

BİYOLOJİK DOZAJLARDA BELLİ BİR AKTİVİTE EŞİĞİ'NİN STATİSTİK METODLARLA TESPİT VE TEFSİRİ

M. Şahin Akman*

Kemal Ozan**

Giriş

Son senelerde biyolojik denemelerin tefsirinde, statistik hesaplar geniş ölçüde kullanılmaktadır. Bu konu üzerinde birçok eserler neşredilmiş olup (1, 4, 5, 9) biyolojik dozajlarda kullanılan bazı statistik metodların özeti, Amerikan, İngiliz, Fransız ilaç kitaplarında verilmiştir (2, 7, 8).

Biz bu çalışmamızda, Fransız Farmakope'sinin 1965 baskısında (7) "belli bir aktivite eşliğinin tesbiti" için verilmiş statistik metodlarla, bu nev'i biyolojik bir dozajın nasıl çözümlenip, tefsir edilebileceğini inceleyeceğiz.

Bazı biyolojik dozajlarda, aktivitesi bilinmeyen bir numunenin, aktivitesi belli bir standart numune'ye göre titrajında, bu ilâcın laboratuvar hayvanlarında yaptığı karakteristik bir cevaba sebep olan limit doz aranır. Örneğin: dijital dozajında kobaylarda kalbin durmasına; d-tübokürarin dozajında ise tavşanlarda başın düşmesine sebep olan limit doz v.s... gibi. İşte bu limit doz'un, aktivite eşliğinin, statistik metodlarla tespit ve tefsirinde, herbir ilâcın ayrı hayvanlar üzerinde denenmesi haline örnek olarak dijital dozajını geçen neşriyatımızda incelemiştik (6). Bu çalışmamızda ise, her iki ilâcın, yani standart ve numune'nin aynı hayvanlar üzerinde denendiği durumlara tatbik edilmek üzere, d-tübokürarin dozajını örnek olarak inceleyeceğiz.

* A. Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Profesörü. Ankara-Türkiye.

** A. Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Dr. Asistanı Ankara-Türkiye.

Materyal ve Metod

Teknik : d-Tübokürarin'in biyolojik dozajı, tavşanlarda boyun ve ense kasları tonusunun kaybolması semptomu üzerine kurulmuş ve "head drop" ismi altında anılan bir test yardımı ile yapılır (8,3). Bu testte ilâcın aktivitesi, hayvanın ölümüne değil, fakat muayyen bir zamanda başın düşmesi gibi karakteristik bir cevabın görülmesine sebep olan limit bir dozla tayin edilir. Öyleyse deney hayvanı uygun bir istirahattan sonra tekrar kullanılabilir. Böylece hayvanlar arasındaki varyasyondan ileri gelen yanılma elemine edilmiş olur. Test'in teknik kısmı Farmakope U.S.A.'da izah edilmiştir (8). Biz, sadece, böyle bir dozajdan elde edilecek neticelerin statistik metodlarla işlenebilmesi için ne gibi bir deney plânı düzenlenmesi gerektiği üzerinde duracağız.

Deney plânı : Tesadüfi bir tarzda, onar tavşanlık iki grup teşkil edilir. Birinci gün, birinci guruba, baş düşmesi görülene kadar, otomatik bir perfüzyon şırıngası yardımı ile standart, ikinci guruba ise numune solüsyon verilir. Bir günlük bir aradan sonra, aynı hayvanların, birinci gurubuna numune, ikinci gurubuna da standart solüsyon enjekte edilir. Başın düşmesine sebep olan solüsyon miktarları not edilir.

Sonuçlar

Yukarıdaki şekilde plânlanmış bir d-tübokürarin biyolojik dozajından örnek olarak alınan (2) neticeler tablo: 1 de görülmekte

TABLO: 1.
d-tübokürarin'in biyolojik dozajı

GRUP I			GRUP II		
Tavşan No.	Limit Doz		Tavşan No.	Limit Doz	
	Standart E	Numune X		Standart E	Numune X
1	1.9	2.1	11	2.4	2.3
2	1.8	1.8	12	1.6	2.0
3	2.1	2.1	13	1.7	1.8
4	1.7	1.6	14	1.6	1.6
5	1.8	1.6	15	2.3	2.1
6	1.9	2.1	16	2.3	2.2
7	2.5	2.2	17	1.6	1.4
8	2.1	1.9	18	1.5	1.6
9	1.8	1.7	19	1.5	1.3
10	2.1	2.0	20	1.8	1.4

olup; neticelerin Fransız farmakopesinde (7) "bir aktivite eşliğinin tayini" için verilen statistik formüllerle nasıl işlenebileceğini inceleyelim: Önce, standart ve numuneye ait dozlar, logaritma doza çevrilir (tablo: 2).

TABLO: 2.

Standart ve numuneye ait log. dozlar ve farkları.

GRUP I				GRUP II			
Tavşan No.	Log. Doz		Fark x	Tavşan No.	Log. Doz		Fark x
	E	X			E	X	
1	0.279	0.322	-0.043	11	0.380	0.362	0.018
2	0.255	0.255	0.000	12	0.204	0.301	-0.097
3	0.322	0.322	0.000	13	0.230	0.255	-0.025
4	0.230	0.204	0.026	14	0.204	0.204	0.000
5	0.255	0.204	0.051	15	0.362	0.322	0.040
6	0.279	0.322	-0.043	16	0.362	0.342	0.020
7	0.398	0.342	0.056	17	0.204	0.146	0.058
8	0.322	0.279	0.043	18	0.176	0.204	-0.028
9	0.255	0.230	0.025	19	0.176	0.114	0.062
10	0.322	0.301	-0.021	20	0.255	0.146	0.109

Her tavşana ait cevap (X), Standart'a ait log. dozdan, numunenin log. dozu çıkarılarak hesaplanır. Standart'a göre eşantyonun aktivitesi aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanır:

$$M' = (T_1 + T_2) / N (*)$$

Tablo: 2 deki değerler formülde yerine konulur:

$$M' = (0,136 + 0,157) / 20$$

$$M' = 0,293 / 20 = 0,01465$$

0,01465'in antilogaritması 1,034 tür.

Netice olarak "titraji yapılan numune standart'a göre 1,034 defa daha aktiftir" denir.

M' 'nin varyansı x varyansından şu formül yardımı ile hesaplanır:

$$S^2_x = \frac{Ex^2 - (T_1^2 + T_2^2)}{n} / N - 2$$

Formüldeki n , her bloktaki hayvan sayısı, N de her iki gruptaki total hayvan sayısıdır.

$$S^2_x = \frac{0,045257 - (0,136^2 + 0,157^2)}{10} / 20 - 2$$

$$S^2_x = 0,002274$$

(*) M' : Eşantyonun standart'a göre aktivitesi.

T_1 : Grup I deki X değerleri toplamı.

T_2 : Grup II deki X değerleri toplamı.

Standart ayrılış $S = \sqrt{0,002274} = 0,0477$

t' değeri $\bar{P} = 0,05$ ve 18 serbestlik derecesi için 2,10 olup, M' 'nün güven sınırları:

$$M' \pm ts / \sqrt{20} \text{ dir.}$$

$$M' \pm 2,10 \times 0,0477 / \sqrt{20} \\ = 0,01465 \pm 0,02239 \text{ dur.}$$

Öyleyse numunenin titri $0,01465 \pm 0,02239$ un antilogaritması olan 0,982 ve 1,089 değerleri arasındadır.

Eğer titrajın neticesi, bulunan titrin yüzdesi olarak gösterilmek istenirse M ikiye eşit olarak alınır ve $2 \pm tsM$ limitleri hesaplanır.

Antilog. ($2 \pm 0,2239$) tan netice % 95 ve % 105,3 olarak hesaplanır.

Tartışma

Bir aktivite eşiğinin tayini esasına dayanan biyolojik dozajlarda, elde edilen neticeler laboratuvarlara göre çok farklı olup; aynı laboratuvarda bile, çeşitli zamanlarda yapılan denemelerde de farklılık gösterir. Bu farklılık, kullanılan canlı materyallerin, reaksiyonlarının güçlüğüle kontrol edilebilir cinsten olmasından ve ferdi hassasiyet farklarından ileri gelmekte olup, bu nevi denemelerde statistik metodların kullanılmasını ve ancak bu sayede neticenin hangi güven sınırları arasında yerleştiğinin meydana çıkarılmasını zorunlu kılar.

Özet

Çalışmamızda belli bir aktivite eşiğinin statistik metodlarla tespitini, d-tüboküarin dozajını örnek olarak gösterdik.

Résumé

Détermination d'un Seuil d'Activité à l'Aide de Méthodes Statistiques

Dans le présent travail, on a montré la détermination d'un seuil d'activité à l'aide de méthodes statistiques sur un dosage de d-tubocurarine.

Bibliographie

- 1 - Bliss, C. I. (1952): *The statistics of bioassay*. Academic Press, New York.

- 2 - **Blou, R., Morin, H.** (1962): *Notes prises au cours des travaux pratiques de pharmacodynamie*. Faculté de Pharmacie, Paris.
- 3 - **Cheymol, J.** (1949): *Curares naturels et curares de synthèse*. Actual. Pharmacol. I, I.
- 4 - **Emmens, C. W.** (1948): *Principles of biological assay*. Chapman and Hall edit. Londres.
- 5 - **Finney, D. J.** (1952): *Statistical method in Biological Assay*. Griffin, Londres.
- 6 - **Ozan, K.** (1967): *Dijital preparasyonların biyolojik titrajından elde edilen neticelerin statistik metodlarla değerlendirilmesi*. Vet. Fak. Dergisi, XIV (2), 226-233.
- 7 - **Pharmacopée Française** (1965): *Monographie: Détermination d'un seuil d'activité*, 1630-1634.
- 8 - **Pharmacopeia of the United States of America** (1955): *Monographs: Tubocurarine chloride*, 765-767.
- 9 - **Philippe, J.** (1967): *Les méthodes statistique en Pharmacie et en Chimie*. Masson et Cie éditeurs, Paris.
Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 13. 4. 1968 günü gelmiştir.