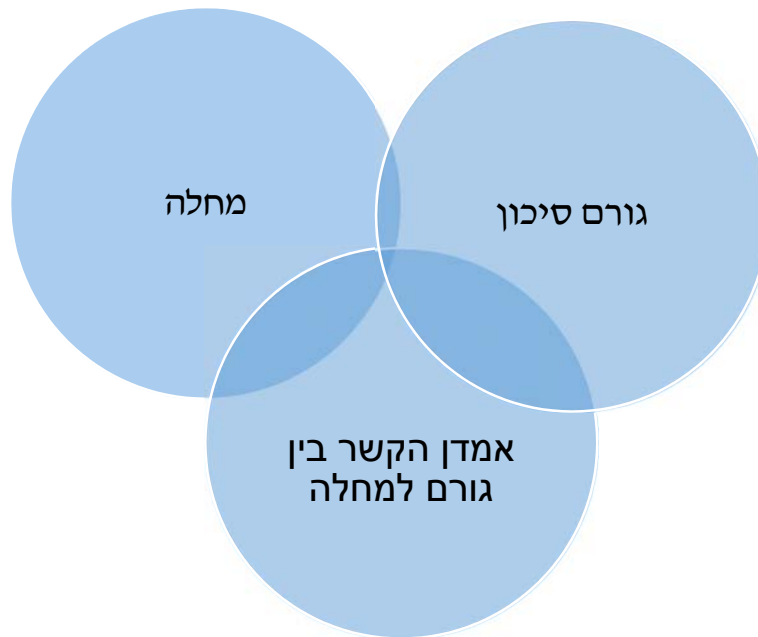


**אפידמיולוגיה אנליטית ומדדי הערכת מחלת הקורונה**

**עיבוד נתונים אפידמיולוגיים**

פרופי שי לין

עריכה מדעית ולשונית על ידי די"ר מיכאל פלד



הספר מופץ כמהדורה שניה להערות ולביקורת.

אין לשכפל, להעתיק, לצלם, להקליט, לתרגם, לאחסן במאגר מידע, לשדר או להקליט בכל דרך או בכל אמצעי אלקטרוני, אופטי מכני או אחר כל חלק שהוא מהחומר הכלול בספר זה.

שימוש מסחרי מכל סוג בחומר הכלול בספר זה אסור בהחלט אלא ברשות בלעדית ומפורשת בכתב של המחבר.

© כל הזכויות שמורות לפרופ' שי לין.

## פרופ' שי לין

פרופ' שי לין הנו רופא אפידמיולוג, מומחה בבריאות הציבור ומומחה במינהל רפואי.

בעל תואר MD מהאוניברסיטה העברית בירושלים, תואר מוסמך בבריאות הציבור MPH ותואר דוקטור בבריאות הציבור DrPH עם דגש על מידע רפואי וביוסטטיסטיקה מאוניברסיטת הרוורד בבוסטון. עבודתו התמקדה בגורמים סביבתיים ותורשתיים לתחלואה ומומים מולדים, וניטור חומרת תחלואה. כיהן כסגן מנהל ביי"ח רמב"ם, ומשנת 1981 היה הממונה על נושאי מידע רפואי בבי"ח רמב"ם ובפקולטה לרפואה בטכניון במסגרות שונות. שהה שנתיים במכוני המחקר הלאומיים בארה"ב (ה- NIH) כמדען אורח (1986-1987), וקיבל מלגה מקרן מקארתור בארה"ב לבירור שיטות הערכה של עלות נכויות. היה פרופ' אורח במספר אוניברסיטאות, יועץ למרכז לסטטיסטיקה של בריאות (NCHS) בארה"ב, למרכז לחקר האיידס בונקובר, קנדה, ולבנק העולמי. מונה לשנתיים כאפידמיולוג של מרכז ההשתלות בישראל, והיה חבר במועצות לאומיות לבריאות בישראל. היה חבר בועדה מדעית של חיל הרפואה, חבר בועדת המחשב האקדמית של הטכניון, וממונה על תיקשוב בפקולטה לרפואה. הקים עם עמיתים את החוג לאפידמיולוגיה בטכניון וכהן כראש החוג לאפידמיולוגיה בפקולטה לרפואה בטכניון וראש היחידה לאפידמיולוגיה קלינית במרכז רפואי רמב"ם. יחד עם עמיתים הקים את ביה"ס לבריאות הציבור באוניברסיטת חיפה ועמד בראשו. כהן שתי תקופות כדיקן הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות באוניברסיטת חיפה. כעת פרופסור אמריטוס באוניברסיטת חיפה.

שי לין [linnshai@gmail.com](mailto:linnshai@gmail.com); [slinn@univ.haifa.ac.il](mailto:slinn@univ.haifa.ac.il)

הערכה ותודות (בהתאם לספר הקודם של אפידימיולוגיה קלינית)

ההשראה לספר בעברית הנה ממורי ותלמידי, וידידי עמם שוחחתי על עבודתי.

תודה למורי וידידי האפידימיולוגים וחוקרי מערכת הבריאות פרופ' שמעון ויצמן, פרופ' רבקה כרמי, פרופ' לחיים נגן, פרופ' ברוך מודן ומיכאלה מודן, פרופ' דן מיכאלי, ופרופ' טיבריו שוורץ. תודה לידידי בקתדרה הבינלאומית לביואטיקה, פרופ' ארנון אפק, פרופ' יורם בלשר, פרופ' יונתן הלוי, ומיסד הקתדרה פרופ' אמנון כרמי.

תודה לעו"ד אליעזר פיכמן ועו"ד אבנר אמוראי, ד"ר מנחם בן ימי, ד"ר זמיר שליטא והקבוצה שלוותה את הערכת התחלואה בסרטן של דיגי הקישון.

תודה לרופאים ולמחלצים שעמדו לצדי לאחר פציעה ב 1967, פרופ' פסקל טיברין מביה"ח בבאר שבע, פרופ' דוד ארליך, ופרופ' עלי פיזר מבי"ח רמב"ם, משה וינדמן (ציובי) מהיחידה של נטקה ולוטפי נאסר-א-דין החובש הצבאי.

אני מודה לידידי ומורי הרופאים במרכז רפואי רמב"ם פרופ' שמואל אידלמן, פרופ' ג'רלד ברוק, פרופ' ראובן אלדר, פרופ' ליאון אפשטיין, פרופ' יוסף ברנדס, פרופ' דוד גוטמן, פרופ' מיכאל זילברמן, פרופ' פרץ לביא, פרופ' אדו פרלמן, פרופ' אליעזר שלו, ופרופ' רפי ביאר. תודה לידידי לעבודה משך שנים פרופ' שרגא בלזר, פרופ' אריה דרוגן, פרופ' חיים המרמן, פרופ' ישי לוי, פרופ' ישי לכטר, פרופ' איתן צימר, ופרופ' אריאל רוגין.

תודה לידידי בחיל רפואה בצה"ל, אריק אכמון, חיים טיטלבאום, משה ודליה כתבן, ד"ר פסח ורינה סגל, פרופ' שמעון רייסנר.

תודה לחברי בחוג לאפידימיולוגיה בפקולטה לרפואה של הטכניון ובצוות ההקמה של ביה"ס לבריאות הציבור באוניברסיטת חיפה ולידידי במגמה לאפידימיולוגיה, פרופ' ליאורה אור, ד"ר אבשלום סטרולוב, פרופ' ליטל קינן בוקר, פרופ' שמואל רשפון וד"ר עדה תמיר. תודה לכל עמיתי וידידי באוניברסיטת חיפה, בפקולטה למדעי הרווחה והבריאות ובביה"ס לבריאות הציבור ולפרופ' איסי דורון ופרופ' פייסל עזיזה. תודה לצוות המינהלי של הפקולטה, רחלי בליפנטה אפוטה, דוד גבע, טובה גרינברג, מירי כהן, דברת קנצוקר, ודני קרפ.

תודה לשותפי וידידי בעבודה המדעית של הערכת שרותי בריאות ואפידימיולוגיה ד"ר קרן אגאי-שי, ד"ר גיומאנה איסא, פרופ' דניאל גולן, פרופ' שי גירון, פרופ' דני וייס, פרופ' בוריס פורטנוב, פרופ' דן פלד, פרופ' שי צפרי, פרופ' דורון קליגר, ד"ר איזבלה קרקיס, פרופ' כרם שובל ופרופ' דבורה שמואלי.

תודה לכל ידידי ועמיתי בארגון רופאי המדינה, לפרופ' אילנה בלמקר, לפרופ' נדב דוידוביץ ולפרופ' חגי לוי.

תודה לידידי ושותפי בפורום הגמלאים של אר"ם פרופ' משה אטינגר, פרופ' אדריאן אלנבוגן, פרופ' מיכה ברחנא, ד"ר שמואל גרוס, ד"ר ברנד גרימברג, ד"ר דן דולפין, ד"ר מיכאל דור, ד"ר משה דניאל, ד"ר רמי היימן, ד"ר אלברטו הנדלר, ד"ר יהושע ויסבורט, ד"ר יצחק זיידס, ד"ר עמוס מור, ד"ר נאום מילמן, פרופ' אוסקר סדן, ד"ר סם סלוצקי, פרופ' שמואל ציטרון, ד"ר חנינא קכל, ד"ר פאול רוזמן, ד"ר משה תירוש,

ולידידי בועד הארצי של ארגון רופאי המדינה, לד"ר אסף טובי, ולפרופ' זאב פלדמן. תודה לידידי בועד המרכזי של הסתדרות הרופאים בישראל, וידידי פרופ' יהודה אולמן ועו"ד תמי אולמן, ד"ר שמשון ארדמן, פרופ' יצחק בירן, עו"ד לאה ופנר, פרופ' חגי ציון, פרופ' נחשון קנולר, וד"ר תמי קרני. תודה לצות המנהלי בהר"י ואר"ם, יוהלה אבידר, סייה אשורי, שריתה גאולה-לוי, שלומית גורביץ-אלבו, לאה ויטה, גלית טבלוב, סימונה לייבה, מירב צברי-פלד.

תודה לחוקרי מוסד נאמן על השותפות בכתיבת הדו"חות על הטיפול במשבר הקורונה, ד"ר גילי פורטונה, ד"ר אביגדור זוננשיין, ורפי נוה.

תודה לידידים רבים אשר שיחות עמם הובילו להבנה שיש צורך בספר בעברית העוסק בשיטות אפידמיולוגיות וישומן לחקר מחלת הקורונה. מכולם למדתי וכולם עם תארים והישגים נכבדים: יעל וחיים אבירם, ברוריה ומיקי אבירם, אידה אדרס קידר, זאב וראובנה איזנברג, משה איזנברג, יונה ואורי אלחנני, אירית ויוסי אקרמן, ריקי ודני בן דוב, שולי בן משה, ריקי ודני ברוקמן, רלי בריקנר, חנה ומנשה ברק, ארי ועופרה גולן, דפנה ודן גלברט, עמי ואהובה דוברת, ניצה וייט ואהוד יפה, אירית ושמואל זקס, יונת ואלדד הבר, דנה ומתי כוכבי, עדינה לביא, ליאורה וליאון לוי, ליביה מאהלר, עמוס מיכלסון, לנה ובני מילר, ריבה סלומון, שושי ואבי עידן, ציפי פורטנוי, עודד פייגין, אפרת וגויהן פינברג, נורית ועמוס פסטרנק, עמי רדיאן, איריס ואהוד קליין, יוסי ובת שבע קנת, מירה סמט וצביקה רוזנפלד, ליאורה ויעקב שטייף, מרק ושרה שטרנהיים.

תודה לכל ידידי בסיירת שריון של שנת 1965: עופר אבידוב, ארגוב אביזוהר, בועז אמיתי, זאב אשכולי, אורי בלוך, מיכה ברטוב, אסא ברק, עמנואל ברגר, אברהם גולדשטיין, מאיר גיטליס, חנוך גפן, יוסי דיטל, איציק הולצמן, אמיתי היימן, איציק הפנר, מאיר הרן, ירמי ויסמן, דודו לוי, יחיאל לשמן, משולם נגר, מוטי סויסה, אדי סופר, שלמה פיק, מיכאל (מיקי) פלד, צביקה קורנבליט, דויד קמרון, אברהם ראובני, יואל רפאלי, מוטי שובל, נתן שטראוס, וחברי יפת אהרון, שאול אלקנה, בנצי צור, שאול גרואג, שמעון חי, מנשה טל, יוסי נסנבויס, חיים פניכל, אלכס קרינסקי, שאול שניר.

I thank my teachers and colleagues at Harvard School of Public Health: Professors Steve Schoenbaum, Brian MacMahon, Bernard Rosner, Richard R. Monson, Frank Polk and Milton Weinstein.

I thank my teachers and colleagues at the NIH, Professors Basil Rifkind, Herardo Heiss and Al Tyroler.

I thank my colleagues at the University of British Columbia Prof. Sam Sheps, Prof. Martin Schechter, Prof. Karen Gelmon, Prof. Alisa Lipson and Prof. Charles Lipson, Prof. Joseph Ragaz and Prof. Arthur Dodek; and at the University of Maryland, Prof. David and Prof. Mady Segal; and at the University of Kentucky Prof. Douglas Scutchfield; Rob and Anita Fashler.

I am grateful for the friendship and guidance of Stephen and Sybil Stone, Micky and Shirley Blumfield, Rabbi Emanuel and Ester Saltzman, Ora and Richard Platt, Sarina and Elliott Androphy, Henry Peterson, Prof. Stanly Landau, Prof. Steven Lamm, and Ms. Sue Brecher.

תודה לסטודנטים ולסטודנטיות ששאלותיהם/ן ורעיונותיהם/ן העשירו את הספר.

תודה מיוחדת לשותפי לכתיבת הספר, די"ר מיכאל פלד על ההגהה המדעית וההערות המועילות.

### הספר מוקדש לזכרם של הורי רות ואמנון לין

כל עבודתי הנה בזכות אשתי רות, וילדי יאיר, גילת וארז; אחי ד"ר עו"ד רן לין ואחותי עו"ד אורנה לין; ומשפחתי הגדולה: משפחת לין במשמר העמק, בתל אביב ובחיפה, משפחות אבא וחנה חושי, יעקוב וציפורה חושי, דן ועדנה חושי, אורי מימון ומשפחת דבורה ואליהו מימון ומשפחת דויטש, משפחת גרונו בונקובר, משפחת מונטג-מן-גולן, משפחת פוקס, משפחת דבי ודוב שליין.

מבוא

הספר נועד להבהיר שיטות לעיבוד נתונים של מחקרים אפידמיולוגיים אנליטיים כדי לסייע בהוראה ובמחקר. מפורטים דרכי החישוב והאלגברה של המדדים כדי לאפשר הבנת שיטות עיבוד הנתונים. לא הובאו מבחני מובהקות של המדדים השונים כיוון שאלו ממילא ניתנים לחישוב על ידי תוכנות שונות ברשת, והחישובים מתבצעים על ידי נוסחאות שונות בכל תוכנה. הספר מהווה המשך לספר קודם, "אפידמיולוגיה קלינית".

**הפרק הראשון** דן במדידה אפידמיולוגית ומגבלותיה, סוגי מדדים, הגדרות של ההיארעות והימצאות, צורות מדידה שונות של היארעות והימצאות. הושם דגש על מדד צפיפות ההיארעות שהנו מרכזי וחיוני בכל הערכה של מדדים לפי שנות אדם של מעקב, ואינו מוכר כמו מדדים אחרים.

**הפרק השני** דן בסוגי מחקרים אפידמיולוגיים, יתרונותיהם וחסרונותיהם ומתי ראוי לנקוט באחת מצורות המחקר. לא פרטו צורות מחקר מורכבות, כיוון שהספר נועד להקנות מושגים בסיסיים.

**הפרק השלישי** מפרט מאפיינים ועיבוד נתונים של מחקרים אנליטיים אשר מטרתם בדרך כלל לאמוד הקשר הסיבתי בין גורם סיכון ותוצאה. מודגש המינוח והסווג לפי מימדי המחקרים (מחקר קדימה-ואחורה לעומת מיקום החוקר בזמן, וסווג לפי זמן).

**הפרק הרביעי** דן בפרוט רב יותר במאפיינים ושיטות עיבוד נתונים של מחקרי מעקב

**הפרק החמישי** דן בפרוט רב יותר במחקרי מקרה ביקורת, ומדגיש הזהירות הנדרשת בבחירת קבוצת ההשוואה. הובא פיתוח מפורט של המדדים לפי משפט בייס.

**הפרק השישי** דן במחקרי חתך אשר מרבים להשתמש בהם, לעיתים, והודגשו מאפייני המדדים במחקרים אלו.

**הפרק השביעי** דן במדדי השפעה בכל אחד מסוגי המחקרים. אלו הם המדדים המעניינים בדרך כלל את החוקרים ונעשה בהם שימוש בהוכחת סיבתיות בבתי המשפט.

**הפרק השמיני** דן בהטיות קבועות ומקריות, נושאים שהם במרכז החקירה האפידמיולוגית. הושם דגש על טיפול בגורמים מתערבים, ועל חשיבות תופעת העובד הבריא במחקרים תעסוקתיים.

**הפרק התשיעי** דן במדדי הנסזל בסוגי המחקר השונים ובדיקת מובהקות לפי מנטל-הנסזל.

**הפרק העשירי** דן במדדי השפעה הדדית עם פרוט רב למדדי השפעה ההדדית. בדרך כלל אפשר להעשיר כל מחקר על ידי התיחסות למדדים אלו. ההשפעה ההדדית הנה במרכז החקירה הביולוגית של הקשר בין גורם סיכון למחלה ולחקירת סיבתיות.

**הפרק האחד עשרה** דן בתיקנון, ההבדלים בין תיקנון ישיר ותיקנון עקיף, קביעת סטנדרד לתיקנון ומדדי SMR.



**הפרק השנים עשר** דן במחקרים מזווגים, יתרונותיהם ומגבלותיהם, והצורך בעיבוד נתונים שונה במחקרים מזווגים מסוג מקרה ביקרות.

**הפרק השלוש עשרה** דן במובהקות סטטיסטית ומדוע חשיבותה מוגבלת.

**הפרק הארבע עשרה** דן במדדי הערכה של מחקרים קליניים והמספר המינימלי של מטופלים הנדרש כדי להשיג יתרון בטיפול.

**הפרק החמש עשרה** דן בסיבתיות ובקביעת קשר סיבתי. נדונו שני מצבים: הראשון קביעת קשר סיבתי לאחר חשיפה לגורם סיכון מוכר, כמו כולסטרול כגורם סיכון למחלת לב או חומר מסרטן ודאי כגורם סיכון לסרטן. במקרים אלו מספיק לאשר החשיפה לגורם הסיכון. אין צורך במחקר נוסף כדי למצוא מחדש עדויות לקשר הסיבתי המוכר. המצב השני הנו מציאת קשר סיבתי חדש. הגילוי מסתמך לעיתים על קיום מנחים של Hill למרות מגבלותיהם.

**הפרק השש עשרה** דן במדדי היארעות הקורונה ומדידת יעילות החיסונים.

**הפרק השבע עשרה** מציע תוכנות חינמיות ברשת המאפשרות עיבוד נתונים.

## תוכן ענינים

|    |   |
|----|---|
| 8  | מבוא  |
| 20 | 1.1 סוגי מדדים: מספר מקרים, אחוזים, שיעורים ויחסים                    |
| 20 | 1.1.1 הגדרות: מספר החולים באוכלוסייה, אחוזים (פרופורציות)             |
| 21 | 1.1.2 שיעורים (rates)   |
| 21 | 1.2 רמות של שיעורים   |
| 21 | 1.2.1 שיעור גולמי   |
| 21 | 1.2.2 שיעור סגולי   |
| 22 | 1.2.3 שיעור מתוקן   |
| 22 | 1.3 סוגי מדדים  |
| 22 | 1.3.1 שיעורים ביחידת זמן (instantaneous rates)                        |
| 23 | 1.3.2 יחסים (ratios) כמדדי קשר  |
| 23 | 1.3.3 הסכוי כיחס  |
| 24 | 1.3.4 יחס השיעורים rate ratio כמדדי קשר (יידון עוד להלן)              |
| 24 | 1.3.5 מדדי הבדל לעומת מדדי יחס כמדדי קשר                              |
| 24 | 1.3.6 דוגמאות למדדי בריאות  |
| 28 | 1.3.6 מדדים אפשריים בזמן מגיפת הקורונה                                |
| 29 | 1.4 היארעות והימצאות  |
| 30 | 1.4.2 השוואה בין מדדי הימצאות להיארעות                                |
| 31 | 1.5 מדדי הימצאות (prevalence)   |
| 32 | 1.5.3 ההימצאות מבוטאת כאחוז   |
| 32 | 1.5.4 הימצאות בנקודת זמן (point prevalence)                           |
| 32 | 1.5.5 הימצאות המחלה בתקופה (period prevalence)                        |
| 33 | 1.6 מדדי היארעות (incidence)  |
| 33 | 1.6.1 מספר היארעות  |
| 33 | 1.6.2 היארעות לזמן  |
| 33 | 1.6.3 הסתברות ההיארעות (probability of incidence)                     |
| 35 | 1.6.4 הסיכוי לחלות  |
| 36 | 1.6.5 צפיפות היארעות (incidence density, ID)                          |
| 44 | 1.7 השוואת CIR ו-ID למדידת היארעות של מחלות וסוגי אוכלוסיות           |
| 44 | 1.7.1 אוכלוסייה דינאמית   |
| 44 | 1.7.2 אוכלוסייה קבועה   |
| 45 | 1.7.3 צפיפות ההיארעות הנו מדד מתאים לאוכלוסייה דינאמית של רישום הסרטן |
| 46 | 1.8 השוואת שני המדדים: CIR ו-ID                                       |
| 46 | 1.9 הקשר בין צפיפות ההיארעות, משך המחלה וההמצאות                      |
| 47 | 2. סוגי מחקרים אפידמיולוגיים  |
| 47 | 2.1 מחקרי ניסוי   |

|    |  |
|----|--|
| 47 | 2.1.1 ניסויים  |
| 47 | 2.1.2 מחקרי ניסוי קליניים clinical trials                                      |
| 49 | 2.1.3 מחקרי ניסוי בקהילה   |
| 49 | 2.2 מחקרי תצפית  |
| 49 | 2.2.1 מחקרים תאוריים descriptive studies                                       |
| 50 | 2.2.1.1 מחקרים תאוריים ביחידים   |
| 51 | 2.2.1.2 מחקרים תאוריים באוכלוסיות  |
| 51 | 2.2.2 מחקרים אקולוגיים ecological studies                                      |
| 52 | 2.3 מחקרים אנליטים   |
| 52 | 2.3.1 שיטות סוג מחקרים אנליטיים  |
| 54 | 3. סוגים עיקריים של מחקרים אנליטים   |
| 54 | 3.1 מחקרי חתך (cross-sectional)  |
| 54 | 3.2 מחקרי אורך   |
| 54 | 3.2.1 מחקר לכיוון קדימה, forward directed study                                |
| 54 | זהו מחקר מעקב forward שהוא גם prospective יחסית לנקודת הזמן שבה נמצאים החוקרים |
| 55 | 3.2.2 מחקרים לכיוון אחורה retrospective יחסית לחוקר                            |
| 56 | 3.3 מחקרים מעורבים   |
| 57 | 3.4 סוגי נתונים : ראשוניים ומשניים   |
| 57 | 3.5 סיכום מדדי קשר בסוגי מחקרים  |
| 57 | 3.5.1 מדדי הבדל  |
| 59 | 3.5.3 השוואה בין מדדי הבדל למדדי קשר   |
| 59 | 3.5.4 הסימטריה של מדדי הפרש אך לא של מדדי יחס                                  |
| 60 | 3.5.5 מדדי יחס ומדדי הפרש מתארים אותה תופעה במימדים שונים                      |
| 62 | 3.6.1 דגימה במחקרי מעקב (לקדימה)   |
| 65 | 3.6.2 דגימה במחקר מקרה ביקרות (לאחורה) ותוקף של מחקר מקרה ביקורת               |
| 68 | 3.7 השוואה כללית של סוגי מחקרים תצפיתיים                                       |
| 70 | 4. מחקר מעקב   |
| 71 | 4.1 יתרונות מחקר מעקב (לעומת צורות אחרות של מחקרים) :                          |
| 72 | 4.2 חסרון עיקרי של מחקר מעקב   |
| 72 | 4.3 מתי נוקטים בשיטת מחקר מעקב   |
| 72 | 4.4 מחקר מעקב פרוספקטיבי   |
| 73 | 4.4.1 יתרונות מחקר מעקב פרוספקטיבי :   |
| 73 | 4.4.2 חסרונות מחקר מעקב פרוספקטיבי :   |
| 74 | 4.4.3 מקרה מיוחד : מעקב אחר נשים בהריון  |
| 75 | 4.5 מחקר מעקב רטרוספקטיבי  |
| 76 | 4.5.1 יתרונות מחקר מעקב רטרוספקטיבי :  |
| 76 | 4.5.2 חסרונות מחקר מעקב רטרוספקטיבי :  |
| 77 | 4.6 מדדי קשר בין גורם סיכון לתחלואה במחקרי מעקב באוכלוסיה קבועה                |

|     |   |
|-----|---|
| 78  | 4.7 מחקר מעקב באוכלוסיה דינמית.....   |
| 79  | 4.8 מדדי קשר במחקר מעקב של אוכלוסיה דינמית.....                                   |
| 80  | 4.9 דוגמה : חישובי היארעות סרטן באוכלוסיה דינמית (דיגי נמל הקישון, 2006).....     |
| 81  | 4.9.1 הסבר לחישובים לגבי תחלואה בסרטן כליה אצל כל הדייגים.....                    |
| 83  | 4.9.2 הסבר לחישובים לגבי תחלואה בכל סוגי מחלות סרטן אצל דייגים יהודים בלבד.....   |
| 85  | 4.9.3 חישובים לגבי תחלואה בכל סוגי מחלות סרטן אצל דייגים לא יהודים.....           |
| 87  | 5. מחקר מקרה ביקורת.....  |
| 88  | 5.1 סוגי מחקר מקרה - ביקורת.....  |
| 88  | 5.1.1 מחקר עם חולים חדשים.....  |
| 88  | 5.1.2 מחקר הכולל חולים קיימים.....  |
| 89  | 5.2 יתרונות מחקר מקרה-ביקורת.....   |
| 89  | 5.3 חסרונות מחקר מקרה-ביקורת.....   |
| 90  | 5.4 מצבים בהם ננקוט במחקר מקרה ביקורת.....  |
| 90  | 5.5 בחירת קבוצת הביקורת.....  |
| 90  | 5.5.1 קבוצת השוואה (ביקורת) של חולים מאושפזים.....                                |
| 91  | 5.5.2 קבוצת השוואה של חולים שאינם מאושפזים.....                                   |
| 92  | 5.6 דגימת חולים וביקורות, ותוקף של מחקר מקרה ביקורת.....                          |
| 92  | 5.7 הקושי בחישוב יחס הסיכונים במחקר מקרה ביקורת.....                              |
| 94  | 5.8 חישוב על פי משפט בייס.....  |
| 94  | 5.8.1 משפט בייס.....  |
| 95  | 5.8.2 סך ההסתברות שאחד משני ארועים יקרו לפחות.....                                |
| 96  | 5.8.3 פיתוח משפט בייס.....  |
| 98  | 5.8.4 חישוב RR במחקר מקרה ביקורת.....   |
| 100 | 5.9 הצורך לדעת את אחוז החשיפה מנתונים חיצוניים.....                               |
| 100 | 5.10 ההנחה של "מחלה נדירה"- פיתוח על פי משפט בייס.....                            |
| 102 | 5.11 פיתוח על פי משפט בייס מהכוון ההפוך : מה- EOR נקבל את ה- DOR.....             |
| 104 | 5.12 שלושה מצבים של יחס הסכויים, ה- OR.....                                       |
| 105 | 5.13 ה- OR הנו מדד בסקלה לוגריתמית.....   |
| 106 | 5.14 קבוצת הביקורת במחקר מקרה ביקורת כמיצגת את האוכלוסיה כולה.....                |
| 108 | 6. מדדים להופעת מחלות במחקרי חתך.....   |
| 109 | 6.1 במחקר חתך ניתן להשתמש בשיטות הערכת הופעת תחלואה אנלוגית למחקרי מעקב.....      |
| 110 | 6.2 האם ניתן ללמוד על הסיכון למחלה ממחקרי חתך?.....                               |
| 110 | 6.3 מחקרי חתך שהם למעשה מחקרי מעקב.....   |
| 112 | 7. מדדי השפעה של גורם סיכון – אחוז סיבתי.....                                     |
| 112 | 7.1 חשיבות הבדל ההיארעות.....   |
| 112 | 7.2 אחוז המחלה הנגרם על ידי חשיפה לגורם הסיכון מתוך אלו החשופים לגורם הסיכון..... |
| 114 | 7.2.1 אנלוגיה למדדים בנסויים קליניים, ARR, RRR.....                               |
| 116 | 7.3 טוח של המדד AF <sub>e</sub> .....   |

|     |   |
|-----|---|
| 116 | 7.4 השוואה של המדד $AF_e$ (RF) ל- מדד הבדלי היארעות, ה- RD              |
| 116 | 7.5 טבלת השוואה   |
| 117 | 7.6 חישובי RF באוכלוסיה דינמית  |
| 117 | 7.7 חישובי RF במחקר מקרה ביקורת   |
| 118 | 7.7 שיעור ההגנה על ידי גורם מגן אצל אלו החשופים לגורם המגן              |
| 118 | 7.8 השפעה של שני גורמי סיכון הפועלים בו זמנית                           |
| 120 | 7.8.1 כיצד נחשב את התרומה הספציפית של כל גורם סרטן להיארעות הסרטן?      |
| 121 | 7.9 אחוז המחלה הנגרם על ידי חשיפה לגורם הסיכון באוכלוסיה הכללית         |
| 124 | 8. תוקף מחקרים וגורמי הטיה קבועה  |
| 124 | 8.1 הטיה מקרית  |
| 125 | 8.2 הטיה קבועה  |
| 126 | 8.2.1 הבחירה של קבוצות המחקר:   |
| 131 | 8.2.2 הטיה בהשגת מידע   |
| 134 | 8.3 הטיה בשל גורמים מתערבים confounding                                 |
| 134 | 8.3.1 הגדרת גורם מתערב:   |
| 134 | 8.3.2 הפרדוקס של סימפסון  |
| 137 | 8.3.3 הדגמה גרפית של השפעת גורם מתערב                                   |
| 140 | 8.4 אפקט העובד הבריא גורם לתת- הערכה של הקשר בין גורם לתוצאה            |
| 140 | 8.4.1 אפקט העובד הבריא (HWE ,healthy worker effect)                     |
| 142 | 8.4.2 חשיבות ה- HWE   |
| 142 | 8.4.3 שלושה מרכיבים של ה- HWE   |
| 143 | 8.5 תקפות פנימית (internal validity) ותקפות חיצונית (external validity) |
| 143 | 8.6 הטיות על ידי גורמים מתערבים (מבלבלים, ערפלנים)                      |
| 144 | 8.6.1 ביטול השפעת גורמים מתערבים  |
| 149 | 8.6.2 טיפול לתיקון השפעת גורמים מתערבים                                 |
| 151 | 8.7 הטיות וגורמים מתערבים בהערכת חיסונים כנגד מחלת הקורונה              |
| 153 | 8.8 הדדיות ההטיות בין גורמים מתערבים                                    |
| 153 | 8.9 החלטה אם יש התערבות   |
| 153 | 8.10 אמדן של השפעת גורם מתערב   |
| 155 | 9. מדד מנטל-הנזל (MH) Mantel Haenszel estimator                         |
| 155 | 9.1 מדד מסכם $RR_{MH}$ במחקר מעקב                                       |
| 158 | 9.2 מדד מנטל-הנסזל כמדד משוקלל  |
| 159 | 9.3 מדד מסכם $IDR_{MH}$ במחקר מעקב באוכלוסיה דינמית                     |
| 160 | 9.4 מדד מסכם $OR_{MH}$ במחקר מקרה ביקורת                                |
| 161 | 9.5 מדד מנטל-הנסזל ( $OR_{MH}$ ) כמדד משוקלל                            |
| 163 | 9.6 מובהקות של הקשר בין גורם סיכון למחלה בטבלה $2 \times 2$             |
| 164 | 10. השפעה הדדית של גורמי סיכון  |

|     |  |
|-----|--|
| 164 | 10.1 השפעה הודית ואתחול השפעה  |
| 164 | 10.2 השפעה הודית בהערכת סיבתיות (ראו פרק נרחב בנושא, פרק 15)               |
| 164 | 10.2.1 העישון אינו סיבה מספקת להופעת מחלה                                  |
| 164 | 10.2.2 העישון אינו סיבה הכרחית להופעת מחלה                                 |
| 164 | 10.2.3 מודל העוגיות של Rothman   |
| 165 | 10.3 השפעה הודית effect modification                                       |
| 165 | 10.4 סוגי השפעה הודית  |
| 170 | 10.5 סווג השפעה הודית  |
| 170 | 10.6 מודלים של השפעה הודית סיכומי ויחסי                                    |
| 170 | 10.6.1 השפעה הודית על מדדי סיכון במודל סיכומי                              |
| 170 | 10.6.2 השפעה הודית על מדדי סיכון במודל מכפלה                               |
| 171 | 10.7 השפעה הודית במדדי קשר יחסי (SMR, OR, RR)                              |
| 171 | 10.7.1 השפעה הודית על מדדי קשר יחסי של סיכון Risk Ratio, RR מודל סיכומי    |
| 171 | 10.7.2 השפעה הודית על מדדי קשר של סיכון יחסי Risk Ratio, RR במודל מכפלה    |
| 171 | 10.8 השפעה הודית במדדי הבדל של קשר (RD)                                    |
| 171 | 10.8.1 השפעה הודית על מדדי הבדל קשר Risk Difference, RD במודל סיכומי       |
| 172 | 10.8.2 השפעה הודית על מדדי הבדל קשר Risk Difference, RD במודל מכפלה        |
| 173 | 10.9 אינדקס סינרגיה  |
| 173 | 10.9.1 אינדקס סינרגיה במדדי הבדל, מודל סיכומי                              |
| 173 | 10.9.2 אינדקס סינרגיה במדדי יחס, מודל סיכומי                               |
| 173 | 10.9.3 אינדקס סינרגיה במדדי הבדל, מודל מכפלתי                              |
| 173 | 10.9.4 אינדקס סינרגיה במדדי הבדל, מודל מכפלתי                              |
| 174 | 10.10 סימונים חופפים בספרות  |
| 174 | 10.10.1 טבלת המרה לסימונים   |
| 175 | 10.10.2 מדדי הקשר המתאימים בשתי שיטות הסימון                               |
| 176 | 10.11 דוגמאות למדדי קשר  |
| 178 | 10.12 סיכום: מדידת השפעה הודית   |
| 179 | 10.13 בירור השפעה הודית במהלך עיבוד הנתונים                                |
| 179 | 10.14 השפעה הודית סטטיסטית והשפעה הודית ביולוגית                           |
| 179 | 10.15 השפעה הודית והכללה   |
| 179 | 10.16 השפעה הודית והשפעה מתערבת  |
| 180 | 10.17 תכנון מחקר שבו יש אפשרות של השפעה הודית של משתנים                    |
| 181 | 10.18 השוואה בין גורמים מתערבים וגורמים המשפיעים הודית                     |
| 181 | 10.19 דוגמה מספרית מפורטת לעיבוד נתונים למדידת השפעה הודית של אזבסט וסרטן: |
| 182 | 10.19.1 עיבוד נתוני אזבסט בריבוד לפי עישון                                 |
| 186 | 10.19.2 עיבוד נתוני העישון בריבוד לאזבסט                                   |
| 189 | 10.20 קבוצות השוואה בריבוד   |

|     |  |
|-----|--|
| 194 | 10.21 נתונים אמיתיים- השפעה הדדית של אזבסט וסרטן                                   |
| 195 | 10.22 מדדים של עודף תחלואה בשל השפעה הדדית   |
| 195 | 10.22.1 עודף הסיכון בשל השפעה הדדית IC   |
| 195 | 10.22.2 עודף יחסי של סיכון בשל השפעה הדדית   |
| 196 | 10.22.3 החלק שניתן למנוע (או ליחס) להשפעה הדדית                                    |
| 197 | 10.22.3 המדדים כשאין השפעה הדדית   |
| 197 | 10.22.4 סיכום מדדיים של Rothman  |
| 198 | 11. תיקון standartization  |
| 198 | 11.1 מאפיינים עיקריים של שיטת התיקון לטיפול בהטיה קבועה                            |
| 198 | 11.1.1 מטרת התיקון   |
| 198 | 11.1.2 שיטת התיקון הכללית  |
| 198 | 11.1.3 מה משקללים  |
| 198 | 11.1.4 התיקון אינו מאפשר הערכת התחלואה אלא רק בהשוואה למחקר אחר                    |
| 199 | 11.1.5 אומדן ההטיה הקבועה לאחר תיקון   |
| 199 | 11.1.6 הטיה על ידי גורם אחר  |
| 199 | 11.1.7 דוגמאות :   |
| 201 | 11.2 טכניקה של תיקון- שימוש במוצע משוקלל   |
| 202 | 11.2.1 סימונים אלגבריים לנוסחאות תיקון :   |
| 205 | 11.2.2 מה הוא שקלול?   |
| 205 | 11.2.3 צורה כללית של ממוצע משוקלל  |
| 206 | 11.2.4 מתי ממוצע של שיעורים משוקללים הינו שיעור סטנדרטי?                           |
| 206 | 11.2.5 השיעור הגולמי כממוצע משוקלל   |
| 207 | 11.2.6 מתי ניתן להשתמש בטכניקת התיקון :  |
| 207 | 11.3 תיקון בשיטה הישירה  |
| 207 | 11.3.1 תקנון שיעורי תחלואה באוכלוסיות A לפי התפלגות באוכלוסית הסטנדרד              |
| 209 | 11.3.2 משמעות התיקון הישיר   |
| 209 | 11.3.3 תיקון ישיר של אוכלוסיה A לפי אוכלוסיה B זהה לתקנון עקיף של אוכלוסיה B לפי A |
| 210 | 11.3.4 תיקון ישיר של אוכלוסיה A לפי S זהה לתקנון עקיף של אוכלוסיה S לפי A          |
| 210 | 11.3.5 למי משווים? מהו הסטנדרד?  |
| 211 | 11.3.6 השוואת שיעורים מתוקננים   |
| 213 | 11.3.7 שקלול של יחס הסיכונים לכל רובד של SRR                                       |
| 213 | 11.3.8 יחס השיעורים המתוקננים הנו תיקון של יחסי השיעורים                           |
| 214 | 11.3.9 הבדל השיעורים המתוקננים   |
| 215 | 11.3.10 עודף תחלואה או השפעת גורם מתערב?   |
| 216 | 11.3.11 השוואה של שיעור מתוקנן (באוכלוסיה A) מול השיעור באוכלוסית הסטנדרד          |
| 218 | 11.3.12 חישוב לפי יחסי סיכונים   |
| 219 | 11.3.13 CMF כתיקון עקיף של אוכלוסית הסטנדרד  |
| 219 | 11.3.14 דוגמה מספרית לתיקון ישיר   |

- 11.4 חלופה לתיקון - השוואת שיעורים סגוליים ..... 221
- 11.4.1 מה היא החלופה לסיכום נתונים במקום ערך משוקלל כגון ערך מסכם לאחר תיקון ..... 221
- 11.4.2 מדוע כן להשוות שיעורים סגוליים (במקום לתקן)? ..... 221
- 11.4.3 מדוע לא להשוות שיעורים סגוליים (במקום לתקן)? ..... 222
- 11.5 קביעת הסטנדרד כאוכלוסית יחוס ..... 222
- 11.5.1 קביעה לפי נושא המחקר ..... 222
- 11.5.2 האם ניתן לשנות את הסטנדרד? -מגבלות בחירת הסטנדרד - התחשבות בזמן: ..... 223
- 11.5.3 האם שנוי בבחירת סטנדרד ישנה את ההשוואה בין אוכלוסיות מתוקנות? ..... 223
- 11.6 מגרעות השיטה הישירה ..... 224
- 11.7 השוואת שיעורים מתוקננים: זהירות! ..... 224
- 11.8 סימטריה בתיקון ובבחירת הסטנדרד, בהעדף סטנדרד טבעי. .... 225
- 11.9 תיקון בשיטה הלא ישירה ..... 225
- 11.9.1 מתי נשתמש בתיקון עקיף. .... 225
- 11.9.2 השוואה לשיטה ישירה ..... 226
- 11.9.3 כיצד נבצע תיקון לא ישיר? ביצוע טכני של תיקון בשיטה הלא ישירה: ..... 226
- 11.9.4 ביטוי מתמטי לתיקון בשיטה הלא ישירה: ..... 226
- 11.9.5 האם יש עודף תחלואה? ..... 228
- 11.9.6 ה-SMR הנו מדד יחס אנלוגי ל- (RR) risk ratio ..... 228
- 11.9.7 תיקון ישיר ועקיף באוכלוסיות ובסטנדרד ..... 229
- 11.9.8 האם לאחר סטנדרטיזציה, יש באוכלוסיה A יותר תחלואה לעומת הסטנדרד? ..... 230
- 11.9.9 תיקון אוכלוסית הסטנדרד על פי אוכלוסיה A ..... 232
- 11.9.10 דוגמה מספרית לתיקון לא ישיר של נתונים מאוכלוסית המחקר. .... 234
- 11.9.11 משמעות התיקון הלא ישיר ..... 234
- 11.9.12 שנוי אוכלוסית המחקר בזמן ומיחול ה-SMR ..... 235
- 11.9.13 הערכת מובהקות סטטיסטית של SMR ..... 235
12. מחקר מזווג ..... 240
- 12.1 תאור השיטה ..... 240
- 12.1.1 זיווג במחקר מעקב ..... 240
- 12.1.2 זיווג במחקר מקרה ביקורת ..... 241
- 12.2 עיבוד נתונים במחקר מקרה ביקורת מזווג ..... 241
- 12.2.1 עיבוד נתונים במחקר מקרה ביקורת מזווג של פי הנוסחאות לעיל ..... 242
- 12.2.2 סוגי מקרי מחקרי ביקורת במחקר מזווג ..... 244
- 12.2.3 סיכום החישוב לאומדן מדד הקשר למחקר מקרה ביקורת מזווג ..... 248
- 12.2.4 חישוב המובהקות למחקר מקרה ביקורת מזווג ..... 248
- 12.3 זיווג במחקרי מעקב בהם נבדקים שנות אדם של חשיפה ..... 249
- 12.4 יתרונות זיווג משתנים ..... 250
- 12.4.1 יתרונות זיווג של משתנים שהם גורמי סיכון ..... 250
- 12.4.2 יתרונות בזיווג של משתני קרבה וסביבה ..... 250



|     |  |
|-----|--|
| 250 | 12.5 החסרונות של זיווג:  |
| 251 | 12.6 זיווג יתר overmatching  |
| 251 | 12.6.1 מהות זיווג יתר  |
| 251 | 12.6.2 תוצאת הזיווג יתר  |
| 251 | 12.6.3 דוגמאות לזיווג יתר בשל זיווג של משתנים שאינם גורמים מתערבים     |
| 252 | 12.7 התעלמות מהזיווג בעיבוד הנתונים מביאה לאומדן פחות משמעותי סטטיסטית |
| 253 | 12.8 מתי ניתן להתעלם מזווג כביכול                                      |
| 253 | 12.9 זיווג של משתנים רציפים  |
| 254 | 12.10 זיווג טבעי   |
| 255 | 13. מגבלות השימוש במובהקות סטטיסטית                                    |
| 256 | 13.1 ערך המובהקות שרירותי  |
| 257 | 13.2 מה היא "מובהקות סטטיסטית"?  |
| 257 | 13.3 מובהקות סטטיסטית אינה מובהקות ביולוגית                            |
| 258 | 13.4 מובהקות סטטיסטית מובנת רק בצרוף מידע על עוצמת המחקר               |
| 258 | 13.5 מובהקות סטטיסטית אינה אישור על תוקף המחקר                         |
| 259 | 13.6 מובהקות סטטיסטית שרירותית אינה קבילה כראיה משפטית                 |
| 260 | 13.7 טעות מסוג ראשון לעומת טעות מסוג שני במדע ובמשפט                   |
| 265 | 13.8 מדענים נוטים יותר לקבל טעויות לכוון השלילי                        |
| 266 | 13.9 עקרון הזהירות המונעת  |
| 266 | 13.9.1 הטיה מובנית במדע  |
| 267 | 13.9.2 כלל הגולגולת הדקה ועקרון הזהירות                                |
| 268 | 13.10 המובהקות הסטטיסטית כהיסק סוביקטיבי                               |
| 270 | 13.11 בדיקות מרובות ושנוי ברמת מובהקות                                 |
| 274 | 14. מדדים במחקרים התערבותיים או ניסויים קליניים                        |
| 274 | 14.1 המדדים העיקריים להערכת מחקרים קליניים                             |
| 274 | 14.1.1 מדדי הבדל ויחס במחקרים התערבותיים או ניסויים קליניים            |
| 274 | 14.1.2 $RD = ARR$  |
| 274 | 14.1.3 $RR$  |
| 274 | 14.1.4 $RRR$   |
| 275 | 14.2 $NNT$   |
| 276 | 14.3 הצלחת טיפול בקבוצות חולים עם רמת הצלחה בסיסית שונה                |
| 277 | 14.4 $RRR$ הירידה בסיכון היחסי   |
| 280 | 14.5 $NNT$ ו- $RR$   |
| 280 | 14.6 השוואת שלוש קבוצות  |
| 281 | 14.7 השוואת $NNT$ ממחקרים שונים  |
| 281 | 14.8 $NNT$ כאשר הטיפולים A ו-B זהים                                    |
| 282 | 14.9 $NNT$ ו- $NNH$  |

|     |  |
|-----|--|
| 282 | 14.10 רווח סמך ל- NNT  |
| 283 | 14.11 כדאיות סקירה screening של אוכלוסיה   |
| 286 | 14.12 מקורות לדיון ב- NNT  |
| 287 | 15. קביעת קשר סיבתי  |
| 287 | 15.1 גישה בינרית (כן לא, איכותנית) לעומת כמותנית                                 |
| 288 | 15.2 הגדרת גורם סרטן ודאי  |
| 289 | 15.3 האם יש סף לחשיפה לחומרים מסרטנים?   |
| 294 | 15.3.1 הקשר לכמות החומר אליו נחשפים ותחלואה בעתיד                                |
| 294 | 15.4 קביעת סיבתיות אצל יחידים: המודל של Rothman והשיטה הבינרית (כן לא, איכותנית) |
| 296 | 15.4.1 דוגמאות יום-יומיות לשילוב גורמי סיכון                                     |
| 296 | 15.4.2 הסבר ביולוגי של מודל Rothman  |
| 296 | 15.4.3 אין חשיבות למובהקות סטטיסטית בבירור קשר סיבתי לגבי יחידים                 |
| 297 | 15.4.4 קשר סיבתי סביר יותר אצל חולים החשופים לכמה גורמי סיכון שונים              |
| 299 | 15.4.5 האם שיתוף גורמי הסיכון חייב לקרות באותו זמן?                              |
| 299 | 15.4.6 מודל העוגיות כהסבר ביולוגי לאינטראקציה בין גורמים                         |
| 300 | 15.4.7 מודל הסיבה המספקת המינימלית כמודל דטרמיניסטי                              |
| 301 | 15.4.8 מודל משפטי מקביל למודל Rothman  |
| 305 | 15.4.5 פגיעה ב DNA באברים שונים - פגיעה רב מערכתית                               |
| 307 | 15.4.6 לקביעת קשר סיבתי אצל יחיד מספיק להוכיח חשיפה                              |
| 308 | 15.4.7 אין צורך במחקרים נוספים לקביעת קשר סיבתי אם הוכחה חשיפה                   |
| 309 | 15.5 זהו קשר סיבתי חדש בקבוצה  |
| 310 | 15.6 סיכום הגישות לקביעת סיבתיות   |
| 313 | 15.7 אמדן של השפעת גורם סיבתי  |
| 314 | 15.8 הקיום המנחים של Hill ומגבלותיהם   |
| 327 | 16. מדדים מקובלים לניטור והערכה של מגפת הקורונה                                  |
| 328 | 16.1 מקדם ההדבקה R   |
| 328 | 16.2 מצבי מדד ה- R   |
| 328 | 16.3 תוקף מדד ה- R   |
| 328 | 16.4 שימוש במדד ה- R   |
| 329 | 16.5 מדד R של מחלות שונות  |
| 329 | 16.6 גורמים המשפיעים על מקדם ההדבקה  |
| 330 | 16.6.1 מקדם ההדבקה של אנשים ללא תסמינים  |
| 330 | 16.6.2 מקדם ההדבקה באוכלוסיות קטנות  |
| 330 | 16.6.3 מקדם ההדבקה מתאר מצב המגיפה לתקופה קודמת                                  |
| 330 | 16.6.4 השפעת תחלואה של תיירים או תושבים חוזרים                                   |
| 330 | 16.6.5 השפעת יציאה מהארץ של לא-מאומתים   |
| 330 | 16.6.6 מקדם ההדבקה של חולים קשים   |

|     |       |  |
|-----|-------|--|
| 331 | ..... | 16.7 חסינות העדר   |
| 331 | ..... | 16.7.1 חישובי חסינות עדר   |
| 332 | ..... | 16.7.2 חישובי חסינות עדר לאחר הפעלת אמצעי זהירות או חיסון          |
| 333 | ..... | 16.8 יעילות החיסונים efficiency                                    |
| 335 | ..... | 16.9 מספר מינימלי של חיסונים כדי למנוע יום אשפוז אחד ממחלה קשה NNV |
| 337 | ..... | 17. תוכנות ברשת לחישובים   |
| 338 | ..... | 18. מקורות   |

## 1. מדידת הופעת מחלות במחקר אפידמיולוגי

מדידה אפידמיולוגית עוסקת בכימות הופעת occurrence מחלות או מצבי בריאות אחרים באוכלוסייה, במטרה לזהות תחלואה ותמותה עודפת. כמו כן, לקבוע את שכיחותם של גורמי סיכון לתחלואה ולתמותה. באופן אנלוגי, עוסק הכימות האפידמיולוגי גם במדידת השפעתם של גורמים המונעים תחלואה ותמותה.

### מונה ומכנה:

בדרך כלל ניתן לאמוד הופעת מחלות ע"י מציאת חלק החולים מתוך אוכלוסייה שבה אנו מעוניינים. זאת נעשה על ידי חישוב שבר שבו המכנה הנו האוכלוסייה אשר אליה אנו רוצים ליחס את התוצאות, והמונה הנו מספר החולים.

חשוב להדגיש כי המכנה של שבר כזה יכתיב את מידת ההכללה שתתאפשר מממצאי המחקר; כך, למשל, אם במכנה תהיינה נשים בלבד, ההכללה תהיה אפשרית לנשים בלבד. המכנה מוגדר על ידי האוכלוסייה אליה משתייכים החולים. בדרך כלל (אך לא בהכרח), מדובר באוכלוסייה הנמצאת בסיכון למחלה. כלומר, אוכלוסייה העלולה ללקות במחלה הנחקרת אבל עדיין אינה חולה בה. למשל, במידה והחוקר מעוניין בשכיחותה של מחלה תעסוקתית כלשהי, המכנה חייב לכלול את כלל עובדי התעשייה הרלוונטית כגורם אפשרי לאותה מחלה.

### 1.1 סוגי מדדים: מספר מקרים, אחוזים, שיעורים ויחסים

#### 1.1.1 הגדרות: מספר החולים באוכלוסייה, אחוזים (פרופורציות)

הצורה הפשוטה ביותר לכמת תחלואה או תמותה היא לספור את מספר החולים או המתים באותה אוכלוסייה. סוג כזה של תיאור התופעה הנחקרת ניתן להגדיר כשכיחות אבסולוטית של החולים או המתים. מובן שמספר כשלעצמו אינו אינפורמטיבי במיוחד, ומייד מתבקש מידע על משמעותו - לאיזו תקופת זמן מתייחס המספר הנתון? לאיזו אוכלוסייה? מה גודלה של האוכלוסייה? במדדי הופעת מחלות בדרך כלל יופיעו במונה מספר החולים או המתים ובמכנה יופיע גודל האוכלוסייה, ומשך הזמן שאיליו מתייחס המונה. השימוש באחוז שכיח ביותר ומובן אינטואיטיבית. אחוז (percentage) הנו מדד שבו המונה נכלל במכנה ועל כן השבר המתמטי מתאר את מספר החולים מתוך כלל האוכלוסייה במכנה. היחס המתקבל מובע בדרך כלל באחוזים. האחוז יכול לתאר שכיחות תחלואה בנקודת זמן או בתקופה מוגדרת שלגביה ידוע גודל האוכלוסייה כולה. מימד של מספר הנו כנוי של יחידות המדידה. האחוז הנו חסר מימד שכן מימדי היחידות במונה ובמכנה זהים ומבטלים זה את זה.

כאשר מציינים אחוזים, יש לציין עם המספר הכולל של הנבדקים (N). אם, למשל, נאמר שיש 30% הצלחה בתוכניות חינוך למניעת עישון, כלומר שכ- 30% מהמעשנים המשתתפים בתוכנית הפסיקו לעשן לאחר ההתערבות, מעניין לדעת מה היה גודל האוכלוסייה הכולל אשר השתתף בתוכנית: האם מדובר בקבוצה קטנה של 20 איש (אשר נהנתה מתוכנית הדרכה פרטנית אינטנסיבית) או מקבוצה של 2,000 איש שנחשפה לתוכנית כוללת, אשר ניתן להפעילה על אוכלוסיות גדולות ושהשפעתה גדולה.

### 1.1.2 שיעורים (rates)

השימוש במונח "שיעור" אינו אחיד. לעיתים משתמשים במונח זה לתיאור שכיחות כאשר המונה נכלל בתוך המכנה (במקום המונח הנכון: אחוז או פרופורציה) לעיתים משתמשים במינוח הנכון - כאשר המונה אינו באותו מימד של המכנה (כדוגמת שיעורים בזמן) ולכן השיעור הנו בעל מימד הקשור לזמן. השימוש הנכון במילה "שיעור" הנה **לעומת תקופת זמן. כך נבדיל בין אחוז תחלואה (שאינו מתייחס לזמן) לבין שיעור תחלואה המתייחס לזמן במכנה, למשל 10 חולים לכל 100000 אנשים במעקב של שנה.** בדרך כלל נהוג לבטא שיעורים לעומת מכנה של שנות - אדם של מעקב. נהוג לייחס התחלואה ל-1000, 10000, או 100000 שנות אדם של מעקב. זאת נעשה על ידי הכפלת השיעור ב-1000, 10000 או 100000 על מנת לקבל מספר ולא שבר עשרוני. כאשר האוכלוסיה קטנה נהוג להשתמש בשיעורים ל-1000 אך באוכלוסיות גדולות או מחלות נדירות נהוג להשתמש בשיעורים ל-100000 או למליון כדי להמנע מהבעת השיעורים בשבר עשרוני קטן. שיעור של 10 מקרים למליון שנות אדם של מעקב יכתב גם כ 1 ל 100000 שנות אדם.

### 1.2 רמות של שיעורים

מקובלות שלוש רמות של שיעורים:

#### 1.2.1 שיעור גולמי

**שיעור גולמי (crude rate):** מבוסס על מספר גולמי של החולים (או נפטרים) שהופיעו באוכלוסיה כולה בתקופת זמן מוגדרת. לדוגמה: שיעור תמותה גולמי לשנה יבוטא כמספר הכולל של המתים בשנה בהתייחס למספר הכולל של פרטים באותה אוכלוסיה בשנה. השיעור הגולמי אינו לוקח בחשבון את גורמי התמותה או מאפייני האוכלוסייה כמו גיל, מגדר, שיעור הכנסה וכד'. על כן, קשה להשוות שיעורים גולמיים בין אוכלוסיות: יתכן וההבדלים נובעים מגורמים חיצוניים לשאלת המחקר. כך, למשל, אם נשווה שיעורי תמותה גולמיים בקרב המעשנים ובקרב הלא מעשנים ונמצא הבדלים, לא נוכל לומר בבטחון שההבדלים נזקפים כולם לחובת העישון; ייתכן והגורם להבדלים בתמותה הוא דווקא הרכב גילים או התפלגות מגדר שונה בשתי האוכלוסיות. ראו פרסום משרד הבריאות בישראל ב 25.3.21 (המסמך מתעדכן מדי פעם): מובאים נתוני "מספר חולים חדשים (ב-COVID19) בממוצע שבועי"- אלו נתונים גולמיים ללא פרוט לפי מגדר, גיל ומאפיינים אחרים. בהמשך המסמך מובאים גם עיבודים אלו.

[https://www.gov.il/BlobFolder/reports/daily-report-20210326/he/daily-report\\_daily-report-20210326.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/reports/daily-report-20210326/he/daily-report_daily-report-20210326.pdf)

#### 1.2.2 שיעור סגולי

**שיעור סגולי (specific rate):** מתאר את שכיחות המחלה באוכלוסיה מסוימת, סגולית (ספציפית). ייחודיות האוכלוסייה יכולה להתייחס למשתנים (מאפיינים) רבים ושונים: מגדר, קבוצת גיל, מוצא ועוד. לדוגמה - שיעור תמותה מקורונה אצל בני 80+, יחושב על ידי מספר המתים בקבוצת גיל זו, ביחס למכנה,

שהוא גודל האוכלוסיה הסגולית בה מדובר, דהיינו רק אלו שהם בני 80+. ז"א, מונה ומכנה סגוליים לאותו מאפיין, דהיינו, קבוצת גיל מוגדרת.

במקרה של שימוש בשיעור סגולי לגיל, אין בעיה בהשוואת אותם שיעורים לאותם קבוצות גיל בין אוכלוסיות שונות שעלולות להיבדל זו מזו בהרכב הגילאים של האוכלוסייה שלהן, מכיוון ששיעור התמותה מתואר לכל קבוצת גיל באופן סגולי. ראו במסמך לעיל פרוט לפי גילים.

לעיתים בודקים שיעורים סגוליים בקבוצות גיל שאינן שוות בגודלן. לדוגמה: שיעורי ההתחסנות כנגד נגיף הקורונה מפורסמים לעיתים קרובות לקבוצות אוכלוסיה סגוליות לפי גיל. באתר משרד הבריאות מובאים שיעורי החיסונים (ל- 100000 איש, בתקופות מוגדרות) לקבוצות גילאים 20-49, 50-59 ו-60+. אלו הן בקבוצות המעניינות אותנו מבחינת בריאות הציבור.

### 1.2.3 שיעור מתוקן

adjusted rate שיעור **מתוקן** יכול להיות מתוקן לפי סטנדרד מוסכם ואז ייקרא standardized rate. זה הוא שיעור מלאכותי, לא שיעור אמיתי. שיעור זה נובע מהתאמה חישובית של השיעור הגולמי למבנה האוכלוסייה (התפלגות) לפי מאפיין נתון. בדרך כלל שכיח תיקון לפי גיל או לפי מגדר או לפי מאפיין אחר. מטרת החישוב היא לאפשר השוואה בין אוכלוסיות השונות זו מזו בהתפלגותן ביחס למאפיין (כמו גיל או מגדר) המעוות את ההשוואה ולכן נעשה עבורו התיקון. התיקון הנו התאמת השיעור הגולמי למבנה אוכלוסיה זהה (לפי גיל ומגדר), כדי ולמנוע עיוות בהשוואת האוכלוסיות.

מטרת התיקון הנה אם כן לאפשר השוואה בין אוכלוסיות ללא השפעת גורם מתערב (למשל גיל או מגדר) כאשר האוכלוסיות המשוות אינן דומות במאפיינים אלו. ואולם השיעור המתוקן לכשעצמו אינו נכון, אינו אינפורמטיבי ואינו מודד את התחלואה באוכלוסיה כיוון שמלכתחילה השיעור המתוקן מעוות על ידי שקלול לפי סטנדרד. השיעור המתוקן נועד רק לאפשר השוואה בין אוכלוסיות ולא למדידת תחלואה.

### 1.3 סוגי מדדים

- Elandt-johnson RC. Definition of rates: some remarks on their use and misuse. American Journal of Epidemiology 1975;102:267-271
- Victora, CG .What's the denominator? The Lancet; 1993; 342 (8863): 97-99

#### 1.3.1 שיעורים ביחידת זמן (instantaneous rates)

שיעורים בזמן מתארים שינוי בשכיחות המחלה לאורך ציר הזמן. בניגוד לאחוז, בשיעורים מסוג זה המונה אינו כלול במכנה. לשיעורים יש מימדים בניגוד לאחוז שהנו חסר מימד.

ראו במסמך לעיל שינויים במדדי תחלואה ותמותה ב COVID19 בזמנים שונים.

[https://www.gov.il/BlobFolder/reports/daily-report-20210326/he/daily-report\\_daily-report-20210326.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/reports/daily-report-20210326/he/daily-report_daily-report-20210326.pdf)

דוגמה מוכרת לשיעור מסוג זה הוא מהירות ממוצעת של כלי רכב: המהירות נמדדת כשבר שבו המונה מייצג את המרחק שעברה מכונית (בקילומטרים) והמכנה מייצג את משך זמן הנסיעה (בשעות). שני מימדים שונים, מרחק וזמן, מאפשרים את מדידת המהירות הממוצעת של כלי הרכב, אשר נמדדת בקילומטרים לשעה (קמ"ש) או ביחידות מרחק וזמן אחרות (מטר לשנייה). השיעור הזה הנו בעל מימד ייחודי (למשל, ק"מ/שעה) המוכתב על ידי מימדי המונה והמכנה. מבחינה מתמטית, השיעור הנו סוג של יחס ratio (להלן) אשר המכנה שלו מיוחס לזמן. המדד אינו הסתברותי, כיוון שאין קשר בין מימדי המונה והמכנה, והוא אינו אחוז או פרופורציה. השימוש האופייני באפידמיולוגיה בשיעור המבוטא ביחידות זמן הוא כאשר מודדים את מספר החולים החדשים ליחידת זמן של מחקר.

### 1.3.2 יחסים (ratios) כמדדי קשר

יחסים מתארים השוואה בין שני מימדים כדי לגלות קשר בין חשיפה לגורם סיכון ומחלה: יחס בין שני נתונים באחוזים, יחס בין שני שיעורים וכד'. לעיתים נוהגים לקרוא גם ליחס כזה- שלא כהלכה אך מתוך הרגל והסכמה- בשם 'שיעור'.

דוגמה ליחס כזה הנו שיעור תמותת התינוקות המחושב כסך התינוקות שנפטרו לפני הגיעם לגיל 28 יום במהלך שנה קלנדרית לעומת סך לידות החי באותה אוכלוסייה באותה שנה.

### 1.3.3 הסכוי כיחס

דוגמה נוספת ליחס הנו הסכוי odds. הסכוי הנו היחס בין ההסתברות לאירוע שיקרה לעומת ההסתברות שהאירוע לא יקרה. במילים אחרות הסיכון R לחלק בהעדר סיכון 1-R.

$$\text{odds} = R / (1 - R)$$

### וגם

$$R = \text{odds} / (\text{odds} + 1)$$

יוער שהסכוי הנו מדד חשוב בדיוני נזיקין: בית המשפט מחפש את מאזן ההסתברויות של הקשר הסיבתי. אם הסכוי הנו 51%/49% הרי יותר סביר מאשר לא שיש קשר סיבתי בין גורם נתבע לנזק.

הסכוי חשוב גם להערכת קשר סיבתי במחקר, כפי שיוסבר להלן. יחס הסכויים של מחלה אצל חשופים לגורם לעומת הלא חשופים לגורם, ה- OR, odds ratio, קרוב בערכו המספרי ליחס הסיכונים, אם המחלה נדירה.

#### 1.3.4 יחס השיעורים **rate ratio** כמדדי קשר (יידון עוד להלן)

יחסים מתארים השוואה בין שני מימדים כפי שתוארו לעיל: יחס בין שתי פרופורציות (אחוזים). לעיתים נוהגים לקרוא גם ליחס כזה- שלא כהלכה אך מתוך הרגל והסכמה - בשם 'שיעור'. אפידמיולוגיה הנה בדרך כלל מדע השוואתי המשווה הופעת מחלות באוכלוסיה אחת לעומת השניה. יחס של שני שיעורים שנמדדו בשתי אוכלוסיות מאפשר השוואה של שתי האוכלוסיות. יחס כזה קרוי יחס השיעורים (rate ratio, RR).

#### 1.3.5 מדדי הבדל לעומת מדדי יחס כמדדי קשר

מדדים שמחשבים את ההבדל (ההפרש) של שני מדדים הנם מדדי הבדל. למשל אם הסיכון לתחלואה באוכלוסיה אחת הנו  $R_1$  הסיכון לתחלואה באוכלוסית השוואה הנו  $R_2$  מדד ההבדל יהיה  $R_2 - R_1$ . מדדי ההבדל קרויים הבדל הסיכונים או הבדל השיעורים (בתלות בסוג המדד). מדדי הבדל מתרגמים ישירות לתחלואה באוכלוסיה לפי גודל האוכלוסיה. אם ההבדל הנו 10% הרי ההבדל מראה על **יותר** (או פחות) סיכון **ב- 10% מהאוכלוסיה**. המדד מראה איפוא את המשמעות ההבדל בתחלואה מבחינת בריאות הציבור. הבדל של 10% סיכון (מחשיפה לגורם סיכון) באוכלוסיה של 1000 אנשים מראה על 100 אנשים בסיכון רב יותר בשל החשיפה. אותו הבדל באוכלוסיה של 10000 אנשים יצביע על סיכון רב יותר ל- 1000 אנשים.. יש לכך משמעותות מבחינת קביעת קדימויות ועלויות לצורת קבלת החלטות של מדיניות ותוכניות בריאות הציבור.

מדדי יחס מצביעים **פי כמה** קיים יותר סיכון (או יותר הגנה) באוכלוסיה אחת לעומת השניה. נעזרים במדדי יחס לבדיקה והוכחת קשר אטיולוגי.

- Schwartz LM, Woloshin S, Doherty E, Welch HG.) Ratio measures in leading medical journals: structured review of accessibility of underlying absolute risks. *BMJ* 2006;333:1248 doi:10.1136/bmj.38985.564317.7C
- Popham F. Converting between marginal effect measures from binomial Models. Popham F. *International Journal of Epidemiology*, 2016, 590–591. doi: 10.1093/ije/dyv323
- Walter SD. Choice of effect measure for epidemiological data. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53:931-939

#### 1.3.6 דוגמאות למדדי בריאות.

המדדים הנפוצים לעיתים הם שיעורים (rates) ולעיתים יחסים (ratios), בהם הפרטים הנספרים במונה אינם כלולים במכנה. לעיתים ה"שיעורים" המשמשים בבריאות הציבור אינם שיעורים במהותם, על פי ההגדרה לעיל, אלא דווקא אחוזים. שיעור הלידות, למשל, נמדד כמספר הלידות מתוך כלל האוכלוסייה (כולל גברים) ולא מתוך כלל אוכלוסיית הנשים בהריון, או כלל אוכלוסיית הנשים בגיל הפוריות. גם שיעור



לידות מת, אחד המדדים האפידמיולוגיים החשובים, מחושב בצורה מעוותת: מספר לידות מת מתוך כלל לידות חי (ראה להלן). מדוע, אם כן, משתמשים במדדים ה"חוטאים להיגיון"??

הסיבה העיקרית הנה שמדדים אלו קלים לחישוב מבחינה מעשית (אדמיניסטרטיבית). בסופו של דבר, עיקר העניין במדדים אלה נובע מתיאור השינויים החלים בהם באותה אוכלוסייה לאורך זמן: האם שיעור הלידות השתנה בשנה זו לעומת השנה הקודמת? לצורך השוואה כזו אין חשיבות לעוות ההיגיוני של המדדים. השינוי, למרות שנמדד במדד שאינו לחלוטין הגיוני מבחינה חישובית, מורה על מגמה בזמן (למשל- ירידה בתמותת תינוקות עם שיפור מצב האוכלוסייה), מה שמאפשר תכנון שירותי בריאות והערכתם.

המדדים האדמיניסטרטיביים המקורבים המפורסמים על ידי ממשלות מאפשרים מדידת מגמות ושינויים בזמן, trends. למידע מדויק על השיעורים הנכונים יש לחשב שיעורים ללא העוותים שנמנו לעיל. כך למשל תכנון שירותי בריאות והקצאת תקציבים מצריך מידע על המספרים, האחוזים והשיעורים המדוייקים ללא העוותים של הדווח הסטטיסטי המקורב.

דוגמה חריגה ליחס מוכר הנו מדד (יחס) תמותת תינוקות לעומת כלל הנולדים בשנה קלנדרית מסוימת (שיעור תמותת תינוקות). אמנם, לעתים אין כל קשר בין התינוקות שנולדו לבין אלו שנפטרו במהלך אותה שנה קלנדרית, שכן חלק מהמתים נולדו בשנה קלנדרית קודמת (ונפטרו בחלקה של השנה הנבחרת למחקר), ואילו חלק מאלה שנולדו חיים בשנת המחקר הנבחרת עלולים למות בשנה שלאחריה, ולפיכך "ייספרו" רק בתמותת התינוקות של השנה הקלנדרית הבאה. מדד הגיוני יותר יכול היה להיות אחוז התינוקות שנפטרו מכלל אלו שנולדו בתחילת השנה, אך המדד המקובל (שיעור תמותת התינוקות, ראו סעיף קודם) נוח יותר לחישוב תודות לנגישות נתוני מרשם האוכלוסין, והוא גם יעיל באותה מידה לצרכי תכנון והבנת תהליכים דמוגרפיים באוכלוסייה. כמן כן יש להניח שקירובו טוב למדי למדד ה-"אמיתי באוכלוסייה" במידה ודפוס הילודה והתמותה לא משתנים באופן ניכר בין שנה אחת לשנה שאחריה. למשל השוואת שיעור תמותת תינוקות גבוה באוכלוסייה כפרית בארץ מתפתחת לשיעור נמוך יותר באוכלוסייה עירונית בארץ זו יכול להצביע על צורך בשיפור שירותי בריאות באוכלוסייה הכפרית.

סוגי מדדים שכיחים בשימוש (הטבלה הוכנה על ידי פרופ' ליטל קינן בוקר וד"ר איזבלה קרקיס):  
 כל המדדים מתייחסים לאוכלוסייה מוגדרת ולשנה קלנדרית מסוימת.

| מדדי תמותה |   |   |   |
|------------|---|---|---|
| מבוטא ל-   | מכנה  | מונה  | שיעור   |
| 1,000      | סך לידות החי באותה אוכלוסייה באותה שנה                  | סך התינוקות שנפטרו לפני גיל שנה במהלך שנה קלנדארית                            | שיעור תמותת תינוקות<br>Infant mortality rate                    |
| 1,000      | סך לידות החי באותה אוכלוסייה באותה שנה                  | סך התינוקות שנפטרו לפני הגיעם לגיל 28 יום במהלך שנה                           | שיעור תמותת יילודים<br>Neonatal mortality rate                  |
| 1,000      | סך לידות החי באותה אוכלוסייה באותה שנה                  | סך התינוקות שנפטרו לפני הגיעם לגיל שבוע במהלך שנה קלנדארית                    | שיעור תמותת יילודים מוקדם<br>Early neonatal mortality rate      |
| 1,000      | סך לידות החי באותה אוכלוסייה באותה שנה                  | סך התינוקות שנפטרו אחרי גיל שבוע ולפני הגיעם לגיל 28 יום במהלך שנה קלנדארית   | שיעור תמותת יילודים מאוחר<br>Late neonatal mortality rate       |
| 1,000      | סך הלידות (חי ומת) באותה אוכלוסייה באותה שנה            | סך התינוקות שנולדו מתים החל משבוע 28 להריון ואילך בשנה קלנדארית               | שיעור לידות מת<br>Still birth rate                              |
| 100,000    | מספר הנשים בגיל פריון (15-42) באותה אוכלוסייה באותה שנה | סך נשים שנפטרו במהלך הריון או במהלך לידה או עד ששה שבועות אחריה בשנה קלנדארית | שיעור תמותת אימהות פרינטלי<br>Perinatal Maternal mortality rate |

| מבוטא ל- | מכנה   | מונה  | שיעור  |
|----------|--|---|--|
| 1,000    | סך הלידות (חי ומת)<br>באותה אוכלוסיה באותה<br>שנה                              | סך התינוקות שנולדו מתים<br>החל משבוע 28 להריון<br>ואילך, או נפטרו במהלך<br>השבוע הראשון לחייהם<br>בשנה קלנדארית | שיעור תמותה סב- לידתי<br>Perinatal mortality<br>rate                     |
| 100,000  | סך לידות החי באותה<br>אוכלוסיה באותה שנה                                       | סך נשים שנפטרו במהלך<br>הריון או במהלך לידה בשנה<br>קלנדארית  | שיעור תמותת אימהות<br>Maternal mortality<br>rate                         |
| 100,000  | מספר האנשים הממוצע<br>באותה אוכלוסיה<br>במחצית אותה שנה                        | סך נפטרים בשנה  | שיעור תמותה גולמי<br>Crude mortality rate                                |
| 100,000  | מספר האנשים הממוצע<br>בקבוצת הגיל הסגולית<br>באותה אוכלוסיה<br>במחצית אותה שנה | סך נפטרים בשנה בקרב<br>קבוצת הגיל   | שיעור תמותה סגולי<br>לקבוצת גיל מסוימת<br>Age-Specific<br>mortality rate |
| 100,000  | מספר האנשים הממוצע<br>באותה אוכלוסיה<br>במחצית אותה שנה                        | סך נפטרים מהמחלה<br>הסגולית בשנה  | שיעור תמותה סגולי<br>למחלה מסוימת<br>Cause-specific<br>mortality rate    |
| אחוז     | מספר האנשים החולים<br>באותה מחלה באותה<br>אוכלוסיה במחצית אותה<br>שנה          | סך נפטרים ממחלה כלשהי<br>בשנה   | שיעור קטלניות (שיעור<br>תמותת חולים)<br>Case fatality rate               |

| מדדי ילודה |  |   |  |
|------------|--|---|--|
| מבוטא ל-   | מכנה   | מונה  | שיעור  |
| 100,000    | מספר האנשים הממוצע<br>באותה אוכלוסיה<br>במחצית אותה שנה                        | סך מספר לידות בשנה                          | שיעור ילודה גולמי<br>Crude birth rate          |
| 100,000    | מס' נשים בגיל הפוריות<br>(בנות 15-49 שנים) מתוך<br>אוכלוסייה מסוימת<br>בשנה זו | מספר לידות חי בשנה<br>מסוימת (ללא לידות מת) | שיעור פוריות גולמי -<br>General fertility rate |

### 1.3.6 מדדים אפשריים בזמן מגיפת הקורונה

סיכום טוב של מדדי תחלואה בימי הקורונה פורסם על ידי משרד הבריאות ועל ידי פרופ' דרור פייטלסון ואחרים. הבה נבחן מדדים אפשריים של היארעות מחלת ה-Covid19.

#### מספר החולים בקורונה.

מספר החולים הנו נתון המענין את הציבור ומדווח תדירות בחדשות היומיות. ואולם למדד זה מגרעות ומגבלות:

מדד מספר החולים איננו מאפשר הערכת התחלואה או התפתחות התחלואה אבל מאפשר הערכת הנזק והעומס על מערך הבריאות.

מדד מספר החולים איננו מתחשב בחומרת המחלה. מחלה קלה (כמו שפעת קלה ללא סיבוכים) איננה מכבידה על מערכת הבריאות ואיננה מסכנת את החולים בה.

מדד מספר החולים איננו מדוייק כיון שיש נדבקים רבים (יש האומרים כ-50%, אבל הנתונים חסרים) אשר אינם סובלים מתסמינים ואינם מתועדים כי אינם פונים למערכת הבריאות. יתכן ויש רבים שנדבקו, ויסבלו בעתיד מתופעות של המחלה כיון שיש תוצאות ארוכות טווח למחלת הקורונה, גם אצל אלו שאינם סובלים מתסמינים ואולי אינם יודעים שנדבקו.

#### לכן מדד מספר החולים הנו למעשה הנו מדד החולים המדווחים.

המדד איננו מאפשר הערכת עומס התחלואה או שינויים בתחלואה, אם אין התיחסות לגודל האוכלוסיה. לכן המדד נכון יותר הנו מספר החולים ל-100000 אנשים באוכלוסיה.

נראה אחר כך שהמדד של היארעות המחלה (או תמותה) ל-100000 אנשים צריך להיות מוגדר לזמן מסויים. למשל אפשר למדוד התחלואה ל-100000 אנשים בכל יום, בכל שבוע, בכל חודש, בכל שנה וכד'. המדד נקרא "צפיפות האירעות של התחלואה" (או התמותה) והוא המדד היחיד האפרי לחישוב באוכלוסיה דינמית כמו מדינת ישראל.

המדד איננו מאפשר לכשעצמו הערכה של תחלואה באוכלוסיות עם מאפייני גיל, מחלות נלוות, מוצא, תעסוקה וכד'. לכן נחוצה הצגת מספרי החולים ל-100000 אנשים, לכל קבוצת אוכלוסיה (צעירים או מבוגרים יותר, בני 65 ומעלה, נשים או גברים, חולים כרוניים או אלו לאל מחלות נלוות וכד').

#### מדד חולים קשה או מתים

חולים קשה או מתים מתועדים היטב במערכת הבריאות. לכן תיעוד שינויים בתמותה או במאושפזים במצב קשה הנו בעל ערך ומלמד על התפשטות המגיפה.

## תמותה עודפת

תמותה עודפת מכל סיבה הנה מדד שקל לחשבו מנתוני התמותה הכללית במדינה. התמותה העודפת יכולה ללמד על היארעות של המגיפה. ואולם ברור שתתכן עליה בתמותה מסיבות אחרות (מחלות לב, סרטן, סכרת וכד') בשל הזנחת הטיפול המונע והטיפול השוטף בשל העומד על מערכת הבריאות בזמן המגיפה. עליה בתמותה הכללית קורית גם בגלל קשיים כלכליים של מערכת הבריאות, ובשל גדילת האוכלוסיה כשלעצמה. מצד שני, סגרים מפחיתים את התנועה בדרכים ובשל כך צפויה ירידה בתחלואה ותמותה מתאונות דרכים.

### 1.4 היארעות והימצאות.

נוהגים להשתמש בשני מדדים בסיסיים של שכיחות הופעת מחלות או בעיות בריאותיות מוגדרות: **מספר ההימצאות** המחלה prevalence number מתאר את כמות החולים הנמצאים באוכלוסיה (בזמן נתון) אחוז ההמצאות מבטא את ההסתברות שאדם חולה עכשין במחלה מסוימת. המדד יעיל לבדיקת השפעת המחלה על אוכלוסיות, להערכת נטל התחלואה באוכלוסיה, תכנון שירותי בריאות ולאומדן עלות התחלואה או התמותה.

מדד זה מתאר תמונת מצב באוכלוסייה הנבדקת. במונחים הסתברותיים: זו ההסתברות שאדם הנדגם באורח מקרי (אקראי) באוכלוסיה ימצא כחולה. ההימצאות מתארת יותר את השורדים והחולים שאצלם עברה המחלה לשלב כרוני, כיוון שהמתים לאחר מחלה קצרה אינם נכללים בדרך כלל בספירת המקרים הנמצאים.

**היארעות** המחלה incidence - מדד המתאר את שכיחות החולים החדשים, מקרי מחלה חדשים (או המתים) באוכלוסיה. המדד מבטא את ההסתברות שאדם בריא יחלה במחלה מסוימת (במקום ובזמן מסויימים). המדד יעיל לבדיקת קשר סיבתי בין גורם סיכון ובין הופעת מחלה, מאפשר הערכות לפעולות מניעה בהקשר לאותה מחלה.

מאידך, מספר היארעות אינה מדד יעיל להערכת השפעת המחלה על האוכלוסייה, הצורך בשרותי בריאות ועלות צפויה של הטיפול במחלה. ההימצאות הנו מדד טוב יותר להערכת ההשפעה של המחלה באוכלוסיה.

## 1.4.1 גורמים המשפיעים על ההימצאות

| הגדלת ההימצאות   | הפחתת ההימצאות   |
|--|--|
| משך מחלה ארוך  | משך מחלה קצר   |
| תמותה נמוכה מהמחלה (שיעור קטלניות נמוך)<br>תמותה נמוכה באוכלוסייה בכלל (אוכלוסייה עם שרותי בריאות טובים) – הגדלת המכנה | תמותה גבוהה מהמחלה (שיעור קטלניות גבוה),<br>תמותה גבוהה באוכלוסייה בכלל (מגפת COVID19) – הקטנת המכנה |
| עליה בהיארעות  | ירידה בהיארעות   |
| מעבר של חולים אל האוכלוסייה הנבדקת (למשל, מעבר למגורים בסמוך לבית חולים מקומי)   | מעבר של חולים מהאוכלוסייה הנבדקת (למשל, מעבר למגורים באזור אחר בגלל יציאת חולים ממעגל העבודה)        |
| כניסה של חולים ומבוגרים אל האוכלוסייה הנבדקת (למשל, למקום מקלט)  | מעבר של בריאים וצעירים אל האוכלוסייה הנבדקת (הגירה בד"כ הנה של בריאים יותר)                          |
| שיטות זיהוי, איבחון וטיפול טובות יותר  | שיפור בהבראה מהמחלה  |

## 1.4.2 השוואה בין מדדי הימצאות להיארעות.

| Prevalence הימצאות  | Incidence היארעות  | מאפיין           |
|---|--|------------------|
| ההסתברות כעת שאדם חולה במחלה  | ההסתברות של אדם בריא לחלות במחלה   | מהות המדד        |
| סך הכול מספר החולים הקיימים באוכלוסייה דהיינו: חדשים וקיימים, באזור מוגדר ובזמן מוגדר                                       | מקרי תחלואה חדשים בלבד, באזור מוגדר ובזמן מוגדר                            | במונה            |
| באמצעות מחקרי חתך cross sectional או סקרים survey   | באמצעות מחקרי אורך מחקרי מעקב longitudinal (רטרוספקטיביים או פרוספקטיביים) | אופן קבלת האומדן |
| חישוב המדד אינו מצריך מעקב  | המדד מבוסס על מעקב אחרי אוכלוסייה  | צורך במעקב       |
| משך המחלה, (ההישרדות, חומרת המחלה) וההיארעות משפיעים על המדד; ההימצאות ברגע נתון מתארת בעיקר את החולים השורדים עד לרגע נתון | משך המחלה אינו משפיע על המדד   | משך המחלה        |
| המדד יעיל לבדיקת נטל התחלואה באוכלוסייה ועלות המחלה   | המדד יעיל לבדיקת קשר סיבתי בין גורם סיכון ובין מחלה או תמותה               | שימוש עיקרי      |

### 1.5 מדדי הימצאות (prevalence)

מדדים הקשורים למספר מקרי המחלה הנמצאים באוכלוסייה נתונה קרויים מדדי הימצאות המחלה באותה אוכלוסייה. מדד ההימצאות הנו אחוז החולים הנמצאים באוכלוסייה ברגע נתון. מדדי הימצאות משקפים אוכלוסייה בחדך של זמן נתון, cross sectional, ללא מרכיב של מעקב בזמן. מדדי הימצאות משקפים לא רק את מספר מקרי התחלואה החדשים, אלא גם מקרי תחלואה "ישנים" שהופיעו לפני תחילת התקופה הנמדדת, ועל כן מושפעים גם ממשך המחלה וההישרדות החולים או הבראתם. טיב שרותי הבריאות עשוי לשנות את שכיחות המחלה, ועל כן ההימצאות הנה מדד יעיל למדידת שנויים בשרותי בריאות. הימצאות סרטן גבוהה יותר במדינות מפותחות מאשר במדינות מתפתחות משום ששרותי הבריאות מצליחים למנוע תמותה טוב יותר בארצות מפותחות. תמותה גבוהה בשל מחלות זהומיות במדינות מתפתחות מביאה למבנה גילים צעיר יותר, ועל כן להימצאות נמוכה יותר של מחלות כרוניות.

ברור שמדדי הימצאות אינם יכולים לשקף הסיכון לחלות או למדוד נכונה את הקשר בין גורם סיכון להופעת מחלה. הסיכון הנו מדד הקשור להופעת המחלה אצל בריאים (לעיל) וההימצאות כוללת יותר מקרים בעלי הישרדות רבה יותר, או כאלו שלקו בחלה אלימה פחות. מדדים המתיחסים לתוצאות לידה לא רצויות (למשל מומים מולדים או ולדות קטנים בהתיחס לגיל ההריון) ומדדי הפלות הנם תמיד מדדי הימצאות- שכן מדובר בעוברים ששרדו עד ללידה או להפלה, בעוד שמספר לא ידוע של עוברים "הופלו" בהפלה טבעית בשלבים מוקדמים של ההריון או לעיתים בשלב הביצית המופרה בלבד, מבלי שנספרו.

#### 1.5.1 מדידת השפעת גורם סיכון על ההמצאות: אבחנה, תמותה והימצאות

האפידמיולוגיה הנה מדע השוואתי: משווים מצבי בריאות בין קבוצות חולים או בין קבוצות חולים לעומת בריאים. כלים מרכזיים בהערכת בריאות הנם מדדי בריאות וחולי לצורך אומדן סיכוני בריאות בשל גורמי סיכון, או אומדן הצלחות בטיפולים חדשים לעומת טיפולים אחרים. במקרים אחרים משווים טיפול חדש לקבוצת ביקורת (טיפול פלצבו או טיפול אחר).

במילים אחרות: נוהגים להשוות שיעורי הופעת מחלות בקרב אלו החשופים לגורם הסיכון ושאינם חשופים לגורם (קבוצת ההשוואה). כך ניתן לאמוד את השפעת גורם הסיכון. ובדומה, להשוות שיעורי החלמה בטיפולים שונים כדי לאמוד השפעת הטיפולים.

#### 1.5.2 מספר ההמצאות

מספר המקרים הנמצאים לכשעצמו קרוי מספר ההימצאות prevalence number למשל- אם היו 10 מקרי מחלת סרטן בשוב שב 1000 איש, ואליהם נוספו עוד 10 מקרי מחלה חדשים נאמר שמספר ההימצאות באוכלוסיית ישוב זה הנו 20 (בעוד שמספר היארעות הנו 10 מקרים חדשים).

## 1.5.3 ההימצאות מבוטאת כאחוז

מספר מקרי תחלואה באוכלוסיה

## מספר אנשים באוכלוסיה

ההימצאות הנה תמיד ערך בין 0 ל- 1 והנה חסרת מימד.  
 כיוון שהימצאות מחלות נדירות הנה נמוכה, נוהגים לבטא את ההימצאות במספרים ל- 100000. למשל  
 הימצאות מחלת סרטן נדירה שחלו בה 10 אנשים מכלל 5 מליון אזרחי ישראל הנה  $10/5000000$  כלומר 2  
 למליון. במקום לכתוב שההימצאות הנה 0.000002 רושמים שההימצאות הנה 0.2 ל- 100000. לעיתים  
 מעדיפים לבטא ההימצאות ל- 1000 או למליון.

ההימצאות הנה ההסתברות שפרט באוכלוסיה הנו חולה, אך אינה מבטאת את הסיכון לחלות ליחיד (מה  
 שמתבטא בסיכון, מדד של היארעות). ההסתברות לא להיות חולה הנה המשלים ל- 100% של ההימצאות.

## 1.5.4 הימצאות בנקודת זמן (point prevalence).

אחוז החולים במחלה נתונה בנקודת זמן קרוי הימצאות נקודתית או הימצאות בנקודת זמן.  
 למשל אם מכלל 20 חולי הסרטן בישוב חמישה עברו לעיר אחרת (אולי בשל טיפולים בבי"ח גדול) ובעת  
 המפקד נספרו 15 חולים בישוב של 1000 איש ויאמר אז כי ההימצאות באותה נקודת זמן היתה  $15/1000$   
 כלומר 0.015. למעשה זוהי ההסתברות שפרט באוכלוסיה יהיה חולה בנקודת זמן נתונה. מובן שההסתברות  
לא - להיות חולה באותה אוכלוסיה יהיה  $985/1000$  (באותה נקודת זמן).

קשור למדד ההימצאות בנקודת זמן הנו מדד הסיכוי להיות חולה אוכלוסיה.

(Prevalence odds) באותו זמן - כלומר יחס ההסתברות להיות חולה להסתברות שלא להיות חולה-  
 בדוגמה לעיל :  $0.015/0.985$ . במחלות נדירות קרוב הערך המספרי של הסיכוי להימצאות ויכול להיות אומדן  
 מקורב להימצאות.

## 1.5.5 הימצאות המחלה בתקופה (period prevalence)

סך כל החולים הנמצאים בתקופה נתונה כולל את כל החולים שנמצאו באוכלוסיה בתחילת המעקב  
 (הימצאות בזמן וחולים חדשים. היחס בין סך כל החולים הנמצאים לאוכלוסיה מתאר הימצאות המחלה  
 באוכלוסיה, בתנאי שהאוכלוסיה קבועה ואיננה משתנה בתקופה.  
 למשל אם נתגלו 10 חולי לב חדשים בנוסף ל- 10 חולים נמצאים באוכלוסיה נתונה קבועה של 1000 חברי  
 ישוב בתקופת מחקר מגדרת הימצאות המחלה בתקופה זו תהיה  $20/1000 = 0.2$ . בהבדל מהימצאות בנקודת  
 זמן, יש להקפיד על כך שהמכנה, כלומר האוכלוסיה שאליה מתייחס המדד, נשארת קבועה במשך התקופה.



### 1.5.6 הימצאות המחלה אי פעם (lifetime prevalence)

מדד מענין אחר הנו הימצאות כל אלו שחלו אי פעם בחייהם במחלה. אם נשאל כמה מהאנשים חלו אי פעם בדלקת פרקים מכלל חברי הישוב, נספור בכלל ההימצאות גם כאלו שעתה נמצאים בנסיגה (ברמיסיה), או הבריאו מהמחלה.

### 1.6incidence( מדדי היארעות )

מדידת מספר המקרים החדשים מובנת רק בהקשר למשך זמן המדידה.

Tapia Granados JA. On the terminology and dimension of incidence. Journal of Clinical Epidemiology 1997;50:8:891-897

#### 1.6.1 מספר היארעות

מספר מקרי המחלה החדשים באוכלוסיה נתונה קרוי מספר היארעות המחלה באותה אוכלוסיה (incidence number). לעיתים קוראים למדד זה היארעות, incidence בלבד. למשל- אם הופיעו 10 מקרי מחלת סרטן בישוב שבו 1000 איש, נאמר שהיארעות המחלה הייתה 10 באוכלוסיית ישוב זה.

#### 1.6.2 היארעות לזמן

מספר מקרי המחלה החדשים באוכלוסיה לתקופת זמן נתון נתונה קרוי מספר היארעות המחלה לתקופה באותה אוכלוסיה.

(incidence number per period). למשל- אם הופיעו 10 מקרי מחלת סרטן בשנה בישוב שבו 1000 איש, נאמר שהיארעות המחלה הייתה 10 לשנה באוכלוסיית ישוב זה בשנה בה נעשתה הבדיקה.

#### 1.6.3 הסתברות ההיארעות (probability of incidence)

בשמות אחרים: היארעות כוללת, היארעות מצטברת (CI, Cumulative Incidence)

כך מוגדר **ממוצע** סך המקרים החדשים באוכלוסיה קבועה בתקופת זמן מוגדרת. בדוגמה שלעיל מדובר על שיעור **היארעות** של 10/1000 בשנה, כלומר 0.01 או אחוז אחד מכלל האוכלוסיה. המכנה כולל את **האוכלוסייה בסיכון** (דהיינו, כלל תושבי הישוב), בהנחה שכולם אמנם היו בסיכון למחלה והיו עלולים לחלות בה. אחוז החולים מהווה מדד **לסיכון ליחיד** בריא לחלות במחלה באותה אוכלוסייה ובאותו פרק זמן (Risk, R), כלומר, **ההסתברות** שאדם באוכלוסיה זו יחלה באותו פרק זמן. בדומה לאחוזים, גם מדד זה חסר מימדים, וטווח הערכים שלו נע בין 0 ל- 1. יש המכנים בתיאור המקרים המסוימים מדד זה כ שיעור ההתקף attack rate.

יוער כי התחשבנו כאן בסך המקרים שהצטברו משך תקופת זמן נתונה (נניח, שנה). על כן נקרא מדד זה היארעות הכוללת לאותה תקופה. מובן שהיארעות מתיחסת לאותה תקופת מדידה ופורפוציונית לטוח התקופה- ככל שתהיה תקופת המדידה (או החשיפה) ארוכה יותר כן יתכן שהיארעות תהיה גבוהה יותר. המדד מתבסס על אוכלוסיה **קבועה** בתקופת זמן **מוגדרת**.

מספר מקרים חדשים שהופיעו בתקופת מעקב הזוהה לכלל הפרטים באוכלוסיה

## מספר כלל הבריאים שיכולים לחלות באוכלוסיה קבועה

במכנה נכללים כל אלו שיכולים לחלות, כלומר האוכלוסייה בסיכון: על כן לא נכללים באוכלוסייה בסיכון אלו שכבר חולים (המקרים הנמצאים, prevalent cases) או אלו שלא יכולים לחלות במחלה. ניתן להשתמש בהיארעות מצטברת למדידת הסיכון לחלות במחלה מסוימת בתקופת חיים life-time risk. במכנה אזי יכללו כל אלו שיכולים לחלות משך כל תקופת חייהם.

דוגמאות למכנה נכון בחישוב מדד זה:

- בבדיקת היארעות כוללת של סרטן שד בנשים במכנה לא יכללו גברים
- בבדיקת היארעות כוללת של סרטן הערמונית במכנה לא יכללו נשים
- בבדיקת היארעות כוללת של סרטן רחם במכנה לא יכללו נשים שעברו כריתת רחם או גברים.

## 1.6.3.1 ההנחות למדידת היארעות מצטברת

יש הנחות בחישוב היארעות מצטברת החיבות להתקיים כדי לאפשר החישובים:

- פרטים אינם יוצאים מהאוכלוסיה מסיבות אחרות (כולל מחלות אחרות), ועל כן האוכלוסיה קבועה וכל האוכלוסיה נמצא במעקב עד תום המחקר. הנחה כזו אינה מתקיימת אם חלק מהאוכלוסיה נפטר (ממחלות אחרות), היגר למקום אחר, עזב מקום עבודה או אבד למעקב.
- פרטים אינם נכנסים לאוכלוסיה מסיבות אחרות (כולל מחלות אחרות), ועל כן האוכלוסיה קבועה עד תום המחקר. הנחה כזו אינה מתקיימת אם מתוספים פרטים חדשים לאוכלוסיה על ידי לידות או הגירה או תחילת עבודה
- משך המעקב זהה לכל הפרטים האוכלוסיה
- **לכל הפרטים הבריאים באוכלוסיה סיכון דומה לחלות (מה שאינו מתקיים כשיש מעשנים ולא מעשנים באוכלוסיה).**
- זוהי הופעת המחלה בפעם הראשונה אצל כל אדם שבמחקר.

ככל שזמן המעקב ארוך יותר, אוכלוסית המחקר נעשית פחות דומה לאוכלוסיה הכללית, ועל כן ההיארעות במחקר פחות מיצגת את היארעות באוכלוסיה הכללית. למשל אוכלוסית המחקר מזדקנת כולה במשך 21 שנה, בעוד שבאוכלוסיה הכללית הגיל הממוצע נשאר קבוע (חלק מזדקנים ומתים ויש נולדים). מדד הסיכון, ההיארעות המצטברת מתאימה על כן לזמן מעקב קצר ומחלה שכיחה (ואינו מתאים למעקב ארוך של 21 שנים והיארעות מחלה נדירה כמו סרטן נדיר).

דוגמה : בחקירת הרעלת מזון בארוחת ערב חגיגית. ניתן לעקוב אחר כל המשתתפים כיוון שמשך המעקב- או משך תקופת הדגירה, הנו קצר ולאחר יום יומיים או שבועות (תלוי בסוג החידק) מופיעים סמני הרעלת המזון. כיוון שמשך הדגירה של מחלה קצר, ניתן לעקוב אחר כל המשתתפים, לתחקר את כולם, אף אחד מהמשתתפים לא נעלם למעקב, לדעת מי אכל את הסלט או הגלידה ולקבוע מה היה גורם המחלה (הזהום בסלט או בגלידה)

#### 1.6.3.2 מגרעות של היארעות מצטברת

המדד אינו נכון ואינו אפשרי כאשר

- קיימת תחלופה של אנשים
- אובדים אנשים לאוכלוסיה או נוספים אנשים לאוכלוסיה
- אנשים יוצאים מהאוכלוסיה בשל תמותה מסיבות אחרות
- משך המעקב אינו זהה לכל הפרטים באוכלוסיה
- רמת הסיכון לכל הפרטים באוכלוסיה אינה דומה (למשל יש הנמצאים בסיכון גבוה יותר לחלות בשל סיפור משפחתי, מחלות קודמות, עישון, אלכוהול, מצב סוציו-כלכלי נמוך וכד')
- ככל המחקר ארוך יותר האוכלוסיה הנחקרת פחות דומה לאוכלוסית המקור והתוצאות פחות מייצגות את אוכלוסית המקור, האוכלוסיה הכללית.

וכך כותב Victora לגבי היארעות המצטברת (הכוללת) :

“However, the numbers at risk change over time. Subjects who develop the disease, who die from other causes, or who are lost to follow-up can no longer be detected as incident cases. Recognition of this pitfall led to the development of the incidence rate also known as incidence density or force of morbidity (or mortality). Its denominator is expressed as person-time unit”

Victora CG. What's the denominator? The Lancet 1993; 342 (July 10): 97

#### 1.6.4 הסיכוי לחלות

מדד קרוב לסיכון הנו הסיכוי לחלות כלומר היחס בין ההסתברות (הסיכון) לחלות להסתברות שלא לחלות (Risk odds). במונחים מתמטיים מדובר על  $Risk Odds$

$$Odds=Risk odds= \frac{R}{1-R}$$

אם היארעות המחלה הנה 1%, הרי הסיכוי יהיה  $0.01/0.99 = 0.0101$ . במחלות נדירות מדד זה קרוב אם כן בערכו לסיכון כלומר

# Odds=Risk odds= $\sim R$

במחלה שכיחה יותר, למשל שפעת יהיה ההבדל בין סיכוי הסיכון והסיכון גדול יותר. אם 30% מאוכלוסית הישוב חלתה בשפעת (בתקופת זמן נתונה), הרי היארעות הכוללת לתקופה זו תהיה 0.3 בעוד שהסיכוי יהיה  $0.3/0.7 = 0.4286$ .

הסכוי, **ODDS**, הנו היחס בין ההסתברות לתוצאה (הסיכון, R) לבין ההסתברות שלא תהיה תוצאה (כלומר 1 מינוס הסיכון). למשל, אם הסיכון יהיה הסתברות של 0.1 הסכוי יהיה 0.1/0.9 כלומר סכוי של 1:9 במילים אחרות 1 ל-9. יש סיכון של 1 מתוך 10 שיהיה ממצא. למשל אם ידוע שבמעקב אחרי תוצאות ממוגרפיה הסכוי לממצא הנו 1 ל-9. הסיכון הנו **1:10** כלומר הסתברות של  $0.1 = 10\%$ .

$$\text{odds} = R / (1 - R)$$

וגם

$$R = \text{odds} / (\text{odds} + 1)$$

ניתן איפוא להשתמש במדד סיכוי הסיכון כאומדן לסיכון במקרים בהם המחלה נדירה אך לא במחלות שכיחות יותר. הסיכוי odds הנו מדד חסר מימדים.

1.6.5 צפיפות היארעות (incidence density, ID)

מדד זה נחשב כמדד הנכון ביותר למדידת היארעות, כיוון שהוא אינו ממוצע, אלא משתמש בכל המידע לגבי משך המעקב אחר פרטים באוכלוסיה בסיכון.

Tapia Granados מכנה מדד זה כ- "Incidence in the strict sense".

ראו

Victoria, CG. What's the denominator? *The Lancet*; 1993; 342 (8863), 97-99

1.6.5.1 מדד צפיפות ההיארעות

לעתים, אין אנו עוסקים באוכלוסיה קבועה כבדוגמה לעיל, אלא באוכלוסיה משתנה (dynamic population) אנשים 'נכנסים' לאוכלוסיה ו'יוצאים' ממנה בדרכים שונות. למשל לידות ועולים יחשבו כ- 'כניסות' לאוכלוסיה בישראל בעוד שמיתות והגירה מישראל יחשבו כ- 'יציאות' ממנה. יתכן גם מעקב חלקי של אלו שיפלטו מהמחקר, יאבדו למעקב, או אלו שיסרבו להשתתף במחקר במהלכו. דוגמה לגריעה של משתתפים מאוכלוסית מחקר הנה אירועים שהופכים משתתפים לבלתי כשירים: למשל כריתת רחם מסיבות שאינן קשורות למחקר במחקר של סרטן רחם, הפסקת נטילת תרופות וכד'.

כיוון שפרטים שונים נמצאים במעקב במשכי זמן שונים, נהוג ליחס את הופעת המחלה למספר יחידות זמן המעקב הכולל ש"נתרמו" על ידי כל האוכלוסיה שהיתה בסיכון. הייחוס הנו ליחידות אדם - זמן - person-PY (years) שהיו בסיכון או בתצפית: כל אדם הנמצא במעקב "תורם" את משך המעקב שלו, וסך משכי הזמן הנו המכנה בחישוב המדד  $t_{py}$ .

כדאי לציין כי  $t_{py}$  הנו משך הזמן ללא מחלה, כלומר עד להופעת המחלה. מדד כזה מראה את הסיכון הרגעי (בכל רגע להופעת המחלה כלומר שיעור ההיארעות המידי (Instantaneous incidence rate) או צפיפות ההיארעות (צ"הא) (ID, Incidence density).

מדד זה נחשב כמדד **הנכון ביותר** למדידת ההיארעות באוכלוסיה דינאמית, כיוון שהוא אינו ממוצע, אלא משתמש בכל המידע לגבי משך המעקב אחר כל פרט ופרט של האוכלוסייה בסיכון. המדד משתמש בכל יחידות זמן של מעקב, ומתייחס לכל יחידת זמן מכל אדם כזוהה, במילים אחרות מסכם את כלל יחידות הזמן של המעקב של כל האנשים באוכלוסייה דינאמית (שהם לכשעצמם כל אחד היו במעקב משכי זמן שונים זה מזה) נדון במדד על סמך ספרות קלאסית באפידמיולוגיה כלהלן.

1. Rothman Epidemiology, 2002, Little Brown Boston
2. (Miettinen, Theoretical Epidemiology John Wiley & Sons 1985
3. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology beyond the basics. Jones and Bartlett Publishers Boston, 2004 (p.69-72)
4. Kleinbaum D.G., Kupper L.L., Morgenstern H. Epidemiologic Research. 1982. Lifetime Learning Publications, London
5. Aschengrau A, Seage GR (2003). Essential epidemiology in public health. Johns and Bartlett Publishers Boston
6. Granados TJA On the terminology and dimensions of incidence. Journal of Clinical Epidemiology 1997;50:891-897

Rothman מגדיר את הצורך ב-ID, incidence density באוכלוסיות פתוחות (דינאמיות) כדלקמן כ-

“An open population differs from a closed population in that individual contributions need not begin at the same time. Instead, the population at risk is open to new members....similarly, individuals can exit from the person-time observational experience...by dying, aging..emigrating or becoming diseased”

Rothman K, Greenland S. Modern Epidemiology (p.34- 35)

Tapia Granados מכנה מדד זה כ- incidence in the strict sense ומדגיש :

“This is the most common measure of incidence found in vital or morbidity statistics”

Kleinbaum, Kupper and Morgenstern מצטטים את Miettinen באחד מהספרים הראשונים באפידמיולוגיה אנליטית :

“We will refer to this average rate for a given follow-up period...as *incidence density* (ID)”

הם מגדירים את הממד כמדד אינטואיטיבי.

“The term “incidence density” reflects as intuitive interpretation of average incidence rate, i.e. the concentration or density of new case occurrences in an accumulation (or sea) of population - time”

בספר לימוד שיצא לאחרונה מודגש ההבדל של ID לעומת CIR בכך שאין מניחים שכל הפרטים באוכלוסיה היו במעקב משך כל תקופת זמן המחקר (הזהה)

Aschegrau & Seage p.45

Rothman, מגדולי התיאורטיקנים באפידמיולוגיה כותב :

“...incidence density is sometimes used as synonym for incidence rate” (p.76)

ה-ID הנו הממד הנכון (והיחידי האפשרי לחישוב) במחקרים תעסוקתיים כמו שלפנינו, כאשר האוכלוסייה דינאמית, וכאשר קבוצת ההתייחסות הנה אוכלוסיית ישראל, שהנה אף היא אוכלוסייה דינאמית. וכך אומרים חוקרים מהשורה הראשונה בארה"ב :

“...in a cohort study without an ‘internal’ unexposed group, as is often the case in occupational epidemiology research, -estimation of densities, rather than probabilities, allows using the available population rates as control rates” Szklo M, Nieto FJ. (p.83)

בספר לימוד של חוקרים ידועים מצפון קרולינה מתוארים המדדים כדלקמן :

“There are two major types of incidence measures, differing primarily in the way in which they construct the denominator: **cumulative incidence** and **incidence density**” (again, this is Olli Miettinen's terminology, adopted by Kleinbaum, Kupper, and Morgenstern ) (Rothman and Greenland use **incidence proportion** and **incidence rate**, respectively).”

1.6.5.2 צפיפות ההיארעות הנה המדד היחיד למדידת היארעות באוכלוסייה דינאמית כאמור, אם אין אנו עוסקים באוכלוסייה קבועה כבדוגמה לעיל, אלא באוכלוסייה משתנה (dynamic population) אנשים 'נכנסים' לאוכלוסייה ו'יוצאים' ממנה בדרכים שונות. למשל לידות ועולים יחשבו כ-'כניסות' לאוכלוסייה בישראל בעוד שמיתות והגירה מישראל יחשבו כ-'יציאות' ממנה. יתכן גם מעקב חלקי של אלו שיפלטו מהמחקר, יאבדו למעקב, יפסיקו את עבודתם או אלו שיסרבו להשתתף במחקר במהלכו. דוגמה לפליטת משתתפים מאוכלוסיית מחקר הנה אירועים שהופכים משתתפים לבלתי כשירים: למשל תמותה בתאונות דרכים, הפסקת עבודה וכד'.  
Miettinen מגדיר כדלקמן אוכלוסייה דינמית (בניגוד לאוכלוסייה קבועה, ה-cohort במחקר מעקב. המדידה באוכלוסייה כזו על ידי מדד ה-cumulative incidence rate):  
"Dynamic population ...in which a population of a given size but with turnover of membership moves over calendar time..."

(Miettinen, Theoretical Epidemiology, John Wiley & Sons 1985, p. 247)

1.6.5.3 מימדי צפיפות ההיארעות

המדד במהותו

#### מספר המקרים החדשים

משך זמן המעקב במונחים של אדם-זמן

כלומר

#### מספר המקרים החדשים

סיכום משך זמן הכולל שבו היו אנשים באוכלוסייה בסיכון לחלות המעקב במונחים של אדם-זמן

צפיפות ההיארעות הנו שיעור (ולא אחוז). מימדיו הנם

אדם

אדם-זמן

כלומר מימד ההופכי לזמן

1

זמן

מדד צפיפות ההיארעות מתאים לרישומי סרטן: במחקרים שבהם האוכלוסייה במעקב להופעת סרטן זהו המדד הנכון היחידי שכן גם רישום הסרטן משתמש במדד זה. שימוש במדד אחר מאשר ID הנו מטעה ושגוי, כיוון שבאוכלוסייה לא קבועה ואי אפשר לחשב את האוכלוסייה בסיכון.

וכך נכתב כבר ב- 1980 במאמר מפתח באפידמיולוגיה אנליטית:





אם נמצאה עדות לשני חולים מכלל המשתתפים, צפיפות ההיארעות הנה  $2/47$ . **אי אפשר** לחשב סיכון לתמותה למחלה מנתונים אלו – חולה 1 שנפטר מתוך 5 חולים - אינו מדד אמין להיארעות התחלואה שכן לא כל 5 החולים היו במעקב מלא.

#### **דוגמה נוספת:**

נניח שישוב מסוים עם 1000 תושבים היה במעקב להופעת מחלות סרטן. כ- 800 איש היו במעקב שנה שלמה- כלומר לא עזבו את המעקב ולא נפטרו מסיבות אחרות. בהתאמה היו בסיכון  $12=9600*800$  חדשי- אדם. 100 איש היו במעקב רק  $1/2$  שנה ועל כן תרמו למעקב רק  $6=600 * 100$  חדשי אדם. 100 איש היו במעקב רק שני חדשים ועל כן תרמו למעקב רק  $2=200*100$  חדשי אדם. סה"כ עמדו לרשות החוקר  $9600+600+200=10400$  חדשי-אדם. אם בתקופת המחקר חלו 10 אנשים במחלת הסרטן הרי נהוג לומר כי שיעור ההיארעות המידי (או צ"הא) הנו  $10/10400=0.0001$  לחודש.

#### **דוגמה נוספת נפילות בבתי חולים:**

דוגמה לאוכלוסיה כזו הנה אוכלוסית חולים בב"ח: ידוע במדויק כמה ימים שהה כל חולה בב"ח. סך זמן המעקב הנו סך הימים של כל החולים בב"ח. לכן: מספר נפילות ממיטה של מאושפזים בב"ח הנו מדד של צפיפות היארעות:

#### מספר נפילות

מספר ימי האשפוז הכולל בב"ח

במאמר מוסגר נראה בפרקים אחרים שעבוד הנתונים הנו בשיטות של הישרדות: לאחר כמה זמן אדם יכול להיות מאושפז עד אשר יפול מהמיטה, חלילה. אי אפשר לחשב את ההיארעות המצטברת שהרי כל חולה שהה בב"ח תקופת זמן שונה ולכן הסיכוי שייפול היה שונה. לכן המדד הבא (אחוז הנפילות) הנו חסר משמעות או מובן:

#### מספר נפילות

מספר מאושפזים

#### 1.6.5.6 צפיפות ההיארעות ומדדים אדמיניסטרטיביים

הוזכרו לעיל מדדי בריאות של האוכלוסיה כמו שיעור תמותת התינוקות, שיעורי תמותה, שיעורי לידות חי וכד'. בדרך כלל ניתן לקבל מדדים אלו בפרסומים רשמיים לכל שנה. כיוון ש ערכם המספרי של המדדים נמוך, נוהגים להכפילם ב- 100000, ולתת את המדד ל- 100000. למעשה, המדד מתואר ל- 100000 שנות אדם של מעקב (מדד ל- 100000 פרטים באוכלוסיה, אשר היו במעקב סטטיסטי של שנה, שהיא שנת הדווח הרשמי). יש לשים לב שמידע כמו: תמותת תינוקות של 20 ל- 100000 הנה למעשה "צפיפות היארעות של 20 תינוקות שמתו ל- 100000 שנות תינוק במעקב, כלומר ל- 100000 תינוקות שהיו במעקב משך שנה".

1.6.5.7 תלות צפיפות ההיארעות בסוג יחידת הזמן :

שימו לב: 100 מקרים לשנת אדם, הנו 10000 מקרים למאה שנות אדם, 8.33 מקרים לחודשי אדם, 1.92 מקרים לשבועות אדם וכד'. כיוון שמימדי צ"הא הנם זמן / 1 (מחושב מספר ההיארעות ליחידת זמן) מובן מאיליו שערך הצה"א תלוי ביחידות הזמן שבחרנו להשתמש כלומר ערך הצה"א ישתנה כאשר אנו סופרים ימים חדשים או שנים. כאמור: אין צה"א מדד הסתברותי ואי אפשר למדוד באמצעותה את מידת הסיכון (Risk) לחלות במחלה.

1.6.5.8 כיצד נתרגם צה"א לסיכון?

אם תארנו את הופעת המקרים החדשים- צה"א של 0.0001 לחודש, לא תארנו את הסיכון לחלות במחלה, שכן כאמור צה"א אינו מדד הסתברותי, אשר תלוי במימדי המכנה (משך המקב של שנה, חודש וסך כל המעקב לכל האוכלוסיה). ואולם, קימות דרכים מתמטיות לחשב את הסיכון למחלה כשנתונה צה"א. בדרך כלל במחלה נדירה (צה"א נמוכה) ההיארעות המצטברת, הסיכון למחלה, דומה בערכה לצה"א בסך זמן המעקב. במילים אחרות:

$$\text{Risk} = \text{CI} = \sim \text{ID} * (\text{time of observation})$$

כאשר ההיארעות אינה נדירה הקשר בין היארעות המצטברת וצפיפות ההיארעות הנו אקספוננציאלי: אם מדדנו צפיפות היארעות בשלוש קבוצות אוכלוסיה יחודיות (נניח תלמידי יסודי, תיכון ואוניברסיטה), והמעקב אחר כל קבוצה  $i$  הנו  $\Delta t_i$  הרי הסיכון הכולל באוכלוסיה המורכבת משלושת הקבוצות יהיה

$$\text{Cumulative Incidence} = \text{Risk} = e^{-\sum_i \text{ID}_i * \Delta t_i}$$

$\sum$  מסמל סכום (האות היונית סיגמא); ID הנה צפיפות ההיארעות בכל קבוצה;  $\Delta t$  הנו טוח הזמן של מעקב אחר כל קבוצה;  $e = 2.718$  הלוגריתם הטבעי. אם נמדדת פונקציה רציפה של צפיפות ההיארעות (למשל- היארעות שהנה תלויה במרחק ממקור זיהום) והמידות נעשות כל הזמן בצורה סדורה בזמן רציף מזמן  $t_0$  עד זמן  $t$  (למשל ניטור יום יומי או ניטור שנתי) נשתמש באינטגרל של הזמן לבטוי לעיל

$$\text{Cumulative Incidence} = \text{Risk} = e^{-\int_{t_0}^t \text{ID}_i * \Delta t_i}$$

Grunau GL, Gueron S, Pornov B, Linn S. The Risk of Cancer Might be Lower Than We Think. Alternatives to Lifetime Risk Estimates. Rambam Maimonides Med J 2018;9:e0002. doi:10.5041/RMMJ.10321

ככמה ספרים מובילים המשתמשים בנוסחה לעיל ישנה טעות ב  $\Delta t$  המחושב כמרווח הזמן של קבוצות גיל בעוד שהנכון הנו שמרווח הזמן הנו של המעקב. לדוגמה (המובאת במאמר לעיל):

- שיעורי ההיארעות של סרטן מרישום הסרטן מפורסמים בקבוצות גיל של 5 שנים.
- המעקב אחרי כל אדם ברובד של 5 שנים הנו בממוצע 2.5 שנים (ולא 5 כמו שבטעות מחושב בכמה דוגמאות שפורסמו בספרים). הסיכון המחושב נכון לפי 2.5 שנות מעקב יהיה קטן יותר מאשר אילו חושב בטעות לפי 5 שנות מעקב של כל מרווח הגילים.

1.6.5.9. הישרדות

ההסתברות להישרדות הנה

$$\text{Survival} = 1 - \text{Cumulative Incidence} = 1 - \text{Risk}$$

נוסחת החישוב תהיה אז

$$\text{Survival} = 1 - \text{Risk} = 1 - e^{-\sum_i ID_i * \Delta t_i}$$

נסמן לגבי כל תקופת מעקב  $i$

$$S_i = \text{Survival}_i$$

ההישרדות הכוללת של תקופות המעקב לפני התקופה הנחקרת הנה מכפלת ההסתברויות של הישרדות בתקופות אלו

$$S_i = \text{Survival}_i = \prod S_i = \prod [1 - \text{Risk} = 1 - e^{-\sum_i ID_i * \Delta t_i}]$$

למשל, כדי לחשב ההישרדות בשתי תקופות (עם תקופת מעקב דומה  $\Delta t$ ) נשתמש בנוסחה

$$\begin{aligned} R_{1,2} &= 1 - (1 - R_1)(1 - R_2) = \\ &= 1 - e^{-ID_1 * \Delta t} e^{-ID_2 * \Delta t} = 1 - e^{-\sum_1^2 ID_j * \Delta t} \end{aligned}$$

ובאופן כללי,

$$CIR_{1..j} = 1 - \prod (1 - CIR_1) \dots (1 - CIR_j) = 1 - e^{-\sum_1^j ID_j * \Delta t}$$

$\prod$  הנו סימן מקובל למכפלה.

אם תקופת המעקב תהיה שונה לכל מרווח שבו נמדדה צפיפות ההיארעות, יהיה צורך לחשב מכפלת

והנוסחה תהיה  $ID_j * \Delta t_j$

$$CIR_{1..j} = 1 - \prod (1 - CIR_1) \dots (1 - CIR_j) = 1 - e^{-\sum_1^j ID_j * \Delta t_j}$$

1.6.5.10 סיכום סיכונים בכמה תקופות מעקב

כדי לסכם הסיכונים בכמה תקופות מעקב, ראוי לשים לב שהסיכון בכל תקופת זמן מותנית בהישרדות של התקופה הקודמת. למשל כדי לחשב הסיכון בקבוצת הגיל בין 40-44, צריך לשרוד את כל הגילים לפני גיל 40. כדי לחשב ההישרדות עד גיל 40, צריך לחשב ההסתברות המשותפת של ההשרדות עד גיל 40, ובנוסף כללית

והסיכון יהיה

$$R_j = 1 - S_j = 1 - \prod S_j = 1 - \Pi [1 - \text{Risk}] = 1 - \Pi \left[ 1 - e^{-\sum_{0...45} ID_j * \Delta t_j} \right]$$

ראו דוגמה מפורטת במאמר הנ"ל.

Grunau GL, Gueron S, Pornov B, Linn S. The Risk of Cancer Might be Lower Than We Think. Alternatives to Lifetime Risk Estimates. Rambam Maimonides Med J 2018;9:e0002. doi:10.5041/RMMJ.10321

1.7 השוואת CIR ו-ID למדידת היארעות של מחלות וסוגי אוכלוסיות

מדידת ההיארעות תלויה בסוג האוכלוסייה הנבדקת: צפיפות היארעות באוכלוסייה דינמית לעומת היארעות מצטברת באוכלוסייה קבועה.

1.7.1 אוכלוסייה דינאמית

זו אוכלוסייה שחבריה משתנים: חלקם מתים או נולדים לקבוצה, חלקם מהגרים מתוך ואל תוך הקבוצה. אנו מודדים כמה כל חבר בקבוצה תורם לסך השנים של חשיפה לגורם הסיכון, ומסכמים כמה שנות אדם של מעקב נבדקו. אדם שנכלל בקבוצה 10 שנים תורם 10 שנות-אדם, וגם 10 בני אדם שכל אחד מהם היה חשוף רק שנה אחת תורמים 10 שנות אדם של חשיפה. צפיפות ההיארעות או במונח מדעי, incidence density, ID של התחלואה הנו הסיכון לחלות כאשר חשופים לגורם הסיכון ID<sub>1</sub>. משווים מדד זה לאחוז התחלואה באוכלוסייה דינאמית אחרת שאיננה חשופה לגורם הסיכון, ID<sub>0</sub>. יוער כאן שאוכלוסיית ישראל וגם רישום הסרטן באוכלוסיית ישראל הנם אוכלוסייה דינאמית- יש כאלו שמתים ויוצאים מאוכלוסיית ישראל, או נולדים ומתוספים לאוכלוסיית ישראל, ויש מהגרים ועולים אל ישראל ומהגרים מישראל. היחס בין שני הסיכונים הנו הסיכון היחסי לחלות בשל גורם הסיכון

$$\text{Incidence density ratio} = \text{IDR} = \frac{ID_1}{ID_0}$$

1.7.2 אוכלוסייה קבועה

אוכלוסייה קבועה הנה קבוצת אנשים מוגדרת (לדוגמה, סך דייגי ועובדי מעגן הדייג בקישון), אשר כל חבריה בריאים בתחילת תקופה, אנו מודדים כמה מהם חולים לאחר חשיפה לגורם סיכון. כל חברי הקבוצה במעקב ובתנאים זהים וחשיפה זהה משך כל תקופת המדידה. אחוז התחלואה הנו הסיכון לחלות כאשר

חשופים לגורם הסיכון  $R_1$ . משווים מדד זה לאחוז התחלואה באוכלוסייה קבועה אחרת שאיננה חשופה לגורם הסיכון,  $R_0$ . יוער כאן שאוכלוסיית ישראל אינה יכולה לשמש כהשוואה לאוכלוסייה קבועה כיוון שאיננה אוכלוסייה קבועה אלא אוכלוסייה דינאמית- ישנם שמתים ונגרעים מאוכלוסיית ישראל, או נולדים ומתוספים לאוכלוסיית ישראל, ויש מהגרים ועולים אל ישראל ומהגרים מישראל. היחס בין שני הסיכונים הנו הסיכון היחסי לחלות בשל גורם הסיכון

$$RR = \text{Risk ratio} = \frac{R_1}{R_0}$$

1.7.3 צפיפות ההיארעות הנו מדד מתאים לאוכלוסייה דינאמית של רישום הסרטן תיאור ההבדלים בין היארעות מצטברת וצפיפות ההיארעות,, והשימוש במדד צפיפות ההיארעות ברישום הסרטן מובאים בספר הקלאסי הדן באפידמיולוגיה של סרטן Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of cancer epidemiology. Oxford University Press 2002 (Table 1 p.4)

היחס בין מספר החולים, בסוף תקופה, לסך שנות-אדם של מעקב שנצברו הנו צפיפות ההיארעות אצל החשופים לגורם הסיכון incidence density המסומן כ  $ID_1$ . זה הוא מדד שיעור ההיארעות אצל החשופים לגורם הסיכון. משווים מדד זה לשיעור התחלואה באוכלוסייה דינאמית אחרת או (האוכלוסייה הכללית בישראל), שאיננה חשופה לגורם הסיכון,  $ID_0$  היחס בין שני השיעורים (בין שתי הצפיפויות של תחלואה) הנו יחס השיעורים של ההיארעות של המחלה בשל החשיפה לגורם הסיכון

$$IDR = \text{Incidence density ratio} = \frac{ID_1}{ID_0}$$

“ID may be viewed as the concentration or “density” of new cases occurrences in a sea of population time”

Morgenstern H, Kleinbaum DG, Kupper LL. Measurements of disease incidence in epidemiologic research. International Journal of Epidemiology 1980;9:97-104

ID ו-1.8CIR השוואת שני המדדים :

| incidence density  | cumulative incidence                             |   |
|--|--|---|
| דינאמית  | קבועה וסגורה                                     | אוכלוסיה  |
| נדירה (למשל, סרטן)   | שכיחה (למשל התפרצות הרעלת מזון בארוחת ערב)       | סוג מחלה  |
| ארוך (למשל מחלות כרוניות)  | קצר (למשל, הרעלת מזון)                           | זמן חביון או דגירה  |
| ניתן לספור כל האירועים (הופעה חוזרת של סרטן, הופעת כמה מחלות סרטן) | נספר רק אירוע אחד (הייתה או לא הייתה הרעלת מזון) | ספירת מקרים חוזרים או מרובים של המחלה   |
| אין חשש  | יש חשש   | הטיה בשל שנוי באוכלוסיית המחקר (המזדקנת) לעומת אוכלוסיה כללית   |
| אין חשש  | יש חשש   | הטיה בשל מעקב במשך פרקי זמן שונים לפרטים באוכלוסיה, אבדן פרטים למחקר, יציאת אנשים בשל חוסר כשירות, הגירה ומות |
| כן   | לא   | נועד לקביעת סיבתיות   |

1.9 הקשר בין צפיפות ההיארעות, משך המחלה וההמצאות

אם משך המחלה הממוצע הנו  $\bar{D}$  (הקו מעל האות D מסמל שמדובר בערך ממוצע), וצפיפות ההיארעות הנה ID הרי מספר המקרים באוכלוסיה בפרק זמן נתון

$$\text{Prevalence number} = ID * \bar{D}$$

אחוז ההמצאות (ההסתברות) של המקרים באוכלוסיה בפרק זמן נתון

$$\text{Prevalence rate} = \frac{ID * \bar{D}}{1 + ID * \bar{D}}$$

Freeman J, Hutchison GB. Prevalence, incidence and duration

American Journal of Epidemiology 1980;112:707-723

## 2. סוגי מחקרים אפידמיולוגיים

### 2.1 מחקרי ניסוי

#### 2.1.1 ניסויים

ניסוי, experiment מחקר אשר בו אנו יכולים לשלוט בתנאי המחקר, כולל ברמות החשיפה לגורמי סיכון. הניסוי הפשוט ביותר הנו מחקר שבו משווים קבוצה של חשופים לגורם סיכון לעומת כאלו שאינם חשופים לגורם כזה. ניסוי במחקר ביולוגי בודק השפעת גורמים כימיים או פיזיים על חיות. במחקר ביולוגי ניתן בדרך כלל לשלוט ברמות החומר הנבדק (במגבלות מוסריות נהוגות), מה שאין כן במחקר בבני אדם. למחקר כזה יתרון חשוב: אנו יודעים בדיוק את רמות החשיפה לגורמי סיכון, ואת תנאי המחקר אשר נקבעו על ידי החוקר.

#### 2.1.2 מחקרי ניסוי קליניים clinical trials

צורת מחקר שונה הנגזרת מהניסוי הינה הניסוי הקליני בבני אדם. בניסוי קליני משווים קבוצת אנשים הנחשפת לתרופה, לטיפול מסוים או להתערבות, לעומת קבוצת ההשוואה, קבוצת הביקורת, שאינה נחשפת לגורם הנחקר. לעיתים מקבלת קבוצת הביקורת טיפול דמה, **אינבו (= אין בו)** placebo בכדי לנטרל את השפעת "עצם מתן תשומת הלב" (placebo effect). כך נמנעת הטיה העלולה לנבוע מהאפקט הפסיכולוגי, החברתי או הכלכלי – ולא דווקא הביולוגי - הנובע מעצם קבלת הטיפול. ניסוי קליני בו מקבלת קבוצת הביקורת אינבו נקרא "מחקר המשווה לאינבו" (placebo controlled).

אם שיעור ההחלמה גבוה יותר אצל משתתפי המחקר אשר קבלו התרופה בקבוצת הטיפול לעומת קבוצת הביקורת, יש להניח שהטיפול יעיל כנגד המחלה. אנלוגית, אם משתתפי המחקר כולם בריאים ובקבוצת הטיפול שיעור התחלואה נמוך יותר לעומת קבוצת הביקורת, יש להניח שהטיפול יעיל כמגן מפני המחלה.

בניסוי קליני חשוב ששתי קבוצות המשוויות תהיינה דומות ככל הניתן, למעט בסוג הטיפול אותו הן מקבלות. חשוב למשל שחומרת המחלה בשתי הקבוצות תהיה דומה, משום שאם קבוצה אחת היא מלכתחילה חולה קשה יותר מהקבוצה האחרת, יהיה קשה לקבוע שהטיפול הוא זה שגרם לשינוי במצב הבריאות באחת הקבוצות; ניתן יהיה לטעון שהשוני בתום הניסוי נבע דווקא מהשוני הבסיסי שהיה ממילא קיים בין שתי הקבוצות. לכן חשוב גם ש הקבוצות לא תהיינה שונות זו מזו במאפיינים נוספים העלולים לתרום לסיכון למחלה או לשנות אותו, כגון גיל, מיגדר, רמת השכלה וכד'.

אחת השיטות המקובלות ביותר להפחית גורמים העשויים להתפלג באופן שונה בין הקבוצות המשוויות ולמנוע הטיה בשל כך של תוצאות הניסוי הקליני הנה הקצאה אקראית של המשתתפים לקבוצות המחקר השונות randomization. תהליך ההקצאה האקראי יכול להתבצע באופן ידני או ממוחשב, באמצעות בחירה אקראית של מספרים או בכל אופן אחר אשר יבטיח שלא יהיה כל יתרון או הטיה בהכוונת משתתף לאחת מקבוצות המחקר.

לצורה כזו של ניסוי קליני נהוג לקרוא ניסוי קליני אקראי (randomized clinical trials – RCT). תבנית זו של מחקר נחשבת לאחת מצורות המחקר המאפשרות קבלת מענה בעל תוקף ועם חשש נמוך מהטיות.

- לעיתים מסתירים מהנבדקים את סיבת המחקר המדוייקת בכדי לודא את תקפות תשובותיהם. בעצם, מדובר בסיבה סמויה למחקר הידועה לחוקר בלבד. כך גם מוסתרת לעתים זהות התרופה או הטיפול הניתנים לנבדקים. ניסוי קליני בו המשתתפים אינם יודעים את שיכותם לקבוצה ואינם יודעים אם הם בקבוצת הטיפול או בקבוצת הביקורת שמקבלת פלצבו, ואולם מידע זה נגיש לחוקרים, נקרא מחקר ניסוי קליני אקראי סמוי בדרגה אחת, או חד סמיות, או חד הסמיה (single blind RCT).
  - הסתרת סיבת המחקר המדוייקת גם מהחוקר המבצע בפועל את חלוקת החולים לקבוצות המחקר את טובת המחקר בכך שהיא עשויה למנוע הטיה בשל "משאלות ליבו" של החוקר, כמו, למשל, שיוך חולים קשים יותר לקבוצה המקבלת את תרופה חדשה או נסיונית. ניסוי קליני בו גם המשתתפים וגם החוקרים אינם יודעים לאיזו קבוצה הוקצו המשתתפים נקרא מחקר ניסוי קליני אקראי כפול סמיות (או כפול הסמיה) (double blind RCT).
  - לעיתים מסתירים את שיוך הנבדקים גם מהחוקרים אשר מעבדים את תוצאות הניסוי. מעבדי התוצאות יודעים כי מושוות שתי קבוצות, אך אינם יודעים איזו קבוצה קיבלה את הטיפול הניסיוני ואיזו קיבלה אינבו, או טיפול ביקורת אחר. במקרה כזה לפנינו מחקר ניסוי קליני אקראי בעל סמיות משולשת (או הסמיה משולשת) (triple blind RCT).
- מחקר אופטימלי יהיה איפוא "ניסוי קליני אקראי בעל סמיות משולשת המשווה לאינבו" (או טיפול מתחרה), כלומר placebo controlled triple blind RCT. למרות האמור לעיל, לא תמיד ניתן לשמור על הסמיות בניסוי קליני. ניסוי בו משווים טיפול כירורגי הכולל הצטלקות ו/או כריתת איברים, לטיפול תרופתי, או לטיפול שאינו תרופתי או לאי-טיפול, אינו מאפשר שימוש בהסמיה, שכן תוצאות ההקצאה האקראית ברורות הן למשתתפים והן לחוקרים.
- כאמור, הניסוי הקליני הוא מערך ניסוי תקף לקבלת מענה על שאלות מחקריות רבות ויתרונו בהפחתת הפוטנציאל להטיות. למרות זאת, אין תבנית מחקר זו מבטיחה העדר מוחלט של הטיות ויש להיות מודעים לאפשרות כזו ולבדוק גורמים העשויים להטות את התוצאות כמו בכל תבנית מחקר אחרת. חסרון ברור של הניסוי הקליני הוא היותו מסובך לביצוע, יקר וממושך.
- ראו מאמר המתאר ההיסטוריה של מחקרים קליניים. Lind ביצע ניסוי מבוקר בשנת 1732 בקבוצת ספנים חולים על מנת לבדוק השפעת תזונה של לימונים ותפוזים (לעומת סידר, מי ים, חרדל) כתרופה למחלת הצפדינה scurvy. היה ברור תוך ימים שמתן לימונים או תפוזים מרפא את המחלה, אשר נגרמת מחוסר בויטמין C.

Roger Collier. Legumes, lemons and streptomycin: A short history of the clinical trial.

CMAJ January 06, 2009 180 (1) 23-24; doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.081879>

החיסונים למחלת COVID19 נבדקו כולם במחקרי ניסוי קליניים מבוקרים בפלצבו, כדי לאמוד השפעת החיסונים. החיסונים מנעו את המחלה באחוזים גבוהים אצל אלו שקבלו את החיסונים (יותר מ 97% בחיסון של פפיזר, יותר מ 95% בחיסון של מודרנה וכ- 70% בחיסון של אסטרא-זניקה).



### 2.1.3 מחקרי ניסוי בקהילה.

לעיתים מיישמים את עקרונות הניסוי הקליני בניסוי קהילתי. בוחרים באופן אקראי קהילות למתן התערבות מונעת למחלות. למשל מתן לטיפול במחלות קיימות או שינוי התנהגות להורדת תחלואה מסוימת כהתערבות מונעת. משווים את תוצאות ההתערבות לנתונים מקהילות דומות ככל הניתן, אשר לא קבלו טיפול כזה (קהילות ביקורת). לעתים מושוות התוצאות של ההתערבות לנתונים מאותה קהילה טרום הניסוי (ביקורת עצמית).

דוגמה לניסוי קהילתי כזה הנה הקצאה של שני חיסונים שונים בשתי קהילות כדי לבחון יעילות החיסון. חשוב שהקהילות תהינה דומות זו לזו. בניסוי כזה יש שאלות אתיות לא פשוטות, ויש להקפיד על דווח מלא לציבור וקבלת הסכמה של המשתתפים בניסוי.

### 2.2 מחקרי תצפית.

מחקר ניסויי או מחקר ניסוי קליני אינם תמיד אפשריים בבני אדם, בשל סיבות אתיות: איננו יכולים לחשוף אנשים לגורם סיכון אשר עלול לסכן את בריאותם. אי אפשר לחשוף אנשים לוירוסים כדי לבחון יעילות חיסונים או התערבויות התנהגותיות. אי אפשר לחשוף אנשים לעישון כדי לבדוק רמת התחלואה מעישון, ובדאי שאי אפשר לחשוף אנשים לרמות העישון שונות כדי לבדוק השפעת רמת העישון על תחלואה. בדומה אי אפשר לחשוף אנשים לאזבסט בכל רמה שהיא. אנו מעדיפים שבני אדם לא יהיו חשופים כלל לגורמים אלו ויש למנוע חשיפה של אנשים לגורמי סיכון חשודים או ידועים. בדומה, איננו יכולים לתת תרופות חדשניות, או לתת תרופות במינונים שלא מוכרים כבטוחים ללא הצדקה אתית ורפואית.

במצבים אלה, יכולים החוקרים רק לנקוט בשיטה אחרת: לצפות, ללא התערבות, במהלך הטבעי של מחלות ו/או גורמים למחלות באוכלוסיות. אפידמיולוגיה מתבססת, איפוא, על מחקרי תצפית העוסקים באוכלוסיות ש**בחרן** להיות חשופות לגורם סיכון ובכאלו שנמנעו מכך, למשל נבצע תצפית ומעקב אחר מעשנים ברמות עישון שונות ולא מעשנים.

תצפיות מתבצעות גם באוכלוסיות ייחודיות, הנמצאות במצבים האופייניים רק להן. כך, למשל, מעניין לבדוק את היקף התחלואה ואת מאפייניה באוכלוסיה מבודדת או בעלת מאפיינים ייחודיים כדוגמת אוכלוסיית האינואיט (אסקימוסים), צמחונים וכד'.

#### סוג מחקרי תצפית שיידונו להלן:

- מחקרים תאוריים
- מחקרים אקולוגיים
- מחקרים אנליטיים

#### 2.2.1 מחקרים תאוריים descriptive studies

מחקרי תצפית תיאוריים, כשם כן הם מחקרים המאפשרים תיאור גורמי סיכון ומאפייני בריאות של אוכלוסיות, וכך מתן רמזים על סיבות למחלות.

נוהגים לציין שני סוגי מחקרי תצפית תאוריים לפי משך הזמן המתואר: מחקרי חתך, בנקודת זמן, או מחקרי אורך- תאור לאורך זמן של גורמי הסיכון והופעת המחלה ומאפייניה.

נוהגים לציין שני סוגי מחקרי תצפית תאוריים לפי המשתתפים במחקר: מחקרים תאוריים ביחידים ומחקרים באוכלוסיות.

- מחקרי תצפית ביחידים
- מחקרי תצפית באוכלוסיות.

#### 2.2.1.1 מחקרים תאוריים ביחידים.

תאור מקרים בודדים של מחלות או מצבי בריאות (case reports, case series) עשויים להיות רמז ראשון לבעית בריאות חמורה.

כך, למשל, היה זה Herbst (1971), אשר הצביע על סדרה של שישה מקרים בהם אובחנו גידולים נדירים בדרכי המין של נשים צעירות. רק מחקרים נוספים זיהו את הגורם לגידולים אלו: כ- 20 שנה קודם לכן ניתן לאימותיהן חומר אסטרונגי על מנת למנוע הפלות ו"לחזק" את ההריון, די-אתיל-סטילבסטרול (DES). כלומר החשיפה היתה ברחם, בהיותן עובריות.

Herbst, Arthur L., Howard Ulfelder, and David C. Poskanzer. "Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young 81. 1women." *New England Journal of Medicine* 284 (1971): 878–  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM1971042222841604>

The Diethylstilbestrol Legacy: A Powerful Case Against Intervention in Uncomplicated Pregnancy, *Pediatrics*, NCBI PubMed, PMC5080866, 2016

ב- 1981 דווח על מחלת ריאות נדירה יחד עם סרטן עור מסוג סרקומה ע"ש קפוזי וכך, למעשה, החלו מחקרים אשר זיהו בסופו של דבר את תסמונת הכשל החיסוני הנרכש (AIDS).

Hymes KB et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases

Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases

*Lancet*. 1981 Sep 19;2(8247):598-600. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92740-9.

גם גלוי הקשר בין התלדומיד ומומים מולדים (חסר גפיים) פורסם לראשונה על ידי William McBride כתאור מקרה.

יש כללים והנחיות לכתובת תאורי מקרים.

Guidelines To Writing A Clinical Case Report. *Heart Views*. 2017 Jul-Sep; 18(3): 104–105

PMID: 29184619 PMID: PMC5686928 doi: 10.4103/1995-705X.21785

### 2.2.1.2 מחקרים תאוריים באוכלוסיות.

אלו מחקרים אשר מתארים מצבי תחלואה שונים או שכיחות של גורמי סיכון באוכלוסיה. המחקרים יכולים לזהות בעיה כללית באוכלוסיה, ואולי לרמוז על צורך בבדיקת גורמי סיכון למצבים אלו. מחקרים המתארים שכיחות יתר של תחלואה באזור מסוים עשויים להיות בסיס לפעולות זהוי גורמי סיכון לתחלואה עודפת כזו. למשל תחלואה של מחלות לב עודפת בפינלנד הביאה למחקרים רבים לזהוי גורמי הסיכון למחלות לב ואחר כך לחיפוש דרכים למונעים.

נתונים רפואיים ובריאותיים מסודרים של מדינות ואזורים הם בסיס חשוב למחקרים תיאוריים. כך, למשל, נצפתה ירידה בתמותה ממחלות לב במדינות מפותחות בעשור האחרון, למרות שהסיבות לכך אינן ידועות עדיין במלואן. נתוני מחלת הקורונה בישראל משמשת בסיס למדיניות חיסונים בעולם למרות השוני בין המדינות.

מחקרים תאוריים אשר מודדים הימצאות של גורמי סיכון יכולים להיות בסיס לפעולה מונעת ולקביעת מדיניות גם ללא מחקרים מורכבים יותר. כך, למשל, מחקר המזהה שיעור גבוה של מעשנים בקרב גברים ערבים מצביע על צורך בפעולות מניעה מכוונות בקרב אוכלוסיה ספציפית זו. מחקר המדווח על הימצאות אזבסט ליד מפעל אזבסט ישן בנהריה מצביע על צורך בנקיטת אמצעי מניעה מידיים, גם ללא מחקר מעמיק על תחלואה. מפעל האזבסט בנהריה נסגר בשל החשש ממחלות סרטן בשל אבק האזבסט מהמפעל.

### 2.2.2 מחקרים אקולוגיים ecological studies.

מחקרים אקולוגיים מתארים קשר בין גורם סיכון אפשרי ושכיחות מחלה באוכלוסיות ללא בירור הקשר אצל אנשים בודדים. ההשוואה יכולה להיות לזמנים שונים או מיקומים שונים. כך למשל השוואה של תחלואה במחלות לב בשנים שונות באותה אוכלוסיה יכולה להצביע על שנוי בסביבה אשר הביא לשנוי נצפה בשכיחות מחלות לב. גם השוואה של תחלואה במחלות לב במדינות שונות באותה אוכלוסיה יכולה להצביע על שנוי בסביבה אשר הביא לשנוי נצפה בשכיחות מחלות לב.

מחקרים כאלו הנם פשוטים יחסית לביצוע כיוון שמשווים נתונים סטטיסטיים של מדינות או נתונים בזמנים שונים. ואולם איננו מתיחסים לאנשים זהים בהשוואות כאלו. יתכן גורמים שונים פעלו אצל נבדקים שונים או חולים שונים בתקופות שונות וארצות שונות. ההשוואה כללית מדי ואיננה מאפשרת שליטה בגורמי סיכון מתערבים חיצוניים לשאלת המחקר. מחקרים כאלו יכולים על כן להצביע על כוון מחקר אך לא לספק בביטחון מסקנה לגבי גורמי תחלואה. מאידך ראוי לפעול למניעת מחלות אם יש חשש לגורם סיכון המאיים על בריאות האוכלוסיה.

## 2.3 מחקרים אנליטיים.

מחקרים כאלו בודקים קשר בין גורם סיכון מסוים והופעת מחלות אצל אנשים בודדים ספציפיים, פרטים המשתתפים במחקר.

## 2.3.1 שיטות סווג מחקרים אנליטיים

ניתן לסווג מחקרים אנליטיים לפי כמה מימדים (או קריטריונים):

## 2.3.1.1 סווג לפי טוח הזמן:

- מחקרים בנקודת זמן מחקרי חתך (cross-sectional)
- או לאורך זמן מחקרי אורך (longitudinal).

## 2.3.1.2 סווג לפי כוון (directionality):

סווג כזה נקבע למעשה על ידי השיטה שבה מוגדרות קבוצות המחקר.

הגדרת קבוצות המחקר מנתיבה את הסדר שבו אנו מקבלים מידע על גורם הסיכון ומצב המחלה.

- כאשר אנו מגדירים את קבוצות המחקר על פי מצב גורמי הסיכון: הקבוצה החשופה לגורם הסיכון וקבוצת השוואה שאינה חשופה לגורם הסיכון.  
אנו בודקים את הימצאות המחלה לאחר חשיפה לגורמי סיכון.  
צורת מחקר אופינית הנה מחקר מעקב follow-up

- כאשר מגדירים את קבוצות המחקר לפי מצב המחלה (לעומת קבוצה ללא המחלה) אנו בודקים את הימצאות גורמי סיכון בעבר לאחר שקרתה המחלה. מחקר בתבנית כזו קרוי מחקר מבנה ביקורת case control

- כזכור: מחקר אשר בו נבדקים גורם סיכון ומצב המחלה באותו הזמן הנו מחקר חתך.
- מחקר אשר בודק נתונים של גורמי סיכון, בקבוצה של חולים ובריאים, בתוך מסד נתונים שהתקבל (בעבר) במבנה של מחקר מעקב, קרוי מחקר דו כווני ambidirectional.  
למשל מחקר מקרה ביקורת של חולי לב ובריאים למאפייני עישון בנתונים מתוך מסד נתוני תחלואה כולל של קופת חולים, שבדק קבוצות מעשנים ולא מעשנים. נוקטים במבנה מחקר כזה כאשר רוצים להגיע למידע נוסף מפורט יותר שלא נאסף בעת מחקר המעקב הראשוני. מגדירים קבוצה שיש לנו בה עינין בתוך מחקר המעקב, ובונים מחקר מקרה ביקורת חדש אשר יוסיף ויחקור ויאסוף ידע נחוץ באותה הקבוצה.

## 2.3.1.3 סווג לפי תזמון (timing)

סווג בזמן לפי מיקום החוקר (הצופה) לעומת הנתונים כלומר סווג לפי זמן הנתונים לעומת זמן החוקר:

- כאשר החוקר נמצא בנקודת זמן לפני הנתונים שיאספו בעתיד או לפני אירועים שיקרו בעתיד המחקר המחקר הנו לעתיד prospective: החוקר בודק אירועים מנקודת הזמן שבו החל המחקר והלאה לעתיד. אם המחקר מתחיל בשנת  $t_0$  אסוף הנתונים יעשה בשנים שלאחר מכן  $t_i$  כאשר  $i > 0$  ולכן  $t_i > t_0$ . יש הקוראים לסוג זה של מחקר "מחקר עכשוי concurrent". מחקר המתחיל היום

באסוף נתונים על קבוצות החשופות לגורם הסיכון ואשר יבחן ההשפעה של גורם הסיכון בעתיד הנו מחקר פרוספקטיבי כזה.

- כאשר החוקר נמצא בנקודת זמן שאחרי זמן אסוף הנתונים או אירועים שקרו בעבר, המחקר קרוי מחקר לעבר retrospective: החוקר בודק אירועים מנקודת הזמן שבו החל המחקר לעבר בציר הזמן. אם המחקר מתחיל בשנת  $t_0$  אסוף הנתונים יעשה עכשיו לגבי נתונים שנאספו או שנוצרו בשנים קודמות  $t_i$  כאשר  $i < 0$  ולכן  $t_i < t_0$ . יש הקוראים לסוג זה של מחקר "מחקר היסטורי".
- מחקר מעורב mixed. חלק מהנתונים מתקבלים בעתיד וחלק מהמחקר מתבסס על נתוני עבר. יש קוראים למחקר כזה מחקר דו זמני, ambispective.

3. סוגים עיקריים של מחקרים אנליטיים  
בהתבסס על כל שלושת שיטות הסווג לעיל נוכל להגדיר סוגי מחקרים עיקריים

### 3.1 מחקרי חתך (cross-sectional)

מחקרי חתך הנם מחקרים בהם נבדק מצב המחלה ומצב גורם הסיכון באותה נקודת זמן. על כן לא להסיק ממחקר זה מה קדם למה: האם המחלה קדמה לחשיפה או החשיפה קדמה למחלה? האם המחלה גרמה לשנוי בחשיפה לגורם הסיכון (למשל הפחתת עישון בשל תחילת המחלה במצבה המוקדם) או גורם הסיכון גרם למחלה ולא השתנה עד המחקר. מחקרים אלו אינם יכולים להוות עדות לקשר סיבתי בין גורם סיכון למחלה. למשל מחקר חתך על הקשר בין נטילת אספירין ומחלת כליות לא יוכל להבחין אם האספירין גרם למחלה או שהכאבים בגלל מחלת הכליה שינו את הרגלי השימוש בתרופה.

מחקרי חתך יכולים להיות רטרוספקטיביים (בודקים גורמי סיכון ומצב מחלה בעבר), או פרוספקטיבי (נבדוק המצב בנקודת זמן בעתיד).

יש מקרים בהם מחקרי חתך יכולים להיות עדות חזקה יותר לקשר סיבתי. זאת קורה כאשר מחקרי חתך בודקים קשר בין מחלה וגורם סיכון שהוא בהכרח קודם באופיו למחלה, בדרך כלל גורם סיכון גנטי כמו סוג דם או קשור ללידה כמו צורת לידה.

- דוגמה למחקר כזה: הימצאות מחלת לב אצל נשים וגברים. אמנם מדובר על בדיקה באותה נקודת זמן של המיגדר ושל מחלת הלב, אבל ברור שהמיגדר נקבע לפני מחלת הלב.
  - הימצאות מחלת הקורונה לב אצל נשים וגברים. אמנם מדובר על בדיקה באותה נקודת זמן של המיגדר ושל מחלת הקורונה, אבל ברור שהמיגדר נקבע לפני המחלה.
  - הימצאות הקורונה אצל אנשים עם סוגי דם שונים. אמנם מדובר על בדיקה באותה נקודת זמן של סוג הדם ושל מחלת הקורונה, אבל ברור סוג הדם נקבע לפני המחלה.
- למעשה מדובר במחקר מעקב בתחפושת של מחקר חתך. עיבוד הנתונים חייב להיות כבמחקר מעקב, אלא שאין הבדל רב בין עיבוד נתוני מחקר חתך ומחקר מעקב. בדרך כלל בודקים נתוני הימצאות ולכן מחקרי חתך קרויים גם מחקרי הימצאות prevalence studies. סקרים surveys הנם סוג של מחקרי חתך.

### 3.2 מחקרי אורך

במחקרים אלו מוגדר היטב סדר הזמנים: גורמי סיכון קודמים להופעת מחלה.

#### 3.2.1 forward directed study, קדימה,

זהו מחקר מעקב **foreward** שהוא גם **prospective** יחסית לנקודת הזמן שבה נמצאים החוקרים. מחקר אופיני לסוג מחקר פרוספקטיבי הנו מחקר מעקב follow-up שבו מוגדרות קבוצות המחקר על פי גורם הסיכון ועוקבים אחר קבוצות המחקר לזהוי הופעת מחלה. דוגמאות למחקר כזה:

- עוקבים אחרי בריאות מעשנים ולא מעשנים, ובודקים אלו מחלות הופיעו. במחקר זה החשיפה לגורם הסיכון- העישון- החלה לפני תחילת המחקר. החוקר עוקב אחר תוצאות החשיפה מנקודת זמן מסויימת לעתיד.

- החוקרים מתחילים בתוכנית חיסונים כנגד וירוס הקורונה ומתחילים לאסוף נתונים לגבי תחלואה. בודקים כמה נדבקו במחלת הקורונה בשתי הקבוצות (אלו שחוסנו ואלו שלא חוסנו). היחס בין אלו שלא נדבקו לאלו שנדבקו הנו מדד ליעילות החיסון.

3.2.2 מחקרים לכוון אחורה retrospective יחסית לחוקר.

יש שני סוגים של מחקרים רטרוספקטיביים על פי התיזמון

3.2.2.1 מחקר מקרה ביקורת

זה הוא מחקר בכוון אחורה backward directed study.

המחקר מגדיר את קבוצות המחקר על פי הימצאות המחלה (אצל המקרים) והעדרה (בביקורת).

דוגמאות למחקר כזה

- מחקר שבודק הרגלי עישון בעבר אצל חולים במחלת לב לעומת קבוצת השוואה של כאלו שאינם חולים במחלת לב.
- החוקרים מתחילים במחקר לאחר שחלפו חודשים מתחילת מבצע החיסונים נגד קורונה. משווים מידע על חיסונים בעבר אצל חולים בקורונה ואצל אלו שאינם חולים. הקבוצות להשוואה הוגדרו לפי מצב המחלה (חולים או לא חולים). בודקים מה היתה החשיפה לחיסון בעבר.

3.2.2.2 מחקר מעקב רטרוספקטיבי

זה הוא מחקר בכוון קדימה מבחינת החשיפה forward directed study עם מעקב לעבר retrospective follow-up מבחינת החוקר.

זה הוא מחקר שבו מוגדרות קבוצות המחקר על פי גורם הסיכון החל מנקודת זמן בעבר ומקבלים מידע על הופעת מחלה מאז ועד עתה.

דוגמאות:

- בודקים מידע שנאסף כבר עד כה לגבי בריאות אנשים שידוע לגביהם שעישנו בעבר וכאלו שידוע לגביהם שלא עישנו בעבר, ובודקים אלו מחלות הופיעו עד היום.
- דוגמא למחקר כזה- מעקב אחרי חיסונים בישראל. מחקר מוביל וראשון על השפעת חיסון פפיוזר כנגד הקורונה החוקרים מתחילים במחקר לאחר שחלפו חודשים מתחילת מבצע החיסונים נגד קורונה. מגדירים שתי קבוצות למעקב לפי מצב החיסון של אלו שהיו בקבוצות אלו בעבר. אז בודקים מה התחלואה או תופעות הלואי עד היום. הקבוצות הוגדרו לפי מידת החשיפה לחיסון בעבר. התוצא של המחקר הנה התחלואה או תופעות הלואי עד היום.

Dagan N. et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. NEJM.org. doi: 10.1056/NEJMoa2101765

## 3.3 מחקרים מעורבים

מחקר דו כווני ודו תזמיני (ambispective-ambidirectional) יכול למזג יתרונות של מחקרים מסוגים שונים. מחקר מסוג כזה הנו מחקר מקרה ביקורת מובלע בתוך מחקר מעקב

nested case control study

מחקר כזה משלב תכונות של מחקר מעקב ומחקר מקרה ביקורת. במאגר נתונים שנאסף פרוספקטיבית ולכן מאגר נתונים שהיה יכול להגדיר נתוני חשיפה היטב. המחקר אסף מידע על מספר מחלות וגורמי סיכון (מתערבים). מגדירים קבוצת חולים וקבוצת ביקורת של אלו שאינם חולים במחלה מסוימת, ומבצעים מחקר מקרה ביקורת רטרוספקטיבי בנתונים שנאספו בשיטה טובה יותר, כלומר הנתונים נאספו בצורה פרוספקטיבית.

המחקר מאפשר לברר הקשר של כמה מחלות שונות עם גורמי סיכון רבים. דוגמה: נאסוף מידע על אוכלוסייה של מעשנים ולא מעשנים. במחקר פרוספקטיבי נאסוף גם מידע על הרגלים אחרים: תרופות, ספורט, תזונה. במעקב יירשמו מספר מחלות בשכיחות גבוהה. תוך שימוש במסד הנתונים ניתן לבדוק הקשר של כל אחת מן המחלות לכל אחד מגורמי הסיכון. ניתן גם לטפל בהתערבות גורמי סיכון אחרים והשפעתם ההדדית, או על השפעה מתערבת בין גורמי הסיכון השונים וגורם סיכון עיקרי והקשר למחלה מסוימת.

דוגמאות למחקר מקרה ביקורת המובלע באיסוף נתונים פרוספקטיבי באוכלוסייה הנם מחקרים שבוצעו במסגרות סקרים לאומיים. אוכלוסייה המוגדרת מלכתחילה בדגימה אקראית מרואינת לגבי הרגלים, הסטוריה רפואית וגורמי סיכון. מתבצעת בדיקה גופנית ונלקחות מנות דם המוקפאות. בראיון מתקבל מידע לגבי גורמי סיכון ותחלואה. ראיונות מעקב אוספים מידע על מחלות במשך שנים. במשך השנים מזוהים חולים במחלות שונות (על פי דווח או בדיקה גופנית). לאחר איסוף הנתונים מוגדרות שאלות מחקר לגבי הקשר בין המחלות לגורמי הסיכון.

דוגמה: במאגר נתונים שבו נאגרו מנות דם, שואלים לגבי גורמי סיכון למחלת האיידס: האם במנות הדם שנאספו לפני זמן יש עדות לוירוס? האם וירוס ה-HIV נמצא במנות דם שנאספו בעבר אצל אלו החולים כעת במחלת האיידס? במסד הנתונים הפרוספקטיבי שנאסף קודם לכן מבוצע כעת מחקר רטרוספקטיבי במבנה של מחקר מקרה ביקורת, המובלע במסד נתונים פרוספקטיבי.

היתרונות הגדולים של מחקרים מעורבים כאלו הנם מיזוג היתרונות של מחקר פרוספקטיבי ורטרוספקטיבי:

- איסוף מידע פרוספקטיבי, מאפשר מידע אמין על מספר רב של מחלות, ומספר רב של גורמי סיכון. מנות הדם והמידע על גורמי סיכון נאספו לפני הופעת המחלה המאפשרות להראות את מהלך האירועים, ולהראות שהשינויים בדם או ברמות גורמי סיכון קרו לפני המחלה ולכן כנראה הם שגרמו למחלה.
- ניתן לבדוק קשר של מספר רב של מחלות (בכמה מחקרי מקרה ביקורת מובלעים) למספר גורמי סיכון.
- מאפשר בחינת השערות על קשר בין גורמי סיכון למחלות שבתחילת מחקר לא נלקחו בחשבון. אם במפתיע הופיעה מחלה שלא היתה מוכרת או צפויה קודם לכן ניתן ליצור מחקר מעקב מובלע לגבי



מחלה זו בלבד לעומת כאלו שלא חלו במחלה זו. כיוון שהמידע נאסף, ומנות הדם קיימות, ניתן לבדוק עתה השערות שלא היה ניתן לדון בהן בשנים הקודמות כאשר נאסף המידע.

- המחקר משתמש בנתונים שכבר נאספו (למחקר המעקב) ולכן הנו זול ומהיר.

#### 3.4 סוגי נתונים : ראשוניים ומשניים

נתונים ראשוניים הנם אלו שנאספו במחקר לצורך בירור שאלת המחקר. החוקרים הגדירו אילו נתונים ראוי לאסוף במסגרת המחקר, ונתונים אלו מהווים את הבסיס למחקר. מאידך נתונים משניים הנם אלו שנשאבים ממחקרים שתוכננו ובוצעו לצרכים אחרים (למשל מפקד אוכלוסין, נתונים סטטיסטיים שוטפים, רישומים שיגרתיים, מחקרים על שאלות אחרות). נוח, קל וזול יותר להשתמש בנתונים כאלו (שנאספו עבורנו אחרים). אך נתונים אלו אינם מלאים או תקפים תמיד לשאלת המחקר (כיוון שלא נאספו כדי לענות על שאלת המחקר). לעומתם נתונים ראשוניים שנאספו נכונה הנם ממוקדים יותר לגבי שאלת המחקר.

#### 3.5 סיכום מדדי קשר בסוגי מחקרים

נסכם האמור בפרקים קודמים ונפרט שני סוגי מדדי קשר measures of association עיקריים : מדדי הבדל ומדדי יחס. דיון נוסף במדדי קשר יובא בפרק הדר בהשפעה הדדית של שני גורמי סיכון. נסמן את האוכלוסיה שנחשפה לגורמי הסיכון בסימון 1 ואת האוכלוסיה שלא נחשפה בסימון 0.

##### 3.5.1 מדדי הבדל

מדדי הבדל קרויים לעיתים מדדי השפעה מוחלטים absolute. אלו מדדים המתארים את הבדלי הסיכון באוכלוסיות חשופות ושאינן חשופות לגורמי הסיכון. הממד משווה, איפוא תופעות על סקלה אריתמטית. הצורה הכללית של מדדי הבדל הנה

מדד הבדל = מדד אצל חשופים לגורם הסיכון פחות הממד אצל אלו שאינם חשופים.

$RD = \text{Rate difference} = \text{rate among exposed} - \text{rate among non-exposed}$

הבדלי הסתברות ההיארעות (או : היארעות מצטברת cumulative incidence difference CID) באוכלוסיה קבועה :

אם נסמן את האוכלוסיה החשופה בסימון 1 ואת האוכלוסיה הלא חשופה בסימון 0 :

$$RD = R_1 - R_0$$

הבדלי צפיפות היארעות incidence density difference (IDD) באוכלוסיה דינמית

הבדל צפיפות היארעות : אם נסמן את האוכלוסיה החשופה בסימון 1 ואת האוכלוסיה הלא חשופה בסימון 0

$$IDD = ID_1 - ID_0$$

הבדלי הימצאות prevalence difference.

אפשר למדוד את השוני בהימצאות מחלת לב: לחשב את הפרש הימצאות מחלת לב (prevalence rate difference, PD) באוכלוסית מעשנים לעומת אוכלוסית לא מעשנים

אם נסמן את האוכלוסיה החשופה בסימון 1 ואת האוכלוסיה הלא חשופה בסימון 0 :

$$PD = prevalence_1 - prevalence_0$$

מדדי יחס קרויים לעיתים מדדי השפעה יחסיים relative : אלו מדדים המתארים את יחסי הסיכון באוכלוסיות חשופות ושאינן חשופות לגורמי הסיכון. במילים אחרות: נמדדים יחסי ההסתברויות לחלות בקבוצות המשוות. מדדי יחס בודקים פי כמה גדולה הופעת המחלה באוכלוסיה החשופה. המדד משווה, איפוא תופעות על סקלה מכפלתית.

באוכלוסיה קבועה יחס ההיארעות הנו :

$$RR = \frac{R_1}{R_0}$$

אם מדדנו היארעות מצטברת (CI) לעיתים משתמשים בסימון שונה, לציין את יחסי הסיכונים כיחס היארעות הנו

$$\text{Cumulative incidence risk ratio} = CRR = \frac{CIR_1}{CIR_0}$$

יחס הסכויים הנו

$$\text{Odds ratio} = OR = \frac{O_1}{O_0}$$

יש כמה שמות למדד יחס לסיכויים. בעברית יש המכנים מדד זה כ"יחס הצולב". בדרך כלל משתמשים במונחים הבאים :

Risk Odds Ratio (ROR) ,Disease Odds Ratio (DOR)

באוכלוסיה דינמית יחס צפיפות ההיארעות הנו :

$$\text{Incidence Density Ratio} = \text{IDR} = \frac{ID_1}{ID_0}$$

במחקר המודד הימצאויות יחס ההימצאויות הנו

$$\text{prevalence ratio} = \text{prevalence}_1 / \text{prevalence}_0$$

במחקר המודד הימצאויות יחס סיכויי ההימצאויות הנו

$$\text{prevalence odds ratio} = \text{prevalence odds}_1 / \text{prevalence odds}_0$$

3.5.3 השוואה בין מדדי הבדל למדדי קשר.

ניתן לחשב מדדי הבדל מימדדי יחס ולהפך

$$RD = R_1 - R_0$$

$$RR = \frac{R_1}{R_0}$$

$$RD = (RR - 1) * R_0$$

במהותו הבטוי מרמז כי הפרש הסיכונים שוה לעליה בסיכון לעומת הסיכון הבסיסי באוכלוסייה הלא חשופה  $R_0$ .

ובדומה, קים קשר כזה לגבי צפיפות ההיארעות:

$$IDD = [IDR - 1] * ID_0$$

3.5.4 הסימטריה של מדדי הפרש אך לא של מדדי יחס

בדרך כלל המחקר ממוקד בבדיקת שיעורי התחלואה אצל החשופים לגורמי סיכון (או טיפול) לעומת אלו שאינם חשופים. אנלוגית, אפשר לשאול על העדר מחלה אצל אלו הלא חשופים לגורם הסיכון- או הטיפול- לעומת העדר מחלה אצל אלו החשופים. למשל שאלה מעניינת הנם שיעורי מחלת COVID19 אצל המחוסנים לעומת אלו שאינם מחוסנים. במינוח הרווח היחס בין מדדים אלו הוא "יעילות החיסון" ה- efficacy, מדד שנעשה בו שימוש רב על מנת להעריך החיסונים למחלת הקורונה.

מדדי הפרש של מחלה סימטרים וזהים למדדי הפרש של העדר מחלה אצל אלו שלא נחשפו לגורם הסיכון

$$RD_{no\ disease} = (1 - R_0) - (1 - R_1) = RD$$

אין הדבר כך לגבי מדדי יחס להעדר מחלה

$$RR_{no\ disease} = \frac{1 - R_0}{1 - R_1} \neq RR = \frac{R_1}{R_0}$$

3.5.5 מדדי יחס ומדדי הפרש מתארים אותה תופעה במימדים שונים. כיוון שגודל מדדי יחס תלוי בגודל בסיס היחס (המכנה), כלומר בממד באוכלוסיה הלא חשופה, יתכן בהחלט שאותו מדד יחס יתאים לשני מדדי הבדל שונים.

נהוג לומר ש-RR מבטא את הקשר הביולוגי בין גורם סיכון להופעת מחלה. למשל RR=3 יכול להצביע על כך שעישון גורם לתחלואה לב אצל מעשנים פי 3 מאשר אצל הלא מעשנים.

RD מתאר טוב את **השפעה** שיש לגורם החשיפה על האוכלוסיה. למשל RD=1.5 מצביע על כך שיהיו 50% יותר חולים באוכלוסיה החשופה לגורם הסיכון. ואולם השפעת גורם הסיכון על האוכלוסיה תלויה בשכיחות גורם הסיכון באוכלוסיה. באוכלוסיה שאין בה עישון (נניח מורמונים בארה"ב), לא תהיה חשיבות לגודל של ה-RD.

מאיך הקשר **הביולוגי**, המבוטא על ידי RR יהיה שריר וקיים גם אם לא נמצא מעשנים באוכלוסיה. השפעת גורם הסיכון תלויה כמובן גם בגודל האוכלוסיה. עליה התחלואה ב 50% באוכלוסיה של מליון איש חשובה יותר מבחינת בריאות הציבור מאשר עליה בתחלואה באוכלוסיה קטנה ומוגבלת. למשל אוכלוסיה עם מאפיינים גנטיים נדירים או שנחשפה לחומרים מסוכנים באזור מוגבל.

דוגמה סכמאטית:

$$R_1=2, R_0=1, RR=2, RD=1$$

אבל אותו מדד יחס יתאים למדד הבדל שונה:

$$R_1=6, R_0=3, RR=2, RD=3$$

וגם להפך: אותו מדד הבדל יכול להתאים למדדי יחס שונים.

$$R_1=2, R_0=1, RR=2, RD=1$$

אבל אותו מדד יחס יתאים למדד הבדל שונה:

$$R_1=3, R_0=2, RR=1.5, RD=1$$

- Schwartz LM, Woloshin S, Dvorin EL, Welch HG. Ratio measures in leading medical journals: structured review of accessibility of underlying absolute risks. *BMJ* 2006;333:1248-; originally published online 23 Oct 2006; doi:10.1136/bmj.38985.564317.7C

- Walter SD. Choice of effect measure for epidemiological data. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53:931-939

3.6 דגימה במחקר והטיות מדדי יחס  
 הדגימה יכולה לגרום להטיות באמדני מדדי הקשר אלא אם כן הדגימה מאוכלוסיות הקבוצות המשוות זהה.

נסביר לגבי מחקרים לקדימה ומחקרים לאחורה.

3.6.1 דגימה במחקרי מעקב (לקדימה)

כזכור מחקר מעקב לקדימה forward directed

|        | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |
|--------|---------------------|------------------------|
| חולים  | a                   | b                      |
| ביקורת | c                   | d                      |
|        | a+c                 | b+d                    |

המדד הנכון שבו אנו מעוניינים בו הנו יחס הסכונים, ה-RR: היחס של שיעורי התחלואה אצל החשופים לגורם הסיכון ואצל אלו שאינם חשופים לגורם הסיכון.

במונחים של הסתברויות אנו מעוניינים ביחס בין ההסתברות P לחלות כאשר יש חשיפה לגורם הסיכון E כלומר כשנתון E+, (התנאי "כשנתון" מסומן בקו אנכי |) לעומת ההסתברות לחלות כאשר אין חשיפה לגורם הסיכון, כלומר כשנתון E-.

במילים אחרות, אנו מעוניינים ביחס בין ההסתברויות  $R_1 = P(S+|E+)$  להסתברות  $R_0 = P(S+|E-)$ .

$$RR = \frac{R_1}{R_0} = \frac{P(S+ | E+)}{P(S+ | E-)}$$

3.61.1 קבוצת הביקורת במחקר מעקב כמיצגת את האוכלוסייה כולה במחקר מעקב נבחרת אוכלוסית חשופים לגום הסיכון אשר מושווה לאוכלוסית הלא חשופים. אולם המטרה, למעשה, הנה לתאר את האוכלוסייה הכללית. אין לנו ענין מיוחד באוכלוסית המחקר הספציפית, אלא אנו רוצים ללמוד מאוכלוסית המחקר על השפעת גורם הסיכון באוכלוסייה הכללית. זהו תנאי הכרחי וחיוני במחקר מקרה ביקורת! אחרת צפויה הטיה ועוות של התוצאות והמחקר לא יתאר נכונה את המציאות באוכלוסייה.

במחקר מעקב:

|        | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |
|--------|---------------------|------------------------|
| חולים  | a                   | b                      |
| ביקורת | c                   | d                      |
|        | a+c                 | b+d                    |

באוכלוסייה הכללית (נסמן באותיות עם גרש)

|        | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |
|--------|---------------------|------------------------|
| חולים  | 'a                  | 'b                     |
| ביקורת | 'c                  | 'D                     |
|        | a'+c                | b'+d'                  |

נניח שהמחקר שלנו דגם חשופים באחוז של f כלומר

$$a = fa'$$

$$c = fc'$$

ונניח שהמחקר שלנו דגם לא חשופים באחוז של  $g$  כלומר

$$b = gb'$$

$$d = gd'$$

יש להעיר חשיפה לגורמי סיוכן נדירים בדרך כלל  $g < f$ , כלומר יתכן שנדגום את רוב החשופים, אך נדגום מעט מהלא חשופים. ואולם, שיעורי הדגימות אינם ידועים לנו. מסתבר, שאין זה משנה לחישוב ה-odds ratio

$$\text{study or} = \frac{ad}{bc} = \frac{fa'gd'}{fb'gc'} = \frac{a'd'}{b'c'} = \text{population or}$$

מכאן: ה- $or$  במחקר מייצג נכונה את ה- $or$  באוכלוסייה, רק אם הדגימה זהה מקרב החולים והלא חולים בכל קבוצת חשופים ולא חשופים כלומר:

- דגימת  $a'$  שוה לדגימת  $c'$  (בדוגמה: באחוז  $f$ )
- דגימת  $b'$  שוה לדגימת  $d'$  (בדוגמה: באחוז  $g$ )

נחשב עתה לגבי ה- $RR$  במחקר מעקב.

$$a = fa'$$

$$c = fc'$$

$$b = gb'$$

$$d = gd'$$



$$R_1 = \frac{a}{a+c} = \frac{fa'}{fa'+fc'}$$

$$R_0 = \frac{b}{b+d} = \frac{gb'}{gb'+gd'}$$

ולכן,

אם הדגימה של חולים ובריאים אצל החשופים זהה  
אם הדגימה של חולים ובריאים אצל הלא חשופים זהה  
הרי ה RR לא יהיה מוטה.  
מצד שני דגימה שונה, של חולים או בריאים תגרום להטייה.

3.6.2 דגימה במחקר מקרה ביקורת (לאחורה) ותוקף של מחקר מקרה ביקורת  
(ראו גם פרק 5.6)

מחקר מקרה ביקורת מתאר את האוכלוסיה רק אם שיעור הדגימה מקרב החשופים (A+C) בטבלה) זהה לשיעור הדגימה מקרב הלא חשופים (B+D) בטבלה) הן אצל החולים והן אצל קבוצת הביקורת. נציג אוכלוסית המחקר בטבלה כמקובל במחקר מקרה ביקורת (הדגימה לפי מצב המחלה או מצב הבריאות לאחר גורם הסיכון, בשורות). נדרוש:

דגימת A שווה לדגימת B למשל אותו אחוז דגימה f

דגימת C שווה לדגימת D למשל אותו אחוז דגימה g

זה תנאי הכרחי וחיוני במחקר מקרה-ביקורת! אחרת צפויה הטיה בחירה, ובעקבותיה עוות התוצאות, כך שהתחלואה באוכלוסיה לא תהיה מתוארת באופן נכון.

קבוצת הביקורת במחקר מקרה ביקורת מיצגת את האוכלוסיה כולה. במחקר מקרה ביקורת נבחרת אוכלוסית חולים אשר מושווה לאוכלוסית ביקורת של בריאים. אולם המטרה, למעשה, הנה לתאר את האוכלוסיה הכללית. אין לנו ענין מיוחד באוכלוסית המחקר הספציפית, אלא אנו רוצים ללמוד מאוכלוסית המחקר על השפעת גורם הסיכון באוכלוסיה הכללית. זהו תנאי הכרחי וחיוני במחקר מקרה ביקורת! אחרת צפויה הטיה ועוות של התוצאות והמחקר לא יתאר נכונה את המציאות באוכלוסיה.

במחקר מקרה ביקורת:

|        | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |           |
|--------|---------------------|------------------------|-----------|
| חולים  | A                   | B                      | $M_1=A+B$ |
| ביקורת | C                   | D                      | $M_0=C+D$ |

באוכלוסיה הכללית (נסמן באותיות עם גרש)

|        | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |             |
|--------|---------------------|------------------------|-------------|
| חולים  | A'                  | B'                     | $M_1=A'+B'$ |
| ביקורת | C'                  | D'                     | $M_0=C'+D'$ |

נניח שהמחקר שלנו דגם חולים באחוז של f כלומר

$$A = fA'$$

$$B = fB'$$

ונניח שהמחקר שלנו דגם חולים באחוז של g כלומר

$$C = gC'$$

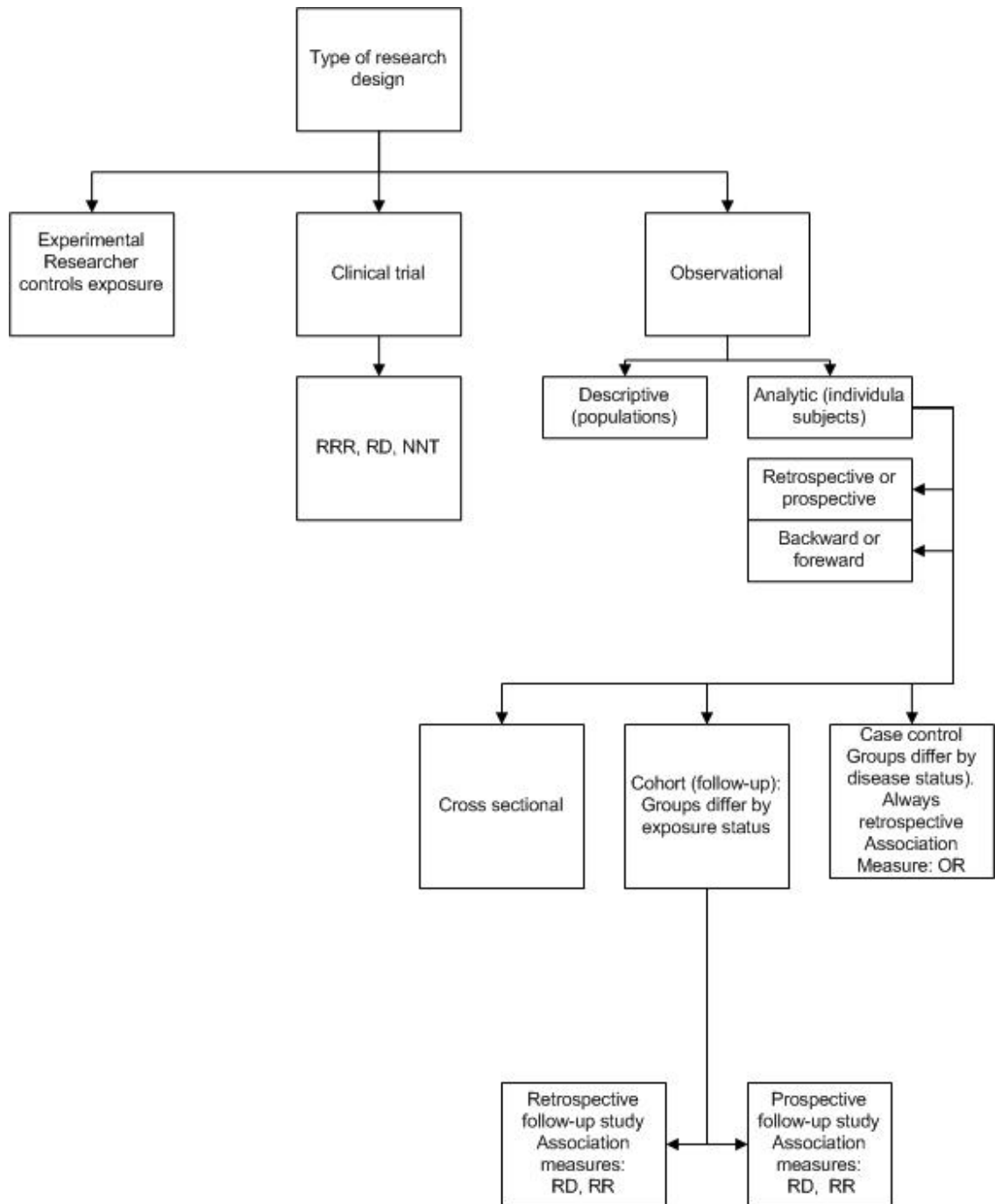
$$D = gD'$$

יש להעיר שבמחלות נדירות בדרך כלל  $g < f$ , כלומר יתכן שנדגום את רוב החולים, אך נדגום מעט מהבריאים. ואולם, שיעורי הדגימות אינם ידועים לנו. מסתבר, שאין זה משנה לחישוב ה- odds ratio

$$\text{study OR} = \frac{AD}{BC} = \frac{fA'gD'}{fB'gC'} = \frac{A'D'}{B'C'} = \text{population OR}$$

מכאן: ה- OR במחקר מייצג נכונה את ה- OR באוכלוסיה, רק אם הדגימה זהה מקרב חשופים ולא חשופים (מקרב החולים והבריאים). כלומר:

- דגימת A' שוה לדגימת B' (בדוגמה: באחוז f)
- דגימת C' שוה לדגימת D' (בדוגמה: באחוז g)



## 3.7 השוואה כללית של סוגי מחקרים תצפיתיים

| מחקר חתך                            | מחקר מקרה<br>ביקורת בתוך<br>מחקר מעקב | מחקר<br>מקרה<br>ביקורת   | מחקר מעקב<br>רטרוספקטיבי     | מחקר מעקב<br>פרוספקטיבי            | תכונה                            |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| לא כווני או כווני                   | חולים                                 | חולים                    | חשופים לגורם<br>סיכון        | חשופים<br>לגורם סיכון              | נבדקים                           |
| לא כווני או כווני                   | ללא מחלה                              | ללא<br>המחלה             | לא חשופים                    | לא חשופים                          | קבוצת<br>השוואה                  |
| הימצאות                             | היארעות או<br>הימצאות                 | היארעות<br>או<br>הימצאות | היארעות או<br>הימצאות        | היארעות או<br>הימצאות              | סוג מדד                          |
| סיכון או סיכוי<br>בתלות בצורת המדגם | סיכוי                                 | סיכוי                    | סיכון או סיכוי               | סיכון או<br>סיכוי                  | מדד                              |
| יחס הסיכונים<br>יחס הסיכויים        | יחס הסיכויים                          | יחס<br>הסיכויים          | יחס הסיכונים<br>יחס הסיכויים | יחס<br>הסיכונים<br>יחס<br>הסיכויים | מדד קשר<br>יחסיים                |
| הבדל הסיכונים                       | אין מדד                               | אין מדד                  | הבדל הסיכונים                | הבדל<br>הסיכונים                   | מדד קשר<br>של הבדל               |
| לא אפשרי                            | אפשרי                                 | אפשרי                    | אפשרי                        | אפשרי                              | בירור קשר<br>סיבתי/<br>סדר זמנים |
| אפשרי                               | אפשרי                                 | לא אפשרי                 | אפשרי                        | אפשרי                              | בדיקת<br>מספר<br>מחלות           |
| אפשרי                               | אפשרי                                 | אפשרי                    | לא אפשרי                     | לא אפשרי                           | בדיקת<br>מספר<br>גורמי סיכון     |
| קצר                                 | קצר                                   | קצר                      | קצר                          | ארוך                               | משך                              |

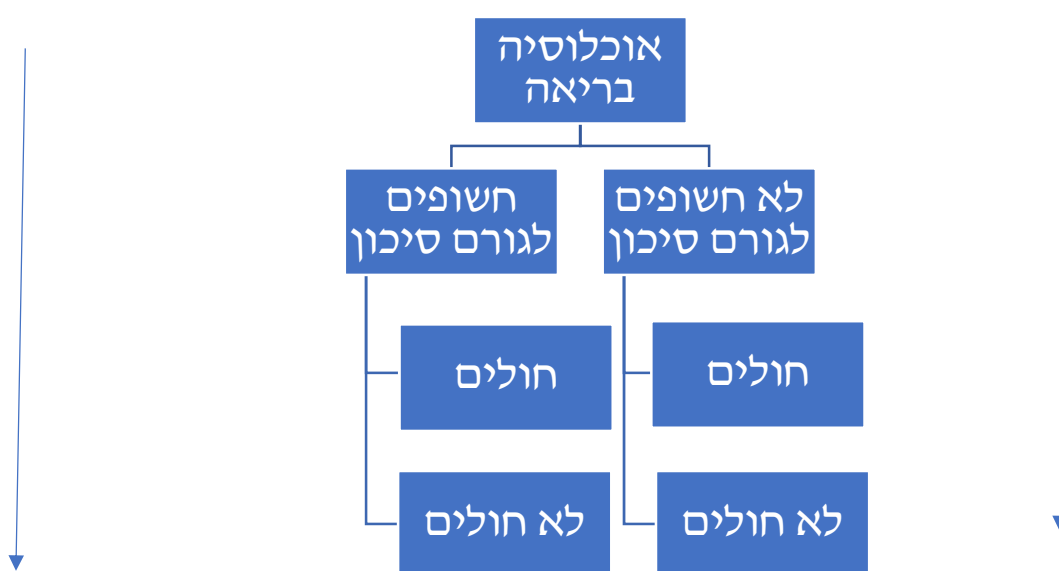
| תכונה                                | מחקר מעקב פרוספקטיבי | מחקר מעקב רטרוספקטיבי               | מחקר מקרה ביקורת                    | מחקר מקרה ביקורת בתוך מחקר מעקב | מחקר חתך                            |
|--------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| אבדן או חוסר מידע על חולים           | יתכן                 | יתכן                                | לא יתכן                             | יתכן פחות                       | יתכן                                |
| אבדן או חוסר מידע על גורמי סיכון     | לא יתכן              | יתכן                                | יתכן                                | יתכן פחות                       | יתכן                                |
| חוסר מידע על גורמים מתערבים          | יתכן פחות            | יתכן                                | יתכן                                | יתכן פחות                       | יתכן                                |
| גודל נדרש של אוכלוסיה                | גדול                 | גדול מאד                            | קטן                                 | קטן                             | קטן                                 |
| יעיל במיוחד בהקשר לשכיחות מחלה       | מחלה שכיחה           | מחלה שכיחה                          | מחלה נדירה                          | מחלה נדירה או שכיחה             | מחלה שכיחה                          |
| יעיל במיוחד בהקשר לשכיחות גורם סיכון | גורם סיכון נדיר      | גורם סיכון שכיח (במיוחד אצל החולים) | גורם סיכון שכיח (במיוחד אצל החולים) | שכיח או נדיר                    | גורם סיכון שכיח (במיוחד אצל החולים) |
| עלות                                 | יקר                  | יקר                                 | זול                                 | זול                             | זול ביותר                           |

יחס סיכונים RR, Risk Ratio, יחס סיכויים OR, Odds Ratio

הבדל הסיכונים RD, Rate difference

## 4. מחקר מעקב

במחקר מעקב משווים קבוצות המחקר אשר מוגדרות על פי חשיפה לגורמי הסיכון. הנבחרים נבדקים בתחילת המחקר לכך שאינם חולים. הנבדקים משויכים לאחת מ קבוצות המחקר לפי דרגת החשיפה לגורם סיכון למחלה (חשופים ולא חשופים). סוג מחקר זה קרוי follow-up study שכן "עוקבים" אחר קבוצות המחקר עד לגלוי המחלה. שם אחר שכיח הנו cohort study על שם יחידות לגיון רומי שחבריהן היו קשורים אליהן משך כל השרות. במשך המעקב מתבצעות תצפיות, ומכומתת (מלשון כמות) ההיארעות או הימצאות של מחלות ומצבי בריאות. כיוון שמתבצע מעקב או איסוף נתונים לאורך זמן, צורת מחקר זו הנה longitudinal: המחקר מתבצע לאורך ציר הזמן (מסומן בחץ).

הערות לגבי מחקר מעקב:

1. מחקר מעקב קרוי לפעמים בהכללה "מחקר פרוספקטיבי" אך המונח מטעה כיוון שכאמור יש מחקרי מעקב שהם רטרוספקטיביים.
2. מחקר מעקב רטרוספקטיבי קרוי לפעמים מחקר מעקב היסטורי, שוב מונח שעלול להיות מבלבל. נניח שהחשיפה והמחלה הנם משתנים דיכוטומיים (כן או לא). במאמר מוסגר ניתן לציין שיש מצבים רבים בהם החשיפה והמחלה נמדדים המשתנים בכמה דרגות למשל חשיפה לעישון כמשתנה לא דיכוטומי: מעשנים ליום של 2 סיגריות, 10 סיגריות, 20 סיגריות. למשל משתנה מחלה בדרגות חומרה שנות: חמורה, קלה, או ללא מחלה. משתני החשיפה והמחלה יכולים להיות גם רציפים: חשיפה למספר סיגריות 1,2,3,4, וכד'; יתר לחץ דם נמדד ומדווח ביחידות של לחץ.

לגבי משתנים דיכוטומיים ניתן לארגן את המידע במחקר כזה כדלקמן :

|          | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |
|----------|---------------------|------------------------|
| חולים    | a                   | b                      |
| לא חולים | c                   | d                      |
|          | $N_1$               | $N_0$                  |

a הנם משתתפי מחקר שהיו חשופים לגורם הסיכון בתחילת המחקר ובמהלכו נתגלתה אצלם המחלה.  
 b הנם משתתפי מחקר שלא היו חשופים לגורם הסיכון בתחילת המחקר ובמהלכו נתגלתה אצלם המחלה.  
 c הנם משתתפי מחקר שהיו חשופים לגורם הסיכון בתחילת המחקר ובמהלכו לא נתגלתה אצלם המחלה.  
 d הנם משתתפי מחקר שלא היו חשופים לגורם הסיכון בתחילת המחקר ובמהלכו לא נתגלתה אצלם המחלה.

$N_1$  הנם סך כל הנבדקים שהיו חשופים לגורם הסיכון בתחילת המחקר ולא היה ידוע על מחלה אצלם בתחילת המחקר. כלומר, סך החשופים לגורם הסיכון.  
 $N_0$  הנם סך כל הנבדקים שלא היו חשופים לגורם הסיכון בתחילת המחקר ולא היה ידוע על מחלה אצלם בתחילת המחקר. כלומר, סך הלא-חשופים לגורם הסיכון.

4.1 יתרונות מחקר מעקב (לעומת צורות אחרות של מחקרים) :

1. מחקר מעקב מתאים להגיון מחקרי : גורם בא לפני תוצאה, ומעקב אחר חשופים ולא חשופים לגורם הסיכון מאפשר גלוי מחלה או אישור שאין מחלה.
2. מחקר מעקב מאפשר הערכה ישירה של ההסתברות לחלות כלומר הסיכון (Risk) למחלה בשל החשיפה בעוד שצורות מחקר אחרות מאפשרות הערכת אומדן הסיכון בלבד.
3. מחקר מעקב מאפשר בירור התחלואה בשל גורם סיכון נדיר על ידי בחירת משתתפים רבים יותר בקבוצה אשר נחשפו לגורם הסיכון הנדיר. מובן אז שסך החולים שיימצאו במחקר לא יתאים להימצאות המחלה באוכלוסייה הכללית אשר חשופה פחות לאותו גורם סיכון נדיר.
4. רק במחקר מעקב ניתן לחשב ישירות בכמה גדול הסיכון בשל החשיפה לגורם הסיכון. במחקר מעקב כמו גם בצורות מחקר אחרות ניתן לחשב פי כמה גדול הסיכון בשל החשיפה לגורם הסיכון.
5. במחקר מעקב ניתן לבחון קשר של גורם סיכון לכמה מחלות או מצבי בריאות. למשל כשמשווים מעשנים ולא מעשנים ניתן לעקוב אחר שתי הקבוצות ולראות כמה מהן חלו בסרטן ריאה, סרטן פה, סרטן הושט, סרטן הקיבה, סרטן הכליה וסרטן כיס השתן, וכן כמה חלו במחלת לב כלילית ובמחלות כלי דם.

#### 4.2 חסרון עיקרי של מחקר מעקב

מטבעו מחקר המעקב משתרע על פני זמן ארוך ולכן המחקר מלווה בקשיים אדמיניסטרטיביים וכספיים. נחוץ מעקב ארוך טווח כיוון שמחלות מופיעות לעיתים לאחר תקופת חשיפה ארוכה או לאחר תקופת "דגירה" או שהיה ארוכה מעת החשיפה עד להופעת המחלה lag time. למשל מחלות זיהומיות מופיעות לעיתים עשרות שנים אחרי החשיפה לוירוסים חבויים, כמו שלהבכת חוגרת המופיעה עשרות שנים אחרי החשיפה לוירוס. מחלות כרוניות כמו מחלת לב טרשתית מופיעה עשרות שנים לאחר תחילת התהליך הטרשתי בעורקי הלב. סרטן מופיע עשרות שנים אחרי החשיפה לגורמים מסרטנים.

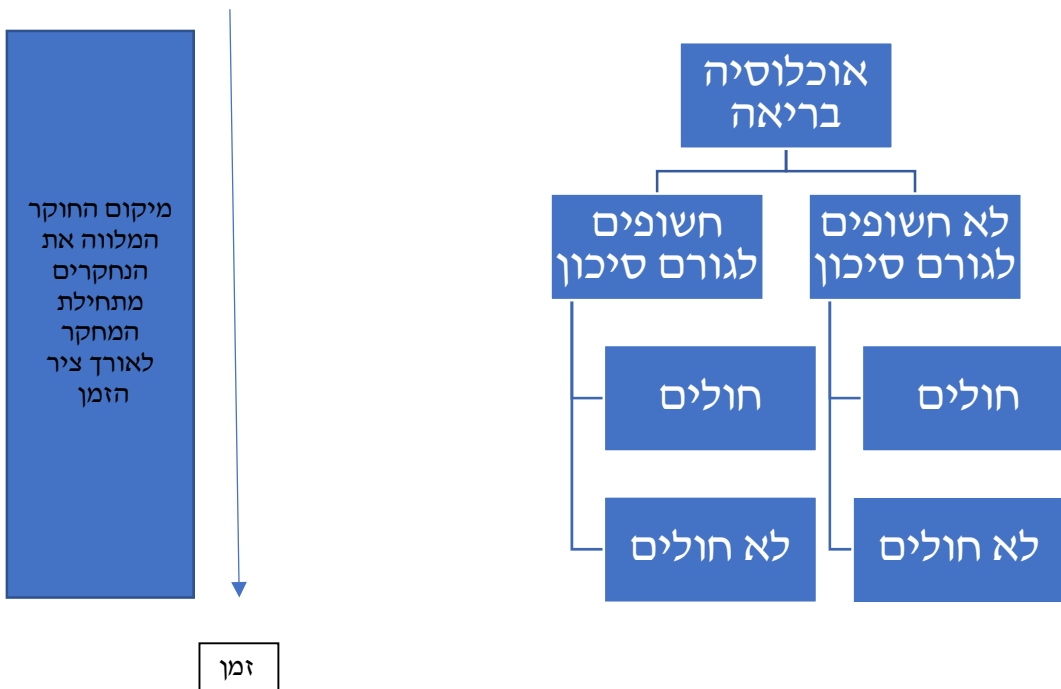
#### 4.3 מתי נוקטים בשיטת מחקר מעקב

- כאשר מעוניינים לבחון השפעת גורם סיכון מסוים.
  - כאשר גורם הסיכון הנחקר נדיר. למשל חשיפה לחומר מסרטן ודאי (כדוגמה: גז רדון) אשר אינו נמצא בכל מקום. או כאשר החשיפה לגורם סיכון נדירה. למשל מחקר במקומות בהן אסור לעשן, כמו ביוטה, אצל המורמונים.
  - כאשר המחלה הנחקרת שכיחה ולכן קיימת הסתברות שתופיע אצל חלק מהנבדקים תוך זמן קצר.
  - כאשר ניתן להגדיר קבוצות מעקב 'טבעיות' (כגון קבוצת עובדים החשופה לגורם סיכון מסויים במקום העבודה).
  - כאשר רוצים לבחון קשר של כמה מצבי בריאות או מחלות לגורם סיכון אחד.
  - כאשר המחלה מופיעה זמן קצר לאחר החשיפה (ואז נמנע החסרון העיקרי של מחקר מעקב, זמן ממושך של מעקב)
- מבחינים בין שני סוגי מחקר מעקב על פי המיקום על ציר הזמן של החוקר לגבי תהליך המחקר (ראו נא הגדרות בסעיפים קודמים):
- מחקר מעקב פרוספקטיבי
  - מחקר מעקב רטרואספקטיבי

#### 4.4 מחקר מעקב פרוספקטיבי

פירוש השם: pro = קדימה; spective = להביט. כלומר מביטים קדימה, מביטים לעתיד מזמן מתחילת המחקר: קבוצות המחקר מוגדרות על פי חשיפה לגורמי סיכון בהווה, כיום, ומאתרים מחלות בעתיד. המחקר נקרא אם כך Prospective follow-up study.





יש הקוראים למחקר כזה גם concurrent cohort study כיוון שאנו בוחרים את קבוצות המחקר כעת ומלוים את המשתתפים לעתיד.

#### 4.4.1 יתרונות מחקר מעקב פרוספקטיבי :

1. מאפשרת איסוף מידע אמין על המחלה ומאפייניה לפי הגדרות שנקבעו לפני תחילת המחקר.
2. מחקר מעקב פרוספקטיבי מאפשר קבלת מידע על חשיפה לגורם סיכון לפני הופעת המחלה ועל כן אין חשש להטיה בהגדרת החשיפה לגורמי הסיכון בשל המחלה (למשל הטיה אם חולים במחלת לב יטענו שעישנו הרבה במשפט פיצויים נגד חברות הטבק, אך לא היה כך במציאות).
3. אפשר לאסוף מידע על מספר מצבי בריאות (כמה מחלות שונות).
4. ניתן לבדוק השפעת גורמי סיכון נדירים.
5. במשך המעקב ניתן לאסוף מידע לגבי גורמי סיכון אחרים (גורמים מתערבים, ערפלנים) אשר עלולים להטות את התוצאות.

#### 4.4.2 חסרונות מחקר מעקב פרוספקטיבי :

1. המעקב יכול להיות קצר רק במחלות חריפות אשר אצלם המחלה מופיעה לאחר זמן קצר מעת החשיפה לגורם הסיכון, כמו למשל מעקב אחרי אנשים שאכלו מזון לא נקי וסבלו ממחלת מעיים, לעומת אחרים שלא אכלו מזון כזה.
- אולם מחקר להופעה של מחלות כרוניות עלול להיות ממושך כיוון שאלו עלולות להופיע זמן רב לאחר החשיפה לגורם הסיכון. למשל רק מעקב ארוך של שנים אחר מעשנים ולא מעשנים יגלה הופעת יתר של סרטן ריאה, סרטן כיס השתן, סרטן מערכת הפה והלוע אצל מעשנים לעומת לא מעשנים. כך גם לגבי היארעות ושכיחות גבוהה של מחלת לב אצל מעשנים. אולם מחלות אלו

יתפתחו לאחר עשרות שנים מתחילת ההרגל המגונה. החוקר יצטרך לחכות שנים רבות לגמר המחקר, ויהיה צורך לבנות מערכת מעקב מורכבת ויקרה במשך שנים. דוגמה למחקר כזה הנו מחקר פרמינגהם Framingham שבדק גורמי סיכון למחלות לב כליליות משך עשרות שנים. דוגמה נוספת הנו מחקר המעקב אחרי בריאות אחיות רפואיות בבוסטון אשר אפשר ניטור ההשפעה של שימוש בתרופות והשפעת הרגלים על בריאות הנשים.

2. בשל משך זמן מעקב ארוך, המחקר עלול להיות יקר ומסובך לביצוע. כדי להקטין את ההוצאות ניתן לעיתים להסתמך על מקורות מידע לאומיים שבהם מידע שנאסף ממילא. ניתן להסתמך למשל על רישום האוכלוסין הישראלי על מנת לאתר עוקבת שנת לידה מסוימת (אנשים שנולדו כולם באותה שנה קלנדרית) ולעקוב אחריה לצורך מענה על שאלה מחקרית כלשהי, כדוגמת מחקר אשר בודק הקשר שבין משקל הלידה והתפתחות מחלות ממאירות לאחר שנים.
3. יתכן ויהיה קשה לאתר חלק ממשותתפי המחקר לאורך כל זמן המחקר. אם הנשירה של משותתפי המחקר קשורה למחלה הנחקרת, עלולה להוצר הטיה בתוצאות המחקר. למשל, מעקב אחר עובדים במפעל תעשייתי הבודק הופעת מחלת סרטן במפעל שבו חשופים העובדים לחומרים מסרטנים כמו בנזן, לעומת מפעל אחר שבו אין חשיפה כזו. סביר להניח שחולי סרטן יעזבו את מקום העבודה יותר מאשר אלו שאינם חולי סרטן. כך תוצר הטיה אשר תפחית באומדן הסיכון לסרטן.

אם יש רישום מסודר של המשותתפים "שנושרים" מהמחקר, אפשר לנקוט בשיטות עיבוד נתונים שיתחשבו "נשירת" או "אבדן" המשותתפים.

4. בשל אורך הזמן של המחקר, יתכן שישתנו תנאי המחקר. למשל מעשנים יפסיקו לעשן, ואלו שאינם מעשנים יתחילו לעשן. היתרון בצורת המחקר של מעקב הפרוספקטיבי הנו שניתן יהיה לפחות לנטר את השנויים ואחר כך להתחשב בשנויים אלו בעיבוד הנתונים.
5. יש צורך במעקב אחר מספר משותתפים גדול מה שמייק את המחקר ומקשה על ביצוע המחקר. זאת, כאמור, בשל אבדן משותתפים אפשרי. אם המחלה נדירה יהיה צורך לעקוב אחרי מספר רב של משותתפים שכן יהיה צורך לאסוף מידע רב כדי לאתר מחלה נדירה במחקר מעקב. על כן מחקר מעקב אינו מתאים בדרך כלל לבירור גורמי הופעת מחלה נדירה.

#### 4.4.3 מקרה מיוחד: מעקב אחר נשים בהריון

מחקר על השפעת חשיפה לגורם סיכון במשך ההריון (למשל עישון, אלכוהול, קרינה או תרופות) על העובר יהיה מעשי מבחינת משך המחקר שכן סה"כ המעקב עד ללידה הנו 9 חדשים. אולם, על מנת לאמוד השפעות גורמי סיכון בהריון רצוי בדרך כלל להמשיך במעקב שנים רבות לאחר הלידה.

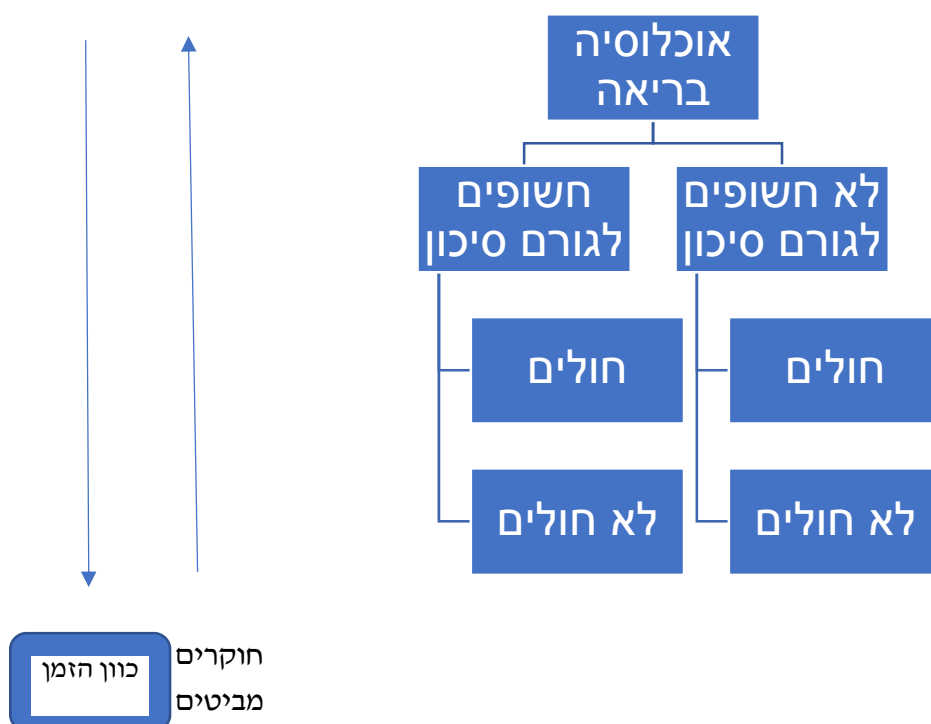
- חלק ממומי לב מתגלים רק לאחר גיל שנה.
- גידולים איטיים יגרמו לתופעות ותסמינים שנים לאחר הלידה.
- קשיים לימודיים או הפרעות קשב של ילד באים לידי בטוי רק בביה"ס.

- דוגמה קלסית (שהוזכרה לעיל) הנה תגליתו של Herbst אשר זיהה גידולים בדרכי המין של נשים (ואחר כך גם אצל גברים) שנחשפו לחומר אסטרוגני DES בשלב העוברי. ה-DES הנו חומר אסטרוגני אותו נטלו אימותיהן במהלך ההריון.
- <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones/des-fact-sheet#what-is-des> ; <https://www.cdc.gov/des/consumers/about/history.html>
- <http://www.danafarberbostonchildrens.org/conditions/solid-tumors/germ-cell-tumors.aspx>

#### 4.5 מחקר מעקב רטרוספקטיבי

##### Retrospective follow-up study

retropective לאחור להביט. מביטים לזמן עבר, לאחור מזמן תחילת המחקר. קבוצות המחקר מוגדרות על פי חשיפה לגורמי סיכון בעבר, ומאתרים מחלות עד היום (בעזרת שאלון או תיקים רפואיים). החוקר מתחיל את המחקר לאחר התחלת תקופת החשיפה, ומגדיר את הקבוצות לפי גורם הסיכון שהיה בעבר. למשל במחקר המבקש לבדוק אם קיים קשר בין מגורים באזור מפרץ חיפה הלוקה בזהום אויר והופעת סרטן. אנו בוחרים אנשים שגרו באזור לפני 20 שנה, ואנשים שלא גרו באזור בתקופה הנבדקת, ובודקים היום כמה מהם חלו בסרטן עד היום. יתכן שסוג החשיפה או עצמת החשיפה ישתנו במשך הזמן. יש להדגיש: קבוצות המחקר מוגדרות על פי חשיפתן לגורמי סיכון בעבר (ללא תלות במצב המחלה). ואילו איתור מצב המחלה מתבצע בדרך כלל בהווה. יש הקוראים למחקר כזה non-concurrent cohort study.



## 4.5.1 יתרונות מחקר מעקב רטרוספקטיבי :

1. משך המחקר (לחוקר) קצר יותר ממשך מחקר פרוספקטיבי. למשל, אם מעוניינים לבדוק הופעת מחלת לב כלילית או וסרטן אצל מעשנים (לעומת לא מעשנים) ניתן לאסוף מידע לגבי עישון בעבר בתקופת זמן של 30 השנים האחרונות, ואין צורך להמתין 30 שנה מהחשיפה לעישון עד הופעת סרטן או מחלת לב כלילית.

2. המחקר זול יותר ממחקר מעקב פרוספקטיבי : אין צורך להשקיע משאבים למעקב ארוך טווח. וניתן לבצע מעקב לפי רישומי מידע על חשיפה בעבר, ורישומים על מחלה כיום בנקודת הזמן בה נמצא החוקר, בהווה. החשיפה והתוצא (ה- outcome) נמדדים באותה נקודת זמן.

3. ניתן לאסוף מידע על מספר מצבי בריאות (מחלות) כמו במחקר מעקב פרוספקטיבי. למשל אפשר לבדוק השפעת חשיפה לחומרים מסרטנים בעבר על אברים רבים.

4. יתכן שיתגלו מחלות שלא היו צפויות בתחילת המחקר. למשל מחקר מעקב אחר מעשנים ולא מעשנים לעומת לא מעשנים במטרה לבדוק הופעת סרטן ריאה בשתי הקבוצות יגלה שחלקם חולים עכשיו במחלות אחרות שגורם העישון כמו מחלות לב וריאה, סרטן באברים נוספים וכד'.

## 4.5.2 חסרונות מחקר מעקב רטרוספקטיבי :

1. קשה יותר לאתר קבוצת משתתפים שהיו חשופים לגורם סיכון נדיר בעבר. יתכן וחלק מהנחשפים עזב את מקום המחקר, החליף כתובת או נפטר. ככל שמשך הזמן מעת החשיפה גדול יותר כך קשה יותר לאתר משתתפים שהיו חשופים לגורם סיכון נדיר.
2. קשה יותר לכמת חשיפה לגורמי סיכון בצורה אמינה (למשל קשה להסתמך על תשובות לשאלות בקשר לתזונה או הרגלי עישון לפני שנים). האם חלו שנויים בהרגלים בעבר (כגון שנוי בתדירות או אופי העישון – אילו סיגריות? עם או ללא פילטר? עם או ללא פומית עישון?). אם מחקר מנסה לאמוד השפעת זהום האויר, יתכן והיו שינויים ברמת זהום האויר אשר לא נמדדו. כך קרה במפרץ חיפה : לאחר התחלת השימוש בגז במקום בפחם או מזוט, השתפרה איכות האויר במידה ניכרת.
3. קשה יותר לכמת חשיפה לגורמים מתערבים ולשלוט בהשפעתם שכן גם החשיפה לגורמי סיכון אלו משתנה במשך הזמן.
4. אבדן משתתפים מתוך הקבוצות שהוגדרו עתה לפי חשיפה בעבר עלול להיות גדול יותר מאשר במחקר פרוספקטיבי. למשל במחקר הבודק קשר בין חשיפה לרעלן תעשייתי בשני מפעלים והופעת מחלת סרטן מגדירים קבוצות המחקר כעת על פי דרגת חשיפה לרעלן תעשייתי בעבר בשני המפעלים. יהיה קשה לאתר חלק מהעובדים שנחשפו בשני המפעלים שהרישומים על חשיפה בעבר יכולים להיות לא זמינים או משום שחלק מהעובדים עזב את מקום העבודה או נפטר.

5. כדי להתגבר על אבדן משתתפים, והעדר מידע בחיפוש רטרוספקטיבי, יש לאסוף מידע מקבוצה גדולה של נבדקים, במיוחד כאשר המחלה נדירה.

מדדי קשר בין גורם סיכון לתחלואה במחקרי מעקב באוכלוסיה קבועה 4.6

כל מחקרי המעקב באוכלוסיה קבועה לסוגיהם ניתנים להצגה בטבלה (שכבר הוצגה לעיל). מדדים דומים יפורטו להלן לגבי מחקרי מעקב באוכלוסיה דינמית.

|                   | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |
|-------------------|---------------------|------------------------|
| חולים             | a                   | B                      |
| לא חולים          | c                   | D                      |
| מספר האנשים במעקב | $N_1$               | $N_0$                  |

בכל מחקרי המעקב באוכלוסיה קבועה נוהגים להשתמש במדדי ההיארעות הבאים  
מדדי סיכון (הסתברות)

$$Risk \text{ in the exposed} = R_1 = \frac{a}{N_1} = \frac{a}{a+c}$$

$$Risk \text{ in the non-exposed} = R_0 = \frac{b}{N_0} = \frac{b}{b+d}$$

מדדי סכוי (Odds)

$$Odds \text{ in the exposed} = O_1 = \frac{a}{c}$$

$$Odds \text{ in the non-exposed} = O_0 = \frac{b}{d}$$

בכל מחקרי המעקב נוהגים להשתמש במדדי הבדלי הקשר (בין חשיפה לגורם סיכון או טיפול) ותחלואה (או הבראה) הבאים

$$\text{Risk Difference} = RD = R_1 - R_0 = \frac{a}{a+c} - \frac{b}{b+d}$$

$$\text{Odds Difference} = OD = O_1 - O_0 = \frac{a}{a} - \frac{b}{d}$$

בכל מחקרי המעקב נוהגים להשתמש במדדים הבאים של יחס הקשר (בין חשיפה לגורם סיכון (או טיפול) ותחלואה (או הבראה)).

$$\text{Risk Ratio} = \frac{R_1}{R_0} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$$

$$\text{Odds Ratio} = OR = \frac{\frac{R_1}{1-R_1}}{\frac{R_0}{1-R_0}} = \frac{R_1}{1-R_1} \left( \frac{1-R_0}{R_0} \right) = \frac{R_1}{R_0} \frac{1-R_0}{1-R_1} = \frac{ad}{bc}$$

$$\text{Disease Odds Ratio} = DOR = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

4.7 מחקר מעקב באוכלוסיה דינמית

אפשר לדמות מחקרי מעקב באוכלוסיה דינמית כספירת ניצנוצי תחלואה בשדה של מעקב זמן-אדם. המדדים הנם מדדים של צפיפות ההיארעות באוכלוסיות דינמיות שהוגדרו לפי החשיפה לגורם הסיכון. מזהים מקרי מחלה לאורך זמן התצפיות. מדדי הקשר הנם צפיפות ההיארעות: מספר המקרים לחלק למשך התצפיות במונחים של זמן-אדם.

מחקר מעקב מוגדר כמעקב אחר קבוצות המגדרות לפי מאפייני החשיפה לכגורמי הסיכון

- **במחקר פרוספקטיבי:** חברי הקבוצות שאינם חולים בתחילת המחקר ושהנם חשופים לגורם הסיכון או לא חשופים לגורם הסיכון **מתחילת המחקר**. במשך הזמן נבדקת התחלואה בשתי הקבוצות.

• **במחקר רטרוספקטיבי** : חברי הקבוצות לא היו חולים בזמן תחילת המחקר והיו חשופים לגורם הסיכון או לא היו חשופים לגורם הסיכון **בעבר** בזמן כלשהוא מתחילת המחקר. נבדקת התחלואה בשתי הקבוצות עד היום.

באוכלוסייה דינמית החשיפה יכולה להתחיל במשך המחקר, למשל אנשים אשר החלו לעשן לאחר תחילת המעקב. במקרה כזה יש לשנות את משך החשיפה והתרומה של כל משתתף במחקר לספירת שנות-אדם של מעקב.

אם כל חברי הקבוצות מתחילים את המחקר באותו זמן, הרי הזמן שכל אחד יתרום לזמן אדם (למשל לשנות-אדם) יהיה עד שכל אחד מהם יוצא מהמחקר. יציאה מהמחקר יכולה להיות משלוש סיבות:

- האדם חולה: נספר זמן-אדם שתרם למעקב עד להופעת המחלה.
- האדם אבד למחקר, ולא ידוע מה גורלו (אם חלה או לא). נספר זמן אדם שתרם למחקר עד לאבדן המעקב לגביו.

• סיום המחקר (סיום המעקב). נספר כל זמן-אדם שתרם למחקר עד תום המחקר.

מי שלא יצא מהמחקר לפני סיום המחקר תורם למשך הצפייה זמן-אדם רק בתקופה מתחילת כניסתו למחקר (וכאמור כל אחד יכול להכנס למחקר בזמן אחר) עד ליציאה מהמחקר.

לדוגמה:

עוקבים (פרוספקטיבית או רטרוספקטיבית) אחר אנשים שקבלו חיסון לקורונה ואלו שלא קבלו חיסון באוכלוסייה דינמית (למשל מדינת ישראל).

• כל אדם מקבל חיסון בתאריך שונה.

• כל אדם במעקב עד שחלה או אבד למחקר או עד לסיום המחקר.

לספירת זמן-אדם ייחשב רק הזמן מכניסה למחקר עד למחלה או ליציאה מהמחקר או סיום המחקר החסרונות והיתרונות של מחקר פרוספקטיבי כזה זהות לאלו שפורטו לעיל לגבי מחקר באוכלוסייה קבועה.

4.8 מדדי קשר במחקר מעקב של אוכלוסייה דינמית

|                   | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |
|-------------------|---------------------|------------------------|
| חולים             | a                   | B                      |
| זמן-אדם של תצפיות | $N_1$               | $N_0$                  |

בכל מחקרי המעקב באוכלוסיה דינמית נוהגים להשתמש במדדי ההיארעות הבאים

$$\text{Incidence density in the exposed} = ID_1 = \frac{a}{N_1}$$

$$\text{Incidence density in the non-exposed} = ID_2 = \frac{b}{N_0}$$

בכל מחקרי המעקב באוכלוסיה דינמית נוהגים להשתמש במדדי הבדלי הקשר (בין חשיפה לגורם סיכון או טיפול) ותחלואה (או הבראה) הבאים

$$\text{Incidence Density Diference} = IDD = ID_1 - ID_0 = \frac{a}{N_1} - \frac{b}{N_0}$$

בכל מחקרי המעקב באוכלוסיה דינמית נוהגים להשתמש במדדים הבאים של יחס הקשר (בין חשיפה לגורם סיכון או טיפול) ותחלואה (או הבראה)

$$\text{Incidence Density Ratio} = IDR = \frac{ID_1}{ID_0} = \frac{\frac{a}{N_1}}{\frac{b}{N_0}}$$

אי אפשר לחשב סכויים או הבדלי סכויים בתבניות מחקר מעקב באוכלוסיה דינמית.

דוגמה: חישובי היארעות סרטן באוכלוסיה דינמית (דיגי נמל הקישון, 2006) 4.9

נציג חישוב עודף תחלואה ומדדי קשר באוכלוסיה דינמית של דייגי נמל הדייג בקישון (הוצג במשפט תביעת הדייגים סרטן).

בתביעת הדייגים נטען שהיתה עודף תחלואת סרטן אצל דייגים שעגנו בנמל הדייג בקישון. זו אוכלוסיה דינמית שהחשיפה בה משתנה: ישנם דייגים שעוגנים בנמל הקישון ונחשפים במועדים שונים ולפרקי זמן שונים.

לצורך החישובים נעזר בנתונים הבאים:



- מספר מקסימלי של דייגים היה 189 דייגים לפי קיבולת כלי הדייג. לחישוב שנות אדם נתיחס למספר הדייגים האפשרי הכולל – שכן אין חשיבות לשיכות אתנית או גיל של הדייגים אשר יכולים לעבוד לפי קבולת ספינות הדייג.
  - 49 דייגים הגישו תביעה בשל מחלת הסרטן ולגביהם היו נתונים מפורטים. מתוכם 3 חלו בסרטן כליה.
  - לכל דייג **שחלה** נספרו שנות המעקב מ-1970 או משנה שבה החל בפעילות בנמל הדייג ועד אבחנת סרטן. בממוצע, המעקב משנת 1970 עת החל הזהום במעגן הדייג עד לאבחון לאחרון החולים היה בממוצע 21.84 שנים.
  - נניח שכל הדייגים היו במעקב דומה. על כן היו 4128 שנות אדם לכל הדייגים ( $21.84 \times 189$ )
  - נשווה להיארעות סרטן כליה אצל כל אוכלוסית ישראל על פי רישום הסרטן בישראל בשנת 1998 (שנת החציון למעקב).
- [לצורך הצגה בעת המשפט נעשו חישובים רבים נוספים אשר לא יוצגו כאן: נעשו חישובים דומים בהשוואה לאוכלוסית ישראל בגיל חציוני של 59 כדי להתחשב בהיארעות שונה בגילים שונים וחישובים לגבי נתוני תחלואה בישראל בשנים אחרות]. נעשו חישובים דומים לגבי תחלואה בכל סוגי סרטן בהשוואה לאוכלוסית ישראל אצל דייגים יהודים ולא יהודים כדי להתחשב בהיארעות שונה אצל יהודים ולא יהודים. היארעות של סרטן גבוהה יותר אצל יהודים. כל חישוב לעומת ההיארעות הארצית אצל יהודים תהיה תת הערכה של יתר התחלואה אצל הדייגים אשר ביניהם היו יותר מ-50% לא יהודים. ניתן לקבל כל החישובים ממחבר הספר). החישוב נעשה בעזרת תוכנות OPENEPI ו-PEPI נדגים כמה אפשרויות (זהות) לחישוב עודף התחלואה.

#### 4.9.1 הסבר לחישובים לגבי תחלואה בסרטן כליה אצל כל הדייגים

החישובים המוצגים כאן נעשו ללא התחשבות בגיל, עישון או ארץ לידה) בהשוואה לשיעורי סרטן כליה בישראל בשנת 1998 (שנת החציון). בוצעו גם חישובים מפורטים תוך התחשבות בגיל והתוצאות היו דומות. יוער שבחישובים יש הטיה מובנית לכיוון תחלואה צפויה גבוהה מהנכון, וגודל SMR נמוך מהנכון (תת-הערכה) שכן כ- ½ מהדייגים היו לא יהודים שאצלם שיעור התחלואה נמוך יותר.

#### טבלת הנתונים

|                         | דייגים שנחשפו למימי מעגן הדייג | באוכלוסייה כללית |
|-------------------------|--------------------------------|------------------|
| דייגים חולים בסרטן כליה | 3                              | 15.3             |
| שנות אדם של מעקב        | 4128                           | 100000           |

א. חישוב לפי מספר נצפה לעומת צפוי (SMR)

1. היו שלושה חולים.
2. משך ממוצע של חשיפה (נניח כמו כל הדייגים) 21.84 שנים.
3. סה"כ ל- 189 דייגים נתחשב במעקב של 21.84 במשך הזמן נבדקת התחלואה בשתי הקבוצות.
4. 189 כלומר 4128 של מעקב שנות אדם
5. צפיפות ההיארעות כלומר השיעור הממוצע ל- 100000 אנשים בשנה הנו 15.3, כלומר המספר הצפוי ל- 100000 שנות אדם הנו 15.3 מקרים.
6. ל- 21.84 שנים של מעקב אחר 100000 איש המספר הממוצע הצפוי של חולים הנו  $21.84 * 15.3$  כלומר כ- 334 חולים ל- 100000 אנשים (ל-21.84 \* 100000 שנות אדם).
7. ל- 189 אנשים המספר הממוצע הצפוי – לפי התחלואה באוכלוסייה הכללית ל- 21.84 שנים הנו לכן  $189 * 334$  לחלק ל- 100000 כלומר כ- 0.6315.
8. **עודף התחלואה SMR הנו פי 4.5**

ב. חישוב לפי צפיפות היארעות לשנה

1. חישובי צפיפות היארעות לשנה (שהנו מודל בינומי, שונה מה- SMR ואינו הסתברותי) צפיפות היארעות לדייגים הנה 0.000727 לשנת אדם (3 לחלק ב- 4128 של מעקב שנות אדם, בהתחשב ב- 21.84 שנות מעקב אחר 189 דייגים).
2. צפיפות היארעות לשנה לאוכלוסייה הכללית הנה 0.000153 (15.3 לחלק ב- 100000 שנות אדם) לשנת אדם.
3. **היחס של צפיפות ההיארעות בין 0.000727 ל 0.000153 הינו 4.75.**

ג. חישוב לפי צפיפות היארעות

1. ל- 100000 אנשים צפויים 15.3 סרטן כליה לשנה.
2. ל- 21.84 שנים של מעקב של 100000 איש צפויים 334 מקרים .
3. ל- 189 אנשים באוכלוסיית הדייגים הכללית, לפי שיעורי האוכלוסייה הכללית, ל- 21.84 שנות מעקב צפויים לכן 0.631 חולים (334 לחלק ל- 100000 ולהכפיל ב- 189).
4. היו 3 חולים למעשה.
5. **לכן היחס בין 3 ל- 0.631 כלומר עודף ההיארעות הנו 4.75.**

ד. חישוב לפי צפיפות היארעות לשנה \* 21.84 שנות מעקב. סה"כ המעקב מצטמצם בחישוב האלגברי

1. ל- 100000 אנשים צפויים 15.3 סרטן כליה לשנה.
2. ל- 21.84 שנים של מעקב של 100000 איש צפויים 334 מקרים .

3. המעקב הנו אחר 100000 אנשים משך 21.84 שנים כלומר 21840000 שנות אדם מעקב
  4. ל- 189 אנשים באוכלוסיית הדייגים הכללית, לפי שיעורי האוכלוסייה הכללית, ל- 21.84 שנות מעקב יש 4128 שנות מעקב .
  5. היו 3 חולים למעשה
  6. צפיפות היארעות לדייגים הנה 72.7 ל-100000 שנות אדם (3 לחלק ל- 4128) .
  7. צפיפות היארעות לאוכלוסייה הכללית הנה כאמור 15.3 ל-100000 שנות אדם
  8. **לכן היחס של עודף היארעות הנו 4.75 (72.7 לחלק ל- 15.3).**
- ה. מסקנה: היחס העודף של התחלואה בסרטן כליה של 4.85 מובהק סטטיסטית ברמה של 0.0028 (חישוב בעזרת תוכנת OPENEPI).

4.9.2 הסבר לחישובים לגבי תחלואה בכל סוגי מחלות סרטן אצל דייגים יהודים בלבד. היו 37 חולים ו- 2095 שנות אדם בהשוואה לשיעור סרטן בישראל אצל יהודים ל 100000 שנות אדם בשנת 1998 (שנת החציון הכללית).

משך מעקב 21.84 כמו ממוצע מעקב אחר כל המחלות סרטן, שיעור ליהודים 368 ל-100000 יוער שבכל החישובים יש הטיה מובנית לכיוון תחלואה צפויה גבוהה מהנכון, וגודל SMR נמוך מהנכון (תת-הערכה) שכן החישוב הצפויים ישנן מחלות סרטן שכחות כגון פרוסטטה, שמלכתחילה לא נכללו בחישובים של מחלות הדייגים בשל חשש מתת אבחון.

#### טבלת הנתונים עבור כל 37 הדייגים היהודיים

|                    | דייגים שנחשפו למימי מעגן הדייג | באוכלוסייה כללית |
|--------------------|--------------------------------|------------------|
| דייגים חולים בסרטן | 37                             | 368              |
| שנות אדם של מעקב   | 2075                           | 100000           |

א. חישוב לפי מספר נצפה לעומת צפוי ה-SMR לעומת 368 מחלות סרטן של יהודים בישראל

1. היו 37 מחלות סרטן (אצל דייגים יהודים).
2. משך ממוצע של חשיפה 21.84 שנים.
3. סה"כ ל- 95 דייגים יהודים נתחשב במעקב של  $95 * 21.84 = 2075$  כ-2075 מעקב של שנות אדם
4. צפיפות היארעות, כלומר השיעור הממוצע ל- 100000 אנשים בשנה הנו 368, כלומר המספר הצפוי ל- 100000 שנות אדם הנו 368 מקרים.

5. ל- 21.84 שנים של מעקב אחר 100000 איש המספר הממוצע הצפוי של מחלות סרטן ל-100000 הנו כ-8037 ל-100000.
6. ל- 95 אנשים המספר הממוצע הצפוי – לפי התחלואה באוכלוסייה הכללית ל- 21.84 שנים הנו לכן כ- 7.6 מחלות סרטן.
7. **עודף התחלואה SMR הנו 4.85 (37/7.6).**

#### ב. חישוב לפי צפיפות היארעות לשנה

1. חישובי צפיפות היארעות לשנה : צפיפות היארעות לדייגים 0.0178 (37 לחלק ב- 2075 מעקב שנות אדם, בהתחשב ב- 21.84 שנות מעקב אחר 95 דייגים).
2. צפיפות היארעות לשנה לאוכלוסייה הכללית הנה 0.00368 (368 לחלק ב- 100000 שנות אדם) לשנת אדם.
3. **היחס בצפיפות היארעות הנו 4.84**

#### ג. חישוב לפי צפיפות היארעות

1. ל- 100000 אנשים צפויים 368 סרטן כליה לשנה.
2. ל- 21.84 שנים של מעקב של 100000 איש צפויים כ- 8037 מקרים.
3. ל- 95 אנשים באוכלוסיית הדייגים הכללית, לפי שיעורי האוכלוסייה הכללית, ל- 21.84 שנות מעקב צפויים לכן 7.64 מחלות סרטן (8037 לחלק ל- 100000 ולהכפיל ב- 95).
4. היו 37 מחלות סרטן.
5. **לכן היחס של עודף היארעות הנו 4.84 (37 לחלק ל 7.64 )**

#### ד. חישוב לפי צפיפות היארעות לשנה ל- 21.84 שנות מעקב. סה"כ המעקב מצטמצם בחישוב האלגברי

1. ל- 100000 אנשים צפויים 368 סרטן כליה לשנה.
  2. ל- 21.84 שנים של מעקב של 100000 איש צפויים 8037 מקרים.
  3. המעקב הנו אחר 100000 אנשים משך 21.84 שנים כלומר 21840000 שנות אדם מעקב
  4. ל- 95 אנשים באוכלוסיית הדייגים הכללית, לפי שיעורי האוכלוסייה הכללית, ל- 21.84 שנות מעקב יש 2075 שנות מעקב.
  5. היו 37 מחלות סרטן.
  6. צפיפות היארעות לדייגים הנה 0.017831 כלומר 1783 ל- 100000 שנות אדם (37 לחלק ל- 2075).
  7. צפיפות היארעות לאוכלוסייה הכללית הנה כאמור 368 ל-100000 שנות אדם
  8. לכן היחס של עודף היארעות הנו 4.84 (1783 לחלק ל- 368 ).
- מסקנה : היחס העודף של התחלואה בכל סוגי סרטן של 4.85 מובהק סטטיסטית.

4.9.3 חישובים לגבי תחלואה בכל סוגי מחלות סרטן אצל דייגים לא יהודים.

היו 11 חולים בסרטן ל- 2095 שנות אדם בהשוואה לשיעורי כל סוגי הסרטן אצל לא יהודים בישראל ל 100000 שנות אדם בשנת 1998 (שנת החציון הכללית). משך מעקב ממוצע 21.84 שנות אדם. מעקב אחר כל המחלות סרטן, בהשוואה לשיעור הסרט ברישום הסרטן של 92.6 ל- 100000 שנות מעקב ללא יהודים. יוער שבכל החישובים יש הטיה מובנית לכיוון תחלואה צפויה גבוהה מהנכון, וגודל SMR נמוך מהנכון (תת- הערכה) שכן החישוב הצפויים ישן מחלות סרטן שכיחות כגון פרוסטטה, שמלכתחילה לא נכללו בחישובים של מחלות הדייגים בשל חשש מתת אבחון של סרטן הפרוסטטה. ולכן ההשוואה לכל המחלות באוכלוסית הלא יהודים הנה מלכתחילה תת אבחון כיוון שחלק ממחלות הסרטן לא תועדו.

#### טבלת הנתונים לגבי 11 דייגים לא יהודיים

|                    | דייגים שנחשפו למימי מעגן הדייג | באוכלוסייה כללית |
|--------------------|--------------------------------|------------------|
| דייגים חולים בסרטן | 11                             | 92.6             |
| שנות אדם של מעקב   | 2075                           | 100000           |

א. חישוב לפי מספר נצפה לעומת צפוי (SMR) בהתחשב בממוצע הארצי של 92.6 מחלות סרטן של לא

#### יהודים

1. היו 11 מחלות סרטן (לא יהודים).
2. משך ממוצע של חשיפה 21.84 שנים.
3. סה"כ ל- 95 דייגים לא יהודיים נתחשב במעקב של  $95 * 21.84 = 2075$  שנות אדם של מעקב.
4. צפיפות ההיארעות כלומר השיעור הממוצע ל- 100000 אנשים בשנה הנו 92.6, כלומר המספר הצפוי ל- 100000 שנות אדם הנו כ- 93.
5. ל- 21.84 שנים של מעקב אחר 100000 איש המספר הממוצע הצפוי של מחלות סרטן ל- 100000 הנו  $2022 = 92.6 * 21.84$  מחלות סרטן ל- 100000.
6. ל- 95 אנשים המספר הממוצע הצפוי – לפי התחלואה באוכלוסייה הכללית ל- 21.84 שנים הנו לכן כ- 1.92 מחלות סרטן.
7. עודף התחלואה SMR הנו  $11 / 1.92 = 5.76$

ב. חישוב לפי צפיפות היארעות לשנה

1. חישובי צפיפות היארעות לשנה (שהנו מודל בינומי, שונה מה- SMR ואינו הסתברותי) צפיפות היארעות לדייגים הנה 0.0054 לשנת אדם ( 11 לחלק ב- 2075 של מעקב שנות אדם, בהתחשב ב- 21.84 שנות מעקב אחר 95 דייגים).
2. צפיפות היארעות לשנה לאוכלוסייה הכללית ללא יהודים הנה 0.00093 (93 לחלק ב- 100000 שנות אדם) לשנת אדם.
3. **היחס בצפיפות היארעות הנו  $0.0054/0.00094 = 5.8$**

ג. חישוב חליפי לפי צפיפות היארעות

1. ל- 100000 אנשים צפויים כ- 93 סרטן לשנה.
2. ל- 21.84 שנים של מעקב של 100000 איש צפויים כ- 2022 מקרים.
3. ל- 95 אנשים באוכלוסיית הדייגים הכללית, לפי שיעורי האוכלוסייה הכללית, ל- 21.84 שנות מעקב צפויים לכן 1.92 מחלות סרטן (2002 לחלק ל- 100000 ולהכפיל ב- 95).
4. היו 11 מחלות סרטן למעשה.
5. **לכן היחס של עודף היארעות הנו  $11/1.92=5.76$**

ד. חישוב לפי צפיפות היארעות לשנה כפול 21.84 שנות מעקב. סה"כ המעקב מצטמצם בחישוב האלגברי

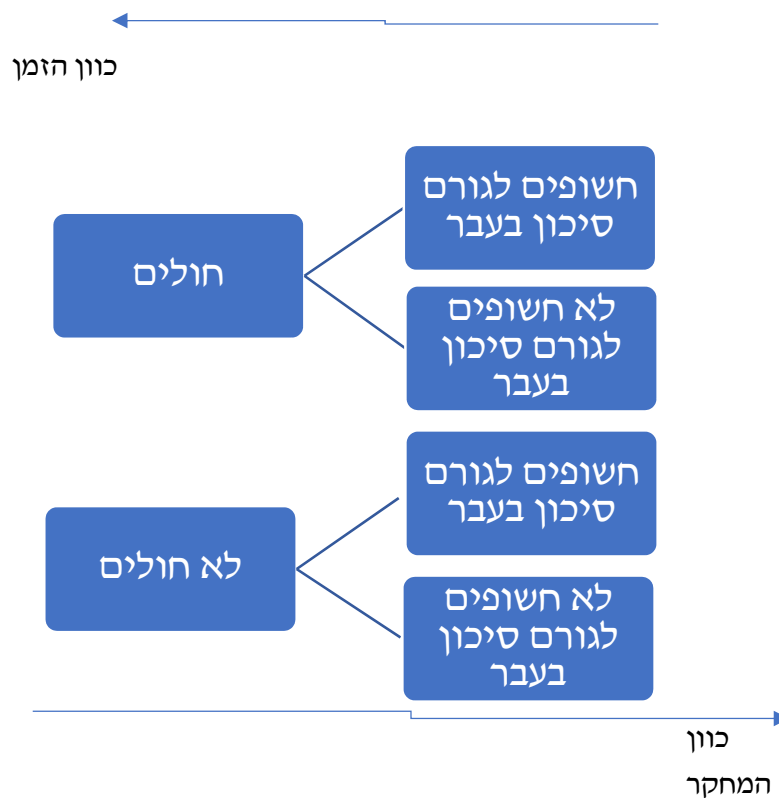
1. ל- 100000 אנשים צפויים כ- 93 סרטן לשנה.
2. ל- 21.84 שנים של מעקב של 100000 איש צפויים 2022 מקרים.
3. המעקב הנו אחר 100000 אנשים משך 21.84 שנים כלומר 21840000 שנות אדם מעקב.
4. ל- 95 אנשים באוכלוסיית הדייגים הכללית, לפי שיעורי האוכלוסייה הכללית, ל- 21.84 שנות מעקב יש 2075 שנות מעקב.
5. היו 11 מחלות סרטן, למעשה.
6. צפיפות היארעות לדייגים הנה 0.0053 כלומר 530 ל- 100000 שנות אדם (11 לחלק ל- 2075 כפול 100000).
7. צפיפות היארעות לאוכלוסייה הכללית הנה כאמור 93 ל-100000 שנות אדם
8. **לכן היחס של עודף היארעות הנו  $5.7 (530 לחלק ל- 93)$ .**

ה. מסקנה: היחס העודף של התחלואה בכל סוגי הסרטן אצל דייגים לא יהודים הנו 5.7 מובהק סטטיסטית.

## 5. מחקר מקרה ביקורת

מחקר מקרה (case ביקורת control הנו מחקר אשר קבוצות המחקר המשוות זו לזו מוגדרות על פי המחלה (קיימת או לאו). במהלך המחקר נאספים נתונים היסטוריים (רטרוספקטיביים) על חולים ושאנים חולים (קבוצת השוואה, כביקורת) ומכומתת חשיפתם לגורמי סיכון שאנו מתעניינים בהם.

יש הקוראים לקבוצת החולים קבוצת הנבדקים index series ולקבוצת הביקורת קבוצת ההשוואה comparison, referent



נוקטים בשיטת מחקר כזו כאשר מעוניינים לבחון הקשר בין מחלה מסוימת (נדירה בד"כ) ובין גורם סיכון (בד"כ שכיח, אשר יש סיכוי לאתרו במחקר על גורמי סיכון בעבר). דוגמה למחקר כזה: חולי סרטן קיבה (שהיא מחלה נדירה) וקבוצת הביקורת של מי שאינם חולי סרטן קיבה נשאלים לגבי הרגלי עישון (חשיפה שכיחה, לצערנו) בעבר.

את המידע המופק ממחקר מקרה-ביקורת ניתן לארגן בטבלה כדלקמן (נשתמש באותיות גדולות להבחין ממחקר מעקב בשל צורת הדגימה השונה):

|        | היו חשופים בעבר<br>לגורם הסיכון | לא היו חשופים<br>בעבר לגורם<br>הסיכון |           |
|--------|---------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| חולים  | A                               | B                                     | $M_1=A+B$ |
| ביקורת | C                               | D                                     | $M_0=C+D$ |

מחקר מקרה-ביקורת הוא המשכו הלוגי של תיאור מקרים קליניים. לאחר גילוי תופעה קלינית ותיאורה בפרסומים קליניים (תיאור מקרה, תיאור סדרת מקרים), צפוי שיתעורר צורך לבצע מחקר אשר ישווה חולים במחלה לעומת מי שמוגדרים כבריאים (ללא המחלה הנחקרת), ואשר יבדוק גורמי סיכון או חשיפות שונות בעבר, אשר יכולים להיות קשורים למחלה.

#### 5.1 סוגי מחקר מקרה - ביקורת

ניתן לסווג מחקרי מקרה-ביקורת לפי סוג החולים שנכללים במחקר. מחקר מקרה ביקורת מגדיר את קבוצות המחקר לפי מצב המחלה. נחקרים חולים וקבוצה שאיננה חולה ובודקים החשיפה לגורמי הסיכון בעבר.

##### 5.1.1 מחקר עם חולים חדשים

מחקר מקרה - ביקורת המשווה מקרי מחלה **חדשים** (מקרי היארעות, incidence cases) לביקורות. מחקר כזה קרוי incidence case - control study. מחקרים בתבנית זו אופייניים למחלות עם זמן חשיפה קצר לגורמי סיכון או למחלות עם תקופת דגירה קצרה. דוגמה: השוואת דיווחים על אכילת בשר במסעדה אצל חולים עם שלשול בשל זיהום בחיידק הסטרפטוקוקוס ולעומת קבוצת ביקורת בריאה.

יתרונו של מחקר מקרה-ביקורת מסוג זה הוא ייצוג הולם לכלל המקרים באוכלוסייה, ללא חשש להטיית בחירה בשל הכללת מקרים ששרדו בלבד. זמן המחקר קצר יותר מאשר מחקר מעקב.

##### 5.1.2 מחקר הכולל חולים קיימים

מחקר מקרה-ביקורת המשווה מקרי מחלה קיימים (מקרי הימצאות, prevalent cases) לביקורות prevalence case - control study.

מחקרים בתבנית זו אופייניים לחקר מחלות כרוניות, שיש להן זמן חשיפה ארוך לגורם הסיכון או מחלות עם זמן דגירה ארוך בין מועד החשיפה עד להופעת המחלה.



דוגמה: השוואת דיווחים לגבי אכילת בשר במסעדה בקרב חולים במחלת "הפרה המשוגעת" (BSE, Bovine Spongiform encephalopathy) ובקרב קבוצת ביקורת שאינה חולה במחלה. ברור, שחלק מהחולים כבר נפטרו או לא אותרו, ואנו בודקים רק מקרי מחלה ששרדו ושנמצאים כעת באוכלוסייה, דהיינו, מקרי הימצאות = prevalent cases.

### 5.2 יתרונות מחקר מקרה-ביקורת

- מחקר מקרה-ביקורת מתאים להגיון הקליני; הרופא בודק חולים ושואל על חשיפות או גורמי סיכון בעברם.
- המחקר בגישתו תמיד רטרוספקטיבי, ועל כן מהיר וזול יותר ממחקרים פרוספקטיביים.
- מחקר מאפשר חקירת הקשר בין מחלות נדירות ומספר גורמי סיכון אפשריים.

### 5.3 חסרונות מחקר מקרה-ביקורת

- מחקר מקרה-ביקורת אינו מתאים להגיון הסיבתי: מהלך המחקר הפוך למהלך האירועים שבהם קודמת החשיפה למחלה.
- מחקר מקרה-ביקורת אינו מאפשר הערכה ישירה של ההסתברות לחלות, כלומר הסיכון הפרטני למחלה בשל החשיפה, ה-Risk, אלא מאפשר אומדן של הסיכון בלבד. בתבנית מחקר זו אי אפשר לחשב את יחס הסיכונים RR risk difference אלא לאמוד את יחס הסיכונים לפי יחס הסיכויים ה-OR, odds ratio.
- במחקר מקרה-ביקורת לא ניתן לחשב ישרות בכמה גדול הסיכון בשל החשיפה, במילים אחרות, לא ניתן לחשב הפרשי השיעורים RD, rate differences.
- במחקר רטרוספקטיבי לא תמיד ניתן לאסוף מידע תקף על אופי ושכיחות גורמי הסיכון בעבר, ובפרט כאשר מדובר בגורמי סיכון נדירים. המחקר מסוג זה מתאים למצב שבו גורם הסיכון שכיח.
- כמו בכל מחקר רטרוספקטיבי לא תמיד ניתן לאסוף מידע תקף על גורמים מתערבים אפשריים בעבר, ובפרט גורמים מתערבים נדירים וכך נוצרת הטיית דיווח מסוג הטיית זיכרון.
- כמו בכל מחקר רטרוספקטיבי לא תמיד ניתן לקבל מידע על שנויים במצב המחלה אם במחקר מתמקדים בחולים קיימים prevalent cases. לא ידוע מה עלה בגולם של אחרים שלא שרדו עד לזמן ביצוע המחקר.

## 5.4 מצבים בהם ננקוט במחקר מקרה ביקורת

- כאשר מעוניינים לבחון קשר אפשרי בין כמה גורמים למחלה מסוימת: בודקים בשאלון חשיפה בעבר לכמה גורמי סיכון אצל החולים לעומת מקרי הביקורות.
- כאשר המחלה הנחקרת נדירה.
- כאשר גורם הסיכון הנחקר אינו נדיר.
- כאשר רוצים לבחון כמה גורמי סיכון אפשריים למחלה אחת.

## 5.5 בחירת קבוצת הביקורת

כאמור: כדי להסיק מסקנות נכונות על ידי השוואת חולים במחלה לאלו ללא המחלה, הכרחי לבחור קבוצת השוואה (ביקורת) כזו, שיהיה נכון להשוותה לקבוצת החולים. קבוצת הביקורת צריכה להיות דומה ככל האפשר לקבוצת החולים בכל הנוגע לאפשרויות החשיפה לגורמי הסיכון האפשריים, ועליה להישאב מאוכלוסיית המקור אליה משתייכים החולים.

- דוגמה לקבוצת ביקורת מתאימה: חולות בסרטן רירית הרחם מושוות לקבוצת ביקורת של נשים שאינן חולות.
- דוגמה לקבוצת ביקורת לא נכונה (כמובן): חולות בסרטן רירית הרחם אשר מושוות לקבוצת ביקורת של גברים.

## 5.5.1 קבוצת השוואה (ביקורת) של חולים מאושפזים

## hospital-based comparison group

נניח שנבחנו גורמי סיכון שונים למחלת לב כלילית בקרב המאושפזים. אחת האפשרויות לבחירת קבוצת ביקורת היא גיוס חולים המאושפזים באותו בית חולים והסובלים ממחלות אחרות. זוהי קבוצת ביקורת שקל לקבל עליה מידע.

ואולם, יתכן שמחלות אחרות נגרמות אף הן על ידי אותם גורמי הסיכון למחלת לב כלילית. עישון, למשל, הוא גורם סיכון למחלת לב כלילית כמו גם למחלות סרטן רבות ומחלות אחרות, (כדוגמה, מחלות דרכי הנשימה). מובן שאם נבחר קבוצת ביקורת של מאושפזים חולי סרטן במקרה זה, יהיו ביניהם יותר משתתפים שעישנו בעבר לעומת השיעור הצפוי באוכלוסייה הכללית, שכן הסיכוי של מעשן-כיום או לשעבר להתאשפז גבוה יותר לעומת לא מעשן. לאור זאת, השוואה בין חולים במחלת לב כלילית לחולי סרטן (או לחולים במחלות אחרות הקשורות לעישון) מאושפזים עלולה להציג תת אומדן של הקשר לעישון, זאת משום ששיעור העישון יהיה דומה אצל החולים ואצל הביקורות.

יתרון חשוב של קבוצת ביקורת מאוכלוסיית מאושפזים הוא הקטנת האפשרות להטיה בשל גורמים אחרים (השונים מגורמי הסיכון הנחקרים), העלולים להתערב ולהטות את התוצאות. כך, למשל, סביר להניח שאוכלוסיית מאושפזים בשל חלק גדול מהמחלות תהיה מבוגרת יותר מממוצע, מאשר

ממוצע הגילים באוכלוסייה הכללית; הטיה בשל גיל בהשוואה בין שתי קבוצות המחקר תהיה קטנה יותר כאשר קבוצת הביקורת תתבסס גם היא על אוכלוסיית מאושפזים.

יתרון נוסף של מחקר בקרה ביקורת: גורמים אדמיניסטרטיביים, כמו איכות הטיפול הרפואי ונגישותו דומים בדרך כלל בקבוצת מחקר של חולים מאושפזים וקבוצת ביקורת של מאושפזים באותו מרכז רפואי. מכיוון שהאיזור הגיאוגרפי אותו משרת בית החולים זהה, סביר להניח שיהיה דמיון מבחינת רמת ההשכלה והמצב החברתי-כלכלי בין קבוצת חולים במחלה נחקרת בהשוואה לחולים במחלות אחרות המאושפזים באותו בי"ח. יודגש: אם המחקר מתבסס על חולים שאינם מאושפזים, ראוי שגם קבוצת הביקורת תורכב מחולים שאינם מאושפזים, אחרת תתכן הטיה של התוצאות.

אם ידועים שיעורי אישפוז שונים ומדיניות אישפוז שונים לגבי מחלות שונות, יש להימנע מקבוצת ביקורת המתבססת על חולים מאושפזים במקומות בהם שונה מדיניות האשפוז. נניח, לדוגמה, כי חולי סרטן בשלבים מתקדמים מטופלים בבית חולים מיוחד, ואילו חולי לב מטופלים בבית חולים אחר. מאליו מובן כי במקרה כזה ההשוואה בין שתי קבוצות חולים כאלה בבית חולים אחד לא תהיה נכונה.

בתקופת מגיפת הקורונה הוקמו מחלקות מיוחדות לחולי הקורונה. בדרך כלל היו אלו חולים עם מחלות רקע שונות וגיל מבוגר יותר. דרושה זהירות בהשוואת התמותה במחלקות אלו לתמותה במחלקות אחרות או בשנים קודמות.

#### 5.5.2 קבוצת השוואה של חולים שאינם מאושפזים

בהתחשב במגבלות ההשוואה לחולים מאושפזים, שואפים לעיתים לבחור קבוצת ביקורת של אנשים שאינם מאושפזים. בחירת קבוצת ביקורת מסביבה קרובה (נניח, מאותה שכונת מגורים של המקרים) קרויה neighborhood control. קבוצת השוואה כזו תהיה דומה לקבוצת המחקר במאפיינים חברתיים-כלכליים כגון, הכנסה, יכולת כלכלית, השכלה, אולי גם בהרגלי חיים וחיפה לגורמי סיכון סביבתיים.

קבוצת ביקורת של **חברי משפחה** יכולה להיות חשובה במיוחד כאשר רוצים למנוע הטיית על ידי גורמים גנטיים, חברתיים או סביבתיים.

לעיתים מבקשים מקבוצת החולים לגייס למחקר בני משפחה, אחים, אחיות, בני/בנות זוג או חברים קרובים, בהנחה שאורח החיים יהיה דומה. ואולם, חשוב שקבוצת ההשוואה לא תהיה דומה מדי לקבוצת המקרים מבחינת גורם הסיכון הנחקר.

כך, למשל, אם נרצה לבדוק את הקשר בין עישון סביל במשפחה לבין היארעות מחלת לב כלילית, לא יהיה נכון להשוות חולי לב לאחים או לאחיות (siblings) שאינם חולי לב; שהרי בהיותם בני משפחה אחת, הן המקרים והן האחים או האחיות ייחשפו, בהכרח, לאותה מידה של עישון סביל במשפחה, ולכן יתכן שלא יימצא הבדל בין חולי לב לאחאים שאינם חולים מבחינת החשיפה לעישון סביל.

5.6 דגימת חולים וביקורות, ותוקף של מחקר מקרה ביקורת  
מחקר מקרה ביקורת מתאר את האוכלוסיה רק אם שיעור הדגימה מקרב החשופים (A+C) בטבלה) זהה לשיעור הדגימה מקרב הלא חשופים (B+D) בטבלה) הן אצל החולים והן אצל קבוצת הביקורת. נציג אוכלוסית המחקר בטבלה כמקובל במחקר מקרה ביקורת (הדגימה לפי מצב המחלה או מצב הבריאות לאחר גורם הסיכון, בשורות)

|        | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |           |
|--------|---------------------|------------------------|-----------|
| חולים  | A                   | B                      | $M_1=A+B$ |
| ביקורת | C                   | D                      | $M_0=C+D$ |

נדרוש:

- דגימת A שווה לדגימת B למשל אותו אחוז דגימה f
- דגימת C שווה לדגימת D למשל אותו אחוז דגימה g

זה תנאי הכרחי וחיוני במחקר מקרה-ביקורת! אחרת צפויה הטיה בחירה, ובעקבותיה עוות התוצאות, כך שהתחלואה באוכלוסיה לא תהיה מתוארת באופן נכון.

פיתוח מתמטי של תנאי זה יתקיים בדיון על היחס הצולב, אומדן לסיכון היחסי (odds ratio) בפרק על מדדי קשר.

5.7 הקושי בחישוב יחס הסיכונים במחקר מקרה ביקורת.

כזכור, השפעת גורם הסיכון נמדדת במחקר מעקב על ידי הסיכון. נסמן בתוויות תחתיות : חשיפה בסיפרה 1, או העדר חשיפה לגורם הסיכון בסיפרה 0

Risk = probability of disease

$R_1 = a / N_1$ ;  $R_0 = c / N_0$ ;  $RR = R_1 / R_0$

אפשר גם למדוד את הסיכוי והסיכוי היחסי במחקר מעקב:

Odds of the disease = probability of disease / probability of no disease

$$O_1 = a / c ; O_0 = b / d ;$$

$$\text{Odds Ratio} = OR = O_1 / O_0 = ad / bc$$

האם ניתן להשתמש במדדים אלו גם במחקר מיקרה ביקורת?:

לפי אסכולה אחת של אפידמיולוגים, המדד הנכון שבו או מעוניינים בו גם במחקר מקרה ביקורת הנו יחס הסכונים, ה-RR: היחס של שיעורי התחלואה אצל החשופים לגורם הסיכון ואצל אלו שאינם חשופים לגורם הסיכון.

במונחים של הסתברויות או מעוניינים ביחס בין ההסתברות P לחלות כאשר יש חשיפה לגורם הסיכון E כלומר כשנתון E+, (התנאי "כשנתון" מסומן בקו אנכי |) לעומת ההסתברות לחלות כאשר אין חשיפה לגורם הסיכון, כלומר כשנתון E-.

במילים אחרות, או מעוניינים ביחס בין ההסתברויות  $R_1 = P(S+E+)$  להסתברות

$$R_0 = P(S+E-)$$

$$RR = \frac{R_1}{R_0} = \frac{P(S+|E+)}{P(S+|E-)}$$

אולם, כאמור, מחקר מקרה ביקורת כולל קבוצות חולים, ושאינם חולים כביקורת. לכן איננו יכולים לחשב הסתברויות לסיכון בקבוצות של חשופים לגורם הסיכון  $P(S+|E+)$  ואיננו יכולים לחשב ההסתברויות לסיכון אצל אלו שאינם חשופים לגורם הסיכון  $P(S+|E-)$ .

במילים אחרות, במחקר מקרה ביקורת או יכולים לחשב את שיעורי החשיפה לגורם הסיכון אצל החולים  $P(E+|S+)$  והבריאים  $P(E+|S-)$  ולהשוותם אך איננו יכולים לחשב את הסיכון אצל אלו החשופים לגורם הסיכון ואלו שאינם חשופים לגורם.

בצורה סכמאטית: מותר לנו לחשב שיעורים בציר המאוזן של טבלת 2X2 לעיל ולא בציר המאונך. לצורך מעבר מהסתברויות בקרב החולים והבריאים (הציר המאוזן) אל ההסתברויות בקרב החשופים והלא חשופים לגורם הסיכון (הציר המאונך) נעזר במשפט בייס.

משפט בייס הנו בסיס לשטח נרחב של סטטיסטיקה ביאסיאנית אשר נידונה בספרי סטטיסטיקה מתקדמים.

5.8 חישוב על פי משפט בייס

5.8.1 משפט בייס

משפט (נוסחת) בייס מאפשר לחשב את ההסתברויות לסיכונים, ה-Risk, על פי ההסתברויות לחשיפה במחקר מקרה ביקורת בתנאי שידועה הימצאות של המחלה.

$$Risk = P(S+ | E+) = \frac{P(E+ | S+) * P(S+)}{P(E+)}$$

$P(D+)$  הנה ההימצאות של המחלה. ההסתברות שהיתה חשיפה לגורם הסיכון הנה  $P(E+)$ .

באנלוגיה- המשפט מתאים לדרך המחשבה הרפואית, אשר מגדירה את האבחנה על פי סימפטומים ושכיחות המחלה.  $P(D+)$  הנה ההימצאות של המחלה. ההסתברות שיש סימפטומים הנה  $P(E+)$ .

diagnosis of a disease if there are symptoms =

$\frac{\text{symptoms if there is a disease} * \text{prevalence of a disease}}{\text{probability of the symptoms (with or without a disease)}}$

כלומר

$$\text{הסתברות סרטן כשיש ירידה במשקל} = \frac{P(\text{סרטן}) * P(\text{ירידה במשקל כשיש סרטן})}{P(\text{ירידה במשקל})}$$

נוסחת בייס מתאימה גם לדרך המחשבה המחקרית האפידמיולוגית המחפשת קשר בין גורם סיכון (הסיבה) לתופעת בריאות

$$P(\text{effect} | \text{cause}) = \frac{P(\text{cause} | \text{effect} * \text{prevalence of a effect})}{P(\text{cause})}$$

$$P(\text{cancer} | \text{smoking}) = \frac{P(\text{smoking} | \text{cancer}) * \text{prevalence of a cancer}}{P(\text{smoking})}$$

נוסחת בייס מתאימה גם לדרך המחשבה המשפטית המחפשת סיבה לתופעה

$$P(\text{cause} | \text{effect}) = \frac{P(\text{effect} | \text{cause}) * \text{prevalence of a cause}}{P(\text{effects})}$$

למשל

$$P(\text{smoking} | \text{cancer}) = \frac{P(\text{cancer}|\text{smoking}) * \text{prevalence of a smoking}}{P(\text{cancer})}$$

**ובהתאם**

$$P(\text{air pollution} | \text{cancer}) = \frac{P(\text{cancer}|\text{air pollution}) * \text{prevalence of a air pollution}}{P(\text{cancer})}$$

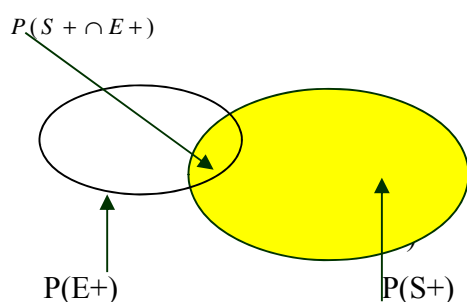
**נסביר להלן כמה מונחים הסתברותיים ונפתח את משפט בייס**

מה היא ההסתברות ששני ארועים קורים בו זמנית?

הכונה למצב שמתקיים בו גם אירוע אחד וגם אירוע אחר באותו זמן. באנגלית השימוש הנו במילה and. כאשר שתי תופעות קורות בו זמנית, ההסתברות ששתיהן תקרינה יחד קרויה "חיתוך ההסתברויות", intersection המסומנת בסימן  $\cap$ .

לדוגמה: ההסתברות שיהיה ממצא חיובי בבדיקה, T+ וגם שהאדם יהיה חולה. S+ כלומר

$$P(S+ \text{ and } E+) = P(S+ \cap E+)$$



יוער לשם הדגמה והבהרה: כאשר שתי התופעות הנו נוגדות mutually exclusive הרי

$P(S+ \cap E+) = 0$ . אנחנו מחפשים את "החיתוך" של שני מצבים: יש גם חולי וגם חשיפה לגורם סיכון, כלומר מדברים על שתי תופעות שקיימת ביניהן חפיפה כלשהיא.

5.8.2 סך ההסתברות שאחד משני ארועים יקרו לפחות

כאשר שתי תופעות יכולות לקרות יחד או כל אחת לחוד, מדובר "באיחוד" ההסתברויות union המסומן באות U או בסימן  $\cup$ .

לדוגמה: ההסתברות ששתי התופעות – חשיפה ומחלה, תקרינה שתייהן או כל אחת לחוד.

$$P(E+ \cup S+)$$

נחשב ההסתברות לחשיפה לגורם סיכון, E+, או שהאדם חולה S+ או ששניהם יקרו.

המצב ששניהם יקרו במהותו: האדם נחשף או חולה או שניהם יחדיו כלומר גם חולה וגם נחשף. בבטוי הסתברותי

$$P(E + \cup S+) = P(S + or E + or both) =$$

$$P(E+) + P(S+) - P(E+ \cap S+)$$

יש צורך להחסיר את החיתוך כיוון שחיבור ההסתברויות של T+ ושל S+ לוקח בחשבון את הסתברות החיתוך פעמיים!

**המשלים להסתברות** הנה ההסתברות שיהיה מצב הפוך להסתברות המקורית: למשל, ההסתברות המשלימה למחלה S+ הנה ההסתברות שהאדם בריא S-.

$$P(S-) = 1 - P(S+)$$

וכמובן להפך

$$P(S+) = 1 - P(S-)$$

בציור לעיל העיגול הצהוב מסמל את ה- P(S+).

כל מה שמחוץ לעיגול הצהוב לעיל מסמל את ה- P(S-).

כך גם לגבי ההסתברויות של החשיפה לגורם הסיכון E.

$$P(E-) = 1 - P(E+)$$

וכמובן להפך

$$P(E+) = 1 - P(E-)$$

בציור לעיל העיגול השחור מסמל את ה- P(E+). כל מה שמחוץ לעיגול השחור לעיל מסמל את ה- P(E-). ברור שחלק מהאזור המוגדר כ- P(S-) משותף לאזור המוגדר כ- P(E-).

למעשה זהו אזור החיתוך, האזור המשותף לשני האירועים האלו של העדר מחלה והעדר ממצא המצביע על מחלה. כלומר

$$P(S- \text{ and } E-) = P(S- \cap E-)$$

### 5.8.3 פיתוח משפט בייס

לפי כללי ההסתברות, ההסתברות שגם תהיה מחלה וגם תהיה חשיפה לגורם הסיכון הנה המכפלה של-

1. ההסתברות שקימת חשיפה כלומר E+ יהיה חיובי כאשר ידוע שיש מחלה S+ מוכפלת ב-



2. הסתברות שקימת מחלה בכלל, כלומר ש- S יקרה.

אלו הם שני התנאים. מכפלת ההסתברויות תהיה ההסתברות ששני התנאים יתקיימו בו זמנית. אם מהרהרים בזה זה נשמע הגיוני וברור.

$$P(S+ \text{ and } E+) = P(E+|S+) P(S+)$$

לעיתים המשפט הנ"ל מסומן כך

$$P(S+ \cap E+) = P(E+|S+) P(S+)$$

וגם, סימטרית קיים

$$P(E+ \text{ and } S+) = P(S+|E+) P(E+)$$

$$P(E+ \cap S+) = P(S+|E+) P(E+)$$

ובאנלוגיה

$$P(S- \text{ and } E+) = P(E+|S-) P(S-)$$

זוהי ההסתברות למצב שגם S- (אין מחלה) וגם E+ (חשיפה לגורם הסיכון) קורים. שימו לב שאילו לא היה קשר כלשהוא בין חשיפה לגורם הסיכון ומצב המחלה, כלומר שתי התופעות היו עצמאיות לחלוטין, היה מתקיים

$$P(E+|S+) = P(E+)$$

כלומר, לא חשוב מה יהיה מצב המחלה, ההסתברות לחשיפה אינה קשורה בהופעת מחלה (למשל חשיפה לגשם, שאינו קשור כלל למצב מחלת לב). מחלת הלב וההסתברות לגשם הנם בעלי הסתברויות עצמאיות independent.

ובדומה, בהכרח ואנלוגית

$$P(D+|E+) = P(S+)$$

במקרה כזה, ההסתברות ש"במקרה", ללא קשר סיבתי, גם החשיפה לגשם תקרה וגם תהיה מחלה, הנה החיתוך של שני הסתברויות עצמאיות (אך לא נוגדות!)

$$P(S+ \text{ and } E+)_{\text{independent probabilities}} = P(E+)_{\text{independent probabilities}} P(S+)_{\text{independent probabilities}}$$

כאמור לעיל, הטיעונים הנ"ל סימטריים ל- E ול- S, לכן ניתן לומר:

לפי כללי ההסתברות, ההסתברות שגם E+ וגם S+ יקרו יחדיו הנה המכפלה של ההסתברות

S+ יקרה כאשר ידוע ש E+ יקרה תהיה תוצאה חיובית לתהליך האבחנתי) מוכפלת בהסתברות ש E+ יקרה בכלל. ניתן אינטואיטיבית להבין ש

$$P(S+ \text{ and } E+) = P(E+ \text{ and } S+)$$

אשר לפעמים נכתב כך

$$P(S+ \cap E+) = P(E+ \cap S+)$$

$$P(S+|E+) P(E+) = P(E+|S+) P(S+) \quad \text{כלומר}$$

5.8.4 חישוב RR במחקר מקרה ביקורת

ובכן, הבה נבדוק כיצד אפשר לחשב את ה-RR, בעזרת משפט בייס, אם ידועה ההימצאות.

במחקר מקרה ביקורת ניתן לחשב ההסתברויות הבאות:

- כזכור, ההסתברויות מובעות באחוזים. אחוז החשופים לגורם הסיכון מבין החולים, כלומר ההסתברות לחשיפה אם ידוע שהנבדקים חולים.

$$P(E+|S+)$$

- אחוז החשופים מבין הבריאים, כלומר ההסתברות לחשיפה אם ידוע שהנבדקים אינם חולים.

$$P(E+|S-)$$

אחוז אלו שאינם החשופים מבין החולים, כלומר ההסתברות להעדר חשיפה אם ידוע שהנבדקים חולים.

$$P(E-|S+) = 1 - P(E+|S+)$$

אחוז אלו שאינם החשופים מבין הבריאים, כלומר ההסתברות להעדר חשיפה אם ידוע שהנבדקים אינם חולים.

$$P(E-|S-) = 1 - P(E+|S-)$$

נחשב את הסיכון לחלות אצל אלו שחשופים,  $R_1 = P(D+|E+)$ ,

$$R_1 = P(S+|E+) = \frac{P(E+|S+) P(S+) + P(E+|S-) P(S-)}{P(E+)} = \frac{P(E+|S+) P(S+)}{P(E+|S+) P(S+) + P(E+|S-) P(S-)}$$

נחשב את הסיכון לחלות אצל אלו שאינם חשופים

$$R_0 = P(S+|E-) = \frac{P(E-|S+) P(S+)}{P(E-|S+) P(S+) + P(E-|S-) P(S-)} = \frac{P(E-|S+) P(S+)}{P(E-)}$$

כאמור, אנו מעוניינים ביחס בין הסיכון לחלות אצל אלו שחשופים,  $R_1 = P(S+|E+)$  לסיכון לחלות אצל אלו שאינם חשופים,  $R_0 = P(S+|E-)$ . יחס זה הנו יחס הסיכונים, כלומר ה-Risk ratio או הסיכון היחסי לחלות (כאשר חשופים לגורם הסיכון) ה-Relative Risk. אלו מסומנים בקצרה כ-RR.

$$RR = \frac{R_1}{R_0} = \frac{\frac{P(E+|S+) P(S+)}{P(E+|S+) P(S+) + P(E+|S-) P(S-)}}{\frac{P(E-|S+) P(S+) + P(E-|S-) P(S-)}} =$$

$$= \frac{\frac{P(E+|S+)}{P(E+)}}{\frac{P(E-|S+)}{P(E-)}} = \frac{P(E+|S+)}{P(E-|S+)} =$$

$$= \frac{\text{odds } P(E+|S+)}{\text{odds } P(E+)}$$

במחקר מקרה ביקרות, ה-RR הנו היחס (אחוז) בין סיכויי ההסתברות שיש חשיפה לגורם הסיכון אצל החולים, לסיכוי החשיפה בכלל (בכל האוכלוסייה).

לדוגמה: אם אצל חולי אזבסטוזיס יש סכון (risk) הסתברותי של 10:1 שהיתה חשיפה לאזבסט בעבודתם, והסיכוי (odds) לחשיפה לאזבסט באוכלוסייה הכללית הנו, נניח 1/100 הרי שיחס הסיכון למחלה אצל העובדים הנו RR הנו 1000: העובדים בסיכון פי 1000 מהצפוי לפי יחס הסיכויים באוכלוסייה הכללית! מכאן:

$$\text{odds } P(E+|S+) = RR * \text{odds } P(E+)$$

בטוי זה אנלוגי- ובכוון הפוך מבחינת גורם- תוצאה - לבטוי הידוע של יחס סיכויי ערכי הנבוי positive predictive value PPV באפידמיולוגיה קלינית (שנדונו בספר נפרד).

$$\text{odds } PPV = \text{odds } P(S+|T+) = PLR * \text{odds } P(S+)$$

$P(S+)$  הנה הימצאות המחלה, ההסתברות למחלה באוכלוסיה;  $P(S+|E+)$  הנה ההסתברות למחלה כאשר נתון שקימת חשיפה לגורם הסיכון.

הצורך לדעת את אחוז החשיפה מנתונים חיצוניים 5.9

על פי משפט בייס, אם כן, נצטרך לדעת את שיעור החשיפה של המחלה  $P(E+)$ . אבל מנתוני המחקר אין בידנו את שיעור החשיפה באוכלוסיה הכללית שהרי בחרנו אוכלוסית חולים או ביקורת לפי רצוננו במחקר מקרה ביקורת. מכאן, כדי להעזר בנוסחת בייס צריך לדעת את שיעור החשיפה מנתונים מחוץ למחקר.

5.10 ההנחה של "מחלה נדירה" - פיתוח על פי משפט בייס

"Rare disease assumption"

כאמור, בדרך כלל, במחקר מקרה ביקורת אי אפשר לחשב את יחס הסיכונים risk ratio (RR) מנתוני המחקר, כיוון שאין בידנו אומדנים של ההימצאות מנתוני המחקר. על כן משתמשים ביחס הסיכויים odds ratio (OR) לאומדן RR. בדרך כלל טוענים שיחס הסיכויים אומדן נכון את יחס הסיכונים, רק כאשר "המחלה נדירה".

למה מתכוננים במושג "מחלה נדירה"? נאמר, שהכונה הנה

- להימצאות נמוכה מ- 10%,
- או כאשר המחלה תהיה קצרה במשכה
- ובודאי כאשר מחלה קצרה ונדירה

מדוע נדרש התנאי הנ"ל? כזכור, נוסחת ההימצאות מראה שההימצאות תלויה בהיארעות וגם במשך (ממוצע) של המחלה.

Prevalence = Incidence X duration

ההימצאות תהיה נמוכה או כאשר ההיארעות נמוכה, או כאשר משך המחלה קצר, או גם כאשר שני מצבים אלו קורים. האומדן של RR על ידי OR נכון תמיד (ללא כל מגבלה כני"ל) במחקרים באוכלוסיה דינמית אשר מנסים לאמוד את יחס צפיפות ההיארעות (incidence density ratio, IDR).

- אם המחלה נדירה הרי ההימצאות נמוכה, כלומר  $P(S+)$  קטן וזניח.
  - אזי, גם במכנה של הבטוי לעיל, הבטויים שכוללים את  $P(S+)$  הנם זניחים.
  - מאידך,  $P(D-)$  אינו זניח כלל וכלל (המחלה נדירה, ועל כן רוב האוכלוסיה בריאה, ההסתברות לבריאות הנה גבוהה). במכנה ישארו רק האברים הקשורים ל-  $P(D-)$ .
- נתבונן איפוא בנוסחה ל- RR שפותחה לעיל עבור מחקר מסוג מקרה ביקורת:

$$\begin{aligned}
RR &= \frac{P(S+|E+)}{P(S+|E-)} = \frac{R_1}{R_0} = \frac{\frac{P(E+|S+) P(S+)}{P(E+|S+) P(S+) + P(E+|D-) P(D-)}}{\frac{P(E-|S+) P(S+)}{P(E-|S+) P(S+) + P(E-|S-) P(S-)}} = \\
&= \frac{\frac{P(E+|S+)}{P(E+|S+) P(S+) + P(E+|S-) P(S-)}}{\frac{P(E-|D+)}{P(E-|S+) P(S+) + P(E-|S-) P(S-)}} = \\
&\stackrel{\text{במחקר מקרה}}{=} \frac{[P(E-|S+) P(S+) + P(E-|S-) P(S-)] P(E+|S+)}{[P(E+|S+) P(S+) + P(E+|S-) P(S-)] P(E-|S+)} \stackrel{\sim}{=} \\
&= \frac{P(E-)}{P(E+)} \frac{P(E+|S+)}{P(E-|S+)}
\end{aligned}$$

ביקורת, אם המחלה נדירה

$$P(S+) \lll 1$$

$$P(E+|S+) P(S+) \ll 1$$

$$P(E-|S+) P(S+) \ll 1$$

ולכן, בקירוב (יסומן ב ~)

נצמצם אברים דומים ונקבל

$$RR \stackrel{\sim}{=} \frac{\frac{P(E+|S+)}{P(E-|S+)}}{\frac{P(E+|S-)}{P(E-|S+)}}} = \frac{P(E+|S+) P(E-|S-)}{P(E+|S-) P(E-|S+)} = \text{odds ratio} = OR$$

ניתן לכתוב הביטוי הנ"ל לגבי טבלה 2X2 של מחקר מקרה ביקורת

|        | חשופים לגורם<br>הסיכון | לא חשופים לגורם<br>הסיכון |           |
|--------|------------------------|---------------------------|-----------|
| חולים  | A                      | B                         | $M_1=a+b$ |
| ביקורת | C                      | D                         | $M_0=c+d$ |

נבטא את הנוסחה של RR ונצמצם אברים דומים

$$RR = \frac{\frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}}{\frac{\frac{B}{A+B}}{\frac{D}{C+D}}} = \frac{\frac{A}{C}}{\frac{B}{D}} = \frac{AD}{BC} = OR$$

מכאן: כאשר ההימצאות נמוכה,  $P(S+) > 10\%$ , ניתן לאמוד את יחס הסיכונים על ידי יחס הסיכויים

$$RR \approx OR$$

5.11 פיתוח על פי משפט בייס מהכוון ההפוך: מה- EOR נקבל את ה- DOR

נחשב ההסתברות לחשיפה (כביכול הסיכון לחשיפה) אצל החולים

$$E_1 = P(E+|S+) = \frac{P(S+|E+) P(E+)}{P(S+|E+) P(E+) + P(S+|E-) P(E-)}$$

וגם אנלוגית ההסתברות לחשיפה אצל הבריאים

$$E_1 = P(E+|S-) = \frac{P(S-|E+) P(E+)}{P(S-|E+) P(E+) + P(S-|E-) P(E-)}$$

שימו לב- לכאורה, נצטרך לדעת את שיעור החשיפה באוכלוסיה  $P(E+)$  ממקורות חיצוניים.

נחשב את הסיכויים לחשיפה אצל החולים:

$$O_{E1} = \frac{E_1}{1 - E_0} =$$

$$= \frac{P(S+|E+) P(E+)}{P(S+|E+) P(E+) + P(S+|E-) P(E-)} \Bigg/ \frac{P(S+|E+) P(E+)}{P(S+|E+) P(E+) + P(S+|E-) P(E-)}$$

צמצום המכנים וארגון אלגבראי (בצעו לבד!) יביא לבטוי פשוט יותר

$$O_{E1} = \frac{R_{e1}}{1 - R_{e1}} =$$

$$= \frac{P(S+|E+) P(E+)}{P(S+|E+) P(E+) + P(S+|E-) P(E-)} \Bigg/ \frac{[P(S+|E+) P(E+) + P(S+|E-) P(E-)] - P(S+|E+) P(E+)}{P(S+|E+) P(E+) + P(S+|E-) P(E-)}$$

$$= \frac{P(S+|E+) P(E+)}{P(S+|E+) P(E+) + P(S+|E-) P(E-)} \Bigg/ \frac{P(S+|E-) P(E-)}{P(S+|E+) P(E+) + P(S+|E-) P(E-)}$$

$$O_{E1} = \frac{P(S+|E+) P(E+)}{P(S+|E-) P(E-)}$$

בדומה, אנלוגית לפיתוח הנ"ל הסיכוי אצל הבריאים יהיה:

$$O_{E0} = \frac{P(S-|E+) P(E+)}{P(S-|E-) P(E-)}$$

יחס הסיכויים לחשיפה, ה- exposure odds ratio (EOR) יהיה איפוא כלהלן

$$EOR = O_{e1} / O_{e0} = \frac{P(S+|E+) P(E+)}{P(S+|E-) P(E-)} \Bigg/ \frac{P(S-|E+) P(E+)}{P(S-|E-) P(E-)}$$

ארגון אלגבראי של הנתונים מראה כי ניתן לצמצם את  $P(E-)$ ,  $P(E+)$

מכאן : לא נצטרך לדעת את שיעור הימצאות גורם הסיכון באוכלוסיה ממקורות חיצוניים!!!

$$EOR = O_{E1} / O_{E0} = \frac{P(S+|E+)}{P(S+|E-)} \bigg/ \frac{P(S-|E+)}{P(S-|E-)}$$

$$= \frac{P(S+|E+)}{P(S-|E+)} \bigg/ \frac{P(S+|E-)}{P(S-|E-)} = \frac{\frac{A}{A+C}}{\frac{C}{A+C}} \bigg/ \frac{\frac{B}{B+D}}{\frac{D}{B+D}} =$$

$$\frac{\frac{A}{C}}{\frac{B}{D}} = \frac{O_1}{O_0} = DOR = ROR = \frac{AD}{BC} = OR$$

קבלנו את יחס הסיכויים למחלה DOR disease odds ratio ; לפעמים משתמשים בבטוי ROR, risk -ה odds ratio במילים אחרות :

$$EOR = DOR (=ROR)$$

לעיל הראינו שבתנאי מחלה נדירה (או/ו- קצרה במשכה) -

$$DOR \approx RR$$

מכאן :

$$EOR \approx RR$$

כיוון שמותר לנו לחשב את EOR במחקר מקרה ביקורת, ניתן, בקירוב לאמוד את RR.

5.12OR שלושה מצבים של יחס הסכויים, ה-

קימים שלושה מצבים אפשריים של יחס הסכויים OR, וכך לאומדן יחס הסיכונים RR :

$$OR = 1$$



אין הבדל ביחס הסיכויים ולכן באומדן הסיכון אצל אלו שנחשפו לעומת אלו שלא נחשפו לגורם החיסון. החשיפה לגורם הסיכון אינה מביאה למחלה. מכאן שגורם סיכון זה אינו מסוכן ואינו קשור למחלה, ועל כן אין הצדקה לקרוא לו גורם סיכון, לפי תוצאות המחקר הזה.

OR > 1

יש הבדל ביחס הסיכויים ולכן באומדן הסיכון אצל אלו שנחשפו לעומת שלא נחשפו לגורם החיסון. החשופים לגורם הסיכון נמצאים בסיכון גבוה יותר מאלו שאינם חשופים. החשיפה לגורם הסיכון גורמת למחלה. גורם הסיכון שנחקר אמנם מסוכן ועלול להיות קשור למחלה, ועל כן יש הצדקה לקרוא לו גורם סיכון, על פי תוצאות המחקר הזה.

OR < 1

יש הבדל ביחס הסיכויים ולכן באומדן הסיכון אצל אלו שנחשפו לעומת שלא נחשפו לגורם הסיכון. החשופים לגורם הסיכון נמצאים בסיכון נמוך יותר מאלו שאינם חשופים. החשיפה לגורם הסיכון מגנה מפני מחלה. גורם סיכון (כביכול) שנחקר אינו מסוכן אלא מגן, ועשוי להיות קשור להעדר מחלה, ועל כן קיימת הצדקה לקרוא לו גורם מגן, לפי תוצאות המחקר הזה.

הנו מדד בסקלה לוגריתמית. OR.5.13 ה-

OR כמו RR נמדד בסקלה לוגריתמית. ניתן לשאול שתי שאלות זהות:

- פי כמה גדול יחס הסיכויים של מעשנים לחלות לעומת לא מעשנים? נסמן את יחס הסיכויים של חשופים לעומת לא חשופים ב-  $OR_e$
- או: פי כמה קטן יחס הסיכויים של לא מעשנים לעומת מעשנים. נסמן את יחס הסיכויים של לא מעשנים לעומת מעשנים ב-  $OR_{ne}$ .
- קיים הקשר הבא

$$OR_e = 1/OR_{ne}$$

אם נמצא שלמעשנים יש סיכוי פי 4 מלא מעשנים (400%) הרי הסיכוי לחלות ללא מעשנים לעומת מעשנים יהיה 1/4 כלומר 25%.

מדד היחס הסיכויים הנו איפוא על סקלה לוגריתמית כמו ה- RR



logDOR - 1/4 - 1/2 0 2 4

5.14 קבוצת הביקורת במחקר מקרה ביקורת כמיצגת את האוכלוסייה כולה במחקר מקרה ביקורת נבחרת אוכלוסיית חולים אשר מושווה לאוכלוסיית ביקורת של בריאים. אולם המטרה, למעשה, הנה לתאר את האוכלוסייה הכללית. אין לנו ענין מיוחד באוכלוסיית המחקר הספציפית, אלא אנו רוצים ללמוד מאוכלוסיית המחקר על השפעת גורם הסיכון באוכלוסייה הכללית. זהו תנאי הכרחי וחיוני במחקר מקרה ביקורת! אחרת צפויה הטיה ועוות של התוצאות והמחקר לא יתאר נכונה את המציאות באוכלוסייה.

במחקר מקרה ביקורת:

|        | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |           |
|--------|---------------------|------------------------|-----------|
| חולים  | A                   | B                      | $M_1=A+B$ |
| ביקורת | C                   | D                      | $M_0=C+D$ |

באוכלוסייה הכללית (נסמן באותיות עם גרש)

|        | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |             |
|--------|---------------------|------------------------|-------------|
| חולים  | A'                  | B'                     | $M_1=A'+B'$ |
| ביקורת | C'                  | D'                     | $M_0=C'+D'$ |

נניח שהמחקר שלנו דגם חולים באחוז של f כלומר

$$A = fA'$$

$$B = fB'$$

ונניח שהמחקר שלנו דגם חולים באחוז של g כלומר

$$C = gC'$$

$$D = gD'$$

יש להעיר שבמחלות נדירות בדרך כלל  $g < f$ , כלומר יתכן שנדגום את רוב החולים, אך נדגום מעט הבריאים. ואולם, שיעורי הדגימות אינם ידועים לנו. מסתבר, שאין זה משנה לחישוב ה- odds ratio

$$\text{study OR} = \frac{AD}{BC} = \frac{fA'gD'}{fB'gC'} = \frac{A'D'}{B'C'} = \text{population OR}$$

מכאן : ה- OR במחקר מייצג נכונה את ה- OR באוכלוסיה, רק אם הדגימה זהה מקרב חשופים ולא חשופים (מקרב החולים והבריאים). כלומר :

- דגימת A' שוה לדגימת B' (בדוגמה : באחוז f)
- דגימת C' שוה לדגימת D' (בדוגמה : באחוז g)

## 6. מדדים להופעת מחלות במחקרי חתך

מחקרי חתך (cross sectional studies) (CS) בודקים הימצאות מחלה או תופעה באוכלוסיה בנקודת זמן או תקופה. מאפיין מחקרים כאלו שאי אפשר לקבוע אם המחלה קדמה לחשיפה או החשיפה לגורם במחקר באה לאחר המחלה, כלומר אין התחשבות בציר הזמן. מחקר כזה מאפשר איתור מקרים שנמצאים באוכלוסיה בנקודת זמן ועל כן מאפשר למדוד את ההימצאות.

מחקרי חתך הנם בנקודת זמן מסויימת, וישימים לאותה נקודת זמן. המחקרים אינם לקדימה forward. המחקרים גם אינם לאחורה backward דגימה בקבוצות השוואה לפי המחלה ובדיקה לאחור של חשיפה בעבר, כלומר אינם מחקרי מקרה ביקורת. המחקרים יכולים להיות רטרוספקטיביים (החוקר נמצא לאחר איסוף הנתונים) או פרוספקטיביים (החוקר נמצא יחד עם תהליך איסוף הנתונים- באותה נקודת הזמן).

Knottnerus KA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. Journal of Clinical Epidemiology 56 (2003) 1118–1128

היתרון במחקרי חתך הנו ההערכה המידית של ההמצאות בנקודת זמן, וביצוע מהיר של המחקר. מחקרים אלו זולים יותר.

מדדים מקובלים במחקרי CS הנם

- יחס הסיכונים (RR לעיל) כמו במחקר מעקב אם האוכלוסיה נבחרה על פי גורם הסיכון,
  - יחס הסיכויים (OR) כמו במחקר מקרה ביקורת, אם האוכלוסיה נבחרה על פי מצב המחלה.
- בתבנית מקרה ביקורת מדובר בדרך כלל ביחס הסיכויים של הימצאות המחלה כלומר של חולים **נמצאים** באוכלוסיה (שדרגת החשיפה שלהם לגורמי סיכון מושווית לחשיפה אצל הלא חולים) **ולא** נמדדת כאן היארעות הופעת מקרים **חדשים**. נשתמש בטבלה של ארבעה תאים (טבלת 2X2):

|           | חשופים לגורם<br>הסיכון E+ | לא חשופים לגורם<br>הסיכון E- |           |
|-----------|---------------------------|------------------------------|-----------|
| חולים S+  | a                         | b                            | $M_1=a+b$ |
| ביקורת S- | c                         | d                            | $M_0=c+d$ |
|           | $N_1=a+c$                 | $N_0=b+d$                    | Total     |

- a הנם משתתפי מחקר החשופים לגורם הסיכון כעת וקיימת עדות למחלה אצלם ;
- b הנם משתתפי מחקר שאינם חשופים לגורם הסיכון כעת וקיימת עדות למחלה אצלם ;
- c הנם משתתפי מחקר החשופים לגורם הסיכון כעת ואין עדות למחלה אצלם ;
- d הנם משתתפי מחקר שאינם חשופים לגורם הסיכון כעת ושאינן לגביהם עדות למחלה אצלם ;
- $N_1$  הנם סך כל הנבדקים שהחשופים לגורם הסיכון כעת ;
- $N_0$  הנם סך כל הנבדקים שלא חשופים לגורם הסיכון כעת ;
- $M_1$  הנם סך כל הנבדקים שאצלם קיימת עדות למחלה ;
- $M_0$  הנם סך כל הנבדקים שאצלם אין עדות למחלה ;

6.1 במחקר חתך ניתן להשתמש בשיטות הערכת הופעת תחלואה אנלוגית למחקרי מעקב

- שכיחות המחלה בקבוצת החשופים לגורם הסיכון הנה  $prevalence_1 = a/N_1$
- הסיכון למחלה בקבוצת הלא חשופים הנו  $prevalence_0 = b/N_0$
- ההימצאות הנה למעשה ההסתברות שפרט חולה באוכלוסית החשופים או שאינם חשופים אך אינו מבטא סיכון למחלה ליחיד בשל חשיפה לגורם הסיכון.

האם ההסתברות להיות חולה גבוהה יותר אצל אלו החשופים לגורמי הסיכון? פי כמה יש יותר חולים בקבוצת החשופים לגורמי הסיכון לעומת אלו שאינם חשופים?.

ניתן לחשב את יחס ההימצאות

$$prevalence\ ratio = prevalence_1 / prevalence_0.$$

**במחקרי חתך**, ניתן להשתמש בשיטות הערכת הופעת תחלואה אנלוגית למחקרי מקרה ביקורת: נחשב בסיכויים להיות חולה עתה אם הפרט חשוף עתה לגורם הסיכון

$$a/c = prevalence\ odds\ of\ the\ diseased\ among\ the\ exposed$$

נחשב הסיכויים להיות חולה עתה אם הפרט אינו חשוף עתה לגורם הסיכון

$$b/d = prevalence\ odds\ of\ the\ diseased\ among\ the\ non-exposed$$

האם הסיכוי להיות חולה גבוה יותר אצל אלו החשופים לגורמי הסיכון? פי כמה גדול הסיכוי להיות חולה בקבוצת החשופים לגורמי הסיכון לעומת אלו שאינם חשופים. ניתן לחשב את יחס הסיכויים

$$prevalence\ odds\ ratio = POR = ad/bc$$

## 6.2 האם ניתן ללמוד על הסיכון למחלה ממחקרי חתך?

- מחקרי חתך אינם מאפשרים לקבל מידע על השנויים בתחלואה לאורך הזמן או השינויים בחשיפה לאורך הזמן. לכן אי אפשר ללמוד על השפעת גורם הסיכון: לכאורה, מחקרי החתך אינם יכולים ללמד על הסיכון למחלה בשל גורם הסיכון. יכול להיות שבנקודת זמן עכשווית נפטרו כבר כל החולים שנחשפו לגורם הסיכון, שכן המחלה מהירה ואלימה, ונשארו מעטים שהיו גם חשופים לגורם הסיכון והם גם חולים ורק אותם אנחנו חוקרים במחקר החתך.

מחקר חתך לא יגלה איפוא הקשר בין גורם הסיכון והמחלה.

בדוגמה קיצונית: יש כידוע קשר הדוק בין השתתפות במלחמה ופציעות. אך אם נבדוק קשר כזה לאחר שימוש בנשק קטלני במיוחד, למשל לאחר התקפה אטומית. במחקר חתך בבי"ח מרוחק, יתכן ולא נמצא קשר כזה, כי חלק מהפצועים נפטרו לפני הגיעם לביה"ח.

דוגמה נוספת: בבדיקת השפעת גורמי סיכון על תמותה ממחלות לב, אין להסתמך על חולי לב בביה"ח שכן חלק מחולי לב מתים מות פתאומי לפני הגעתם לבי"ח.

כיוון שמחקר החתך אינו מאפשר קבלת מידע על שנויים לאורך זמן, התחלואה לפני רגע המחקר אינה נספרת.

- מחקר חתך עלול להיות מעוות אם תחלואה משנה את מידת החשיפה לגורמי הסיכון: אם חולי לב ממעטים לעשן (יש להניח...) לא נמצא קשר בין עישון למחלת לב במחקר חתך.

למרות זאת, נהוג שמדדי הימצאות במחקר חתך הנם אומדן לסיכון ולקשר בין גורם הסיכון ומחלות

$$\text{prevalence Ratio} \approx \text{RR}$$

אומדן כזה תקף בשתי הנחות:

- משך המחלה ועצמתה אצל חשופים לגורם הסיכון זהה למשכה ועצמתה אצל אלו שאינם חשופים לגורם הסיכון.

- המחלה אינה משנה את דפוסי החשיפה לגורמי הסיכון.

•

## 6.3 מחקרי חתך שהם למעשה מחקרי מעקב.

יש מקרים בהם מחקרי חתך יכולים להיות עדות חזקה יותר לקשר סיבתי. זאת קורה כאשר מחקרי חתך בודקים קשר בין מחלה וגורם סיכון שהוא בהכרח קודם באופיו למחלה. לדוגמה:

- גורם סיכון גנטי כמו סוג דם קשור לסיכויי תחלואה מקורונה (אנשים עם סוג דם O נדבקים פחות בוירוס הקורונה)

<https://blog.23andme.com/23andme-research/blood-type-and-covid-19/>

NEJM 2020;383:1522-34. doi: 10.1056/NEJMoa2020283

- תכונה קבועה כמו מיגדר (שמשמעותה הבדלים הורמונליים בין מגדרים) קשורה לתחלואה ממחלות לב. דוגמה למחקר כזה למשל הימצאות מחלת לב אצל נשים וגברים. אמנם מדובר על בדיקה באותה נקודת זמן של המגדר ושל מחלת הלב, אבל ברור שהמגדר נקבע לפני מחלת הלב... למעשה מדובר במחקר מעקב בתחפושת של מחקר חתך. עיבוד הנתונים חייב להיות כבמחקר מעקב, אלא שאין הבדל רב בין עיבוד נתוני מחקר חתך ומחקר מעקב.

## 7. מדדי השפעה של גורם סיכון – אחוז סיבתי

## Measures of potential impact Etiologic fraction

רוב המחלות נגרמות על ידי מספר גורמי סיכון. למשל- עישון אחראי לכ- 30% ממחלות הלב, ורמת כולסטרול גבוהה בדם לכ- 50% ממחלות הלב. גם אם ייפסק העישון כליל בחברה האנושית (ולכך הגיע הזמן זה מכבר) לא ייעלמו כל מחלות הלב. רק חלק מהתחלואה ימנע, וההיארעות תרד באחוז יחסי להשפעת גורם הסיכון. חלקו של כל גורם סיכון נמדד כאחוז מכלל התחלואה.

כיצד נאמוד את ההשפעה היחסית של כל גורם כאשר יש מספר גורמי סיכון?

**מדדים של השפעה אפשרית** מנסים לאמוד את השפעת תוכניות מניעה שימנעו חשיפה לגורם סיכון מסוים. אלו מדדים שמתארים את החלק היחסי של התחלואה הנגרמת על ידי גורם הסיכון כלומר ה- etiologic fraction

או, במילים אחרות, את אחוז התחלואה שניתן ליחסו לגורם הסיכון ה- attributable fraction

## 7.1 חשיבות הבדל ההיארעות

כזכור מדיון בפרקים קודמים, הפרש ההיארעות Incidence rate difference, RD הנו מדד נוח לאומדן השפעת גורם סיכון באוכלוסייה: גם אם ה- RD קטן, אך החשיפה לגורם הסיכון רבה, תהיה השפעתו של גורם הסיכון על האוכלוסייה גדולה. כך יקרה כאשר גורם הסיכון שכיח מאד. מדד RD מאפשר גם לדרוג את ההשפעה של גורמי סיכון באופן יחסית לגורמי סיכון אחרים. במילים אחרות: ההפרש, ה- RD, מבטא את עודף התחלואה בקרב אלו החשופים לגורם הסיכון, כתוצאה ישירה מחשיפתם.

“Excess incidence rate in the exposed group. Relative to the incidence rate among those not exposed”

7.2 אחוז המחלה הנגרם על ידי חשיפה לגורם הסיכון מתוך אלו החשופים לגורם הסיכון מדד זה מייצג את אחוז הירידה בשיעור מקרים חדשים באוכלוסייה שהיה יכול להיות אפשרי אצל האנשים שהיו חשופים לגורם הסיכון לו היינו מונעים מלכתחילה החשיפה לגורם הסיכון. במילים אחרות: המדד מייצג את ההסתברות שפרט חשוף לגורם הסיכון פיתח את המחלה בשל גורם הסיכון, ולחליפין, את הירידה בסיכון עבור אותו אדם, אם אפשר היה להפסיק החשיפה לגורם הסיכון. למשל, המדד יכמת הירידה בסיכון למות מסרטן ריאה לפרט מעשן אם יפסיק לעשן (בהנחה שעדיין לא נגרם נזק בלתי הפיך). באנגלית ישנם כמה שמות נרדפים למדד:

Attributable fraction in exposed populations)  $AF_e$ , Attributable Risk Percent (ARP)

Etiologic Fraction (EF), Rate fraction (RF)

לדעת חלק מהחוקרים יש הבדלים בין ההגדרות השונות שיפורטו להלן.



למדד משמעות רבה בדיונים משפטיים, למשל, בתביעות נגד חברות הטבק כאשר מנסים לאמוד את הקשר בין עישון למחלת סרטן ריאה של אדם מסוים (ולכן גם באוכלוסיה). מחשבים את אחוז ההיארעות המתיחס לגורם הסיכון כפי שמתבטא על ידי עליה בשיעור ההיארעות אצל החשופים לגורם הסיכון. בדרך כלל, אם יש קשר בין גורם סיכון להופעת המחלה, ההיארעות באלו שנחשפו לגורם הסיכון צפוייה להיות גבוהה מההיארעות באלו שאינם חשופים לגורם הסיכון, כלומר קבוצת השוואה. הפרש השיעורים מבטא זאת.

**אחוז ההבדל מכלל התחלואה אצל החשופים לגורם הסיכון מבטא את אחוז הירידה הצפויה באוכלוסיה אם תמנע חשיפה.**

כאשר מדובר באוכלוסיה קבועה:

$$ARP=RF=AF_e = \frac{RD}{R_1} = \frac{R_1 - R_0}{R_1}$$

כלומר, הסיכון העודף ( $R_1$  לעומת  $R_0$ ) מבטא כאחוז מכלל הסיכון. כמה מהתחלואה ניתן אמנם לייחס לגורם הסיכון (באחוזים) לעומת הסיכון הבסיסי  $R_0$  הקיים בקרב הלא חשופים לגורם הסיכון.

נראה להלן בסעיף 16.8 שמדד זה לחישוב יעילות החיסונים כנגד מחלת הקורונה, המדד זהה איפוא לאחוז התחלואה שהיתה נמנעת אילו היו הלא מחוסנים מתחסנים. במילים אחרות- כמה אחוז מהתחלואה (אצל הלא מחוסנים) היה יכול להמנע. כלומר מראה על "יעילות" efficacy, efficiency (השתמשו בשני המונחים בעת מגפת הקורונה) החיסונים.

אם ARP הינו 75%, ניתן לומר ש- 75% מהסיכון למחלה בקרב החשופים לגורם הסיכון, נזקף ישירות לחובת גורם הסיכון, כלומר, מעל ומעבר לסיכון למחלה בלא חשופים.

$$RF=AF_e = \frac{\frac{RD}{R_0}}{\frac{R_1}{R_0}} = \frac{[\frac{R_1}{R_0} - \frac{R_0}{R_0}]}{\frac{R_1}{R_0}} = \frac{RR - 1}{RR}$$

ניתן להבין נוסחה זו גם כך: יחס הסיכון בקבוצה שאיננה חשופה לגורם הסיכון, המשמשת כקבוצת הייחוס להשוואה, הינו תמיד (בהגדרה, כקבוצת השוואה) 1. כלומר,  $RR_0=1$ . מאידך גיסא, יחס הסיכון בקבוצת החשופים לגורם הסיכון הינו  $RR_1$ . מכאן:

$$RF=AF_e = \frac{RR_1 - RR_0}{RR_1} = 1 - \frac{RR_0}{RR_1} = 1 - \frac{1}{RR_1} = 1 - \frac{R_0}{R_1}$$

הבטוי הנ"ל מבטא את "אחוז הבדלי יחסי הסיכון" (או הבדלי הסיכון היחסי) אצל החשופים, שניתן לייחסו לגורם הסיכון. כלומר: מתוך סך הסיכון היחסי, כמה אחוז ניתן לזקוף ישירות לחובת החשיפה לגורם הסיכון. מובן שאפשר גם לתרגם RF ל- RR:

$$\frac{1}{RR} = 1 - RF$$

*i.e.*,

$$RR = \frac{1}{1 - RF}$$

ואמנם

$$\frac{1}{1 - RF} = \frac{1}{1 - (1 - \frac{R_0}{R_1})} = \frac{1}{\frac{R_0}{R_1}} = \frac{R_1}{R_0} = RR$$

### 7.2.1 אנלוגיה למדדים בנסויים קליניים, **RRR**, **ARR**

בנסויים קליניים משווים בין אלו המקבלים טיפול (או חיסון) שהם קבוצת הנסוי, experimental לעומת אלו שאינם מקבלים טיפול כזה או מקבלים טיפול פלציבו, ה-בקרה control . נניח שיש טיפול אשר בעקבותיו יש אחוז תחלואה נמוך יותר. למשל – לאחר חיסון לקורונה יורד שיעור ההדבקות, האשפוז, והתמותה.

נהוג לכנות מדד התחלואה בקבוצת הנסוי EER , experimental event rate. נניח שיעור הדבקה נמוך יותר, רק 5%

נהוג לכנות מדד התחלואה בקבוצת הבקרה CER , control event rate. לדוגמה שיעור הדבקה גבוה יותר 95%

#### 7.2.1.1 הבדל שעורי האירועים ARR

מדד זה הנו הירידה בשעור הסיכון לאירועים

$$\text{Absolute risk reduction} = \text{ARR} = \text{CER} - \text{EER}$$

בדוגמה לעיל- 90%. יש ירידה בהדבקה ב- 90% לעומת הלא מחוסנים.

המדד אנלוגי ל - RD , rate difference

#### 7.2.1.2 יחס שעורי האירועים RR

מדד זה הנו הירידה בשעור הסיכון לאירועים

$$\text{risk ratio} = 1/\text{risk reduction} = \text{RR} = \text{CER}/\text{EER}$$

בדוגמה לעיל 19=95/5. החיסון מגן פי 19 לעומת אלו שלא קבלו חיסון.

## 7.2.1.3 שיעור ירידה יחסי RRR

מדד זה הנו הירידה בשיעור הסיכון לאירועים לעומת הסיכון אילו לא היו נותנים טיפול (חיסון)

$$\text{Relative risk reduction} = \text{RRR} = (\text{CER} - \text{EER}) / \text{CER} = \text{ARR} / \text{CER}$$

בדוגמה לעיל  $90/95 = 94.5\%$  מהירידה בתחלואה הנה בגלל החיסון

## 7.2 חישובי RF בטבלה 2X2

ניתן גם לבטא את ה-  $AF_e$  במונחים של טבלה 2X2

|          | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |
|----------|---------------------|------------------------|
| חולים    | a                   | b                      |
| לא חולים | c                   | d                      |
|          | $N_1$               | $N_0$                  |

בטבלה זו :

a הוא מספר המקרים (החולים) הנצפה שהיו חשופים לגורם הסיכון ; ה- O, observed.

מספר המקרים הצפויים לקרות בטבלה 2X2, אם אין הבדל בין אלו החשופים לגורם הסיכון ואלו שאינם חשופים לו, נקבע על פי סך המקרים וסך החשופים. לשון אחרת: אם אין השפעה של גורם הסיכון, הרי אחוז המקרים מתוך כלל אלו שנחשפו לגורם הסיכון, יהיה דומה לאחוז המקרים מכלל אלו שלא נחשפו לו. לכן המספר הצפוי יהיה:

$E_1 = \text{expected number of cases among the exposed (if risk factor is not effective)} =$

$$= N_1 \frac{b}{N_0}$$

מכאן,

$$\text{RF} = \text{AF}_e = \frac{\text{RD}}{R_1} = \frac{R_1 - R_0}{R_1} = \frac{\frac{a}{N_1} - \frac{b}{N_0}}{\frac{a}{N_1}} = \frac{\frac{a}{N_1} N_1 - \frac{b}{N_0} N_1}{\frac{a}{N_1} N_1} = \frac{a - \frac{b}{N_0} N_1}{\frac{a}{N_1} N_1} = \frac{O - E}{O}$$

אם נחלק המונה והמכנה ב- E נקבל בטוי המתאים ל SMR, ה-

Standardized Mortality (morbidity) Ratio

$$\text{AF}_e = \frac{\text{RD}}{R_1} = \frac{O - E}{O} = \frac{\frac{O}{E} - 1}{\frac{O}{E}} = \frac{\text{SMR} - 1}{\text{SMR}}$$

7.3 טוח של המדד  $AF_e$ 

אם החשיפה הינה לגורם של מחלה, כלומר  $RR > 1$  אזי  $AF_e$  נע בטווח ערכים בין 0 ל-1. ככל שגורם הסיכון חזק יותר, ובודאי כאשר הוא גורם מספיק למחלה, המדד ישאף ל-1 (כלומר, 100% מהתחלואה תימנע אם ימנע גורם הסיכון). למשל לגבי חשיפה לתלידומיד וחסר גפיים ביילודים, המדד ישאף ל-1. כמעט כל המקרים של חסר גפיים ביילודים נגרמו על ידי התלידומיד, וכולם (כמעט) נמנעו כאשר נאסר על שימוש בתרופה אצל נשים בהריון. אם אין קשר בין הגורם למחלה (כלומר, הגורם אינו גורם סיכון כלל)

$$RR_1 = RR_0$$

ולכן

$$AF_e = 0$$

כלומר, אף מקרה מחלה לא ימנע אם יסולק גורם הסיכון מהסביבה. אם חשיפה הנה לגורם מגן, כלומר  $RR < 1$  אזי  $AF_e$  ינוע בטוח ערכים שלילי הקטן מ-0.

7.4 השוואה של המדד  $AF_e$  (RF) ל- מדד הבדלי היארעות, ה- RD

מבחינת בריאות הציבור, למדד  $AF_e$  אין משמעות דומה לזו של מדד הבדל ההיארעות ה- RD, או attributable risk או risk difference, שכן המדד אינו מביא בחשבון את שכיחות הגורם בסביבה. למשל, המדד יכול להיות גבוה מאד (כמעט 1 לגבי תלידומיד) אבל נדיר באוכלוסייה בכללותה. כידוע, ניתן להשוות RD לגורמי סיכון שונים, וכך לאמוד את החשיבות היחסית של כל גורם סיכון לתחלואה באוכלוסייה, ובעקבות זאת להחליט על קדימויות בהקצאת משאבים לבריאות הציבור. בניגוד ל- RD, לא ניתן להשוות  $AR_e$  לגבי גורמי סיכון שונים.

מאידך גיסא, מכיוון שהמדד אינו תלוי בשכיחות גורם הסיכון בסביבה, ניתן להכליל ולהסיק מאוכלוסייה אחת לגבי השניה: אם הפסקת עישון של יחיד בארה"ב תגרום לירידה בסיכון לתמותה אצלו ב- 50% (לאחר 10 שנים של הפסקת עישון), יש לשער שכך יהיה גם גבי מעשן בסין (למרות שבסין העישון שכיח יותר מאשר בארה"ב).

## 7.5 טבלת השוואה

| $Af_e = RF$  | AR, RD                                       |
|--|--|
| אינו תלוי בשכיחות גורם הסיכון באוכלוסייה                         | לוקח בחשבון את שכיחות גורם הסיכון באוכלוסייה |
| מאפשר הערכה של חשיבות גורם הסיכון ליחיד החשוף לגורם הסיכון בלבד. | מאפשר דרוג חשיבות של גורמי סיכון באוכלוסייה  |
| ניתן ליחוס לאוכלוסיות שונות                                      | לא ניתן ליחוס לאוכלוסיות שונות               |
| portable   | non-portable                                 |

7.6 חישובי RF באוכלוסיה דינמית

בנימוקים דומים ניתן לפתח מדד דומה באוכלוסיה משתנה (דינמית):

$$RF=AF_e = \frac{IDD}{ID_1} = \frac{ID_1 - ID_0}{ID_1} = \frac{IDR-1}{IDR}$$

במחקר מקרה ביקורת RF 7.7 חישובי

ניתן ליישם מתודולוגיה זו גם במחקר מקרה ביקורת שכן כזכור :

$$EOR \sim DOR \sim RR$$

כאשר המחלה נדירה או משך המחלה קצר. לכן :

$$RF=AF_e = \frac{OR-1}{OR}$$

בטבלה של מחקר מקרה ביקורת

|        | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |           |
|--------|---------------------|------------------------|-----------|
| חולים  | a                   | b                      | $M_1=a+b$ |
| ביקורת | c                   | d                      | $M_0=c+d$ |

ניתן להעריך את אחוז החשופים מבין החולים

$$p = \frac{b}{b+d}$$

ואז

$$RF=AF_e = \frac{OR-1}{OR} = \frac{\frac{ad}{bc} - 1}{\frac{ad}{bc}} = \frac{ad - bc}{ad/bc}$$

בבטוי אחר

$$RF=AF_e = \frac{OR-1}{p(OR-1)+1} = \frac{ad - bc}{\frac{b}{b+d}(\frac{ad}{bc})+1}$$

7.7 שיעור ההגנה על ידי גורם מגן אצל אלו החשופים לגורם המגן.

Preventive fraction among the exposed,  $PF_e$

כאשר בודקים חשיבות גורם מגן מפני מחלה (למשל חיסונים, תוכניות למניעת עישון) ניתן לחשב את כמות החולים הפוטנציאליים שנמנעו בשל החשיפה לגורם המגן.

בדומה ל-  $AF_e$  נחשב  $PF_e$  אשר מבטא את אחוז ההגנה אצל אלו שנחשפו לגורם מגן. כיוון שהסיכון למחלה גבוה אצל אלו שלא נחשפו לגורם המגן, יהיה הבדל הסיכונים מחושב כ-  $RD = R_0 - R_1$  ואילו ה-  $RR$  יהיה שבר.

כאשר מדובר באוכלוסיה קבועה:

$$PF_e = \frac{RD}{R_0} = \frac{R_0 - R_1}{R_0} = 1 - RR$$

במונחי טבלה 2X2 במחקר מעקב, אם כן:

$$\begin{aligned} PF_e = AF_e &= \frac{RD}{R_1} = \frac{R_0 - R_1}{R_0} = \frac{\frac{b}{N_0} - \frac{a}{N_1}}{\frac{b}{N_0}} \\ &= \frac{\frac{b}{N_0} N_1 - \frac{a}{N_1} N_1}{\frac{b}{N_0} N_1} = \frac{\frac{b}{N_0} N_1 - a}{\frac{b}{N_0} N_1} = \frac{E - O}{E} = 1 - SMR \end{aligned}$$

באוכלוסיה משתנה (דינמית) מנסים לאמוד את שיעור ההגנה לאלו החשופים לגורם המגן (באנלוגיה לחישוב אחוזי התחלואה הנגרם על ידי החשיפה לגורם סיכון בחשופים) כדלקמן:

$$PF_e = \frac{ID_0 - ID_1}{ID_0} = 1 - IDR$$

7.8 השפעה של שני גורמי סיכון הפועלים בו זמנית.

נניח שאדם חשוף לשני גורמי סיכון בו זמנית: A (נניח - זיהום סביבתי בחומר הידוע כמסרטן) ו- B (נניח - עישון). גורמי הסיכון הם למעשה "גורמי סיכון מתחרים" Competing risks. אנו מעוניינים להעריך את השפעת כל אחד מן הגורמים בנוכחות גורם שני הפועל בו זמנית. להלן נוסחאות כלליות, וגם פירוט לגבי SMR, המשמש ברפואה תעסוקתית וסביבתית להלן דוגמה (תאורטית).

נוכחות גורם סיכון A זהום סביבתי

לא חשופים לגורם סביבתי חשופים לגורם מסרטן סביבתי

|                              |           |  |   |
|------------------------------|-----------|--|---|
| נוכחות גורם<br>סיכון B עישון | מעשנים    | RR <sub>(A=1,B=1)</sub> =9<br>RF=88.9% | RR <sub>(A=0,B=1)</sub> =4.5<br>RF=77.8 |
|                              | לא מעשנים | RR <sub>(A=1,B=0)</sub> =2<br>RF=50%   | RR <sub>(A=0,B=0)</sub> =1<br>RF=0      |

בדוגמה ההשוואה הנה לעומת מי שלא חשופים לגורם הסיכון הסביבתי ואינם מעשנים, שמשמשים כקבוצת הייחוס.

- אנשים החשופים לגורם A בלבד, הגורם המסרטן הסביבתי, הם בסיכון גבוה פי שניים ( $RR_{(A=1,B=0)}=2$ )
- אנשים החשופים לגורם B בלבד, העישון, הם בסיכון גבוה פי 4.5 ( $RR_{(A=0,B=1)}=4.5$ )
- אנשים החשופים לגורם A וגם לגורם B, כלומר חשופים הן לגורם המסרטן הסביבתי והן לעישון הנם בעלי סיכון גבוה פי 9 ( $RR_{(A=1,B=1)}=9$ ). בדוגמה הנחנו גורם מכפלתי: הסיכון כאשר היחיד חשוף לשני גורמי הסיכון הנו מכפלת הסיכונים כלומר  $2*4.5=9$ .

הנחנו גם שאין הגברה הדדית של השפעות שני הגורמים מעל למודל המכפלתי, כלומר הנחנו שאין effect modification כלומר סינרגיזם (synergy). על כן ההשפעה של שני הגורמים הנה 9, מכפלת הסיכונים ולא יותר מ-9. ראו להלן פרק הדין בהשפעה הדדית וסינרגיה.

כמובן, קבוצת הייחוס הנה אלו שאינם חשופים לאף אחד מהגורמים, כלומר אינם חשופים לגורם המסרטן הסביבתי ואינם מעשנים, והנם ללא סיכון כלל  $RR_{(A=1,B=0)}=1$ . הטבלה מפרטת גם את ה-RF, בהתאם לנוסחה לעיל:

$$RF=AF_c = \frac{RD}{R_1} = \frac{RR-1}{RR} = \frac{R_1 - R_0}{R_1} = \frac{SMR-1}{SMR}$$

- אילולא החשיפה לגורם A, הגורם המסרטן הסביבתי, היתה התחלואה בסרטן פוחתת ב- 50% לעומת מי שלא חשופים לגורם הסיכון הסביבתי
- אילולא החשיפה לגורם B, העישון, היתה התחלואה בסרטן פוחתת ב- 77.8% לעומת מי שלא מעשנים
- אילולא החשיפה לגורם A ו-B, הגורם המסרטן הסביבתי והעישון, היתה התחלואה בסרטן פוחתת ב-88.9%

7.8.1 כיצד נחשב את התרומה הספציפית של כל גורם סרטן להיארעות הסרטן? לא ניתן לחבר פשוט את ה-RF של כל גורם A ו-B, כיוון שהסה"כ יכול להגיע ליותר מ-100%. (למשל בדוגמה לעיל: 77.8% + 88.9%).

אחת מהשיטות המקובלות הנה לחלק את האחריות להיארעות מעל  $RR=1$  להיארעות סרטן בצורה פרופורציונאלית ל-RF של כל גורם בנפרד. בצורה כללית

$$RF_i = RF_{all\ i} \frac{RR_i - 1}{\sum_i (RR_i - 1)}$$

במונחים של RD נקבל:

$$RR_i - 1 = \frac{R_i}{R_0} - 1 = \frac{R_i - R_0}{R_0} = \frac{RD}{R_0}$$

ולכן

$$\frac{RR_i - 1}{\sum_i (RR_i - 1)} = \frac{\frac{RD_i}{R_0}}{\sum_i \frac{RD_i}{R_0}} =$$

כיוון ש- $R_0$  אינו תלוי בגורמי הסיכון (שכן משמעותו היא רעות ללא גורמי הסיכון), מסתבר שניתן לצמצם את שני המכנים ועל כן

$$\frac{RR_i - 1}{\sum_i (RR_i - 1)} = \frac{\frac{RD_i}{R_0}}{\sum_i \frac{RD_i}{R_0}} = \frac{\frac{RD_i}{R_0}}{\frac{1}{R_0} \sum_i RD_i} = \frac{RD_i}{\sum_i RD_i}$$

והתרומה הספציפית של כל גורם הנה

$$RF_i = RF_{all\ i} \frac{RR_i - 1}{\sum_i (RR_i - 1)} = RF_{all\ i} \frac{RD_i}{\sum_i (RD_i)}$$

בדוגמה שלפנינו התרומה הספציפית של גורם סיכון A לתחלואה, גורם המסרטן הסביבתי:

$$RF_A = RF_{A,B} \frac{SMR_A - 1}{\sum_{A,B} (SMR_A - 1) + (SMR_B - 1)} =$$

$$= \frac{2 - 1}{(2 - 1) + (4.5 - 1)} = 19.8\%$$



התרומה הספציפית של גורם B, העישון

$$RF_B = RF_{A,B} \frac{SMR_B - 1}{\sum_{A,B} (SMR_A - 1) + (SMR_B - 1)} =$$

$$= 88.9\% \frac{4.5 - 1}{(2 - 1) + (4.5 - 1)} = 69.1\%$$

ניתן לסכם ולומר ש- 19.8% מכלל התחלואה בסרטן הנה בשל חשיפה לגורם A, הגורם המסרטן הסביבתי, ו- 69.1% נזקפת לחובת החשיפה לגורם B, העישון. סה"כ הראינו ששני הגורמים אחראיים ל- 88.9% מהתחלואה בסרטן. שאר 11.1% מכלל התחלואה נובע מגורמים אחרים, לא ידועים, או גורמים ביולוגיים כמו גיל, כלומר ה- baseline risk.

References:

- Cole P, MacMahon B. Attributable risk percent in case control studies. British Journal of Preventive Social medicine 1971;21:242-244
- McElduff P, Attia J, Ewald B, Cockburn J, Heller R. Estimating the contribution of individual risk factors to disease in a person with more than one risk factor. Journal of Clinical Epidemiology 2002; 55:588-592.

7.9 אחוז המחלה הנגרם על ידי חשיפה לגורם הסיכון באוכלוסייה הכללית.

Attributable fraction in populations ( $AF_p$ )

Population attributable risk percent (PARP, PAR%)

מדד זה מייצג את אחוז הירידה בהיארעות מקרים חדשים **באוכלוסייה** כולה אילו היינו מונעים את החשיפה לגורם הסיכון. מחשבים את אחוז ההיארעות המתיחס לגורם הסיכון כפי שהוא מתבטא בעלייה בשיעור ההיארעות בקרב החשופים לגורם הסיכון. נניח שידועה לנו צפיפות ההיארעות של מחלה בשל גורם סיכון מסויים ID. למשל, ידוע שהיארעות מחלת לב כללית היא 20000 מקרים ל- 100,000 בשנה, כלומר ID הנו 20000 מקרים ל- 100000 שנות אדם. ההיארעות במי שנחשפו לגורם הסיכון באוכלוסייה (למשל, נחשפו לעישון) גבוהה מההיארעות בקרב קבוצת השוואה של לא חשופים והפרש השיעורים מבטא זאת. נחשב אחוז ההפרש מכלל התחלואה מבטא את אחוז הירידה הצפויה באוכלוסייה באם תימנע החשיפה: כאשר מדובר באוכלוסייה משתנה (דינאמית) מנסים, אם כן, לאמוד ההשפעה באוכלוסית אלו שנחשפו מול אלו שלא נחשפו לגורם הסיכון. השיטה מתבססת על נתוני מחקר מעקב, אשר ממנו ידועים מדדי הסיכון

$ID_1$  ו- $ID_0$  באוכלוסיה יציבה, לעיתים ידוע על אחוז החשופים לגורם הסיכון  $p$  (למשל- אחוז המעשנים באוכלוסיה).

מספר החולים מבין אלו שחשופים לגורם הסיכון הינו מכפלת הסיכון באחוז החשופים שהוא  $p$  מוכפל בסה"כ גודל האוכלוסיה  $N$ , כלומר:

$$N * ID_1 * p$$

- מספר החולים מבין אלו שאינם חשופים לגורם הסיכון הינו מכפלת הסיכון הבסיסי למחלה גם ללא גורם הסיכון, (על פי הנתונים במי שאינם חשופים לגורם הסיכון) באחוז הלא חשופים, שהוא  $1-p$  מוכפל בסה"כ גודל האוכלוסיה  $N$ , כלומר

$$N * ID_0 * (1-p)$$

- סך מספר החולים באוכלוסייה:

$$N * ID_1 * p + N * ID_0 * (1-p)$$

- ההיארעות באוכלוסיה  $ID_p$ :

$$\frac{N * ID_1 * p + N * ID_0 * (1-p)}{N} = N * ID_1 * p + N * ID_0 * (1-p)$$

לכן

$$AFe_p = \frac{ID_1 * p + ID_0 * (1-p) - ID_0}{ID_1 * p + ID_0 * (1-p)}$$

נחלק המונה והמכנה ב-  $ID_0$

$$AFe_p = \frac{\frac{ID_1 * p}{ID_0} + \frac{ID_0 * (1-p)}{ID_0} - \frac{ID_0}{ID_0}}{\frac{ID_1 * p}{ID_0} + \frac{ID_0 * (1-p)}{ID_0}} = \frac{p[IDR-1]}{p[IDR-1] + 1}$$

$$AFe_p = \frac{p(IDR-1)}{1+p(IDR-1)}$$

משמעות הבטוי: ניתן לקבוע מהי "אחריות" החשיפה לגורם הסיכון לתחלואה באוכלוסיה על פי שיעור החשופים  $p$ , ויחס  $IDR$  שהתקבל ממחקר. כך אפשר להעריך את השפעת תוכניות מניעה באוכלוסייה בהסתמך על תוצאות מחקר מעקב שבדק השפעת גורם סיכון. כזכור,  $IDR$  ניתן לאומדן גם ממחקרי מעקב באוכלוסיה קבועה

$$IDR \approx RR$$

ולכן

$$AP_p = \frac{p(RR-1)}{1+p(RR-1)}$$

ובאנלוגיה

$$AP_p = \frac{p(SMR-1)}{1+p(SMR-1)}$$

כך גם ממחקרי מקרה-ביקורת

IDR  $\approx$  EOR

$$AP_p = \frac{p(OR-1)}{1+p(OR-1)}$$

הקושי באומדן מדדי השפעה לפי מקרה ביקורת הינו לדעת מה אחוז החשופים  $p$  לגורם הסיכון באוכלוסייה, כאשר מקור המידע הוא ממחקר מקרה-ביקורת (כלומר, כאשר אין מידע ממקורות חיצוניים, כמו נתוני בריאות לאומיים). במקרה כזה, ניתן לאמוד את  $p$  מטבלת  $2 \times 2$  של מחקר מקרה ביקורת כלהלן

|        | חשופים לגורמי סיכון | לא חשופים לגורמי סיכון |           |
|--------|---------------------|------------------------|-----------|
| חולים  | A                   | B                      | $M_1=A+B$ |
| ביקורת | C                   | D                      | $M_0=C+D$ |

$$p = \frac{A}{A+B}$$

References: Cole P, MacMahon B. Attributable risk percent in case control studies. British Journal of Preventive Social Medicine 1971;21:242-244

8. תוקף מחקרים וגורמי הטיה קבועה  
 בכל מחקר שואפים לודא שאין בתוצאות עוות המוליך למסקנות לא נכונות. עוות כזה יכול לנבוע משלוש סיבות:

- תכנון שגוי של המחקר
- ביצוע שגוי של המחקר
- עיבוד מוטעה של הנתונים

מסקנות מוטעות עלולות כמובן לגרום לפעולות מניעה, טיפול והתערבות לא מוצדקים, ועל כן צופנות נזק חמור לציבור שאליו מתיחס המחקר.

### שני סוגי הטיה במחקרים :

- הטיה מקרית (העדר דיוק).
- הטיה קבועה (העדר תוקף)

אם נמנע הטיה מקרית (random error) המחקר יהיה עם דיוק טוב יותר accuracy, precision בביצוע המדידות וקביעת הפרמטרים במחקר.

אם נמנע הטיה קבועה (systematic error) נביא למחקר בעל תוקף validity.

עיקר עניננו בפרק זה בהטיות קבועות ומניעתן כפי שיפורט להלן.

#### 8.1 הטיה מקרית

הטיה מקרית מאופינת, כשמה, על ידי שגיאות מדידה טכניות מקריות ואקראיות- "לכל הכוונים".  
 דוגמאות לכך: הטייות מקריות של מכשירי המדידה או המדידה עצמה בשל שנויים מקריים במידת החום; קביעה שגויה ולא מדויקת מקרית של גורמי סיכון כמו רישום לא מדויק של הרגלי עישון, או הרגלי אכילה או הרגלי ספורט.

גודל המחקר (sample size) ושונות הממד (variance) קשורים למידת ההטיה המקרית. ככל שמספר הנבדקים גדול יותר קיים בדרך כלל פחות חשש משגיאה מקרית, ורב יותר הדיוק של המדידה או הערכת הקשר בין גורם סיכון למחלה. במחקר עם מספר משתתפים גדול קיימת בדרך כלל פחות שונות של הממד. וכך גם בכוון ההפוך: ככל שמחקר קטן יותר יש חשש גדול יותר משונות גדולה יותר ושגיאה מקרית גדולה יותר

ככל שהקשר בין גורם סיכון ומחלה חזק יותר, קיים חשש נמוך יותר משגיאה מקרית, ונחוץ מספר קטן יותר של נבדקים על מנת להוכיח הקשר.

ככל שהקשר בין גורם סיכון ומחלה חלש יותר, קיים חשש גדול יותר מהשפעה של שגיאה מקרית, ונחוץ מספר גדול יותר של נבדקים על מנת להוכיח הקשר.

הטיה מקרית גדולה ועלולה לגרום לאבדן העוצמה (power) של המחקר. כלומר תהיה ירידה ביכולתנו לאתר התופעה כשהיא אכן קיימת במציאות. ומדובר אז על מחקר בעל עצמה נמוכה (low power) הטיה כזו עלולה לגרום לאבדן יכולתנו לאתר קשרים מובהקים מבחינה סטטיסטית.

## 8.2 הטיה קבועה

**הטיה קבועה** מתאפיינת בהטיות לכוון אחד, במדידת משתני המחקר. הטיה קבועה מביאה איפוא לקביעה מוטעית של מידת שכיחות או היארעות מחלה, בניגוד לקיים במציאות.

Kleinbaum, Kupper ו-Morgenstern השתמשו בדוגמה הבאה: הבה נבחן דיוק קליעה למטרה. הקליעה למטרה דומה לקביעה נכונה של הסיכון למחלה ע"י החוקר.

- הטיה מקרית דומה להטיות (מקריות) בין יריה אחת לשניה, כאשר היורה מכון למטרה. כל שטח המטרה מכוסה בפגיעות מקריות.
- הטיה קבועה דומה להטיה (קבועה) הקורית כאשר כוונות הרובה אינן מכוונות אותו נכון למרכז המטרה (הכוונות אינן "מאופסות" נכון מבחינה טכנית): אזור אחד של שטח המטרה מכוסה במקבץ פגיעות, הקרובות זו לזו אך רחוקות ממרכז המטרה.
- חשוב לציין כי הטיה קבועה תקרה כאשר גורמיה יפעלו באורח **שונה** אצל הקבוצות המשוות במחקר:
  - במחקר מעקב תהיה הטיה קבועה כאשר יהיה הבדל בין הקבוצות המשוות, אלו החשופים לגורם הסיכון וקבוצת השוואה של אלו הלא חשופים.
  - במחקר מקרה ביקורת תהיה הטיה קבועה כאשר יהיה הבדל בין הקבוצות המשוות, אלו החולים וקבוצת השוואה של אלו הלא חולים במחלה שהיא נשוא המחקר.
  - במחקר חתך ההטיה תלויה בצורת איסוף המידע ואיסוף הנתונים.
    - השוני אשר עלול להביא להטיה יכול להיות
    - בכוון ההטיה (יותר קשר בין גורם ותוצאה או קשר חלש יותר).
    - בחוזק ההטיה בקבוצות המשוות.
- הטיה **זתה** באותו **פונן** בקבוצות השוואה עלולה לגרום לאבדן עוצמת המחקר אך לא להטיה קבועה בתוצאות שכן כביכול ניתן להניח כי השגיאות- אם הן באותו כוון תבטלנה זו את זו כשיושוו הקבוצות.

### **סוגים עיקריים של הטיות קבועות :**

ניתן לסווג הטיות קבועות לשלוש קבוצות עיקריות (Miettinen 1976, Kleinbaum 1982)

1. הטיה בבחירה של אוכלוסית המחקר selection bias .
2. הטיה בהשגת המידע לגבי אחד או יותר ממשתני המחקר information bias
3. הטיה בשל גורמים מתערבים ה.g.m. confounding bias .

## 8.2.1 הבחירה של קבוצות המחקר :

הטיה בבחירה קורית כאשר נכללים במחקר נבדקים מסוג מסויים בלבד אם הבחירה ל קבוצות המחקר קשורה לתוצאה הנבדק. כיוון שחלק מהנבדקים האפשריים אינם נכללים במחקר, ואין לגביהם מידע, לא נוכל לבדוק את מידת ההטיה בשלב עיבוד הנתונים. בדוגמה לעיל, אם המחקר על הקשר בין ביקור במסעדה ותחלואה בקורונה יתבצע בשאלונים, לא נדע על הקשר אצל אלו שידם אינם משגת לבקר במסעדה או אלו אשר אינם ידועים קרוא וכתוב.

אי אפשר, בדרך כלל, לתקן ההטיה מסוג זה בשלב עיבוד הנתונים. לאחר שנעשתה השגיאה באיסוף הנתונים אין המחקר תקף ואין להסתמך על ממצאיו.

כיצד ניתן להמנע מהטיה בבחירה ?

תכנון מעקב מלא אחר הנבדקים בכל קבוצות המחקר במחקר מעקב, וקביעת קריטריונים מוגדרים לגיוס קבוצות המחקר וקבוצת השוואה מתאימה במחקר מסוג מקרה ביקורת עשויים למנוע הטיית כני"ל. השוואת שתי קבוצות עובדי כפיים עשויה להיות מושפעת פחות מ-תופעת העובד הבריאי' (נושא זה יידון בפרוט להלן).

## 8.2.1.1 הטיה בבחירה בשל הבדלים בגיוס נבדקים למחקר

במחקר מעקב תהיה הטיה בבחירה כאשר יהיה הבדל בכניסה למחקר בין הקבוצות המשוות- אלו החשופים לגורם הסיכון וקבוצת השוואה של אלו הלא חשופים על פי הגורם הנבדק, המחלה שהיא נושא המחקר.

ככלל אבדן נבדקים לא שווה כלומר רק מסוג מסויים במחקר מעקב (Selective loss to follow-up) יכול להביא להטיה בבחירה דוגמאות :

- אבדן חולים בסרטן ריאה בשל מעבר לעיר גדולה לשם טיפול יטה מחקר הבודק השפעת עישון באזור כפרי.
- נניח שנרצה לבדוק השפעת העישון על מהלך מחלת לב. נעקוב אחר מהלך מחלת לב בשתי קבוצות: מעשנים ולא מעשנים. אם חולים קשים יותר יאבדו למחקר משום שיעברו למקום אחר קרוב יותר לבי"ח מרכזי, יתכן ויהיה קשה לאתר השפעה מזיקה של עישון על מהלך מחלת לב.
- הענות שונה של חולים ובריאים לקריאה להשתתף במחקר מעקב עלולה להטות את התוצאות. אם חולי לב מעשנים לא יצטרפו למחקר מעקב אך בריאים מעשנים כן יצטרפו למחקר, יראה המחקר, הטעות, כי למעשנים יש פחות מחלות לב.
- מחקר הבודק שני טיפולים A, B במחלת סרטן אצל חולי לאוקמיה כרונית בקהילה אם אחד הטיפולים A גורם לאשפוז בשל תופעות לוואי ואחר מאפשר השארות בקהילה, לא יכלול החולים המטופלים בגורם A כיוון שאלו נמצאים בביה"ח. לכן כביכול ידווח על תוצאה טובה והנכון לגבי גורם A בקהילה.

## 8.2.1.2 הטיה בבחירה בשל אפקט העובד הבריא

Healthy worker effect, HWE.

נדון כאן ב HWE כהטיה בבחירה. דיון נרחב ב HWE להלן בסעיף 8.4. במחקרים אפידמיולוגיים העוסקים בעובדי תעשייה מוכרת השפעתו של 'תופעת העובד הבריא' המזכירה את תופעת ה- 'בחירה העצמית' למחקר:

- מלכתחילה פונים או מתקבלים לעבודת כפיים אנשים חסונים ובריאים יותר מן האוכלוסייה הממוצעת.
- מלכתחילה פורשים מעבודה חולים שאינם יכולים יותר לעמוד במטלות היום יומיות. על כן שיעורי מחלות במקומות עבודה, אצל מעסקים, נמוכים מהצפוי.

במידה רבה ההטיה בשל ה- HWE מקבילה להטיות בשל נטית אנשים בריאים יותר לענות יותר על שאלונים בהשוואה לחולים, או לנטית בריאים להתנדב למחקר בהשוואה לחולים.

כדי למנוע הטיות בשל תופעת העובד הבריא, יש צורך להגדיר במדויק את קבוצת הביקורת במחקר הבודק תחלואה או תמותה של עובדים. יתכן וכדאי להשוות עובדים לעובדים אחרים בעבודות דומות, שכן אז תהיה הטיה דומה באוכלוסיית המחקר ובאוכלוסיית ההשוואה.

## 8.2.1.3 הטיית הפוכות ל- HWE.

הטיה הפוכה הנה שיעורי תמותה או תחלואה גבוהים אצל אלו שעזבו מקום עבודתם, בשנים הראשונות לאחר עזיבתם. ניתן לכנות ההטיה הזו Sick early retiree effect.

ראוי לזכור גם הטיות אופייניות אחרות אשר עלולות לגרום לשיעורי תחלואה ותמותה גבוהים יותר אצל עובדי תעשייה. עובדי תעשייה גרים בדרך כלל בערים, מעשנים יותר וצורכים יותר אלכוהול, ומשויכים ל קבוצות אוכלוסין ברמת הכנסה והשכלה נמוכות יותר. הטיות אלו ישפיעו בכוון הפוך ל- HWE. בעיבוד הנתונים יהיה צורך לשקלל ולמנוע ההטיות מכל הגורמים. להלן נדון בפרוט בהטיה בשל גורמים מתערבים שעיקרה הטיה בשל גורמי סיכון נוספים החיצוניים לשאלת המחקר.

## 8.2.1.4 הטיה בבחירה בשל הטיה של החוקר

במחקר מקרה ביקורת תהיה הטיה בבחירה אם יהיה הבדל בבחירת הקבוצות המשוות, אלו החולים וקבוצת השוואה של אלו הלא חולים במחלה שהיא נשוא המחקר על פי גורם הסיכון. **דוגמה:** אם רופא נוטה לאבחן מחלת לב כלילית אצל מעשן הטוען ללחץ בחזה יותר מאשר אצל אדם המתלונן על אותן תופעות אך אינו מעשן הרופא "יבחר" מעשנים לקבוצת חולי לב. כלומר - אבחנת מחלת לב כלילית מושפעת מידיעת הרופא את הרגלי העישון. **דוגמה:** אם מחלת קורונה לא תאובחן אצל מתחסנים בשל ההנחה שמתחסנים אינם נדבקים, כל מחקר שיבדוק תחלואה אחרי חיסון יהיה מוטה

## 8.2.1.5 הטיה בבחירה של הישרדות שונה של קבוצות המחקר

**דוגמה נוספת:** הישרדות שונה של קבוצות החולים וקבוצת ביקורת במחקר מקרה-ביקורת עלולה להביא להטיה בבחירה. נניח שנרצה להשוות היסטוריה של עישון אצל חולי לב לעומת בריאים במקום עבודה. אם חולי לב מעשנים נפטרו או פרשו מעבודה בשל חומרת מחלתם, ממילא "נשארו" באוכלוסית המחקר רק חולי לב ששרדו, ועל כן תוצאות המחקר יורו כביכול שאין קשר בין עישון וחומרת מחלת לב. יש הקוראים להטיה זו Detection Bias או Unmasking Bias.

## 8.2.1.6 הטיה בבחירה בשל הטיית הימצאות

prevalence or incidence bias

סיבות להטיה כזו:

- כאשר חולים נפטרים לפני שניתן לאבחנם.
- כאשר יש מקרים "שקטים" שלא מאובחנים כלל.

לדוגמה, במחקר מקרה ביקורת אשר בודק הקשר בין מחלת לב ועישון, ואשר יבחן חולים במחלקת טיפול נמרץ לב, לא יכלול חולים שנפטרו בביתם בשל מחלת לב לפני שאובחנו או חולים שלקו בהתקף לב "שקט" – ללא תופעות קליניות, ולא אובחנו מעולם כחולים במחלת לב.

אם חומרת המחלה אמנם קשורה לעישון, יתכן ומעשנים כבדים, שלקו בהתקף קטלני בביתם, לא יכללו במחקר. ומאידך, יגיעו לביה"ח חולים קלים שלא עישנו או עישנו מעט. מסקנת המחקר (המוטעית) תהיה שעישון אינו קשור למחלת לב. מניעת הטיה כזו, אפשרית על ידי

- תבנית מחקר של מעקב פרוספקטיבי.
- לכלול במחקר רק מקרים חדשים (incidence cases) שאובחנו תוך כדי אשפוז בשל מחלות אחרות ככלל, חיוני שיקבעו מראש כללים מדויקים להכללת חולים במחקר inclusion criteria וחולים שלא יכללו במחקר exclusion criteria. אלו צריכים להיות מפורטים במדויק בסעיף השיטה של המאמר המתאר את המחקר.

## 8.2.1.7 הטיה על שם ברקסון

Admission rate bias- Berkson's Fallacy

הטיה זו קורית כאשר קיימים קריטריונים שונים לאשפוז חולים, והמחקר מתבצע באוכלוסית חולים מאושפזים. נניח שחולים מעשנים אשר פונים לחדר מיון מאושפזים לבירור נרחב יותר מאשר כאלו שאינם מעשנים. ברור שימצא קשר בין עישון למחלות. וכך ם להפך: אם חולים עם גורם הסיכון לא מאושפזים, יהיה גורם הסיכון "מגן".

התופעה תוארה לראשונה על ידי ברקסון ב-1946. במחקר מקרה ביקורת קודם נמצא כאילו שחפת מגנה מפני מחלות סרטן. זאת משום ששכיחות שחפת אצל חולים מאושפזים עם סרטן היתה נמוכה יותר



משכיחותה אצל חולים מאושפזים ללא סרטן. הסיבה היתה שיעור נמוך של אישפוזים אצל חולים שהיה להם גם סרטן וגם שחפת, בין היתר בשל תמותה גבוהה אצל חולים אלו מחוץ לביה"ח, וכך- לא יכלו חולים כאלו להכלל במחקר. ההטיה קורית בדרך כלל במחקרי מקרה ביקורת כאשר שיעורי אשפוז של המקרים וקבוצות הביקורת שונים. מחקרי מעקב פחות מושפעים מהטיה זו.

השיטה היחידה למנוע את ההטיה הנה לכלול במחקר כמה קבוצות ביקורת מכמה סוגי מחלות או לבחור קבוצת ביקורת של בריאים. ככלל- כאשר מתבצע מחקר מקרה ביקורת באוכלוסית מאושפזים רצוי לכלול שתי קבוצות ביקורת לפחות, שאחת מהן תהיה קבוצה של בריאים ורק קבוצת ביקורת אחרת תהיה של מאושפזים. כמו בכל הטיה של בחירת חולים יש למנוע את ההטיה בשלבי תכנון המחקר, ולא ניתן לטפל בהטיה לאחר שנאספו הנתונים.

התופעה שכיחה יותר ממה שניתן לשער, שכן יש נטיה מובנת לאשפז חולים עם מחלות נוספות אשר מחמירות את המחלה הראשית (חולה עם סרטן מחלת לב וסכרת יאושפו יותר פעמים מאשר חולה עם סכרת בלבד).

#### 8.2.1.8 הטיה מתנדבים

##### Response bias, volunteer bias

Response bias קורה כאשר חלק מאלו שהם מועמדים להכלל במחקר אינם נכללים בו מסיבות הקשורות למחקר. הטיה קרית כאשר שתי הקבוצות המשוות שונות בנכונות להכלל מחקר.

במחקר מקרה ביקורת, כאשר החולים אנ הביקורת לא מוכנים להכלל במחקר בשל סיבה הקשורה לגורם הסיכון. למשל, כשרוצים לבדוק הרגלים ושימוש בחגורות ביטחון) כגורמי סיכון לתאונות סביר פחות שנפגעי תאונות יטו להכלל במחקר ולדווח על שימוש בחגורות בטחון (מחשש שלא יכלו אחר כך לקבל פצויי ביטוח). בריאים שישמשו כביקורת לעומתם לא יחששו להכלל במחקר ללא קשר למידת השימוש שלהם בעבר בחגורות בטחון.

הטיה דומה ובכוון הפוך הנה הטיה בשל מתנדבים. מתנדבים למחקרי בריאות הנם בדרך כלל מודעים לנושאי בריאות, ויטו פחות לעשן. לכן מחקר מקרה ביקורת שיבדוק הקשר בין עישון וכיב קיבה, ויבקש מתנדבים לקבוצת הביקורת, עלול להיות מוטה: פחות מתנדבים בריאים יעשנו, ועל כן יהיה קשר חזק בי עישון וכיב קיבה.

#### 8.2.1.9 הטיה בבחירה בשל שיכות

##### Membership bias

הטיה כזו תתכן אם משתמשים בקבוצות מוגדרות של האוכלוסיה. למשל יש הטוענים (מצד חברות הטבק?) שלא העישון גורם למחלות בריאות אלא העובדה שיותר מן המעשנים הנם בעלי השכלה נמוכה יותר. דוגמה מוכרת הנה הדעה שהובעה על ידי נשיא דרום אפריקה בשנת 2001 שמחלת האיידס נובעת מעוני ולא מוירוס!!!

## 8.2.1.10 הטיה בשל גורם חיצוני

## Procedure selection bias

כאשר טיפול בחולים תלוי בגורם חיצוני (למשל הכנסה או יכולת להגיע לרופא מומחה) תתכן הטיה כזו. למשל אם רק חולים עם חומרת מחלה נמוכה, יתקבלו לניתוחי לב, תהיה הצלחה של הניתוח יחסית לאלו שלא נתקבלו לניתוח בשל חומרת מחלתם.

למשל, אם נשוה קבוצה המקבלת טיפול מסוים בביה"ח קבוצה אחרת אשר מקבלת טיפול אחר במרפאה קהילתית, יתכן ועצם תהליך הטיפול בביה"ח מוליך למעקב שונה ויעיל יותר. כך ימצאו יותר תופעות לוואי, מחלות או, לחליפין, תופעות מועילות של התרופה דווקא בקבוצה הנמצאת במעקב בביה"ח.

דרך יעילה למנוע הטיה כזו הנה להקפיד ששתי הקבוצות המשוות תקבל אותו טיפול, על ידי אותו צוות, באותו מוסד, ללא ידיעה מי מקבל את טיפול הניסוי ומי לא, כלומר הסמיה blinding של הנתונים. מובן שרצוי, במקרה כזה שגם החוקר, וגם המטופל לא ידעו מהו סוג הטיפול הניתן (אחרת יש חשש, שוב, ליחס שונה של המטופל או המטופל בשתי הקבוצות המשוות). כלומר- רצוי עורך כפול double blinding. כדי למנוע עוותים על ידי האפידמיולוג אשר מעבד את הנתונים, רצוי שעבוד הנתונים יסתיים מבלי לדעת איזו קבוצה קבלה את הטיפול ואיזו קבוצה הנה קבוצת הביקורת. רק לאחר קבלת התוצאות "פותחים" את הקוד ומשייכים את התוצאות לסוג הטיפול. שיטה זו קרויה עיוור משולש triple blinding.

## 8.2.1.11 הטיה של היענות

## Compliance bias

עוות כזה קורה כאשר לחולים קל יותר להמשיך בקבלת הטיפול מסוג אחד, לעומת הקבוצה המשווית. למשל- השוואת טיפול הכרוך בנטילת גלולות גדולות לטיפול אחר שכרוך בנטילת גלולות קטנות, עשויה להיות מוטת. מובן שהשוואת טיפול חדשני עם תופעות לוואי קשות לטיפול ללא תופעות כאלו, עלול להיות מוטת: החולים לא ימשיכו בטיפול. יתרה מכך, דווקא אלו שאצלם קרו תופעות לוואי חמורות יותר, נמנעו יותר מהטיפול. התוצאה תהיה דווח מוטעה על "יעילות" ו- "נוחות" הטיפול החדשני.

## 8.2.1.12 הטיה בשל אבדן במעקב

## Loss to follow-up

אבדן נבדקים למעקב אפשרי כאשר נבדקים לא חוזרים לבדיקות חוזרות מסיבות שונות: יתכן שעברו למקום מגורים אחר, או נפטרו, או אולי אינם מעוניינים לחזור לטיפול הקיים (ומעדיפים, למשל, ניתוח מעקפים על טיפול תרופתי).

אם הקבוצות המשוות שונות בשיעורי החוזרים למעקב, תתכן הטיה בהשוואה בין הקבוצות. שכן, יתכן ויש סיבה הקשורה לעצם השייכות לקבוצה, שגורמת לשוני בשיעורי המעקב השלם.

נניח שבדקנו תרופה חדשה (קבוצה א') לעומת פלצבו (קבוצה ב'). אם שוערי התמותה בקבוצה א' גדולים, יגיעו למעקב רק אלו ששרדו. בעיבוד הנתונים ייראה כאילו התרופה הנה ללא תופעות לוואי (שכן כל אלו שנפטרו לא נכללו בקבוצה). ההטיה מסוג זה שכיחה ביותר במחקרי מעקב.

## Selective referral

בבתי חולים מרכזיים, או מרפאות המתמחות בנושא מסוים, מתרכזים בדרך כלל חולים קשים יותר, ומקרים מסובכים יותר מאשר בשרותים רפואיים כלליים ללא התמחות. לכן, מחקרים שיתבססו על אוכלוסיות מיוחדות כאלו, עשויים להיות מוטלים, כאשר תוצאות טיפולים יכולות להיות גרועות יותר (שכן לחולים מחלה חמורה יותר), שיעורי החלמה נמוכים יותר ושיעורי תמותה גבוהים יותר. מניעת הטיה כזו תתכן רק אם כל הקבוצות המשוות במחקר הן מאותה אוכלוסית חולים. ואולם, גם אם תמנע הטיה בהשוואת חולים בקבוצות המחקר, יתכן קושי ניכר בפרוש התוצאות לאוכלוסיות בעלות מאפיינים אחרים. למשל, תוצאות מחקר על הישרדות חולים לאחר טיפול כירורגי במרכז טראומה, המרכז נפגעים קשים, עשויות להיות לא רלוונטיות למרכזים המקבלים אוכלוסית חולים שונה.

## 8.2.2 הטיה בהשגת מידע

השגת מידע לקויה באחת מקבוצות המחקר, בהשוואה לקבוצת המחקר השניה עלולה לגרום הטיה מידע. חשוב לציין כי הטיה קבועה תקרה כאשר גורמיה יפעלו באורח שונה אצל הקבוצות המשוות במחקר:

- **במחקר מעקב** תהיה הטיה במידע כאשר יהיה הבדל בין הקבוצות המשוות, אלו החשופים לגורם הסיכון וקבוצת השוואה של אלו שלא חשופים לגורם הסיכון לגבי מידע המתקבל על הופעת המחלות.

עובדים החשופים לחומרים מזיקים (למשל עופרת, אזבסט) נבדקים תקופתית לפי חוק. לגבי אלו החשופים לגורמי הסיכון נאסף מידע רב, וידוע על מחלותיהם. מה שאינן כך לגבי עובדים אחרים שאינם חייבים בבדיקות הפיקוח.

- **במחקר מקרה ביקורת** תהיה הטיה במידע כאשר קיים הבדל בין הקבוצות המשוות, אלו החולים וקבוצת השוואה של אלו הלא חולים במחלה שהיא נושא המחקר לגבי המידע המושג על גורמי הסיכון בעבר.

**דוגמה:** הטיה כזו תקרה במחקר מקרה ביקורת, כאשר המידע לגבי גורמי סיכון (עישון) רב יותר לגבי החולים, שכן יש רישומים רפואיים מפורטים והחולים נחקרו בפרוט לגבי הרגלי העישון, ופחות ידוע לגבי קבוצת הביקורת ("הבריאים") חסרי המעקב הרפואי

ניתן למנוע הטיה במידע על ידי אסוף נתונים מובנה לפי שאלון קבוע לכל קבוצות המחקר. יש לוודא כי קיים סיכוי זהה למילוי השאלון בכל חלקיו ע"י כל המשתתפים בכל קבוצות המחקר. על מנת למנוע הטיה מכוונת במילוי השאלונים, נהוג להסתיר את מטרת המחקר המדויקת ממשתתפי המחקר (החולים או הבריאים) (blinding)

- לדוגמה, במחקר העוסק בבירור השפעות תרופות למחלת הקורונה מסתירים את סוג התרופות הניתנות ל קבוצות המחקר כך שדיווחי הנבדקים על השפעתן לא יהיו מושפעים מידיעתם את התופעות הצפויות בשל התרופות שקיבלו.

במחקר בתבנית הסמיה כפולה מסתירים הטיפולים ממשתתפי המחקר והחוקרים כאחד double blind (study).

- לדוגמה, במחקר העוסק בבדיקת חיסונים לקורונה, ניתן חיסון לקבוצה אחת ופלציבו (אינבו) לקבוצה אחרת. גם הנבדקים וגם הרופאים לא יודעים מי קבל חיסון ומי לא קבל חיסון אלא קיבל פלציבו בלבד. עוקבים אחרי שתי הקבוצות ובודקים כמה נדבקו במחלת הקורונה בכל אחת מהקבוצות.

מן הראוי להעיר כי השגת מידע לקויה במידה זהה בכל קבוצות המחקר לא תביא בדרך כלל לה.מ. אלא תגרום לסווג מוטעה אחיד (Random Misclassification) אשר עלול לגרום להעלמת קשרים קיימים בין גורמי סיכון ומחלות. לא תגרם הטיה קבועה (לכוון אחד) בתוצאות אלא תהיה ירידה ביכולת המחקר לגלות תופעות, כפי שקורה בעקבות שגיאה מקרית (לעיל). במונחם סטטיסטיים, תהיה ירידה בעוצמה של המחקר.

#### 8.2.2.1 הטיה במידע מתהליכים רפואיים

##### Procedure information bias

הטיות בשל תהליך בדיקה שונה בקבוצות המשוות עלול להביא לתוצאות מוטות. למשל, שימוש במכשירי לחץ דם שונים בשתי הקבוצות המשוות, עלול להביא למידע מוטה. גם תנאי בדיקה שונים (למשל רעש ואי נוחות בתנאי הבדיקה של קבוצה אחת) יכולים להביא להטיה במידע: למשל, אצל קבוצה הנמצאת בתנאים פחות נוחים תתכן מדידה של ערכי לחץ דם גבוהים יותר. בדיקה אצל רופא עשויה להיות "מלחיצה" יותר מאשר בדיקה אצל אחות. כדי למנוע הטיות כאלו, יש להקפיד על תנאים דומים בבדיקה של שתי הקבוצות.

#### 8.2.2.2 הטיה בקבלת מידע במעקב

##### Differential information in follow-up and clinical trials.

רישום שונה של מידע על מחלות במעקב במחקרים המגדירים את קבוצות המחקר על פי רמת החשיפה לגורמי הסיכון, יביא להטיה בהשוואה בין הקבוצות.

שכן, יתכן וקיימת סיבה הקשורה לעצם השיכות לקבוצה, שגורמת לשוני במידע.

נניח שבדקנו תרופה חדשה (קבוצה א') לעומת פלצבו (קבוצה ב'). אם צורת המעקב והרישום בקבוצה א' תהיה שונה מקבוצת ההשוואה, תרשמנה יותר תופעות לואי בקבוצה א'. כך ייראה כאילו התרופה הנה עם תופעות לואי מרובות לעומת קבצת הפלצבו, רק משום שלא נרשמו תופעות הלואי בקבוצת הפלצבו שהיתה במעקב פחות הדוק.

מניעת ההטיה מסוג כזה הנה על ידי פרוטוקול אחיד של מחקר ומעקב בכל קבוצות המחקר, ועוור החוקרים והנבדקים לגבי טיב התרופות בכל קבוצה.

#### 8.2.2.3 הטיה של מידע במחקר מקרה ביקורת

##### Differential information in case control studies

רישום שונה של מידע על גורמי סיכון במחקרים המגדירים את קבוצות המחקר על פי מצב החולי, יא להטיה בהשוואה בין הקבוצות. כך למשל, סביר שמידע על עישון יתקבל בפרוט רב יותר אצל חולי לב, לעומת בריאים. על כן מחקר בתיקים רפואיים של חולי לב ובריאים עלול להיות מוטה: לחולים ירשם מצב העישון יותר מאשר אצל הבריאים. יתכן שמחקר כזה יצביע על קשר חזק מהנכון למעשה בין עישון ומחלת לב.

#### 8.2.2.4 הטיה בהזכרות

##### Recall bias

הטיה בשל זכרון לקוי (או דווח) יכולה לקרות במחקרים רטרוספקטיבים כאשר קבוצות המחקר שונות ברמת הזכרון.

במחקר מעקב, שבו הוגדרו הקבוצות על פי רמת גורם הסיכון, יתכן ורמת הדווח על מחלות תהיה שונה: אם נשוא מעשנים ולא מעשנים לגבי תחלואה המחלות ריאה, יתכן המעשנים ינסו להמעיט בתופעות מתוך אשליה עצמית או בושה. כדי למנוע הטיה כזו, יש צורך להסתמך על רישומים אוביקטיביים וממצאי מעבדה או הדמיה (לגבי שתי הקבוצות). שיטה אחרת הנה למדוד סמנים ביולוגיים: למשל, בדיקת ההצלחה באיזון סכרת יכולה להסתמך על HbA1c שהוא המוגלובין מסוג אופיני לחולי סכרת בדם, אשר רמתו מתאימה לרמות סוכר גבוהות בדם.

במחקר מקרה ביקורת שבו הוגדרו קבוצות המחקר על פי דרגת החולי יתכן וחולים יזכרו יותר אירועים בעבר מבריאים.

דוגמה נוספת: אמהות לילדים עם מומים מולדים נוטות לזכור אירועים במשך ההריון יותר מאמהות לילדים בריאים, אשר לגביהן החשיפה לגורמי סיכון בעבר פחות חשובה. כדי למנוע הטיה כזו, יש צורך להסתמך על רישומים אוביקטיביים וממצאי מעבדה או הדמיה (לגבי שתי הקבוצות).

### 8.3 הטיה בשל גורמים מתערבים confounding

זו היא הטיה הנגרמת בשל ערוב השפעת גורמי סיכון חיצוניים שאינם מעיקרו של המחקר. הגורם המתערב משנה ומשפיע על חישוב המדדים, ולכן נקרא confounding factor. ראו להלן דוגמאות בסעיפים 8.6, 8.7.

#### 8.3.1 הגדרת גורם מתערב:

- גורם מתערב (גורם מבלבל, מערפל, ערפלן, מסיחן) הוא גורם סיכון אשר קשור לחשיפה לגורם הסיכון אותו אנו מעוניינים לחקור.
- גורם מתערב הנו גורם סיכון והינו קשור גם למחלה

#### דוגמאות:

1. במחקר הבודק קשר בין אי התחסנות כנגד וירוס הקורונה ואשפוז בשל מחלת הקורונה, יהיה גיל גורם מתערב כיון שהגיל

- גיל קשור לשעור ההתחסנות (בישראל חוסנו 90% מבני ה 60 ומעלה)
- גיל קשור לשעור האשפוז (מבוגרים יותר מאושפזים יותר)

2. במחקר אודות הקשר בין גורם סיכון כלשהוא (למשל מגדר) והופעת מחלות לב כלילית, מן הראוי לוודא שאין השפעה של גורם סיכון אחר, חיצוני למחקר, כמו עישון. העישון- בהיותו גורם ידוע של מחלות לב, יכול להיות 'גורם מתערב': אם גברים מעשנים פחות, יתכן ושכיחות יתר של מחלות לב אצל נשים נגרמת ע"י העישון ולא ע"י העדר הפעילות הגופנית.

רק לאחר מניעת או טיפול בהטיה בשל גורמים מתערבים ניתן לקבל מסקנות מחקר (ראו סעיפים 8.6 ו- 8.7)

#### 8.3.2 הפרדוקס של סימפסון

Simpson's paradox מדגים השפעת הגורמים המתערבים.

"It is not necessarily true that averaging the averages of different populations gives the average of the combined population". <http://mathworld.wolfram.com/SimpsonsParadox.html>

כאשר עיבוד נתונים ברבדים (stratification) מצביע על השפעת גורם סיכון, למרות שבעיבוד נתונים גולמי אין עדות להשפעה כזו, התופעה קרויה פרדוקס של סימפסון (על פי מאמרו ב- 1951). זו כמובן דוגמה קלסית להשפעת גורם מתערב שעליו נעשה הריבוד. (התופעה נתגלתה לראשונה על ידי Yule ב- 1903 ועל כן הפרדוקס נקרא גם על שמו).

בעקבות המאמר המקורי של סימפסון ניתן את הדוגמה הבאה: נניח שבדקו מחלת קורונה במחקר מעקב אשר בדק תחלואה אצל אצל מחוסנים ולא מחוסנים (ללא התחשבות בגיל) והתוצאות הן כדלקמן

|        | לא מחוסנים | מחוסנים |
|--------|------------|---------|
| חולים  | 20         | 6       |
| בריאים | 20         | 6       |
|        | 40         | 12      |

יחס הסיכויים הנו:

$$OR = 6 \cdot 20 / 6 \cdot 20 = 1$$

יחס הסיכונים הנו

$$RR = 0.5 / 0.5 = 1$$

כלומר **מניחות גולמי של התוצאות**, המסוכמות בטבלה לעיל, **אין קשר בין התחסנות ותחלואה**.

נבדוק עתה את התוצאות לגבי 40 מחוסנים ו 12 לא מחוסנים בריבוד לפי גיל ונחשב את מדדי הקשר בין התחסנות ותחלואה בנפרד לכל רובד של גיל.

אצל 20 המבוגרים יותר היו הממצאים כדלקמן:

|        | לא מחוסנים | מחוסנים |
|--------|------------|---------|
| חולים  | 8          | 4       |
| בריאים | 5          | 3       |
|        | 13         | 7       |

$$OR = 3 \cdot 8 / 5 \cdot 4 = 6/5 = 1.2, \quad RR = (8/13) / (4/7) = 1.08$$

כלומר **אצל המבוגרים יותר** יש קשר בין מידת החיסון לתחלואה: הסיכוי odds לתחלואה אצל לא מחוסנים גדול ב- 20% אצל לא מחוסנים (לפי יחס הסיכויים) או הסיכון לתחלואה אצל לא מחוסנים גדול ב- 8% מאצל מחוסנים (לפי יחס הסיכונים). פרדוקס!!

נראה את מרכיבי הנתונים של חיסון, לפי גיל כדי להבין מהיכן נובע הגורם המתערב.

לגבי 32 צעירים היו הממצאים כדלקמן :

|        | לא מחוסנים | מחוסנים |
|--------|------------|---------|
| חולים  | 12         | 2       |
| בריאים | 15         | 3       |
|        | 27         | 5       |

$$OR = 3 * 12 / 2 * 15 = 6 / 5 = 1.2, RR = (12/27) / (2/5) = 1.11$$

כלומר : גם אצל הצעירים יש קשר בין מידת החיסון לתחלואה : הסיכוי odds לתחלואה אצל לא מחוסנים גדול ב- 20% לפי יחס הסיכויים או הסיכון לתחלואה אצל לא מחוסנים גדול ב- 11% או פי 1.11 מאצל מחוסנים, לפי יחס הסיכונים.

פרדוקס !! ??

כיצד להסביר **שעיבוד נתונים כולל, גולמי, אינו** מראה קשר כלשהוא בין מידת החיסון ותחלואה לעומת עיבוד ברבדים כן מראה קשר כזה?

הגיל הנו גורם מתערב בקשר בין מידת החיסון ותחלואה בקורונה. המידע בקטגוריות לפי גיל אינו ניתן לחיבור פשוט לטבלה הגולמי שכן חיבור כזה משקלל לא נכון את המבוגרים יותר והלא מבוגרים יותר (משקלל לא נכון את מידע לגבי גיל) בקבוצת הנבדקים.

יש כאן אם כן עדות לגורם מתערב (גיל). ה"פרדוקס" מתאר מצב שבו גודל המדדים, או כוון הקשר או שניהם שונה בעיבוד נתונים גולמיים (טבלה אחת ללא ריבוד) לעומת הנתונים בטבלאות המרובדות. כאשר קורית תופעה כזו, אנו אומרים שהקשר הגולמי מוטה על ידי גורם המתערב, הגיל, ושונה מהקשר בכל רובד.

הגורם המתערב confounding variable קרוי לעיתים גם גורם מבלבל או ערפולן.

הגיל קשור למידת החיסון (מחוסנים מבוגרות יותר) ולתחלואה (מבוגרים חולים יותר)

(יש שוני במידת הקשר של מספר החיסונים לימי ההשרדות בשני הרובדים של גיל. משום כך הגיל הנו גורם משפיע – במקרה זה מחזק- את הקשר בין מספר החיסונים וההשרדות. ראו פרק 8 הדרך בגורמי השפעה הדדיים)

הטבלה הבאה מדגימה הקשר בין גיל ומידת החיסון מה שמאפשר לגיל להיות גורם מתערב



|              | לא מחוסנים | מחוסנים |
|--------------|------------|---------|
| מבוגרים יותר | 13         | 7       |
| צעירים       | 27         | 5       |
|              | 40         | 12      |

$$OR=13*5/27*7= 0.55, RR=(13/40)/(7/12) = 0.56$$

כלומר: **אצל מבוגרים יותר** יש קשר **הפוך** בין התחסנות לגיל: הסיכוי odds לאי התחסנות בגיל מבוגר קטן יותר מאשר אצל הצעירים (רק 55%) לפי יחס הסיכויים או 56% מאצל הצעירים.  
או במילים אחרות יש פחות לא מחוסנים אצל המבוגרים יותר.

בו בזמן הגיל הנו גורם סיכון עצמאי למחלה – תנאי הכרחי להיות גיל גורם מתערב  
הטבלה הבאה מדגימה הקשר בין גיל ותחלואה

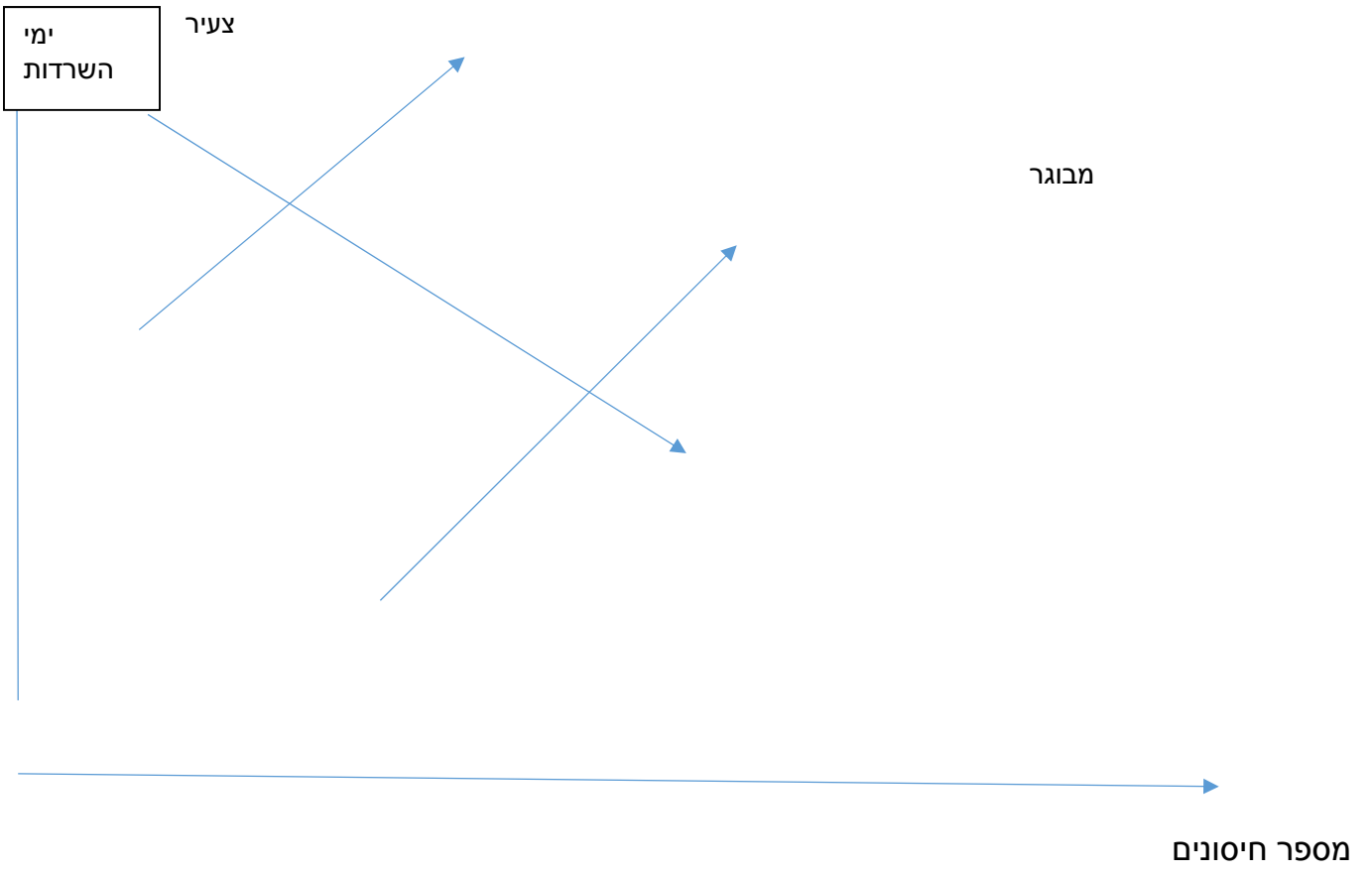
|        | מבוגרים יותר | צעירים |
|--------|--------------|--------|
| חולים  | 12           | 14     |
| בריאים | 8            | 18     |
|        | 20           | 32     |

$$OR= (12*18)/(8*14 = 1.92, RR= (12/20)/(14/32) = 1.37$$

כלומר: **אצל מבוגרים יותר** יש יותר חולים: הסיכוי odds לתחלואה אצל מבוגרים יותר גדול ב- 92% אופי 1.92 לפי יחס הסיכויים או הסיכון לתחלואה אצל המבוגרים יותר גדול ב-37% ופי 1.37 מאצל הצעירים, לפי יחס הסיכונים.

### 8.3.3 הדגמה גרפית של השפעת גורם מתערב

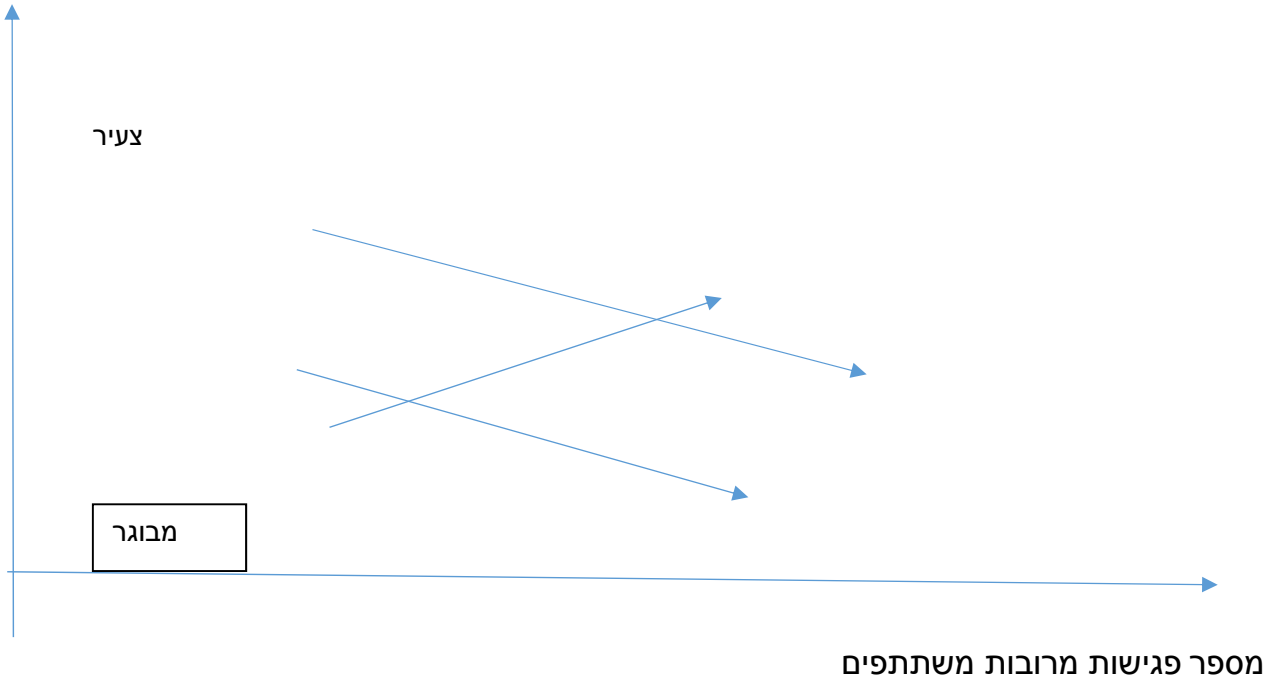
אפשר להראות מדוע גורם מתערב מעוות את התוצאות, אם לא מתחשבים בהשפעתו בכל רובד של הנתונים. נדגים הקשר בין אשפוזים, ומאפינים של חיסון כנגד מחלת הקורונה.



רובד המדד הגולמי מוטה כלפי מטה

הטיה על ידי גורם מתערב: למרות קשר חיובי בכל

ימי  
השרדות



הטיה על ידי גורם מתערב: למרות קשר שלילי בכל רובד המדד הגולמי מוטה כלפי מעלה

8.4 אפקט העובד הבריא גורם לתת- הערכה של הקשר בין גורם לתוצאה נדון במאפיינים הבאים :

1. אפקט העובד הבריא (HWE ,healthy worker effect)
  2. חשיבות ה- HWE
  3. שלושה מרכיבים של ה- HWE
  4. מה גודל ההטיה בשל HWE
- יוער- HWE הנו גם גורם מתערב, וגם גורם שיכול לגרום להטיה בבחירה כפי שהוסבר לעיל.

#### 8.4.1 אפקט העובד הבריא (HWE ,healthy worker effect)

במחקרים הבודקים תמותה או תחלואה ממחלות כרוניות אצל עובדי תעשייה ומועסקים נמצא לעיתים ששיעורי התמותה או התחלואה נמוכים יותר מהשיעורים באוכלוסייה הכללית בשנים הראשונות של המחקר.

לאחרונה התפתח ויכוח בספרות על "תופעת המגויס הבריא" בהקשר למחלות הקשורות לשרות במלחמת המפרץ. אמנם לא נמצאה עדות חזקה לעליה בתחלואה, אך טוענים צפוי היה שהמשרתים בצבא יהיו בריאים יותר מהאוכלוסייה הכללית ולכן גם העדר קשר בין השרות במלחמת המפרץ ותחלואה מורה למעשה על קשר כזה לעומת הצפוי.

עצם ההשתייכות לכח העבודה, כלומר היות האדם עובד, מהווה עדות לך שהאדם פעיל, כשיר ובמצב בריאות טוב מלכתחילה. כך צפוי שעובדי תעשייה, יהיו, בממוצע כביכול, בריאים יותר מכלל האוכלוסייה, למרות ההשפעה האפשרית של חומרים רעילים בתעשייה. יתכן ועובדי התעשייה יהיו חשופים להרגלים או גורמי סיכון נוספים (למשל, מעשנים יותר) אך כל עוד הם עובדים הם במשתמע בריאים יותר מאלו שהפסיקו עבודתם. השוואה של שיעורי סרטן בתעשייה מזהמת לעומת האוכלוסייה הכללית תתן לכן תת-אומדן underestimate של חומרת היארעות או הימצאות של המחלה. שיעורי התחלואה נמוכים (כביכול) בקרב עובדים, ובמיוחד שיעורי תחלואה נמוכים בסרטן, קשורים לנטיות חולים לעזוב את מקום עבודתם, וכך נכללים במחקר כזה בדרך כלל אנשים בריאים יותר מאשר באוכלוסייה הכללית. במילים אחרות, "נבחרו למחקר" יותר בריאים, ולפנינו הטיה בשל בחירה מוטית של משתתפי המחקר.

וכך נכתב בספר לימוד של ה- IARC :

"...in occupational cohort studies where the general population is used as a comparison group, it is usual to find that the overall **morbidity and mortality of workers** is lower than that of the general population. That is because only relatively healthy people are able to remain in

employment, while the general population comprises a wider range of people including those who are too ill to be employed. This type of selection bias is called the healthy worker effect”.

Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer 1999 (P. 282)

Altman, אחד מבכירי הביוסטטיסטיקאים הבריטיים של זמננו כותב בספרו הקלסי :  
 “..Example of a potential problem is the ‘healthy worker effect’ whereby people in employment are healthier than the general population; this needs to be considered in studies of possible adverse effects of industrial exposure to some hazard”.

Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. Chapman & Hall London. 1991 (p. 484)

בספר לימוד שהופיע לאחרונה מדגישים המחברים שההטיה תתכן גם לגבי תחלואה וגם לגבי תמותה  
 (מאוניברסיטת Brown ו-Boston University)

“The healthy worker effect means that the rates of death and disease among working population are typically lower than those of the general population” Aschengrau A, Seage GR. Essentials of Epidemiology in Public Health. John & Bartlett Publisher Boston 2003.

אברהמסון, אחד מבכירי האפידמיולוגים בארץ, כותב בספרו  
 Making sense of data (Oxford University Press 1994)

על HWE בהקשר לתחלואה באסתמה ולא תמותה (ע"מ 110).

Punnet תארה לאחרונה את חשיבות ה-HWE במחקרי חתך וציינה

“ This phenomenon, sometimes called the “healthy worker effect” has generally been better studied in mortality than morbidity data but has recently received some attention with respect to the latter” Punnet L. Adjusting the healthy worker selection effect in cross sectional studies. International Journal of Epidemiology 1996;25:1068-1076

ולבסוף : ההגדרה העדכנית ביותר של ה-HWE הובאה במאמר שהופיע לאחרונה כדלקמן

“Healthy worker effect: Compared with the general population, workers have generally better health that permits employment. ”

והודגש שיש לקחת בחשבון את ה-HWE בהקשר התעסוקתי

“ Potential causes and effects of the healthy worker effect should be properly evaluated in any occupational epidemiology study.”

García AM, Checkoway H. Journal of Epidemiology and Community Health 2003;57:7-10

## 8.4.2 חשיבות ה- HWE

ההטיה בשל ה- HWE שכיחה ויש לתחשב בה במחקרים תעסוקתיים. וכך נכתב בספר לימוד מקובל של בריאות תעסוקתית:

The healthy worker effect is perhaps the most common selection bias in occupational studies"... And occurs because relatively healthy individuals are likely to gain employment and remain employed"

Checkoway H, Pearce N, Crawford S, Brown DJ. Research methods in occupational epidemiology. Oxford University Press 1989 (p. 78)

התופעה HWE נחקר לגבי תחלואה הקשורה לקשיי נשימה לאחר חשיפה לאבק בתעשייה (Eisen וחב' 1995)

(1995) והפרעות בכליה לאחר חשיפה לעופרת בתעשייה (Nuits וחב' 1993)

Eisen EA, Wegman DH, Louis TA, Smith TJ, Peters JM. Health worker effect in a longitudinal study of one-second forced expiratory volume (FEV1) and chronic exposure to granite dust. American Journal of Epidemiology 1995;24:1154-1162

Nuyts GD, Elsviers MM, Broe ME. Healthy workers effect in a cross sectional study of lead workers. JOM 1993;35:387-391

## 8.4.3 שלושה מרכיבים של ה- HWE

1. אנשים בריאים יותר נבחרים או יכולים לבחור לעסוק בעבודות קשות יותר.

2. אנשים בריאים יותר יכולים להישאר זמן רב יותר בתעסוקה

3. אנשים בריאים יותר יהיו יותר זמינים יותר למעקב שכן

- יישארו בתעסוקה ויהיה ניתן לאתרם

- עובדים ומועסקים יאושפזו פחות

- התמותה באוכלוסייה בריאה יותר הנה כמובן נמוכה יותר, וכך פחות אנשים יאבדו למעקב.

ואולם יש הטיות חמורות אשר יסוו את חומרת השפעת החומרים המסרטנים:

1. ברמה גבוהה של חשיפה לחומרים מזיקים ומסרטנים, יתכן ומושגת רמת שיא של תחלואה שנשארת קבועה, לאחר תעסוקה של שנים רבות. במקרה כזה לא נוכל לצפות בשינוי ברמות התחלואה אפילו בשל HWE.

"...an increased risk of disease may be artificially plateau at the highest level of cumulative exposure, at which workers have the highest duration of employment"

Staynre L, Steenland K, Domemeci M, Hertz-Picciotto I. Attenuation of exposure response curves in occupational cohort studies at high exposure levels. *Scandinavian Journal of Work and Environmental health* 2003;29:1223-1234.

2. עובדים שהם גם מעשנים כבדים יהיו חולים יותר. **יתכן אפוא שההטיות בשל העישון ואפקט העובד הבריא מנטרלות זו את זו.**

8.5 תקפות פנימית (internal validity) ותקפות חיצונית (external validity).

תקפות פנימית ענינה מניעת הטיה קבועה ומהותה התאמה של תוצאת המחקר למצב לאשורו (במציאות) באוכלוסייה שממנה נדגמו המשתתפים במחקר.

מאידך, תקפות חיצונית, הנה תנאי ליישום תוצאות המחקר לאוכלוסייה שלא נכללה במחקר או בסקר הנדון כלומר ליכולת להכליל תוצאות המחקר generalizability. כך למשל ייתכן שיימצא קשר בין עישון ושכיחות סרטן הריאה במחקר בארץ אחת, ותוצאותיו יילמדו ויושמו בארצות אחרות. הבסיס ליישום כזה הנו הדמיון הבסיסי בפיזיולוגיה של הריאות של בני אדם בארצות שונות. ואולם הכללת תוצאות מחקר מעבר לאוכלוסייה בה נערך המחקר תלויה תמיד בהשערות והיסק מעבר לעובדות המחקר

בדוגמה לעיל- עלינו להניח או לדעת שפיזיולוגית ריאות בני אדם בארצות שונות דומה ועל כן ניתן להכליל מחקר על עישון וסרטן ריאות מאוכלוסייה אחת לאוכלוסייה אחרת. הידע הזה אינו נובע ישירות מעובדות המחקר.

יש הטוענים כי תנאי ליישום מחקר באוכלוסייה כלשהי, ובודאי באוכלוסייה שלא השתתפה במחקר, הנה תקפות פנימית של המחקר. רוצה לומר- תקפות חיצונית אפשרית רק כשקיימת תקפות פנימית של המחקר.

8.6 הטיות על ידי גורמים מתערבים (מבלבלים, ערפלנים)

רוב המחלות המוכרות לנו נגרמות על ידי כמה גורמים, והן לכן multifactorial. במחקר ספציפי, אנו מתכוונים בדרך כלל לבדוק רק גורם סיכון אחד, בין היתר בשל מגבלות זמן ותקציב, המקשים על גיוס משתתפים רבים למחקר. מאידך מחלה או תופעת בריאות מושפעים בדרך כלל לא רק ממחולל המחלה הביולוגי אלא גם מאמצעי מניעה כמו חיסונים, זמינות שרותי הבריאות, שימוש בתרופות, מחלות נלוות, הרגלים וכד'

דוגמאות :

- גורמי הסיכון לאשפוז בשל מחלת הקורונה או למחלת קורונה קשה הנם ההדבקות בוירוס, וגם מחלות רקע, גיל, והעדר חיסון
- למשל נניח שאנו מעוניינים בבדיקת השפעת העישון על הופעת מחלת לב טרשתית. מחלת לב מושפעת, כידוע, מגורמים נוספים. כזכור, גורם מתערב (מבלבל, ערפלן) הוא משתנה אשר קשור לגורם הסיכון אותו אנו מעוניינים לחקור (העישון, בדוגמה לפנינו), והינו גם גורם סיכון עצמאי לתוצא. נמנה כמה גורמי סיכון למחלות לב אשר יכולים להיות גם קשורים לעישון. ביניהם, למשל, גיל, מין (לגברים סיכון גבוה מזה של נשים טרם חדילת אורח (menopause) למחלת לב טרשתית), היסטוריה משפחתית (מחלת לב טרשתית בבני משפחה קרובים מהווה גורם סיכון), רמת כולסטרול LDL גבוהה, רמת כולסטרול HDL נמוכה, משקל עודף. אם גברים מעשנים יותר, כלומר, שיעור העישון מתפלג באופן שונה בין גברים ובין נשים, הרי שמין הזכר עלול להוות גורם מתערב (מבלבל) בקשר בין עישון ומחלת לב טרשתית, ולהטות את התוצאות לכוון **קשר חזק יותר**. כדי להעריך את ההשפעה האמיתית של הגורם אותו אנו חוקרים (עישון) על התוצא הנחקר (מחלת לב טרשתית) נצטרך למנוע ההטיה בשל מגדר.

גורם מתערב יכול גם להטות את התוצאות לכוון **קשר חלש יותר** מזה הקיים במציאות. כך, למשל, אם אנשים עם היסטוריה משפחתית של מחלת לב טרשתית מעשנים פחות, הרי שהיסטוריה משפחתית של מחלת לב עלולה להוות גורם מתערב (מבלבל) בקשר בין עישון ומחלת לב טרשתית ולהטות את התוצאות לכוון קשר חלש יותר בין העישון למחלת לב טרשתית. כך גם לגבי גורמים אחרים שהוזכרו לעיל: אם אנשים עם רמות LDL גבוהות (או רמות HDL נמוכות, או מי שסובלים מהשמנה) מעשנים פחות, יהיה כל אחר מגורמים אלו גורם מתערב אשר יטה את התוצאות לכוון קשר חלש יותר בין העישון למחלת לב טרשתית. יש שתי גישות עיקריות לטיפול בגורמים מתערבים (מבלבלים) :

1. מניעת השפעתם בשלב **תכנון המחקר** ולפני איסוף הנתונים.
2. טיפול בהשפעתם **לאחר איסוף הנתונים** בשלב עיבוד הנתונים.

#### 8.6.1 ביטול השפעת גורמים מתערבים

The control of confounding variables by prevention of their potential influence.

כבר בשלבי **תכנון המחקר** ואיסוף הנתונים ניתן למנוע הטיה בשל גורמים מתערבים ע"י זיווג הנבדקים בקבוצות המחקר (חשופים ולא חשופים במחקר מעקב; חולים וביקורת במחקר מקרה ביקורת) לפי הרגלי העישון שלהם. לחליפין, ניתן להגביל כל קבוצות המחקר ללא מעשנים. בשיטות חדישות היום ניתן לשלוט בהטיה בשל גורמים מתערבים ע"י כמה גורמים מתערבים בו זמנית. נוהגים לבדוק הקשר בין גורמי המחלה להופעתה בקבוצות המאופיינות ע"י גורמים מתערבים ידועים (למשל, בקטגוריות של גיל אם גיל נחשב כגורם מתערב) וע"י כך למנוע השפעת הגורמים המתערבים. שיטות מתקדמות אחרות, של עיבוד נתונים רב משתני, הכוללות בעיקר רגרסיה על סוגיה השונים הנן בשימוש רב ושכיח בכל מחקר רפואי ואפידמיולוגי. קיימות שלוש דרכים עיקריות למניעת השפעת גורמים מתערבים בשלב **תכנון המחקר** ו**לפני** איסוף הנתונים.



- הגבלה לקטגוריות (המעניינות אותנו) של הגורם Restriction
  - הקצאה אקראית, רנדומיזציה Randomization
  - זיווג Matching
- קיימות שלוש דרכים עיקריות לטיפול בהשפעת גורמים מתערבים לאחר איסוף הנתונים, בשלב עיבוד הנתונים:
- ריבוד: עיבוד נתונים לפי רבדים, כלומר לפי קטגוריות של המשתנה המתערב - Stratification
  - תיקנון, שקלול לפי סטנדרד Standardization
  - עיבוד רב משתני. Multivariate analysis.

להלן פירוט האופנים השונים המשמשים למניעת גורמים מתערבים.

8.6.1.1 הגבלה Restriction לקטגוריות (המעניינות אותנו) של הגורם המתערב

כדי למנוע השפעת גורם מתערב אפשרי, פוטנציאלי (a-priori confounding factor) נוכל להגביל את משתתפי המחקר לאחת מהקטגוריות של כל משתנה מתערב אפשרי. כך, למשל, נוכל לכלול רק גברים במחקר, ולבדוק השפעת העישון על הופעת מחלות לב על גברים. מובן מאליו שתוצאותיו של מחקר כזה תהינה ישימות (generalizable) רק לגברים.

חשוב להדגיש כי אם הוחלט על הגבלה, לא יהיו בידי החוקרים נתונים לגבי חלק מהאוכלוסייה הכללית. בדוגמה שלעיל - אם הגבלנו את המחקר לגברים בלבד לא יהיו בידינו נתונים לגבי נשים כלל והמחקר יהיה ישים רק לגבי גברים. אם נרצה להסיק לגבי הסיכון שמגלם עישון לגבי מחלת לב טרשתית בנשים נצטרך לערוך מחקר אחר אשר יכלול גם - או רק - נשים.

במחקרים לגבי השפעת העישון על נשים, ייתכן ונעדיף למנוע גורם מתערב נוסף - כגון, השפעת המצב ההורמונלי. נוכל, לפיכך, להחליט על ביצוע מחקר אחד לנשים שלפני חדילת אורח (menopause) ומחקר אחר לנשים שאחרי חדילת אורח. כלומר, יהיה ראוי להגביל את הכניסה למחקר (את המשתתפות במחקר) לפי מצבן ההורמונלי.

לסיכום, הגבלה מונעת מאיתנו ללמוד על קטגוריות מסויימות של הגורם המתערב, לא יהיו בידינו נתונים לגביהן, ולא נוכל ללמוד על מידת השפעתן. למעשה, משתמשים בשיטת ההגבלה בכל מחקר, מכיוון שמשתתפי המחקר בהכרח מוגדרים לפי קריטריונים שונים, בין היתר גם בהתאם ליכולתנו לגייס משתתפים. למשל- יהיה נוח להגביל משתתפים רק לאלו הגרים קרוב לאזור המחקר.

הגבלה הינה שיטה יעילה למניעת התערבות (ערפול) confounding על ידי גורם שיקשה עלינו לטפל בו במועד מאוחר יותר. למשל, ידוע שסוכרת היא גורם סיכון למחלת לב טרשתית, ואולם במחקר המתבסס על האוכלוסייה הכללית צפוי כי מספר המשתתפים הלוקים בסוכרת (כ- 10%) יהיה נמוך. מחד גיסא, יהיה קשה לבדוק את השפעת הסוכרת בשל מספר הסוכרתיים המועט במחקר כזה. מאידך גיסא, גיוס משתתפים סוכרתיים צפוי שיגזול זמן ויעלה יותר כסף מגיוס שאר המשתתפים. לעתים יעדיפו משום כך חוקרים שלא להסתכן בהוצאות מיותרות, ויגבילו מראש את המחקר להשתתפות מי שאינם סוכרתיים.

### 8.6.1.2 הקצאה אקראית- רנדומיזציה (randomization).

הקצאה אקראית, או רנדומלית של משתתפים במחקר הינה שיטה למניעת השפעת גורמים מתערבים ידועים ושאנים ידועים.

השימוש ברנדומיזציה שכיח במחקרים פרוספקטיבים הבודקים השפעת התערבויות, כגון טיפולים או תרופות. קשה יותר או בלתי אפשרי לנקוט בשיטה כזו ברוב המחקרים הרטרופספקטיבים. מהות השיטה: בחירה אקראית של משתתפים במחקר מכלל מאגר המשתתפים הפוטנציאליים במחקר. המשתתפים והקצאתם האקראית לשתי קבוצות עקרוניות: כאלו המקבלים את ההתערבות/הטיפול וכאלו שאינם מקבלים את ההתערבות/טיפול (ובדרך כלל מקבלים טיפול אינבו, טיפול דמה ללא אפקט תרפויטי מוכח).

בשיטה זו מקפידים שיהיה סיכוי זהה לכל משתתף להיכלל בכל אחת מקבוצות המחקר. הודות לכך מצופה כי שתי הקבוצות תהיינה דומות זו לזו, ולא תבדלנה מבחינת ההתפלגות של גורמים מתערבים שונים, ידועים או לא ידועים כאחת (גורמים מבלבלים, ערפלנים בפוטנציה). מכאן שלא תהיה לגורמים אלו השפעה על תוצאות המחקר.

מכיוון שהקצאה אקראית מתבססת על חוקי ההסתברות, נדרש שיהיו מספיק משתתפים בכל קבוצה, כך שניתן יהיה לצפות בהתפלגות על פי חוקי ההסתברות. את זאת ניתן לוודא על ידי בדיקת ההתפלגות של משתנים שונים בין קבוצות המחקר השונות לאחר ההקצאה האקראית. הרנדומיזציה, על כן, מתאימה למחקרים גדולים או רבי משתתפים יחסית.

במחקרים קטנים, עלול לקרות כי גם לאחר ההקצאה האקראית תהיה התפלגותם של גורמים מתערבים (מבלבלים) מסוימים בין קבוצות המחקר שונה. למשל רנדומיזציה של 10 אנשים יכולה לכלול מספר שונה של נשים וגברים למרות שההתפלגות הידועה באוכלוסייה הכללית הנה כ-49% גברים וכ-51% נשים. בדרך כלל רנדומיזציה של 100 אנשים תביא להתפלגות שווה יותר בין שני המינים, ורנדומיזציה של 1,000 אנשים (ומעלה) תהיה מותאמת אף יותר לצפוי באוכלוסייה הכללית מבחינה זו.

מכל מקום, גם לאחר רנדומיזציה, בכל גודל מחקר, יש מקום לבדוק התפלגות של גורמי מחקר שונים בין הקבוצות הנחקרות. אם ימצא כי הרנדומיזציה לא מנעה את התפלגותם השונה של גורמים מתערבים פוטנציאליים בין שתי הקבוצות, ניאלץ להשתמש בשיטות נוספות, שיפורטו להלן, לטיפול בגורמים מתערבים לאחר איסוף הנתונים. במקרה כזה יאמר כי הרנדומיזציה בתחילת המחקר "נכשלה" או הייתה "בלתי שלמה".

מובן שלא ניתן לבחון את הצלחת ההקצאה האקראית לגבי גורמים מתערבים לא ידועים ולא צפויים. לא ניתן אלא לקוות שגם אלו התפלגו באופן שווה בין קבוצות המחקר. ואולם, תמיד קיימת האפשרות שגורם מתערב כלשהוא, לא ידוע, ואשר הרנדומיזציה שלו לא היתה שלמה, הוא האחראי לממצאים, ולא הגורם הנחקר.

רנדומיזציה למתן טיפול מעלה בעיה אתית ממדרגה ראשונה: הרי לא ניתן בידועין למנוע טיפול מחולה! לכן מוצדק להשתמש ברנדומיזציה במקרה כזה רק כאשר השפעת הטיפול הנחקר אינה ידועה, וסביר להניח כי הטיפול מועיל ממש כפי שסביר להניח שאינו יעיל כלל.

ברור מאליהו שטיפול אשר קיים סיכוי ידוע – ומשמעותי – שמזיק יותר מאשר מועיל, אינו יכול להיבדק כלל בשיטות אלו, שבהן נבחנת ההשפעה על בני אדם. וכן גם ברור כי קל יותר לבחון את השפעתו של טיפול שאין עוררין על תרומתו המבורכת, כגון מתן ויטמינים מסוימים, אך אז עלולה להתעורר בעיה אתית נוספת: עיכוב בטיפול לחולים הנכללים בקבוצת האינבו. הלא ראוי שגם חולים אלו יקבלו טיפול כלשהו. לכן נהוג לתת, כאשר אפשר לעשות זאת, את הטיפול המקובל + אינבו לקבוצה אחת ואת הטיפול המקובל + הטיפול הנחקר (הטיפול הניסיוני) לקבוצה אחרת. כך, לפחות, מקבלים כל הנבדקים את הטיפול המקובל. במקרים אלה, ראוי לקחת בחשבון שעשויים להיות קשרי גומלין בין שני הטיפולים (המקובל והניסיוני).

לאחרונה עלתה השאלה אם המשכת מניעת חיסונים לקורונה לקבוצת בקרה שקבלה פלציבו, כדי לאפשר בדיקת השפעת חיסונים חדשים לאורך זמן.

בתחילת בדיקת החיסונים לקורונה נבדקו אלו שקבלו החיסונים לעומת אחרים שקבלו טיפול פלציבו (אינבו). היתה הצדקה למניעת חיסון לקבוצת הפלציבו כיוון שלא היה ידוע, באותו זמן, שהחיסון יעיל והיה אפילו חשש שהחיסון מזיק.

כך נעשה למשל בבדיקת החיסון הישראלי נגד קורונה (אשר פותח בנס ציונה) המשתתפים במחקר לא ידעו אם קבלו חיסון או פלציבו. אבל ברישומי החוקרים היה ידוע מי קבל חיסון ומי לא קבל חיסון. שתי הקבוצות נבדקו לאורך זמן ומספר החולים בקבוצות השווה. היחס בין אחוז החולים בקבוצה שקבלה חיסון לעומת אלו שקבלו פלציבו, הנו מדד ליעילות החיסונים.

לאחר זמן קצר של כ- 3 חודשים התברר שהחיסונים השונים יעילים ומונעים הדבקות במחלת הקורונה. החוקרים היו מעוניינים להמשיך במעקב כדי לבדוק השפעת מתן החיסונים (לעומת הפלציבו) למשך זמן ארוך יותר. אבל כאן מתעוררת בעיה אתית: האם הוגן ואתי לא לתת חיסון לקורונה לקבוצת אלו שקבלו פלציבו? התעוררה גם בעיה מעשית: לא ניתן היה לתת "תו ירוק", המאפשר כניסה למקומות הומי אדם, לכל המשתתפים במחקר (שאינם ידועים שקבלו חיסון- או שקבלו פלציבו).

אחד הפתרונות האפשריים היה לתת לאלו בקבוצת הפלציבו חיסון אחר ולהשוות היעילות של החיסון הנבדק מול החיסון האחר. למשל לתת החיסון הישראלי שפותח במכון בנס ציונה (החיסון הנבדק) מול חיסון אחר (מודרנה או פפיזר, אשר גביהם היתה ידועה יעילות של 95%). אפשרות אחרת הנה לתת חיסונים לקבוצת הפלציבו, ולבדוק ההיארעות של המחלה אצל אלו שקבלו החיסון מול היארעות המחלה באוכלוסיה הכללית. הקושי מוכר וידוע מתחילת הניסויים לבדיקת יעילות החיסונים כנגד הקורונה. ראו דווחים בספרות המקצועית.

1. Dolgin E. Search for better COVID vaccines confounded by existing rollouts. *Nature* 589, 340-341 (2021) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00015-0>

## 2. NEJM report

“Although the study was designed to follow participants for safety and efficacy for 2 years after the second dose, given the high vaccine efficacy, ethical and practical barriers prevent following placebo recipients for 2 years without offering active immunization, once the vaccine is approved by regulators and recommended by public health authorities. Assessment of long-term safety and efficacy for this vaccine will occur, but it cannot be in the context of maintaining a placebo group for the planned follow-up period of 2 years after the second dose.

Fernando P. Polack et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.

doi: 10.1056/NEJMoa2034577

בעיבוד נתונים של מחקר שכלל חלוקה אקראית (רנדומיזציה), יש להקפיד לבדוק כמה משתתפים אמנם קיבלו את כל הטיפול. כלומר, יש צורך לוודא את רמת ההיענות של המשתתפים ה-compliance. בסיום המחקר נקבל בדרך כלל ארבע קבוצות:

- 1- אלו שקיבלו את הטיפול הניסיוני המלא אליו הוקצו,
- 2- אלו שקיבלו טיפול חלקי (ולא השלימו את הטיפול הניסיוני המלא אליו הוקצו)
- 3- אלו שקיבלו את טיפול האינבו המלא אליו הוקצו
- 4- אלו שקיבלו טיפול אינבו חלקי. ולא השלימו את טיפול האינבו המלא אליו הוקצו

במקרה כזה משווים רק את החולים אשר קבלו את הטיפול הניסיוני במלואו (קבוצה 1 לעיל), ל-קבוצות האינבו (הפלצבו), בין אם צויינה עבורן היענות מלאה או חלקית (קבוצות 3,4 לעיל). הקבוצה עם הטיפול הניסיוני החלקי (קבוצה 2 לעיל) אינה מועילה למחקר ונתונה אינם נכללים בעיבוד הנתונים.

לאחרונה נהוג לבחון תוצאות מחקר גם על ידי בחינת כל הנתונים כולל של חולים שהתכוונו לטפל בהם intention to treat, אך לא נכללו במחקר מסיבות שונות.

## 8.6.1.3 Matching. זיווג

זיווג נבדקים לגבי משתנה מתערב אפשרי יימנע בדרך כלל השפעתו של גורם זה. למשל, אם, במחקר הבודק את השפעתה של תרופה ניסיונית חדשה, נרצה למנוע הטיה בשל מגדר, נבחר נבדק ביקורת זכר עבור כל גבר שיקבל את התרופה הנחקרת, ונבחר נבדקת ביקורת עבור כל אישה שתקבל את התרופה הנחקרת. אם, לחילופין, נרצה למנוע הטיה בשל גיל, נבחר נבדק ביקורת באותו גיל עבור כל משתתף המקבל את התרופה הנחקרת. לדוגמה, עבור נבדק בן 59 נבחר נבדק ביקורת בן 59. הזיווג מלכתחילה מתוכנן כך שקבוצת המחקר וקבוצת ההשוואה (קבוצת הביקורת) תהינה דומות מבחינת התפלגותו של הגורם המתערב הפוטנציאלי. ברור, אם כן, שלא יוכל להיות כל קשר באותו מחקר בין הגורם המתערב (המגדר או הגיל בדוגמאות שלעיל) לבין התוצא (הטיפול הנחקר בדוגמה שלעיל), ולכן לא יוכלו המגדר והגיל להיות גורמים מתערבים (ערפלנים) במחקר זה. היות שהזיווג נעשה במהלך איסוף הנתונים התהליך אינו הפיך. אם נרצה אי פעם לשוב לבסיס הנתונים המקורי בכדי להעריך את השפעתו של אחד הגורמים שנחשדו כגורמים מתערבים (כערפלנים) בקשר בין החשיפה לתוצא (מחלה), ברור שלא נוכל לעשות זאת שכן השפעתם בוטלה כשאספנו את הנתונים. אין בידנו נתונים המושפעים מגורם המתערב ששימש כבסיס לזיווג. לעיתים זיווג לפי גורם מתערב אפשרי אך הינו בדרך כלל קשה לביצוע: קשה יהיה למצוא מעשנים ולא מעשנים בני אותו גיל ממש. התהליך מסורבל, יקר ואורך זמן.

עיבוד הנתונים במחקרי מקרה ביקורת מזווגים שונה לחלוטין, ובדרך כלל אינו ניתן לביצוע בתוכנות סטטיסטיות רגילות. לכן ככלל, רצוי להימנע מזווג במחקרי מקרה ביקורת ולהשתמש בשיטות אחרות למניעה ולטיפול בגורמים מתערבים. שיטות עיבוד נתונים במחקרים מזווגים יידונו בפרק מיוחד להלן.

## 8.6.2 טיפול לתיקון השפעת גורמים מתערבים

קיימות שלוש דרכים עיקריות לטיפול בהשפעת גורמים מתערבים לאחר איסוף הנתונים, בשלב עיבוד הנתונים:

- ריבוד: עיבוד נתונים לפי רבדים, כלומר לפי קטגוריות של המשתנה המתערב - Stratification
  - תיקון, שקלול לפי סטנדרד Standardization
  - עיבוד רב משתני Multivariate analysis
- להלן פירוט האופנים השונים המשמשים לטיפול בגורמים מתערבים (בערפלנים, בגורמים מבלבלים).

## 8.6.2.1 ריבוד

עיבוד נתונים לפי רבדים, כלומר לפי קטגוריות של המשתנה המתערב - Stratification ניתן לטפל בהשפעת משתנה מתערב אפשרי לאחר איסוף הנתונים על ידי רבוד, דהיינו, עיבוד נתונים לכל קטגוריה של הגורם המתערב האפשרי.

אם נחזור לדוגמה שלעיל, השפעת העישון על הופעת מחלת לב טרשתית, הרי שיהיה צורך לאסוף נתונים לגבי גורמים מתערבים אפשריים, נניח גיל ומגדר. ידוע כי לגברים סיכון גבוה מזה של נשים טרם חדילת אורח למחלת לב טרשתית. גורמי סיכון נוספים הנם היסטוריה משפחתית (מחלת לב בבני משפחה קרובים מהווה גורם סיכון), רמת כולסטרול LDL גבוהה, רמת כולסטרול HDL נמוכה, משקל עודף וכד'. כדי לטפל באפשרות של התערבות של הגיל, ניתן לעבד את הנתונים ברובדי גיל שונים: נבדוק לחוד את השפעת העישון על בני פחות מגיל 50, ולחוד בבני 50 שנה ומעלה. כדי לטפל באפשרות של התערבות על ידי מגדר, ניתן לעבד את נתוני הגברים בנפרד ואת אלו של הנשים בנפרד. כלומר, נבדוק את השפעת העישון על היארעות מחלת לב טרשתית בגברים לחוד ובנשים בנפרד.

תפישתית, ניתן לראות את עיבוד הנתונים בריבוד כמעין הגבלה (restriction) לאחר איסוף הנתונים, אלא שיש הבדל חשוב, כפי שנאמר קודם, לאחר הגבלה אין בידינו נתונים לגבי חלק מהאוכלוסייה (אם הגבלנו את המחקר לנשים בלבד אין בידינו נתונים לגבי גברים כלל, והמחקר ישים רק לגבי נשים). מאידך גיסא, לאחר ריבוד יש בידינו נתונים לגבי כלל האוכלוסייה; בדוגמה שלעיל גברים ונשים. בשיטות אחרות להלן (תיקנון ועיבוד נתונים רב משתני) נוכל לנצל את כל הנתונים. נוכל אז לברר את השפעת הגורם המתערב, ונוכל גם לטפל בהשפעה זו.

#### 8.6.2.2 תיקנון- סטנדרטיזציה.

ניתן "לעקר" את השפעתו של גורם מתערב על ידי תיקנון לפי סטנדרד מקובל, כלומר שקלול. שקלול כזה נקרא בדרך כלל "תיקנון ישיר": בוחרים אוכלוסיית תקן (סטנדרד) מקובלת (יש להצדיק את הבחירה), ומשקללים את נתוני המחקר לפי התפלגות המשתנה המתערב באוכלוסייה זו. נניח שאנו רוצים לבדוק את השפעת העישון בנשים על לידה מוקדמת. ננקוט במחקר מעקב פרוספקטיבי (כאן תהיה זו שיטה אפשרית וזולה יחסית כיוון שהמעקב מוגבל ל- 9 חודשים), נעקוב אחר נשים הרות מעשנות ולא מעשנות ונבדוק אם הופיעה אצלן לידה מוקדמת (פגות). אנו מעוניינים למנוע את השפעת גיל האם על התוצאות כגורם מתערב אפשרי. במיוחד מעניין אותנו למנוע את השפעת גיל אם צעיר מאד (מתחת ל- 18), וגיל אם מבוגר יותר (מעל גיל 40). במחקר ייאסף מידע לגבי עישון וגיל הנשים ההרות וכמובן אם הלידה הייתה מוקדמת או במועד. המחקר יאפשר את קביעת שיעורי הלידות המוקדמות בלידות של מעשנות ובלידות של אלו שאינן מעשנות בשלוש קבוצות הגיל לעיל. (מספרים ל-אלפי תושבים).

| מספר נשים<br>בגיל זה (100X)<br>בישראל | שיעור ל-1000<br>לידות<br>מוקדמות | מספר לא<br>מעשנות | שיעור ל-<br>1000 לידות מוקדמות | מספר<br>מעשנות | גילים  |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------------------|----------------|--------|
| 100                                   | $5=10/2000$                      | 2,000             | $50=150/3000$                  | 3,000          | $20=<$ |
| 200                                   | $2=4/2000$                       | 2,000             | $40/2,000=20$                  | 2,000          | 20-39  |
| 500                                   | $1=2/2000$                       | 2,000             | $10/1,000=10$                  | 1,000          | +40    |
| 800                                   | $1.3=8/6000$                     | 6,000             | $33.3=200/6000$                | 6,000          | סה"כ   |

כאמור, אנו מעוניינים להשוות את שיעורי הלידות המוקדמות במעשנות ובמי שאינן מעשנות. לכאורה, על פי התוצאות לעיל, בקרב מעשנות יש יותר לידות מוקדמות, בערך  $33.3/1.3$  כלומר  $25.6$ . אולם ייתכן שהתוצאות הנצפות נובעות מהשפעתו של גורם מתערב, למשל, גיל, שכן האוכלוסיות שהושושו שונות בהתפלגות הגילים. לפיכך נבחר באוכלוסיית תקן (סטנדרד) - נניח, אוכלוסיית הנשים בגיל הפוריות במדינת ישראל כולה. קל להצדיק בחירה כזו, אם כי אפשר גם לבחור אוכלוסיות תקן אחרות. נשתמש במספרי הנשים בקבוצות הגיל הנ"ל כמשקלים לשקלול שיעורי הלידות המוקדמות.

נניח שמספרי הנשים באוכלוסיית התקן הם  $10000$ ,  $20000$ ,  $50000$  עבור קטגוריות הגיל: עד - וכולל -  $20$  שנה; בין  $20$  ל- $39$  שנה; גיל  $40$  ומעלה, בהתאמה.

שיעור מתוקן למעשנות יחושב כשיעור שהתקבל בקבוצה זו עבור כל קבוצת גיל, מוכפל בגודל הרובד באוכלוסיית התקן הנבחרת. המספר הנו סכימה על פני כל רובדי הגיל ויחולק לבסוף בכלל אוכלוסיית התקן לקבלת השיעור:

$$(100*50+200*20+500*10)/800=14000/800=17.5$$

השיעור המתוקן בלא מעשנות יהיה, על פי אותה שיטה:

$$(100*5+200*2+500*1)/800=1400/800=1.75$$

בעקבות השוואת שני השיעורים המתוקנים נראה שההבדל הנכון בשיעור הלידה המוקדמת בין אוכלוסיית המעשנות והלא מעשנות הינו ההבדל שבין  $1.75$  ל- $17.5$ , כלומר עישון מעלה את הסיכון ללידה מוקדמת פי  $10$ , ולא פי  $25.6$ , כפי שעלה מן התוצאות הגולמיות.

נדון במתודולוגיה של תיקנון בהרחבה בפרק מיוחד, פרק  $11$ .

### 8.6.2.3. רגרסיה

שיטות רגרסיה זמינות כיום בתוכנות רבות, ומשאפשרות שקלול בו זמני של גורמי סיכון מרובים, וכך מונעות השפעת גורמים מתערבים. פרוט שיטות אלו ניתן בדרך כלל בספרי המחשב והתוכנות או בספרים העוסקים בביוסטטיסטיקה.

### 8.7. הטיות וגורמים מתערבים בהערכת חיסונים כנגד מחלת הקורונה

במאמר שהופיע לאחרונה הובאו נתונים לגבי צפיפות ההיארעות של אשפוזים ותחלואה אחרת אצל אנשים מחוסנים בהשוואה ללא מחוסנים. הנתונים נאספו בניטור יומי בין  $24$  לינואר  $2021$  עד  $3$  לאפריל  $2021$  ולכן מדובר בצפיפות ההיארעות בנתוני אדם-יום.

Haas E et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. The Lancet. Volume 397, Issue 10287, 15–21 May 2021, Pages 1819-1829

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)

דווחו שעורי תחלואה, אשפוזים, אשפוזים בשל מחלה קשה ומות לפי גיל. התוצאות מראות על יעילות גבוהה של החיסונים, ועל הטיה אפשרית בשל גיל אם בודקים יחד נתונים לגבי כל הגילאים ללא ריבוד לפי גיל.

- השוני בין שעורי האשפוז בכל הגילים לעומת שעורי האשפוז ברובדי הגילים מראה על הטיה בשל גיל כגורם מתערב. כדי לקבל מדד מסכם יש לעבד הנתונים לעיקור השפעת הגורם המתערב (גיל). במאמר השתמשו בשיטות רגרסיה על מנת לקבל מדד מסכם של שעורי האשפוז בשל מחלה חמורה.
- השוני בין שעורי האשפוז בגילים השונים מראה על השפעה של הגיל effect modification (ראו פרק 10). ראו לבחון וללמוד הנתונים לכל גיל כיון שיש משמעויות שונות לשעורי האשפוז השונים.

נתוני לא מחוסנים

| גילאים    | מספר מאושפזים בשל מחלה קשה | שעור ל 100000 ימי-אדם של מעקב |
|-----------|----------------------------|-------------------------------|
| 16-44     | 644                        | 0.7                           |
| 45-64     | 1132                       | 5.0                           |
| +65       | 1425                       | 17.0                          |
| כל הגילים | 3021                       | 2.7                           |

נתוני מחוסנים

| גילאים    | מספר מאושפזים בשל מחלה קשה | שעור ל 100000 ימי-אדם של מעקב |
|-----------|----------------------------|-------------------------------|
| 16-44     | 7                          | 0.01                          |
| 45-64     | 62                         | 0.1                           |
| +65       | 295                        | 0.5                           |
| כל הגילים | 364                        | 0.2                           |



8.8 הדדיות ההטיות בין גורמים מתערבים

אם בנתוני מחקר גורם סיכון 1 הנו גורם מתערב לקשר בין גורם סיכון 2 ותוצאה הרי בנתוני אותו מחקר גורם סיכון 2 הנו גורם מתערב בקשר בין גורם סיכון 1 והתוצאה הזו.

8.9 החלטה אם יש התערבות

כדי לקבוע שיש התערבות של גורם 1 בקשר של גורם 2 לתוצאה, צריך לבצע עבוד נתונים גולמי

ואחר כך לבצע עיבוד נתונים שיתחשב באפשרות של גורם מתערב אפשרי, כלומר *a-priori*

גיל הנו תמיד גורם מתערב אפשרי. גם מיגדר הנו גורם מתערב אפשרי אם הגורם הנחקר יכול להיות קשור למיגדר (גנטית, או חברתית).

אם עיבוד הנתונים לאחר התחשבות בגורם המתערב (למשל עיבוד נתונים בקטגוריות (ברבדים) של הגורם המתערב האפשרי) מראה קשר שונה מאשר עיבוד הנתונים הגולמי, עדות הנה שיש התערבות של הגורם המתערב האפשרי.

8.10 אמדן של השפעת גורם מתערב

אפשר למדוד השפעת גורם מתערב על פי השנוי בהערכת הסיכון הגולמי לאחר הטיפול בעוות שנוצר על ידי הגורם המתערב (לאחר ביצוע המחקר)

השיטות שפורטו לעיל בסעיף 8.6.2.1-8.6.2.3 מאפשרות קבלת אמדן ללא השפעת הגורם המתערב, מדד סיכון ללא העוותים במדד הסיכון הגולמי ה- crude risk. יש הקוראים למדד כזה מדד סיכון מתוקן adjusted risk אם כי המונח הזה נכון רק לאחר תיקון לפי תקן כלשהוא.

השוואה של משש הסיכון למדד הסיכון הגולמי מאפשר כאמור הערכת השפעת העוותים על ידי גורם מתערב

הפרש מדד הסיכון יהיה

R - CR

אחוז העוות על ידי הגורם המתערב הנו

$$\frac{CR}{R}$$

אם הגורם המתערב גורם לירידה באמדן הסיכון כלומר ש  $CR > R$  אחוז העוות מתוך כלל מדד הסיכון הנו

$$\text{Risk}_{\text{confounding}} \% = \frac{CR - R}{R} = \frac{CR}{R} - 1$$

אם הגורם המתערב גורם לעליה באמדן הסיכון כלומר ש  $CR < R$  אחוז העוות מתוך כלל מדד הסיכון הנו

$$\text{Risk}_{\text{confounding}} \% = \frac{R - CR}{R} = 1 - \frac{CR}{R}$$

הבטוי אנלוגי לחישובי attributable fraction בסעיף 7.2 לעיל. הבטוי הנ"ל מבטא את "אחוז השפעת הגורם המתערב כלומר: מתוך סך הסיכון הגולמי כמה אחוז ניתן לזקוף לחובת הגורם המתערב.

## 9. מדד מנטל-הנזל (MH) Mantel Haenszel estimator

המדד במהותו הנו מדד מסכם משוקלל לאחר ריבוד לצורך ביטול השפעתו של גורם מתערב. בפרק זה טבלת 2X2 תהיה באותיות קטנות גם במחקר מקרה-ביקורת, כדי לשמור על אחידות בפיתוח הנוסחאות.

המדד קרוי על שם שני חוקרים שהציעו שיטה לחישוב מדד משוקלל לאחר ריבוד, במחקרי מקרה ביקורת. Rothman, Boice ואחרים הרחיבו השימוש במדד למחקרי מעקב ומחקרים המתבססים על מדדי צפיפות היארעות.

9.1 מדד מסכם  $RR_{MH}$  במחקר מעקב.

נניח שבדקנו הקשר בין מיגדר כגורם סיכון ומחלות לב. עישון יכול להיות גורם מתערב. מהטבלה הבסיסית של המחקר נוכל לחשב רק את יחס הסיכונים הגולמי.

|             | גברים | נשים  |
|-------------|-------|-------|
| S+ חולים    | a     | b     |
| S- לא חולים | c     | d     |
|             | $N_1$ | $N_0$ |

$N_1$  מסמן את סך החשופים לגורם הסיכון (הגברים) (אשר כרגיל מסומנים כ-  $N_1$ ) בקבוצה 1 (המעשנים)

$N_0$  מסמן את סך אלו שלא חשופים (הנשים) (אשר כרגיל מסומנים כ-  $N_0$ ) בקבוצה 1 (המעשנים)

נסמן את סך המעשנים והלא מעשנים כ- T

$$T=N_1+N_0$$

ומכאן מדד הקשר הגולמי בין חשיפה לגורם הסיכון ומחלה הנו

$$CRR = \text{Crude risk ratio} = \left(\frac{a}{N_1}\right) / \left(\frac{b}{N_0}\right).$$

נפריד את הנתונים למעשנים ולא מעשנים ונחשב מדד סגולי לכל קבוצה.

נסמן את המעשנים כקבוצה 1 (ונוסיף לכל סמל בטבלה אות 1 לציון הרובד הראשון).

|             | גברים    | נשים     |
|-------------|----------|----------|
| S+ חולים    | $a_1$    | $b_1$    |
| S- לא חולים | $c_1$    | $d_1$    |
|             | $N_{11}$ | $N_{01}$ |

$N_{11}$  מסמן את סך החשופים לגורם הסיכון המגדר (הגברים) (אשר כרגיל מסומנים כ-  $N_1$ ) בקבוצה 1 (המעשנים)

$N_{01}$  מסמן את סך אלו שלא חשופים לגורם הסיכון המגדר (הנשים) אשר כרגיל מסומנים כ-  $N_0$  בקבוצה 1 (המעשנים)

נסמן את סך המעשנים כ-  $T_1$

$$T_1 = N_{11} + N_{01}$$

יחס הסיכון הסגולי ברובד הראשון הנו

$$RR_1 = \text{Specific risk ratio in stratum 1} = \left( \frac{a_1}{N_{11}} \right) / \left( \frac{b_1}{N_{01}} \right)$$

נסמן את הלא מעשנים כקבוצה 2 (ונוסיף לכל סמל בטבלה אות 2 לציון הרובד השני)

|             | גברים    | נשים     |
|-------------|----------|----------|
| S+ חולים    | $a_2$    | $b_2$    |
| S- לא חולים | $d_2$    | $c_2$    |
|             | $N_{12}$ | $N_{02}$ |

$N_{12}$  מסמן את סך החשופים לגורם הסיכון (הגברים)

(אשר כרגיל מסומנים כ-  $N_1$ ) בקבוצה 2 (הלא מעשנים)

$N_{02}$  מסמן את סך אלו שלא חשופים (הנשים) (אשר כרגיל מסומנים כ-  $N_0$  בקבוצה 2 (הלא מעשנים)

נסמן את סך הלא מעשנים כ-  $T_2$

$$T_2 = N_{12} + N_{02}$$

יחס הסיכון הסגולי ברובד השני הנו

$$RR_2 = \text{Specific risk ratio in stratum 2} = \left( \frac{a_2}{N_{12}} \right) / \left( \frac{b_2}{N_{02}} \right)$$

המדד המשוקלל, המסכם את יחס הסיכון בשני הרבדים תוך התחשבות באפשרות של גורם מתערב, אשר הוצע על ידי מנטל והנזל

$$RR_{MH} = \frac{\frac{a_1 N_{01}}{T_1} + \frac{a_2 N_{02}}{T_2}}{\frac{b_1 N_{11}}{T_1} + \frac{b_2 N_{12}}{T_2}}$$

בצורה כללית:

נסמן סיכום נתונים מכל הרבדים באות היונית סיגמא -  $\sum$

כל רובד יסומן באות  $i$  שיכולה לקבל ערכים 1 (עבור רובד ראשון), 2 (עבור רובד שני) 3 (עבור רובד שלישי וכד')

$$RR_{MH} = \frac{\sum \frac{a_i N_{0i}}{T_i}}{\sum \frac{b_i N_{0i}}{T_i}}$$

נוסחא זו נכונה גם ליותר משני רבדים (למשל- כמה קטגוריות של עישון, או קבוצות גיל) כלומר כאשר

$(i=1,2,3,4,\dots)$

דוגמה

|             | גברים | נשים |      |
|-------------|-------|------|------|
| S+ חולים    | 200   | 50   | 250  |
| S- לא חולים | 800   | 950  | 1750 |
|             | 1000  | 1000 | 2000 |

$$CRR = \frac{200/1000}{50/1000} = 4$$

לכאורה ברור הקשר בין מיגדר ומחלת לב. גברים חולים פי 4 במחלת לב לעומת נשים. נבדוק עתה האם עישון הנו גורם מתערב אפשרי, אשר עוות את התוצאות. נעשה זאת על ידי ריבוד לפי עישון, והשוואת הממצאים לנתונים הגולמיים.

לגבי המעשנים (רובד 1):

|             | גברים | נשים |      |
|-------------|-------|------|------|
| S+ חולים    | 6     | 26   | 32   |
| S- לא חולים | 194   | 874  | 1086 |
|             | 200   | 900  | 1100 |

כאן יחס הסיכון הסגולי הנו

$$RR_1 = \frac{6/200}{26/900} = 1.03$$

עבור הלא מעשנים :

|             | גברים | נשים |     |
|-------------|-------|------|-----|
| S+ חולים    | 194   | 24   | 218 |
| S- לא חולים | 606   | 76   | 682 |
|             | 800   | 100  | 900 |

כאן יחס הסיכון הסגולי הנו

$$RR_2 = \frac{194/800}{24/100} = 1.01$$

מדד הסיכום המשוקלל הנו :

$$RR_{MH} = \frac{\frac{6 \cdot 900}{1100} + \frac{194 \cdot 100}{24 \cdot 800}}{\frac{1100}{1100} + \frac{900}{900}} = 1.026 = 1.02$$

המדדים בכל רובד של עישון לא מראים קשר בין מגדר ומחלת לב כללית. גם המדד המשוקלל אינו מראה שיש קשר בין מיגדר (גברים ונשים מעבר לגיל הפוריות), ומחלת לב, למרות שהסיכון היחסי הגולמי הראה קשר חזק, שהיה כנראה בשל גורם מתערב, העישון.

המידע ברבדים (לפי עישון) לא הראה קשר בין מיגדר ומחלת לב וגם סיכום משוקלל של המידע משני הרבדים לא הראה קשר כזה. כך הוצאה השפעת הגורם המתערב, עישון, מבירור הקשר בין מיגדר (גברים ונשים לאחר בלות) למחלת לב.

9.2 מדד מנטל-הנסזל כמדד משוקלל.

מדד MH משקלל את המידע ברבדים, ובדרך כלל יהיה בין הסיכון היחסי הספציפי של הרבדים השונים  $RR_i$ . ניתן להראות כי הבטוי של MH הנו מדד משוקלל.

$$RR_{MH} = \frac{\frac{a_1 N_{01}}{T_1} + \frac{a_2 N_{02}}{T_2}}{\frac{b_1 N_{11}}{T_1} + \frac{b_2 N_{12}}{T_2}}$$

הנו שקלול בהתאמה של  $RR_1$  ו-  $RR_2$  על ידי

$$W_1 = \frac{b_1 N_{11}}{T_1}$$

$$W_2 = \frac{b_2 N_{12}}{T_2}$$

נראה כיצד. נחשב את המונה של החישוב המשוקלל:

$$RR_1 = \frac{a_1}{N_{11}} / \frac{b_1}{N_{01}}$$

לכן, לגבי הרובד הראשון:

$$RR_1 W_1 = \frac{a_1 * N_{01} * b_1 * N_{11}}{N_{11} * b_1 * T_1} = \frac{a_1 N_{01}}{T_1}$$

כך גם לגבי הרובד השני:

$$RR_2 W_2 = \frac{a_2 * N_{02} * b_2 * N_{12}}{N_{12} * b_2 * T_2} = \frac{a_2 N_{02}}{T_2}$$

כלומר, הוכחנו שהאברים במונה של הבטוי של מנטל הנזסל הנם שקלול של הנתונים ברבדים.

ובאופן כללי: נסמן את המשקל היחסי לכל רובד כ-

$$W_i = \frac{b_i N_{1i}}{T_i}$$

$$RR_{MH} = \frac{\sum \frac{a_i N_{0i}}{T_i}}{\sum \frac{b_i N_{1i}}{T_i}}$$

9.3 מדד מסכם  $IDR_{MH}$  במחקר מעקב באוכלוסיה דינמית.

נניח שבדקנו הקשר בין מיגדר כגורם סיכון ומחלות לב במחקר באוכלוסיה דינמית, בה המדד הנכון הנו  $IDR$ . עישון כאמור יכול להיות גורם מתערב.

הפיתוח והנוסחאות דומים לני"ל לגבי מחקר מעקב בכלל:

$$IDR_{MH} = \frac{\sum \frac{a_i N_{0i}}{T_i}}{\sum \frac{b_i N_{1i}}{T_i}} = \frac{\sum W_i IDR_i}{\sum W_i}$$

כאשר השקלול הנו על ידי

$$W_i = \frac{b_i N_{1i}}{T_i}$$

9.4 מדד מסכם  $OR_{MH}$  במחקר מקרה ביקורת.

נניח שבדקנו הקשר בין מיגדר כגורם סיכון ומחלות לב במחקר מקרה ביקורת. היסטוריה של עישון כאמור יכול להיות גורם מתערב. כזכור המדד הנכון במחקר מקרה ביקורת הנו יחס הסיכויים.

מהטבלה הבסיסית של המחקר נוכל לחשב רק את יחס הסיכויים הגולמי.

|             | גברים | נשים |       |
|-------------|-------|------|-------|
| S+ חולים    | a     | b    | $M_1$ |
| S- לא חולים | d     | c    | $M_0$ |

$$cOR = \text{Crude odds ratio} = \frac{ad}{bc}$$

$M_1$  מסמן את סך החולים

$M_0$  מסמן את סך הבריאים

T מסמן את סה"כ המשתפים

בדוגמה לעיל, אילו המידע היה מתקבל ממחקר במבנה מקרה ביקורת, נקבל:

$$\text{crude odds ratio} = cOR = \frac{200 \cdot 950}{800 \cdot 50} = 4.75$$

נפריד את הנתונים למעשנים ולא מעשנים ונחשב מדד סגולי לכל קבוצה.

נסמן את המעשנים כקבוצה 1 (ונוסיף לכל סמל בטבלה אות 1 לציון הרובד הראשון).

|             | גברים | נשים  |          |
|-------------|-------|-------|----------|
| S+ חולים    | $a_1$ | $b_1$ | $M_{11}$ |
| S- לא חולים | $c_1$ | $d_1$ | $M_{01}$ |

$M_{11}$  מסמן את סך החולים (אשר כרגיל מסומנים כ-  $M_1$ ) בקבוצה 1 (הלא מעשנים)

$M_{01}$  מסמן את סך הבריאים (אשר כרגיל מסומנים כ-  $M_0$ ) בקבוצה 1 (הלא מעשנים)

T מסמן את סה"כ המשתפים ברובד הראשון 1

לרובד המעשנים

Specific odds ratio in stratum

$$OR_1 = \frac{a_1 d_1}{b_1 c_1} = \frac{6 \cdot 874}{194 \cdot 26} = 1.04$$

בהתאמה, לרובד השני, רובד הלא מעשנים

$OR_2 = \text{Specific odds ratio in stratum 2} =$



$$= \frac{a_2 d_2}{b_2 c_2} = \frac{194 * 76}{606 * 24} = 1.01$$

אנו רואים שיחסי הסיכויים אומדים בקירוב את יחסי הסיכונים. ההבדלים בין יחסי הסיכויים הספציפיים ויחס הסיכויים הגולמי, מצביעים על כך שהעישון הנו גורם מתערב. מדד מנטל הנסזל הנו :

$$OR_{MH} = \frac{\sum \frac{a_i d_{0i}}{T_1}}{\sum \frac{b_i c_{0i}}{T_1}}$$

שימו לב: במחקרי מקרה ביקורת אין מובן ל-  $N_1$  או  $N_0$  שכן הקבוצות לא הוגדרו מראש כמחקר מעקב. המדד של מנטל והנסזל מתבסס לכן רק על יחס הסיכויים. בשני רבדים  $i=2$  יהיה המדד

$$OR_{MH} = \frac{\frac{a_1 d_1}{T_1} + \frac{a_2 d_2}{T_2}}{\frac{b_1 c_1}{T_1} + \frac{b_2 c_2}{T_2}}$$

$$= \frac{\frac{6 * 874}{1100} + \frac{194 * 76}{900}}{\frac{194 * 26}{1100} + \frac{606 * 24}{900}} = 1.02$$

המדד המסכם אינו מראה קשר, והנו בטווח שבין המדדים הסגוליים של שני הרבדים.

9.5 מדד מנטל-הנסזל ( $OR_{MH}$ ) כמדד משוקלל.

מדד MH משקלל את המידע ברבדים, ובדרך כלל יהיה בין הסיכון היחסי הספציפי של הרבדים השונים  $RR_i$ . ניתן להראות כי הבטוי

$$OR_{MH} = \frac{\frac{a_1 d_1}{T_1} + \frac{a_2 d_2}{T_2}}{\frac{b_1 c_1}{T_1} + \frac{b_2 c_2}{T_2}}$$

הנו שקלול בהתאמה של  $ROR_1$  ו-  $ROR_2$  על ידי  $\frac{b_2 c_2}{T_2} - \frac{b_1 c_1}{T_1}$

אלגבראית :

$$\frac{\sum \frac{a_i d_{0i}}{T_1}}{\sum \frac{b_i c_{0i}}{T_1}}$$

הנו שקלול של יחסי הסיכויים ברבדים על ידי

$$W_i = \frac{b_i c_{0i}}{T_1}$$

ההגיון בשקלול על ידי  $\frac{b_i c_{0i}}{T_1}$  :

השקלול הנו יחסי (פרופורציונלי) לגודל המדגם בכל רובד, וכך לדיוק האומדן בכל רובד (או הפוך לשונות בכל רובד). משום כך אין צורך במספר רב של מקרים בכל רובד. יתכן אפילו **נבדק אחד** חולה (case) ונבדק אחד שהוא בריא להשוואה (control) ברובד או כמה (או כל) הרבדים. נראה לגבי שני רבדים. נחשב את המונה המשוקלל לגבי הרובד הראשון :

$$OR \frac{b_1 c_1}{T_1} = \frac{a_1 d_1}{b_1 c_1} \frac{b_1 c_1}{T_1} = \frac{a_1 d_1}{T_1}$$

כך גם לגבי הרובד השני :

$$OR \frac{b_2 c_2}{T_2} = \frac{a_2 d_2}{b_2 c_2} \frac{b_2 c_2}{T_2} = \frac{a_2 d_2}{T_2}$$

כמו כל מדד משוקלל המכנה הנו סך המשקלים שבהם שוקללו הרבדים :

$$W_1 + W_2 = \frac{b_1 c_1}{T_1} + \frac{b_2 c_2}{T_2}$$

באופן כללי : נסמן את המשקל היחסי לכל רובד כ-

$$W_i = \frac{b_i c_i}{T_i}$$

ונזכור

$$\frac{a_i d_{0i}}{b_i c_{0i}} = OR_i$$

ולכן :

$$OR_{MH} = \frac{\sum \frac{a_i d_{0i}}{T_i}}{\sum \frac{b_i c_{0i}}{T_i}} = \frac{\sum \frac{a_i d_i}{b_i c_i} \frac{b_i c_i}{T_i}}{\sum \frac{b_i c_i}{T_i}} = \frac{\sum \frac{a_i d_{0i}}{T_i}}{\sum \frac{b_i c_i}{T_i}} = \frac{\sum \frac{a_i d_i}{T_i}}{\sum W_i}$$

9.6 מובהקות של הקשר בין גורם סיכון למחלה בטבלה 2X2 לא נביא בפרוט פיתוח נוסחאות מובהקות כיוון שהמובהקות בדרך כלל ניתנת אוטומטית על ידי מחשבים, ובדרך כלל בנוסחאות שונות המאפינות כל תוכנה

אולם נציין נוסחת מנטל האנסזל למובהקות בטבלה 2X2 שהיתה מבין פריצות הדרך באפידמיולוגיה אנליטית. פיתוח הנוסחה נמצא במאמר המקורי של מנטל-האנסזל ובספרות האפידמיולוגית.

נחשב המובהקות בטבלה המשמשת למחקרי אורך או חתך (כלומר למדידת RR, OR) לרבידים  $j$ .

|             | גברים          | נשים           |                |
|-------------|----------------|----------------|----------------|
| חולים S+    | a              | b              | M <sub>1</sub> |
| לא חולים S- | d              | c              | M <sub>0</sub> |
|             | N <sub>1</sub> | N <sub>0</sub> | T              |

$$Mantel - Haenszel - \chi^2 = \frac{[\sum_j a - \sum_j \frac{M_1}{T} N_1]^2}{\sum_j \frac{N_0 N_1 M_0 M_1}{T^2 (T-1)}}$$

## 10. השפעה הדדית של גורמי סיכון

interaction, effect -measure modification

רוב המחלות נגרמות על ידי מספר גורמים ולא על ידי גורם אחד multifactorial diseases ומכאן שתיתכן השפעה הדדית בין גורמי סיכון שונים. דוגמאות מוכרות לרוב: סרטן ראה עלול להגרם על ידי עישון, אך גם על ידי אזבסט. סרטן הפה, הגרון והלוע נגרמים על ידי עישון ואלכוהול. כידוע, גיל ומיגדר משפיעים על היארעות מחלות רבות יחד עם גורמי סיכון אחרים.

## 10.1 השפעה הדדית ואתחול השפעה

יוער רק שתתכן גם השפעה של אתחול השפעה או האצה של השפעה (פוטנציאציה) לדוגמה: גורם A לבדו אינו גורם פעיל (או פעיל מעט או לאט מאוד). רק בנוכחות גורם B יש פעילות של גורם A. זו בעצם הפעילות הביולוגית של כל אנזים או קטליזטור. גורם B יכול להיות גורם סיכון לכשעצמו או גם הוא יכול להיות לא פעיל לכשעצמו אלא בנוכחות גורם A.

## 10.2 השפעה הדדית בהערכת סיבתיות (ראו פרק נרחב בנושא, פרק 15)

גורמי סיכון סיבתיים משפיעים זה על זה: רק אחד מכל 10 מעשנים יחלה בסרטן ראה. ידוע היטב שישנם חולים בסרטן ריאה אשר מעולם לא עישנו. כך הדבר ברוב המחלות משום שרוב המחלות נגרמות על ידי מספר גורמי סיכון, כלומר המחלות הן multifactorial.

## 10.2.1 העישון אינו סיבה מספקת להופעת מחלה

כיוון שברור לכל שעישון עשוי לגרום לסרטן ריאה, אך לא תמיד יחלה המעשן בסרטן ריאה, מסתבר שהעישון הנו סיבה, אך לא סיבה מספקת לתחלואה. יש סיבות נוספות אשר משלימות את הנוק גורם

העישון, כדי ליצור סיבה מספקת שמביאה לתחלואה. וכך כותב Rothman

...complementary causes...act together with cigarette smoking to cause lung cancer... these complementary causes interact biologically with cigarette smoke"

Rothman K. J. *Epidemiology* (2002). An Introduction. Oxford University Press, Oxford (p. 168)

## 10.2.2 העישון אינו סיבה הכרחית להופעת מחלה

כיוון שברור לכל שישנם חולים שלא עישנו מעולם, מסתבר שהעישון אינו סיבה הכרחית לתחלואה בסרטן ריאה. תחלואה בסרטן ריאה נגרמת גם על ידי גורמי סיכון אחרים.

## 10.2.3 מודל העוגיות של Rothman

המודל מסביר גורמים סיבתיים אינם הכרחיים או מספיקים ומדגים מדוע גורם סיבתי ביולוגי, כמו עישון, גורם שיש לו קשר סיבתי להופעת מחלה יכול להיות בעת ובעונה אחת גורם סיכון לא הכרחי, ואף לא מספיק להופעת המחלה. הקשר הסיבתי הביולוגי הנו מוכח ומוכר. יותר סביר מאשר לא שעישון יהיה גורם בהתפתחות סרטן באברים שונים (ריאה, כיס שתן, מערכת הכליות ואברים נוספים).

ואולם, מחד, רק כאשר חוברים לעישון גורמים נוספים מושלמת סיבה מספקת מופיעה המחלה. גורמים נוספים כאלו הנם למשל גנטיקה המאפשרת התפתחות סרטן או תיקון לקוי של נזקי DNA בתאי הגוף, עישון פסיבי על ידי חשיפה לעישון של אחרים אחרים, וגם חשיפה לגומים מסרטנים באויר. העישון הנו אם כן גורם ביולוגי, שאינו מספיק להופעת המחלה. מאידך גיסא תתכנה סיבות נוספות להופעת המחלה, שבהן תושלם סיבה מספקת על ידי גורמים אחרים ולא תהיה מעורבות של עישון. העישון הנו איפוא לא הכרחי להופעת המחלה.

#### 10.3 effect modification השפעה הדדית

השפעה הדדית, interaction מוגדר כשנוי בהשפעת גורם סיכון אחד על ידי גורם סיכון אחר. ההשפעה הנה ביולוגית. אבל מדידת ההשפעה תלויה במדד קשר שיבחרו. לכן נוהגים לבדוק השנוי במדד ההשפעה effect measure modification.

מדדי הקשר של גורם הסיכון (למשל עישון) על תחלואה (למשל, סרטן ריאה), משתנים בקטגוריות של גורם שני (למשל גיל). הכונה למדדי הקשר כמו יחס הסיכונים RR או הבדל הסיכונים RD, משתנים בקטגוריות של גורם סיכון שני, למשל גיל.

אם נשתמש בדוגמה של השפעת עישון על היארעות מחלת לב, נראה שההבדל בהיארעות בין מעשנים ולא מעשנים יקטן עם הגיל, כיוון שיגדל שיעור החולים מבין הלא מעשנים: שכן גם הגיל לכשעצמו הנו גורם סיכון למחלת לב.

השפעה הדדית מתאפיינת אם כן בכך שחוזק הקשר (גודל יחס הסיכונים, יחס הסיכויים הבדל הסיכונים וכד') בין גורם הסיכון (עישון) למחלה (מחלת לב) שונה בקבוצות לפי גורם אחר (גיל).

#### דוגמאות נוספות

- ידוע שהקשר בין עישון לסרטן ריאה יהיה חזק יותר ומדד הקשר (RR או OR או RD) גדול יותר בקבוצת אלו החשופים לאזבסט ונמוך יותר בקבוצת אלו שאינם חשופים.
- ידוע שהקשר בין עישון לסרטן לוע יהיה חזק יותר ומדד הקשר (RR או OR או RD) גדול יותר בקבוצת אלו ששותים אלכוהול ונמוך יותר בקבוצת אלו שאינם צורכים אלכוהול.

#### 10.4 סוגי השפעה הדדית

יוער שהשפעת כל גורם סיכון לכשעצמו, וההשפעה ההדדית, נמדדים במדדי הקשר. למעשה עיבוד הנתונים מראה על השפעה הדדית כפי שנמדדת על ידי שנוי מדדי הקשר והמונח הנכון כאמור לעיל הנו effect measure modification.

ההשפעה ההדדית של שני גורמי סיכון יכולה להתבטא בשלושה אופנים :

1. אין השפעה ההדדית: שיעור המחלה (כפי שנמדד במדד הקשר) בנוכחות שני הגורמים הנו כמצופה מהשפעה של כל אחד מהם בנפרד. במקרה כזה נאמר שהגורמים אינם משפיעים זה על זה. אין אינטרקציה. אין effect modification.
2. ההשפעה ההדדית קיימת ומגבירה את ההשפעה (האפקט): מדדי שיעור המחלה בנוכחות שני הגורמים הנו מעל המצופה מימדד הסיכום (או מכפלת) ההשפעות של כל אחד מהם בנפרד. במקרה כזה נאמר שהגורמים מחזקים זה את זה. יש אינטרקציה חיובית, או סינרגיה synergism. יש effect modification כלומר גורם אחד גורם להשפעה מוגברת של גורם שני.
3. ההשפעה ההדדית קיימת אך לכוון הפחתת מדדי שיעורי המחלה. שיעור המחלה בנוכחות שני הגורמים הנו מתחת למצופה מהשפעה של כל אחד מהם בנפרד, כלומר מדד היארעות המחלה הנו קטן יותר מהמצופה מהשפעה של כל גורם סיכון לבדו. במקרה כזה נאמר שהגורמים מחלישים זה את זה. יש אינטרקציה שלילית. במקרה כזה יש antagonistic effect measure modification: גורם סיכון אחד גורם למדד השפעה מופחת של גורם סיכון שני. כאשר השפעת שני גורמי הסיכון קטנה מהשפעת כל אחד מהם, מדובר על אנטגוניזם.

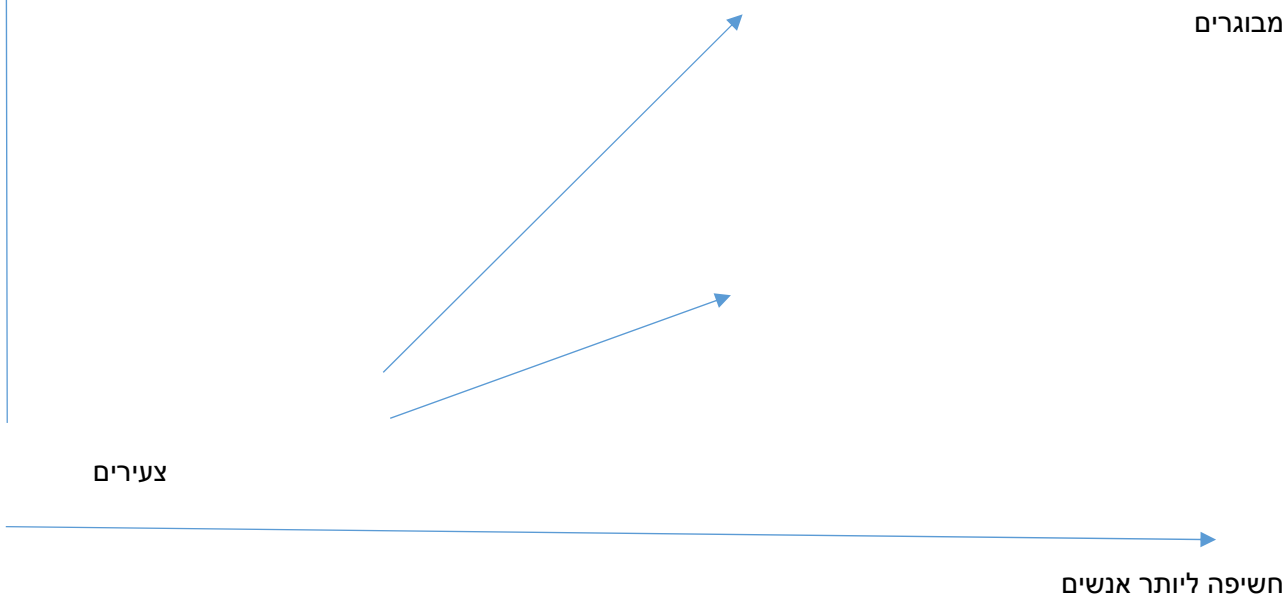
ידוע שחשיפה לזרים ( למשל- מספר ביקורים בקניון) מעלה את הסיכון להדבק בקורונה. נראה הצגה גרפית של הקשר בין מספר חשיפות ותחלואה (או תמותה).

השוו לנתונים המובאים בדיון על גורמים מתערבים (מבלבלים) בסעיף 8.3.2

נדגים ההשפעה ההדדית בגרפים לגבי הפרשי היארעות או ההמצאות, ה- (RD) rate difference גרפים זהים אפשר לשרטט לגבי הערך הלוגריטמי של יחס השעורים, ה- RR, rate ratio, כלומר logRR. גרפים דומים אפשר לשרטט לגבי RR ללא התמרה לוגריטמית.

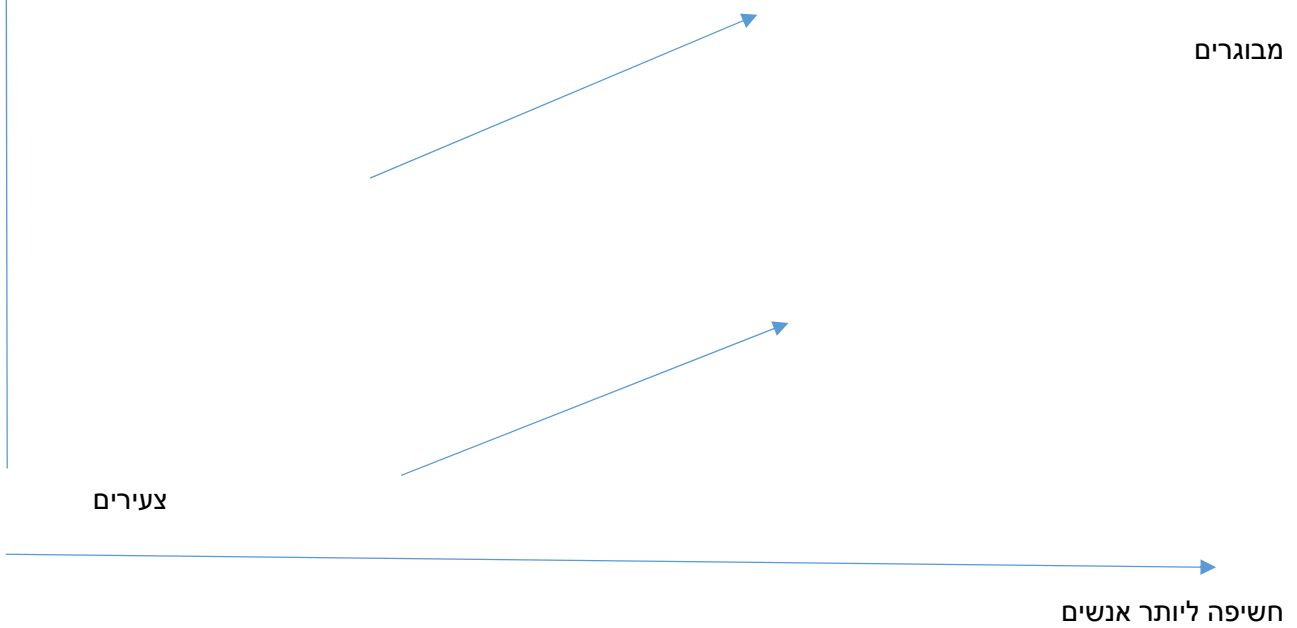
תחלואה,  
תמותה

יש אינטראקציה. מדד הפרש RD בין תחלואה או תמותה ומספר חשיפות לזרים משתנה ואיננו נשאר קבוע. הסיכון גדל יותר עבור מבוגרים יותר. ככל שיש יותר חשיפות לזרים השפעת מספר החשיפות לזרים (למשל ביקור בקניונים) חזקה יותר אצל מבוגרים יותר ואיננה קבועה. Risk Difference, RD גדל ככל שהגיל גדל בשל השפעה הדידית של הגיל ומספר החשיפות.



תחלואה,  
תמותה

הסיכון עבור מבוגרים יותר גדול יותר אבל הפרש הסיכון בין צעירים ומבוגרים לא משתנה  
אין אינטראקציה. הסיכון עבור מבוגרים יותר גדול אבל הפרש הסיכון בין צעירים ומבוגרים לא משתנה  
בשל השפעת מספר החשיפות לזרים.  $Risk\ Difference, RD$  קבוע.





תחלואה,  
תמותה

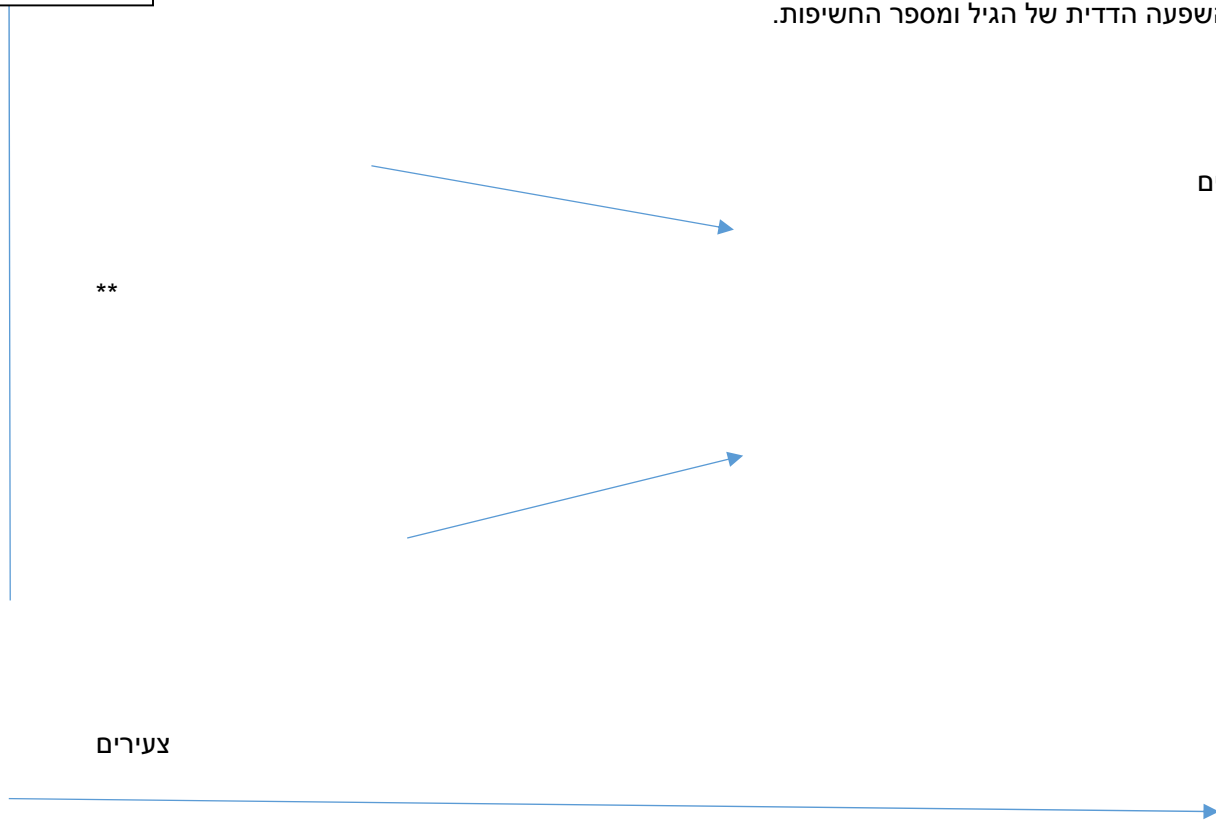
יש אנטגוניזם. הסיכון עבור מבוגרים יותר קטן יותר והפרש הסיכון בין צעירים ומבוגרים יורד. השפעת מספר החשיפות לזרים (למשל ביקור בקניונים) יורדת. Risk Difference, RD קטן יותר בשל השפעה הדדית של הגיל ומספר החשיפות.

מבוגרים

\*\*

צעירים

חשיפה ליותר אנשים



## 10.5 סווג השפעה הדדית

אפשר להגדיר ההשפעה ההדדית לפי המאפיינים הבאים

1. **סוג מדד הקשר** : מדידת ההשפעה ההדדית ושנוי הדדי של מדדי הקשר תלויה במדד הקשר שנבחר.

ההשפעה תהיה שונה במדדי יחס קשר כמו RR, OR, SMR, מאשר במדדי הבדל קשר כמו RD

2. **סוג המודל**:

a. מודל סיכומי: הסיכון של שני גורמים לעומת חיבור פשוט של הסיכונים

b. מודל יחסי: הסיכון של שני גורמים לעומת מכפלה של הסיכונים

## 10.6 מודלים של השפעה הדדית סיכומי ויחסי

כאמור, אפשר לבחון מודל סיכומי ומודל מכפלתי, לכל אחד מימדי הקשר.

## 10.6.1 השפעה הדדית על מדדי סיכון במודל סיכומי

מודל סיכומי בודק את סכום השפעות גורמי הסיכון, בהנחה שהשפעתם מתאימה למודל מתמטי קוי (ליניארי).

השפעה הדדית מחזקת (סינרגיה) במודל סיכומי מוגדרת כאשר הסיכון R משילוב גורמים גדולה מסכום הסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{R_{A,B}} > R_A + R_B$$

השפעה הדדית מחלישה (אנטגוניזם) במודל סיכומי מוגדרת כאשר הסיכון משילוב גורמים קטן מהסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{R_{A,B}} < R_A$$

$$\underline{R_{A,B}} < R_B$$

## 10.6.2 השפעה הדדית על מדדי סיכון במודל מכפלה

מודל מכפלה בודק את השפעות גורמי הסיכון, בהנחה שהשפעתם מתאימה למודל מכפלתי.

השפעה הדדית מחזקת (סינרגיה) במודל סיכומי מוגדרת כאשר הסיכון R משילוב גורמים גדולה ממכפלת הסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{R_{A,B}} > R_A * R_B$$

השפעה הדדית מחלישה (אנטגוניזם) במודל סיכומי מוגדרת כאשר הסיכון משילוב גורמים קטן מהסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{R_{A,B}} < R_A$$

$$\underline{R_{A,B}} < R_B$$

10.7 השפעה החדית במדדי קשר יחסי (SMR, OR, RR)

אם נחלק הביטויים לעיל במדד הייחוס  $R_0$  נקבל הגדרות ההשפעה החדית למדדי קשר יחסיים. נדגים לגבי יחס הסיכונים RR וכך גם באנלוגיה לגבי OR ו-SMR.

10.7.1 השפעה החדית על מדדי קשר יחסי של סיכון **Risk Ratio, RR** מודל סיכומי

כאמור: מודל סיכומי בודק את סכום השפעות גורמי הסיכון, בהנחה שהשפעתם מתאימה למודל מתמטי קוי (ליניארי).

השפעה החדית **מחזקת** (סינרגיה) במודל סיכומי מוגדרת כאשר הסיכון RR משילוב גורמים גדול מסכום הסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{RR_{A,B}} > RR_A + RR_B$$

השפעה החדית **מחלישה** (אנטגוניזם) במודל סיכומי מוגדרת כאשר הסיכון משילוב גורמים קטן מהסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{RR_{A,B}} < RR_A$$

$$\underline{RR_{A,B}} < RR_B$$

10.7.2 השפעה החדית על מדדי קשר של סיכון יחסי **Risk Ratio, RR** במודל מכפלה

מודל מכפלה בודק את השפעות גורמי הסיכון, בהנחה שהשפעתם מתאימה למודל מכפלתי.

השפעה החדית **מחזקת** (סינרגיה) במודל סיכומי מוגדרת כאשר הסיכון R משילוב גורמים גדולה ממכפלת הסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{RR_{A,B}} > RR_A * RR_B$$

השפעה החדית **מחלישה** (אנטגוניזם) במודל מכפלתי מוגדרת כאשר הסיכון משילוב גורמים קטן מהסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{RR_{A,B}} < RR_A$$

$$\underline{RR_{A,B}} < RR_B$$

10.8 השפעה החדית במדדי הבדל של קשר (RD)

אם נחסיר בביטויים בסעיפים 10.6 לעיל את מדד הייחוס  $R_0$  נקבל הגדרות ההשפעה החדית למדדי קשר של הבדל.

10.8.1 השפעה החדית על מדדי הבדל קשר **Risk Difference, RD** במודל סיכומי

כאמור: מודל סיכומי בודק את סכום השפעות גורמי הסיכון, בהנחה שהשפעתם מתאימה למודל מתמטי קוי (ליניארי).

השפעה החדית **מחזקת** (סינרגיה) במודל סיכומי מוגדרת כאשר הסיכון RD משילוב גורמים גדול מסכום הסיכון של כל גורם לכשעצמו (מול העדר גורם הסיכון, ללא התחשבות בגורם הסיכון השני).

$$\underline{RD_{A,B}} > RD_A + RD_B$$

אם נתחשב בגורם הסיכון השני בחישובי הבדלי הסיכון נשתמש בנוסחה אחרת, זהה מבחינה אלגבראית: אם המדידות נעשות באותו מחקר, ובהתייחס לאותו מדד בסיס של סיכון ללא חשיפה לגורמי הסיכון A או B צריך למנוע החסרה כפולה של מדד הבסיס.

אם נשוה כל סיכון ל-  $R_{not A, not B} = R_{00}$ , שהוא סיכון הרקע

$$RD_{A,B} > (R_A - R_{not A, not B}) + (R_B - R_{not A, not B}) \\ = RD_A + RD_B - 2R_{not A, not B}$$

מחסירים את סיכון הרקע הן מסיכון החשיפה לשני גורמי הסיכון, והן מסיכום הסיכונים של שני הגורמים לחוד. באגף ימיני של המשוואה מחסירים את סיכון הרקע **רק פעם אחת** (ולא מכל סיכון לכל חומר בנפרד). זאת כיוון שההשוואה הנה להשפעת שני הגורמים **ללא סיכון הרקע** שהנו גורם סיכון לכשעצמו (תכונות גנטיות, מכלול גורמים נוספים שלא נבדקו).

מכאן, באופן כללי, כאשר ההשוואה הנה לקטגוריה של הסיכון בעת העדר כל חשיפה לשני הגורמים ניתן לחשב את הבדל שיעורי המחלה אם מוסיפים את מדד הרקע

$$RD_{A,B} = R_{A,B} - R_{not A, not B}$$

$$RD_{A,B} = RD_A + RD_B + R_{not A, not B} > (R_A - R_{not A, not B}) + (R_B - R_{not A, not B}) + R_{not A, not B}$$

**השפעה הדדית מחלישה (אנטגוניזם) במודל סיכומי:**

מוגדרת כאשר הסיכון משילוב גורמים קטן מהסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{RD_{A,B}} < RD_A$$

$$\underline{RD_{A,B}} < RD_B$$

10.8.2 השפעה הדדית על מדדי הבדל קשר Risk Difference, RD במודל מכפלה

מודל מכפלה בודק את השפעות גורמי הסיכון, בהנחה שהשפעתם מתאימה למודל מכפלתי.

השפעה הדדית **מחזקת** (סינרגיה) במודל סיכומי מוגדרת כאשר הסיכון R משילוב גורמים גדולה ממכפלת הסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{RD_{A,B}} > RD_A * RD_B$$

השפעה הדדית **מחלישה** (אנטגוניזם) במודל מכפלתי מוגדרת כאשר הסיכון משילוב גורמים קטן מהסיכון של כל גורם לכשעצמו.

$$\underline{RR_{A,B}} < RD_A$$

$$\underline{RR_{A,B}} < RD_B$$

10.9 אינדקס סינרגיה

IS= index of synergy

האינדקס הוצע על ידי Rothman.

10.9.1 אינדקס סינרגיה במדדי הבדל, מודל סיכומי

נדגים השפעות גורמי הסיכון במדדי הבדל הסיכונים ה- RD, risk difference, הזזה ל- attributable risk, AR

Rothman הציע אינדקס של שילוב מחזק של שני גורמים A ו- B:

$$IS = \text{index of synergy} = RD_{A,B} / [RD_A + RD_B]$$

10.9.2 אינדקס סינרגיה במדדי יחס, מודל סיכומי

אם בחרנו לבדוק השפעות גורמי הסיכון במדדי יחס הסיכונים, ה- RR, risk ratio.

Rothman הציע אינדקס של השפעה הדדית מחזקת של שני גורמים A ו- B:

$$IS = \text{index of synergy} = RR_{A,B} / [RR_A + RR_B]$$

ה IS יכול לקבל 4 ערכים כדלקמן

- כאשר IS=1 אין השפעה הדדית, והגורמים פועלים עצמאית.
- כאשר IS<1 יש השפעה מחלישה, והגורמים אנטגוניסטים.
- כאשר IS>1 יש השפעה מחזקת, והגורמים סינרגיסטים.
- כאשר IS=0 יש השפעה מחלישה, הגורמים אנטגוניסטים, ומנטרלים זה את זה.

10.9.3 אינדקס סינרגיה במדדי הבדל, מודל מכפלתי

אם בחרנו לבדוק השפעות גורמי הסיכון במדדי הבדל הסיכונים, במודל מכפלתי

$$IS = \text{index of synergy} = RD_{A,B} / [RD_A * RD_B]$$

10.9.4 אינדקס סינרגיה במדדי הבדל, מודל מכפלתי

אם בחרנו לבדוק השפעות גורמי הסיכון במדדי יחס הסיכונים,

$$IS = \text{index of synergy} = RR_{A,B} / [RR_A * RR_B]$$

- כאשר  $IS=1$  אין השפעה הודדית והגורמים פועלים עצמאית.
- כאשר  $IS<1$  יש השפעה מחלישה, והגורמים אנטגוניסטים.
- כאשר  $IS>1$  יש השפעה מחזקת, והגורמים סינרגיסטים.

## 10.10 סימונים חופפים בספרות

יש המשתמשים בסימונים 1,0 או 1,2 במקום B,A.

למרות הסירבול והחזרות נשתמש בשתי שיטות הסימונים בהתאם לשימוש במאמרים במקוריים כדי להקל על התייחסות למאמרים המקוריים.

$$R_{A, \text{not } B} = R_{1,0}$$

$$R_{\text{Not } A, B} = R_{0,1}$$

$$R_{A,B} = R_{1,1}$$

$$R_{\text{not } A, \text{not } B} = R_{0,0}$$

$$R_A = R_{1,(0,1)}$$

$$R_B = R_{(0,1),1}$$

## 10.10.1 טבלת המרה לסימונים

| משמעות מדד הסיכון                         | סימון<br>במספרים                 | סימון באותיות                      |
|---|----------------------------------|------------------------------------|
| חשיפה לגורם סיכון A בלבד.                 | $R_{A, \text{not } B} = R_{1,0}$ | $R_{A, \text{not } B}$             |
| חשיפה לגורם סיכון B בלבד.                 | $R_{0,1}$                        | $R_{\text{not } A, B}$             |
| חשיפה לגורם סיכון A וגם לגורם סיכון B.    | $R_{1,1}$                        | $R_{A, B}$                         |
| אין חשיפה לגורם סיכון A או לגורם סיכון B. | $R_{0,0}$                        | $R_{\text{not } A, \text{not } B}$ |
| סיכון גולמי לחשיפה ל A                    | $R_{1,(0,1)}$                    | $R_A$                              |
| סיכון גולמי לחשיפה ל B                    | $R_{(0,1),1}$                    | $R_B$                              |

10.10.2 מדדי הקשר המתאימים בשתי שיטות הסימון

מדדי הבדל RD כדלקמן

| משמעות   | סימון במספרים                  | סימון באותיות   |
|--|--------------------------------|---|
| מדד קשר הבדל בין חשיפה לגורם סיכון A בלבד להיארעות המחלה.      | $RD_{1,0} = R_{1,0} - R_{0,0}$ | $RD_{A, \text{not } B} = R_{A, \text{not } B} - R_{\text{not } A, \text{not } B}$ |
| מדד קשר הבדל בין חשיפה לגורם סיכון B בלבד להיארעות המחלה.      | $RD_{0,1} = R_{0,1} - R_{0,0}$ | $RD_{\text{not } A, B} = R_{\text{not } A, B} - R_{\text{not } A, \text{not } B}$ |
| מדד קשר הבדל בין חשיפה לשני גורמי הסיכון A ו B להיארעות המחלה. | $RD_{1,1} = R_{1,1} - R_{0,0}$ | $RD_{A,B} = R_{A,B} - R_{\text{not } A, \text{not } B}$                           |
| הפרש הסיכון הגולמי לחשיפה ל A                                  | $RD_{1,(0,1)}$                 | $RD_A$  |
| הפרש הסיכון הגולמי לחשיפה ל B                                  | $RD_{(0,1),1}$                 | $RD_B$  |

בדומה נוכל לחשב מדדי קשר יחסיים RR. בהחלפת RR ב OR הסימונים ליחס הסיכונים OR

| משמעות   | סימון במספרים                        | סימון באותיות   |
|--|--------------------------------------|---|
| מדד קשר יחסי בין חשיפה לגורם סיכון A בלבד להיארעות המחלה.  | $RR_{1,0} = \frac{R_{1,0}}{R_{0,0}}$ | $RR_{A, \text{not } B} = \frac{R_{A, \text{not } B}}{R_{\text{not } A, \text{not } B}}$ |
| קשר יחסי בין חשיפה לגורם סיכון B בלבד להיארעות המחלה.      | $RR_{0,1} = \frac{R_{0,1}}{R_{0,0}}$ | $RR_{\text{not } A, B} = \frac{R_{\text{not } A, B}}{R_{\text{not } A, \text{not } B}}$ |
| קשר יחסי בין חשיפה לשני גורמי הסיכון A ו B להיארעות המחלה. | $RR_{1,1} = \frac{R_{1,1}}{R_{0,0}}$ | $RR_{A,B} = \frac{R_{A,B}}{R_{\text{not } A, \text{not } B}}$                           |
| יחס הסיכון הגולמי לחשיפה ל A                               | $RR_{1,(0,1)}$                       | $RR_A$  |
| יחס הסיכון הגולמי לחשיפה ל B                               | $RR_{(0,1),1}$                       | $RR_B$  |

## 10.11 דוגמאות למדדי קשר

נבדוק ההשפעה ההדדית של עישון וחשיפה לאזבסט. לשם כך הבה נבדוק יחס הסיכונים RR של ארבע קבוצות:

- קבוצת ההשוואה לכל הקבוצות הנה אלו שלא מעשנים ואינם חשופים לאזבסט. לגבי קבוצה זו הסיכון הנו

$$R_{\text{not A, not B}}$$

- הקבוצה שבה ניתן לבדוק ההשפעה ההדדית של אזבסט ועישון הנה עובדי מפעל אזבסט שהם גם מעשנים. לגבי קבוצה זו הסיכון הנו  $R_{A,B}$ .

- הסיכון לגבי קבוצת המעשנים הנו  $R_A$

- הסיכון לגבי קבוצת העובדים באזבסט הנו  $R_B$

אם נניח שמעשנים חולים בסרטן ריאה פי 10 מלא מעשנים, כלומר  $RR_A = 10$

נניח שעובדי אזבסט חולים בסרטן ריאה פי 5 מאחרים כלומר  $RR_B = 5$

הקבוצה שבה ניתן לבדוק ההשפעה ההדדית של אזבסט ועישון הנה עובדי מפעל אזבסט שהם גם מעשנים.

על פי מודל סיכומי:

אם חשיפה לגורמי הסיכון עישון ואזבסט אינם הדדית, כששניהם פועלים בו זמנית אנו צופים לפי מודל

סיכומי לסיכון של  $RR=15$  לכן:

- כאשר  $RR_{A,B}=15$  אין השפעה הדדית.
- כאשר  $RR_{A,B} > 15$  יש השפעה מחזקת, סינרגיסטית.
- כאשר  $RR_{A,B} < 15$  יש השפעה מחלישה, אנטגוניסטית.

על פי מודל מכפלתי:

אם חשיפה לגורמי הסיכון עישון ואזבסט אינם משפיעים הדדית, כששניהם פועלים בו זמנית אנו צופים לפי

מודל מכפלתי לסיכון של  $RR=50$  לכן:

- כאשר  $RR_{A,B}=50$  אין השפעה הדדית.
- כאשר  $RR_{A,B} > 50$  יש השפעה מחזקת, סינרגיסטית.
- כאשר  $RR_{A,B} < 50$  יש השפעה מחלישה, אנטגוניסטית.

בדיקת אינטרקציה של מדדי יחס ומדדי הבדל מתארים אותה תופעה, הנמדדת באותם נתונים במימדים

שונים. אולם אינטרקציה במדדי הבדל או מכפלה אולי מצביעה על מנגנונים ביולוגיים שונים.



דוגמה סכמאטית:

- $R_{\text{עישון}}=2$ ;  $R_{\text{אזבסט+עישון}}=1$
- $RR=2$ ;  $RD=1$
- אבל אותו מדד יחס יתאים למדד הבדל שונה
- $R_{\text{עישון}}=6$ ;  $R_{\text{עישון+אזבסט}}=3$
- $RR=2$ ;  $RD=3$
- וגם להפך: אותו מדד הבדל יכול להתאים למדדי יחס שונים. לדוגמה
- $R_{\text{עישון}}=2$ ;  $R_{\text{עישון+אזבסט}}=1$
- $RR=2$ ;  $RD=1$
- אבל אותו מדד הבדל יתאים למדד מכפלתי שונה:
- $R_{\text{עישון}}=3$ ;  $R_{\text{עישון+אזבסט}}=2$
- $RR=1.5$ ;  $RD=1$

מסקנה: מדדי מכפלה ומדדי הבדל מודדים הבטים שונים של אותה תופעה ויתכן שאלו מצביעים על משמעות ביולוגית שונה או תהליכים ביולוגיים שונים. מכאן שאין הכרח שמימדי מכפלה ומדדי הבדל יראו השפעה החדית לאותו כוון. דווקא שוני במדדי מכפלה לעומת מדדי הבדל מצביעה על צורך במחקר ביולוגי להבנת הממצאים.

**דוגמה סכמאטית בחיי יום-יום: מדדי יחס והבדל בהשוואה בין משכורות מנהל בנק, עובד בתעשייה, בהקשר להשכלה.**

לפי מדד יחס:

- מנהל בנק מרויח פי 10 מפועל תעשייה
- עובד משכיל (בבנק או בתעשייה) מרויח פי 5 מפועל לא משכיל.
- אם מנהל בנק משכיל מרויח פי 15 מעובד תעשייה לא משכיל נאמר שאין אינטרקציה.
- אם מנהל בנק משכיל מרויח פי 20 נאמר שיש אינטרקציה בין השכלה ומקום עבודה, לפי מודל אדיטיבי אך לא פי מודל מכפלתי.
- אם מנהל בנק משכיל מרויח פי 16 או יותר נאמר שיש אינטרקציה בין השכלה ומקום עבודה, לפי מודל אדיטיבי אך לא פי מודל מכפלתי ( $50 > 20 > 15$ )
- אם מנהל בנק משכיל מרויח פי 51 או יותר נאמר שיש אינטרקציה בין השכלה ומקום עבודה, לפי מודל מכפלתי ובודאי לפי מודל אדיטיבי ( $51 > 50 > 15$ )

לפי מדדי הבדל:

- מנהל בנק מרויח 10 ש"ח יותר מפועל תעשיה
- עובד משכיל (בבנק או בתעשיה) מרויח 5 ש"ח יותר מפועל לא משכיל.
- אם מנהל בנק משכיל מרויח פי 15 מעובד תעשיה לא משכיל נאמר שאין אינטרקציה.
- אם מנהל בנק משכיל מרויח פי 20 נאמר שיש אינטרקציה בין השכלה ומקום עבודה, לפי מודל אדיטיבי אך לא פי מודל מכפלתי.
- אם מנהל בנק משכיל מרויח פי 16 או יותר נאמר שיש אינטרקציה בין השכלה ומקום עבודה, לפי מודל אדיטיבי אך לא פי מודל מכפלתי (15>20>50)
- אם מנהל בנק משכיל מרויח פי 51 או יותר נאמר שיש אינטרקציה בין השכלה ומקום עבודה, לפי מודל מכפלתי ובודאי לפי מודל אדיטיבי (15>50>51)

10.12 סיכום: מדידת השפעה החדית

השפעה החדית תלויה **במודל** שנבחר. בדרך כלל, השפעה משולבת צפויה לפי מודל מכפלתי גבוהה מהצפויה על פי מודל סיכומי. כיוון שמודל מכפלתי צופה השפעה החדית שונה מזו הצפויה על פי המודל הסיכומי, ברור שאיתור השפעה החדית תלוי במודל שנבחר. ברור שכאשר אותרה השפעה החדית על פי מודל **מכפלתי**, על **אחת כמה וכמה** שיש עדות בכך להשפעה החדית על פי מודל סיכומי.

השפעה החדית תלויה במדד שנבחר: AR (זהה ל-RD), או RR

מדד RR או מדד RD יצביעו על השפעה החדית (שהנה שני RR או RD) בצורה שונה. קימות האפשרויות הבאות של שנויי המדד של משתנה אחד בקוטגוריות של משתנה שני

| השפעה החדית<br>לפי שנויי RD | RD                  | השפעה החדית<br>לפי שנויי RR | RR   |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|------|
| קבועה, עולה,<br>יורדת       | קבוע, עולה,<br>יורד | יורדת                       | יורד |
| עולה                        | עולה                | אין                         | קבוע |
| עולה                        | עולה                | עולה                        | עולה |

| השפעה החדית<br>לפי שנויי RR | RR                   | השפעה החדית<br>לפי שנויי RD | RD   |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|------|
| יורדת                       | יורדת                | יורדת                       | יורד |
| יורדת                       | יורדת                | אין                         | קבוע |
| קבועה, עולה,<br>יורדת       | קבוע, עולה,<br>יורדת | עולה                        | עולה |

## 10.13 בירור השפעה החדית במהלך עיבוד הנתונים

בדרך כלל נהוג לבדוק ולטפל ראשית בגורמים מתערבים, ורק אחר כך לבדוק השפעה החדית של משתנים זה על זה ולתארה במהלך עיבוד הנתונים. בעיבוד משתנים על ידי רגרסיה מרובה נהוג לבדוק השפעה החדית על ידי הוספת אבר מכפלה של אברי שני המשתנים השפיעים זה על זה. אם בנוסחת הרגרסיה  $X_1$  מסמן עישון ו-  $X_2$  מסמן חשיפה לאזבסט, נוסף לנוסחת הרגרסיה גם אבר מכפלה  $X_1 X_2$ . אם מקדם אבר המכפלה משמעותי מבחינה סטטיסטית, נאמר שיש עדות להשפעה החדית.

## 10.14 השפעה החדית סטטיסטית והשפעה החדית ביולוגית

השפעה החדית של מדדי קשר במחקר, אם אמנם קיימת למעשה, הנה תופעה ביולוגית: מנגנון ביולוגי גורם להגברת התופעה הפתולוגית (המחלה) כאשר שני הגורמים קיימים בו זמנית. ואולם, כיוון שהגדרת השפעה החדית תלויה במודל המתמטי שבו אנו משתמשים (סיכומי או מכפלתי) ובמדד (RR או RD) משמעותה של השפעה החדית במחקר ספציפי כזו הנה סטטיסטית, ואינה תמיד מאשרת בודאות תופעה ביולוגית. לא תמיד עדות ממחקר אפידמיולוגי להשפעה החדית מוסבר ביולוגית. יתכן ומחקר אפידמיולוגי מצביע על כוון של השפעה ביולוגית (ביוכימית או פונקציונלית), ואולם קשה להסיק על מנגנונים ביולוגיים ממודלים אפידמיולוגיים. למשל, עדות להשפעה לפי מודל מכפלתי או סיכומי אינה בדרך כלל מאפשרת הבנת המנגנון הביולוגי במלואו.

## 10.15 השפעה החדית והכללה

יש להתחשב בהשפעה החדית כאשר רוצים להכליל מידע ממחקר לאוכלוסיה מעבר לאוכלוסית המחקר. אם קיימת השפעה של חשיפה לאזבסט לעישון הרי יהיה לא נכון לתאר קשר בין אחד המשתנים, עישון, להופעת סרטן ריאה ללא התחשבות ברמת החשיפה לאזבסט ויש צורך לתאר הקשר בין עישון וסרטן ריאה בנפרד לאלו החשופים לאזבסט ולאלו שאינם חשופים. וגם ההכללה בין אוכלוסיות אינה נכונה: מחקר לבדיקת שיעורי סרטן ריאה אצל החשופים לאזבסט (אשר יראה שיעורים גבוהים מהצפוי לגבי הידוע לנו מהשפעת עישון לבד וחשיפה לאזבסט לבד) לא ניתן להכללה לאלו שאינם חשופים לאזבסט.

## 10.16 השפעה החדית והשפעה מתערבת

גורמי סיכון יכולים להיות גורמים משפיעים החדית effect modifiers, וגם גורמים מתערבים confounders אשר מטילים את התוצאות. קימות שלוש אפשרויות (לגבי שני גורמי סיכון, כדוגמה):

1. הגורמים משפיעים החדית וגם מתערבים ומטילים את התוצאות.
  2. הגורמים משפיעים החדית אך אינם גורמים מתערבים ואינם מטילים את התוצאות.
  3. הגורמים מתערבים ומטילים את התוצאות אך אינם גורמים המשפיעים זה על זה החדית.
- בעוד שהטיה שיטתית על ידי גורמים מתערבים הנה תופעה סטטיסטית של מחקר ספציפי, מציאת עדות להשפעה החדית במחקר יכולה להצביע על תופעה ביולוגית. ברמת האורגניזם או התא אשר בה שני גורמי הסיכון משפיעים יחד.

10.17 תכנון מחקר שבו יש אפשרות של השפעה הדדית של משתנים כיוון שהשפעה הדדית יכולה לשנות את התוצאות, נחוץ להבדיל בין קבוצות על פי חשיפה לגורמי הסיכון אשר משפיעים זה על זה.

- בשלב תכנון המחקר ראוי לנקוט בהגבלה (restriction): לחקור הקשר בין שיעורי סרטן ריאה ועישון אצל אלו החשופים לאזבסט לחוד ואצל אלו שאינם חשופים לאזבסט לחוד.

או:

- לחקור הקשר בין שיעורי סרטן ריאה ואזבסט אצל מעשנים לחוד ואצל לא מעשנים לחוד. בשלבעיבוד הנתונים לאחר איסוף הנתונים למחקר ראוי לנקוט בריבוד (stratification). כלומר לעבד נתוני שיעורי סרטן ריאה ועישון אצל אלו החשופים לאזבסט לחוד ואצל אלו שאינם חשופים לאזבסט לחוד.

או:

- לעבד נתוני שיעורי סרטן ריאה אצל החשופים לאזבסט אצל מעשנים לחוד ואצל לא מעשנים לחוד. כאשר יש השפעה הדדית נהוג לתאר בנפרד את ממצאי המחקר בסיכום המחקר (בדו"ח או במאמר הסופי) לכל קבוצה של משתנה משפיע.

בניגוד לטיפול בגורמים מתערבים - אנן אנו שואפים לסכם את המידע שכן כך נאבד מידע חשוב לגבי ההשפעה בכל רובד בנפרד.

אם גיל ועישון הנם גורמים מתערבים, נשאף להגיע למדד מסכם אשר מונע את ההטיה בשל הגורמים המתערבים: נתאר השפעת העישון לאחר שנמנעה השפעת הגיל או נתאר השפעת הגיל לאחר שכבר נלקחה בחשבון השפעת העישון.

מאידך אם גיל ועישון הנם גורמי המשפיעים זה על זה הדדית נשאף לתאר השפעת הגיל לחוד אצל מעשנים ולחוד אצל לא מעשנים ונציג את הנתונים בשתי צורות כנ"ל. או לחליפין: נשאף לתאר השפעת העישון לחוד בגיל צעיר ולחוד בגיל מבוגר ונציג את הנתונים בשתי צורות כנ"ל.

## 10.18 השוואה בין גורמים מתערבים וגורמים המשפיעים החדדית

| גורמים עם השפעה חדדית   | גורמים מתערבים   |
|---|--|
| הגורמים הנם גורמי סיכון   | הגורמים הנם גורמי סיכון  |
| נובעים מקשר ביולוגי בין גורמי הסיכון.   | נובעים ממבנה סטטיסטי של המחקר  |
| אם לא מתחשבים בהשפעה החדדית נקבל תוצאה ממוצעת (בשקלול לא ידוע)  | אם לא מתחשב בגורמים מתערבים תהיה הטית התוצאה - לתוצאה לא נכונה   |
| טיפול בשלב תכנון המחקר על ידי הגבלה   | טיפול בשלב תכנון המחקר על ידי הגבלה וגם על ידי שיטות נוספות  |
| טיפול בעיבוד נתונים על ידי ריבוד וייצוג בנוסחת רגרסיה לאבר מכפלה של שני המשתנים   | טיפול בעיבוד נתונים על ידי ריבוד, וייצוג בנוסחת רגרסיה לכל משתנה בנפרד   |
| שואפים לתאר כל קבוצה בנפרד ויש ענין בתאור ההשפעה החדדית   | שואפים להגיע למדד אחיד ולמנוע ההטיה על ידי גורמים מתערבים  |
| השפעה חדדית של מדדי סיכון יכולה להצביע על תהליכים ביולוגים משותפים להשפעת שני גורמי הסיכון על היקרות המחלה וראויה למחקר | ההטיה הנה טכנית ונובעת ממבנה המחקר ושיטות החישוב ואנו מעוניינים למנוע ההטיה שאיננו יכולים ללמוד ממנה על קשר ביולוגי בין גורמי הסיכון להיקרות המחלה |

10.19 דוגמה מספרית מפורטת לעיבוד נתונים למדידת השפעה חדדית של אזבסט וסרטן :

כאמור, לשני גורמי סיכון יש השפעה חדדית על היארעות סרטן ריאה (מסוג מזותליומה) : גורם סיכון A- עישון. גורם סיכון B- חשיפה לאזבסט. בבדיקת ההשפעה החדדית בין עישון, חשיפה לאזבסט והופעת סרטן ריאה, ראוי לבדוק האוכלוסיות הבאות :

- מעשנים,
- מעשנים חשופים לאזבסט,
- חשופים לאזבסט שאינם מעשנים
- ואוכלוסית השוואה לכל הקבוצות של אלו שאינם מעשנים ואינם חשופים לאזבסט.

אחת הדרכים לבצע המחקר הנה לבדוק הסיכון להופעת סרטן ריאה כתוצאה מחשיפה לאזבסט (או אי חשיפה לאזבסט) אצל מעשנים ולא מעשנים. לצורך הדגמה, נבדוק צורות שונות של עיבוד נתונים ונחשב יחס סיכונים, הבדל סיכונים ויחס הסיכויים. אם נבדוק את הטבלה הגולמית, ללא ריבוד לפי עישון נמצא לגבי מעשנים ולא מעשנים יחד :

|                           | חשופים לאזבסט | לא חשופים לאזבסט |      |
|---------------------------|---------------|------------------|------|
| S+ חולים בסרטן ריאה       | 200           | 120              | 320  |
| לא חולים בסרטן ריאה<br>S- | 200           | 1480             | 1680 |
|                           | 400           | 1600             | 2000 |

$$R_B = 200/400 = 0.5 \quad R_{\text{not B}} = 120/1680 \approx 0.071 \quad RR_B \approx 7.0$$

$$RD_B = 0.5 - 0.071 = 0.429 \quad OR_B = 12.3$$

10.19.1 עיבוד נתוני אזבסט בריבוד לפי עישון

לגבי לא מעשנים כלומר בסיס ללא סיכון

|                           | חשופים לאזבסט | לא חשופים לאזבסט |      |
|---------------------------|---------------|------------------|------|
| S+ חולים בסרטן ריאה       | 50            | 40               | 90   |
| לא חולים בסרטן ריאה<br>S- | 150           | 760              | 910  |
|                           | 200           | 800              | 1000 |

$$R_{\text{not A, B}} = 50/200 = 0.25 \quad R_{\text{not A, not B}} = 40/800 = 0.05 \quad RR_{\text{not A, B}} = 5$$

$$RD_{\text{not A, B}} = 0.25 - 0.05 = 0.2 \quad OR_{\text{not A, B}} = 6.3$$

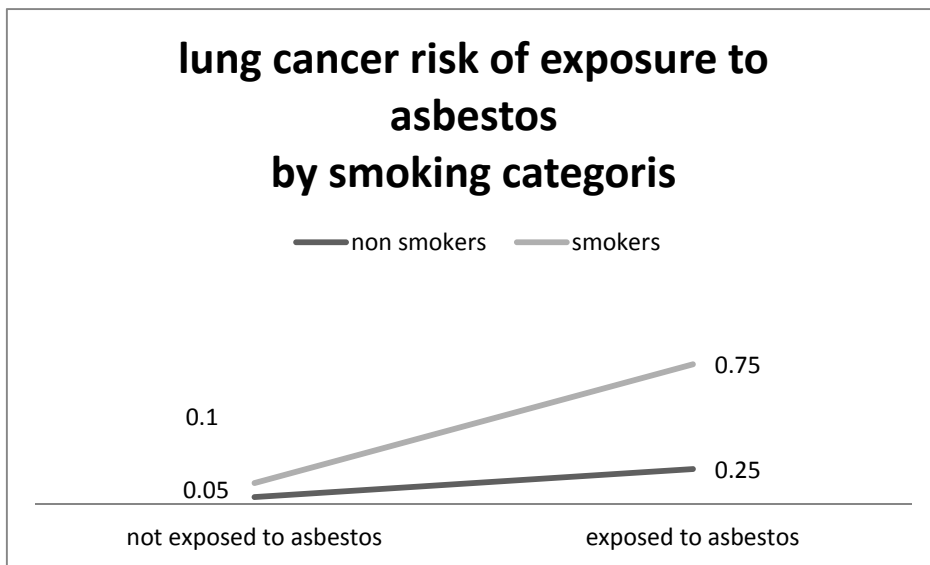
לגבי מעשנים

|                        | חשופים לאזבסט | לא חשופים לאזבסט |      |
|------------------------|---------------|------------------|------|
| חולים בסרטן ריאה S+    | 150           | 80               | 230  |
| לא חולים בסרטן ריאה S- | 50            | 720              | 770  |
|                        | 200           | 800              | 1000 |

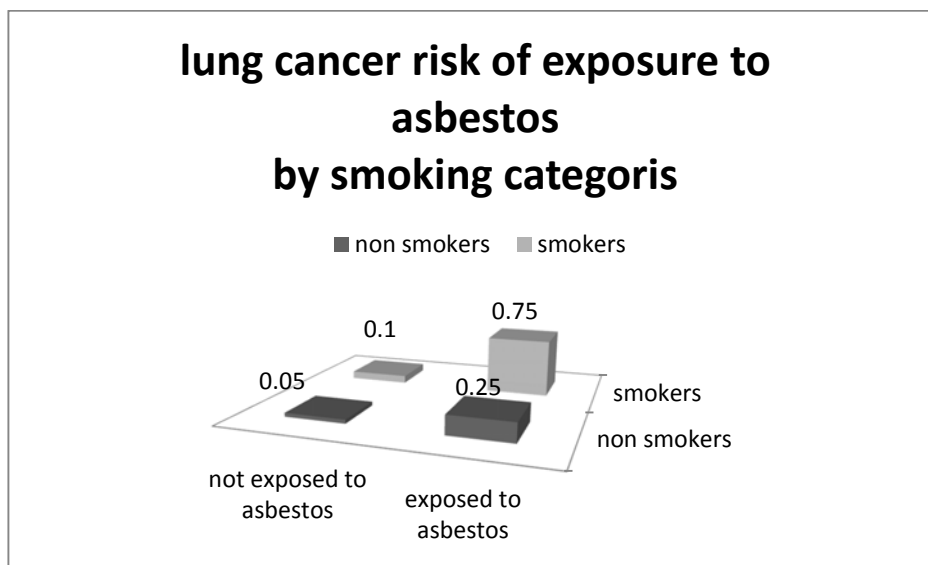
$$R_{A,B} = 150/200 = 0.75 \quad R_{A,not B} = 80/800 = 0.1 \quad RR_{A,B} = 7.5$$

$$RD_{A,B} = 0.75 - 0.1 = 0.65 \quad OR_{A,B} = 27$$

הצגה גרפית של הנתונים



בהצגה גרפית תלת מימדית סיכון של חשיפה לאזבסט בריבוד לפי עישון



בדוגמה המספרית הזו: ברור שיחס הסיכונים מאזבסט אינו הומוגני בשתי האוכלוסיות שהוגדרו על פי העישון. אצל הלא מעשנים הסיכון היחסי הנו פי 5 ואצל המעשנים הסיכון פי 7.5. אין אחידות גם לגבי ה**בדל** הסיכונים מחשיפה לאזבסט: אצל הלא מעשנים הבדל הסיכון הנו ב- 0.2 ואצל המעשנים הבדל הסיכון ב- 0.65. אין אחידות גם לגבי יחס הסיכויים OR: אצל הלא מעשנים יחס הסיכויים הנו 6.3 ואצל המעשנים יחס הסיכויים הנו 27! (כיוון שהמחלה אינה נדירה כלל ועיקר, אין יחס הסיכונים דומה ליחס הסיכויים).

נהוג לציין שהסיכון היחסי אינו אחיד non-homogeneous. במבחנים סטטיסטיים לאחידות homogeneity נראה כי אי אפשר לאשר הנחה של אחידות. חוסר אחידות במדדי השפעה בין הרבדים (כאן ריבוד לפי עישון) מורה על השפעה הדרגתית בין העישון והחשיפה לאזבסט. בנתונים מודגמת תופעה שונה לגמרי: גורם מתערב (מבלבל): יש גם הבדל בין הממד הגולמי למדדים הספציפיים. כלומר יש עדות לכך שעישון הנו גורם מתערב (בנוסף להשפעה ההדרגתית בין עישון וחשיפה לאזבסט).

**חוסר אחידות במדדי השפעה בין הרבדים (כאן ריבוד לפי עישון) מורה על השפעה הדרגתית בין העישון והחשיפה לאזבסט.**

אם נבדוק את הטבלה הגולמית, ללא ריבוד לפי עישון נמצא לגבי מעשנים ולא מעשנים יחד:



|                           | חשופים<br>לאזבסט | לא חשופים<br>לאזבסט |      |
|---------------------------|------------------|---------------------|------|
| חולים בסרטן<br>ריאה S+    | 200              | 120                 | 320  |
| לא חולים בסרטן<br>ריאה S- | 200              | 1480                | 1680 |
|                           | 400              | 1600                | 2000 |

$$R_B = 200/400 = 0.5 \quad R_{\text{not } B} = 120/1680 \approx 0.071 \quad RR_B \approx 7.0$$

$$RD_B = 0.5 - 0.071 = 0.429 \quad OR_B = 12.3$$

יש אם כן הבדל בין המדד הגולמי למדדים הספציפיים. כלומר יש עדות לכך שעישון הנו גורם מתערב (בנוסף להשפעה ההדדית בין עישון וחשיפה לאזבסט).

10.19.2 עיבוד נתוני העישון בריבוד לאזבסט

אותם נתונים הניתנים לעיבוד על פי העישון.

נבדוק עתה את הסיכון הגולמי לסרטן ריאה אצל מעשנים ולא מעשנים

|                           | מעשנים | לא מעשנים |      |
|---------------------------|--------|-----------|------|
| S+ חולים בסרטן ריאה       | 230    | 90        | 320  |
| לא חולים בסרטן ריאה<br>S- | 770    | 910       | 1680 |
|                           | 1000   | 1000      | 2000 |

$$R_A = 230/1000 = 0.23 \quad R_{\text{not } A} = 90/1000 = 0.09 \quad RR_A = 2.6$$

$$RD_A = 0.23 - 0.09 = 0.14 \quad OR_A = 2.99$$

הסיכון היחסי הגולמי לגבי מעשנים הנו 2.6. מעשנים חולים פי 2.6 לעומת לא מעשנים.

ממצא דומה יתקבל אם היינו בוחרים ביחס הסיכויים: 2.99. הבדל הסיכונים הנו 0.14

נרבד עתה על פי החשיפה לאזבסט:

לגבי החשופים לאזבסט:

|                           | מעשנים | לא מעשנים |     |
|---------------------------|--------|-----------|-----|
| S+ חולים בסרטן ריאה       | 150    | 50        | 200 |
| לא חולים בסרטן ריאה<br>S- | 50     | 150       | 200 |
|                           | 200    | 200       | 400 |

$$R_{A,B} = 150/200 = 0.75 \quad R_{\text{not } A,B} = 50/200 = 0.25 \quad RR_{A,B} = 3$$

$$RD_{A,B} = 0.75 - 0.25 = 0.5 \quad OR_{A,B} = 9$$

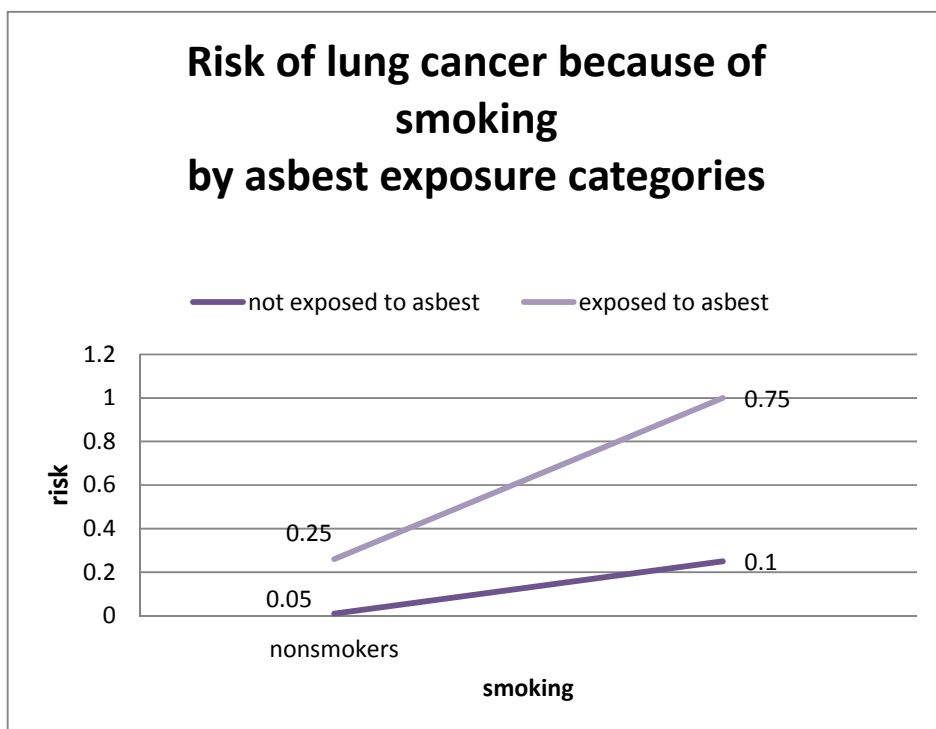
לגבי אלו שאינם חשופים לאזבסט:

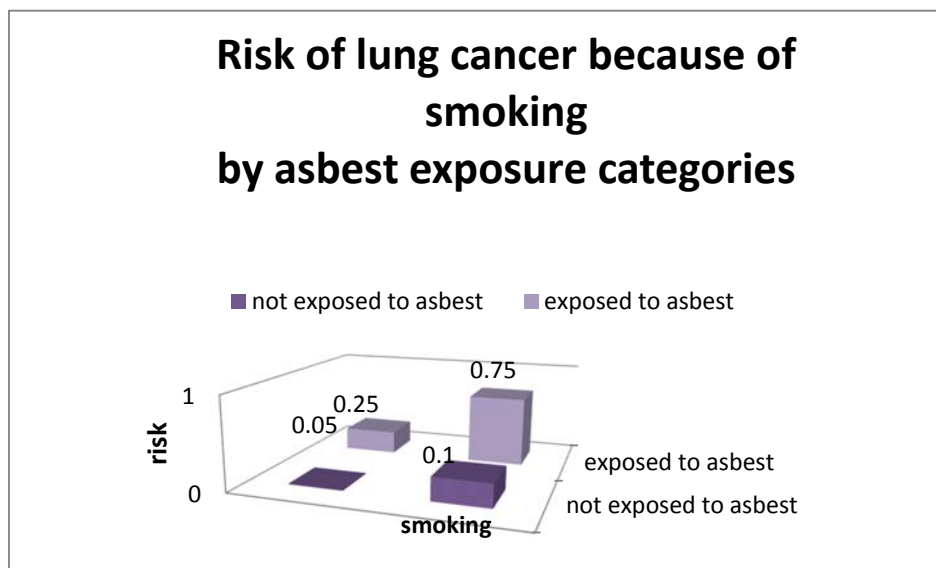
|                           | מעשנים | לא מעשנים |      |
|---------------------------|--------|-----------|------|
| S+ חולים בסרטן ריאה       | 80     | 40        | 120  |
| לא חולים בסרטן ריאה<br>S- | 720    | 760       | 1480 |
|                           | 800    | 800       | 1600 |

$$R_{A, \text{not } B} = 80/800 = 0.1 \quad R_{\text{not } A, \text{not } B} = 40/800 = 0.05 \quad RR_{A, \text{not } B} = 2$$

$$RD_{A, \text{not } B} = 0.1 - 0.05 = 0.05 \quad OR = 2.11$$

בעוד שהסיכון היחסי לסרטן ריאה בשל העישון הנו פי 3 אצל אלו החשופים לאזבסט, הסיכון היחסי בשל העישון הנו פי 2 אצל אלו שאינם חשופים לאזבסט.





הסיכון היחסי בשל העישון הנו פי 2 אצל אלו שאינם חשופים לאזבסט. שימו לב: הסיכון אצל אלו שאינם מעשנים ואינם חשופים לאזבסט  $R_{00}$  הנו  $R_{NE} = 40/800 = 0.05$ , כמו שהיה בחישוב לאחר ריבוד לעישון, בבדיקת הסיכון בשל חשיפה לאזבסט. חוסר אחידות במדדי השפעה בין הרבדים (כאן ריבוד לפי אזבסט) מורה על השפעה הדדית בין העישון והחשיפה לאזבסט. חוסר התאמה בין המדד הגולמי למדדים ברבדים מצביע על כל שהחשיפה לאזבסט הנה גורם מתערב בבירור השפעת העישון על הופעת סרטן ריאה. מאמרים מתקדמים בנושא:

- White IR, Elbourne D. Assessing subgroup effects with binary data: can the use of different effect measures lead to different conclusions? *BMC Medical Research Methodology* 2005, 5:15 doi:10.1186/1471-2288-5-15. <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/5/15>
- Schwartz LM, Woloshin S, Doherty E, Welch HG.) Ratio measures in leading medical journals: structured review of accessibility of underlying absolute risks. *BMJ* 2006;333:1248 doi:10.1136/bmj.38985.564317.7C
- Poole C, Shrier I, VanderWeele TJ. Is the Risk Difference Really a More Heterogeneous Measure? *Epidemiology* 2015;26: 714–718)

## 10.20 קבוצות השוואה בריבוד

עיבוד הנתונים **ברבדים** משתמש, למעשה, כל פעם בקבוצת השוואה **שונה**:  
 בריבוד לפי עישון, למשל, קבוצות ההשוואה הנם אלו ללא חשיפה לאזבסט  
 השיעורים אליהם משוים הנם אז

- אצל מעשנים (וגם ללא חשיפה אזבסט) כלומר  $R_{01}$

- אצל לא מעשנים (וגם ללא חשיפה אזבסט) כלומר  $R_{00}$

בריבוד לפי אזבסט, למשל, קבוצות ההשוואה הנם אלו ללא חשיפה לעישון  
 השיעורים אליהם משוים הנם אז

- אצל חשופים לאזבסט (וגם לא מעשנים)  $R_{10}$

- אצל לא חשופים לאזבסט (וגם לא מעשנים)  $R_{00}$

מאידך, חישובי ההשפעה ההדדית משתמשים בטבלה מסכמת של השיעורים (לפי Rothman)

|                  | מעשנים   | לא מעשנים |
|------------------|----------|-----------|
| חשופים לאזבסט    | $R_{11}$ | $R_{10}$  |
| לא חשופים לאזבסט | $R_{01}$ | $R_{00}$  |

או בהצגה בסימון באותיות

|                  | מעשנים                 | לא מעשנים                          |
|------------------|------------------------|------------------------------------|
| חשופים לאזבסט    | $R_{A,B}$              | $R_{A, \text{not } B}$             |
| לא חשופים לאזבסט | $R_{\text{not } A, B}$ | $R_{\text{not } A, \text{not } B}$ |

מכאן שבעיבוד נתונים לפי רבדים של אזבסט לא מבצעים ההשוואות של

- מעשנים וגם ללא חשיפה אזבסט  $R_{01}$  לעומת  $R_{00}$
- מעשנים וגם עם חשיפה לאזבסט  $R_{11}$  לעומת  $R_{00}$

ובהתאמה

בעיבוד נתונים לפי רבדים של עישון תחסרנה לנו ההשוואות של

- חשופים לאזבסט ולא מעשנים  $R_{10}$  לעומת  $R_{00}$
- חשופים לאזבסט וגם מעשנים  $R_{11}$  לעומת  $R_{00}$

סכמטית שימו לב להבדל בין ההשוואות: בריבוד של טבלאות חשיפה לאזבסט (גורם A) (ותחלואה) לשתי רמות של גורם B (מעשנים ולא מעשנים)) משוים כל עמודה בכל רמה לעמודה השניה

השוואה בריבוד השוואה בין עמודות בכל רובד כאשר ההשוואה בכל רמה הנה לחוסר חשיפה באותו רובד

רובד  $1=B$  (למשל, מעשנים)

|      |   | חשיפה ל-A<br>אזבסט |   |  |
|------|---|--------------------|---|--|
|      |   | +                  | - |  |
| מחלה | + |                    |   |  |
|      | - |                    |   |  |
|      |   |                    |   |  |

↓ ↓  
?

רובד  $0=B$  (למשל, לא מעשנים)

|      |   | חשיפה ל-A<br>אזבסט |   |  |
|------|---|--------------------|---|--|
|      |   | +                  | - |  |
| מחלה | + |                    |   |  |
|      | - |                    |   |  |
|      |   |                    |   |  |

↓ ↓  
?

השוואה לצורך חישוב אינטראקציה השוואה לעמודה של העדר של שני הגורמים A ו-B, מה שמתאים רק לעמודה של חוסר חשיפה ברובד אחד.

מאידך- שימו לב להבדל בין ההשוואות:  
 בחישוב מודיפיקציה של טבלאות חשיפה לעישון (ותחלואה) לשתי רמות של גורם שלישי (נניח חשיפה  
 לאזבסט) משוים כל עמודה לעמודה של העדר מוחלט של חשיפה לשני הגורמים A ו-B

| רובד $1=B$ (למשל, מעשנים) |   |                    |   |  |
|---------------------------|---|--------------------|---|--|
|                           |   | חשיפה ל-A<br>אזבסט |   |  |
|                           |   | +                  | - |  |
| מחלה                      | + |                    |   |  |
|                           | - |                    |   |  |
|                           |   |                    |   |  |

| רובד $0=B$ (למשל, לא מעשנים) |   |                    |   |  |
|------------------------------|---|--------------------|---|--|
|                              |   | חשיפה ל-A<br>אזבסט |   |  |
|                              |   | +                  | - |  |
| מחלה                         | + |                    |   |  |
|                              | - |                    |   |  |
|                              |   |                    |   |  |

השוואה  
 לצורך חישוב  
 אינטראקציה

השוואה  
 לעמודה של  
 העדר  
 חשיפה ל A  
 והעדר  
 חשיפה ל B

?

מה הסיכון היחסי של מעשנים שאינם חשופים לאזבסט, לעומת אלו שלא חשופים כלל לשני גורמי הסיכון?  
 נתונים אלו אינם מתקבלים מעיבוד הנתונים בריבוד לעיל. נצטרך להשתמש בנתונים המוצגים בטבלה  
 כדלקמן

|                              | לא מעשנים<br>החשופים<br>לאזבסט E | לא מעשנים, ולא<br>חשופים לאזבסט<br>NE |      |
|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------|
| S+<br>חולים בסרטן ריאה       | 80                               | 40                                    | 190  |
| S-<br>לא חולים בסרטן<br>ריאה | 720                              | 760                                   | 810  |
|                              | 200                              | 800                                   | 1000 |

$$R_E = R_{A=0, B=1} = R_{01} = 80/200 = 0.4$$

$$R_{NE} = R_{A=0, B=0} = R_{00} = 40/800 = 0.05$$

$$RR = RR_{A \text{ vs no } A \text{ no } B} = RR_{01} = 0.4/0.05 = 8$$

$$RD = 0.4 - 0.05 = 0.35$$

$$OR = 21.1$$

מה הסיכון היחסי של אלו שאינם מעשנים החשופים לאזבסט, לעומת אלו שלא חשופים כלל לשני גורמי הסיכון? נתונים אלו אינם מתקבלים מעיבוד הנתונים בריבוד לעיל. נצטרך להשתמש בנתונים המוצגים בטבלה כדלקמן

|                              | לא מעשנים<br>החשופים<br>לאזבסט E | לא מעשנים, ולא<br>חשופים לאזבסט<br>NE |      |
|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------|
| S+<br>חולים בסרטן ריאה       | 50                               | 40                                    | 190  |
| S-<br>לא חולים בסרטן<br>ריאה | 150                              | 760                                   | 810  |
|                              | 200                              | 800                                   | 1000 |

$$R_E = R_{A=1, B=0} = R_{10} = 50/200 = 0.25$$

$$R_{NE} = R_{A=0, B=0} = R_{00} = 40/800 = 0.05$$

$$RR = RR_{A \text{ vs no } A \text{ no } B} = RR_{10} = 0.25/0.05 = 5$$



$$RD_{vs. no A no B} = 0.25 - 0.05 = 0.20$$

$$OR_{vs. no A no B} = 6.33$$

מה הסיכון היחסי של מעשנים החשופים לאזבסט, לעומת אלו שלא חשופים כלל לשני גורמי הסיכון? נתונים אלו אינם מתקבלים מעיבוד הנתונים בריבוד לעיל. נצטרך להשתמש בנתונים המוצגים בטבלה כדלקמן

|                              | מעשנים וחשופים<br>לאזבסט | לא מעשנים, ולא<br>חשופים לאזבסט |      |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------|
| S+<br>חולים בסרטן ריאה       | 150                      | 40                              | 190  |
| S-<br>לא חולים בסרטן<br>ריאה | 50                       | 760                             | 810  |
|                              | 200                      | 800                             | 1000 |

$$R_E = R_{A=1, B=1} = R_{11} = 150/200 = 0.75$$

$$R_{NE} = R_{A=0, B=0} = R_{00} = 40/800 = 0.05$$

$$RR_{AB vs no A no B} = RR_{AB} = RR_{11} = R_{11} / R_{00} = 0.75 / 0.05 = 15$$

$$RD_{AB vs no A no B} = R_{11} - R_{00} = 0.75 - 0.05 = 0.70$$

$$OR_{AB vs no A no B} = 57$$

שימו לב- המחלה אינה נדירה, וה- OR שונה מאד מה- RR נסכם את הידוע לנו לגבי יחסי הסיכונים בארבעת המצבים השונים לצורך חישוב ההשפעה החדית של אזבסט ועישון

|                     | חשופים לאזבסט            | לא חשופים לאזבסט     |
|---------------------|--------------------------|----------------------|
| חשופים<br>לעישון    | $RR_{AB} = RR_{11} = 15$ | $RR_B = RR_{01} = 8$ |
| לא חשופים<br>לעישון | $RR_A = RR_{10} = 5$     | $RR_{00} = 1$        |

10.21 נתונים אמיתיים- השפעה הדדית של אזבסט וסרטן בדקו את הקשר בין עישון, אזבסט והופעת סרטן ריאה. השתתפו במחקר כ- 12000 עובדים שנחשפו לאזבסט יותר מ- 20 שנה, אשר השוו ליותר מ- 73000 עובדים שלא היו חשופים לאזבסט. אם נקבע ששיעור העובדים שלא היו חשופים לאזבסט ולא עישונו היה 1. זו קבוצת ההשוואה שאיליה ישוו כל קבוצות העובדים האחרות. נמצא, ששיעור התחלואה אצל מעשנים שלא היו חשופים לאזבסט היה 10.9

$$RR_{\text{smokers}}=10.9$$

שיעור התחלואה אצל עובדים שהיו חשופים לאזבסט אך לא עשנו יה 5.2

$$RR_{\text{asbestos}}=5.2$$

אצל אלו אשר גם נחשפו לאזבסט וגם עישנו שיעור התחלואה היה 53.2

$$RR_{\text{smoking +asbestos}}=53.2$$

ברור שיש השפעה הדדית סינרגיסטית שכן אם נניח מודל אדיטיבי היינו צופים לקבל

$$RR_{\text{smokers}} + RR_{\text{asbestos}} - 1 = 10.9 + 5.2 - 1 = 15.1$$

ומאידך מצאנו שיעור גבוה הרבה יותר

$$[RR_{\text{smoking +asbestos}}=53.2] > [RR_{\text{smokers}} + RR_{\text{asbestos}} - 1 = 10.9 + 5.2 - 1 = 15.1]$$

מאידך : במודל מכפלתי, אין עדות להשפעה הדדית סינרגיסטי :

במודל המכפלתי נצפה לסיכון יחסי של 56.7

$$RR_{\text{smokers}} * RR_{\text{asbestos}} = 10.9 * 5.2 = 56.7$$

יש עדויות\_ביולוגיות שבתהליכי התהוות הסרטן נכון להניח מודל אדיטיבי (1999 Brennan)

#### References:

1. Brennan P. Design and nalaysis issues in case control studies addressing genetic susceptibility. IARC Scientific Publications # 148. Lyon, International Agency for Research on Cancer 1999, pp123-32.
2. Hammond EC, Seikoff IJ, Seidman H: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. Annals NY Academy of Science 1979;330:473-490.
3. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Resaerch. Lifetime Learing Publications. London 1982 (pp. 403).
4. Rothman KJ, KellerA. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. Journal of Chronic Disaeses 1972;25:711-716

10.22 מדדים של עודף תחלואה בשל השפעה הדדית

(סימונים במספרים לפי Rothman לשם השוואה למאמר של Rothman, וסימון באותיות כמוסכם).  
העדר השפעה הדדית על בסיס סיכום, מצביעה על העדר השפעה הדדית של גורמי הסיכון בטבע (לגבי אותה תוצאת בריאות)

10.22.1 עודף הסיכון בשל השפעה הדדית IC

IC = the interaction contrast, which is the excess risk due to interaction =

$$= RD_{11} - RD_{10} - RD_{01} =$$

$$= (R_{11} - R_{00}) - (R_{10} - R_{00}) - (R_{01} - R_{00}) = R_{11} - R_{01} - R_{10} + R_{00}$$

$$= (R_{11} - R_{00}) - (R_{10} - R_{00}) - (R_{01} - R_{00}) = R_{A,B} - R_A - R_B + R_{\text{not A, not B}}$$

IC שווה 0 – מה שמצביע על העדר תוספת השפעה בשל סינרגיזם, רק אם ה-RD של גורם אחד (נניח A) קבוע בקטגוריות של הגורם השני (נניח B). כלומר רק אם

$$IC=0$$

if and only if

$$R_{11} - R_{10} = R_{01} - R_{00} \text{ and } R_{11} - R_{01} = R_{10} - R_{00} = R_{A, \text{not B}} - R_{\text{not A, not B}}$$

נחשב לפי הדוגמה המספרית לעיל

$$IC=0.75-0.23-0.5+0.5=0.52$$

10.22.2 עודף יחסי של סיכון בשל השפעה הדדית

ICR = the interaction contrast ratio

ICR = RERI, the *relative* excess risk due to interaction =

the excess risk due to interaction, relative to the risk in the absence of A and B;

$$RERI = IC / R_{00} = IC / R_{\text{not A, not B}}$$

$$\frac{R_{AB}}{R_{00}} - \frac{R_A}{R_{00}} - \frac{R_B}{R_{00}} + 1 = \frac{R_{11}}{R_{00}} - \frac{R_{10}}{R_{00}} - \frac{R_{01}}{R_{00}} + 1 =$$

$$= RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1 = RR_{A,B} - RR_A - RR_B + 1$$

נחשב לפי הדוגמה המספרית לעיל

$$ICR = RERI = 15 - 8 - 5 + 1 = 3$$

הסיכון היחסי בשל ההשפעה הדדית בלבד לעומת אלו שאינם חשופים הנו פי 3 (ללא השפעת העישון או אזבסט לבדם, לעומת אלו שאינם חשופים).

## 10.22.3 החלק שניתן למנוע (או ליחס) להשפעה הדדית

AP (the attributable proportion), which, if positive, is the proportion of cases attributable to the interaction of A, B

AP=

=the attributable proportion due to interaction *among cases* attributable to the combined factors =

$$\begin{aligned} &= IC / R_{AB} = \frac{R_{AB}}{R_{AB}} - \frac{R_A}{R_{AB}} - \frac{R_B}{R_{AB}} + \frac{R_{00}}{R_{AB}} \\ &= 1 - \frac{R_A + R_B - R_{00}}{R_{AB}} \end{aligned}$$

AP=

=the attributable proportion due to interaction *among cases* attributable to the combined factors =

$$\begin{aligned} &= IC / R_{AB} = \frac{R_{AB}}{R_{AB}} - \frac{R_A}{R_{AB}} - \frac{R_B}{R_{AB}} + \frac{R_{00}}{R_{AB}} \\ &= 1 - \frac{R_A + R_B - R_{00}}{R_{AB}} \end{aligned}$$

AP=dividing by  $R_{00}$

$$1 - \frac{RR_{10} + RR_{01} - 1}{RR_{11}} = 1 - \frac{RR_A + RR_B - 1}{RR_{AB}}$$

נחשב לפי הדוגמה המספרית לעיל:

$$AP = 1 - \frac{5 + 8 - 1}{15} = 1 - \frac{12}{15} = 0.2$$

לפי חישוב זה 20% מהתחלואה היה ניתן להמנע אילו לא היתה השפעה הדדית בין העישון והאזבסט.

## 10.22.4 אחוז התחלואה שניתן לייחס להשפעה הדדית, לאלו שהיו חשופים לשני גורמים

The attributable proportion due to interaction among cases attributable to the combined factors ;

The proportion of cases attributable to the interaction of A and B, among subjects exposed to both A and B

AP\*=APstar<sup>Rothman 1986</sup>=

$$\begin{aligned} &= AP^* = AP / [(RR_{AB} - 1) / RR_{AB}] = \\ &= \frac{R_{AB} - R_A - R_B + R_{00}}{[(RR_{AB} - 1) / RR_{AB}]} = \frac{R_{11} - R_{10} - R_{01} + 1}{[(RR_{11} - 1) / RR_{11}]} \end{aligned}$$

נחשב לפי הדוגמה המספרית לעיל

$$\frac{15 - 8 - 5 + 1}{[(15 - 1) / 15]} = \frac{3}{14/15} \cong 3$$

לכן, 3% הנו אחוז התחלואה בסרטן ריאה אשר ניתן לייחס להשפעה הדדית בין עישון וחשיפה לאזבסט, מתוך אלו שנחשפו לשני גורמי הסיכון.

### 10.22.3 המדדים כשאין השפעה הדדית

כל ארבעת המדדים שפורטו לעיל מראים 0 אם אין השפעה הדדית חיובית (מחזקת).

1. interaction contrast (*IC*),
2. the interaction contrast ratio (*ICR*, also called *RERI*, the relative excess risk due to interaction),
3. the attributable proportion due to interaction (*AP*),
4. the attributable proportion due to interaction among cases attributable to the combined factors (*AP\**, or *APstar*),

### 10.22.4 סיכום מדדיים של Rothman

| מדד | מודל                       |                            |
|-----|----------------------------|----------------------------|
|     | מכפלתי                     | אדיטיבי                    |
| RR  | $RR_{A,B} / [RR_A * RR_B]$ | $RR_{A,B} / [RR_A + RR_B]$ |
| RD  | $RD_{A,B} / [RD_A * AR_B]$ | $RD_{A,B} / [RD_A + RD_B]$ |

והטבלה בסימוני מספרים

| מדד | מודל                               |                                    |
|-----|------------------------------------|------------------------------------|
|     | מכפלתי                             | אדיטיבי                            |
| RR  | $RR_{1,1} / [RR_{1,0} * RR_{0,1}]$ | $RR_{1,1} / [RR_{1,0} + RR_{0,1}]$ |
| RD  | $RD_{1,1} / [RD_{1,0} * AR_{0,1}]$ | $RD_{1,1} / [RD_{1,0} + RD_{0,1}]$ |

דיון מקיף וסקירת ספרות מקיפה בנושא אינטראקציה ומגבלות המדדים השונים ניתן למצוא ב-

Abramson, J.H. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 2004, 1: 6

## 11. תיקנון standartization

תיקנון הנה שיטה לטיפול בהטיה בשל גורמים מתערבים (מבלבלים, ערפלנים) בעיבוד הנתונים של מחקר. כאשר התיקנון הנו לפי סטנדרד מקובל התיקנון הנו למעשה הפיכת הנתונים לתואמי הסטנדרד, כלומר סטנדרטיזציה.

## 11.1 מאפיינים עיקריים של שיטת התיקנון לטיפול בהטיה קבועה

## 11.1.1 מטרת התיקנון

תיקנון הינה שיטה לטיפול בהטיה של גורמים מתערבים. מדוע יש צורך בתיקנון? כדי למנוע הטיות על ידי גורם מתערב (הטיה קבועה). תיקנון הנה אחת השיטות לטיפול בגורמים מתערבים confounding factors לאחר איסוף הנתונים.

## 11.1.2 שיטת התיקנון הכללית

שקלול שתי אוכלוסיות נחקרות A ו B השונות זו מזו בשל הגורם המתערב (למשל שונות בהתפלגות גיל) כאשר השקלול נעשה לפי אוכלוסית סטנדרד S, וכך אפשר להשוות בין האוכלוסיות. השקלול מעוות את הנתונים של שתי האוכלוסיות הנחקרות.

## 11.1.3 מה משקללים

בתקנון ישיב משקללים את השיעורים (באוכלוסיות A ו B) על ידי גודל הרבדים באוכלוסית S; בתקנון עקנף משקללים את גודל הרבדים (באוכלוסיות A ו B) לפי השיעורים באוכלוסית S

## 11.1.4 התיקנון אינו מאפשר הערכת התחלואה אלא רק בהשוואה למחקר אחר.

כיוון שהתיקנון מעוות בכוונה את התפלגות השיעורים או גודל הרבדים הקשר בין תחלואה וחשיפה באוכלוסיות A, B אינו נכון ואין לו משמעות

שיעורים מתוקננים של תחלואה **אינם מאפשרים אומדן תחלואה**. למשל שיעורים מתוקננים של היארעות סרטן אינם מאפשרים הערכת תחלואת סרטן באוכלוסיה.

השיעורים המתוקננים מאפשרים השוואת אוכלוסיות שנתונייהן עברו תיקנון (A, B).

מהשוואת שיעורים מתוקננים אפשר לומר שאוכלוסיה A חולה יותר מאוכלוסיה B

אי אפשר לאמוד את התחלואה באוכלוסיה A או B

לדוגמה: אם נעשה תיקנון על פי אוכלוסית ישראל למקרי סרטן באזור חיפה ובאזור ירושלים, נוכל להשוות ונשווה בין המדדים המתוקננים ונוכל כך לדעת היכן יש תחלואת סרטן גבוהה יותר- בחיפה או בירושלים ללא השפעת הגיל כגורם מתערב.

בנוסף לכך נוכל גם להשוות את המדד המתוקנן של מקרי סרטן בחיפה או בירושלים למקרי סרטן בארץ כולה, כלומר נוכל להשוות לאוכלוסית הסטנדרד, שהיא אוכלוסית ישראל. אבל לא נוכל לאמוד תחלואת הסרטן על פי השיעורים המתוקננים.

### 11.1.5 אומדן ההטיה הקבועה לאחר תיקון

כיצד נזהה שאמנם קיימת הטיה ורצוי לתקן בשל גורמים מתערבים? כמו בכל עיבוד נתונים, נשווה את השיעורים הסגוליים לקטגוריות של גורם מתערב אפשרי לשיעור הגולמי הכולל. אם יש הבדל בין השיעורים הסגוליים לשיעור הגולמי, כנראה שיש הטיה. למשל

1. אם נרצה לבדוק האם יש הטיה אפשרית בשל גיל, נשווה השיעורים בקטגוריות של גיל 10-20, 20-30, 30-40, 40-50 וכו' עם השיעור הכולל הגולמי.
2. אם נרצה לבדוק האם יש הטיה אפשרית בשל מיגדר, נשווה שיעורי תחלואה לנשים ולגברים, לעומת השיעור הכולל.
3. **לאחר** תיקון- תהליך מתמטי שיוסבר להלן- ניתן **להשוות** אוכלוסיות זו לזו (אם תוקננו, לגבי הגורמים המתערבים, לפי אותו סטנדרד) וניתן גם להשוות לאוכלוסית הסטנדרד. בדוגמה לעיל: לאחר תקנון לא נוכל לדעת מהשיעורים המתוקננים מה שיעור התחלואה בכל אזור

### 11.1.6 הטיה על ידי גורם אחר

השוואת שיעורי המחלה הגולמיים בשתי אוכלוסיות עלולה להיות מוטה בשל גורמים אחרים (אף הם גורמי סיכון למחלה) אשר מתערבים בקשר בין גורם הסיכון הנחקר והתוצאה הבריאותית. למשל השוואת שיעורי תחלואה במחלות זהומיות בין אוכלוסיה מערבית (שבה יש יותר מבוגרים) לאוכלוסיה באפריקה (שבה יש יותר צעירים) תהיה מוטה בשל גורם מתערב, הגיל. אין להשתמש, איפוא, לצורך השוואה בשיעורים הגולמיים כמדד מסכם של הקשר בין תחלואה לגורם סיכון או כמדד מסכם של התחלואה באוכלוסיות אם האוכלוסיות אינן דומות לגבי גורמי סיכון אפשריים, כגון גיל, מיגדר, מצב כלכלי וכד'. ומאידך, יש צורך למצוא דרך להשוות את המידע לגבי אוכלוסיות ללא הטיה בשל גורמי סיכון ידועים אחרים.

### 11.1.7 דוגמאות:

#### **דוגמה 1. שוני בגיל בין שתי אוכלוסיות:**

גיל הינו גורם שמשנה (מטה) שיעורים גולמיים במידה רבה. אם נשווה שיעורי סרטן או מחלות לב באוכלוסיה צעירה (למשל באפריקה) לאוכלוסיה מבוגרת (למשל במדינה מפותחת כמו ארה"ב) יהיה לא נכון להשוות את השיעורים הגולמיים. טווח גילאים שונה של האוכלוסיות יגרום לשינויים בשיעורי המחלות אשר לא יאפשרו השוואה.

רמז לכך שגיל יכול להוות גורם מתערב יהיה כאשר שיעורים סגוליים של סרטן יהיו שונים בקטגוריות שונות של גיל ושונים מהשיעור הגולמי (אישור להטיה יהיה כאשר השיעורים הסגוליים יהיו שונים מהשיעור המתוקנן, לאחר התיקון).

#### **דוגמה 2. שוני בגיל בין שתי אוכלוסיות:**

השוואת שיעורי פגות גולמיים בין לידות של נשים מעשנות ללידות של נשים לא מעשנות עלולה להיות מוטה על ידי גיל הנשים בשתי הקבוצות.

רמז לכך שגיל יכול להוות גורם מתערב יהיה כאשר שיעורים סגוליים של פגות יהיו שונים בקטגוריות שונות של גיל ושונים מהשיעור הגולמי (אישור להטיה יהיה כאשר השיעורים הסגוליים יהיו שונים מהשיעור המתוקן, לאחר התיקון).  
מכאן שיש להתאים את השיעורים הגולמיים אצל נשים מעשנות ולא מעשנות כך שיהיו ברי השוואה, תוך כדי טיפול בגורם המתערב, למשל גיל, החיצוני לשאלת המחקר.

### **דוגמה 3. שוני בזמן באותה אוכלוסיה:**

אם משווים שינויים בזמן של שיעורי תמותה גולמיים בזמנים שונים, לאותה אוכלוסיה, עלול להיווצר עיוות בשל שינויים במבנה הגילאים באוכלוסיה בשל הזמן שחולף. ידוע שקיימים יותר אנשים מבוגרים בעולם המערבי. אם נשווה שיעורים גולמיים של תמותה בשנת 1970 ובשנת 2000 נצפה לעליה בתמותה רק בשל הזדקנות האוכלוסיה! ולא בגלל תחלואה גבוהה יותר.  
רמז לכך שזמן יכול להוות גורם מתערב יהיה כאשר שיעורים סגוליים של תמותה יהיו שונים בקטגוריות שונות של זמן (בשנים שונות) ושונים מהשיעור הגולמי (וגם מהשיעור המתוקן).

### **דוגמה 4. שוני בהרגלי עישון בין שתי אוכלוסיות:**

השוואת שיעורי לידות פג גולמיים בין לידות פג של נשים צעירות ללידות פג של נשים מבוגרות עלולה להיות מוטה על ידי הרגלי העישון של הנשים בשתי הקבוצות. מכאן שיש להתאים את השיעורים הגולמיים כך שיהיו ברי השוואה, תוך כדי טיפול בגורם המתערב, העישון, החיצוני לשאלת המחקר. רמז לכך שעישון יכול להוות גורם מתערב יהיה כאשר שיעורים סגוליים של פגות יהיו שונים בקטגוריות שונות של הרגלי עישון (לא עישנו מעולם, מעשנות מעט, מעשנות הרבה).

נדגיש: כמו שגיל עלול להיות גורם מתערב במחקר הבודק שיעורי פגות אצל מעשנות ולא מעשנות (ולכן יש לתקן לפי גיל) כך גם עישון יכול להיות גורם מתערב במחקר הבודק שיעורי פגות אצל נשים בגילאים שונים ולכן יש לתקן לפי דרגת עישון.

גורמים נוספים, כמו מיגדר (מין), רמת השכלה, רמת הכנסה וכד' עלולים אף הם להטות את השיעורים הגולמיים.



## 11.2 טכניקה של תיקנון- שימוש בממוצע משוקלל

אחת השיטות המוכרות ביותר לטיפול בגורם מתערב כזה הינה תיקנון לפי תקן מוסכם ומכאן שם השיטה תיקנון, ובלועזית סטנדרטיזציה או adjustment. עיקרה של השיטה הינה השוואת התפלגות הגורם המתערב בשתי האוכלוסיות על פי "סטנדרד" שנקבע. השיטה בודקת מה היו הממצאים לו היו התפלגויות הגורם המתערב דומות בין הקבוצות המשוות. השיעור המתוקן, standardized rate או adjusted rate הינו שיעור מלאכותי, היפותטי, אשר היה נצפה אילו היה פילוג המאפיין (הגיל) באוכלוסיה דומה לאוכלוסית הסטנדרד. כיוון שהשיעורים באוכלוסיות המשוות מתורגמים בעזרת חישובים לשיעורים מלאכותיים המסתמכים על אותה התפלגות (של אוכלוסית הסטנדרד), ניתן להשוות ביניהם.

לדוגמה: אם גיל הינו גורם מתערב כאשר משווים שתי אוכלוסיות, שואפים להתאים את התפלגויות הגילאים בשתי האוכלוסיות לפי סטנדרד. כאשר התפלגות הגילאים זהה, אין השפעה של הגיל ואיננו חוששים מעיוות ההשוואה בשל הגיל.

- טכנית, התיקנון בעיקרו הינו חישוב ממוצע משוקלל על פי משקלים שנבחרים לפי שתי שיטות: **בשיטה "הישירה"** נבחרים משקלים מאוכלוסית סטנדרד והשיעורים מאוכלוסית המחקר.
- **בשיטה "הלא ישירה"** נבחרים משקלים מאוכלוסית המחקר והשיעורים מאוכלוסית הסטנדרד.

11.2.1 סימונים אלגבראיים לנוסחאות תיקנון:

אוכלוסית המחקר A:

| שיעורי התחלואה (או תמותה) בקבוצת מחקר A | מספר החולים (או המתים) בקבוצת מחקר A | מספר אנשים באוכלוסיה הכללית                      | מס' רובד של הגורם המתערב (קבוצת גיל) |
|---|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| $\frac{A_j}{W_{A_j}}$                   | $A_j$                                | $W_{A_j}$  | $J$                                  |
| $\frac{A_1}{W_{A_1}}$                   | $A_1$                                | $W_{A_1}$  | 1                                    |
| $\frac{A_2}{W_{A_2}}$                   | $A_2$                                | $W_{A_2}$  | 2                                    |
| $\frac{A_3}{W_{A_3}}$                   | $A_3$                                | $W_{A_3}$  | 3                                    |
| $\frac{A_4}{W_{A_4}}$                   | $A_4$                                | $W_{A_4}$  | 4                                    |
| $\frac{A}{N_A}$                         | $A$                                  | $N_A = W_A =$<br>$= \sum N_{A_j} = \sum N_{B_j}$ | TOTAL                                |

נשתמש במינוח אנלוגי לגבי קבוצת מחקר כלשהיא B, C וכד'

## אוכלוסית המחקר B:

| מס' רובד של הגורם המתערב (קבוצת גיל) | מספר אנשים באוכלוסיה הכללית               | מספר החולים (או המתים) בקבוצת מחקר B | שיעורי התחלואה (או תמותה) בקבוצת מחקר B |
|--------------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| $J$                                  | $W_{B_j}$                                 | $B_j$                                | $\frac{B_j}{W_{B_j}}$                   |
| 1                                    | $W_{B_1}$                                 | $B_1$                                | $\frac{B_1}{W_{B_1}}$                   |
| 2                                    | $W_{B_2}$                                 | $B_2$                                | $\frac{B_2}{W_{B_2}}$                   |
| 3                                    | $W_{B_3}$                                 | $B_3$                                | $\frac{B_3}{W_{B_3}}$                   |
| 4                                    | $W_{B_4}$                                 | $B_4$                                | $\frac{B_4}{W_{B_4}}$                   |
| TOTAL                                | $N_B = W_B = \sum N_{B_j} = \sum N_{B_j}$ | $B$                                  | $\frac{B}{N_B}$                         |

נשתמש במינוח אנלוגי לגבי קבוצת מחקר כלשהיא B, C וכד'

## אוכלוסית הסטנדרד S

| שיעור התחלואה (או תמותה) בקבוצת הסטנדרד | מספר החולים (או המתים) בקבוצת הסטנדרד | מספר אנשים באוכלוסיה | מס' רובד של הגורם המתערב (קבוצת גיל) |
|---|---------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| $\frac{S_j}{W_{S_j}}$                   | $S_j$                                 | $W_{S_j}$            | $j=$                                 |
| $\frac{S_1}{W_{S_1}}$                   | $S_1$                                 | $W_{S_1}$            | 1                                    |
| $\frac{S_2}{W_{S_2}}$                   | $S_2$                                 | $W_{S_2}$            | 2                                    |
| $\frac{S_3}{W_{S_3}}$                   | $S_3$                                 | $W_{S_3}$            | 3                                    |
| $\frac{S_4}{W_{S_4}}$                   | $S_4$                                 | $W_{S_4}$            | 4                                    |
| $\frac{S}{N_S} = \frac{S}{W_S}$         | S                                     | $N_S = W_S$          | TOTAL                                |

## 11.2.2 מה הוא שקלול?

שימוש במדד משוקלל שכוח מאד. למעשה כל ממוצע רגיל הנו מדד משוקלל כאשר המשקל היחסי של כל ערך הנו מספר הערכים המסוכמים לצורך חישוב הממוצע. ניקח לדוגמה חישוב ממוצע של קבוצת המספרים הבאים המיצגת נניח ערכים של שביעות רצון (הנספר מ-1 עד 5)

1,1

2,2,2,2

3,3,3,3,3,3

,4,4,4,4,4

5,5,5

ממוצע שביעות הרצון יחושב על ידי מכפלת כל ערך (במקרה זה : 1,2,3,4,5) בכמה פעמים הופיע כל ערך כזה שהוא המשקל היחסי בסיכום לצורך חישוב הממוצע

המספר 1 הופיע 2 פעמים לכן משקלו לצורך חישוב הממוצע יהיה 2,  
 המספר 2 הופיע 4 פעמים לכן משקלו לצורך חישוב הממוצע יהיה 4,  
 המספר 3 הופיע 6 פעמים לכן משקלו לצורך חישוב הממוצע יהיה 6,  
 המספר 4 הופיע 5 פעמים לכן משקלו לצורך חישוב הממוצע יהיה 5,  
 המספר 5 הופיע 3 פעמים לכן משקלו לצורך חישוב הממוצע יהיה 3,

נחשב החשיבות של כל ערך על ידי הכפלתו במשקלו

$$1*2=2$$

$$2*4=8$$

$$3*6=18$$

$$4*5=20$$

$$5*3=15$$

הממוצע מחושב על ידי סיכום המכפלות של הערכים במשקלים

$$2+8+18+20+15=63$$

במשקלים וחלוקה בסך המשקלים  $2+4+6+5+3=20$

ולכן הממוצע הנו  $63/20$

## 11.2.3 צורה כללית של ממוצע משוקלל

כדי לתקן את השיעור הגולמי מחשבים שיעור מתוקן. ביטוי מתמטי כללי של שיעור מתוקן הינו

$$\text{Adjusted Rate} = \text{AR} = \frac{\sum W_j R_j}{\sum W_j}$$

כדי לתקן את השיעור הגולמי (crude rate, CR) מחשבים שיעור מתוקן. ביטוי מתמטי כללי של שיעור מתוקן AR (adjusted rate) כאשר לכל רובד של הגורם המתערב J השיעורים  $R_j$  משוקללים (weighted) על פי משקלים של גודל אוכלוסיה בכל רובד של הגורם המתערב  $W_j$ .

11.2.4 מתי ממוצע של שיעורים משוקללים הינו שיעור סטנדרטי?

השיעור המתוקן נקרא גם שיעור שעבר סטנדרטיזציה אם מרכיב השקלול או שהשיעור בא מאוכלוסיה מוסכמת כאוכלוסית סטנדרד.

Adjusted Rate (AR) = standardized rate (SR)

11.2.5 השיעור הגולמי כממוצע משוקלל

השיעור הגולמי בכל רובד (למשל בכל קבוצת גיל) הנו

$$CR_{A_j} = \frac{A_j}{W_{A_j}}$$

השיעור הגולמי באוכלוסיה A הינו למעשה ממוצע משוקלל של השיעורים ברבדים J של גורם הסיכון (נניח גיל) המתערב, על פי מספרי האוכלוסין בכל רובד של אוכלוסיה A כלומר  $W_{A_j}$ .

$$W_{A_j} = \frac{A_j}{W_{A_j}}$$

שהרי

$$\text{Crude rate in population A} = CR_A = \frac{A}{N_A} = \frac{\sum_j \frac{A_j}{W_{A_j}} W_{A_j}}{\sum_j W_{A_j}}$$

השיעור הגולמי הינו איפוא למעשה, במהותו, בצורת ממוצע משוקלל:

$$CR_A = \frac{\sum W_j R_j}{\sum W_j}$$

כאשר השקלול נעשה על פי המשקלים  $W_j$  של האוכלוסיה הנדונה (בדוגמה שלפנינו A)

$$W_j = N_{A_j}$$

11.2.6 מתי ניתן להשתמש בטכניקת התיקון:

תיקון מתאים למצב שבו הגורם **המתערב הינו גורם בדיד** (קטגורי). לדוגמה: מין (שתי קטגוריות); קבוצות גיל [נניח ארבע קטגוריות למשל 0-1, 1-18, 18-65, 65+ וכד']. ואולם אפשר לבצע תיקון גם לגבי משתנה **רציף**: אם הגורם המתערב רציף (כמו גיל, שנות לימוד, מספר סיגריות ליום וכד') ניתן לקבוע קבוצות גיל (כלומר לבצע ריבוד של הגיל לרובדי גיל מוסכמים), ואז לבצע סטנדרטיזציה.

במקרה כזה נגרם תמיד עיוות של התוצאות ואובדן מידע כיוון שהחלטה על ערכים בכל קטגוריה הינה שרירותית (ואיננה טבעית לנתונים). למשל האם נחלק את טווח הגילאים לגילאים 1-20, 20-40, 40-60, וכד'? או שמא ראוי לבדוק קבוצות גיל קטנות יותר, כל 5 שנים למשל? יוער רק שתהליך מקביל לתיקון הינו עיבוד נתונים על ידי רגרסיה. בתהליך זה ניתן לכלול במשוואת הרגרסיה גם משתנים רציפים (כמו גיל) וכך לתקן, למעשה, את שאר המשתנים להשפעת הגיל.

11.3 תיקון בשיטה הישירה

### Direct standardization

**בשיטה הישירה** בדרך כלל משווים שתי אוכלוסיות ששתיהן תוקנו לפי התפלגות הגורם המתערב (למשל- גיל) באוכלוסית סטנדרד זהה.

כלומר, משווים שתי אוכלוסיות [לגבי שיעור מחלה או תמותה] לאחר תיקון הנתונים לגבי גורם מתערב, כדי שהתפלגות של הגורם המתערב בשתי האוכלוסיות המשוות תהיה דומה.

במילים אחרות, מחשבים את **המספר הצפוי** של חולים בכל קטגוריה של גורם מתערב אפשרי – למשל גיל על פי מספר האנשים באוכלוסית הסטנדרד ומחלקים במספר הכולל של האוכלוסיה באוכלוסית הסטנדרד.

לדוגמה: מחשבים את הסיכון (למשל למחלת לב) ברמות הגורם המתערב (למשל גיל) באוכלוסית המחקר. אלו הם השיעורים הספציפיים  $age\ specific\ rates$ .

11.3.1 תקון שיעורי תחלואה באוכלוסיות A לפי התפלגות באוכלוסית הסטנדרד

נסביר להלן תקון שיעורי תחלואה באוכלוסיות A ו-B לפי התפלגות מספר האוכלוסיה בקבוצות הגיל באוכלוסית הסטנדרד.

- מקבלים התפלגויות באוכלוסית הסטנדרד (למשל- כמה אנשים בגילים שונים). אלו הם המשקלים של אוכלוסית הסטנדרד לפיהם נשקל את השיעורים (weights).
- בודקים מה היה מספר **מקרי התחלואה או מות באוכלוסית הסטנדרד אילו היו השיעורים כמו באוכלוסית המחקר**. כלומר: מכפילים את השיעורים מהמחקר במשקלים (מספר האוכלוסין בכל קבוצת גיל), לכל קבוצת גיל, מאוכלוסית הסטנדרד ומקבלים את מספר מקרי המות (או התחלואה)

הצפויים באוכלוסית הסטנדרד בכל קבוצת גיל אילו היו השיעורים של התחלואה כמו באוכלוסית המחקר.

- אזי מסכמים את המספרים הצפויים, ומסכמים את המשקלים ומחשבים את השיעור הכולל הצפוי של תחלואה או מות באוכלוסית הסטנדרד (אילו השיעורים היו כמו באוכלוסית המחקר). זה הוא שיעור מתוקן לפי גיל age adjusted rate של אוכלוסיה A ( $AR_A$ ). (כאמור: שיעור זה נקרא לעיתים גם  $SR_A$ , standardized rate).
- חוזרים על הנ"ל לאוכלוסיה B ומקבלים  $AR_B$  (או בסימון אחר  $SR_B$ ) הכל לפי מספרי האוכלוסיה לכל קבוצה של גורם מתערב (למשל גיל) באוכלוסית הסטנדרד
- אזי ניתן להשוות את השיעורים המתוקנים באוכלוסיה A ו B - ללא חשש מעוות בשל התפלגות הגורם המתערב (גיל).

במונחים מתמטיים - שקלול על פי אוכלוסית הסטנדרד

השיעור המשוקלל, כאשר השקלול הינו על פי מספר האנשים בכל רובד באוכלוסית הסטנדרד הינו

$$\text{Standardized rate} = SR = \frac{\sum W_{S_j} R_{A_j}}{\sum W_{S_j}}$$

סכום המשקלים מאוכלוסית הסטנדרד

$$\sum_j W_{S_j} = \text{Summary of the number of population in each stratum } j \text{ of the standard} = \\ = \text{Total } N \text{ of the standards, } N_s$$

השיעור הסגולי באוכלוסית המחקר  $R_{A_j}$

מובן שניתן לרשום גם

$$SR_A = AR_A = \frac{\sum W_{S_j} R_{A_j}}{\sum W_{S_j}} = \sum \left[ R_{A_j} \frac{W_{S_j}}{\sum W_{S_j}} \right] =$$

כלומר, כפי שצויין לעיל, המשקלים מייצגים למעשה את התפלגות המשתנה המתערב באוכלוסית הסטנדרד וזהים לפרופורציה (אחוז) של אנשים בכל קטגוריה של המשתנה המתערב באוכלוסיה שנבחרה כסטנדרד



## 11.3.2 משמעות התיקון הישיר

המשמעות של תיקון ישיר הנה ההערכה של השיעור המצופה באוכלוסית המחקר לפי התפלגות (הגילים, או התפלגות גורם מתערב אחר) של אוכלוסית הסטנדרד.

המונה של הערך המתוקן הנו סך מספר המקרים הצפוי באוכלוסית המחקר אילו היו מספרי האוכלוסיה ברבדים כמו אוכלוסית הסטנדרד ושיעורי התלואה כמו באוכלוסיה A. ואילו המכנה הנו המספר הכולל של האוכלוסיה באוכלוסית הסטנדרד (סך האוכלוסיה המסוכם על פני כל הרבדים j)

מכאן: השיעור המתוקן הנו היחס בין המספר הצפוי E של המקרים באוכלוסית המחקר A (לפי מספרי האוכלוסיה ברבדים של אוכלוסית הסטנדרד) לעומת סך כולל של אוכלוסית הסטנדרד. במונחים אנלוגים אם נחליף את סימון המשקלים W ב-N של מספרי אוכלוסין באוכלוסית הסטנדרד,

$$SR_{A, \text{direct}} = AR_{A, \text{direct}} = \frac{\sum N_{S_j} R_{A_j}}{\sum N_{S_j}} = \frac{E_A}{N_s} =$$

= Expected in population A (rate from A, weights from standard)  
Observed total population from population S

## 11.3.3 תיקון ישיר של אוכלוסיה A לפי אוכלוסיה B זהה לתקון עקיף של אוכלוסיה B לפי A

הטיעונים לעיל הנם סימטריים לאוכלוסיות כלשהן A ו-B. ההחלטה מי מהן היא הנה הסטנדרד הנה בידנו ועל כן שרירותית מבחינת האלגברה. מעשית כשמשוים שתי אוכלוסיות (נניח היארעות סרטן בישראל לעומת ארה"ב) נוהגים לעיתים קרובות לבחור אוכלוסית סטנדרד שלישית (למשל אוכלוסית העולם)

נדון בפרק נפרד בתיקון עקיף (לא ישיר). מהותו של תיקון עקיף הנו תיקון של אוכלוסית המחקר A על ידי משקלים מאוכלוסית A, ושיעורי תלואה מאוכלוסיה B שנחשבת כסטנדרד (ההפך מהתהליך בתיקון הישיר, שבו, כאמור הנו תיקון של אוכלוסית המחקר A על ידי משקלים מאוכלוסיה B, שנחשבת כסטנדרד, ושיעורי תלואה מאוכלוסיה A).

## 1.3.3.1 סימטריה

תיקנון עקיף של אוכלוסית B, על ידי אוכלוסיה A, הנו תיקנון הנתונים עם משקלים מאוכלוסיה B ושיעורי תחלואה מאוכלוסיה A אשר זהה לתיקנון ישיר של אוכלוסית A, לפי אוכלוסיה B, על ידי תיקנון הנתונים עם משקלים מאוכלוסיה B ושיעורי תחלואה מאוכלוסיה A.

$$SR_{A, \text{direct}} (\text{rates from A, weights from B}) =$$

$$SR_{B, \text{indirect}} (\text{rates from A, weights from B})$$

11.3.4 תיקנון ישיר של אוכלוסיה A לפי S זהה לתיקנון עקיף של אוכלוסיה S לפי A הטיעונים לעיל הנם סימטריים לאוכלוסיות A ו-S. ההחלטה מי מהאוכלוסיות הנה הסטנדרד הנה בידנו ועל כן שרירותית מבחינת האלגברה. נדון להלן בתיקנון עקיף (לא ישיר). מהותו של תיקנון עקיף הנו תיקנון של אוכלוסית המחקר A על ידי משקלים מאוכלוסית A, ושיעורי תחלואה מאוכלוסית הסטנדרד (ההפך מהתהליך בתיקנון הישיר). נניח איפוא שלפנינו אוכלוסיות A ו-S (ונתעלם מהחלטה קודמת, מהותית כאשר S הנו נתונים ארציים, כך ש-S הנו הסטנדרד המובן והטבעי; נתיחס ל-S כאוכלוסיה שניה)

## 1.3.4.1 סימטריה

תיקנון עקיף של אוכלוסית S, על ידי אוכלוסיה A, הנו תיקנון הנתונים עם משקלים מאוכלוסיה S ושיעורי תחלואה מאוכלוסיה A אשר זהה לתיקנון ישיר של אוכלוסית A, לפי אוכלוסיה S, על ידי תיקנון הנתונים עם משקלים מאוכלוסיה S ושיעורי תחלואה מאוכלוסיה A.

$$SR_{A, \text{direct}} = SR_{S, \text{indirect}}$$

## 11.3.5 למי משווים? מהו הסטנדרד?

כאמור, תכלית התיקנון הנה לאפשר השוואה של שיעורי תמותה ללא הטיה בשל גורם מתערב.

לעיתים, נהוג לדמות אוכלוסיה אחת לאוכלוסיה השניה (מבחינת התפלגות הגורם המתערב) ואז אחת האוכלוסיות משמשת כסטנדרד לאוכלוסיה השניה. לעיתים מעדיפים לדמות את שתי האוכלוסיות המשוות לאוכלוסית תקן (סטנדרד) ואז להשוות בינהן.

נראה בהמשך שיחס של שיעורים מתוקננים יהיה מספר זהה אם נשתמש באוכלוסיות סטנדרד שונות!.

## 11.3.6 השוואת שיעורים מתוקננים

שווה עתה את השיעורים המתוקננים (לאוכלוסית סטנדרד S) של שתי האוכלוסיות A ו-B על ידי יחס השיעורים המתוקננים, adjusted rate ratio, ARR (או יחס השיעורים המתוקנן). יש הנוהגים לקרוא ליחס זה SRR, standardized rate ratio.

$$ARR = AR_A / AR_B$$

או, בסימון מקובל אחר המתייחס לסטנדרד

$$SRR = SR_A / SR_B$$

התוצאות ניתנות להכללה ולהשוואה רק עם מחקרים שעברו תיקון לפי האוכלוסיה הסטנדרטית הנ"ל. הגיוני לכן להשתמש באוכלוסית הארץ כולה כאוכלוסית סטנדרד למחקרים בישראל. ניתן להשוות ממצאים (ולומר שהשיעור גבוה יותר ב-A מאשר ב-B), אבל השיעור המתוקנן כשלעצמו אינו מלמד על שיעור היארעות המחלה באף אחת מהאוכלוסיות. יודגש: ניתן לחשב יחס בין סיכונים מתוקננים או הבדל סיכונים מתוקננים רק אם שני השיעורים מתוקננים לאותו הסטנדרד. כל השוואה של שיעורים מתוקננים בצורה שונה (לפי סטנדר שונה או בשיטה שונה) אינה בעלת מובן כלשהוא.

היחס בין השיעורים המתוקננים באוכלוסיה A לשיעורים מתוקננים באוכלוסיה B נותן את השיעור המתוקנן של יחס הסיכונים של A לעומת B.

$$SRR = SR_A / SR_B =$$

$$\frac{\sum W_{S_j} R_{j_A}}{\sum W_{S_j}} \bigg/ \frac{\sum W_{S_j} R_{j_B}}{\sum W_{S_j}} = \frac{\sum W_{S_j} R_{j_A}}{\sum W_{S_j} R_{j_B}}$$

ניתן לראות שלמעשה, בהשוואת שיעורים מתוקננים של שתי אוכלוסיות A ו-B אנו מקבלים את יחס המספרי של המקרים הצפויים E באוכלוסיות אלו אילו התפלגות האוכלוסיה ברבדים (לפי גיל למשל) בשתייהן היתה כמו באוכלוסית הסטנדרד

$$SRR = \frac{\sum W_{S_j} R_{j_A}}{\sum W_{S_j} R_{j_B}} =$$

$$\frac{\text{Expected number of patients in population A}}{\text{Expected number of patients in population B}} =$$

$$= \frac{E_A(\text{by rates from A and weight from standard})}{E_B(\text{by rates from B and weight from standard})}$$

אם אוכלוסיה B הנה הסטנדרד, הרי נקבל

$$SRR = \frac{\sum W_{B_j} R_{j_A}}{\sum W_{B_j} R_{j_B}} =$$

$$\frac{\text{Expected number of patients in population A according to weights of B}}{\text{Expected number of patients in population B according to weight of B}} =$$

$$= \frac{E_A(\text{by rates from A and weight from B})}{E_B(\text{by rates from B and weight from B})} =$$

$$\frac{\text{Expected in A by B characteristics}}{\text{Observed B}} = \frac{E_{A \text{ by weight B}}}{O_B}$$

11.3.7 שקלול של יחס הסיכונים לכל רובד של SRR

ניתן להשוות השיעור  $R_{A_j}$  של כל רובד באוכלוסיה A לשיעור **בכל רובד**  $R_j$  באוכלוסית הסטנדרד ועל

ידי כך לקבל יחס השיעורים  $RR_j = \frac{R_{A_j}}{R_{B_j}}$  לאותו רובד.

הבה נבחן את היחס בין שני שיעורים מתוקננים (לאותו סטנדרד)

נכפיל ונחלק הנ"ל ב-  $\frac{R_{B_j}}{R_{B_j}}$  (השווה כמובן ל-1)

$$SRR = \frac{\sum W_{S_j} R_{A_j}}{\sum W_{S_j} R_{B_j}} = \frac{\sum W_{S_j} R_{A_j} \frac{R_{B_j}}{R_{B_j}}}{\sum W_{S_j} R_{B_j}} = \frac{\sum W_{S_j} \frac{R_{A_j}}{R_{B_j}} R_{B_j}}{\sum W_{S_j} R_{B_j}} = \frac{\sum W_{S_j} R_{B_j} RR}{\sum W_{S_j} R_{B_j}}$$

נגדיר:

$$\sum W_{S_j} R_{B_j} = W_j$$

אזי:

$$SRR = \frac{\sum W_{S_j} R_{A_j}}{\sum W_{S_j} R_{B_j}} = \frac{\sum W_{S_j} R_{B_j} RR}{\sum W_{S_j} R_{B_j}} = \frac{\sum W_j RR_j}{\sum W_j}$$

ניתן לראות את יחס השיעורים המתוקננים בין שתי אוכלוסיות, ביחס מתוקנן (משוקלל) של יחסי השיעורים הגולמיים מול אוכלוסית הסטנדרד **בכל רובד**.

יחס השיעורים מתוקננים SRR הנו למעשה **ממוצע משוקלל של יחסי השיעורים** כאשר מחשבים **יחס הסיכון לכל רובד**, על ידי יחס של סיכון ברובד  $j$  באוכלוסיה A לסיכון ברובד המתאים  $j$  באוכלוסיה B.

11.3.8 יחס השיעורים המתוקננים הנו תיקנון של יחסי השיעורים.

ניתן להשוות השיעור  $R_{A_j}$  של כל רובד באוכלוסיה A לשיעור הכולל הגולמי  $R_{Standard}$  באוכלוסית

הסטנדרד ועל ידי כך לקבל יחס השיעורים  $RR_j$  לאותו רובד לעומת הסיכון הכולל בסטנדרד.

אזי,

$$SRR = \frac{SR_A}{SR_B} = \frac{\sum W_{S_j} R_{j_A}}{\sum W_{S_j} R_{j_B}} = \frac{\frac{\sum W_{S_j} R_{j_A}}{R_{Standard}}}{\frac{\sum W_{S_j} R_{j_B}}{R_{Standard}}} = \frac{\sum W_{S_j} RR_{j_A}}{\sum W_{S_j} RR_{j_B}} = \frac{\frac{\sum W_{S_j} RR_{j_A}}{\sum W_{S_j}}}{\frac{\sum W_{S_j} RR_{j_B}}{\sum W_{S_j}}}$$

כלומר, יחס השיעורים המתוקננים הינו למעשה, אלגבראית, יחס משוקלל (מתוקנן) של סך יחסי השיעורים (יחסי הסיכונים, הסיכונים היחסיים) של כל רובד באוכלוסיה מול השיעור הכולל בסטנדרד כשהם משוקללים על פי מספר האנשים באוכלוסיה בכל רובד בסטנדרד.

11.3.9 הבדל השיעורים המתוקננים

בדומה ניתן לחשב גם את הבדל השיעורים המתוקננים כלומר:

$$SRD = SR_A - SR_B$$

הבדל השיעורים המתוקננים נותן את ההבדל המתוקנן

$$SRD =$$

$$\frac{\sum W_{S_j} R_{A_j}}{\sum W_{S_j}} - \frac{\sum W_{S_j} R_{B_j}}{\sum W_{S_j}} = \frac{1}{\sum W_{S_j}} [\sum W_{S_j} R_{A_j} - \sum W_{S_j} R_{B_j}] =$$

$$= \frac{1}{\sum W_{S_j}} [E_A - E_B]$$

שוב כמו לגבי יחס השיעורים נוסף ונחסיר  $R_{B_j}$  (על ידי כך לא שינינו את ההבדל למעשה):

$$SRD = \frac{\sum W_{S_j} R_{j_A}}{\sum W_{S_j}} - \frac{\sum W_{S_j} R_{j_B}}{\sum W_{S_j}}$$

נראה שהבדל שיעורים מתוקננים (לאותו סטנדרד) הינו למעשה ממוצע משוקלל של הבדל השיעורים בין

השיעורים הספציפיים לגיל באוכלוסיות A ו-B כלומר תיקון של  $RD_j$ .

$$\begin{aligned}
SRD &= \frac{\sum W_{S_j} (R_{A_j} + R_{B_j} - R_{B_j})}{\sum W_{S_j}} - \frac{\sum W_{S_j} R_{B_j}}{\sum W_{S_j}} = \\
&= \frac{\sum W_{S_j} [(R_{A_j} - R_{B_j}) + R_{B_j}]}{\sum W_{S_j}} - \frac{\sum W_{S_j} R_{B_j}}{\sum W_{S_j}} = \\
&= \frac{\sum W_{S_j} (RD_j + R_{B_j})}{\sum W_{S_j}} - \frac{\sum W_{S_j} R_{B_j}}{\sum W_{S_j}} = \\
&= \frac{\sum W_{S_j} (RD_j)}{\sum W_{S_j}} + \frac{\sum W_{S_j} R_{B_j}}{\sum W_{S_j}} - \frac{\sum W_{S_j} R_{B_j}}{\sum W_{S_j}} = \\
&= \frac{\sum W_{S_j} (RD_j)}{\sum W_{S_j}}
\end{aligned}$$

11.3.10 עודף תחלואה או השפעת גורם מתערב?

האם יש עודף אמיתי של תחלואה באוכלוסית המחקר לעומת הסטנדרד או שלפננו השפעת גורם מתערב?

כדי לבדוק האם יש עודף תחלואה, נשווה את השיעור המתוקן לשיעור הגולמי הנצפה באוכלוסיה A. השוואה כזו תאפשר לנו להעריך האם אמנם היה צורך בתיקון בשל התערבות הגורם שעליו נעשה התיקון (למשל גיל).

נחשב השיעור הגולמי CR באוכלוסית המחקר A לעומת השיעור המתוקן של אוכלוסיה A לפי הסטנדרד

**כזכור:** השיעור המתוקן הנו מהצורה של

$$AR_A = SR_A = \frac{\sum W_{S_j} R_{A_j}}{\sum W_{S_j}} = \frac{E_S}{W_s}$$

וגם כזכור

$$CR_A = \frac{A}{N_A} = \frac{\sum_j R_{A_j}}{\sum_j N_{A_j}}$$

$N$  הנו מספר של האוכלוסיה הכולל.

$N_A$  הנו מספר של האוכלוסיה  $A$  הכולל.

$N_{A_j}$  הנו מספר של האוכלוסיה  $A$  הכולל ברובד  $j$ .

שימו לב- מספרי האוכלוסיה הכולל וברבדים באוכלוסיה  $A$  אינם מהווים משקלים לשקלול לצורך התיקנון ולכן סומנו ב-  $N$  ולא ב-  $W$ .

אם היחס בין  $AR_A$  ל-  $CR_A$  שונה מ-1, יש בכך עדות להשפעת הגורם המתערב.

במילים אחרות: אם לאחר תיקנון מתקבל שיעור מתוקן השונה מהשיעור הגולמי באוכלוסית המחקר  $A$ , יש השפעה של הגורם המתערב, ואי אפשר היה, במבט לאחור להשוות את השיעורים באוכלוסיה  $A$  לאוכלוסית הסטנדרד, אלא רק לאחר תיקנון. כך גם לגבי יחס הסיכונים  $RR$ .

קיימים שני מצבים עיקריים:

1. אם:

$$CRR \text{ (crude rate ratio)} = ARR \text{ (adjusted rate ratio)}$$

אין עדות לכך שהגורם היה גורם מתערב.

2. אם:

$$CRR \text{ (crude rate ratio)} \neq ARR \text{ (adjusted rate ratio)}$$

יש עדות לכך שהגורם היה גורם מתערב.

11.3.11 השוואה של שיעור מתוקן (באוכלוסיה  $A$ ) מול השיעור באוכלוסית הסטנדרד

אם נבחרה אוכלוסית סטנדרד בעלת משמעות (למשל שערי סרטן ארציים), אשר יכולה לשמש כקבוצת השוואה מובנת, ניתן להשוות את השיעור המתוקן (לפי סטנדרד) של אוכלוסית המחקר לשיעור (הכולל, הגולמי, הסטנדרטי) של אוכלוסית הסטנדרד.

אנו ננסה כך לענות על השאלה: **פי כמה יש יותר מקרי תחלואה (למשל- מקרי סרטן) באוכלוסיה  $A$  לעומת הצפוי על פי שיעורי התחלואה באוכלוסית הסטנדרד, לאחר שתיקנו ואין חשש מהטיה בשל הגורם המתערב.**



בלשון אחרת: פי כמה גדולים יותר שיעורי התחלואה באוכלוסיה A לעומת שיעורי התחלואה באוכלוסית הסטנדרד.

Daly & Bourke (2000) קוראים למדד זה

Comparative mortality figure (CMF)

המדד נכון גם לתחלואה (ולא רק לתמותה).

$$CMF_A = \frac{\text{Standardized (direct) rate in population A}}{\text{(crude) Rate in the standard population}} = \frac{SR_A}{CR_s} =$$

$$= \frac{\text{Expected rate in standard (rates from A weights from standard)}}{\text{observed rate in standard}}$$

כזכור, השיעור הגולמי באוכלוסית הסטנדרד הנו ממוצע משוקלל של השיעורים באוכלוסית הסטנדרד לפי גודל האוכלוסיה ("המשקלים") באוכלוסית הסטנדרד.

אם נפרט את המונה והמכנה

$$CMF_A = \frac{\sum W_{S_j} R_{A_j}}{\sum W_{S_j}} \bigg/ \frac{\sum W_{S_j} R_{S_j}}{\sum W_{S_j}} =$$

$$= \frac{\sum W_{S_j} R_{A_j}}{\sum W_{S_j} R_{S_j}} = \frac{\text{Expected rate}_A \text{ (rates by A, weights by standard)}}{\text{Observed rate}_S \text{ (rates by S, weights by standard)}}$$

ונזכור: מספרי האוכלוסיה באוכלוסית הסטנדרד הנם המשקלים W לשקלול, כך שאם נכפיל במספר האוכלוסיה בסטנדרד את המונה והמכנה ניתן לרשום:

$$CMF_A = \frac{\text{expected number of patients in A (rates by A, weights of standard)}}{\text{observed number of patients in the comparison (standard)}}$$

אם הסטנדרד הנו שיעורים לאומיים (למשל, של סרטן) על פי גודל אוכלוסיה לאומית ברבדים של גיל, CMF יאפשר השוואה של אוכלוסיה ספציפית A (למשל שיעורי סרטן באוכלוסיה של מחוז הצפון) לסטנדרד הלאומי. המונה יהיה המספר הצפוי באוכלוסיה בצפון הארץ, על פי שיעורי התחלואה בצפון, אילו הרכב האוכלוסיה (למשל לגבי גיל) היה כמו הארץ כולה. המונה יהיה המספר הקיים בארץ כולה. CMF גדול מ-1 יראה על עודף תחלואה בצפון.

כללית: אם CMF גדול מ-1 אזי יש יותר תחלואה באוכלוסיה A לעומת אוכלוסית הסטנדרד.

**שימו לב: להלן נראה שניתן להגדיר את ה-CMF במונחים של תיקנון לא ישיר, באוכלוסית הסטנדרד.**

$$\frac{\text{Expected rate in A * the size of S}}{\text{observed in S}}$$

11.3.12 חישוב לפי יחסי סיכונים

החישוב יכול להעשות גם כשנתונים רק יחסי הסיכונים בכל שכבת גיל.

כזכור, יחס שיעורים מתוקננים SRR הנו למעשה ממוצע משוקלל של יחס השיעורים  $RR_j$  כאשר מחשבים

יחס הסיכון לכל רובד, על ידי יחס של סיכון ברובד באוכלוסיה A לסיכון ברובד המתאים באוכלוסית

הסטנדרד.

מכאן:

$$CMF = \frac{\sum N_{S_j} R_{A_j}}{\sum N_{S_j} R_{S_j}} = \frac{\sum W_{S_j} R_{jA}}{\sum W_{S_j} R_{S_j}} = \frac{\sum W_{S_j} R_{S_j} RR_{A \text{ vs } S \text{ for each } j}}{\sum W_{S_j} R_{S_j}}$$

### יחס של שני CMF

נחשב CMF לאוכלוסיה B לעומת הסטנדרד

$$CMF_{B \text{ vs. Standard}} = \frac{\frac{\text{expected number of patients in population B}}{\text{total standard population}}}{\frac{\text{observed number of patients in standard population}}{\text{total standard population}}}$$

ואז, נשוו את השיעורים המתוקננים בשתי האוכלוסיות A ו-B

$$\frac{CMF_{A \text{ vs Standard}}}{CMF_{B \text{ vs Standard}}} = \frac{\frac{\text{expected number of patients in population A}}{\text{total standard population}}}{\frac{\text{expected number of patients in population B}}{\text{total standard population}}} =$$

$$= \frac{\text{expected number of patients in population A}}{\text{expected number of patients in population B}} =$$

$$= \frac{SR_A}{SR_B}$$

11.3.13 CMF כתיקון עקיף של אוכלוסית הסטנדרד

כזכור הוגדר

$$CMF_A = \frac{\text{expected number of patients in A (by weights of standard)}}{\text{observed number of patients in the comparison (standard)}}$$

ואולם ניתן במקביל, סימטרית, להגדיר CMF

$$CMF_{S,indirect} = \frac{\text{expected number of patients in S (by rates of A, weights of standard)}}{\text{observed number of patients in the comparison (standard)}}$$

נראה להלן, שההגדרה מתאימה לתיקון עקיף של אוכלוסית הסטנדרד (כאשר המשקלים מהאוכלוסיה שעוברת סטנדרטיזציה לא ישירה, אוכלוסית הסטנדרד, והשיעורים מאוכלוסיה המשווה, במקרה זה אוכלוסיה A)

$$CMF_{S,indirect} = \frac{\text{indirect standardized rate of the Standard population}}{\text{Crude rate of the standard population}}$$

נראה להלן שההגדרה הזו זהה גם ל-

$$CMF_{A,direct} = CMF_{S,indirect} = \frac{1}{SMR_S} = \frac{1}{\frac{Observed_S}{Expected_S}} = \frac{\text{expected in standard}}{\text{observed in standard}}$$

של אוכלוסית הסטנדרד.

11.3.14 דוגמה מספרית לתיקון ישיר

נניח שאנו רוצים לבדוק את השפעת העישון על פגות. ננקוט במחקר מעקב פרוספקטיבי (כאן תהיה זו שיטה אפשרית וזולה יחסית כיוון שהמעקב מוגבל ל-9 חדשים). נעקוב אחר אמהות מעשנות ולא מעשנות ונבדוק האם ילדו פגים. אנו מעוניינים למנוע את השפעת הגיל על התוצאות כגורם מתערב אפשרי. במיוחד מעניין אותנו למנוע את השפעת גיל צעיר מאד (מתחת ל-18), וגיל אמהות מבוגר מאד (מעל גיל 40).

במחקר נאסוף מידע לגבי עישון וגיל האמהות וכמובן האם היתה לידת פג. המחקר יאפשר קביעת שיעורי פגות לגבי מעשנות ושאינן מעשנות, בשלוש קבוצות הגיל לעיל.

| מספר נשים בגילים בישראל (X1000) כסטנדרד | שיעור (%) של פגות אצל לא מעשנות | מספר פגים אצל לא מעשנות | מספר לא מעשנות (אוכלוסיה B) | שיעור (%) פגות אצל מעשנות | מספר פגים אצל מעשנות | מספר מעשנות (אוכלוסיה A) | גילאים     |
|---|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------|------------|
| 100                                     | 0.5                             | 5                       | 1000                        | 5%                        | 15                   | 300                      | קטן מ- 20  |
| 200                                     | 0.2                             | 2                       | 1000                        | 2%                        | 4                    | 200                      | 20-39      |
| 500                                     | 0.1                             | 1                       | 1000                        | 1%                        | 1                    | 100                      | +40        |
| 800                                     | $0.2 = 8/3000$<br>%             | 8                       | 3000                        | $=20/600$<br>3.33%        | 20                   | 600                      | סה"כ גולמי |

אנו מעוניינים להשוות את שיעורי הפגות אצל מעשנות ואצל אלו שאינן מעשנות. לכאורה, השפעת העישון הינה 3.33% לעומת 0.2%, כלומר פי 16.65. במילים אחרות, היחס הגולמי הינו 16.65.

ואולם, יתכן שקיימת השפעה של גורם מתערב, הגיל, כיוון שהאוכלוסיות שהשוו שונות בהתפלגות הגילאים.

נבחר אוכלוסית סטנדרד - נניח אוכלוסית הנשים בגיל הפוריות במדינת ישראל כולה. קל להצדיק בחירה כזו, אם כי אפשר גם לבחור אוכלוסיות סטנדרד אחרות. נשתמש במספרי הנשים בקבוצות הגיל הנ"ל כמשקלים לשקלול שיעורי הפגות. שיעור מתוקן למעשנות יהיה:

$$\frac{100 * 5\% + 200 * 2\% + 500 * 1\%}{800} = \frac{1400}{800} = 1.75\%$$

שיעור מתוקן ללא מעשנות יהיה:

$$\frac{0.5\% * 100 + 0.2\% * 200 + 0.1\% * 500}{800} = \frac{140}{800} = 0.175\%$$

נראה איפוא שהיחס הנכון בין אוכלוסית המעשנות והלא מעשנות הינו בין 1.75 ל- 0.175, כלומר, החשיפה מעלה את הסיכון פי 10.

$$SRR = \frac{1.75}{0.175} = 10$$

הבדל השיעורים המתוקנים הינו בהתאם:

$$SRD = 1.75 - 0.175 = 1.732$$

#### 11.4 חלופה לתיקנון - השוואת שיעורים סגוליים

חלופה לתיקנון הינה השוואת שיעורי מחלה בקטגוריות של המשתנה המתערב, כלומר השוואת השיעורים (הגולמיים) הסגוליים. למשל, השוואת שיעורי פגות אצל צעירות מתחת לגיל 20 מראה מיד את השפעת העישון: הסיכוי לפגות גדול פי 10 אצל צעירות מעשנות. כך גם בהשוואת השיעורים הסגוליים בשאר קבוצות הגיל בדוגמה. כך מודגם איפוא העיוות בשל גיל, כגורם מתערב, כאשר משווים את השיעורים הגולמיים הכוללים, עיוות אשר נובע משוני בהתפלגות הגילאים בין קבוצת המעשנות לקבוצת הלא-מעשנות.

11.4.1 מה היא החלופה לסיכום נתונים במקום ערך משוקלל כגון ערך מסכם לאחר תיקנון כאמור לעיל, סיכום נתונים של כמה רבדים (למשל של כמה רובדי גיל) מאפשר לקבל מספר אחד (גולמי או לאחר תיקנון) המייצג את האוכלוסייה. המספר הזה אינו מאפשר הערכה של חשיבות התחלואה לפי משקל יחסי של הרבדים באוכלוסייה.

למשל אם בארצות מתפתחות קיימת תחלואה גבוהה של מחלות מעיים זהומיות בגילים מבוגרים, אך האוכלוסייה המבוגרת תהיה קטנה במספרה בשל התמותה הגבוהה, הרי המשקל היחסי של השפעת התחלואה בגילים מבוגרים על התמותה הכוללת בשל מחלות מעיים זהומיות יהיה קטן- למרות חשיבותה בגילים מבוגרים.

המדד המסכם הנכון יהיה היארעות מצטברת  $CIR = \text{cumulative incidence rate}$ , שבו משקללים את ההיארעות בכל רובד על פי מספר האנשים באותו רובד. וכן: אם ישנה עליה בהיארעות בגילים, ערך כולל ממוצע (גולמי או מתוקן) לא יאפשר הערכת השוני בגילים. מאידך ערך מצטבר יכול אינפורמציה כזו. אם נחשב היארעות מצטברת לפי קבוצות הגיל, כגורם מתערב אפשרי, כיוון שבחישוב היארעות המצטברת נלקח בחשבון מספר האנשים בכל קבוצת גיל, ברור שההיארעות המצטברת הנה פונקציה של הגיל: כזכור חישוב היארעות מצטברת הנה

$$\text{Cumulative incidence rate (CIR)} = 1 - e^{-\sum \text{incidence density} \times W_j}$$

כלומר שההיארעות המצטברת הנה פונקציה של הגיל:

$$\text{Cumulative incidence rate (CIR)} = f(w_j)$$

יודגש: היארעות מצטברת אינה מושפעת מהגורם המתערב, ולכן הנה ניתנת להשוואה בין אוכלוסיות

#### 11.4.2 מדוע כן להשוות שיעורים סגוליים (במקום לתיקנון)?

תיקנון, בהגדרתו מעוות את הנתונים ואינו מלמד כלל על האוכלוסייה הנחקרת. למעשה, התיקנון הנו **עוות** מכיוון של הנתונים כדי לאפשר השוואה לנתונים מתוקנים (כלומר, מעוותים!) של אוכלוסייה אחרת. יתרה מכך, הערך הכולל המתוקן מסתיר בהכרח הבדלים בין הרבדים: למשל אם התמותה ממחלה גבוהה בגיל צעיר (נניח- איידס) ונמוכה בגיל מבוגר, המידע הזה לא יתגלה מהשיעור הכולל המתוקן של התמותה. זו כמובן מגרעת ברורה של כל ערך כולל, וגם של השיעור הגולמי הכולל של האוכלוסייה.

### 11.4.3 מדוע לא להשוות שיעורים סגוליים (במקום לתקן)?

השוואת שיעורים סגוליים כמוה כעיבוד הנתונים בריבוד, שיטה נוספת של שליטה בגורמים מתערבים, אשר תידון בנפרד. בדוגמה המלאכותית לעיל:

בגיל נמוך מ-20 שנה, אחוז לידות פג אצל מעשנות הינו 5% לעומת 0.5% אצל לא מעשנות (פי 10)

בגיל 10 עד 40 שנה, אחוז לידות פג אצל מעשנות הינו 2% לעומת 0.2% אצל לא מעשנות (פי 10)

בגיל מעל 40 שנה, אחוז לידות פג אצל מעשנות הינו 1% לעומת 0.1% אצל לא מעשנות (פי 10)

בדרך כלל מעדיפים, מטעמי נוחות, לקבל שיעור מתוקן כולל אחד לכל אוכלוסיה ולהשוות את השיעורים המתוקנים, כיוון שההשוואה כוללת יותר, ומתארת את האוכלוסיה בשלמותה במספר אחד. השוואה של שיעורים סגוליים מתארת היטב את התחלואה בכל קבוצה של המשתנה המתערב (למשל, שיעור פגות בכל קבוצת גיל) אך אינה מאפשרת הערכה של האוכלוסיה כולה.

**במילים אחרות: תיקון מאפשר קבלת מספר מייצג אחד שאינו מתאר את התמותה או התחלואה האמיתיים. לכן מאפשר השוואה פשוטה בין אוכלוסיות (ללא השפעת גורם מתערב שתוקן).**

### 11.5 קביעת הסטנדרד כאוכלוסית יחוס

#### 11.5.1 קביעה לפי נושא המחקר

הוער כבר שקביעת הסטנדרד (שהיא אוכלוסית הייחוס) הינה החלטה רבת משמעות ונהוג לקובעה על פי **משמעות** הסטנדרד למחקר:

- אם אנו עוסקים בהשוואת אוכלוסיות בעולם, נבחר כסטנדרד את כלל אוכלוסית העולם.
- אם אנו מעוניינים באוכלוסיה בישראל, נבחר כסטנדרד אוכלוסיה ישראלית.
- אם אנו מעוניינים במחלה הנוגעת לנשים בלבד, נבחר כסטנדרד אוכלוסית נשים.

יוער כי ניתן לבחור גם התפלגות הגורם המתערב **באוכלוסיה מלאכותית**. למשל, ניתן לתקן את שיעורי שתי האוכלוסיות המשוות לפי גילאים באוכלוסיה מלאכותית אחידה אשר בה לכל קטגורית גיל יש משקל זהה. אם מדובר בשלוש קטגוריות גיל נקבע משקל של 1/3 לכל קטגוריה. במילים אחרות, מבצעים ממוצע פשוט של כל הסיכונים הסגוליים. היתרון בשיטה זו הוא שהשיעור המתוקן פרופורציונלי לשיעור הכולל לאדם למשך כל החיים.

יש הנוהגים לתקן אוכלוסיות על פי **השונות** באוכלוסיות, כלומר, להשתמש בממוצע משוקלל לפי משקלים הפוכים לשונות (קטגוריה עם שונות רבה יותר תלקח בחשבון פחות, ינתן לה משקל קטן יותר). במונחים מתמטיים: נבחר משקלים כמספר **ההופכי** של השונות:

$$w_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

לשקלול כזה יש יתרונות מבחינה סטטיסטית, כי מתחשבים פחות בנתונים הרחוקים ממרכז ההתפלגויות הסגוליות. ואולם, אין לשקלול כזה משמעות מספרית וההסבר לשיעורים המתוקנים לפי השונות אינו תמיד ברור.

11.5.2 האם ניתן לשנות את הסטנדרד? -מגבלות בחירת הסטנדרד - התחשבות בזמן :

Sorlie et al. Age adjusted death rates. Consequences of the Year 2000 standard. Annals of Epidemiology 1999; 9:93-100.

כאמור, בבחירת הסטנדרד ראוי לבחור בסטנדרד מתאים לשאלת המחקר. לכאורה, ראוי להשתמש בהתפלגות בעלת ממוצא של המשתנה (כמו גיל) באוכלוסיות שהוא נושא המחקר; למשל להשוואה של שתי אוכלוסיות בארץ ראוי לבחור בסטנדרד של התפלגות הגילאים (או המיגדר, או רמת ההשכלה וכד') של הארץ כולה.

אולם, אם רוצים להסיק מתוצאות המחקר לעתיד, יש להתחשב בהשתנות אפשרית של מבנה האוכלוסיה בעתיד. אם נניח שבעתיד האוכלוסיה תהיה מבוגרת יותר, ראוי אולי לבחור בסטנדרד של מבנה האוכלוסיה החזויה.

משום כך בחרו בארה"ב לחשב את התיקון לפי התפלגות הגילאים באוכלוסיה החזויה לשנת 2000, ולא על פי הסטנדרד הנהוג, של התפלגות הגילאים באוכלוסיה בשנת 1940 (!!).

לכאורה, שינוי כזה של הסטנדרד עלול למנוע מאיתנו השוואה של מדדים מתוקננים מהעבר אשר השתמשו בסטנדרד אחר. ואולם, הטכנולוגיה כיום מאפשרת לחשב מחדש את השיעורים שחושבו בעבר לפי סטנדרטים ישנים, בעזרת מחשבים אישיים, וכך לאפשר השוואה לעבר למרות שינוי הסטנדרד.

11.5.3 האם שנוי בבחירת סטנדרד ישנה את ההשוואה בין אוכלוסיות מתוקננות?

כזכור, מטרת התיקון הנה לאפשר השוואה בין שתי אוכלוסיות, ללא חשש מהטיה על ידי גורם חיצוני להשוואה עצמה (כמו גיל או מגדר). השוואה כזו נעשית, כפי שהוסבר לעיל על ידי חישוב היחס בין השיעור המתוקן באוכלוסיה A לשיעור המתוקן באוכלוסיה B.

$$SRR = \frac{\sum W_{S_j} R_{j_A}}{\sum W_{S_j} R_{j_B}}$$

אם נבחר בסטנדרד אחר, שהוא מכפלה בפקטור כלשהוא F של אוכלוסית הסטנדרד הראשון, נקבל שיעור מתוקן שונה, לכל אוכלוסיה, אך היחס עצמו **ישאר זהה**.

$$W' = FW$$

$$SRR = \frac{\sum W'R_{j_A}}{\sum W'R_{j_B}} = \frac{\sum FW_{S_j} R_{j_A}}{\sum FW_{S_j} R_{j_B}} = \frac{F \sum W_{S_j} R_{j_A}}{F \sum W_{S_j} R_{j_B}} = \frac{\sum W_{S_j} R_{j_A}}{\sum W_{S_j} R_{j_B}}$$

## 11.6 מגרעות השיטה הישירה

- **השיעור המתוקן לכשעצמו הינו חסר משמעות, ומשמש להשוואה בלבד.**  
 כאמור, תיקנון מאפשר השוואת שיעורי תחלואה בשתיים או יותר אוכלוסיות לאחר מניעת השפעת גורם מתערב (גיל, למשל). ואולם, יש להיזהר מלהסתמך על השיעור המתוקן לכשעצמו. השיעור המתוקן של כל אחת מן האוכלוסיות המשוות הינו מלאכותי, ואינו מתאר באמת את שיעור התחלואה או התמותה, ואין להסתמך עליו אלא לצורך השוואה בלבד.
- **כאשר אין מידע (מספרים קטנים) – המדד לא יציב.**  
 כאשר גודל אחת מן האוכלוסיות המשוות קטן, או כשאחד מהשיעורים הסגוליים מתבסס על מידע מפלח אוכלוסיה קטן (למשל, יש מעט יותר צעירים באוכלוסיה במדינות מפותחות), קיים חשש ששיעורי התחלואה המהווים בסיס לשיעורים המתוקנים אינם אמינים. אם נבחר כאוכלוסית הסטנדרד אוכלוסיה במדינה מתפתחת שבה יש צעירים רבים, יהיה השיעור המתוקן חסר משמעות. יודגש: תיקנון בשיטה הישירה אינו אפשרי כאשר אין בידנו מידע לגבי שיעורים ספציפים באוכלוסית המחקר.
- **מגרעות התיקנון: תיקנון לפי מאפיין אחד עלול להסתיר השפעת מאפיין אחר**  
 בדרך כלל נהוג לתקן לפי מאפיין אוכלוסיה אחד, כגון גיל. ואולם אם משתנים אחרים (מיגדר, השכלה, מוצא) שונים בין האוכלוסיות, תיתכן הטיה על ידי משתנים אלה. במילים אחרות: התיקנון מטפל בהטיה על ידי גורם מתערב אחד, כאשר נבחרה אוכלוסית סטנדרד שתיקנה (ולכן תיקננה) את התפלגות האוכלוסיות המשוות לפי משתנה זה. אך לא נעשה כל טיפול בהטיות לפי מאפיינים אחרים של האוכלוסיה.  
 הפתרון לבעיה כזו הינה הצגת השיעורים המתוקנים בריבוד לפי משתנים אחרים. למשל, הרישום המרכזי לסרטן בישראל מציג את נתוני תחלואת הסרטן בנפרד ל קבוצות לפי מוצא ולפי מיגדר.
- **מגרעות התיקנון: תיקנון לפי מאפיין אחד עלול להסתיר שינוי השפעת מאפיין אחר.**  
 אם התפלגות מאפיין משתנה בזמן, השוואת מדדים מתוקנים ללא התחשבות בשינויים כאלו עלולה להיות מוטעה. נניח שאנו משווים שיעורי תחלואה בין השנים 1970 ל-1990, מתוקנים לפי האוכלוסיה בישראל בשנת 2000. אם שיעור העולים בארץ השתנה בין 1970 ו-1990, וישתנה שוב בשנת 2000, לשינויים אלו לא יהיה ביטוי בשיעורים המתוקנים.

## 11.7 השוואת שיעורים מתוקנים: זהירות!

יודגש: כיוון שאין משמעות לשיעור המתוקן לכשעצמו, אי אפשר להשוות שני שיעורים מתוקנים שאינם מתוקנים לפי אותו סטנדרד. השוואה כזו - לתיקנון לפי סטנדרד שונה - אינה בעלת מובן כלשהו. לדוגמה: אם שיעור התחלואה במחקר תוקן לפי אוכלוסית ישראל, ואילו שיעור התחלואה במחקר אחר תוקן לפי אוכלוסית ארה"ב, לא ניתן להשוות בין השניים.



11.8 סימטריה בתיקנון ובבחירת הסטנדרד, בהעדר סטנדרד טבעי. לעיתים, כאשר אין סטנדרד רלונטי (למשל- נתוני המדינה כסטנדרד לעומת נתוני מחוז) יש לקבוע שרירותית סטנדרד לשתי אוכלוסיות משוות, הטיעונים לתיקנון במקרה כזה הנם, עקרונית, סימטרים. אם היינו בוחרים את אוכלוסיה A כסטנדרד, ניתן לתקן את אוכלוסיה S על פי A. נניח שלפנינו שתי מדינות, A ו-B. אין לנו אוכלוסית סטנדרד טבעית על מנת לבצע תיקנון של השיעורים בשתייהן ביחס לסטנדרד מוסכם. על כן, אם אוכלוסית מדינה A הנה הסטנדרד, ניתן לכאורה לתקן את השיעורים באוכלוסית מדינה B. וכך להפך. אם אוכלוסית מדינה B הנה הסטנדרד, ניתן לכאורה לתקן את השיעורים באוכלוסית מדינה A. כל מדינה יכולה להיות סטנדרד לגבי המדינה השניה, לצורך השוואה בינהן.

11.9 תיקנון בשיטה הלא ישירה

indirect standardization

11.9.1 מתי נשתמש בתיקנון עקיף

נוקטים בשיטה זו כאשר :

- מספר המשתתפים במחקר הינו קטן.
- אין מידע על שיעורי תחלואה בקבוצת השוואה חיצונית לקבוצה הנחקרת. במקרה כזה משווים את הופעת המחלה בקבוצת המחקר החשופה לגורם הסיכון, להופעת המחלה בכלל האוכלוסיה.

בשיטה הלא ישירה

- נבחר **שיעור התחלואה** או התמותה **מאוכלוסית הסטנדרד** (למשל- שיעור סרטן באוכלוסיה הכללית).
- נשקלל את השיעורים הני"ל לפי **מספרי האנשים באוכלוסיה הנחקרת** הספציפית במחקר (בכל רובד). כיוון שהשקלול על ידי מספרי האנשים בכל רובד, הנו ספציפי לאוכלוסיה שאותה אנו בודקים, ברור שלא ניתן להשוות אוכלוסיות שנתונייהן תוקננו לפי נתונים ספציפיים כלומר לפי סטנדרטים שונים.

על כן מובן שאפשר להשתמש בשיטה להשוואה שיעורים מתוקננים **באותה אוכלוסיה** [למשל בין שתי אוכלוסיות באותה ארץ, בין שתי מחלקות באותו בית חולים, באותו בית חרושת וכד' ] **אך לא בהשוואה לאוכלוסיות חיצוניות אחרות**.

## 11.9.2 השוואה לשיטה ישירה

## לתיקון אוכלוסיה A לפי אוכלוסית סטנדרד

| משקלים לשקלול<br>Weights | מהיכן נלקחים שיעורי<br>התחלואה rates |            |
|--------------------------|--------------------------------------|------------|
| אוכלוסית הסטנדרד S       | אוכלוסית המחקר A                     | שקלול ישיר |
| אוכלוסית המחקר A         | אוכלוסית הסטנדרד S                   | שקלול עקיף |

11.9.3 כיצד נבצע תיקון לא ישיר? ביצוע טכני של תיקון בשיטה הלא ישירה:

- מחשבים את הסיכון (למשל למחלת לב) ברמות הגורם המתערב. (למשל גיל) באוכלוסית הסטנדרד.
- מקבלים את מספר האנשים באוכלוסית המחקר A (למשל- כמה אנשים בגילים שונים). אלו הם המשקלים של אוכלוסית המחקר לפיהם נשקלל את שיעורים (weights) שהושאלו מאוכלוסית הסטנדרד.
- מחשבים מספר מקרי התחלואה/המות באוכלוסית המחקר אילו היו בה אותם השיעורים כמו באוכלוסית הסטנדרד S. כלומר: מכפילים את השיעורים מאוכלוסית הסטנדרד במשקלים מאוכלוסיות המחקר, לכל קבוצת גיל, ומקבלים את מספרי תחלואה/המות הצפויים באוכלוסית המחקר אילו היו השיעורים כמו באוכלוסית הסטנדרד.
- אזי מסכמים את המספרים הצפויים, והמשקלים ומחשבים את השיעור הכולל הצפוי של תחלואה/מות באוכלוסיות המחקר. השיעור הכולל הצפוי הנו השיעור אילו המשקלים היו כמו באוכלוסית המחקר אך השיעורים כמו באוכלוסית הסטנדרד.

11.9.4 ביטוי מתמטי לתיקון בשיטה הלא ישירה:

נבחן ביטוי מתמטי של היחס נצפה לצפוי בכל קטגוריה של הגורם המתערב J.

השיעור הגולמי (crude rate, CR) הנצפה (observed) באוכלוסיה A הנו סך המקרים מחולק בגודל אוכלוסיה A

$$R_A = \frac{\sum_j A_j}{W_j} = \frac{A}{W_A} = CR_A$$

[השיעור הסגולי  $R_j$  באוכלוסיה החשופה A הנו למעשה מספר החולים  $A_j$  מחולק בסך האוכלוסיה בכל רובד (נניח, לפי גיל)]

$$R_{A_j} = \frac{A_j}{W_{A_j}}$$

אבל שימו לב :

לא נשתמש בשיעור זה בתיקון עקיף! אנו מתעלמים למעשה מהשיעורים באוכלוסיה הנדונה [A

נסמן בסימן S את אוכלוסית הסטנדרד, עם סה"כ N<sub>S</sub> אנשים.

השיעור הסגולי לכל רובד j באוכלוסית הסטנדרד יסומן כ- R<sub>Sj</sub> שהנו למעשה מספר החולים בכל רובד S<sub>j</sub> מקרים שמספרם מחולק בסך האוכלוסיה (N<sub>Sj</sub>) לכל רובד.

$$R_{S_j} = \frac{S_j}{N_{S_j}}$$

נכפיל ה**שיעור הסגולי** מאוכלוסית הסטנדרד S **במספר** N<sub>Aj</sub> **שימש לשקלול** W<sub>Aj</sub> של אוכלוסית המחקר A ברבדים ונקבל את המספר **הצפוי** של חולים (או נפטרים) ברובד j הנ"ל (אם ה**שיעור** הנו כמו באוכלוסית הסטנדרד, **ומספר** האוכלוסיה בכל רובד הנו כמו באוכלוסיה A).

$$W_{A_j} R_{S_j} = W_{A_j} \frac{S_j}{N_{S_j}}$$

נסכם על פני כל הקטגוריות :

$$\sum_j W_{A_j} \frac{S_j}{N_{S_j}}$$

זה הוא המספר **הצפוי** של המקרים לפי ה**שיעור באוכלוסית הסטנדרד** (וה**משקלים** לפי אוכלוסית המחקר A החשופה לגורם הסיכון).

השיעור המתוקן של אוכלוסיה A הנו אם כן אחוז (יחס) בין סך מספר המקרים הצפוי (על פי ה**שיעורים**

**בסטנדרד**, ומספר האוכלוסיה לפי רבדים של האוכלוסיה A) לסך אוכלוסיה A :

$$SR_{A \text{ indirect}} = AR_A = \frac{\sum_j W_{A_j} \frac{S_j}{N_{S_j}}}{\sum_j W_{A_j}} = \frac{\text{expected number of patients in population A (according to rates in standard)}}{\text{total population A}}$$

יוער : אם נחשב בדומה לגבי אוכלוסית הסטנדרד (לפי אוכלוסית הסטנדרד) יש לנו כבר בהגדרה את השיעור הגולמי באוכלוסית הסטנדרד (אנו מתבססים על אוכלוסית הסטנדרד, ולכן לא צריך לשנות את השיעור הגולמי של אוכלוסית הסטנדרד : השיעור הגולמי הוא השיעור שבו אנו מעוניינים לגבי אוכלוסית הסטנדרד שהרי אינו מעוניינים לתקן את הסטנדרד לפי אותו סטנדרד...).

$$W_{S_j} = N_{S_j}$$

$$\begin{aligned}
 SR_S &= \frac{\sum_j W_{S_j} \frac{S_j}{N_{S_j}}}{\sum_j W_{S_j}} = \frac{\sum_j N_{S_j} \frac{S_j}{N_{S_j}}}{\sum_j W_{S_j}} = \frac{\sum_j S_j}{\sum_j W_{S_j}} \\
 &= \frac{\text{expected number of patients in population S}}{\text{total population S}} = \frac{S}{N_S} = \text{Crude Rate in S} = CR_S
 \end{aligned}$$

11.9.5 האם יש עודף תחלואה?

כדי לבדוק האם יש עודף תחלואה, לאחר תיקון לא ישיר נשוה את השיעור הנצפה (הגולמי) לשיעור A.. המתוקן באוכלוסיה

נוהגים לקרוא ליחס בין הנצפה באוכלוסית המחקר A, לצפוי על פי שיעורים של הסטנדרד S standardized morbidity ratio (או כאשר מדובר בתחלואה ולא בתמותה, SMR, standardized mortality ratio). נוכל לחשב יחס בין השיעור כפי שנצפה (שהוא השיעור הגולמי) לשיעור המתוקן

$$\frac{CR_A}{SR_{A, indirect}} = \frac{\frac{A}{\sum_j W_{A_j}}}{\frac{\sum_j W_{A_j} \frac{S_j}{N_{S_j}}}{\sum_j W_{A_j}}} = \frac{\text{Observed rate}}{\text{Expected rate}_{indirect}} = \frac{O}{E} = SMR$$

$$\frac{A}{\sum_j W_{A_j} \frac{S_j}{N_{S_j}}} = \frac{\text{Observed number of cases in A}}{\text{Expected number of cases in A: rates from S, weights from A}} = O / E$$

כלומר, אם נכפיל את המונה והמכנה ב-  $\sum_j W_{A_j}$  נראה שהביטוי הני"ל זהה ליחס בין המספר הנצפה למספר הצפוי. המדד נועד להשוות את מספר (או שיעור) החולים או המתים הנצפה באוכלוסיה A מספר (או שיעור) צפוי לאחר סטנדרטיזציה לא ישירה של אוכלוסיה A, אילו השיעורים היו כמו באוכלוסית הסטנדרד S.

11.9.6 ה- SMR הנו מדד יחס אנלוגי ל- (RR) risk ratio

$$SMR = \text{Observed} / \text{Expected}$$

אם ה- SMR=1 אין עודף תחלואה או תמותה באוכלוסיה החשופה.

כאשר SMR>1 יש יותר תחלואה או תמותה מהצפוי.

כאשר SMR<1 יש פחות תחלואה או תמותה מהצפוי ועל כן הגורם הנחקר "מגן" מפני המחלה.

11.9.7 תיקנון ישיר ועקיף באוכלוסיות ובסטנדרד

תיקנון עקיף (לא ישיר) לאוכלוסיה A לפי שיעורים מאוכלוסיה S ומשקלים מאוכלוסיה A, הנו למעשה כמו תיקנון ישיר לאוכלוסיה S (לפי משקלים מאוכלוסיה A ושיעורים מאוכלוסיה S) בזכור

$$SR_{A, \text{direct}} = SR_{S, \text{indirect}}$$

כאן הטיעון סימטרי

$$SR_{A, \text{indirect}} = SR_{S, \text{direct}}$$

מכאן:

$$SMR = \frac{CR_A}{SR_{A, \text{indirect}}}$$

$$SR_{A, \text{indirect}} = \frac{CR_A}{SMR}$$

**כלומר**, ניתן לקבל את השיעור המתוקן (לא ישיר) באוכלוסיה A על ידי חלוקת השיעור הגולמי באוכלוסיה A ב-SMR. ברור לכן גם ש-

$$SR_{A, \text{indirect}} * SMR = CR_A$$

11.9.8 האם לאחר סטנדרטיזציה, יש באוכלוסיה A יותר תחלואה לעומת הסטנדרד?

**השוואה לסטנדרד לאחר תיקון עקיף: ה-CMF**

ניתן להשוות את השיעור המתוקן (לפי סטנדרד) של אוכלוסית המחקר לשיעור (הכולל, הגולמי, הסטנדרטי) של אוכלוסית הסטנדרד.

אנו ננסה כך לענות על השאלה: **פי כמה יש יותר (או פחות) מקרי תחלואה (למשל- מקרי סרטן) באוכלוסיה A לעומת הצפוי על פי שיעורי התחלואה באוכלוסית הסטנדרד, לאחר שתיקננו את השיעורים באוכלוסיה A ואין חשש מהטיה בשל הגורם המתערב.**

בלשון אחרת: פי כמה גדולים יותר שיעורי התחלואה באוכלוסית הסטנדרד לעומת שיעורי התחלואה באוכלוסית A או להפך: פי כמה גדולים יותר שיעורי התחלואה המתוקנים (בתיקון עקיף) באוכלוסיה A לעומת שיעורי התחלואה באוכלוסית הסטנדרד.  
Daly & Bourke (2000) קוראים למדד זה

Comparative mortality figure (CMF)

המדד נכון גם לתחלואה (ולא רק לתמותה).

$$\text{indirectCMF}_A = \frac{\text{Standardized (indirect) rate in population A}}{\text{(crude) Rate in the standard population}} = \frac{SR_A}{CR_s} = \frac{\text{Expected rate in standard (rates from S weights from A)}}{\text{observed rate in standard}}$$

כזכור, השיעור הגולמי באוכלוסית הסטנדרד הנו ממוצע משוקלל של השיעורים באוכלוסית הסטנדרד לפי גודל האוכלוסיה ("המשקלים") באוכלוסית הסטנדרד.  
אם נפרט את המונה והמכנה

$$CMF_A = \frac{\sum W_{A_j} R_{S_j}}{\sum W_{A_j}} \bigg/ \frac{\sum N_{S_j} R_{S_j}}{\sum N_{S_j}}$$

ונזכור: מספרי האוכלוסין באוכלוסית A הנם המשקלים W לשקלול, כך שאם נכפיל במספר האוכלוסיה בסטנדרד את המונה והמכנה ניתן לרשום:

$$\begin{aligned}
 CMF_A &= \\
 &= \frac{\sum W_{A_j} R_{S_j}}{\sum W_{A_j} \frac{\sum N_{S_j} R_{S_j}}{\sum N_{S_j}}} = \frac{\sum W_{A_j} R_{S_j} \frac{\sum N_{S_j}}{\sum W_{A_j}}}{\sum N_{S_j} R_{S_j}} \\
 &= \frac{\text{expected number of patients in A (rates by S, weights of A), adjusted to the size of S vs A}}{\text{observed number of patients in the comparison (standard)}} \\
 &= \frac{\text{Expected in A if was the size of S}}{\text{observed in S}}
 \end{aligned}$$

אם הסטנדרד הנו שיעורים לאומיים (למשל, של סרטן) על פי גודל אוכלוסיה לאומית ברבדים של גיל, CMF יאפשר השוואה של אוכלוסיה ספציפית A (למשל שיעורי סרטן באוכלוסיה של מחוז הצפון) לסטנדרד הלאומי. המונה יהיה המספר הצפוי באוכלוסיה בצפון הארץ, על פי התפלגות (נניח לפי גיל) של האוכלוסיה בצפון, אילו השיעורים (למשל לגבי גיל) היה כמו הארץ כולה (הסטנדרד). ואלו, מוכפלים לגודל של אוכלוסית הארץ לעומת אוכלוסית הצפון. CMF גדול מ-1 יראה על עודף תחלואה בצפון. כללית: אם CMF גדול מ-1 אזי יש יותר תחלואה באוכלוסיה A לעומת אוכלוסית הסטנדרד.

אם הסטנדרד הנו שיעורים לאומיים (למשל, של סרטן) על פי גודל אוכלוסיה לאומית ברבדים של גיל, CMF יאפשר השוואה של אוכלוסיה ספציפית A (למשל שיעורי סרטן באוכלוסיה של מחוז הצפון) לסטנדרד הלאומי.

היחס הנו בין של שיעור התחלואה באוכלוסיה A (נניח צפון הארץ) המתוקן בתיקון ישיר לפי הסטנדרד (נניח אוכלוסית הארץ כולה). יחס זה זהה לשיעור הצפוי התחלואה באוכלוסית הסטנדרד (הארץ כולה) (אילו היו השיעורים כמו באוכלוסיה A (צפון הארץ) המתוקן בתיקון לא ישיר לעומת השיעור הנצפה בארץ כולה. בפיתוח אלגברי זהה:

$$CMF_A = \frac{\sum W_{A_j} R_{S_j}}{\sum W_{A_j} \frac{\sum N_{S_j} R_{S_j}}{\sum N_{S_j}}}$$

$$\begin{aligned}
 CMF_A &= \\
 &= \frac{\text{expected rate of patients in A (rates by S, weights of A), multiplied by the size of S}}{\text{observed number of patients in the comparison (standard)}} = \\
 &= \frac{\text{Expected rate in A * the size of S}}{\text{observed in S}} = \\
 &= \frac{\text{Expected number in S (by weights of A)}}{\text{observed in S}}
 \end{aligned}$$

או: המונה יהיה המספר הצפוי באוכלוסיה כולה. המכנה יהיה המספר הקיים בארץ כולה.  $CMF$  גדול מ-1 יראה על עודף תחלואה בצפון.

11.9.9 תיקנון אוכלוסית הסטנדרד על פי אוכלוסיה A

סימטריה בטרמינולוגיה ובמהות:  $CMF$  ו- $SMR$  בתיקנון ישיר ולא ישיר  
 נשווה חישובי  $CMF$  ו- $SMR$  בתיקנון ישיר ועקיף.

**לתיקנון אוכלוסיה A**

| משקלים לשקלול<br>Weights | מהיכן נלקחים שיעורי<br>התחלואה rates |            |
|--------------------------|--------------------------------------|------------|
| אוכלוסית הסטנדרד S       | אוכלוסית המחקר A                     | שקלול ישיר |
| אוכלוסית המחקר A         | אוכלוסית הסטנדרד S                   | שקלול עקיף |

**לתיקנון אוכלוסיה B**

| משקלים לשקלול<br>Weights | מהיכן נלקחים שיעורי<br>התחלואה rates |            |
|--------------------------|--------------------------------------|------------|
| אוכלוסית הסטנדרד S       | אוכלוסית המחקר B                     | שקלול ישיר |
| אוכלוסית המחקר B         | אוכלוסית הסטנדרד S                   | שקלול עקיף |

רק בתיקנון ישיר הרכב האוכלוסיה לפי הגורם המתערב (למשל קבוצות גיל) הנו עם משקלים דומים ולכן למניעת השפעת הגורם המתערב אפשר להשוות רק לאחר תיקנון ישיר.  
 לחישוב  $CMF$  נחשב ביחס בין המונה והמכנה המוגדרים כדלקמן



| משמעות היחס CMF   | המכנה                         | המונה  |
|---|-------------------------------|--|
| יחס בין הצפוי באוכלוסית הסטנדרד לאחר תיקנון לא ישיר לנצפה באוכלוסית הסטנדרד | המספר הנצפה באוכלוסית הסטנדרד | המספר הצפוי של מקרים לפי משקלים (הרכב האוכלוסיה) של הסטנדרד S ושיעורים מאוכלוסית המחקר A |

לחישוב SMR נחשב ביחס בין המונה והמכנה המוגדרים כדלקמן (שתי הגדרות זהות מתמטית)

| SMR=O/E  | המכנה E   | המונה O                       |
|--|---|-------------------------------|
| יחס בין הנצפה באוכלוסית המחקר A לצפוי באוכלוסית הסטנדרד לאחר תיקנון לא ישיר (שיעורים מהסטנדרד, משקלים מ-A) | המספר הצפוי של מקרים לפי שיעורים של הסטנדרד S ומשקלים מאוכלוסית המחקר A | המספר הנצפה באוכלוסית המחקר A |

11.9.10 דוגמה מספרית לתיקנון לא ישיר של נתונים מאוכלוסית המחקר.

| גילים      | מספר מעשנות אוכלוסיה A | מספר פגים אצל מעשנות | % פגות אצל הלא מעשנות באוכלוסיה B |
|------------|------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| קטן מ-20   | 300                    | 15                   | 0.5                               |
| 20-39      | 200                    | 4                    | 0.2                               |
| +40        | 100                    | 1                    | 0.1                               |
| סה"כ גולמי | 600                    | 20                   | 0.8                               |

נשתמש בשיעורי (אחוזי) הפגות באוכלוסית הסטנדרד S, לחישוב המספרים הצפויים באוכלוסיה A בקבוצות הגיל הנ"ל. מספר פגים הצפוי (לפי שיעורים באוכלוסית הסטנדרד) למעשנות יהיה  $(100*0.001)+(200*0.002)+(300*0.005)=2$

כך נראה שיחס בין הנצפה לצפוי באוכלוסית המעשנות הנו  $10=2/20$ , תוצאה דומה למה שקבלנו בתיקנון הישיר (אך לא תמיד תתקבל תוצאה זה בדוגמה עם נתוני אמת).

השוונו כאן את הנצפה באוכלוסיה A לצפוי לפי תת-אוכלוסיה S באותה אוכלוסיה הנחשבת כאוכלוסית הסטנדרד. אין כאן שימוש באוכלוסיה חיצונית כסטנדרד!

ה-SMR שחושב כך משווה שתי אוכלוסיות ללא חשש מהטיה בשל גיל, אך אינו בר השוואה לשיעורים באוכלוסיות אחרות. בודאי שלא ניתן להשוות השיעור המתוקן "פנימית" בשיטה הלא ישירה, לשיעורים אחרים המתוקנים "ישירות".

11.9.11 משמעות התיקנון הלא ישיר

כיוון שהמידע על תחלואה או תמותה נלקח למעשה מאוכלוסית הסטנדרד, נוטים שלא להשוות בין שני מדדים SMR מאוכלוסיות שונות, שהרי המידע על תחלואה או תמותה אינו משקף את גודל הרבדים באוכלוסיות האלו. ההשוואה הנה בין הנצפה, לצפוי אילו השיעורים היו כמו באוכלוסית הסטנדרד, כאשר הסטנדרד הנו מאותה אוכלוסיה או מאותו מחקר.

במובן מסויים, תיקנון לא ישיר אינו הפיכה לסטנדרד – שהרי שתי אוכלוסיות שעברו תהליך כזה **שונות** במבנה הגילים (אם הגיל הנו הגורם המתערב שלגביו מבוצע החישוב) **ולא ניתן להשוות שני SMR**. במילים אחרות: **שני SMR אינם מתוקנים זה לזה** (not mutually standardized) ועדיין אפשרי שהגורם המתערב (למשל גיל) משפיע על התוצאות ומונע השוואה.

## 11.9.12 שנוי אוכלוסית המחקר בזמן ומיהול ה-SMR

נניח שנחשב SMR (לצורך תיקון לגיל) לאוכלוסיה של אזור מסוים החשוד כנגוע במזהמים סביבתיים לפי נתונים ארציים. חישוב לאחר 10 או 20 שנים יהיה שונה, כיוון שאוכלוסיה הנדונה הזדקנה. SMR של זמנים שונים אינו בר השוואה (אלא אם הוכח שמבנה האוכלוסיה לא השתנה). אזי אפשר להשוות

$$\frac{SMR_{A(t=1)}}{SMR_{A(t=2)}}$$

עם הזמן יותר אנשים יהיו בקטגוריות גבוהות יותר של גיל, והתחלואה או התמותה הצפויה תגדל ובהתאם SMR יקטן. **ככל שהזמן עובר**, ה-SMR של אוכלוסיה הנבדקת תקופתית **קטן**, ושואף ל-1.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} SMR_A = 1$$

שימו לב: כביכול, התופעה הנה פרדוקסלית: הסיכון היחסי, של אותה אוכלוסיה (מול אוכלוסיה ארצית) **יורד עם הגיל!!** ואולם: במחשבה נוספת ברור שעם חלוף הזמן, והזדקנות האוכלוסיה, הצפי למות או תחלואה גדל, ולכן היחס בין הנצפה לצפוי-קטן. במילים אחרות: כל פרטי האוכלוסיה צפויים למות בסופו של דבר. הנ"ל אינו מוחלט: ככל שעובר הזמן משתכללות שיטות הבדיקה, ומתגלים מקרים חדשים ולכן המות נדחה. אם

○ ↑

אזי

$$\lim_{t \rightarrow \infty} SMR \neq 1$$

ראו:

- Gaffey WR. A critique of the standardized mortality ratio. Journal of Occupational Medicine, 1976;18:157-160.
- Burack TS, Burack R, Knowlden NF. Cancer II. Distortion in Standardize Rates. Journal of Occupational Medicine, 1983;25:737-744
- Inskip H, Berl V, Fraser P., Haskey J. Methods for age-adjustment of rates. Statistics in Medicine 1983;2:455-466

## 11.9.13 הערכת מובהקות סטטיסטית של SMR

כאשר דנים במאורעות "נדירים" - בערך פחות מ- 5% (כמו מחלות נדירות) אפשר לבדוק משמעות סטטיסטית של ה-SMR בהתבסס על ההתפלגות של שם POISSON. **המאפיין** את ההתפלגות של Poisson הנו **שהממוצע** של ההתפלגות זהה ל**שונות** שלה.

[יוער לשם הסבר: ההתפלגות של Poisson הנה התפלגות של אירועים נדירים בדידים, בעלי הסתברות נתונה p.

נניח שיש n תצפיות (נסיונות) (למשל 10)

נניח שההסתברות לאירוע הנו p (למשל הסתברות של 0.29 שיקרה אירוע)

ידועה התפלגות בינומית, ששם האירועים אינם נדירים:

בהתפלגות בינומית **הממוצע** של אירועים הנו np (בדוגמה לעיל  $0.29*10=2.9$ )

אירועים בכל 10 התצפיות)

השונוות הנה מכפלת ההסתברות הכוללת שיהיה אירוע להסתברות שלא יהיה אירוע, במספר התצפיות. כלומר

$$n*p*(1-p)$$

בהסתברות של Poisson אם ההנחה הנה שהאירועים נדירים, כלומר p קטן מאד ולכן  $1-p$  זהה כמעט ל-1 מכאן שהשונוות תהיה np כמו הממוצע.

בהתפלגות האירועים של הנצפה לעומת הצפוי (O/E), השונוות (variance) וגם הממוצע הנה המספר הנצפה O. זאת משום שהצפוי E מתבסס על נתונים מאוכלוסית סטנדרד – למשל אוכלוסיה לאומית המתבססת על מספרים גדולים, ונחשבת כיציבה. במילים אחרות: ההנחה הנה שהמספר והשיעור הנצפה מתבסס על אירועים מקריים (אלא אם כן מוכח אחרת) אבל המספר והשיעור הצפוי אינו כך. למשל שיעורי תחלואה ותמותה לאומיים נשארים יציבים משך עשורי שנים. על כן כל השונוות הצפויה הנה מהמספר הנצפה. סטית התקן SD (standard deviation) הנה תמיד שורש ריבועי של השונוות, הנאמד בהתפלגות של Poisson על ידי המספר הנצפה O

$$SD = \sqrt{\text{variance}} = \sqrt{O}$$

בדרך כלל מחשבים את השגיאה התקנית SE = standard error על יד חלוקת SD במספר התצפיות. נעדיף להשתמש ב-E שהוא המספר היציב כיוון שבא מתצפיות באוכלוסיה הכללית.

$$SE = \frac{SD}{E} = \frac{\sqrt{O}}{E} = \frac{O}{E\sqrt{O}} = \frac{O/E}{\sqrt{O}} = \frac{SMR}{\sqrt{O}}$$

בהנחה של התפלגות נורמלית עם יותר מ-10 מקרים: על מנת לחשב את רווח הסמך נחשב

$$\text{Confidence interval of 95\%} = SMR \pm (1.96 * SE) = SMR \pm (1.96 * SMR / \sqrt{O}) = SMR [1 \pm 1.96 / \sqrt{O}]$$

רווח הסמך הנו טווח הערכים אשר בו אנו מצפים למצוא את הערך האמיתי של ה-SMR בהסתברות של 95% (ראו):

- Analysis group of PAHO's Special Program for Health Analysis (SHA). Standardization: A classic epidemiological method for the comparison of rates. Epidemiologic Bulletin 2002;23(3):9-12
- Bland M. Medical Statistics. Oxford University Press, Oxford NY 1996 (2<sup>nd</sup> Ed. p. 295).

#### חישוב מהיר של מובהקות סטטיסטית של ה-SMR

המדד SMR מתפלג על פי ההתפלגות של Poisson. התפלגות Poisson נועדה לתאר מקרים נדירים, הקורים בצורה מסודרת פחות או יותר בזמן. למשל מקרי סרטן באוכלוסייה, או באנלוגיה תעשייתית, מספר נורות לקויות שמיצר קו יצור. טבלאות להערכת המובהקות הסטטיסטית מובאות בספרים כמו

Ingelfinger JA, Mosteller F, Thibodeau LA, Ware JH. (1994). Biostatistics in Clinical Medicine. McGraw-Hill, NY (p. 301)

לכל תצפית, של מספר מקרים, ניתן לקבוע עלפי הטבלה את מספר המקרים הצפויים רווח סמך של 95% (או כל טווח אחר רצוי). רק אם מספר המקרים הצפויים מחוץ לרווח הסמך, או אז הממצאים הנצפים שונים מהצפויים.

לדוגמה: רווח הסמך של 95% ל-47 מקרי סרטן נצפים O, observed, באוכלוסייה הנו 34.66, 61.90 כלומר, בערך בין 35 ו-62. אם מספר מקרי סרטן הצפויים E expected על פי רישום הסרטן הלאומי הנו, למשל, 34 לכל 100000 אנשים בשנה מסויימת - הממצאים הנצפים O הנם מעל לצפוי במובהקות סטטיסטית של 95%. אם מספר המקרי סרטן הצפויים E expected על פי רישום הסרטן הלאומי הנו 63 ל-100000 הממצאים הנצפים O הנם מתחת לצפוי במובהקות סטטיסטית של 95%. אם נסמן את גבולות רווח הסמך העליון כ-UL והתחתון כ-LL אזי, ההבדל הנו משמעותי סטטיסטי כאשר

$$O < E_{LL} \text{ or } O > E_{UL}$$

**אלטרנטיבית, כאשר יש יותר מ-10 מקרים ניתן להתבסס על ההנחה של התפלגות נורמלית של הערכים:** אם נניח כהשערת ה-אפס, ה-null hypothesis, שאין הבדל בין מספר המקרים הנצפים למספר המקרים הצפויים, השונות של התפלגות Poisson הנו כמו הממוצע כלומר, מספר מקרי הסרטן הצפויים. על כן, כדי לבדוק מובהקות, נשתמש בנוסחה הבאה:

$$\chi^2 = \frac{(O - E)^2}{E}$$

$\chi^2$  (one degree of freedom) > 3.84 מראה ש SMR שונה משמעותית מ-1.

## 11.10 סיכום ו השוואה של שיטות תיקון ישירה ועקיפה)

| לא ישירה<br>internally standardized   | ישירה<br>externally standardized   |   |
|---|--|---|
| האוכלוסיה הנבדקת  | אוכלוסית הסטנדרד   | שקלול בעזרת משקלים הנלקחים מ-   |
| מאוכלוסית הסטנדרד   | מאוכלוסיה הנבדקת   | שיעורי תחלואה (תמותה)   |
| $SR_A = \frac{\sum_j N_{A_j} R_{S_j}}{\sum_j N_{A_j}}$  | $SR_A = \frac{\sum_j N_{S_j} R_{A_j}}{\sum_j N_{S_j}}$                   | מרכיבי הנוסחה הכללית $SR = \frac{\sum_j W_j R_j}{\sum_j W_j}$             |
| לא אפשרית   | אפשרית   | השוואה של שיעורים מתוקננים לאותו הסטנדרד באוכלוסיות שונות (במחקרים שונים) |
| לא אפשרית   | אפשרית   | השוואה של שיעורים מתוקננים לאותו הסטנדרד בזמנים שונים (במחקרים שונים)     |
| אפשרית  | אפשרית   | השוואה של שיעורים מתוקננים לאותו הסטנדרד באוכלוסיה פנימית (תת אוכלוסיה)   |
| SMR=<br>$\frac{\frac{A}{\sum_j N_{A_j}}}{\frac{\sum_j W_{A_j} \frac{S_j}{N_{S_j}}}{\sum_j W_{A_j}}} = \frac{A}{\sum_j W_{A_j} \frac{S_j}{N_{S_j}}} = O/E$ | $\frac{A}{\sum_j N_{A_j}} \frac{\sum_j W_{S_j} R_{A_j}}{\sum_j W_{S_j}}$ | השוואת שיעור גולמי לשיעור מתוקנן  |
| תאורטי, מאפשר השוואה, אך אינו מתאר נכון את התחלואה באוכלוסית המחקר  | תאורטי, מאפשר השוואה, אך מתאר נכון את התחלואה באוכלוסית המחקר            | השוואת שיעור מתוקנן לשיעור גולמי  |
| ניתן לבצע במספרים קטנים ניתן לביצוע גם כאשר לא ידועים השיעורים באוכלוסיה  | לפחות 5 מקרים לכל רובד ידועים השערים לכל רובד                            | דרישות סטטיסטיות לגבי נתוני האוכלוסיה הנבדקת                              |

References:

1. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume I: The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications No 32, Lyon 1980.
2. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II: The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications No 82, Lyon 1987.
3. Cassens BI. Preventive Medicine and Public Health. Harwal Publishing Philadelphia 1992.
4. Xheckoway H, Pearce N, CrawfordS- Brown DJ. Research Methods in Occupational Epidemiology. Oxford University Press 1989, Oxford (pp 124-129).
5. Clayton D, Hills M. Statistical Models in Epidemiology. Oxford University Press, Oxford 1993.
6. Decoufle P, Thomas TL, Pickle LW. Comparison of proportionate mortality ratio and standardized mortality risk measures. American Journal of Epidemiology 1980;111:263-269.
7. Doggon D, Rose G, Barker DIP. Epidemiology for the uninitiated. BMI London 1993
8. Elwood IM. Causal relationship in Medicine. Oxford University Press, Oxford 1998.
9. Iekel IF, Elmore IG, Katz DL. Epidemiology, biostatistics and preventive medicine. W. B. Saunders Co. Philadelphia 1996
10. Kelsey IL, Whittemore As, Evans As, Thompson WD. Methods in Observational Epidemiology. Oxford University Press, New York, 1996.
11. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research. Lifetime Learning Publications 1982.
12. Kupper LL, Boice JD, Shore RE, Norman JE, Tokunaga M. Breast risk from los-dose exposure to ioinizing radiation: results of parallel analysis of three exposed populations of women. Journal of National Cancer Institute 1978;65:353-376.
13. Lilienfeld DE, Stolley PD. Foundation of Epidemiology. Oxford University Press Oxford 1994.
14. Page RM, Cole GE, Timmreck TC. Basic epidemiological methods and biostatistics. Iones and barlett Publishers, Boston 1995.
15. Rothman KJ. Modern Epidemiology. Little Brown & Co. Boston 1986

## 12. מחקר מזווג

## 12.1 תאור השיטה

מחקרים מזווגים הנם מחקרים שבחירת המשתתפים ל קבוצות המשוות מותנית במאפיינים דומים מלכתחילה. הזיווג matching על משתנים מוגדרים מראש נועד למנוע משתנים אלו יהוו גורמים מתערבים (מבלבלים) ולמנוע הצורך בעיבוד נתונים שיתחשב בגורמים כאלו.

מאיך זיווג מראש על גורם מסויים מונע בהכרח חקירת ההשפעה של גורם כזה (כגורם מתערב או משפיע) על הקשר הנחקר בין גורם סיכון ותוצאה, כלומר אי אפשר להעריך השפעה הודית effect modification או confounding.

זיווג מאפשר מחקר במספר קטן של משתתפים (כי אין צורך בריבוד לגבי המשתנים שעליהם נעשה הזיווג, כלומר זיווג מאפשר עוצמה רבה יותר של מחקר במספר קטן יותר של נבדקים- בתנאי שעיבוד הנתונים מותאם לסוג מחקר מזווג (אחרת יש אבדן של עצמה והטיה מובנית בעצם התהליך המלאכותי של דמיון בין הקבוצות המשוות מוכתב על ידי זיווג).

בזיווג גורמים לקבוצה המשמשת להשוואה (referent group) להיות דומה (בגורם הנחשד כגורם מתערב אפשרי, למשל מגדר, מוצא אתני, עישון וכד') לקבוצה הנחקרת (index group).

## 12.1.1 זיווג במחקר מעקב

הקבוצה הנחקרת (index group) כוללת אנשים שהנם החשופים לגורם הסיכון הנחקר. הקבוצה להשוואה (referent group) כוללת אנשים שאינם חשופים לגורם הסיכון הנחקר לשם דוגמה: נניח שאנו חוקרים הקשר בין אזבסט והיארעות מזותליומה. עישון יכול להחשב מלכתחילה כגורם סיכון מתערב (מבלבל) במחקר. זיווג של מחקר מעקב מייעל את עיבוד הנתונים, ולא מצריך עיבוד נתונים מיוחד (בניגוד, כפי שנראה להלן, לגבי מחקר מקרה ביקורת).

**בזווג של העישון:**

במחקר מעקב בנושא זה בוחרים לכל **מעשן** שישנו בקבוצה החשופה לגורם הסיכון (האזבסט), אדם **להשוואה** שהוא **מעשן** לקבוצה שאיננה חשופה לגורם הסיכון (קבוצת ההשוואה) האזבסט.

**בזווג של מיגדר**

במחקר מעקב בנושא זה בוחרים לכל **גבר** שישנו בקבוצה החשופה לגורם הסיכון (האזבסט), אדם **להשוואה** שהוא **גבר** לקבוצה שאיננה חשופה לגורם הסיכון הנחקר, האזבסט (קבוצת ההשוואה).

**בזווג של עישון ומיגדר**

במחקר מעקב בנושא זה בוחרים לכל אדם שהוא גם **מעשן וגם גבר** שישנו בקבוצה החשופה לגורם הסיכון (האזבסט), אדם **להשוואה** שהוא **מעשן וגבר** לקבוצה שאיננה חשופה לגורם הסיכון הנחקר, האזבסט (קבוצת ההשוואה).



## 12.1.2 זיווג במחקר מקרה ביקורת

הקבוצה הנחקרת (index group) הנם החולים במחלה הנחקרת  
 הקבוצה להשוואה (referent group) הנה שאינם חולים במחלה הנחקרת  
 לשם דוגמה : נניח שאנו חוקרים הקשר בין אזבסט והיארעות מזותליומה. עישון יכול להחשב מלכתחילה כגורם סיכון מתערב (מבלבל) במחקר.

**בזווג של העישון**

במחקר מקרה ביקורת בנושא זה בוחרים לכל **מעשן** שישנו בקבוצה החולה במזותליומה, אדם **להשוואה** שהוא **מעשן** לקבוצה שאיננה חולה במזותליומה (קבוצת ההשוואה).

**בזווג של מיגדר**

במחקר מקרה ביקורת בנושא זה בוחרים לכל **גבר** שישנו בקבוצה החולה במזותליומה, אדם **להשוואה** שהוא **גבר** לקבוצה שאיננה חולה במזותליומה (קבוצת ההשוואה).

**בזווג של עישון ומיגדר**

במחקר מקרה ביקורת בנושא זה בוחרים לכל אדם שהוא גם **מעשן וגם גבר** שישנו בקבוצה החולה במזותליומה, אדם **להשוואה** שהוא **מעשן וגבר** לקבוצה שאיננה חולה במזותליומה (קבוצת ההשוואה).  
 בדוגמאות לעיל הודגמו זיווג 1:1, אבל אפשר לבחור שני אנשים לקבוצת ההשוואה לכל אדם בקבוצה הנחקרת כלומר זיווג של 1:2, וכך גם 1:3 וכד'. הזיווג הנו למעשה דרך למנוע גורמים מתערבים על ידי הגבלה חלקית (רק של הקבוצה המשמשת להשוואה).

## 12.2 עיבוד נתונים במחקר מקרה ביקורת מזווג

כזכור, במחקרים מסוג מקרה ביקורת **רגילים ללא זיווג** מגדירים את קבוצות המחקר לפי מצב המחלה כלומר משווים חולים ושאינם חולים.

במחקר מסוג זה יקשה עלינו לחשב את הסיכון ( $R_1$ ) למחלה מקרב אלו אשר נחשפים לגורם סיכון, או הסיכון ( $R_0$ ) בקרב אלו שאינם חשופים לגורם הסיכון כיוון שאיננו מגדירים את קבוצות המחקר לפי גורם הסיכון ואיננו יודעים כמה היו חשופים או לא חשופים. אנו לנו מידע על גודל באוכלוסיה של  $N_0$  או  $N_1$ . יש לנו רק מידע על חולים ואלו מקבוצת הביקורת שדונומו על חשיפה או אי חשיפה בעבר.  
 בטבלה  $2 \times 2$ :

|             | לא חשופים לגורמי סיכון E | חשופים לגורמי סיכון NE |       |
|-------------|--------------------------|------------------------|-------|
| S+ חולים    | a                        | b                      | $M_1$ |
| -S לא חולים | d                        | c                      | $M_0$ |

a הנם משתתפי מחקר חולים אשר בתחקיר התברר כי היו חשופים לגורם הסיכון בעבר.  
 b הנם משתתפי מחקר חולים ואשר בתחקיר התברר כי לא היו חשופים לגורם הסיכון בעבר.  
 c הנם משתתפי מחקר שאינם חולים המשמשים כקבוצת השוואה (ביקורת) ואשר בתחקיר התברר כי היו חשופים לגורם הסיכון בעבר.  
 d הנם משתתפי מחקר שאינם חולים המשמשים כקבוצת השוואה (ביקורת) ואשר בתחקיר התברר כי לא היו חשופים לגורם הסיכון בעבר.  
 $M_1$  הנם סך כל החולים שגויסו למחקר ואשר נתבקשו למסור פרטים על חשיפה לגורם סיכון בעבר.  
 $M_0$  הנם סך כל הנבדקים שאינם חולים במחלה שהנה במוקד המחקר ואשר נתבקשו למסור פרטים על חשיפה לגורם סיכון בעבר.  
 $N_1$  הנם סך כל הנבדקים שדווחו שנחשפו לגורם סיכון בעבר.  
 $N_0$  הנם סך כל הנבדקים אשר דווחו שלא נחשפו לגורם סיכון בעבר.  
 הממד הנכון לאומדן הקשר בין גורם הסיכון למחלה הנו יחס הסיכויים:  
 $ad / bc = [a/c] / [b/d] = \text{Disease odds ratio} = \text{DOR}$

כזכור, כאשר משתמשים ברבוד - סטרטיפיקציה - ל- j קבוצות, על מנת לטפל בגורמים מתערבים משתמשים בנוסחת מנטל- הנסזל לחישוב מובהקות סטטיסטית כך

$$\text{Mantel - Haenszel} - \chi^2 = \frac{[\sum_j a - \sum_j \frac{M_1}{T} N_1]^2}{\sum_j \frac{N_0 N_1 M_0 M_1}{T^2 (T-1)}}$$

אשר נמדד על פי התפלגות סטטיסטית של chi square מדרגת חופש ראשונה.  
 הממד המשוקלל לקשר בין החשיפה למחלה, לאחר התחשבות ברבוד הנו:

$$\text{Mantel - Haenszel} - \text{Estimate} = \frac{\sum_j \frac{ad}{T}}{\sum_j \frac{bc}{T}}$$

12.2.1 עיבוד נתונים במחקר מקרה ביקורת מזווג של פי הנוסחאות לעיל  
 מחקרים מסוג זה בוחרים חולים וביקורת כשהם מזווגים על ידי מאפיין, נניח העישון.  
 ארגון הנתונים שונה בתכלית:  
 e הנם מספר זוגות הנבדקים שחולים ואשר בתחקיר התברר כי היו אחד מהם היה חשוף לגורם הסיכון,  
 כלומר עישן. האחר היה חשוף לגורם סיכון זה בעבר (עישן) ולא חלה. אלו הם זוגות תואמים concordant  
 גם זה החולה וגם הלא חולה עישנו.

f הנם מספר זוגות הנבדקים שאחד מהם לא היה חשוף (לא עישן) ואף לא חלה, והשני היה חשוף (עישן) וחלה. אלו הם זוגות נבדקים שאינם תואמים non-concordant כלומר: שאצלם אין קשר בין חשיפה לגורם הסיכון- העישון - למחלה.

g הנם מספר זוגות הנבדקים שאחד מהם היה חשוף לעישון ואך לא חלה, והשני לא היה חשוף וחלה. אף אלו הם זוגות נבדקים שאינם תואמים non-concordant אך מסוג אחר: שאצלם אין קשר בין חשיפה לגורם הסיכון- שרות בשדה למחלה, אך בכיוון ההפוך ל-b.

h הנם מספר זוגות הנבדקים שאחד מהם היה לא מעשן ולא חולה, והשני היה לא מעשן וחולה. אלו הם זוגות תואמים concordant מסיבה אחרת מ-e: גם זה החולה וגם הלא חולה לא עישנו. סימוני טבלת זוגות מזווגים

|                   |   | Control           |                   |     |
|-------------------|---|-------------------|-------------------|-----|
|                   |   | +                 | -                 |     |
|                   |   | מעשנים, ולא חולים | מעשנים, ולא חולים |     |
| cases             | + | e                 | f                 | f+e |
| מעשנים וחולים     |   |                   |                   |     |
| cases             | - | g                 | h                 | g+h |
| לא מעשנים, וחולים |   |                   |                   |     |

T הנו סך מספר הזוגות. להלן דוגמה של טבלת זוגות מזווגים.

|                  |   | Control           |                     |     |
|------------------|---|-------------------|---------------------|-----|
|                  |   | +                 | -                   |     |
|                  |   | מעשנים, ולא חולים | לא מעשנים ולא חולים |     |
| cases            | + | 194               | 46                  | 240 |
| מעשנים וחולים    |   |                   |                     |     |
| cases            | - | 6                 | 29                  | 35  |
| לא מעשנים וחולים |   |                   |                     |     |
|                  |   | 200               | 75                  |     |

"נחזיר" הטבלה המזווגת לטבלאות  $2 \times 2$  של מחקר מקרה ביקורת ונשתמש בנוסחאות של אומדן מנטל הנסזל ומובהקות של מנטל הנסזל

12.2.2 סוגי מקרי מחקרי ביקורת במחקר מזווג יש **ארבעה סוגים** של מחקר מקרה ביקורת מתוך הטבלה המזווגת

1. מחקר ביקורת עם חשופים בלבד לא יהיה אינפורמטיבי

למעשה יש לנו  $e = 194$  זוגות שמתאימים כל אחד לטבלה של מחקר מקרה ביקורת של חולים ומעשנים ולא חולים ומעשנים. אלו לא יתרמו לחישובים כפי שנראה מיד:

|                 |   | +      | -         |  |   |
|-----------------|---|--------|-----------|--|---|
|                 |   | מעשנים | לא מעשנים |  |   |
| + חולה          | + | 1      |           |  | 1 |
| cases - לא חולה | - | 1      |           |  | 1 |

אבל יש 0 בתאים  $f$  ו-  $g$

לכן 194 הזוגות האלו לא יתרמו למכנה או למונה של מדד הקשר של מנטל הנסזל

$$\sum_{194} \frac{ad}{T} = \sum_{194} \frac{1 \times 0}{2} = 0$$

$$\sum_{194} \frac{bc}{T} = \sum_{194} \frac{0 \times 1}{2} = 0$$

לחישוב המובהקות ה  $\chi^2 = chi^2$  של הטבלה יראה שזוגות אלו לא יתרמו למכנה או למונה

$$\sum_e a = \sum_{194} 1 = e = 194$$

$$\sum_e \frac{M_1}{T} N_1 = e * \frac{2*1}{2} = e$$

$$\sum_e \frac{N_0 N_1 M_0 M_1}{T^2 (T-1)} = \sum_{194} \frac{1*1*2*0_1}{2^2(2-1)} = 0$$

וכך,  $e$ , המסכם סדרת מקרה ביקורת של חולים מעשנים ולא חולים מעשנים לא יתרום לחישוב אומדן מנטל הנסזל או לחישוב המובהקות לפי מנטל הנסזל.

2. למעשה יש לנו  $f=46$  זוגות שמתאימים כל אחד לטבלה של מחקר מקרה ביקורת של חולים מעשנים לעומת לא חולים ולא מעשנים

|              |   | +      | -         |   |  |
|--------------|---|--------|-----------|---|--|
|              |   | מעשנים | לא מעשנים |   |  |
| +<br>חולה    | + | 1      |           | 1 |  |
| -<br>לא חולה | - |        | 1         | 1 |  |
| cases        |   |        |           |   |  |

לכן 46 הזוגות האלו יתרמו למדד הקשר של מנטל הנסזל מונה של  $f=46$  אך לא יתרמו למכנה

$$\sum_{46} \frac{a d}{T} = \sum_{46} \frac{1*1}{2} = 1 * 46 = 46 = f$$

$$\sum_{46} \frac{b c}{T} = \sum_{46} \frac{0*1}{2} = 0$$

לחישוב המובהקות

$$\sum_f a = \sum_{46} 1 = f = 46$$

$$\sum_f \frac{M_1}{T} N = \sum_f \frac{1}{2} * 1 = \frac{1}{2} * f = \frac{46}{2}$$

$$\sum_f \frac{N_0 N_1 M_0 M_1}{T^2 (T-1)} = \sum_{46} \frac{1*1*1*1}{2^2(2-1)} = \frac{1}{4} f = \frac{46}{4}$$

### זוגות אלו כן יתרמו לחישוב המובהקות

3. למעשה יש לנו  $g=6$  זוגות שמתאימים כל אחד לטבלה של מחקר מקרה ביקורת של לא מעשנים

וחולים לעומת מעשנים ולא חולים

|       |         | +      | -         |   |   |
|-------|---------|--------|-----------|---|---|
|       |         | מעשנים | לא מעשנים |   |   |
| cases | חולה    | +      | 1         | - | 1 |
|       | לא חולה | -      | 1         |   | 1 |

לכן  $g=6$  הזוגות האלו יתרמו למדד הקשר של מנטל הנסזל מכנה של  $g=6$  אך לא יתרמו למונה

$$\sum_6 \frac{ad}{T} = \sum_6 \frac{1*0}{2} = 0$$

$$\sum_6 \frac{bc}{T} = \sum_6 \frac{1*1}{2} = g = 6$$

לחישוב של ה  $x^2 = chi^2$  למובהקות

$$\sum_g a = \sum_6 0 = g * 0 = 0$$

$$\sum_g \frac{M_1}{T} N = \sum_g \frac{1}{2} * 1 = \frac{1}{2} * g = \frac{6}{2}$$

$$\sum_g \frac{N_0 N_1 M_0 M_1}{T^2 (T-1)} = \sum_6 \frac{1*1*1*1}{2^2(2-1)} = \frac{1}{4} g = \frac{6}{4}$$

זוגות אלו יתרמו לחישוב המובהקות

4. למעשה יש לנו  $h=29$  זוגות שמתאימים כל אחד לטבלה של מחקר מקרה ביקורת של חולים לא מעשנים ולא חולים ולא מעשנים. מחקרי מקרה ביקורת אלו לא יתרמו לחישובי מדד הקשר או המובהקות כפי שנראה מיד.

|       |         | +      | -         |   |
|-------|---------|--------|-----------|---|
|       |         | מעשנים | לא מעשנים |   |
| cases | חולה    |        | 1         | 1 |
|       | לא חולה |        | 1         | 1 |

לכן  $h=29$  הזוגות האלו לא יתרמו למדד של מנטל הנסזל למכנה או למונה לחישוב מדד הקשר

$$Mantel - Haenszel - Estimate = \frac{\sum \frac{ad}{T}}{\sum \frac{bc}{T}} = \frac{f}{g} = \frac{46}{6} = 7.67$$

התרומה לחישוב המובהקות מובאת בחישוב להלן

$$\sum_h a = \sum_h 0 = 0 * h = 0$$

$$\sum_h \frac{M_1}{T} N_1 = \sum_h \frac{0}{2} * 1 = \sum_h \frac{0}{2} * 1 = h * \frac{0}{2} = \frac{0}{2} = 0$$

$$\sum_h \frac{N_0 N_1 M_0 M_1}{T^2 (T-1)} = \sum_h \frac{1 * 1 * 2 * 0}{2^2 (2-1)} = \frac{0}{4} h = \frac{0}{4} * 29 = 0$$

זוגות אלו לא יתרמו למכנה או למונה של חישובי המובהקות

12.2.3 סיכום החישוב לאומדן מדד הקשר למחקר מקרה ביקורת מזווג

בסה"כ בסיכום j הרבדים, המונה של אומדן מנטל הנסזל יהיה

$$Mantel - Haenszel - Estimate = \frac{\sum \frac{ad}{T}}{\sum \frac{bc}{T}} = \frac{f}{g} = \frac{46}{6} = 7.67$$

נסכם: מדד הקשר במחקר מקרה ביקורת מזווג יהיה

$$Mantel - Haenszel - Estimate = \frac{\sum \frac{ad}{T}}{\sum \frac{bc}{T}} = \frac{f}{g}$$

12.2.4 חישוב המובהקות למחקר מקרה ביקורת מזווג

בסיכום כל סוגי מחקרי הביקורת

במונה:

$$\sum_j a = e + f$$

$$\sum_f \frac{M_1}{T} N = \left( e + \frac{1}{2} f + \frac{1}{2} g \right)$$

ובמכנה בסה"כ בסיכום j הרבדים, המונה של מבחן מנטל הנסזל יהיה



$$\sum_j \frac{N_0 N_1 M_0 M_1}{T^2 (T-1)} = \frac{f+g}{4}$$

ובסה"כ

$$Mantel - Haenszel - \chi^2 =$$

$$= \frac{[(e+f) - (e + \frac{1}{2}f + \frac{1}{2}g)]^2}{(f+g)/4} = \frac{[\frac{f-g}{2}]^2}{\frac{f+g}{4}} = \frac{[\frac{f-g}{4}]^2}{\frac{f+g}{4}} = \frac{[f-g]^2}{f+g} = \frac{[46-6]^2}{46+6} = \frac{40^2}{52} = \frac{160}{52} = 3.07$$

נסכם:

בדיקת מובהקות של מדד הקשר במחקר מקרה ביקורת מזווג הנו

$$Mantel - Haenszel - \chi^2 = \frac{[f-g]^2}{f+g}$$

12.3 זיווג במחקרי מעקב בהם נבדקים שנות אדם של חשיפה

מגדירים את קבוצות המחקר לפי מצב החשיפה לגורמי סיכון כלומר משווים חשופים לגורם ושאינם חשופים לגורם הסיכון. אלא שבתוצאה הנבדקת במקרה ביקורת נספרים במכנה שנות אדם של חשיפה (ולא מספר החשופים לגורם הסיכון).

במחקר מסוג זה עלינו לחשב את הסיכון ( $R_1$ ) למחלה מקרב שנות החשיפה המצטברות לגורם הסיכון, או הסיכון ( $R_0$ ) בקרב סך שנות העדר החשיפה לגורם הסיכון.

יש לנו מידע על גודל באוכלוסייה מוכפל בשנות החשיפה כלומר שנות אדם person years של חשיפה או העדר חשיפה  $N_0$  או  $N_1$ . בטבלה  $2 \times 1$  שמתארת מחקר מעקב כזה יהיה רק מידע על מספר החולים בכלל שנות אדם שנצפו ולא יהיה מידע על אלו שלא חלו:

|          |         |              |
|----------|---------|--------------|
|          | חשופים  | לא חשופים    |
|          | לגורמי  | לגורמי סיכון |
|          | סיכון E | NE           |
| S+ חולים | a       | b            |
|          | $N_1$   | $N_0$        |

במחקר מעקב מזווג, החישובים זהים לחישובים לעיל למחקר מקרה ביקורת מזווג, ולכן המדד יהיה

$$\text{Mantel - Haenszel - Estimate} = \frac{\sum \frac{aN_0}{T}}{\sum \frac{bN_1}{T}} = \frac{f}{g}$$

והמבחן למובהקות הקרוי גם McNemar's Test

$$\text{Mantel - Haenszel} - x^2 = \frac{[f - g]^2}{f + g}$$

12.4 יתרונות זיווג משתנים

12.4.1 יתרונות זיווג של משתנים שהם גורמי סיכון

- הזיווג מאפשר מניעת השפעת גורמים מתערבים שעליהם נעשה הזיווג (למשל גיל)
- הזיווג מאפשר מניעת השפעת גורמים מתערבים שלא מודעים להם, הקשורים לגורמי הסיכון שעליהם נעשה הזיווג (למשל נסיון הקשור לגיל).
- הזיווג מבטיח מספר מספיק של משתתפי בקרה במחקר מקרה ביקורת.

12.4.2 היתרונות בזיווג של משתני קרבה וסביבה

- לעיתים מתאימים את המדגמים הנבדקים על פי מאפייני קרבה- כמו בני משפחה. לכל נבדק, נבחר נבדק אחר מאותה משפחה להשוואה .
- לעיתים מתאימים את המדגמים הנבדקים על פי מאפייני שכנות - למשל מגורים בסביבה דומה או מקום עבודה דומה. לכל נבדק, נבחר נבדק אחר מאותה סביבה להשוואה .
- התאמה כזו של קבוצה נבדקת וקבוצת השוואה נועדה למנוע השפעת משתנים מתערבים רבים, שקשה למדדם, כגון משתנים חברתיים, כלכליים, הרגלים ותרבות.

12.5 החסרונות של זיווג:

- הסכנה בזיווג הנה שעשויים מבלי משים להתאים את קבוצות המחקר (הקבוצה הנבדקת וקבוצת ההשוואה) גם על אותם משתנים עצמם שאנו מבקשים לחקור כגורמי סיכון. הורדת השונות בין הקבוצות המשוות עשויה לגרום למיסוך תופעות שאותם בעצם רצינו לבדוק.
- שיטות עיבוד נתוני קבוצות תואמות (לאחר זיווג, התאמה) שונות לחלוטין משיטות עיבוד נתונים שלא עברו התאמה. התעלמות מהזיווג ושימוש בשיטות לא נכונות (המתאימות למדגמים לא מזווגים) יכולה להוריד את העוצמה של הבדיקה ולהסוות קשרים שישנם למעשה (כלומר לא יזוהה קשר בין גורם ומחלה).

- גיוס משתתפים קשה יותר, יקר יותר ואורך זמן רב יותר כי צריך למצוא משתתפים מזווגים.
- מקרי מחלה שלא התאימו לסווג יוצאו מהמחקר אך אלו עשויים להיות חשובים להבנת הקשר בין גורם סיכון ומחלה.
- עצם הזווג של משתנה שהוא גורם סיכון (כמו גיל) אינו מאפשר הבנת צפקיד והשפעת גורם הסיכון עליו נעשה הזיווג. אי אפשר למשל לאמוד מידת ההתערבות של גיל כגורם מתערב או ההשפעה ההדדית של גיל על גורמי סיכון אחרים.

## 12.6 זיווג יתר overmatching

### 12.6.1 מהות זיווג יתר

זיווג יתר קורה כאשר הזיווג הדוק (דומה) מדי.

1. או זיווג של משתנים שאינם גורמים מתערבים.
2. או מבצעים זיווג של משתנים מתערבים רבים מדי.
3. או זיווג של משתנים שהם גורמים הנמצאים בשרשרת התהליכים המביאים לקשר הסיבתי.

### 12.6.2 תוצאת הזיווג יתר

1. אבדן העוצמה הסטטיסטית (יהיה קשה יותר לזהות קשרים הקיימים במציאות)
2. יצירת הטיה שיטתית (מציאת קשרים שאינם).
3. עליה בעלות המחקר בשל השקעת משאבים רבים יותר (לצורך חיפוש משתתפי מחקר המתאימים לזיווג של משתנים רבים יותר).

### 12.6.3 דוגמאות לזיווג יתר בשל זיווג של משתנים שאינם גורמים מתערבים.

#### 12.6.3.1 דוגמאות לזיווג יתר במחקר מקרה ביקורת

מתבצע זיווג של משתנה שאינו קשור למחלה, אך כן קשור לגורם הסיכון. למשל זיווג של שתית קפה במחקר העוסק בקשר בין עישון וסרטן ריאה, שהרי לא ידוע שקפה גורם לסרטן ריאה. מאידך שתית קפה שכוחה יותר אצל מעשנים ויש לכן קשר לגורם הסיכון הנחקר. כיוון שאין קשר למחלה, המשתנה הזה אינו משתנה מתערב (מבלבל confounder). משום כך אין צורך למעשה למנוע הטיה (של confounding) מלכתחילה והזיווג מיותר. אבל אם נעשה זיווג כזה, המקרים דומים לביקורת בשל הדמיון המאולץ לרמת חשיפה דומה לגורם הסיכון (עישון), ומובן שלא ימצא (או יחלש) הקשר בין החשיפה לגורם הסיכון והמחלה. יחס הסיכונים יתקרב ל-1. אבדן המידע הנו בהתאם למידת הקשר של הגורם עליו בוצע הזיווג המיותר לחשיפה.

#### 12.6.3.2 דוגמאות לזיווג יתר במחקר מקרה ביקורת

מתבצע זיווג של משתנה שאינו קשור לחשיפה לגורם הסיכון אלא רק למחלה. למשל- זיווג של רקע גנטי למחלה שאינו קשור בעישון.

|       |   |         |   |                |               |     |
|-------|---|---------|---|----------------|---------------|-----|
|       |   |         | + |                | -             |     |
|       |   |         |   | מעשנים         | לא מעשנים     |     |
| cases | + | חולה    | + | 240<br>$a=f+e$ | 35<br>$b=g+h$ | 275 |
|       | - | לא חולה | - | 200<br>$c=e+g$ | 75<br>$d=f+h$ | 275 |

המשתנה הזה אינו משתנה מתערב (מבלבל, confounder). משום כך אין צורך למעשה למנוע הטיה (של confounding) מלכתחילה והזיווג מיותר.

מאידך, אם נעשה זיווג כזה, החשופים לגורם הסיכון (למשל, עישון) דומים ללא חשופים (למשל- ללא מעשנים) בשל הדמיון המאולץ לרקע גנטי דומה או קבוצה אתנית. אם קיימות רמות עישון זהות והרגלים דומים לחברי הקבוצה האתנית), ומובן שלא ימצא (או יוחלש) הקשר בין החשיפה לגורם הסיכון והמחלה. יחס הסיכונים יתקרב ל- 1.

### 12.6.3.3 דוגמאות לזיווג יתר בשל זיווג של גורם בתהליך הסיבתיות

זיווג של שימוש בסטיינים, (שאינו קשור למזון) במחקר על הקשר בין דיאטה עתירת שומן ומחלת לב, הנו למעשה זיווג של גורם הנמצא בתהליך הקשר הסיבתי של מחלת הלב כתוצאה מעודף שומני הדם. ברור שבמקרה כזה ייעלם או יופחת הקשר בין דיאטה עתירת שומן ומחלת לב. במקרה כזה לא ניתן יהיה להעריך את ההשפעה הדדית בין דיאטה כזו ושימוש בסטיינים, ולא ניתן יהיה לבקר את רמות סטיינים כגורם מתערב או משפיע.

### 12.6.3.4 דוגמאות על זיווג למשתנים רבים מדי

אם ייעשה זיווג של עשרות משתנים דמוגרפיים למחקר קטן (שלעשרות בודדות) תפחת העוצמה של המחקר ולא ניתן יהיה לגלות קשרים סיבתיים. בנוסף לכך עלות המחקר תהיה יקרה כיוון שיש להשקיע משאבים בחיפוש משתתפים מתאימים לזיווג.

### 12.7 התעלמות מהזיווג בעיבוד הנתונים מביאה לאומדן פחות משמעותי סטטיסטית

אם נתעלם מהזיווג נמהל למעשה את המקרים (שיש ביניהם דמיון בשל איסוף הנתונים המזווג), ונתיחס אליהם כנתונים בלתי תלויים (של מקרים ובקורות). כך נכניס למעשה הטיה לעיבוד הנתונים ונמהל את חוזק הקשר. דוגמה לנתונים הנ"ל במבנה רגיל של מקרה ביקורת, אם היינו מתעלמים מהזיווג

מדד OR קטן יותר אם לא מתחשבים בזווג מאשר כאשר לוקחים בחשבון את הזיווג  $OR=2.57$  (שיהיה עדיין מובהק סטטיסטית). המדד הנכון כשלוקחים בחשבון את הזיווג הנו  $46/6=7.67$  כאמור לעיל לפי הטבלה הבאה

|       |                  | Control           |                     |     |
|-------|------------------|-------------------|---------------------|-----|
|       |                  | +                 | -                   |     |
|       |                  | מעשנים, ולא חולים | לא מעשנים ולא חולים |     |
| cases | מעשנים, וחולים   | 194               | 46                  | 240 |
|       | לא מעשנים וחולים | 6                 | 29                  | 35  |
|       |                  | 200               | 75                  |     |

12.8 מתי ניתן להתעלם מזווג כביכול

לעיתים מתבצע כביכול זיווג מתוך נוחות של גיוס משתתפים במחקר. למשל לכל מקרה מות שלגביו נבדק הטיפול בתרופה מסויימת בודקים מקרה הרשום מיד לאחריו ברישומי הקבלה לבית החולים. הזיווג כאן הנו למעשה על השעה והיום של קבלה לבית החולים. אם אלו אינם גורמים מתערבים (מבלבלים) אפשריים- הזיווג הנו מתוך נוחות בלבד ואינו למעשה זיווג.

לעיתים משווים שתי אוכלוסיות הדומות במאפייניהן- למשל שתי אוכלוסיות של עובדי בתי חרושת שונים בתעשיית המתכת בהנחה שמאפייני העובדים (גיל מגדר, מצב חברתי- כלכלי) דומים. אין כאן זיווג של כל נבדק אלא זיווג של התפלגות משתנים frequency matching. במצב כזה אין צורך בעיבוד נתונים אלו כנתונים מזווגים. למעשה יש להניח שריבוד למשתנים הדמוגרפים לא יראה הטיה אך ניתן לבדוק זאת על ידי עיבוד נתונים רגיל לנתונים לא מזווגים על ידי ריבוד.

12.9 זיווג של משתנים רציפים.

עד כה דנו במשתנים בדידים. בזווג של משתנים רציפים (למשל- גיל) ישנה האפשרות לקבוע רמה שמעליה או מתחתיה נעשה הזיווג (למשל זיווג מעל ומתחת גיל 65). אפשרות אחרת הנה זיווג בשכבות או ברבדים, למשל התאמה לכל 10 שנים. לאחר זיווג כזה בשלב בחירת המשתתפים במחקר, יהיה ראוי לבדוק האם הזיווג הצליח, על ידי ריבוד (בשלב עיבוד הנתונים) או עיבוד נתונים רב משתנים.

## 12.10 זיווג טבעי

זיווג טבעי הנו כאשר הנבדקים בשתי הקבוצות המשוות הנם דומים מלכתחילה : למשל השוואת תאומים, בני זוג או בני אותה משפחה.  
במקרים אלו ראוי לבדוק אם עיבוד נתונים רגיל- שלא לפי עיבוד הנתונים המזוג, אינו גורם לאבדן מידע (ולירידה בעוצמה של המחקר)

## 13. מגבלות השימוש במובהקות סטטיסטית

מובהקות סטטיסטית אינה העיקר בהערכת נתונים וקביעת סיבתיות במחקר מדעי!.

1. מובהקות סטטיסטית מתבססת לעיתים על קביעה שרירותית של רמת האמון בממצאים (95%)
2. הבדל שאינו מובהק סטטיסטית ברמה של 5% (כפי שנוהג במדע) אינו בהכרח הבדל שאינו משמעותי מבחינה רפואית וביולוגית.
3. יש להשתמש במובהקות סטטיסטית של מחקר רק בצרוף מידע על עוצמת המחקר, כלומר היכולת של המחקר לגלות הבדל מובהק סטטיסטית. ערך ה-p תלוי במידה רבה מאד בגודל המחקר ובתקציב.
4. מובהקות סטטיסטית אינה שוללת הטיות בשל
  - מידע מוטה
  - בחירה מוטה של משתתפים במחקר
  - גורמים מתערבים חיצוניים confounding factors
5. מובהקות סטטיסטית אינה ראייה קבילה בדיני נזיקין .
6. מדענים נוטים יותר לקבל טעויות לכוון השלילי false positive findings (טעות קטנה מ-5%) ופחות טעויות לכוון החיובי false positive findings. בכך יש קביעה ערכית, ולא מדעית.
7. העדר מובהקות סטטיסטית אינו שולל נזק וראוי להסתמך על עקרון הזהירות והימנעות לחשיפה לחומרים מזיקים אפשריים. על כן עלינו להימנע ממצאים שהם false negative ממש כמו (אולי יותר) מאשר מ- false positive.
8. מובהקות סטטיסטית אינה מצביעה על סיבתיות.
9. מובהקות סטטיסטית אינה מאשרת או שוללת תהליכים ביולוגיים והנה רק תאור של הנתונים שנאספו בערכם המספרי.

Wasserstein RL, Lazar NA. (2016): The ASA's statement on p-values: context, process, and purpose, *The American Statistician*, 2016: 70 (2); 129-133.

doi: 10.1080/00031305.2016.1154108

## 13.1 ערך המובהקות שרירותי

מובהקות סטטיסטית במחקר מדעי מתבססת לעיתים על קביעה שרירותית של רמת האמון בממצאים (95%) ועל כן מסתייגים משימוש במובהקות סטטיסטית במחקרים מדעיים.

פישר הציע בשנת 1925 כבדרך אגב להתחשב בטעות קטנה מחמישה אחוז בשל הבדל מקרי לקביעת ממצא מובהק סטטיסטית בדיון על הצלחת גידולים חקלאיים שהושקו בשפכים. ואמנם, כדי לציין רמה של מובהקות סטטיסטית נהוג להסתמך על פחות מ 5% טעויות חיוביות (זהו הבדל כאשר אין הבדל למעשה) כ- "  $p < 0.05$  ". רמה כזו הוצעה אם כן שרירותית לקביעת מובהקות סטטיסטית במחקר ספציפי בהסתמך על טווח שגיאות תקן בעקומה הנורמאלית של ההסתברות.

Moye (2000) מציין שההסתמכות על רמה של 5% נקבעה כדרך אגב:

"The significance level of 0.05 was born from ...casual remarks"

בביוגרפיה של פישר ציינה בתו שהוא עצמו הופתע מהשימוש הנרחב שנעשה בשיטה:

פישר הצטער על כך, או בלשונה של בתו

"...came to deplore how often his own methods were applied thoughtlessly, as a cookbook solution, when they were inappropriate or at least less informative than other methods" (Box, Fisher, 1978)

פישר עצמו נמנע מלהשתמש בערך 0.05 וכתב בשנת 1959 כדלקמן:

"The calculation is absurdly academic, for in fact no scientific worker has a fixed level of significance at which from year to year, in all circumstances, he rejects hypotheses. He rather gives his mind to each particular case in light of his evidence and his ideas"

אין אפוא דבר המצדיק שימוש דווקא ב- 5% כערך הקובע את המובהקות של נתונים רפואיים. כלומר אין סיבה לבחור דווקא ב- 5% כגבול הטעות מסוג ראשון (ממצאים חיוביים מוטעים). ההחלטה על רמת המובהקות הנדרשת הנה ערכית, ותלויה בסוג העניין. בשנת 1987 הוצע במאמר מערכת של עיתון רב השפעה בבריאות הציבור, ה- American Journal of Public Health להימנע בכלל מציון "ערך ה- p" במאמרים מדעיים. Rothman & Greenland כתבו על "inadequacy of statistical testing"

וציינו:

"Since statistical hypothesis testing promotes so much misinterpretation, we recommend avoiding its use in epidemiologic presentations and research reports" Rothman & Greenland p.



בספר בסיסי ביותר ואחד החשובים בסטטיסטיקה, כותב Armitage מאוקספורד לגבי ערך ה- 5% :

“The 5%..have become widely accepted... This is unfortunate in a way because there would be no rigid distinction between a departure which is just beyond 5% significance level and one which fails to reach it. It is perhaps preferable to avoid the dichotomy – ‘significant’ and ‘not significant’ - by attempting to measure *how* significant the departure is”

Armitage PA, Berry G. Statistical methods in medical research. Blackwell Science, Oxford 1994. p. 94

### 13.2 מה היא "מובהקות סטטיסטית"?

ה- p הנו מספר העונה על השאלה הבאה : אם מצאנו הבדל בין שתי קבוצות ניסוי, עד כמה אנו בטוחים שההבדל אינו מקרי?

אולי מצאנו הבדל מקרי בין שתי הקבוצות? אולי ההבדל הנו ממצא מקרי בדגימות שנלקחו (ולמעשה אין הבדל כלל בין הקבוצות)? ציון של  $p < 0.05$  משמעותו כי הסיכוי לכך שההבדל הנו מקרי קטן מ- 5%. אנו יכולים להצהיר, כביכול, ששתי הקבוצות נבדלות זו מזו, ולומר כי הסיכוי שנטעה במסקנה זו הנו קטן מ- 5%. לשון אחר: ב- 95% מניסויים דומים נמצא, כנראה, תוצאה שיש הבדל בין הקבוצות.

### 13.3 מובהקות סטטיסטית אינה מובהקות ביולוגית

הבדל שאינו מובהק סטטיסטית ברמה של 5% (כפי שנהוג לציין בפרסומים מדעיים) אינו בהכרח הבדל שאינו משמעותי מבחינה רפואית וביולוגית. וההפך: הבדל מובהק סטטיסטית אינו בהכרח הבדל משמעותי מבחינה רפואית וביולוגית רמת המובהקות הסטטיסטית נקבעת (וצריכה להיקבע) בהתאם לעניין. האם עלינו לקבל תמיד טעות של 5% או פחות? נניח שהמחקר יראה על  $p = 0.06$ . האם טעות של 6% הנה משמעותית פחות מבחינתנו? למשל, נניח ששתי קבוצות המקבלות טיפולים שונים בעלי תופעות לוואי דומות, נגד מחלה ממארת או AIDS שימצאו נבדלות בסיכויי ההישרדות שלהן, אך החישוב הסטטיסטי יורה רק שההבדל בין הקבוצות אינו מובהק סטטיסטית ויצביע על  $p = 0.06$ . האם לא נרצה לקבל את הטיפול הטוב יותר אפילו בהנחה של טעות אפשרית בממצאים של 6%? אם ידוע על מחלות זיהומיות מגפתיות (למשל כולרה) המועברות דרך המים, ומוצעת מערכת ניקוי מים שיכולה להיכשל ב- 5% האם בריאות הציבור תקבל מערכת כזו? (כמובן שכן).

מה משמעות הממצא? על כך נוכל להחליט רק בהתאם למהות הניסוי, וההיגיון הביולוגי שלו. לעיתים, ממצא "משמעותי סטטיסטי" אינו מעניין כלל מבחינה ביולוגית ורפואית.

לדוגמה, היארעות מחלת סרטן נדירה, בקבוצה קטנה. הנתונים יהיו "לא יציבים" בהכרח: כל שנוי במספר החולים (המשתנה וגדל לצערנו משך השנים) ישנה את חישוב המובהקות הסטטיסטית, ועל כן יש להימנע מהסתמכות על מובהקות סטטיסטית בעניין שלפנינו.

האם  $p$  "גדול" מ- 5% הנו עדות להעדף הבדל בממצאים בין קבוצות נבדקים? לא ולא. כאשר מספר הנבדקים קטן, גם  $p$  גדול, למשל,  $p=0.15$ , יכול להיות מעניין מאד: למרות מספר הנבדקים הקטן, יש כאן עדות להבדל שסיכויי להיות מקרי הנם רק 15%. ברור שכדאי עתה להשקיע מאמץ במחקר נרחב יותר. ואולי כדאי להסתמך על מחקר כזה אם הטעות אינה מוליכה לסכנות, והשימוש בממצאי המחקר הנו בעל יתרונות חשובים. כדאי יהיה אז להסתכן בטעות של 15%.

13.4 מובהקות סטטיסטית מובנת רק בצרוף מידע על עוצמת המחקר  
כאמור לעיל, מובהקות סטטיסטית תלויה בגודל המחקר. כיצד נאמוד את השפעת גודל המחקר? **עוצמת המחקר** הנה ההסתברות למציאת הבדל מובהק (סטטיסטית) בנתוני המחקר. העוצמה תלויה ישירות בגודל המחקר (מספר הנתונים). ככל שהמחקר גדול יותר כך גדלה עוצמת המחקר. וההפך ככל שמספר המשתתפים במחקר, או מספר הנתונים, קטן יותר, כך קטנה עוצמת המחקר.

כיוון שערך ה- $p$  תלוי במידה רבה מאד בגודל המדגם או גודל המחקר הרי תיאורטית, למרות העדר מובהקות סטטיסטית בשני מחקרים שכל אחד מהם בדק היארעות סרטן בקבוצה שגדלה 200 אנשים, מחקר משותף, שיהיו בו כ-400 אנשים יכול שהיה "מגלה" מובהקות סטטיסטית. מכאן ששיקולים טכניים (כגון חוסר שיתוף פעולה בין שני מוסדות) עלול להביא למסקנות שונות בתכלית.

העדר תקציב לגיוס משתתפים במחקר, ולכן ביצוע מחקר מוגבל בהיקפו, יכול אף הוא להביא למסקנה של "העדר" מובהקות סטטיסטית (בשל המספר הקטן של משתתפים במחקר). האם מוצדק חברתית או חוקית לקבל רק מחקרים המבוצעים על ידי גופים בעלי משאבים גדולים? או על קבוצות נפגעים גדולות? ההחלטה על כך הנה ערכית וחורגת מתחום המחקר המדעי.  
ההטיה בשל הסתמכות על מובהקות סטטיסטית נידונה בהרחבה על ידי Richard & Conley מאוניברסיטת צפון קרוליינה.

Peterson DW, Coney JM. Of cherries, fudge and onions: science and its courtroom perversion.. Law & Contemporary Problems 213 (Autumn 2001)  
[www.law.duke.edu/journals/64LCPPeterson](http://www.law.duke.edu/journals/64LCPPeterson)

13.5 מובהקות סטטיסטית אינה אישור על תוקף המחקר  
מובהקות אינה שוללת הטיות בשל מידע מוטה, בחירה מוטה של משתתפים במחקר וגורמים מתערבים  
confounding factors .

בדיקות מובהקות סטטיסטית אינה שוללת הטיות שיטתיות במחקר. רוב המחקרים האפידמיולוגיים הנם השוואתיים, כלומר היארעות או הימצאות מחלה בקבוצה אחת משווית לעומת הופעת המחלות בקבוצה

אחרת המשמשת כקבוצת השוואה (קבוצת "ביקורת"). אם הכללים לפיהם נבחרים נבדקים בשתי הקבוצות אינם זהים, או שהמידע על המשתתפים הקבוצות נאסף בצורה שונה, תתכן הטיה של הממצאים ומסקנות מוטעות גם אם המחקר מובהק מבחינה סטטיסטית. גורמי סיכון חיצוניים עלולים להטות תוצאות מחקרים לכל כוון. גיל הנו גורם סיכון לתחלואה, אשר עלול להטות את הקשר בין הופעת מחלת לב ועישון אם גויסו למחקר משתתפים בגילאים שונים בקבוצות המשוות. משום כך גם אם הממצאים יהיו מובהקים סטטיסטית, הם יהיו מוטעים אם נסתמך על מובהקות סטטיסטית בלבד.

מובהקות סטטיסטית אינה שוללת הסבר שונה של תופעות (בשל גורמים מתערבים חיצוניים confounding factors) לא ידועים. גם אם ייעשה תיקון לגיל, או ייעשה עיבוד נתונים שיתחשב בגורמים מתערבים אפשריים ידועים, יתכנו גורמים מתערבים לא ידועים לנו, או כאלו שלא נלקחו בחשבון בתכנון המחקר ולא נאסף מידע לגביהם, אשר מטים את התוצאות. כיוון שאין מידע, לא נוכל להעריך את השפעת הגורמים המתערבים, או למנוע את ההטיה בממצאים.

Brannigan וחב' הדגישו הצורך במודל מדעי ורפואי סביר כדי לאשר קשר בין גורם סיכון ותוצאה.

Brannigan VM, Bier VM, Berg C. Risk, statistical inference and the law of evidence: the use of epidemiological data in Toxic Tort cases. Risk Analysis 1992;12:343-351.

הם מביאים דוגמה ממחקרו של Ramazini מפדואה (איטליה) אשר "הראה" קשר מובהק סטטיסטית בין משך התפילה וסרטן שד אצל נזירות (שחלו יותר) לעומת נשים אחרות. מסקנתו היתה שקיים גורם זהומי, המעבר בין הנשים בעת שהותן יחדיו בתפילות. טעותו היתה, כמובן, שלא בדק גורמים מתערבים אחרים המבדילים בין נזירות ונשים שאינן נזירות, כגון הריון ולידות, הידועים כיום כקשורים לשיעורים נמוכים יותר של סרטן שד (בין היתר, בשל רמות אסטרוגנים נמוכים יותר אצל נשים בהריון).

13.6 מובהקות סטטיסטית שרירותית אינה קבילה כראיה משפטית

חוק הנזיקין דורש מידת ודאות של 51%, ואילו המדע דורש – בצורה שרירותית ולא תמיד מסיבות ברורות- ודאות של 95%. הנושא מוכר היטב בספרות האפידמיולוגית. למעשה במשפט דורש שמאזן ההסתברות R (הסיכון) לקשר סיבתי יהיה גדול מההסתברות להעדרו. כלומר סכוי odds שיש קשר יותר מאשר אין קשר.

$$\text{odds} = R / (1 - R)$$

ה- odds הנו מדד המתבסס על הסתברויות בלבד ולכן בהגדרה הנו מאזן של הסק סוביקטיבי איכותני ואיננו מדוייק. נצטט את הופמן במאמר בירחון יוקרתי אפידמיולוגי

Hoffman RE. The use of epidemiological data in courts. American Journal of Epidemiology 1984;120:190-202.

“Whereas scientific proof and statistical significance rest by convention on demonstration of a 95 per cent or greater probability that the results of an experiment or investigation were not due to chance, in civil tort cases the most widely used standard of proof require a “preponderance of evidence”, “more likely than not” a- “50.1 percent or more probability” “but for” or “reasonably medical certainty” Probable is denied as “having more evidence for than against” (see: Vlack HC, Nolan JR, Connolly MJ. Black Law Dictionary, 5<sup>th</sup> edition, St Paul Minnesota West Publishing)

כך גם במסמך פדרלי אמריקאי המתאר שימוש בנתונים ביוסטטיסטים בדיני נזיקין ה-

Reference Manual on Scientific Evidence, Second Edition Federal Judicial Center 2000

“67.A common error made by lawyers, judges, and academics is to equate the level of alpha with the legal burden of proof. Thus, one will often see a statement that using an alpha of .05 for statistical significance imposes a burden of proof on the plaintiff far higher than the civil burden of a preponderance of the evidence (i.e., greater than 50%)”.

“Ethyl Corp. v. United States Env'tl. Protection Agency, 541 F.2d 1, 28 n.58 (D.C. Cir.), cert. denied, 426 U.S. 941 (1976); Hodges v. Secretary of Dep't of Health & Human Servs., 9 F.3d 958, 967, 970 ed. Cir. 1993 (Newman, J., dissenting); Edward J. Imwinkelried, *The Admissibility of Expert Testimony in Christophersen v. Allie Signal Corp.: The Neglected Issue of the Validity of Non Scientific Reasoning by Scientific Witnesses*, 70 Denv. U.L. Rev. 473, 478 (1993)”

An electronic version of the *Reference Manual* can be downloaded from the Federal Judicial Center's site <http://air.fjc.gov/public/fjcweb.nsf/pages/16>

13.7 טעות מסוג ראשון לעומת טעות מסוג שני במדע ובמשפט  
 קביעת רמת מובהקות (רמת הטעויות מסוג ראשון, טעויות לכוון החיובי) **מכתיבה** את רמת הטעויות מסוג שני (טעויות לכוון שלילי). יתרה מכך, קיימת תלות הדדית ביחס **הפוך** בין סוגי הטעויות. אם נחמיר בדרישות לגבי רמת המובהקות (נדרוש רמת בטחון בממצאים גבוהה יותר, נניח 99% במקום 95%) תושפע מכך בהגדרת רמת הטעויות מסוג שלילי שתהיינה גדולות יותר, ותקטן עוצמת המחקר. כלומר, יהיה קשה יותר למצוא הבדלים בין הקבוצות החשופות לגורם סיכון ו הקבוצות שאינן חשופות לגורם הסיכון. כך יקשה יותר על תובעים להוכיח טענה של נזק בשל גורם הסיכון ויקל על נתבעים להראות שאין קשר כזה. האם נכון לקבוע שרירותית עדיפות לאחד מהצדדים רק על ידי קביעה טכנית של רמת המובהקות? במסמך של ה- WHO בהקשר לחובת הזהירות

Martuzzi M, Ticknet JA. The precautionary principle (WHO), 2004

כותבים המחברים :

“Establishing type 1 and type 2 error rates is a choice that reflects certain biases and is largely done by convention often without considering the consequences” (p. 71)

כאשר חוששים יותר מ-FP מגדילים את ה-FN מבלי שמודעים לכך. כך צויין בדיון משפטי לגבי דיני נזיקין :

“Courts should not be so concerned with factual false positives that tort law becomes distorted as an institution compared with procedures that utilized more sensitive admissibility rules.”

“One can show in statistical studies,... reducing the chances of false positives mathematically increases the chances of false negatives.”

Carl F. Cranor, *Regulating Toxic Substances: A philosophy of science and the law* 32-34 (1993); *infra* notes at 85-95 and accompanying text

יתרה מכך: חישובי המובהקות הסטטיסטית מתבססים על צורך מדעי להימנע מטעויות חיוביות false positive FP (פחות מ- 5%) תוך הגדלת הטעויות השליליות false negative (ל- 20% בדרך כלל) משום שניתן תמיד לחזור ולבצע מחקר אחר נוסף לבירור שאלה מחקרית. אך אין לכך כל הצדקה בבירור שאלות משפטיות שבהן נדרשת הכרעה עכשווית, לדעת משפטנית ואפידמיולוגים

Scientists..., seek to establish causal connections with “proof... usually accepted in science” or possibly proof “beyond a reasonable doubt” because alternative explanations will slay “a beautiful [but mistaken] hypothesis.” The “beyond a reasonable doubt” language is revealing because it is one of the most demanding in the law. Using this standard in toxicology would require that if there were any reasonable doubts about the toxicity or other properties of a substance, one should not conclude that a substance has them. This is, we suggest, much too demanding for tort law’s admissibility standards, or its ultimate standard of proof.

Carl F. Cranor; David A. Eastmond. *Law and Contemporary Problems*, Autumn 2001 v64 i4 . Scientific ignorance and reliable patterns of evidence in toxic tort causation: is there a need for liability reform? Duke University, School of Law

בקביעת המובהקות הסטטיסטית קיימת התלבטות עקרונית והחלטה ערכית :

- האם להעדיף טעויות שליליות גדולות יותר וטעות מסוג ראשון, החיובי, קטנה ככל האפשר? זו החלטה להעדיף טעות גדולה לשלילת קשר בין גורם לתוצאה מאשר טעות בקבלת קשר כזה

- האם להעדיף המצב ההפוך, טעויות חיוביות גדולות יותר ואז לדרוש טעות שלילית קטנה ככל האפשר?

כיוון שהבחירה בין שתי האפשרויות הנה החלטה **ערכית**, ברור שהחלטה כזו אינה יכולה להיות גורפת, והנה תלויה בסוג העניין, הסכנה לבריאות הציבור ומשמעויות החלטה כזו.

Brannigan וחב' כותבים שהחלטה כזו, של רמת המובהקות (ולכן רמת הטעויות מסוג ראשון ושני, ועוצמת המחקר) הנה החלטה של בית המשפט ולא של סטטיסטיקאי

“..There is no such thing as scientific expertise on the appropriate choice of confidence levels. This is (and must remain) purely a legal decision” (p. 347)

ההבדל בין מדענים למשפטנים ברור במהותו:

- מדענים יכולים להימנע משגיאות מסוג ראשון, שגיאות לכוון החיובי, גם אם כתוצאה מכך גדלות הטעויות מסוג שני (לכוון השלילי) וקטנה עוצמת המחקר. אם אין אישור לממצא חיובי, אפשר להמשיך במחקר, לאסוף מידע נוסף, להגדיל את המחקר, וכך, אולי, להגיע למובהקות סטטיסטית.

כלומר, לגבי מדענים, ראוי להעדיף טעויות שליליות, ולדחות ככל האפשר טעויות חיוביות. שכן אם קיים קשר חיובי קשר כזה ימצא בעתיד. יתכן ומחקר גדול יותר ימצא הבדל משמעותי **בעתיד**.

- קובעי מדיניות ומשפטנים, מאידך, המחויבים להחליט **בהווה** על קשר בין גורם סיכון ומצב בריאות, אינם יכולים לחכות על שיתווסף מידע נוסף.

וכך כותבים Crabor & Eastmond מאוניברסיטת קליפורניה ב- 2001 :

Scientific bodies and most scientists are typically quite demanding in preventing factual false positive... There can also be scientific mistakes in the other direction by chance alone, such as factual false negatives, in which procedure s fail to detect a toxic property of a substance when in fact it exists.

המחברים מזוהרים שהדרישה למובהקות סטטיסטית הנה מטעה

“.. scientists guard against random errors producing false positive results by demanding that support for their conclusions must be statistically significant. Unthinking commitment to this... can be increase false negatives” (!!) (p.20)

וכן, שהדרישה לממצאים שהם "beyond reasonable doubt" במדע (רמת ודאות של 95%) הנה "one of the most demanding in the law" אשר אינה מתאימה לדיני נזיקין.

"It is, we suggest, much too demanding for tort law's admissibility standards" (p.22)

זאת במיוחד בשל הקושי לאתר מנגנונים ביולוגיים גם כאשר ברור שיש קשר בין תחלואה וחומר מזיק בסביבה. המחברים מזכירים את הקושי באיתור המנגנון הביולוגי שבו משפיע בנזן לגרימת לאוקמיה (קשר מקובל ומוכח כיום ללא עוררין) עד עתה.

“For substances such as benzene, toxicologists are still searching for mechanism by which it causes cancer, even though for some time it has been known human carcinogen” (p. 31).

Cranor CF, Eastmond DA. Scientific ignorance and reliable patterns of evidence in toxic tort causation: is there a need for reliability reform?

Law & Contemporary Problems 213 (Autumn 2001) [www.law.duke.edu/journals/64LCP](http://www.law.duke.edu/journals/64LCP)Cranor

נדרשו יותר מ-100 שנה לאשר הקרצינוגניות של בנזן, אשר עתה נחשב כגורם מסרטן (ללאוקמיה) ללא עוררין. גם בפרסום של ה-WHO משנת 2004 לגבי עקרון הזהירות

Martuzzi M, Ticknet JA. The precautionary principle (WHO)2004

Tobacco smoking ... was known to be associated with lung cancer for more than 50 years before a plausible biological mechanism was finally described” (p. 71)

Brown כתב ב-1992 על ההבדל בגישות מנוגדות של פעילים חברתיים המבקשים למנוע נזקי בריאות למדענים המבקשים להיות בטוחים מעל לכל ספק בנכונות התיאוריות.

Brown P, Popular epidemiology and toxic waste contamination: Lay and professional ways of knowing. Journal of Health and Social Behavior, 1992; 33: 267-281.

האם נכון, שואל בראון, להיצמד לדרישות מחמירות של אמון בנתונים (של 95%) במקרים הנוגעים לבריאות הציבור, כגון חשש ממגיפה או פצצה מתקתקת? האם לא עדיף במקרים של בריאות הציבור להיות זהירים יותר בבחינת "erring on the safe side"?

יוער שכל הדיון המתקיים כיום לגבי השפעת טלפונים סלולאריים נסוב תמיד בסופו של דבר על עקרון הזהירות המונעת. אנו נמצאים בתקופת אי ודאות לגבי סכנת השימוש בטלפונים סלולאריים. אולי עדיין לא עבר מספיק זמן של שימוש בהם? האם אנו בטוחים בשימוש בהם אינו עלול לגרום לסרטן מוח לאחר 20 או 30 שנה של שימוש? במצב כזה מומלץ תמיד להיזהר בשימוש בטלפונים סלולאריים ולהעדיף שימוש בדיבורית ואוזניות.

כך נכון במיוחד אצל ילדים בשל כלל "הגולגולת הדקה" (פשוטו כמשמעו). ילדים רגישים יותר להשפעות של גורמים חיצוניים.

מכאן שבמחקרים בנושא זה נעדיף לטעות לכוון החיובי ולא לכוון השלילי, נעדיף שערך ה-p כלומר השגיאה החיובית יהיה 10% ואולי 20% ושהשגיאה מסוג שני, השלילית, תהיה קטנה ככל האפשר אולי 0.1%. במילים אחרות נעדיף לקבוע שיש קשר בין שימוש בטלפונים סלולאריים עם 20% אפשרות לטעות חיובית

(ה- FP) בקביעה שיש קשר כזה, ונעדיף שמסקנה שאין קשר בין שימוש בטלפונים ניידים וסרטן תאפשר טעות בשיעור זעיר אולי 0.1%. זאת בשל הזהירות המונעת.

“Mobile phones have changed the way people work and communicate. But this independent group's report is right to recommend precautionary measures to encourage both manufacturers and users to limit microwave exposure until we can be more confident that the use of mobile phones is indubitably safe.”

Maier M., The health hazards of mobile phones *BMJ*2000; 320: 1288-1289

בראון מצטט את Paigen בדיון לגבי זהום סביבתי על ידי שפכים תעשייתיים ב- Love Canal בארה"ב. לדעתה 5% אינו רמה נכונה של שגיאה חיובית:

..” such levels are inappropriate to environmental risk as to other issues of public health, such as bomb threat and epidemics”

Paigen B. Controversy at Love Canal. Hasting Center Report 1982; 12: 29-37.

Couto טען שאדם סביר לא "יקנה בית" ליד מקום החשוד בזיהום תעשייתי, גם ברמת בטחון בנתונים נמוכה יותר:

“The degree of risk of human health does not need to be at statistically significant levels to require political action. The degree of risk does have to be such that a reasonable person would avoid it. ....the likelihood that a reasonable person. ... Would take up residence with the community at risk and drink from and bathe in water from the Yellow Creek area or buy a house along Love Canal”

Couto RA. Failing health and new prescriptions: Community-based approaches to environmental risks. Current Health Policy Issues and Alternatives: An applied Social Science Perspective. Ed: Hill CE. Athens. University of Georgia Press. Pp. 53-70.

Annas הסביר מדוע בבריאות הציבור צריך להימנע מטעות מסוג שני יותר מטעות מסוג ראשון (כלומר, להעדיף קביעת מובהקות סטטיסטית מעל 5% השרירותי) כדלקמן:

"Specifically, are we more interested in preventing type I or type II errors? Type I error refers to detecting something when it does not exist (false positive), and type II error refers to failing to detect something when it in fact does exist (false negative). Public health professionals are generally much more concerned with avoiding type II errors, since such errors can have wide implications for the public's health".



George J Annas. Burden of proof: Judging science and protecting public health in (and out of) the courtroom. *American Journal of Public Health*. 1999 ; 89: (4) 490-4

בעוד שהכללים במשפט פלילי דורשים ודאות גבוהה בחיוב אשמה כדי למנוע שחפים מפשע ייענשו, בנוזיקין הדרישה, לדעת הכותבים, תלויה בנקודת המבט. חברות האחראיות לזיהום סביבתי ישאפו לטעות קטנה מסוג ראשון בעוד שאזרחים ישאפו לטעות קטנה מסוג שני (ולכן טעות גדולה יותר מסוג ראשון):

"In the criminal law context, type II errors that allow the guilty to go free are preferred to type I errors that put innocent people in jail. This is why proof beyond a reasonable doubt is required to convict. In the tort context, the type of error one wants to avoid will depend almost exclusively on one's perspective: corporations will favor avoidance of type I errors, whereas consumers will generally favor avoidance of type II errors"

כיוון שההחלטה הנה ערכית, מובהקות סטטיסטית לכשעצמה אינה יכולה לשמש בסיס להחלטה על סיבתיות.

כבר ציינו לעיל שהחלטה על רמת מובהקות מלכתחילה אינה **ראיה** משפטית.

ההחלטה על רמת מובהקות, ושימוש ברמת מובהקות שנבחרה לקביעת מובהקות סטטיסטית, אינה ראיה אובייקטיבית אלא היסק לגבי הנתונים:

...if we view the... relative risk ratio as evidence, a finding about the statistical significance of that ratio is not an additional piece of evidence, but rather a judgment about how much weight to give to the initial evidence.

George J Annas. Burden of proof: Judging science and protecting public health in (and out of) the courtroom. *American Journal of Public Health*. Washington: Apr 1999. Vol.89, Iss. 4; pg. 490-4

13.8 מדענים נוטים יותר לקבל טעויות לכוון השלילי מדענים נוטים יותר לקבל טעויות לכוון השלילי false positive findings ופחות טעויות לכוון החיובי false positive findings. בכך יש קביעה ערכית, ולא מדעית.

הדרישה המדעית של רמת ודאות של 95% לדחיית השערה (שאין קשר בין גורם סיכון ומחלה) ועל ידי כך עדות לכך שיש קשר כזה, הנה למעשה דרישה מחמירה **למניעת** מה שנקרא בלשון סטטיסטית "טעויות מסוג ראשון".

אלו הן כאמור טעויות בשל קבלת מסקנה חיובית בטעות, ה- false positive. ואולם לרוב נמנעים, ללא הצדקה, מדרישה מחמירה דומה לגבי "טעויות מסוג שני" ה- false negative.

טעות מסוג ראשון, הטעות לכוון החיובי של 5% (כפי שמשמע מהדרישה למובהקות סטטיסטית של 95%) הנה טעות בהיסק שיש קשר בין חומר מזהם לתחלואה. כלומר: אם נקבע שיש קשר כזה, יתכן ונטעה ב-5% ולמעשה אין קשר כזה.

טעות מסוג שני, הטעות לכוון השלילי הנה טעות בהיסק שאין קשר בין חומר מזהם לתחלואה. כלומר: אם נקבע שאין קשר כזה, נטעה ב- X% ולמעשה יש קשר כזה. בדרך כלל, ברוב הפרסומים המדעיים נהוג לקבוע שה- X הנו 20%.

“ Type 2 error, failing to detect something that actually does exist, is by convention often set at 20%...” Martuzzi M, Ticknet JA. The precautionary principle (WHO)2004 p. 155

האם מוצדק להעדיף טעות חיובית קטנה ולבחור בטעות שלילית גדולה? ההחלטה על כך אינה סטטיסטית אלא **ערכית**.

There is an implicit bias here: the test is set up to be more cautious about falsely detecting something than about failing to detect something...

Martuzzi M, Ticknet JA. The precautionary principle (WHO)2004 p. 155

### 13.9 עקרון הזהירות המונעת

עקרון הזהירות המונעת מדגיש שראויה הימנעות לחשיפה לחומרים מזיקים אפשריים: עלינו להמנע מ- false negative ממש כמו (אולי יותר) מאשר מ- false positive. ראוי להתייחס בזהירות לכל חשש מגורם מסרטן, כלומר גם מחומרים החשודים כמסרטנים וגם אם עדיין לא נקבעו כחומרים מסרטנים ודאיים. זאת משתי סיבות אשר יפורטו להלן: ההטיה המובנית במדע לכוון ממצאים שליליים, וכלל הגולגולת הדקה המחייב זהירות.

#### 13.9.1 הטיה מובנית במדע

קיימת **הטיה מובנית** במדע אשר יכולה לאשר הסכנה מחשיפה או שימוש רק במעט מ 100000 החומרים הכימיים הקיימים הידועים כיום. אולם כיום נחקרה ההשפעה על הבריאות רק בכ- 4000 (4%) בלבד. קשה לאשר מדעית השפעות חומרים מסרטנים: קשה ויקר לקהילייה המדעית לאשר סכנות של חומרים מסרטנים. מתוך כך קיימת **הטיה מובנית** במדע: מעט חומרים אושרו כמסוכנים או מסרטנים (בדיוק מדעי של 95% וברמת false positive קטנה של 5%).

לדוגמה בנזן ידוע היום ללא עוררין כחומר הגורם ללאוקמיה. ואולם חלפו כ- 100 שנה לפני שאפשר היה לאתר את סכנות הבנזן:

1890 עדות ראשונה לקשר בין מחלות דם ובנזין.

בשנת 1920 דווח על סכנת לאוקמיה בהקשר לבנזן

בשנת 1974 World Health Organization's International Agency for Research on Cancer ("IARC") מודיע על חשד (suggested association) לקשר ללאוקמיה, על סמך מקרים בודדים

ומחקר מקרה ביקורת אחד.. בשנת 1982 ניתן אישור לכך שישנם עדויות מספיקות sufficient evidence שאכן בנזן קרצינוגני לבני אדם על ידי IARC.

רק בשנת 1987 הכליל IARC את הבנזן בכלל החומרים המסרטנים לבני אדם.

Carl F. Cranor; David A. Eastmond., Law and Contemporary Problems, Autumn 2001 v64 i4 p5 Scientific ignorance and reliable patterns of evidence in toxic tort causation: is there a need for liability reform? Duke University, School of Law

Larry S. Andrews & Robert Snyder, Toxic Effects of Solvents and

Vapors, in: Casarett and doull's toxicology 681, 686 (Mary O. Amdur et al. eds., 4th ed. 1991);

H.G.S. van Raalte & P. Grasso, Hematological, Myelotoxic, Clastogenic, Carcinogenic, and Leukemogenic Effects of Benzene, Regulatory Toxicol. Pharmacol. 1982:153, 153-76

Robert Snyder, The Benzene Problem in Historical Perspective, Appl. Toxicol. 692-99 (1984).

IARC website (visited Apr. 4, 2001)

<http://193.51.164.11/htdocs/monographs/vol07/Benzene.html>

IARC, World Health Organization (WHO), Benzene, Summary of Data

Reported and Evaluation (1982) (last modified Apr. 9, 1998), available at

<http://193.51.164.11/htdocs/monographs/Vol29/Benzene.html>

### 13.9.2 כלל הגולגולת הדקה ועקרון הזהירות

גם כאשר נקבע שגורם כימי מסוים הנו חשוד "בלבד" כמסרטן, או חשוד כמסרטן ברמות ריכוז גבוהות "בלבד", לא ברור אם לגבי אנשים רגישים בשל סיבה כלשהי אחרת (גיל, עישון, סיבה גנטית או סביבתית אחרת כלשהי) לא יפגעו מרמות נמוכות של החומר. יתכן למשל שחשיפה לניקל משפיעה יותר על מעשנים, אך משפיעה פחות על לא מעשנים.

זה הוא עקרון "הגולגולת הדקה" או "הקש ששבר את גב הגמל". במהותו, העקרון תואם את תיאורית מודל "העוגיות" של הסיבה המספקת המינימלית של Rothman. כמה גורמים מרכיבים סיבות מינימליות להופעת המחלה. רק אז תופיע המחלה. כך למשל, אם האדם מעשן, ניקל יפגע בבריאותו ויגרום לסרטן הריאה גם ברמות ריכוז נמוכות יותר.

דוגמה לעקרון זה הנה התחלואה והתמותה הגבוהה של חולים במחלות כמו סכרת, השמנה ומחלות אחרות ב-Covid19. מחלות קודמות מחלישות את המערכת החיסונית של הגוף, ומאפשרות הדבקות ותחלואה בשיעורים גבוהים יותר לעומת אנשים ללא מחלות נלוות.

העקרון כמובן גם סביר לפי ההגיון הבריא : ככל שיש יותר גורמים הפוגעים בבריאות יש יותר תחלואה ויותר חשש מתחלואה חמורה יותר ותמותה.

“Legally, the courts also need to recall that tort law protects even the most sensitive and vulnerable persons by means of the “eggshell skull” principle.”

WP. Keeton et al. in : Prosser and Keeton. On the law of torts 43, at 291-92 (5th ed. 1984).  
Quoted by: Carl F. Cranor; David A. Eastmond. Law and Contemporary Problems, Autumn 2001 v64 i4 p5

Scientific ignorance and reliable patterns of evidence in toxic tort causation:

is there a need for liability reform? Duke University, School of Law

יוער שה-EPA האמריקאי השתמש ב-0.1 ולא ברמה של 0.05 בדיונים לגבי סכנות העישון העקיף

“Thus, in its study of the effects of secondhand smoke, the Environmental Protection Agency (EPA) used a .10 standard for significance testing.” Reference Manual on Scientific Evidence ,  
*Second Edition* Federal Judicial Center 2000

13.10 המובהקות הסטטיסטית כהיסק סוביקטיבי

אין למובהקות הסטטיסטית חשיבות רבה בקביעת סיבתיות על קשר בין חשיפה לחומר הידוע כמסרטן אצל אדם שחלה בסרטן. מובהקות סטטיסטית נדרשת בהיסק מימדגם לאוכלוסיה רחבה לגלוי חמרים מסרטנים חדשים (או תופעות חדשות או בחינת השערות חדשות).

אין חשיבות כלל למובהקות סטטיסטית משום שאיננו עוסקים בהיסק מימדגם לאוכלוסיה רחבה.

ההיסק הסטטיסטי משווה (ושולל או מאשר) השערות, במטרה להסיק ממחקר באוכלוסיית מדגם מצומצמת לאוכלוסיה רחבה יותר, לגלוי או אישור קשר חדש או ממצא חדש.

בלשונו של Zar, בספר בסיסי וסמכותי בביו-סטטיסטיקה :

“The primary objective of statistical analysis is to infer characteristics of a group of data by analyzing the characteristics of a small sampling of the group”

Zar JH. Biostatistical Analysis. Prentice Hall NJ (1984) p. 14

Miettinen - מחלוצי התיאוריה הביו-סטטיסטית והאפידמיולוגית באוניברסיטת הרוורד כותב על ההיסק הסטטיסטי בעזרת המובהקות הסטטיסטית שנועדה להיסק לאוכלוסיות גדולות יותר, והנה כולה סובייקטיבית.

“It is customary to construct the statistical model on the presumption that the study base came about as a simple random sample of the entirety of potential experience of its kind, that is, of the corresponding “*superpopulation*” experience” .... This information... constitutes the basis for *inference* about the object of study. As notes, this use of the product of data analysis is inherently subjective”

Miettinen O. S. *Theoretical Epidemiology*. 1985, John Wiley & Sons, New York (p 108-109)

גם Feinstein מאוניברסיטת ייל מדגיש את ההבדל בין היסק סטטיסטי (ממדגם אקראי לאוכלוסיה רחבה) להיסק מדעי.

Feinstein AR. *Clinical epidemiology*. Saunders Company 1985 (p 404)

ובספר מאוחר יותר מפרט מדוע היסק מדעי (ורפואי) הנו איכותני ואין לו ולא כלום עם היסק סטטיסטי מתמטי המתבסס על הסתברות בתהליכים אקראיים:

“In science, the hypothesis is usually a specific substantive idea, such as “DNA is structured as a double helix”..... In statistical inference, however, the hypothesis are strictly mathematical, and the conclusions refer not to anything substantive, but to the role of random-chance probability in the numerical results”

ואחר כך מסביר שוב:

"The scientific hypothesis may be brilliant or foolish, the data may be accurate or wildly wrong, the comparison may be fair or grossly biased; But the statistical hypothesis does not know or care about these distinctions as it does its purely mathematical job”.

Feinstein AR. *Principles of medical statistics*. Chapman & Hall/CRC 2002 (p. 188)

וכזכור

“Indeed, since hypothesis testing promotes so much misinterpretation, we recommend avoiding its use in epidemiologic presentations and research reports. “

Rothman K. J., Greenland S. *Modern Epidemiology* (1998). Lippincott-Raven, Philadelphia (p. 194)

Brannigan וחב' תארו טעויות חמורות של בית משפט אמריקאי בהקשר לתביעה שטענה כי התרופה בנדקטין Bendectin, ששווקה כתרופה לבחילות בוקר בהריון, גרמה למומים בעוברים.

Brannigan VM, Bier VM, Berg C. Risk, statistical inference and the law of evidence: the use of epidemiological data in Toxic Tort cases. *Risk Analysis* 1992;12:343-351.

בית המשפט שדחה את התביעה הסתמך על העדר מובהקות סטטיסטית במחקר אפידמיולוגי אך נמתחה על כך ביקורת. המחברים מפרטים שגיאות חמורות בגישה המעידות על העדר הבנה סטטיסטית מצד בית המשפט. ננסה להסבר להלן מה הוא מקור ההסתייגות משימוש בבדיקת המובהקות הסטטיסטית.

### 13.11 בדיקות מרובות ושנוי ברמת מובהקות

במחקרים אפידמיולוגיים שאינם היסק מאוכלוסייה קטנה לאוכלוסייה הכללית אין צורך בהורדת אחוז הטעויות החיוביות בשל השוואות מרובות שהנו שימוש לא נכון ומיותר של מבחן Scheffe. השימוש במבחן post hoc של Scheffe בשל ריבוי כביכול של השוואות אפשריות הינו מיותר, לא נכון, ומטעה מהסיבות הבאות:

1. כאשר יש השוואות מרובות, כלומר השוואות של שיעורי תחלואה בין כמה קבוצות (ולא השוואה בין קבוצת המחקר לקבוצת השוואה אחת) מקובלים בסטטיסטיקה של היסק (מימדגם לאוכלוסייה חיצונית) מבחנים "שלאחר השוואת ממוצעים", כלומר post hoc. מבחן כזה הנו מבחן Scheffe. אלו מבחנים הנהוגים בשיטות של השוואות שונות (על ידי ANOVA) או בשיטות זהות ודומות של רגרסיה ליניארית. ואולם, לשיטות אלו יש הנחות מסוימות (כמו ליניאריות של השיעורים, או דמיון בשונויות). אם ההשערות האלו אינן מתקיימות, אין זה נכון – וזה אף מטעה – להשתמש בטכניקות אלו.
2. בניגוד למחקר סטטיסטי המנסה להסיק ממימדגם לאוכלוסייה רחבה יותר, במחקרים אפידמיולוגיים המתארים מצב תחלואה באוכלוסיות מסוימות אין הצדקה לשינוי רמת המובהקות גם כאשר יש השוואות מרובות, שכן הנתונים אינם משתנים. הדבר אמור גם לגבי מבחן Scheffe וגם לגבי שיטות אחרות של השוואות מרובות. נושא השינוי של רמת המובהקות הינו שנוי במחלוקת ונשלל על ידי אפידמיולוגים מובילים. נביא כמה ציטטות המצביעות על המחלוקת:

"Should error rates or P-values be adjusted for multiple comparisons or repeated testing of accumulating data?... If two experiments happen to collect exactly the same data, they should have exactly the same amount of statistical evidence."

What your statistician never told you about p-values, Jeffrey B, Jeffrey FP. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 10(4):439–444, 2003

Rothman כותב במאמר המיוחד לנושא השוואות מרובות :

"A policy of not making adjustments for multiple comparisons is preferable"

No adjustment are needed for multiple comparisons" *Epidemiology* 1990;1:43-46

3. הקטנת הערך למובהקות סטטיסטית (בשל השוואות מרובות) משמעותו שינוי (בדרך כלל הגדלה) של הטעויות השליליות. מכאן, שעצם הקטנת (החמרת) רמת המובהקות (הקטנת הטעות החיובית מסוג I), גוררת הגדלת הטעות השלילית (מסוג II).

משמעות הדבר שיהיה קשה יותר לזהות עלייה בתחלואה וקל יותר לשלול עלייה בתחלואה. ואולם החלטה כזו, למשל החלטה להשתמש במבחן Scheffe אשר מקשה על זיהוי עלייה בתחלואה ומקל על זיהוי העדר עלייה בתחלואה, הנה בהכרח החלטה חברתית-ערכית ולא יכולה להיות אוטומטית, סטטיסטית-חישובית. וכך כותב Greenland (המציע גישות חדשות לחלוטין לבירור השפעת השוואות מרובות) על השיטות המקובלות כמו Bonferroni – ובמשתמע גם שיטות כמו Scheffe :

"In particular, selection based on conventional multiple testing such as Bonferroni adjustment is analogous to choosing a screening test for disease only to ensure a low frequency of false positives (Type I errors) among the non-diseased (high specificity), without regard to false negatives (Type II errors) or background prevalence (prior probability). It should be no surprise that such a deficient criterion leads to poor selection performance".

Multiple comparisons and association selection in general epidemiology, Greenland S. *International Journal of Epidemiology* 2008;37:430-434.

גם Zar כותב בספרו הסמכותי על ביו-סטטיסטיקה :

"..Scheffe test is more apt to have us commit type II errors".

כלומר "המבחן של Scheffe עלול להביא אותנו לבצע יותר שגיאות שליליות (מסוג שני)"

Zar J. *Biostatistical analyses*, second addition Prentice Hall NJ 1984. p. 196.

4. השוואת כמה קבוצות דורשת מובהקות סטטיסטית קטנה יותר מ-5% (כאשר כאמור גם רמה זו אינה נכונה). ואולם, בגישה זו, ככל שרוב יותר מספר היחידות המשוות, תוחמר הדרישה כדי להגיע למובהקות סטטיסטית ויהיה קשה יותר להוכיח עודף תחלואה כלומר היה קשה עוד יותר להגיע למובהקות סטטיסטית (המיותרת, כאמור, ממילא). מכאן, שעצם מספר הקבוצות שנבחרו להשוואה (נניח שלוש) קובע (מלאכותית) את המובהקות הסטטיסטית. רק אם יש הצדקה מדעית למספר הקבוצות ניתן לבחון שימוש במבחני בדיקות מרובות שכן השימוש במבחן המקטין את שיעור הטעויות החיוביות בהתבסס על מספר הקבוצות המשוות ואם מספר זה הנו מלאכותי, הרי הוא מטעה לכשעצמו.

נשתמש לצורך הדגמה למשל בשיטת בדיקה דומה, הקרויה בנפרוני Bonferroni (הקלה יותר להדגמה של העיקרון במבחני post hoc כמו Scheffe):

כדי להימנע מתוצאה מובהקת בשל העובדה שיש 3 קבוצות השוואה, מחלקים את הדרישה של גבול עליון לטעויות חיוביות (5%) ב-3, והתוצאה שתידרש רמת מובהקות חמורה יותר של  $0.05/3=0.017$ . למעשה מחלקים בכל האפשרויות להשוואות. כשישנן שלוש קבוצות A, B, C ההשוואות הן AC, AB, BC.

כפי שהוסבר לעיל אילו היו, נניח, השוואות ל קבוצות נוספות, קבוצה D, היתה רמת המובהקות הנדרשת קטנה (וקשה להוכחה של קשר לעליה בתחלואה) עוד יותר כיוון שהיה צריך להקטין את רמת המובהקות הדרושה לחמורה יותר בהתחשב במספר גדול יותר של השוואות (AB, AC, AD, BC, BD, CD). במקרה כזה היה צריך לחלק את 0.05 ל-6 במקום ל-3 והיה מתקבל ערך מובהקות קטן יותר שהיה קשה יותר להשגה. יהיה קשה יותר לקבוע שיש עודף תחלואה מובהק סטטיסטית.

יש להדגיש: השימוש במבחן Scheffe נובע רק מהצורך כביכול למנוע תוצאה "חיובית" מקרית בשל מספר ההשוואות כתוצאה מבחירת כמה קבוצות ביקורת. הכוונה למנוע כביכול מסקנה של "יש יותר תחלואה עם מובהקות סטטיסטית" אשר קורית רק בגלל מספר ההשוואות הרב האפשרי בין כל הקבוצות, מה שנגזר ממספר הקבוצות. כשלעצמה, הגישה מוטעית והשימוש במבחן מיותר.

5. השימוש במבחן post hoc נכון רק בהיסק לצורך גילוי מדעי חדש מ השוואה כלשהי של כמה קבוצות לאוכלוסיה רחבה יותר אך לא כשהמטרה של הבדיקה הינה לבדוק הבדל בתחלואה, אם ישנו, ולתארו.

"It should again be emphasized that Neuman Keuls and Scheffe procedures and other multiple-comparison methods are deliberately conservative in order to reduce the probability of too many significant differences arising by chance in any one study. They are appropriate only when means are being compared in an exploratory way to see what might "turn up". When comparisons are made which flow naturally from the plan of the experiment or survey the usual t test is appropriate".

Armitage P, Berry F. Statistical Methods in Medical Research. Blackwell Science 1971, 3<sup>rd</sup> edition. p. 228

מקורות לדיון בנושא במובהקות הסטטיסטית

Barnett ML, Mathisen A. Tyranny of the p-value: the conflict between statistical significance and common sense. Journal of Dental Research. 1997;76(1):534–536.



*doi*:10.1177/00220345970760010201.

([journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/00220345970760010201](http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/00220345970760010201))

Daza EJ, Wac K, Opezzo M. Effects of Sleep Deprivation on Blood Glucose, Food Cravings, and Affect in a Non-Diabetic: An N-of-1 Randomized Pilot Study. *Healthcare* 2020 Mar (Vol. 8, №1, p. 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute. ([mdpi.com/2227-9032/8/1/6/htm](http://mdpi.com/2227-9032/8/1/6/htm))

Kühberger A, Fritz A, Lerner E, Scherndl T. The significance fallacy in inferential statistics. *BMC research notes*. 2015 Dec;8(1):1–9. *doi*: 10.1186/s13104-015-1020-4. PMID: 25888971; PMCID: PMC4377068. ([pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888971/](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888971/))

McShane BB, Gal D, Gelman A, Robert C, Tackett JL. Abandon statistical significance. *The American Statistician*. 2019 Mar 29;73(sup1):235–45. *doi*:10.1080/00031305.2018.1527253. ([amstat.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00031305.2018.1527253](http://amstat.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00031305.2018.1527253))

Silva-Ayçaguer LC, Suárez-Gil P, Fernández-Somoano A. The null hypothesis significance test in health sciences research (1995–2006): statistical analysis and interpretation. *BMC medical research methodology*. 2010 Dec;10(1):1–9. *doi*:10.1186/1471-2288-10-44. ([bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-10-44](http://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-10-44))

Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: context, process, and purpose. *The American Statistician*. 2016 Mar 07; 70:2, 129–133, *doi*:10.1080/00031305.2016.1154108. ([tandfonline.com/doi/full/10.1080/00031305.2016.1154108](http://tandfonline.com/doi/full/10.1080/00031305.2016.1154108))

Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a world beyond “ $p < 0.05$ ”. *The American Statistician*. 2019 Mar 20; 73:sup1, 1–19,

*doi*: 10.1080/00031305.2019.1583913.

([tandfonline.com/doi/full/10.1080/00031305.2019.1583913](http://tandfonline.com/doi/full/10.1080/00031305.2019.1583913))

## 14. מדדים במחקרים התערבותיים או ניסויים קליניים

עד כה דנו במחקרים תצפיתיים, ובמדדים המאפשרים לאמוד את השפעת החשיפה לגורם סיכון על התחלואה (או התמותה). בפרק זה נדון במדדים להצלחת ניסוי קליני, כלומר מחקרים התערבותיים. נרחיב בפרק זה הדיון בשאלה הבאה: מה הוא המספר המינימלי של חולים שיש לטפל בהם כדי לראות השפעה של תרופה. כפי שנדון לעיל בכמה מקומות, מחקר קליני משווה לעיתים טיפול חדש לקבוצת ביקורת (טיפול פלצבו או טיפול אחר) במחקר קליני.

## 14.1 המדדים העיקריים להערכת מחקרים קליניים

## 14.1.1 מדדי הבדל ויחס במחקרים התערבותיים או ניסויים קליניים

עד כה דנו במחקרים בהם השוו היארעויות או המצאויות בין אנשים שנחשפו לגורמי סיכון ואנשים שלא נחשפו. ניתן לחקור תמונת ראי של מבני המחקר האלו: מחקרים המשווים היקרות המחלה בין קבוצות שנחשפו לגורם מרפא (במקום גורם סיכון). למשל, השוואה בין קבוצות המקבלות טיפול לעומת קבוצה אשר אינה מקבלת טיפול. לדוגמה: כשרוצים לבדוק יעילות חיסון כמו החיסון נגד וירוס הקורונה, משווים ההיארעות המחלה אצל אנשים לאחר חיסון, וההיארעות אצל אנשים שלא קבלו חיסון. המדדים המקובלים הנם תמונת ראי של המדדים שדנו בהם עד כה.

## RD = ARR 14.1.2

הבדלי היארעות (או ההימצאות) קרויים absolute risk reduction. למעשה צפוי שבקבוצה אשר קבלה טיפול או חיסון תהיה ההיארעות נמוכה יותר. נהוג להתייחס למספר המוחלט (או לערך המוחלט) של הבדל ההיארעויות ללא סימן מינוס אם אמנם יש פחות חולים בקבוצה שקבלה טיפול או חיסון. הסימון | מסמן "ערך מוחלט" ללא סימן - או +

$$\text{absolute risk reduction} = \text{ARR} = |R_1 - R_0| = |R_{\text{treated}} - R_{\text{not\_treated}}|$$

בדרך כלל מתעלמים מסימוני הערך המוחלט ולמעשה מציינים ההבדל בין ההיארעות או ההימצאות לכשעצמו. לשם בהירות נתייחס בפרק זה לקבוצת הטיפול A וקבוצת הפלצבו B כקבוצת בקרה.

## RR 14.1.3

יחס ההיארעויות RR, risk ratio, מקובל במחקרים קליניים כמו במחקרים תצפיתיים

$$\text{relative risk} = \text{RR} = \frac{R_1}{R_0} = \frac{R_{\text{treated}}}{R_{\text{not\_treated}}} = \frac{R_A}{R_B}$$

## RRR 14.1.4

מקובל המדד

$$\text{relative risk reduction} = \text{RRR} = \frac{R_A - R_B}{R_B} = \frac{\text{ARR}}{R_{\text{not\_treated}}} = \frac{R_A}{R_B} - 1 = \text{RR} - 1$$

מדד דומה במחקרים תצפיתיים, הנו attributable risk percent in the exposed

## NNT 14.2

ההופכי של ARR הנו המספר המינימלי של משתתפים במחקר קליני שיאפשר שנוי לטובה (הבראה, שיפור, חסינות) לאחר טיפול NNT, the minimal number of persons needed to be treated,

$$NNT = \frac{1}{ARR} = \frac{1}{RD}$$

לדוגמה, אם שיעור ההחלמה בקבוצת המטופלים הנו 95% ושיעור ההחלמה בקבוצת הלא מטופלים הנו 90%, הרי  $ARR=0.05$ , ולכן  $NNT=20$ . יש לטפל ב-20 אנשים כדי שאדם אחד מהם יהנה מהטיפול.

המדד מצביע על "המספר המינימלי של חולים שיש לטפל בהם בתרופה חדשה כדי למנוע מחלה או לראות שיפור במחלה, בהשוואה למספר המקרים הצפויים ללא הטיפול (בקבוצה שאיננה מקבלת הטיפול הספציפי)". במילים אחרות

Number needed to treat, NNT

המדד מנסה לאמוד את המשמעות של הבדלי היארעויות (incidence) של המחלה (או תופעותיה) בין הקבוצה המטופלת לקבוצה שאינה מטופלת.

דוגמא: הבדלים כאשר משווים תוצאה טובה של טיפול (החלמה) לעומת קבוצת השוואה:

במחקר הבודק שני טיפולים, טיפול חדש A וטיפול מקובל, טיפול בסיסי (baseline) או פלצבו B נמצאה היארעויות של החלמה  $R_A$  ו- $R_B$  בהתאמה, הנו שיעור ההצלחה בקבוצת המחקר.  $R_B$  הנו שיעור ההצלחה בקבוצת הביקורת.

$$R_A = 0.15$$

$$R_B = 0.10$$

אם נשווה קבוצה אחת לשנייה יהיה יחס ההסתברויות להצלחת הטיפול (RR, rate ratio)

$$RR = R_A / R_B = 1.5$$

המונחים כאן מתאימים למחקר קליני המשווה שתי קבוצות המטופלות בצורה שונה. המדד מקביל ליחס הסיכונים risk ratio כאשר בודקים הופעת מחלה בשתי קבוצות החשופות לגורם סיכון.

מדד זהה הנו הבדל ההסתברויות של ההיארעות, (RD, rate difference)

$$RD_{A-B} = R_A - R_B = 0.05$$

המונחים הבאים הנם זהים איפוא:

$$RD = \text{Attributable rate} = \text{Absolute Rate} = AR$$

מדד RD מקביל להפרש הסיכונים risk difference כאשר בודקים הופעת מחלה בשתי קבוצות החשופות לגורם סיכון. מה משמעות הבדלי ההסתברויות?

אחת הדרכים למדוד את חשיבות הטיפול החדש A לעומת B הנה לחשב כמה חולים, יחסית, יהנו מתוצאות הטיפול :

אם RD הנו, נניח, 0.05 הרי 5% מהחולים יהנו מהטיפול בכל קבוצת טיפול: הטיפול החדש מועיל ב- 5% יותר מהטיפול בקבוצת הביקורת B.

- בקבוצה של 100 איש יהנו מהטיפול החדש 5 חולים יותר מאשר מספר אלו שיחלימו בטיפול בקבוצת הביקורת.
  - בקבוצה של 10 אנשים ההסתברות הנה שיהנו מהטיפול החדש רק "0.5" חולים. כלומר, לא נראה כלל השפעת טיפול A החדש אם נבדוק רק 10 חולים.
- המספר המינימלי של חולים שיש לטפל כדי לראות את השפעת הטיפול הנו 20 חולים (ואז יש להניח שלפחות אחד מהם יהנה מהטיפול).
- ככלל: המספר המינימלי של חולים שיש לטפל בהם (NNT) כדי לראות את השפעת הטיפול הנו ההפכי של הבדלי שיעורי התופעות בשתי קבוצות המחקר:

$$NNT = \frac{1}{RD}$$

בדוגמה לעיל:

$$NNT_{A-B} = \frac{1}{RD_{A-B}} = 1/0.05 = 20$$

נצטרך לטפל בכ- 20 חולים כדי שלחולה אחד תהיה תועלת מהטיפול החדש A, מעבר למספר החולים שכבר הבריאו או הגיבו לטיפול המשמש להשוואה B. אפשר לומר גם שאם **לא נטפל** ב-20 חולים, ייפגע מכך לפחות אדם אחד.

14.3 הצלחת טיפול בקבוצות חולים עם רמת הצלחה בסיסית שונה

NNT תלוי ברמת ההצלחה הבסיסית של הטיפול בקבוצת ההשוואה B. בעצם החישוב של NNT קיימת ההנחה ש-RD הנו קבוע. האמנם כך? האם כל החולים יגיבו שווה לטיפול? במילים אחרות: האם כל החולים הנם בעלי אותה רמת סיכון למחלה (ולפרוגנוזה שלה)? כמעט תמיד אין הדבר כך: החולים נבדלים זה מזה ברקע הגנטי, בגילם, ובגורמי סיכון סביבתיים אשר יביאו לתגובה שונה לטיפול. Chatellier וחב' (1996) הצביעו על מצבים שבהם אין להניח יציבות של ה-RD.

גם מתמטית, קשה להניח ש-RD קבוע, כאשר מדובר על תופעות נדירות. אם שיעור התמותה אצל חולים מבוגרים הנו 20 מתוך 100 חולים והטיפול מביא לירידה של 10% בשיעור התמותה ל- 18% שיעור תמותה,

הרי RD, השיעור המוחלט של הירידה בשיעור התמותה, הנו 10%. ואולם, אם שיעור התמותה אצל צעירים הנו רק 2 מתוך 100 חולים מובן שלא נצליח למדוד RD של 10% (ירידה בתמותה של 0.2 חולה...).

הירידה בסיכון היחסי RRR 14.4

כאשר השונו שני טיפולים: A (הטיפול הנחקר הצפוי להיות יעיל יותר) ו-B (הטיפול בקבוצת הביקורת) שיעור ההצלחה מעל המצופה בקבוצת הטיפול קרוי

RRR = Relative Risk Reduction

וערכים אלו מחושבים כשיעור העליה בהצלחת הטיפול A מעל לקבוצת הביקורת B:

RRR ניתן לחישוב בקלות כל אימת שניתן יחס השיעורים של הצלחת טיפול RR בפרסום מדעי: אם היחס

$$RRR = \frac{(R_A - R_B)}{R_B} = RR - 1 = \frac{RD}{R_B}$$

הנו 1.2 כלומר 20% הצלחה יותר בטיפול A לעומת טיפול ההשוואה B הרי RRR הנו 20%. RRR הנו אם כן מדד המחושב תדיר בניסויים קליניים.

חישוב זה אנלוגי לחישוב RRR כאשר בוחנים השפעת גורמי סיכון להופעת מחלה במחקרים תצפיתיים. אם גורם A מגן ממחלה לעומת גורם B ושיעור (ההסתברות) להופעת מחלה הנה רק 80% בקבוצה A לעומת קבוצת ההשוואה B, הרי הסיכון היחסי RR=0.8. מכאן בהשוואה ל- RR=1 המצב שבו שני הגורמים הנם

בעלי השפעה זהה, מתקבל ה-RRR =20%

מדוע RRR אינו מדד נוח לאומדן הצלחת טיפול?

נדגים מגבלות המדד כלהלן ויתרונות NNT כמדד:

נניח שבצענו שני ניסויים קליניים עם שתי תרופות שונות (אשר תסומנה ב-1 ו-2). שיעורי ההצלחה של הטיפול בקבוצת הניסוי ובקבוצת הביקורת היו כפולים בניסוי הראשון לעומת הניסוי השני. RRR מודד את ההצלחה היחסית בניסוי אחד לעומת השני

$$RRR_1 = \frac{(R_A - R_B)}{R_B}$$

RRR הנו מדד יחסי, ועל כן אפשר שנקבל אותו RRR למרות שיעורים שונים של הצלחה בקבוצת הניסוי  $R_A$  וקבוצת הביקורת  $R_B$ , בשני הניסויים, אם היחס בין השיעורים בשני השיעורים קבוע (Kumana וחב'!). נראה ש-RRR לא ישתנה אם שיעורי ההצלחה יוכפלו הן בקבוצת הניסוי והן בקבוצת הביקורת.

$$RRR_1 = \frac{(R_A - R_B)}{R_B}$$

לכן

$$RRR_2 = \frac{(2R_A - 2R_B)}{2R_B}$$

$$RRR_1 = RRR_2$$

למרות ששיעורי ההצלחה של הטיפול הוכפלו (הן בקבוצת הניסוי והן בקבוצת הביקורת) RRR נשאר קבוע. מאידך NNT בשני ניסויים קליניים כאלו יהיה שונה (כפול):

$$NNT_1 = \frac{1}{(R_A - R_B)}$$

$$NNT_2 = \frac{1}{(2R_A - 2R_B)} = \frac{1}{2} NNT_1$$

לדוגמה: בניסוי קליני הראשון, עם תרופה א, היה שיעור הצלחה בקבוצת הניסוי (נסמנה ב-A) 2 ל-1000 ואלו שיעור ההצלחה בקבוצת הפלצבו (נסמנה ב-B) הנו 1 ל-1000.

ברור ש-RRR הנו 50% ו-NNT הנו 1000. כלומר צריך 1000 חולים שישתמשו בתרופה החדשה כדי שיהיה אחד שיהנה ממנה יותר מאשר בקבוצת הפלצבו.

בניסוי השני, עם תרופה ב, היה שיעור הצלחה בקבוצת הניסוי (נסמנה ב-A) 20 ל-1000 ואלו שיעור ההצלחה בקבוצת הפלצבו (נסמנה ב-B) הנו 10 ל-1000. ברור ש-RRR הנו עדיין 50% אך ה-NNT הנו 100. כלומר צריך רק 100 חולים שישתמשו בתרופה החדשה כדי שיהיה אחד שיהנה ממנה יותר מבקבוצת הפלצבו.

נראה שה-NNT מתאר טוב יותר את ההבדלים בין תרופה א' לתרופה ב' מאשר ה-RRR. זאת משום ש-RRR הנו מדד יחסי, התלוי בשיעור ההצלחה בקבוצת הפלצבו B ו-B', בעוד ש-NNT אינו כן.

הבה נתן בטוי מתמטי לתלות של NNT בשיעור הצלחת הטיפול בקבוצת ההשוואה B (בהנחה של שיעור RD קבוע). אם

$$RRR = \frac{RD}{R_B}$$

הרי

$$RD = R_B * RRR$$

$$NNT = \frac{1}{R_B * RRR}$$

כלומר

ומתקיים :

$$NNT * R_B * RRR = 1$$

נזכור עתה ש-  $R_B$  הנו שיעור ההצלחה בטיפול בקבוצת הביקורת. לכן, לגבי אותה מידת השנוי, ה-  $RRR$ , ואותה מידת הבדל בין שני ניסויים כלומר אותו הפרש שיעורי ההצלחה בין הקבוצות, ה-  $RD$ , הרי אז :  $NNT$  יקטן ככל שיעלה  $R_B$ .

כלומר, אותו טיפול, עם אותה השפעה מוחלטת על הורדת שיעורי המחלה (או התמותה) לעומת קבוצת הביקורת, ישפיע באופן שונה על חולים עם רמת תחלואה או תמותה בסיסית שונה.

ככל שהרמה הבסיסית להצלחה של הטיפול המוכר B גבוהה יותר (כלומר החולה מגיב טוב לטיפולים בכלל, או חומרת המחלה נמוכה) כך יקטן ה-  $NNT$  ונצטרך פחות חולים כדי לראות הצלחה בטיפול החדש. כדאי יהיה אז לנסות הטיפול אפילו אם תופעות הלואי או העלות גבוהה.

מאידך, נצטרך לתת טיפול חדש A להרבה חולים עם סיכוי בסיסי נמוך לשנוי לטובה בעקבות הטיפול (חולים קשים).

כאשר הסיכוי הבסיסי לשנוי קטן,  $NNT$  גבוה יותר. צריך יהיה לתת טיפול ליותר חולים (ובעלות כוללת גבוהה יותר) כדי לראות חולה אחד אשר מגיב טוב לטיפול. במקרה כזה ראוי לשקול מה הן תופעות הלואי של הטיפול: האם כדאי לתת טיפול A למרות תופעות הלואי ועלותו, לחולים רבים, רק כדי להגיע להבדל קטן בין שני הטיפולים A ו-B? השיקולים האלו מוכרים כאשר דנים בהכנסת תרופה חדשה לטיפול בסרטן (כדוגמא: טיפולים חדשניים בסרטן השד על בסיס טמוקסיפן): כאשר המחלה קשה, וההסתברות להחלמה נמוכה,  $NNT$  גבוה, ונצטרך לטפל בחולים רבים כדי שיהיה ניתן להצדיק את העלות של הטיפול החדשני, ואולי הדבר אינו רצוי בשל תופעות הלואי.

השיקולים המעשיים הנם כמובן מורכבים יותר ומתבססים גם על טיעונים נוגדים: יתכן שרק אצל חולים קשים מוצדק הסיכון שבמתן טיפול חדשני ולא מוכר. אלא שהחשובים הנ"ל מראים שכדי להוכיח הצלחה נצטרך אז לטפל במספר מקרים גדול יותר מאשר אילו היינו מטפלים בחולים "קלים".

טכנית, לחישוב והשוואת  $NNT$  ניתן להשתמש בנומוגרמות המתרגמות את יחס הסיכונים,  $RR$  והפרש הסיכונים ( $RD$ ) ל-  $NNT$ . אלו פורסמו בין היתר על ידי  $Chattelieir$  וחב' (1996).

מנימוקים אלו, ועל בסיס חישובים כאלו, ניתן להשוות מחקרים המתבססים על קבוצות ביקורת שונות במטא-אנליזה, כאשר מחקרים שונים בודקים השפעת טיפול על חולים עם רמות סיכון בסיסי שונה.

## NNT ו-RR 14.5

כאמור עדיף, בדרך כלל, לחשב NNT בהתבסס על מדדי יחס, כמו הסיכון היחסי RR, שאינן מושפעים מרמה בסיסית כמו ה-RD. במחקרי מעקב נוהגים לחשב ולפרסם את יחס ההסתברויות Risk Ratio, RR גם ללא התייחסות ל-RD. נראה מדוע:

$$RD = R_A - R_B = R_A \left(1 - \frac{R_B}{R_A}\right) = R_A \left(1 - \frac{1}{RR}\right) = R_A \left(\frac{RR - 1}{RR}\right) = R_A \frac{RR - 1}{RR}$$

$$NNT = \frac{RR}{R_A (RR - 1)}$$

ניתן אם כן לחשב NNT בהסתמך על RR (במקום על RD).

כזכור: בטוי של NNT על פי הפרשי ההיארעויות (RD) עלול להיות בעיתי ברמות הצלחה בסיסיות נמוכות: אם  $R_B$  נמוך (למשל 2% הצלחה בסיסית), קשה להראות הצלחה ב-10%. אבל אז אפשר עדיין להסתמך על ירידה יחסית בסיכון: ירידה בסיכון לתחלואה פי 10% מסיכון בסיסי של 2% הנה ירידה ב-0.2%.

## 14.6 השוואת שלוש קבוצות

נבדוק עתה טיפול שלישי C, ונמצא, נניח,  $R_C = 0.25$  כלומר יחלימו כ-25% חולים. הבדל בהיארעות (לעומת טיפול B) בהחלמה של

$$RD_{C-B} = R_C - R_B = 0.15 \text{ ולכן}$$

$$NNT_{C-B} = \frac{1}{RD_{C-B}} = 1/0.15 = 5/3 \approx 6.6$$

יהיה צורך לטפל בכ-6 או 7 חולים כדי לצפות בהבדל בין טיפול B ל-C.

כיצד נשווה הממצאים בקבוצות B ו-C לקבוצה A? ככלל, אם מצאנו ש-

$$RD_{C-B} > RD_{A-B}$$

הרי

$$NNT_{C-B} < NNT_{A-B}$$

לצורך הניסוי נעדיף כמובן את טיפול C: צריך לטפל בפחות חולים כדי להועיל לחולים ולראות ההבדל בטיפולים.

ניתן להשוות את טיפול A וטיפול C ולמצוא כמובן



$$RD_{C-A} = R_C - R_A = 0.15 - 0.05 = 0.1$$

ולכן

$$NNT_{C-A} = \frac{1}{RD_{C-A}} = 1/0.1 = 10$$

נצטרך לטפל ב-10 חולים כדי לראות הבדל בין טיפול A (הפחות טוב) ל-C.

#### 14.7 ממחקרים שונים NNT השוואת

באיזו תופעת בריאות ( החמרה? הבראה? ) לבחור כדי לקבוע NNT? האם אפשר להשוות NNT ממחקרים שונים?

האם כדאי בכלל להשתמש ב- NNT ?

ניתן לבחור כל תופעת בריאות (וחולי) במעקב אחר החולים, למשל החלמה, נכויות, מות. בדרך כלל ראוי לבחור את אותה תופעה אשר ממנה רצוי להמנע או אותה תופעה אשר אינה רצויה ביותר לחולים. ואולם, אם מחקרים שונים מפרסמים NNT לתופעות שונות- אלו אינם ברי השוואה. למשל, אם מחקר אחד בדק היארעות מות לאחר ניתוח מעקפים ומחקר אחר בדק היארעות תעוקת חזה לאחר ניתוח כזה, קשה יהיה להשוות מחקרים אלו בעזרת NNT.

קשה גם להשוות מחקרים שבדקו NNT בתקופות מעקב שונות: ברור שיהיו יותר מקרי כשלון טיפול או הצלחה ככל שמשך המעקב יהיה גדול יותר. למשל, אם התופעה הנמדדת הנה שיעור התמותה, אין ספק שמעקב ארוך מאד יצביע על שיעורי תמותה גבוהים יותר. כאמור לעיל, כדי להשוות מחקרים צריך להניח יציבות של ה- RRR (או ה- RD), ולהניח שרמת ההצלחה הבסיסית בטיפול (בקבוצת ההשוואה B לעיל, למשל), זהה בכל המחקרים. במהותו, השוואת מחקרים אפשרית כאשר המחקרים הנם ברי השוואה: כאשר אוכלוסית החולים דומה, משך המעקב דומה, נלקחו בחשבון גורמים מתערבים דומים וכד'.

NNT עלול להטעות: כאשר בודקים תמותה חודש בלבד לאחר ניתוח, יש להניח שה- NNT מוטה (גבוה מהנכון, אם הסיבוכים קורים מיד לאחר הניתוח; נמוך מהנכון אם הסיבוכים קורים שנים לאחר הניתוח). בכל השוואה ושימוש ב- NNT, יש לתאר כיצד חושב הממדד, ולאילו תקופת זמן.

#### 14.8 זהים B ו- A כאשר הטיפולים NNT

מענין לציין שכאשר אין כל הבדל בין הטיפולים, NNT הנו – בהגדרה- אינסופי (בסימון:  $\infty$ ). צריך מספר חולים אינסופי כדי לגלות הבדל בין טיפולים זהים. כשחושבים על כך, זה הגיוני בהחלט.

$$RD = 0$$

$$NNT = \frac{1}{RD} = \infty$$

## 14.9 NNT ו-NNH

כאשר השפעת טיפול חדש A מזיקה, וגורמת לתוצאות בריאות גרועות (תופעות לוואי, נכות, תמותה), הפרשי ההיארעות יהיו שליליים. אם טיפול B טוב מ-A הרי בדוגמה לעיל RD שלילי

$$RD_{A-B} = R_A - R_B = -0.05$$

במקרה כזה

$$NNT = -20$$

לפי חישוב ה-NNT אפשר לקבוע שבמתן הטיפול החדש A ל-20 חולים, לפחות לחולה אחד יותר תהיה תוצאת בריאות גרועה (כשלון הטיפול). במילים אחרות לחולה אחד פחות תהיה תוצאת בריאות טובה מאשר אילו היינו נותנים טיפול מהסוג המשמש להשוואה B. יש המסמנים במקרה כזה

$$NNH = 20$$

H מסמל harm במקום ה-T של treat. כאן אין צורך בסימן השלילי. המדובר במדידת נזק.

Altman הציע לאחרונה להעדיף המושגים הבאים:

- במקום NNT להשתמש ב-NNTB, Number needed to benefit.
- במקום NNH להשתמש ב-NNTH, Number needed to harm.

## 14.10 רווח סמך ל-NNT

הדברים אמורים גם ל-NNTB ו-NNTH. כמו כל מדד כך גם NNT הנו הערכה בלבד, בהסתמך על נתוני מחקר נתון. כדי להקיש מתוצאות המחקר לרפואה מעשית, נוהגים לבדוק את המשמעות הסטטיסטית של הנתונים. כלומר, ל-NNT ו-NNH ראוי לחשב את רווח הסמך confidence interval על מנת לאמוד את מידת אי הודאות באופן. בדרך כלל נוהגים לחשב רווח סמך של 95% המיצג ודאות של 95% בממצא, ומקביל לערך p של 0.05. כזכור, רווח הסמך עדיף, במקרים רבים על ה-p value. מובן, שרווח סמך להפרש ההיארעות ושל מדדי הפרש בכלל אשר כולל את 0 הנו "לא משמעותי" מבחינה סטטיסטית, וכך גם רווח סמך של RR ושל מדדי יחס בכלל, אשר כולל את 1. בהצגה מקובלת:

$$RD = 0.25 (0.1, 0.5)$$

$$NNT = 4 (2, 10)$$

כיצד חושב רווח סמך ל-NNT?

עקרונית, נוהגים לחשב את רווח הסמך למדד המקורי – הפרשי ההיארעות, ה-RD, ומערכים אלו לחשב את רווח הסמך ל-NNT: גבול תחתון ל-NNT יחושב מהגבול העליון ל-RD וגבול עליון ל-NNT יחושב מהגבול התחתון של RD.

אם RD הנו 0.25 ורווח הסמך סביבו הנו 0.1, 0.5 (המורה על RD משמעותי סטטיסטית, כיוון שאינו כולל את 0) הרי בהתאמה, בחישוב ההופכי לערכים אלו, NNT יהיה 4 ורווח הסמך יהיה 10, 2.

$$- \frac{0}{2} \quad \frac{4}{4} \quad \frac{10}{+}$$

המחקר מורה על טוח אפשרי של NNT מ-2 עד 10.

חישובים מקבילים אפשר לעשות על פי יחס הסיכון (הסיכון היחסי) RR.

הקושי בחישוב רווח הסמך מתעורר כאשר הפרש ההיארעות אינו "משמעותי סטטיסטית" כלומר, כאשר כולל את 0: במקרה כזה, לפחות בנקודה אחת ה-NNT הנו אינסוף (1/0).

במקרה כזה, כאשר מחשבים את רווח הסמך, מתארים למעשה שני רווח סמך לא רציפים, האחר חיובי המתאים ל-NNTB והשני שלילי המתאים ל-NNTH.

Altman הציע תאור גרפי של רוחי הסמך מסביב לקו דמיוני של אינסוף במקום סביב ה-0, אשר מקל על תאור רוחי סמך לא רציפים כאשר רווח הסמך כולל אפשרות של תועלת או נזק לחולים.

בדוגמא לעיל:

$$+ \frac{4}{20}$$

במחקר אחר נניח שמצאנו (בסוגריים רווח הסמך של 95% אשר כולל את 0):

$$RD = 0.05 (-0.05, 0.25)$$

$$\infty - \frac{-20}{-}$$

כך גם אפשר להשוות בין מחקרים או לקבצם במטא-אנליזה סביב קו האינסוף (בניגוד לסיכום סביב קו ה-0 כמקובל במטא אנליזה).

14.11 כדאיות סקירה screening של אוכלוסייה.

(Riffenburgh 1993)

סקירת מחלות הנה כלי חשוב במניעתן. כך למשל מוכרים הצורך בבדיקות ממוגרפיה על מנת לגלות גידולי שד בשלב מוקדם, והצורך בבדיקות דם סמוי לגלוי מוקדם של סרטן המעי הגס. כמה אנשים יש לסקור כדי לגלות מקרה אחד של מחלה? נסמן ערך זה כ- $NNT_s$ .

יש לכך כמובן הבטים כלכליים ברורים כיוון שניתן להשוות ההוצאות לסקירה ליתרונות שבגלוי מוקדם של המחלה. ולעיתים, אנו מבקשים לדעת כמה חולים יתגלו בבדיקת סקירה יקרה מעבר למספר חולים שיתגלו בבדיקת סקירה הזולה יותר.

למשל- כמה חולים יתגלו בבדיקה ממוגרפית מעבר למספר החולים שיתגלו בבדיקת מישוש במסגרת בדיקת רופא?

נשתמש בסימונים הבאים :

- גודל האוכלוסיה הנסקרת N .
  - מספר החולים במחלה n .
  - הימצאות המחלה באוכלוסיה, כלומר ההסתברות של מחלה באוכלוסיה, שהיא ההסתברות שבודד באוכלוסיה הנבחר בצורה מקרית הנו חולה במחלה prevalence .
  - מספר האנשים שיבדקו בסקירה  $N_s$  .
  - מספר החולים שיתגלו, מתוך אלו שישתתפו בסקירה  $N_d$  .
- ברור שקיים בהגדרה

$$prevalence = \frac{n}{N}$$

$$N_d = \frac{N_s n}{N} = N_s * prevalence$$

מכאן, מספר האנשים שיש לסקור כדי לגלות מקרה אחד הנו

$$NNT_s = \frac{N_s}{N_d} = \frac{1}{prevalence}$$

נסמן עתה

- את עלות תכנית הסקירה ל-  $N_s$  אנשים כ-  $C_s$  .
- את עלות הבדיקה לבודד כ-  $c_s$  .
- את עלות הבדיקה כדי לגלות חולה אחד כ-  $C_d$  .

$$C_s = N_s c_s \text{ קיים}$$

$$C_d = \frac{C_s}{N_s} NNT = c_s NNT_s$$

בעזרת נוסחאות אלו ניתן להשוות תוכניות סקירה שונות, בעלויות שונות, וניתן לקבוע עדיפויות במדיניות בריאות. לעיתים, כאמור, ניתן לזהות את המחלה גם במבחן סקירה אחר. נוכל כך להחליט על שיטה עדיפה.

למשל – ניתן לגלות סרטן שד לא רק במישוש בבדיקה פיזיקלית אלא גם בממוגרפיה.

- נרשום בהתאמה לעיל לגבי מבחן הסקירה השנייה (הממוגרפיה).
- מספר החולים שיתגלו בבדיקת הסקירה הראשונה A מכלל האוכלוסיה  $N_{dA}$  .

- מספר החולים שיתגלו בבדיקת הסקירה השניה B מכלל האוכלוסיה  $N_{dB}$ .
- מספר החולים שיתגלו הן בבדיקת הסקירה הראשונה והן בבדיקת הסקירה השניה  $N_{dAB}$ .

מה הוא מספר החולים שימצאו רק בבדיקה השניה (ממוגרפיה) מתוך אלו שישתתפו בסקירה הראשונה ולא נמצאו כחולים  $N_{d(B-A)}$  ?

$$N_{d(B-A)} = N_d - N_{dAB}$$

מכאן :

$$NNTS_{B-A} = \frac{N_s}{N_{s(B-A)}} = \frac{N_s}{N_d - N_{dAB}}$$

- Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat *BMJ* 1998;317:1309-1312.
- Chatterlier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P. The number needed to treat: clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ* 1996;312:426-9
- Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-4
- Kumana CR, Cheng BMY, Lauder IJ. Gauging the impact of statins using number needed to treat. *JAMA* 1999;282:1899-1901.
- Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of consequences of treatment. *NEJM* 1988;318:1728-33
- McAlister FA. The “number needed to treat” turns 20 — and continues to be used and misused. *Canadian Medical Association Journal*. 2008;179 (6):549-553
- Riffenburgh RH (1993). *Statistics on Medicine*. Academic Press, NY 1999
- Walter SD. Choice of effect measure for epidemiological data. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53:931-939

15. קביעת קשר סיבתי.

מחקר אפידמיולוגיה עוסק לעתים קרובות בבירור קשר סיבתי בין גורם סיכון למחלה (או העדרה). במשפטים העוסקים בקשר בין זהום סביבתי לתחלואה, נדרשת לעיתים חוות דעת של אפידמיולוגים.

בפרק זה נפרט שתי גישות לקביעת קשר סיבתי.

1. אישור לקשר סיבתי בין גורם סיכון מוכר לתחלואה.

2. גלוי קשר סיבתי חדש בין גורם אשר עד כה לא היה מוכר כגורם סיכון, ותחלואה.

הפרק מתבסס על מאמרים שכתבנו בנושא זה:

1. שי לין. הוכחת קשר סיבתי בהתייחס לחולה שנחשף לחומר מסרטן לעומת הוכחת עודף

תחלואה בקבוצה שנחשפה לחומר שטיבו אינו ברור.

רפואה ומשפט 2009; 41: 51-66.

2. שי לין. בירור קשר סיבתי בין חשיפה לחומרים חשודים כמסרטנים לבין הופעת מחלת הסרטן.

מגבלות ההנחיות של HILL והאם נחוצים סקרים אפידמיולוגיים לבירור עודף תחלואה. רפואה

ומשפט 2010; 42: 10-27

3. דניאל גולן, שי לין. ממדדי קשר סטטיסטיים לסיבתיות מדעית.

הרפואה 2015; 145 (6): 389-393

המודעות לסכנות זיהום סביבתי ותעסוקתי מביאה לתביעות נזיקין בגין תחלואה על רקע זהום סביבתי או תעסוקתי. בתביעות אלה נדרש החולה-התובע להוכיח קיום קשר סיבתי בין חומרי הזיהום הסביבתי להם הוא נחשף, לבין המחלה בה חלה. גם כאשר מדובר בקבוצת תובעים-חולים, נדרש כל אחד מחברי הקבוצה להוכיח את הקשר הסיבתי ביחס אליו. נראה הגישות השונות לקביעת קשר סיבתי בשני המצבים שהוזכרו. תינתנה דוגמאות לקביעת קשר סיבתי בתביעות נזיקין בגין מחלת סרטן שנגרמה בגלל זהום סביבתי. אולם יאמר מיד כי הדברים והקביעות שבהמשך מאמר זה בתחום חקר והוכחת הסיבתיות, יפים גם ביחס למחלות אחרות.

15.1 גישה בינרית (כן לא, איכותנית) לעומת כמותנית

נבחין בין שתי גישות להוכחת קשר סיבתי בהתאם לשני המצבים לעיל:

1. כאשר מדובר בבירור קשר סיבתי של גורם סיכון מוכר ומוכח, למשל בהוכחת קשר סיבתי בתביעת נזיקין

של אדם יחיד בגין נזקי גוף שנגרמו לו מחשיפה לחומר מסרטן ודאי. במקרה זה, אין צורך להסתמך על סקר

אפידמיולוגי או סטטיסטי לקביעת קיומו או היעדרו של הקשר הסיבתי. הוכחת עצם החשיפה מספיקה

לקביעת הקשר הסיבתי. קביעת קשר סיבתי בין מחלת סרטן וחשיפה לחומר מסרטן ודאי הנה בסבירות

שמעל 50% ואינה מתחייבת מהיסק סטטיסטי כלשהו על "עודף תחלואה". אין צורך לאשר מחדש קשר סיבתי ידוע. אין צורך להמציא את הגלגל מחדש.

במקרים אלה הוכחת הקשר הסיבתי תיעשה בשיטה המכונה כאן בינרית (כן לא, איכותנית) qualitative.

2. כאשר גורמי הסיכון למחלה אינם ודאיים או כלל אינם ידועים, ראוי לערוך את הבירור ב"שיטה כמותנית" המונחית בקווים שנקבעו על ידי Hill, חרף מגרעותיהם. רק כאשר מתייחסים לקבוצה ולא ליחידים, וגורם הסיכון אינו ידוע, יש מקום לגישה כמותנית. במקרים כאלו מבקשים להוכיח הקשר ולבסס אותו מדעית על ידי "עודף תחלואה", כלומר בשיטה המסתמכת על חישובים סטטיסטיים שתכונה בהמשך בשם השיטה הכמותנית quantitative.

בשתי הגישות הללו אין להסתמך על מובהקות סטטיסטית.

Greenlan B, Brumback S. Overview of relations among causal modeling methods.

International Journal of Epidemiology 2002;21:1030-1037

Cogliano VJ, Ban RA, Sraif K, Grosse Y, Secretan BM, Ghissassi FE, Kleihues P. The science and practice of carcinogen identification and evaluation. Environmental Health Perspectives 2004;112:1269-1274. <http://ntp.niehs.nih.gov/>; <http://www.iarc.fr/>

Clapp RW, Howe GK, Jacobs MM. Environmental and Occupational Causes of Cancer.

Lowell Center for Sustainable Production. University of Mass.

<http://www.healthandenvironment.org/about/mission>

## 15.2 הגדרת גורם סרטן ודאי

גורמי סרטן ודאיים הם החומרים הכלולים ברשימות "מסרטנים ודאיים בבני אדם" שפורסמה על ידי ארגונים בינלאומיים כארגון הבריאות העולמי (WHO), הרשות הבינלאומית למחקר בסרטן (IARC) או רשויות הבריאות השונות בארה"ב כ-EPA (Environmental Protection Agency) ו-NTP (National Toxicology Program).

הכללת חומר ברשימות אלה נעשית לאחר בירור מקיף, המסכם מספר רב של מחקרים, ולאחר שקילת ובדיקת גורמים אפשריים נוספים לסרטן כמבנה גנטי, עישון, גיל, מוצא אתני וכד'.

החומרים הכלולים ברשימות אלה הם גורמי סיכון **עצמאיים** (שאינם תלויים בחומרים אחרים) **ודאיים** לסרטן – הקשר הסיבתי בין חשיפה לחומרים אלה לבין תחלואה בסרטן הוא **ודאי**. כיוון שכך, **אין ספק** כי מי שנחשף לחומרים אלה נמצא בסיכון גבוה יותר לחלות בסרטן. מכאן, שמי **שחלה** בסרטן, יש סבירות גבוהה כי הוא חלה **בגלל** החשיפה לחומרים אלה – **הקשר הסיבתי** בינם לבין מחלת הסרטן הוכח.



בדברי ההסבר לרשימות החומרים המסרטנים הודאיים, שבדו"ח המקובל כמוסמך ביותר בנושא זה, שפורסם מטעם ממשל ארה"ב, מוגדר **הקשר הסיבתי** בין החשיפה לחומרים אלה לבין מחלת סרטן כדלקמן:

*"Known To Be Human Carcinogen:*

There is sufficient evidence of carcinogenicity from studies in humans, which indicates a causal relationship between exposure to the agent, substance, or mixture, and human cancer."

במבוא לדוחות של IARC בהקשר לסווג חומרים כמסרטנים ודאיים הודגש: ההחלטה על חומר מסרטן הנה כחומר מסרטן, לאחר שנדונו כל העדויות והמחקרים ונשללו השפעות בשל הטיות, מקריות וגורמים מתערבים (ערפלנים, מסיחנים)

"Carcinogenicity in humans. The applicability of an evaluation of the carcinogenicity of a mixture, process, occupation or industry on the basis of evidence from epidemiological studies depends on the variability over time and place of the mixtures, processes, occupations and industries.....The evidence relevant to carcinogenicity from studies in humans is classified into one of the ...categories"

וכך גם לגבי קביעת חומרים מסרטנים על ידי הסוכנות האמריקאית להגנת הסביבה ה- EPA, Environmental Protection Agency

"The EPA is prepared to classify substances as probable human carcinogenic

This is too reliably evidence for admissibility" (p.39)

Cranor CF, Eastmond DA. Scientific ignorance and reliable patterns of evidence in toxic tort causation: is there a need for reliability reform? Law & Contemporary Problems 213 (Autumn 2001) [www.law.duke.edu/journals/64LPC/Carnor](http://www.law.duke.edu/journals/64LPC/Carnor)

וכך גם בדו"ח תקופתי אמריקאי על חומרים מסרטנים

10<sup>th</sup> Report on Carcinogens, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program (NTP)

15.3 האם יש סף לחשיפה לחומרים מסרטנים?

**אין רמה מותרת לחשיפה לחומרים מסרטנים ודאיים או אפשריים.** ידוע לכל, שחשיפה ברמה כלשהיא **לאזבסט** הנה מסוכנת, ועלולה לגרום לסרטן. כך גם לגבי עישון ולגבי כל המסרטנים הודאיים. כותב Tomatis שיש להמנע מכל מגע כלשהוא עם חומר מסרטן ודאי:

"The case of recognized chemical carcinogens is (or at least should be) clear, since everybody agrees that human exposure to carcinogens must be avoided,"

Tomatis L. Identification of carcinogenic agents and primary prevention of cancer. Annals of New York Academy of Science 2006;1076:1-14

נקבעו אמנם רמות זהום המותרות בסביבת העבודה בתעשייה. ואולם, הרמות התעסוקתיות המותרות לפי ארגוני הגהתנים הנם רמות **שהוגדרו בתנאי תעסוקה מסויימים בלבד**, בהתחשב במיגון העובדים, וכפשרה בין הרצוי (ללא חשיפה כלל) לעלויות ובהתחשב באחוז הסיכון לחלות בעתיד.

הרמות המותרות בתעשייה הן רק בדרך כלל לחשיפה דרך האויר בלבד, **ותוך שימוש באמצעי הגנה מתאימים**. רמות כאלו אינן מותרות לחשיפה ללא מיגון תקין. בדרך כלל כל חשיפה דרך העור או הריריות לחומרים מסרטנים הנה חשיפה מסוכנת ולא מותרת ללא התחשבות ברמה.

כך למשל מודגש לגבי בנזן

"**Benzene** is a CARCINOGEN in humans.: There may be no safe level of exposure to a carcinogen, so all contact should be reduced to the lowest possible level. The above exposure limits are for air levels only. When skin contact also occurs, you may be overexposed, even though air levels are less than the limits listed above. "

<http://www.state.nj.us/health/eoh/rtkweb/0197.pdf>

וכך מובא שם גם לגבי קדמיום, ניקל, אתילן אוקסיד, בנזידין, בנזופירנים, דיאוקסינים ובדומה, חומרים מסרטנים אחרים.

באחד מהמשפטים הקשורים לנזקים שנגרמו לחיילים בויטנאם על ידי Agent Orange (חומר ממשפחת הדיאוקסינים שרוסס על ידי הצבא האמריקאי על מנת להנשיר עלי עצים ביערות בויטנאם) צויין שאפילו **מולקולה** אחת של החומר יכולה היתה לגרום למחלה (לימפומה מסוג שאינו הודגקין).

Ruger JR, Willig SH. A view from the courtroom (p.134) in: Pharmacoepidemiology (3<sup>rd</sup> Ed). Willey & Sons NY 2001.

גם בית המשפט בקליפורניה קבע שרמה כלשהיא של חשיפה לחומר מסרטן מצביעה על סיכון.

"The California Supreme Court [67 Cal.Rptr.2d 16 (Cal. 1997)].

The Court's opinion offered substantial relief to asbestos claims in particular. There would be no need to ... demonstrate that fibers from the defendant's particular product were the ones, or among the ones, that *actually* produced the malignant growth....The analysis and reasoning of

the California Supreme Court logically applies to cases involving carcinogens other than asbestos, as well as other toxic injuries. ... a potentially carcinogenic exposure was a relatively small but still a substantial factor in increasing only the *risk* of cancer, a requirement of individual causation will be met [Contributed by Wayne Roth-Nelson, with credit to an article in the Los Angeles Daily Journal, 1997 October 29,

<http://www.riskworld.com/Profsoci/SRA/RiskScienceLawGroup/Casebook/cb05-2000x3.htm>

כיוון שאין רמת חשיפה שאיננה נעדרת סיכון, אין חשיבות למידת ההשפעה המסרטנת של גורם מסרטן ודאי (אין סף לחומרת הסיכון). וכך אומר Rothman :

... "for a given case of the disease, there is no such thing as a strong cause or weak cause. There is only a distinction between factors that were causes and factors that were not causes"

Rothman KJ. Epidemiology, and introduction Oxford University Press 2002, p.11

הוכח כבר שרמות נמוכות מאד של קדמיום עלולות לגרום להפרעה בתהליך השכפול של ה-DNA ועל ידי כך לגרום ל-genetic instability אשר גם אם אינה לכשעצמה מספיקה ליצירת גידולים, יכולה להגדיל את הפגיעות של התא לגורמים מסרטנים אחרים.

"Cadmium... at extremely low doses was shown to be mutagenic without causing direct DNA damage but by interfering with mismatch repair system of the DNA replication errors... thus induce genomic instability... increase cellular susceptibility to other exogenous and endogenous agents possibly contributing in this way to increasing the risk of cancer".

Tomatis L. Identification of carcinogenic agents and primary prevention of cancer. Annals of New York Academy of Science 2006;1076:1-14:

קביעת סף בטוח כביכול תתכן רק רטרוספקטיבית ורק לגבי אדם בודד (שנחשף ולא חלה), אינה מבטיחה חסינות מפני השפעות בעתיד ומשום כך חשיבותה מועטת ואיננה מעשית.

וכך אומר Lutz במאמר משנת 2000 :

"Because of genetic and lifestyle-dependent susceptibility differences, each animal or human has his individual threshold dose. For a group, no single threshold dose can be defined, irrespective of the mode of carcinogen action. Furthermore, in view of the stochastic elements in the process of carcinogenesis, the exact threshold dose can only be defined after tumor incidence and cannot be predicted."

Lutz WK. A true threshold dose in chemical carcinogenesis cannot be defined for a population, irrespective of the mode of action. *Human Experimental Toxicology* 2000; 19; 566

ככלל, אין דרך להעריך את כמות (או משך) החשיפה שממנה ואילך משפיע חומר מסרטן ודאי. הסיבה הנה שלכל אדם יש סף יחודי בשל האינטראקציה האישית עם גורמים גנטיים, וחומרים מסרטנים אחרים אליהם נחשף היחיד בימי חייו. משום כך לא ניתן לקבוע סף בטוח לאוכלוסיה.

יודגש שקביעת רמות סף לחומרים מסרטנים בסביבה הנה אדמיניסטרטיבית ומתוך שיקולי עלות-תועלת ואינם שוללים השפעה של חומרים מסרטנים ודאיים אפילו ברמות נמוכות מאד מתחת לסף המותר על פי תקנות שונות. קביעה רגולטורית של ריכוזים מותרים (באוויר, במים או בקרקע) הנם תמיד פשרה בין הרצוי (העדר חשיפה, וריכוז אפסי של החומר המסוכן) לצורכים כלכליים מעשיים. כך למשל כאשר נקבע סף מותר של ריכוז באוויר לבנון, חומר מסרטן ודאי, המשמעות הנה שאנו מוכנים לשאת בתוצאות של תחלואה למרות הריכוז הנמוך של החומר המסרטן. אלא שההנחה הנה שהסכון לתחלואה לאחר חשיפה של האוכלוסיה ברמות נמוכות הנו נמוך ושיהיו מעטים אשר יפגעו בשל החשיפה לחומר המסרטן. ואולם- לגבי אלו אשר נפגעו וחלו, הקשר הסיבתי במבט לאחור (רטרוספקטיבי) קיים ומוכח כאשר הוכחה החשיפה לכשעצמה ברמות כלשהן תהינה נמוכות כאשר תהינה.

וכך כותבת Glass וחב'

"We found an excess risk of leukemia associated with cumulative benzene exposures and benzene exposure intensities that were considerably lower than reported in previous studies. No evidence was found of a threshold cumulative exposure below which there was no risk.

Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR, Fritschi L, Adams GG, Bisby JA, Manuell R. Leukemia Risk Associated With Low-Level Benzene Exposure. *Epidemiology* 2003;14: 569–577

הרשות האמריקאית להגנת הסביבה Environmental Protection Agency קבעה במפורש כבר לפני עשרות שנים שלא ניתן למעשה לקבוע רמות סף מינימליות לחומרים מסרטנים. וכך כותב אחד החוקרים הידועים בנושא, Richard Clapp, וחב' בהסתמך על מאמר שהופיע האחד הירחונים המובילים בשנת 1979 :

"More than 25 years ago, under the Carter Administration, an Interagency Regulatory Liaison Group, directed by Eula Bingham of the Occupational Health and Safety Administration (OSHA), produced a report entitled, "Scientific Bases for Identification of Potential Carcinogens and Estimation of Risks." They concluded that because of the variable susceptibility of individuals and their unknown, life-long, background exposures to carcinogens: "Even if thresholds for carcinogens could be demonstrated for certain individuals

or for a defined population, no reliable method is known for establishing a threshold that could apply to the total human population".

Clapp RW Environmental and Occupational Causes of Cancer Re-visited, Journal of Public Health Policy (2006) 27, 61-76.

אותה קבוצה כתבה במאמר סקירה כבר בשנת 1980 :

"...because no threshold level for exposure to a carcinogen can presently be reliably determined for a population, **a contributory risk level from any exposure level**, however small, must be assumed."

Interagency Regulatory Liaison Group, Work Group on Risk Assessment. Scientific bases for identification of potential carcinogens and estimation of risks. Annual Review of Public Health. 1980.1:345-393.

בהתייחסות ספציפית לתביעות נזיקין בשל חומרים מסוכנים בסביבה, כותב Eaton

"...in the case of chemical carcinogens, particularly those that increase risk of cancer by causing direct damage to DNA in cells, many regulatory agencies assume that there are no "thresholds," and that risk is proportionate to dose at all levels of exposure—e.g., as the dose of carcinogen increases, the probability of developing cancer increases in a proportionate, "linear" fashion."

Eaton DL. Scientific judgment and toxic torts—a primer in toxicology for judges and lawyers. Journal of Law and Policy 2.23.2004

Collegium Ramazzini, שהנה אגודה אירופאית ידועה ומכובדת בנושאי בריאות תעסוקתית וטוקסיקולוגיה ציינה שהסף המותר של בנזן של 1 למליון אינו מהווה הכרה בסף כשהוא אשר מתחתיו אין סכנה מבנזן והדגישה שאין עדות כלשהיא המאפשרת חשיפה לרמה כלשהיא של בנזן (וכך גם לגבי אסבסט)

[http://www.collegiumramazzini.org/download/3\\_ThirdCRStatement\(1993\).pdf](http://www.collegiumramazzini.org/download/3_ThirdCRStatement(1993).pdf)

גם הקוד האירופאי קובע שאין להרשות מגע כלשהוא any exposure עם חומרים הידועים כמסרטנים (כלומר רמת אפשרית של 0 חשיפה)

European Code Against Cancer and Scientific Justification.

[http://www.cancercode.org/code\\_07.htm](http://www.cancercode.org/code_07.htm)

15.3.1 הקשר לכמות החומר אליו נחשפים ותחלואה בעתיד  
לכאורה, העדר יכולתנו לקבוע תלות ישירה בין תחלואה לכמות החומר המסרטן אינה מובנת  
אינטואיטיבית. ייקל להבין זאת אם נבחין בין שתי תוצאות מחשיפה לגורם סיכון

1. קביעה **פרוספקטיבית** של אמן הסיכון (הסטטיסטי) של אוכלוסיה לחלות בעתיד, כלומר חישוב הסיכון  
לתחלואה (בעתיד).

2..קביעה **רטרופקטיבית** לגבי אדם יחיד שכבר חלה.

**בחישוב פרוספקטיבי** של ההסתברות לכך שאדם אשר נחשף עתה יחלה **אולי** בעתיד, **ראוי שנתחשב** בכמות  
החומר המסרטן, או ריכוזו, או משך החשיפה. יתכן מאד שבבדיקת 1000 אנשים שנחשפו לחומר המסרטן,  
יחלו **יותר חולים** מקרב אלו שנחשפו לריכוז גבוה של החומר, או נחשפו למשך זמן ארוך יותר. יתכן גם  
שריכוז גבוה יותר של חומר מסרטן או משך חשיפה גדול יותר לחומר כזה יגרום **ליותר** אנשים לחלות  
במחלה מוקדם יותר או לחלות **במחלה קשה** יותר. ואולם, רטרופקטיבית, לגבי אדם **יחיד שכבר חלה**,  
התובע, אין לכך כל חשיבות, כיוון שהאדם **כבר חלה**: אנו יודעים עכשיו שהסיכון לגביו היה 100% (שכן הוא  
חולה בודאות של 100%). לכן, בעת המחלה חישוב הסיכון לחלות בעתיד, אשר נאמד בזמן החשיפה, אינו  
רלוונטי ואינו מעניין כלל. **לאחר קרות המחלה**, יש **סבירות גבוהה** שיש קשר סיבתי של המחלה לחשיפה  
שהיתה בעבר לחומר המסרטן הודאי – יהיו הכמות, הריכוז או משך החשיפה בעבר אשר היו.

15.4 קביעת סיבתיות אצל יחידים: המודל של Rothman והשיטה הבינרית (כן לא, איכותנית)  
כבר בשנת 1843 טען אחד מגדולי הפילוסופים של המדע John Stuart Mill כי "סיבה" הנה סך של סיבות  
ונסיבות אשר יחדיו מגבשים תנאים מספיקים לתופעה.

קביעת הסיבתיות לסרטן אצל יחידים שחלו בשל חשיפה לגורמי סיכון ידועים, נקבעת איפוא בינרית (כן לא,  
איכותנית) ולא כמותנית, ומתבססת על עקרון סיבה מספקת מינימלית ("עוגיות סיבתיות") לפי Rothman.

רוב המחלות כולל מחלות סרטן וגם מחלות אחרות, נגרמות לאו דווקא מסיבה אחת, אלא מצירוף של  
מספר גורמי סיכון (כגון נטייה גנטית, עישון, אלכוהול, גיל זיהום סביבתי ואחרים) הפועלים ביחד או לחוד  
והמכניסים את האדם לכך שכאשר ייחשף אותו אדם לגורמי סרטן נוספים נוצרת סיבה מספקת להופעת  
סרטן אצל אותו אדם מסויים. החשיפה לגורם המסרטן הנוסף הנה הגורם המאפשר התפרצות המחלה.

**כל אחד מהגורמים (וכולם או חלקם) הנו גורם הכרחי סיבתי התורם להופעת המחלה, ופעולתם יחדיו אצל  
היחיד (או יחידים) מביאה ליצירת סיבה מספקת להופעת המחלה.**

המודל של Rothman, ה-Rothman's sufficient-component model הינו המקובל ביותר היום בכל דיון  
אפידמיולוגי הקשור לסיבתיות מחלה אצל יחידים.

"The causal pies presented by Rothman in 1976 provide perhaps the most comprehend  
approach to conceptualizing causality... Each of these pies describes a minimal set of exposure

that work together on the same pathway to cause the disease....once every pie is complete, disease is by definition inevitable”

- Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of cancer epidemiology Oxford University Press 2002 (p. 88)
- Rothman KJ. Causes. American Journal of Public Health 1976;104:587-592,
- Rothman KJ. Modern Epidemiology. Boston Little Brown and Company 1988,
- Rothman KJ. Inferring causal connections-habit, faith or logic. In Rothman KJ, Causal Inferences, Chestnut Hill Mass Epidemiological Resources. 1988
- Rothman K. Causes. American Journal of Public Health 1976;104:587-592, Rothman K. Modern Epidemiology. Boston Little Brown and Company 1988
- Rothman KJ and Greenland S, Causation and causal inference. Oxford Textbook of Public Health. Ed: Detels R, McEwen J, Beaglehole B, Tanaka H. 4th Edition, 2002. Oxford University Press.

המודל מסביר ההשפעה המשותפת והמצטברת של גורמי סיכון מרובים ליצירת סיבה מספקת למחלה אצל אדם בודד ספציפי. כך למשל חשיפה לכמה אנשים חולי קורונה יכולה להביא לחיפה מצטברת של עומס ויראלי אשר תהיה מספקת להופעת מחלה אצל היחיד שנחשף.

“Causal pathways: In the absence of details biological model we assume that each risk factor is individually sufficient, but not necessary for causation of the outcome”

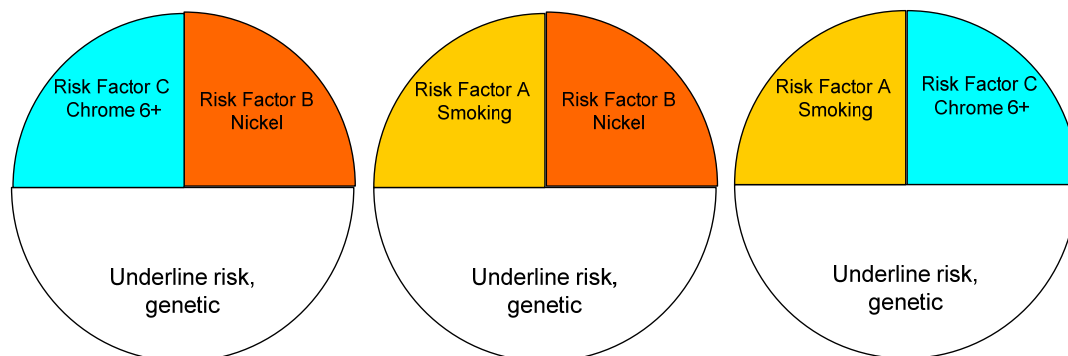
McElduff P, Attia J, Ewald B, Cockburn J, Heller R. Estimating the contribution of individual risk factors to disease in a person with more than one risk factor. Journal of Clinical Epidemiology 2002;55:588-592

המודל מסביר את ריבוי הסיבות למחלה אחת

"Because more than one set of components may be sufficient for the same effect, a disease may have multiple causes"

Parascandola M. Weed DL. Causation in epidemiology. J Epidemiol Community Health 2001;55:905-912

Rothman תאר האפשרויות השונות ליצירת סיבה מספקת כהשלמת "עוגיה" על ידי מרכיביה. להלן דוגמאות ל"עוגיות" של סיבה מספקת להופעת מחלה המורכבות מגורמים סיבתיים שונים



#### 15.4.1 דוגמאות יום-יומיות לשילוב גורמי סיכון

דוגמא יום-יומית לשילוב גורמים ליצירת תופעה הנה התנעת מנוע במכונית: כביכול, פעולת המפתח במצת (ה- STARTER) "גורמת" להתנעת מנוע המכונית. ואולם למעשה, משולבים כאן גורמים רבים: מיכול דלק מלא, מערכת דלק והצתה תקינה, מנוע תקין, מערכת חשמל ומתנע תקינים וכו'. אם אחד מהגורמים אינו קיים, לא תתבצע התנעת מנוע המכונית.

להדגמת הצורך בשילוב של גורמי סיכון כדי ליצור "סיבה מספקת" למחלה, מקובל להביא כדוגמא **תאונות דרכים**: אמנם, חייבת להיות מעורבות של כלי רכב כדי שתהיה תאונת דרכים, אך הכרחיים גם גורמים נוספים כגון, (א) מיומנות הנהג, כביש משובש, עייפות הנהג וכד'. כל אחד מהגורמים האלו הנה סיבה לתאונה ולולא פעלו גורמים אלו יחדיו, לא היתה מתרחשת התאונה.

#### 15.4.2 הסבר ביולוגי של מודל Rothman

בכל רגע נתון נוצרים בגוף האדם תאים רבים שעברו מוטציה, היכולים להפוך לסרטניים. בדרך כלל, תאים אלו נהרסים על ידי מנגנונים מורכבים בגוף, המוכרים רק בחלקם. תהליכי השנויים בחומר הגנטי בתא, המוליכים להיווצרות תא סרטני, והתהליכים הגורמים לגוף שלא להשמיד את התא הסרטני, הנם מורכבים ומושפעים מגורמים רבים (שחלקם עדיין לא נחקרו). גורמים נוספים, כגון מבנה גנטי, עישון, גיל, מוצא אתני, ועוד תורמים אף הם להופעת הסרטן אצל אדם מסוים אולם כפי שכבר אמרנו המחלה פורצת רק לאחר השלמת סיבה מספקת למחלה על ידי הצטרפות גורם סיכון נוסף כמו למשל חשיפה לזיהום סיבתי על ידי חומרים כימיים.

#### 15.4.3 אין חשיבות למובהקות סטטיסטית בבירור קשר סיבתי לגבי יחידים מגבלות השימוש במובהקות סטטיסטית תידון בנפרד.

לקביעת סיבתיות אצל **יחידים**, לחומר הידוע כמסרטן ודאי או החשוד כגורם מסרטן לבני אדם, אין להסתמך על מובהקות סטטיסטית. קביעת מובהקות סטטיסטית אינה כלי מתאים לקביעת סיבתיות לגבי חומר מוכר ואשר הוכרז כגורם מסרטן על ידי גופים בינלאומיים כמו EPA ו-IARC. לכל עובד שנחשף



לחומר המסרטן יש סבירות גבוהה שהושפע מחומר מסרטן ודאי ואין חשיבות למספר העובדים שהושפעו מהחומר המסרטן. לשון אחרת: במצבים שבהם אנו בודקים קשר בין גורם סיכון **ידוע** למחלה, שאינם בגדר היסק מימדגם לאוכלוסייה גדולה יותר כנ"ל אין כל חשיבות להיסק סטטיסטי ולכן אין כל חשיבות למובהקות הסטטיסטית.

במקרים כאלו, כאמור, הקביעה של קשר סיבתי בין גורם סיכון למחלה הנה בינרית (כן לא, איכותנית) (כן או לא) **ולא כמותנית**. כל חולה הושפע, בסבירות גבוהה מהחומר המסרטן אם היה חשוף אליו. יתכן אמנם שאלו שעדיין לא חלו, אך הם יושפעו בעתיד, וחלקם יחלה בסבירות גבוהה. לא יחלו רק אלו שהגנטיקה שלהם הנה כזו שאיננה מאפשרת מחלה כתוצאה מחשיפה לחומר המסרטן הודאי.

15.4.4 קשר סיבתי סביר יותר אצל חולים החשופים לכמה גורמי סיכון שונים.

קימת במשפט דרישה מוטעית שגורם יהיה גורם יחיד, אשר בלעדיו (גורם שאין בילתו, but for causation) לא תקרה המחלה. לא כך הדבר: כיון שיתכנו סיבות רבות למחלה אחת, רבוי סיבות מעלה את הסבירות של הופעת המחלה בעתיד בקבוצה של אנשים שנחשפו לגורם (פרוספקטיבית), על ידי השלמת הסיבה המספקת ועל ידי אינטראקציה בין הגורמים. ואולם אצל אדם שכבר חלה, רטרוספקטיבית, לגבי היחיד, כל גורם לכשעצמו הנו גורם סיבתי בין אם הושפע מגורמים אחרים ובין אם לאו.

15.4.4.1 עישון איננו שולל סיבתיות של גורמי סיכון אחרים

האם עישון בעבר יכול לשלול קשר סיבתי לזהום סביבתי? לא ולא!

כשידוע על חשיפה לגורמים מסרטנים ודאיים נוספים מעבר לעישון, ניתן לקבוע בסבירות גבוהה שהחשיפה לחומרים הנוספים שגם הם ידועים מסרטנים ודאיים יכולה להיות ה"קש ששבר את גב הגמל", או המכה שגרמה נזק לבעל "הגולגולת הדקה" eggshell skull.

כך למשל, סביר שאצל **אדם מסוים** שנפגע מעישון (וסביר שה DNA כבר נפגע) ייפגע שוב מגורמי סיכון אחרים- למשל זהום סביבתי הכולל חומרים כימיים. רק השלמת סיבה מספקת על ידי חומרים מסרטנים להם נחשף אותו אדם גרמה לפרוץ המחלה בבחינת הגורם האחרון אך **ההכרחי** נוסף לגורמים אחרים שהוזכרו כמו למשל עישון.

לעיתים קרובות נתקלים במשפטי נזיקין בטענה שהחולים-התובעים חלו בסרטן לא בגלל שנחשפו לחומרים המסרטנים שבהם זוהמה הסביבה על ידי מפעלים, אלא בשל היותם מעשנים כבדים (או צרכני אלכוהול, או בעלי סיכון גנטי וכד'). טענה זו מובאת כמובן מצד נתבעים שנגדם הוגשו תביעות בגין זיהום הסביבה בחומרים הידועים כגורמי סיכון למחלת סרטן.

מודל העוגיות של Rothman מצביע על כך שאצל מעשנים, סכנת והשפעת גורמי הסיכון הסביבתיים על אנשים מעשנים שנחשפו לחומרים המזמים גדולה **וחמורה יותר** יחסית מאשר לגבי אלה שאינם מעשנים. נחוצה שותפות של גורמים נוספים כדי לגרום ליחיד המעשן ולחלות בסרטן. קיימת סבירות גבוהה שמעשן כבד החולה כיום לא היה חולה במחלת הסרטן לולא נחשף להשפעת גורמי הסרטן הנוספים שמקורם בזיהום הסביבתי של מפעלים מזהמים.

“Others are or will become “primed” by unknown circumstances and need only to add cigarettes smoke to nearly sufficient constellation of causes to initiate lung cancer” Rothman KJ, Greenland S. Basic concepts. Causation and causal inference.. In: Ahrens W, Pigeot I. Handbook of Epidemiology. Springer 2005, Berlin. p. 47

החשיבות היחסית של כל גורם (במקרה של סרטן ריאה: זיהום אויר, עישון, גיל וגנטיקה, למשל) שונה בכל אדם ואדם.

העישון מכין את הרקע לפגיעה חמורה יותר על ידי גורמי סיכון אחרים, מצב המתאים ל- "כלל הגולגולת הרכה": מי שכבר נפגע בעבר (למשל נולד עם פגם בקרקפת או עבר ניתוח ראש אשר השאיר פגם בקרקפת) פגיע יותר לכל גורם סיכון נוסף אשר בהתווספו ישלים את הסיבה המינימלית המספקת ויגרום לנוק גדול יותר.

15.4.4.2 הצטברות פגיעות מגורמי סיכון שונים (או חוזרים)

הנוק שנגרם ל DNA או לאברוני התא מחשיפה לגורמי סיכון שונים או חוזרים מצטבר ובשלב מסויים גורם למחלה. למשל חשיפה חוזרת לוירוס הקורונה מגדילה ההצטברות למחלת COVID19. כנראה שחשיפה לעומס וירוסים מסויים היא המאפשרת התפתחות המחלה. מאידך חשיפה לכמות וירוסים נמוכה אולי לא מספיקה לגרימת המחלה. זו הסיבה שמסכות מגינות מפני המחלה, וכך גם ריחוק פיזי משום שכמות הוירוסים אליהם נחשפים קטינה בשל השימוש במסכות, והריחוק הפיזי.

<https://medicalxpress.com/news/2020-11-dose-coronavirus-infection.html>

Jones TC et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science* (2021). doi:10.1126/science.abi5273

Lancet Infect Dis 2020 Published Online March 27, 2020

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30237-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30237-1)

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0)

מכאן שיתוף האחריות של כל גורם סיכון. למשל, נניח מצב שבו יחיד C נחשף לשני אנשים אחרים A ו-B הנגועים בקורונה, אשר לא שמרו על הבידוד שהוטל עליהם, ולא חבשו מסכה בניגוד לתקנות. האדם נדבק במחלה. כל אחד משני האנשים האלו, A ו-B שלא הקפיד על התקנות סיכן את היחיד C וכל אחד מהם אחראי לחשיפה לוירוס אשר בסך הכל הצטברה ויצרה עומס נגיפי אשר אפשר התפרצות המחלה באדם C שנדבק.

שני האנשים שהפרו תקנות הזהירות ולא חבשו מסכה אחראיים לנוק שנגרם ליחיד אשר חלה בשל החשיפה לכל אחד מהם.

15.4.5 האם שיתוף גורמי הסיכון חייב לקרות באותו זמן?

שותפות הגורמים (האינטראקציה) אינה חיבת להיות בשל חשיפה לגורמים באותו הזמן כלומר מרכיבי הסיבה המספקת יכולים לפעול באותו זמן וגם בזמנים שונים: למשל, נכות ביד שנגרמה בלידה יכולה לגרום לאדם להיות נתון לחוסר יציבות בגיל מבוגר. הנכות ביד שגורמת לחוסר יכולת לשען על מעקה או על מקל בגיל מבוגר מאד. יחד עם דרך לא סלולה מלאת מהמורות יכולים להוליד לנפילה ולכן לשבר בירך. כך חברו יחד הטיפול הכושל בלידה, והתשתית הלקויה של הדרך (באחריות העירייה) כגורם מספיק לנפילה ולשבר של הירך. שני המרכיבים לכשעצמם לא היו מספיקים אולי לגרום לנפילה, אך יחדיו הווי סיבה מספקת לנפילה. בדומה, יתכן שחשיפה מוקדמת לחומר אחד הכינה את הרקע לפגיעה ולהשלמת הסיבה המינימלית המספקת כאשר תהא חשיפה לחומר אחר לאחר זמן.

כדוגמה לעיל לאדם C אשר נחשף לשני אנשים חולי קורונה A ו-B, ברור שהחשיפה לשניהם תביא לעומס נגיפי ולמחלה גם אם החשיפה ל-A היתה בזמן שונה מאשר החשיפה ל-B.

"Acting in concert does not necessarily imply that factors must act at the same time" Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. American Journal of Public Health 2005;96:s1 S145

15.4.6 מודל העוגיות כהסבר ביולוגי לאינטראקציה בין גורמים

אינטראקציה בין גורמים מביאה להשפעה גדולה מהצפוי מחיבור או מכפלה של השפעת הגורמים כל אחד לחוד. בפרק מיוחד בספרו, Rothman, Interaction between causes, מציין שלמעשה מהווה מודל העוגיות מסגרת כדי להדגים אינטראקציה בין גורמי סיכון אפשריים.

"One can view each causal pie as a set of interacting causal components. This model provides a biological basis for the concept of interaction" Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in Epidemiology. American Journal of Public Health 2005;96:s1 S145.

גם הדו"ח על מסרטנים של ארה"ב מציין אינטראקציה סינרגיסטית בין עישון וניקל כגורמים (סיבתיים) לסרטן ריאה והשפעתם יותר ממכפלת האפקט של שני הגורמים

"Anderson *et al.*(1996) reported that nickel refinery workers ...had a significant excess risk for lung cancer and that smoking and nickel exposure have a multiplicative effect. An excess risk of nasal cancer was also observed in workers exposed to nickel compounds"

<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s118nick.pdf>

בין היתר, האינטראקציה יכולה להיות גם עם העישון: חשוב להדגיש ולציין שעישון, המהווה גורם סיכון מוכר לסרטן יכול לפעול יחד בסינרגיה עם גורמים אחרים כדוגמת ניקל. כך גם לגבי עישון ושימוש באלכוהול ולגבי גורמי סיכון אחרים.

Synergistic Health Effects of Cigarette Smoking and Chemical Exposures. When workers smoke and are exposed to other toxic substances on the job, they can experience far greater health damage than what might be expected from simply adding together the damage each contributing factor is capable of causing".

[http://www.lungusa.org/occupational/smoking\\_workplace.html](http://www.lungusa.org/occupational/smoking_workplace.html); Why Does Smoking Cause Harmful Health Effects In The Workplace?

#### 15.4.7 מודל הסיבה המספקת המינימלית כמודל דטרמיניסטי

Parascandola וחב' (2001) ואחרים, מציינים שהמודל של Rothman הנו דטרמיניסטי: אם נוצרה סיבה מספקת מינימלית אצל אדם, תופיע המחלה. חשיפה לחומר מסרטן הידוע כגורם סרטן ודאי עלולה להשלים גורמי סיכון אחרים המהווים סיבות לסרטן (תורשתיות, גנטיות או סביבתיות, כגון עישון) וליצור את הסיבה המספקת להופעת המחלה.

"Thus, all events are wholly "deterministic" because their occurrence or non-occurrence is completely determined by the existing circumstances." ... "Sufficient cause guarantees that its effect will occur; when the cause is present, the effect *must* occur. A sufficient-component cause is made up of a number of components, no one of which is sufficient on its own but which taken together make up a sufficient cause.

Parascandola M. Weed DL. Causation in epidemiology. J Epidemiol Community Health 2001;55:905-912

וכך גם ציטוטים נוספים

- "These risks are either one or zero, according to whether the individual will or will not get lung cancer."

Rothman K, Greenland S. Modern Epidemiology., 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1998 (page 9)

- The component-cause model is based on the premise of a sufficient cause that, all else being equal, will invariably lead to disease in individuals."

Tam CC, Lopman BA. Causation in epidemiology. Determinism versus stochasticism: in support of long coffee breaks.

J Epidemiol Community Health 2003; 57: 477-8

- Olsen J. What characterises a useful concept of causation in epidemiology?

Journal of Epidemiology and Community Health 2003;57:86-88

כאשר גורם הסיכון מוכר מוגדר כודאי, לא יהיה נכון להתעלם ממה שכבר ידוע על מסוכנותו של חומר או סביבה מסוימת עם מזהמים ויש להפעיל אמצעי זהירות ומניעה. זאת הודגש במפורש על ידי Hill עצמו במאמרו המקורי:

"{lack of definitive evidence of causation} 'does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge that we already have, or to postpone the action it appears to demand at a given time' "Hill's Considerations for Causal Inference." *Encyclopedia of Epidemiology*. 2007. SAGE Publications..

[http://www.sageereference.com/epidemiology/Article\\_n211.html](http://www.sageereference.com/epidemiology/Article_n211.html)

אם החומרים כבר אופיינו והוגדרו כמסרטנים ודאיים או סבירים, הרי לגבי **יחיד** שכבר **חלה**, במבט **רטרוספקטיבי**, בין שהיה חלק מקבוצה ובין שנחשף לבדו לסביבה המזוהמת, הקשר הוא **דטרמיניסטי** ומוכח בעצם החשיפה לחומר המסרטן הודאי.

הקביעה הרטרוספקטיבית של קשר סיבתי אצל אדם שכבר חלה ושנחשף בעבר לחומר מסרטן ודאי היא דטרמיניסטית ואיננה מצריכה כלל שימוש בקווים המנחים של Hill כיוון שכבר ידוע לנו הקשר הסיבתי ממחקרים קודמים, ואין צורך להוכיחו מחדש.

ככלל, אם ידוע הקשר הביולוגי והמדעי מכבר, אין צורך לבירור מחדש של הקשר הסיבתי או לשימוש בקווים המנחים של Hill משום שיהיה בכך כביכול בבחינת המצאת הגלגל מחדש. הקשר הסיבתי בין חשיפה לחומרים מסרטנים ודאיים לבין סרטן ברור והוכח, ונותן רק להוכיח שאמנם הייתה חשיפה.

15.4.8 מודל משפטי מקביל למודל Rothman

15.4.8.1 סיבה **לא הכרחית** אחת מני רבות INUS

Insufficient necessary component of an Unnecessary Sufficient Complex

לפי Mackie, כמה גורמים סיבתיים לא הכרחיים יכולים לפעול יחדיו כדי ליצור סיבה מספקת לתופעה. יתכנו כמה צברים כאלו בהרכבים שונים של גורמים סיבתיים וכמה סיבות מספיקות שונות לאותה תופעה. מכאן שכל צבר גורמים סיבתיים לכשעצמו איננו סיבה הכרחית (יש צברים אחרים מספיקים עם גורמי סיבות אחרים).

מודל INUS קובע שיש סיבה **לא הכרחית** (כי יש סיבות אחרות לנוק) **ולא מספיקה** (לכשעצמה לא תגרום לנוק), המהווה סיבה שהיא **הכרחית** -כשהיא פועלת **יחד** עם סיבות אחרות – ליצירת סיבה **מספקת** (אחת מני רבות) לנוק. (Mackie 1974)

Mackie, John L. "The cement of the universe." London: Oxford University (1974)

או במילים אחרות

‘the so-called cause is, and is known to be, an *insufficient* but *necessary* part of a condition which is itself *unnecessary* but *sufficient* for the result.’

- המודל מקובל גם באפידמיולוגיה המחפשת סיבות להופעת מחלות, כ- component-cause model
- Olsen J. What characterises a useful concept of causation in epidemiology. *J Epidemiol Community Health*2003;57:86–8.29
- Tam CC, Lopman BA. Determinism versus stochasticism: in support of long coffee breaks. *J Epidemiol Community Health*2003;57:477–8.30
- Parascandola M. Epidemiology: second-rate science? *Public Health Rep*1998;113:312–20.31
- Gordis L. From association to causation: deriving inferences from epidemiologic studies. In: *Epidemiology*. Philadelphia: W B Saunders, 2000:184–203.32
- Vetter N, Matthews I. Causation. In: *Epidemiology and public health medicine*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999:23–30.33
- Susser M. Causal thinking in the health sciences. Concepts and strategies of epidemiology. New York: Oxford University Press, 1973.34
- Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol*1976;104:587–92.35

ה- Environmental Protection Agency של ארה"ב פירט גישות סיבתיות- כולל INUS במסמך מפורט. [https://www3.epa.gov/caddis/si\\_concepts.html#counter](https://www3.epa.gov/caddis/si_concepts.html#counter) 1/12

דוגמא ראשונה : גם חיוג וגם חיבור לרשת טלפון הנם לכשעצמם תנאים לא הכרחיים ולא מספיקים לשיחה בין אנשים (יש דרכים אחרות לשוחח). כל אחד מהם הנו מרכיב הכרחי ליצירת סיבה מספקת לקיום שיחת טלפון יחד עם השני.

דוגמא שנייה : כשבית נשרף חוברים יחד בהרכבים שונים מרכיבים סיבתיים כמו מערכת חשמל שגורמת לקצרים, מבנה עשוי עץ דליק, העדר גלאי עשן ומתזים, המצאות מיכל דלק בחדר ואי זהירות של הגרים בבית. כל אחד יכול להיות חלק מסיבה מספקת לדליקה, יש סיבות מספיקות בהרכבים שונים של המרכיבים הנ"ל, וכל אחד מהמרכיבים חיוני והכרחי כמרכיב ליצירת סיבה מספקת ספציפית המורכבת מכמה מרכיבים. אבל כל אחד מהמרכיבים איננו הכרחי ואיננו מספיק ליצירת הדליקה.

דוגמא שלישית: ילד חלה בכלבת. ברור שמגע עם הוירוס הכלבת הנו גורם הכרחי להופעת המחלה אשר אילולי היה יקיים לא היתה המחלה. אבל מגע עם הוירוס איננו גורם מספיק להופעת המחלה כיון שיש כאלו שלא חולים גם לאחר מגע עם הרוק של הכלב הנגוע.

צרכים לחבור יחד מרכיבים סיבתיים אחרים אשר יוצרים סיבה מספקת למחלה הנוראה: המצאות כלב חולה כלבת וכשלוך מערכות ההדברה באזור מגורי הילד, מגע עם רוק של כלב נגוע, בורות של הצות הרפואי שלא העריך את הסכנה בנשיכה מהכלב, והעדר סרום לחיסון בבית החולים שאיליו הובא הילד. מרכיבים סיבתיים אלו בהרכבים שונים יוצרים יחד סיבה מספקת למחלה אצל הילד. אף אחד מהמרכיבים איננו הכרחי למחלה כיון שאם לא יתקיים אחד מהמרכיבים יש הרכבים אלטרנטיבים ליצירת סיבה מספקת למחלה. כולם יחד או חלקם יוצרים סיבה מספקת להופעת המחלה. גם בהעדר אחד מהמרכיבים או כמה מהמרכיבים אפשר ותוצר סיבה מספקת למחלה. לגבי כל אחד מהמרכיבים הסיבתיים ניתן לטעון שאלמלא היה קיים לא היתה המחלה. לכן כל אחד מהמרכיבים הנו הכרחי ליצירת סיבה מספקת כלשהיא, יחד עם מרכיבים אחרים.

דוגמא רביעית הרעלת מים בעופרת בעיר פלינט במישגן.

בעיירה פלינט (Flint) במדינת מישגן בארצות הברית התגלתה ב-2014 הרעלת עופרת במי השתייה. רשויות הבריאות הבחינו בסימנים של הרעלות ובעיות נוירולוגיות אצל תושבי העיר, בעיקר ילדים, ונמצאו רמות עופרת גבוהות שנמצאו בבדיקות דם של התושבים. בבדיקת מי השתייה העלו שמי השתייה בעיירה מכילים רמות גבוהות של עופרת. התברר שמקור המים של העיר הוחלף, והמקור החדש הכיל ריכוז גבוה יותר של כלורידים ממקור תעשייתי. חומרים אלה זירזו את תהליכי הבלאי (קורוזיה) בצנרת הישנה של העיר, שהכילה ריכוז נמוך של עופרת, תהליך שגרם למתכת הרעילה לדלוף למים. היה צורך לספק מים ממקור חיצוני לעירה כולה, רבים מהתושבים טופלו רפואית, ושולמו פיצויים בסכומים גבוהים. בסופו של דבר העירה ננטשה כמעט לגמרי.

צנורות ישנים שהיו עשויים מעופרת, זהו המים על ידי כלורידים ממקור תעשייתי, החלטה על החלפת מקור המים ללא בדיקה נאותה של כמות הכלורידים במי השתייה, והעדר בקרה מתאימה של טיב המים אחרי החלפת מקור המים גרמו להרעלה המונית.

כל אחד מהמרכיבים הסיבתיים לעיל הנו גורם הכרחי אך לא מספיק ליצירת סיבה מספקת שהביאה להרעלת התושבים. צרוף הסיבות הלא הכרחיות והלא מספיקות יצר סיבה מספקת להרעלת התושבים.

משרד הבריאות, שרותי בריאות הסביבה. אירוע זיהום מי השתייה בפלינט, מישגן, ארה"ב – לקחים בתחום ניהול מערך אבטחת איכות מי השתייה בישראל עירית הן, תמר ברמן, דגנית אישן.

יולי 2016

[https://www.health.gov.il/Subjects/Environmental\\_Health/drinking\\_water/Documents/flint.pdf](https://www.health.gov.il/Subjects/Environmental_Health/drinking_water/Documents/flint.pdf)

בתנאי INUS, לכל אחד מהמרכיבים הסיבתיים לבדם יש קשר סיבתי לתוצאה לפי גישתו של הפילוסוף . Mill

Mill John Stuart. A System of Logic Ratiocinative and Inductive (1843)

<https://science.jrank.org/pages/8541/Causality-Mill.html#ixzz7X3qzdaWR>

#### 15.4.8.2 מודל NESS

המודל של Rothman מתאים לגישה מקובלת במשפט האמריקאי, גישתו של Wright אשר תאר "מערך תנאים המספיקים ליצירת תופעה - NESS, Necessary element of sufficient set .

- Richard W. Wright, Actual Causation vs. Probabilistic Linkage: The Bane of Economic Analysis, 14 J. Legal studies. 435 (1985);
- Richard W. Wright, Causation, Responsibility, Risk, Probability, Naked Statistics, and Proof: Pruning the Bramble Bush by Clarifying the Concepts, 73 Iowa L. Rev. 1001 (1988)
- Stephen R. Perry, The Impossibility of General Strict Liability, 1 Can. J.L. & Juris. 147, 157 (1988) ("[T]he most sophisticated theoretical account of causation in tort law of which I am aware [is] the analysis recently advanced by Richard Wright.").

"In Donaldson, the Fifth District Appellate Court held that a cause and effect relationship need not be clearly established by animal or epidemiological studies in order to admit expert testimony that a causal relationship exists. The court initially noted that in Illinois, an expert does not need to quantify the specific level of exposure to a chemical agent to testify to causation; he must simply be able to point to some evidence of exposure. The court went on to suggest that plaintiff need not establish causality by statistical analysis or sophisticated study; the plaintiff's case possibly being the first of its kind, caught by an expert alert enough to recognize causation" /46/ 2000 Ill.App. (May 10, 2000)., /47/ slip decision at page 16 of 23, /48/ Lexis slip opinion at page 15 of 23, 1999 US Dist. 14903

[http://www.hinshawculbertson.com/knowledge/publication\\_detail.aspx?id=2007&type=5274](http://www.hinshawculbertson.com/knowledge/publication_detail.aspx?id=2007&type=5274)

- Honoé T. Necessary and sufficient conditions in tort law. In: Philosophical Foundations of Tort Law, edited by DG Owen. Oxford University Press, 1995, 363–385.



- Causation in Tort Law. Wright RW. California Law Review, Vol. 73, No. 6. (Dec., 1985), pp. 1735-1828.  
<http://links.jstor.org/sici?sici=00081221%28198512%2973%3A6%3C1735%3ACITL%3E2.0.CO%3B2-4>  
<http://plato.stanford.edu/entries/causation-law/>
- Richard Fumerton and Ken Kress. Causation and the law: preemption, lawful sufficiency, and causal sufficiency. Law & Contemp. Probs. 83 (Autumn 2001)

המודל מתאים לגישות ולפילוסופיות מוכרות שפורטו על ידי Ozonoff.

“Rothman and Greenland go on to point out, however, that these simplified idealizations of causation have to be modified when there are additional factors involved. For example, flipping the light switch might not turn on the lights if the bulb is burned out. We are thus led to a multi-causal picture. Interestingly, it is close in spirit and even in letter to a venerable legal definition of a "cause-in-fact" as a "but-for" criterion; for example, "*but-for*" the exposure, the plaintiff would not have contracted cancer. Rothman and Greenland's extended version also can be found in the literature of jurisprudence (the philosophy of legal concepts), where it is known as a NESS condition, that is, a Necessary Element of a Sufficient Set.”  
 Epistemology in the Courtroom: A Little "Knowledge" Is a Dangerous Thing.

Ozonoff D. American Journal of Public Health 2005;95:S1, S13-S15

#### 15.8.4.3 כלל הגולגולת הרכה

המודל המשפטי מתאים להלכת eggshell skull או "כלל הגולגולת הרכה" במשפטי נזיקין: אדם הפוגע באחר, למשל על ידי מכה בראשו, צריך לקחת בחשבון שהנפגע יכול להפגע יותר מהמשוער. אפילו מכה קלה בראש יכולה לגרום לנזק גדול לאדם שיש לו פגם בקרקפת. וכך בכל אדם שכבר נפגע קודם לכן על ידי גורם סיכון כלשהוא, וגורם סיכון נוסף מביא להשלמת סיבה מספקת לתוצא שלילי. פגם קודם לא יכול להיות תרוץ להקלה באחריותו של הפוגע. ההלכה הנה דוגמה טובה לאינטראקציה הביולוגית בין סיבות לכדי יצירת סיבה מספקת מינימלית לתוצא – נזק שנגרם בשל שילוב שני המצבים.

#### 15.4.5 פגיעה ב DNA באברים שונים - פגיעה רב מערכתית

מערכות גוף משולבות זו בזו ולכן בדרך כלל פגיעה גופנית הנה רב מערכתית.

גורמי מחלת לב המביאה לאי ספיקת לב, גורמים כך גם לפגיעה בכבד, בכליות, במוח ובאברים אחרים. כך למשל רמת כולסטרול גבוהה יכולה להביא לנזקים בכלי דם באברים רבים, ובכלי דם מסוגים שונים.

גורמי מחלות זיהומיות כגון הקורונה, גורמים לפגיעה באברים רבים.

פגיעה של חומרים מסרטנים בבני אדם הנחשפים להם אינה **ספציפית לאבר מסוים**. גם עישון ואלכוהול – המקובלים כגורמי סיכון מסרטנים ודאיים- אינם פוגעים פגיעה ספציפית באבר מסוים. רק לעיתים נדירות קיימת פגיעה ספציפית באבר ספציפי על ידי חומר מסרטן ספציפי, וגם במקרים אלו אין בטחון שלא ניזוקו אברים אחרים (אלא שעדיין לא נצפו מחלות וגידולים באברים אלו). יתכן, ובחלוף הזמן ולאחר מחקרים כוללים יותר יימצאו פגיעות גם באברים אחרים.

עישון סיגריות, או מקטרת, עלולים לגרום לסרטן הפה והלוע או סרטן ריאה, אך יש גם קשר המופיע לעיתים לאחר שנים לסרטן כיס השתן, סרטן הכליה וכד'.

גולדסמית' מצטט את ראשוני חוקרי הנזקים בעקבות אזבסט אשר בטעות מיוחסת לו פגיעה מסרטנת בקרום הריאה בלבד. הוא מציין שהפגיעה נצפתה גם באברים רבים אחרים כמו מעי גס, רקטום, שד ושחלות, מערכת השתן והכליות, מערכת הכבד, המרה והפנקריאס. בכל האברים האלו נצפתה עליה בשכיחות מחלות הסרטן לאחר חשיפה לאזבסט. הפגיעה הנה איפוא סיסטמית באברים רבים. אלא שבחלק מהם הפגיעה איטית יותר, ואולי המחקרים עדיין לא מצביעים על עודף תחלואה שהוא מובהק סטטיסטית. ואולם לכך אין חשיבות לגבי קביעת עצם **הקשר הסיבתי הביולוגי**.

Goldsmith JR. Asbestos as a systemic carcinogen: The evidence from eleven cohorts.  
American Journal of Industrial Medicine 3:341-348 (1982)

הדעה המקובלת כיום, היא שמחלת הסרטן נגרמת על ידי שרשרת של פגיעות ב-DNA של התא, העולה על יכולתו של התא לתקן את הפגיעות האלו. משום כך קיימת סבירות שקבוצת אנשים החשופים לאחד או כמה סוגי חומרים שונים ייפגעו כתוצאה מכך בשורה של פגיעות ב-DNA, ופגיעה כזו תיתכן בכמה אברים. משום כך, תוצאתה תהיה פגיעה בתאים באברים שונים, והתוצאה מפגיעות אלו תהיה תחלואה בסוגי סרטן שונים באברים שונים. כך גם לגבי פגיעה של גורמי סיכון אחרים, כמו למשל אלכוהול או עישון.

במילים אחרות, ברור כיום ומקובל במדע האפידמיולוגי-הרפואי להכיר בהשפעה של חומרים מסרטנים על **אברוני התא** ותהליכים ביולוגיים ברמת התא, ושתוצאתן המצטברת היא פגיעה **באברים רבים באדם**. גם המכון הידוע בחקר תחלואת הסרטן ה- IARC קבע רשימת **חומרים כמסרטנים** ודאיים או סבירים **לאדם** in humans **ולא לאבר ספציפי**.

אמנם בתהליך המחקר לקביעת המסרטנות של חומרים, מציינים מסמכי IARC אילו סוגי סרטן נמצא שנגרמו על ידי חומר מסוים, ואולם, כפי שכבר בואר לעיל, משהוחלט על חומר מסוים שהוא גורם סיכון כחומר מסרטן, החומר נקבע **כמסרטן בבני אדם** ללא ספציפיות לסוג התא הנפגע או סוג הסרטן שבו יחלה האדם הנחשף לחומר האמור.

במסמך שנועד לשמש כמדריך לשימוש במידע מדעי ואפידמיולוגי בבתי משפט אמריקאים, ואשר נכתב על ידי כמה חוקרים מובילים באפידמיולוגיה (ביניהם ליאון גורדיס ראש ביה"ס לבריאות הציבור אוניברסיטת צפון קרוליינה) התייחסו לשאלה זו ממש ונקבע שאין זה נכון להניח שחשיפה למסרטן תגרום לפגיעה באבר אחד בלבד:

Does the association exhibit specificity? ...As mentioned above, epidemiologists no longer require that the effect of exposure to an agent be specific for a single disease. "

Bailey LA, Gordis L, Green M. Reference Guide on Epidemiology,

[http://www.fjc.gov/public/pdf.nsf/lookup/sciman06.pdf/\\$file/sciman06.pdf](http://www.fjc.gov/public/pdf.nsf/lookup/sciman06.pdf/$file/sciman06.pdf)

וכך נאמר במבוא לדוחות של IARC בהקשר לסווג חומרים כמסרטנים ודאיים: ההחלטה לסווג כחומר מסרטן הנה כחומר מסרטן כללי לאדם

"For complex exposures, including occupational and industrial exposures, the chemical composition and the potential contribution of carcinogens known to be present are considered by the Working Group in its overall evaluation of human carcinogenicity"

כלומר קובעים ההשפעה המסרטנת הכוללת לאחר התחשבות בכל המחקרים הניסויים והאפידמיולוגיים ולאחר שלילת אפשרות של הטיות מקריות (על ידי מקרה) או שיטתיות (על ידי גורמים מתערבים). לאחר שנקבע כי החומר מסרטן לבני אדם נקבעת חומרת המסרטנות של החומר לאדם in humans (ולא לאבר)

<http://www-cie.iarc.fr/monoeval/eval.html>

דוגמה: ארסן. החומר נמצא כקשור סיבתית לסרטן העור. לאחר מחקר רב נקבע שארסן הנו מסרטן לבני אדם בכלל, על בסיס המידע לגבי סרטן עור וסרטן ריאה. יוער, שאין סף מותר כלשהו של חשיפה לארסן – כאמור- בשל היותו מסרטן לבני אדם. כך נכתב בדפי המידע של מדינת ניו ג'רסי לגבי ארסן:

"Cancer Hazard : Arsenic Bromide is a CARCINOGEN **in humans**. It has been shown to cause lung, skin and liver cancer. Many scientists believe there is no safe level of exposure to a carcinogen."

אמנם, אחד מהקווים המנחים של Hill (ראו להלן) לגלוי סיבתיות (של חומרים חדשים ולא מוכרים) הנה "מחלה ספציפית" אך זה הוא רק אחד מהקריטריונים. גם Hill עצמו מדגיש שתתכן סיבתיות גם אם רק חלק מהקריטריונים קיים ואחרים לא. יתרה מכך, "הקריטריונים" של Hill נקבעו הרבה לפני שגובש הידע הידוע כיום על הביוכימיה והגנטיקה.

15.4.6 לקביעת קשר סיבתי אצל יחיד מספיק להוכיח חשיפה

נניח שלא נמצא עודף תחלואה בקבוצה מסוימת, שהיו עובדי מפעל מסויים. אחד או מספר עובדים חלו. האם אפשר להוכיח קשר סיבתי בין נסיבות העבודה למחלה, למרות שאין עודף תחלואה בקבוצה? אכן אפשר. במקרה כזה אנו שואלים אם יש או אין סבירות גבוהה לקשר סיבתי בין חשיפה לחומר/חומרים ידועים כגורמי מחלות לבין מחלה מסוימת אצל חולה-תובע יחיד (או יחידים שבקבוצה). בשלב זה כבר ידועים ומוגדרים חומרי הזיהום שלהם נחשף התובע ומוצגים בו כחומרים המוכרים במדע וברפואה כגורמי סיכון למחלה שבה חלה התובע. אם אלה גורמי סיכון מוכרים, מספקת הוכחת החשיפה כדי להוכיח את הקשר

הסיבתי לתחלואה של היחידים שחלו לאחר החשיפה לאותו גורם, אפילו אם בקבוצה כולה אין עודף תחלואה.

קביעת קשר סיבתי לסרטן אצל יחידים שחלו בשל חשיפה לגורמי סיכון מוכרים נקבעת אפוא בינרית (כן לא, איכותנית) (כן או לא) ולא כמותנית, ומתבססת על עקרון "סיבה מספקת מינימלית" ("עוגיות סיבתיות") לפי Rothman. מחלות סרטן ואחרות נגרמות לאו דווקא מסיבה אחת. אפשר שתיגרמנה מצירוף של מספר

גורמי סיכון (כגון נטייה גנטית, עישון, שתיית אלכוהול, גיל, זיהום סביבתי ואחרים) הפועלים יחד או לחוד והמביאים את גוף האדם למצב בו חשיפה לגורמי סרטן נוספים יוצרת סיבה מספקת להופעת סרטן אצל אותו אדם. כל אחד מן הגורמים, וכולם או חלקם, הוא גורם סיבתי הכרחי התורם למחלה, ופעולתם המשותפת ביחידים מסתכמת לכדי סיבה מספקת למחלה. Rothman's sufficient-component model. הוא המקובל ביותר היום בכל דיון אפידמיולוגי הקשור לסיבתיות מחלה אצל יחידים.

15.4.7 אין צורך במחקרים נוספים לקביעת קשר סיבתי אם הוכחה חשיפה

אין צורך במחקר אפידמיולוגי חדש לבירור עודף תחלואה (גם כשהדברים מגיעים לבית משפט), כיוון שההכרעה המדעית ממילא דורשת מחקרים רבים מסוגים שונים, ואם כבר הוכרע ונקבע במכלול מחקרים שנעשו בעבר, שיש (או אין) קשר סיבתי, אין צורך לבצע סקרים חדשים רק לצורך הדיון העומד בפני בית המשפט.

מאמר מוביל של פרופ' Savitz מאוניברסיטת בראון, ברוד אילנד, מסביר מדוע לא צריך להמציא את הגלגל מחדש: כשידוע קשר סיבתי בין חשיפה לגורם סיכון (למשל עופרת) ופגיעה בבריאות, אין צורך לאמוד את ההשפעה של עופרת על הבריאות מחדש. לדוגמה, נושא שהיה במרכז הבחירות בארה"ב בשנת 2016: התגלה זהום מים חמור בעופרת במישיגן בשל עופרת בצינורות. הצנורות שהיו עשויים מעופרת התמוססו בגלל חומציות המים לאחר זהום תעשייתי. לדעתו אין צורך לחקור מחדש השפעת העופרת- הקשר הסיבתי מוכר וידוע. נחוץ רק לתעד ולכמת מידת הזהום.

"... purpose of the study is to advance basic scientific knowledge regarding the presence of an etiologic relationship between exposure and disease..."

"..there is already extensive knowledge about the effects of lead exposure on child development ...determine the origins of the problem and responsibility for the contamination , take action to prevent future episodes, and provide screening, counseling, and assistance to those who are rightly concerned about their child's well-being. "

המחקר האתיולוגי מיותר (יקר, אורך זמן, יהיה במחלוקת)

"Rather than conducting a lengthy new epidemiologic study that is likely to be of limited quality, public health might be better served by promptly providing clear information to those

affected by the exposure on what we do know and access to health services, and as appropriate, holding those responsible fully accountable."

בגלל שהאוכלוסיות במקרים רבים של צברי תחלואה הן קטנות אי אפשר יהיה לאמוד במחקר כלשהוא ההשפעה הספציפית של מאפייני אוכלוסיות כאלו ברבדים של גורמים אחרים. למשל יהיה קשה לאמוד האינטראקציה של ההשפעה הביולוגית של גורם הסיכון הידוע והודאי, עם מאפיינים ספציפיים של אוכלוסיה או אנשים מסויימים כמו למשל גיל, או מצב סוציאקונומי.

"While it could be argued that unique attributes of this population make application of the standard risk estimates questionable, it is **very unlikely** that a study with sufficient precision can be done in the affected population to demonstrate such **effect modification**."... "In contrast to protracted, expensive, **and disappointing etiologic research**, ... a quick and dirty estimate of health consequences of this nature is likely to have a more favorable cost-benefit balance than a more ambitious, often futile, new epidemiologic study"

David A. Savitz, *Epidemiology* 2016;27(6): 919-920

הגישה הבינרית (כן לא, איכותנית) לקביעת סיבתיות, ללא צורך במדידה כמותנית, נובעת בחלקה גם מכך שהקווים המנחים של Hill הם בעיקרם איכותניים ואינם ניתנים למדידה. גם תפיסת הסיכון וההסתברויות לתחלואה או להבראה היא ברובה בינרית (כן לא, איכותנית), כפי שציין כבר Weed. קביעת קשר סיבתי לגבי כל יחיד שחלה היא **רטרוספקטיבית, בינרית (כן לא, איכותנית), דטרמיניסטית**, אינה מסתמכת על הקווים המנחים של Hill, אינה קשורה להיסק סטטיסטי לקבוצות אוכלוסייה רחבות מאוכלוסיית הנפגעים, ונכונה **גם אילו היה מדווח רק על חולה אחד** ללא כל בירור כמותני.

15.5 זהו קשר סיבתי חדש בקבוצה

לזהו קשר סיבתי חדש לחומר שאינו מוכר כמסרטן, בודקים בדרך כלל "עודף תחלואה" בקבוצה (לעומת התחלואה באוכלוסיה הכללית).

סקר אפידמיולוגי יכול לענות על השאלה לגבי **עודף תחלואה של מחלה מסוימת בקבוצה** הנדונה; סקר כזה יבדוק האם יש עודף תחלואה בקבוצה לעומת הצפוי (לפי הממוצע הארצי). למשל, תחלואה בסרטן בשיעור עודף לאחר חשיפת **קבוצת** צוללנים או דייגים במימי נחל מזוהם, או תחלואה עודפת אצל **קבוצת** עובדי מפעל תעשייתי כאשר בשלב זה אין עדיין מידע על חומר מזהם מסויים.

בבירור שאלה זו נהוג לבדוק עודף היארעות **בקבוצה**, תוך חישובים והערכה **כמותנית** quantitative של שיעור התחלואה בקבוצה החשופה לעומת אוכלוסית השוואה (למשל לעומת אוכלוסית ישראל כולה).

כך למשל נדונו עודף התחלואה באוכלוסית הצוללנים בקישון (ועדת שמגר) או שאלת עודף התחלואה אצל עובדי הכור הגרעיני בדימונה. הדיון התמקד בשאלה האם שיעור התחלואה גבוה מהצפוי לקבוצה זו לפי שיעור התחלואה באוכלוסית ישראל.

"עודף תחלואה" מלמד על **סבירות גבוהה של קשר סיבתי** בין החשיפה ורמת התחלואה אצל **קבוצת** אנשים. **יובהר שאין בקיום עודף תחלואה מוכח הוכחה לקשר סיבתי** ביולוגי בין החשיפה לחומר/ים ותחלואה של **יחיד** בקבוצה אלא רק חשד לחשיפה לחומר כלשהו (לא ידוע) הגורם למחלה. לבריור קשר סיבתי בין חומר לא ידוע לתחלואה בקבוצה נהוג לעיתים להסתמך על קיום מנחים של Hill אשר מגבולותיהם יפורטו להלן.

אמנם כאמור, במישור המדעי, בירור קיומו או היעדרו של עודף תחלואה במחלה מסוימת בקבוצה מוגדרת של אנשים, כאשר גורמי הסיכון למחלה **אינם** ודאיים או אינם ידועים, נעשה לעתים על ידי סקר אפידמיולוגי בו נעשה ניסיון לברר אם יש עודף תחלואה באותה מחלה באותה קבוצה. לעומת הצפוי, על פי הממוצע הארצי. הדיון עודף תחלואה מלמד על **סבירות גבוהה של קשר סיבתי** בין החשיפה לרמת התחלואה **הממוצעת והמשוקללת** בקרב **קבוצת** תובעים. ואולם בדרך כלל, ממילא נדרש כל אחד מחברי הקבוצה להוכיח בנפרד קשר סיבתי בין מחלתו לבין חשיפתו לחומר או חומרים מסוימים, וברור **שאין בקיום עודף תחלואה בקבוצה הוכחה מלאה לקשר סיבתי** בין החשיפה לחומר/ים לתחלואה של **יחיד** בקבוצה. עודף התחלואה בקבוצה מצביע רק שהייתה חשיפה מזיקה ושהייתה תחלואה הקשורה לחשיפה זו.

אומדן שיעור עודף התחלואה יכול לאמוד רק את אחוז הסיכון לתחלואה בעתיד (**פרוספקטיבית**) למי שייחשף בעתיד לסביבה המזוהמת הספציפית שנבדקה (בין שהחומרים המזהמים אופיינו ובין שאינם ידועים במדויק).

#### 15.6 סיכום הגישות לקביעת סיבתיות

בירור קשר סיבתי אצל יחידים בין גורמי סיכון **שאינם ידועים** כמסרטנים ודאיים לתחלואה, יחייב בדרך כלל תחילה בירור בקבוצה כולה, אשר יקבע האם בכלל יש עודף תחלואה בקבוצה. אם נמצאו חומרים אשר אינם ידועים כמסרטנים יהיה צורך במחקרים רבים נוספים לקביעת דרגת הסכנה של החומרים הללו. בירור כזה יכול לארוך מספר רב של שנים, אולי עשרות שנים (זהו מדעי של בנזן- הידוע כיום כמסרטן ודאי ללאוקמיה - נמשך 100 שנה).

מאידך, אם מאותרים מלכתחילה חומרים מסוכנים **הידועים** כמסרטנים, נבדקת החשיפה אצל **כל אחד** מהתובעים. הדיון המשפטי עוסק לרוב בקביעה רטרוספקטיבית של קשר סיבתי בין הופעת מחלה אצל חולה תובע לגורם הסיכון איליו נחשף התובע. השאלה הנה לגבי יחיד חולה שהיה חשוף **לגורם סיכון מוכר** בעבר. הגישה המדעית במקרה כזה הנה **בינרית (כן לא, איכותנית)**, דטרמיניסטית, תלויה בהוכחת חשיפה בלבד לחומר מזיק ידוע, ישימה גם לחולה בודד, ושונה לחלוטין מחיפוש כמותני של גורמי סיכון חדשים לתחלואה בקבוצה. הקביעה של קשר סיבתי לגבי כל יחיד שחלה הנה רטרוספקטיבית, בינרית (כן לא, איכותנית), דטרמיניסטית, אינה קשורה להיסק סטטיסטי מעבר לאוכלוסית הנפגעים, ונכונה גם אילו היה מדובר רק על חולה אחד ללא כל בירור כמותני. יודגש שוב שאין חשיבות למובהקות סטטיסטית לצורך קביעת קשר סיבתי כפי שפורט לעיל ובמספר סקירות משפטיות מקיפות.

Steve Gold, *Causation in Toxic Torts: Burdens of Proof, Standards of Persuasion, and Statistical Evidence*, 96 YALE L.J. 376 (1986-1987) .

מובהקות סטטיסטית חשובה רק להיסק ממחקר מדגמי מצומצם לאוכלוסיה רחבה. ואולם אין לכך חשיבות לקביעת הקשר הסיבתי הביולוגי.

מנקודת מבט אפידמיולוגית, מוצדקת היתה איפוא החלטתו של כבוד השופט שמגר לגבי קשר סיבתי בין חשיפה למימי הקישון ומחלות הסרטן בהם חלו צוללנים גם אילו לא היה אפשר למצוא עודף תחלואה מובהק סטטיסטי בקבוצת הצוללנים לעומת אוכלוסית ישראל. לא רק "קשר משפטי והגיוני בין מצב הקישון בתקופה הרלוונטית לבין מחלת הסרטן שפגעה בחיילים... שצוללו בקישון ונחשפו למימיו" כדברי יו"ר הוועדה כבוד השופט שמגר, אלא גם ברור שהקשר הסיבתי קיים לפי כל אמות המידה המדעיות המקובלות באפידמיולוגיה. כיוון שהוכחה חשיפה לחומרים מסרטנים ודאיים

כדברי הדו"ח: "התכולה הקרצינוגנית של הקישון לא היתה נתונה במחלוקת... ניתן להניח כי החומרים המסוכנים עוברים, בדרך כלל... מן המים אל הצוללנים מכל הסוגים, ועל כן קיימת סבירות שאכן השפיעו במקרים לא מעטים את השפעתם המסוכנת והממאירה."

דו"ח "ועדת החקירה בעניין ההשלכות של פעילות צבאית בנחל הקישון ומימי הסביבה על בריאותם של חיילי צה"ל שהופעלו במקום" 2003.

המסקנה הנה שהיה קיים קשר סיבתי בסבירות גבוהה בין החשיפה לחומרים מסרטנים ודאיים ותחלואה בסרטן כפי שכותב פרופ' דורון מנשה.

דורון מנשה. דוח ועדת החקירה בעניין ההשלכות הבריאותיות של פעולות צבאיות בנחל הקישון - הערה ביקורתית 29/4/2004 גליון מספר א(1), ינואר - מרץ 2004

לקביעת סיבתיות יש הבטים חברתיים וכלכליים. מהדברים לעיל ברור שכל חולה אשר נחשף לחומרים מסרטנים ודאיים יוכל לתבוע פיצויים מחברות המייצרות חומרים כאלו. תביעות כאלו עלולות למנוע פיתוח תעשייה מחד, או להעמיס את מערכת המשפט בתביעות רבות. קשה גם לקבוע החלוקה היחסית של אחריות הגורמים הסיבתיים לסרטן כאשר ישנם גורמים אחרים אשר חלקם אינם ידועים או שמידת השפעתם אינה ידועה עדיין כמו תורשה גנטית המאפשרת הופעת סרטן.

תשלום הפיצויים לחולים שנחשפו לחומרים מסרטנים הנה חובה מוסרית ונובעת מן הצדק הטבעי: מפעלים מזהמים שהכנסתם נובעת מייצור חומרים כאלו חייבים להקפיד ולממן אכסון וטיפול ראוי בפסולת ללא זהום סביבתי. יש לציין שבחלק מהמקרים הזהום נעשה לפני שהמדע ידע על סכנות הזהום, או לפני שהיתה מודעות לסכנות בזהום סביבתי.

בשל העלויות ומחיר החברתי והכלכלי של תשלומי פיצויים לחולים ייתכן וייקבע בחקיקה סף עליון לפיצוי ליחידים, מחד, וחובת מימון של פעילויות בריאות ושיפור הסביבה שתוטל על מפעלים מזהמים, מאידך. יתכן ויהיה מקום לקבוע ביטוח סביבתי למפעלים המאפשר תשלום פיצויים קבועים מראש לחולים שנחשפו ללא תהליך משפטי בדומה לביטוח נזקי גוף לנפגעי תאונות דרכים.

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p><b>שיטה כמותנית:</b></p> <p>אם קיים עודף תחלואה בקבוצה קיימת סבירות גבוהה שקיים קשר סיבתי לאחר חשיפה לחומר לא ידוע.</p> | <p><b>שיטה בינרית (איכותנית)</b></p> <p>כן-לא:</p> <p>אם הוכחה חשיפה בעבר לגבי אדם חולה יש קשר סיבתי בסבירות גבוהה</p> |   |
| <p>לא ידוע. יש רק חשד שיש אולי חשיפה לחומרים מסרטנים</p>   | <p>ידוע ומוכר כמסרטן</p>   | <p><b>גורם הסיכון</b></p>                     |
| <p>קבוצה הטוענת לעודף תחלואה</p>   | <p>יחיד חולה או יחיד מתוך קבוצה</p>  | <p><b>התובע</b></p>                           |
| <p>עודף תחלואה בקבוצה לעומת האוכלוסיה הכללית (או אוכלוסית השואה)</p>   | <p>הוכחת חשיפה של היחיד לחומר הידוע כמסרטן ודאי</p>  | <p><b>תנאי לסבירות גבוהה של קשר סיבתי</b></p> |
| <p>כמותנית: סקר אפידמיולוגי כדי לגלות עודף תחלואה</p>  | <p>בינרית (כן לא, איכותנית). די בהוכחת חשיפה של יחיד חולה לחומר מסרטן ודאי</p>   | <p><b>שיטת הבירור המדעי</b></p>               |
| <p>יש לזהות את החומרים המסרטנים הספציפים, ולהוכיח חשיפה של יחידים לחומרים אלו</p>  | <p>אין צורך</p>  | <p><b>בירורים נוספים להוכחת סיבתיות</b></p>   |
| <p>איננה רלוונטית</p>  | <p>איננה רלוונטית</p>  | <p><b>מובהקות סטטיסטית</b></p>                |



## 15.7 אמדן של השפעת גורם סיבתי

אפשר למדוד את חוזק הקשר הסיבתי של גורם על פי השנוי בהערכת ההסתברות (הסיכון) לאחר חשיפה לגורם.

השיטות שפורטו לעיל בסעיף 8.6.2.1-8.6.2.3 מאפשרות קבלת אמדן כזה.

ללא השפעת הגורם, אפשר להשוות ההסתברות הבסיסית לתופעה להסתברות לתופעה לאחר חשיפה לגורם. למשל, אפשר להשוות ההסתברות למחלה של אלו באוכלוסיה הכללית שלא היו חשופים למימי

הקישון שזוהמו בחומרים מסרטנים  $R_{ne}$  לעומת אלו שהיו חשופים לגורמים אלו.  $R_e$ .

הסיכון באוכלוסיה הכללית יתקבל מהסתברות לתחלואה בגיל המתאים לפי הסטטיסטיקו ברישום הסרטן הלאומי. הסיכון לתחלואה אצל החשופים יהיה על פי צפיפות ההיארעות באוכלוסית החשופים. מצפיפות האירעות אפשר לחשב את ההסתברות למחלה (בהתאם לסוג המחלה והגיל), מנתוני אוכלוסית החשופים שנסקרו. פרוט החישובים והנוסחאות להמרת צפיפות האירעות למד הסתברותי אפשר לראות במאמר

The risk of cancer might be lower than we think. Alternatives to lifetime risk estimates. Grunau LG, Gueron S, Pornov B, Linn S. Rambam Maimonides Medical Journal. 2018;1 29;9:e0002. doi: 10.5041/RMMJ.10321.

הפרש ההסתברות כלומר מדד הסיכון לתחלואה יהיה

$$R_e - R_{ne}$$

אחוז העוות על ידי הגורם המתערב הנו

$$\frac{R_e}{R_{ne}}$$

אם החשיפה לגורמים המסרטנים העלתה את הסיכון (ההסתברות, האחוז) למחלה כלומר ש  $R_e > R_{ne}$

אחוז הקשר הסיבתי מתוך כלל הסיכון הנו

$$\text{Risk}_{\text{causal}} \% = \frac{R_e - R_{ne}}{R_e} = 1 - \frac{R_{ne}}{R_e}$$

הבטוי אנלוגי לחישובי attributable fraction בסעיף 7.2 לעיל. הבטוי הנ"ל מבטא את "אחוז השפעת הגורם הסיבתי" כלומר: מתוך סך הסיכון לאחר החשיפה כמה אחוז ניתן לזקוף לחובת הגורם הסיבתי.

15.8 הקווים המנחים של Hill ומגבלותיהם  
 בבירור הקשר הסיבתי בין היארעות מחלת סרטן לבין זיהום סביבתי, נהוג לעתים להשתמש בקווים המנחים  
 (ה"קריטריונים") של Hill כדי לאמוד את עודף התחלואה בקבוצת אנשים שנחשפו לזיהום הסביבתי. אלה  
 נדונו בהרחבה, למשל בדיוני ועדת שמגר אשר דנה כזכור בקשר שבין זיהום מחומרים שונים בנחל הקישון  
 לבין מחלות סרטן אצל צוללנים.

נדון להלן במגבלות השימוש בקווים המנחים של Hill, כפי שהותוו על ידו בשנת 1965.

Hill AB. The environment and disease: association or causation?

Proc Royal Soc Medicine 1965;58:295-300).

ה"קריטריונים" כפי שנהוג לכנותם בטעות נועדו לסייע לזהות סיבות הכרחיות לתחלואה על בסיס מדעי  
 חלקי בלבד. Hill עצמו קרא להצעותיו "נקודות השקפה לזיהוי סיבתיות" ולא השתמש במונח המחייב –  
 "קריטריונים".

יוער כבר עתה ויודגש:

- קווים מנחים אלה לא נועדו מלכתחילה לבירור תחלואה במחלות כרוניות או במחלות שיש להן זמן  
 דגירה ארוך, והם מתאימים יותר למחלות זיהומיות שלהן זמן דגירה קצר.
- הקווים המנחים הוצעו בשנת 1965, לפני פרויקט הגנום, התפתחות האימונולוגיה והתפתחת מדע  
 הרפואה בכלל. המדדים אם כך מיושנים ואינם מתאימים להתעדכנות הידע.
- בשל מגבלותיהם, יש **השוללים לחלוטין** את השימוש ב קווים המנחים של Hill. כך למשל טוען  
 Höfler

I argue that the heuristic value of Hill's considerations converges to zero as  
 the complexity of a causal system and the uncertainty about the true causal  
 system increase."

Höfler M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective.

*Emerging Themes in Epidemiology* 2005, 2:11 doi:10.1186/1742-7622-2-11

- אלה קווים מנחים כלליים בלבד כיוון שאינם יכולים לזהות סיבות מספיקות לתחלואה. מקובל  
 שאם מתקיימים חלק מהקווים המנחים שיפורטו להלן, יש סבירות גבוהה יותר שאמנם קיים קשר  
 סיבתי בין **גורם כלשהו** בסביבה להופעת מחלה **בקבוצה**.
- הקווים המנחים מתאימים להערכת סיבתיות בקבוצה אבל אינם מתאימים לקביעת קשר סיבתי  
 אצל היחיד.

- התאמה או העדר התאמה לקווים המנחים אינם הכרחיים לקביעת סיבתיות או שלילת סיבתיות (בהתאמה)
- הקווים המנחים של Hill אינם נדרשים כלל לבירור קשר סיבתי אצל חולה-תובע לאחר חשיפה מוכחת לחומר שכבר הוכר כמסרטן ודאי. הקשר הוא ברור ודטרמיניסטי. רטרוספקטיבית קביעה של קשר סיבתי בין חשיפה לגורם מסרטן ודאי והופעת סרטן אצל אדם בודד היא בינרית (כן לא, איכותנית) (כן או לא) ולא סטטיסטית: אם אדם מסוים נחשף לגורם מסרטן או גורמים מסרטנים, הסבירות גבוהה שכל אחד או לכולם יחד יהא חלק בפגיעה, בנזקים ובשינויים בגרעין התא ב-DNA ובפעולתו התקינה, וכאשר תיוסוף התערבות של גורם מסרטן אחר, תיווצר "הסיבה המספקת" להתפרצות מחלת הסרטן, וכל זאת נכון אפילו אם היו גורמי סיכון אחרים שלהם נחשף אותו אדם, כגורמים גנטיים, עישון מסיבי, שתיית אלכוהול, סמים, תזונה לא נכונה ואחרים.

Causality in epidemiology health policy and law. Cole P. Causality in epidemiology.

Environmental Law Reporter 1979;1007(27):10279-10285

- הקווים המנחים של Hill הם אחד הכלים לבירור מדעי של חשד לעודף תחלואה בקבוצה שנחשפה לחומרים שאיננו יודעים אם היו מסרטנים ודאיים או לאו. ההידרשות לקווים המנחים של Hill נעשית בעיקר על ידי אנשי מדע המנסים לגלות קשר סיבתי חדש, וגם אז יש להיעזר בהם בזהירות בשל מגבלותיהם שפורטו לעיל. Hill עצמו כתב במאמרו המקורי:

"None of my nine viewpoints can bring indisputable evidence for or against the cause-and-effect hypothesis. and none can be required as a *sine qua non* .."

וכך כבר צוין בפסק הדין של בית המשפט העליון בענין קרישוב נגד מעין צבי:

"יודגש כי Hill's Guidelines, שבלעדיהם לא יקבע אפידימיולוג כי קשר (association) הינו קשר של גרימה, אינם 'נוסחה': מבחינתה של האפידימיולוגיה, ייתכן שנתון או נתונים פלוניים של Hills Guidelines לא יתקיימו, ובכל זאת יתקיים קשר סיבתי; ייתכן שכל הנתונים ב-Hills Guidelines יתקיימו, ולא יתקיים קשר סיבתי".

- אין חשיבות לסדר הקווים המנחים המוצגים במקורות שונים בסדר שונה.

Kundi M, Causality and interpretation of epidemiological evidence. Environmental Health Perspectives. 2006; 114:969–974

- הקווים המנחים אינם כוללים מובהקות סטטיסטית כקו מנחה לסיבתיות. לשון אחרת: מובהקות סטטיסטית אינה נדרשת על ידי Hill להוכחת סיבתיות. ולמעשה הזהיר Hill מלהסתמך על מובהקות סטטיסטית.
- הקווים המנחים הם בעיקרם כלי **איכותני**, כלומר בלתי מדיד ונתון להערכות סובייקטיביות בלבד.

#### קו מנחה ראשון: קשר סיבתי סביר רק כאשר גורם הסיכון קודם להופעת המחלה

האמרה - *post hoc ergo propter hoc* המעשה שקדם הוא סיבת התוצאה", היא גישה שאינה נכונה, כיוון שהיא אינה מתחשבת בהטיות ובגורמים נוספים אפשריים לתופעה, כפי שמציעים הקווים המנחים שיפורטו להלן.

יתרה מכך, לא תמיד קל לאשר את סדר הזמנים:

1. בירור סדר הזמנים אינו אפשרי במחקרי חתך (cross sectional study). במחקר כזה נבדקות החשיפה לחומר החשוד כמסרטן והתחלואה באותה נקודת זמן. למשל בירור שיעור התחלואה בסביבה מזוהמת אצל העובדים הרשומים במפעל המזוהם כיום. מחקר כזה אינו מאפשר לאמוד את השפעת הזמן או את סדר הזמנים, כלומר אי אפשר לשלול שהמחלה קדמה לעבודה באזור המסוכן והמזוהם, ועל כן לא סביר שהזיהום גרם לסרטן.

מחקר חתך אינו מאפשר התחשבות במשך הזמן מראשית היווצרות המחלה עד להתפרצותה הקלינית. פרק זמן זה מכונה "תקופת החביון" (latent period, lag time) או "זמן דגירה" של המחלה (incubation time). לעתים רק חשיפה של שנים לגורם הסיכון עלולה לגרום לסרטן או מחלות כרוניות אחרות כמו סכרת, יתר לחץ דם, מחלת ראות חסימתית וכד'. במחקרים שאינם מאשרים קשר בין גורם סיכון למחלה אפשר לעתים להסביר את הממצאים השליליים בהיות תקופת המעקב קצרה מדי להופעת המחלה.

משום כך ראוי להשתמש בקו מנחה זה בבירור סיבתיות **למחלות זיהומיות** שבהן תקופת הדגירה **קצרה**, יותר מאשר במקרים של שבהן **תקופות הדגירה ארוכות** כמו מחלות כרוניות (כמו סרטן, מחלת לב, סכרת, מחלת ריאה) או מחלות זיהומיות על ידי וירוסים רדומים, למשל מחלת השלבקת החוגרת לאחר זיהום בוירוס האבעבועות שנים רבות לפני התפרצות המחלה).

2. מחקר חתך עלול שלא להתחשב בטעות בעובדים שנפטרו או פרשו מהעבודה **בגלל** מחלתם (וכך עלול המחקר, באורח מוטעה, שלא לגלות עודף תחלואה). הטיה כזאת נקראת לעתים "הטיה שבבחירה" או "הטיה בשל אבדן למעקב", והיא מביאה ל"הטיה של העובד הבריא": אלה אשר נתקבלו לעבודה ואשר ממשיכים לעבוד הם ממילא בריאים יותר.

3. הערכת סדר הזמנים לא תמיד אפשרית במחקרים רטרוספקטיביים. איתור מידע רטרוספקטיבי קשה במיוחד במחלות כרוניות שבהן משתנים (בזמן) הן החשיפה והן תופעות המחלה במרוצת הזמן ובגילים שונים.

בירור סדר הזמנים קשה במיוחד במחקרים רטרוספקטיביים כאשר ניטור גורמי סיכון או רישום אינו מלא. למשל: יהא קשה ויקר לוודא חשיפה של צוללנים במים מזוהמים לפני שנים רבות. ייתכן שאין רישומים מדויקים של משך החשיפה או מספר הפעמים שבהן הייתה חשיפה. בירור בעזרת שאלונים עלול להיות מוטה בשל דיווח חלקי או לא מדויק או בשל קשיי זיכרון, מה שקרוי לעתים recall bias.

#### קו מנחה שני: חוזק הקשר

אינטואיטיבית, ככל שמדד הקשר גדול יותר, כך התמיכה בקשר סיבתי. לכאורה, גדולה יותר. מדובר במדד כמותני ומדיד, ואולם חשיבותו של קו מנחה זה והשימוש בו הם סובייקטיביים ונתונים לשיקול דעת, כפי שייראה להלן וכפי שכבר ציין Susser:

“While strength of association is a quantitative criterion, its application requires judgment”.

Susser M. Judgment and causal inference: Criteria in epidemiological studies. American Journal of Epidemiology 1977;105:1-15

זכור, במחקרים אפידמיולוגיים נהוג לחשב מדדי יחס, כגון יחס הסיכונים (Risk Ratio – RR), אשר משווה את ההסתברות לתחלואה בין שתי קבוצות, או יחס הסיכויים (היחס הצולב odds ratio – OR) שהוא קירוב טוב ל-RR. לעתים קרובות משתמשים ביחס אחר – ה-standardized morbidity ratio (SMR) או מדד זהה – ה-standardized mortality ratio (SMR).

ה-SMR המקביל ל-RR ואומד את ה-RR. לעתים אין משתמשים במדד היחס אלא במדד הפרשים, הבדוק בכמה שונה היארעות בין קבוצות אוכלוסייה שונות (הבדל היארעות; Risk difference – RD).

לשם פשטות נצמצם את הדיון ל-SMR, אך ייאמר מיד שהדברים אמורים במלואם גם לגבי RR, OR או מדדי קשר אחרים.

ה-SMR מחושב על סמך היחס בין מספר החולים הנצפה (O) למספר החולים הצפוי (E) באוכלוסייה

$$SMR = \text{Observed} / \text{Expected} = O/E$$

- כאשר ה-SMR=1 אין עודף תחלואה או תמותה באוכלוסייה החשופה.
- כאשר ה-SMR>1 יש יותר תחלואה או תמותה מהצפוי.
- כאשר ה-SMR<1 יש פחות תחלואה או תמותה מהצפוי.

ככל שהיחס RR או SMR גדול יותר, נדמה שהקשר הסיבתי חזק יותר. ואמנם גודל ה-SMR כשלעצמו הוא בעל חשיבות ומצביע על סבירות גבוהה יותר לקשר סיבתי, אולם כפי שיוסבר מיד, הוא אינו משקף למעשה תהליכים ביולוגיים וסיבתיים.

היה נהוג לומר ש-SMR של 2 מייצג 50% עודף תחלואה. אפידמיולוגים מחשבים את אחוז הלוקים במחלה הנגרמת מחשיפה לגורם הסיכון בקרב החשופים לאותו גורם. מדד זה מייצג את שיעור הירידה האפשרית במספר המקרים החדשים באוכלוסייה שהייתה חשופה לגורם הסיכון אילו נמנעה חשיפה לגורם הסיכון. במילים אחרות: המדד מייצג את ההסתברות שפרט החשוף לגורם הסיכון פיתח את המחלה בשל גורם

הסיכון, ולחלופין תחול ירידה בסיכון אם יפסיק להיות חשוף אליו (למשל: הירידה בסכנה לתחלואה בסרטן ריאה ליחיד אם יפסיק לעשן). ראו פרוט חישוב המדד וחיבוטו בפרק 7 לעיל.

באנגלית קיימים כמה שמות נרדפים למדד:

Attributable fraction in the exposed ( $AF_e$ ), Attributable Risk Percent (ARP), Etiologic Fraction (EF), Probabilistic Causality (PC).

במונחים מתמטיים:

$$AF_e = \frac{SMR - 1}{SMR} = \frac{\frac{O}{E} - 1}{\frac{O}{E}} = \frac{O - E}{O}$$

כאשר  $SMR=2$ , הרי אז

$$AF_e = \frac{2 - 1}{2} = 50\%$$

על כן כל  $SMR$  מעל 2 מצביע על סבירות גבוהה (יותר מאשר להפך, כלומר מעל 50%) שהמחלה נגרמה מהחשיפה לגורם הסיכון. כותבים Adami וחבי:

“When the relative risk is higher than 2, a particular individual who has been exposed and has developed the disease under consideration is more likely [than not] to have developed the disease because of the exposure”

Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of cancer epidemiology Oxford University Press 2002 (p. 35)

ואולם יש מגבלות להסתמכות על חוזק הקשר ועל  $SMR$  גדול מ-2:  $SMR$  אינו משקף קשר סיבתי בין גורם סיכון למחלה אצל אדם מסוים משום שנתוני אותו אדם יכולים להיות שונים מהממוצע באוכלוסייה. השפעת גורם סיכון סיבתי (causal factor) יכולה להיות שונה מאדם לאדם בהתחשב בגורמי סיכון אחרים גם אם יש סבירות גבוהה שגורם כזה הכרחי כדי ליצור סיבה מספקת להופעת הסרטן. למשל, בבירור חשיפה לניקל כגורם לסרטן ריאה יש להביא בחשבון שגם עישון והגנטיקה של אותו אדם הם גורמי סיכון לסרטן ריאה.

וכך אומר Rothman:

...“for a given case of the disease, there is no such thing as a strong cause or weak cause. There is only a distinction between factors that were causes and factors that were not causes... The strength of a cause... necessarily depends on the prevalence of

other causal factors that produce the disease. As a result, the concept of a strong or weak cause cannot be a universally accurate description of any cause”

לפי Rothman, מבחינה ביולוגית ולוגית, הקשר הסיבתי הוא דיכוטומי (ישנו או אינו):

“...what we mean by the strength of effect is not a biologically stable characteristic of a factor. From a biological perspective, the causal role of a factor in producing disease is neither strong nor weak: the biology of causation corresponds simply to the identity of the component cause in a causal mechanism” the strength of a cause does not equate with the biology of causation...”(p.11)...

Rothman KJ. Epidemiology, an introduction Oxford University Press 2002, p.11,13)

גם SMR **קטן מ-2** (אך גדול מ-1) מייצג עודף תחלואה.

לאחרונה, קבע Sander Greenland שגם SMR או RR קטנים מ-2 הנם עדות לעודף תחלואה. לדעתו, הסתמכות על SMR גדול מ-2 היא טעות מתודולוגית חמורה.

Greenland S. Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodological error that has become a social problem. American Journal of Public Health 1999;89:1166–1169

הנימוקים לכך ברורים:

- ייתכן שבאוכלוסייה הכללית כבר עלתה התחלואה בשל הזיהום, ולמעשה, בהגדרה, מקרי הסרטן במחקר מסויים יכול להיות שכבר נכללים באוכלוסיית ההשוואה (למשל כלל האוכלוסייה בישראל), וממילא **ההשוואה היא לרמות גבוהות של תחלואה בשל הזיהום (!)**.

ההנחה הבסיסית בחישוב ה-SMR היא שבאוכלוסייה הכללית עודף הסיכון הוא אפסי (כלומר  $SMR=1$ ) אך זו הנחה שאינה מוכחת כלל ועיקר. כאשר מחשבים SMR בהתבסס על השיעורים באוכלוסייה הכללית, אנו משווים למעשה לרמה גבוהה של תחלואה שנגרמה סיבתית מהזיהום הסביבתי הנבדק. ערך ה-SMR יהיה אפוא נמוך מהערך הנכון למדידת הקשר בין הזיהום הסביבתי לתחלואה.

• **האצת התחלואה והחמרתה (או היעדר מניעה וריפוי) אף הן נזק**

ייתכן שהזיהום גרם להאצת התחלואה של העובדים אפילו אצל אלה שממילא היו אצלם חולים בסרטן. ה-SMR אינו מודד סוג כזה של נזק הנגרם מזיהום סביבתי.

אפשר להבחין בין שלושה סוגי אנשים לפי תגובתם לחשיפה לחומרים מסרטנים :

1. כאלה שאצלם לא תופיע מחלה ("Type 0") ולגביהם ה-SMR נמוך ומתחת ל-1.
2. מקרים תופיע שחלו במחלה גם ללא חשיפה לחומר מסרטן, אך **מוקדם** יותר : אלה מקרים שבהם הייתה **האצה** של הופעת המחלה בשל החומר המסרטן, אך המחלה לא נגרמה מן החומר המסרטן ("Type 1").
3. אלה שאצלם המחלה תופיע **בגלל** החומר המסרטן ("Type 2").

חשובי ה-SMR יהיו מוטים כלפי מטה כיוון שחשובי ה-SMR אינם יכולים להבחין בין סוגים 2 ו-3. "...because many of the exposures in toxic tort cases **do not double** the risk of disease, the formula tends to work systematically against plaintiffs.....In fact, it can play **no role** in assessing the plaintiff's argument because there **is no necessary relationship between the degree of relative risk and strength of evidence**".

Parascandola M. What wrong with the probability of causation?. Jurimetrics Journal 39: Fall 1998

- גודל ה-SMR תלוי למעשה **בשכיחות יחסית** של כל **גורמי הסיכון** האחרים באוכלוסייה הכללית ואצל הקבוצה הנפגעת. אם גורם הסיכון שכיח בשתי קבוצות האוכלוסייה, יהיה קשה יותר להראות עודף תחלואה בקבוצה הנפגעת. כך למשל אם כל האוכלוסייה מעשנת באותו שיעור (גם באוכלוסייה הנבדקת וגם באוכלוסייה הכללית), עישון לא ימצא כגורם סיכון של סרטן ריאה או מחלת לב. החשיבות הביולוגית של גורם הסיכון (העישון) לא תזוהה על ידי ה-SMR (SMR) במקרה כזה יהיה 1, כלומר כביכול ימצא שאין עודף תחלואה באוכלוסייה הנבדקת לעומת האוכלוסייה הכללית ולא נצליח להראות את הקשר הסיבתי הביולוגי שקיים בין עישון למחלת הסרטן).
- גודל ה-SMR תלוי בשכיחות המחלה באוכלוסייה הכללית : אם המחלה שכיחה יותר באוכלוסייה הכללית, יהיה קשה יותר להראות עודף תחלואה בקבוצה הנפגעת. Rothman וגרינלנד מביאים את הדוגמה הבאה : הקשר בין עישון לתחלואה במחלת לב כללית הוא חלש משום שהמחלה שכיחה באוכלוסייה הכללית. אולם אין כל ספק שעישון הוא גורם סיכון ודאי למחלה. לעומת זאת עישון



נמצא קשור בקשר חזק יותר להיארעות סרטן ריאה משום שהמחלה נדירה יחסית באוכלוסייה הכללית.

Rothman KJ, Greenland S.. Causation and causal inference. In: Oxford Textbook of Public Health Detels R, McEwen J, Beaglehole R, Tanaka H. Oxford University Press 4th Edition (2002)

- גודל ה-SMR תלוי בחוזק יחסי של השפעת גורם הסיכון: ייתכן קשר סיבתי חלש אבל ה**כרחי** להופעת המחלה. למשל, קונדום לקוי הוא גורם חלש להידבקות במחלת האיידס, יותר מאשר היות אחד השותפים נשא הווירוס, אך יש קשר סיבתי ברור בין איכות תכשירי המניעה להידבקות. בדומה, שימוש לא נכון במסכות הנו גורם חלש להדבקות במחלת הקורונה, יותר מאשר אי שימוש במסכות בכלל, אך יש קשר סיבתי ברור בין הידע וצורת השימוש במסכות להדבקות במחלה.
- חישובי SMR טובים **לאוכלוסייה קבוצה**. ואילו ליחיד הקביעה היא בינרית (כן לא, איכותנית). בהסתמך על יצירת סיבה מספקת לחלות בסרטן ממרכיבי סיכון אחרים ("מודל העוגיות הסיבתיות" של Rothman) **אצל יחיד** הקשר הוא איכותני - הימצאות גורם הסיכון או היעדרו. פרופ' Berger מפרטת:

"An epidemiological study reaches conclusions about a population and expresses an average. The particular plaintiff's risk may be higher or lower than this average because of personal factors, such as family history or exposures to other toxic substances".

"Even when epidemiological evidence exists, some courts have adopted a rule of law that a plaintiff's epidemiological evidence must be rejected if the plaintiff's expert relies on a study that has a relative risk of less than 2.0... Courts that make this argument fail to understand that reaching this conclusion about attributable risk depends on a number of assumptions that do not necessarily hold true in all cases and that cannot be verified given our present state of knowledge."

Berger MA. "Upsetting the balance between adverse interests: the impact of the Supreme Court's trilogy on expert testimony in toxic tort litigation": 64 Law & Contemp. Probs. 289 (Spring/Summer 2001) <http://www.law.duke.edu/journals/64LCPBerger>

כך ייתכן שאמנם ה-SMR הוא פחות מ-2, אך באשר ליחיד, בגלל גורמים אישיים כגון היסטוריה משפחתית ו/או הרגלים כעישון, הסיכון הנוסף על הסיכון הבסיסי אצל היחיד גבוה יותר.

“In such cases, when the relative risk is greater than 1.0 but less than 2.0 -- suggesting that some relationship exists between exposure and disease -- the plaintiff should have an opportunity to show that his or her particular risk is higher than the relative risk.”

- **בחירת סוג המדד קובעת את גודל הקשר**

חוזק הקשר, כלומר גודל מדד היחס כמו ה-RR, ה-OR או ה-SMR נקבע במידה רבה מלאכותית מעצם בחירת סוג המדד. בחירה באחד המדדים האלה שונה מבחירת מדדי הבדל כמו ה-RD (Risk difference). מעצם טבעו מדד הבדל שונה מימד יחס. למשל ברור שהשפעת הגיל על תחלואת אחים שנולדו בהפרש גילים רב לדוגמה, הפרש של 10 שנים, יהיה שונה אם יימדד במדד יחס (כשהצעיר בגיל שנה היחס הוא 11, אך כשהאח הצעיר בגיל 100 היחס הוא 110/100 כלומר 1.1). אם חוזק הקשר תלוי **שרירותית** בסוג המדד שבו נמדד קשר כזה, ברור שאינו מייצג בהכרח סיבתיות ביולוגית.

- **תת-הערכה (Underestimation) על ידי חישובים אפידמיולוגיים**

במאמר מקיף קובעים שני חוקרים בכירים באפידמיולוגיה כי מחקר אפידמיולוגי (שבו נעשית הערכת קשר כמותני) יוכל להעריך רק את הגבול **התחתון** של קשר בין גורם סיכון למחלה, ויש סבירות גבוהה יותר שאפשר שהנוק גדול יותר מן ההערכה המדעית כשלעצמה. במילים אחרות: המדע מצביע על תת-הערכה. לכן כל הערכה אפידמיולוגית כמותנית לגבי קשר סיבתי אינה **יכולה לשלול קשר סיבתי** אלא רק לאשר תמיכה בקשר כזה.

“Compensation schemes and legal standards must recognize that an upper bound on the probability of causation cannot be determined from epidemiological data alone” Greenland S, Robins J. *Jurimetrics* 2000 (321–340)

כאשר מדובר במחלות **כרוניות**, כמו סרטן או מחלת לב, שידוע שבהן תקופת הדגירה של המחלה החשיפה ארוכה, ברורה הסיבה לתת-הערכה במחקר המסתמך רק על נתונים הידועים ברגע נתון: ייתכן שעד לתום המחקר ייוודע רק על חלק מהחולים, ובעתיד, לאחר גמר המחקר יתגלו חולים נוספים. אילו נכללו חולים כאלה במחקר, ייתכן והסיכון למחלה היה מוערך כגבוה יותר.

סיבה אחרת לתת-הערכה בכל מחקר אפידמיולוגי נעוץ בקושי לכמת את השפעת החשיפה לגורם הסיכון. נניח, ביחס לחומר מסרטן ודאי, כי הוא גורם **לקיצור** מספר שנות הבריאות של אדם, שממילא היה חולה בסופו של דבר. נניח שאדם מסוים צפוי לחלות בסרטן הערמונית על רקע סיפור משפחתי ומבנה גנטי מסוים. החשיפה לגורם הסיכון הייתה יכולה לקצר את מספר השנים עד להופעת המחלה. אך הערכת **ההשפעה על תקופת זמן החביון** – או מידת האלימות של המחלה – בשל החשיפה לחומר מסרטן קשה לכימות ולמחקר. לסיכום - הערכת חוזק הקשר היא בינרית (כן לא, איכותנית) (כן או לא) ואיננה ניתנת להערכה כמותנית.

### קו מנחה שלישי. קיום ממצאים זהים במחקרים שונים – עקביות בממצאים (consistency)

תקפות הממצאים בסוגי סרטן שונים או במחקרים אחרים, התומכים בקיום קשר סיבתי. למשל, בירור הקשר בין סרטן לחשיפה למתכות כבדות המומסות במי הקישון או בירור הקשר בין קרינה בפוספאטים לתחלואה בסרטן, נתמך בהתאמה לידוע ממחקרים אחרים המצביעים על קשר בין מתכות כבדות למחלת סרטן או בין קרינה ומחלות סרטן (בהתאמה).

ממצאים חוזרים במחקרים הנעשים במתכונת שונה, משכנעים יותר ממצאים חוזרים המתקבלים ממחקרים שנעשו באותה דרך כמחקר הקודם כיוון שתיתכן הטיה דומה וגורמים מתערבים זהים במחקרים הדומים. אולם, ככלל, עיבוד ממצאים ממחקרים מספר מצריך הערכת מבנה המחקרים ותקפותם והערכה האם ניתן להשוות ביניהם.

בדיקת עקביות תיתכן גם באותו מחקר. במחקר שבו נבדקת השאלה בכמה אופנים, יש מקום לבחון התאמת הממצאים במחקר עצמו. למשל, כאשר נבדקות כמה קבוצות גיל, יש לבדוק קיום הקשר בין גורם סיכון למחלה בכל קבוצות הגיל, אלא אם יש הסבר מדוע היעדר קשר בקבוצות גיל מסוימות סביר.

ואולם, ייתכן מאוד שתחלואה תופיע רק בהקשרים או בתנאים מסוימים, ובשום תנאי אין להתחשב רק במחקרים שתוצאותיהם מובהקות סטטיסטית, כיוון שאין בין המובהקות הסטטיסטית לתהליך הביולוגי דבר. עקביות היא אפוא הערכה בינרית (כן לא, איכותנית) (כן או לא) ואיננה ניתנת לכימות או לבחינה סטטיסטית.

### קו מנחה רביעי: סבירות ביולוגית לקשר בין גורם הסיכון לבין המחלה

#### plausibility, biological credibility biological

אם אפשר לשער מהו המנגנון הביולוגי שבו גורם הסיכון מביא למחלה, יקל עלינו לקבוע כי אמנם קיים קשר סיבתי ביניהם. כך למשל סביר שלעישון סיגריות תהיה השפעה על הריאות ומשום כך יהיה קל יותר לקבל ממצאים המצביעים על קשר בין סרטן הריאה לעישון.

לעומת זאת יהיה קשה יותר לקבל אפשרות של קשר סיבתי בין סרטן כיס השתן לעישון, אלא לאחר תיאור מנגנון ביולוגי (הידוע כיום) שבו מתקיימת השפעת העישון וחומרי הפירוק של מרכיבי סיגריות על רקמות כיס השתן. בדומה, עדויות על קשר בין עישון לסרטן צוואר הרחם נתקבלו לאחר איתור מרכיבי טבק בנוזלי הגוף השונים.

היעדר מידע ביולוגי כיום אינו שולל את אפשרות קיומו של קשר סיבתי, שייחשף בעתיד. היעדר המידע עשוי לעורר חיפוש אחר מנגנונים ביולוגיים שישבירו קשרים שנמצאו במחקר אפידמיולוגי. לעתים אפשר להקיש ממנגנונים ביולוגיים ידועים לתופעה חדשה מתוך דמיון אפשרי של מנגנונים ביולוגיים. יצוין שחשובי הסטטיסטיקאים בתחילת המאה העשרים, Fisher ו-Berkson, טענו שאין קשר בין עישון סיגריות לסרטן

הריאה, למרות עדויות אפידמיולוגיות לכך, כיוון שבאותם זמנים לא היה ברור המנגנון הביולוגי של מחלת הסרטן. הם טענו שהמחלה גנטית.

כחלק מההסבר הביולוגי יש לשקול גם את טווח הזמן מאז החשיפה. במחקרים העוסקים במחלות כרוניות כסרטן יש מקום לבחון אם משך החשיפה והתקופה עד להופעת המחלה מתאים להסבר ביולוגי אפשרי, שכן מקובל כאמור כי גורמי סיכון רבים מביאים להופעת סרטן רק שנים לאחר החשיפה. כך או כך, הערכת החשיבות של הכרת המנגנון הביולוגי היא בינרית (כן לא, איכותנית).

#### קו מנחה חמישי: ספציפיות

כאשר גורם סיכון מביא למחלה מסוימת בקבוצת אנשים. סביר שקיים קשר בין גורם הסיכון לבין המחלה. למשל, החסר בגפיים בילודים/ות לאחר נטילת בתלידומיד על ידי אימהותיהם/ן בעת ההיריון, הייתה תופעה ספציפית, חדשה. היה קל לזהות את הקשר הסיבתי בין שימוש בתלידומיד למומים בילודים בגלל הספציפיות הגבוהה של ההשפעה.

ספציפיות חשובה לגילוי קשר סיבתי מספיק של גורם סיכון יחיד למחלה אחת אך אינה ישימה במחלות שלהן גורמים רבים (כמו מחלת לב, סרטן, סוכרת) או לגורמי סיכון הגורמים למחלות רבות (כמו עישון, אלכוהול, השמנה, זיהום אוויר). לכן היעדר ספציפיות אינו שולל קשר סיבתי.

“Specificity of the observed association. As originally described, this refers to a single cause associated with a single effect (Hill 1965). Current understanding is that many agents cause cancer at multiple sites, and many cancers have multiple causes. Thus, although the presence of specificity supports causality, its absence does not exclude it”

Cogliano VJ, Baan RA, Straif K, Grosse Y, Secretan YM, Ghissassi FE, and Kleihues P. The Science and Practice of Carcinogen Identification and Evaluation Environ Health Perspect. 2004 September; 112(13): 1269–1274.

Rothman וגרינלנד ציינו שספציפיות היא מדד חסר ערך ומטעה

“Unfortunately, the criterion is invalid as a general rule. Causes of a given effect cannot be expected to lack all other effects. In fact, everyday experience teaches us repeatedly that single events or conditions may have many effects. Smoking is an excellent example; it leads to many effects in the smoker, in part because smoking involves exposure to a wide range of agents. The existence of one effect of an exposure does not detract from the possibility that another effect exists”

Rothman KJ, Greenland S “Causation and Causal Inference in Epidemiology. American Journal of Public Health. 2005;95:S144–S150

סביר להניח כי ברוב המקרים פגיעתה הספציפית של החשיפה לחומרים מסרטנים היא **ברמת התא** (כלומר במנגנון כלשהו **ספציפי בתא**). כיוון שפגיעה ספציפית כזו ברמת התא יכולה לקרות בסוגי תאים שונים, סביר שהגילוי הקליני של מחלה יבוא לידי בטוי בהופעת סרטן באברים שונים.

השפעה לא ספציפית ביחס **לאבר**, כלומר מחלות באברים שונים הנגרמות על ידי גורמי סיכון סביבתיים מוכרות היטב. לדוגמה: קיימות סבירות גבוהה שעישון הוא גורם סיכון לסרטן **באברים רבים ושונים**. מכאן שקרוב לודאי שהפגיעה הספציפית בשל העישון נגרמת ברמת התא (כמו השפעת עישון על תהליכים ביוכימיים בתא). גם זיהום אוויר ידוע כפוגע בריאות ובמערכת הנשימה וכן בלב ובכלי הדם.

סביר להניח ששינוי סרטני (וכך גם שינויים הגורמים למחלות כרוניות אחרות) מתרחש לאחר פגיעה מצטברת לאורך זמן, של החומרים הכימיים, ושנחוצות כמה פגיעות ב-DNA, כאלה שיהיו מעבר ליכולת התיקון של מנגנוני ההגנה הביוכימיים בתא.

ואכן, כך נקבע בדעת הרוב בפסק הדין קרישוב נגד מעין צבי: "חומר הידוע כגורם סיכון לסוגי סרטן מסוימים, הוא גורם סיכון לסרטן מסוג אחר".

מכל מקום ברור שהערכת הספציפיות היא בינרית (כן לא, איכותנית) (כן או לא) ואיננה ניתנת למדידה.

#### **קו מנחה שישי: קשר בין מידת החשיפה לגורם הסיכון לבין שיעור התחלואה בקבוצה.**

biological gradient או dose response – קשר של מנה–תגובה.

כאשר שיעור התחלואה גבוה יותר בקבוצות שנחשפו לרמות חשיפה גבוהות יותר של גורם הסיכון, יש בכך כדי לתמוך בקשר סיבתי בין גורם הסיכון להופעת המחלה. כלומר, מחקר המורה על עלייה בהופעת המחלה או בחומרתה עם עלייה ברמת החשיפה לגורם הסיכון עשוי להעיד כי אמנם קיים קשר סיבתי ביניהם. מובן שאי אפשר בדרך כלל לחשוף אנשים לרמות שונות של מזהמים החשודים כמסרטנים לצורך בירור השפעת המסרטנים, ועל כן אנו מוגבלים בדרך כלל לתצפיות על אנשים שנחשפו במקרה ממילא לרמות זיהום שונות. ואולם, גם כאשר נמצא עדויות למנת חשיפה–תגובה, אין לשלול את האפשרות של הטיות שיטתיות שהביאו לתופעה. עם זאת היעדר יחס מנה–תגובה אינו שולל קשר סיבתי מכיוון שייתכן שלפנינו הסברים נוספים להיעדר התופעה כמו

- רמת סף (threshold effect) שעד להשגתה לא תופיע כל עדות לקשר בין גורם הסיכון לבין המחלה.
  - רמת רוויון (saturation) שמעליה לא נוכל לצפות בעליית שכיחות המחלה או בחומרתה גם אם תהיה חשיפה ברמה גבוהה יותר.
  - ייתכן מאוד שהקשר בין גורם למחלה אינו ישר (ליניארי) והמחקר לא יוכל להראות קשר לינארי של מנה–תגובה אף על פי שיש קשר סיבתי ברור. כך למשל לקשר בין צריכת אלכוהול לתמותה יש צורת האות J: ירידה ואחר כך עליה: התמותה יורדת בצריכה נמוכה של אלכוהול ועולה בצריכת כמויות גדולות יותר.
- הערכת מנה–תגובה כפופה אפוא לשיקולים איכותניים.

### קו מנחה שביעי: אנלוגיה למחקרים דומים

לעתים אפשר להקיש ממנגנונים ביולוגיים ידועים של פעולת חומר מסוים לתופעה חדשה הנגרמת על ידי חומר אחר מדמיון אפשרי של מנגנונים ביולוגיים. האנלוגיה של נזקי בריאות בשל רמות גבוהות של מזהמים סביבתיים תומכת בקשר סיבתי בין הזיהום להופעת מחלות הסרטן בקבוצה. אולם כפי שצינו Rothman וגרינלנד, היעדר אנלוגיה מצביע דווקא על אפשרות של קשרים ביולוגיים אשר לא חשבו עליהם קודם לכן או מצביע על העדר ידע מספיק כדי לזהות האנלוגיה האפשרית ואינו מראה בהכרח על היעדר קשר סיבתי. הקריטריון הוא קריטריון איכותני שאינו ניתן למדידה בעצמו.

### קו מנחה שמיני: עדויות ממחקרים ניסויים

קשה כמובן לבצע מחקר חשיפה מבוקר בבני אדם. על כן אנו מסתמכים על מחקר אפידמיולוגי תצפיתי. ואמנם, ניסויים בחיות עשויים לחזק את החשד לקשר סיבתי בין חומרים מסוימים למחלה, אולם המנגנונים הביולוגיים בחיות עלולים להיות שונים, וההיסק מניסויים בחיות לבני אדם עלול להיות קשה או נתון במחלוקת. היסק כזה נעשה בדרך כלל בינרית (כן לא, איכותנית) (כן או לא) והוא אינו מדיד.

### קו מנחה תשיעי: התאמה לידוע על המחלה עד כה (Coherence)

ממצאים המתאימים לידוע על המחלה, מהלכה ועל שינויים בשכיחותה או במיקומה, או על גורמי סיכון אחרים, עשויים להתקבל כעדות לקשר סיבתי בין גורם סיכון מסוים לבין המחלה. כך למשל מכלול העדויות ממחקרים בחיות, מחקרים טוקסיקולוגיים ואפידמיולוגיים בנוגע לקשר שבין עישון לסרטן הריאה משכנע כי עישון אמנם גורם לסרטן הריאה גם אם איננו יודעים במדויק את פרטי המנגנון הביוכימי והתוך-תאי שמתחולל כדי שיופיע התא הסרטני. מובן שהיעדר מידע כזה אינו שולל קשר סיבתי בין גורם הסיכון לבין התחלואה. ההתאמה נקבעת סובייקטיבית, בינרית (כן לא, איכותנית) (כן או לא) ואיננה ניתנת למדידה בדרך כלל.

### קו מנחה עשירי: הפיכות (reversible association reversibility)

אם לאחר הסרת גורם הסיכון – בשל תכנית התערבות או בשל שינויים אחרים בסביבה – נצפית ירידה בשכיחות המחלה לעומת המצב שלפני השינוי, יש בכך כדי להצביע על קשר סיבתי לגורם זה. אולם לעתים קשה לשלול שינויים בשיעורי הופעת המחלה בשל תהליכים שאינם קשורים לגורמי הסיכון. למשל, למרות פעולות התערבות נרחבות למניעת מחלות לב באמצעות ריסון גורמי סיכון למחלות אלה, עדיין אין ביטחון מלא כי הירידה הנצפית בשנים האחרונות בתמותה ממחלות לב בעולם המערבי, נובעת מהצלחת תכניות ההתערבות ומתמורות בגורמי הסיכון הידועים.

16. מדדים מקובלים לניטור והערכה של מגפת הקורונה לניטור ולימוד של מגפת הקורונה משתמשים בכמה מדדים המתאימים לניטור מחלות זיהומיות והתפשטותן. המדדים מפורטים באתר משרד הבריאות [www.health.gov.il](http://www.health.gov.il). נצטט כאן כמה דגשים.

פרוט רב ניתן באתרים כלהלן:

אתר "מדעת"

<https://www.midaat.org.il/articles/diseases/covid19/r0-reproduction-number/>

תאור ניטור מגפות על ידי מכון דוידסון

<https://davidson.weizmann.ac.il/>

תאור כללי של משרד הבריאות של חישוב R

[https://www.gov.il/BlobFolder/reports/contagion-coefficient/he/daily-report\\_contagion-coefficient-faq.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/reports/contagion-coefficient/he/daily-report_contagion-coefficient-faq.pdf)

תאור של משרד הבריאות לגבי השיטה הסטטיסטית לחישוב מקדם ההדבקה

[https://www.gov.il/BlobFolder/reports/contagion-coefficient/he/daily-report\\_contagion-coefficient-explanation.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/reports/contagion-coefficient/he/daily-report_contagion-coefficient-explanation.pdf)

[https://www.gov.il/BlobFolder/reports/contagion-coefficient/he/daily-report\\_contagion-coefficient-method-database-limitations.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/reports/contagion-coefficient/he/daily-report_contagion-coefficient-method-database-limitations.pdf)

תאור של משרד הבריאות לגבי חישוב R בהסתמך על מאומתים, מאושפזים ומאושפזים במצב קשה

<https://docs.google.com/document/d/1cgmazakZppqeRtizUP9DXcltwLvD9yK51a79JNsgx3w/edit>

תאור הקשר בין R ומדיניות הסגר על ידי משרד הבריאות

<https://docs.google.com/document/d/1SILpXSkLvtxPVL-CvjsGLG9mWImQDIikhdZixa20XoQ/edit>

## 16.1 מקדם ההדבקה R

מקדם ההדבקה מוגדר כמספר הממוצע של הדבקות שנגרם ע"י נשא של הוירוס. הממוצע משוייך לאוכלוסייה נתונה, ולזמן נתון. אוכלוסיות שונות במאפייני המגעים בין אנשים, בצפיפות ובתנאי המחיה, ועל כן המדד ישתנה בין אוכלוסיות ותרבויות. המדד משמש לשם מעקב אחרי מגמות התפשטות התחלואה ברמה הארצית. המקדם משלים מדדי תחלואה נוספים כגון מספר המאומתים היומי ואחוז הבדיקות החיוביות.

ה-R אומד אם כן את מספר הנדבקים לכל חולה מאומת. ערכו של  $R_0$  הוא ממוצע בסיסי לאוכלוסייה. מקדם ההדבקה  $R_t$  הנו מקדם לאוכלוסייה ספציפית בזמן מסויים המושפע מכמות האנשים שעוד אפשר להדביק.

## 16.2R מצבי מדד ה-

קיימים שלושה מצבים בסיסיים

$$R_0 < 1$$

כל חולה או נשא קיים מדביק פחות מאדם אחד. במקרה זה מספר החולים יירד ובסופו של דבר המחלה תיכחד.

$$R_0 = 1$$

כל חולה או נשא קיים מדביק אדם אחד. המחלה תישאר באוכלוסייה ותחלואה תמשך בשיעור יציב, אך לא תתרחש התפרצות או מגיפה

$$R_0 > 1$$

כל חולה קיים מדביק יותר מאדם אחד וכך מספר החולים יגדל, והתהליך עלול להוביל למגיפה.

## 16.3R תוקף מדד ה-

ערך  $R_0$  של המחלה מחושב בהנחה שכל האוכלוסייה פגיעה לחלוטין למחלה, כלומר:

- איש לא התחסן
- איש לא חלה במחלה זו לפני כן
- לא ננקטים שום צעדי מניע לבלימת התפשטות המחלה

משום כך תוקף המדד יורד משהחלו באמצעי מניעה כמו מסכות וריחוק חברתי, משגדל מספר ההמצאות של המחלה כלומר גדל מספר הנדבקים והנשאים באוכלוסייה, ובודאי לאחר שחוסנו רבים האוכלוסייה. ניתן לחשב ערכי ה-R אשר מתחשבים בהפרת התנאים האלו.

## 16.4 שימוש במדד ה-R

מדד זה מאפשר הערכת התפשטות המגיפה. אם ה- $R_0$  הוא 1, כאמור לעיל כל מודבק ידביק בממוצע רק אדם אחד נוסף, כך שמספר המודבקים הכולל יישאר קבוע. אם  $R_0$  קטן מ-1, כל מודבק ידביק בממוצע פחות מאדם אחד והמחלה תלך ותדעך. ואולם, אם המדד הוא גדול מ-1, מספר המודבקים יגדל בצורה מעריכית.



אם  $R_0$  הנו 2, החולה הראשון ידביק (בממוצע) 2 אנשים, אשר כל אחד מהם ידביק עוד 2 אנשים, וכן הלאה. מספר החולים יגדל בחזקות של 2 כלומר 2,4,8,16,32 וכד'. מהר מאוד מגיעים למספר גדול של אנשים שנדבק במחלה.

הסבר מפורט נמצא באתר הבא

QUANTIZED ACADEMY | [quantamagazine.org/academy](http://quantamagazine.org/academy)

[https://d2r55xnwy6nx47.cloudfront.net/uploads/2018/02/SafetyInNumbers\\_Worksheet.pdf](https://d2r55xnwy6nx47.cloudfront.net/uploads/2018/02/SafetyInNumbers_Worksheet.pdf)

של מחלות שונות  $R_0$  16.5 מדד

במגפת השפעת הספרדית בשנת 1918 (שפעת מזן H1N1 וירוס המכונה) הרגה 50 מיליון איש. הערך  $R_0$  של המגיפה בשנת 1918 נאמד בין 1.4 ל-2.8.

Coburn, B.J., Wagner, B.G. & Blower, S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med* 7, 30 (2009).

<https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-30>

במגפת שפעת החזירים הקשורה גם היא לזן הנגיף H1N1 ערך ה- $R_0$  היה בין 1.4 ל-1.6, כלומר מספר האנשים העלולים להידבק על ידי אדם אחד היה קטן יותר מאשר בזמן השפעת הספרדית, אולי בזכות חיסונים ותרופות אנטי-ויראליות, שצמצמו את ממדי המגיפה. ראו אתר מדעת

<https://www.midaat.org.il/articles/diseases/covid19/r0-reproduction-number/>

Christophe Fraser et al. Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. *Science* 19 Jun 2009:Vol. 324, Issue 5934, pp. 1557-1561 doi: 10.1126/science.1176062

לפי מכון דוידסון, מעריכים כי ה- $R_0$  של מחלת החצבת, שנחשבת מדבקת במיוחד הנו בין 12 ל-18. אם שווה למקדם ההדבקה של שפעת מזן H1N1 כאשר  $R_0$  הוא כ-1.5 הרי אם שתי המחלות יתפשטו באוכלוסייה פגיעה לחלוטין, "במחזור ההדבקה הרביעי יהיו כבר כמאה אלף חולי חצבת ורק חמישה חולי שפעת."

16.6 גורמים המשפיעים על מקדם ההדבקה

מקדם ההדבקה משתנה ממקום למקום ומאוכלוסיה לאוכלוסיה בהתאם לגורמים אשר עלולים להגדיל את ההסתברות להדבקה מאדם לאדם כמו מספר האנשים באוכלוסיה, צפיפות, קרבה בין אנשים, תנאי מזג האוויר והחום וכד'. צורת הדיבור והשפה יכולים לשנות את פיזור טיפות הרוק בעת הדיבור.

מקדם ההדבקה יקטן כאשר יופעלו אמצעי זהירות כמו מסכות, ריחוק חברתי, תנאי היגיינה משופרים וכד'. חיסונים נועדו להקטין את מקדם ההדבקה וכך למנוע התפשטות המחלה.

#### 16.6.1 מקדם ההדבקה של אנשים ללא תסמינים

חלק גדול מאלו הנדבקים בוירוס הקורונה אינם חולים ואינם מפתחים תסמינים. יש המעריכים שיותר מ 50% מהנדבקים אינם חולים ובמקרים רבים אינם מתגלים כלל כיוון שאינם מבצעים בדיקות של הוירוס. משם כך כל ההערכות על הדבקות ומקדם ההדבקה הן בהכרח תת הערכה. ואולם תת ההערכה אינה פוגעת בהערכת השינוי במקדם ההדבקה כלומר השתנות המקדם מיום ליום או מתקופה לתקופה, כיוון שניתן להעריך שתת הערכה תהיה זהה בכל המדידות.

#### 16.6.2 מקדם ההדבקה באוכלוסיות קטנות

ניתן לחשב מקדם ההדבקה באזור או ישוב מסויים. אם הוירוס זהה לוירוס במקומות אחרים, יש להניח שמקדם ההדבקה יהיה זהה למקדם ההדבקה המחושב על האוכלוסיה כולה (מקדם הדבקה ארצי). חישובים במקום מוגדר עלולים להיות לא יציבים מבחינה סטטיסטית בגלל מספר המקרים הקטן.

#### 16.6.3 מקדם ההדבקה מתאר מצב המגיפה לתקופה קודמת

תקופת הדגירה של המחלה עד להופעת תסמינים הנה בממוצע כ-5. יש להניח שחולים בעלי תסמינים יגיעו לבדיקת מעבדה רק לאחר כמה ימים. לשהוי נוסף תורמים גם תהליך החישוב עצמו, הצורך להתחשב בשינויים אפשריים במספר הבדיקות המוצע לתושבים, שינויים בהתנהגות או בביצוע הבדיקות בסופי שבוע וכד'. משום כך מניחים שמידע המחושב משקף את מצב המגיפה שהיה לפני כ- 10 ימים קודמים.

#### 16.6.4 השפעת תחלואה של תיירים או תושבים חוזרים

הגעה של חולים מאומתים החוזרים ממדינות זרות משפיעה על מקדם ההדבקה כיוון שצורת החישוב של מקדם ההדבקה בישראל מביאה בחשבון את כלל המאומתים החדשים בכל יום, ואיננה מבחינה בין הדבקות אשר מקורן בארץ לבין הדבקות שהתרחשו עם אנשים שבאו מחוץ לארץ. החישוב של מקדם ההדבקה עשוי להיות מוטעה בעיקר במקרים בהם התחלואה בארץ נמוכה מחד והתחלואה המגיעה מחוץ לארץ גבוהה.

#### 16.6.5 השפעת יציאה מהארץ של לא-מאומתים

אנשים שנדבקו ויצאו מהארץ מיד לאחר שנדבקו (עד כ 5 ימים מההדבקה) לא יאותרו בבדיקות שיעשו בארץ או ביציאה משדה התעופה. המתרחשות בארץ. משום כך יביאו להקטנת R.

#### 16.6.6 מקדם ההדבקה של חולים קשים

חישוב מקדם ההדבקה של חולים מאושפזים או מאושפזים במצב קשה יהיה מוטה בגלל השוני בין המאושפזים לעומת האוכלוסיה הכללית. למשל מאושפזים יהיו מבוגרים יותר מאשר חולים מאומתים שלא אושפזו. חישוב המדד הרלוונטי לאלו שאושפזו יהיה חשוב להערכת שינויים בזמן של מקדם ההדבקה, ותיקוף של שינויים כאלו. אם מקדם ההדבקה לגבי אלו שנדבקו ואשפזו יהיה דומה למקדם ההדבקה הכללי, הרי שיהיה בכך תיקוף לחישוב ולהערכה של יכולות ההדבקה על ידי הוירוס. אם יהיה שוני בין המדדים של מאושפזים לעומת מדדים של לא מאושפזים יהיה מקום לבדוק הסיבה לשוני כזה: למשל אם

מקדם ההדבקה של מאושפזים גבוה יותר ממקדם ההדבקה הכללי, נשאלת השאלה האם מאושפזים היו מבודדים זה מזה? האם מאושפזים חולים בוירוס אלים יותר? יהיה צורך לבדוק מאפיינים ביולוגיים של הוירוסים (מה שמתבצע בדרך כלל ממילא בעת עיבוד בדיקות המעבדה).

#### 16.7 חסינות העדר

מקדם ההדבקה מאפשר להעריך סף ההגנה הנדרש לחישוב חסינות קהילתית. ככל שמקדם ההדבקה גבוה יותר, כך נדרש חלק גדול יותר באוכלוסיה להיות חסין כדי להגיע למצב של חסינות קהילתית. ה- R עבור COVID-19 מוערך ב-5.7, לכן, אדם אחד עם COVID-19 יכול להעביר את נגיף הקורונה ל-5 עד 6 אנשים. Sanche S, Lin Y, Xu C, et al. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(7):1470-1477. doi:10.3201/eid2607.200282.

החסינות מהמחלה, למשל חסינות ל- COVID19, יכולה להרכש.

- לאחר שפרטים נדבקים בנגיף ונוצרו אצלם נוגדנים למחלה
- לאחר קבלת חיסונים.

מגיעים לחסינות הקהילה מפני גורם זהומי כשחלק גדול מהקהילה עמיד בפני המחלה. כך ישנם מעטים יותר באוכלוסיה אשר חולים ויכולים להדביק אחרים. כשקיימת חסינות עדר קיימת הסתברות נמוכה שאדם שאינו חסין מפני המחלה ידבק. ואולם ההסתברות להדבק לגבי כל אדם שונה בהתאם לתכונות גופניות ועבר רפואי. מחלות וטיפולים יכולים להוריד את היכולת החיסונית וכך לאפשר הסתברות גבוהה של הדבקות גם אם יש רק נשאים או חולים מעטים באוכלוסיה.

במחלות קשות שיש להן סיבוכים ארוכי טווח, כמו COVID19 לא סביר ולא אתי לאפשר לאוכלוסיה להגיע לחסינות עדר על ידי הדבקות ותחלואה. אלו שיחלו אולי יפתחו בסופו של דבר חסינות מפני המחלה לתקופה מסויימת, אך חלקם יסבלו מהמחלה או ייפגעו ממנה בצורה אנושה.

#### 16.7.1 חישובי חסינות עדר

נחשב אחוז האנשים החסינים הנדרש כדי לאפשר חסינות עדר בהסתמך על  $R_0$ . רק אם המדד שווה 1, כלומר כל אדם מדביק רק אדם אחד נוסף, אין המגיפה אינה מתפשטת. אם  $R_0$  גדול מ-1, יש כאמור עליה לא ליניארית (אקספוננציאלית, מעריכית) במספר האנשים שיידבקו ואז תתפתח המגיפה. עודף הנדבקים המאפשר מגיפה הנו

$$R_0 - 1$$

אחוז עודף הנדבקים הנו איפוא

$$\frac{R_0 - 1}{R_0} = 1 - \frac{1}{R_0}$$

רק אם יימנע עודף הנדבקים נגיע לחסינות עדר ותמנע התפשטות המגיפה. משם כך חסינות העדר שונה למחלות שונות, בהתאם לערך ה-  $R_0$ . חסינות העדר מובעת בדרך כלל באחוזים.

| המחלה              | $R_0$ (טווח) | חסינות עדר:<br>אחוז החסינים<br>הנדרש |
|--------------------|--------------|--------------------------------------|
| חצבת               | 6 (12-18)    | 83.3                                 |
| אבעבועות שחורות    | 6 (5-7)      | 83.3                                 |
| COVID19            | 5.7          | 82.5                                 |
| חזרת               | 3.5 (4-7)    | 71.4                                 |
| אבולה              | 2.5          | 60.0                                 |
| שפעת ספרדית (1918) | 2.5 (2-3)    | 60.0                                 |
| שפעת החזירים       | 1.5          | 33.3                                 |
| שפעת עונתית רגילה  | 1.25         | 20.0                                 |

הטבלה מביאה חישובים בהתבסס על נתונים משוערים של  $R_0$  ואלו יכולים להשתנות כשמשנתנים התנאים המאפיינים את האוכלוסיה (למשל צפיפות, מגע אישי וכד') ובודאי לאחר הפעלת אמצעי זהירות וחיסונים. הנתונים לגבי הזן המקורי של וירוס הקורונה הראו  $R_0$  של 2.3 – 2.7 ; הנתונים לגבי הזן מבריטניה (אלפא) של וירוס הקורונה הראו  $R_0$  של 4-5 ; הנתונים לגבי הזן מהודו (דלתא) של וירוס הקורונה הראו  $R_0$  של 5-8 ; הוירוס נעשה מדבק יותר ויותר. למרות שהחיסון של מודרנה פותח לגבי זן אלפא ונמצא שיעיל ברמה של 95% , הרי החיסון יעיל (במדה נמוכה יותר של 85%) גם נגד זן דלתא כיון שעדיין מונע הפעילות של חלק מחלבוני הנגיף.

16.7.2 חישובי חסינות עדר לאחר הפעלת אמצעי זהירות או חיסון.

חסינות העדר מושגת כשאחוז מתאים של האוכלוסיה חוסן. לאחר חיסון של  $N_V$  פרטים אחוז החיסון

באוכלוסיה עם  $N$  פרטים, הנו  $\frac{N_V}{N}$ . מכאן שמתקיים במצב של חסינות עדר

$$\frac{R_0 - 1}{R_0} = 1 - \frac{1}{R_0} = \frac{N_V}{N}$$

ולכן

$$N_V = \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)N$$

נחשב כמה אנשים יש לחסן אם  $R_0 = 5.7$  אוכלוסיה של 10 מליון אנשים:

$$N_V = N \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) = 10000000 \left(1 - 1 / 5.7\right) = 8250000$$

יש לחסן יותר מ-8 מליון אזרחים כדי להשיג חסינות עדר כנגד COVID19. שיקולי מדיניות החיסון מורכבים כמובן וקשורים לבטיחות החיסונים וזמינותם.

#### 16.8 יעילות החיסונים efficiency

כדי להעריך היעילות של החיסונים בודקים התחלואה, התחלואה הקשה, אשפוזים ותמותה אצל מחוסנים ואצל לא מחוסנים. ראו נתונים בפרק 8.7 ממאמר של Haas וחבי, על בסיס נתוני משרד הבריאות במאי 2021. אלו נתוני צפיפות ההיארעות ID, incidence density

נשווה היארעות של האשפוזים בשל מחלה קשה אצל לא מחוסנים ID<sub>1</sub> לעומת ההיארעות אצל אנשים מחוסנים ID<sub>0</sub>, ב-3 קבוצות גיל. נשתמש במדדי צפיפות ההיארעות (ראו פרק 1.7). ההיארעות של התחלואה בשל גורם הסיכון, העדר החיסונים, נבדקת מול ההיארעות אצל קבוצת השוואה ID<sub>0</sub>. כך נוכל לחשב את יחס צפיפות ההיארעות בשל גורם הסיכון- העדר חיסון לעומת אלו שלא היו חשופים לגורם הסיכון, כלומר היו מחוסנים.

מנתוני שעורי צפיפות ההיארעות נוכל לחשב הבדלי השעורים כלומר בכמה יש יותר תחלואה אצל הלא מחוסנים ויחס השעורים כלומר **פי כמה** יש יותר תחלואה אצל הלא מחוסנים.

Incidence density difference =IDD=ID<sub>1</sub> - ID<sub>0</sub>

$$\text{Incidence density ratio}=\text{IDR} = \frac{\text{ID}_1}{\text{ID}_0}$$

המדד המקובל ליעילות החיסון זהה למדדים שפורטו כבר בפרק 7.2 לעיל ה-

Attributable fraction in exposed populations) AF<sub>e</sub>, Attributable Risk Percent (ARP)

Etiologic Fraction (EF), Rate fraction (RF)

$$\text{effectiveness} = \frac{\text{IDD}}{\text{ID}_1} = \frac{\text{ID}_1 - \text{ID}_0}{\text{ID}_1} = \frac{\text{IDR}-1}{\text{IDR}} = 1 - \frac{\text{ID}_0}{\text{ID}_1}$$

מדד היעילות זהה איפוא לאחוז התחלואה שהיתה נמנעת אילו היו הלא מחוסנים מתחסנים. במילים אחרות- כמה אחוז מהתחלואה (אצל הלא מחוסנים) היה יכול להמנע.

נתוני לא מחוסנים

| גילאים    | מספר מאושפזים בשל מחלה קשה | שעור ל 100000 ימי-אדם של מעקב |
|-----------|----------------------------|-------------------------------|
| 16-44     | 644                        | 0.7                           |
| 45-64     | 1132                       | 5.0                           |
| +65       | 1425                       | 17.0                          |
| כל הגילים | 3021                       | 2.7                           |

נתוני מחוסנים

| גילאים    | מספר מאושפזים בשל מחלה קשה | שעור ל 100000 ימי-אדם של מעקב |
|-----------|----------------------------|-------------------------------|
| 16-44     | 7                          | 0.01                          |
| 45-64     | 62                         | 0.1                           |
| +65       | 295                        | 0.5                           |
| כל הגילים | 364                        | 0.2                           |

| גילאים    | IDR  | IDD<br>ל-100000 ימי אדם | יעילות |
|-----------|------|-------------------------|--------|
| 16-44     | 70   | 0.69                    | 0.01   |
| 45-64     | 50   | 4.90                    | 0.1    |
| +65       | 34   | 16.50                   | 0.5    |
| כל הגילים | 13.5 | 2.50                    | 0.2    |

במאמר נעשו תיקונים נוספים תוך שימוש בנוסחאות גרסיה.  
הנתונים מצביעים על יעילות גבוהה מאד בכל קבוצות הגיל.

16.9 NNV מספר מינימלי של חיסונים כדי למנוע יום אשפוז אחד ממחלה קשה

מנתונים אלו ניתן גם לחשב את המספר המינימלי של חיסונים הנדרשים כדי למנוע יום אשפוז אחד,  
NNTV.

Minimal number of vaccination to prevent one day of hospitalization

$$=NNV = \frac{1}{IDD}$$

למדד זה יש משמעויות כלכליות וחברתיות בקביעת עדיפות למתן החיסונים

| גילאים    | IDD<br>ל-100000 ימי אדם | NNV   |
|-----------|-------------------------|-------|
| 16-44     | 0.69                    | 14492 |
| 45-64     | 4.90                    | 20408 |
| +65       | 16.50                   | 6061  |
| כל הגילים | 2.50                    | 40000 |

הכדאיות הכלכלית (ומספר המאושפזים) עולה עם הגיל, וזו היתה אולי – בין היתר – אחת ההצדקות  
להחלטות שהעדיפו לחסן אנשים מבוגרים יותר.

מקור הנתונים :

Haas E et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*. Volume 397, Issue 10287, 15–21 May 2021, Pages 1819-1829

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)



1. [www.openepi.com](http://www.openepi.com)
2. <https://calculator.testingwisely.com/playground/12/90/90/positive>
3. [www.mhri.edu.au/biostats/DAG\\_Stat](http://www.mhri.edu.au/biostats/DAG_Stat)
4. [www.ncss.com](http://www.ncss.com)
5. Episheet, Rothman <https://cran.r-project.org/web/packages/episheet/index.html>
6. Medcalc <https://www.medcalc.org/download.php>
7. J. Abramson's WINPEPI: <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>  
*doi:10.1186/1742-5573-8-1*

- Altman DG. Practical statistics for medical research. Chapman & Hall, London, GB 1991.
- Kraemer HC. Evaluation of medical tests. Objective and quantitative guidelines. Sage Publications. London, GB, 1992.
- Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. Basic epidemiology. WHO Geneva, Swiss, 1993.
- Bradley GW. Disease diagnosis and decision. John Wiley & Sons New York, NY, 1993.
- Delgado-Rodriguez M, Almaraz A, Farinas-Alvarez C. Should the definition for the negative likelihood ratio be changed. Journal of Clinical Epidemiology 1997;50:639-640.
- Dawson B, Trapp RG. Basic and clinical Biostatistics. Lange Medical Books, McGraw Hill, New York, NY, 2001.
- Encyclopedia of Epidemiologic Methods. Editors: Gail MH, Benicho, Armitage A, Colton T. Wiley & Co. NY 2000.
- Encyclopedia of Epidemiology. Boslaugh S. Sage Publication, NY, 2012
- Essex Sorlie D. Medical Biostatistics & epidemiology. Appleton & Lange. CT, 1995
- Fisher LD, van Belle G. Biostatistics. John Willey & Sons, NYC, 1993
- Fleiss J.L. Statistical methods for rates and proportions. 2<sup>nd</sup> Ed. John Wiley & Sons, New York, NY 1981.
- Friedland DJ., Evidence Based Medicine. Appleton & Lange 1998 Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Boring JR. Medical epidemiology. Lange. McGraw-Hill. London, GB, 2001.
- Hirsch RP, Riegelman RK. Statistical operations. Blackwell Science. Oxford, GB, 1996.
- Jenicek M. Epidemiology. The Logic of modern medicine. Epimed. Montreal, Canada, 1995.

- Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. Cengage Learning, Boston MA 2016
- Silva SI. Cancer epidemiology: Principles and Methods. IARC, WHO, Lyon, France, 1999.
- Wassertheil S. Biostatistics and epidemiology. Springer Verlag. NYC, NY, 1995.