تأثير معلمتي الموقع والقياس في تقديرات M الحصينة للجرعة المؤثرة الوسيطة (ED50) في التجارب الحياتية ثنائية الاستجابة

المدرس المساعد خضر نصيّف جاسم المدرس المساعد أحمد مهدي صالح
جامعة واسط/ كلية الإدارة والاقتصاد

المستخلص

يمثل البحث محاولة للتوسع في استخدام المقدرات الحصينة لتقدير الجرعة المؤثرة الوسيطة **(ED50)** في التجارب الحياتية ثنائية الاستجابة ولأجل ذلك تم اختيار مقدرات نوع **(M)** ((مقدرات الإمكان الأعظم))لتقدير الجرعة المؤثرة الوسيطة وتم إجراء المقارنة بين طرق التقدير هذه من خلال حساب تباين الجرعة المؤثرة الوسيطة لتلك المقدرات ومقارنته بالتباين الأمثل للجرعة المؤثرة الوسيطة المحتسب وفقاً إلى إحدى الطرق المعلمية للتقدير .

ومحاولة معرفة تأثير تغيير معلمة الموقع ومعلمة القياس في تباين الجرعة المؤثرة الوسيطة **(ED50)** خصوصا عندما يكون شكل التوزيع قريب من التوزيعات ثقيلة الذيل **(Heavy Tail Distribution)** أو التوزيعات الملتوية **(Skewed Distribution)** حيث تعد طرق التقدير الحصين هي الأنسب عند حدوث خروق لشروط النموذج الخطي

المقدمة

تعد طرائق التقدير الحصين من أهم الطرائق لتقدير المعالم في حالات عدم معرفة نوع التوزيع أو عندما لا تخضع البيانات إلى أي من أشكال النماذج. وقد صممت تلك المقدرات لتكون ملائمة ضد انتهاك بعض فرضيات نموذج الانحدار الخطي أو حالات تلوث البيانات وكذلك تكون ملائمة أيضاً لأنواع من التوزيعات الثقيلة الذيل **(Heavy tailed distribution)** ويعد المجال الحياتي (البيولوجي) من أهم المجالات التي تستخدم فيه الأساليب الإحصائية بشكل عام لتحليل البيانات واستخلاص النتائج ومن التجارب المهمة في هذا المجال هي التجارب الحياتية إذ أن الهدف من استخدام هذه التجارب وبشكل خاص تلك المبنية على الاستجابة الثنائية **(Quantal Response)** هو تقدير الجرعة المميتة الوسيطة**(LD50)** أو بشكل عام الجرعة المؤثرة الوسيطة **(ED50)** وتستعمل هذه الجرعة لوصف فاعلية المواد المختلفة كالأدوية واللقاحات والمبيدات ويمكن أن تستخدم في مجال تحديد درجة السمّية **(Toxicity)** سواء كانت تخص المواد الداخلة في صناعة الأدوية ومواد التجميل أو تلك المستخدمة كمبيدات للحشرات أو وقاية المزروعات وغيرها من المواد المهمة الأخرى.

هدف البحث

يهدف البحث إلى استخدام مقاييس للنزعة المركزية غير معتادة كالوسيط و الوسط التوافقي ومقاييس للتشتت غير معتادة كالانحراف المتوسط و الانحراف المطلق للوسيط في التقديرات الحصينة لغرض تقدير الجرعة المؤثرة الوسيطة (ED50) في حالة كون البيانات لا تخضع لأي شكل من أشكال التوزيعات أو عندما يكون توزيع البيانات قريب من التوزيعات ثقيلة الذيل (Heavy Tailed Distribution) والتوزيعات الملتوية (Skewed Distributions)

أولا – الجانب النظري

١- مفهوم التجارب الحياتية

Concepts of Bioassays

يمكن تعريف التجربة الحياتية على أنها تلك التجربة التي تستخدم لتقدير قوة تأثير المواد المختلفة (المحفزات) على عدد من الوحدات التجريبية فتوجد هناك بعض المواد الفعّالة (السامة و العلاجية) التي تمتلك نشاطاً حياتياً يمكن اختباره بصورة مباشرة فقط من خلال تأثير هذه المواد على الوحدات المختبرية . والهدف الرئيسي من التجارب الحياتية هو لاختبار فعالية بعض المحفزات ولمقارنة فعاليتها مع بعض المحفزات المعيارية الأخرى. فعلى سبيل المثال إذا أردنا تجربة نوعين من الدواء لمعالجة الصداع فتتم مقارنة فعالية تلك الأدوية مع فعالية دواء معين (معياري) كالأسبرين مثلاً لمعرفة أي الدوائين أفضل.

والتجارب الحياتية بصورة عامة تتضمن ثلاثة عناصر وهي .

العنصر الأول: وهو المحفزات وتشمل الأدوية و المبيدات. والعنصر الثاني: هو الوحدات المختبرية (التجريبية) كأن تكون الحيوانات والحشرات. والعنصر الثالث: هو الاستجابة أي مدى التأثير الحاصل على الوحدات التجريبية بعد إعطائها جرعة معينة من المحفز.

٢- التجارب الحياتية ثنائية الاستجابة

Quantal Bioassay

أذا فرضنا المشاهدة(i)يمكن تمثيلها بالمتغير العشوائي (Yi) حيث أن هذا المتغير يأخذ قيمة (1) عند حدوث استجابة (حالة النجاح) و(0) في حالة عدم حدوث استجابة(حالة الفشل) وكما يأتي .

$$E(Y_i) = Pr(Y_i = 1) = P_i$$

$$= Pr(Y_i = 0) = 1 - P_i = q_i$$

ولو فرضنا أن هناك (n) من المشاهدات وفرضنا أن الاستجابة لهذه المشاهدات مستقلة عن بعضها فالمشكلة هنا هي اختيار طريقة التحليل الجيدة لتقييم مدى اعتماد (Pi) على بعض المتغيرات التوضيحية والتي تمثل بعض المتغيرات الكمية . فنفرض أن التحضيرات أو المحفزات بمستويات مختلفة هي (x1 . x2

(xn..... لمجموعات من الوحدات المختبرية (n1 . n2 . …...nk)

واحتمال الاستجابة للوحدات المختبرية في المجموعة (i) عند الجرعة (xi) هو .

$$Pi = P(xi) = F(xi,\theta)$$

حيث أن :- F(.) دالة التوزيع التراكمي

θ هي قيمة المعالم غير المعروفة

وعادة نفرض استجابة الوحدات الكمية المختبرية في المجموعة (i) تكون بصورة مستقلة عن بعضها عندئذ فان عدد الوحدات التي تستجيب للجرعة (xi) من (ni) من الوحدات المختبرية هي (ri) وتتوزع توزيعا ثنائي الحدين بالمعلمات (ni,Pi) ونفرض إن احتمال الاستجابة صفر عند الجرعة صفر وعادة يفترض أن لكل وحدة مختبريه مستوى معيّن من الحافز بحيث أنها لاتحدث استجابة تحت هذا المستوى، وتحدث استجابة فوق هذا المستوى وسمي هذا المستوى بمستوى طاقة التحمل(Tolerance) ومستوى طاقة التحمل يختلف من وحدة إلى أخرى لذا فهو متغير عشوائي وله توزيع سمي بتوزيع مستوى طاقة التحمل(Tolerance Distribution) وتستخدم عدة توزيعات احتمالية لتمثيل توزيع طاقة التحمل مثال ذلك التوزيع الطبيعي (Normal Distribution)والتوزيع اللوجستي (Logistic Distribution)

٣- النماذج المستخدمة في التجارب الحياتية والتحويل الخطي لها

إن تحقيق استجابة معينة يتحدد بعنصرين أساسيين العنصر الأول هو المحفز والعنصر الثاني هو الوحدة المختبرية. فإذا كانت الاستجابة ثنائية فقد تحدث كلياً أو لا تحدث وتعتمد الاستجابة في هذه الحالة على مقدار وكثافة المحفز فإذا كانت كثافة المحفز تقاس بالجرعة فان احتمال الاستجابة لهذه الجرعة هو

$$P(v_i) = F(v,\theta) = \int_{-\infty}^{v} f(v)\,dv \qquad \text{.....................(1)}$$

إذ أن F(v,θ) دالة تجميعية

ويفترض أن يكون احتمال الاستجابة صغيراً جداً عندما تكون الجرعة صغيرة جداً أما أذا كانت الجرعة كبيرة جداً فان احتمال الاستجابة يكون مساوٍ إلى (1) فأن الدالة F(v) دالة متزايدة . وهذه هي صفات الدالة التجميعية للتوزيعات الاحتمالية فإذا أعطيت الجرعة v0 إلى مجموعة من الوحدات المختبرية فالوحدات التي يكون مستوى طاقة تحملها أقل من v0 سوف تستجيب وأن احتمال الاستجابة هو بالصيغة .

$$P = P(v_0) = \int_{0}^{v_0} f(x)\,dx \qquad \text{......................(2)}$$

إذ أن f(x) دالة احتمالية

وعادة ما يكون التوزيع الاحتمالي لطاقة التحمل غير متماثل (ملتوٍ) عندئذ يمكن اخذ اللوغاريتم للجرعات لجعله متماثل ومن الجدير بالذكر أن توزيع طاقة التحمل يتميز بالخواص الرياضية للدالة التراكمية المستمرة وفكرة التحويل الخطي المستخدمة هي لتحويل منحنى توزيع طاقة التحمل إلى علاقة خطية وبذلك تستخدم أساليب الانحدار الاعتيادية لتقدير المعلمات. ومن أهم النماذج المستخدمة هي النموذج اللوجستي **Logistic Model**

ويستخدم هذا النموذج بشكل واسع في الأبحاث الحياتية **Ashton[2]** لتمثيل العلاقة بين احتمال الاستجابة ومقياس الجرعة . ويمكن التعبير عن هذا النموذج حسب الصيغة الآتية

$$P(x_i) = \frac{1}{1 + e^{-(A + Bxi)}} \qquad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (3)$$

$$-\infty < x < \infty \quad -\infty < A < \infty \quad B > 0$$

إذ أن **(A, B)** معلمات غبر معروفة ويتم تقديرها . (x) مقياس الجرعة وهي عبارة عن متغيرات توضيحية

وسميت هذه الدالة بدالة التطوّر أو دالة النمو **(Growth Function)** من خلال تطبيقها في المجال البيولوجي وتستخدم الدالة اللوجستية على مدى واسع في الظواهر الفيزيائية و الكيميائية ولهذا السبب ربما تكون هذه الدالة عنصراً أساسيا أكثر من المنحنى الطبيعي .

٤-تحويل النموذج اللوجستي وتقدير المعلمات **Logit Model and Parameter Estimation**

يمكن تمثيل العلاقة بين الجرعة والاستجابة بمنحنى شبيه بالحرف **(S)** عندما نرسم العلاقة بين النسبة المئوية للاستجابة ولوغاريتم الجرعة. فإذا كانت العلاقة بين النسبة (P) ولوغاريتم الجرعة (x) ممثلة بالمعادلة **(3)** فيمكن تحويل العلاقة إلى خطية وحسب الصيغة الآتية .

$$L = Logit(P) = \ln(P/q) = A + Bx \qquad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (4)$$

ويسمى L بتحويل **Logit** . ويمكن تقدير المعلمات **(A,B)** بطريقة تصغير مربع كاي وكالاتي:

لقد قدم **Berkson[5]** في عام **1955** طريقة لتقدير معلمات النموذج المستخدمة في الأبحاث الحياتية بدلاً من طريقة الإمكان الأعظم . وهي طريقة تصغير مربع كاي إن هذه الطريقة تقوم على جعل مجموع مربع كاي أصغر ما يمكن فإذا كانت **Ei,Oi** هي القيمة المشاهدة والمتوقعة على التوالي والعائدة إلى **(i th)** من مستويات الجرعة فان مربع كاي يمكن التعبير عنه حسب الصيغة الآتية .

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

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

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

$$= \sum_{i=1}^{k} \left(\frac{n_i}{\hat{P}_i \hat{q}_i}\right)(P_i - \hat{P}_i)^2 \qquad \text{..........(٥)}$$

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

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

ولغرض تقدير المعلمات من الممكن استخدام صيغة تقريبية بدلاً من الصيغة (5) وذلك باستخدام سلسلة تايلور (Taylor Series) والتي تكون حسب الصيغة الآتية [11]

$$f(x) = f(a) + \left.\frac{\partial f(x)}{\partial x}\right|_{x=a} (x-a) + \left.\frac{\partial^2 f(x)}{(\partial x)^2}\right|_{x=a} (x-a)^2 + \ldots \qquad \text{.......(6)}$$

ويمكن تقريب $\left(Pi - \hat{P}i\right)$ من الحد الأول من سلسلة تايلور وحسب الصيغة للوصول إلى المدى ألمنطلقي للدالة

$$P - \hat{P} \approx F'(\cdot)\left[F^{-1}(P) - F^{-1}(\hat{P})\right] \qquad \text{...........(7)}$$

إذ أن :

$F'(.)$ مشتقة الدالة التراكمية $F(.)$

$F^{-1}(P)$ نظير الاستجابة المشاهد

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

وقد بيّن Berkson[4] في عام 1946 إن قيّم المعلمات المقدرة بتصغير الصيغة التقريبية وصيغة مربع كاي لبيرسون متقاربة جداً وأقترح عدم استخدام العمليات المكررة (Iterative Process) للتقدير (في حالة التوزيع اللوجستي فقط)واستخدام طريقة كطريقة المربعات الصغرى وذلك باستخدام سلسلة تايلور للحل لأي درجة من الدقة . فإذا كان احتمال الاستجابة ممثل بالتوزيع اللوجستي وحسب الصيغة (3) فان .

نظير الاستجابة المشاهد هو

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

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

إذ أن

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

وان

$$\left(\partial P(L'_i)/\partial L_i\right)=\frac{e^{-L'i}}{1+e^{-L'i}}=\hat{P}_i\hat{q}_i=Z_i \qquad \text{.........(8)}$$

وباستخدام الصيغة (7) فإن .

$$(P_i-\hat{P}_i)\approx Z_i(L_i-L'_i)$$
$$\approx \hat{P}_i\hat{q}_i(L_i-L'_i) \qquad \text{................(2,58)}$$

وبتعويض المعادلة (9) في المعادلة (5) ينتج

$$Logit\chi^2=\sum_{i=1}^{k}\left(\frac{n_i}{\hat{P}_i\hat{q}_i}\right)\left(\hat{P}_i\hat{q}_i\right)^2(L_i-L'_i)^2$$
$$=\sum_{i=1}^{k}n_iw_i(L_i-L'_i)^2 \qquad \text{............(10)}$$

إذ أن

ni عدد الوحدات المختبرية

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

wi معامل الترجيح ويكون حسب الصيغة الآتية

$$w=\hat{P}\hat{q} \qquad \text{..........(11)}$$

وهذه الحالة خاصة بالنموذج اللوجستي وللحصول على المعادلات الطبيعية والتي نحصل منها على تقدير تصغير (χ^2 **Logit**) للمعلمات **(A,B)** وكما يأتي .

$$\left(\partial\chi^2/\partial A\right)=2\sum_{i=1}^{k}n_iw_i(L_i-L'_i)(\partial L'_i/\partial A)$$
$$0=\sum_{i=1}^{k}n_iw_i(L_i-L'_i) \qquad \text{......(12)}$$
$$\left(\partial\chi^2/\partial B\right)=2\sum_{i=1}^{k}n_iw_i(L_i-L'_i)(\partial L'_i/\partial B)$$

$$0=\sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i (L_i - L_i') \qquad ......(13)$$

وبحل المعادلتين (12) و (13) نحصل على .

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

حيث تكون $\overline{x}$ حسب الصيغة

$$\overline{x} = \sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i \Big/ \sum_{i=1}^{k} n_i w_i \qquad ....(14)$$

$$\overline{L} = \left(\sum_{i=1}^{k} n_i w_i L_i \Big/ \sum_{i=1}^{k} n_i w_i \right) \qquad ....(15)$$

$$\hat{b} = \frac{\sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i L_i - \left[\left(\sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i \right)\left(\sum_{i=1}^{k} n_i w_i L_i \right) \Big/ \sum_{i=1}^{k} n_i w_i \right]}{\sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i^2 - \left[\left(\sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i \right)^2 \Big/ \sum_{i=1}^{k} n_i w_i \right]} \qquad ......(16)$$

و القيمة المتوقعة للمشتقة الثانية للوغاريتم دالة الإمكان الأعظم هي عبارة عن عناصر مصفوفة فيشر (Information Matrix) ومعكوس هذه المصفوفة هي عبارة عن التباين والتباين المشترك المقارب (Asymptotically var-covariance Matrix) للمعلمات المقدرة [3]

$$Var(a,b) = \begin{bmatrix} -E\left(\partial^2 \ln(L)/(\partial A)^2\right) & -E\left(\partial^2 \ln(L)/\partial A \partial B\right) \\ -E\left(\partial^2 \ln(L)/\partial A \partial B\right) & -E\left(\partial^2 \ln(L)/(\partial B)^2\right) \end{bmatrix}^{-1}$$

$$= \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^{k} n_i w_i & \sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i \\ \sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i & \sum_{i=1}^{k} n_i w_i x_i^2 \end{bmatrix}^{-1} \qquad \ldots\ldots\ldots\ldots(17)$$

وباستخراج معكوس المصفوفة في المعادلة (17)نحصل على التباين للمقدرات .

$$S^2(a) = \frac{1}{\sum_{i=1}^{k} n_i w_i} + \frac{\bar{x}^2}{\sum_{i=1}^{k} n_i w_i (x_i - \bar{x})^2} \qquad \ldots\ldots\ldots(18)$$

$$S^2(b) = 1 \Big/ \sum_{i=1}^{k} n_i w_i (x_i - \bar{x})^2 \qquad \ldots\ldots\ldots(19)$$

إذ أن $\bar{X}$ حسب الصيغة (14) . ويمكن استخدام الصيغ (18) و (19) لنموذج وحدة الاحتمال والنموذج اللوجستي باختلاف قيمة (w) وحسب توزيع طاقة التحمل.

5- الجرعة المؤثرة الوسيطة (ED50)
The Median Effective Dose

لقد استخدمت الاستجابة الثنائية كأسلوب يعتمد على تقدير فعّالية المحفزات بوساطة تقدير أدنى جرعة مميتة(**Minimal Lethal Dose**) أو بمعنى أخر أكثر وضوحا استخدام مصطلح أدنى جرعة فعّالة (**Minimal Effective Dose**) والمصطلح الأول كان يعني سابقاً اصغر جرعة كافية لقتل وحدة واحدة على الأقل وقد فشل هذا المصطلح بالأخذ بنظر الاعتبار التباين في طاقة التحمل بين مفردات المجتمع. فربما يكون الاعتقاد بان أدنى جرعة مميتة من السم هي عبارة عن الجرعة الكافية لقتل وحدة واحدة من صنف معيّن ولها اقل طاقة تحمل ممكنة، وأعلى جرعة غير مميتة (**Maximal Non Lethal Dose**) هي تلك الجرعة التي تفشل في قتل الوحدات التي تمتلك أعلى طاقة تحمل ممكنة . ففي عام 1927 بيّن **Traven** إن الاستخدام الشائع للمصطلح الأول يتضمن مجموعة من الفرضيات منها وجود جرعة معينة من نوع معين من السموم بحيث تكون كافية لقتل جميع أو أغلب الوحدات المختّبرية المستخدمة من نوع معين. والجرعات التي تكون اقل من هذه الجرعة بقليل تفشل في قتل أي وحدة مختبريه من هذه

الوحدات والجرعات التي تكون اكبر من هذه الجرعة تؤدي إلى قتل جميع الوحدات المستخدمة.

إن ((اختبار المواد السامة)) يدركون أن هذه الفرضيات غير حقيقية لذلك يكون من الصعب تحديد الجرعة التي تعطي نسبة استجابة (صفر) أو الجرعة التي تعطي نسبة استجابة (100%) حتى في حالة التجارب الكبيرة تكون النتائج غير دقيقة لذلك أقترح **Traven** لدراسة فعالية المحفزات إيجاد الجرعة التي تعطي نسبة استجابة (50%) في مفردات المجتمع وسمى هذه الجرعة بالجرعة المؤثرة الوسيطة. أما الجرعة الفعّالة (ED90) فهي تلك الجرعة التي تحقق استجابة في مفردات المجتمع بنسبة (90%) وهكذا ، فإذا كان التوزيع متماثلاً فالجرعة المؤثرة الوسيطة هي عبارة عن متوسط ذلك التوزيع وأياً كان توزيع طاقة التحمل فقيمة (ED50) هي عبارة عن قيمة الجرعة التي تحقق احتمال استجابة مساويا إلى (50%) .

6- طرق تقدير الجرعة المؤثرة الوسيطة

هناك العديد من الطرق التي يمكن استخدامها لتقدير الجرعة الوسيطة الفعّالة (ED50) والتي تمتاز بعملياتها الحسابية البسيطة. وقد ناقش **Finney**[6] في العام (1953) كفاءة هذه الطرائق في تقدير (ED50) في حالة افتراض أو عدم افتراض توزيع معين لطاقة التحمل ومن هذه الطرق طريقة التحويل اللوجستي ونستخدم هذه الطريقة لتقدير الجرعة الوسيطة الفعّالة عندما يكون توزيع طاقة التحمل ممثلاً بالتوزيع اللوجستي، ويمكن تقدير (m) من تحويل (Logit) وكما يلي[2] .

$$\ln(P/q) = A + Bx$$
$$\ln(0,5/0,5) = A + Bx$$
$$\therefore 0 = A + Bx$$
$$x = \mu = -A/B \rightarrow m = -a/b \quad \text{..........(٢٠)}$$

عندما تكون (a,b) حد التقاطع وميل الانحدار ويتم تقديرهما من البيانات بطريقة الإمكان الأعظم أو بطريقة تصغير (χ^2 Logit) . ويتوزع المقدر (m) توزيعاً طبيعياً تقريبياً وبتباين مساو إلى

$$Var(m) = Var(-a/b) = \frac{1}{b^2}\left[\frac{1}{\sum_{i=1}^{k} n_i w_i} + \frac{(m-\bar{x})^2}{\sum_{i=1}^{k} n_i w_i (x_i - \bar{x})^2}\right] \quad \text{...(٢١)}$$

إذ أن

b معامل الانحدار المقدر، ni عدد الوحدات المختبرية المعرضة إلى الجرعة x_i ، m تقدير الجرعة المؤثرة الوسيطة $\bar{x}$ الوسط الحسابي المرجح لمقياس الجرعة

w معامل الترجيح، $(x_i - \bar{x})^2$ مربع انحرافات لوغاريتم الجرعات عن متوسطها المرجح وإذا كان (m) يقترب من $(\bar{x})$ ولا يختلف عنها كثيراً فيكون تباين تقدير لوغاريتم الجرعة الوسيطة الفعّالة مساوياً إلى $\left(1 \Big/ b^2 \sum_{i=1}^{k} n_i w_i\right)$ ، ويمكن استخراج حدود الثقة للجرعة المؤثرة الوسيطة باستخدام نظرية Filler فإذا كانت حسب الصيغة (2,71) وإذا كانت الأخطاء العشوائية للمعلمات المقدرة تتوزع توزيعاً طبيعياً فان حدود الثقة تكون حسب الصيغة الآتية .

$$m+\frac{g}{1-g}(m-\bar{x})\pm\frac{t}{b(1-g)}\sqrt{\frac{(1-g)}{\sum_{i=1}^{k}n_i w_i}+(m-\bar{x})^2 S^2(b)} \quad ....(٢٢)$$

$$g = (t^2 S^2(b) / b^2)$$

$\bar{x}$ الوسط الحسابي المرجح ، w معامل الترجيح و t قيمة جدوليه من التوزيع الطبيعي القياسي بمستوى معنوية معيّن

7- المقدرات الحصينة Robust Estimators

إن طريقة المربعات الصغرى وتعميماتها قد أفادت البحث الإحصائي لسنوات عديدة لما تمتاز به هذه الطريقة من مزايا جيدة عند تحقق فرضيات نموذج الانحدار الخطي .

ولكن القيّم الشاذة أي المشاهدات التي تنحرف بشكل ملحوظ عن بقية المشاهدات والتي تنشأ عن توزيعات متينة الذيل (Heavy Tailed Distribution) أو مشاهدات رديئة ناتجة عن أخطاء لها تأثير كبير على خصائص مقدرات المربعات الصغرى . وقد عبّر Huber [10] ن هذه الحقيقة بقوله [حتى المشاهدة الشاذة الواحدة قد تهدم المزايا الجيدة لمقدرات المربعات الصغرى] ولذلك فقد تم إيجاد طرائق التقدير الحصينة كبديل للطرائق التقديرية في التقدير لمعلمتي الموقع والقياس حيث تتصف هذه الطرائق بأنها قليلة الحساسية تجاه القيّم الشاذة وتعمل بشكل جيد تحت مختلف التوزيعات.

يمكن تعريف المقدر الحصين بأنه المقدر الذي يتصف باحتفاظه بالعديد من الخصائص المرغوب بها للتقديرات عند انتهاك بعض فرضيات نموذج الانحدار الخطي كما تتصف بأنها مقاومة لحالات تلوث البيانات بقيّم شاذة والخروق الأخرى لفرضيات النموذج الخطي وملائمة لفئة واسعة من التوزيعات [3]

8- مقدرات (M) الحصينة

أذا كانت (x1,x2,…..,xn) عينة عشوائية تتبع توزيع من النوع المستمر مع دالة كثافة احتمالية $f(x-\theta)$ حيث θ معلمة الموقع $(-\infty < \theta < \infty)$ فاحد الطرائق المعروفة لتقدير θ هي طريقة الإمكان الأعظم . اللوغاريتم لدالة الإمكان $L(\theta)$ يكون بالصيغة [10]

$$\ln L(\theta) = \sum_{i=1}^{n} \ln\, f(x_i - \theta) = -\sum_{i=1}^{n} \rho(x_i - \theta) \quad ......(23)$$

حيث $\rho(x) = -\ln f(x)$ عند الإمكان الأعظم نرغب بتعظيم $(\ln L(\theta))$ أو بدلالة الدالة (ρ) تقليل $k(\mu)=\sum_{i=1}^{n}\rho(x_i-\theta)$. إن هذا التقليل يمكن تحقيقه من خلال الاشتقاق وجعل $\bar{k}(\theta)=0$ وإيجاد θ المناسبة والتي تحقق

$$\sum_{i=1}^{n}\psi(x_i-\theta)=0 \qquad ....(24)$$

حيث

$$\psi(x)=\rho'(x)=-f'(x)/f(x)$$

الحل لهذه المعادلة والذي يقلل $k(\theta)$ يسمى بالإمكان الأعظم أو مقدر M إلى θ ويكتب بالصيغة $\hat{\theta}$. لكن على سبيل المثال إذا كان الحل $(\hat{\theta})$ الذي اوجد للعينة $(x1,x2,......xn)$ وفيما بعد تم إبدال هذا الحل بمقدار آخر ينحرف عن (θ) بثلاثة إضعاف مثلاً فالحل الجديد $(\hat{\theta})$ باستخدام نفس العينة ليس من الضروري أن يكون نفسه بمعنى آخر إن المقدر لا يتصف بخاصية ثبات القياس ولأجل أن يكون المقدر متصف بهذه الخاصية يمكن أن تحل المعادلة كالآتي

$$\sum_{i=1}^{n}\psi\left[(x_i-\theta)/S\right]=0 \qquad ......(25)$$

إذ أن S بالصيغ [8]

$$S=k(\delta)$$

إذ أن k هو عدد صحيح و δ تقدير اولي لمعلمة القياس ودالة الإمكان للعينة العشوائية $(x1,x2,.....xn)$ تكون بالصيغة

$$L(\mu;\delta)=\prod_{i=1}^{n}\frac{1}{\delta}f\left(\frac{x_i-\hat{\theta}}{\delta}\right) \qquad ....(٢٦)$$

وتقديرات الإمكان الأعظم $\hat{\theta}$, $\hat{\delta}$ إلى μ ، δ تختار لتعظيم هذا الإمكان . وعند اشتقاق اللوغاريتم الطبيعي لدالة الإمكان الأعظم نحصل على معادلتين في وقت واحد إلى $\hat{\mu}$, $\hat{\delta}$ هما [8]

$$\sum_{i=1}^{n}\psi\left(\frac{x_i-\hat{\theta}}{\hat{\delta}}\right)=0 \qquad \text{........(٢٧)}$$

$$\sum_{i=1}^{n}\left[\left(\frac{x_i-\hat{\theta}}{\hat{\delta}}\right)\psi\left(\frac{x_i-\hat{\theta}}{\hat{\delta}}\right)-1\right]=0 \qquad \text{........(٢٨)}$$

وبتعميم زوج المعادلات نحصل على معادلتين لتقدير معلمة الموقع والقياس هما على التوالي

$$\sum_{i=1}^{n}\psi\left(\frac{x_i-T_n}{cS_n}\right)=0 \qquad \text{........(٢٩)}$$

$$\sum_{i=1}^{n}\chi\left(\frac{x_i-T_n}{cS_n}\right)=0 \qquad \text{........(٣٠)}$$

إذ أن c هو الثابت المتوافق (Tuning Constant) وسوف نختار ψ ، χ لإعطاء Sn Tn, والتي تمثل التقديرات لمعلمة الموقع والقياس على التوالي الخصائص أو الصفات المطلوبة أو المرغوب بها (Desired Properties) وعادة تكون ψ دالة فردية (Odd Function)إذ أن $\psi(-u)=-\psi(u)$ وتكون χ دالة زوجية (Even Function) حيث أن $\chi(-u)=\chi(u)$ ولحل هاتين المعادلتين لابد من استخدام إحدى طرائق التحليل المتتالي (Iterative Methods) أو مقدرات الخطوة الواحدة (One Step Estimator) والتي وضعها Tukey [1] لتقدير معلمة الموقع أذا افترضنا أن $u_i=\left(\frac{x_i-\theta}{\delta}\right)$ فمقدرات الإمكان الأعظم باستخدام تقريب المرحلة الواحدة يمكن الحصول عليها من العلاقتين.

$$\theta_1=\theta_0+\delta_0\frac{\sum_{i=1}^{n}\psi(u_i)}{\sum_{i=1}^{n}\psi'(u_i)} \qquad \text{.........(٣١)}$$

$$\delta_1=\frac{\left[n\delta_0^{\,2}\sum_{i=1}^{n}\psi^2(u_i)\right]^{1/2}}{\sum_{i=1}^{n}\psi'(u_i)} \qquad \text{.........(٣٢)}$$

إذ أن $\psi'(ui),\psi(ui)$: تمثل المشتقة الأولى والثانية إلى $\rho(ui)$ على التوالي .
وتمثل θo , δo تقديرات أولية لمعلمة الموقع والقياس على التوالي ومن الأمثلة المهمة لهذا [8] النوع من المقدرات والمعرفة بدلالة الدالة $\psi(ui)$ هي دالة Tukey ويسمى أحيانا الوزن المزدوج (Tukey Biweight)

$$\psi(u) = \begin{cases} u(1-u^2)^2 & ; |u| < a \\ 0 & ; |u| \geq a \end{cases} \quad ....(٣٣)$$

عند تقدير الجرعة المؤثرة الوسيطة *(ED50)* في التجارب الحياتية ثنائية الاستجابة علينا أن نميّز بين أسلوبين للتحليل هما النماذج المعلمية والنماذج اللامعلمية وكما وضّحنا سابقاً عادة ما يفترض في النموذج المعلمي استخدام إما الدالة اللوجستية أو دالة التوزيع الطبيعي لتمثيل توزيع مستوى طاقة التحمل حيث يتم تقدير (ED50) بطريقة الإمكان الأعظم أو بطريقة تصغير مربع كاي .
إما بالنسبة للمقدرات (M) حسب الصيغة (24) فمن الممكن وضعها بالتكامل الآتي [9]

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \psi(x-\theta) dF_n(x) = 0 \quad ....(34)$$

ويمكننا وضع المقدر $\hat{F}(x)$ بدلاً من المقدر F(x) اعتماداً على المتتابعة الثنائية $\hat{P}_i$

$$\sum_{i=0}^{k} \psi(x_i-\theta)(\hat{P}_i - \hat{P}_{i-1}) = 0 \quad ......(35)$$

وهذا يعني أن مقدر (M) أي $\hat{\theta}_M$ هو عبارة عن الجذور للمعادلة الآتية .

حيث تمثل هذه الصيغة الأساس لتعريف مقدرات (M) في التجارب الحياتية ثنائية الاستجابة حيث أن

$$\hat{P}_{k+1} = P_{k+1} = 1 \quad , \quad \hat{P}_0 = P_0 = 0$$

تحت الشروط القياسية على الدالة ψ المقدر M
θ يتوزع توزيعاً طبيعياً تقاربياً بتباين [7]

$$V(\hat{\theta}_M) = dn^{-1} \frac{\int \{\psi'(x-\theta)\}^2 F(x)\{1-F(x)\}dx}{\{\int \psi'(x-\theta) dF(x)\}^2} \quad .....(36)$$

وعندما $n\to\infty$, $d\to 0$, $k\to\infty$, $+\infty$ $xk\to$ وحدود التكامل هي $(+\infty, -\infty)$ فأن الشروط المطلوبة في الدالة ψ هي أن تكون مستمرة وقابلة للاشتقاق .

واثبات التقارب الطبيعي يعتمد على المعادلة (35) التي يمكن إعادة صياغتها كالأتي [7]

$$0=\sum_{i=0}^{k}\psi(x_i-\theta^*)(\hat{P}_i-\hat{P}_{i-1})-(\hat{\theta}_M-\theta^*)\sum_{i=0}^{k}\psi'(x_i-\eta_i)(\hat{P}_i-\hat{P}_{i-1}) \quad ....(37)$$

حيث تمثل θ^* جذر المعادلة (35) وتمثل η_i قيمة تقع مابين θ^* , θM . ومع ترتيب الحدود وبتوسيع ψ نجد أن الحد الأول بعد المساواة يتوزع توزيعاً طبيعياً تقاربياً عندما $n\to\infty$ وبتباين

$$d^2n^{-1}\sum_{i=0}^{k}\{\psi'(x_i-\theta^*)\}^2P_i(1-P_i) \quad ......(38)$$

فعندما $d\to 0$, $k\to\infty$, $xk\to\infty$ فأن التباين بالصيغة (38) يقترب من البسط في المعادلة (36) وأن معامل $(\theta M-\theta^*)$ في المعادلة (37) يقترب إلى المقام في المعادلة (36)

حسب المعادلة (33) وبحساب التباينات يتبيّن أن الدالة ψ التي تجعل التكامل أصغر ما يمكن في المعادلة (36) تمتلك مشتقة بالصيغة الآتية [7]

ومن أهم مقدرات (M) هو مقدر (Tukey Biweight) الذي يكون فيه شكل الدالة ψ هو بالصيغة (Tukey Biweight)

$$\psi'(x-\theta)=\frac{fx}{F(x)\{1-F(x)\}} \quad ....(39)$$

وبتعويض المعادلة (39) في المعادلة (36) ينتج لدينا التباين التقاربي الأمثل لمقدرات (M) ا يتضح أن تباين مقدر

$$V(\hat{\theta}_M)=dn^{-1}\frac{\int[\psi'\{(x-\theta)/S\}]^2F(x)\{1-F(x)\}dx}{\left[\int\psi'\{(x-\theta)/S\}dF(x)\right]^2} \quad ..(٤٠)$$

إذ أن

$$\psi'(x)=(1-x^2)(1-5x^2) \qquad |x|\le 1$$

ومدى التكامل هو بالفترة [-S,+S]

ثانياً-الجانب التطبيقي

١-وصف التجربة

تم هنا تطبيق تجربة معينة لبيان سمّية (Toxicity) مبيد معين عن طريق إعطاءه كجرع لمجاميع من الحشرات . وتم هنا استخدام (11) جرعة من المبيد على مجاميع من الوحدات التجريبية (الحشرات) وتكون الجرع متساوية الأبعاد والوحدات التجريبية تحت كل جرعة متساوية وتمثل الجرع عدد السنتيمترات المكعبة من مبيد الكلوردين (Chlordene) المذابة في لتر واحد من الماء والمعطاة لحشرات النمل الأبيض (الأرضة) (خمسين حشرة لكل جرعة) حيث من التجارب السابقة يتبين أن متوسط المجتمع وتباينه يساوي $\mu x = 0.025$, $\sigma x^2 = 0.000099$
حيث كانت الجرع والاستجابة لتوزيعات طاقة التحمل المقترحة حسب الجدول(1)

Dose	Response								
	Normal	Logistic	Cauchy	Gumbel	Gamma	Log-normal	Exponentional	Beta	Rayleigh
0.009	0.0530	0. 0610	0.1764	0.2008	0.0273	0.0000	0.3127	0.0358	0.1151
0.012	0.0946	0.1009	0.2072	0.2815	0.0866	0.0003	0.3935	0.0995	0.1954
0.015	0.1562	0.1624	0.2484	0.3859	0.1859	0.0113	0.4647	0.1973	0.2880
0.018	0.2398	0.2509	0.3041	0.5129	0.3137	0.0918	0.5276	0.3176	0.3868
0.021	0.3431	0.3666	0.3778	0.6538	0.4515	0.2994	0.5831	0.4454	0.4861
0.024	0.4598	0.5000	0.4680	0.7908	0.5824	0.5675	0.6321	0.5672	0.5808
0.027	0.5800	0.6334	0.5635	0.9005	0.6956	0.7835	0.6753	0.6742	0.6673
0.030	0.6932	0.7491	0.6489	0.9668	0.7863	0.9088	0.7135	0.7626	0.7430
0.033	0.7905	0.8376	0.7163	0.9934	0.8550	0.9664	0.7472	0.8318	0.8068
0.036	0.8667	0.8991	0.7667	0.9994	0.9044	0.9888	0.7769	0.8839	0.8586
0.039	0.9213	0.9390	0.8041	1.0000	0.9386	0.9965	0.8031	0.9216	0.8993

2- حساب التباينات المثلى للجرعة المؤثرة الوسيطة

يتم أولا تقدير المعالم للنموذج حسب طريقة($Logit\ \chi^2$) ومن ثم يحسب التباين للجرعة المؤثرة الوسيطة وحسب الجدول (2) إذ أن β ، α معالم النموذج و m الجرعة المؤثرة الوسيطة

الجدول (2):تقديرات طريقة ($Logit\ \chi^2$)بالنسبة لتوزيعات طاقة التحمل

Tolerance distributions	α	β	*m*	*Var(m)*

Normal	-4.1537	170.889	0.0243	0.000001978
Logistic	-4.4511	183.2121	0.0243	0.000001638
Cauchy	-2,6116	105.9946	0.0246	0.000003081
Gumbel	-4.7399	203.5376	0.0233	0.000001102
Gamma	-4.2365	184.9173	0.0229	0.000001570
Log-normal	-8.7761	377.0460	0.0233	0.000001992
Beta	-4.7335	190.7055	0.0248	0.000004175
Exponentional	-1.2511	65.6688	0.0190	0.000007070
Rayleigh	-3.0901	130.6336	0.0233	0.000003659

الجدول(٣)

3 - حساب التباينات لمقدرات (M) الحصينة

a– يتم هنا حساب التباينات للجرعة المؤثرة الوسيطة وحسب توزيعات طاقة التحمل المقترحة حيث حسب الصيغة (40) حيث تم هنا الاعتماد على المتوسط (Mean) كمعلمة موقع و التباين (Variance) كمعلمة قياس ورمزنا لتلك التقديرات بالرمز T1 وحسب الجدول ٣ حيث تم اقتراح قيمتين للثابت k من قبل Hamilton [7]

Tolerance Distributions	*T2*	
	K = 6	*K = 9*
Normal	0.000002747	0.000002247
Logistic	0.000002390	0.000002127
Cauchy	0.000004740	0.000004279
Gumbel	0.000001431	0.000001252
Gamma	0.000001962	0.000002065
Log-normal	0.000002238	0.000002141
Beta	0.000004854	0.000004798
Exponentional	0.000009181	0.000009064
Rayleigh	0.000005629	0.000005227

b- يتم هنا حساب التباينات للجرعة المؤثرة الوسيطة وحسب توزيعات طاقة التحمل المقترحة حيث حسب الصيغة (40) حيث تم هنا الاعتماد على الوسيط (Median) كمعلمة موقع والانحراف المطلق للوسيط (Median Absolute Deviation) الذي يكون بالصيغة

$$MAD = [med_i \left| x_i - med(x_i) \right|]$$

كمعلمة قياس ورمزنا لتلك التقديرات بالرمز T2 وحسب الجدول(4)

الجدول (4)

Tolerance Distributions	T1	
	K = 6	K = 9
Normal	0.000002758	0.000002300
Logistic	0.000002340	0.000001904
Cauchy	0.000004220	0.000004053
Gumbel	0.000001377	0.000001238
Gamma	0.000001914	0.000001962
Log-normal	0.000002213	0.000002141
Beta	0.000004638	0.000004587
Exponentional	0.000007943	0.000007602
Rayleigh	0.000003977	0.000003892

C – يتم هنا حساب التباينات للجرعة المؤثرة الوسيطة وحسب توزيعات طاقة التحمل المقترحة حيث حسب الصيغة (40) حيث تم هنا الاعتماد على الوسط الهندسي (Geometric Mean) الذي يكون بالصيغة

$$G = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^{n} x_i}$$

كمعلمة موقع

والانحراف المتوسط (Median Deviation) الذي يكون بالصيغة

$$MD = \frac{\sum_{i=1}^{n} |x_i - \bar{x}|}{n}$$

كمعلمة قياس ورمزنا لتلك التقديرات بالرمز T3 وحسب الجدول(5)

الجدول (5)

Tolerance Distributions	T3	
	K = 6	K = 9
Normal	0.000002747	0.000002273
Logistic	0.000002243	0.000001840
Cauchy	0.000004668	0.000004279
Gumbel	0.000001377	0.000001224
Gamma	0.000001938	0.000001962
Log-normal	0.000002219	0.000002119
Beta	0.000004587	0.000004538

Exponentional	0.000008034	0.000007684
Rayleigh	0.000004065	0.000003934

والجدول (6) يمثل نسبة بين التباينات للجرعة المؤثرة الوسيطة المحتسبة حسب طريقة (χ^2 Logit) إلى التباين للجرعة المؤثرة الوسيطة المحتسبة وفقاً لطرق التقدير الحصينة وحسب معلمتي الموقع والقياس

الجدول (6)

Tolerance distributions	T1		T2		T3	
	K = 6	K = 6	K = 6	K = 9	K = 9	K = 9
Normal	0.72	0.72	0.71	0.86	0.72	0.87
Logistic	0.70	0.70	0.70	0.86	0.73	0.89
Cauchy	0.65	0.65	0.73	0.76	0.66	0.72
Gumbel	0.77	0.77	0.80	0.89	0.80	0.90
Gamma	0.80	0.80	0.82	0.80	0.81	0.80
Log-normal	0.89	0.89	0.90	0.93	0.90	0.94
Beta	0.86	0.87	0.90	0.91	0.91	0.92
Exponentional	0.65	0.70	0.89	0.93	0.88	0.92
Rayleigh	0.77	0.78	0.92	0.94	0.90	0.93

ثالثاً- الاستنتاجات

يلاحظ من الجدول (6) ان لتغيير معلمتي الموقع والقياس اثر بالنسبة للتوزيعات المتماثلة (Normal , Logistic) ولكن له الأثر الأكبر بالنسبة للتوزيعات الملتوية (Exponentional , Beta , Gamma , Gumbel ,Log-normal , Rayleigh) حيث يلاحظ إن تباين الجرعة المؤثرة الوسيطة بالنسبة لتلك التوزيعات قد تغير حيث كان لتغيير معلمة الموقع والقياس اثر جيد في تقدير الجرعة المؤثرة الوسيطة بالنسبة لهذه التوزيعات .

أما بالنسبة للتوزيعات التي تعاني من التفلطح (Cauchy) حيث لا يكون لتغيير معلمة الموقع والقياس اثر كبير في تقدير الجرعة المؤثرة الوسيطة لذلك التوزيع.