استخدام نموذج Sin^{-1} في تحليل التجارب الحياتية ذات الاستجابة المتعددة

د. عبد الرحيم خلف راهي*

المستخلص:

تعد التجارب الحياتية من التطورات الحديثة وفرعا مهما من فروع الاحصاءات الحياتية التي تتطلب استخدام الاساليب والطرائق الاحصائية في اختيار العينات اللازمة من وحدات التجربة وتصميم التجربة تصميما مناسبا و وتحديد الجرعات الفعالة واختبار تأثيرها السلبية والايجابية وتحديد قوة تأثيرها فضلا عن طرائق العلاج والفترات اللازمة له. وبالنظر إلى الأهمية الطبية للحشرات الناقلة للأمراض ومن هذه الحشرات الصراصر وما تحدثه من مضار حية وما تسببه من أزعاج وخوف خاصة لربة المنزل حيث تكثر في هذا الموسم (الصيف) وتتواجد في أماكن غير نظيفة وتنقلها بين زوايا المنزل أصبح من الضروري البحث عن طرائق ناجحة لمكافحتها والتخلص منها بأستخدام المبيدات.

يقدم المركز الاقليمي للملاريا والحشرات (سابقا) التابع لوزارة الصحة بأجراء العديد من التجارب الحياتية كان أحدها مضار الحشرة الصرصر ومعالجتها بأستخدام المبيدات دايزنون (Diazinon) فقد اختبرت أربعة تراكيز من المبيد وطبقت على أربعة عينات حجم كل منها 20 صرصر وتم استخدام نموذج التحويل الزاوي في تحليل بيانات التجربة حيث تكون فيها الاستجابة مصنفة إلى ثلاث أنواع طبقا إلى فترة الحياة (Period of Survival) بعد استعمال المبيد لمعرفة مدى حساسية ومقاومة الصرصر للمبيد وقد استخدمت طريقة الامكان الأعظم و طريقة تصغير مربع كاي في تقدير معلمات النموذج الزاوي وأظهرت النتائج ملائمة النموذج لتمثيل بيانات التجربة .

* استاذ مساعد/جامعة المستنصرية كلية الادارة والاقتصاد قسم الاحصاء

مقبول للنشر بتاريخ 2000/8/25

هدف البحث :-

في بعض التجارب الحياتية يمكن تصنيف الاستجابة إلى أكثر من صنفين، ثلاثة أصناف مثلا وتسمى الاستجابة عندئذ بالاستجابة الثلاثية (Trichotomous Response) على عكس البيانات الثنائية التي تكون لكل مشاهدة فيها فئتان تشير إلى حدوث أو عدم حدوث الاستجابة، في هذا البحث سيتم دراسة وتحليل التجارب ذات الاستجابة الثلاثية وسيتم استخدام نموذج التحويل الزاوي (Angular Model) في تحليل بيانات التجربة التي تم الحصول عليها الخاصة بمكافحة حشرة الصرصر بعد اعطائها جرعات من مبيد (Diazinon) .

الجانب النظري :-

في عام (1980) درس الباحث Hoel نموذج الاستجابة – الجرعة (Dose-Response) لأحد الاختبارات الحياتية والتجريبية التي يكون الغرض منها تقدير اقل جرعة ممكنة لسلسلة من الفئران المختبرية وقد استخدم نوعين من النماذج الرياضية التي تمثل العلاقة بين الجرعة والاستجابة، الأول نموذج تقليدي وهو نموذج توزيع طاقة التحمل المستخدم في المجالات الحياتية والثاني هو نموذج مركب لوصف عملية النمو في المجالات الحياتية للاستجابة الناتجة من اعطاء المبيد بكميات قليلة.

أصبحت تستخدم نماذج (الاستجابة-الجرعة) في تحليل التجارب الحياتية بشكل واسع والتي تعتمد على ثلاث عناصر أساسية هي المحفز (Stimulns) الاستجابة (Response) والوحدة المختبرية (Test Subject) وتتمثل العلاقة بن هذه العناصر في اعطاء الوحدة المختبرية جرعة معينة من المحفز لمعرفة التأثير الناتج عليها، فالمحفز يشمل الأدوية والمواد المبيدة للحشرات وغيرها. والوحدة المختبرية تمثل الحيوانات والحشرات التي تطبق عليها المحفزات، أما الاستجابة فهي

عبارة عن مجموعة من التغيرات التي تحدث للوحدة المختبرية بعد اعطائها جرعة معينة من المحفز .

ويمكن وصف التجربة الحياتية (Biological Assay) كما يلي:

نفرض أن هناك تركيزات مختلفة من مادة معينة $X_1, X_2, \ldots\ldots, X_n$ أعطيت إلى مجموعة من الوحدات المختبرية $T_1, T_2, \ldots\ldots, T_n$ على التوالي وان احتمال الاستجابة للوحدات المختبرية في المجموعة j عند الجرعة X_j هو:

$$P(X_j) = F(X_j, \theta)$$

حيث تمثل F(.) دالة التوزيع التراكمية و θ متجه المعلمات في النموذج غير معروفة) . وعادة تفرض أن الاستجابة للوحدات المختبرية في المجموعة j تكون مستقلة عن بعضها البعض عندئذ تكون عدد الوحدات التي تستجيب للجرعة X_j من T_j (j=1,2,....n) من الوحدات المختبرية هي r_j التي تتوزع توزيع ثنائي الحدين بالمعلمات (T_j, P_j) عندما تكون P(X) متمثلة بنموذج معكوس Sin أو النموذج الزاوي . وبما أن طاقة التحمل Tolerance تختلف من وحدة مختبرية إلى أخرى فهي متغير عشوائي يتبع التحويل الزاوي (Angular dist.) وان الاستجابة يمكن تصنيفها إلى ثلاث أصناف حياة، احتضار وموت. في هذا البحث سيتم دراسة التجارب الحياتية من هذا النوع والتي يمكن وضعها في الجدول رقم (1) . حيث أن :

R_{i1}, R_{i2}, R_{i3} (i=1,2,......,k) متغيرات عشوائية تتبع توزيع (Trinomia) بالاحتمالات P_{i1}, P_{i2}, P_{i3} أي أن :

$$P(R_{ij} =_{rij}) = \prod_{j=1}^{3} ni! \frac{P_{ij}^{rij}}{rij!} \qquad i = 1,2,\ldots\ldots,k \quad , \quad j = 1,2,3 \qquad (1)$$

فإذا افترضنا أن P_{ij} تمثل دالة تراكمية بالشكل الآتي :

$$P_{ij} = F(\alpha_j + \beta X_i) - F(\alpha_{j-1} + \beta X_i) \qquad (2)$$

حيث أن β,α_2,α_1 معلمات غير معروفة . وان $(\alpha_1 < \alpha_2)$ فإذا كـان P_{ij} يتبـع التوزيـع الزاوي فان الاحتمالات :

$$P_{i1} = \tfrac{1}{2}\left[1 + Sin(\alpha_1 + \beta x_i)\right]$$
$$p_{i2} = \tfrac{1}{2}\left[1 + Sin(\alpha_2 + \beta x_i)\right] - \tfrac{1}{2}\left[1 + Sin(\alpha_1 + \beta x_i)\right]$$
$$P_{i3} = 1 - \tfrac{1}{2}\left[1 + Sin(\alpha_2 + \beta x_i)\right]$$

تقدير معلمات النموذج :- Estimation of Parameters

هناك عدة طرائق يمكن استخدامها في تقدير معلمات النمـوذج المسـتخدم منهـا الطريقـة البيانية، طريقة الامكان الأعظم وطريقة تصغير مربع كاي. في هذا البحث سنتطرق إلى الطريقتين الاخرتين لدقتهما ومن ثم المقارنة بينهما .

1- طريقة الامكان الأعظم :- Maximum Likelihood

لغرض الحصول على مقدرات المعلمات β,α_2,α_1 باستخدام هذه الطريقة يجـب أيجـاد دالـة الامكان الأعظم حيث أن لوغارتم الامكان الأعظم للمعادلة (1) هو :

$$L(\alpha_1,\alpha_2,\beta) = Constant + \sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1} rij \log P_{ij} \qquad (4)$$

نشتق المعادلة (4) بالنسبة إلى المعلمة المراد تقديرها وكما يلي :

$$\frac{\partial L}{\partial \alpha m} = \sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{3} \frac{rij}{Pij} \cdot \frac{\partial Pij}{\partial \alpha_j} \qquad , \qquad m = 1,2 \qquad (5)$$

$$\frac{\partial L}{\partial \beta} = \sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{3} \frac{rij}{Pij} \cdot \frac{\partial P_{ij}}{\partial \beta} \qquad (6)$$

فإذا كان احتمال الاستجابة يتبع التوزيع الزاوي وحسب الصيغة (3) فان المعادلات (6،5) تصبح كالآتي :

$$\sum_{i=1}^{k} \left[\frac{rij}{P_{i1}} - \frac{r_{i2}}{P_{i2}} \right] \sqrt{P_{i1}\, Q_{i1}} = 0 \qquad (7)$$

$$\sum_{i=1}^{k} \left[\frac{rij}{P_{i2}} - \frac{r_{i3}}{P_{i3}} \right] \sqrt{P_{i3}\, Q_{i3}} = 0 \qquad (8)$$

$$\sum_{i=1}^{k} xi \left[\frac{r_{i1}}{P_{i1}} \sqrt{P_{i1} Q_{i1}} + \frac{ri}{P_{i2}} \left(\sqrt{P_{i3} Q_{i3}} - \sqrt{P_{i1}\, Q_{i1}} \right) - \frac{r_{i3}}{P_{i3}} \sqrt{P_{i3} Q_{i3}} \right] = 0 \qquad (9)$$

عندما تكون :

$$Q_{i1} = 1 - P_{i1}$$

$$Q_{i3} = 1 - P_{i3}$$

ولإيجاد تقديرات الامكان الأعظم للمعلمات $\beta, \alpha_2, \alpha_1$ نستخدم طريقة نيوتن رافسون لحل المعادلات (9،8،7) وكما يلي :

$$t_{s+1} = t_s + A^{-1}\, g(s)$$

حيث أن :

t_{s+1} : متجه يمثل المعلمات المراد تقديرها .

t_s : متجه يمثل القيم الأولية للمعلمات .

g(s) : قيمة تمثل المشتقة الأولى للوغارتم دالة الامكان الأعظم .

A^{-1} : معكوس مصفوفة المعلمات لفيشر والتي تكون حسب الصيغة الآتية :

$$A^{-1}(\alpha_1,\alpha_2,\beta)=\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ & a_{22} & a_{23} \\ & & a_{33} \end{bmatrix} \qquad (10)$$

حيث أن :

$$a_{11}=\sum_{i=1}^{k} ni\, P_{i1}\, Q_{i1}\left[\frac{1}{P_{i1}}+\frac{1}{P_{i2}}\right]$$

$$a_{12}=-n\sum_{i=1}^{k}\frac{\sqrt{P_{i1}\,Q_{i1}\,P_{i3}\,Q_{i3}}}{P_{i2}}$$

$$a_{22}=n\sum_{i=1}^{k} P_{i3}\,Q_{i3}\left(\frac{1}{P_{i2}}+\frac{1}{P_{i3}}\right)$$

$$a_{23}=n\sum_{i=1}^{k} xi\left[P_{i3}\,Q_{i3}\left(\frac{1}{P_{i2}}+\frac{1}{P_{i3}}\right)-\frac{\sqrt{P_{i1}\,Q_{i1}\;P_{i3}\,Q_{i3}}}{P_{i2}}\right]$$

$$a_{33}=n\sum_{i=1}^{k} xi\left[P_{i1}Q_{i1}\left(\frac{1}{P_{i1}}+\frac{1}{P_{i2}}+P_{i3}Q_{i3}\left(\frac{1}{P_{i2}}+\frac{1}{P_{i3}}\right)-2\frac{\sqrt{P_{i1}Q_{i1}P_{i3}Q_{i3}}}{P_{i2}}\right)\right]$$

ويتم الحصول على التقديرات الأولية للمعلمات β,α_2,α_1 باستخدام الطريقة البيانية ومن خلال رسم العلاقة بين لوغارتم الجرعة X والتحويل الخطي K ومن ثم أيجاد قيمة (α_2,α_1) اللتان تمثلان حد تقاطع خطي الانحدار مع المحور العمودي وقيمة β التي تمثل ميل الانحدار، أما التباين للمعلمات المقدرة فهي عبارة عن عناصر القطر الرئيسي لمعكوس مصفوفة المعلومات لفيشر والتي تكون حسب الصيغة (10) .

2. طريقة تصغير مربع كاي :- Minimum chi- Square M.

تقوم هذه الطريقة على أساس جعل مجموع مربع كاي اصغر ما يمكن فإذا كانت E_{ij},O_{ij} تمثلان القيم المشاهدة والمتوقعة على التوالي بمستويات الجرعة (i) فان مربع كاي يمكن التعبير عنه حسب الصيغة الآتية:

$$\chi^2=\sum_{i=1}^{k}\sum_{j=1}^{3}\frac{(O_{ij}-E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

فاذا افترضنا أن النموذج المستخدم هو النموذج الزاوي، فان التحويل الخطي للنموذج يكون :

$$\left.\begin{aligned} k_{i1}-Sin^{-1}(2P_{i1}-1)&=\alpha_1+\beta xi\\ k_{i2}=Sin^{-1}\left[2(P_{i1}+P_{i2})-1\right]&=\alpha_2+\beta xi\end{aligned}\right\}\quad (inradiaus) \qquad (11)$$

حيث أن P_{i1},P_{i2} تمثل الاحتمالات المشاهدة وبالتالي فأن مجموع مربعات كاي يكون حسب الصيغة التقريبية الآتية :

$$\chi^2=\sum_{i=1}^{k} ni\left[w_{i11}(k_{i1}-\alpha_1-\beta xi)^2+2w_{i12}(k_{i1}-\alpha_1-\beta xi)+w_{i22}(k_{i2}-\alpha_2-\beta xi)^2\right] \qquad (12)$$

حيث أن :

$$w_{i11}=P_{i1}\ Q_{i1}\left(\frac{1}{P_{i1}}+\frac{1}{P_{i2}}\right)$$

$$w_{i12}=-\frac{\sqrt{P_{i1}\,Q_{i1}\,P_{i3}}}{P_{i2}}$$

$$w_{i22}=P_{i3}\ Q_{i3}\left(\frac{1}{P_{i2}}+\frac{1}{P_{i3}}\right)$$

وباشتقاق هذه العلاقة بالنسبة إلى β,α_2,α_1 نحصل على تقدير للمعلمات من حل المعادلة الآتية :

$$\hat{B}=A^{-1}\,Y \qquad (13)$$

حيث أن $\hat{B}$ يمثل متجه لقيم المعلمات المطلوب تقديرها ، **Y** متجه يمكن إيجاده كما يلي :

$$Y=\begin{bmatrix} \sum ni(w_{i11}\,k_{i1}+w_{i12}\,k_{i2}) \\ \sum ni\,(w_{i12}\,k_{i1}+w_{i22}\,k_{i2}) \\ \sum ni\,xi\left[k_{i1}(w_{i11}+w_{i12})+k_{i2}(w_{i12}+w_{i22})\right] \end{bmatrix} \qquad (14)$$

أما التباين للمعلمات المقدرة فهو عبارة عن عناصر القطر الرئيسي لمعكوس مصفوفة المعلومات لفيشر وحسب الصيغة (10) .

ولاختبار مدى ملائمة النموذج المستخدم 0التحويل الزاوي) لتمثيل البيانات الخاصة بالتجربة الحياتية المستخدمة في هذا البحث نستخدم الصيغة الآتية :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{k} ni\left[w_{i11}k_{i1}^2 + 2w_{i12}k_{i1}k_{i2} + w_{i22}k_{i2}^2\right] - \sum_{j=1}^{3} y'_j B_j \qquad (15)$$

ثم مقارنة هذه القيمة مع قيمة مربع كاي الجدولية بدرجة حرية (2k-3)و مستوى معنوية 5% .

الجانب التطبيقي :- Application

تقام في المركز الاقليمي للملاريا والحشرات الطبية التابع لوزارة الصحة العديد من التجارب الحياتية ، فقد تركز البحث على تحليل تجربة حياتية باستخدام النموذج الزاوي تكون فيها الاستجابة مصنفة إلى ثلاث أنواع وهذه التجربة ملخصة في دراسة مضار حشرة الصرصر ومعالجتها باستخدام مبيد دازنون (Diazinon). طبقت التجربة على أربعة عينات حجم كل منها 20 صرصرة وقد تم اختيار أربعة من المبيد والجدول الآتي يوضح البيانات التي تم الحصول عليها :

جدول رقم (1)

البيانات الأولية للتجربة(Toxicity to Diazinon (log 10

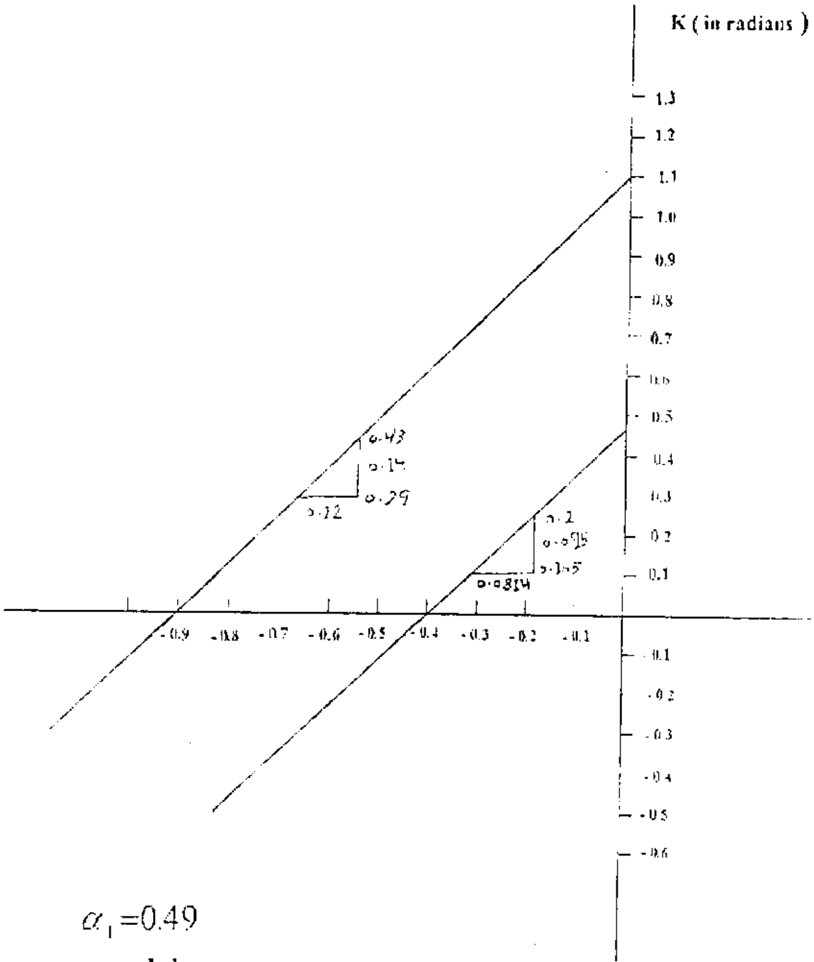
	-0.097	-0.222	- 0.398	- 0.699	فترة البقاء بالساعات
P_{1i}	16	12	8	6	على الأكثر 3 ساعات
P_{2i}	2	4	8	10	بين 24-4

أكثر من 24 ساعة	4	4	4	2	P_{3i}
المجموع	20	20	20	20	

التحليل الإحصائي :- Statistical Analysis

بتطبيق الاساليب الاحصائية التي تم التطرق إليها في الجانب النظري وباستخدام البيانات في الجدول (1) تم تقدير العلاقة بين الجرعة والاستجابة واختبار مدى ملائمة النموذج المستخدم لتمثيل البيانات وباستخدام النموذج الزاوي وبافتراض أن احتمال الاستجابة P يتبع التوزيع الزاوي ولتقدير معلمات هذا النموذج فقد تم استخدام طريقة الامكان الأعظم وكما يلي :

نرسم العلاقة بين لوغارتم الجرعات X مقابل نظير الاستجابة المشاهد للبيانات في الجدول (1) :



$\alpha_1 = 0.49$

$\alpha_2 = 1.1$

$$\beta = \frac{0.095}{0.0814} = 1.167 \quad or \quad \beta = \frac{0.14}{0.12} = 1.167$$

عندما تكون :

$K_{i2}=Sin^{-1}\left[2(P_{i1}+P_{i2})-i\right]$	$K_{i1}=Sin^{-1}(2P_{i1}-1)$
643501109.	- 0.411516846
0.643501109	- 0.201357921
0.643501109	0.201357921
0.927295218	0.643501109

وللحصول على تقدير المعلمات (β,α_2,α_1) نحل معـــادلات الامكـــان الأعظـــم باســـتعمال العمليات المكررة بالاعتماد على الصيغ التي تم التطرق إليها في الجانب النظري، والجدول الآتـــي يلخص النتائج التي تم التوصل إليها :

جدول (2)

نتائج تقدير الامكان الأعظم للمعلمات

	α_1	α_2	β
Initial Estimate	0.417179186	1.1	1.167
Cycle:1	0.417179186	1.075890122	1.034350541
2	0.40456525	1.073306774	1.016848686
3	0.400102554	1.068645418	0.996079697
4	0.403549209	1.072374179	1.013979183
5	0.403857311	1.07266801	1.02461118
6	0.404114926	1.07290267	1.015945601
7	0.40301499	1.072133048	1.01176989
8	0.403798923	1.072567866	1.014888487
9	0.40387503	1.072641281	1.015124637
10	0.403878099	1.072642675	1.015135524

أما بالنسبة لتباينات مقدرات معلمات النموذج الزاوي $(\beta, \alpha_2, \alpha_1)$ فتستخرج حسب الصيغة (10) وكما يلي :

$S(\alpha_1)$=0.185537039 ,	$S^2(\alpha_1)$=0.03447249
$S(\alpha_2)$=0.185537039 ,	$S^2(\alpha_2)$=0.03447249
$S(\beta)$=0.42430467 ,	$S^2(\beta)$=0.1800347

ويمكن تقدير نسبة الاستجابة المتوقعة حسب الصيغة (3)، ولاختبار حسن المطابقة للنموذج المستخدم ومدى ملائمته لتمثيل البيانات الخاصة بالتجربة فقد تم احتساب قيمة مربع كاي المحتسبة $\chi^2 = 8.319221509$

ومقارنتها مع القيمة الجدولية وبدرجة حرية (2K-3) نجدها اصغر من القيمة الجدولية $(\chi_t^2 = 11.07)$ وعليه نقبل فرضية العدم أي أن نموذج التحويل الزاوي يكون ملائم لتمثيل البيانات .

<u>طريقة تصغير مربع كاي :</u>

باستخدام العينتين (13)،(14) يمكن تقدير معلمات نموذج التحويل الزاوي وكما يلي :

α_1=0.449421706
α_2=1.019087496
β=0.988069582

أما تقدير تباين المعلمات المقدرة فيكون حسب الصيغة (10) وكما يلي :

$S(\alpha_1)$ =0.188045598	$S^2(\alpha_1)$ =0.0353611
$S(\alpha_2)$ =0.188045598	$S^2(\alpha_2)$ =0.0353611
$S(\beta)$ =0.432572201	$S^2(\beta)$ =0.1871187

كما يمكن تقدير نسبة الاستجابة المتوقعة حسب الصيغة (3) أما قيمة مربع كاي المحتسبة لاختبار مدى ملائمة النموذج لتمثيل بيانات التجربة فأن :

المحتسبة $\chi_c^2 = 8.421030815$

أما القيمة الجدولية لمربع كاي فكانت :

الجدولية $\chi_c^2 = 11.07$

درجة حرية (2k-3)

أي أن النموذج المستخدم ملائم لتمثيل البيانات .

كما يمكن مقارنة التقديرات والأخطاء المعيارية التي تم الحصول عليها نتيجة التحليل الإحصائي للبيانات وباستخدام طريقة الامكان الأعظم وطريقة تصغير مربع كاي وكما موضحة في الجدول الآتي :

جدول (3)

مقارنة التقديرات والأخطاء المعيارية باستخدام الطريقتين

(الامكان الأعظم وتصغير مربع كاي)

	α_1	$S(\alpha_1)$	α_2	$S(\alpha_2)$	β	
M.L.E	0.40387809	0.185537039	1.072642675	0.185537039	1.019087496	0.188045595
χ^2 Min	0.4494217	0.188045545	1.015735529	0.42430467	0.988069582	0.432572201

نلاحظ من الجدول أعلاه أن الخطأ المعياري للمعلمات المقدرة باستخدام طريقة الامكان الأعظم اقل من نظيره في طريقة تصغير مربع كاي .

الاستنتاجات :- Conclusions

توصل الباحث من خلال التحليل الإحصائي لبيانات التجربة وباستخدام نموذج التحويل الزاوي إلى جملة من الاستنتاجات أهمها :

1- يمكن استخدام المنحنى الزاوي لتمثيل احتمال الاستجابة الثلاثية ولتحديد فعالية المبيد المستخدم .

2- من خلال استخدام مربع كاي أتضح عدم وجود فروق معنوية بين نسبة الاستجابة المشاهدة والمتوقعة وان الفروق الموجودة تعزى إلى عامل الصدفة .

3- أن الأخطاء المعيارية للمعلمات المقدرة باستخدام طريقة الامكان الأعظم كانت اقل من نظيراتها في طريقة تصغير مربع كاي .

المصادر:- References

1- Ashford, J.R.(1959) "An Approach to the analysis of data for semi-quantal response in biological assay" . Biometrics, 15, 573- 581 .

2- Berksson, Joseph (1955) "Estimate of the integrated normal curve by minimum norm chi- square with particular reference to bio assay" .JASA. 50, PP 529- 550 .

3- Finney, D.J. (1971) "Probit Analysis" . Third edt. Cambridge University Press .

4- Finney, D.J. (1978) "Statistical method in biological assay" 3 rd edt. Griffin, London .

5- HANAA, M.A. and Muna, H. H. (1989) "Analysis of trichotomous response in biological assay" . AL-Mustansiriya University, Baghdad-Iraq .

6- Hoel, D.G. (1980) "In corporation of back ground in dose- response models." Federation proc. 39 . pp 73- 75 .

....

....

....