

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و  
نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان‌نامه  
متعلق به دانشگاه رازی است.



دانشکده علوم

گروه آمار

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد رشته‌ی آمار-ریاضی

**عنوان:**

**امکان سنجی استفاده از مدلسازی آماری مبتنی بر Benchmark Dose (BMD)  
جهت برآورد حجم بحرانی خونریزی در ایجاد مقادیر معینی از خطر مرگ ناشی از  
خونریزی مغزی غیر تروماتیک (خود به خودی)**

استادان راهنما:

دکتر حبیب جعفری

دکتر همایون صادقی بازرگانی

نگارش:

یزدان خاکی

اسفند ۱۳۹۲



دانشکده علوم

گروه آمار

## پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد رشته‌ی آمار-ریاضی

### عنوان:

**امکان سنجی استفاده از مدلسازی آماری مبتنی بر Benchmark Dose (BMD) جهت برآورد حجم بحرانی خونریزی در ایجاد مقادیر معینی از خطر مرگ ناشی از خونریزی مغزی غیر تروماتیک (خود به خودی)**

در تاریخ ۹۲/۱۲/۱۴ توسط هیئت داوران زیر بررسی و با درجه **عالی** به تصویب رسید.

- |    |                              |                            |                        |        |
|----|------------------------------|----------------------------|------------------------|--------|
| ۱- | استاد راهنمای اول پایان نامه | دکتر حبیب جعفری            | با مرتبه علمی استادیار | امضاء: |
| ۲- | استاد راهنمای دوم پایان نامه | دکتر همایون صادقی بازرگانی | با مرتبه علمی استادیار | امضاء: |
| ۳- | استاد داور داخل گروه         | دکتر سلیمان خزائی          | با مرتبه علمی استادیار | امضاء: |
| ۴- | استاد داور خارج گروه         | دکتر ابوطالب خدادادی       | با مرتبه علمی استادیار | امضاء: |

به پاس تعبیر عظیم و انسانی‌شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی،

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان که در این سردترین روزگار ان بهترین پشتیبان است،

به پاس قلب‌های بزرگشان که فریادس است و سرگردانی و ترس در پناہشان به شجاعت می‌گرید،

و به پاس محبت‌های بی‌دینشان که هرگز فراموش نمی‌شود.

تقدیم به:

پدر و مادر عزیزم

و همسر مهربانم

عمیق‌ترین قدر دانی خود را از حضور استاد فرهیخته و ارجمند جناب آقای دکتر حمید جعفری تقدیم می‌کنم که بزرگوارانه و صابرانه بارها بهمانی‌های ارزنده‌شان را احکاشای بنده در طی این مسیر بودند. از استاد گرانمایه ام جناب آقای دکتر مایون صادقی بازرگانی که بدون هیچ چشم‌داشتی در تهیه و آماده‌سازی این پایان‌نامه به نحو احسن اینجانب را مورد راهنمایی قرار دادند، کمال تشکر را دارم.

از جناب آقای دکتر سلیمان خزائی و جناب آقای دکتر ابوطالب خدادادی که داورای این رساله را با نهایت دقت و صرف وقت فراوان انجام دادند، نهایت تقدیر را دارم.

یزدان خانگی

اسفند ۹۲

## چکیده:

پایان نامه حاضر در مورد امکان سنجی استفاده از مدل‌سازی آماری مبتنی بر<sup>۱</sup> BMD جهت برآورد حجم بحرانی خونریزی در ایجاد مقادیر معینی از خطر مرگ ناشی از خونریزی مغزی غیرتروماتیک (خود به خودی) می‌باشد. روش BMD در رابطه با مقدار دوز یا حجم بحرانی یک وضعیت از پیش تعیین شده برای بدست آوردن بهترین پاسخ جهت ارزیابی خطرات سلامتی و بهداشتی و همچنین برآورد مقدار یا حجم بحرانی دوز می‌باشد. روش BMD یک روش جایگزین برای روش<sup>۲</sup> NOAEL یا<sup>۳</sup> LOAEL است. BMD به عنوان یک دوز موجب افزایش ۱ تا ۱۰ درصدی در ریسک برای تأثیرات نامطلوب سلامتی نسبت به گذشته شده است. جهت تهیه این پایان نامه از Scopus Databasic و PubMed Databasic و نیز داده‌های حقیقی بدست آمده از، یکی از بیمارستان‌های شهرستان تبریز که مراجع اصلی برای جمع‌آوری اطلاعات موجود می‌باشند، استفاده شده است. دیاگرام و نمودارها، مقالات سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۳ را تحت پوشش خود قرار می‌دهد. به دلیل تعدد مقالات در این سال‌ها، براساس اطلاعات اپیدمیولوژیکی مقاله‌ها را محدود کرده و در مرحله آخر با مقاله‌های محدود شده بصورت Hand Checking، موشکافانه‌تر به بررسی موضوع پرداخته شده است. در نهایت این نتیجه حاصل شده است که BMD یک روش متدولوژیکی و فرمولاسیونی مربوط به یک پاسخ واضح در یک سطح استدلال، برای برآورد حجم بحرانی دوز در جهت ارزیابی ریسک می‌باشد. همچنین BMD رهیافتی جدید به منظور بدست آوردن دوز آستانه، در مطالعات اپیدمیولوژیکی می‌باشد و جهت ارائه یک مبنا برای اثرات و عوارض نامطلوب مواد شیمیایی و آلاینده معرفی شده است. استفاده وسیعتر از این روش در ارزیابی خطر در مطالعات حیطة سلامت و بهداشت در آینده توصیه می‌گردد.

## کلمات کلیدی:

Benchmark Dose (BMD)، Benchmark Dose Lower (BMDL)، مدل‌سازی دوز پاسخ(-Dose Response Modeling)، ارزیابی ریسک، طرح بهینه، مدل‌های آماری، متدولوژی، اپیدمیولوژی، NOAEL، LOAEL، U.S.EPA.

<sup>۱</sup> Benchmark Dose

<sup>۲</sup> No-Observed-Adverse-Effect Level

<sup>۳</sup> Lowest-Observed-Adverse-Effect Level

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
<b>فصل اول: روش NOAEL (یا LOAEL) در مقایسه با بنچمارک دوز</b>	
۱-۱- مقدمه.....	۲
۲-۱- روش NOAEL در مقابل BMD.....	۲
۳-۱- روش سیستماتیک در رابطه با روش بنچمارک دوز در مدل‌های دوز پاسخ.....	۷
<b>فصل دوم: مدل‌های دوز پاسخ</b>	
۱-۲- مقدمه.....	۲۰
۲-۲- برازش مدل.....	۲۰
۳-۲- مدل‌های دوز پاسخ.....	۲۱
<b>فصل سوم: مدل و طرح‌های بهینه در روش بنچمارک دوز</b>	
۱-۳- مقدمه.....	۳۹
۲-۳- طرح آزمایش.....	۳۹
۳-۳- ویژگی طرح D- بهینه.....	۴۰
۴-۳- کارایی طرح.....	۴۱
۵-۳- طرح بهینه به عنوان یک بنچمارک.....	۴۱
<b>فصل چهارم: برازش مدل‌های دوز پاسخ جهت برآورد حجم بحرانی خونریزی مغزی غیرتروماتیک</b>	
۱-۴- مقدمه.....	۴۶
۲-۴- برازش مدل‌های کوآنتال.....	۴۶
۱-۲-۴- برازش مدل گاما.....	۴۷
۲-۲-۴- برازش مدل لجستیک.....	۴۸
۳-۲-۴- برازش مدل لاگ لجستیک.....	۴۹
۴-۲-۴- برازش مدل پروبیت.....	۵۰
۵-۲-۴- برازش مدل لاگ پروبیت.....	۵۱
۶-۲-۴- برازش مدل چند مرحله‌ای.....	۵۲
نتیجه‌گیری.....	۵۳
واژه نامه.....	۵۵
منابع.....	۵۷

## فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۸	شکل ۱-۱ الگوریتم جمع آوری اطلاعات مربوط به این رساله
۱۸	شکل ۲-۱ داده های ناهنجار مشاهده شده در جنین موش، پس از قرار گرفتن مادر، در معرض TCCD
۲۳	شکل ۲-۲ نمودار تابع لجستیک در حالت کلی
۲۴	شکل ۲-۲ مدل لاگ لجستیک
۲۶	شکل ۳-۲ پراکنش دوزها در مدل پروبیت
۲۸	شکل ۴-۲ مدل وایبل
۲۹	شکل ۵-۲ مدل گاما
۳۱	شکل ۶-۲ نمودار مدل چند مرحله ای
۴۸	شکل ۱-۴ برازش مدل گاما برای داده های خونریزی مغزی غیر تروماتیک
۴۹	شکل ۲-۴ برازش مدل لجستیک برای داده های خونریزی مغزی غیر تروماتیک
۵۰	شکل ۳-۴ برازش مدل لاگ لجستیک برای داده های خونریزی مغزی غیر تروماتیک
۵۱	شکل ۴-۴ برازش مدل پروبیت برای داده های خونریزی مغزی غیر تروماتیک
۵۲	شکل ۵-۴ برازش مدل لاگ پروبیت برای داده های خونریزی مغزی غیر تروماتیک
۵۳	شکل ۶-۴ برازش مدل چند مرحله ای برای داده های خونریزی مغزی غیر تروماتیک



## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۴	جدول ۱-۱ مدل‌های دوز پاسخ برای داده‌های کوآنتال
۶	جدول ۲-۱ مدل‌های دوز پاسخ برای داده‌های پیوسته
۱۰-۱۱	جدول ۳-۱ مفهوم، موضوع، مرجع و روش‌های استفاده شده برای تهیه رساله مروری حاضر
۱۲	جدول ۴-۱ شناسایی دوز معیار در رابطه با ارزیابی ریسک محیط کاری بر روی کارگران
۱۴	جدول ۵-۱ محدوده‌ی موضوع و تعداد مقاله‌های مربوط به هر کدام از آنها
۱۵	جدول ۶-۱ تدوین تحقیقات در رابطه با موضوع رساله
۱۶	جدول ۷-۱ دسته بندی مقاله‌های استفاده شده در این رساله بر اساس نوع کشور
۱۷	جدول ۸-۱ وضعیت کمی مقاله‌های استفاده شده در این تحقیق بر اساس زبان انتشار آنها
۴۷	جدول ۱-۴ داده‌های حقیقی (خونریزی‌های مغزی غیر تروماتیک) طبقه‌بندی شده در BMDS
۵۳	جدول ۲-۴ خلاصه برآورد BMDL حجم خونریزی مغزی غیر تروماتیک در مدل‌های کوآنتال

## پیشگفتار:

یکی از مباحث و کاربردهای وسیع و مهم علم آمار در شاخه علوم پزشکی می‌باشد، به نحوی که بدون کاربرد آمار در این حیطه، بدست آوردن تحلیل و نتایج صحیح و دقیقی امکان‌پذیر نخواهد بود. برازش یک مدل مناسب آماری برای داده‌های پزشکی، برآورد بهین و دقیق پارامتر، تعیین مقدار بحرانی دوز معیار و نیز ارزیابی ریسک در این شاخه مباحثی است که همواره محققان و دانشمندان با آن مواجه هستند. استفاده از روش و متدهای متفاوت جهت برازش مدل‌های آماری مناسب و در نهایت برآورد دقیق دوز و همچنین ارزیابی ریسک در این حیطه می‌تواند، جهت پیشرفت علم پزشکی بسیار کارآمد باشد. به این دلیل ما در این پایان نامه به دنبال مدل آماری مناسب و همچنین متد و ابزاری سودمند جهت کسب بیشترین و دقیقترین اطلاعات نظیر برآورد مقدار بحرانی دوز و نیز ارزیابی ریسک در حیطه پزشکی و سلامت پرداخته‌ایم. امید است این رساله راهگشای جزئی از مسائل علوم پزشکی و سلامت باشد. و بتواند منبعی اگرچه ناچیز اما مفید برای این حیطه حیاتی در زندگی باشد.

# فصل اول

## روش

NOAEL (No-Observed-adverse-Effect Level)

یا

LOAEL (Lowest-Observed-adverse-Effect Level)

در مقایسه با

روش بنچمارک دوز

## ۱-۱- مقدمه

در این فصل به ذکر مطالبی در رابطه با دوز پاسخ<sup>۱</sup> پرداخته خواهد شد، که شامل مواردی از جمله اطلاعیه سازمان جهانی بهداشت<sup>۲</sup> در رابطه با فرآیند ارزیابی ریسک مواد شیمیایی می‌باشد. همچنین در این فصل روش NOAEL را با روش BMD مقایسه نموده و به نواقص و محدودیت‌های روش NOAEL پرداخته شده است. همچنین به طور اختصار، مدل‌های دوز پاسخ<sup>۳</sup> هم برای داده‌های گسسته<sup>۴</sup> و هم برای داده‌های پیوسته<sup>۵</sup> معرفی شده است. در بخش دیگری از این فصل، سطوح ریسک در حیطه بهداشت و سلامت معرفی شده و در آخر با ارائه یک رساله در رابطه با روش BMD، به دلیل اهمیت و کاربرد بسیار زیاد این روش در حیطه پزشکی، این فصل به پایان برده می‌شود.

## ۱-۲- روش NOAEL در مقابل BMD

سازمان جهانی بهداشت فرآیند ارزیابی ریسک مواد شیمیایی در سلامت و بهداشت را، به چهار مرحله تقسیم کرده است:

- ۱- شناسایی خطر
- ۲- پاسخ به ارزیابی دوز
- ۳- ارائه ارزیابی
- ۴- خصوصیات خطر

### ۱- شناسایی خطر

شناسایی خطر، شناسایی از توانایی های ذاتی به علت عوارض جانبی موثر بر سلامتی است. معمولاً خطرات شیمیایی از آزمایشات VIVO (کالبد شکافی) بر حیوانات آزمایشگاهی شناسایی می‌شود. در برخی موارد خطرات مواد شیمیایی در ابتدا، در مطالعات اپیدمیولوژیک انسان مورد تأیید قرار گرفته است.

### ۲- پاسخ به ارزیابی دوز

پاسخ به ارزیابی دوز شامل مشخص کردن ارتباط بین دوز یک عامل شیمیایی و اثرات بیولوژیکی تولید شده است. این تحلیل ها نیز معمولاً بر روی حیوانات آزمایش می‌شوند، گروهی از حیوانات در معرض دوز مشخصی از مواد شیمیایی قرار می‌گیرند و پاسخ به درمان آن مورد بررسی قرار می‌گیرد.

<sup>۱</sup> Dose-Response

<sup>۲</sup> World Health Organization

<sup>۳</sup> Dose-Response Models

<sup>۴</sup> Quantal Data

<sup>۵</sup> Continuous Data

هدف نهایی از پاسخ به ارزیابی دوز، تعیین سطح دوز مواد شیمیایی می‌باشد که ممکن است به عنوان یک نقطه شروع مورد استفاده قرار گیرد.

### ۳- ارائه ارزیابی

ارائه ارزیابی که می‌تواند هم بصورت کیفی و هم کمی صورت گیرد، شامل تخمین درجه ای از جمعیت انسانیست، که در معرض عامل پرخطر قرار می‌گیرد.

### ۴- خصوصیات خطر

خصوصیات خطر به عنوان ادغام و ارزیابی مشترک از شناسایی خطر، پاسخ به ارزیابی دوز و ارائه ارزیابی می‌باشد. به عنوان مثال با مقایسه وضعیت خروجی تحلیل پاسخ به دوز، اطلاعات حاشیه ای از وضعیت خروجی بدست می‌آید. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که آیا جمعیت یا گروه خاصی بطور بالقوه در خطر هستند یا خیر!؟

روش‌های متفاوتی برای برآورد و تخمین مقدار دوز بحرانی و همچنین ارزیابی ریسک در حیطه سلامت بکار برده شده است. یکی از روش‌های موجود، روش NOAEL یا LOAEL می‌باشد. استفاده از این روش محدودیت‌هایی دربردارد. از جمله این محدودیت‌ها، می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد؛

- ◀ NOAEL به دوز آزمایش‌های تجربی محدود شده است.
- ◀ منحنی و شکل دوز پاسخ، در نظر گرفته نمی‌شود.
- ◀ آزمایش‌های مربوط به حیوانات بیانگر این بود که تعداد کمی از حیوانات تمایل به تولید NOAEL های بزرگتر را دارا بودند.
- ◀ NOAEL معمولاً برگرفته از اطلاعات مربوط به حیوانات است و به عنوان بالاترین سطح دوز تجربی که بطور قابل ملاحظه‌ای متفاوت است، تعریف شده است.
- ◀ NOAEL اغلب دوزهای گسسته از یک مطالعه را مورد بررسی قرار می‌دهد.
- ◀ استفاده از NOAEL برآورد پتانسیل ریسک را فراهم نمی‌آورد.
- ◀ در مطالعات سم‌شناسی، سطح پایین سم در NOAEL ناشناخته است، در حالیکه در BMD به خوبی تعریف شده است.

محدودیت‌های بیان شده، دلیل برتر بودن یک روش دیگر به نام، روش بنچمارک دوز<sup>۱</sup> شد. روش BMD، در سال ۱۹۸۴ توسط کرومپ<sup>۲</sup> مطرح شد.

<sup>۱</sup> Benchmark Dose (BMD)

<sup>۲</sup> Crump

روشی جهت برآورد دوز یا حجم یک وضعیت از پیش تعریف شده برای بدست آوردن بهترین پاسخ در حیطه سلامت و نیز ارزیابی خطرات سلامتی و بهداشتی می‌باشد.

روش BMD یک جایگزین برای روش NOAEL یا LOAEL می‌باشد، که شامل مدل‌سازی منحنی دوز پاسخ در یک دامنه بزرگ از داده‌های مشاهده شده را ارائه می‌دهد.

همچنین استفاده از مدل، در این روش در برآورد یک دوز که مربوط به سطح منحصر بفرد از پاسخ است را با دقت بالایی بیان می‌کند. BMD شامل برازش کردن یک مدل آماری برای داده‌های دوز پاسخ است، به عبارت دیگر رابطه بین مقدار دوز و سطح بیولوژیکی آن می‌باشد.

این روش توسط آژانس حفاظت محیط زیست آمریکا<sup>۱</sup> در مورد ارزیابی ریسک که یک مطالعه دایوگ-نوستیک<sup>۲</sup> (مطالعه تشخیصی یا مطالعه عیب شناسی) می‌باشد، حمایت شده‌است. سطح یا کران پایین فاصله اطمینان ۹۵٪ BMD را، BMDL<sup>۳</sup> نامیده می‌شود.

BMD به عنوان یک دوز موجب افزایش ۱ تا ۱۰٪ در ریسک برای تاثیرات نامطلوب سلامتی در مقایسه با گذشته شده است. بنابراین روش متدولوژی و فرمولاسیون BMD در حقیقت مربوط به یک پاسخ واضح در یک سطح استدلال شده برای ارزیابی ریسک است.

تعدادی مدل برای متغیرهای کوانتال<sup>۴</sup> در جدول ۱-۱ و برای متغیرهای پیوسته<sup>۵</sup> در جدول ۱-۲ معرفی شده‌است:

جدول ۱-۱ مدل‌های دوز پاسخ برای داده‌های کوانتال

<p><b>Logistic model:</b></p> $P(d) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta d)}}$	<p><b>Weibull model:</b></p> $P(d) = \gamma + (1 - \gamma)(1 - e^{-\beta(d)^\alpha})$
<p><b>Log-logistic model:</b></p> $P(d) = \gamma + \frac{1 - \gamma}{1 + e^{-(\alpha + \beta \ln d)}}$	<p><b>Gamma model:</b></p> $P(d) = \gamma + (1 - \gamma) \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{\beta d} x^{\alpha-1} e^{-x} dx$
<p><b>Probit model:</b></p> $P(d) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\alpha + \beta d} e^{-\frac{x^2}{2}} dx$	<p><b>Multi-stage model:</b></p> $P(d) = \gamma + (1 - \gamma)(1 - e^{-\sum_{j=1}^n \beta_j d^j})$
<p><b>Log-Probit model:</b></p> $P(d) = \gamma + \frac{1 - \gamma}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\alpha + \beta \ln d} e^{-\frac{x^2}{2}} dx$	

<sup>۱</sup> U.S.EPA

<sup>۲</sup> Diagnostic

<sup>۳</sup> Benchmark Dose Lower

<sup>۴</sup> Quantal

<sup>۵</sup> Continuous

اولین آزمایشات و تحقیقات بر متغیر پاسخ کیفی مبتنی بر لی تر<sup>۱</sup> که توسط مدل وایبل<sup>۲</sup> آنالیز شد، بوده است. در همین راستا دو تعریف متفاوت کمی از سطح پاسخ بنچمارک یعنی BMR<sup>۳</sup> ارائه شده‌اند.

BMR ممکن است، به دو صورت تعریف شوند:

$$BMR = P(BMD) - P(0) \Rightarrow \text{ریسک مازاد یا اضافی}$$

$$BMR = \frac{P(BMD) - P(0)}{1 - P(0)} \Rightarrow \text{ریسک فوق‌العاده یا بیش از حد}$$

که در آن  $P(BMD)$ ، احتمال پاسخ در BMD و  $P(0)$ ، احتمال پیشین پاسخ می‌باشد.

دو تعریف برابرند، هرگاه اطلاعات پیشین صفر باشد. ریسک بیش از حد یا فوق‌العاده<sup>۴</sup> به مراتب بیشتر از ریسک اضافی یا مازاد<sup>۵</sup> مورد استفاده قرار گرفت، که دلیل آن هم به علت داشتن پیشینه و نیز سطح ۱۰٪ مورد استدلال، که یک تغییر قابل ملاحظه‌ای است.

---

<sup>۱</sup> Litter (جانوری که نوزادانی را در یک وهله می‌زاید)

<sup>۲</sup> Weibull Model

<sup>۳</sup> Benchmark Response

<sup>۴</sup> Extra risk

<sup>۵</sup> Additional risk

جدول ۱-۲ مدل‌های دوز پاسخ برای داده‌های پیوسته

Dose-Response Models	Variance Models
<p><b>Polynomial model:</b></p> $\mu(d) = \alpha + \beta_1 d^1 + \dots + \beta_n d^n$	<p><b>Constant model:</b></p> $\sigma^2(d) = C$
<p><b>Power model:</b></p> $\mu(d) = \alpha + \beta d^\eta$	<p><b>Power function of mean:</b></p> $\sigma^2(d) = \lambda[\mu(d)]^\rho$
<p><b>Hill function:</b></p> $\mu(d) = \alpha + \theta \frac{d^\eta}{k^\eta + d^\eta}$	<p><b>Dose dependent exponential model:</b></p> $\sigma^2(d) = e^{\lambda + \rho \ln(d+1)}$
<p><b>Richards function:</b></p> $\mu(d) = \alpha + \theta \left[ \frac{d^\eta}{k^\eta + d^\eta} \right]^v$	
<p><b>Exponential model:</b></p> $\mu(d) = \alpha + \theta \left( 1 - e^{-\left(\frac{d^\eta}{k^\eta}\right)} \right)$	

لازم است بدانیم تعداد زیادی مدل در توصیف رابطه بین دوز یا حجم مواد شیمیایی با میانگین پاسخ  $\mu(d)$  استفاده شده که دو مدل به نام‌های پلی‌نومیال<sup>۱</sup> و توانی<sup>۲</sup> در گذشته بطور ویژه در کاربردهای مدل‌سازی در نقاط پایین پیوسته مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

جدول ۱-۲، شامل مدل‌های دیگری از جمله تابع هیل<sup>۳</sup>، که این تابع اغلب در مورد مدل‌های دوز پاسخ در حیطه فارماکولوژی<sup>۴</sup> مورد استفاده قرار گرفته‌است. به دلیل کاربردهای زیاد راجع به ارزیابی ریسک مواد

<sup>۱</sup> Polynomial  
<sup>۲</sup> Power  
<sup>۳</sup> Hill Function  
<sup>۴</sup> Pharmacology



شیمیایی و آنالیز کردن روش BMD و برآورد نقاط بحرانی دوز با استفاده از تابع هیل، یک تعمیم کلی از این مدل توسط ریچاردس<sup>۱</sup>، به نام تابع ریچاردس<sup>۲</sup> معرفی شد.

همانطور که در جدول ۱-۲ نشان داده شده است، مدل‌هایی نیز برای واریانس ممکن است در نظر گرفته شود. هرچند که بهتر است واریانس را برای هر دوز ثابت فرض کنیم ولی برای داده‌های بیولوژیکی این کار اغلب مناسب نیست و هنگامی که میانگین پاسخ افزایش پیدا کند معمولاً واریانس افزایش پیدا می‌کند و بالعکس. در بخش زیر به بررسی اهمیت روش BMD و جایگزین شدن آن به جای روش سنتی و مرسوم NOAEL پرداخته خواهد شد. با توجه به اینکه روش NOAEL منتج به برآورد پتانسیل ریسک نمی‌شد (یکی از محدودیت‌های این روش)، ما بر آن شدیم که با مقایسه این دو روش در کارایی و نتایج بدست آمده در برآورد مقادیر بحرانی مواد شیمیایی و آلاینده و نیز مواد قابل قبول مصرف روزانه و همچنین ارزیابی ریسک در روش‌های مذکور، این بخش را به صورت سیستماتیک به شرح ذیل ارائه نموده‌ایم:

### ۱-۳- مطالعه سیستماتیک در رابطه با روش بنچمارک دوز در مدل‌های دوز پاسخ

اطلاعات و منابع جمع‌آوری شده در این مقاله از دو منبع اصلی Scopus Database و PubMed Database جمع‌آوری شده‌اند. به دلیل تعدد مقالات و نیز به دلیل کارآمدی این روش در سال‌های اخیر جمع‌آوری اطلاعات از سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۳ انجام شده، که تعداد مقالات در این فاصله زمانی ۱۱۳۰ مورد بوده است که ۲۶۷ مورد از آنها قبل از سال ۲۰۰۰ ارائه شده‌اند. استراتژی کار برای جستجو، محدود کردن مقالات بر اساس "سال"، "پیرامون موضوعات"<sup>۳</sup>، "پرونده"، "کلمات کلیدی" جهت تخصصی کردن مقالات در زمینه پزشکی و سلامت می‌باشد. در مراحل بعدی مقالات در زمینه ۱- پزشکی<sup>۴</sup>، ۲- بهداشت حرفه‌ای<sup>۵</sup>، ۳- پرستاری<sup>۶</sup>، ۴- دندانپزشکی<sup>۷</sup> و ۵- علوم اعصاب<sup>۸</sup> محدود شده و در نهایت مقالات ثبت شده، Hand checking شده‌اند. بر همین اساس اقدام به ارائه الگوریتم زیر (شکل ۱-۱) نموده‌ایم، که استراتژی کار را نشان می‌دهد.

<sup>۱</sup> Richards

<sup>۲</sup> Richards Function

<sup>۳</sup> Subject area

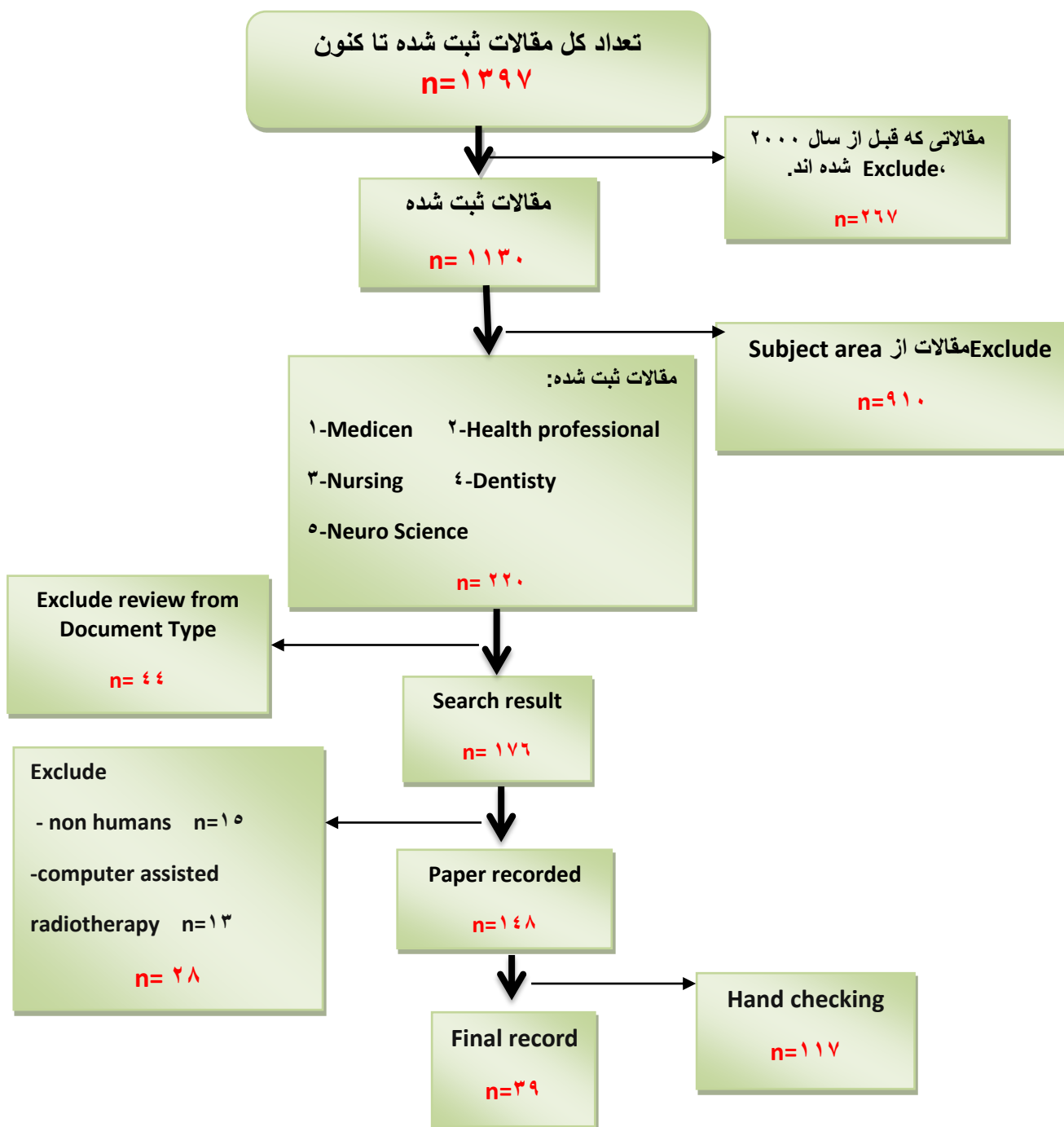
<sup>۴</sup> Medicine

<sup>۵</sup> Health professional

<sup>۶</sup> Nursing

<sup>۷</sup> Dentistry

<sup>۸</sup> Neuro Science



شکل ۱-۱- الگوریتم جمع آوری اطلاعات مربوط به این رساله

با توجه به الگوریتم معرفی شده در نمودار ۱ و با استفاده از آخرین مرحله تحقیق یعنی Hand checking، تعداد مقالات به ۳۹ مقاله کاهش یافت و با توجه به بررسی کامل این مقالات نتایج به شرح زیر حاصل شده‌اند؛

اکثر مقالات مربوط به اکسپوزر<sup>۱</sup> است، همانطور که اولین آزمایش‌ها مرتبط با BMD، مربوط به لی‌تر بود. بدین صورت که، مثلاً در رابطه با بررسی بر روی جنین موش‌های آزمایشگاهی، آنها را در معرض یک ماده شیمیایی قرار داده و رفتارهای ناهنجار موش‌ها را بعد از تولد، مورد آزمایش و بررسی قرار گرفته می‌شود. همچنین مطالعات گسترده‌ای نیز مربوط به توکسیکولوژی<sup>۲</sup> انجام گرفته‌است. که با تعیین مقدار بحرانی دوز ماده سمی یا به عبارتی BMD یا کران پایین آن یعنی BMDL با دقت بالایی انجام گرفته شده‌است، که این مقدار جدید بحرانی ماده از پیش تعریف شده باعث افزایش ریسک در ارزیابی خطرات سلامتی و بهداشتی شده‌است.

این روش، فن آوری‌های نوینی را به درمانگاه‌ها و مراکز بهداشتی و درمانی معرفی کرده‌است. از جمله آن می‌توان به BDVH<sup>۳</sup> اشاره کرد.

نکته قابل توجه در این بخش این است که، بیش از ۵۰٪ آزمایش‌های مربوط به مطالعه‌های بنچمارک دوز، مربوط به آزمایش‌هایی است که بر کارگران در معرض مواد شیمیایی در محیط شغلی و کاری قرار گرفته‌اند. با این توضیح که BMD و BMDL مواد شیمیایی و مواد سمی سرطان‌زای در نظر گرفته شده، با دقت بالا با استفاده از معادلات و روابط دوز پاسخ، تعیین شده و سپس با تعیین عنوان دوز دریافتی و نیز دوز آستانه و همچنین با بدست آوردن یک سطح مرجع تشخیص<sup>۴</sup> LDRL، راهکارهایی مناسب در این رابطه ارائه داده شده‌است.

همچنین با استفاده از روش BMD حتی می‌توان، مقدار مواد مصرفی روزانه قابل قبول را برآورد کرد. با توجه به ارزیابی خطر مواد شیمیایی و مضر و نیز تعیین سطح مقدار دوز قابل قبول این مواد آلاینده، مطالعه‌های اپیدمیولوژیک قابل توجهی با استفاده از روش BMD انجام شده‌است.

<sup>۱</sup> Exposure (در معرض ماده‌ای قرار گرفتن)

<sup>۲</sup> Toxicology

<sup>۳</sup> Benchmark Dose Volume Histogram

<sup>۴</sup> Local Diagnostic Reference Levels

جدول ۱-۳- مفهوم، موضوع، مرجع و روش‌های استفاده شده برای تهیه رساله مروری حاضر

مرجع	عنوان	دوز یا ماده در معرض قرار داده شده یا مصرف شده	عنوان	مرجع	BMD(BMDL (برآورد شده	دوز یا ماده در معرض قرار داده شده یا مصرف شده	عنوان	مرجع
[۲۷]	ارزیابی خطر ابتلا به بیماری کلیوی ESRD	اسید Aristolochic	[۱۳]	ارزیابی خطر، سرعت هدایت عصب در کارگران	۱۴/۱ Microgr/grcr (BMDL)	سرب		
[۲۴]	اثر مصرف الکل بر آسیب هیپاتوسلولار <sup>۱</sup> در مردان ژاپنی	الکل	[۱۱]	قرار گرفتن در معرض ۱-Brpmopropane منجر به اختلالات عصبی در کارگران	۵۰/۵۵ Mg/mμ (BMD) ۲۰/۷۸ Mg/mμ (BMDL)	۱-Brpmopropane (۱-BP)		
[۲۳]	تأخیر در شنوایی ساقه مغز در نهایت منجر به تأخیر انداختن در فعالیت‌های بالقوه در کودکان ۱۴ ساله (همچنین تغییر در آسیب‌پذیری نسبت به مسمومیت)	متیل جیوه (Mehg)	[۹]	اپیدمیولوژی مبتنی بر ارزیابی ریسک با استفاده از معیار دوز (BMD) (حاشیه امنیتی در معرض روش: مثال اتانول و سیروس کبدی)	۳۰/۹ Gr/day (BMD) ۲۷/۲ Gr/day (BMDL)	اتانول		
[۲۶]	تحت تأثیر قرار گرفتن در معرض متیل جیوه پیش از تولد در رشد عصبی کودکان در جزایر فارو	متیل جیوه (Mehg)	[۸]	ارزیابی مجدد از آستانه‌کادمیوم اداری در ارتباط با عوارض کلیوی در یک منطقه غیر آلوده به کادمیوم در ژاپن	۲/۱ مردان Microgr/gr ۱/۵ زنان Microgr/gr (BMD)	کادمیوم		
[۲۲]	ارزیابی دوز بحرانی سرب متأثر کننده تعادل و اختلال در عملکرد سیستم عصبی در ژاپ	سرب	[۷]	سمیت ژنی دز کارگران در معرض ونیل کلراید جهت تشخیص آسیب‌های کروموزومی در تماس شغلی با این ماده	۲/۸۶ $\frac{m\cdot gr}{m^2}$ (BMDL)	ونیل کلراید (VCM)		
[۲۱]	مطالعات اپیدمیولوژیک مربوط به اختلال عملکرد کلیوی مربوط به شاغلین	سرب	[۶]	سطوح قابل قبول DMSD در آب در ایستگاه فضایی بین‌المللی در جهت تشخیص سمیت خونی، کبدی و اختلالات عصبی	۳۰ M gr/lit	Dimethylsilanediol (DMSD)		
[۳۹]	سنجش دوز معیار (BMD) برای پوکی استخوان در چین (البته پس از ابتلا به اختلالات کلیوی)	کادمیوم	[۵]	آسیب در محدودیت‌های متابولیسم استخوان ناشی از سوختن زغال سنگ	۰/۶۸-۱/۳۵ M gr/gr cr (BMD) ۰/۵۷-۱/۱۱ M gr/gr cr (BMDL)	آرسنیک و فلونور (حامل از سوختن زغال سنگ)		
[۲۰]	استفاده از دوز معیار (BMD) در برآورد قرار گرفتن در معرض بیولوژیکی BEL به منظور سنجش تراکم استخوان	کادمیوم	[۴]	ارزیابی آسیب‌های کروموزومی برای مشاغل با استفاده از BMD در چین مرکزی	۶۷۰/۲ مردان M gr.year ۲۲۳/۷ زنان M gr.year (BMDL)	ونیل کلراید (VCM)		
[۱۶]	برآورد دوز معیار برای آسیب استخوان و سیستم اسکلتی افراد و اختلال کلیوی در محیط شغلی در مردان چینی	سرب	[۳]	تغییر در BMD و کران پایین ۹۵٪ آن یعنی BMDL در میان جمعیت غیر انسانی در معرض کادمیوم در ژاپن	۱/۹۲ Micro gr cd/gr cr (BMD) ۱/۸۳ Micro gr cd/gr cr (BMDL)	کادمیوم		