

الفصل الاول

1- المقدمة

ان الاهمية الكبيرة لتقدير قيمة LD50 في العلوم البايولوجية انعكس على ايجاد العديد من البرامج الاحصائية الخاصة بتقديرها مثل برنامج TOPKAT package و AOT 425 StatPgm و Graphpad Prism و BMDP كما توفرت بعض طرق تقديرها في اهم البرامج الاحصائية العامة ، واكثرها رواجاً مثل SAS ، SPSS ، Minitab ، STATISTICA ، STATGRAPH. الا ان تعدد طرق تقدير قيمة LD50 ادى الى وجود اختلافات بين تلك البرامج في عدد طرق التقدير التي يمكن ان تتوفر فيها ، اذ يمكن استعمال جميع البرامج المذكورة لتقدير قيمة LD50 باستعمال الانحدار البسيط او طريقة Probit فضلا عن رسم العلاقة بينهما فيما نجد ان البرامج الثلاثة (SAS و SPSS و Minitab) تتوفر فيها اكثر من طريقة للحل وبذلك فهي تتفوق على بقية البرامج العامة.

ان الكلام عن اهمية تقدير قيمة LD50 واستعمالها في تقدير دليل العلاج TI (Therapeutic Index) وعامل الامان المحدد CSF (Certain Safety Factor) لابد ان يقترن بتوضيح منحنى الاستجابة للجرعة ليس بسبب ان LD50 تمثل احدى نقاطه فحسب وانما لان منحنيات الاستجابة يمكن ان تاخذ اشكالا متعددة وان كان الشكل الشائع لها هو المنحنى S والباحث يحتاج الى التعرف على شكل المنحنى للمقارنة بين المواد من حيث القوة و الفعالية (Efficacy ، Potency).

لقد حاولت في هذا الكتاب جاهدا شمول جميع الطلبة والباحثين في الافادة منه توخيا لزيادة المعلومات العلمية وتعميم المنفعة اخذا بنظر الاعتبار التفاوت بين المستويات في مدى المعرفة بعلمي الاحصاء والحاسوب مما دعاني ذلك الى استعمال اكثر من وسيلة للحل واكثر من برنامج ولكن ذلك لن يحول دون ان

يعتري مهمتي هذه نقصا هنا ونقصا هناك وهو امرا واراد في تغطية مثل هذا الموضوع الذي يمثل محصلة لعلوم الادوية والسموم والاحصاء والحاسوب. ويمكن تقسيم محاور الكتاب في توضيح طرق تقدير قيمة LD50 الى ماييلي:

1- الحل اليدوي الذي يمكن تطبيقه من قبل الذين ليست لديهم معرفة بالبرامج الاحصائية.

2- الحل باستعمال برنامج على احد المواقع على الانترنت اذ يمكن استعماله من قبل الذين لديهم معرفة بسيطة بالحاسوب ، ويتميز هذا البرنامج بأسلوبه البسيط جدا ، اذ لا يحتاج الى تنصيب على الحاسوب وانما يمكن خزنه مباشرة ، ولايتطلب اجراء التحليل الا وضع الارقام ومن ثم التنفيذ ، ويمكن استعمال هذا البرنامج لتقدير قيمة LD50 بثلاثة طرق (Logistic و Probit و Linear Regression) علما بان موقع البرنامج هو:

<http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html>

وسيجد القارئ في هذا الكتاب مثال يتضمن طريقة تقدير LD50 باعتماد برنامج الموقع المشار اليه سلفا ليسهل عليه استعماله مستقبلا، وقد استعملنا برنامج SAS لحل المثال نفسه لغرض تأكيد تطابق النتائج.

3- الحل باستعمال اكثر من برنامج احصائي لغرض اتاحة فرصة اكبر امام الباحثين لمعرفة طريقة التقدير وهو يخص الذين لديهم معرفة باحد البرامج الاحصائية العامة (SAS و SPSS و Minitab ، STATISTICA ، STATGRAPH) وهذه البرامج تعد من اكثر البرامج شيوعا وانتشارا ، لذا فاننا سنحاول شرح الطريقة او تحديد قطعة البرنامج دون ذكر تفاصيل دقيقة عن تنصيب او عمل كل برنامج اذ ان ماسنذكره سيكون مفهوما للذين لديهم معرفة بهذه

البرامج لان توضيح عمل كل برنامج ليس عملا سهلا كما انه لايمثل الهدف الرئيسي لهذا الكتاب.

4- لقد قادنا بحثنا في LD50 الى التطرق الى موضوعين غاية في الاهمية هما التفاعل الدوائي ودليل التوليفة لسببين الاول علاقتهما بقيمة LD50 والثاني لاهميتهما الكبيرة في بحوث الصيدلة.

5- ان عملية وصف منحنى الاستجابة باستعمال عدة نماذج رياضية بالاستعانة بعدة برامج لم يكن بالسهولة التي عليها عند تقدير قيمة LD50 وخلاصة القول فان القارىء سيلاحظ ان برنامج SAS كان افضلها اذ تتوفر فيه اكثر من طريقة للحل ، وقد حاولنا وصف عدة اشكال من المنحنيات واستعملنا برنامج Excel لرسم العلاقة بين القيم المشاهدة والمتوقعة لانه يعطي رسوما افضل مقارنة بالبرامج الاخرى. وهنا لا بد من الاشارة الى ان هذا الموضوع يستوجب من الباحث ان يكون ملما باحد البرامج الاحصائية ليتسنى له تحليل البيانات.

6- ان اضافة فصلا يتضمن مسائل تخص تقدير قيمة LD50 سيساهم بلاشك في زيادة قدرة الباحث على التقدير وبصورة اكثر دقة.

7- ان المعالجة الاحصائية لبعض المقاييس والتي تمثل الهدف الاساسي لهذا الكتاب كانت تستلزم ايضاح بعض المفاهيم التي تخص علم السموم والادوية وقد اوضحناها بصورة مبسطة وضمن مدى التداخل بين الاحصاء وتلك العلوم دونما الخوض في غمارها لانها لاتمثل اختصاصنا علاوة على قناعتنا بان توضيحها بشكل ادق واشمل يعود لذوي الاختصاص اولا واخيرا.

الفصل الثاني

“All substances are poisons: there is none which is not a poison. The right dose differentiates a poison and a remedy.” Paracelsus (1493-1541).

2- 1 : الجرعة المميتة لنصف المجموعة (LD50)

تعد تقديرات LD50 ذات اهمية كبيرة في العلوم الطبية والحياتية اذ تمثل الجرعة الوسطية لمادة معينة والتي تسبب الموت لنصف عدد افراد مجموعة من حيوانات التجربة خلال مدة معينة فمثلا اذا كانت الفترة 7 أيام فيعبر عنها LD50/7 او 30 يوم وتكون LD50/30 وهكذا وهي تمثل احدى نقاط منحنى الاستجابة وتقع بين ادنى واقصى مستوى للجرعة ويمكن التعبير عن التأثير المميت لمادة على اساس التركيز LC50 (Lethal concentration) او فاعلية العقار (ED50) (Effective dose) او السمية المواد TD50 (Toxic dose).

ان تقديرات LD50 يتم بموجبها تحديد عدة مستويات للسمية والتي تشمل تعاطي هذه المواد عن طرق الفم او الجلد او الهواء.

Super toxic -6

Extremly toxic -5

Very toxic -4

Moderitly toxic -3

Slightly toxic -2

Practically toxic -1

ولتوضيح اهمية تطبيقات LD50 على الانسان سنفترض ان هناك مادة سمية وان قيمة LD50 لها في الفئران بلغت 300 ملغم/ كغم من وزن الجسم وبذلك فان الكمية المناظرة لها والتي تؤدي الى الموت لشخص يزن 70 كغم تكون:

$$70 \text{ kg} \times 300\text{mg/kg} = 21000 \text{ mg} = 21 \text{ g}$$

عند وجود هذه المادة في منتج وبتركيز 125 غرام/ لتر فان الكمية اللازمة لقتل الشخص:

$$21\text{g}/125\text{g/L} = 0.168 \text{ L} = 168 \text{ mL}$$

اذا مزجنا المنتج مع محلول وبقوة 100 مل/ 10 لتر فان الكمية اللازمة لقتل الشخص:

$$168\text{mL}/ 10\text{mL/L} = 16.8 \text{ L}$$

هناك طرق عديدة لتقدير قيمة LD50 ومعظم هذه الطرق يكون فيها التقدير رياضيا وبعضها منها باعتماد الرسم البياني ومن اهم طرق التقدير هي :

Up and Down (Dixon-Mood) (1948) -1

Spearman- Karber (1931) -2

Miller and Tainter (1944) -3

Lorke (1983) -4

Dragster-Behrens (1929) -5

Reed-Muench (1938) -6

Thompson Moving Average (1947) -7

Shuster-Yang (1975) -8

Litchfield-Wilcoxon (1949) -9

Probit -10

Shuster-Dietrich (1976) -11

Simple Linear Regression -12

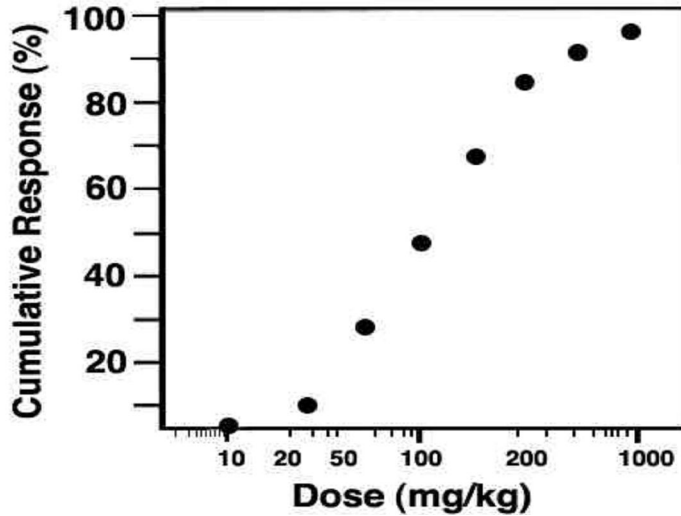
Polynomial Probit	-13
Polynomial Logistic	-14
Molinengo (1979)	-15
Nonlinear Regression	-16
Linear Interpolation	-17
Logistic	-18
Robbins and Monro (1964)	-19
Litchfield and Fertig (1941)	-20
Wilson and Worcester (1948)	-21
Knudson and Curtis (1947)	-22
Fixed Dose (1984)	-23
Sun,(1963)	-24
Schutz and Fuchs (1982)	-25
Deichmann and LeBlanc (1943)	-26
Non-Animal Test (2004)	-27
Ramsey (1972)	-28
Davis (1972)	-29
Chmiel (1976)	-30
Freeman (1980)	-31
Joan and Staniswalis (1988)	-32
Hans-Georg Muller (1998)	-33
.Bhattacharya and Kong (2007)	-34
Berkson (1949)	-35

2-2 بعض طرق تقدير قيمة LD50

هنالك العديد من طرق التقدير والتي تتفاوت في درجة الدقة وسهولة التطبيق وسعة الانتشار وهناك بحثان بهذا الخصوص ويمكن للقارئ الرجوع اليهما اذ يتضمن كل منهما استعراضا لاهم طرق التقدير نشرا من قبل كل من Stephan (1977) و Gelber et al., (1985).

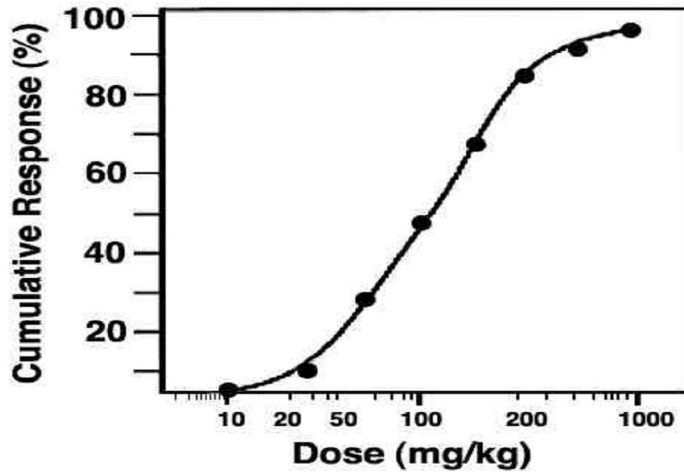
ان اهمية تقدير قيمة LD50 في العلوم البيولوجية تستوجب توضيح بعضا من اهم تلك الطرق فضلا عن توضيح كيفية تقدير هذا المقياس يدويا وكذلك باستعمال اكثر من برنامج احصائي.

تعتمد قيمة LD50 في تقديرها على اساس ان نسبة الزيادة في الحيوانات الهالكة تتبع دالة التوزيع التجميعي وتخضع لخصائص التوزيع الطبيعي، فلو فرضنا ان تجربة ما اجريت على مجموعة من الفئران لتحديد سمية مادة معينة وقد قمنا برسم نتائج التجربة بيانيا بحيث يكون المحور السيني هو الجرعة (ملغم/كغم) والمحور الصادي يمثل نسبة الافراد الهالكة بوحدات النسبة المئوية التجميعية فسنحصل على الرسم ادناه:



شكل 1: العلاقة بين الجرعة والاستجابة

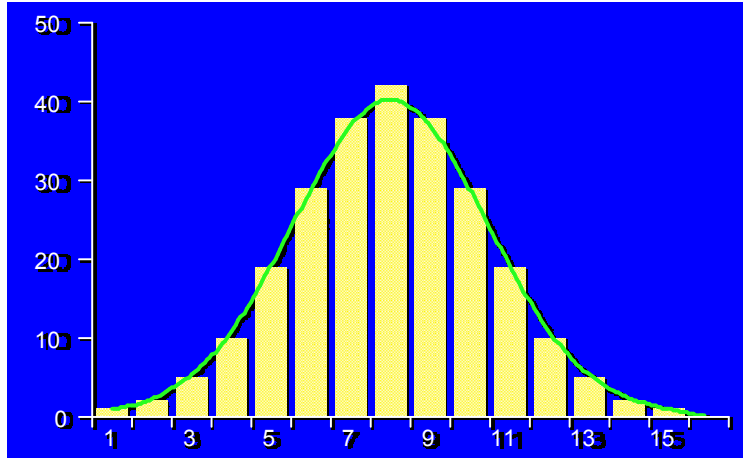
ان كل نقطة في الرسم البياني تمثل نسبة الافراد الهالكة عند جرعة معينة ويلاحظ بان نسبة الافراد الهالكة يساوي 0 عند اول جرعة ولكن بزيادة الجرعة وجد ان النسبة بدأت بالارتفاع ، واذا حاولنا وصف هذه النقاط بخط سنجد ان الخط سيأخذ شكلا ملتويا (sigmoid shape) كما موضح ادناه:



شكل 2: منحنى العلاقة بين الجرعة والاستجابة

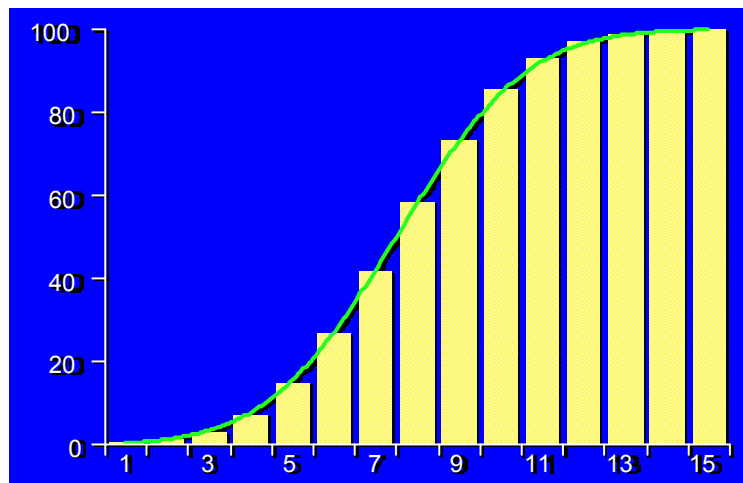
وهذا هو الشكل المثالي لمنحنى الاستجابة للجرعة. وعندما نقول وصف النقاط نقصد افضل خط لوصف شكل توزيع النقاط اي افضل خط لوصف منحنى الاستجابة ونلاحظ ايضا ان هذا الخط لايشترط بالضرورة ان يمر بجميع النقاط . ولو امعنا النظر في المنحنى اعلاه سنجد ان الجزء الوسطي منه والذي يتراوح من 16 – 84% يكون خطا مستقيما. وهذا يعني ان الاستجابة ما بين الحدين على اساس المحور السيني (الجرعة) تمثل انحرافا قياسيا للمتوسط قدره $1 - / 1 +$ في المجتمع ذو التوزيع الطبيعي. ونقصد بذلك ان توزيع الاستجابة يكون توزيع طبيعي ويأخذ شكل الجرس اي ان معظم الاستجابة ستكون في الوسط وتقل كلما ابتعدنا

عن المتوسط وفي كلا الاتجاهين وسبب ذلك يعود الى وجود تفاوت بين الحيوانات في الاستجابة وهو ما يسمى Biological Variability.



شكل 3: التوزيع الطبيعي للاستجابة

وعندما نحاول تمثيل التوزيع التجميعي للتوزيع الطبيعي سنحصل على الشكل S وكما موضح في الرسم البياني ادناه:

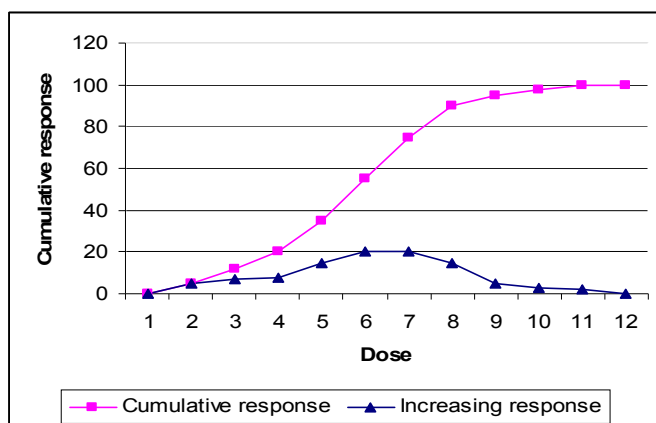


شكل 4: التوزيع التجميعي لمنحنى الاستجابة للجرعة

لغرض توضيح الفكرة بصورة ادق سنفرض ان تجربة اجريت على مجموعة من الفئران وكانت الاستجابة للجرع كما موضح في الجدول ادناه:

Dose	%Response	%Increasing in Response
1	0	0
2	5	5
3	12	7
4	20	8
5	35	15
6	55	20
7	75	20
8	90	15
9	95	5
10	98	3
11	100	2
12	100	0

العمود الاول من اليمين يمثل الزيادة في نسبة الاستجابة لكل مستوى من الجرعة عن المستوى الذي قبله ولو حاولنا رسم العلاقة بيانيا بين نسبة الاستجابة والزيادة في نسبة الاستجابة سنجد ان نسبة الاستجابة ستأخذ الشكل S فيما سنجد ان الزيادة في نسبة الاستجابة يكون توزيعها طبيعيا.



شكل 5: التوزيع الطبيعي للزيادة في الاستجابة

1-2-2 طريقة Simple Linear Regression

هذه الطريقة تمثل اقدم طرق التقدير وفيها يتم التوصل الى ايجاد معادلة خط مستقيم للعلاقة بين نسبة الحيوانات الميتة (عدد الحيوانات الميتة / عدد الحيوانات الكلي) (الاستجابة) ولو غار يتيم الجرعة وهذه المعادلة تمثل معادلة تنبوء (Prediction equation).

لذا فأن معادلة الانحدار الخطي البسيط هي:

$$\hat{Y} = a + bx$$

اذ ان :

\hat{Y} = نسبة الحيوانات الميتة المتوقعة

a = نقطة التقاطع

b = معامل الميل

x = الجرعة

الانحدار في معناه العام هو العلاقة بين نوعين او اكثر من المتغيرات ، والمتغيرات هي اي صفة كمية تأخذ قيم مختلفة مثل طول الجسم او الوزن وغيرها ، النوع الاول من المتغيرات يسمى المتغيرات التابعة (Dependent) وتمثل اي متغير يتأثر بمتغير اخر او اكثر والنوع الثاني هو المتغيرات المستقلة (Independent) وتمثل اي متغير يؤثر على متغير اخر او اكثر ، فمثلا نسبة الملوحة في الماء تعتبر متغير مستقل وعدد الاحياء المائية لنوع معين تمثل متغير تابع بمعنى ان اي زيادة في الملوحة ستؤثر على عدد هذه الاحياء. مثال اخر عن المتغيرات هو الجرعة وتعد متغير مستقل ونسبة الحيوانات الهالكة تمثل المتغير التابع.

يستعمل القانون التالي لتقدير قيمة الانحدار الذي يعبر عنه في الكتب الاحصائية بالحرف b.

$$b = \frac{\sum xy - \{(\sum x)(\sum Y)\}/n}{\sum x^2 - (\sum x)^2/n}$$

وبدلالة قيمة b نقدر قيمة a وبذلك نستعمل قيمة x في المعادلة لتقدير قيمة \hat{Y}

$$\hat{Y} = a + bx$$

ان معادلة الانحدار يمكن الاستفادة منها لغرض تقدير اي قيمة من قيم المتغير التابع (Y) والتي لا تتوفر في البيانات المناظرة لقيمة المتغير المستقل (X) التي لدينا كما يمكن استعمالها بصورة معكوسة اي تقدير قيمة المتغير المستقل اعتمادا على قيمة المتغير التابع كما هو الحال عند تقدير قيمة LD_{50} ، فمثلا عندما نستعمل جرعة مختلفة من مادة سمية ونسجل عدد الافراد الميتة لكل مجموعة اخذت الجرعة ونريد ان نقدر الجرعة التي تؤدي الى قتل نسبة معينة من افراد المجموعة فاننا نطبق معادلة الانحدار لغرض التنبؤ بتلك القيمة ، ولتوضيح الفكرة اكثر سنحاول حل المثال الآتي:

مثال (2) جد قيمة LD_{50} للمادة x اذا علمت بأنها اضيفت بجرع مختلفة

وسجلت اعداد الحيوانات الهالكة ازاء كل جرعة؟

dose(x)	No.Dead	Total No
0.184	0	30
0.249	2	30
0.295	3	30
0.336	5	30
0.367	8	30
0.501	12	30
0.594	20	30
0.677	26	30
0.740	27	30
0.802	30	30

أ- الحل اليدوي

نحول الجرغ الى لوغاريتيم الاساس 10 او اللوغاريتيم الطبيعي وذلك لجعل العلاقة اكثر استقامة ونستخرج نسبة الحيوانات الهالكة الى عدد الحيوانات الكلي:

<u>Y</u>	<u>X</u>
0	1.69 -
0.06	1.39 -
0.10	1.22 -
0.16	1.09 -
0.26	1 -
0.40	0.69 -
0.66	0.52 -
0.86	0.39 -
0.90	0.30 -
1	0.22 -

نلاحظ من البيانات عدم وجود نسبة هلاكات 0.50 (وحتى ان وجدت هذه النسبة فليس صحيحا اعتبارها القيمة المتوقعة وانما يجب استعمال معادلة الانحدار لتقديرها) ولانجاز ذلك فاننا نقوم بحساب مكونات معادلة الانحدار:

$$\sum y = 4.4 \text{ وتمثل مجموع قيم } y$$

$$\sum x = 8.51 \text{ وتمثل مجموع قيم } x$$

$$\sum xy = 2.084 \text{ تمثل مجموع حاصل ضرب كل قيمة من قيم } x \text{ مع قيم } y$$

$$\sum x \sum y = 37.44 \text{ وتمثل حاصل ضرب مجموع قيم } x \text{ ومجموع قيم } y$$

$$\sum x^2 = 9.50 \text{ وتمثل مجموع مربعات قيم } x$$

$$(\sum x)^2 = 72.42 \text{ وتمثل مربع مجموع قيم } x$$

$$b = \frac{-2.084 - (-37.42/10)}{9.50 - 72.42/10} = \frac{1.66}{2.258} = 0.734$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$\bar{y} = (\text{المعدل}) \text{ مجموع قيم } y \text{ على عددها} = 4.4 \div 10 = 0.44$$

$$\bar{x} = (\text{المعدل}) \text{ مجموع قيم } x \text{ على عددها} = 8.51 \div 10 = 0.851$$

$$a = 0.44 - (0.734 \times 0.851) = 1.06$$

$$\hat{Y} = 1.065 + 0.73X \quad \text{معادلة التنبؤ}$$

وهذه تمثل معادلة الانحدار للمتغيرين لوغاريتيم الجرعة ونسبة الهلاكات اذا ان الحرف x يمثل اي قيمة من قيم المتغير المستقل والذي يمكن تعويضه لغرض تقدير الاستجابة (\hat{Y}) ، فمثلا ماهي النسبة المتوقعة للاستجابة اذا كان لوغاريتيم الجرعة يساوي - 0.80 :

$$\hat{Y} = 1.065 + 0.73x - 0.80 = 1.065 - 0.584 = 0.48 = 48\%$$

لقد استعملنا المعادلة المذكورة لغرض تقدير قيمة \hat{Y} عندما كانت قيمة x معلومة ، كما يمكن استعمال نفس المعادلة لتقدير قيمة x بدلالة \hat{Y} .

ونظرا لكون مطلوب السؤال هو تقدير قيمة LD50 (اي قيمة x) وهي قيمة مجهولة لذا نعوض عن \hat{Y} بالقيمة 0.5 وهي قيمة معلومة والتي تمثل نصف الحيوانات الميتة لايجاد الجرعة المناظر لها.

$$0.5 - 1.065 = 0.734(x)$$

$$x = -0.565/0.734 = -0.769 = LD50$$

$$\text{Antilog}_{10}(-0.769) = 0.17$$

ويمكن تقدير LD90 بالتعويض عن \hat{Y} بالقيمة 0.90 لغرض تقدير x التي تمثل قيمة LD90 ، او يمكن تقدير LD10 بالتعويض عن \hat{Y} بالقيمة 0.10 وهكذا بالنسبة لأي قيمة نرغب في تقديرها.

ملاحظة: ان الحل اليدوي في بعض التجارب قد يكون صعب التنفيذ وهناك احتمال كبير للوقوع في خطأ عند اجراء العمليات الحسابية لاسيما عند زيادة عدد مستويات الجرعة لذا فقد حاولنا ان نوضح طريقة التقدير باستعمال الحاسوب ولاكثر من برنامج احصائي لتعميم الفائدة لأكبر عدد ممكن من الباحثين والطلاب ولضمان الحصول على تقديرات صحيحة ودقيقة وبوقت اقصر.

ب- الحل باستعمال برنامج SAS

لغرض تطبيق معادلة الانحدار الخطي البسيط والحصول على معادلة التنبوء
فلا بد من كتابة البيانات بالصيغة الموضحة ادناه ثم اعطاء ايعاز التنفيذ.

(مثال 2):

```
data s;
input x y;
cards;
-1.69 0
-1.39 0.06
-1.22 0.10
-1.09 0.16
-1 0.26
-0.69 0.40
-0.52 0.66
-0.39 0.86
-0.30 0.90
-0.22 1
proc reg;
model y=x;
run;
```

The SAS System					
Model: MODEL1					
Dependent Variable: Y					
Analysis of Variance					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	1	1.21946	1.21946	101.052	0.0001
Error	8	0.09654	0.01207		
C Total	9	1.31600			
		Root MSE	0.10985	R-square	0.9266
		Dep Mean	0.44000	Adj R-sq	0.9175
		C.V.	24.96649		
Parameter Estimates					
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	T for H0: Parameter=0	Prob > T
INTERCEP	1	<u>1.065157</u>	0.07123385	14.953	0.0001
X	1	<u>0.734614</u>	0.07307785	10.052	0.0001

ومن النتائج اعلاه يتضح لنا بأن معادلة الانحدار الخطي البسيط هي :

$$\hat{Y} = 1.065 + 0.73X$$

ثم نقوم بتطبيق الخطوات المذكورة في الحل اليدوي لاستخراج قيمة LD50.

ج- الحل باستعمال برنامج Minitab

ندرج البيانات (مثال 2) في الصفحة الرئيسة للبرنامج وكما موضح ادناه:

X	Y
-1.69	0
-1.39	0.06
-1.22	0.10
-1.09	0.16
-1	0.26
-0.69	0.40
-0.52	0.66
-0.39	0.86
-0.30	0.90
-0.22	1

ثم نقر على ايقونة stat في شريط المهام فنحصل على اختيارات نؤشر الاختيار regression فتظهر اختيارات اخرى نؤشر منها الاختيار Fitted line plot فيظهر صندوق حوار فيه مستطيلان على جهة اليمين الاول مؤشر امامه (Y) response والثاني مؤشر امامه (x) predictor وعلى جهة اليسار نلاحظ وجود مستطيل يتضمن المتغيران x و y ثم نقر على x فيظهر مستطيل يحوي كلمة select نقر عليه فينتقل المتغير x الى الحقل المؤشر عليه response ثم نقر على المتغير الثاني وبعدها نقر select لنقل المتغير الى المربع المؤشر امامه predictor ونؤشر نوع الانحدار Linear من صندوق الحوار ثم نقر ok فتظهر النتائج على شكل رسم بياني يتضمن معادلة التنبؤ .

Regression Analysis: y versus x

The regression equation is

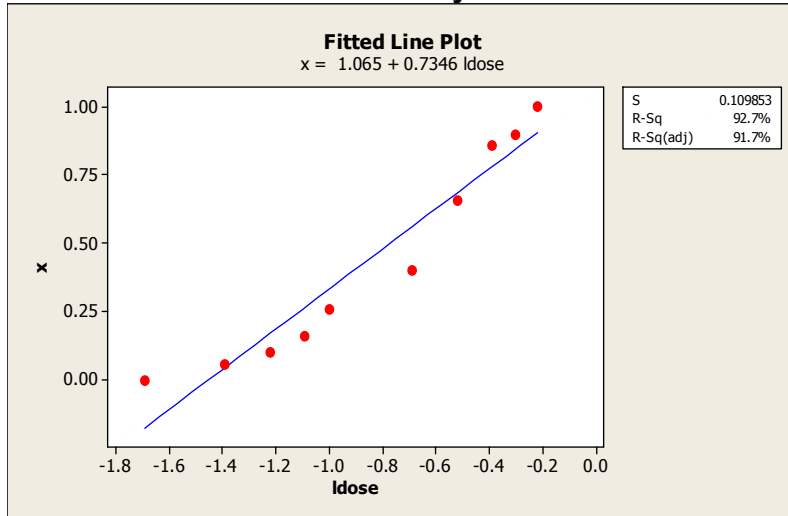
$$y = 1.06516 + 0.734614 x \quad \leftarrow \text{معادلة التنبؤ (معادلة الانحدار)}$$

S = 0.109853 R-Sq = 92.7 % R-Sq(adj) = 91.7 %

Analysis of Variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Regression	1	1.21946	1.21946	101.052	0.000
Error	8	0.09654	0.01207		
Total	9	1.31600			

Fitted Line Plot: y versus x



شكل 6: معادلة الخط المستقيم لوصف الاستجابة

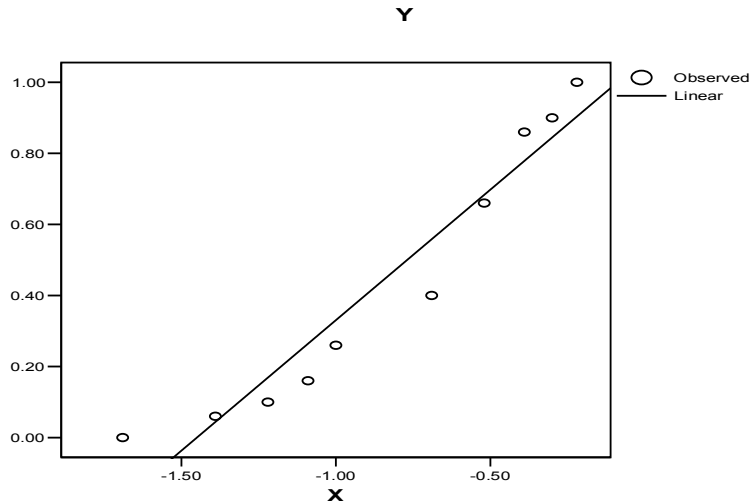
يمكن تقدير قيمة LD50 اعتمادا على الرسم اعلاه وذلك بعمل خط مستقيم من المحور الصادي وعند القيمة 0.5 بصورة موازية للمحور السيني فيقطع الخط المستقيم ومن نقطة التقاطع نرسم مستقيم عموديا على المحور السيني وتكون نقطة تقاطع ذلك العمود ممثلة لقيمة LD50.

د- الحل باستعمال برنامج SPSS

تدرج البيانات (مثال 2) الصفحة الرئيسية للبرنامج بعد تعريف المتغيرات ثم ننقر على الايقونة analyze فتظهر عدة اختيارات نختار منها regression فتظهر اختيارات اخرى نختار منها curve estimation فيظهر صندوق حوار مؤشر فيه على احد الحقول dependent نضع فيه Y ونضع في الحقل المؤشر فيه independent المتغير X وفي الحقول التي تتضمن الكلمة Models نختار Linear لغرض الحصول على الرسم البياني ثم ننقر على كلمة ok وبعد التنفيذ نتبع نفس الخطوات ثم نختار regression للحصول على معادلة التنبوء.

Sig.	t	Standardized Coefficients Beta	Unstandardized Coefficients		Model
			Std.Error	B	
.000	14.953		.071	1.065	(Constant) 1
.000	10.052	.963	.073	.735	x

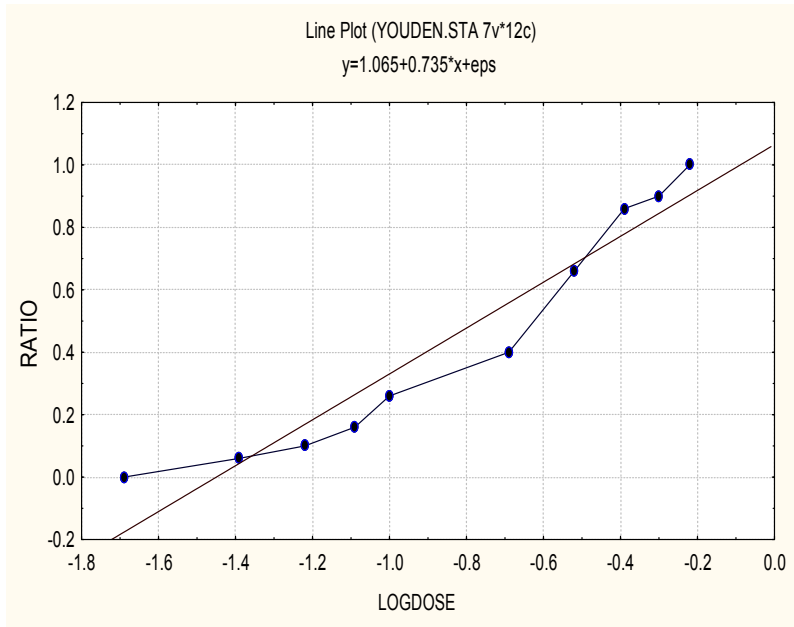
a Dependent Variable: y



شكل 6: معادلة الخط المستقيم لوصف الاستجابة

هـ. الحل باستعمال برنامج STATISTICA

لغرض ادراج البيانات لابد من تحديد اسماء المتغيرات ويمكن اجراء ذلك من خلال النقر على اول خلية في العمود الاول فيظهر مربع حوار نقوم بتدوين اسم المتغير في الحقل المؤشر امامه name ثم نضغط ok ونقوم بنفس العملية على العمود الثاني ثم ننقر على الاختيار Graphs في شريط المهام ← stats 2D Graphs ← Line plots (variable) فيظهر مربع حوار ، نؤشر على Linear في الاختيار Fit ونؤشر على xy trace في الاختيار Graph type ثم ننقر على زر Variables فيظهر مربع حوار فيه اسماء المتغيران ومربعين يتضمن احدهما x ونضع فيه العامل المستقل logdose والآخر y ونضع فيه ratio ثم ok فيختفي المربع ثم ok فتظهر النتائج على شكل رسم بياني مع معادلة الانحدار.



شكل 7: معادلة الخط المستقيم لوصف الاستجابة

و- الحل باستعمال برنامج STATGRAPHICS Plus

نحدد اسم كل متغير وذلك بتأشير العمود الاول وعمل كلك ايمن فيظهر شريط اختيارات نؤشر على الاختيار Modify column فيظهر مربع حوار نثبت فيه اسم المتغير ونؤشر في حقل type على الاختيار numeric ثم ok. ثم نختار من شريط القوائم plot ← scatterplot ← x – y plots فيظهر مربع يتضمن العاملين نضع ratio في الحقل y ونضع logdose في الحقل x ثم ننقر على ok فتظهر النتائج مع الرسم.

Multiple Regression Analysis

Dependent variable: ratio

Standard Parameter	T Estimate	Error	Statistic	P-Value
CONSTANT	1.06516	0.0712339	14.953	0.0000
logdose	0.734614	0.0730779	10.0525	0.0000

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	1.21946	1	1.21946	101.05	0.0000
Residual	0.0965407	8	0.0120676		

Total (Corr.) 1.316 9

R-squared = 92.6641 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 91.7471 percent

Standard Error of Est. = 0.109853

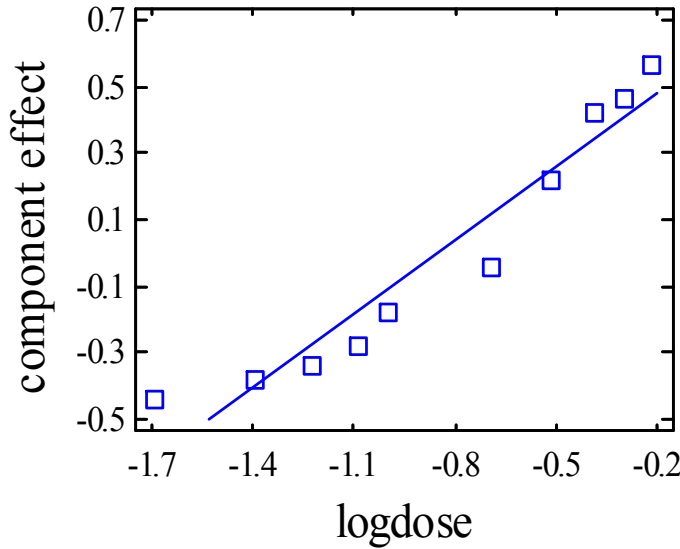
Mean absolute error = 0.0850655

Durbin-Watson statistic = 0.772648

ونلاحظ من النتائج ان قيمة $a = 0.73$ وقيمة $b = 1.065$ وتمثل القيم التي

تحتها خط ، وبذلك فان معادلة التنبوء ستكون $y = 1.065 + 0.73 x$

Component+Residual Plot for ratio



شكل 8: معادلة الخط المستقيم لوصف الاستجابة

2-2-2 طريقة Probit

تعد من اهم طرق التقدير واكثرها شيوعا وهي تمثل احد انواع الانحدار الذي يستعمل لتحليل متغيرات الاستجابة الثنائية (Binomial) وفيه يتم تحويل بيانات الاستجابة في منحنى الاستجابة للجرعة الى الوحدات الاحتمالية للحصول على علاقة خطية تقريبا لكي يتم تحليلها بالانحدار الخطي باستعمال طريقة المربعات الصغرى (Least Squares) او طريقة تعظيم الاحتمالات (Maximum Likelihood) ويمكن تطبيق هذه الطريقة بتحويل نسبة الهلاكات الى قيم احتمالية اعتمادا على جدول قيم الوحدات الاحتمالية ومن ثم تطبيق معادلة الانحدار الخطي البسيط ، كما يمكن تطبيق طريقة probit باستعمال البرامج الاحصائية دون اجراء تحويل لنسبة الهلاكات الى الوحدات

الاحتمالية اذ ان عملية التحويل تجرى تلقائيا في تلك البرامج. وسنحاول بداية توضيح طريقة تحويل النسب الى الوحدات الاحتمالية.

2-2-2-1- تقدير الوحدات الاحتمالية Estimation of probit units

ان تحويل نسبة الحيوانات الميتة اعتمادا على الجدول (1) الخاص بالوحدات الاحتمالية يتم كالآتي : لو فرضنا ان نسبة الحيوانات الميتة في المستوى الاول للجرعة كان 20% فأن الرقم المناظر لها في الجدول هو 4.16 الذي يمثل تقاطع النسبة 20% مع القيمة صفر في العمود الثاني للجدول ولو كانت النسبة 33% فان الرقم المناظر سيكون تقاطع 30% مع الرقم 3 في الصف الاول للجدول والتي تمثل 4.56 وهكذا.

جدول (1) قيم الوحدات الاحتمالية

%	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	2.67	2.95	3.12	3.25	3.36	3.45	3.52	3.59	3.66
10	3.72	3.77	3.82	3.87	3.92	3.96	4.01	4.05	4.08	4.12
20→	4.16	4.19	4.23	4.26	4.29	4.33	4.36	4.39	4.42	4.45
30	4.48	4.50	4.53	4.56	4.59	4.61	4.64	4.67	4.69	4.72
40	4.75	4.77	4.80	4.82	4.85	4.87	4.90	4.92	4.95	4.97
50	5.00	5.03	5.05	5.08	5.10	5.13	5.15	5.18	5.20	5.23
60	5.25	5.28	5.31	5.33	5.36	5.39	5.41	5.44	5.47	5.50
70	5.52	5.55	5.58	5.61	5.64	5.67	5.71	5.74	5.77	5.81
80	5.84	5.88	5.92	5.95	5.99	6.04	6.08	6.13	6.18	6.23
90	6.28	6.34	6.41	6.48	6.55	6.64	6.75	6.88	7.05	7.33

المصدر: (Finney 1952)

باتباع نفس الطريقة سنجد ان القيم الاحتمالية لمجموعة من النسب الافتراضية اعتمادا على الجدول اعلاه ستكون كما يلي:

القيمة الاحتمالية	نسبة الحيوانات الميتة
4.67	%37
4.87	%45
5.81	%79
7.33	%99

ستكون نسب الحيوانات الميتة (مثال 2) بعد تحويلها الى الوحدات الاحتمالية اعتمادا على جدول قيم الوحدات الاحتمالية كالآتي:

جدول بيانات المثال 2 بعد تحويلها الى الوحدات الاحتمالية

النسبة	عدد الكائنات الميتة	الوحدات الاحتمالية (y)	لوغارتيم اساس 10 (x)	الجرعة
0	0	0	1.69 –	0.02
0.06	2	3.45	1.39 –	0.04
0.10	3	3.72	1.22 –	0.06
0.16	5	4.01	1.09 –	0.08
0.26	8	4.36	1 –	0.10
0.40	12	4.75	0.69 –	0.20
0.66	20	5.41	0.52 –	0.30
0.86	26	6.08	0.39 –	0.40
0.90	27	6.28	0.30 –	0.50
1.00	30	7.33	0.22 –	0.60
		$\sum y = 45.39$	$\sum x = \text{ldose} = - 8.51$	

أ- الحل اليدوي بطريقة Probit

لحل بيانات المثال 2 يمكن استعمال الحاسبة اليدوية لحساب مايلي:

$$\sum y = 0 + 3.45 + \dots + 7.33 = 45.39$$

معدل \bar{y} = مجموع قيم y (مجموع الوحدات الاحتمالية) مقسوما على عددها

$$45.39 \div 10 = 4.539$$

$$\sum x = \text{ldose} = -1.69 + (-1.39) + \dots + (-0.22) = -8.51$$

معدل \bar{x} = مجموع قيم x (لوغاريتيم الجرعة) مقسوما على عددها

$$-8.51 \div 10 = -0.851$$

$$\sum x^2 = (-1.69)^2 + (-1.39)^2 + \dots + (-0.22)^2 = 9.5017$$

$$(\sum x)^2 = (-8.51)^2 = 72.4201$$

$$\sum xy = (-1.69 \times 0) + (-1.39 \times 3.45) + \dots + (-0.22 \times 7.33)$$

$$= -30.0233$$

$$n = 10$$

$$b = \frac{-30.0233 - [(-8.51)(45.39)]/10}{9.5017 - [72.4201/10]}$$

$$b = 3.8074$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$a = 4.539 - [3.8074 \times -0.851]$$

$$a = 7.779$$

$$\boxed{\hat{Y} = 7.779 + 3.80x} \dots \dots \dots \text{معادلة التنبوء}$$

$$5 = 7.779 + 3.80x$$

$$x = -2.779/3.80 = -0.73$$

$$\text{Anti log}_{10} (-0.73) = 0.186$$

$$\text{LD}_{50} = 0.186$$

ب- الحل باستعمال برنامج SAS

نحول نسب الحيوانات الميتة (مثال 2) الى الوحدات الاحتمالية تم تطبيق برنامج SAS لاستخراج معادلة التنبؤ (معادلة الانحدار الخطي) وكالاتي:

```
data s;
input ldose y;
N=30;
cards;
-1.69 0
-1.39 3.45
-1.22 3.72
-1.09 4.01
-1      4.36
-0.69 4.75
-0.52 5.41
-0.39 6.08
-0.30 6.28
-0.22 7.33
proc reg;
model y=ldose;
run;
```

The SAS System					
Model: MODEL1					
Dependent Variable: Y					
Analysis of Variance					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	1	32.75748	32.75748	65.316	0.0001
Error	8	4.01221	0.50153		
C Total	9	36.76969			
	Root MSE	0.70818	R-square	0.8909	
	Dep Mean	4.53900	Adj R-sq	0.8772	
		C.V.	15.60222		
Parameter Estimates					
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	T for H0: Parameter=0	Prob > T
INTERCEP	1	7.779115	0.45922212	16.940	0.0001
LDOSE	1	3.807420	0.47110980	8.082	0.0001

وبذلك فان معادلة التنبوء هي:

$$\hat{Y} = 7.779 + 3.80 x$$

ثم نتبع نفس الخطوات في الحل اليدوي لغرض التوصل الى قيمة LD50.

ج- الحل باستعمال البرنامج Minitab

ندرج بيانات المثال 2 الخاصة بقيم اللوغاريتم والوحدات الاحتمالية ، ثم ننفذ بنفس الاسلوب السابق الخاص بتقدير معادلة الانحدار.

Logdose probit

-1.69	0
-1.39	3.45
-1.22	3.72
-1.09	4.01
-1	4.36
-0.69	4.75
-0.52	5.41
-0.39	6.08
-0.30	6.28
-0.22	7.33

The regression equation is

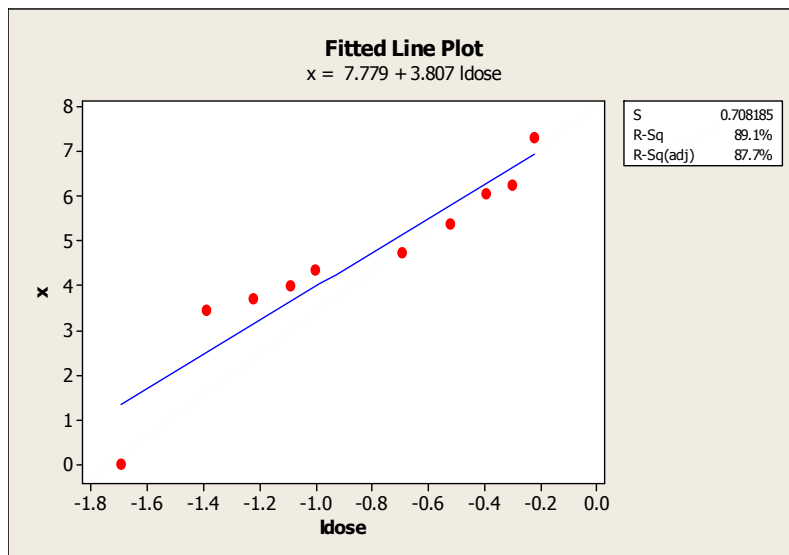
probit = 7.78 + 3.81 Logdose

Predictor	Coef	SE Coef	T	P
Constant	7.7791	0.4592	16.94	0.000
Logdose	3.8074	0.4711	8.08	0.000

S = 0.7082

R-Sq = 89.1%

R-Sq(adj) = 87.7%



شكل 9: معادلة الخط المستقيم لوصف الاستجابة

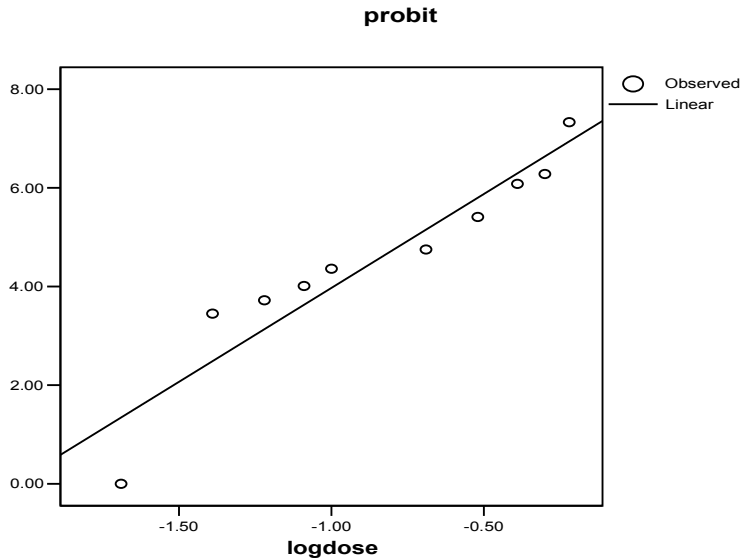
د- الحل باستعمال البرنامج SPSS

ندرج بيانات المثال 2 الخاصة بقيم اللوغاريتم والوحدات الاحتمالية ، ثم ننفذ بنفس الاسلوب السابق الخاص بتقدير معادلة الانحدار.

Coefficients(a)

Sig.	t	Standardized Coefficients Beta	Unstandardized Coefficients		Model
			Std. Error	B	
.000	16.940		.459	7.779	(Constant) 1
.000	8.082	.944	.471	3.807	logdose

a Dependent Variable: probit

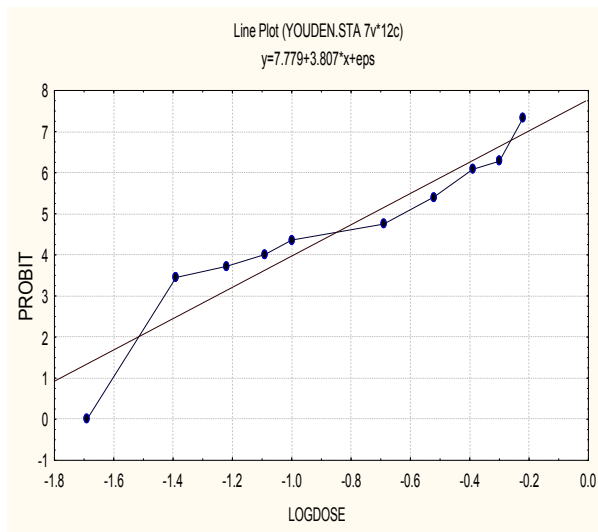


شكل 10: معادلة الخط المستقيم لوصف الاستجابة

هـ. الحل باستعمال برنامج STATISTICA

عند التنفيذ باستعمال هذا البرنامج ستظهر النتائج (معادلة التنبوء) مع الرسم

كالآتي :



شكل 11: معادلة الخط المستقيم لوصف الاستجابة

و- الحل باستعمال برنامج STATGRAPHICS Plus

عند استعمال هذا البرنامج فان النتائج بعد التنفيذ ستكون كما موضح ادناه:

Multiple Regression Analysis

Dependent variable: probit

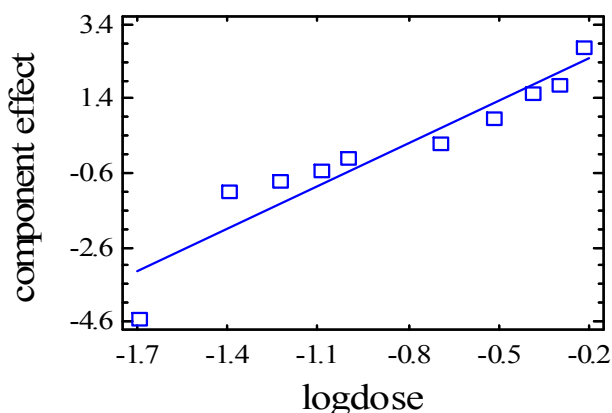
Standard Parameter	T Estimate	Error	Statistic	P-Value
CONSTANT	7.77911	0.459222	16.9398	0.0000
logdose	3.80742	0.47111	8.08181	0.0000

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	32.7575	1	32.7575	65.32	0.0000
Residual	4.01221	8	0.501526		

Total (Corr.) 36.7697 9
 R-squared = 89.0883 percent
 R-squared (adjusted for d.f.) = 87.7243 percent
 Standard Error of Est. = 0.708185
 Mean absolute error = 0.541387
 Durbin-Watson statistic = 1.68027

Component+Residual Plot for probit



شكل 12: معادله الخط المستقيم لوصف الاستجابة

ز- التحويل التلقائي باستعمال برنامج SAS

هنالك عدة اوامر يمكن تطبيقها في برنامج SAS لغرض تقدير قيمة LD50 (مثال 2) دون الحاجة الى تقدير الوحدات الاحتمالية اذ يجري تحويلها تلقائيا من قبل البرنامج ولكن يجب مراعات كتابة الحيوانات الهالكة لكل جرعة وعدد الحيوانات لكل جرعة بدلا عن نسبة الحيوانات الهالكة لكي يتم التنفيذ وفي مثالنا هذا افترضنا اننا استعملنا 30 حيوان لكل جرعة.

1- الأمر Proc probit

```
data s;
input ldose x N;
cards;
-1.69 0 30
-1.39 2 30
-1.22 3 30
-1.09 5 30
-1      8 30
-0.69 12 30
-0.52 20 30
-0.39 26 30
-0.30 27 30
-0.22 30 30
proc probit data=s lackfit inversecl;
model x/N = lDose;
run;
```

The SAS System						
Probit Procedure						
Data Set = WORK.S						
Dependent Variable=X						
Dependent Variable=N						
Number of Observations=10						
Number of Events = 133 Number of Trials = 300						
Log Likelihood for NORMAL -113.5801449						
The SAS System						
Probit Procedure						
Variable	DF	Estimate	Std Err	ChiSquare	Pr>Chi	Label/Value
INTERCPT	1	2.08077062	0.215785	92.9833	0.0001	Intercept
LDOSE	1	2.80831476	0.260379	116.3272	0.0001	

Probit Model in Terms of Tolerance Distribution			
		MU	SIGMA
		-0.74093	0.356085
Estimated Covariance Matrix for Tolerance Parameters			
		MU	SIGMA
MU		0.001121	0.000015211
SIGMA		0.000015211	0.001090
The SAS System			
Probit Procedure			
Probit Analysis on LDOSE			
Probability	LDOSE 95 Percent	Fiducial Limits	
		Lower	Upper
0.01	-1.56931	-1.76596	-1.42891
0.02	-1.47224	-1.64899	-1.34510
0.03	-1.41066	-1.57500	-1.29172
0.04	-1.36433	-1.51947	-1.25142
0.05	-1.32664	-1.47440	-1.21854
0.06	-1.29456	-1.43613	-1.19048
0.07	-1.26644	-1.40264	-1.16579
0.08	-1.24126	-1.37272	-1.14363
0.09	-1.21836	-1.34557	-1.12341
0.10	-1.19727	-1.32063	-1.10475
0.15	-1.10999	-1.21801	-1.02684
0.20	-1.04062	-1.13742	-0.96395
0.25	-0.98111	-1.06919	-0.90909
0.30	-0.92766	-1.00885	-0.85889
0.35	-0.87814	-0.95387	-0.81144
0.40	-0.83115	-0.90270	-0.76542
0.45	-0.78568	-0.85420	-0.71988
0.50	-0.74093	-0.80751	-0.67401
0.55	-0.69619	-0.76188	-0.62709
0.60	-0.65072	-0.71657	-0.57837
0.65	-0.60373	-0.67076	-0.52698
0.70	-0.55420	-0.62350	-0.47181
0.75	-0.50076	-0.57348	-0.41128
0.80	-0.44124	-0.51877	-0.34290
0.85	-0.37187	-0.45603	-0.26217
0.90	-0.28459	-0.37825	-0.15943
0.91	-0.26351	-0.35961	-0.13446
0.92	-0.24061	-0.33942	-0.10728
0.93	-0.21542	-0.31728	-0.07734
0.94	-0.18730	-0.29262	-0.04382
0.95	-0.15522	-0.26458	-0.00552
0.96	-0.11754	-0.23172	0.03957
0.97	-0.07121	-0.19146	0.09512
0.98	-0.00962	-0.13810	0.16915
0.99	0.08745	-0.05433	0.28615

نلاحظ من النتائج ان قيمة LD50 المقدرة بطريقة Probit والمعبر عنهما باللوغاريتم للأساس 10 هي - 0.74 ، وان قيمة antilog لهذه القيمة تساوي 0.18 ، كما يمكن الحصول على حدود الثقة بمستوى 95% للقيمة المقدرة اذ تمثلها القيمتان المحاذيتان لقيمة LD50. كما يمكن تنفيذ البرنامج بحيث تظهر قيمة LD50 في النتائج بدلالة اللوغاريتم و antilog في أن واحد باستعمال الأمر : inversecl

```
data conc;
input dose r n;
cards;
0.02    0  30
0.04    2  30
0.06    3  30
0.08    5  30
0.10    8  30
0.20   12  30
0.30   20  30
0.40   26  30
0.50   27  30
0.60   30  30
proc probit data=conc lackfit log10 inversecl;
model r/N = Dose;
run;
```

The SAS System			
Probit Procedure			
Data Set =WORK.CONC			
Dependent Variable=R			
Dependent Variable=N			
Number of Observations= 10			
Number of Events = 133		Number of Trials = 300	
Log Likelihood for NORMAL -113.475854			
Goodness-of-Fit Tests			
Statistic	Value	DF	Prob>Chi-Sq
-----	-----	---	-----
Pearson Chi-Square	7.3241	8	0.5021
L.R. Chi-Square	9.2853	8	0.3188
Response Levels:	2	Number of Covariate Values:	10

NOTE: Since the chi-square is small ($p > 0.1000$), fiducial limits will be calculated using a t value of 1.96.

The SAS System
Probit Procedure

Variable	DF	Estimate	Std Err	ChiSquare	Pr>Chi	Label/Value
INTERCPT	1	2.094052	0.217166	92.98049	0.0001	Intercept
Log10(DOS)	1	2.80898256	0.260777	116.0272	0.0001	

Probit Model in Terms of Tolerance Distribution

MU SIGMA
-0.74548 0.356001

Estimated Covariance Matrix for Tolerance Parameters

	MU	SIGMA
MU	0.001122	0.000015541
SIGMA	0.000015541	0.001092

Probit Procedure

Probit Analysis on DOSE

Probability	Log10(DOSE)	DOSE	95 Percent Fiducial Limits	
			Lower	Upper
0.01	-1.57367	0.02669	0.01696	0.03688
0.02	-1.47662	0.03337	0.02220	0.04473
0.03	-1.41505	0.03845	0.02633	0.05058
0.04	-1.36873	0.04278	0.02992	0.05549
0.05	-1.33105	0.04666	0.03319	0.05985
0.06	-1.29898	0.05024	0.03625	0.06385
0.07	-1.27087	0.05360	0.03916	0.06758
0.08	-1.24569	0.05679	0.04195	0.07112
0.09	-1.22279	0.05987	0.04466	0.07451
0.10	-1.20172	0.06285	0.04730	0.07778
0.15	-1.11446	0.07683	0.05990	0.09305
0.20	-1.04510	0.09014	0.07212	0.10754
0.25	-0.98560	0.10337	0.08438	0.12202
0.30	-0.93217	0.11690	0.09696	0.13697
0.35	-0.88266	0.13102	0.11005	0.15278
0.40	-0.83568	0.14599	0.12381	0.16985
0.45	-0.79022	0.16210	0.13843	0.18863
0.50	-0.74548	0.17969	0.15414	0.20963
0.55	-0.70075	0.19918	0.17121	0.23355
0.60	-0.65529	0.22116	0.19004	0.26128
0.65	-0.60831	0.24643	0.21117	0.29410
0.70	-0.55880	0.27619	0.23544	0.33394
0.75	-0.50537	0.31235	0.26416	0.38387
0.80	-0.44587	0.35821	0.29961	0.44934
0.85	-0.37651	0.42023	0.34616	0.54114
0.90	-0.28925	0.51375	0.41403	0.68559

0.91	-0.26817	0.53929	0.43217	0.72616
0.92	-0.24528	0.56849	0.45273	0.77306
0.93	-0.22010	0.60242	0.47640	0.82824
0.94	-0.19198	0.64271	0.50422	0.89469
0.95	-0.15991	0.69197	0.53783	0.97718
0.96	-0.12224	0.75468	0.58008	1.08409
0.97	-0.07592	0.83961	0.63641	1.23204
0.98	-0.01435	0.96750	0.71956	1.46102
0.99	0.08270	1.20976	0.87257	1.91277

2- الأمر Proc Logistic

عند التنفيذ سنحصل على نفس نتائج الأمر السابق.

```
data f;
input logdose x n;
cards;
-1.69 0 30
-1.39 2 30
-1.22 3 30
-1.09 5 30
-1      8 30
-0.69 12 30
-0.52 20 30
-0.39 26 30
-0.30 27 30
-0.22 30 30
proc logistic data=f ;
model x/N = logdose/link=probit;
run;
```

3- الأمر Proc genmod

عند التنفيذ سنحصل على نفس نتائج الأمر السابق.

```
data s;
input ldose x N;
cards;
-1.69 0 30
-1.39 2 30
-1.22 3 30
-1.09 5 30
```

```

-1      8  30
-0.69   12 30
-0.52   20 30
-0.39   26 30
-0.30   27 30
-0.22   30 30
proc genmod data=s;
model x/N = lDose/d=binomial
link=probit;
run;

```

ح- التحويل التلقائي باستعمال البرنامج Minitab

ندرج البيانات (مثال 2) في الصفحة الرئيسية كالآتي:

Logdos	x	n
-1.69	0	30
-1.39	2	30
-1.22	3	30
-1.09	5	30
-1	8	30
-0.69	12	30
-0.52	20	30
-0.39	26	30
-0.30	27	30
-0.22	30	30

ننقر على Stat فيظهر شريط قوائم نختار منه Reliability/Survival فيظهر شريط قوائم نختار منه Probit analysis فيظهر صندوق حوار نختار منه Response in success/trail format ثم ننقر في الفراغ المؤشر امامه Number of successes فتظهر المتغيرات في الفراغ الايسر ، بعدها نختار العمود الذي يتضمن عدد الهلاكات لكل جرعة x فيما نضع n في الفراغ المؤشر امامه Number of trails اما المتغير ldose فنضعه في الحقل المؤشر امامه stress(stimulus) ونختار Normal في المربع المؤشر Assumd disribution ثم ننقر ok.

Probit Analysis: x, N versus ldose

Distribution: Normal

Response Information

Variable	Value	Count
x	Success	133
	Failure	167
N	Total	300

Estimation Method: Maximum Likelihood

Regression Table

Variable	Coef	Standard Error	Z	P
Constant	2.0808	0.2158	9.64	0.000
ldose	2.8083	0.2604	10.79	0.000
Natural Response	0.000			

Log-Likelihood = -113.580

Goodness-of-Fit Tests

Method	Chi-Square	DF	P
Pearson	7.483	8	0.486
Deviance	9.494	8	0.302

Parameter Estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	95.0% Normal CI	
			Lower	Upper
Location	-0.74093	0.03349	-0.80657	-0.67530
Scale	0.35609	0.03302	0.29692	0.42705

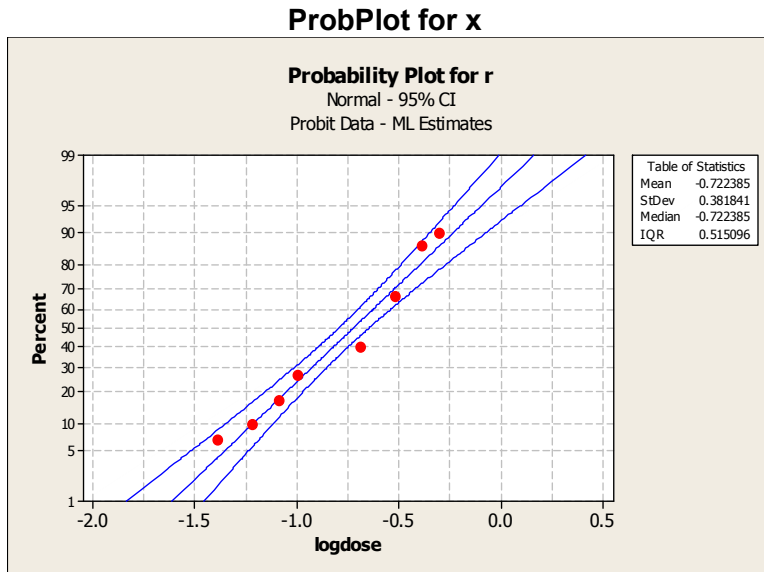
Table of Percentiles

Percent	Percentile	Standard Error	95.0% Fiducial CI	
			Lower	Upper
1	-1.5693	0.08336	-1.7660	-1.4289
2	-1.4722	0.07521	-1.6490	-1.3451
3	-1.4107	0.07014	-1.5750	-1.2917
4	-1.3643	0.06640	-1.5195	-1.2514
5	-1.3266	0.06341	-1.4744	-1.2185
6	-1.2946	0.06090	-1.4361	-1.1905
7	-1.2664	0.05874	-1.4026	-1.1658
8	-1.2413	0.05684	-1.3727	-1.1436
9	-1.2184	0.05514	-1.3456	-1.1234
10	-1.1973	0.05360	-1.3206	-1.1048
20	-1.0406	0.04322	-1.1374	-0.9640
30	-0.9277	0.03749	-1.0088	-0.8589
40	-0.8311	0.03441	-0.9027	-0.7654
LD50 → 50	-0.7409	0.03349	-0.8075	-0.6740
60	-0.6507	0.03463	-0.7166	-0.5784
70	-0.5542	0.03791	-0.6235	-0.4718
80	-0.4412	0.04381	-0.5188	-0.3429
90	-0.2846	0.05432	-0.3782	-0.1594
91	-0.2635	0.05587	-0.3596	-0.1345
92	-0.2406	0.05759	-0.3394	-0.1073
93	-0.2154	0.05950	-0.3173	-0.0773

وصف منحنيات الاستجابة للجرعة..... د- فراس السامرائي

94	-0.1873	0.06167	-0.2926	-0.0438
95	-0.1552	0.06419	-0.2646	-0.0055
96	-0.1175	0.06720	-0.2317	0.0395
97	-0.0712	0.07095	-0.1915	0.0951
98	-0.0096	0.07604	-0.1381	0.1691
99	0.0874	0.08421	-0.0543	0.2861

يوفر هذا البرنامج كما قي برنامج SAS اختبار ان لحسن المطابقة (Pearson و Deviance) لغرض اختبار مدى قدرة معادلة الخط المستقيم بدلالة الوحدات الاحتمالية على وصف البيانات ويتضح من النتائج ان الاحتمال في كلا الاختبارين ($P=0.48$ و $P=0.30$) كان غير معنويا مما يعني ان معادلة الخط المستقيم ملائمة لوصف البيانات.



شكل 13: معادلة الخط المستقيم لوصف الاستجابة مع حدود الثقة

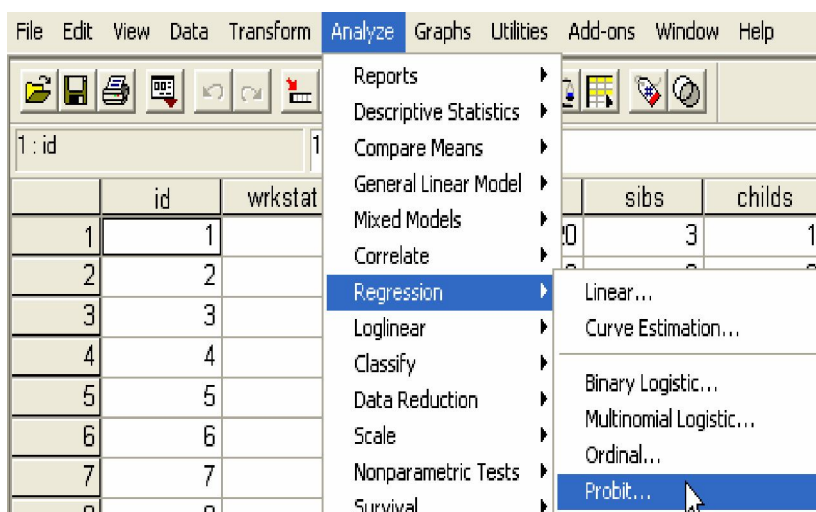
ان التحليل الاحصائي بهذا البرنامج يوفر لنا حدود الثقة بمستوى 95% اضافة الى الخطأ القياسي لقيمة LD50 المقدره.

ط- التحويل التلقائي باستعمال البرنامج SPSS

ندرج البيانات (مثال 2) كما موضح ادناه:

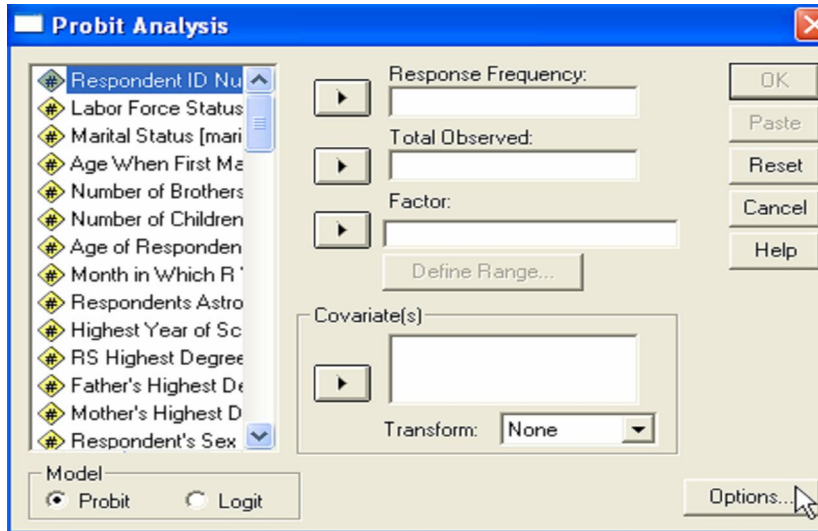
Logdos	x	n
-1.69	0	30
-1.39	2	30
-1.22	3	30
-1.09	5	30
-1	8	30
-0.69	12	30
-0.52	20	30
-0.39	26	30
-0.30	27	30
-0.22	30	30

ثم نختار طريقة Probit كما موضح في الشكل الآتي :



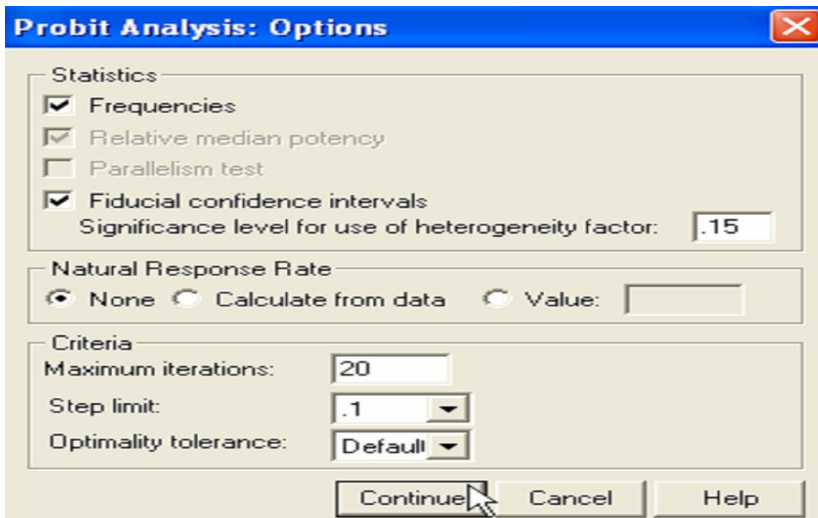
شكل 14: الصفحة الرئيسية للبرنامج SPSS

فيظهر مربع حوار اخر كما موضح في الشكل الآتي:



شكل 15: مربع حوار خاص بالايغاز Probit

نضع المتغير x في المربع Response Frequency والمتغير n في المربع Total Observed فيما نضع المتغير $ldose$ في المربع Covariates ونؤشر في الحقل Model على كلمة probit ثم ننقر Options ونؤشر الحقول الموضحة في الشكل ادناه:



شكل 16: مربع حوار خاص بالايغاز Options

ثم نضغط continue ليظهر مربع الحوار الاول ونضغط ok.

95% Confidence Limits for logdose			Probability
Upper Bound	Lower Bound	Estimate	
-1.429	-1.766	-1.569	.010
-1.345	-1.649	-1.472	.020
-1.292	-1.575	-1.411	.030
-1.251	-1.519	-1.364	.040
-1.219	-1.474	-1.327	.050
-1.190	-1.436	-1.295	.060
-1.166	-1.403	-1.266	.070
-1.144	-1.373	-1.241	.080
-1.123	-1.346	-1.218	.090
-1.105	-1.321	-1.197	.100
-1.027	-1.218	-1.110	.150
-.964	-1.137	-1.041	.200
-.909	-1.069	-.981	.250
-.859	-1.009	-.928	.300
-.811	-.954	-.878	.350
-.765	-.903	-.831	.400
-.720	-.854	-.786	.450
-.674	-.808	-.741	.500
-.627	-.762	-.696	.550
-.578	-.717	-.651	.600
-.527	-.671	-.604	.650
-.472	-.623	-.554	.700
-.411	-.573	-.501	.750
-.343	-.519	-.441	.800
-.262	-.456	-.372	.850
-.159	-.378	-.285	.900
-.134	-.360	-.264	.910
-.107	-.339	-.241	.920
-.077	-.317	-.215	.930
-.044	-.293	-.187	.940
-.006	-.265	-.155	.950
.040	-.232	-.118	.960
.095	-.191	-.071	.970
.169	-.138	-.010	.980
.286	-.054	.087	.990

ويلاحظ ان قيمة لوغار يتيم LD50 يساوي - 0.74.

2-2-2-2- تعديل البيانات

اولا: التعديل للاستجابة الطبيعية

في بعض التجارب يمكن ان تحصل استجابة (موت حيوانات) عند مستوى الجرعة 0 وذلك قد يعود الى اسباب طبيعية ، لذا فأن من الضروري اجراء تعديل للبيانات عندما تكون هناك نسبة هلاكات في مجموعة السيطرة تزيد عن 5%. واحدى طرق التعديل هو استعمال معادلة Abbott, (1925) .

$$\text{Corrected} = \frac{\% \text{ Responded} - \% \text{ Responded in control}}{100 - \% \text{ Responded in control}} \times 100$$

مثال : اذا كانت نسبة الهلاكات في مجموعة السيطرة 20% وفي مجموعة المعاملة 60% فعند تطبيق المعادلة سنحصل على القيمة المعدلة 50% بدلا عن 60% وفق المعادلة الآتية:

$$\frac{60\% - 20\%}{100 - 20} \times 100 = 40/80 = 50\%$$

مثال (3): استعملت 6 جرع مختلفة من مادة كيميائية وبمقياس ملغم/لتر وبواقع 20 مكرر لكل جرعة وسجلت النتائج بعد مرور 24 ساعة ، المطلوب تقدير قيمة LD₅₀؟

الجرعة ملغم/لتر	Log10	العدد الكلي	عدد الهلاكات خلال 24 ساعة	نسبة الهلاكات
0	-	20	1	5
2.30	0.362	20	0	0
3.00	0.477	20	1	5
3.90	0.591	20	4	20
5.12	0.709	20	9	45
6.96	0.843	20	16	80

نظرا لوجود نسبة هلاكات في مجموعة السيطرة وتمثل 5% لذا يجب اجراء التعديل لنسب الجرع الاخرى ثم نقدر معادلة التنبوء باستعمال الانحدار الخطي يدويا او باستعمال اي برنامج احصائي.

$$\frac{0\% - 5\%}{100 - 5\%} \times 100 = 5\% \quad \frac{5\% - 5\%}{100 - 5\%} \times 100 = 0\%$$

$$\frac{20\% - 5\%}{100 - 5\%} \times 100 = 15\%$$

وهكذا بالنسبة لبقية الجرع اذ سنحصل على 42% و 79% . ثم نحول الجرع الثلاثة الى مايقابلها من الوحدات الاحتمالية وهي 3.96 ، 4.80 ، 5.81 .
وسنجد ان قيمة LD50 عند تطبيق معادلة الانحدار بعد التعديل ستساوي 5.35
فيما ان القيمة بدون تعديل ستساوي 5.26.

أ- الحل باستعمال برنامج SAS بعد تعديل وتحويل البيانات

```
data c;
input dose pro;
logdose=log10(dose);
cards;
0 3.36
2.30 3.36
3 .
3.9 3.96
5.12 4.8
6.96 5.81
proc reg;
model pro=logdose;
run;
```

The SAS System					
Model: MODEL1					
Dependent Variable: PRO					
Analysis of Variance					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	1	3.16617	3.16617	27.544	0.0344
Error	2	0.22990	0.11495		
C Total	3	3.39607			
	Root MSE	0.33905	R-square	0.9323	
	Dep Mean	4.48250	Adj R-sq	0.8985	
	C.V.	7.56375			
Parameter Estimates					
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	T for H0: Parameter=0	Prob > T
INTERCEP	1	1.330014	0.62414347	2.131	0.1668
LOGDOSE	1	5.034570	0.95929633	5.248	0.0344

$$LD_{50} = 1.33 + 5.034 \times \log_{10} \text{dose}$$

$$5 = 1.33 + 5.034 \times \log_{10} \text{dose}$$

$$\log_{10} \text{dose} = (5 - 1.33) / 5.034 = 0.7289$$

$$\text{Antilog}(0.7289) = 5.35$$

ب- التعديل التلقائي باستعمال برنامج SAS

ان استعمال الايعاز Proc probit يعني اجراء تحويل تلقائي للنسب فيما نستعمل الايعاز Optc الذي يعني التعديل للاستجابة الطبيعية .

```
data study;
input Dose number Respond;
datalines;
0.00      20      1
2.30      20      0
3.00      20      1
3.90      20      4
5.12      20      9
6.96      20      16
proc probit data=study log10 optc ;
model respond/number=dose;
run;
```

```

The SAS System
Probit Procedure

Data Set =WORK.STUDY
Dependent Variable=RESPOND
Dependent Variable=NUMBER
Number of Observations= 6
Number of Events = 31 Number of Trials = 120
Number of Events In Control Group = 1
Number of Trials In Control Group = 20

Log Likelihood for NORMAL -42.5416874

The SAS System
Probit Procedure
Variable DF Estimate Std Err ChiSquare Pr>Chi Label/Value

INTERCPT 1 -5.3684678 1.11637 23.12513 0.0001 Intercept
Log10(DOS) 1 7.36795736 1.549119 22.62167 0.0001
_C_ 1 0.02502225 0.023681 Lower threshold

Probit Model in Terms of Tolerance Distribution
MU SIGMA
0.728624 0.135723
يلاحظ ان قيمة لوغاريتيم LD50 نساوي 0.7286 اي ان الجرعة تساوي 5.35

```

اما عند تطبيق برنامج SAS بدون تعديل فان النتيجة ستختلف وكما موضح ادناه:

```

data study;
input Dose number Respond;
datalines;
0.00 20 1
2.30 20 0
3.00 20 1
3.90 20 4
5.12 20 9
6.96 20 16
proc probit data=study log10;
model respond/number=dose;
run;

```



```

Probit Procedure

Data Set=WORK.STUDY
Dependent Variable=RESPOND
Dependent Variable=NUMBER
Number of Observations=5
Number of Events=30   Number of Trials =100

Log Likelihood for NORMAL -37.91081051

The SAS System
Probit Procedure

Variable  DF    Estimate  Std Err  ChiSquare  Pr>Chi  Label/Value

INTERCPT   1  -5.0077336  0.884604  32.04682  0.0001  Intercept
Log10(DOS) 1  6.93982983  1.279694  29.40934  0.0001

Probit Model in Terms of Tolerance Distribution

                MU                SIGMA
                0.721593          0.144096

نلاحظ ان قيمة لوغاريتيم الجرعة 0.7215 اي مايساوي 5.26
    
```

ج- التعديل التلقائي باستعمال برنامج Minitab

نطبع البيانات في الصفحة الرئيسية ثم ننقر على ايقونة stat فنظهر عدة خيارات نختار منها Reliability/survival فنظهر قائمة اختيارات اخرى نختار منها Probit analysis فيظهر مربع حوار فيه عدة مربعات ، نضع عدد الافراد الميتة في المربع المؤشر امامه Number of successes فيما نضع عدد الافراد الكلي في المربع المؤشر امامه Number of trails كما نضع الجرعة في المربع المؤشر امامه Stress(stimulus) ونختار كلمة Normal للمربع المؤشر Assumed distribution ثم نضغط على الزر options فيظهر مربع حوار نؤشر فيه على المربع المؤشر امامه

Natural response rate ثم نضع الرقم 0.02 في المربع المؤشر امامه
set value ونضع نفس القيمة في الجرعة 0 ثم ننفذ.

Estimation Method: Maximum Likelihood

Regression Table

Variable	Coef	Standard Error	Z	P
Constant	-5.368	1.116	-4.81	0.000
log	7.368	1.549	4.76	0.000
Natural Response	0.02502	0.02368		

Log-Likelihood = -42.542

ان قيمة LD50 المقدرة تساوي 0.728 وان Antilog يساوي 5.35 فيما نجد ان القيمة
دون تعديل تساوي 5.26.

Regression Table

Variable	Coef	Standard Error	Z	P
Constant	-5.0077	0.8846	-5.66	0.000
log	6.940	1.280	5.42	0.000
Natural Response	0.000			

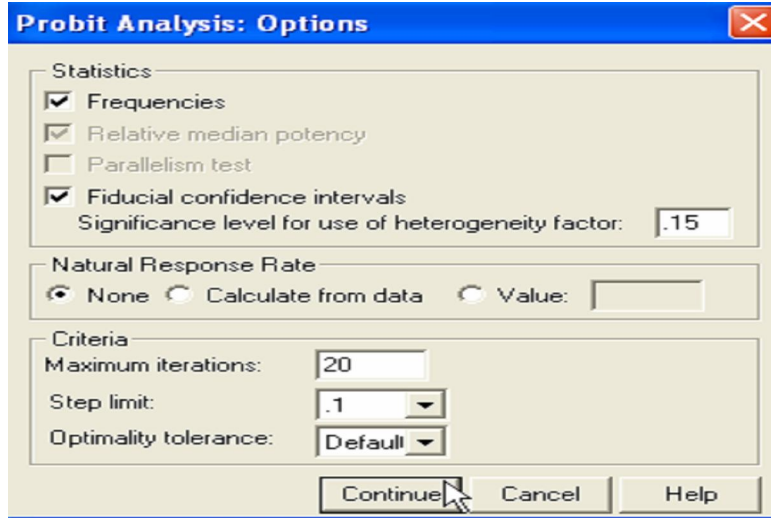
Log-Likelihood = -37.911

$$LD50 = -a/b = 5.0077/6.94 = 0.721$$

$$Antilog(0.721) = 5.26$$

د- التعديل التلقائي باستعمال برنامج SPSS

نتبع نفس الخطوات باستثناء تأشير مربع الحوار Natural response rate
ومن ثم التنفيذ.



شكل 17: مربع حوار خاص بالايعاز Natural response rate

Parameter Estimates

95% Confidence Interval		Sig.	Z		Std. Error	Estimate	Param
Upper Bound	Lower Bound		Upper Bound	Lower Bound			
10.405	4.332	.000	4.756	1.549	7.369	log PROBIT(a)	
-4.252	-6.485	.000	-4.809	1.117	-5.369	Intercept	

a PROBIT model: PROBIT(p) = Intercept + BX

ثانيا- التعديل لنسبتي الهلاك 0 و 100%

عند اختيار طريقة Probit يفضل اجراء تعديل للبيانات عند وجود نسبة هلاكات 0 % او 100% وذلك لعدم وجود قيم احتمالية مناظرة لهاتين القيمتين ويمكن استعمال المعادلتين التاليتين:

$$0\% \text{ death} = 100 \times (0.25/n)$$

$$100\% \text{ death} = 100 \times [(100 - 0.25) / n]$$

اذ ان : n تمثل عدد الحيوانات في كل مجموعة.

مثال: لو حاولنا حل بيانات المثال 2 بعد اجراء التعديل على نسبتي الهلاك 0 و 100% والتعويض عنهما بنسبة 2.5% و 97.5% فان القيم الاحتمالية المناظرة للنسبتين ستكون 3.03 و 6.96 ثم نطبق الحل بنفس الاسلوب السابق سنجد ان قيمة LD50 ستساوي لو غاريتيم الاساس 10 (- 0.775) وان Antilog يساوي 0.167.

3-2-2- طريقة Logistic

تمثل هذه الطريقة نوع اخر من طرق الانحداراذ يجري فيها استعمال نوع اخر من التحويل للبيانات الثنائية (Binomial) مشابه تقريبا لطريقة Probit ، وقد اقترح (1952) Finney استعمال هذه الطريقة بدلا عن استعمال طريقة Probit عند ما يكون توزيع البيانات توزيعا غير طبيعي وفي هذه الطريقة يجري تحويل نسب الحيوانات باعتماد دالة اخرى :

$$\text{Logit} = (\log(p/1-p)/2) + 5$$

أ- الحل اليدوي الاول

يمكن اجراء هذا الحل لبيانات المثال 2 عن طريق تقدير وحدات Logit باستعمال معادلة التحويل التي اشرنا اليها ولغرض توضيح عملية التحويل سنقوم باجراء الخطوات بصورة متسلسلة وحسب ماموضح في الجدول ادناه وهذه العمليات يمكن اجرائها بالحاسية الاعتيادية او اي من البرامج الاحصائية.

P	1-p	p/(1-p)	log(p/1-p)	(log(p/1-p))/2	((log(p/1-p))/2)+5	logdose
0.000	1.000	0.00000	*	*	*	-1.69
0.066	0.934	0.07066	-2.64982	-1.32491	3.67509	-1.39
0.100	0.900	0.11111	-2.19722	-1.09861	3.90139	-1.22
0.166	0.834	0.19904	-1.61425	-0.80712	4.19288	-1.09
0.266	0.734	0.36240	-1.01501	-0.50751	4.49249	-1.00
0.400	0.600	0.66667	-0.40547	-0.20273	4.79727	-0.69
0.666	0.334	1.99401	0.69015	0.34507	5.34507	-0.52
0.866	0.134	6.46269	1.86605	0.93302	5.93302	-0.39
0.900	0.100	9.00000	2.19722	1.09861	6.09861	-0.30
1.000	0.000	*	*	*	*	-0.22

الذي يهمننا من الجدول اعلاه هو قيم العمودان logdose ووححدات Logit التي حصلنا عليها من تحويل نسبة الحيوانات الميتة وفق الدالة $((\log(p/1 - p)/2)+5)$ اذ ان العمودان يمثلان الجرعة والاستجابة على التوالي ثم نطبق قيمهما على معادلة الانحدار الخطي البسيط والتي سيق وان شرحنا خطوات الحل فيها وسنحصل على معادلة التوقع التالية :

$$Y = 6.627 + 2.209\logdose$$

اذ عوضنا عن العمود $((\log(p/1 - p)/2)+5)$ بالحرف Y.

وبذلك فإن لو غاريتيم قيمة LD50 هو:

$$5 = 6.627 + 2.209\logdose$$

$$\logdose = -1.627 / 2.209 = -0.73$$

لقد عوضنا عن قيمة Y بالرقم 5 وذلك لان نسبة الهلاكات 50% المتوقعة عند تطبيقها على معادلة التحويل $((\log(p/1 - p)/2)+5)$ تساوي 5 .

$$\log(0.50/(1 - 0.50)) = \log(1)$$

$$\log(1) = 0$$

$$0/2+5=5$$

يمكن اجراء مقارنة بين طريقتي Probit و Logistic بعد اجراء التحويل ومن ثم التنفيذ لتحديد اي الطريقتين افضل في وصف منحنى الاستجابة اذ ستظهر في النتائج تقديرات R² وهي كما يبدو كانت اعلى (مثال 2) عند استعمال طريقة Logistic (96%) فيما بلغت 89% في طريقة Probit. يمكن استعمال اي من البرامج المذكورة للحصول على قيمة R² وقد اخترنا برنامج Minitab للتنفيذ.

Regression Analysis: f versus g

The regression equation is

$$f = 6.627 + 2.209 g$$

$$S = 0.172457 \quad R\text{-Sq} = 96.9\% \quad R\text{-Sq}(\text{adj}) = 96.4\%$$

Analysis of Variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Regression	1	5.62470	5.62470	189.12	0.000
Error	6	0.17845	0.02974		
Total	7	5.80315			

ب- الحل اليدوي الثاني

اوضح الباحث (1952) Finney طريقة اخرى لتقدير قيمة LD50 باستعمال الحاسبة الاعتيادية اذ قام بتنظيم النتائج وفق التقديرات الموضحة في الجدول ادناه بالاعتماد على مستويات الجرع وعدد الهلاكات و استحدث اعمدة اخرى وكما موضح في المثال الآتي.

مثال (4): البيانات الموضحة في الجدول ادناه تمثل جرع مختلفة من مادة سمية وعدد الهلاكات ، المطلوب تقدير قيمة LD50؟

con	Log dose x	Re. r	No n	r/n	w=npq	wx	wx ²	wz	wxz
2.6	0.956	6	50	0.120	5.280	5.048	4.826	- 10.533	- 10.055
3.8	1.335	16	48	0.333	10.661	14.232	19.000	- 7.398	- 9.863
5.1	1.629	24	46	0.522	11.477	18.696	30.456	1.009	1.645
7.7	2.041	42	49	0.857	6.007	12.260	25.023	10.752	21.959
10.2	2.322	44	50	0.880	5.280	12.260	28.468	10.533	24.423
					∑w	∑wx	∑wx ²	∑wz	∑wxz
					38.705	62.496	107.773	4.363	28.109

$$p = r/n \quad q = 1 - p \quad z = \log(p/1 - p) \quad wz = ((\log(p - q)) * w$$

$$\bar{x} = \sum wx / \sum w = 62.496 / 38.704 = 1.615$$

$$\bar{z} = \sum wz / \sum w = 4.363 / 38.705 = 0.113$$

$$b = \frac{(\sum w \sum wxz - \sum wz \sum wx)}{(\sum w \sum wx^2 - (\sum wx)^2)} = 3.065$$

$$a = \bar{z} - b\bar{x} = - 4.838$$

$$LD50 = - a/b$$

$$= 4.838 / 3.065 = 1.57$$

$$\text{Antilog } LD50 = 4.80$$

ان قيم عمود w تمثل حاصل ضرب 50 × 0.12 × 0.88 = 5.280.

ج- استعمال طريقة Logistic في برنامج SAS (تحويل تلقائي)

يمكن استعمال عدة اوامر في برنامج SAS للحصول على نفس النتائج.

1- طريقة Proc probit

ندرج البيانات (مثال 4) في الصفحة الرئيسية للبرنامج ونستعمل الايعاز
الموضح ادناه للحصول على التقدير بعد اضافة الايعاز $d = \text{logistic}$.

```
data f;
input logdose x n;
cards;
0.956 6 50
1.335 16 48
1.629 24 46
2.041 42 49
2.322 44 50
proc probit data=f inversecl;
model x/N = logdose/d=logistic;
run;
```

The SAS System						
Probit Procedure						
Data Set =WORK.F						
Dependent Variable=X						
Dependent Variable=N						
Number of Observations= 5						
Number of Events = 132 Number of Trials = 243						
Log Likelihood for LOGISTIC -119.8938183						
The SAS System						
Probit Procedure						
Variable	DF	Estimate	Std Err	ChiSquare	Pr>Chi	Label/Value
INTERCPT	1	-4.889442	0.64319	57.78831	0.0001	Intercept
LOGDOSE	1	3.10528259	0.387925	64.07769	0.0001	
Probit Model in Terms of Tolerance Distribution						
		MU	SIGMA			
		1.574556	0.322032			
Estimated Covariance Matrix for Tolerance Parameters						

	MU	SIGMA
MU	0.002668	-0.000158
SIGMA	-0.000158	0.001618

The SAS System
Probit Procedure
Probit Analysis on LOGDOSE

Probability	LOGDOSE	95 Percent Fiducial Limits	
		Lower	Upper
0.01	0.09478	-0.40874	0.40555
0.02	0.32127	-0.11111	0.58978
0.03	0.45514	0.06443	0.69906
0.04	0.55112	0.19003	0.77766
0.05	0.62635	0.28830	0.83946
0.06	0.68847	0.36929	0.89063
0.07	0.74156	0.43838	0.93449
0.08	0.78804	0.49876	0.97300
0.09	0.82949	0.55250	1.00744
0.10	0.86698	0.60102	1.03869
0.15	1.01596	0.79271	1.16396
0.20	1.12813	0.93538	1.25992
0.25	1.22077	1.05161	1.34079
0.30	1.30170	1.15145	1.41314
0.35	1.37521	1.24027	1.48071
0.40	1.44398	1.32131	1.54600
0.45	1.50993	1.39673	1.61089
0.50	1.57456	1.46811	1.67700
0.55	1.63918	1.53682	1.74578
0.60	1.70513	1.60418	1.81873
0.65	1.77391	1.67168	1.89756
0.70	1.84741	1.74117	1.98446
0.75	1.92834	1.81514	2.08267
0.80	2.02099	1.89736	2.19755
0.85	2.13315	1.99444	2.33911
0.90	2.28213	2.12066	2.52986
0.91	2.31962	2.15207	2.57820
0.92	2.36107	2.18668	2.63177
0.93	2.40755	2.22536	2.69199
0.94	2.46064	2.26938	2.76091
0.95	2.52276	2.32072	2.84174
0.96	2.59799	2.38267	2.93984
0.97	2.69397	2.46144	3.06528
0.98	2.82785	2.57091	3.24064
0.99	3.05433	2.75534	3.53806

يتضح من النتائج ان قيمة لو غاريتيم LD50 تساوي 1.57.

2- طريقة Proc genmod

في هذه الطريقة يجب تغيير link الى link=logit

```
data f;
input logdose x n;
cards;
0.956 6 50
1.335 16 48
1.629 24 46
2.041 42 49
2.322 44 50
proc genmod data=f ;
model x/N = logdose/d=binomial
link=logit;
run;
```

The GENMOD Procedure					
Description	Value				
Data Set	WORK.F				
Distribution	BINOMIAL				
Link Function	LOGIT				
Dependent Variable	X				
Dependent Variable	N				
Observations Used	5				
Number Of Events	132				
Number Of Trials	243				
Criteria For Assessing Goodness Of Fit					
Criterion	DF	Value	Value/DF		
Deviance	3	1.4233	0.4744		
Scaled Deviance	3	1.4233	0.4744		
Pearson Chi-Square	3	1.4213	0.4738		
Scaled Pearson X2	3	1.4213	0.4738		
Log Likelihood	.	-119.8938	.		
Analysis Of Parameter Estimates					
Parameter	DF	Estimate	Std Err	ChiSquare	Pr>Chi
INTERCEPT	1	-4.8894	0.6432	57.7883	0.0001
LOGDOSE	1	3.1053	0.3879	64.0777	0.0001
SCALE	0	1.0000	0.0000	.	.
NOTE: The scale parameter was held fixed.					
LogLD50= -a/b= 4.88/3.1=1.57					

ان استعمال طريقة Proc genmod تعطينا نتائج اختبارات حسن المطابقة لمعادلة الخط المستقيم للبيانات (Pearson و Divance).

3- طريقة Proc Logistic

في هذه الطريقة يجب تغيير link الى link=logit .

```
data f;
input logdose x n;
cards;
0.956 6 50
1.335 16 48
1.629 24 46
2.041 42 49
2.322 44 50
proc logistic data=f ;
model x/N = logdose/link=logit;
run;
```

The SAS System						
The LOGISTIC Procedure						
Data Set: WORK.F						
Response Variable (Events): X						
Response Variable (Trials): N						
Number of Observations: 5						
Link Function: Logit						
Response Profile						
Ordered Binary						
Value	Outcome	Count				
1	EVENT	132				
2	NO EVENT	111				
Model Fitting Information and Testing Global Null Hypothesis BETA=0						
Criterion	Intercept		Intercept and Covariates			
	Only		Chi-Square	DF	p-Value	
AIC	337.052	243.788	.			
SC	340.546	250.774	.			
-2 LOG L Score	335.052	239.788	95.265	1	0.0001	
	.	.	84.800	1	0.0001	
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Sq	Pr > Chi-Sq	Odds Ratio
INTERCPT	1	-4.8894	0.6432	57.7883	0.0001	.

LOGDOSE	1	3.1053	0.3879	64.0777	0.0001	0.844759	22.316
Association of Predicted Probabilities and Observed Responses							
Concordant = 76.9%		Somers' D = 0.665					
Discordant = 10.4%		Gamma = 0.761					
Tied = 12.7%		Tau-a = 0.331					
(14652 pairs)		c = 0.832					
LogLD50= -a/b= 4.88/3.1=1.57							

ملاحظة: يمكن استعمال الأمر Proc genmod للحصول على تقديرات حسب طريقة Complementary Log Log وذلك بتغيير Link الى .Link=cloglog

د- الحل باستعمال برنامج Minitab

نتبع نفس الخطوات التي اشرنا اليها في طريقة probit ولكن قبل النقر على ok نعمل على تغيير الكلمة الموجودة في المربع assumed distribution الى Logistic. ويمكن التنبوء باحتمال تأثير لو غاريتيم جرعة معينة ولتكن 0.9 ففي هذه الحالة ننقر على زر Estimate فيظهر مربع حوار نضع في المربع المؤشر امامه Estimate survival probabilities الرقم 0.9 وننفذ.

Probit Analysis: r, n versus logdose

Distribution: Logistic
Response Information

Variable	Value	Count
r	Success	132
	Failure	111
n	Total	243

Estimation Method: Maximum Likelihood

Regression Table

Variable	Coef	Standard Error	Z	P
Constant	-4.88944	0.643190	-7.60	0.000
logdose Natural	3.10528	0.387925	8.00	0.000

وصف منحنيات الاستجابة للجرعة.....د- فراس السامرائي

Response 0
Log-Likelihood = -119.894
Goodness-of-Fit Tests

Method	Chi-Square	DF	P
Pearson	1.42134	3	0.701
Deviance	1.42332	3	0.700

Tolerance Distribution

Parameter Estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	95.0% Normal CI	
			Lower	Upper
Location	1.57456	0.0516553	1.47331	1.67580
Scale	0.322032	0.0402296	0.252094	0.411372

Table of Percentiles

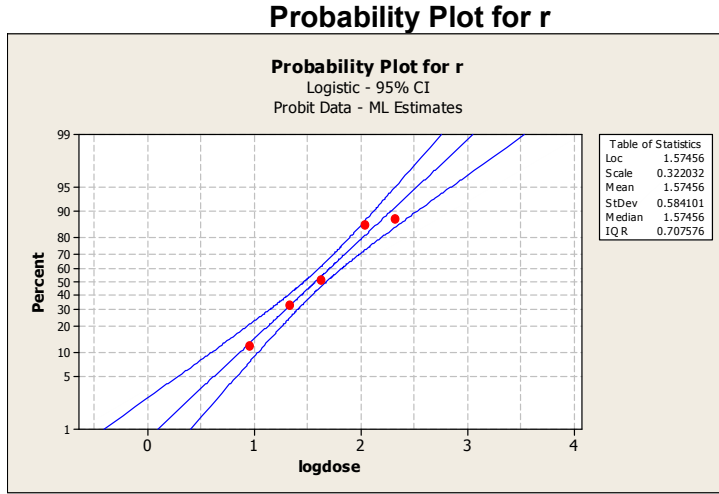
Percent	Percentile	Standard Error	95.0% Fiducial CI	
			Lower	Upper
1	0.09478	0.195681	-0.40872	0.40554
2	0.32126	0.168550	-0.11109	0.58977
3	0.45514	0.152711	0.06444	0.69906
4	0.55112	0.141482	0.19004	0.77766
5	0.62635	0.132772	0.28830	0.83945
6	0.68847	0.125656	0.36930	0.89062
7	0.74156	0.119638	0.43838	0.93448
8	0.78804	0.114424	0.49876	0.97299
9	0.82949	0.109825	0.55251	1.00744
10	0.86698	0.105711	0.60102	1.03868
20	1.12813	0.078841	0.93538	1.25992
30	1.30170	0.064011	1.15145	1.41314
40	1.44398	0.055337	1.32131	1.54600
50	1.57456	0.051655	1.46811	1.67699
60	1.70513	0.052975	1.60418	1.81873
70	1.84741	0.059689	1.74117	1.98445
80	2.02099	0.073083	1.89737	2.19755
90	2.28213	0.098936	2.12066	2.52985
91	2.31962	0.102964	2.15207	2.57819
92	2.36107	0.107479	2.18669	2.63177
93	2.40755	0.112610	2.22536	2.69198
94	2.46064	0.118546	2.26938	2.76090
95	2.52276	0.125581	2.32072	2.84173
96	2.59799	0.134207	2.38268	2.93984
97	2.69397	0.145352	2.46145	3.06527
98	2.82785	0.161100	2.57091	3.24063
99	3.05433	0.188126	2.75535	3.53805

Table of Survival Probabilities

Stress	Probability	95.0% Fiducial CI	
		Lower	Upper
0.9000	0.1829	0.1124	0.2482

نلاحظ بانه عند قيمة لوغاريتيم الجرعة 0.9 فان نسبة الهلاكات المتوقعة هي

.018



شكل 18: معادلة الخط المستقيم لوصف منحنى الاستجابة مع حدود الثقة

بالإضافة الى طريقتي Probit و Logistic هنالك طرق اخرى للتقدير في هذا البرنامج يجري فيها تحويل النسب وفق معادلات اخرى ويتم ذلك من خلال اتباع نفس الخطوات السابقة بأستثناء تغيير الاختيار في المربع Assumed distribution الى Weibull او Loglogistic وغيرها.

2- طريقة Weibull

نتبع نفس الخطوات التي اشرنا اليها في طريقة probit ولكن قبل النقر على ok نعمل على تغيير الكلمة الموجودة في المربع assumed distribution الى Weibull.

Probit Analysis: r, n versus logdose

```
Distribution: Weibull
Response Information

Variable  Value      Count
r         Success   132
          Failure   111
n         Total    243
Estimation Method: Maximum Likelihood
```

Regression Table

Variable	Coef	Standard Error	Z	P
Constant	-1.84098	0.248220	-7.42	0.000
logdose	3.24102	0.385668	8.40	0.000
Natural Response	0			

Log-Likelihood = -120.084

Goodness-of-Fit Tests

Method	Chi-Square	DF	P
Pearson	1.77414	3	0.621
Deviance	1.80395	3	0.614

Tolerance Distribution

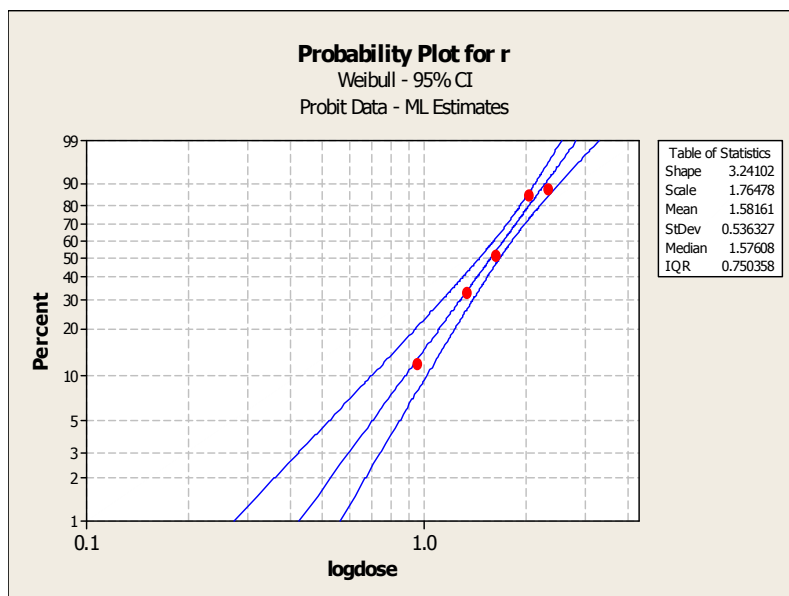
Parameter Estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	95.0% Normal CI	
			Lower	Upper
Shape	3.24102	0.385668	2.56681	4.09234
Scale	1.76478	0.0530977	1.66371	1.87197

Table of Percentiles

Percent	Percentile	Standard Error	95.0% Fiducial CI	
			Lower	Upper
1	0.426848	0.0744355	0.273752	0.563709
2	0.529460	0.0789926	0.362239	0.671894
3	0.600965	0.0808065	0.427027	0.745080
4	0.657792	0.0815681	0.480153	0.802180
5	0.705807	0.0817926	0.526086	0.849785
6	0.747858	0.0817014	0.567052	0.891049
7	0.785568	0.0814084	0.604343	0.927743
8	0.819958	0.0809791	0.638787	0.960974
9	0.851718	0.0804539	0.670950	0.991483
10	0.881337	0.0798597	0.701237	1.01979
20	1.11096	0.0724864	0.944351	1.23573
30	1.28394	0.0649280	1.13477	1.39661
40	1.43443	0.0583794	1.30257	1.53810
50	1.57608	0.0537786	1.45908	1.67575
60	1.71781	0.0525031	1.61031	1.82170
70	1.86880	0.0564436	1.76171	1.98993
80	2.04389	0.0680747	1.92399	2.20208
90	2.28270	0.0931599	2.12851	2.51458
91	2.31443	0.0970778	2.15467	2.55764
92	2.34879	0.101445	2.18278	2.60462
93	2.38642	0.106369	2.21335	2.65647
94	2.42827	0.112006	2.24709	2.71460
95	2.47578	0.118596	2.28508	2.78112
96	2.53127	0.126535	2.32908	2.85955
97	2.59902	0.136549	2.38231	2.95628
98	2.68826	0.150238	2.45169	3.08525
99	2.82703	0.172527	2.55811	3.28903

Probability Plot for r



شكل 19: معادلة Weibull لوصف منحنى الاستجابة مع حدود الثقة

3- طريقة Loglogistic

نتبع نفس الخطوات التي اشرنا اليها في طريقة probit ولكن قبل النقر على ok نعمل على تغيير الكلمة الموجودة في المربع assumed distribution الى Loglogistic.

Probit Analysis: r, n versus logdose

Distribution: Loglogistic

Response Information

Variable	Value	Count
r	Success	132
	Failure	111
n	Total	243

Estimation Method: Maximum Likelihood

Regression Table

Variable	Coef	Standard Error	Z	P
Constant	-2.02051	0.325321	-6.21	0.000

وصف منحنيات الاستجابة للجرعة..... د- فراس السامرائي

logdose 4.82010 0.611241 7.89 0.000
 Natural
 Response 0

Log-Likelihood = -120.158
 Goodness-of-Fit Tests

Method	Chi-Square	DF	P
Pearson	1.91211	3	0.591
Deviance	1.95099	3	0.583

Tolerance Distribution

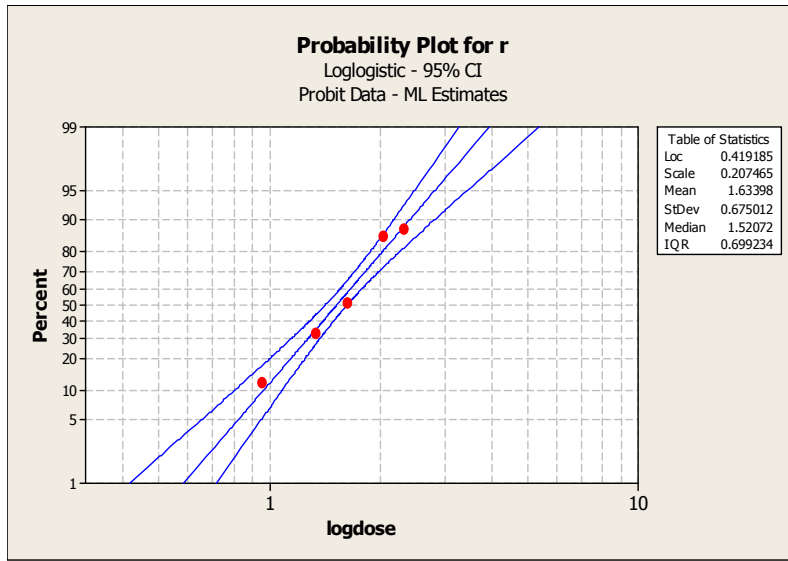
Parameter Estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	95.0% Normal CI	
			Lower	Upper
Location	0.419185	0.0336060	0.353319	0.485052
Scale	0.207465	0.0263088	0.161809	0.266003

Table of Percentiles

Percent	Percentile	Standard Error	95.0% Fiducial CI	
			Lower	Upper
1	0.586173	0.0766728	0.417886	0.720987
2	0.678256	0.0766429	0.506742	0.811483
3	0.739351	0.0758526	0.567778	0.870429
4	0.786511	0.0748805	0.615923	0.915440
5	0.825570	0.0738633	0.656427	0.952444
6	0.859279	0.0728463	0.691814	0.984209
7	0.889175	0.0718469	0.723508	1.01227
8	0.916205	0.0708719	0.752403	1.03755
9	0.941000	0.0699238	0.779096	1.06070
10	0.964003	0.0690029	0.804010	1.08213
20	1.14063	0.0611206	0.999100	1.24648
30	1.27558	0.0552779	1.15029	1.37407
40	1.39803	0.0516251	1.28582	1.49450
50	1.52072	0.0511054	1.41650	1.62307
60	1.65418	0.0554263	1.54970	1.77493
70	1.81298	0.0672165	1.69570	1.97216
80	2.02748	0.0917473	1.87732	2.26087
90	2.39895	0.148236	2.16882	2.80120
91	2.45759	0.158264	2.21318	2.89007
92	2.52410	0.169934	2.26309	2.99188
93	2.60083	0.183762	2.32017	3.11064
94	2.69132	0.200539	2.38686	3.25240
95	2.80121	0.221552	2.46703	3.42694
96	2.94032	0.249079	2.56735	3.65145
97	3.12787	0.287700	2.70075	3.96014
98	3.40962	0.348662	2.89767	4.43602
99	3.94524	0.473088	3.26232	5.37768

Probability Plot for r



شكل 20: معادلة Loglogistic لوصف منحنى الاستجابة مع حدود الثقة

4- طريقة Lognormal

نتبع نفس الخطوات التي اشرنا اليها في طريقة probit ولكن قبل النقر على ok نعمل على تغيير الكلمة الموجودة في المربع assumed distribution الى Lognormal .

Probit Analysis: r, n versus logdose

Distribution: Lognormal

Response Information

Variable	Value	Count
r	Success	132
	Failure	111
n	Total	243

Estimation Method: Maximum Likelihood

Regression Table

Variable	Coef	Standard Error	Z	P
Constant	-1.17762	0.175669	-6.70	0.000

وصف منحنيات الاستجابة للجرعة..... د- فراس السامرائي

logdose 2.83550 0.324781 8.73 0.000
 Natural
 Response 0

Log-Likelihood = -120.285

Goodness-of-Fit Tests

Method	Chi-Square	DF	P
Pearson	2.15342	3	0.541
Deviance	2.20607	3	0.531

Tolerance Distribution

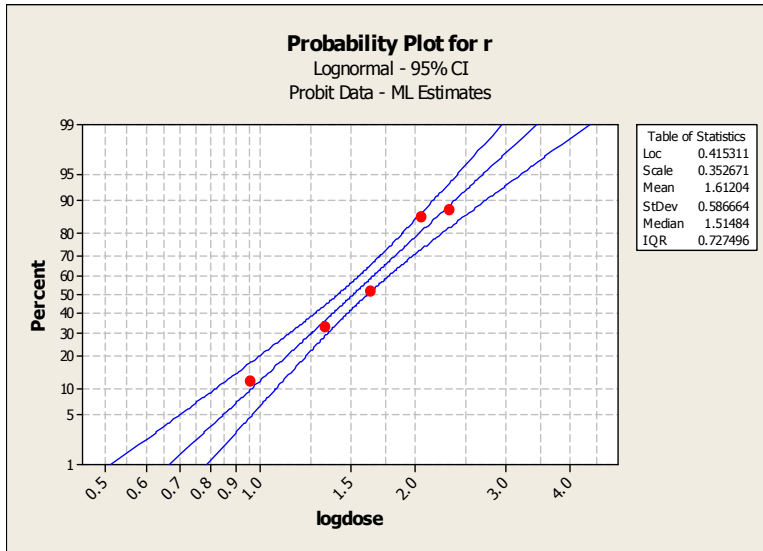
Parameter Estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	95.0% Normal CI	
			Lower	Upper
Location	0.415311	0.0330198	0.350593	0.480029
Scale	0.352671	0.0403954	0.281756	0.441436

Table of Percentiles

Percent	Percentile	Standard Error	95.0% Fiducial CI	
			Lower	Upper
1	0.666893	0.0695602	0.513871	0.789561
2	0.734190	0.0689469	0.580987	0.855085
3	0.780367	0.0681971	0.627949	0.899589
4	0.817009	0.0674347	0.665696	0.934681
5	0.848079	0.0666842	0.698014	0.964306
6	0.875454	0.0659514	0.726710	0.990322
7	0.900182	0.0652374	0.752799	1.01376
8	0.922916	0.0645416	0.776915	1.03527
9	0.944089	0.0638630	0.799483	1.05528
10	0.964008	0.0632005	0.820802	1.07408
20	1.12580	0.0573251	0.996383	1.22677
30	1.25907	0.0527461	1.14232	1.35436
40	1.38536	0.0499383	1.27891	1.47950
50	1.51484	0.0500198	1.41410	1.61511
60	1.65642	0.0547045	1.55360	1.77448
70	1.82258	0.0662943	1.70603	1.97633
80	2.03832	0.0888370	1.89050	2.25736
90	2.38042	0.135548	2.16485	2.73315
91	2.43065	0.143211	2.20389	2.80543
92	2.48641	0.151918	2.24696	2.88630
93	2.54920	0.161959	2.29512	2.97814
94	2.62121	0.173763	2.34994	3.08441
95	2.70582	0.188005	2.41384	3.21054
96	2.80872	0.205834	2.49088	3.36569
97	2.94060	0.229441	2.58861	3.56722
98	3.12555	0.263866	2.72399	3.85464
99	3.44095	0.325770	2.95089	4.35685

Probability Plot for r



شكل 21: معادلة Lognormal لوصف منحنى الاستجابة مع حدود الثقة

هـ الحل باستعمال البرنامج SPSS

تتبع نفس الخطوات الموضحة في طريقة probit مع تغيير واحد فقط في المربع المؤشر امامه Model اذ نختار logit الذي يعني Logistic.

Confidence Limits

95% Confidence Limits for logdose			Probability
Upper Bound	Lower Bound	Estimate	
.564	-.086	.307	.010
.687	.103	.456	.020
.766	.223	.551	.030
.825	.313	.622	.040
.874	.387	.680	.050
.915	.449	.729	.060
.952	.503	.772	.070
.984	.552	.811	.080
1.014	.596	.846	.090
1.041	.637	.878	.100

1.156	.804	1.012	.150
1.248	.936	1.118	.200
1.329	1.047	1.210	.250
1.402	1.146	1.292	.300
1.472	1.236	1.368	.350
1.541	1.319	1.440	.400
1.609	1.398	1.509	.450
1.678	1.473	1.578	.500
1.750	1.546	1.647	.550
1.825	1.617	1.716	.600
1.906	1.688	1.788	.650
1.993	1.761	1.864	.700
2.090	1.837	1.946	.750
2.199	1.919	2.038	.800
2.329	2.013	2.144	.850
2.495	2.129	2.278	.900
2.536	2.156	2.310	.910
2.580	2.186	2.345	.920
2.628	2.219	2.384	.930
2.682	2.256	2.427	.940
2.744	2.297	2.476	.950
2.817	2.346	2.534	.960
2.907	2.405	2.605	.970
3.027	2.484	2.700	.980
3.216	2.609	2.849	.990

جدول تقديرات LD50 باستعمال عدة طرق (مثال 4)

LD50	الطريقة
4.80	Probit
4.80	Logistic
4.80	Weibull
4.52	Lognormal
4.57	Loglogistic

و- الحل باستعمال برنامج موقع الكتروني

عند كتابة عنوان الموقع الآتي:

<http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html> وتنفيذ الامر

بحث في الياهو او كوكل سنحصل على الموقع وعند فتحه سنجد الشكل ادناه:

Data Entry:

X	Instances of Y Coded as	
	0	1
28	4	2
29	3	2
30	2	7
31	2	7
32	4	16
33	1	14

شكل 22: الصفحة الرئيسية للبرنامج الجاهز على شبكة الانترنت

ندرج بيانات مثال 5 بحيث ان العمود x يمثل الجرعة والعمود المؤشر 0

ندرج فيه الحيوانات الحية والعمود المؤشر 1 تثبت فيه اعداد الحيوانات الهالكة

ثم ننقر على Calculate2 للحصول على النتائج:

For weighted linear regression of log odds on X:

X	Probabilities		Odds	
	Observed	Predicted	Observed	Predicted
28				
29	0.3333	0.3559	0.5	0.5525
30	0.4	0.5	0.6667	1.0001
31	0.7778	0.6442	3.5	1.8103
32	0.7778	0.7662	3.5	3.2769
33	0.8	0.8557	4	5.9316
	0.9333	0.9148	14	10.737

X	Predicted	
	Probability	Odds

-17.2086

slope: 0.5934

exp(slope): 1.8101

R²: 0.8626

شكل 23:صفحة النتائج للبرنامج الجاهز على شبكة الانترنت

واعتمادا على نتائج التحليل فان قيمة نقطة التقاطع a (intercept) =
 - 17.2086 وقيمة b (Slope) = 0.5934 وفي معادلة Probit
 و Logistic نعلم المعادلة ادناه لتقدير قيمة LD50:

$$LD50 = - a/b$$

اذ ان a (Intercept) تمثل نقطة التقاطع و b (Slope) يمثل الميل.
 = 17.2086/0.5934 = 29

لغرض التأكد من تطابق النتائج فقد اجرينا تحليلا لنفس البيانات باستعمال
 برنامج SAS بعد كتابة قطعة البرنامج كالاتي:

```
data s;
input ldose f x ;
n=x+f;
cards;
28 4 2
29 3 2
30 2 7
31 2 7
32 4 16
33 1 14
proc probit data=s inversecl;
model x/N = lDose/d=logistic;
run;
```

The SAS System						
Probit Procedure						
Number of Events = 48			Number of Trials = 64			
Log Likelihood for LOGISTIC -31.14925693						
The SAS System						
Probit Procedure						
Variable	DF	Estimate	Std Err	ChiSquare	Pr>Chi	Label/Value
INTERCPT	1	-16.719777	6.063037	7.604673	0.0058	Intercept
LDOSE	1	0.57690016	0.197678	8.516935	0.0035	
Probit Model in Terms of Tolerance Distribution						
MU			SIGMA			
28.9821			1.733402			

يتضح من النتائج ان قيمة LD50 تساوي 28.98

2- 4-2 - طريقة Polynomial Probit

في هذه الطريقة يتم تقدير LD50 بقيمتين باستعمال نوعين من العلاقات بين المتغيران (الاستجابة والجرعة) علاقة خطية (من الدرجة الاولى) وعلاقة تربيعية (من الدرجة الثانية) وكلاهما تكونان بدلالة الوحدات الاحتمالية مع لوغاريتم الجرعة ، وتتوفر هذه الطريقة في برنامج SAS فقط.

أ- الحل باستعمال برنامج SAS

مثال (6): في دراسة عن مادة كيميائية استعملت مجموعة من الارانب وسجلت اعداد الافراد التي هلكت لكل جرعة (حيث ان n تمثل عدد الافراد و y تمثل عدد الحيوانات الهالكة) المطلوب تقدير قيمة LD50؟

```
data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
cards;
1.691      59      6
1.724      60     13
1.755      62     18
1.784      56     28
1.811      63     52
1.837      59     53
1.861      62     61
1.884      60     60

proc probit data=s inversecl;
model x/N = lDose;
proc print;
run;

proc probit data=s inversecl;
model x/N =sqdose lDose;
proc print;
run;
```



```

The SAS System
Probit Procedure

Data Set=WORK.S
Dependent Variable=X
Dependent Variable=N
Number of Observations= 8
Number of Events = 291   Number of Trials = 481

Log Likelihood for NORMAL -185.6127661

The SAS System
Probit Procedure

Variable  DF   Estimate  Std Err  ChiSquare  Pr>Chi  Label/Value
INTERCPT 1   -34.95613  2.641298   175.1507  0.0001  Intercept
LDOSE    1    19.7410229  1.485253   176.66    0.0001

Probit Model in Terms of Tolerance Distribution

                MU           SIGMA
                1.770735     0.050656

Estimated Covariance Matrix for Tolerance Parameters

                MU           SIGMA
MU              0.000014250   -0.000001984
SIGMA           -0.000001984   0.000014525

The SAS System
Probit Procedure
Probit Analysis on LDOSE

Probability    LDOSE 95    Percent Fiducial Limits
                Lower      Upper
0.01           1.65289    1.62991    1.67033
0.02           1.66670    1.64594    1.68253
0.03           1.67546    1.65610    1.69028
0.04           1.68205    1.66372    1.69613
0.05           1.68741    1.66992    1.70090
0.06           1.69198    1.67518    1.70496
0.07           1.69598    1.67979    1.70853
0.08           1.69956    1.68391    1.71173
0.09           1.70282    1.68766    1.71465
0.10           1.70582    1.69110    1.71734
0.15           1.71823    1.70529    1.72854
0.20           1.72810    1.71648    1.73752
0.25           1.73657    1.72600    1.74531
    
```

0.30	1.74417	1.73446	1.75239
0.35	1.75122	1.74222	1.75904
0.40	1.75790	1.74948	1.76545
0.45	1.76437	1.75640	1.77175
0.50	1.77074	1.76310	1.77806
0.55	1.77710	1.76968	1.78450
0.60	1.78357	1.77624	1.79116
0.65	1.79025	1.78289	1.79818
0.70	1.79730	1.78976	1.80572
0.75	1.80490	1.79704	1.81398
0.80	1.81337	1.80500	1.82332
0.85	1.82324	1.81415	1.83436
0.90	1.83565	1.82548	1.84840
0.91	1.83865	1.82820	1.85182
0.92	1.84191	1.83114	1.85553
0.93	1.84549	1.83437	1.85963
0.94	1.84949	1.83797	1.86421
0.95	1.85406	1.84206	1.86945
0.96	1.85942	1.84685	1.87562
0.97	1.86601	1.85273	1.88321
0.98	1.87477	1.86052	1.89334
0.99	1.88858	1.87276	1.90933

The SAS System
Probit Procedure

Data Set =WORK.S
Dependent Variable=X
Dependent Variable=N
Number of Observations= 8
Number of Events = 291 Number of Trials = 481

Log Likelihood for NORMAL -182.2130505

The SAS System
Probit Procedure

Variable	DF	Estimate	Std Err	ChiSquare	Pr>Chi	Label/Value
INTERCPT	1	204.839729	96.3979	4.515369	0.0336	Intercept
SQDOSE	1	76.2191512	30.78136	6.1313	0.0133	
LDOSE	1	-250.74525	108.973	5.294528	0.0214	

The SAS System
Probit Procedure
Probit Analysis on SQDOSE

Probability	SQDOSE 95	Percent Fiducial Limits	
		Lower	Upper
0.01	3.18180	3.04462	3.19783
0.02	3.18538	3.06177	3.19984

0.03	3.18765	3.07265	3.20111
0.04	3.18935	3.08083	3.20207
0.05	3.19074	3.08749	3.20285
0.06	3.19192	3.09315	3.20351
0.07	3.19296	3.09812	3.20410
0.08	3.19389	3.10256	3.20462
0.09	3.19473	3.10661	3.20509
0.10	3.19551	3.11033	3.20553
0.15	3.19872	3.12574	3.20735
0.20	3.20128	3.13798	3.20880
0.25	3.20347	3.14847	3.21005
0.30	3.20544	3.15789	3.21118
0.35	3.20727	3.16660	3.21224
0.40	3.20900	3.17486	3.21325
0.45	3.21067	3.18282	3.21426
0.50	3.21232	3.19062	3.21529
0.55	3.21397	3.19833	3.21641
0.60	3.21565	3.20593	3.21778
0.65	3.21738	3.21283	3.22015
0.70	3.21920	3.21694	3.22582
0.75	3.22117	3.21890	3.23440
0.80	3.22337	3.22044	3.24461
0.85	3.22592	3.22203	3.25671
0.90	3.22914	3.22392	3.27204
0.91	3.22991	3.22437	3.27575
0.92	3.23076	3.22486	3.27978
0.93	3.23169	3.22539	3.28422
0.94	3.23272	3.22598	3.28917
0.95	3.23390	3.22666	3.29483
0.96	3.23529	3.22745	3.30148
0.97	3.23700	3.22841	3.30965
0.98	3.23927	3.22970	3.32052
0.99	3.24284	3.23171	3.33766

$$\text{Probit: } y = -34.96 + 19.74 \log \text{dose}$$

$$\text{Probit: } y = 204.8 - 250.7 \log \text{dos} + 76.22 \log \text{dose}^2$$

نلاحظ من النتائج ان لو غارتيم قيمة LD50 للمعادلة الاولى 1.77 (معادلة من الدرجة الاولى) اما بالنسبة للمعادلة الاخرى (معادلة من الدرجة الثانية) فهو الجذر التربيعي للقيمة 3.21 والتي تساوي 1.79 لذا فان قيمتي LD50 هما 5.87 و 5.98 على التوالي .

5-2-2- طريقة Polynomial Logistic

في هذه الطريقة يجري اختبار نوعين من العلاقات بين المتغيران (الاستجابة والجرعة) علاقة خطية وعلاقة تربيعية لغرض وصف البيانات بدلالة الدالة $5 + \frac{\log(p/1 - p)}{2}$ مع لوغاريتم الجرعة. وتتوفر هذه الطريقة في برنامج SAS فقط.

1- الحل باستعمال برنامج SAS (مثال 6)

```
data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
cards;
1.691      59      6
1.724      60     13
1.755      62     18
1.784      56     28
1.811      63     52
1.837      59     53
1.861      62     61
1.884      60     60

proc probit data=s inversecl;
model x/N =lDose/dist=logistic;
output out=new3 p=p_h3;
proc print;
run;

proc probit data=s inversecl;
model x/N =sqdose lDose/dist=logistic;
output out=new4 p=p_h4;
proc print;
run;
```

```

The SAS System

Probit Procedure

Data Set=WORK.S
Dependent Variable=X
Dependent Variable=N
Number of Observations= 8
Number of Events = 291    Number of Trials = 481

Log Likelihood for LOGISTIC -186.1770755

The SAS System
Probit Procedure

Variable  DF    Estimate  Std Err  ChiSquare  Pr>Chi  Label/Value
INTERCPT  1  -60.740133  5.18188  137.3969  0.0001  Intercept
LDOSE     1   34.2859288  2.913218  138.5115  0.0001

Probit Model in Terms of Tolerance Distribution

                MU                SIGMA
                1.771576          0.029166
Estimated Covariance Matrix for Tolerance Parameters

                MU                SIGMA
MU              0.000014864      -0.000001391
SIGMA           -0.000001391      0.000006142

The SAS System
Probit Procedure
Probit Analysis on LDOSE

Probability  LDOSE 95 Percent  Fiducial Limits
                Lower      Upper
0.01          1.63755    1.60829    1.65879
0.02          1.65807    1.63271    1.67657
0.03          1.67019    1.64712    1.68710
0.04          1.67888    1.65743    1.69467
0.05          1.68570    1.66550    1.70062
0.06          1.69132    1.67215    1.70554
0.07          1.69613    1.67782    1.70976
0.08          1.70034    1.68278    1.71346
0.09          1.70410    1.68720    1.71676
0.10          1.70749    1.69119    1.71976
0.15          1.72098    1.70696    1.73174
0.20          1.73114    1.71874    1.74086
0.25          1.73953    1.72837    1.74850
0.30          1.74686    1.73668    1.75526
    
```

0.35	1.75352	1.74414	1.76150
0.40	1.75975	1.75101	1.76744
0.45	1.76572	1.75749	1.77324
0.50	1.77158	1.76372	1.77905
0.55	1.77743	1.76982	1.78499
0.60	1.78340	1.77592	1.79119
0.65	1.78963	1.78213	1.79779
0.70	1.79629	1.78861	1.80500
0.75	1.80362	1.79560	1.81309
0.80	1.81201	1.80343	1.82252
0.85	1.82217	1.81273	1.83411
0.90	1.83566	1.82487	1.84973
0.91	1.83906	1.82790	1.85369
0.92	1.84281	1.83124	1.85807
0.93	1.84702	1.83497	1.86300
0.94	1.85183	1.83921	1.86865
0.95	1.85746	1.84416	1.87527
0.96	1.86427	1.85014	1.88331
0.97	1.87296	1.85775	1.89358
0.98	1.88509	1.86832	1.90796
0.99	1.90560	1.88613	1.93234

The SAS System
Probit Procedure

Data Set=WORK.S
Dependent Variable=X
Dependent Variable=N
Number of Observations= 8
Number of Events = 291 Number of Trials = 481

Log Likelihood for LOGISTIC -182.254854

The SAS System
Probit Procedure

Variable	DF	Estimate	Std Err	ChiSquare	Pr>Chi	Label/Value
INTERCPT	1	426.39171	181.2173	5.536282	0.0186	Intercept
SQDOSE	1	154.917759	58.03752	7.124997	0.0076	
LDDOSE	1	-515.30313	205.1498	6.309331	0.0120	

The SAS System
Probit Procedure
Probit Analysis on SQDOSE

Probability	SQDOSE 95 Percent	Fiducial Limits	
		Lower	Upper
0.01	3.18327	3.08880	3.19780
0.02	3.18781	3.10587	3.20043
0.03	3.19049	3.11597	3.20199
0.04	3.19242	3.12320	3.20310
0.05	3.19392	3.12887	3.20398
0.06	3.19517	3.13355	3.20470
0.07	3.19623	3.13755	3.20532
0.08	3.19717	3.14105	3.20587
0.09	3.19800	3.14417	3.20635
0.10	3.19875	3.14699	3.20679
0.15	3.20173	3.15821	3.20853
0.20	3.20398	3.16664	3.20986
0.25	3.20584	3.17360	3.21096
0.30	3.20746	3.17967	3.21193
0.35	3.20893	3.18518	3.21282
0.40	3.21031	3.19031	3.21367
0.45	3.21164	3.19521	3.21450
0.50	3.21293	3.19998	3.21536
0.55	3.21423	3.20466	3.21630
0.60	3.21555	3.20925	3.21744
0.65	3.21693	3.21343	3.21925
0.70	3.21840	3.21634	3.22273
0.75	3.22002	3.21807	3.22805
0.80	3.22188	3.21946	3.23471
0.85	3.22413	3.22093	3.24300
0.90	3.22711	3.22276	3.25413
0.91	3.22787	3.22321	3.25694
0.92	3.22870	3.22371	3.26005
0.93	3.22963	3.22426	3.26354
0.94	3.23069	3.22489	3.26753
0.95	3.23194	3.22563	3.27220
0.96	3.23345	3.22651	3.27786
0.97	3.23537	3.22764	3.28508
0.98	3.23805	3.22920	3.29516
0.99	3.24259	3.23184	3.31223

$$\text{Logit: } y = -60.734 + 34.2824 \text{Logdose}$$

$$\text{Logit: } y = 426.2 - 515.1 \text{Logdose} + 154.9 \text{Logdose}^2$$

نلاحظ من النتائج ان لوغاريتيم قيمة LD50 للمعادلة الاولى 1.77 اما بالنسبة للمعادلة الثانية فهو الجذر التربيعي للقيمة 3.21 والتي تساوي 1.79 لذا فان قيمتي LD50 هما 5.87 و 5.98 على التوالي.

6-2-2- طريقة Molinengo

تهدف معظم الطرق الحديثة لتقدير قيمة LD50 الى تقليل عدد الحيوانات اللازمة لتنفيذ التجربة ، وتعد هذه الطريقة واحدة من تلك الطرق ، اذ تتميز بدقتها وبسهولة تطبيقها ، وسنحاول ان نوضحها بالاعتماد على البيانات الخاصة بتجربة الباحثين (Zhan and Zhou (2003) اذ استعملوا في هذا البحث طريقة Molinengo لغرض تقدير قيمة LD50 لنوعين من السموم في تجربتين منفصلتين.

مثال (7) (تجربة رقم 1)

استعملت في هذه التجربة عشرة فئران بواقع فأر واحد لكل جرعة علما بأن الجرعة كانت مقدرة بالمليغرام لكل كغم من وزن الجسم وسجلت عدد الساعات التي عاشها الحيوان لحين موته كما موضح في الجدول ادناه.
المطلوب تقدير قيمة LD50؟

No	D	U	D/U
1	75	21.90	3.43
2	87.5	23.86	3.67
3	100	21.52	4.65
4	125	15.46	8.09
5	150	14.54	10.32
6	175	16.63	10.52
7	200	14.48	13.81
8	225	13.75	16.36
9	250	15.28	16.36
10	500	13.17	37.97

أ- الحل اليدوي

في هذا المثال DU (الجرعة) يمثل حاصل قسمة جرعة المادة السمية (D) مقاسة بالملغرام/ كغم على طول مدة بقاء الحيوان لغاية موته (U) (الاستجابة) مقاسا بالساعات ويمكن حل المثال باستعمال معادلة الانحدار الخطي البسيط التي سبق وان اشرنا اليها.

$$\hat{Y} = a + bx$$

$$b = \frac{\sum D * D/U - \{(\sum D)(\sum D/U)\}/n}{\sum D/U^2 - (\sum D/U)^2/n}$$

ملاحظة: في هذه الطريقة قيمة LD₅₀ ممثلة بنقطة التقاطع (Intercept).

$$\sum D = 1887.5 \text{ وتمثل مجموع قيم } D$$

$$\sum D/U = 125.18 \text{ وتمثل مجموع قيم } D/T$$

$$\sum D * D/U = 34961.63 \text{ تمثل مجموع حاصل ضرب كل قيمة من قيم } D$$

مع قيم D/T

$$\sum D \sum D/U = 236277.25 \text{ وتمثل حاصل ضرب مجموع قيم } D \text{ ومجموع}$$

قيم D/T

$$\sum D/U^2 = 2497.12 \text{ وتمثل مجموع مربعات قيم } D/T$$

$$(\sum D/U)^2 = 15670.03 \text{ وتمثل مربع مجموع قيم } D/T$$

$$b = \frac{34961.63 - \{1887.5 \times 125.18\}/10}{2497.12 - 15670.03/10} = \frac{11333.905}{930.12} = 12.185$$

$$a = \bar{d} - b\bar{u}$$

$$\bar{d} = \sum D / n$$

$$\bar{d} = 1887.5/10 = 188.75$$

$$\bar{u} = 125.18/10 = 12.518$$

$$a = 188.75 - 12.185 \times 12.518 = 36.22$$

وبذلك فإن قيمة LD₅₀ = 36.22

ب- الحل باستعمال برنامج SAS

نطبق معادلة الانحدار الخطي البسيط على بيانات المثال 7 وكما موضح ادناه:

```
data d;
input no D T DT;
cards;
1 75 21.90 3.43
2 87.5 23.86 3.67
3 100 21.52 4.65
4 125 15.46 8.09
5 150 14.54 10.32
6 175 16.63 10.52
7 200 14.48 13.81
8 225 13.75 16.36
9 250 15.28 16.36
10 500 13.17 37.97
proc REG;
MODEL D=DT;
run;
```

The SAS System					
Model: MODEL1					
Dependent Variable: D					
Analysis of Variance					
		Sum of	Mean		
Source	DF	Squares	Square	F Value	Prob>F
Model	1	138094.91095	138094.91095	1388.387	0.0001
Error	8	795.71405	99.46426		
C Total	9	138890.62500			
		Root MSE	9.97318	R-square	0.9943
		Dep Mean	188.75000	Adj R-sq	0.9936
		C.V.	5.28380		
Parameter Estimates					
		Parameter	Standard	T for H0:	
Variable	DF	Estimate	Error	Parameter=0	Prob > T
INTERCEP	1	36.227735	5.16738486	7.011	0.0001
DT	1	12.184236	0.32699641	37.261	0.0001

يتضح من النتائج ان قيمة LD₅₀ تساوي 36.22.

ج- الحل باستعمال برنامج Minitab

ندرج البيانات (مثال 7) في الصفحة الرئيسية ونختار regression وننفذ بنفس الاسلوب الذي سبق وان اوضحناه.

Regression Analysis: d versus dt

The regression equation is

$$d = 36.2277 + 12.1842 dt \quad \leftarrow \text{قيمة LD50}$$

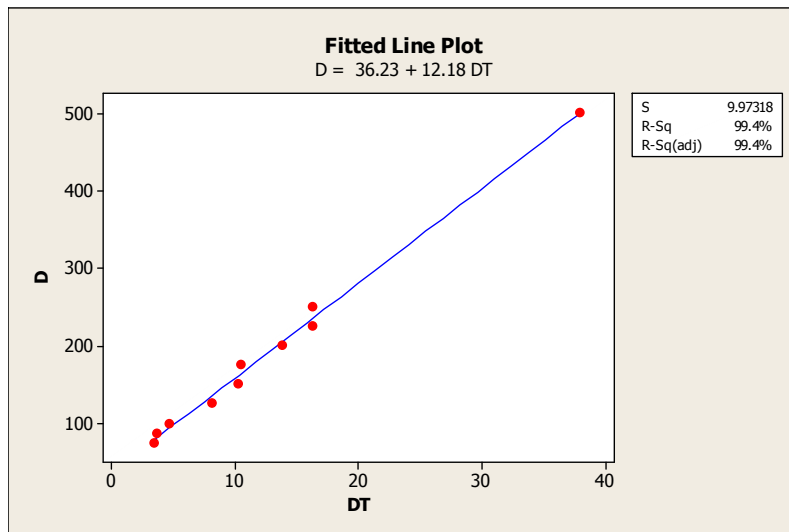
S = 9.97318

R-Sq = 99.4 %

R-Sq(adj) = 99.4 %

Analysis of Variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Regression	1	138095	138095	1388.39	0.000
Error	8	796	99		
Total	9	138891			



شكل 24: معادلة الخط المستقيم لوصف منحنى الاستجابة

د- الحل باستعمال برنامج SPSS

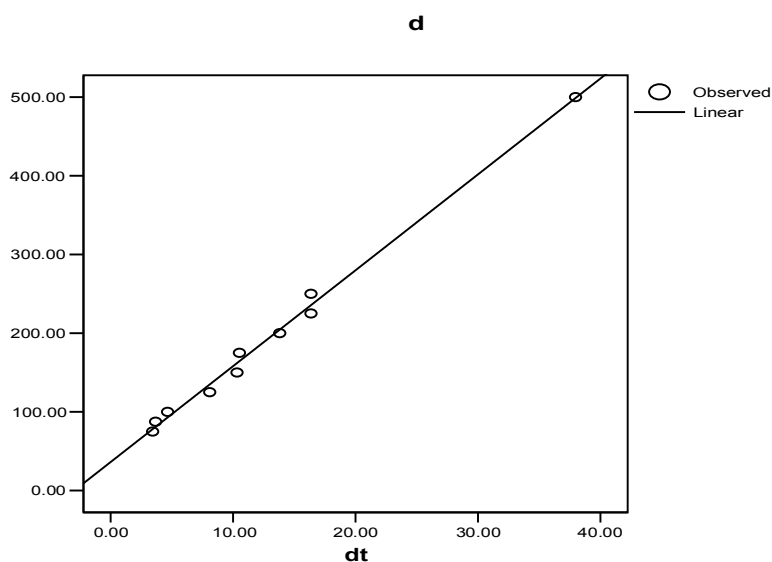
ندرج البيانات (مثال 7) في الصفحة الرئيسية وننفذ بنفس الاسلوب الذي سبق وان اوضحناه.

Coefficients(a)

Sig.	t	Standardized Coefficients Beta	Unstandardized Coefficients		Model
			Std. Error	B	
.000	7.011		5.167	36.228	(Constant) 1
.000	37.261	.997	.327	12.184	dt

a Dependent Variable: d

↑ قيمة LD_{50}



شكل 25: معادلة الخط المستقيم لوصف منحنى الاستجابة

ملاحظة:

يمكن استعمال اي من البرامج التي اشرنا اليها سابقا في الحصول على نتائج التجربة الثانية (مثال 7)، الا اننا سنستعمل برنامج SAS ونترك تنفيذ الطريقتين للقارىء.

مثال (7) (تجربة رقم 2) للباحثين (Zhan and Zhou (2003)

```
data d;
input no D T DT;
cards;
1 4000 10.88 370
2 4500 9.47 480
3 5000 10.45 480
4 6000 9.21 650
5 6500 10.98 590
6 8000 10.78 740
7 10000 9.83 1020
8 12000 9.76 1230
9 14000 9.24 1520
10 18000 8.31 2170
proc REG;
MODEL D=DT;
run;
```

The SAS System					
Model: MODEL1					
Dependent Variable: D					
Analysis of Variance					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	1	189862400.89	189862400.89	469.144	0.0001
Error	8	3237599.1133	404699.88916		
C Total	9	193100000			
		Root MSE	636.16027	R-square	0.9832
		Dep Mean	8800.00000	Adj R-sq	0.9811
		C.V.	7.22909		
Parameter Estimates					
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	T for H0: Parameter=0	Prob > T
INTERCEP	1	1356.782334	398.19674858	3.407	0.0093
DT	1	8.046722	0.37150618	21.660	0.0001

يتضح ان قيمة LD₅₀ تساوي 1356 ملغرام اي مايساوي 1.35 ملغم/كغم ولغرض التاكيد من مدى مصداقية النتائج فقد قارن الباحثان النتائج التي حصلوا عليها مع نتائج دراسات اخرى استعملت فيها الطرق الكلاسيكية في التقدير وكانت النتائج متقاربة.

7-2-2- طريقة Spearman-Kärber

تتميز هذه الطريقة بدقتها وسهولة تطبيقها وبذلك فهي تستعمل على نطاق واسع في العديد من البحوث ، ورغم وجود طرق اخرى مثل طريقة Reed-Muench وطريقة Dragstedt-Behrens الا ان هذه الطريقة افضل في تقديراتها مقارنة مع تلك الطريقتين (Armitage and Allen, 1950) وهي لا تحتاج الى فوارق متساوية بين الجرعات وكذلك لا تحتاج الى تساوي المكررات لكل مستوى من الجرعة ولكن يجب ان تكون الاستجابة للجرع بين 0 و 100% وان تزيد معدلات الاستجابة في منتصف الفترة. وفي هذا الصدد اكد (Finney 1952) بعد اجرائه لعدة تجارب بأن هذه الطريقة تكون ذات تحيز قليل ودقة عالية اذا ماكانت الفوارق بين مستويات الجرعات متساوية وان تغطي مساحة تتراوح من 0 الى 100% ، ويمكن تقدير قيمة LD50 بهذه الطريقة باستعمال المعادلة الآتية:

$$\text{Log}_{10}(\text{LD}_{50}) = \sum_{i=1}^{k-1} \frac{(P_{i+1} - P_i)(X_i + X_{i+1})}{2}$$

اذ ان:

$$P_i = r_i / n_i , X_i = \text{logdose}$$

أ- الحل اليدوي

مثال (8) : لغرض تقدير قيمة LD50 سنعتمد على بيانات الباحث

.Woodard, (1941)

<u>logdose</u>	<u>r</u>	<u>n</u>	<u>y</u>
0.4771	2	10	0.2
0.5000	1	10	0.1
0.6021	2	10	0.2
0.7000	3	10	0.3
0.7500	4	10	0.4
0.8000	7	10	0.7
0.9000	8	10	0.8
0.9500	9	10	0.9

قبل تقدير قيمة LD50 يجب تقدير الاحتمال 0% والاحتمال 100 % وذلك من طرح الجرعة الاولى من الثانية:

$$0.0229 = 0.4771 - 0.5$$

$$0.4542 = 0.0229 - 0.4771$$

$$1 = 0.95 + 0.5$$

ننظم جدول بالبيانات حسب الترتيب الآتي:

حاصل ضرب العمود 3 و4	$(X_{i+1} + X_i)/2$	$(P_i - P_{i+1})/2$	p	x
			0	0.4542
0.09314	0.4657	0.2	0.2	0.4771
0.04886 -	0.4886	0.1-	0.1	0.5000
0.05511	0.5511	0.1	0.2	0.6021
0.06511	0.6511	0.1	0.3	0.7000
0.07250	0.7250	0.1	0.4	0.7500
0.23250	0.7750	0.3	0.7	0.8000
0.08500	0.8500	0.1	0.8	0.9000
0.09250	0.9250	0.1	0.9	0.9500
0.09750	0.9750	0.1	1.0	1.0000
0.7445				المجموع

وان antilog للقيمة $5.55 = 0.7445$

ب- الحل باستعمال برنامج SAS

في الواقع لا توجد هذه الطريقة في اي من البرامج التي اشرنا اليها ولكن يمكن استعمال هذه البرامج للمساعدة في الحصول على تقدير LD50 (مثال 7) وهنا سنحاول استعمال برنامج SAS. اذ ندرج قيم العمود الثاني و الثالث ونستعمل الايعاز proc univariate لنحصل على النتائج.

```
data F;
INPUT C D;
CD=C*D;
CARDS;
  0.2  0.4657
-0.1  0.4886
  0.1  0.5511
  0.1  0.6511
  0.1  0.7250
  0.3  0.775
  0.1  0.85
  0.1  0.925
  0.1  0.975
PROC UNIVARIATE;VAR CD;
RUN;
```

The SAS System			
Univariate Procedure			
Variable=CD			
Moments			
N	9	Sum Wgts	9
Mean	0.082722	Sum	0.7445
Std Dev	0.071896	Variance	0.005169
Skewness	0.458208	Kurtosis	3.486581
USS	0.102939	CSS	0.041352
CV	86.91236	Std Mean	0.023965
T:Mean=0	3.451753	Pr> T	0.0087
Num ^= 0	9	Num > 0	8
M(Sign)	3.5	Pr>= M	0.0391
Sgn Rank	21.5	Pr>= S	0.0078

تمثل القيمة التي تحتها خط لو غاريتم الاساس 10 للقيمة LD50 ولغرض الحصول على antilog نستعمل الايعاز الآتي:


```
data f;
INPUT D;
S=10**0.7445;
CARDS;
0.7445
PROC PRINT;
RUN;
```

The SAS System		
OBS	D	S
1	0.7445	5.55265

ج- الحل باستعمال برنامج Minitab

ندرج البيانات (مثال 7) في الصفحة الرئيسية ثم نستحدث عمود بالقيم CD اذ نضع الحرفان CD في العمود الفارغ الثالث ثم نختار ايقونة Calc وننقر على calculator فيظهر مربع حوار يتضمن مربع مؤشر امامه Store results in variable ننقر عليه فتظهر المتغيرات على يساره بعدها ننقر على CD ثم ننقر على select فينتقل المتغير من اليسار الى اليمين وفي المربع المؤشر امامه Expression نكتب C واطارة الضرب * ثم نكتب D فيظهر لدينا عمود جديد يمثل حاصل ضرب C*D. ثم ننقر على ايقونة stat ومن ثم نختار Basic statistics ثم نختار Display Descriptive statistics فيظهر مربع حوار فيه المتغيرات نضغط على المتغير CD لنقله الى المربع المؤشر امامه variables ثم ننقر على الزر Statistics ونؤشر sum ثم نختم بالتاشير على ok ثم ok فتظهر النتائج كالآتي:

Descriptive Statistics: CD

Variable	Sum
CD	0.7445

د- الحل باستعمال برنامج SPSS

تتبع تقريبا نفس الخطوات التي اجريناها في برنامج Minitab وسنحصل على النتائج الآتية:

Descriptive Statistics

Sum	N	
.74	9	cd
	9	Valid N (listwise)

2-2-8- استعمال طريقة الانحدار اللاخطي Nonlinear Regression

ان العلاقة بين الجرعة والاستجابة (نسبة الهلاكات) تكون عادة علاقة لاخطية لذا فإن الانحدار اللاخطي يكون اكثر ملائمة لوصف هذه العلاقة واكثر دقة في التنبؤ بالاستجابة التي تزيد او تقل عن قيمة LD50 اي اكثر قدرة على وصف منحنى الاستجابة للجرعة وتكون تقديراته لقيمة LD50 مقاربة لمعظم تقديرات الطرق الاخرى.

أ- الحل باستعمال برنامج SAS

يستعمل الايعاز proc nlin لغرض الحصول على تقديرات قيمة LD50 بعد تحديد الدالة اللاخطية وهناك العديد من الدوال اللاخطية التي يجب اختبارها للتأكد من قدرتها على وصف البيانات ، فمثلا عند تطبيق احدى المعادلات اللاخطية لايجاد معادلة الانحدار اللاخطي على بيانات المثال (8) الخاص بطريقة Reed-Muench سنحصل على القيم المتوقعة.

```

data s;
input logdose r n y;
p=r/n;
cards;
0.4771      2      10      0.2
0.5000      1      10      0.1
0.6021      2      10      0.2
0.7000      3      10      0.3
0.7500      4      10      0.4
0.8000      7      10      0.7
0.9000      8      10      0.8
0.9500      9      10      0.9
proc nlin;
model y=b1 * exp(-b2 * exp(-b3 * logdose));
params b1=4.5 b2=8 b3=1.8;
output out=n p=yhat;
proc print;
run;

```

The SAS System						
Non-Linear Least Squares Iterative Phase						
Dependent Variable Y				Method: Gauss-Newton		
NOTE: Convergence criterion met.						
Non-Linear Least Squares Summary Statistics				Dependent Variable Y		
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square			
Regression	3	2.2415012834	0.7471670945			
Residual	5	0.0384987166	0.0076997433			
Uncorrected Total	8	2.2800000000				
(Corrected Total)	7	0.6600000000				
Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval			
			Lower			Upper
B1	4.541396660	10.706219186	-22.979417017			32.062210338
B2	8.894462282	4.067392960	-1.560952637			19.349877201
B3	1.812297681	1.978420849	-3.273321305			6.897916666
The SAS System						
OBS	LOGDOSE	R	N	Y	P	YHAT
1	0.4771	2	10	0.2	0.2	0.10719
2	0.5000	1	10	0.1	0.1	0.12483
3	0.6021	2	10	0.2	0.2	0.22908
4	0.7000	3	10	0.3	0.3	0.37229
5	0.7500	4	10	0.4	0.4	0.46237
6	0.8000	7	10	0.7	0.7	0.56356
7	0.9000	8	10	0.8	0.8	0.79645
8	0.9500	9	10	0.9	0.9	0.92609

الخطوة الاخرى هي الحصول على قيمة LD50 ويتم ذلك بوضع قيمة افتراضية واعادة التنفيذ (يمكن اختيار قيم Logdose مثل 0.76 و 0.77 و 0.78) ثم نعاود التنفيذ لكل قيمة حتى نصل الى قيمة متوقعة للجرعة تؤدي الى قتل 0.50 من الحيوانات.

```

data s;
input logdose r n y;
p=r/n;
cards;
0.4771      2      10      0.2
0.5000      1      10      0.1
0.6021      2      10      0.2
0.7000      3      10      0.3
0.7500      4      10      0.4
0.77        .      .      .
0.8000      7      10      0.7
0.9000      8      10      0.8
0.9500      9      10      0.9
proc nlin;
model y=b1 * exp(-b2 * exp(-b3 * logdose));
  params b1=4.5 b2=8 b3=1.8;
output out=n p=yhat;
proc print;
run;
    
```

The SAS System			
Non-Linear Least Squares Iterative Phase			
Dependent Variable Y		Method: Gauss-Newton	
NOTE: Convergence criterion met.			
Non-Linear Least Squares Summary Statistics			Dependent Variable Y
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	3	2.2415012834	0.7471670945
Residual	5	0.0384987166	0.0076997433
Uncorrected Total	8	2.2800000000	
(Corrected Total)	7	0.6600000000	

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
B1	4.541396660	10.706219186	-22.979417017	32.062210338
B2	8.894462282	4.067392960	-1.560952637	19.349877201
B3	1.812297681	1.978420849	-3.273321305	6.897916666

OBS	LOGDOSE	The SAS System				YHAT
		R	N	Y	P	
1	0.4771	2	10	0.2	0.2	0.10719
2	0.5000	1	10	0.1	0.1	0.12483
3	0.6021	2	10	0.2	0.2	0.22908
4	0.7000	3	10	0.3	0.3	0.37229
5	0.7500	4	10	0.4	0.4	0.46237
6	0.7700	0.50154
7	0.8000	7	10	0.7	0.7	0.56356
8	0.9000	8	10	0.8	0.8	0.79645
9	0.9500	9	10	0.9	0.9	0.92609

وجد ان لوغاريتيم الاساس 10 لقيمة LD50 بلغ 0.77 وبذلك فان قيمة antilog هي 59.88 .
 يمكن الحصول على قيمة LD50 المتوقعة باعتماد طريقة اخرى وذلك باستعمال المعادلة التي استعملناها في وصف البيانات والتي اعطتنا حلول وتطبيق القيم التي حصلنا عليها لكل من b1 و b2 و b3 والموضحة ادناه باستعمال برنامج SAS وكالاتي:

$$y=b1 * \exp(-b2 * \exp(-b3 * ldose))$$

$$b3=1.8122 ، b2=8.8943 ، b1=4.5416$$

```
data f;
input ldose;
y=4.5416 * exp(-8.8943 * exp(-1.8122 * ldose));
cards;
0.77
proc print;
run;
```

The SAS System		
OBS	LDOSE	Y
1	0.77	0.50150

يمكن استعمال معادلة اخرى للتقدير كما في المثال الآتي:

```

data s;
input logdose r n y;
p=r/n;
cards;
0.4771      2      10      0.2
0.5000      1      10      0.1
0.6021      2      10      0.2
0.7000      3      10      0.3
0.7500      4      10      0.4
0.8000      7      10      0.7
0.9000      8      10      0.8
0.9500      9      10      0.9
proc nlin;
model y=b1 * exp(-b2 / (logdose + b3));
params b1= 77.62 b2= 6.44 b3= 0.50;
output out=n p=yhat;
proc print;
run;
    
```

The SAS System			
Non-Linear Least Squares Iterative Phase			
Dependent Variable Y		Method: Gauss-Newton	
NOTE: Convergence criterion met.			
Non-Linear Least Squares Summary Statistics			Dependent Variable Y
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	3	2.2408211680	0.7469403893
Residual	5	0.0391788320	0.0078357664
Uncorrected Total	8	2.2800000000	
(Corrected Total)	7	0.6600000000	
Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval
			Lower Upper

B1	77.64646809	463.52957797	-1113.8769753	1269.1699114
B2	6.45057548	15.23235037	-32.7048602	45.6060111
B3	0.50768792	1.49446559	-3.3339025	4.3492783

The SAS System						
OBS	LOGDOSE	R	N	Y	P	YHAT
1	0.4771	2	10	0.2	0.2	0.11102
2	0.5000	1	10	0.1	0.1	0.12884
3	0.6021	2	10	0.2	0.2	0.23217
4	0.7000	3	10	0.3	0.3	0.37191
5	0.7500	4	10	0.4	0.4	0.45990
6	0.8000	7	10	0.7	0.7	0.55954
7	0.9000	8	10	0.8	0.8	0.79436
8	0.9500	9	10	0.9	0.9	0.92956

وبنفس الطريقتين السابقتين يمكن تقدير قيمة LD₅₀ المتوقعة.

ب- الحل باستعمال برنامج SPSS

بعد ادراج البيانات (مثال 8) يتم اختيار Analyze ← Regression ← Nonlinear
 فيظهر مربع حوار نضع الاستجابة في المربع المؤشر عليه
 Dependent فيما نضع الدالة في المربع المؤشر عليه Model
 expression ونعطي قيم لكل من b1 و b2 و b3 الخاصة بالدالة ثم ننقر
 على الزر save فيظهر مربع حوار صغير نؤشر فيه على Predicted
 value ثم continue ثم ok فتظهر النتائج كما موضحة ادناه:

Parameter Estimates

95% Confidence Interval		Std. Error	Estimate	Param
Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	
1267.805	-1112.515	462.992	77.645	B1 Asymptotic
45.588	-32.687	15.225	6.451	B2
4.348	-3.333	1.494	.508	B3

9-2-2- طريقة Reed-Muench

تعد من طرق التقدير الأكثر شيوعاً وذلك لسهولة تطبيقها وقد اوصى الباحث (Irwin (1937) باستعمال هذه الطريقة عندما تكون الفوارق بين الجرع غير متساوية (unequal log-dose interval) فيما وجد (1948) Pittman و Lieberman ادلة تشير الى انها اقل دقة مقارنة بطريقة تعظيم الاحتمالات (Maximum Likelihood) وهما يعتقدان بوجود عدم استعمالها اضافة لطريقة Dragstedt-Behrens لان الطريقتان اقل كفاءة في تقديرتهما مقارنة بطرق التقدير الاخرى ، وفي هذا الصدد ذكر الباحث (1978) Finney ان طريقة Reed-Muench يجب ان تنسى باستثناء اعتبارها جزء من تاريخ علم الاحصاء. وعلى الرغم من ذلك فان المتابع لطرق التقدير يجد الكثير من البحوث التي تستعمل هذه الطريقة لذا وجدنا من المناسب ايضاحها ويبقى الخيار الاخير للباحث في اتخاذ قرار استعمالها من عدمه.

ادناه البيانات المتوفرة هي الجرع (Logdose) فقط وعدد الحيوانات الميتة (D) وعدد الحيوانات الحية (S) (مثال 8).

Logdose	I	D	S	ZD	ESI	P
0.4771	0.0229	2	8	0.0458	2.7887	0.0162
0.5000	0.0625	1	9	0.1083	2.6055	0.0399
0.6021	0.1000	2	8	0.3083	2.0430	0.1311
0.7000	0.0740	3	7	0.5303	1.2430	0.2990
0.7500	0.0500	4	6	0.7303	0.7250	0.5018
0.8000	0.0750	7	3	1.2553	0.4250	0.7471
0.9000	0.0750	8	2	1.8553	0.2000	0.9027
0.9500	0.0500	9	1	2.3053	0.0500	0.9788

لغرض تنظيم الجدول اعلاه لابد من معرفة الطريقة التي بموجبها يمكن الحصول على قيم الاعمدة ، فيما يخص قيم العمود I فان القيمة 0.0229 جاءت من طرح 0.4771 من 0.5000 فيما نجد ان القيمة 0.0625 جاءت من طرح القيمة 0.4771 من 0.6021 وقسم الناتج على 2 والقيمة 0.1000 من حاصل طرح 0.5000 من 0.7000 والقسمة على 2 والقيمة 0.0740 من طرح 0.6021 من 0.7500 والقسمة على 2 وهكذا. اما القيمة الاخيرة 0.0500 فقد جاءت من طرح 0.950 من القيمة 1 وعدم القسمة على 2 كما عملنا في القيمة الاولى.

اما قيم العمود ZD فالقيمة الاولى تمثل حاصل ضرب 2 في العمود D مع القيمة المجاورة لها في العمود I والقيمة 0.1083 تمثل حاصل ضرب 1 في العمود D مع القيمة المجاورة له في العمود I وتجمع القيمة مع القيمة السابقة 0.0458 لنحصل على 0.1083 وهكذا بالنسبة لبقية الارقام.

القيم في العمود ESI هي حاصل ضرب قيم I مع قيم S ولكن العمليات تجرى بصوره تنازلية اذ نبدأ من القيمة الاخيرة 0.05 في العمود I ونضربها في 1 اخر قيمة في العمود S وتكون القيمة الاخرى $0.05 + 0.075 \times 2 = 0.2000$ وهكذا لبقية القيم. اما قيم P فتمثل حاصل قسمة قيمة ZD على مجموع قيم ZD وESI $0.0162 = [(2.7887 + 0.0458) / 0.0458]$ وهكذا لبقية القيم.

وبذلك فان قيمة LD₅₀ ستقدر كما يلي :

$$LD_{50} = X_i + \frac{(0.50 - P_{i-1}) (\text{Log}2 - \text{Log}1)}{(P_{i+1} - P_{i-1})}$$

X_i = لو غاريتيم الجرعة المناظر لقيمة P الاقل من 50%

$\text{Log}2$ = قيمة لو غاريتيم الجرعة المناظرة لقيمة P الاكبر من 50%.

$\text{Log}1$ = قيمة لو غاريتيم الجرعة المناظرة لقيمة P الاصغر من 50%

P_{i+1} = قيمة P الاكبر من 50%

$$P_i - 1 = \text{قيمة } P \text{ الاصغر من } 50\%$$

وبتعويض القيم في المعادلة:

$$LD_{50} = 0.7000 + \frac{[(0.5 - 0.299)(0.7500 - 0.7000)]}{(0.299 - 0.5018)}$$

$$= 0.7496$$

$$\text{Antilog}(0.7496) = 5.62$$

10-2-2 طريقة Modified Redd-Muench

في هذه الطريقة (مثال 8) يتم استبعاد لوغاريتيم الجرعة الاولى لانها لاتمثل اقل قيمة ونبدأ بالجرعة التي بعدها ، ونحسب قيم الاعمدة كما اشرنا اليها في الطريقة السابقة.

Modified						
Logdose	1	D	S	EDI	SI	P
0.5000	0.1021	1	9	0.1021	2.9619	0.0333
0.6021	0.1000	2	8	0.3021	2.0430	0.1288
0.7000	0.0740	3	7	0.5241	1.2430	0.2966
0.7500	0.0500	4	6	0.7241	0.7250	0.4997
0.8000	0.0750	7	3	1.2491	0.4250	0.7461
0.9000	0.0750	8	2	1.8491	0.2000	0.9024
0.9500	0.0500	9	1	2.2991	0.0500	0.9787

$$M = 0.7500 + \frac{(0.5 - 0.4997)(0.8000 - 0.7500)}{(0.7461 - 0.4997)} = 0.7501$$

$$LD_{50} = \text{Antilog}(0.7501) = 5.62$$

11-2-2 طريقة Linear Interpolation

يجب استعمال هذه الطريقة عند توفر عدد من الشروط :

أ- ان تكون هناك نسبة هلاكات تاخذ القيم 0 و 100%.

ب- ان تكون البيانات لاتتلائم مع نماذج Probit و Logistic

ويجري تقدير قيمة LD50 (مثال 8) حسب المعادلة الآتية:

$$LD_{50} = \text{Antilog} \frac{(0.5 - ML) (\log CU) + (MU - 0.5) (\log CL)}{MU - ML}$$

اذ ان :

CL = الجرعة عند نسبة الهلاك الاولى الاقل من 0.50

CU = الجرعة عند نسبة الهلاك الاولى الاعلى من 0.50

ML = نسبة الهلاكات عند CL

MU = نسبة الهلاكات عند CU

<u>logdose</u>	<u>r</u>	<u>n-r</u>
0.4771	2	8
0.5000	1	9
0.6021	2	8
0.7000	3	7
0.7500	4	6
0.8000	7	3
0.9000	8	2
0.9500	9	1

$$LD_{50} = \text{Antilog} \frac{(0.5 - 0.3)(0.8) + (0.7 - 0.5)(0.7)}{0.7 - 0.3} = 0.75$$

وعند تحويل القيمة الى Antilog للاساس 10 سنحصل على 5.62.

12-2-2- طريقة Dragstedt-Behrens

تعد من الطرق البسيطة التطبيق اذ يمكن فيها تقدير قيمة LD₅₀ (مثال 8) باستعمال المعادلة الآتية:

$$m = X_i + \frac{(X_{i+1} - X_i)(0.5 - P^*(X_i))}{P^*(X_{i+1}) - P^*(X_i)}$$

$$LD_{50} = 10^m$$

اذ ان:

X_i = قيمة الجرعة المناظرة لنسبة الهلاكات الاقل من 50%

X_{i+1} = قيمة الجرعة الاعلى من 50%

$$P^*(X_i) = \frac{\text{نسبة الهلاكات للجرعة الاقل من 50\% هلاكات}}{\text{نسبة الهلاكات للجرعة الاعلى من 50\% + نسبة الهلاكات للجرعة الاقل من 50\%}}$$

واذا كان هناك جرعة تمثل 0.5 من الهلاكات فإن $m = X_i$ واذا لم نجد قيمة للجرعة تساوي نسبة 0.5 هلاكات ففي هذه الحالة تكون قيمة X_i هي اول قيمة تقل عن نسبة 0.5 هلاكات.

وبذلك فإن بيانات المثال يمكن تطبيقها على المعادلة كالاتي:

$$X_i = 0.75$$

$$X_{i+1} = 0.80$$

$$P^*(X_i) = 0.4 / (0.4 + 0.7) = 0.36$$

$$m = 0.75 + \frac{[(0.8 - 0.75)(0.5 - 0.36)]}{0.27}$$

$$m = 0.75 + 0.02 = 0.77$$

$$LD_{50} = 10^{0.77} \text{ (10 مرفوع للأس 0.77)}$$

$$LD_{50} = 5.88$$

2-2-13- طريقة Thompson Moving Average

يعد الباحث (1914) Sheppard هو اول من ناقش هذه الطريقة الا ان الباحث (1947) Thompson هو اول من وضع معادلة التقدير الآتية:

$$m = X + \frac{(0.5 - G_i)(F_{i+1} - F_i)}{(P_i - P_{i-1})}$$

اذ ان:

X = تمثل لو غاريتيم الجرعة الاقل من 50%

G_i = تمثل قيمة G المناظرة لنسبة الهلاكات الاقل من 0.5

G_{i-1} = تمثل قيمة G الاقل من قيمة G_i

F_i = تمثل قيمة F المناظرة لنسبة الهلاكات الاقل من 0.5

F_{i+1} = تمثل قيمة F الاعلى من قيمة F_i

ويمكن الحصول على قيمة LD_{50} للمثال (8) باعتماد هذه الطريقة باستحداث عمودين للقيم هما F و G .

X	P	F	G
0.4771	0.2	*	*
0.5000	0.1	0.5264	0.1667
0.6021	0.2	0.6007	0.2000
0.7000	0.3	0.6840	0.3000
0.7500	0.4	0.7500	0.4667
0.8000	0.7	0.8167	0.6333
0.9000	0.8	0.8830	0.8000
0.9500	0.9	*	*

ان قيم العمود F يتم الحصول عليها من خلال استخراج معدل مجموع كل ثلاثة جرع اي ان القيمة 0.5264 تمثل معدل مجموع القيم (0.4771 ، 0.5000 ، 0.6021) وكذلك بالنسبة لبقية القيم. ونفس العمليات تجرى على قيم العمود P لغرض الحصول على قيم العمود G اي ان القيمة 0.1667 تمثل معدل مجموع اول ثلاثة قيم (0.2 ، 0.1 ، 0.2).

$$m = 0.75 + \frac{(0.5 - 0.4667)(0.8167 - 0.7500)}{(0.3000 - 0.4667)}$$

$$m = 0.7633$$

$$LD_{50} = \text{Antilog}(0.7633) = 5.80$$

2- 14-2- طريقة Miller and Tainter

تستند هذه الطريقة في تقدير قيمة LD₅₀ على الرسم البياني للعلاقة ما بين الجرعة معبر عنها باللوغاريتم والاستجابة. ولتوضيح هذه الطريقة سنعمد بيانات الباحث (Tripathi, et al (2006) كما هي والتي نشرت في بحث له. مثال: (9) اجريت دراسة للتحري عن تأثيرسمية مادة على 6 مجاميع من الفئران بواقع 10 فئران لكل مجموعة واستعملت المادة بجرعة قدرها 5000 ملغم/كغم من وزن الجسم ثم قللت الجرعة على اساس النسبة $\sqrt{2}/1$ ، فكانت الجرعات التالية 3536 ، 2500 ، 1768 ، 1250 ، 884 . وقد تم تحديد هذه الجرعات كما يلي:

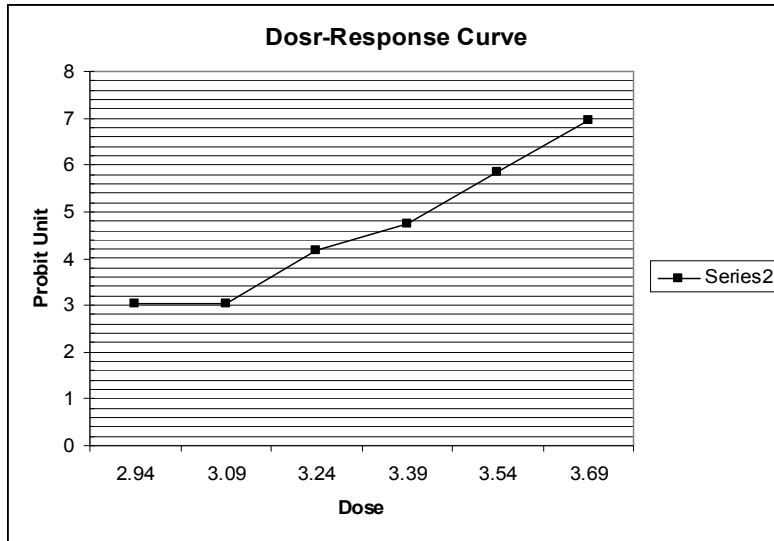
$$2500 = \sqrt{2}/1 \times 3536 ، 3536 = \sqrt{2}/1 \times 5000$$

المجموعة	الجرعة ملغم/كغم	لوغاريتم الجرعة	عدد الهلاكات	نسبة الهلاكات	نسبة مصححة	الوحدات الاحتمالية
1	884	2.94	0	0	2.5	3.04
2	1250	3.09	0	0	2.5	3.04
3	1768	3.24	2	20	20	4.16
4	2500	3.39	4	40	40	4.75
5	3536	3.54	8	80	80	5.85
6	5000	3.69	10	100	97.5	6.96

$$0\% \text{ death} = 100 \times (0.25/n) = 100 \times (0.25/10) = 2.5$$

$$100\% \text{ death} = 100 \times [(100 - 0.25) / n] = 100 \times \{(10 - 0.25) / 2\} = 97.5$$

من الجدول المذكور نأخذ قيم الوحدات الاحتمالية ولو غاريتيم الجرعة لغرض رسم العلاقة بينهما بيانيا سواء اكان الرسم يدويا او باستعمال اي برنامج متوفر وقد استعملنا برنامج Excel لرسم العلاقة ، وبذلك يمكن تحديد قيمة LD50 والتي تمثل العمود النازل على المحور السيني (لو غاريتيم الجرعة) من نقطة التقاطع بين نقطة الوحدات الاحتمالية 5 والمنحنى المرسوم.



شكل 26: الرسم البياني للعلاقة بين الجرعة والاستجابة بدلالة الوحدات الاحتمالية

واعتمادا على الرسم اعلاه فان العمود النازل من نقطة تقاطع الوحدات الاحتمالية للقيمة 5 مع الخط المنحني على قيم الجرعة فان قيمة LD50 ستكون 3.47 وان Antilog سيكون 2985.38 ملغم/كغم. يمكن تطبيق معادلة الانحدار للعلاقة بين الجرعة والاستجابة وبموجبها نقدر قيمة LD50 وحسب معادلة التنبؤ الآتية:

$$Y = -13.4382 + 5.45143 x$$

وبالتعويض سنحصل على 3.3822 وان Antilog يساوي 2411 ملغم/كغم.

3-2- المقارنة بين طرق التقدير

لغرض المقارنة بين تقديرات LD50 سنقوم بتطبيق بعض هذه الطرق اعتمادا على بيانات تجربة الباحث (Woodard, 1941) (مثال 8) :

logdose	r	n	y
0.4771	2	10	0.2
0.5000	1	10	0.1
0.6021	2	10	0.2
0.7000	3	10	0.3
0.7500	4	10	0.4
0.8000	7	10	0.7
0.9000	8	10	0.8
0.9500	9	10	0.9

قدرت قيمة LD50 بعدة طرق من قبل الباحثين (Armitage and Allen, 1950) فيما قدرناها بالطرق التي سبق وان اوضحناها وكانت النتائج كما موضحة ادناه:

LD50	الطريقة
5.55	* Karber
5.62	* Reed-Muench
5.62	* Modified Reed-Muench
5.80	* Thompson
5.52	Probit
5.52	Simple Linear Regression
5.56	Logistic
5.46	Polynomial Logistic
5.47	Polynomial Probit
5.88	Nonlinear Regression
5.88	Dragstedt-Behrens

التقديرات المؤشرة بالعلامة * تعود الى نتائج الباحثان Armitage و Allen وقد اوضحنا طرق حلها تفصيليا فيما استعملنا الطرق الاخرى على نفس البيانات للحصول على التقديرات الاخرى.

الفصل الثالث

3- المقارنة بين انواع الجرع اعتمادا على الجرعة المؤثرة

في بعض الدراسات قد يحتاج الباحث لاجراء مقارنة بين انواع من الجرع لعقاقير معينة مما يستلزم ذلك تقدير الجرعة المؤثرة على نصف المجموعة (ED50) لكل عقار ليتم على ضوء ذلك تحديد العقار الافضل . ولغرض توضيح الفكرة فان المثال التالي قد يكون مناسباً لذلك:

مثال (10): اشار الباحث (Finney, 1971) الى تجربة اجريت للمقارنة بين Relative potency لاربعة عقاقير شملت Morphine ، Amidone ، Pethidine ، Phenadoxone وفي هذه التجربة جرى تسجيل عدد المرات اللازمة لصعق الفار من منطقة الذنب (N) لحين صدور صوت من الفار كدلالة عن الاستجابة (R)، فاذا كان عدد مرات الصعق 4 فاكثر بعد اعطائه للعقار فان ذلك يعني حصول استجابة ، المطلوب تقدير الجرعة المؤثرة لنصف المجموعة ED50 وكانت البيانات كالاتي:

<u>F</u>	<u>logdose N</u>	<u>R</u>
1	0.18	103
1	0.48	120
1	0.78	123
2	0.18	60
2	0.48	110
2	0.78	100
3	- 0.12	90
3	0.18	80
3	0.48	90
4	0.70	60
4	0.88	85
4	1.00	60
4	1.18	90
4	1.30	60

1-3- الحل باستعمال برنامج Minitab

يوفر برنامج Minitab طريقة سهلة وعملية لاجراء التحليل ولغرض الحصول على النتائج فاننا سنعمل على ادخال المتغيرات كما في المثال السابق مع اضافة المتغير f في الحقل الاسفل للحقل الذي يتضمن المتغير logdose وندخل الرقم 4 الذي يشير الى عدد العناقيير المستعملة في الحقل المؤشر عليه . enter number of levels

Probit Analysis: r, n versus logdose, f				
Distribution: Normal				
Response Information				
Variable	Value	Count		
r	Success	640		
	Failure	591		
n	Total	1231		
Factor Information				
Factor	Levels	Values		
f	4	1 2 3 4		
Estimation Method: Maximum Likelihood				
Regression Table				
Variable	Coef	Standard Error	Z	P
Constant	-1.3897	0.1147	-12.12	0.000
logdose	2.4755	0.1732	14.29	0.000
f				
2	0.2379	0.1084	2.20	0.028
3	1.3590	0.1298	10.47	0.000
4	-1.1822	0.1330	-8.89	0.000
Natural Response	0.000			
Test for equal slopes: Chi-Square = 1.5418, DF = 3, P-Value = 0.673				
Log-Likelihood = -729.327				
تبين من النتائج ان اختبار تساوي الميل للعناقيير الاربعة غير معنوي (p=0.673)				
Multiple degree of freedom test				
Term	Chi-Square	DF	P	
f	185.015	3	0.000	
Goodness-of-Fit Tests				
Method	Chi-Square	DF	P	
Pearson	4.031	9	0.909	
Deviance	4.035	9	0.909	

f = 1				
اختبار مربع كاي لحسن المطابقة (p=0.909) يشير الى ان النموذج مناسب لوصف البيانات				
Tolerance Distribution				
Parameter Estimates				
Parameter	Estimate	Standard Error	95.0% Normal CI	
			Lower	Upper
Location	0.56137	0.02915	0.50425	0.61850
Scale	0.40396	0.02826	0.35220	0.46332
Table of Percentiles				
Percent	Percentile	Standard Error	95.0% Fiducial CI	
			Lower	Upper
1	-0.3784	0.06898	-0.5331	-0.2579
2	-0.2682	0.06208	-0.4070	-0.1595
3	-0.1984	0.05780	-0.3273	-0.09690
4	-0.1458	0.05465	-0.2674	-0.04964
5	-0.1031	0.05214	-0.2188	-0.01110
6	-0.06669	0.05004	-0.1775	-0.02179
7	-0.03478	0.04824	-0.1414	0.05069
8	-0.006212	0.04666	-0.1091	0.07663
9	0.01977	0.04525	-0.07978	0.1003
10	0.04368	0.04398	-0.05286	0.1221
20	0.2214	0.03558	0.1451	0.2864
30	0.3495	0.03124	0.2844	0.4082
40	0.4590	0.02926	0.4000	0.5158
50	0.5614	0.02915	0.5046	0.6199
60	0.6637	0.03075	0.6056	0.7275
70	0.7732	0.03409	0.7105	0.8458
80	0.9014	0.03955	0.8301	0.9873
90	1.0791	0.04887	0.9925	1.1871
91	1.1030	0.05023	1.0142	1.2142
92	1.1290	0.05172	1.0377	1.2437
93	1.1575	0.05339	1.0635	1.2762
94	1.1894	0.05528	1.0922	1.3125
95	1.2258	0.05746	1.1249	1.3539
96	1.2686	0.06006	1.1633	1.4027
97	1.3211	0.06331	1.2103	1.4628
98	1.3910	0.06769	1.2728	1.5427
99	1.5011	0.07473	1.3709	1.6690
f = 2				
Tolerance Distribution				
Parameter Estimates				
Parameter	Estimate	Standard Error	95.0% Normal CI	
			Lower	Upper
Location	0.46528	0.03300	0.40061	0.52995
Scale	0.40396	0.02826	0.35220	0.46332
Table of Percentiles				
Percent	Percentile	Standard Error	95.0% Fiducial CI	
			Lower	Upper
1	-0.4745	0.07667	-0.6463	-0.3406
2	-0.3643	0.06979	-0.5203	-0.2421
3	-0.2945	0.06551	-0.4406	-0.1795
4	-0.2419	0.06236	-0.3807	-0.1322
5	-0.1992	0.05983	-0.3321	-0.09369
6	-0.1628	0.05772	-0.2907	-0.06084
7	-0.1309	0.05590	-0.2546	-0.03197

8	-0.1023	0.05429	-0.2222	-0.006072
9	-0.07632	0.05286	-0.1929	0.01753
10	-0.05241	0.05156	-0.1659	0.03929
20	0.1253	0.04270	0.03299	0.2026
30	0.2534	0.03760	0.1738	0.3230
40	0.3629	0.03451	0.2917	0.4284
50	0.4653	0.03300	0.3990	0.5296
60	0.5676	0.03300	0.5033	0.6339
70	0.6771	0.03468	0.6115	0.7489
80	0.8053	0.03854	0.7343	0.8873
90	0.9830	0.04629	0.8999	1.0839
91	1.0069	0.04748	0.9219	1.1107
92	1.0329	0.04881	0.9457	1.1399
93	1.0614	0.05031	0.9718	1.1720
94	1.0933	0.05202	1.0009	1.2079
95	1.1297	0.05402	1.0339	1.2490
96	1.1725	0.05643	1.0727	1.2974
97	1.2250	0.05946	1.1202	1.3571
98	1.2949	0.06359	1.1831	1.4365
99	1.4050	0.07030	1.2819	1.5622

f = 3

Tolerance Distribution

Parameter Estimates

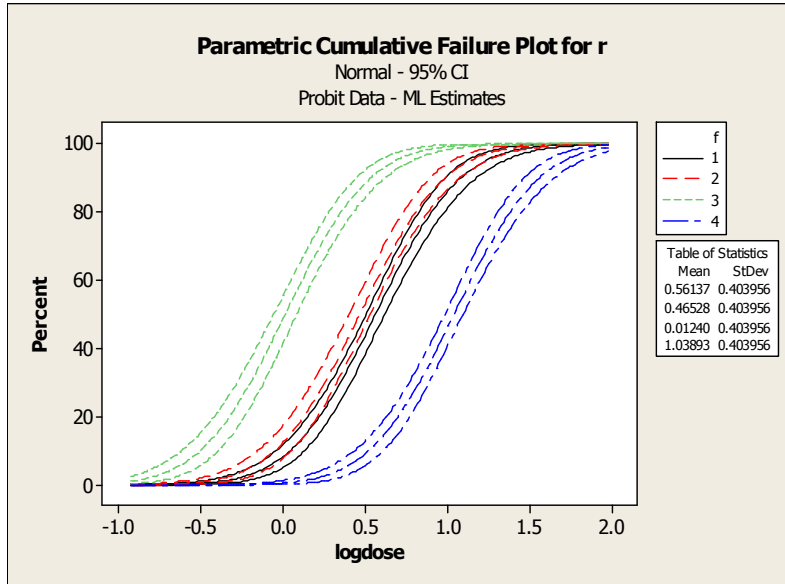
Parameter	Estimate	Standard Error	95.0% Normal CI	
			Lower	Upper
Location	0.01240	0.03562	-0.05742	0.08221
Scale	0.40396	0.02826	0.35220	0.46332

Table of Percentiles

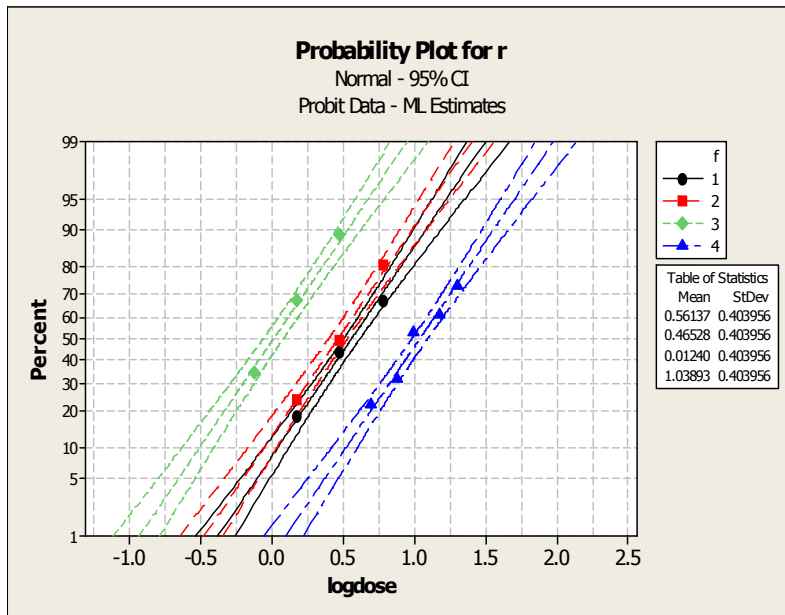
Percent	Percentile	Standard Error	95.0% Fiducial CI	
			Lower	Upper
1	-0.9273	0.08194	-1.1111	-0.7843
2	-0.8172	0.07503	-0.9850	-0.6859
3	-0.7474	0.07073	-0.9052	-0.6233
4	-0.6948	0.06754	-0.8453	-0.5761
5	-0.6520	0.06499	-0.7966	-0.5376
6	-0.6157	0.06285	-0.7552	-0.5048
7	-0.5838	0.06100	-0.7190	-0.4760
8	-0.5552	0.05937	-0.6866	-0.4502
9	-0.5292	0.05790	-0.6572	-0.4267
10	-0.5053	0.05656	-0.6301	-0.4050
20	-0.3276	0.04734	-0.4305	-0.2423
30	-0.1994	0.04173	-0.2887	-0.1230
40	-0.08994	0.03798	-0.1695	-0.01897
50	0.01240	0.03562	-0.06046	0.08058
60	0.1147	0.03461	0.04588	0.1828
70	0.2242	0.03514	0.1564	0.2955
80	0.3524	0.03779	0.2817	0.4314
90	0.5301	0.04429	0.4497	0.6256
91	0.5540	0.04535	0.4719	0.6521
92	0.5800	0.04655	0.4960	0.6810
93	0.6086	0.04791	0.5224	0.7129
94	0.6405	0.04948	0.5518	0.7485
95	0.6768	0.05133	0.5851	0.7893
96	0.7196	0.05358	0.6242	0.8374
97	0.7722	0.05644	0.6720	0.8967
98	0.8420	0.06037	0.7354	0.9758

99	0.9521	0.06683	0.8346	1.1010
f = 4				
Tolerance Distribution				
Parameter Estimates				
Parameter	Estimate	Standard Error	95.0% Normal CI	
			Lower	Upper
Location	1.03893	0.02811	0.98383	1.09403
Scale	0.40396	0.02826	0.35220	0.46332
Table of Percentiles				
Percent	Percentile	Standard Error	95.0% Fiducial CI	
			Lower	Upper
1	0.09919	0.07047	-0.05907	0.2220
2	0.2093	0.06348	0.06715	0.3203
3	0.2792	0.05914	0.1470	0.3828
4	0.3317	0.05593	0.2070	0.4299
5	0.3745	0.05336	0.2557	0.4684
6	0.4109	0.05122	0.2971	0.5012
7	0.4428	0.04937	0.3333	0.5300
8	0.4713	0.04774	0.3657	0.5558
9	0.4973	0.04628	0.3951	0.5794
10	0.5212	0.04496	0.4221	0.6011
20	0.6990	0.03610	0.6210	0.7644
30	0.8271	0.03126	0.7614	0.8853
40	0.9366	0.02873	0.8781	0.9918
50	1.0389	0.02811	0.9836	1.0949
60	1.1413	0.02928	1.0856	1.2015
70	1.2508	0.03229	1.1911	1.3192
80	1.3789	0.03753	1.3112	1.4603
90	1.5566	0.04671	1.4739	1.6598
91	1.5805	0.04806	1.4955	1.6869
92	1.6065	0.04955	1.5190	1.7164
93	1.6351	0.05121	1.5448	1.7488
94	1.6670	0.05309	1.5736	1.7851
95	1.7034	0.05526	1.6063	1.8265
96	1.7461	0.05786	1.6447	1.8753
97	1.7987	0.06110	1.6917	1.9354
98	1.8686	0.06548	1.7542	2.0153
99	1.9787	0.07251	1.8523	2.1416

يتبين من النتائج ان لو غار يتيم الجرعة المؤثرة (effective dose) لنصف المجموعة (ED₅₀) للعقاقير المدروسة هي 0.5614 ، 0.4653 ، 0.0124 ، 1.0389 ، وان قيم ED₅₀ المناظرة لهذه التقديرات 3.642286 ، 2.919329 ، 1.028961 ، 10.9378 ، على التوالي. اي ان العقار الثالث ذو فعالية اكبر بحوالي 3.5 مرة من العقار الاول و 3 مرات من الثاني و 10 مرات من الرابع.



شكل 27: التأثير التجميعي لمنحنى الاستجابة



شكل 28: وصف منحنى الاستجابة بطريقة Probit

2-3- الحل باستعمال برنامج SAS

يمكن تقدير الجرعة المؤثر لنصف المجموعة الخاص بكل عقار (مثال 10) للمقارنة بين العقاقير باستعمال برنامج SAS وبطريقتين هما:

أ- طريقة Logistic

```
data s;
input f logdose n r;
dose=10**(logdose);
cards;
1      0.18      103      19
1      0.48      120      53
1      0.78      123      83
2      0.18      60       14
2      0.48      110      54
2      0.78      100      81
3      -0.12     90       31
3      0.18      80       54
3      0.48      90       80
4      0.70      60       13
4      0.88      85       27
4      1.00      60       32
4      1.18      90       55
4      1.30      60       44
proc probit data=s log10 inversecl;
model r/N =Dose/dist=logistic; by f;
run;
```

ب- طريقة Probit

يستعمل ايعاز التنفيذ الآتي:

```
proc probit data=s log10 inversecl;
model r/N =Dose; by f;
run;
```

3-3- الحل باستعمال برنامج SPSS

أ- طريقة Probit

تتبع نفس الخطوات السابقة في طريقة probit مع اختلاف واحد فقط وهو تحديد عدد مستويات المقارنة وفي مثالنا هذا فان عدد المستويات f لذا يوضع هذا الحرف في المربع المؤشر امامه كلمة factor ثم نضغط على مفتاح Define Range فيظهر مربع حوار صغير نضع رقم 1 في Minimum ورقم 4 في Maximum ثم continue ثم ok.

ب- طريقة Logistic

نفس الخطوات السابقة باستثناء تغيير Model الى Logit في مربع الحوار الاول.

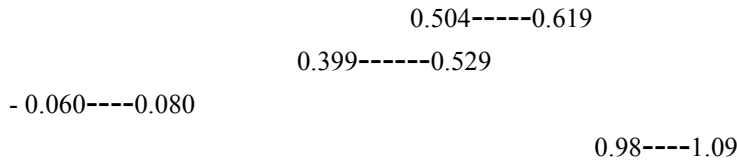
3-4- اختبار معنوية الفروق بين قيم LD50 او ED50

يلاحظ في كثير من البحوث استعمال الرسوم البيانية Error bars لمقارنة الاختلافات المعنوية باعتماد الخطأ القياسي او حدود الثقة ويمكن اختبار الاختلافات المعنوية بين قيم ED50 اعتمادا على مقارنة حدود الثقة لكل قيمة فاذا كان هناك تداخل بينهما (Overlap) دل على عدم وجود فروق معنوية واذا لم يكن بينهما تداخل فان ذلك يشير الى اختلافهما بمستوى 5% (P < 0.05). ويمكن مقارنة نتائج المثال 10 اعتمادا على حدود الثقة لقيم ED50 وكما يلي:

0.619 – 0.504	ED50 العقار 1 (0.5614) حدود الثقة 95%
0.529 – 0.399	ED50 العقار 2 (0.4653) حدود الثقة 95%
0.08 – 0.060 -	ED50 العقار 3 (0.0124) حدود الثقة 95%
1.09 – 0.98	ED50 العقار 4 (1.0389) حدود الثقة 95%

يتضح من النتائج بان العقار الاول لا يختلف عن الثاني لوجود تداخل بين القيم اي ان القيمة 0.504 تقع ضمن مدى القيم 0.399 و 0.529 للعقار الثاني وبذلك فان قيمتا ED50 للعقارين الاول والثاني لا تختلف عن بعضهما معنويا الا انهما يختلفان معنويا عن قيم ED50 للعقارين الثالث والرابع لان قيمهما لا تتداخل من العقارين الثالث والرابع كما ان قيمة ED50 للعقار الثالث تختلف عن قيمة ED50 للعقار الرابع لعدم تداخلهما وتجدر الاشارة الى ان الباحث Payton et al., (2003) قد نفذ دراسة افتراضية (Simulation) ووجد من خلال النتائج انه وعند تقارب تقديرات الخطأ القياسي لقيم ED50 فإن اعتماد حدود الثقة 83 او 84% تكون مساوية الى قيمة الفا=0.05 اي مستوى معنوية 5% وبذلك فقد اوصى باستعمالها للاختبار بدلا عن حدود الثقة 95%.

يمكن توضيح حصول التداخل (Overlap) بين الحدود الدنيا والعليا لقيم ED50 والتي بموجبها يمكن تحديد الاختلافات المعنوية كما موضح في الرسم الآتي:



الفصل الرابع

4- منحنيات الاستجابة للجرعة Dose-Response Curves

ان العلاقة بين الجرعة والاستجابة يعبر عنها بمنحنى الاستجابة للجرعة (Dose response curve) ويمكن رسمها بيانيا ، اذ يمثل المحور السيني الجرعة ويعبر عنه عادة باللوغاريتم فيما يمثل المحور الصادي الاستجابة ، وهناك اربعة معالم (Parameters) في منحنى الاستجابة وهي Baseline response و Maximum response و Slope و LD50 . ورغم ان منحنى الاستجابة يمكن ان ياخذ اشكالا مختلفة الا ان معظم منحنيات الاستجابة للجرعة تكون على شكل حرف S (Sigmoid-shaped).

وهناك نوعان لمنحنيات الاستجابة يمكن تحديدهما اعتمادا على نوع الاستجابة هما Graded و Quantal فمثلا بعض المواد لاتعطي تأثيرا واضحا عند التعرض لها بدرجة ادنى من مستوى معين وهذا المستوى يسمى الجرعة الحدية (Threshold dose) فيما يظهر تأثيرها بعد ذلك الحد وبذلك فان الاستجابة تأخذ مظهرين (حي او ميت) اي ان الاستجابة سيعبر عنها كنسبة (عدد الافراد الهالكة/ عدد افراد مستوى الجرعة) وتسمى هذه العلاقة Quantal Response (All-or-None) والافراد التي تستجيب عند مستوى منخفض للجرعة تسمى Hyperreactive او Hypersusceptible فيما تسمى الافراد التي تستجيب للجرع العالية Hyporeactive او Resistant ، لذا فان رسم المنحنى سيمثل التكرار التجميحي للاستجابة مما سيعطيه الشكل S ، فيما نجد ان بعض المواد يكون تأثيرها على الاستجابة ياخذ قيما مختلفة بمعنى ان الاستجابة تختلف باختلاف الجرعة وتسمى هذه العلاقة منحنى الاستجابة المتدرج Graded (Continous) Response ومثال ذلك تأثير العقاقير على ضغط الدم او مستوى السكر في

الدم او معدل ضربات القلب و عادة يستعمل لوغاريتيم الجرعة لظهار شكل منحنى الاستجابة. ويتضمن هذا النوع من المنحنيات ثلاثة اشكال للاستجابة:

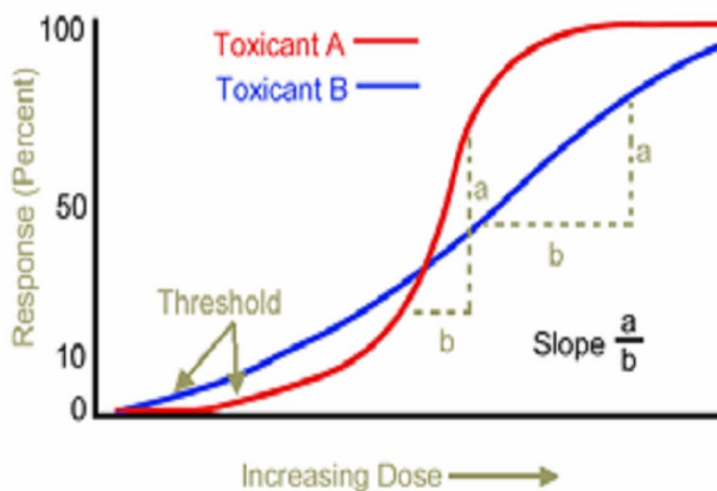
1- قياسات منفصلة (Counts) ومثال ذلك تأثير جرعة مختلفة على عدد البثور التي تظهر على الجلد.

2- قياسات مستمرة (Continuous) وفيها تكون الاستجابة ذات مقاييس كمية مستمرة ويمكن ان تأخذ فيها هذه المقاييس اي قيمة ضمن مدى معين مثال ذلك تأثير جرعة مختلفة على وزن الجسم.

3- قياسات الفئات المرتبة (Ordinal categorical) وتمثل قيم تعطى لوصف الاستجابة ذات الترتيب مثل درجات شدة الاصابة (Acute ، Sub acute و Chronic). وفي بعض الحالات يمكن ان تكون البيانات ذات فئات غير مرتبة (Categorical Data) اذ يجري فيها تحويل متغير مستمر الى فئات الا انها تعد من الحالات النادرة في دراسات منحنى الاستجابة للجرعة.

1-4 ميل منحنى الاستجابة Slope of the curve

يمثل ميل الجزء الخطي والوسطي من المنحنى ميل الاستجابة اذ ان الجزء الوسطي من منحنى الاستجابة ذو الشكل S يكون مستقيما تقريبا وضمن الحدود 16 و 84% من طول المنحنى ، والميل مقياس لدرجة امان العقار، وكلما كان ميل العقار شديد كلما كانت حدود الامان ضيقة بمعنى ان النسبة بين الجرعة العلاجية الى السمية تكون صغيرة. اما العقار الذي تكون درجة ميله اقل شدة فيكون ذو حدود امان اكبر اي ان النسبة بين الجرعة العلاجية الى السمية تكون عالية.



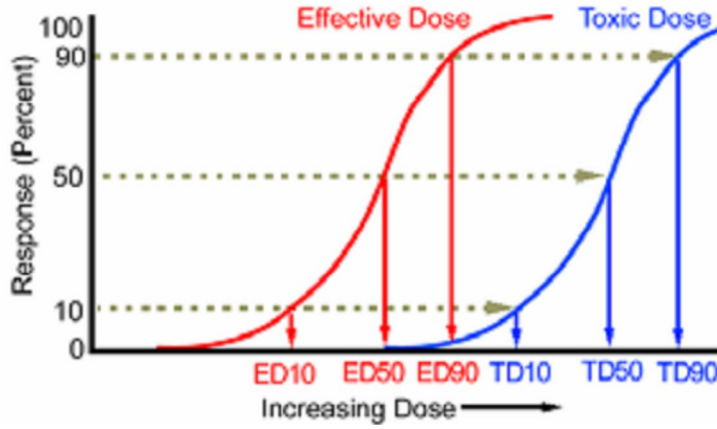
شكل 29: طريقة تقدير الميل لمنحنى الاستجابة

ان منحنيات الاستجابة المستمرة يتم بموجبها تحديد مقياسين مهمين للعقار هما Potency و Efficacy اذ تمثل Potency كمية الجرعة اللازمة لاعطاء نسبة معينة من الاستجابة ، او هي العلاقة بين جرعة العقار وتأثيرها العلاجي وهي بذلك تشير الى قوة العقار (drug's strength) فالعقار يعد فعالا (Potent drug) عندما تحقق كمية قليلة منه الغرض المطلوب، ومن الامثلة عن العقاقير ذات Potent عالي هي التي تستعمل لعلاج السرطان وارتفاع ضغط الدم وارتفاع نسبة الكوليستيرول ، اما Maximal Efficacy فهي تمثل اقصى حد استجابة للجرعة ، ومن امثلة العقاقير ذات Efficacy عالية هي التي تستعمل كمسكنات للألم والمضادات الحيوية ومضادات الحساسية.

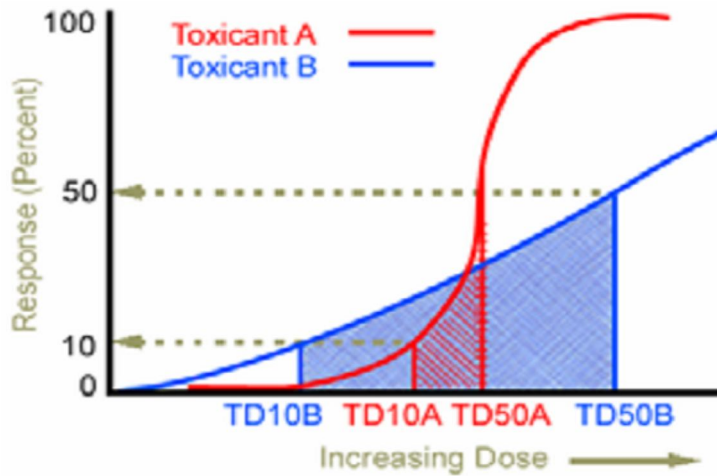
تمثل ED50 جرعة الدواء العلاجية فيما تمثل LD50 جرعة الدواء السمية اما Therapeutic Index فهي تمثل النسبة بين LD50 و ED50 وتعبّر عن درجة امان الدواء وكلما كانت القيمة عالية فان ذلك يدل على ارتفاع درجة امان الدواء (حدود الامان واسعة) واذا كانت النسبة منخفضة فأن ذلك يدل

وصف منحنيات الاستجابة للجرعة..... د- فراس السامرائي

على قلة درجة الامان (حدود الامان ضيقة). ومن الامثلة عن العقاقير ذات درجات عالية لدليل العلاج هو البنسلين.

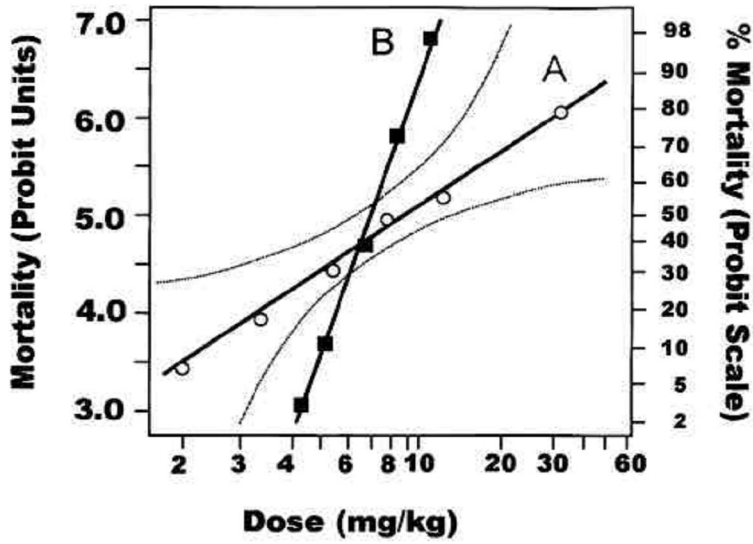


شكل 30: المقارنة بين نوعين من العقاقير المختلفة في درجة الامان



شكل 31: المقارنة بين سمية نوعين من المواد

$$TI = LD_{50} / ED_{50}$$

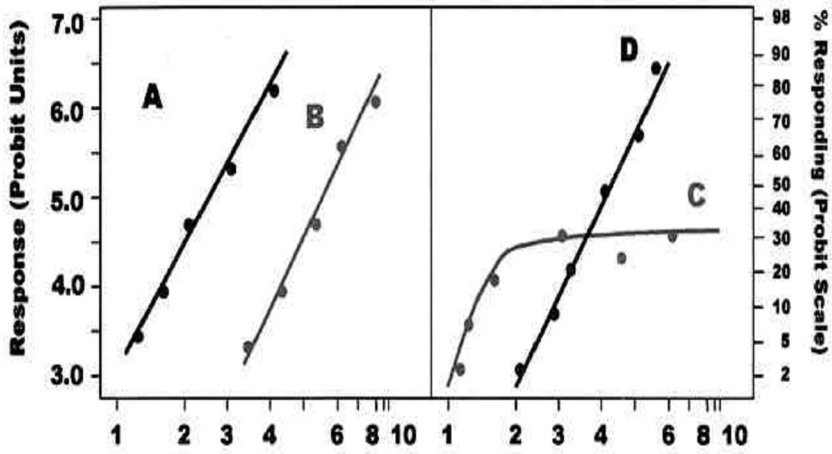


شكل 32: مقارنة العلاقة بين الجرعة والاستجابة لنوعين من المواد

يلاحظ من الرسم البياني اعلاه ان العقار A ذو ميل اكثر شدة من العقار B ولو القينا نظرة اخرى على الشكل البياني فهل يمكن تحديد العقار الاكثر اماناً؟ ان الاختلافات في شكل منحنى الاستجابة يعني عدم وجود نموذج خاص لوصف جميع اشكال منحنيات الاستجابة ، لذا فان الباحث يلجئ الى طرق احصائية ليستدل بموجبها على النموذج الافضل في وصف المنحنى.

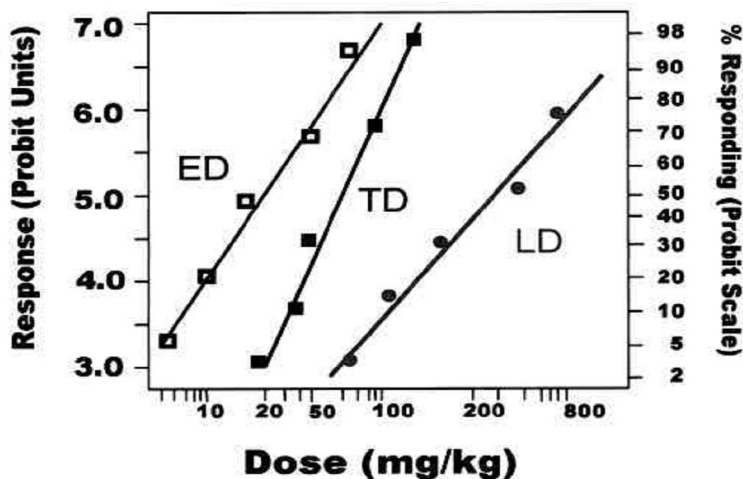
4-2- المقارنة بين اشكال مختلفة من منحنيات الاستجابة للجرعة

اعتمادا على تحديد مقياسي Potency و Maximal Efficacy يمكن اجراء مقارنة بين نوعين من العقاقير.



شكل 33: المقارنة بين اشكال مختلفة من منحنيات الاستجابة للجرعة

نلاحظ من الشكل 33 ان ميل الاستجابة لكلا المادتين A,B متساوي ولكن المستقيم A الى يسار المستقيم B وهذا يعني اننا نحتاج الى جرعة من A اقل مما نحتاجها من B للحصول على نفس الاستجابة وعليه يمكننا القول ان المادة A اقوى من B ، واعتمادا على تعريف Potency المذكور انفا فان C اقوى من D ، اما عند مقارنة Efficacy فان $A=B$ وان $C < D$. ان الترتيب البديهي لمنحنيات الاستجابة للجرع المؤثرة والسمية والمميتة (LD ، TD ، ED) يكون كما موضح في الشكل 34 ابتداءا من اليسار الى اليمين.



شكل 34: المقارنة بين منحنيات الاستجابة للجرع المؤثرة والسمية والمميتة

هناك مقياس اخر مهم هو عامل الامان المحدد Certain Safety Factor (CSF) والذي يساوي:

$$CSF = LD_{10} / ED_{99}$$

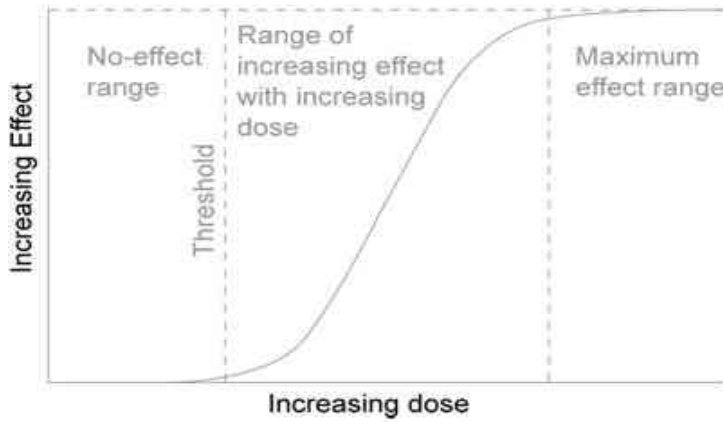
ان كلا المقياسين TI و CSF يعتمدان على الفرق بين الجرعة السمية والجرعة العلاجية في المجموعة قيد الدراسة. ويعد TI مؤشر عام عن حد الامان لدواء معين ، فيما يكون CSF اكثر مصداقية للتعبير عن امان الدواء.

3-4 تقدير NOEL و LOEL

يلاحظ بصورة عامة في منحنيات الاستجابة ان هناك مدى من الجرع والتي لا يصاحبها وجود تأثير مشاهد وتسمى No Observed Effect Level (NOEL) ولكن عند الوصول الى جرعة معينة سلاحظ ظهور الاستجابة وهذا المستوى من الجرعة يسمى (Threshold dose) بعد تلك الجرعة سلاحظ ان الاستجابة تزداد بزيادة الجرعة لحين الوصول الى نقطة النهاية التي تمثل اقصى استجابة. وهذا يعني ان الافراد التي تتعرض الى مستويات

منخفضة من الجرعة طول مدة حياتها سوف لن يظهر عليها اي تأثير ضار ،
الا ان هناك تفاوت بين الافراد في شدة التحسس لتلك المواد اي تختلف فيما
بينها في NOEL والتي تسمى الاختلافات الفردية.
لذا فان تقدير الجرعة الامينة امرا مهما في دراسات السموم.

Dose-response function with a no-effect region



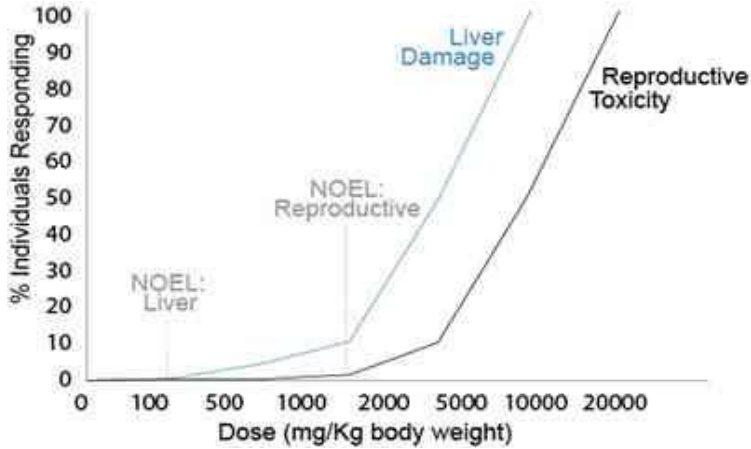
شكل 35: دالة الاستجابة للجرعة موضحا فيها مراحل الاستجابة

على الرغم من ان معظم المواد السمية تبدي تأثيرا حديا (Threshold) الا
ان هناك بعض المواد التي تسبب السرطان او تحدث تأثيرا وراثيا عن طريق
الطفرة لاتبدي نفس التأثير. لذا فان مثل هذه المواد ليس لها مستوى من
الجرعة الأيمن ، اي ليس لديها Threshold dose.
هناك علاقة معقدة بين الاستجابة للجرعة وتقييم الخطورة ، واعتمادا على عدد
قليل من الحيوانات لكل مستوى من الجرع السمية فان من المقبول عادة ان
تكون الاختلافات بين التأثيرات لاتقل عن 10% لتكون معنوية من الناحية
الاحصائية. ولغرض تقييم الخطورة فان NOEL يجب تعديله وتقليله الى

حدود ادنى بما يضمن عدم حصول تأثيرات ضارة لكي نصل الى ما يسمى (RfC) Reference Concentration او (RfD) Reference dose كما استعمل ايضا مقياس اخر (BMD) Benchmark dose وهو معتمد حاليا من قبل الوكالة الامريكية لحماية البيئة (U.S. Environmental Protection Agency) للتعبير عن (RfD) وياخذ هذا المقياس عند التقدير الاستجابة للجرعة من خلال وصف المنحنى باستعمال نماذج رياضية. وبذلك يتم تقدير ادنى مستوى (BMDL) Benchmark dose low اعتمادا على المنحنى المقدر. ان BMDL تمثل القيمة الاقل لحدود الثقة لقيمة BMD وبمستوى 95% ، واعتمادا على هذه القيمة سيتم تقدير قيمة RfD التي تمثل افضل قيمة يمكن اعتمادها لتقدير مستوى الجرعة الامين والذي لايسبب ضررا للانسان. ويمكن الحصول على قيمة RfD من خلال قسمة قيمة BMDL او NOEL على 100.

ان تقدير قيمة RfD تستلزم معرفة مستوى تعرض الافراد لتلك المادة اذ ان الانسان في البيئة يمكن ان يتعرض لمادة سمية بما لايقبل عن 10 وسائل مثل الهواء والتربة والنبات والحيوان وغيرها وهذه يجب ان يتم تقديرها جميعا للوصول الى القيمة النهائية التي تعكس مدى التعرض.

ولتوضيح طريقة التقدير سنفترض ان مادة كيميائية مثل X قد خضعت لدراسة تقييم الخطورة وان التعرض لها يتمثل بتعاطيها عن طريق الفم وقد تم دراسة تأثيرها على الكبد والخصوبة في الفئران وجرى تمثيل البيانات بيانيا وكما موضح في الشكل 36 .



شكل 36: تحديد مستويات الجرعة التي لا يظهر عندها تأثير

وقد تمثلت نقطة النهاية بتلف الكبد ويلاحظ من الرسم ان NOEL بالنسبة للتأثير على الكبد بلغ 100 ملغم/ كغم من وزن الجسم وكان التقدير المناظر للخصوبة 1000 ملغم/ كغم من وزن الجسم ولكي نحصل على قيمة RfD يجب القسمة على 100 و سنحصل على 1 ملغم / X كغم بالنسبة للكبد و100 ملغم / X كغم بالنسبة للخصوبة. ولو كانت نسبة التعرض في الانسان للمادة X هو 0.5 ملغم / كغم ، لذا فان تقدير (margins of exposure) MOE يكون كالآتي:

أ- التأثير على الكبد:

$$\text{MOE} = (\text{NOEL})/\text{estimated human exposure}$$

$$= (100 \text{ mg X/kg BW})/(0.5 \text{ mg X/kg BW}) = 200$$

ب- التأثير على الخصوبة:

$$\text{MOE} = (\text{NOEL})/\text{estimated human exposure}$$

$$= (1000 \text{ mg X/kg BW})/(0.5 \text{ mg X/kg BW}) = 2000$$

وبما ان قيم MOE هي اكبر من 100 فان تعاطي الانسان 0.5 ملغم /X كغم يمثل جرعة امينة وهي لا تترك اثارا سلبية عليه لو تعاطاها خلال عمره .
يمكن الاعتماد على قيمة RfD لتقدير قيمة Hazard Quotient (HQ) وكما يلي:
أ- التأثير على الكبد

$$\begin{aligned} \text{HQ} &= \text{estimated human exposure/RfD} \\ &= (0.5 \text{ mg X/kg BW})/(1.0 \text{ mg X/kg BW}) \\ &= 0.5 \end{aligned}$$

ب- التأثير على الخصوبة:

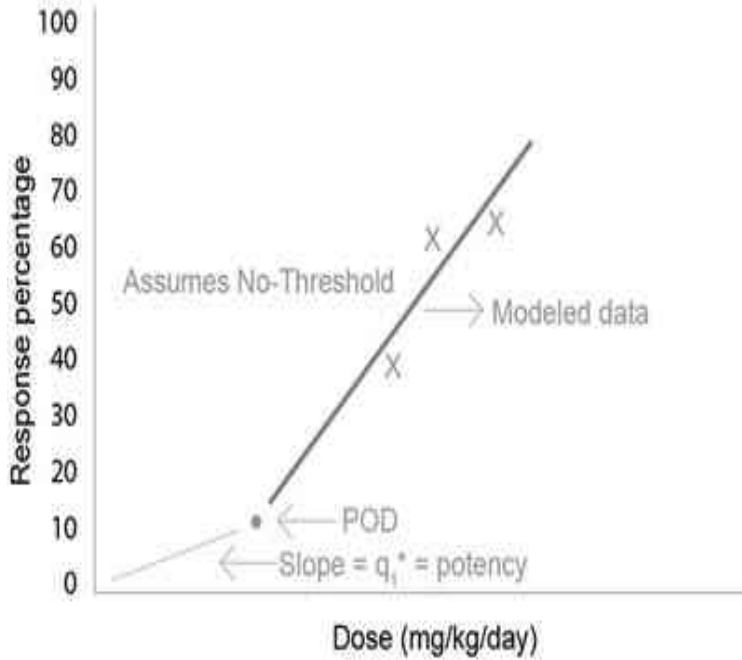
$$\begin{aligned} \text{HQ} &= \text{estimated human exposure/RfD} \\ &= (0.5 \text{ mg X/kg BW})/(10 \text{ mg X/kg BW}) \\ &= 0.05 \end{aligned}$$

بما ان النتائج تقل عن 1 فان ذلك يشير الى ان تعاطي الانسان 0.5 ملغم /X كغم يمثل جرعة امينة وهي لا تترك اثارا سلبية عليه لو تعاطاها خلال عمره .
لقد ذكرنا فيما سبق بان المواد الكيماوية التي تسبب السرطان (Carcinogens) تختلف عن المواد الكيماوية ذات التأثير الحدي (Threshold) وان الاختلاف يتمثل في كون المواد المسرطنة لا تكون الاستجابة فيها حدية اذ يمكن اعتبار تلك المواد بصورة عامة ذات تاثير تفاعلي يؤدي الى احداث اضرار في المادة الوراثية (DNA) للخلية والذي يعني انتقاله من جيل الى آخر. اي ان الجزيئة الواحدة من المادة المسرطنة يمكن ان تتفاعل مع DNA مؤدية الى حصول السرطان. وبناءا على ذلك فان من المعقول القول ان تلك المواد ليست لها جرعة امينة او مستوى تعرض امين ،

ان العلاقة بين الجرعة والاستجابة للمواد المسرطنة يمكن اعتبارها علاقة خطية وبالاخص في الجزء الاسفل من منطقة منحنى الاستجابة للجرعة مما يعني بان اي زيادة في الجرعة يصاحبها زيادة في الاستجابة.

يستعمل نموذج Benchmark dose لبيانات الاستجابة للجرعة لتقدير كل من BMD و BMDL (في بعض المصادر يعبر عنهما ED10 و LED10) والذي يمثل الجرعة المناظرة للزيادة المحددة في احتمالية حصول استجابة محددة. ان BMD (ED10) تمثل عادة الجرعة المقدره المناظرة لزيادة مقدارها 10% (اي زيادة الاحتمالية بمقدار 0.1) في استجابة محددة نسبة الى نفس الاستجابة عند المستوى 0 من الجرعة.

تمثل BMDL (LED10) من الناحية الاحصائية الحد الادنى عن قيمة BMD وبحدود ثقة 95%. وهذه النقطة المقدره في منحنى الاستجابة تسمى Point of Departure (POD). ان منحنى الاستجابة للجرعة للمواد المسرطنة يفترض بان العلاقة خطية بين تلك النقطة والنقطة 0 من الجرعة وبذلك فان ميل قطعة المستقيم هذه تمثل Potency للمادة المسرطنة وتعكس خطر حصول السرطان خلال العمر المصاحب لكل وحدة واحدة من معدل الجرعة اليومية خلال العمر. ويوضح الشكل 37 الزيادة في خطر حصول السرطان على المحور الصادي المناظر لكل زيادة في الجرعة على المحور السيني.



شكل 37: العلاقة بين الجرعة والاستجابة للمواد المسرطنة

وبالرغم من عدم وجود جرعة امينة للمواد المسرطنة فان ذلك لا يمنع من تقدير مستوى الخطورة الذي يمكن اعتباره مقبولاً.

ان احتمال التعرض خلال عمر الفرد لمواد مسرطنة وتحت ظروف معينة سيزيد من مخاطر الاصابة بالسرطان والتي تتراوح بصورة عامة من 1/100000 الى 1/1000000 وهذا يعني ان فرداً واحداً من المتوقع ان يصاب بالسرطان من مجموع 100000 او من مجموع 1000000 فرد تعرضوا للمادة المسرطنة.

ان تقدير الزيادة في احتمالات حصول السرطان خلال العمر نتيجة التعرض لمادة ما تمثل حاصل ضرب الجرعة التي تعرض لها مع عامل القوة (Potency factor).

ولتوضيح ذلك نفرض ان مجتمع من الافراد تعرض الى 0.0014 ملغم من مادة مسرطنة لكل 1 كغم من وزن الجسم يوميا طول مدة حياته وكان عامل

القوة يمثل 0.006 خطورة لكل ملغم من وزن الجسم في اليوم لذا فان الزيادة في خطر حصول السرطان ستمثل:

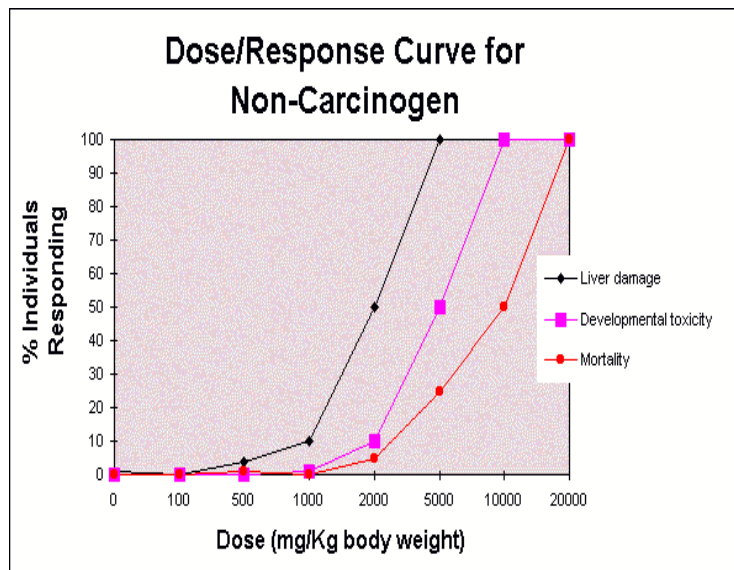
$$\text{Risk} = (0.0014) \times (0.006) = 0.000008$$

هذا يعني ان هناك 8 افراد من مجموع مليون فرد ياخذون المادة المسرطنة كمعدل يومي قدره 0.0014 ملغم يمكن ان يصابوا بالسرطان. بمعنى اخر يجب ان نقلل مستوى التعرض للمواد المسرطنة الى 0.00017 ملغم لكي نحصل على احتمال حصول حالة سرطان من مجموع مليون فرد.

$$0.0014/8 = 0.00017$$

لقد اقترحت EPA استعمال عامل التعديل بقيمة تتراوح من 1 - 10 عند تقدير NOEL من LOEL واعتمادا على مدى شدة الاضرار التي تصيب الكبد فمثلا عند حصول حالة cell necrosis فان العامل يفضل ان يكون 10 ولكن عند حصول حالة fatty infiltration فان العامل يمكن ان يكون 3. توفر تجارب الحيوانات المختبرية معلومات عن تأثير المواد على تلك الحيوانات ففي الرسم ادناه نلاحظ وجود نقاط نهاية (Endpoints) والتي تمثل التأثير المشاهد لمادة ما كما نلاحظ ان اكثر النقاط حساسية هي الكبد اذ يتلف الكبد عند 1000 ملغم/كغم من وزن الجسم فيما لا تظهر اي تأثيرات على نقاط النهاية الاخرى في المنحنيين كما نلاحظ انه وعند الجرعة 100 ملغم/كغم لا يظهر اي تأثير وهي تمثل NOEL. وعندما يراد تقديرها للانسان فان من المفروض اختيار اكثر انواع الحيوانات تحسسا واكثر الاعضاء تحسسا. ويمكن تقدير NOEL بقسمة LOEL على 10 ثم تقسم NOEL على العامل الغير اكيد (Uncertain factor) (UF) وهو 10 لنحصل على ما يسمى (RfD) Reference Dose.

$$\text{RfD} = \text{NOEL}/\text{UF}$$



شكل 38: اشكال منحنيات الاستجابة للمواد غير المسرطنة لانواع مختلفة من الادلة

NOEL تعرف بانها اعلى جرعة تتعاطاها مجموعة من الحيوانات المختبرية ولا تظهر عليها اي تأثير ضارا مظهريا او وظيفيا او على النمو او العمر عند مقارنة ذلك بما تحدثه الجرعة العالية من تلك المادة كما يجب ان لا تكون هنالك فروقا معنوية عند مقارنتها بمجموعة السيطرة.

ويعبر عن NOEL بالملغم من المادة الكيماوية لكل كغم من وزن الجسم في اليوم الواحد (mg/kg bw/d) ، وفي دراسات التغذية يعبر عنها ppm من الغذاء وتحول الى ملغم/كغم من وزن الجسم للمواد المتناولة وذلك بتقدير كمية الغذاء المتناولة خلال الدراسة. وقد عرفت منظمة الصحة العالمية NOEL بانها اعلى جرعة من مادة لاتحدث تغييرا يمكن تمييزه عن حيوانات مجموعة السيطرة.

تعرف LOEL بانها ادنى جرعة من مادة تسبب تغييرات يمكن تمييزها لدى مجموعة من الحيوانات المختبرية.

4-4 التفاعل الدوائي Drugs interaction

ان التأثير العلاجي لاستعمال نوعين من الدواء قد تم بحثه منذ سنوات عديدة كما تمت دراسته ايضا عند استعمال نوعين من السموم ، وبصورة عامة فأن التنبؤ بالاستجابة عند استعمال نوعين من الدواء ولهما نفس التأثير (الادوية المسكنة) او التنبؤ بالتأثير السمي في الاحياء عند تعرضها لنوعين من المواد السمية هي في الواقع دراسات متشابهه في اهدافها. لذا فان تسليط الضوء على هذا الموضوع يعد امرا بالغ الاهمية سيما في الدراسات السريرية والعلاجية فضلا عن اهميته في تقييم الخطورة السمية (Ecotoxicological Risk Assessment) ولتحسين معايير البيئة لتلك المواد. ان معظم الدراسات الحديثة الخاصة بالتعرض التوليفي (Combinatorial Exposure) قد اعتمدت طريقة Isobolographic (Loewe, 1953) التي تعتمد على المعادلة التجميعية :

$$a/A + b/B = 1$$

اذ ان :

a و b يمثلان جرعة دوائين ولهما نفس مستوى التأثير لكل جرعة فردية من الجرعة المتساوية A و B. استعملت المعادلة هذه في العديد من الدراسات رغم عدم وجود برهان رياضي واضح لها ولغاية عام 1989 عندما نشر الباحث Berenbaum ايضا حات عامة عن المعادلة الا ان الكثير من الباحثين بقي مشككا بصحتها لاسيما عندما تكون منحنيات لو غاريتيم الاستجابة للجرعة غير متوازية (Not parallel) . وقد استطاع الباحثان Grabovsky و Tallarida عام 2004 وكذلك الباحث Tallarida (2006) توضيح فكرة Isobolographic والتي اعتمدت على منحنيات الاستجابة للجرعة الفردية لغرض اثبات صحة المعادلة . الا ان

ما جاء في تلك البحوث لم يستطع تفسير كل الحالات لاسيما عندما تكون نسبة Potency متغيرة بتغير مستوى الجرعة.

ويمكن القول ان المعادلة تعد صحيحة عند استعمالها لنوعين من الادوية التي تكون فيها نسبة Potency ثابتة تقريبا وفي حالة تساوي Efficacy. وقد اكد Tallarida ضرورة اجراء المزيد من الدراسات للتوصل الى معادلة مناسبة لتقدير الاستجابة عند عدم تساوي نسبة Potency او Efficacy.

ان المشكلة الرئيسية التي تواجهنا عندما نريد تقييم التأثير المحتمل بسبب التعرض لمادة كيميائية هو كيفية تقييم التفاعلات المحتملة وهذه التفاعلات تكون على عدة انواع:

أ – تجميعية وتعني ان تأثير مجموعتين او اكثر من مادتين يساوي مجموع التأثير الفردي لكل مادة ويمكن التعبير عنه رياضيا كالاتي:

$$2 = 1 + 1 \text{ او } 6 = 5 + 1 \text{ وهكذا.}$$

ب – Synergisim ويمثل مادتين عند عملهما سوية فان تأثيرهما المشترك يكون اكبر من مجموع التأثير الفردي لكل منهما وهو من الوجة الرياضية يمثل:

$$4 = 1 + 1 \text{ او } 10 = 5 + 1 \text{ وهكذا.}$$

ج – potentiation ويمثل المادة التي لا يكون لها تأثيرا ضارا عند وجودها لوحدها الا ان وجودها مع مادة اخرى فانها ستزيد من التأثير الضار. ويعبر عنها رياضيا :

$$5 = 1 + 0 \text{ او } 20 = 5 + 0 \text{ وهكذا.}$$

د - Antagonism وهي عكس synergism وتمثل مادتين احدهما تعمل على تقليل عمل الثانية اي رياضيا ستكون:

$$0 = 1 + 1 \text{ او } 2 = 5 + 1 \text{ وهكذا.}$$

عندما يكون لدينا عقارين A و B ولكل منهما تأثير معين فعند عمل توليفة منهما وكان التأثير مساويا لمجموع تأثيريهما يسمى التأثير تجميعي واذا كان التأثير اعلى يسمى Synergistic واذا كان التأثير اقل يسمى Antagonistic ولكن تبقى مسألة وصف كل من الحالتين الاخيرتين امرا بالغ الاهمية وقد يصاحبه العديد من الاخطاء فمثلا عندما يكون $A < B + A$ او $B < B + A$ فانها لاتعبر بوضوح عن Synergisim لانهما قد لا يكونان متساويان من الناحية الرياضية كما انهما يحتاجان الى دليل احصائي للتأكد من تساويهما. ان التأثير التجميعي هو ليس دائما مجموعا حسابيا لتأثير عقارين او اكثر. بمعنى ان العقاران A و B كل منهما يسبب تثبيطا قدره 30% ولكن التأثير التجميعي لهما لايساوي 60% وذلك لان العقاران A و B لو كان تأثير كل منهما 60% فان التأثير التجميعي لايمكن ان يكون 120%.

اذا كان كل من العقاران A و B يثبط 60% فان التأثير التجميعي لهما سيكون 84% كما اشار اليها Webb (1963) وهذه القيمة يمكن الحصول عليها كالآتي:

$$(1 - 0.6)(1 - 0.6) = 0.16$$

$$1 - 0.16 = 0.84$$

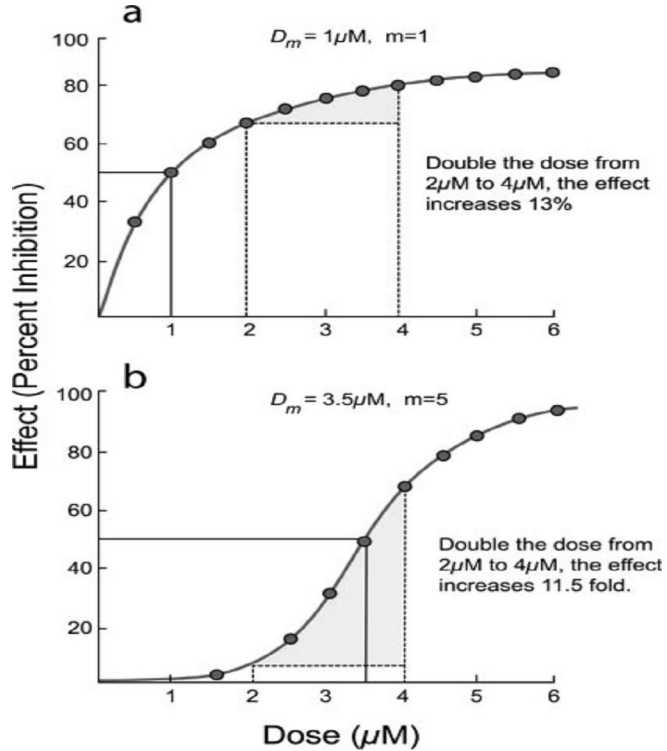
هذه الطريقة تسمى طريقة الناتج الجزئي (fractional product method) وبموجب هذه الطريقة لايتجاوز التأثير التجميعي 100%.

Chou and Talalay (1984) اثبتا بان هذه الطريقة ليست عامة اذ تكون صحيحة في حالات محددة لانها تأخذ في الحساب Potency الا انها تهمل شكل منحنى الاستجابة (Hyperbolic or Sigmoidal) (الشكل 39). لذا فان الباحثان اكدا بان معادلة Web تكون صحيحة فقط عندما يكون شكل منحنى الاستجابة hyperbolic كما انها تكون صحيحة عندما يكون تأثير

العقارين مستقلين (mutually nonexclusive) وهي لاتصح عندما يكون تأثير العقاران غير مستقلين (mutually exclusive).

ان توضيح معنى توليفة عقارات (drugs combination) يعد امرا بالغ الصعوبة ويستشهد الباحث (2006) Chou, بمثال للدلالة عن صعوبة ذلك بانه اجرى بحثا لمعنى توليفة عقارين على شبكة الانترنت ووجد 43722 موقعا في PubMed و 6350000 في Google وتجدر الاشارة الى ان هناك بحثا للباحثين (1957) Goldin and Mantel, اوضحا فيه 7 تعاريف مختلفة لمصطلح Synergism ولم يكن اي تعريف من هذه التعاريف يدعم الآخر وفي بحث حديث للباحث (1995) Greco et al. اوضح فيه 13 طريقة تقدير لحالة Synergism ولم تكن اي من الطرق تدعم الاخرى.

في تجربة لتوضيح صعوبة دراسة توليفة من العقارات وامكانية حصول اختلافات في تحديد نوع التأثير ، اعطى احد الاشخاص قنيتين حمراء وزرقاء الى شخصين اخرين مدعيا احتواء كل منها على مركبات مختلفة وذات تأثير علاجي للسرطان وطلب منهما اختبارهما لبيان نوع تأثير توليفات مختلفة من العقارين على ان يستعمل كل منهما الطريقة التي يراها مناسبة وبعد مرور اسبوع اوضح الاول بان التأثير كان synergistic فيما ذكر الثاني بان التأثير كان antagonistic فاجابهم بعدم صحة كل من الاجابتين وان التأثير يجب ان يكون تجميعي لان العقار في جميع القناتي كان نفسه.



شكل 39: مثال يوضح نموذجين من منحنى الاستجابة إذ ان D_m تمثل ED_{50} و m تمثل الميل ونلاحظ ان المنحنى عند m تساوي 1 و ED_{50} تساوي 1 هو $hyperbolic$ فيما نجد ان المنحنى b عند m تساوي 5 و ED_{50} تساوي 3.5 هو $sigmoidal$ فان مضاعفة الجرعة في الشكل الاول من 1 الى 2 تؤدي الى حصول زيادة قدرها 13 ضعف فيما نجد ان مضاعفة الجرعة في المنحنى الثاني تؤدي الى زيادة قدرها 11.5 ضعف.

هنالك عدة طرق يمكن استعمالها لغرض تقييم التأثير الناجم عن توليفة من

عقارين ومن اهم هذه الطرق هي:

Curve-shift analysis -1

Isobologram -2

Combination index -3

Universal surface response analysis -4

1-4-4 الحالة التجميعية Additivity

في بعض الحالات يكون تقدير مستوى توليفة من الادوية عملية سهلة ومثال ذلك هو تساوي efficacy لعقارين وعندما Relative Potency ليست مختلفة معنويا باختلاف مستويات الجرع .فان كل زوج من جرع العقارين يمكن حسابهما من احد العقارين والقوة النسبية.

فمثلا لو كان لدينا عقارين هما A و B فان القوة النسبية تساوي:

$$R = \text{doseA} / \text{doseB}$$

وان اي توليفة من العقارين (a ، b) تكافىء جرعة العقار A وبذلك فان:

$$A = a + Rb$$

واذا ماردا تقدير نسبة كل عقار بدلالة العقار B فان:

$$B = b + a/R$$

ولتوضيح الفكرة نفترض ان لدينا عقارين مختلفان في Potency وان العقار A يصل الى efficacy قدرها x عند الجرعة 8 فيما يتحقق ذلك للعقار B عند الجرعة 40 فما كمية العقار b اللازم اضافتها لجرعة العقار a والتي تبلغ 3 لنصل على الاستجابة x ؟

$$R = A/B$$

$$R = 8/40 = 1/5$$

$$A = a + Rb$$

$$8 = 3 + (1/5)b$$

$$(1/5)b = 5$$

$$b = 25$$

ويمكن تقدير جرعة العقار a بدلالة العقار B

$$B = b + a/R$$

$$40 = 25 + a/(1/5)$$

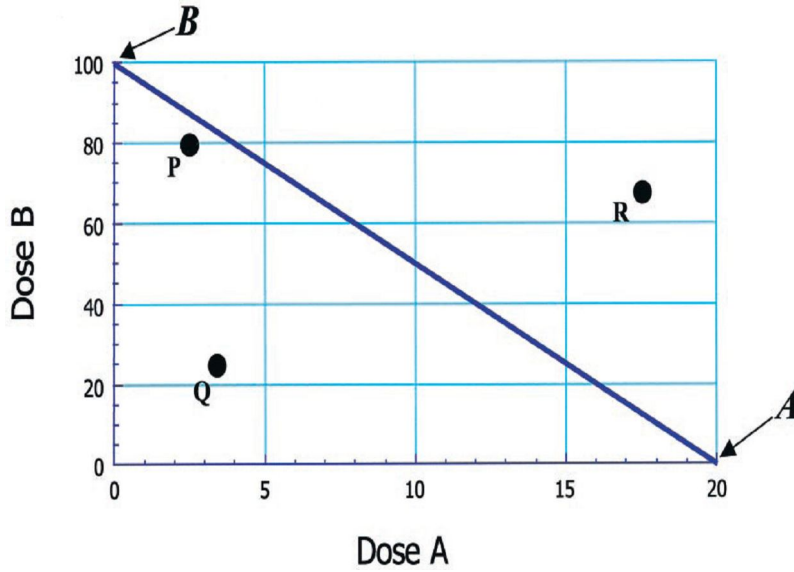
$$40 - 25 = 5a$$

$$a = 15/5 = 3 = 3$$

هذه الطريقة يمكن اعتمادها عندما تكون القوة النسبية لا تختلف معنويا باختلاف مستويات الجرعة اذ ان اختلاف القوة النسبية باختلاف الجرعة يحتاج الى عمليات رياضية اكثر صعوبة لكون العلاقة ستكون لاقضية. عندما يكون الهدف من دراسة توليفة من العقارات هو تحديد العلاقة بينهما فان ذلك يمكن تقديره باستعمال طريقة Isbologram.

5-4 طريقة Isbologram

يتم في هذه الطريقة رسم العلاقة بين الجرعة المؤثرة لنوعين من العقارات وفي اغلب الاحيان تستعمل ED50 اذ توضع قيمة العقار الاول على المحور السيني والعقار الاخر على المحور الصادي ثم يوصل بينهما بخط مستقيم ويمثل هذا الخط جميع النقاط المتوقعة لعدد توليفات العقارين التي تعطي تأثيرا معينا. ويسمى هذا الخط بالخط التجميعي وهو يسمح باجراء مقارنة لاي نقطة تمثل توليفة من العقارين محسوبة مختبريا ومقارنتها بالقيمة النظرية المتوقعة وبذلك فاننا سنحصل على ثلاث حالات وحسب موقع تلك النقاط ، نقاط تقع فوق الخط وتسمى (Subadditive) او (Antagonism) ونقاط تقع على الخط تسمى (Additive) ونقاط اسفل الخط (Superadditive) او (Synergy).

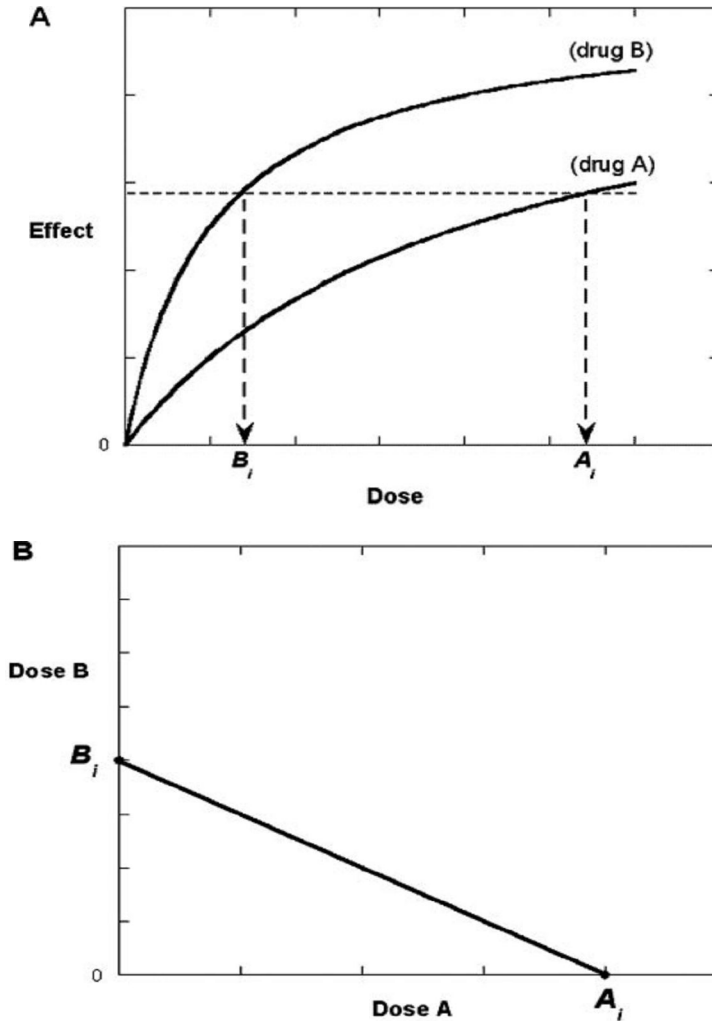


شكل 40: عقارين معبر عنهما بدلالة ED50 وهي في العقار A تساوي 20 وفي B تساوي 100 وان النقطة R تمثل Subadditive والنقطة Q تمثل Superadditive والنقطة P تمثل Additive

1-5-4 البرهان الرياضي لطريقة Isobolographic

اوضح الباحث (2006) Tallarida, بمثال بسيط الاساس النظري لهذه الطريقة ، اذ ذكر بان تحليل عمل توليفة من دوائين تبدأ من البيانات الفردية لتأثير كل دواء ، على ان يزداد تأثير كل دواء بزيادة الجرعة ويمكن اختيار قيمة ED50 او اي تأثير للمقارنة بين الدوائين كما في الشكل A . ثم نرسم العلاقة كما موضح في الشكل B اذ يمثل كل محور نوع من الدواء وقد تم تمثيل الدواء A و B بالجرع Ai و Bi على التوالي. وان الخط الواصل بينهما يمثل الخط التجميعي (Additive) ويمكن التعبير عنه بالمعادلة الآتية:

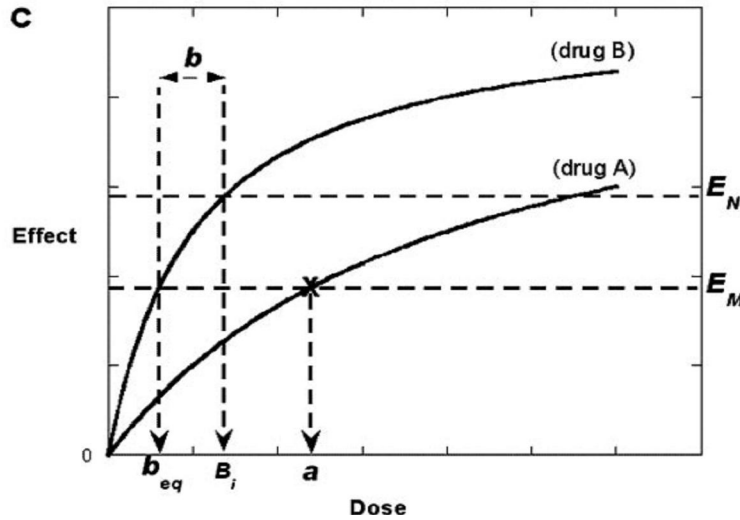
$$a/A + b/B = 1$$



شكل 41: الرسم A يمثل شكلي الاستجابة للعقارين فيما يمثل الشكل B الخط المستقيم
الواصل بين قيمتي LD50 لكلا العقارين

وتمثل نقاط الخط التجميعي جميع التوليفات من العقارين التي تعطي تأثيراً معيناً. ان الأساس الذي يعتمد عليه الخط التجميعي هو وجود فرضية تساوي نسبة Potency. وهي تمثل الأساس أيضاً في فكرة تساوي الجرعة (Dose Equivalence) التي أشار إليها Loewe, (1953) إلا أنه لم يعتمد مثال

واضح في تفسيرها وهو مافعله (2006) Tallarida اذ اعتمد الشكل C الذي يوضح منحنيات الاستجابة لنوعين من الدواء والتأثير المقصود هنا هو الخط المستقيم الافقي الاعلى وعند الاشارة الى الدواء B فاننا نفصد الجرعة B_i والعقار A تمثله الجرعة a وبسبب عدم تساوي Efficacy فقد اعتبر الدواء B كمصدر (Reference dose). اي اعتماد الدواء B لتحديد قيمة الجرعة للدواء A.



شكل 42: طريقة Tallarida في اشتقاق المعادلة

ونلاحظ ان الجرعة B_i تحدد جرعتي الدوائين a و b والتي تكون تجميعية عند ذلك المستوى. كما اوضحنا سابقا فان العقار A سنرمز له a وهذا المستوى من الجرعة يعطي تأثيرا اقل من التأثير المطلوب ويمثلها الخط المستقيم الافقي الاسفل وهذه الجرعة تعطي تأثيرا مساويا لتأثير جرعة الدواء الثاني b_{eq} . ولغرض تقدير الجرعة B_i فاننا سنحتاج الى كمية اضافية من الدواء B تضاف الى الجرعة a وهذه الجرعة تتمثل بالمسافة الضيقة والمحددة بالحرف b وهذا يعني :

$$Bi = b + beq$$

وبما ان Potency ثابتة فان:

$$R=A/B$$

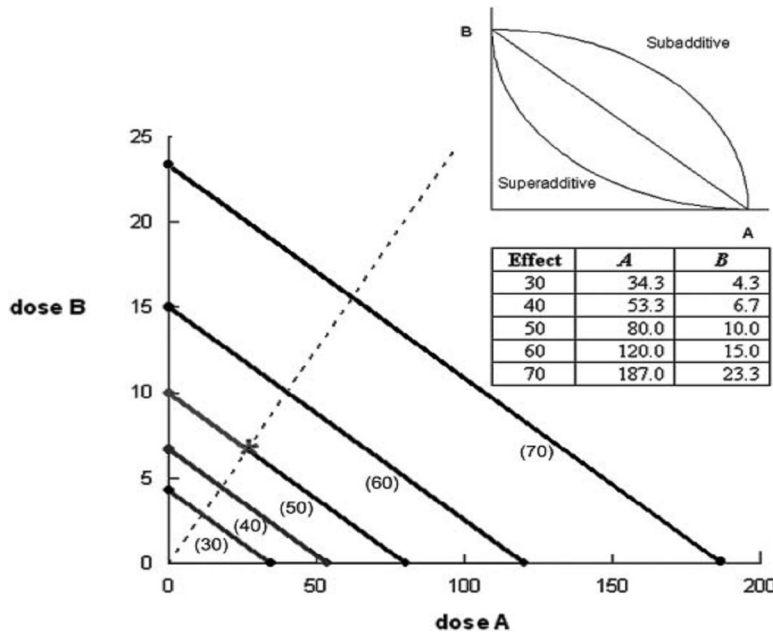
اي ان $beq = a/R$ وبذلك فان $b+a/R = Bi$ وبالقسمة على Bi سنحصل على:

$$b/Bi + a/RBi = 1$$

ولكن $RBi = Ai$

اذا $b/Bi + a/Ai = 1$ وهذا يمثل معادلة الخط التجميعي المائل الموضح في الشكل B.

ان رسم الخط التجميعي في حالة ثبات Potency واستعمال مستويات مختلفة من الجرعة سيؤدي الى اعطاء عدة خطوط متوازية Parallel lines وبواقع خط واحد لكل تأثير كما في الشكل الآتي:



شكل 43: تصنيف تفاعلات الادوية حسب الجرعة

النقطة المهمة والاساسية من استعمال طريقة Isobolographic انها تمكننا من وضع اساس لتصنيف تفاعلات الادوية ، فمثلا التوليفات التي تعطي استجابة من 30 – 70 في الجدول المرافق الشكل 43 تتحدد بكمية الجرعة من الدواء A و B الموضحة في الجدول المرفق بالشكل. فمثلا لو اردنا تقدير جرعة الدواء b اللازم اضافتها الى جرعة الدواء a (26.67) لنحصل على تأثير قدره 50 فان ذلك يتم كالآتي:

$$a/A + b/B = 1$$

$$26.67/80 + b/10 = 1$$

$$b/10 = 1 - 26.67$$

$$b=53.33/8$$

$$b= 6.67$$

وهذه النقطة موضحة في الشكل 43 بعلامة x.

ولو اردنا تقدير الجرعة a اللازم اضافتها الى جرعة b والبالغة 20 للحصول على التأثير 70 علما ان نسبة Potency ثابتة وتبلغ 8 ؟
بما ان الجرعة A و B في الجدول الموضح في الشكل هما 187 و 23.3 على التوالي فان الجرعة a تتمثل بقيمة تقع على الخط المستقيم:

$$a/187 + 20/23.3 = 1$$

$$a/187 = 1 - 20/23.3$$

$$a = 26.49$$

اذا يمكن الحصول على استجابة قدرها 70 اذا استعملنا توليفة من جرعة الدوائين A و B قدرهما 26.49 و 20.

مثال: جد جرعة الدواء a اللازم اضافتها الى الجرعة 4.3 من الدواء b للحصول على استجابة قدرها 30 علما بان Efficacy متساوية لكلا الدوائين وان نسبة Potency (a/b) تساوي 8/1 ؟

$$E = E_{max} B / (B + B50) \dots \dots \dots \text{Hill Equation}$$

$$30 = 100 \times 4.3 / (4.3 + B50)$$

$$B50 = (430 - 129) / 30$$

$$B50 = 10$$

$$R = A/B = 8/1$$

$$A50 = 80$$

$$E = E_{max} A / (A + A50)$$

$$30 = 100 \times A / (A + 80)$$

$$A = 2400 / 70$$

$$A = 34.3$$

مثال: قدر الاستجابة عند استعمال دوائين A و B علما بان جرعتيهما هي 50 و 15 على التوالي وان نسبة Potency تساوي 8 و 80 = A50 ؟

$$A = a + Rb$$

$$A = 50 + 15(8)$$

$$A = 170$$

نطبق معادلة حساب التأثير

$$E = E_{max} A / (A + A50)$$

$$E = 100(170) / (170 + 80)$$

$$E = 68$$

مثال: قدر الاستجابة عند استعمال دوائين A و B علما بان جرعتيهما هي 50 و 15 على التوالي وان نسبة Potency تساوي 8 و $B50 = 10$ ؟

$$B = b + a/R$$

$$B = 15 + (50/8)$$

$$B = 21.25$$

$$E = E_{max} B / (B + B50)$$

$$E = 100 \times 21.25 / (21.25 + 10)$$

$$E = 68$$

مثال: عقارين A و B وكانت قيمتا A50 و B50 هما 80 و 10 على التوالي احسب الجرعة اللازمة لكل منهما للحصول على التأثيرات من 30 – 70؟

$$R = A/B$$

$$R = 80/10 = 8$$

اي ان قيمة نسبة Potency تساوي 8.

نستخرج التأثيرات اما بدلالة العقار A او B وسنختار العقار A.

$$E = E_{max} A / (A + A50)$$

$$E = 100A / (A + 80)$$

$$30 = 100A / (A + 80)$$

$$A = 34.3$$

وبنفس الطريقة نستخرج جرعة A للتأثيرات 40 ، 50 ، 60 ، 70 وستكون 53.3 ، 80 ، 120 ، 187 على التوالي. ويمكن استخراج جرعة B باستعمال نفس المعادلة وبدلالة B او بقسمة الجرعة A على 8.

$$34.3/8 = 4.3$$

$$53.3/8 = 6.7$$

وهكذا بالنسبة للجرعة الاخرى.

وصف منحنيات الاستجابة للجرعة..... د- فراس السامرائي

مثال: توليفة من عقارين A و B اعطت تأثيرا قدره 30 علما بأن A50 تساوي 80 وان نسبة Potency تساوي 8 جد : (1) جرعتي العقارين (2) جرعة B اللازمة لاعطاء تأثير قدره 60 ؟

$$30 = 100A/(A + A50)$$

$$A = 34.3 \dots\dots\dots \text{العقار الاول}$$

$$R = A50/B50$$

$$B50 = 80/8$$

$$B50 = 10$$

$$E = E_{\max} B/(B + B50)$$

$$30 = 100B/(B + 10)$$

$$B = 4.28 \dots\dots\dots \text{العقار الثاني}$$

$$E = E_{\max} B/(B + B50)$$

$$60 = 100B/(B + 10)$$

$$B = 600/40 = 15 \dots\dots\dots \text{الجرعة اللازمة لاعطاء التأثير 60}$$

ملاحظة:

لقد نشر البحثان (2004) Grabovsky and Tallarida بحثا اشارا فيه الى امكانية اعتماد طريقة Isobolographic باستعمال معادلة رياضية وفي حالة توليفة من عقارين يختلفان في Potency اي يختلفان في الميل وكذلك في حالة اختلاف Efficacy الا ان الباحثان Lorenzo and Sanchez-Lorenzo (2004) اثبتا باشتقاق رياضي عدم صحة المعادلة واكدا بان طريقة Isobolographic تصح فقط في حالة تساوي Potency ، مما يعني بقاء الباب مفتوحا لاجراء المزيد من الدراسات للتوصل الى معادلة يمكن اعتمادها عند اختلاف الميول واختلاف Efficacy.

4 – 6 دليل التوليفة (Combination Index)

وهو طريقة اخرى للتحري عن نوع تأثير توليفة من عقارين.

1- في حالة ان تأثير العقارين مستقل (Mutually Exclusive)

نفترض ان لدينا عقارين A و B مستقلين في تأثيرهما وقدرة قيمة ED₅₀ للعقارين وكانت 156.1 و 1.657 على التوالي وميلهما (m) يساوي 0.968 و 1.043 فيما بلغت التقديرات لتوليفة من العقارين وبنسبة (1:190) هي 107 و 1.004 ماهي قيمة دليل التوليفة للقيمة 0.9 ؟

$$D_x = D_m [f_a / (1 - f_a)]^{1/m}$$

$$(D_{90})_1 = 156.1 \times [0.9/1 - 0.9]^{1/0.968} = 1511$$

$$(D_{90})_2 = 1.657 \times [0.9/1 - 0.9]^{1/1.043} = 13.62$$

$$(D_{90})_{1,2} = 107 \times [0.9/1 - 0.9]^{1/1.004} = 954.6$$

بما ان النسبة المستعملة للعقار A الى B هي 1:190

$$(D_1) = 954.6 \times [190 / (190 + 1)] = 949.6$$

$$(D_2) = 954.6 \times [1 / (1 + 190)] = 4.998$$

$$(CI)_{90} = 949.6/1511 + 4.998/13.62 = 0.9955$$

بما ان القيمة 0.9955 مقاربة الى 1 اذا التأثير تجميعي وبنفس الطريقة يمكن تقدير قيمة الدليل لأي مستوى للتأثير. وتوجد برامج جاهزة يجري فيها استخراج قيمة الدليل مباشرة .

2- في حالة ان تأثير العقارين غير مستقل (Mutually Nonexclusive)

نفترض ان لدينا عقارين A و B مستقلين في تأثيرهما وقدرة قيمة ED₅₀ للعقارين وكانت 36.81 و 1.656 على التوالي وميلهما (m) يساوي 1.303 و 1.187 فيما بلغت تقديرات توليفة من العقارين وبنسبة (1:17.4) هي 9.116 و 1.742 ماهي قيمة دليل التوليفة للفعالية 0.9؟

$$D_x = D_m [f_a / (1 - f_a)]^{1/m}$$

$$(D_{90})_1 = 36.81 \times [0.9/1 - 0.9]^{1/1.303} = 245.252$$

$$(D_{90})_2 = 1.656 \times [0.9/1 - 0.9]^{1/1.187} = 12.556$$

$$(D_{90})_{1,2} = 9.16 \times [0.9/1 - 0.9]^{1/1.742} = 47.32$$

بما ان النسبة المستعملة للعقار A الى B هي 1 : 17.4

$$(D_1) = 47.32 \times [17.4 / (17.4 + 1)] = 44.74$$

$$(D_2) = 47.32 \times [1 / (1 + 17.4)] = 2.57$$

$$(CI)_{90} = 44.74/245.252 + 2.57/12.556 + (44.74 \times 2.57)/(245.252 \times 12.556) = 0.423$$

يمكن استعمال التأثير 0.1 والحصول على نفس النتيجة

$$D_x = D_m [f_a / (1 - f_a)]^{1/m}$$

$$(D_{10})_1 = 36.81 \times [0.1/1 - 0.1]^{1/1.303} = 31.38$$

$$(D_{10})_2 = 1.656 \times [0.1/1 - 0.1]^{1/1.187} = 1.55$$

$$(D_{10})_{1,2} = 9.16 \times [0.1/1 - 0.1]^{1/1.742} = 5.84$$

بما ان النسبة المستعملة للعقار A الى B هي 1 : 17.4

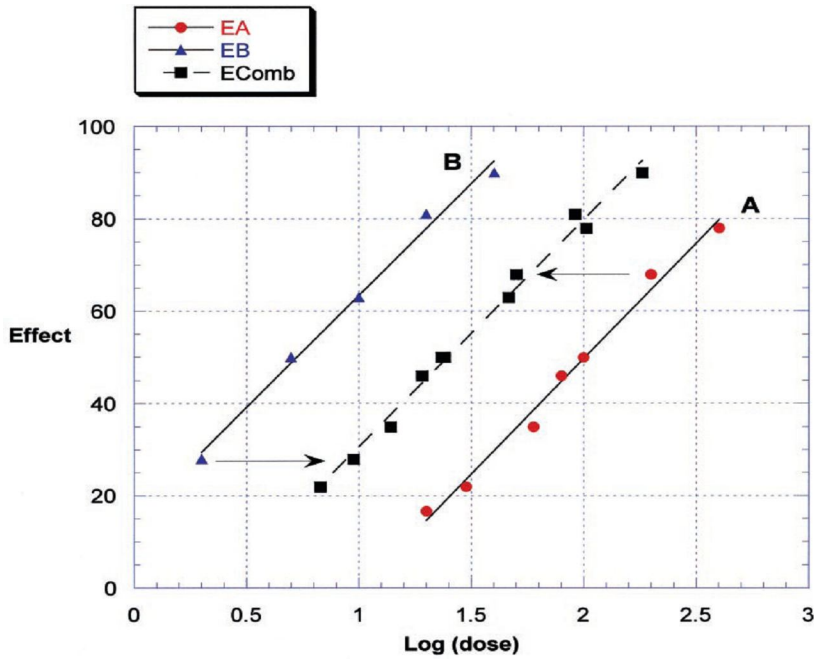
$$(D_1) = 5.84 \times [17.4 / (17.4 + 1)] = 5.52$$

$$(D_2) = 5.84 \times [1 / (1 + 17.4)] = 0.31$$

$$(CI)_{10} = 5.52/31.38 + 0.31/1.55 + (5.52 \times 0.31)/(31.38 \times 1.55) = 0.423$$

7-4 دليل التفاعل Interaction Index

يمثل النسبة بين تأثير توليفة من عقارين محسوب مختبريا وبين تأثير العقارين نظريا فاذا كانت القيمة تساوي 1 فان التأثير تجميعي واذا كان اقل من 1 فان التأثير Superadditive واذا كان اعلى من 1 فان التأثير Subadditive.



شكل 44: يوضح نوعين من العقار هما A و B فيما يمثل الخط المتقطع القيم المتوقعة لتوليفة العقارين مع لوغاريتم الجرعة ويلاحظ ان نقاط بيانات العقار الاقل Potency المحسوبة عندما يعبر عن توليفة العقارين بنسبة ثابتة تكون الى جهة يسار الخط الوسطي وعلى العكس نجد ان نقاط العقار الاقوى Potency تكون الى يمين الخط وذلك بسبب اختلاف قوة العقارين.

وبالنظر لاهمية التعرف على طريقة تقدير نوع التفاعل فقد حاولنا اعتماد احد الامثلة الخاصة ببحث منشور في احدى المجالات العالمية لغرض توضيح

طريقة الحصول على النتائج ولكون البيانات الاصلية غير موجودة فاننا سنعتمد على المتيسر منها في هذا البحث لغرض توضيح خطوات الحل:

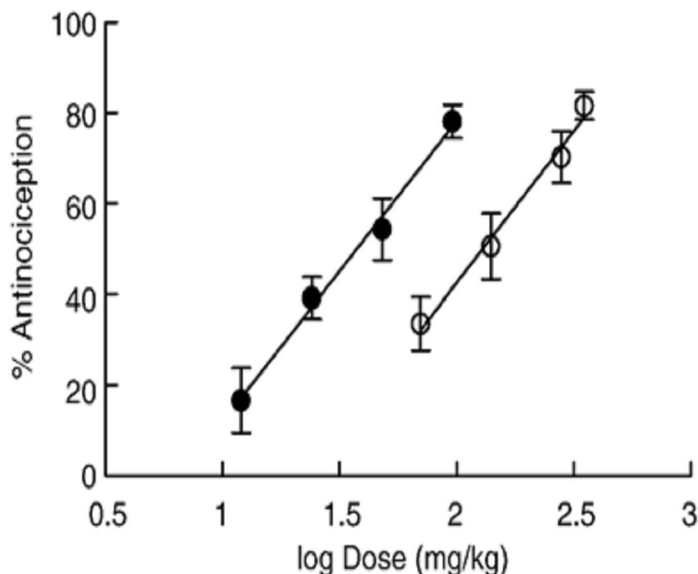
European Journal of Pharmacology (2007). 557:141–146.

في هذا البحث تم اعتماد طريقة Isobolographic Analysis للتحري عن وجود التفاعل ونوعه في نوعين من العقاقير هما Paracetamol و Ketoprofen. وقد جرى تقدير قيمة ED50 لكل عقار بصورة منفردة وقد اعتبر ان التأثير التجميعي المشاهد يمثل مجموع تاثيرات العقارين عند كل مستوى من الجرع وكما موضح ادناه:

جدول 1 جرع Para و Keto والنسب الثابتة للتوليفات المستعملة في التجربة

Para/Keto Combination	Para dose mg/kg	Keto dose mg/kg	Log10
Paracetamol alone	70.0	0	1.84
	140.0	0	2.14
	280.0	0	2.44
	350.0	0	2.54
2:1	6.0	3.0	
	12.0	6.0	
	24.0	12.0	
	48.0	24.0	
3:1	9.0	3.0	
	18.0	6.0	
	36.0	12.0	
	72.0	24.0	
4:1	12.0	3.0	
	24.0	6.0	
	48.0	12.0	
	120.0	24.0	
Ketoprofen alone	0	12.0	1.08
	0	24.0	1.38
	0	48.0	1.68
	0	96.0	1.98

نظرا لعدم وجود قيم الاستجابة فلم نستطيع اجراء تقدير لقيم ED50 علما بان الباحثون استخرجوا التقدير بدلالة لوغاريتم الاساس 10 للجرع.



شكل 45: يوضح العلاقة بين الجرعة والاستجابة للعقار Paracetamol (○) وعقار Ketoprofen (●) وكل نقطة في الرسم تمثل المعدل \pm الخطأ القياسي لثمانية فئران

ونلاحظ في هذا البحث ان الباحثين قاموا بتنظيم النتائج بجدول وكما يلي:

Para/Keto Combination	ED50,mix (mg/kg) مختبريا	ED50, add (mg/kg) نظريا	دليل التفاعل
Ketoprofen alone	37.60 \pm 1.70	-	-
Paracetamol alone	129.35 \pm 7.26	-	-
2:1	41.84 \pm 4.39	71.33 \pm 2.19	0.586*
3:1	34.32 \pm 3.55	80.34 \pm 1.77	0.427
4:1	39.65 \pm 2.94	86.93 \pm 1.47	0.456

البيانات تمثل قيم ED50 \pm الخطأ القياسي وقد تبين ان الاختلافات بين القيم التجريبية والمتوقعة باستعمال اختبار t-test كانت معنوية (P < 0.01)

ملاحظة: القيمة 0.586 المؤشرة بعلامة * تختلف عن القيمة الموجودة في اصل البحث إذ كانت 0.850 وقد بعثت برسالة ل احد الباحثين الذين نشروا البحث عن طريق بريده الالكتروني اوضحت له خطأ التقدير واجابني مؤكدا بوجود خطأ في التقدير وان القيمة التي اشرت اليها هي القيمة الصحيحة.

سنحاول توضيح كيفية التوصل الى النتائج في الجدول المذكور:

ان القيم النظرية تم الحصول عليها كالاتي:

المعادلة العامة للصيغة التجميعية : (Tallarida , 2006)

$$1 = a/A + b/B$$

$$1 = (2x/129.35) + (x/37.60)$$

$$2x/129.35 = 1 - (x/37.60)$$

$$2x/129.35 = (37.60 - x)/37.60$$

$$2x*37.60 = 129.35*(37.60 - x)$$

$$75.2 x = 4863.56 - 129.35x$$

$$204.55 x = 4863.56$$

$$x = 4863.56/204.55$$

$$= 23.776 \text{ Ketoprofen}$$

$$2x = 23.776*2$$

$$= 47.55 \text{ Paracetamol}$$

$$3x = 3*23.776 = 71.33$$

وبنفس الطريقة يمكن الحصول على قيم x و $3x$ و x و $4x$

وسنعمل جدول بالقيم المتحصل عليها:

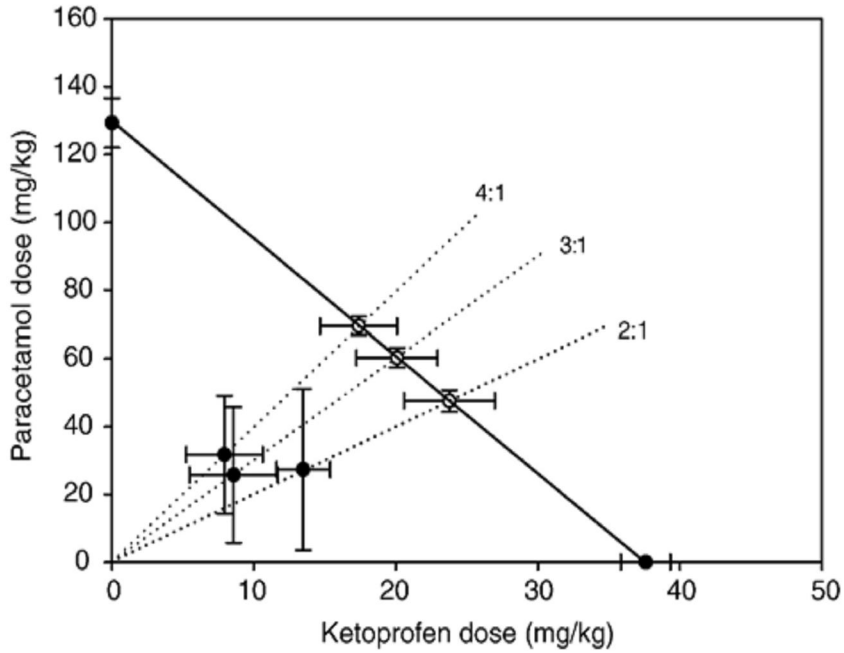
Para/Keto combination	Paracetamol	Katoprofen
2:1	47.54	23.77
3:1	60.25	20.08
4:1	69.54	17.38

اما قيم دليل التفاعل فتمثل حاصل قسمة القيم المختبرية على القيم المتوقعة

وبما ان جميعها يقل عن 1 فان ذلك يدلل على حصول Superadditive.

وقد وضع الباحثون رسما بيانيا لطريقة Isobolographic كما موضح في

الشكل 46.



شكل 46: النقاط المؤشرة (○) تمثل التقديرات النظرية للتأثيرات التجميعية لنسب مختلفة من الجرع فيما تمثل النقاط (●) التأثيرات المختبرية (العملية)

ان النقاط الواقعة على خط Additive تمثل توليفة الجرع وحسب ماقدرناها في الجدول (2) علما بان الباحثون لم يثبتوا ذلك الجدول في البحث وانما تركوا ذلك للقارئ وكذلك الحال بالنسبة للنقاط المؤشرة بالدوائر المغلقة (●) ولغرض معرفة كيفية التوصل الى هذه النقاط سنوضح الطريقة وكما يلي:
بالنسبة للجرعة المختبرية التي حصلوا عليها 41.84 والتي تمثل توليفة من العقارين وبواقع x و $2x$ اي ان:

$$3x = 41.84$$

$$x = 41.84/3$$

$$x = 13.94 \quad \text{Katoprofen}$$

$$2x = 2 * 13.94 = 27.89 \quad \text{Paracetamol}$$

نقطة تقاطع الجرعتين تمثل القيمة المختبرية للتوليفة 2:1

القيمة 34.32

$$4x = 34.32$$

$$x = 8.58$$

$$3x = 25.74$$

نقطة تقاطع الجرعتين تمثل القيمة المخبرية للتوليفة 3:1
القيمة 39.65

$$5x = 39.65$$

$$x = 7.93$$

$$4x = 31.72$$

نقطة تقاطع الجرعتين تمثل القيمة المخبرية للتوليفة 4:1

مثال: في دراسة اجريت من قبل الباحث (Luszczki et al., (2008 لتقدير دليل التفاعل لنوعين من العقارات Clonazepam و Tiagabine (TGB) (CZP) على الفئران حدد نوع التفاعل للنسب الخاصة بتوليفة العقارين اذا علمت ان معادلتى الخط المستقيم للعقارين بدلالة اللوغاريتم للاساس 10 كانت كما يلي:

$$Y = 2.3232x + 5.0104 \quad (\text{TGB}) \dots\dots\dots(1)$$

$$Y = 1.9176x + 8.13451 \quad (\text{CZP}) \dots\dots\dots(2)$$

وان قيم ED_{50mix} المخبرية كانت 0.15 للنسبة 1 TGP : 3 CZP و 0.38 للنسبة 1:1 و 0.57 للنسبة 3 TGP : 1 CZP؛ وماهي كمية الجرعة لكل من العقارين للتوليفات المختلفة؟

نستخرج قيمة ED_{50} للعقار TGP اعتمادا على معادلة الخط المستقيم (1)

$$5 = 2.3232x + 5.0104$$

$$x = -0.0104/2.3232$$

$$x = -0.00447$$

$$\text{Antilog}(-0.00447) = 0.989$$

$$0.989/4 = 0.248$$

نستخرج قيمة ED₅₀ للعقار CZP اعتمادا على معادلة الخط المستقيم (2)

$$5 = 1.9176x + 8.1341$$

$$x = - 3.1341/1.9176$$

$$x = - 1.634$$

$$\text{Antilog} (- 1.6341) = 0.0232$$

$$0.0232/4 = 0.0058$$

$$0.0058 \times 3 = 0.017$$

$$\text{ED}_{50 \text{ add}} = 0.248 + 0.017 = 0.265$$

وبنفس الطريقة نستخرج قيم ED_{50add} للتوليفتين 1:1 و 1:3 واتي ستبلغ 0.507 و 0.748 على التوالي.

نعمل جدول بالقيم لغرض المقارنة :

Drugs	Ratio	ED ₅₀ mix	ED ₅₀ add
TGP + CZP	1:3	0.15	0.265
TGP + CZP	1:1	0.38	0.507
TGP + CZP	3:1	0.57	0.748

بما ان قيم ED₅₀ mix اقل من قيم ED₅₀ add اذا التأثير synergistic ويمكن اجراء اختبار الاختلافات بين القيم التجميعية والمختبرية اعتمادا على حدود الثقة.

ولغرض تحديد جرعة العقارين لكل من التوليفات المختلفة فان نسبة جرعة العقار TGB تساوي $0.93 = 0.265 / 0.248$ ومساهمة العقار CZP تمثل 0.07 بالنسبة للتوليفة 1:3 وبذلك فان الجرعة المختبرية من TGB تساوي $0.14 = 0.93 \times 0.15$ وللعقار CZP تساوي $0.01 = 0.14 - 0.15$.

وللتوليفة 1:1 تساوي $0.976 = 0.507/0.495$ (TGB) و 0.024 للعقار (OXC) وان الجرعة المختبرية تساوي $0.379 = 0.388 \times 0.976$ وان

جرعة OXC تساوي $0.388 - 0.379 = 0.009$. وفي حالة التوليفة 1:3 فان القيم ستكون 0.569 و 0.004.

مثال: في دراسة للباحث (Luszczki, 2008) لتحديد نوع التفاعل بين عقارين Oxcarbazepine (OXC) و Valproate (VPA) وكانت معادلتى الخط المستقيم للتأثير الفردي للعقارين:

$$Y = 10.297x - 16.796 \dots\dots\dots(VPA)$$

$$Y = 9.4648x - 7.4493 \dots\dots\dots(OXC)$$

علما بان قيم ED_{50mix} للعقارين كانت كما موضحة في الجدول الآتي:

Drugs	Ratio	ED _{50 mix}	ED _{50 add}
OXC + VPA	1:3	111.2	
OXC + VPA	1:1	59.3	
OXC + VPA	3:1	47.6	

وماهى كمية الجرع لكل من العقارين للتوليفات المختلفة؟

نستخرج قيمة ED₅₀ للعقارين من معادلتى الخط المستقيم

$$5 = 10.297x - 16.796$$

$$x = 21.769/10.297 = 2.1167$$

$$\text{Antilog}(2.1167) = 130.828$$

$$x = 130.828/4 = 32.707$$

$$32.707 \times 3 = 98.12$$

وبنفس الطريقة نستخرج ED₅₀ للعقار OXC

$$x = 12.4493/9.4648 = 1.3150$$

$$\text{Antilog}(1.3150) = 20.654$$

$$x = 20.654/4 = 5.16$$

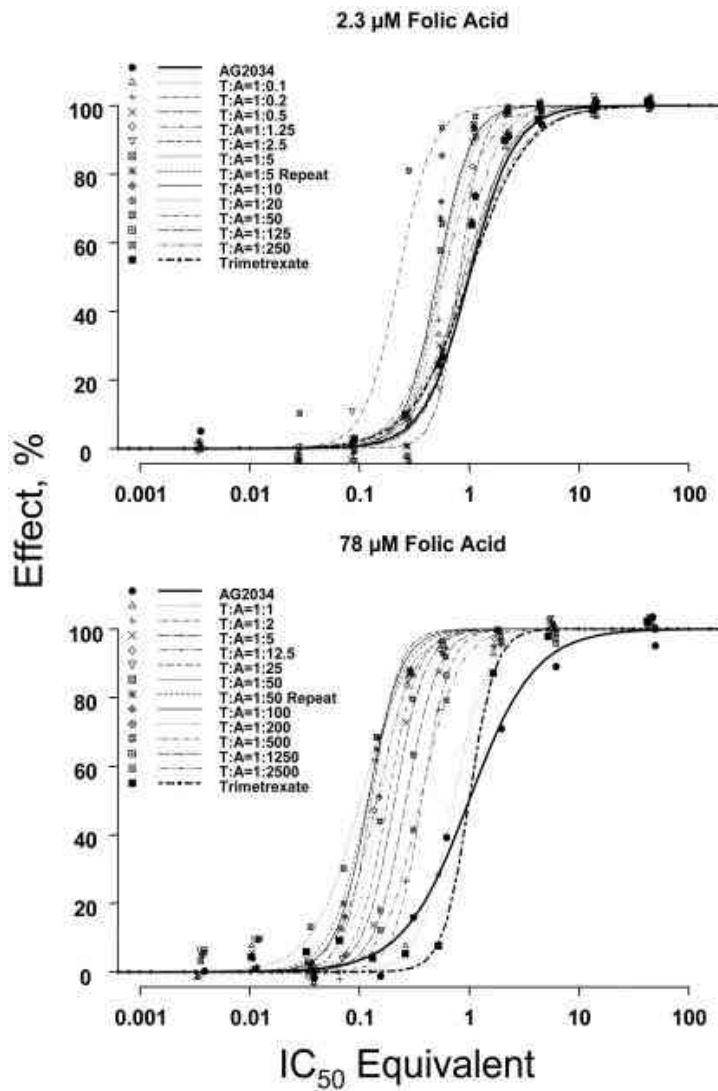
$$ED_{50add} = 98.12 + 5.16 = 103.3$$

نستعمل نفس الطريقة لاستخراج القيم الأخرى والتي تبلغ 75.8 و 48.2 ثم نقارن القيم التجميعية مع المختبرية لتحديد نوع التفاعل.

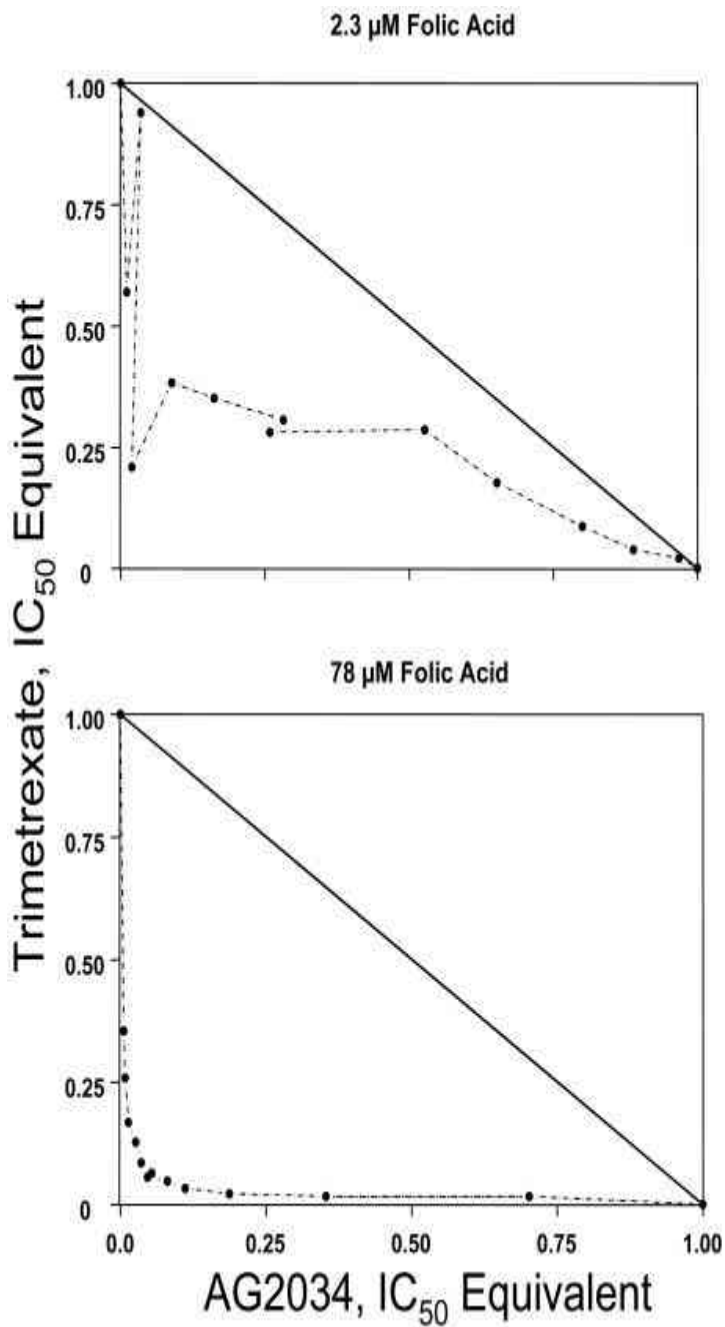
ويمكن معرفة الجرعة المختبرية من العقار VPA التي أعطت القيمة 111.2 وكذلك الجرعة OXC بحساب نسبة مشاركة كل منهما في الجرعة التجميعية إذ أنها تمثل 98.12 مقسوماً على 111.2 فيكون الناتج 0.95 للعقار VPA وبذلك فإن الجرعة المختبرية للعقار VPA تساوي $103.3 \times 0.95 = 98.12$ فيما تكون قيمة جرعة العقار OXC هي $103.3 \times 0.05 = 5.16$. وبعتماد نفس الطريقة يمكن الحصول على جرعة العقارين للتوليفات الأخرى.

4-8 التمثيل البياني لبعض طرق تقدير التفاعل الدوائي

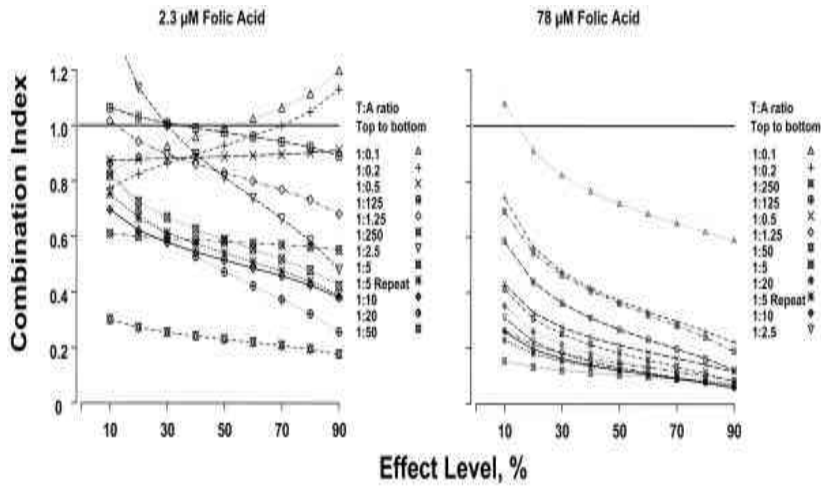
وفي دراسة حديثة عن تأثير استعمال عقارين بوجود أو عدم وجود Folic acid على نمو الخلايا السرطانية في وسط زرعى ، أكد الباحث Zhao et al., (2010) بعد استعماله للطرق الأربعة في تحليل نفس البيانات بان النتائج التي تحصل عليها كانت متقاربة بما يجعل الاستنتاجات متشابهة. وتجدر الإشارة الى ان طرق التحليل المذكورة قد تمت باستعمال برنامج SAS النسخة الحديثة الا اننا لم نستطع الحصول عليها لان النسخة المتوفرة في العراق هي نسخة قديمة ولا تتوفر فيها اي من الطرق المذكورة. ان التمثيل البياني لثلاثة طرق موضح في الاشكال 47 ، 48 ، 49 ، 50.



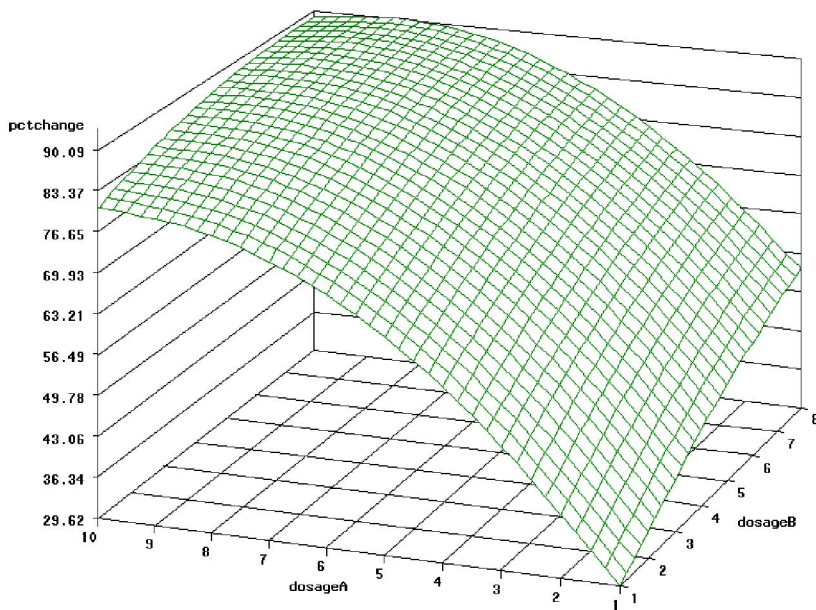
شكل 47: طريقة تحليل منحنى الانزياح



شكل 48: طريقة Isobologram analysis



شكل 49: Combination index curve analysis



شكل 50: The Response Surface Plot

الفصل الخامس

5- استعمال النماذج الرياضية لوصف منحنيات الاستجابة للجرعة

You should pick a model that make sense for your data and experimental design.

(Motulsky and Christopoulos, 2003)

هنالك العديد من النماذج الرياضية التي يمكن استعمالها لوصف منحنى الاستجابة للجرعة الا ان تطبيق هذه النماذج وتفسيرها امر ليس يسيرا ، وهناك ثلاثة مكونات اساسية للنماذج الرياضية المستعملة في وصف البيانات التي تمثل العلاقة بين الجرعة والاستجابة.

1- وجود فرضية للنموذج الرياضي المستعمل

2- شكل الدالة المستعملة في النموذج

3- المعالم والتي تمثل مكونات شكل الدالة

تتراوح درجة صعوبة النماذج الرياضية من النماذج البسيطة (كما هو الحال في النماذج الخطية) الى النماذج شديدة التعقيد والتي تستعمل لوصف بيانات يصعب فيها استعمال نموذج واحد لوصفها وبذلك فان هذه النماذج قد تتكون من نموذجين او اكثر كما في نماذج Quadratic Spline Regression و Cubic Spline Regression فيما نجد ان هناك نماذج اخرى تستلزم وجود معرفة واسعة للباحث في الاحصاء والحاسوب ليتسنى له استعمالها كما في نموذج Bayesian (IPCS, 2009).

وعادة فان النماذج الرياضية التي تستعمل لوصف منحنى الاستجابة عندما تكون الاستجابة على شكل متغير مستمر تشتمل على النموذج الخطي والأسّي و اللوغاريتمي اللوجستيكي. فيما تستعمل عادة النماذج Gumma و Probit و Logistic و Log-probit و Log-logistic و Weibull في حالة

المتغير الحدي. في بعض الظروف قد لا يكون تأثير الجرعة هو العامل الوحيد المؤثر في الاستجابة لذا فان من الضروري ادخال تأثير هذه العوامل ضمن النموذج الرياضي كانهدار لازالة تأثيرها (اجراء تعديل لتأثير العوامل غير الجرعة) فمثلا نلاحظ ان خطورة التعرض في الانسان او الحيوان لجرعة ما لاتحدد بمستوى التعرض فقط اذ من الممكن ان يكون لعوامل اخرى تأثيرا غير مباشر في الاستجابة مثل العمر والجنس والحالة الاجتماعية والاقتصادية واهمال هذه العوامل سيؤدي بلاشك الى اعطاء وصف غير صحيح لمنحنى الاستجابة للجرعة.

1-5 طرق تقدير المعلمة الحدية للاستجابة الطبيعية

Estimating the Natural Response Threshold Parameter

عندما يراد وضع نموذج لوصف العلاقة بين الجرعة والاستجابة فمن المهم التعديل لتأثير الاستجابة الطبيعية (حصول استجابة في مستوى الجرعة 0) اذ ان ذلك سيؤدي الى حصولنا على تقديرات اكثر دقة لوصف المنحنى ويمكن اجراء التعديل باستعمال عدة طرق: (وجميع الطرق التي سنذكرها تتوفر في برنامج SAS).

1- طريقة Probit (معادلة من الدرجة الاولى)

مثال : اجريت تجربة لاختبار تأثير عقار يتضمن 12 مستوى مختلف اذ تم اختيار 180 مريضا وزعوا بصورة عشوائية وبواقع 15 مريض لكل مستوى من العقار ثم سجل عدد الافراد الذين استجابوا للعلاج وكانت البيانات كما موضح ادناه: المطلوب تقدير منحنى الاستجابة؟

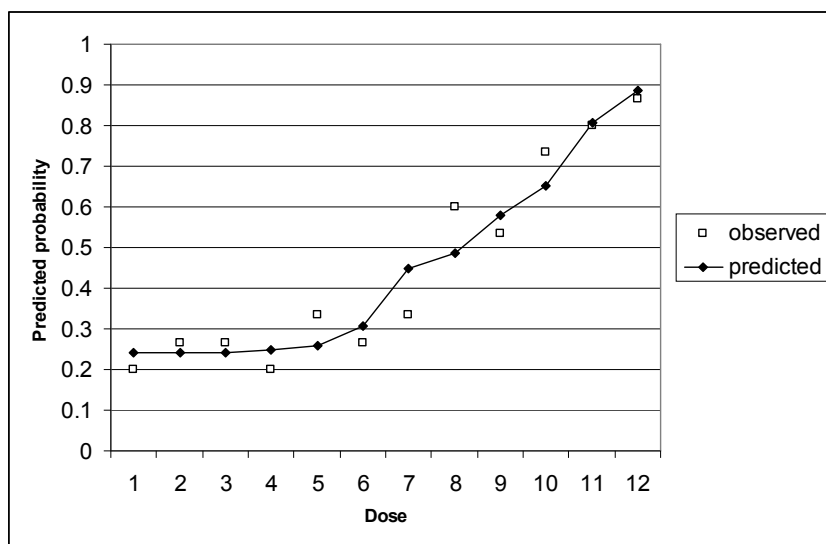
```
data study;  
input Dose Respond;  
Number = 15;
```

```
Observed=Respond/Number;
datalines;
0 3
1.1 4
1.3 4
2.0 3
2.2 5
2.8 4
3.7 5
3.9 9
4.4 8
4.8 11
5.9 12
6.8 13
proc probit data=study lackfit log10 optc ;
model respond/number=dose;
output out=new p=p_hat;
proc print;
run;
```

يلاحظ من البيانات اعلاه متغير الجرعة (dose) اذ ان الجرعة 0 تمثل مجموعة السيطرة و عدد افراد كل مجموعة 15 فردا والعمود الثاني يمثل عدد الافراد التي استجابت (respond) كما يلاحظ ايضا ان مجموعة السيطرة قد حصلت لديها استجابة وعند تنفيذ قطعة البرنامج سنحصل على النتائج التالية:
 علما بان وظيفة الايعاز optc في قطعة البرنامج هو لغرض تقدير معدل الاستجابة الطبيعية.

Goodness-of-Fit Tests					
Statistic		Value	DF	Prob>Chi-Sq	
-----		-----	--	-----	
Pearson	Chi-Square	3.2419	9	0.9539	
L.R.	Chi-Square	3.2740	9	0.9524	
The SAS System					
OBS	DOSE	RESPOND	NUMBER	OBSERVED	P_HAT
1	0.0	3	15	0.20000	0.24088
2	1.1	4	15	0.26667	0.24092
3	1.3	4	15	0.26667	0.24111
4	2.0	3	15	0.20000	0.24973
5	2.2	5	15	0.33333	0.25774
6	2.8	4	15	0.26667	0.30714

7	3.7	5	15	0.33333	0.44818
8	3.9	9	15	0.60000	0.48560
9	4.4	8	15	0.53333	0.57979
10	4.8	11	15	0.73333	0.65092
11	5.9	12	15	0.80000	0.80650
12	6.8	13	15	0.86667	0.88735



شكل 51: وصف منحنى الاستجابة بطريقة Probit

2- طريقة Logistic (معادلة من الدرجة الاولى)

```

data study;
input Dose Respond;
Number = 15;
Observed=Respond/Number;
datalines;
0 3
1.1 4
1.3 4
2.0 3
2.2 5
2.8 4
3.7 5
3.9 9
4.4 8
    
```

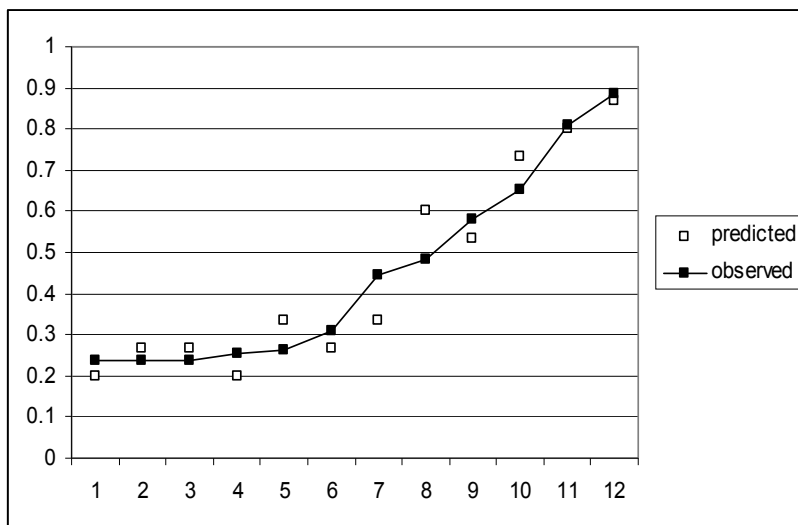
4.8 11

5.9 12

6.8 13

```
proc probit data=study lackfit log10 optc ;
model respond/number=dose/D=LOGISTIC;
output out=new p=p_hat;
proc print;
run;
```

Goodness-of-Fit Tests					
Statistic		Value	DF	Prob>Chi-Sq	
-----		-----	--	-----	
Pearson	Chi-Square	3.1985	9	0.9559	
L.R.	Chi-Square	3.2332	9	0.9543	
OBS	DOSE	RESPOND	NUMBER	OBSERVED	P_HAT
1	0.0	3	15	0.20000	0.23546
2	1.1	4	15	0.26667	0.23676
3	1.3	4	15	0.26667	0.23819
4	2.0	3	15	0.20000	0.25371
5	2.2	5	15	0.33333	0.26303
6	2.8	4	15	0.26667	0.31100
7	3.7	5	15	0.33333	0.44596
8	3.9	9	15	0.60000	0.48357
9	4.4	8	15	0.53333	0.58054
10	4.8	11	15	0.73333	0.65447
11	5.9	12	15	0.80000	0.81090
12	6.8	13	15	0.86667	0.88641



شكل52: وصف منحنى الاستجابة بطريقة Logistic

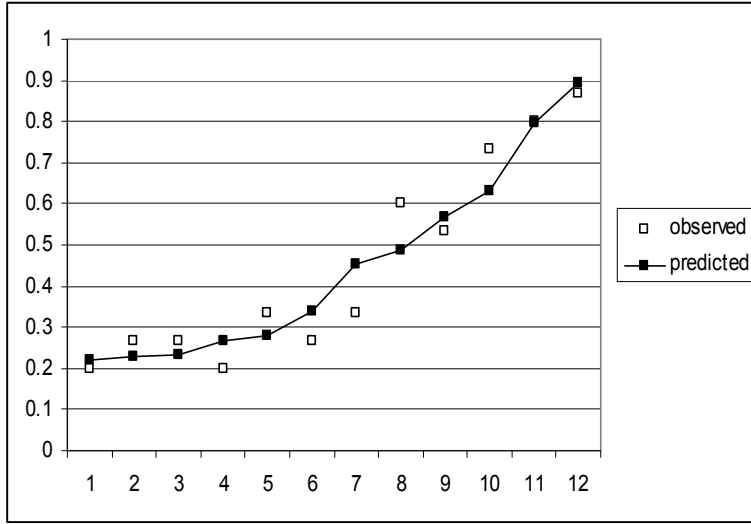
يمكن تحديد اي الطريقتين افضل في وصف منحنى الاستجابة وذلك بحساب مجموع مربعات الفرق بين القيم المشاهدة والمتوقعة وقد بلغت 0.048510 في طريقة Probit فيما بلغت 0.047953 في طريقة Logistic مما يعني ان الطريقتين متساويتين في الجودة لان الفرق ضئيل جدا.

3- طريقة Gompertz (معادلة من الدرجة الاولى)

يمكن استعمال هذه الطريقة ايضا لوصف منحنى الاستجابة وعادة فان الباحث لايلتزم بطريقة واحدة ويعدها ملائمة لجميع بيانات الاستجابة وانما يجب ان يستعمل عدة معادلات ويختار افضلها . ويتم التنفيذ لنفس البيانات السابقة باستعمال الايعازات الآتية:

```
proc probit data=study lackfit log10 optc ;
model respond/number=dose/D=Gompertz;
output out=new p=p_hat;
proc print;
run;
```

Goodness-of-Fit Tests					
Statistic		Value	DF	Prob>Chi-Sq	
-----		-----	--	-----	
Pearson	Chi-Square	3.6769	9	0.9314	
L.R.	Chi-Square	3.7474	9	0.9272	
The SAS System					
OBS	DOSE	RESPOND	NUMBER	OBSERVED	P_HAT
1	0.0	3	15	0.20000	0.21866
2	1.1	4	15	0.26667	0.22776
3	1.3	4	15	0.26667	0.23320
4	2.0	3	15	0.20000	0.26667
5	2.2	5	15	0.33333	0.28090
6	2.8	4	15	0.26667	0.33687
7	3.7	5	15	0.33333	0.45513
8	3.9	9	15	0.60000	0.48573
9	4.4	8	15	0.53333	0.56604
10	4.8	11	15	0.73333	0.63163
11	5.9	12	15	0.80000	0.79679
12	6.8	13	15	0.86667	0.89543



شكل 53: وصف منحنى الاستجابة المشاهد والمتوقع (طريقة Gompertz)

4- طريقة Polynomial Regression

يمثل الانحدار عديد الحدود حالة خاصة ومهمة لنماذج الانحدار المتعدد الملائمة لوصف البيانات عندما تكون العلاقة بين العامل التابع y والعامل المستقل x علاقة لاخطية. وهو في الواقع يمثل انحدار خطي وذلك لان المعامل المقدره فيه تكون خطية ويكون عادة بهيئة معادلة من الدرجة الثانية او الثالثة.

أ- طريقة Polynomial Probit (معادلة من الدرجة الثانية)

تمثل هذه الطريقة احدي طرق الانحدار عديد الحدود الذي يتضمن تحويل العامل التابع عندما يكون على شكل نسبة الى الوحدات الاحتمالية باعتماد ثلاثة معادلات خطية.

```

data study;
input Dose Respond;
Number = 15;
Observed=Respond/Number;
sqdose=dose**2;
datalines;
0 3
1.1 4

```

```

1.3 4
2.0 3
2.2 5
2.8 4
3.7 5
3.9 9
4.4 8
4.8 11
5.9 12
6.8 13
proc probit data=study lackfit log10 optc ;
model respond/number=dose sqdose;
output out=new p=p_hat;
proc print;
run;

```

ب - طريقة Polynomial Probit (معادلة من الدرجة الثالثة)

```

data study;
input Dose Respond;
Number = 15;
Observed=Respond/Number;
sqdose=dose**2;
cudose=dose**3;
datalines;
0 3
1.1 4
1.3 4
2.0 3
2.2 5
2.8 4
3.7 5
3.9 9
4.4 8
4.8 11
5.9 12
6.8 13
proc probit data=study lackfit log10 optc ;
model respond/number=dose sqdose cudose;
output out=new p=p_hat;
proc print;run;

```

ج- طريقة Polynomial Logistic (معادلة من الدرجة الثانية)

لا تختلف هذه الطريقة عن طريقة Polynomial probit الا في طريقة تحويل النسب وقد تعطي نتائج متقاربة معها وتتضمن ايضا ثلاثة معادلات (درجة اولى وثانية وثالثة) ويمكن تحديد افضل معادلة بنفس الاسلوب السابق (اقل مجموع لمربع الفروق بين القيم المتوقعة والمشاهدة).

```
data study;
input Dose Respond;
Number = 15;
Observed=Respond/Number;
sqdose=dose**2;
datalines;
0 3
1.1 4
1.3 4
2.0 3
2.2 5
2.8 4
3.7 5
3.9 9
4.4 8
4.8 11
5.9 12
6.8 13
proc probit data=study lackfit log10 optc ;
model respond/number=dose sqdose /D=LOGISTIC;
output out=new p=p_hat;
proc print;run;
```

د- طريقة Polynomial Logistic (معادلة من الدرجة الثالثة)

```
data study;
input Dose Respond;
Number = 15;
Observed=Respond/Number;
sqdose=dose**2;
cudose=dose**3;
datalines;
```

```
0 3
1.1 4
1.3 4
2.0 3
2.2 5
2.8 4
3.7 5
3.9 9
4.4 8
4.8 11
5.9 12
6.8 13
```

```
proc probit data=study lackfit log10 optc ;
model respond/number=dose sqdose cudose/D=LOGISTIC;
output out=new p=p_hat;
proc print;
run;
```

هـ- طريقة Polynomial Gompertz (معادلة من الدرجة الثانية)

```
data study;
input Dose Respond;
Number = 15;
Observed=Respond/Number;
sqdose=dose**2;
datalines;
```

```
0 3
1.1 4
1.3 4
2.0 3
2.2 5
2.8 4
3.7 5
3.9 9
4.4 8
4.8 11
5.9 12
6.8 13
```

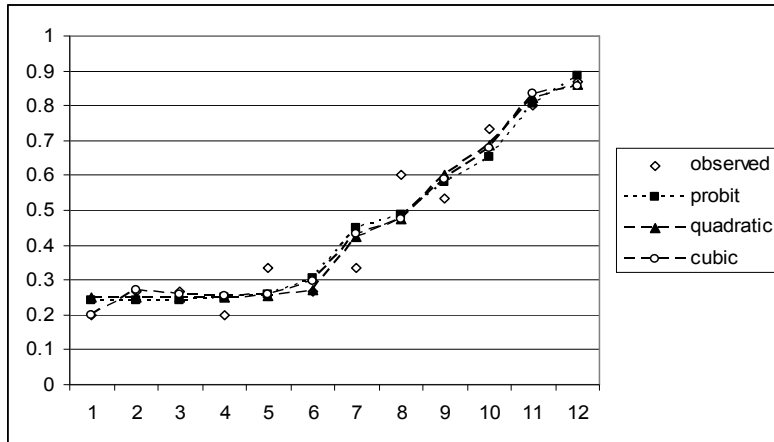
```
proc probit data=study lackfit log10 optc ;
model respond/number=dose sqdose /d=gompertz;
output out=new p=p_hat;
proc print;
run;
```

و- طريقة Polynomial Gompertz (معادلة من الدرجة الثالثة)

```

data study;
input Dose Respond;
Number = 15;
Observed=Respond/Number;
sqdose=dose**2;
cqdose=dose**3;
datalines;
0 3
1.1 4
1.3 4
2.0 3
2.2 5
2.8 4
3.7 5
3.9 9
4.4 8
4.8 11
5.9 12
6.8 13
proc probit data=study lackfit log10 optc ;
model respond/number=dose sqdose cqdose/d=gompertz;
output out=new p=p_hat;
proc print; run;

```

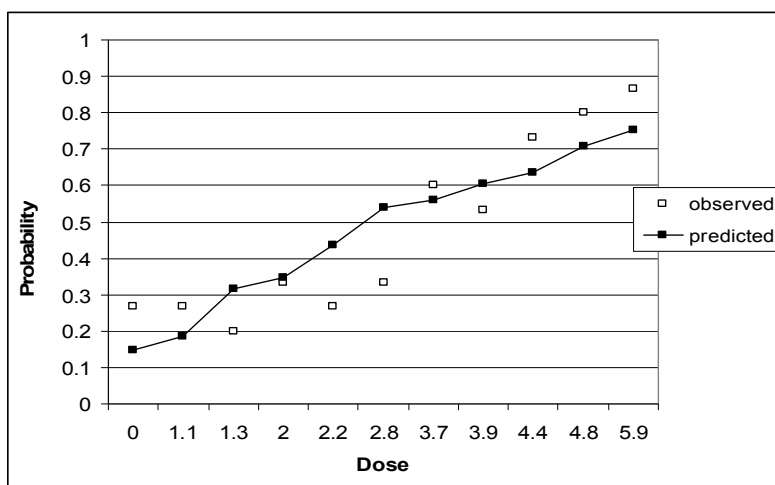


شكل 54: مقارنة وصف منحنى الاستجابة بمعادلات من الدرجة الاولى والثانية والثالثة باستعمال طريقة probit

2-5 تقدير منحنى الاستجابة دون التعديل لتأثير الاستجابة الطبيعية

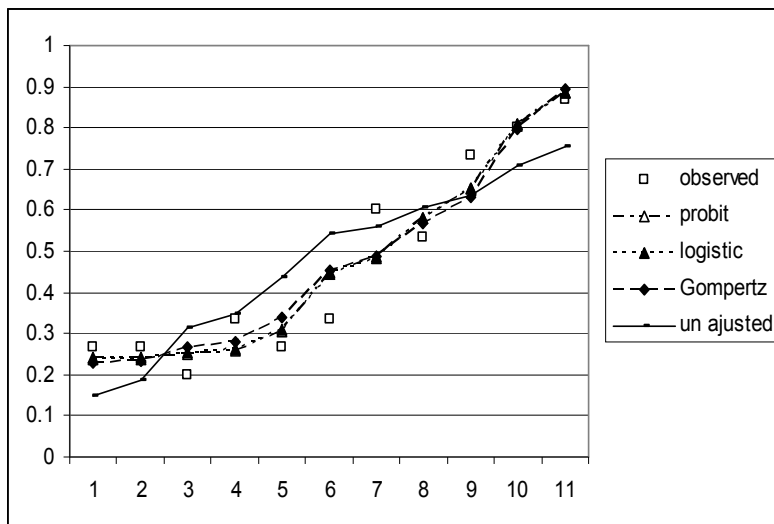
عند وجود استجابة طبيعية ولايجرى تعديل لها فان النتائج ستكون اقل دقة فمثلا عند تنفيذ طريقة Probit على المثال السابق واهمال الاستجابة الطبيعية (الغاء الوظيفة optc) سنحصل على النتائج التالية:

Goodness-of-Fit Tests					
Statistic		Value	DF	Prob>Chi-Sq	
-----		-----	--	-----	
Pearson Chi-Square		10.3387	9	0.3238	
L.R. Chi-Square		10.4114	9	0.3182	
OBS	DOSE	RESPOND	NUMBER	OBSERVED	P_HAT2
1	0.0	3	15	0.20000	.
2	1.1	4	15	0.26667	0.14646
3	1.3	4	15	0.26667	0.18599
4	2.0	3	15	0.20000	0.31462
5	2.2	5	15	0.33333	0.34749
6	2.8	4	15	0.26667	0.43542
7	3.7	5	15	0.33333	0.54088
8	3.9	9	15	0.60000	0.56070
9	4.4	8	15	0.53333	0.60547
10	4.8	11	15	0.73333	0.63696
11	5.9	12	15	0.80000	0.70771
12	6.8	13	15	0.86667	0.75232



شكل 55: وصف منحنى الاستجابة دون تعديل للاستجابة الطبيعية

عند حساب مربع مجموع الفروقات بين القيم المتوقعة والملاحظة سنجدها اعلى مما في الطريقتين السابقتين اذ بلغت 0.14348. مما يعني ان عدم التعديل سيؤدي الى اعطاء وصف اقل دقة لمنحنى الاستجابة.



شكل 56: منحنى الاستجابة المشاهد والمنحنيات المتوقعة بعد التعديل للاستجابة الطبيعية باستعمال طرق Probit و Logistic و Gompertz والمنحنى المتوقع دون تعديل للاستجابة الطبيعية بطريقة Probit.

3-5 تقدير منحنى الاستجابة عند عدم وجود استجابة طبيعية
 هنالك عدة طرق يمكن استعمالها لوصف منحنى الاستجابة وهي مشابهة
 في معظمها للطرق المستعملة في تقدير قيمة LD50.

1-3-5 طريقة Probit

يمكن تطبيقها باستعمال عدة اوامر في برنامج SAS

1- الأمر Proc probit

```
data study;
input Dose Respond;
Number = 15;
Observed=Respond/Number;
logdose=log10(dose);
```

```
datalines;
0 3
1.1 4
1.3 4
2.0 3
2.2 5
2.8 4
3.7 5
3.9 9
4.4 8
4.8 11
5.9 12
6.8 13
proc probit data=study ;
model respond/number=logdose/D=normal;
output out=n p=phat;
proc print;
run;
```

2- الأمر Proc genmod

```
proc genmod data=study ;
model respond/number=logdose/D=binomial
link=probit
predicted;
run;
```

3- الأمر Proc Logistic

```
proc logistic data=study ;
model respond/number=logdose/link=probit;
output out=n p=phat;
proc print;
run;
```

5-2-3-5 طريقة Logistic

تضم عدة اوامر:

1- الأمر Proc Logistic

```
proc logistic data=study ;
model respond/number=logdose/link=logit;
output out=n p=phat;
proc print;run;
```

2- الأمر Proc probit

```
proc probit data=study ;  
model respond/number=logdose/d=logistic;  
output out=n p=phat;  
proc print;  
run;
```

3- الأمر Proc genmod

```
proc genmod data=study ;  
model respond/number=logdose/d=binomia  
link=logit  
predicted;  
run;
```

5-3-3- C.Log-Log طريقة

يمكن تنفيذ هذه الطريقة باستعمال :

1- الأمر Proc genmod

```
proc genmod data=study ;  
model respond/number=logdose/d=binomia  
link=cloglog  
predicted;  
run;
```

5-4-3- Gompertz طريقة

1- الأمر Proc probit

```
proc probit data=study ;  
model respond/number=logdose/D=gompertz;  
output out=n p=phat;  
proc print;  
run;
```

Polynomial Probit طريقة 5-3-5

تشتمل على ثلاثة معادلات (درجة اولى وثانية وثالثة).

```

data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
cudose=ldose*ldose*ldose;
cards;
1.691      59      6
1.724      60     13
1.755      62     18
1.784      56     28
1.811      63     52
1.837      59     53
1.861      62     61
1.884      60     60
proc probit data=s lackfit;
model x/N = lDose;
output out=new1 p=p_h1;
proc print;
run;

proc probit data=s lackfit;
model x/N =sqdose lDose;
output out=new2 p=p_h2;
proc print;
run;

proc probit data=s lackfit;
model x/N =lDose sqdose cudose;
output out=new3 p=p_h3;
proc print;
run;

```

Goodness-of-Fit Tests				
Statistic		Value	DF	Prob>Chi-Sq
Pearson Chi-Square		9.3690	6	0.1539
L.R. Chi-Square		9.9870	6	0.1252

The SAS System				
OBS	LDOSE	P	P_H1	
1	1.691	0.10169	0.05774	
2	1.724	0.21667	0.17811	
3	1.755	0.29032	0.37804	
4	1.784	0.50000	0.60328	
5	1.811	0.82540	0.78665	
6	1.837	0.89831	0.90459	
7	1.861	0.98387	0.96262	
8	1.884	1.00000	0.98732	

Goodness-of-Fit Tests				
Statistic		Value	DF	Prob>Chi-Sq
Pearson Chi-Square		3.0651	5	0.6899
L.R. Chi-Square		3.1875	5	0.6711

The SAS System				
OBS	LDOSE	P	P_H2	
1	1.691	0.10169	0.11061	
2	1.724	0.21667	0.18185	
3	1.755	0.29032	0.32229	
4	1.784	0.50000	0.53567	
5	1.811	0.82540	0.76351	
6	1.837	0.89831	0.92328	
7	1.861	0.98387	0.98516	
8	1.884	1.00000	0.99852	

Goodness-of-Fit Tests				
Statistic		Value	DF	Prob>Chi-Sq
Pearson Chi-Square		3.0651	4	0.5470
L.R. Chi-Square		3.1872	4	0.5270

OBS	LDOSE	P	P_H3	
1	1.691	0.10169	0.11090	
2	1.724	0.21667	0.18150	
3	1.755	0.29032	0.32195	
4	1.784	0.50000	0.53584	
5	1.811	0.82540	0.76389	
6	1.837	0.89831	0.92335	
7	1.861	0.98387	0.98506	
8	1.884	1.00000	0.99848	

لغرض المقارنة بين المعادلتين لبيان افضليتهما في وصف منحنى الاستجابة يمكن حساب مجموع مربعات الفروقات بين القيم المشاهدة والقيم المتوقعة ، اذ ان قيمة الفرق الاقل تشير الى افضلية المعادلة.

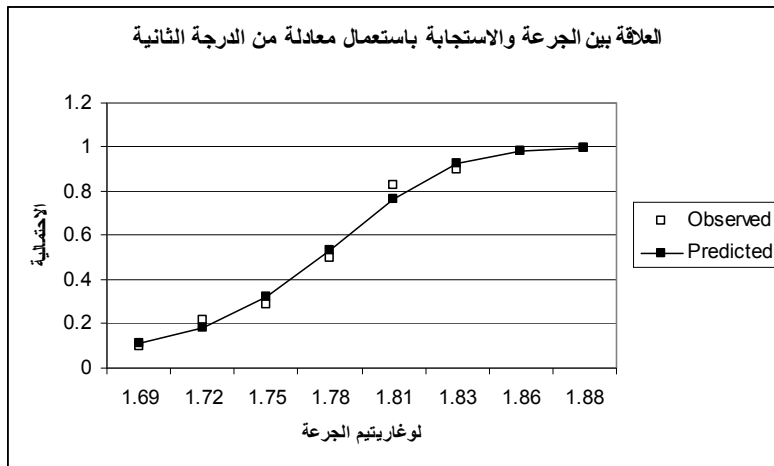
جدول القيم الخاص بمعادلة الدرجة الاولى

$(x - y)^2$	$x - Y$	قيم متوقعة (y)	قيم مشاهدة (x)
25	5 -	5	10
16	4 -	17	21
64	8 -	37	29
100	10	60	50
16	4 -	78	82
1	1	90	89
4	2 -	96	98
4	2 -	98	100
230			المجموع

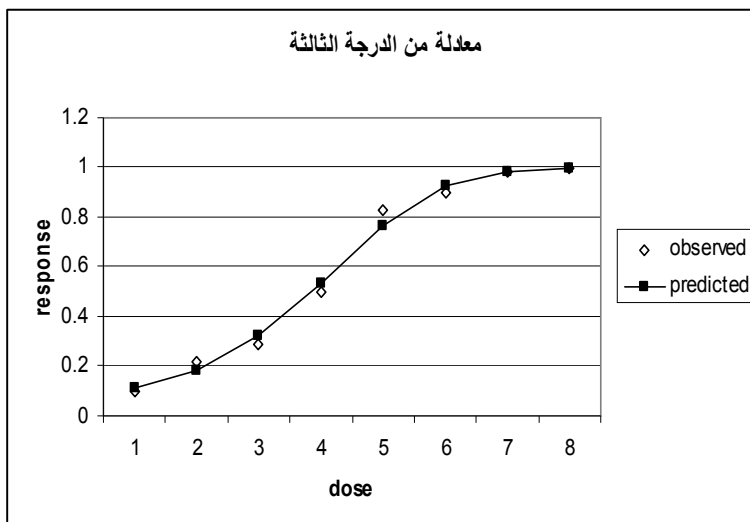
جدول القيم الخاصة بمعادلة الدرجة الثانية

$(x - y)^2$	$x - Y$	قيم متوقعة (y)	قيم مشاهدة (x)
1	1	11	10
9	3 -	18	21
9	3	32	29
9	3	53	50
36	6 -	76	82
9	3	92	89
0	0	98	98
1	1	99	100
74			المجموع

عند مقارنة مجموع مربعات الفروق في معادلتني الدرجة الاولى والثانية يتضح بأن المعادلة الثانية افضل في وصف البيانات اذ بلغ مجموع مربعات فروقاتها 74 (مربع مجموع الفرق بين القيم المتوقعة والمشاهدة) مقارنة بالمعادلة الاولى (230).ويمكن التوصل الى نفس النتائج عند رسم العلاقة بين الاستجابة والجرعة باستعمال عدة معادلات وكما موضح في الاشكال 57 و 58.



شكل 57: وصف منحنيات الاستجابة باستعمال معادلتين (درجة اولى وثانية)



شكل 58: وصف منحنى الاستجابة باستعمال معادلة من الدرجة الثالثة

6-3-5- طريقة Polynomial Logistic

تتضمن على ثلاثة معادلات (درجة اولى وثانية وثالثة).

```

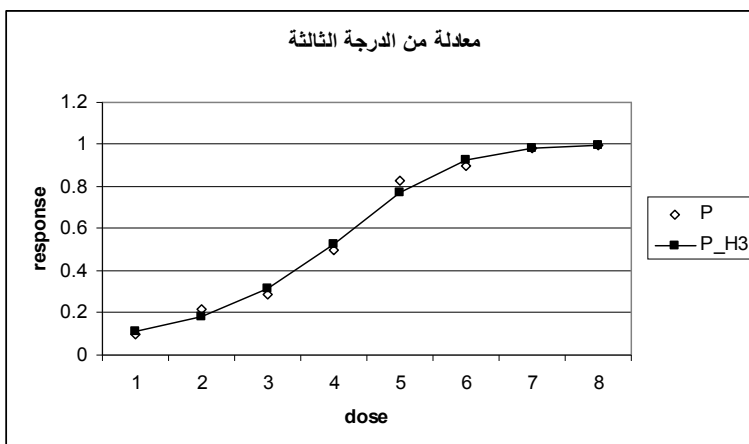
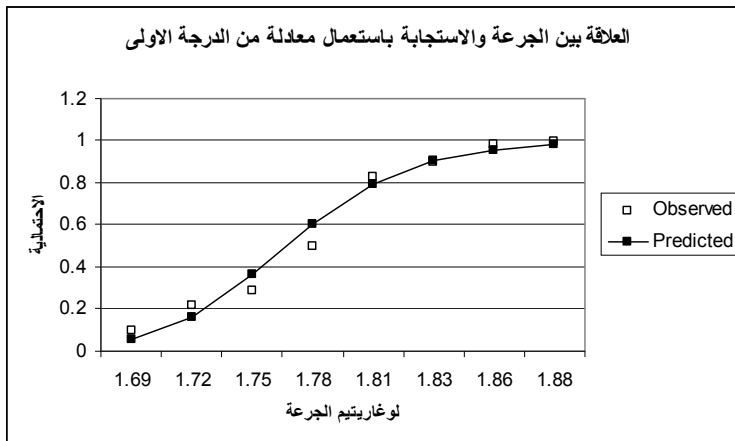
data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
cudose=ldose**3;
p=x/N;
cards;
1.691      59      6
1.724      60     13
1.755      62     18
1.784      56     28
1.811      63     52
1.837      59     53
1.861      62     61
1.884      60     60
proc probit data=s lackfit;
model x/N =ldose/dist=logistic;
output out=new3 p=p_h3;
proc print;
    
```

```
run;
proc probit data=s;
model x/N =sqdose lDose/dist=logistic;
output out=new4 p=p_h4;
proc print;
run;

proc probit data=s;
model x/N = lDose sqdose cudose/dist=logistic;
output out=new4 p=p_h4;
proc print;
run;
```

Goodness-of-Fit Tests P_H1					
Statistic		Value	DF	Prob>Chi-Sq	
Pearson	Chi-Square	9.9067	6	0.1286	
L.R.	Chi-Square	11.1156	6	0.0849	
Goodness-of-Fit Tests P_H2					
Statistic		Value	DF	Prob>Chi-Sq	
Pearson	Chi-Square	3.0824	5	0.6873	
L.R.	Chi-Square	3.2711	5	0.6583	
Goodness-of-Fit Tests P_H3					
Statistic		Value	DF	Prob>Chi-Sq	
Pearson	Chi-Square	2.8837	4	0.5775	
L.R.	Chi-Square	3.0165	4	0.5551	
OBS	LDOSE	P	P_H1	P_H2	P_H3
1	1.691	0.10169	0.05938	0.11905	0.11032
2	1.724	0.21667	0.16367	0.17537	0.18555
3	1.755	0.29032	0.36162	0.30689	0.31708
4	1.784	0.50000	0.60491	0.53516	0.52898
5	1.811	0.82540	0.79440	0.77985	0.76913
6	1.837	0.89831	0.90406	0.92828	0.92808
7	1.861	0.98387	0.95547	0.98097	0.98415
8	1.884	1.00000	0.97926	0.99566	0.99745

وصف منحنيات الاستجابة للجرعة..... د- فراس السامرائي



شكل 59: وصف منحني الاستجابة باستعمال عدة معادلات

5-3-7- طريقة Polynomial Gompertz

تشتمل على ثلاثة معادلات (درجة اولى وثانية وثالثة).

```

data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
cudose=ldose**3;
p=x/N;
cards;
1.691      59      6
1.724      60     13
1.755      62     18
1.784      56     28
1.811      63     52
1.837      59     53
1.861      62     61
1.884      60     60

proc probit data=s lackfit;
model x/N =lDose/dist=Gompertz;
output out=new3 p=p_h3;
proc print;
run;

proc probit data=s lackfit;
model x/N = lDose sqdose/dist=Gompertz;
output out=new4 p=p_h4;
proc print;
run;

proc probit data=s lackfit;
model x/N = lDose sqdose cudose/dist=Gompertz;
output out=new4 p=p_h5;
proc print;
run;

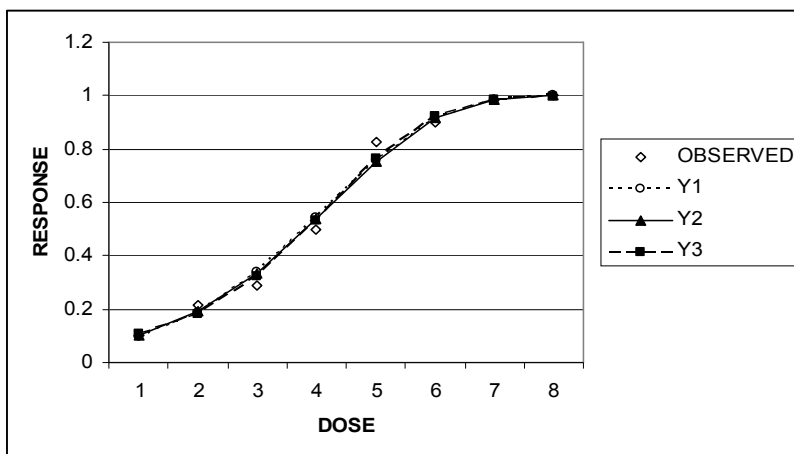
```

Goodness-of-Fit Tests P_H3			
Statistic	Value	DF	Prob>Chi-Sq
Pearson Chi-Square	3.3592	6	0.7626
L.R. Chi-Square	3.5143	6	0.7421

Goodness-of-Fit Tests P_H4			
Statistic	Value	DF	Prob>Chi-Sq
Pearson Chi-Square	3.3369	5	0.6482
L.R. Chi-Square	3.4917	5	0.6246

Goodness-of-Fit Tests P_H5			
Statistic	Value	DF	Prob>Chi-Sq
Pearson Chi-Square	3.0928	4	0.5424
L.R. Chi-Square	3.2377	4	0.5189

OBS	LDOSE	P	P_H3	P_H4	P_H5
1	1.691	0.10169	0.09582	0.09927	0.10898
2	1.724	0.21667	0.18803	0.18974	0.18395
3	1.755	0.29032	0.33777	0.33633	0.32355
4	1.784	0.50000	0.54178	0.53794	0.53394
5	1.811	0.82540	0.75684	0.75405	0.76270
6	1.837	0.89831	0.91844	0.91874	0.92437
7	1.861	0.98387	0.98575	0.98672	0.98523
8	1.884	1.00000	0.99914	0.99933	0.99815



شكل 60: وصف منحنى الاستجابة بطريقة Polynomial Gompertz

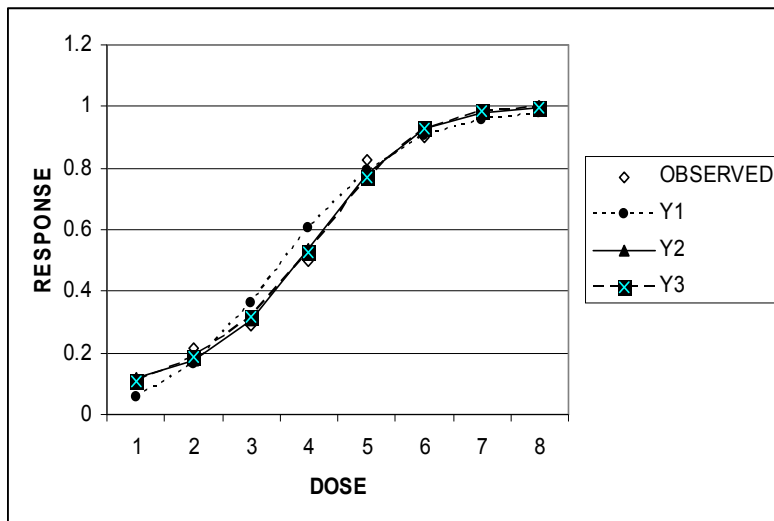
8-3-5 تقدير Polynomial Logistic (الأمر Proc Logistic)

```

data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
cudose=ldose*ldose*ldose;
cards;
1.691      59      6
1.724      60     13
1.755      62     18
1.784      56     28
1.811      63     52
1.837      59     53
1.861      62     61
1.884      60     60
proc logistic data=s;
model x/N = lDose;
output out=new1 p=p_h1;
proc print;
run;
proc logistic data=s;
model x/N =sqdose lDose/link=logit;
output out=new2 p=p_h2;
proc print;
run;
proc logistic data=s;
model x/N =lDose sqdose cudose/link=logit;
output out=new3 p=p_h3;
proc print;
run;

```

OBS	LDOSE	P_H1	P_H2	P_H3
1	1.691	0.05938	0.11905	0.11032
2	1.724	0.16367	0.17537	0.18555
3	1.755	0.36162	0.30689	0.31708
4	1.784	0.60491	0.53516	0.52898
5	1.811	0.79440	0.77985	0.76913
6	1.837	0.90406	0.92828	0.92808
7	1.861	0.95547	0.98097	0.98415
8	1.884	0.97926	0.99566	0.99745



شكل 61: وصف منحنى الاستجابة لثلاثة معادلات باستعمال طريقة Logistic

9-3-5- تقدير Polynomial probit (الأمر Proc Logistic)

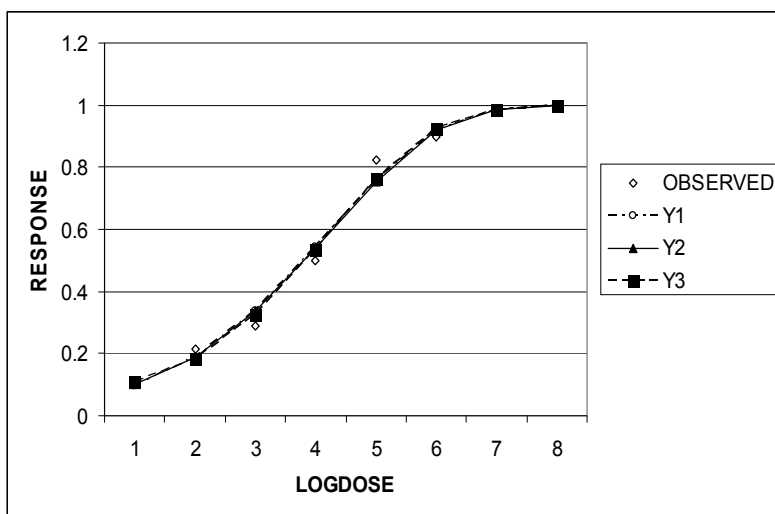
ان تنفيذ هذه الطريقة يتم من خلال تغيير اليعاز الى Link= Probit .

OBS	LDOSE	P	P1	P2	P3
1	1.691	0.10169	0.05774	0.11061	0.11090
2	1.724	0.21667	0.17811	0.18185	0.18150
3	1.755	0.29032	0.37804	0.32229	0.32195
4	1.784	0.50000	0.60328	0.53567	0.53584
5	1.811	0.82540	0.78665	0.76351	0.76389
6	1.837	0.89831	0.90459	0.92328	3.00000
7	1.861	0.98387	0.96262	0.98516	0.98506
8	1.884	1.00000	0.98732	0.99852	0.99848

Polynomial Complementary Log-Log -10-3-5 (الامر Logistic Proc)

نستعمل نفس الابعازات باستثناء تغيير Link=Cloglog

N	DOSE	Y	Y1	Y2	Y3
1	1.691	0.10169	0.09582	0.09927	0.10898
2	1.724	0.21667	0.18803	0.18974	0.18395
3	1.755	0.29032	0.33777	0.33633	0.32355
4	1.784	0.50000	0.54178	0.53794	0.53395
5	1.811	0.82540	0.75684	0.75405	0.76270
6	1.837	0.89831	0.91844	0.91874	0.92437
7	1.861	0.98387	0.98575	0.98672	0.98523
8	1.884	1.00000	0.99914	0.99933	0.99815



شكل 62: وصف منحنى الاستجابة ولثلاثة معادلات باستعمال طريقة
Polynomial Complementary Log-Log

11-3-5- طريقة ثانية للحل

```

data beetle;
input ldose status $ count @@;
sq_ldose=ldose*ldose;
cu_ldose=ldose*ldose*ldose;
cards;
1.691      d      6      1.691      a      53
1.724      d     13      1.724      a      47
1.755      d     18      1.755      a      44
1.784      d     28      1.784      a      28
1.811      d     52      1.811      a      11
1.837      d     53      1.837      a      6
1.861      d     61      1.861      a      1
1.884      d     60      1.884      a      0
proc logistic data=beetle descending;
freq count;
model status=ldose /scale=none aggregate lackfit
link=probit;
run;

proc logistic data=beetle descending;
freq count;
model status=ldose sq_ldose /scale=none aggregate
lackfit link=probit;
run;

proc logistic data=beetle descending;
freq count;
model status=ldose sq_ldose cu_ldose /scale=none
aggregate lackfit link=probit;
run;

proc logistic data=beetle descending;
freq count;
model status=ldose /scale=none aggregate lackfit
link=logit;
run;

proc logistic data=beetle descending;
freq count;
model status=ldose sq_ldose /scale=none aggregate

```

```
selection=forward start=1 details covb  
lackfit link=logit;;  
run;
```

```
proc logistic data=beetle descending;  
freq count;  
model status=ldose sq_ldose cu_ldose/scale=none  
aggregate  
selection=forward start=1 details covb  
lackfit link=logit;  
run;
```

```
proc logistic data=beetle descending;  
freq count;  
model status=ldose /scale=none aggregate lackfit  
link=cloglog;  
run;
```

```
proc logistic data=beetle descending;  
freq count;  
model status=ldose sq_ldose /scale=none aggregate  
selection=forward start=1 details covb  
lackfit link=cloglog;  
run;
```

```
proc logistic data=beetle descending;  
freq count;  
model status=ldose sq_ldose cu_ldose/scale=none  
aggregate  
selection=forward start=1 details covb  
lackfit link=cloglog;  
run;
```

12-3-5 تقدير Polynomial probit (الأمر Proc Genmod)

```

data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
cudose=ldose*ldose*ldose;
cards;
1.691      59      6
1.724      60     13
1.755      62     18
1.784      56     28
1.811      63     52
1.837      59     53
1.861      62     61
1.884      60     60
proc genmod data=s;
model x/N = lDose sqdose/d=binomial
link=probit
predicted;
run;
proc genmod data=s;
model x/N = lDose sqdose cudose/d=binomial
link=probit
predicted;
run;

```

Analysis Of Parameter Estimates					
Parameter	DF	Estimate	Std Err	ChiSquare	Pr>Chi
INTERCEPT	1	204.8397	96.3979	4.5154	0.0336
LDLOSE	1	-250.7453	108.9730	5.2945	0.0214
SQDOSE	1	76.2192	30.7814	6.1313	0.0133
SCALE	0	1.0000	0.0000	.	.

NOTE: The scale parameter was held fixed.

Observation Statistics		
X	N	Pred
6	59	0.1106
13	60	0.1818
18	62	0.3223
28	56	0.5357
52	63	0.7635
53	59	0.9233
61	62	0.9852
60	60	0.9985

Analysis Of Parameter Estimates

Parameter	DF	Estimate	Std Err	ChiSquare	Pr>Chi
INTERCEPT	1	261.1727	96.2517	7.3627	0.0067
LDOSE	1	-346.1308	108.8057	10.1199	0.0015
SQDOSE	1	130.0280	30.7335	17.8999	0.0001
CUDOSE	0	-10.1129	0.0000	.	.
SCALE	0	1.0000	0.0000	.	.

NOTE: The scale parameter was held fixed.

Observation Statistics

X	N	Pred
6	59	0.1109
13	60	0.1815
18	62	0.3220
28	56	0.5358
52	63	0.7639
53	59	0.9234
61	62	0.9851
60	60	0.9985

13-3-5 تقدير Polynomial logistic (الأمر Proc Genmod)

```

data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
cudose=ldose*ldose*ldose;
cards;
1.691 59 6
1.724 60 13
1.755 62 18
1.784 56 28
1.811 63 52
1.837 59 53
1.861 62 61
1.884 60 60
proc genmod data=s;
model x/N = lDose sqdose/d=binomial
link=logit
predicted;
run;
proc genmod data=s;
model x/N = lDose sqdose cudose/d=binomial
link=logit;predicted;
run;

```

5-3-14- تقدير Polynomial C.loglog (الأمر Proc Genmod)

```

data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
cudose=ldose*ldose*ldose;
cards;
1.691      59      6
1.724      60     13
1.755      62     18
1.784      56     28
1.811      63     52
1.837      59     53
1.861      62     61
1.884      60     60
proc genmod data=s;
model x/N = lDose sqdose/d=binomial
link=cloglog
predicted;
run;

proc genmod data=s;
model x/N = lDose sqdose cudose/d=binomial
link=clolog
predicted;
run;

```

5-3-15- طريقة التقدير باستعمال الانحدار

أ- الحل باستعمال برنامج SAS

```

data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
p=x/N;
cards;
1.691      59      6
1.755      62     18
1.784      56     28
1.811      63     52

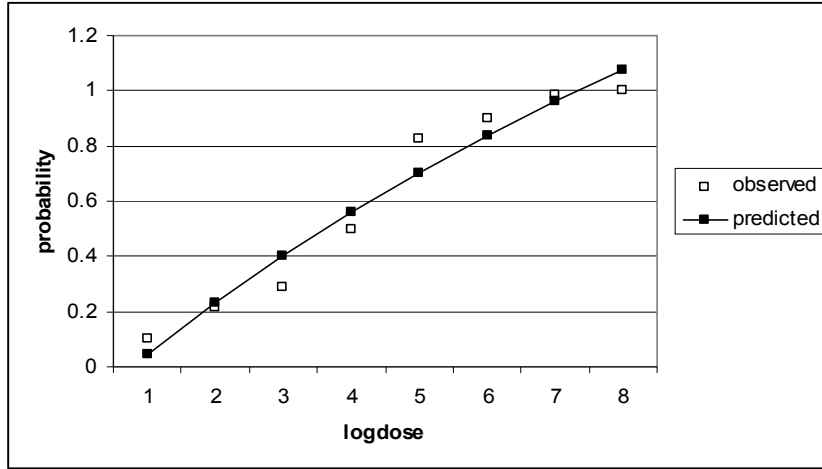
```

```

1.837      59      53
1.861      62      61
1.884      60      60
proc reg data=s;
model p = lDose sqdose/p;
run;

```

The SAS System					
Model: MODEL1					
Dependent Variable: P					
Analysis of Variance					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	2	0.90369	0.45185	50.683	0.0005
Error	5	0.04458	0.00892		
C Total	7	0.94827			
Root MSE		0.09442	R-square	0.9530	
Dep Mean		0.60203	Adj R-sq	0.9342	
C.V.		15.68357			
Parameter Estimates					
Variable	DF	Estimate	Parameter Error	Standard Parameter=0	T for H0: Prob > T
INTERCEP	1	-15.629406	30.60825125	-0.511	0.6314
LDOSE	1	12.806915	34.26186056	0.374	0.7239
SQDOSE	1	-2.091862	9.57820852	-0.218	0.8358
Dep Var Predict					
Obs	P	Value	Residual		
1	0.1017	0.0454	0.0562		
2	0.2167	0.2323	-0.0157		
3	0.2903	0.4037	-0.1134		
4	0.5000	0.5605	-0.0605		
5	0.8254	0.7032	0.1222		
6	0.8983	0.8378	0.0605		
7	0.9839	0.9595	0.0244		
8	1.0000	1.0738	-0.0738		
Sum of Residuals				0	
Sum of Squared Residuals				0.0446	
Predicted Resid SS (Press)				0.1669	



شكل 63: وصف منحنى الاستجابة باستعمال معادلة من الدرجة الثانية وبطريقة الانحدار

ان استعمال الايعاز السابق في برنامج SAS لغرض تقدير معادلة الدرجة الثالثة لايعطي نتائج اذ تكون قيمة المعلمة $b_3 = 0$ ولكن يمكن تقديرها باستعمال ايعاز proc orthoreg وكما موضح ادناه:

```

data s;
input ldose N x ;
sqdose=ldose*ldose;
cudose=ldose*ldose*ldose;
p=x/N;
cards;
1.691 59 6
1.724 60 13
1.755 62 18
1.784 56 28
1.811 63 52
1.837 59 53
1.861 62 61
1.884 60 60
proc orthoreg data=s;
model p = lDose sqdose cudose;
run;
    
```

The SAS System					
ORTHOREG Regression Procedure					
Dependent Variable P					
Sum of Squared Errors	0.0130779901				
Degrees of Freedom	4				
Mean Squared Error	0.0032694975				
Root Mean Sqr Error	0.0571795201				
R-square	0.9862085222				
Variable	DF	Parameter Estimate	Std Error	T-Ratio	Prob> t
INTERCEP	1	1970.78876804802	640.25499984	3.08	0.0370
LDDOSE	1	-3325.68133941085	1075.798317	-3.09	0.0365
SQDOSE	1	1866.80887513622	602.15265485	3.10	0.0362
CUDOSE	1	-348.482890191017	112.27464222	-3.10	0.0361

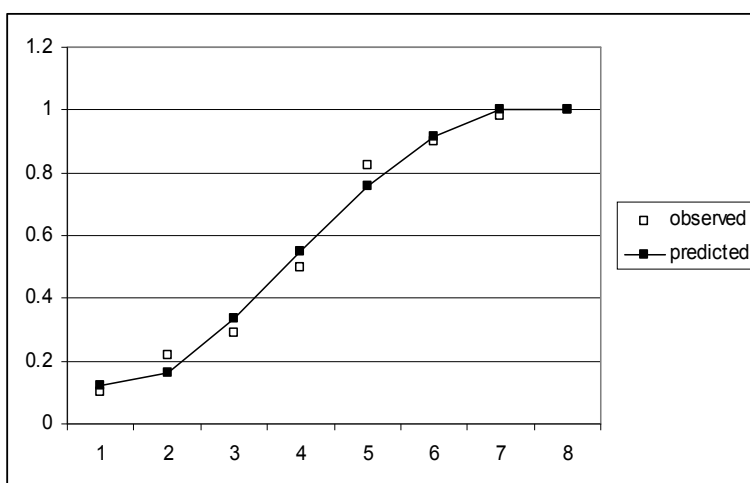
يلاحظ ان القيم المتوقعة لاتظهر مع النتائج ولكن يمكن الحصول عليها بكتابة قطعة برنامج تتضمن معادلة الدرجة الثالثة ومن ثم التنفيذ وكما موضح ادناه:

```

data s;
input ldose n x ;
sqdose=ldose*ldose;
cudose=ldose*ldose*ldose;
p=x/n;
p1=1970.788-3325.68*ldose+1866.808*sqdose-
348.482*cudose;
cards;
1.691      59      6
1.724      60      13
1.755      62      18
1.784      56      28
1.811      63      52
1.837      59      53
1.861      62      61
1.884      60      60
proc print; var p p1;
run;

```


The SAS System		
OBS	P	P1
1	0.10169	0.12141
2	0.21667	0.16490
3	0.29032	0.33502
4	0.50000	0.55114
5	0.82540	0.75604
6	0.89831	0.91732
7	0.98387	1.00261
8	1.00000	0.99958



شكل 64: وصف منحنى الاستجابة لمعادلة من الدرجة الثالثة باستعمال الانحدار.

ب- الحل باستعمال برنامج Minitab

ينفذ البرنامج باستعمال عدة معادلات ومن ثم تحديد افضل المعادلات اعتمادا

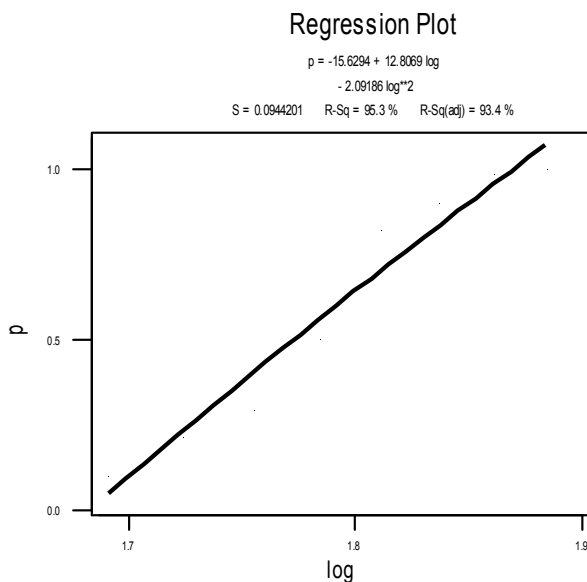
على قيمة R^2 .

1- معادلة الدرجة الثانية:

The regression equation:

$$p = -15.6294 + 12.8069 \log - 2.09186 \log^{*2}$$

$$S = 0.0944201 \quad R-Sq = 95.3 \% \quad R-Sq(adj) = 93.4 \%$$



شكل 65: وصف منحنى الاستجابة باستعمال معادلة من الدرجة الثانية

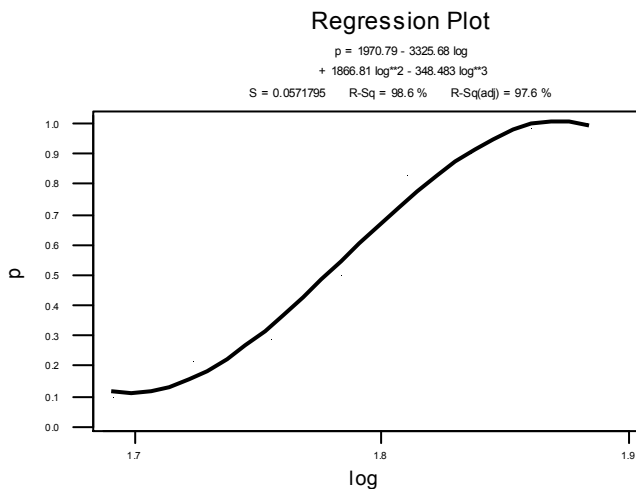
2- معادلة الدرجة الثالثة:

The regression equation:

$$p = 1970.79 - 3325.68 \log + 1866.81 \log^2 - 348.483 \log^3$$

$$S = 0.0571795 \quad R-Sq = 98.6 \% \quad R-Sq(adj) = 97.6 \%$$

Observed	Predicted
0.10	0.12596
0.21	0.15348
0.29	0.30455
0.50	0.52271
0.82	0.75151
0.89	0.88207
0.98	1.00315
1.00	1.00963



شكل 66: وصف منحنى الاستجابة باستعمال معادلة من الدرجة الثالثة

ج- الحل باستعمال برنامج SPSS

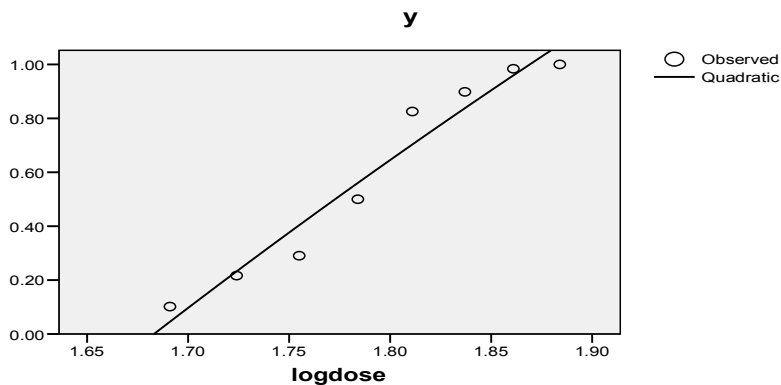
1- معادلة الدرجة الثانية:

Model Summary and Parameter Estimates

Dependent Variable: y

Parameter Estimates			Model Summary				Equation	
b2	b1	Constant	Sig.	df2	df1	F	R ²	
-2.092	12.80	-15.631	.000	5	2	50.682	.953	Quadratic

The independent variable is logdose.



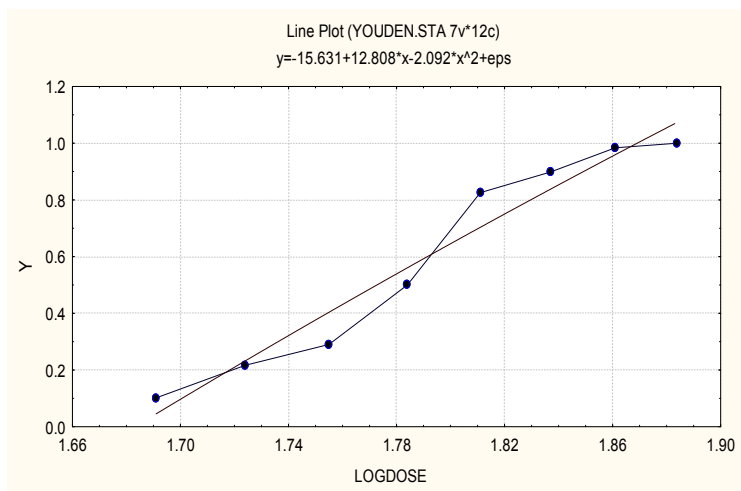
شكل 67: وصف منحنى الاستجابة باستعمال معادلة من الدرجة الثانية

2- معادلة الدرجة الثالثة

لا يمكن الحصول على نتائج باستعمال هذا البرنامج.

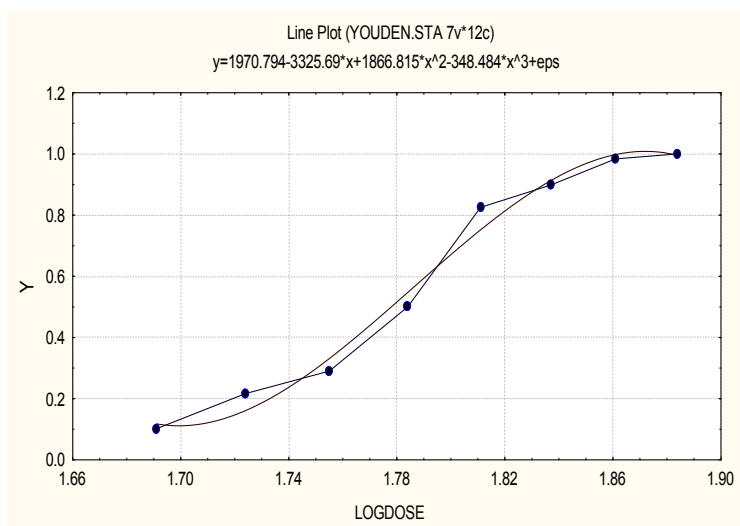
د-الحل باستعمال برنامج STATISTICA

1- معادلة من الدرجة الثانية:



شكل 69: وصف منحنى الاستجابة باستعمال معادلة من الدرجة الثانية

3- معادلة من الدرجة الثالثة:



شكل 70: وصف منحنى الاستجابة باستعمال معادلة من الدرجة الثالثة

Most models in biology are nonlinear, so many biologists use nonlinear regression more often than linear regression. (Motulsky and Christopoulos, 2003)

5-3-16- طريقة الانحدار اللاخطي

يعد من اهم انواع الانحدار الملائم لوصف العلاقة اللاخطية بين المتغيران التابع والمستقل ويختلف عن انواع الانحدار الاخرى في كون معالم هذا الانحدار تكون لاخطية ، ويمكن استعمال معادلة الانحدار اللاخطي التالية لتقدير منحنى الاستجابة عندما تكون الجرعة بدلالة اللوغاريتم وهي بصيغتها هذه يمكن ان تنفذ في العديد من البرامج الاحصائية وفي برنامج SAS يتم التنفيذ باستعمال الامر Proc nlin.

1- المعادلة العامة لوصف منحنى الاستجابة (الجرعة بدلالة اللوغاريتم)

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) * \text{HillSlope})})$$

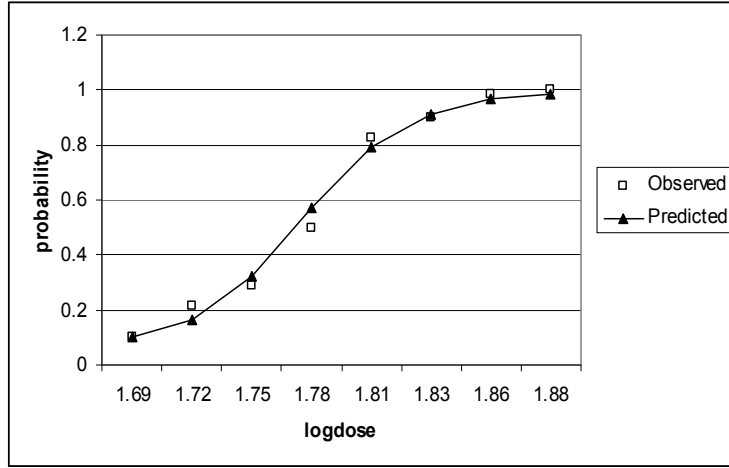
تستعمل المعادلة اعلاه في بعض البرامج الخاصة مثل برنامج Prism ويمكن تطبيقها في برنامج SAS بعد اعادة صياغتها وكما موضح في المثال ادناه:

```
data d;
input logdose p;
cards;
1.691      0.10169
1.724      0.21667
1.755      0.29032
1.784      0.50000
1.811      0.82540
1.837      0.89831
1.861      0.98387
1.884      1.00000
proc nlin;
parms Bottom = 1.69 Top=1.88 slope= 1 ;
model p=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10**((1.78-
logdose)*Slope));
output out=new p=phat;
proc print;
run;
```

عند تكرار تغيير قيمة LogEC50 ومعاودة التنفيذ فان افضل قيمة تحقق اقل مجموع لمربعات الخطا هي 1.78 وتكون النتائج كالاتي:

The SAS System						
Non-Linear Least Squares Iterative Phase		Dependent Variable P				
Method: Gauss-Newton						
NOTE: Convergence criterion met.						
Non-Linear Least Squares Summary Statistics			Dependent Variable P			
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square			
Regression	3	3.8364854392	1.2788284797			
Residual	5	0.0113220876	0.0022644175			
Uncorrected Total	8	3.8478075269				
(Corrected Total)	7	0.9482660419				
Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval			
			Lower Upper			
BOTTOM	1.00007898	0.0437841698	0.887529817 1.1126281375			
TOP	0.07373563	0.0492723025	-0.052921025 0.2003922753			
SLOPE	-17.36995817	3.9356737732	-27.486783053 -7.2531332964			
The SAS System						
OBS	LDOSE	N	X	SQDOSE	P	F
1	1.691	59	6	2.85948	0.10169	0.09936
2	1.724	60	13	2.97218	0.21667	0.16288
3	1.755	62	18	3.08003	0.29032	0.32289
4	1.784	56	28	3.18266	0.50000	0.57388
5	1.811	63	52	3.27972	0.82540	0.79215
6	1.837	59	53	3.37457	0.89831	0.91410
7	1.861	62	61	3.46332	0.98387	0.96516
8	1.884	60	60	3.54946	1.00000	0.98584

يمكن استعمال برنامج Excel لرسم العلاقة بين القيم المشاهدة (x) والقيم المتوقعة باستعمال الانحدار اللاخطي كما موضح في الشكل 71.



شكل 71: وصف منحنى الاستجابة باستعمال المعادلة العامة

واعتمادا على قيم المعالم التي حصلنا عليها من النتائج يمكن كتابة صيغة المعادلة الخاصة بمنحنى الاستجابة لهذه البيانات كالآتي:

$$p=1 + (0.073-1)/(1+10^{**}((1.78-ldose)^*-17.36))$$

يمكن استعمال المعادلة المذكورة للتنبؤ بنسبة الاستجابة لاي جرعة مفترضة باستعمال برنامج SAS فمثلا لو اردنا معرفة نسبة الاستجابة للوغاريتيم الجرعة 1.88 :

```
data d;
input ldose;
p=1 + (0.073-1)/(1+10**((1.78-ldose)*-17.36));
cards;
1.88
proc print;
run;
```

The SAS System		
OBS	LDLOSE	P
1	1.88	0.98328

نلاحظ ان النسبة الناتجة مطابقة للنتائج السابقة.

2- معادلة Michaelis Menten

مثال (1): البيانات ادناه تمثل فاعلية انزيم ما عند عدة تراكيز من المادة

```
data f;
input conc Y;
cards;
0.5 2.7
1 11.3
2 10.3
3 19
4 16
6 25
8 27
proc nlin method=marquardt;
parameters b =42 c=4;
model y=b*conc/(c+conc) ;
output out=k predicted=p;
proc print;
run;
```

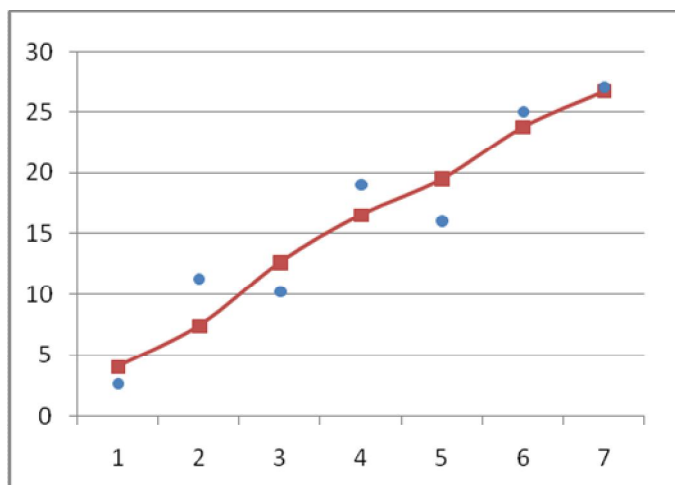
The SAS System			
Non-Linear Least Squares Iterative Phase			Dependent Variable Y
Method: Marquardt			
Iter	B	C	Sum of Squares
0	42.000000	4.000000	53.007778
1	41.621238	4.475894	42.396774
2	42.272233	4.656885	42.303807
3	42.388777	4.684002	42.302566
4	42.400345	4.686626	42.302555
5	42.401390	4.686863	42.302554
NOTE: Convergence criterion met.			
Non-Linear Least Squares Summary Statistics			Dependent Variable Y
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	2	2169.7674455	1084.8837228
Residual	5	42.3025545	8.4605109
Uncorrected Total	7	2212.0700000	
(Corrected Total)	6	442.4000000	

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
B	42.40139046	10.812710369	14.606836451	70.195944473
C	4.68686271	2.374439107	-1.416738858	10.790464284

Asymptotic Correlation Matrix			
Corr	B	C	
B	1	0.9695556859	
C	0.9695556859	1	

The SAS System				
	OBS	CONC	Y	P
	1	0.5	2.7	4.0874
	2	1.0	11.3	7.4560
	3	2.0	10.3	12.6820
	4	3.0	19.0	16.5483
	5	4.0	16.0	19.5244
	6	6.0	25.0	23.8057
	7	8.0	27.0	26.7372

ونلاحظ من النتائج ان اقصى سرعة للانزيم تساوي 42.40 وكمية المادة التي تؤدي الى اعطاء نصف سرعة الانزيم تساوي 4.68.



شكل 72: منحنى الاستجابة المتوقع لسرعة الانزيم

مثال (2)

```

data Enzyme;
input Concen Velocity @@;
datalines;
0.26 124.7 0.30 126.9 0.48 135.9 0.50 137.6
0.54 139.6 0.68 141.1 0.82 142.8 1.14 147.6
1.28 149.8 1.38 149.4 1.80 153.9 2.30 152.5
2.44 154.5 2.48 154.7
;
proc nlin data=Enzyme method=marquardt;
parms theta1=155
theta2=0 to 0.07 by 0.01;
model Velocity = theta1*Concen / (theta2 + Concen);
output out=new predicted=p;
proc print;
run;
proc plot;
plot concen*velocity;
run;

```

The SAS System				
Non-Linear Least Squares Grid Search			Dependent Variable VELOCITY	
NOTE: Convergence criterion met.				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	2	290115.77941	145057.88970	
Residual	12	19.66059	1.63838	
		290135.44000	Uncorrected Total	14
		1269.65429	(Corrected Total)	13
Parameter	Estimate	Asymptotic	Asymptotic 95 %	
Confidence Interval	Std. Error			
Lower	Upper			
THETA1	158.1046103	0.67371918884	156.63670008	159.57252043
THETA2	0.0741297	0.00312881670	0.06731254	0.08094678
Asymptotic Correlation Matrix				
Corr	THETA1	THETA2		
THETA1	1	0.8300538326		
THETA2	0.8300538326	1		
The SAS System				

OBS	CONCEN	VELOCITY	P
1	0.26	124.7	123.028
2	0.30	126.9	126.778
3	0.48	135.9	136.954
4	0.50	137.6	137.691
5	0.54	139.6	139.020
6	0.68	141.1	142.563
7	0.82	142.8	144.997
8	1.14	147.6	148.451
9	1.28	149.8	149.449
10	1.38	149.4	150.045
11	1.80	153.9	151.851
12	2.30	152.5	153.168
13	2.44	154.5	153.443
14	2.48	154.7	153.516

اعتمادا على النتائج اعلاه فإن معادلة التوقع :

$V = 0.1C/0.2 + C$
 $V = 158.105C/0.0741 + C$

3- معادلة Weibull

```
data purmycin;
input x Y @@;
datalines;
0.02 76 0.02 47 0.06 97 0.06 107
0.11 123 0.11 139 0.22 159 0.22 152
0.56 191 0.56 201 1.10 207 1.10 200
proc nlin method=marquardt;
parameters b1 = 200
b2 = 76 b3=0.2 b4=0.01;
model y=b1 - b2 * exp(-b3 * x ** b4);
output out=k predicted=p;
proc print;
run;
```

Non-Linear Least Squares Summary Statistics				
Dependent Variable Y				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	4	270637.25158	67659.31289	
Residual	8	771.74842	96.46855	
Uncorrected Total	12	271409.00000		
(Corrected Total)	11	30858.91667		

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
			B1	210.2610628
B2	208.9373392	72.489807554	41.77393056	376.10074794
B3	3.4782075	1.490437496	0.04121927	6.91519564
B4	0.5928254	0.278251522	-0.04882993	1.23448077

The SAS System				
OBS	X	Y	P	
1	0.02	76	61.859	
2	0.02	47	61.859	
3	0.06	97	101.856	
4	0.06	107	101.856	
5	0.11	123	128.634	
6	0.11	139	128.634	
7	0.22	159	159.632	
8	0.22	152	159.632	
9	0.56	191	192.526	
10	0.56	201	192.526	
11	1.10	207	204.993	
12	1.10	200	204.993	

4- معادلة Johnson-Schumacher

```

data purmycin;
input x Y @@;
datalines;
0.02 76 0.02 47 0.06 97 0.06 107
0.11 123 0.11 139 0.22 159 0.22 152
0.56 191 0.56 201 1.10 207 1.10 200
proc nlin method=marquardt;
parameters b1 = 200
b2 = 0.7 b3=0.2 ;
model y= b1 * exp(-b2 / (x + b3));
output out=k predicted=p;
proc print;run;

```

NOTE: Convergence criterion met.
Non-Linear Least Squares Summary Statistics
Dependent Variable Y

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	3	270600.68025	90200.22675	
Residual	9	808.31975	89.81331	
Uncorrected Total	12	271409.00000		
(Corrected Total)	11	30858.91667		

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
			B1	220.3404955
B2	0.0837726	0.0165170257	0.04640817	0.12113703
B3	0.0465176	0.0149671511	0.01265928	0.08037595

The SAS System

OBS	X	Y	P
1	0.02	76	62.538
2	0.02	47	62.538
3	0.06	97	100.354
4	0.06	107	100.354
5	0.11	123	129.017
6	0.11	139	129.017
7	0.22	159	160.911
8	0.22	152	160.911
9	0.56	191	191.915
10	0.56	201	191.915
11	1.10	207	204.815
12	1.10	200	204.815

-5 معادلة Gompertz

```

data purmycin;
input x Y @@;
datalines;
0.02 76 0.02 47 0.06 97 0.06 107
0.11 123 0.11 139 0.22 159 0.22 152
0.56 191 0.56 201 1.10 207 1.10 200
proc nlin method=marquardt;
parameters b1 = 200
b2 = 0.7 b3=0.2 ;
model y= b1 * exp(-b2 * exp(-b3 * x));
output out=k predicted=p;
proc print;
run;
    
```

NOTE: Convergence criterion met.
Non-Linear Least Squares Summary Statistics
Dependent Variable Y

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	3	270110.46294	90036.82098	
Residual	9	1298.53706	144.28190	
Uncorrected Total	12	271409.00000		
(Corrected Total)	11	30858.91667		

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
B1	199.2697777	6.3586408292	184.88541039	213.65414497
B2	1.2363282	0.1398488386	0.91996548	1.55269097
B3	8.5722246	1.5086349396	5.15942620	11.98502294

OBS	X	Y	P
1	0.02	76	70.324
2	0.02	47	70.324
3	0.06	97	95.151
4	0.06	107	95.151
5	0.11	123	123.117
6	0.11	139	123.117
7	0.22	159	165.193
8	0.22	152	165.193
9	0.56	191	197.253
10	0.56	201	197.253
11	1.10	207	199.250
12	1.10	200	199.250

6- معادلة Morgan-Mercer-Flodin

```

data purmycin;
input x Y @@;
datalines;
0.02 76 0.02 47 0.06 97 0.06 107
0.11 123 0.11 139 0.22 159 0.22 152
0.56 191 0.56 201 1.10 207 1.10 200
proc nlin method=marquardt;
parameters b1 = 200
b2 = 22 b3=0.4 b4=0.04;
model y= (b1 * b2 + b3 * x ** b4) / (b2 + x ** b4);
output out=k predicted=p;
proc print;
run;

```

NOTE: Convergence criterion met.
Non-Linear Least Squares Summary Statistics
Dependent Variable Y

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	4	270614.69383	67653.67346	
Residual	8	794.30617	99.28827	
Uncorrected Total	12	271409.00000		
(Corrected Total)	11	30858.91667		

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
B1	226.2735057	28.631414651	160.24870814	292.29830325
B2	8.1115531	7.318174888	-8.76435129	24.98745743
B3	24.1626403	46.372039875	-82.77250703	131.09778770
B4	-0.9124009	0.458847625	-1.97051566	0.14571380

OBS	X	Y	P
1	0.02	76	61.760
2	0.02	47	61.760
3	0.06	97	101.722
4	0.06	107	101.722
5	0.11	123	129.226
6	0.11	139	129.226
7	0.22	159	159.738
8	0.22	152	159.738
9	0.56	191	191.301
10	0.56	201	191.301
11	1.10	207	205.752
12	1.10	200	205.752

7- معادلة Richards

```

data purmycin;
input x Y @@;
datalines;
0.02 76 0.02 47 0.06 97 0.06 107
0.11 123 0.11 139 0.22 159 0.22 152
0.56 191 0.56 201 1.10 207 1.10 200
proc nlin method=marquardt;
parameters b1 = 200
b2 = 22 b3=0.4 b4=0.04;
model y= b1 / ((1 + b3 * exp(-b2 * x)) ** (1 / b4)) ;
output out=k predicted=p;
proc print;run;
    
```

Non-Linear Least Squares Summary Statistics				
Dependent Variable Y				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	4	270653.66135	67663.41534	
Residual	8	755.33865	94.41733	
Uncorrected Total	12	271409.00000		
(Corrected Total)	11	30858.91667		

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
			B1	206.9560723
B2	3.2595354	1.7102333786	-0.68430790	7.20337868
B3	-1.0232828	0.0309570507	-1.09467057	-0.95189502
B4	-2.6272077	0.9599994201	-4.84099169	-0.41342371

The SAS System				
OBS	X	Y	P	
1	0.02	76	61.526	
2	0.02	47	61.526	
3	0.06	97	102.653	
4	0.06	107	102.653	
5	0.11	123	128.351	
6	0.11	139	128.351	
7	0.22	159	159.020	
8	0.22	152	159.020	
9	0.56	191	193.235	
10	0.56	201	193.235	
11	1.10	207	204.701	
12	1.10	200	204.701	

8- معادلة Verhulst

```

data purmycin;
input x Y @@;
datalines;
0.02 76 0.02 47 0.06 97 0.06 107
0.11 123 0.11 139 0.22 159 0.22 152
0.56 191 0.56 201 1.10 207 1.10 200
proc nlin method=marquardt;
parameters b1 = 200
b2 = 22 b3=0.4 ;
model y= b1 / (1 + b3 * exp(-b2 * x)) ;
output out=k predicted=p;
proc print;
run;

```


NOTE: Convergence criterion met.
Non-Linear Least Squares Summary Statistics
Dependent Variable Y

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	3	269824.46062	89941.48687
Residual	9	1584.53938	176.05993
Uncorrected Total	12	271409.00000	
(Corrected Total)	11	30858.91667	

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
B1	198.4662865	6.8096581248	183.06163854	213.87093449
B2	10.7973362	2.0394563751	6.18372609	15.41094630
B3	2.1036258	0.3858812804	1.23069427	2.97655733

OBS	X	Y	P
1	0.02	76	73.641
2	0.02	47	73.641
3	0.06	97	94.482
4	0.06	107	94.482
5	0.11	123	120.910
6	0.11	139	120.910
7	0.22	159	165.999
8	0.22	152	165.999
9	0.56	191	197.483
10	0.56	201	197.483
11	1.10	207	198.463
12	1.10	200	198.463

9- معادلة Exponential Decay

```
data purmycin;
input x Y ;
datalines;
1.10 76
1.10 47
0.56 97
0.56 107
0.22 123
0.22 139
0.11 159
0.11 152
0.06 191
```

```

0.06 201
0.02 207
0.02 200
proc nlin method=marquardt;
parameters b1 = 200
b2 = 77 b3=0.1 ;
model y= b1 - (b2 * (b3 ** x)) ;
output out=k predicted=p;
proc print;
run;

```

The SAS System				
NOTE: Convergence criterion met.				
Non-Linear Least Squares Summary Statistics				Dependent Variable Y
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	3	269673.43947	89891.14649	
Residual	9	1735.56053	192.84006	
Uncorrected Total	12	271409.00000		
(Corrected Total)	11	30858.91667		
Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
B1	64.1761245	12.256236648	36.45035505	91.90189391
B2	-147.6139768	12.407031844	-175.68087156	-119.54708204
B3	0.0395859	0.034554462	-0.03858244	0.11775414
Asymptotic Correlation Matrix				
Corr	B1	B2	B3	
B1	1	0.69614048	-0.793031106	
B2	0.69614048	1	-0.250415262	
B3	-0.793031106	-0.250415262	1	
The SAS System				
OBS	X	Y	P	
1	1.10	76	50.086	
2	1.10	47	50.086	
3	0.56	97	118.408	
4	0.56	107	118.408	
5	0.22	123	157.511	
6	0.22	139	157.511	
7	0.11	159	169.559	
8	0.11	152	169.559	
9	0.06	191	174.942	
10	0.06	201	174.942	
11	0.02	207	179.206	
12	0.02	200	179.206	

Logistic -10 معادلة

```

data purmycin;
input x Y @@;
datalines;
0.02 76 0.02 47 0.06 97 0.06 107
0.11 123 0.11 139 0.22 159 0.22 152
0.56 191 0.56 201 1.10 207 1.10 200
proc nlin method=marquardt;
parameters a = 200
b =0. 2 c=0.4 d=-0.7;
model y=(a+(b*(1+d)-a)*exp(-c*x))/(1+d*exp(-c*x)) ;
output out=k predicted=p;
proc print;
run;
    
```

NOTE: Convergence criterion met.				
Non-Linear Least Squares Summary Statistics				
Dependent Variable Y				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	4	270612.27847	67653.06962	
Residual	8	796.72153	99.59019	
Uncorrected Total	12	271409.00000		
(Corrected Total)	11	30858.91667		
Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
A	211.2055138	32.295124812	136.73210393	285.67892362
B	32.8953289	15.883745579	-3.73300750	69.52366522
C	1.4450577	6.138107672	-12.70958057	15.59969589
D	-0.8520669	0.642435581	-2.33354026	0.62940654
OBS	X	Y	P	
1	0.02	76	62.393	
2	0.02	47	62.393	
3	0.06	97	100.609	
4	0.06	107	100.609	
5	0.11	123	128.831	
6	0.11	139	128.831	
7	0.22	159	160.691	
8	0.22	152	160.691	
9	0.56	191	192.285	
10	0.56	201	192.285	
11	1.10	207	204.692	
12	1.10	200	204.692	

11- Mitscherlich Law of Diminishing Returns معادلة

$$y = b_1 + b_2 * \exp(-b_3 * x)$$

12- Saturation Kinetics Model معادلة

$$y = (b * c + a * x^{**d}) / (c + x^{**d})$$

13- Yield Density معادلة

$$y = (b_1 + b_2 * x + b_3 * x^{**2})^{*(-1)}$$

14 - Density معادلة

$$y = (b_1 + b_2 * x)^{*(-1 / b_3)}$$

15- RNB Model 1 معادلة

$$y = p + q / (1 + \exp(r + s * x))$$

16- RNB Model 2 معادلة

$$y = u + v * (1 - \exp(w * x))$$

17- Compartmental model معادلة

$$y = a * \exp(-b * x) * (1 - \exp(-c * (x - d)))$$

18- Peal-Reed معادلة

$$y = b_1 / (1 + b_2 * \exp(-(b_3 * x + b_4 * x^{**2} + b_5 * x^{**3})))$$

19-- Von Bertalanffy معادلة

$$y = (b_1^{** (1 - b_4)} - b_2 * \exp(-b_3 * x))^{** (1 / (1 - b_4))}$$

20- معادلة

$$Y = \delta + (\alpha - \delta) / (1 + \exp(\beta * \log(\text{period} / \gamma)))$$

21- Asymptotic Regression/Growth Model معادلة

$$Y = b_1 + b_2 * \exp(b_3 * x)$$

ملاحظة:

يمكن استعمال برنامج SPSS لتنفيذ المعادلات اللاخطية والحصول على نتائج مطابقة فعند اختيار المعادلة رقم 7 مثلا فان التحليل يمكن ان يجرى بعد كتابة البيانات في الصفحة الاولى واختيار Analyze ← regression ← nonlinear Model فيظهر مربع حوار نضع x في المربع المؤشر امامه dependent فيما نضع المعادلة في المربع المؤشر امامه Model Expression ثم ننقر على الزر parameters فيظهر مربع حوار صغير نكتب فيه B1 امام المربع المؤشر name ونضع قيمة B1 في مربع starting value ثم ننقر add ثم نضيف B2 ونضع قيمته ثم الى ان نكمل جميع قيم B ثم continue ثم ok فتظهر النتائج.

5-3-17- طريقة المربعات الصغرى الموزونة للانحدار اللاخطي

يمكن الحصول على تقديرات المربعات الصغرى الموزونة Weighted Least Square لوصف النموذج اللاخطي اللوجستيكي بأستعمال الايعاز الآتي:

```
data mold;
input time Y @@;
w = 1/time;
datalines;
6 0.00 7 3.25 8 12.99 9 58.44
10 128.25 11 224.03 12 394.58 14 456.33
proc nlin method=marquardt ;
parameters b0 = 456.33
b1 = -13.9130705492334
b2 = 1.29775227563122 ;
model Y = b0/(1+exp(-b1-b2*time)) ;
_weight_ = w;
output out=n1 p=phat1;
proc print;
run;
```

```
proc nlin method=marquardt ;
parameters b0 = 456.33
b1 = -13.9130705492334
b2 = 1.29775227563122 ;
model Y = b0/(1+exp(-b1-b2*time)) ;
output out=n2 p=phat2;
proc print;
run;
```

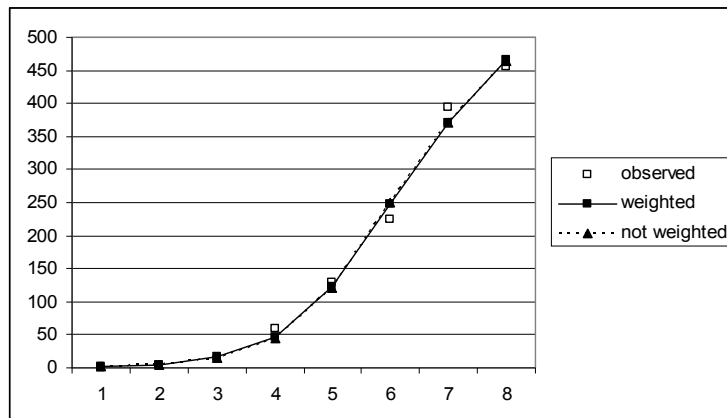
Non-Linear Least Squares Summary Statistics			Dependent Variable Y	
Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
B0	479.9984567	23.433925825	419.76050576	540.23640770
B1	-12.5540816	1.313951256	-15.93165191	-9.17651136
B2	1.1476599	0.127977389	0.81868827	1.47663144

Non-Linear Least Squares Summary Statistics
Dependent Variable Y

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	3	432705.15672	144235.05224
Residual	5	1457.32818	291.46564
Uncorrected Total	8	434162.48490	
(Corrected Total)	7	230043.51779	

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
B0	477.4194772	21.104923820	423.16832975	531.67062473
B1	-12.7637257	1.409511929	-16.38693898	-9.14051249
B2	1.1681395	0.135646342	0.81945455	1.51682449

The SAS System					
OBS	TIME	Y	W	PHAT1	PHAT2
1	6	0.00	0.16667	1.652	1.507
2	7	3.25	0.14286	5.168	4.814
3	8	12.99	0.12500	15.915	15.143
4	9	58.44	0.11111	46.807	45.502
5	10	128.25	0.10000	121.911	120.818
6	11	224.03	0.09091	248.417	248.945
7	12	394.58	0.08333	370.406	371.424
8	14	456.33	0.07143	466.107	464.600



شكل 73: وصف منحنى الاستجابة باستعمال طريقة المربعات الصغرى
الموزونة للانحدار اللاخطي

18-3-5- المعادلة العامة لوصف منحنى الاستجابة (الجرعة بدون تحويل لوغاريتمي)

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{EC50}/X)^{\text{HillSlope}})$$

المعادلة اعلاه خاصة ببرنامج Prism ويمكن اعادة صياغتها لغرض تنفيذها
باستعمال برنامج SAS.

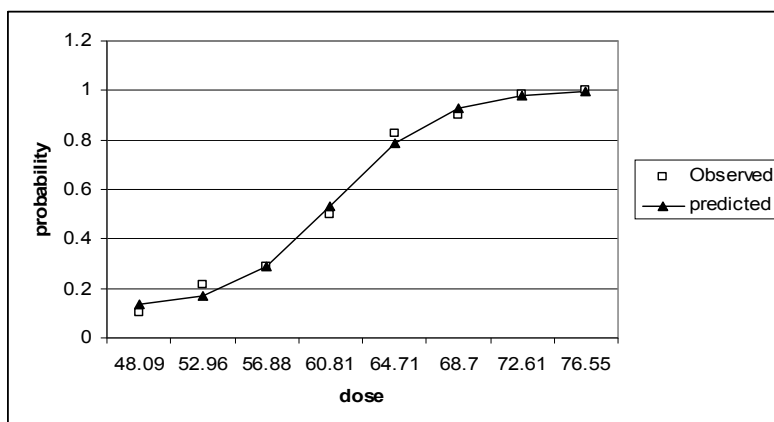
```
data d;
input dose D;
cards;
49.0908      0.10169
52.9663      0.21667
56.8853      0.29032
60.8135      0.50000
64.7143      0.82540
68.7068      0.89831
72.6106      0.98387
76.5597      1.00000
proc nlin;
parms Bottom = 1.69 Top=1.88 slope= 1;
model D=Bottom + (Top-Bottom)/(1 + (61.3/DOSE)**Slope);
output out=new p=phat;
proc print;run;
```

عند تكرار تغيير قيمة EC50 ومعاودة التنفيذ فان افضل قيمة تحقق اقل مجموع لمربعات الخطا هي 61.3.

The SAS System			
Non-Linear Least Squares Iterative Phase		Dependent Variable D	
Method: Gauss-Newton			
NOTE: Convergence criterion met.			
Non-Linear Least Squares Summary Statistics		Dependent Variable D	
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	3	3.8410813394	1.2803604465
Residual	5	0.0067373010	0.0013474602
Uncorrected Total	8	3.8478186404	
(Corrected Total)	7	0.9482735920	

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
BOTTOM	0.12629727	0.0316638736	0.044903872	0.207690669
TOP	1.00809526	0.0303798996	0.930002379	1.086188151
SLOPE	19.92925830	3.4326838311	11.105391488	28.753125107

OBS	DOSE	D	PHAT
1	49.0908	0.10169	0.13672
2	52.9663	0.21667	0.17176
3	56.8853	0.29032	0.28854
4	60.8135	0.50000	0.53226
5	64.7143	0.82540	0.78459
6	68.7068	0.89831	0.92577
7	72.6106	0.98387	0.97891
8	76.5597	1.00000	0.99771



شكل 74: وصف منحنى الاستجابة للجرعة دون تحويل لوغاريتمي

اعتمادا على قيم المعالم التي حصلنا عليها من النتائج يمكن كتابة صيغة المعادلة الخاصة بمنحنى الاستجابة لهذه البيانات كالآتي:

$$p=1.008+ (0.126-1.008)/(1.008 + (61.3/dose)**-19.929);$$

للتنبؤ باي احتمالية ننفذ قطعة البرنامج الآتي باستعمال برنامج SAS:

```
data d;
input dose;
p=1.008+ (0.126-1.008)/(1.008 + (61.3/dose)** 19.929);
CARDS;
60.81
proc print;
run;
```

The SAS System		
OBS	DOSE	P
1	60.81	0.60368

19-3-5- طريقة الانحدار المجزء من الدرجة الاولى:Spline regression

يتضمن وجود معادلتين انحدار من الدرجة الاولى يشتركان بنقطة تسمى المفصل (Joint).

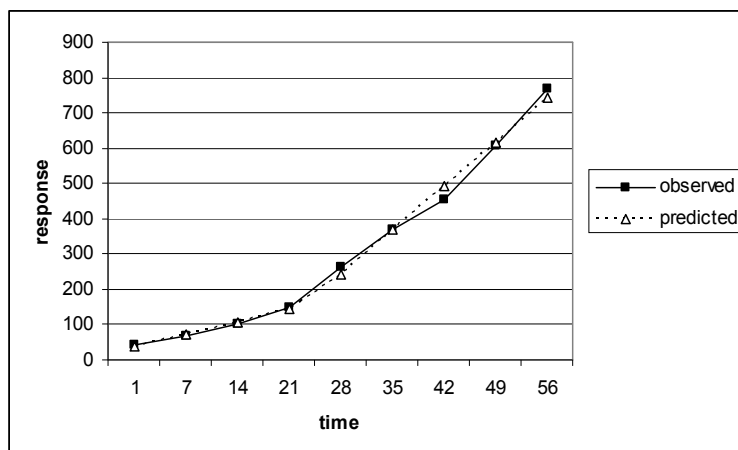
```
DATA t;
INPUT no time ;
DATALINES;
44 1
66 7
100 14
150 21
265 28
370 35
455 42
605 49
770 56
PROC NLIN DATA = t;
PARMS a = 56 b = 1 c = 4 x0 = 21;
IF time LE x0 THEN do;
MODEL no = a+b*time;end;
if time gt x0 then do;
MODEL no = a-c*x0+(b+c)*time;
```

```
end;
output out=g predicted=yhat;
proc print;
RUN;
```

Non-Linear Least Squares Summary Statistics				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	4	1408905.9917	352226.4979	
Residual	5	2961.0083	592.2017	
Uncorrected Total	9	1411867.0000		
(Corrected Total)	8	525130.8889		

Parameter	Estimate	Asymptotic		Asymptotic 95 %	
		Std. Error		Confidence Interval	
		Lower	Upper		
A	33.27252503	21.273225122	-21.411248464	87.956298519	
B	5.27697442	1.623248324	1.104342238	9.449606594	
C	12.50873987	1.960487173	7.469220197	17.548259542	
X0	22.96574459	2.648500682	16.157655525	29.773833661	

The SAS System				
OBS	NO	TIME	YHAT	
1	44	1	38.549	
2	66	7	70.211	
3	100	14	107.150	
4	150	21	144.089	
5	265	28	244.000	
6	370	35	368.500	
7	455	42	493.000	
8	605	49	617.500	
9	770	56	742.000	



شكل 75: وصف منحنى الاستجابة للجرعة طريقة الانحدار المجزء من الدرجة الاولى

هنا سيكون لدينا معادلتني توقع من الدرجة الاولى :

أ- عندما يكون الوقت 22.96 او اقل نستعمل المعادلة :

$$no = a+b*time$$

ب- عندما يكون الوقت 22.96 فاكثر نستعمل المعادلة :

$$no = a-c*x0+(b+c)*time$$

20-3-5- طريقة الانحدار المجزء من الدرجة الثانية

Quadratic Spline regression

ان استعمال الانحدار المجزء يتضمن وجود انحدارين خطيين من الدرجة الثانية بينهما عقدة والتي تمثل بداية الهضبة اي ان السرعة تبقى ثابتة بعد تلك النقطة.

مثال : البيانات ادناه تمثل الزمن (x) و سرعة التفاعل (y) لانزيم المطلوب تقدير شكل منحنى الاستجابة؟

```
DATA a;  
INPUT x y ;  
DATALINES;  
1      10.2  
2      11.5  
3      12.5  
4      13.3  
5      14.0  
6      14.1  
7      14.2  
8      14.0  
9      14.2  
PROC NLIN ;  
PARMS a = 101 b = 2.7 c = -0.002;  
x0 = -.5*b / c;  
IF x < x0 THEN do;  
MODEL y = a+b*x+c*x*x;end;  
if x ge x0 then do;  
MODEL y = a+b*x0+c*x0*x0;end;
```

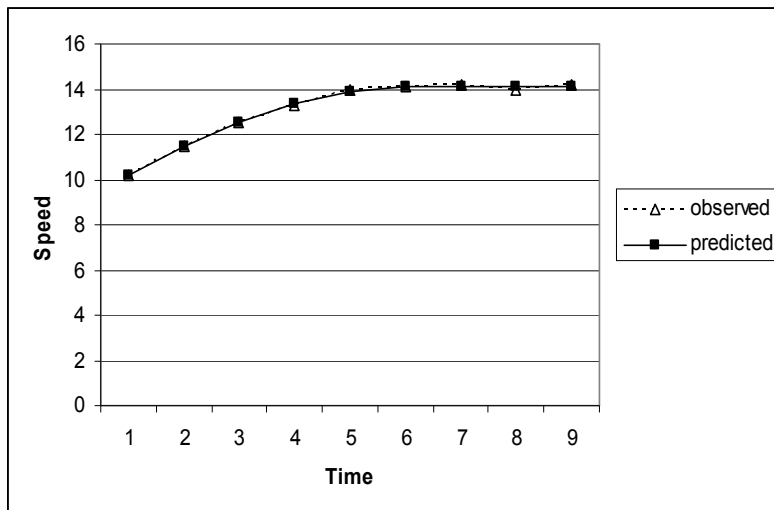
```
IF _obs_=1 and _iter_ =. THEN DO;
plateau = a+b*x0+c*x0*x0;end;
PUT / x0 = plateau= ;
output out=hg predicted=p;
proc print;
RUN;
```

Non-Linear Least Squares Summary Statistics				
Dependent Variable TIME				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	3	1563.4687530	521.1562510	
Residual	6	0.0512470	0.0085412	
Uncorrected Total	9	1563.5200000		
(Corrected Total)	8	16.4088889		

Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
			A	8.58455777
B	17.26049241	0.8912277583	15.079735069	19.441249744
C	-13.39486662	1.1006956730	-16.088173848	-10.701559387

X0=0.644295046 PLATEAU=14.144982646 قيمة الهضبة

OBS	X	y	P
1	1	10.2	10.1767
2	2	11.5	11.5009
3	3	12.5	12.5572
4	4	13.3	13.3456
5	5	14.0	13.8661
6	6	14.1	14.1187
7	7	14.2	14.1450
8	8	14.0	14.1450
9	9	14.2	14.1450



شكل 76: العلاقة بين الجرعة والوقت للمثال السابق.

4-5- وصف منحنى الاستجابة للجرعة ذو الشكل U و β و J

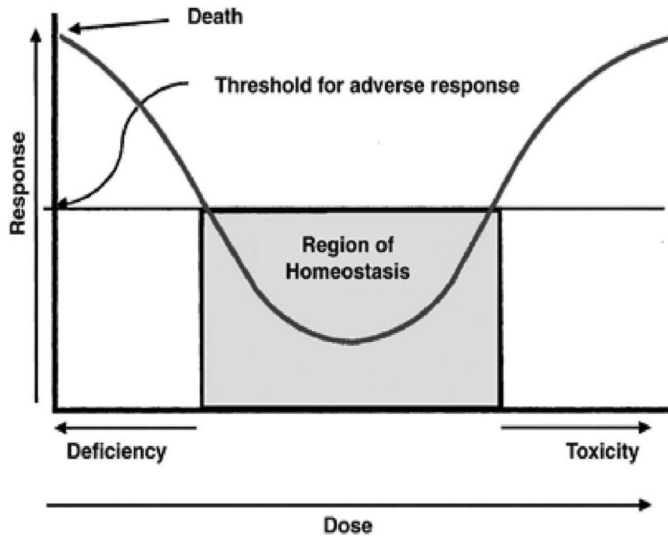
U-Shape, Inverted U-Shape and J-shape Dose-Response

ان العلاقة بين الجرعة والاستجابة التي تأخذ شكل الحرف يو والتي يطلق عليها عادة (Hormesis) - وهو مصطلح اغريقي يعني للاثارة "to excite" - تعود في بدايتها للباحث Schulz من جامعة Greifswald في المانيا والذي نشر بحثا عام 1887 اشار فيه بان هنالك العديد من السموم التي تؤدي الى تحسين فعالية الفطريات عند استعمالها بتركيز منخفضة ولكنها تسبب تثبيطا لفعاليتها عند استعمالها بتركيز عالية. وبذلك فتح الباب للمزيد من النقاشات حول العلاقة بين الجرعة والاستجابة من حيث كونها خطية او حدية (Thresold) او ثنائية الطور (Biphase) (مثل المنحنى U او J). وبذلك فقد وضع هذا الباحث اساس نظرية الجرعة المنخفضة محفزة/ الجرعة العالية مثبطة (low-dose stimulation/high-dose inhibition).

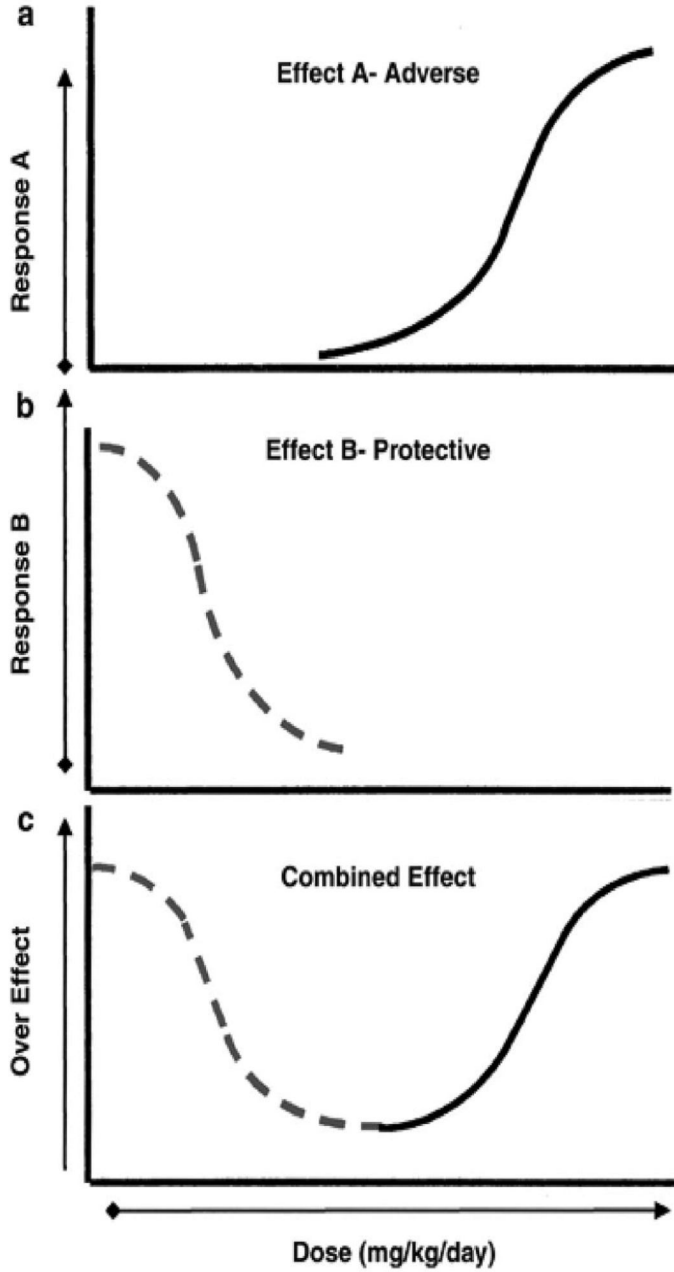
وقد استحوذت ظاهرة Hormesis على اهتمام كبير اذ تم الاشارة اليها في العديد من البحوث البيولوجية والسموم والادوية فضلا عن بحوث الصحة

العامة مثل علاقة وزن الجسم ومستوى الكوليستيرول او الايثانول المستهلك والعمر او التمارين الرياضية والاستجابة المناعية . وقد اشارت العديد من الدراسات الى ان الجرعة المنخفضة من المضادات الحيوية مثل البنسلين والارثرومييسين والستربتومييسين تعمل كمحفزات نمو للبكتريا ويكون تأثيرها عكسي في الجرعة العالية واشارت بعض الدراسات الى ان الجرعة المنخفضة من فيتامين D تعمل كعامل محفز لشفاء الجروح فيما تؤدي الجرعة العالية منها الى تقليل معدل الشفاء من ناحية اخرى فقد وجد ان الجرعة العالية من هذا الفيتامين تكون مفيدة في علاج داء الصدفية (psoriasis).

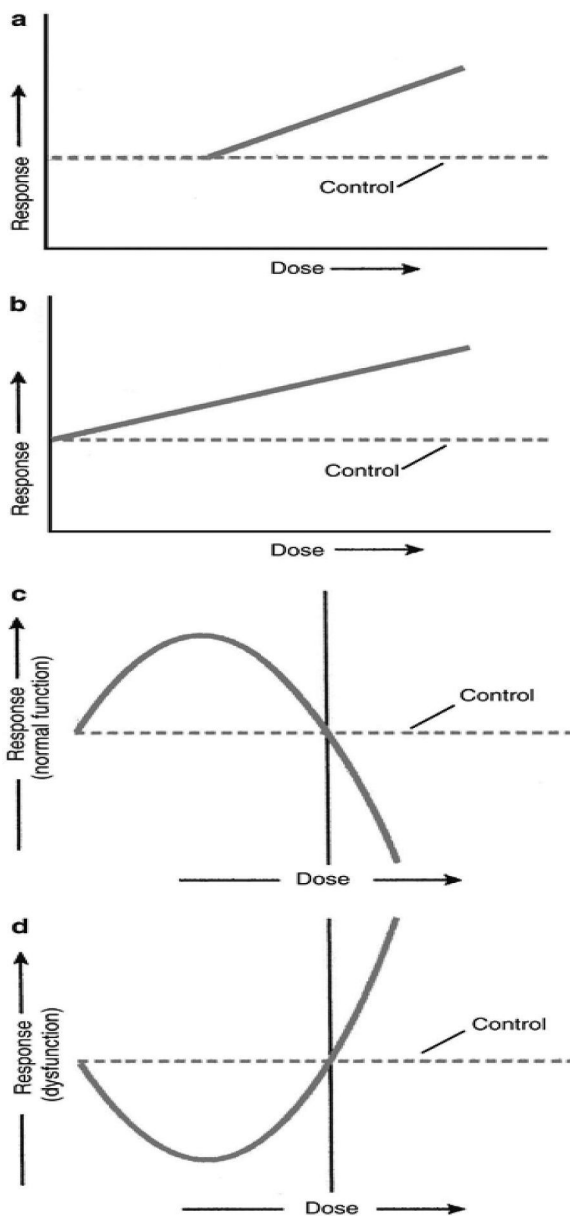
ان ظاهرة الشكل يو لمنحنى الاستجابة يمكن حصولها بصورة واسعة ومستقلة الا ان محاولات تقييم هذه الظاهرة ووضعها في اطار واحد وعام كانت قليلة ولغرض التعرف اكثر عن هذا الموضوع ، يمكن للقارئ مراجعة البحثان المنشوران من قبل (Hayes, و Calabrese and Baldwin (2001 و (2008).



شكل 77: العلاقة بين الجرعة والاستجابة لبعض الفيتامينات ويلاحظ ان جزء من المنحنى U والذي يقع اسفل التأثير الحدي للزيادة والنقصان للجرعة



شكل 78: شكل نظري لانواع العلاقة بين الجرعة والاستجابة وتمثل ظاهرة hormesis اذ ان شكل (a) يوضح زيادة الاستجابة العكسية مع الجرع العالية (b) يوضح زيادة الاستجابة الوقائية مع زيادة الجرعة (c) منحنى التأثير المشترك وبشكل U



شكل 79: نماذج من منحنيات الاستجابة اذ ان (a) النموذج الحدي

(b) النموذج الخطي (اللاحدي) (c) نموذج β (d) نموذج

J

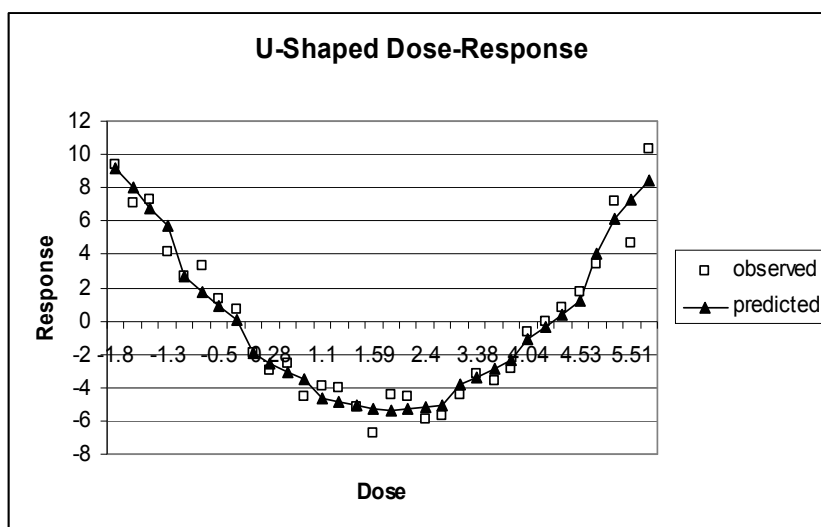
أ- وصف المنحنى U باستعمال الانحدار اللاخطي في برنامج SAS

مثال: البيانات ادناه تمثل الجرعة والاستجابة المطلوب وصف منحنى الاستجابة؟

```
DATA quad;
INPUT ldose response @@;
DATALINES;
-1.8367  9.3998  -1.6735  7.0843  -1.5102  7.3215
-1.3469  4.1491  -0.8571  2.7141  -0.6939  3.2997
-0.5306  1.3535  -0.3673  0.7282  0.1224  -1.9571
0.2857  -3.0114  0.4490  -2.5710  0.6122  -4.5958
1.1020  -3.9253  1.2653  -3.9741  1.4286  -5.1595
1.5918  -6.7764  2.0816  -4.4041  2.2449  -4.5498
2.4082  -5.8774  2.5714  -5.6923  3.2245  -4.4493
3.3878  -3.1910  3.5510  -3.5516  3.7143  -2.9104
4.0408  -0.6672  4.2041  -0.0760  4.3673  0.8424
4.5306  1.6890  5.0204  3.4343  5.3469  7.2191
5.5102  4.6931  5.6735  10.2867
PROC NLIN;
PARMS c=15 b=0.4 d=0.6;
MODEL response = c + b*(ldose-d)**2;;
OUTPUT OUT=ff PREDICTED=Pff;
PROC PRINT;
RUN;
```

Non-Linear Least Squares Summary Statistics				
Dependent Variable RESPONSE				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	3	700.66978973	233.55659658	
Residual	29	27.55184888	0.95006375	
Uncorrected Total	32	728.22163861		
(Corrected Total)	31	727.91648236		
Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
C	-5.401915951	0.26061193179	-5.9349232499	-4.8689086524
B	1.009896953	0.03730695695	0.9335962244	1.0861976822
D	1.967815313	0.03736759818	1.8913905597	2.0442400661
The SAS System				
OBS	LDOSE	RESPONSE	PFF	
1	-1.8367	9.3998	9.21567	
2	-1.6735	7.0843	7.98849	
3	-1.5102	7.3215	6.81439	

4	-1.3469	4.1491	5.69416
5	-0.8571	2.7141	2.65721
6	-0.6939	3.2997	1.75293
7	-0.5306	1.3535	0.90194
8	-0.3673	0.7282	0.10481
9	0.1224	-1.9571	-1.96265
10	0.2857	-3.0114	-2.54440
11	0.4490	-2.5710	-3.07229
12	0.6122	-4.5958	-3.54604
13	1.1020	-3.9253	-4.64486
14	1.2653	-3.9741	-4.90350
15	1.4286	-5.1595	-5.10829
16	1.5918	-6.7764	-5.25913
17	2.0816	-4.4041	-5.38884
18	2.2449	-4.5498	-5.32438
19	2.4082	-5.8774	-5.20606
20	2.5714	-5.6923	-5.03400
21	3.2245	-4.4493	-3.80703
22	3.3878	-3.1910	-3.36560
23	3.5510	-3.5516	-2.87064
24	3.7143	-2.9104	-2.32152
25	4.0408	-0.6672	-1.06212
26	4.2041	-0.0760	-0.35145
27	4.3673	0.8424	0.41259
28	4.5306	1.6890	1.23095
29	5.0204	3.4343	4.00858
30	5.3469	7.2191	6.12930
31	5.5102	4.6931	7.27077
32	5.6735	10.2867	8.46609



شكل 80: منحنى الاستجابة ذو الشكل يو باستعمال الانحدار اللاخطي

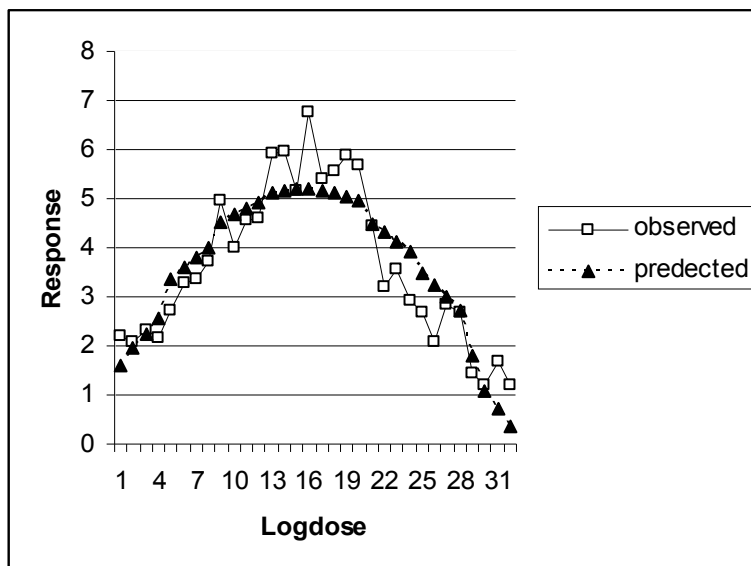
ب- وصف المنحنى β باستعمال الانحدار اللاخطي في برنامج SAS

```

DATA quad;
INPUT ldose response @@;
DATALINES;
-1.8367 2.2      -1.6735  2.0843 -1.5102  2.3215 -1.3469  2.1491
-0.8571 2.7141  -0.6939  3.2997 -0.5306  3.3535 -0.3673  3.7282
0.1224 4.9571   0.2857  4.0114  0.4490  4.5710  0.6122  4.5958
1.1020 5.9253   1.2653  5.9741  1.4286  5.1595  1.5918  6.7764
2.0816 5.4041   2.2449  5.5498  2.4082  5.8774  2.5714  5.6923
3.2245 4.4493   3.3878  3.1910  3.5510  3.5516  3.7143  2.9104
4.0408 2.6672   4.2041  2.0760  4.3673  2.8424  4.5306  2.6890
5.0204 1.4343   5.3469  1.2191  5.5102  1.6931  5.6735  1.2
PROC NLIN;
PARMS c=15 b=0.4 d=0.6;
MODEL response = c + b*(ldose-d)**2;;
OUTPUT OUT=ff PREDICTED=Pff;
PROC PRINT;
RUN;
    
```

The SAS System				
Non-Linear Least Squares Iterative Phase			Dependent Variable	
RESPONSE			Method:Gauss-Newton	
NOTE: Convergence criterion met.				
Non-Linear Least Squares Summary Statistics			Dependent Variable	
RESPONSE				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	3	487.45524495	162.48508165	
Residual	29	13.75295673	0.47423989	
Uncorrected Total	32	501.20820168		
(Corrected Total)	31	78.76295718		
Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
C	5.219244950	0.18333807951	4.8442792538	5.5942106468
B	-0.299266698	0.02635800223	-0.3531744663	-0.2453589302
D	1.635803534	0.09159740482	1.4484671947	1.8231398736
The SAS System				
OBS	LDOSE	RESPONSE	PFF	
1	-1.8367	2.2000	1.61060	
2	-1.6735	2.0843	1.94183	
3	-1.5102	2.3215	2.25730	
4	-1.3469	2.1491	2.55681	
5	-0.8571	2.7141	3.35943	
6	-0.6939	3.2997	3.59497	
7	-0.5306	3.3535	3.81470	

8	-0.3673	3.7282	4.01846
9	0.1224	4.9571	4.53381
10	0.2857	4.0114	4.67375
11	0.4490	4.5710	4.79773
12	0.6122	4.5958	4.90568
13	1.1020	5.9253	5.13397
14	1.2653	5.9741	5.17816
15	1.4286	5.1595	5.20640
16	1.5918	6.7764	5.21867
17	2.0816	5.4041	5.15977
18	2.2449	5.5498	5.10822
19	2.4082	5.8774	5.04070
20	2.5714	5.6923	4.95728
21	3.2245	4.4493	4.46391
22	3.3878	3.1910	4.30065
23	3.5510	3.5516	4.12154
24	3.7143	2.9104	3.92637
25	4.0408	2.6672	3.48828
26	4.2041	2.0760	3.24524
27	4.3673	2.8424	2.98639
28	4.5306	2.6890	2.71144
29	5.0204	1.4343	1.79100
30	5.3469	1.2191	1.09767
31	5.5102	1.6931	0.72697
32	5.6735	1.2000	0.34030

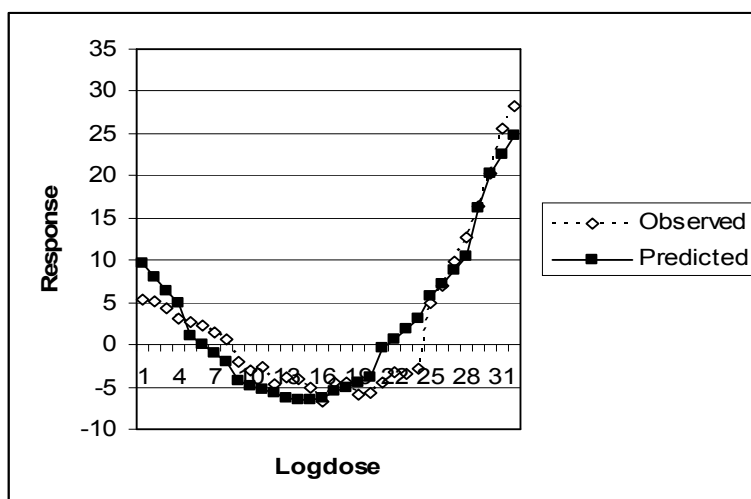


شكل 81: منحنى الاستجابة ذو الشكل β باستعمال الانحدار اللاخطي

ج- وصف المنحنى ل باستخدام الانحدار اللاخطي في برنامج SAS

```

DATA g;
INPUT ldose response @@;
DATALINES;
-1.8367 5.3998 -1.6735 5.0843 -1.5102 4.3215
-1.3469 3.1491 -0.8571 2.7141 -0.6939 2.2997
-0.5306 1.3535 -0.3673 0.7282 0.1224 -1.9571
0.2857 -3.0114 0.4490 -2.5710 0.6122 -4.5958
1.1020 -3.9253 1.2653 -3.9741 1.4286 -5.1595
1.5918 -6.7764 2.0816 -4.4041 2.2449 -4.5498
2.4082 -5.8774 2.5714 -5.6923 3.2245 -4.4493
3.3878 -3.1910 3.5510 -3.5516 3.7143 -2.9104
4.0408 4.8672 4.2041 6.9760 4.3673 9.8424
4.5306 12.6890 5.0204 16.4343 5.3469 20.2191
5.5102 25.6931 5.6735 28.2867
PROC NLIN;
PARMS c=15 b=0.4 d=0.6;
MODEL response = c + b*(ldose-d)**2;;
OUTPUT OUT=ff PREDICTED=Pff;
PROC PRINT;
RUN;
    
```



شكل 82: منحنى الاستجابة ذو الشكل ل باستخدام الانحدار اللاخطي

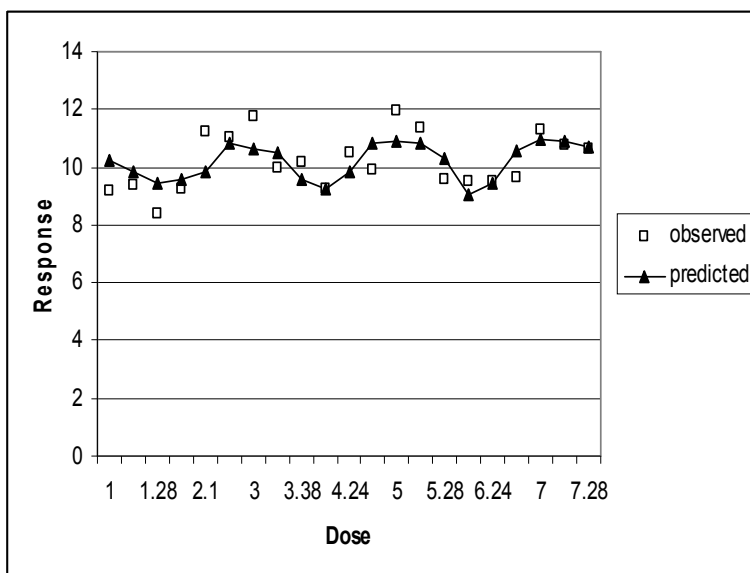
د- وصف منحنى الاستجابة الموجي (Sine Wave) في برنامج SAS

```

DATA sine;
INPUT dose response @@;
cards;
1 9.16424 1.14286 9.36789 1.28571 8.35593
2 9.25717 2.10286 11.2137 2.48571 11.0139
3 11.7462 3.04286 9.97441 3.38571 10.1522
4 9.23485 4.24286 10.5293 4.68571 9.87938
5 11.9366 5.04286 11.3415 5.28571 9.59675
6 9.52203 6.24286 9.51668 6.68571 9.61317
7 11.3173 7.14286 10.7327 7.28571 10.6132
PROC NLIN;
PARMS p0=10 p1=1.9 p2=2.9 ;
MODEL response = p0 + p1 * sin(p2 * dose);
OUTPUT OUT=ff PREDICTED=Phat;
PROC PRINT;
RUN;
    
```

Non-Linear Least Squares Summary Statistics				
Dependent Variable RESPONSE				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	
Regression	3	2190.2870989	730.0956996	
Residual	18	11.0704041	0.6150224	
Uncorrected Total	21	2201.3575030		
(Corrected Total)	20	18.9872446		
Parameter	Estimate	Asymptotic Std. Error	Asymptotic 95 % Confidence Interval	
			Lower	Upper
P0	10.01094444	0.17889696693	9.6350983455	10.386790540
P1	0.96288385	0.28583154584	0.3623780282	1.563389681
P2	2.91229568	0.06332609678	2.7792533639	3.045337991
OBS	DOSE	RESPONSE	PHAT	
1	1.00000	9.1642	10.2298	
2	1.14286	9.3679	9.8322	
3	1.28571	8.3559	9.4651	
4	2.00000	9.2572	9.5847	
5	2.10286	11.2137	9.8585	
6	2.48571	11.0139	10.7975	
7	3.00000	11.7462	10.6223	
8	3.04286	9.9744	10.5249	
9	3.38571	10.1520	9.6048	
10	4.00000	9.2349	9.2465	

11	4.24286	10.5293	9.8103
12	4.68571	9.8794	10.8601
13	5.00000	11.9366	10.8884
14	5.04286	11.3415	10.8323
15	5.28571	9.5968	10.3087
16	6.00000	9.5220	9.0663
17	6.24286	9.5167	9.4141
18	6.68571	9.6132	10.5714
19	7.00000	11.3173	10.9733
20	7.14286	10.7327	10.9045
21	7.28571	10.6132	10.6833



شكل 83: وصف منحنى الاستجابة الموجي الجيبى باستعمال الانحدار اللاخطي

5-5- علاقة LD50 بشكل منحنى الاستجابة

على الرغم من أهمية قيمة LD50 كمقياس لفاعلية الجرعة عند الحد 50% إلا أنها لا تعطي مؤشرا عن شكل منحنى الاستجابة الكلي ، إذ يمكن ان يختلف شكل المنحنى لنوعين من السموم قبل قيمة LD50 المقدره وقد يأخذ هذا الاختلاف وضعاً عكسيا بعدها كما موضح في المثال الآتي:

```

data s;
input ldose N y x ;
p1=x/N;
p2=y/N;
cards;
1.691      59      6      1
1.724      60     13      4
1.755      62     18     10
1.784      56     28     24
1.811      63     52     57
1.837      59     53     58
1.861      62     61     72
1.884      60     60     82

proc probit data=s inverscal;
model x/N = lDose;
output out=new1 p1=p1_h1;
proc print;
run;

proc probit data=s inverscal;
model y/N = lDose;
output out=new2 p2=p2_h2;
proc print;
run;

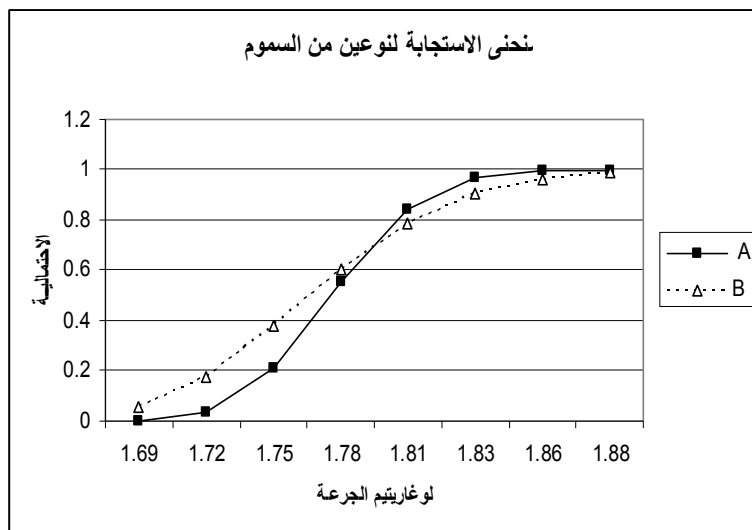
```


The SAS System			
Probit Procedure			
Probit Analysis on LD05E			
Probability	LD05E 95 Percent Fiducial Limits		
		Lower	Upper
0.01	1.70693	1.69093	1.71865
0.02	1.71548	1.70108	1.72611
0.03	1.72091	1.70751	1.73087
0.04	1.72500	1.71233	1.73446
0.05	1.72832	1.71624	1.73739
0.06	1.73115	1.71956	1.73989
0.07	1.73362	1.72247	1.74209
0.08	1.73584	1.72506	1.74406
0.09	1.73786	1.72742	1.74587
0.10	1.73972	1.72958	1.74753
0.15	1.74742	1.73849	1.75447
0.20	1.75353	1.74548	1.76007
0.25	1.75878	1.75140	1.76495
0.30	1.76349	1.75664	1.76942
0.35	1.76785	1.76142	1.77363
0.40	1.77199	1.76587	1.77771
0.45	1.77600	1.77010	1.78173
0.50	1.77995	1.77418	1.78578
0.55	1.78389	1.77818	1.78990
0.60	1.78790	1.78216	1.79417
0.65	1.79204	1.78619	1.79867
0.70	1.79640	1.79037	1.80349
0.75	1.80112	1.79479	1.80876
0.80	1.80636	1.79965	1.81472
0.85	1.81248	1.80522	1.82174
0.90	1.82017	1.81213	1.83067
0.91	1.82203	1.81379	1.83284
0.92	1.82405	1.81558	1.83520
0.93	1.82627	1.81755	1.83780
0.94	1.82875	1.81975	1.84071
0.95	1.83157	1.82224	1.84404
0.96	1.83489	1.82517	1.84796
0.97	1.83898	1.82875	1.85279
0.98	1.84441	1.83350	1.85922
0.99	1.85296	1.84096	1.86938

The SAS System						
OBS	LD05E	N	Y	X	P1	P1_H1
1	1.691	59	6	1	0.01695	0.00230
2	1.724	60	13	4	0.06667	0.03734
3	1.755	62	18	10	0.16129	0.21337
4	1.784	56	28	24	0.42857	0.55139
5	1.811	63	52	57	0.90476	0.83877
6	1.837	59	53	58	0.98305	0.96545
7	1.861	62	61	72	1.16129	0.99509
8	1.884	60	60	82	1.36667	0.99954

The SAS System							
Probit Procedure							
Probit Analysis on LD05E							
Probability		LD05E 95 Percent Fiducial Limits					
		Lower			Upper		
0.01		1.65289		1.62991		1.67033	
0.02		1.66670		1.64594		1.68253	
0.03		1.67546		1.65610		1.69028	
0.04		1.68205		1.66372		1.69613	
0.05		1.68741		1.66992		1.70090	
0.06		1.69198		1.67518		1.70496	
0.07		1.69598		1.67979		1.70853	
0.08		1.69956		1.68391		1.71173	
0.09		1.70282		1.68766		1.71465	
0.10		1.70582		1.69110		1.71734	
0.15		1.71823		1.70529		1.72854	
0.20		1.72810		1.71648		1.73752	
0.25		1.73657		1.72600		1.74531	
0.30		1.74417		1.73446		1.75239	
0.35		1.75122		1.74222		1.75904	
0.40		1.75790		1.74948		1.76545	
0.45		1.76437		1.75640		1.77175	
0.50		1.77074		1.76310		1.77806	
0.55		1.77710		1.76968		1.78450	
0.60		1.78357		1.77624		1.79116	
0.65		1.79025		1.78289		1.79818	
0.70		1.79730		1.78976		1.80572	
0.75		1.80490		1.79704		1.81398	
0.80		1.81337		1.80500		1.82332	
0.85		1.82324		1.81415		1.83436	
0.90		1.83565		1.82548		1.84840	
0.91		1.83865		1.82820		1.85182	
0.92		1.84191		1.83114		1.85553	
0.93		1.84549		1.83437		1.85963	
0.94		1.84949		1.83797		1.86421	
0.95		1.85406		1.84206		1.86945	
0.96		1.85942		1.84685		1.87562	
0.97		1.86601		1.85273		1.88321	
0.98		1.87477		1.86052		1.89334	
0.99		1.88858		1.87276		1.90933	
OBS	LD05E	N	Y	X	SQD05E	P2	P2_H2
1	1.691	59	6	1	2.85948	0.10169	0.05774
2	1.724	60	13	4	2.97218	0.21667	0.17811
3	1.755	62	18	10	3.08003	0.29032	0.37804
4	1.784	56	28	24	3.18266	0.50000	0.60328
5	1.811	63	52	57	3.27972	0.82540	0.78665
6	1.837	59	53	58	3.37457	0.89831	0.90459
7	1.861	62	61	72	3.46332	0.98387	0.96262
8	1.884	60	60	82	3.54946	1.00000	0.98732

نلاحظ من النتائج ان قيمة LD50 لنوعي السموم كانت متساوية اذ بلغت 1.77. الا ان شكل منحنى الاستجابة كان مختلفا (شكل 84).



شكل 84: اختلاف شكل منحنى الاستجابة لمادتين لهما LD50 متساوية

5-6- التنبؤ بقيم استجابة اكثر من القيم المشاهدة

يمكن استعمال هذه الطريقة لرسم منحنى الاستجابة والذي يشتمل على قيم متنبأ بها اعتمادا على القيم المشاهدة وقيم متنبأ بها للقيم المفقودة .

```

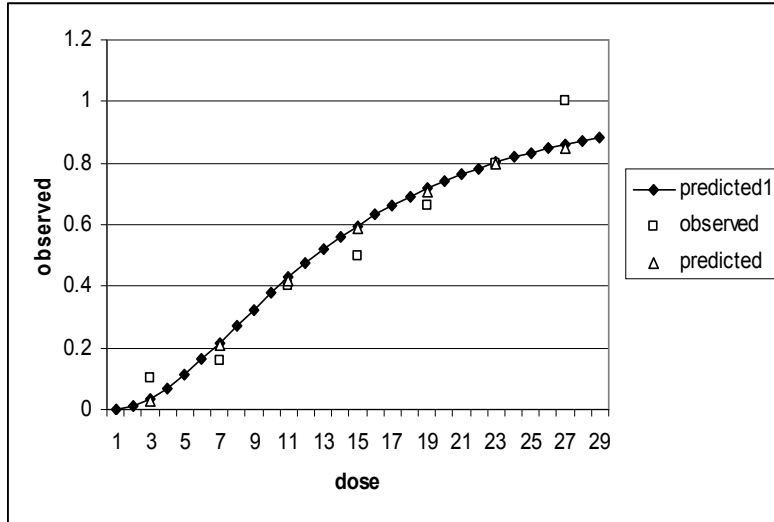
data a;
infile cards eof=eof;
input Dose N Response;
Observed= Response/N;
output;
return;
eof: do Dose=0.5 to 7.5 by 0.25;
output;
end;
datalines;
1 10 1
2 12 2
3 10 4
    
```

```

4 10 5
5 12 8
6 10 8
7 10 10
proc probit log10;
model Response/N=Dose / lackfit inversecl itprint;
OUTPUT OUT=N P=PHAT;
PROC PRINT;
RUN;

```

OBS	DOSE	N	RESPONSE	OBSERVED	PHAT
1	1.00	10	1	0.10000	0.03494
2	2.00	12	2	0.16667	0.21659
3	3.00	10	4	0.40000	0.42785
4	4.00	10	5	0.50000	0.59685
5	5.00	12	8	0.66667	0.71785
6	6.00	10	8	0.80000	0.80153
7	7.00	10	10	1.00000	0.85902
8	0.50	.	.	.	0.00224
9	0.75	.	.	.	0.01255
10	1.00	.	.	.	0.03494
11	1.25	.	.	.	0.06924
12	1.50	.	.	.	0.11299
13	1.75	.	.	.	0.16306
14	2.00	.	.	.	0.21659
15	2.25	.	.	.	0.27129
16	2.50	.	.	.	0.32545
17	2.75	.	.	.	0.37789
18	3.00	.	.	.	0.42785
19	3.25	.	.	.	0.47487
20	3.50	.	.	.	0.51874
21	3.75	.	.	.	0.55938
22	4.00	.	.	.	0.59685
23	4.25	.	.	.	0.63126
24	4.50	.	.	.	0.66278
25	4.75	.	.	.	0.69157
26	5.00	.	.	.	0.71785
27	5.25	.	.	.	0.74179
28	5.50	.	.	.	0.76360
29	5.75	.	.	.	0.78346
30	6.00	.	.	.	0.80153
31	6.25	.	.	.	0.81798
32	6.50	.	.	.	0.83296
33	6.75	.	.	.	0.84660
34	7.00	.	.	.	0.85902
35	7.25	.	.	.	0.87035
36	7.50	.	.	.	0.88067



شكل 85: وصف منحنى الاستجابة للقيم المشاهدة والمتنبأ بها اعتمادا على القيم المشاهدة وقيم متنبأ بها للقيم الغير موجودة.

الفصل السادس

6- امثلة

مثال (1): جد قيمة LD50 للبيانات التالية حيث ان \log_{10} dose يمثل لوغاريتم الجرعة للاساس 10 وان x يمثل عدد الحيوانات الميتة و N يمثل العدد الكلي للحيوانات عند كل جرعة؟ (طريقتي Logistic و Probit).

\log_{10} dose	x	N
2.079442	18	22
2.197225	17	34
2.302585	8	26
2.397895	3	25
2.484907	6	25
2.564949	0	23

الجواب : (Logistic = 164.81)
(Probit = 165.577)

مثال (2) : في بيانات للباحث (1971) Finney, تعود الى استعمال مييد بجرع مختلفة للقضاء على نوع من الحشرات وكانت البيانات كالاتي:

الجرعة	عدد الحشرات	عدد الحشرات الهالكة
10.2	50	44
7.7	49	42
5.1	46	24
3.8	48	16
2.6	50	6

جد قيمة LD50 باستعمال طريقة Probit؟

الجواب : (LD50= 4.84)

مثال (3): البيانات التالية تشير الى عدد الفئران الحية (S) والميتة (D) لعدة

جرع من مادة سمية (Dose) المطلوب تقدير قيمة LD50

بطريقتين (Logistic و Probit) ؟

Dose	D	S
49.057	6	53
52.991	13	47
56.911	18	44
60.842	28	28
64.759	52	11
68.691	53	6
72.611	61	1
76.542	60	0

الجواب: (Probit = 58.88)

(Logistic=58.88)

مثال (4): قدر قيمة LD50 للبيانات ادناه قبل وبعد التعديل ؟ اذا علمت ان

dose يمثل لوغاريتيم الاساس 10 للجرعة و dead عدد

الحيوانات الهالكة و Total عدد الحيوانات الكلي.

dose	dead	total	ratio	probit	unit
-1.69	0	30	0.00	3.30	
-1.39	2	30	0.06	3.45	
-1.22	3	30	0.10	3.72	
-1.09	5	30	0.16	4.01	
-1.00	8	30	0.26	4.36	
-0.69	12	30	0.40	4.75	
-0.52	20	30	0.66	5.41	
-0.39	26	30	0.86	6.08	
-0.30	27	30	0.90	6.29	
-0.22	30	30	1.00	6.94	

الجواب : قيمة معدلة (Probit = 0.20)

(Probit= 0.18) قيمة غير معدلة

مثال(5) : البيانات ادناه تعود الى احدى التجارب التي اجريت لغرض تقدير الجرعة المميتة لنصف المجموعة ، قدر قيمة LD50 باستعمال الطرق الآتية:

Linear -3 ، Linear interpolation -2 ، Probit -1
Logistic -5 ، Dragstedt-Behrens -4 ، regression

DOSE	R	N
0	0	10
10	0	10
20	1	10
30	3	10
40	8	10
50	10	10
60	9	10
70	10	10

الجواب : (1= 31.62)
(2= 33.11)
(3= 32.55)
(4= 33.88)
(5= 33.99)

مثال (6): قدر قيمة LD50 للبيانات ادناه بدون تعديل وبعد التعديل باستعمال طريقة Probit؟

الجرع	عدد الحيوانات الهالكة	عدد الحيوانات الكلي
0	1	48
65	4	47
130	15	52
260	38	44
390	44	45
520	49	49

الجواب : (LD50 بدون تعديل = 153)
(LD50 بعد التعديل = 156)

مثال (7): حدد المعالم اللازمة لتنفيذ الانحدار اللاخطي باستعمال برنامج SAS للبيانات التالية والتي تمثل متغير الزمن (T) وهو متغير مستقل ومتغير عدد الخلايا الناتجة (Cell)؟

```
DATA a;
INPUT G W @@;
DATALINES;
2 100 3 150 4 200 5 400 6 500 7 650 8 1000 9 1500 10
3000
PROC NLIN;
PARMS A= w0= k= ;
MODEL W=A- (A-W0)*exp(-k*(G-2));
OUTPUT OUT=F PREDICTED=P;
PROC PRINT;
RUN;
```

مثال (8): في بيانات عن دراسة لتقدير انخفاض الوزن بسبب الإصابة بالسكر وقد سجلت معدل اوزان مجموعة من الاطفال (متغير تابع) والفترة (متغير مستقل) ، المطلوب وضع معادلة لوصف العلاقة بين المتغيرين؟

```
DATA a;
INPUT period weight @@;
DATALINES;
1 45 2 39 3 35 4 32 5 32 6 31.9 7 31.8 8 31.7
PROC NLIN;
PARMS A= weight0= k= ;
MODEL weight=A- (A-weight0)*exp(-k*(period-1));
OUTPUT OUT=F PREDICTED=P;
PROC PRINT;
RUN;
```

References

- Abbott, W. 1925. A method of computing the effectiveness of an insecticide. *J. Econ. Entomol.* 18: 265–267.
- Akhila, J. S., Deepa, S. and Alwar, M. C. 2007. Acute toxicity studies and determination of median lethal dose. *Current Sci.*:93: 917 – 920.
- Armitage, P., and Allen, I. 1950. Methods of estimating the LD50 in quantal response data. *Medical Research Council Statistical Research Unit, London, School of Hygiene and Tropical Medicine.* Page 298 – 322.
- Berenbaum, M.C. 1989. What is synergy? *Pharmacol. Rev.* 41:93–141.
- Berkson, J. 1949. Minimum X² and maximum likelihood solution in terms of a linear transform, with particular reference to bio-assay. *J. Amer. statist. Ass.* 44, 273.
- Bhattacharya, R., and Kong, M. 2007. Consistency and asymptotic normal property of estimated effective doses in bioassay. *Journal of Statistical planning and Inference*, 137(3), 643– 658.
- BMDP Statistics Software, Inc. 1990. *BMDP Statistical Software Manual.* W.J. Dixon, Chief Ed. 1990 rev. or later. University of California Press, Berkeley, CA, USA.

- British Toxicology Society .1984. Special report: a new approach to the classification of substances and preparations on the basis of their acute toxicity, Human Toxicol., 3:85–92. (Fixed Dose Procedure).
- BUAV.2004. Endocrine disrupting chemicals — A non-animal testing approach. Publ. BUAV, London.
- Calabrese, E. J., and Baldwin, L. A. 2001. U-shaped dose-responses in Biology, Toxicology, and Public Health. Annu. Rev. Public Health. 22:15–33.
- Chou, Ting-Chao. 2006. Theoretical Basis, Experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacol. Rev. 58:621– 681.
- Chou, T.C. and Talalay, P. 1984. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv. Enzyme Regul. 22: 27–55.
- Constantin, T. and Yiannoutsos, P.D. 2007. Estimation of dose-response curves in animal experiments. Indiana University Cancer Center.
- Deichmann, W.B. and LeBlanc, T.J. 1943. Determination of the approximate lethal dose with about six animals. J.Indust. Hygiene Toxicol. 25:415–417.

- Dixon W.J. and A.M. Mood. 1948. A Method for Obtaining and Analyzing Sensitivity Data. J.Amer. Statist. Assoc., 43, 109–126.
- FDA. 1975. Preclearance Guidelines for Production Drugs (3rd Ed.). U.S. Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine, Rockville, MD.
- Finney, D. J., Ed. 1952. Probit Analysis. Cambridge, England, Cambridge University Press.
- Finney, D.J. 1971. Probit Analysis. Cambridge: Cambridge University Press. Lehmann,
- Finney, D.J. 1978. Statistical method in biological assay. 3rd ed. Charles Griffin & Company LTD, London and High Wycombe.
- Fisher and Yates. 1983. Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Resarch, Oliver and Boyd, Edinburgh.UK.
- Grabovsky, Y., and Tallarida, R.J. 2004. Isobolographic analysis for combinations of a full and partial agonist: curved isoboles. J. Pharmacology and Experemental Therapeutics. 310:981–986.
- Hahn, E. D. and R. Soyer. (date unknown). "Probit and Logit Models: Differences in a Multivariate Realm." Retrieved May 28, 2010, from <http://home.gwu.edu/~soyer/mv1h.pdf>.

- Hawkins, D.F..1964. Observations on the application of the Robbins-Monro process to sequential toxicity assays. Brit. J. Pharmacol. 22: 392– 402.
- Hayes, D.P.2008. Adverse effects of nutritional inadequacy and excess: a hormetic model. Am. J. Clin. Nutr. ;88: (suppl):578S– 581S.
- Hill, A.V. 1910. The possible effects of the aggregation of molecules of haemoglobin on its dissociation curves. J Physiol.,40:iv– vii.
- IPCS. International Program on Chemical Safety.2009. Environmental Health Criteria 240. A joint publication of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization.
- Irwin, J. O. 1937. Statistical method applied to biological assays. J.R. Statist. Soc., Suppl., 4, 1.
- Kamruzzaman. 2004. Probit Analysis. Department of Mathematical and Statistical Science.University of Alberta.
- Knudsen, L. F., and Curtis, J. M. 1947.The Use of the Angular Transformation in Biological Assays.J. Am. Statist. A.. 42:282– 290.
- Litchfield, J. T., Jr., and Fertig, J. W.1941. On a graphic solution of the dosage-effect curve. Bull. Johns Hopkins Hosp., 69:276– 86.

- Litchfield, J.T. and Wilcoxon, N.F. 1949. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmac. exp. Ther.* 96: 99– 113.
- Lorenzo, J.I., and Sanchez-Marin, P.2004. Comments on “Isobolographic analysis for combinations of a full and partial agonist: curved isoboles”. *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 316:476– 478.
- Lorke, D. 1983. A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch.Toxicol.* 54:275– 287.
- Loewe, S. 1953 The problem of synergism and antagonism of combined drugs. *Arzneim-Forsch.* 3:285–290.
- Luszczki, J.J. 2008. Isobolographic analysis of interaction between oxcarbazepine and valproate in pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.* 2: 40– 45.
- Łuszczki, J. J., Krzyżanowski, M., Sielski, M., Wojda, E., and Świąder, M. J.2008. Interaction of tiagabine with clonazepam in the mouse pentylenetetrazole-induced seizure model: a type I isobolographic analysis for parallel log-probit dose-response relationship lines. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.* 2: 141–146

- Miller, L.C, and Tainter, M.L.1944. Estimation of LD50 and its error by means of log-probit graph paper. Proc Soc Exp Bio Med.;57:261.
- Molinengo, L., 1979. The curve doses vs. survival time in the evaluation of acute toxicity. J. Pharm. Pharmacol. 31, 343– 346.
- Motulsky, H. and Christopoulos, A. 2003. Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting. GraphPad Software, Inc. www.graphpad.com.
- Payton, M.E., Greenstone, M.H., and Schenker, N. 2003. Overlapping confidence intervals or standard error intervals: What do they mean in terms of statistical significance? J. Insec. Sci.,34: 1– 6.
- Pittman, M., and Lieberman, J.E. 1947. An analysis of the Wilson-Worcester method for determining the median effective dose of pertussis vaccine. American J.Public Health.38:15 – 21.
- Qiu, Hai-Xia, Liu J., Kong H., Liu, Y., and Mei, Xing-guo.2007. Isobolographic analysis of the antinociceptive interactions between ketoprofen and paracetamol. European Journal of Pharmacology. 557: 141–146.

- Reed, L. J., and Muench, H.1938. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. Am. J. Hyg., 27:493– 501.
- Schutz, E. & Fuchs, H. 1982. A new approach to minimizing the number of animals used in acute toxicity testing and optimizing the information of test results. Arch.Toxicol.51:197– 220.
- Sun, R. 1963. A forthright and practical method for comprehensive calculation of LD50. Learned J. Pharmacy (Chinese) 10(2):65.
- Tallarida, J. R. 2001. Drug synergism: Its detection and applications. J. Pharmacology and Experemental Therapeutics.298:865–872.
- Tallarida, J. R. 2006. An overview of drug combination analysis with Isobolograms. J. Pharmacology and Experemental Therapeutics. 319:1 – 7.
- The PROBIT Procedure Chapter 54. SAS Online Doc.: Version 8.
- Thompson, W. R.1947. Use of moving averages and interpolation to estimate median-effective dose. Bact. Rev., 11:115 – 121.
- Tripathi, R., Kaushik, D., Tripathi, A., and Rasal, V.2006. Acute and subacute toxicity studies on vetiver oil in rats.EABAD J.Pharm. Sci., 31: 71 – 77.

- Wilson, E. B., and Worcester, J. 1943. The determination of LD50 and its sampling error in bio- assay, I. Proc. Nat. Acad. Sc. 29:114– 124.
- Yiannoutsos, C.T.2007. Estimation of dose-response curves in animal experiments. Indiana University. Cancer Center.
- Zhan, J., and Zhou, P.2003. A simplified method to evaluate the acute toxicity of ricin and ricinus agglutinin. Toxicology, 186: 119 – 123.
- Zhao, I., Jessie, L.S. Au, and Wientjes, M.J.2010. Comparison of methods for evaluating drug-drug interaction. Front. Biosci. (Elite Ed). 2: 241–249.
- Zhou, T. 2010. Numerical comparisons of bioassay methods in estimating LC50.A thesis. University of Kansas.