar{C}_2(Y)$      | $\bar{D}_2(Y)$      |

Mô hình Grizzle sẽ được trình bày kỹ ở phần sau.

## 2- Mô hình Koch

**a- Mô hình Koch** dựa trên kỳ vọng của các trung bình cộng (gọi thuốc A là 1, thuốc B là 2) của bảng trên

Kỳ vọng của các trung bình cộng:

$$\text{Dãy AB} \quad \bar{Y}_{11} \quad \mu + \pi_1 + \Phi_1 \quad \bar{Y}_{21} \quad \mu + \pi_2 + \Phi_2 + \lambda_A$$

$$\text{Dãy BA} \quad \bar{Y}_{12} \quad \mu + \pi_1 + \Phi_2 \quad \bar{Y}_{22} \quad \mu + \pi_2 + \Phi_1 + \lambda_B$$

Suy ra kỳ vọng của :

$$\bar{C}_1(Y) \quad 2\mu + \pi_1 + \pi_2 + \Phi_1 + \Phi_2 + \lambda_A$$

$$\bar{C}_2(Y) \quad 2\mu + \pi_1 + \pi_2 + \Phi_1 + \Phi_2 + \lambda_B \quad \bar{C}_1(Y) - \bar{C}_2(Y) \quad \lambda_A - \lambda_B$$

$$\bar{D}_1(Y) \quad \pi_1 - \pi_2 + \Phi_1 - \Phi_2 - \lambda_A$$

$$\bar{D}_2(Y) \quad \pi_1 - \pi_2 + \Phi_2 - \Phi_1 - \lambda_B \quad \bar{D}_1(Y) - \bar{D}_2(Y) \quad 2(\Phi_1 - \Phi_2) + (\lambda_B - \lambda_A)$$

$$\bar{D}_1(Y) + \bar{D}_2(Y) \quad \pi_1 - \pi_2 - (\lambda_B + \lambda_A)$$

Từ đó có cách tính:

Kiểm định T về tác dụng dư thừa với giả thiết  $H_0: \lambda = \lambda_A - \lambda_B = 0$  hay  $\lambda_A = \lambda_B$

$$T_1 = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{(\bar{C}_1(Y) - \bar{C}_2(Y))}{\sqrt{(SQ_{C1} + SQ_{C2}) / (N - 2)}}$$

$SQ_{C1}$  và  $SQ_{C2}$  là các tổng bình phương độ lệch của dãy tổng số  $C_1$  và dãy  $C_2$

Quy trình kiểm định này thường gọi tắt là **SEQ**

Nếu chấp nhận  $H_0: \lambda = 0$  thì kiểm định giả thiết  $(\Phi_1 - \Phi_2) = 0$  hay  $\Phi_1 = \Phi_2$   
bằng kiểm định T

$$T_2 = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{(\bar{D}_1(Y) - \bar{D}_2(Y))}{\sqrt{(SQ_{D1} + SQ_{D2}) / (N - 2)}}$$

$SQ_{D1}$  và  $SQ_{D2}$  là các tổng bình phương độ lệch của dãy hiệu số  $D_1$  và dãy  $D_2$

Quy trình kiểm định này thường gọi là **CROSS**

Nếu bác bỏ giả thiết  $H_0$  về tác dụng dư thừa (tức là chấp nhận  $\lambda \neq 0$ ) thì xem xét hiệu số của kết quả ở giai đoạn 1 (trong bảng gọi là  $\bar{Y}_{11}$  và  $\bar{Y}_{12}$ ).

$\bar{Y}_{11} - \bar{Y}_{12}$  có kỳ vọng  $\Phi_1 - \Phi_2$ . Từ đó có kiểm định T đối với giả thiết  $(\Phi_1 - \Phi_2) = 0$

$$T_3 = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{(\bar{Y}_{11} - \bar{Y}_{12})}{\sqrt{(SQ_{Y1} + SQ_{Y2}) / (N - 2)}}$$

$SQ_{Y1}$  và  $SQ_{Y2}$  là các tổng bình phương độ lệch của dãy số  $Y_{11}$  và dãy  $Y_{12}$

Quy trình kiểm định này thường gọi là **PAR**

Ngoài ra nếu không có tác dụng dư thừa ( $\lambda = 0$ ) có thể kiểm định ảnh hưởng của giai đoạn (Kiểm định giả thiết  $\pi_1 - \pi_2 = 0$ ) bằng tiêu chuẩn T

$$T_4 = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{(\bar{D}_1(Y) + \bar{D}_2(Y))}{\sqrt{(SQ_{D1} + SQ_{D2}) / (N - 2)}}$$

### 2.3 Thí dụ cụ thể [3]

Số liệu gốc

| F formoterrol |     | S salbutamol |     |
|---------------|-----|--------------|-----|
| A             |     | B            |     |
| ca            | Day | S            | F   |
| 1             | FS  | 270          | 310 |
| 2             | SF  | 370          | 385 |
| 3             | SF  | 310          | 400 |
| 4             | FS  | 260          | 310 |
| 5             | SF  | 380          | 410 |
| 6             | FS  | 300          | 370 |
| 7             | FS  | 390          | 410 |
| 9             | SF  | 290          | 320 |
| 10            | FS  | 210          | 250 |
| 11            | FS  | 350          | 380 |
| 12            | SF  | 260          | 340 |
| 13            | SF  | 90           | 220 |
| 14            | FS  | 365          | 330 |

Viết lại để tính trong Excel

| cathe        | Day | Y1      | Y2      | Tổng C  | Hiệu D |
|--------------|-----|---------|---------|---------|--------|
| 1            | AB  | 310     | 270     | 580     | 40     |
| 2            | AB  | 310     | 260     | 570     | 50     |
| 3            | AB  | 370     | 300     | 670     | 70     |
| 4            | AB  | 410     | 390     | 800     | 20     |
| 5            | AB  | 250     | 210     | 460     | 40     |
| 6            | AB  | 380     | 350     | 730     | 30     |
| 7            | AB  | 330     | 365     | 695     | -35    |
| Trung bình   |     | 337.143 | 306.429 | 643.571 | 30.714 |
| Tổng độ lệch |     | 17342.9 | 25135.7 | 78435.7 | 6521.4 |
| 8            | BA  | 370     | 385     | 755     | -15    |
| 9            | BA  | 310     | 400     | 710     | -90    |
| 10           | BA  | 380     | 410     | 790     | -30    |
| 11           | BA  | 290     | 320     | 610     | -30    |
| 12           | BA  | 260     | 340     | 600     | -80    |
| 13           | BA  | 90      | 220     | 310     | -130   |
| Trung bình   |     | 283.333 | 345.833 | 629.167 | -62.5  |
| Tổng độ lệch |     | 55533.3 | 25120.8 | 151321  | 9987.5 |

### 2.4 Kết quả tính trong Excel

Kiểm định T trong quy trình **SEQ** (dùng biến  $C_1$  và  $C_2$ )

**Pre-test to check assumption of negligible carryover effects:**

$$\text{Test statistic: } T = \sqrt{\frac{7 \times 6}{13}} \frac{643.57 - 629.17}{\sqrt{(78435.71 + 151320.83) / 11}} = 0.1791 ;$$

p value: p = 0.8611.

Kiểm định T trong quy trình **CROSS** (dùng biến  $D_1$  và  $D_2$ )

**Test for differences between treatment effects**

$$\text{Test statistic: } T = \sqrt{\frac{7 \times 6}{13}} \frac{30.71 - (-62.50)}{\sqrt{(6521.43 + 9987.50) / 11}} = 4.3247 ;$$

p value: p = 0.0012.

Kiểm định T trong quy trình **PAR** (dùng biến  $Y_{11}, Y_{12}$ )

**Test for differences between treatment effects**

**Test statistic**

$$T = \sqrt{\frac{7 \times 6}{13}} \left( \frac{337,143 - 283,33}{\sqrt{\frac{(17342,86 + 55533,33)}{11}}} \right) = 1,188$$

Kiểm định T đối với giai đoạn

**Test for period**

|                       |                                                                                                               |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Test statistic</b> | $T = \sqrt{\frac{7 \times 6}{13}} \frac{(30,71 + (-62,50))}{\sqrt{\frac{(6521,43 + 9987,50)}{11}}} = -1,4749$ |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 2.4 Chương trình SAS đối với quy trình Koch

```

data senn;
input patient sequence $ B A;
cards;
1 AB 310 270
2 BA 385 370
3 BA 400 310
4 AB 310 260
5 BA 410 380
6 AB 370 300
7 AB 410 390
8 BA 320 290
9 AB 250 210
10 AB 380 350
11 BA 340 260
12 BA 220 90
13 AB 330 365
run;

proc print data=senn;
title 'Thi du cross over AB/BA';
run;
data diff;
set senn;
sum = A + B;
dif2= A - B;
if sequence='AB' then dif1= A;
if sequence='BA' then dif1= B;
if sequence='AB' then dif=0.5*(A-B);
if sequence='BA' then dif=0.5*(B-A);
run;
proc sort data=diff;
by sequence;
run;

```

```
proc univariate data=diff ;
by sequence;
var A B sum dif dif1 dif2;
title2 'Thong ke co ban';
run;
```

```
proc ttest data=diff;
class sequence;
var sum dif1 dif dif2;
title2 'Kiem dinh T';
run;
```

```
proc npar1way data=diff wilcoxon;
class sequence;
var sum dif1 dif dif2;
title2 'Kiem dinh phi tham so ';
run;
```

Chương trình này do chúng tôi biên soạn lại từ 1 số chương trình của SAS bao gồm phân đọc số liệu (kết quả khi dùng thuốc A, B), tạo ra các biến Dif1 ở cột 1 ( $X_1$ ,  $Y_1$ ), biến tổng Sum (C1, C2), biến hiệu Dif (D1, D2), biến Dif2 (D1,-D2).

Chương trình cho khá nhiều kết quả:

#### **Phần thống kê cơ bản:**

Các số đặc trưng cơ bản của các biến X1, Y1, X2, Y2, C1, C2, D1, D2 trong hai dãy AB, BA.

#### **Phần kiểm định T:**

Kiểm định T đối với (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>), biến Sum, Quy trình SEQ

Kiểm định T đối với (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>), biến Dif, Quy trình CROSS

Kiểm định T đối với (X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>), biến Dif1, Quy trình PAR

Kiểm định T đối với (D1, -D2), biến Dif2, kiểm định ảnh hưởng của giai đoạn

Kiểm định sự bằng nhau của phương sai cho cả 4 quy trình

#### **Phần kiểm định phi tham số:**

Kiểm định Wilcoxon two sample test cho cả 4 quy trình

Thí dụ kết quả trong phần thống kê cơ bản đối với biến Sum

Thi du cross over AB/BA  
Thong ke co ban

09:10 Monday, March 8,

----- sequence=AB -----

The UNIVARIATE Procedure  
Variable: sum

Moments

|                 |            |                  |            |
|-----------------|------------|------------------|------------|
| N               | 7          | Sum Weights      | 7          |
| Mean            | 643.571429 | Sum Observations | 4505       |
| Std Deviation   | 114.335555 | Variance         | 13072.619  |
| Skewness        | -0.3455241 | Kurtosis         | -0.3664792 |
| Uncorrected SS  | 2977725    | Corrected SS     | 78435.7143 |
| Coeff Variation | 17.7657909 | Std Error Mean   | 43.2147776 |

Basic Statistical Measures

| Location |          | Variability         |           |
|----------|----------|---------------------|-----------|
| Mean     | 643.5714 | Std Deviation       | 114.33555 |
| Median   | 670.0000 | Variance            | 13073     |
| Mode     | .        | Range               | 340.00000 |
|          |          | Interquartile Range | 160.00000 |

Thi du cross over AB/BA  
Thong ke co ban

09:10 Monday, March 8,

----- sequence=BA -----

The UNIVARIATE Procedure  
Variable: sum

Moments

|                 |            |                  |            |
|-----------------|------------|------------------|------------|
| N               | 6          | Sum Weights      | 6          |
| Mean            | 629.166667 | Sum Observations | 3775       |
| Std Deviation   | 173.965993 | Variance         | 30264.1667 |
| Skewness        | -1.4737256 | Kurtosis         | 2.41696396 |
| Uncorrected SS  | 2526425    | Corrected SS     | 151320.833 |
| Coeff Variation | 27.650224  | Std Error Mean   | 71.0213192 |

Basic Statistical Measures

| Location |          | Variability         |           |
|----------|----------|---------------------|-----------|
| Mean     | 629.1667 | Std Deviation       | 173.96599 |
| Median   | 660.0000 | Variance            | 30264     |
| Mode     | .        | Range               | 480.00000 |
|          |          | Interquartile Range | 155.00000 |

Kết quả kiểm định T

T-Tests

| Variable | Method        | Variances | DF   | t Value | Pr >  t |
|----------|---------------|-----------|------|---------|---------|
| sum      | Pooled        | Equal     | 11   | 0.18    | 0.8611  |
| sum      | Satterthwaite | Unequal   | 8.43 | 0.17    | 0.8665  |
| dif1     | Pooled        | Equal     | 11   | 1.19    | 0.2597  |
| dif1     | Satterthwaite | Unequal   | 7.18 | 1.13    | 0.2945  |
| dif      | Pooled        | Equal     | 11   | 4.32    | 0.0012  |
| dif      | Satterthwaite | Unequal   | 9.1  | 4.22    | 0.0022  |
| dif2     | Pooled        | Equal     | 11   | -1.47   | 0.1683  |
| dif2     | Satterthwaite | Unequal   | 9.1  | -1.44   | 0.1838  |

## Kết quả kiểm định phi tham số

Thi du cross over AB/BA  
Kiem dinh phi tham so

09:10 Monday, March 8, 2010

### The NPAR1WAY Procedure

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable sum  
Classified by Variable sequence

| sequence | N | Sum of Scores | Expected Under H0 | Std Dev Under H0 | Mean Score |
|----------|---|---------------|-------------------|------------------|------------|
| AB       | 7 | 47.0          | 49.0              | 7.0              | 6.714286   |
| BA       | 6 | 44.0          | 42.0              | 7.0              | 7.333333   |

### Wilcoxon Two-Sample Test

Statistic 44.0000

Normal Approximation

Z 0.2143

One-Sided Pr > Z 0.4152

Two-Sided Pr > |Z| 0.8303

t Approximation

One-Sided Pr > Z 0.4170

Two-Sided Pr > |Z| 0.8339

Z includes a continuity correction of 0.5.

### Kruskal-Wallis Test

Chi-Square 0.0816

DF 1

Pr > Chi-Square 0.7751

## 3 Mô hình Grizzle

$$Y_{ijk} = \mu + b_{ij} + \pi_k + \Phi_m + \lambda_m + \varepsilon_{ijk}$$

$Y_{ijk}$  là số liệu thu được trên cá thể  $j$  của dãy  $i$ , ở giai đoạn  $k$  khi dùng thuốc  $m$ ,  $\mu$  là trung bình chung,  $b_{ij}$  là ảnh hưởng ngẫu nhiên của cá thể, giả thiết phân phối chuẩn  $N(0, \sigma_b^2)$ ,  $\pi_k$  ảnh hưởng cố định của giai đoạn  $k$ ,  $\Phi_m$  ảnh hưởng cố định của thuốc  $m$ ,  $\varepsilon_{ijk}$  là sai số ngẫu nhiên giả thiết phân phối chuẩn  $N(0, \sigma_e^2)$ ,  $\lambda_m$  là ảnh hưởng dư thừa và có 2 giá trị  $\lambda_A$  là ảnh hưởng dư thừa của A,  $\lambda_B$  là ảnh hưởng dư thừa của B.

### 4.1 Số liệu (lấy trong tài liệu [4] viết lại theo 5 cột)

| Cathe | day | gdoan | thuoc | hieuluc |
|-------|-----|-------|-------|---------|
| 1     | AB  | 1     | A     | 15      |
| 1     | AB  | 2     | B     | 10      |
| 2     | AB  | 1     | A     | 14      |
| 2     | AB  | 2     | B     | 11      |
| 3     | AB  | 1     | A     | 16      |
| 3     | AB  | 2     | B     | 10      |
| 4     | AB  | 1     | A     | 15      |
| 4     | AB  | 2     | B     | 9       |
| 5     | AB  | 1     | A     | 16      |
| 5     | AB  | 2     | B     | 9       |

|    |    |   |   |    |
|----|----|---|---|----|
| 6  | BA | 1 | B | 11 |
| 6  | BA | 2 | A | 15 |
| 7  | BA | 1 | B | 10 |
| 7  | BA | 2 | A | 14 |
| 8  | BA | 1 | B | 9  |
| 8  | BA | 2 | A | 16 |
| 9  | BA | 1 | B | 12 |
| 9  | BA | 2 | A | 15 |
| 10 | BA | 1 | B | 11 |
| 10 | BA | 2 | A | 14 |

Có thể tính bằng General linear model trong SPSS nhưng kết quả rất ít không được như mong muốn. Chỉ có SAS là có các đoạn chương trình tốt để tính crossover AB/BA

#### 4.2 Kết quả trong SPSS 16

```
UNIANOVA hluc BY day gdoan thuoc cathe
  /RANDOM=cathe
  /METHOD=SSTYPE(3)
  /INTERCEPT=INCLUDE
  /EMMEANS=TABLES(gdoan) COMPARE ADJ(LSD)
  /EMMEANS=TABLES(thuoc) COMPARE ADJ(LSD)
  /CRITERIA=ALPHA(.05)
  /DESIGN=day gdoan thuoc cathe(day).
```

##### Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: hluc

| Source     |            | Type III Sum of Squares | df | Mean Square        | F       | Sig. |
|------------|------------|-------------------------|----|--------------------|---------|------|
| Intercept  | Hypothesis | 3175.200                | 1  | 3175.200           | 7.056E3 | .000 |
|            | Error      | 3.600                   | 8  | .450 <sup>a</sup>  |         |      |
| day        | Hypothesis | .200                    | 1  | .200               | .444    | .524 |
|            | Error      | 3.600                   | 8  | .450 <sup>a</sup>  |         |      |
| gdoan      | Hypothesis | 1.800                   | 1  | 1.800              | 1.440   | .264 |
|            | Error      | 10.000                  | 8  | 1.250 <sup>b</sup> |         |      |
| thuoc      | Hypothesis | 115.200                 | 1  | 115.200            | 92.160  | .000 |
|            | Error      | 10.000                  | 8  | 1.250 <sup>b</sup> |         |      |
| cathe(day) | Hypothesis | 3.600                   | 8  | .450               | .360    | .915 |
|            | Error      | 10.000                  | 8  | 1.250 <sup>b</sup> |         |      |

a. MS(cathe(day))

b. MS(Error)

##### Estimates

Dependent Variable: hluc

| thuoc | Mean                | Std. Error | 95% Confidence Interval |             |
|-------|---------------------|------------|-------------------------|-------------|
|       |                     |            | Lower Bound             | Upper Bound |
| A     | 15.000 <sup>a</sup> | .354       | 14.185                  | 15.815      |
| B     | 10.200 <sup>a</sup> | .354       | 9.385                   | 11.015      |

a. Based on modified population marginal mean.

**4.3 Chương trình SAS** Số liệu ở phần 4.1 với tên cột seq (dãy ) patient ( cá thể ) period (giai đoạn) trt (thuốc) result (hiệu lực)

##### 4.3.1 using glm

```
proc glm data=orig ;
  class seq patient period trt ;
  model result = seq patient(seq) period trt ;
  random patient(seq) ;
```



```
test h=seq e=patient(seq);
lsmeans seq trt ;
run ;    /*use type III sums of squares */
```

#### 4.3.2 using Proc Mixed with a Random Statement.

```
proc mixed data=orig ;
class seq patient period trt ;
model result = seq period trt ;
random patient(seq) / subject=patient
type=cs;
run ;
```

#### 4.3.3 using proc mixed with a repeated statement.

```
proc mixed data=orig ;
class seq patient period trt ;
model result = seq period trt ;
repeated / subject=patient type=cs r;
run ;
/*obtained the same results with type=un.*/
```

Kết quả SAS

#### The GLM Procedure

nt Variable: dur

| Source          | DF | Sum of Squares | Mean Square | F Value | Pr > F |
|-----------------|----|----------------|-------------|---------|--------|
| Model           | 11 | 120.8000000    | 10.9818182  | 8.79    | 0.0024 |
| Error           | 8  | 10.0000000     | 1.2500000   |         |        |
| Corrected Total | 19 | 130.8000000    |             |         |        |

|          |           |          |          |
|----------|-----------|----------|----------|
| R-Square | Coeff Var | Root MSE | dur Mean |
| 0.923547 | 8.873286  | 1.118034 | 12.60000 |

| Source    | DF | Type III SS | Mean Square | F Value | Pr > F |
|-----------|----|-------------|-------------|---------|--------|
| seq       | 1  | 0.2000000   | 0.2000000   | 0.16    | 0.6996 |
| subj(seq) | 8  | 3.6000000   | 0.4500000   | 0.36    | 0.9151 |
| treat     | 1  | 115.2000000 | 115.2000000 | 92.16   | <.0001 |
| period    | 1  | 1.8000000   | 1.8000000   | 1.44    | 0.2645 |

#### Tests of Hypotheses Using the Type I MS for subj(seq) as an Error Term

| Source | DF | Type I SS  | Mean Square | F Value | Pr > F |
|--------|----|------------|-------------|---------|--------|
| seq    | 1  | 0.20000000 | 0.20000000  | 0.44    | 0.5237 |

|                                      |     |                          |                                               |           |
|--------------------------------------|-----|--------------------------|-----------------------------------------------|-----------|
|                                      |     | H0:LSMean1=LSMean2       |                                               | Pr >  t   |
| treat                                | dur | LSMEAN                   |                                               |           |
| A                                    |     | 15.0000000               | <.0001                                        |           |
| B                                    |     | 10.2000000               |                                               |           |
|                                      |     |                          |                                               |           |
| treat                                | dur | LSMEAN                   | 95% Confidence Limits                         |           |
| A                                    |     | 15.000000                | 14.184704                                     | 15.815296 |
| B                                    |     | 10.200000                | 9.384704                                      | 11.015296 |
|                                      |     |                          |                                               |           |
| Least Squares Means for Effect treat |     |                          |                                               |           |
|                                      |     | Difference Between Means | 95% Confidence Limits for LSMean(i)-LSMean(j) |           |
| i                                    | j   |                          |                                               |           |
| 1                                    | 2   | 4.800000                 | 3.646998                                      | 5.953002  |

#### 4.4 Tính theo mô hình Koch trong Excel

|            | Cathe | Day | Y1     | Y2 |           | C    | D    | Y1    |
|------------|-------|-----|--------|----|-----------|------|------|-------|
| Y11        | 1     | AB  | 15     | 10 | Y21       | 25   | 5    | 15    |
|            | 2     | AB  | 14     | 11 |           | 25   | 3    | 14    |
|            | 3     | AB  | 16     | 10 |           | 26   | 6    | 16    |
|            | 4     | AB  | 15     | 9  |           | 24   | 6    | 15    |
|            | 5     | AB  | 16     | 9  |           | 25   | 7    | 16    |
|            |       |     |        |    |           |      |      |       |
| Tbình      |       |     |        |    |           | 25   | 5.4  | 15.2  |
| TBFDI      |       |     |        |    |           | 2    | 9.2  | 2.8   |
| Y12        |       |     |        |    | Y22       |      |      |       |
|            | 6     | BA  | 11     | 15 |           | 26   | -4   | 15    |
|            | 7     | BA  | 10     | 14 |           | 24   | -4   | 14    |
|            | 8     | BA  | 9      | 16 |           | 25   | -7   | 16    |
|            | 9     | BA  | 12     | 15 |           | 27   | -3   | 15    |
|            | 10    | BA  | 11     | 14 |           | 25   | -3   | 14    |
|            |       |     |        |    |           |      |      |       |
| Tbình      |       |     |        |    |           | 25.4 | 4.2  | 14.8  |
| TBFDI      |       |     |        |    |           | 5.2  | 10.8 | 2.8   |
|            |       |     |        |    |           |      |      |       |
| carry over |       | T1  | -0.667 |    | Treatment |      | T3   | 0.756 |
| Treatment  |       | T2  | 9.6    |    | Period    |      | T4   | 1.2   |

#### Tính theo mô hình Koch trong SAS

Thi du cross over AB/BA  
Thong ke co ban

09:50 Thursday, March 11

----- sequence=BA -----

The UNIVARIATE Procedure  
Variable: sum

#### Moments

|                 |            |                  |            |
|-----------------|------------|------------------|------------|
| N               | 5          | Sum Weights      | 5          |
| Mean            | 25.4       | Sum Observations | 127        |
| Std Deviation   | 1.14017543 | Variance         | 1.3        |
| Skewness        | 0.40479601 | Kurtosis         | -0.1775148 |
| Uncorrected SS  | 3231       | Corrected SS     | 5.2        |
| Coeff Variation | 4.48887963 | Std Error Mean   | 0.50990195 |

----- sequence=AB -----

The UNIVARIATE Procedure  
Variable: dif

Moments

|                 |            |                  |            |
|-----------------|------------|------------------|------------|
| N               | 5          | Sum Weights      | 5          |
| Mean            | 2.7        | Sum Observations | 13.5       |
| Std Deviation   | 0.75828754 | Variance         | 0.575      |
| Skewness        | -1.1180799 | Kurtosis         | 1.45557656 |
| Uncorrected SS  | 38.75      | Corrected SS     | 2.3        |
| Coeff Variation | 28.0847239 | Std Error Mean   | 0.3391165  |

T-Tests

| Variable | Method        | Variances | DF   | t Value | Pr >  t |
|----------|---------------|-----------|------|---------|---------|
| sum      | Pooled        | Equal     | 8    | -0.67   | 0.5237  |
| sum      | Satterthwaite | Unequal   | 6.68 | -0.67   | 0.5273  |
| dif1     | Pooled        | Equal     | 8    | 0.76    | 0.4714  |
| dif1     | Satterthwaite | Unequal   | 8    | 0.76    | 0.4714  |
| dif      | Pooled        | Equal     | 8    | 9.60    | <.0001  |
| dif      | Satterthwaite | Unequal   | 7.95 | 9.60    | <.0001  |
| dif2     | Pooled        | Equal     | 8    | 1.20    | 0.2645  |
| dif2     | Satterthwaite | Unequal   | 7.95 | 1.20    | 0.2647  |

Equality of Variances

| Variable | Method   | Num DF | Den DF | F Value | Pr > F |
|----------|----------|--------|--------|---------|--------|
| sum      | Folded F | 4      | 4      | 2.60    | 0.3772 |
| dif1     | Folded F | 4      | 4      | 1.00    | 1.0000 |
| dif      | Folded F | 4      | 4      | 1.17    | 0.8803 |
| dif2     | Folded F | 4      | 4      | 1.17    | 0.8803 |

Tài liệu tham khảo:

- 1 The AB/BA Cross-over (1996) How to perform the two-stage analysis if you can't be persuaded that you shouldn't. Stephen Senn. Published in: Hansen, B and De Ridder, M. Liber Amicorum Roel van Strik, Erasmus University, Rotterdam,.
- 2 The T-Test procedure AB/BA Crossover Design. Support SAS.
- 3 2 x 2 \_Crossover \_contin.sas. SAS example
- 4 Review Various Methods to Perform the Analysis of a 2 Treatment, 2 Period Crossover Study By Rocco Brunelle IPT SPROM - March 1, 2000.