مقارنة بعض الطرائق المعلمية واللامعلمية لتقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50)

أ. م. أيمان حسن أحمد الباحث عمر عادل عبد الوهاب
كلية الادارة والاقتصاد- جامعة بغداد
قسم الاحصاء

المستخلص

يمثل هذا البحث محاولة من قبل الباحث للتوسع في استخدام المقدرات المعلمية واللامعلمية لتقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50)، حيث قام الباحث باستخدام ثلاث مقدرات لا معلمية ومقارنة النتائج الخاصة بها ، حيث تضمن البحث المقدر الاول وهو (سبيرمان- كاربير) والمقدر الثاني (المتوسط المتحرك) والمقدر الثالث (الجرع المتطرفة الفعّالة) ، وأستخدم الباحث طريقة (تصغير مربع كاي) كطريقة معلمية ، ولقد قام الباحث من خلال هذا البحث حساب متوسط الخطأ التربيعي (mean square error) للجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50) لتلك المقدرات والمقارنة فيما بينها ، وقد أظهر البحث أفضليه طريقة (تصغير مربع كاي) في تقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50) بالنسبة للطرائق اللامعلميه المستخدمة بالبحث .

المصطلحات الرئيسية للبحث/ مقارب التوزيع، تقدير منحنى، منحنى الجرعة والاستجابة، الجرعة الفعالة 50.

مجلة العلوم الاقتصادية والإدارية
المجلد 19
العدد 73
الصفحات 453- 470

ملاحظة / هذا البحث مستل من رسالة ماجستير لم تناقش بعد

1.1 المقدمة

أن دراسة طرائق وتحليل التجارب الحياتية كان لها الاهتمام الواسع والكبير من قِبَل العلماء والباحثين الإحصائيين .حيث تعد الطرائق المعلمية في تقدير التجارب الحياتية هي الأوسع والأكثر استخداماً ولكن في بعض الحالات يتعذر على الطرائق المعلمية تقدير وتحليل بيانات التجارب الحياتية والتي قد تؤدي فيما أذا استخدمت إلى نتائج مضللة كون الطرائق المعلمية تستخدم على وفق توزيعات ذات معالم معرفة ، ومن هنا ظهرت الحاجة إلى طرائق تقدير لا تتبع الفرضيات الأساسية حيث تعطي نتائج معقولة في حالة استخدامها. وفي حالة كون البيانات تتبع توزيعاً معلوماً فأنه بالإمكان استخدام الطرائق اللامعلمية في التقدير على هذه البيانات والمقارنة بينها . وعندما تكون البيانات ثنائية الاستجابة أي انه أما يكون هناك حدوث استجابة أو عدم حدوث استجابة وهذه الحوادث تكون غالباً موصوفة كنجاح او فشل. ويعتبر أنموذج الانحدار اللوجستي الأكثر شيوعاً في مثل هذه البيانات . ومن العلاقات التي تعد ضمن طرائق الإحصاء الحياتي هي علاقة الجرعة – الاستجابة (**Dose – Response**) حيث يتم تقسيم الجرع من قِبَل الباحثين على ثلاثة أصناف وذلك تبعاً لمدى الاستجابة أو التأثير في المجموعة المختبرية حيث يشمل الصنف الأول على جرعة الأمان (**Safety Dose**) وهي تعرف على أنها جرع صغيرة لا تحدث أي استجابة معنوية أو تأثير واضح والصنف الثاني هي الجرع الأكثر فعالية من الصنف الأول وتسمى الجرع الفعّالة أو (الجرع العلاجية) والتي تعطي الاستجابة المطلوبة والصنف الثالث من الجرع هي الجرع العليا والتي قد تعطي تأثيراً شديداً مما يؤدي الى حصول استجابة عكسية . وأن الصنف الثاني هو الاكثر شيوعاً لدى الباحثين حيث يتم تقدير الجرع من خلال دراستها وتقسيمها الى مجموعة من الجرع الفعّالة حيث تعرف على أنها (أي جرعة تؤدي الى حصول أستجابة في مفردة واحدة أو اكثر في المجموعة التي تعطى الجرعة لها) ومن أهمها الجرعة الوسيطة المؤثرة (**ED50**) والتي تعرف على أنها (تلك الجرعة التي تحقق أستجابة مقدارها **50%** من مجموع المفردات التي تتعرض لتلك الجرعة .

وسوف يتناول هذا البحث تطبيق هذه الطرائق في التقدير والتحليل الإحصائي ألمعلمي و اللامعلمي في التجارب الحياتية. حيث تناول البحث في المبحث الاول المقدمة ومشكلة البحث وهدف البحث وفي المبحث الثاني تضمن الجانب النظري والمبحث الثالث تضمن الجانب العملي حيث تناول تحليل البيانات وتطبيق الطرائق الأربعة و أظهار النتائج ' أما في المبحث الرابع تم كتابة الاستنتاجات والتوصيات .

1.2 مشكلة البحث

أذا كانت لدينا بيانات تتبع أحد التوزيعات المعلمية فيمكن تطبيق الطرائق المعلمية و اللا معلمية على تلك البيانات وأخذ النتائج بعين الاعتبار ، وعندما تكون لدينا بيانات لا تتبع توزيع معين فأنه ليس بالإمكان تطبيق الطرق المعلمية عليها في التقدير كون البيانات لا تنطبق مع الفروض الأساسية ، وبعد تطبيق الطرائق المذكورة انفا واستحصال النتائج كما سيأتي في المبحث الثالث من البحث حيث تم استخدام معيار المقارنة مناسب ، حيث أخذ الباحث معيار متوسط الخطأ ألتربيعي (**mean square error**) أساساً للمقارنة لتلك الطرائق التي أستخدمها الباحث لتقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة (**ED50**) ، وعلى هذا الأساس قام الباحث بدراسة هذا الموضوع .

1.3 هدف البحث

يهدف هذا البحث إلى تطبيق الطرائق الإحصائية المعلمية والمتمثلة بطريقة (تصغير مربع كآي) والطرق اللامعلمية المتمثلة (طريقة سبيرمان – كاربير) و(طريقة المتوسط المتحرك) و(طريقة الجرعات المتطرفة الفعّالة) لتقدير الجرعة الوسيطة (**ED50**) والمقارنة بين هذا الطرائق على أساس معيار متوسط الخطأ ألتربيعي (**mean square error**) والحصول على أفضل تقدير للجرعة الوسيطة (**ED50**)

الجانب النظري:

2.1 الانموذج اللوجستي Logistic model

ويستخدم هذا النموذج بشكل واسع في الأبحاث الحياتية لتمثيل العلاقة بين احتمال الاستجابة ومقياس الجرعة . ويمكن التعبير عن هذا النموذج بحسب الصيغة الآتية

$$P(x_i) = \frac{1}{1+e^{-(A+Bxi)}} \quad \text{.........}(1)$$

0 o.w

إذ أن $-\infty < A < \infty \quad B > 0 - \infty < x < \infty$ (*A*)،(*B*) معلمات غير معروفة ويتم تقديرها . (*x*) متغير عشوائي يمثل الاحتمالية لمقياس الجرعة وهي عبارة عن متغيرات توضيحية وسميت هذه الدالة بدالة التطوّر أو دالة النمو (*Growth Function*)من خلال تطبيقها في المجال البيولوجي وتستخدم الدالة اللوجستية على مدى واسع في الظواهر الفيزيائية و الكيميائية ولهذا السبب ربما تكون هذه الدالة عنصراً أساسيا أكثر من المنحنى الطبيعي وقد ذكر مجموعة من الخواص التي يتميز بها كل من المنحنى الطبيعي الاحتمالي والمنحنى اللوجستي و يكون استخدام الدالة اللوجستية أسهل من استخدام دالة التوزيع الطبيعي حسابياً و يكون المنحنى اللوجستي مقارباً جداً للمنحنى الطبيعي ماعدا الأطراف إذ أن أطراف المنحنى اللوجستي أطول من أطراف منحنى التوزيع لذلك و يكون من الصعب التميّز بينهما إن المنحنى الطبيعي يقترب من نهاياته بشكل أسرع من المنحنى اللوجستي . يكون المنحنيان متماثلين حول القيمة $x = \mu$. من الصعب التميّز بين النموذجين الطبيعي و اللوجستي إلا عندما يكون حجم العينة كبيراً

2.2 تحويل النموذج اللوجستي *Logit Transformation*

يمكن تمثيل العلاقة بين الجرعة والاستجابة بمنحنى شبيه بالحرف (S) عندما نرسم العلاقة بين النسبة المئوية للاستجابة ولوغاريتم الجرعة. فإذا كانت العلاقة بين النسبة (*P*) ولوغاريتم الجرعة (*x*) ممثلة بالمعادلة رقم (1) فيمكن تحويل العلاقة إلى خطية وبحسب الصيغة الآتية .

$$L = Logit(P) = \ln(P/q) = A + Bx \quad \text{..........}(2)$$

ويسمى *L* بتحويل *Logit* . ويمكن تقدير المعلمات (*A*)،(*B*) بطريقة الإمكان الأعظم أو بطريقة تصغير مربع كاي .

سوف يتم تقسيم طرائق التقدير على قسمين /

2.3 أولاً / الطرائق المعلمية :.

وتستخدم هذه الطرق في حالة كون البيانات أخذت توزيعاً معيناً كأن يكون توزيعاً طبيعياً فنستطيع معرفة معالم التوزيع من خلال المتوسط μ والتباين σx^2، ومن اهم وأبرز طرائق التقديرالمعلمي

1 – **طريقة الامكان الاعظم** (Maximum Likelihood Method)

تعتمد هذه الطريقة على أيجاد قيم $\hat{\beta}$ وهي عبارة عن تقديرات للمتجه β والتي تجعل الدالة في نهايتها العظمى ، وعلى فرض r_i من المتغيرات العشوائية المستقلة y_1، y_2 ، y_k ..... و تتوزع ثنائي الحدين بمعلمتين (n_i ، p_i) وأن (y_i) تمثل مجموع حالات النجاح في كل محاولة من (n_i) وان دالة الكثافة الاحتمالية لـــ (y_i) هي :

$$P(Y_i = y_i) = C_{yi}^{ni} (P_i)^{yi} (1-P_i)^{ni-yi} \quad ....(3)$$

0 o.w

وأن دالة الامكان الاعظم لبيانات (Y_i) تكون بحسب الصيغة :

$$L(y_i, P) = \prod_{i=1}^{k} C_{yi}^{ni} (P_i)^{yi} (1-P_i)^{ni-yi} \quad ....(4)$$

فإذا كانت هناك عدة مستويات للجرعة وللوغاريتم الجرعة *(x)* ،(*i=1*، 2 ،...*k*) وأعطيت لمجموعة مكونة من (*ni*) من الوحدات المختبرية و(r_i) تمثل عدد الوحدات المستجيبة فنسبة الاستجابة في (*i th*) من المجموعات

$$P_i = {r_i}/{n_i} \quad ....(5)$$

$$q_i = 1 - P_i \quad ....(6)$$

ولوغاريتم دالة الإمكان الأعظم .

$$\ln[L(r_i, P)] = \sum_{i=1}^{k} \ln C_{ri}^{ni} + \sum_{i=1}^{k} (r_i) \ln(P_i) + \sum_{i=1}^{k} (n_i - r_i) \ln(1-P_i) \quad ... \; (7)$$

وللحصول على تقدير الإمكان الأعظم نشتق المعادلة (7) بالنسبة للمعالم المراد تقديرها *A*)،*B*) وكما في الصيغة

$$\left[{\partial \ln(L)}/{\partial A} \right] = \sum_{i=1}^{k} r_i \left({1}/{P_i} \right) \left({\partial P_i}/{\partial A} \right) - \sum_{i=1}^{k} (n_i - r_i) \left({1}/{1-P_i} \right) \left({\partial P_i}/{\partial A} \right)$$

$$= \sum_{i=1}^{k} \left(\frac{n_i (P_i - \hat{P}_i)}{\hat{P}_i \hat{q}_i} \right) \left({\partial P_i}/{\partial A} \right) \quad ....(\; 8 \;)$$

$$\left({\partial \ln(L)}/{\partial B} \right) = \sum_{i=1}^{k} r_i \left({1}/{P_i} \right) \left({\partial P_i}/{\partial B} \right) - \sum_{i=1}^{k} (n_i - r_i) \left({1}/{1-P_i} \right) \left({\partial P_i}/{\partial B} \right)$$

$$= \sum_{i=1}^{k} \left(\frac{n_i (P_i - \hat{P}_i)}{\hat{P}_i \hat{q}_i} \right) \left(\partial P_i \big/ \partial B \right) \qquad \text{…………(9)}$$

ولإيجاد تقدير الإمكان الأعظم للمعلمات *A*)،*B*) تحل المعادلتان المذكورتان انفا باستخدام طريقة نيــوتن رافسون (*Newton Raphson*) وحسب الصيغة الآتية

$$t_{(s+1)} = t_{(s)} - G^{-1} g(s) \qquad \text{……………………(10)}$$

t(s+1) متجه يمثل المعلمات المراد تقديرها و *t(s)* متجه يمثل القيم الأولية للمعلمات
g(s) متجه يمثل المشتقة الأولى للوغاريتم دالة الإمكان الأعظم وتكون بحسب الصيغة الاتية

$$g(s) = \begin{bmatrix} \partial \ln(L) \big/ \partial A \\ \\ \partial \ln(L) \big/ \partial B \end{bmatrix} \qquad \text{……………..(11)}$$

G مصفوفة تمثل القيمة المتوقعة للقيمة السالبة للمشتقة الثانية للوغاريتم دالة الإمكان الأعظــم وتكــون حسب الصيغة الآتية

$$G = \begin{bmatrix} -E\left(\partial^2 \ln(L) \big/ (\partial A)^2 \right) & -E\left(\partial^2 \ln(L) \big/ \partial A \partial B \right) \\ \\ -E\left(\partial^2 \ln(L) \big/ \partial A \partial B \right) & -E\left(\partial^2 \ln(L) \big/ (\partial B)^2 \right) \end{bmatrix} \qquad \text{……… (12)}$$

إذ أن

$$-E\left(\partial^2 \ln(L) \big/ (\partial A)^2 \right) = \sum_{i=1}^{k} \left(n_i \big/ \hat{P}_i \hat{q}_i \right) \left(\partial P_i \big/ \partial A \right)^2 \qquad \text{………..(13)}$$

$$-E\left(\partial^2 \ln(L) \big/ \partial A \partial B \right) = \sum_{i=1}^{k} \left(n_i \big/ \hat{P}_i \hat{q}_i \right) \left(\partial P_i \big/ \partial A \right) \left(\partial P_i \big/ \partial B \right) \qquad \text{…………..(14)}$$

$$-E\left(\partial^2 \ln(L) \big/ (\partial B)^2 \right) = \sum_{i=1}^{k} \left(n_i \big/ \hat{P}_i \hat{q}_i \right) \left(\partial P_i \big/ \partial B \right)^2 \qquad \text{…………(15)}$$

حيث تسمى المصفوفة (G) (*Fisher Scoring*)
فأن احتمال الاستجابة الذي يمثل التوزيع اللوجستي وحسب الصيغة (2) فإن

$$\left(\partial P_i \big/ \partial A \right) = \frac{e^{-(A+Bxi)}}{\left[1+e^{-(A+Bxi)}\right]^2} = P_i q_i \qquad \text{..........(16)}$$

$$\left(\partial P_i \big/ \partial B \right) = \frac{e^{-(A+Bxi)} x_i}{\left[1+e^{-(A+Bxi)}\right]^2} = P_i q_i x_i \qquad \text{..........(17)}$$

2 ـ **طريقة تصغير مربع كاي** χ^2 (Minimum χ^2 Method)

طريقة تصغير مربع كاي إن هذه الطريقة تقوم على جعل مجموع مربع كاي أصغر ما يمكن فـإذا كانـت *Oi*،*Ei* هي القيمة المشاهدة والمتوقعة على التوالي والعائدة إلى (*i th*) من مستويات الجرعة . فان مربع كاي يمكن التعبير عنه بحسب الصيغة الآتية .

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{k} \frac{(Oi - Ei)^2}{Ei}$$

$$= \sum_{i=1}^{k} \left[\frac{(n_i P_i - n_i \hat{P}_i)^2}{n_i \hat{P}_i} + \frac{(n_i q_i - n_i \hat{q}_i)^2}{n_i \hat{q}_i} \right]$$

$$= \sum_{i=1}^{k} \left[\frac{n_i^{\,2} (P_i - \hat{P}_i)^2}{n_i \hat{P}_i} + \frac{n_i^{\,2} (q_i - \hat{q}_i)^2}{n_i \hat{q}_i} \right]$$

$$= \sum_{i=1}^{k} \left(\frac{n_i}{\hat{P}_i \hat{q}_i} \right) (P_i - \hat{P}_i)^2 \text{......}(18)$$

إذ أن $P_i , \hat{P}_i$ **تمثل نسبة الاستجابة المتوقعة والمشاهدة على التوالي حيث**

$$(q_i = 1 - P_i)\text{......}(\hat{q}_i = 1 - \hat{P}_i)$$

ولغرض تقدير المعلمات من الممكن استخدام صيغة تقريبية بدلاً من الصيغة (18) وذلك باستخدام سلسلة تايلور (*Taylor Series*) والتي تكون حسب الصيغة الآتية

$$f(x) = f(a) + \left. \frac{\partial f(x)}{\partial x} \right|_{x=a} (x-a) + \left. \frac{\partial^2 f(x)}{(\partial x)^2} \right|_{x=a} (x-a)^2 + \ldots \qquad \text{.......(19)}$$

ويمكن تقريب $\left(Pi - \hat{P}i\right)$ **من الحد الأول من سلسلة تايلور وبحسب الصـيغة للوصـول إلـى المـدى ألمنطلقي للدالة**

$$P-\hat{P}\approx F'(\cdot)\left[F^{-1}(P)-F^{-1}(\hat{P})\right] \qquad ....(20)$$

إذ أن :

$F'(.)$ مشتقة الدالة التراكمية $F(.)$

$F^{-1}(P)$ نظير الاستجابة المشاهد

$F^{-1}(\hat{P})$ نظير الاستجابة المتوقع

وقد بيّن **Berkson** في عام ***1946*** إن قيّم المعلمات المقدرة بتصغير الصيغة التقريبية وصيغة مربع كاي لبيرسون متقاربة جداً وأقترح عدم استخدام العمليات المكررة ***(Iterative Process)*** للتقدير (في حالة التوزيع اللوجستي فقط) واستخدام طريقة المربعات الصغرى وذلك باستخدام سلسلة تايلور للحل لأي درجة من الدقة . فإذا كان احتمال الاستجابة ممثل بالتوزيع اللوجستك فإن .

نظير الاستجابة المشاهد هو $F^{-1}(P)=\ln(P/q)=L_i$

نظير الاستجابة المتوقع هو $F^{-1}(\hat{P})=\ln(\hat{P}/\hat{q})=L'_i$

إذ أن

$$P(L'_i)=F(L'_i)=\frac{1}{1+e^{-L'i}} \quad ، \quad L'=A+Bxi$$

وان

$$\left(\partial P(L'_i)/\partial L_i\right)=\frac{e^{-L'i}}{1+e^{-L'i}}=\hat{P}_i\hat{q}_i=Z_i \qquad ....(21)$$

وباستخدام الصيغة (20) فإن

$$(P_i-\hat{P}_i)\approx Z_i(L_i-L'_i)$$
$$\approx \hat{P}_i\hat{q}_i(L_i-L'_i) \qquad ....(22)$$

وبتعويض المعادلة (22) في المعادلة (18) ينتج

$$Logit\chi^2=\sum_{i=1}^{k}\left(\frac{n_i}{\hat{P}_i\hat{q}_i}\right)\left(\hat{P}_i\hat{q}_i\right)^2(L_i-L'_i)^2$$
$$=\sum_{i=1}^{k}n_iw_i(L_i-L'_i)^2 \qquad ....(23)$$

إذ أن

ni عدد الوحدات المختبرية

Li نظير الاستجابة المشاهد عند ***xi*** ، ***Li'*** نظير الاستجابة المتوقع عند ***xi***

wi معامل الترجيح ويكون حسب الصيغة الآتية

$$w = \hat{P}\hat{q} \qquad \text{..........(24)}$$

وهذه الحالة خاصة بالنموذج اللوجستي وللحصول على المعادلات الطبيعية والتي نحصل منها على تقــدير تصغير ($Logit\ \chi^2$) للمعلمات (A)،(B) وكما يأتي .

$$\left(\partial\chi^2 \big/ \partial A\right) = 2\sum_{i=1}^{k} n_i w_i (L_i - L_i')(\partial L_i' / \partial A)$$

$$0 = \sum_{i=1}^{k} n_i w_i (L_i - L_i') \qquad \text{......(25)}$$

$$\left(\partial\chi^2 \big/ \partial B\right) = 2\sum_{i=1}^{k} n_i w_i (L_i - L_i')(\partial L_i' / \partial B)$$

$$0 = \sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i (L_i - L_i') \qquad \text{......(26)}$$

وبحل المعادلتين (25) و (26) آنيــا نحصل على .

$$a = \bar{L} - \hat{b}\bar{x}$$

حيث تكون $\bar{X}$ مساوية الى

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i \Big/ \sum_{i=1}^{k} n_i w_i \qquad \text{..............(27)}$$

$$\bar{L} = \left(\sum_{i=1}^{k} n_i w_i L_i \Big/ \sum_{i=1}^{k} n_i w_i \right) \qquad \text{.......(28)}$$

$$\hat{b}=\frac{\sum_{i=1}^{k}n_iw_ix_iL_i-\left[\left(\sum_{i=1}^{k}n_iw_ix_i\right)\left(\sum_{i=1}^{k}n_iw_iL_i\right)\Big/\sum_{i=1}^{k}n_iw_i\right]}{\sum_{i=1}^{k}n_iw_ix_i^2-\left[\left(\sum_{i=1}^{k}n_iw_ix_i\right)^2\Big/\sum_{i=1}^{k}n_iw_i\right]} \qquad ......(29)$$

نستخدم هذه الطريقة لتقدير الجرعة الوسيطة الفعّالة عندما يكون التوزيع ممـــثلاً بـــالتوزيع اللوجســـتي . ويمكن تقدير (m) والذي يمثل التقدير الوسيط للجرع (ED50) من تحويل (*Logit*) وكما يلي .

$$\ln(P/q)=A+Bx$$

$$\ln(0,5/0,5)=A+Bx$$

$$\therefore 0=A+Bx$$

$$x=\mu=-A/B\rightarrow m=-a/b \qquad ....(30)$$

عندما تكون (a)،(b) حد التقاطع وميل الانحدار ويتم تقديرهما من البيانات بطريقة الإمكان الأعظم أو بطريقة تصغير (*Logit* χ^2) . ويتوزع المقدر (m) الذي يمثل تقديراً لــ(ED50) توزيعاً طبيعياً تقريبياً مســـاو إلى التباين .

4.2 **ثانياً / الطرائق اللامعلمية :** وتستخدم هذه الطرائق في حالة كون البيانات لا تأخذ شكلاً خطياً أي توزيعاً معلوماً فنلجأ الى هذه الطرائق للحصو ل على التقدير وفيما يلي بعض الطرائق اللامعلميه

1. **طريقة سبيرمان – كاربير** (Spearman – Karber Method)

تعتبر طريقة سبير مان – كاربير من الطرائق البسيطة ويسيرة الفهم و تستخدم في تقدير الجرعة الوسيطة وتفترض هذه الطريقة ان الجرع لمادة كيميائية معينة لها قيم X_1، X_2، ....،X_k قد أختبرت وأن r_i تمثل عدد الوحدات التي تأثرت بفعل هذه الجرعة من مجموعة n_i من المشاهدات عند الجرعة X_i وأن نسبة التأثير لهذه الجرعة هي P_i حيث تحسب من خلال :

$$P_i = r_i / n_i$$

حيث تحسب (m) من خلال المعادلة التالية :

$$m = X_k + d/2 - d\sum_{i=1}^{k} Pi \qquad ....(31)$$

والتي تمثل التقدير الوسيط للجرع (ED50) وأن (d) تمثل الفرق بين الجرعة والجرعة التي تليها وأن تباين المقدر(m) يحسب من خلال المعادلة التالية :

$$Var(m)=\frac{d^2}{n^2(n-1)}\sum_{i=1}^{k}\left[(Pi*Qi)\right] \qquad ....(32)$$

حيث أن Q_i هي ($1-P_i$)

2ـ **طريقة الجرعات المتطرفة الفعالة** (Extreme Effective Dose Method)

وهي طريقة تستخدم عندما نختبر مشاهدة واحدة عند كل جرعة . وان التقدير (**m**) عبارة عن متوسط أوطأ جرعة فعالة وأعلى جرعة غير فعالة أي يتم حساب أول مفرده تأثير داخل المجموعة وأخر مفرده تعرضت للجرعة ولم تسجل أستجابة ولهذا تشترط هذه الطريقة تساوي الفروق بين الجرعات (تساوي المسافات بين الجرع) عند تطبيقها وبخاصة بالجرعات اللوغارتمية (**Log Dose**) وفي حالة كون **n = 1** فأن تقدير **m** سوف يظهر مباشرة . وفي حالة كون **n > 1** فأن البيانات ستقسم الى **n** سلسلة وذلك بتخصيص
الوحدات عند كل جرعة بطريقة عشوائية بين السلاسل وتعتبر (**m**) متوسط التقديرات المنفصلة التي عددها **n** التي يمكن تشكيلها . حيث يتم حسابها من خلال الصيغة التالية :

$$m = \left(\sum_{i=1}^{k} m_i\right) \Big/ n \qquad \ldots\ldots \quad (33)$$

وأن تباين هذا المقدر يحسب من خلال الصيغة التالية :

$$Var(m) = \left[\sum_{i=1}^{n} m_i^{\,2} - \left(\sum_{i=1}^{n} m_i\right)^2 \Big/ n \right] \Big/ n(n-1) \qquad \ldots\ldots\ldots \quad (34)$$

3 – **طريقة المتوسط المتحرك** (Moving Average Method)

وهي طريقة لتقدير **ED50** حيث يتم حساب المتوسط المتحرك للفترة **k** من خلال حساب **P*** لمجموعة الجرعات المتسلسلة (**k**) وكما يلي :

$$P^* = \left(P_i + P_{i+1} + \ldots\ldots\ldots P_{i+k-1}\right)/k$$

ومن ثم توجد الجرعة من العلاقة التالية :

$$X = (x_i + x_{i+1} + x_{i+2} + \ldots + x_{i+k-1}) / k$$

ويعتمد في تقدير **m** في هذه الطريقة على فترة المتوسط المتحرك (**k**) حيث أقترح **Thompson** هذه الفترة مساوية الى **k = 3** بدون توضيح أهمية هذا الرقم.

ويتم تقدير الجرعة الوسيطة من خلال الصيغة التالية :

$$m = X_i + d(k + 1) / 2 – d * f \qquad \ldots\ldots\ldots (35)$$

حيث أن

$$f = (P_{i+1} + P_{i+2} + \ldots + P_{i+k} - (k/2)) / (P_{i+k} – P_i)$$

وان تباين هذا المقدر يحسب من خلال الصيغة التالية :

$$Var(m) = \frac{d^2\left[f^2 \hat{P}_i \hat{q}_i + \hat{P}_{i+1}\hat{q}_{i+1} + \ldots + \hat{P}_{i+k-1}\hat{q}_{i+k-1} + (1-f)^2 \hat{P}_{i+k}\hat{q}_{i+k} \right]}{n(\hat{P}_{i+k} - \hat{P}_i)^2} \ldots\ldots (36)$$

حيث تمثل (**f**) سلسلة الاستجابة .

ومما سبق من الطرائق التي ذكرت في هذا المبحث حيث استخدام الباحث معيار متوسط الخطأ ألتربيعي (**MSE**) كأساس للمقارنة بين هذه الطرائق والتي تحسب عن طريق الصيغة التالية :

$$MSE(m) = E(m – \mu_x)^2$$

$$MSE(m) = Var(m) + B^2 \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (37)$$

حيث تمثل m الجرعة الوسطية المقدرة
μ_x متوسط الجرع
B مقدار التحيز ،
$Var(m)$ تباين الجرعة الوسيطة المقدرة

الجانب العملي :

3.1 وصف التجربة :

تم تطبيق تجربة معينة لمعرفة مدى فاعلية الجرع المعطى لمرضى السرطان في مستشفى بغداد / مدينة الطب حيث يتم اعطاء الجرع للمرضى بنسب ثابتة . حيث تم أختيار (11) جرعة من التوليفة الدوائية المعروفة بأسم (ABVD) والتي تعتبر من الجرع المتساوية الابعاد والتي تعطى (416 غرام من ABVDلكل 1غرام/متر تربيع من المساحة السطحية لجسم المريض) . حيث تم تقسيم الجرع المعطاة الى مجموعات (ثلاثين مريض لكل جرعة) حيث من التجارب السابقة يتبين أن متوسط المجتمع وتباينه يساوي $\mu x = 2.84035$ ، $\sigma x^2 = 0.007809$

والجدول رقم (1) التالي يمثل الجرع التحويل اللوغارتمي لها :

جدول رقم (1)

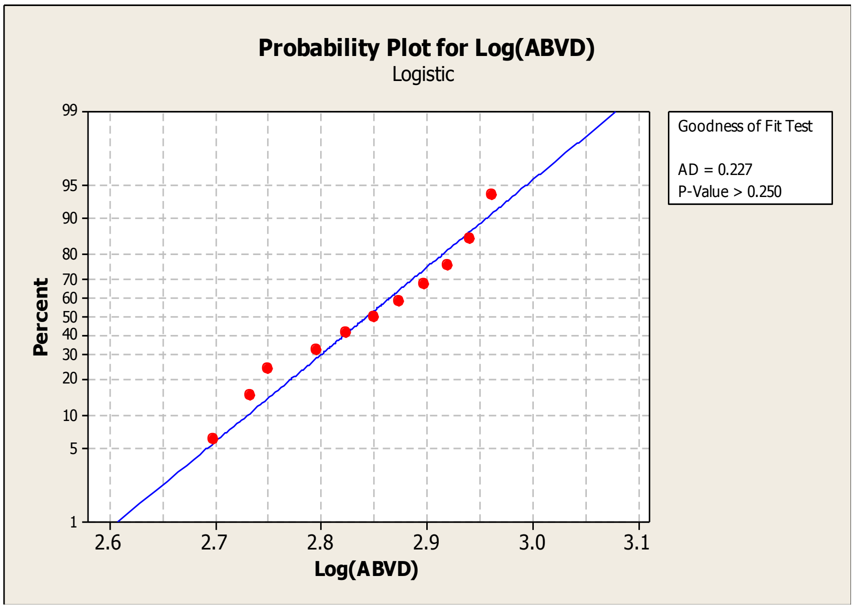
تسلسل	الجرع (ABVD)	Log(ABVD)
1	499.2	2.69827
2	540.8	2.73304
3	561.6	2.74943
4	624.0	2.79518
5	665.6	2.82321
6	707.2	2.84954
7	748.8	2.87437
8	790.4	2.89785
9	832.0	2.92012
10	873.6	2.94131
11	915.2	2.96152

3.2 تحليل البيانات :

```
ML Estimates of Distribution Parameters

Distribution  Location  Shape    Scale  Threshold
Logistic       2.84335          0.05123
```

شكل رقم (1)



نلاحظ من الشكل رقم (1) أعلاه بأن بيانات الجرع تتبع التوزيع اللوجستك حيث تم تحليلها باستخدام برنامج MiniTab .

حيث تم في جدول رقم (2) توليد الاستجابة حسب التوزيع (Logistic) باستخدام برنامج (MATLAB) وكما مبين في أدناه:

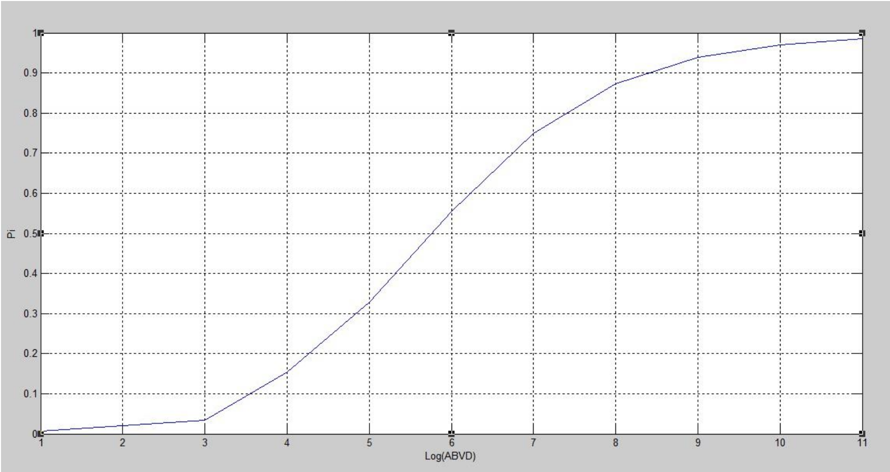
جدول رقم (2)

الجرع (ABVD)	Log(ABVD)	P_i	n_i	ri
499.2	2.69827	0.0058	30	0
540.8	2.73304	0.0197	30	1
561.6	2.74943	0.0347	30	1
624.0	2.79518	0.1538	30	5
665.6	2.82321	0.3289	30	10
707.2	2.84954	0.5546	30	17
748.8	2.87437	0.7499	30	22
790.4	2.89785	0.8732	30	26
832.0	2.92012	0.9381	30	28
873.6	2.94131	0.9698	30	29
915.2	2.96152	0.9850	30	29

حيث تمثل (r_i) عدد الوحدات المستجيبة للجرعة المعطاة
(n_i)عدد الوحدات داخل كل مجموعة
(p_i) النسبة المؤوية للأستجابة
الشكل رقم (2) يبين العلاقة بين لوغارتم الجرعة والنسبة المؤوية للاستجابة

مقارنة بعض الطرائق المعلمية واللامعلمية لتقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50)

شكل رقم (2)



وعلى افتراض أن البيانات قد توزعت توزيعاً طبيعياً حيث تم في جدول رقم (3) توليد الاستجابة حسب التوزيع (Normal) باستخدام برنامج (MATLAB) وكما مبين في أدناه :

جدول رقم (3)

الجرع (ABVD)	Log(ABVD)	Pi	n_i	r_i
499.2	2.69827	0.0536	30	1
540.8	2.73304	0.1122	30	3
561.6	2.74943	0.1506	30	5
624.0	2.79518	0.3039	30	9
665.6	2.82321	0.4222	30	12
707.2	2.84954	0.5390	30	16
748.8	2.87437	0.6483	30	19
790.4	2.89785	0.7429	30	22
832.0	2.92012	0.8163	30	24
873.6	2.94131	0.8726	30	26
915.2	2.96152	0.9157	30	27

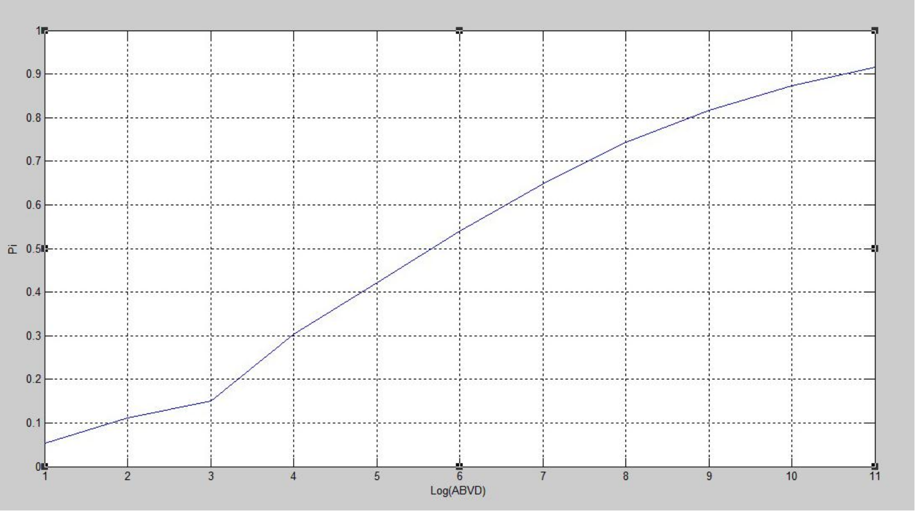
حيث تمثل (r_i) عدد الوحدات المستجيبة للجرعة المعطاة

(n_i)عدد الوحدات داخل كل مجموعة

(p_i) النسبة المؤوية للأستجابة

الشكل رقم (3) يبين العلاقة بين لوغارتم الجرعة والنسبة المؤوية للأستجابة

شكل رقم (3)



3.3 **تطبيق الطرائق** :

قام الباحث بتطبيق طريقة تصغير مربع كآي المعلمية والطرائق اللامعلميه المتمثلة بطريقة سبيرمان–كاربير وطريقة المتوسط المتحرك وطريقة الجرع المتطرفة الفعّالة لتقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة .

وبعد تطبيق طريقة (*Spearman-Karber*) على البيانات حيث ظهرت النتائج كما في الجدول رقم (4)

جدول رقم (4)

distributions	*m*	*B²*	*Var(m)*	*MSE*
Normal	2.82865	0.00013689	0.00006693	0.0002038
Logistic	2.82203	0.00033562	0.00004058	0.0003762

وبعد تطبيق طريقة (Moving Average Method) حيث ظهرت النتائج كما في الجدول رقم (5)

جدول رقم (5)

distributions	***m***	***B²***	***Var(m)***	***MSE***
Normal	**2.82999**	**0.0001073**	**0.0006162**	**0.0007235**
Logistic	**2.853190**	**0.0001649**	**0.00005824**	**0.0002230**

وبعد تطبيق طريقة (Extreme Effective Dose Method) حيث ظهرت النتائج كما في الجدول رقم (6)

جدول رقم (6)

distributions	m	B^2	Var(m)	MSE
Normal	5.9833	9.8781	0.1312	10.0094
Logistic	5.8667	9.1588	0.1205	9.2793

وبعد تطبيق طريقة (**Minimum χ^2 Method**) حيث ظهرت النتائج كما في الجدول رقم (7)

جدول رقم (7)

distributions	m	B^2	Var(m)	MSE
Normal	**2.83502**	**0.0000284**	**0.0001579**	**0.0001863**
Logistic	**2.83503**	**0.0000283**	**0.0000280**	**0.0000563**

3-4 **تلخيص النتائج** :

في الجدول أدناه ملخصاً للنتائج التي تم التوصل اليها :

جدول رقم (8)

distributions	*Logistic*		*Normal*	
methods	*m*	*MSE*	*m*	*MSE*
Minimum χ^2	2.83503	0.0000563	2.83502	0.0001863
Spearman-Karber	2.82203	0.0003762	2.82865	0.0002038
Moving Average	2.853190	0.0002230	2.82999	0.0007235
Extreme Effective Dose	5.8667	9.2793	5.9833	10.0094

من واقع النتائج أعلاه يتبين أن طريقة تصغير مربع كاي (Minimu χ^2 Method) المعلميه هي الافضل في تقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50) كونها تمتلك أقل (MSE) مقارنة مع الطرائق اللامعلميه حسب التوزيع اللوجستي والتوزيع الطبيعي .

أما بالنسبة للطرائق اللامعلميه فيتبين أفضلية طريقة المتوسط المتحرك (Moving Average Method) في تقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50) كونها تمتلك أقل (MSE) حسب التوزيع اللوجستي مقارنة مع طريقة (*Spearman-Karber*) و(Extreme Effective Dose) .وفي حالة كون البيانات أخذت التوزيع الطبيعي فأن طريقة (*Spearman-Karber*) تعد الافضل بالنسبة بالطرائق اللامعلميه . وتجدر الاشارة هنا الى فشل طريقة (Extreme Effective Dose) اللامعلميه في تقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة كونها أعطت تقديراً خارج نطاق الجرع المعطاة .

4-1 الاستنتاجات :

و من خلال ما جاء في الجانب العملي وبناءاً على النتائج التي توصلنا إليها تم وضع الاستنتاجات حيث أظهرت ما يلي :

1 - كون ان البيانات السابقة الذكر تتبع التوزيع اللوجستك (Logistic distribution) أظهرت النتائج أن طريقة تصغير مربع كاي (Method χ^2 Minimum) المعلميه هي أكثر كفاءة من بقية الطرائق في تقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50) حسب معاير متوسط الخطأ ألتربيعي(MSE) ’وبالنسبة للطرائق اللامعلميه أظهرت النتائج أن طريقة (Moving Average Method) تعطي أفضل تقدير للجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50) ’ في حين أظهرت النتائج فشل طريقة الجرع المتطرفة الفعالة (Extreme Effective Dose Method) .

2 - على فرض أن البيانات تتبع التوزيع الطبيعي (Normal distribution) أظهرت النتائج أن طريقة تصغير مربع كاي (Method χ^2 Minimum) المعلميه هي أكثر كفاءة من بقية الطرائق في تقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50) حسب معاير متوسط الخطأ ألتربيعي(MSE). ’وبالنسبة للطرائق اللامعلميه أظهرت النتائج أن طريقة (*Spearman-Karber method*) تعطي أفضل تقدير للجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50) ’ في حين أظهرت يتبين فشل طريقة الجرع المتطرفة الفعّالة (Extreme Effective Dose Method) .

4-2 التوصيات :

لقد تم وضع التوصيات التالية بناءاً على الاستنتاجات التي توصل اليها البحث :

1- يفضل استخدام طريقة (χ^2 Minimum) في تقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة(ED50) في حالة أتبعت البيانات توزيع معلوم كونها طريقة لا تتأثر بالمسافات بين الجرع المعطاة للوحدات التجريبية .

2- يفضل استخدام طريقة (Moving Average) في تقدير تقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة(ED50) (ED50) في حالة كون البيانات لم تتبع توزيع معلوم كونها تعطي تقدير قريب إلى الجرعة المثلى .

3- الابتعاد عن استخدام طريقة (Extreme Effective Dose) كونها تعطي تقديراً غير منطقي للجرعة الوسيطة المؤثرة(ED50) .

4- البحث عن طرائق لامعلميه جديدة تستخدم في تقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة(ED50) لاتتأثر بالمسافات بين الجرع كون الطرائق السابقة تعتمد على تساوي المسافات بين جرعة وأخرى .

5- التوسع في دراسة المقدرات اللا معلمية في الجانب الحياتي وبالأخص الجرعة الوسيطة المؤثرة(ED50) ودراسة الأنواع المختلفة منها مع دراسة لحالات أخرى في الواقع العملي وذلك للأهمية الكبيرة لها في تطوير الجانب الحياتي .

المصادر

1- حسن ، ضوية سلمان . (1979) .اسلوب تحويل البيانات النوعية الى كمية في التجارب الحياتية. رسالة ماجستير – كلية الإدارة والاقتصاد – جامعة بغداد

2 – الدوري ، انتصار فدعم . (2003) .استخدام اسلوب المحاكاة في تطوير طرق حصينة لأنموذج وحدة الاحتمال للتجارب الكمية مع تطبيق عملي . أطروحه دكتوراه – كلية الإدارة والاقتصاد – جامعة بغداد

3 – أحمد، أحمد ذياب . (2005) .مقارنة بعض طرائق تقدير أنموجا نحدار اللوجستك والطرائق الحصينة للتجارب الحياتية ذات الاستجابة الثنائية بأستخدام أسلوب المحاكاة . رسالة ماجستير – كلية الإدارة والاقتصاد – جامعة بغداد

" ‹ "Estimation of the LD 50 by Moving Averages‹ B. M. (1952)‹4- Bennett
157-164‹ 50‹Journal of Hygiene

5 J. (1955) .Estimation of The Integrated Normal Curve by‹-BERKSON .
.Minimum normit χ^2 With Particular References to Bioassay
. 529- 549‹ 50‹J. Am. statist. Assoc

6 D.J. (1964) . ‹-FINNEY Statistical Methods in Biological Assy
New York. ‹2nd Edition. Hafner

7 - D.J. (1973) .Propit Analysis .3ed Edition‹FINNEY.
Cambridge University Press

. D. R. (1970). The Analysis of Binary Data. London: Chapman and Hall‹8- Cox

S. (1990). Estimating a regression function. Ann. Statist. 18 ‹9-VAN DE GEER
.907-924

10- Hans-Georg Muller" Choice of Number of Doses for Maximum Likelihood ‹Estimation of the ED50 for Quantal Dose-Response Data" BIOMETRIC4S 6 1990‹117-129

مقارنة بعض الطرائق المعلمية واللامعلمية لتقدير الجرعة الوسيطة المؤثرة (ED50)

Comparison Some Parametric and Non –parametric Methods To Estimate Median Effective Dose (ED50)

Abstract

In this paper the research represents an attempt of expansion in using the parametric and non-parametric estimators to estimate the median effective dose (ED50) in the quintal bioassay and comparing between these methods . We have Chosen three estimators for Comparison. The first estimator is (Spearman-Karber) and the second estimator is (Moving Average) and The Third estimator is (Extreme Effective Dose) . We used a minimize Chi-square as a parametric method. We made a Comparison for these estimators by calculating the mean square error of (ED50) for each one of them and comparing it with the optimal the mean square error of (ED50) and conclude results and finally this paper show that a parametric method (minimize Chi-square) is better than a non-parametric methods .

Key words/ Asymptotic distribution- Curve estimation- Dose-response curve- Effective dose 50