

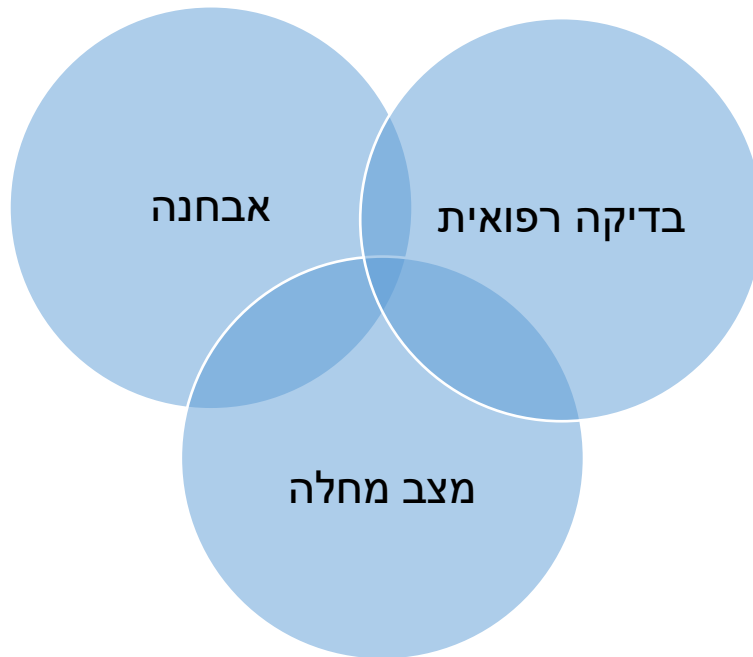
**משמעות הבדיקות בימי מגפת הקורונה**

**האלגברה של בדיקת הבדיקות הרפואיות**

פרופי שי לין

הגהה לשונית ומדעית: ד"ר מיכאל פלד

מהדורה שניה יולי 2022



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.

מסת"ב : ISBN 978-965-599-422-3



052-5382955

[www.medan-pub.com](http://www.medan-pub.com)

פרופ' שי לין 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 בי"ח רמב"ם ומשנת 1981-1985. היה ממונה 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), וקבל מלגה מקרן מקארטור בארה"ב לבחינת שיטות הערכה של עלות נכויות. כהן כפרופ' 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 הרוחה והבריאות באוניברסיטת חיפה. כעת פרופסור אמריטוס באוניברסיטת חיפה, מרכז הועד המנהל של המרכז לבריאות משפט וביואטיקה וקתדרת אונסקו לביואטיקה באוניברסיטת חיפה.

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

## הערכה ותודות

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

תודה למורי, ידידי האפידמיולוגים וחוקרי מערכת הבריאות פרופ' שמעון ויצמן, פרופ' רבקה כרמי, פרופ' לחיים נגן, פרופ' ברוך מודן ומיכאלה מודן, פרופ' דן מיכאלי. תודה לידידי ומורי במרכז לביואתיקה באוניברסיטת חיפה, פרופ' ארנן אפק, ומיסד הקתדרה של אונסקו לביואתיקה פרופ' אמנון כרמי.

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' קרל סקורצקי, ופרופ' רפי ביאר. תודה לידידי לעבודה משך שנים פרופ' שרגא בלזר, פרופ' איתן צימר, פרופ' אריה דרוגן.

תודה לידידי בחיל רפואה בצה"ל ד"ר פסח סגל, חיים טיטלבוים, משה כתבן ואריק אכמון.

תודה לעמיתי באוניברסיטת חיפה בפקולטה למדעי הרוחה והבריאות ובביה"ס לבריאות הציבור, ולשותפי וידידי בעבודה המדעית של הערכת שרותי בריאות פרופ' שי גירון, פרופ' דני וייס, פרופ' בוריס פורטנוב, פרופ' דן פלד, פרופ' שי צפירי, פרופ' דורון קליגר, פרופ' ליטל קינן-בוקר, ופרופ' כרם שובל. תודה על הפעילות בזמן מגפת הקורונה לידידי באגוד רופאי בריאות הציבור של הר"י, ויו"ר האגוד פרופ' חגי לוי, פורום "שמים פתוחים ויו"ר הפורום פרופ' אילנה בלמקר, ופורום בריאות הציבור, ויו"ר הפורום פרופ' נדב דודוביץ. תודה לחוקרי מוסד נאמן על כתיבת הדו"חות לטיפול 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 באלגברה של האפידמיולוגיה הקלינית. מכולם למדתי וכולם עם תארים והשגים 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 וחנה גלעד, עמי ואהובה דוברת, רוזאן וג'פרי דרוקר, ניצה וייט ואהוד יפה, צובי וינדמן, אירית ושמואל זקס, דנה ומתי כוכבי, עדינה לביא, ליאורה וליאון לוי, ליביה מאהלר, עמוס מיכלסון, ריבה סלומון, שושי ואבי עידן, ציפי פורטנוב, אפרת וגוהן 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 מסיירת שריון מ שנת 1965: עופר אבידוב, ארגוב אביזוהר, בועז אמיתי, זאב אשכולי, אורי בלוד, מיכה ברטוב, אסא ברק, עמנואל ברגר, אברהם גולדשטיין, מאיר גיטליס, חנוך גפן, יוסי דיטל, איציק הולצמן, אמיתי הימן, 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, 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 Sue Brecher.

תודה לסטודנטים ולסטודנטיות ששאלותיהם ורעיונותיהם העשירו את הספר.

## הספר מוקדש לזכרם של הורי רות ואמנון לין

עבודתי כולה 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 להביא בפני הקוראים שיטות להערכת בדיקות רפואיות לניטור תחלואה חריפה (כמו תחלואה בעת מגפת הקורונה, מחלות זיהומיות והמצאות מומים מולדים) או כרונית (כמו AIDS, סכרת או סרטן). בכל הבדיקות הרפואיות ישנם אי דיוקים. האם בדיקת חום או בדיקות דם לתחלואה ב-COVID19 אמינות? האם ניתן להסתמך על בדיקות לפני טיסה או שיש חשש מעלית נשאים או חולים למטוס למרות בדיקות דם ובדיקות חום (אלו הם הבדיקות השגויות השליליות)? האם יתכן שתמנע טיסה ואנשים יוכנסו להסגר למרות שאינם חולים (אלו הם התוצאות השגויות החיוביות)?

הספר מביא האלגברה של הערכת הבדיקות הרפואיות בפרוט רב והסברים כדי לאפשר הבנה מלאה ללא צורך מוקדם בידע רפואי או מתמטי.

הנתונים הידועים לציבור על דיוק בדיקות הנם בדרך כלל נתונים טכניים של הבדיקות: הרגישות (אחוז הזהוי הנכון מתוך כלל הנשאים באוכלוסייה) והסגוליות (אחוז הזהוי הנכון של בריאים באוכלוסייה). אלו נתונים אשר יכולים רק לכמת את אחוזי האבחונים הנכונים באוכלוסיות. יש למידע זה חשיבות בהערכת היעילות של הבדיקות מנקודת מבט של עלויות והצלחה של תוכנית לאומית לאתר נשאים או בריאים.

אולם, הרגישות והסגוליות אינם מאפשרים הערכה ישירה של יכולות הבדיקה לאבחן נשאות אצל יחידים. המאמר יראה שנתונים אלו אינם יכולים לתאר את אחוז האבחנות הנכונות של נשאים אצל יחידים ואת אחוז הבדיקות השליליות הנכונות אצל אנשים יחידים. המאמר יסביר כיצד ניתן לחשב הדיוק של אבחנות של יחידים, מתוך נתוני הרגישות והסגוליות יחד עם נתוני ההמצאות של המחלה. נסביר ההבדל בין הערכה לפי דגימה מתוצאות הבדיקות (כמה מאלו עם תשובה חיובית של הבדיקה הם נשאים/חולים ובדומה לגבי תשובה שלילית) לעומת הערכה לפי דגימה ממצב ידוע של נשאות/מחלה (כמה מאלו שכבר ידוע שהם נשאים/חולים נגלה ובדומה לגבי בריאים).

הפרק הראשון דן בדיוק הבדיקות הרפואיות, והצורך בהערכת הטעויות החיוביות והשליליות. לאורך כל הספר יש דיון מקביל של פיתוח בדיקות לאבחון אצל יחידים (פרק 2), ובדיקות לזהוי לצורך הערכת אחוזי תחלואה באוכלוסיות (פרק 3).

הפרקים השני והשלישי מדגישים ההבדלים בין שתי גישות שונות ומשלימות להערכת בדיקות רפואיות ומדדי הדיוק השונים:

- הפרק השני עוסק באבחון מחלה או מצב בריאות ושיטות המאפשרות הערכת מספרי החולים ושעור התחלואה באוכלוסייה. אלו הם מדדי הנבוי החיובי של מחלה, ה-PPV, Positive Predictive Value והנבוי השלילי של מחלה, ה-NPV, Negative Predictive Value וסיכומם, ה-PSI, Predictive Summary Index. מובאים מדדים חדשים של יחס ה-PPR, Positive Predictive Ratio וה-NPV, Negative Predictive Ratio, מדדי אבחנה מוצגים לאורך כל הספר "בטבלה 1"
- הפרק השלישי עוסק בהערכת תכונות טכניות של בדיקות לזהוי מחלה (או מצב בריאות) לצורך בדיקה אדמיניסטרטיבית של שלמות ניטור תחלואה באוכלוסייה. מודגש שמדדים אלו הנם חסרי משמעות קלינית ואינם מאפשרים הערכה של אחוז ההמצאות ואחוזי התחלואה. אלו הם מדדי הרגישות, ה-sensitivity

והסגוליות, ה- specificity וסיכומם, ה-  $J$ , Youden Index. מדדי זהוי מוצגים לאורך כל הספר ב"טבלה 2".

הפרק הרביעי מפרט הדרכים לחשב מדדי האבחון על בסיס ידיעת המדדים הטכניים וההמצאות. כאמור, בדרך כלל נתוני האבחון לא זמינים כיון שהמעקב יקר וגם משום שאנשים עם תוצאה שלילית אינם תמיד חוזרים למערכת הרפואית. מאידך נתוני הזהוי הטכניים של הבדיקות מסופקות בדרך כלל על ידי היצרנים, או מחושבות במחקרים מצומצמים וזולים של חולים ובריאים (שאבחנתם ידועה). משום כך נאלץ להשתמש במדדים טכניים של הזהוי ומתוכם לחשב מדדי האבחון והסריקה שמעניינים אותנו.

הפרק החמישי דן בשימוש במדדי הדיוק במחקרי חתך בהם נסרקת ונבדקת האוכלוסייה כולה.

הפרק השישי דן באלגברה של היחס הצולב, המשלב מדדי דיוק של זהוי ואבחון. הרעיונות בפרק זה חדשים. ניתן להראות שהמדד יציב, זהה לאבחון ולזהוי, ואיננו תלוי בהמצאות.

הפרק השביעי דן במדדי דיוק כולל של בדיקות אבחון ובדיקות זהוי ומצביע על הבדלים ביניהם.

הפרק השמיני מקשר בין האפידמיולוגיה הקלינית לאפידמיולוגיה כללית וסיבתית ומצביע על האנלוגיה של השיטות בשתי הגישות המחקריות. הרעיונות בפרק זה חדשים ומקוריים.

הפרק התשיעי דן במדדי אבחון ומדדי זהוי רציפים (כמו מדידת לחץ דם). ההתלבטות בין מבחנים רגישים יותר לבין מבחנים סגוליים יותר, ומפרט שיטות גרפיות בעזרת ROC להערכת בדיקות בעזרת מדדים כאלו.

הפרק העשירי דן במדדי דיוק של בדיקות חוזרות.

הפרק האחד עשר מפרט הערכת בדיקות הקורונה ומביא דוגמאות מעשיות למדידת התחלואה ב- COVID19.

פרקים נוספים מסכמים הנוסחאות, מפרטים חישובי המובהקות הסטטיסטית של מדדי דיוק הבדיקות הרפואיות, מובאות נוסחאות לאבחון ולזהוי ופרק אחרון המציע אתרים ברשת לחישוב מדדים.

הושם דגש בספר על דוגמאות מתקופת מגפת הקורונה. ואולם הובאו גם דוגמאות רבות מתוכניות סקירה ואבחון של מחלות בכלל שנועדו לשמור על בריאות הציבור.

הספר מופץ במהדורה שניה. כל הערה, תקונים והצעות לשינוי יתקבלו בתודה. הרייני מבקש לפנות אלי כדי לסייע לכתיבת מאמרים המתיחסים לרעיונות בספר.



1	האלגברה של בדיקת הבדיקות הרפואיות
7	מבוא
19	1. מבדק רפואי: מבוא כללי מה הוא מבדק רפואי ?
20	1.1 דוגמאות וסוגי מבדקים אבחנתיים – הנחוצים לאבחון של מצב בריאות וחולי.
20	1.1.1 דוגמה למבדק רפואי: קבלת ההיסטוריה הרפואית
20	1.1.2 דוגמה למבדק רפואי בעזרת בדיקה פיזיקלית:
21	1.1.3 דוגמה למבדק רפואי בעזרת הדמיה של פגיעת ראש
21	1.1.4 דוגמה "גנרית" כללית למבדק רפואי שנבדק על ידי בדיקה טובה יותר
21	1.2 מבחני סריקה הנועדים לגלות מחלות בשלב מוקדם.
22	1.2.1 דוגמה לסריקה לזיהוי סרטן המעי הגס:
22	1.2.2 דוגמה לסריקה לזיהוי סרטן השד:
23	1.2.3 דוגמה לסריקה כדי לאתר מחלת לב כלילית:
23	1.2.4 דוגמה לסריקה כדי לאתר מומים מולדים בעוברים במשך הריון:
23	1.2.5 דוגמאות לסריקה לזיהוי קורונה
24	1.3 כיצד מעריכים רופאים את היכולת האבחנתית שלהם?
24	1.3.1 מבחן התוצאה
24	1.3.2 הערכה בכל שלב של אבחנה
25	1.4 מה יכולות להיות תוצאות המבדק
25	1.4.1 אילו טעויות יכולות לקרות בכל מבדק רפואי?
25	1.4.2 מה מסוכן יותר? טעות חיובית או טעות שלילית?
25	1.4.2.1 תוצאות מטעויות חיוביות
26	1.4.2.2 תוצאות מטעויות שליליות
26	1.5 המבדק המושלם והתהליך הראשוני של המבדק
27	1.5.1 אם קיימת בדיקה מדויקת יותר מדוע לא ננקוט בה מלכתחילה?
28	1.5.2 אין GOLD STANDARD (GS) אבסולוטי
31	1.6 דיוק המבדק: דיוק, אמינות ותוקף.
31	1.6.1 אמינות (RELIABILITY)
31	1.6.2 תוקף, VALIDITY
31	1.6.3 הטיות בבדיקת מבדק רפואי.
32	1.6.4 נכונות המבדק
33	1.7 שתי שיטות להערכה של מבדק רפואי
33	1.7.1 הערכה קלינית- אבחנתית (דיאגנוסטית) של המבדק- תהליך אבחנתי
33	1.7.2 הערכה טכנית של מבדק זהוי באוכלוסיה נבחרת של חולים ובריאים (פרק 3)
35	1.8 מבט כללי: טבלאות השואה מסכמות- ההסברים בפרקים המתאימים
35	1.8.1 השואה מבדק בסביבה הקלינית או הערכה טכנית של המבדק.

37.....	<b>1.9 אחוז, שיעור ויחס</b>
37	1.9.1 אחוז
38	1.9.2 שיעור
38	1.9.3 יחס
39.....	<b>1.10 הערות למינוח בעברית</b>
41.....	<b>1.11 סריקה, ניטור ודיאגנוזה</b>
42.....	<b>2. הערכה קלינית-אבחנתית – מה שמעניין את הרופא והחולה.</b>
42.....	<b>2.1 מדדים בסיסיים של תהליך אבחנתי באוכלוסייה</b>
44	2.1.1 ההסתברות לאבחון נכון של מחלה - ערך האבחון החיובי
45	2.1.2 ההסתברות לאבחון שגוי של מחלה- ה טעות החיובית (ה טעות בתוצאה חיובית)
45	2.1.2.1 שלילת אבחנה של מחלה <i>ruling out</i> a diagnosis of a disease
45	2.1.3 ההסתברות לאבחון נכון של העדר מחלה, ערך האבחון השלילי.
46	2.1.4 ההסתברות לאבחון שגוי של העדר מחלה – הטעות השלילית (הטעות בתוצאה שלילית)
46	2.1.4.1 אבחנה של מחלה <i>ruling in/out</i> a diagnosis of a disease
49.....	<b>2.2 מה ההסתברות לאבחון מחלה</b>
49.....	<b>2.2.1 ההסתברות הקלינית הכוללת למחלה</b>
49	2.2.2 מה ההסתברות הקלינית להעדר מחלה
49	2.2.2.1 ההסתברות להעדר מחלה לאחר ביצוע המבדק (חיובי או שלילי) הנה:
50	2.2.3 אחוזי תוספת המידע
51	2.2.4 ההסתברות למבחן קליני חיובי ושלילי
51	2.2.5 הערכת ההמצאות (prevalence):
51.....	<b>2.3 טעויות בדגימה לפי המבדק- הקבלה לטרמינולוגיה סטטיסטית.</b>
51	2.3.1 טעות שלילית וחיובית בסטטיסטיקה ובאבחון על ידי בדיקה רפואית
52	2.3.2 העוצמה בסטטיסטיקה והעוצמה באבחון על ידי בדיקה רפואית
53	2.3.3 אנלוגיה השערות ה-אפס סטטיסטיות והשערות אבחון על ידי בדיקה רפואית.
54	2.3.4 טבלת אנלוגיה של אבחון להשערות סטטיסטיות
54	2.3.5 סיכום אנלוגיה לטרמינולוגיה סטטיסטית ואבחון:
57.....	<b>2.4 מדדי הבדל – מדד PSI כמדד החשוב ביותר לאבחון מחלה או העדרה</b>
57	2.4.1 מדד סיכום והבדל
58	2.4.2 אינדקס PSI בדגימה לפי המבדק (טבלה 1 לעיל)- מדד כולל לאבחון
59	2.4.3 הצגה שונה של PSI על פי טבלה 2
59	2.4.4 PSI כממוצע תוספת המידע הכולל מתוצאות חיוביות ושליליות של המבדק
60	2.4.5 טווח המדד ומשמעותו
61	2.4.6 מדד PSI כמדד הבדל
62	2.4.7 שגיאת התקן של PSI
63	2.4.8 נוסחה להשוואת PSI ממבדקים אבחנתיים שונים הנה על כן
64	2.4.9 שימוש ב- PSI

64	2.4.10 מדד PSI כמדד הבדל ו NND
66	2.4.11 מדד PSI ההסתברות לאבחנות נכונות
66	2.4.12 מדד PSI כמדד איכות היכולת לאבחן
67	2.4.13 יש 5 מצבים אפשריים של PSI
68	2.4.14 מדדי ערך benefit של מדדי אבחון
69	<b>2.5 אמיונות trustworthiness - יחס - מדדי יחס</b>
69	2.5.1 יחס אמון ביכולת (או בשלמות) אבחון החיובי = סבירות לאבחון חיובי (אנלוג של <i>plr</i> להלן)
71	2.5.1.1 משמעות PPR יחס הסבירות לאבחון חיובי של מחלה
72	2.5.1.2 שלושה מצבי PPR
73	2.5.1.3 PPR כסכוי
73	2.5.2 יחס סבירות לאבחון שלילי
75	2.5.2.1 משמעות יחס סבירות לאבחון שלילי
76	2.5.2.2 שלושה-מצבי NPR
76	2.5.2.3 NPR כסיכוי
78	2.5.3 <i>ruling in</i> ו- <i>ruling out</i> על ידי PPR ו- NPR
78	2.5.4 יחס PPR ל- NPR
79	<b>2.6 מדדי ייחוס של האבחנה=מדדי ערך של האבחנה</b>
79	<b>2.7 מדד דיוק כולל של האבחנה</b>
80	<b>2.8 הערכת ההמצאות</b>
80	<b>2.9 הערכת המבדק למעשה</b>
80	<b>2.9.1 מתי ניתן להשתמש בתהליך אבחנתי</b>
81	2.9.2 מדוע לא תמיד ניתן להעריך מבדקים אבחנתיים לפי טבלה 1
85	<b>3 תהליכי זהו מחלה באוכלוסיה וחישוב מדדים תאוריים טכניים של הבדיקה</b>
87	<b>3.1 מדדי תהליך זהו בסיסיים:</b>
87	3.1.1 ההסתברות לזהו נכון של מחלה - הרגישות ( <i>sensitivity</i> )
87	3.1.2 ההסתברות לטעות באי זהו של מחלה - ה טעויות השליליות
87	3.1.2.1 שלילת זהו של מחלה <i>ruling out</i> detection of a disease
88	3.1.3 ההסתברות לזהו נכון של העדר מחלה- הסגוליות או מיוחדות המבדק ( <i>specificity</i> )
88	3.1.4 ההסתברות לזהו שגוי של מחלה - הטעויות החיוביות
89	3.1.4.1 שלילת זהו של מחלה <i>ruling out</i>
89	3.1.5 רגישות וסגוליות הנם מאפיינים עצמאיים של המבדק.
89	3.1.6 רגישות וסגוליות תלויים זה בזה כאשר המדד רציף
90	3.1.7 מגבלות והעדר מידע רלונטי מתוך טבלת זהו
90	3.1.8 מה אפשר ללמוד מטבלה ?2
91	3.1.9 חשיבות רגישות וסגוליות לבריאות הציבור
93	3.1.10 אי בהירות וטעויות בספרות לגבי ה טעויות השליליות והחיוביות
94	3.1.10.1 מרפאה גסטרואנטרולוגית בדקה יעילות בדיקת צואה לדם סמוי לזהו סרטן מעי גס.

94	3.1.10.2 מרפאת קורונה בקה PCR אצל חולי COVID19. ואצל בריאים
95	<b>3.2 מה ההסתברות לזהוי מחלה</b>
95	3.2.1 ההסתברות הכוללת לזהוי למחלה בסקירת אוכלוסיה.
96	3.2.2 מה ההסתברות להעדר מחלה
96	3.2.3 אחוזי תוספת המידע
96	3.2.4 ההסתברות למבחן זהוי חיובי ושילי
97	3.2.5 הערכת ההמצאות (prevalence) איננה יכולה להתקבל ממדדי זהוי:
97	<b>3.3 אנלוגיה להסק סטטיסטי</b>
97	3.3.1 טעות שלילית וחיובית בסטטיסטיקה ובוהוי על ידי בדיקה רפואית.
98	3.3.2 העוצמה בסטטיסטיקה והעוצמה בזהוי על ידי בדיקה רפואית
98	3.3.3 אנלוגיה השערות ה- אפס סטטיסטיות והשערות זהוי על ידי בדיקה רפואית
99	3.3.4 טבלת אנלוגיה של אבחון להשערות סטטיסטיות
99	3.3.5 סיכום אנלוגיה של השערות סטטיסטיות וזהוי.
99	<b>3.4 מדדי הבדל - מדד יודן Youden Index (1950) כמדד החשוב ביותר לזהוי מחלה או העדרה.</b>
100	3.4.1 סטית התקן של $J$
101	3.4.2 אחוז שיפור המידע
103	3.4.3 מדד יודן $J$ כמדד להשגת מידע מעבר להמצאות
103	3.4.3.1 מדד יודן $J$ כמדד להשגת מידע מעל הידוע על מספר בדיקות חיוביות ושיליות
104	3.4.4 מדד יודן $J$ כמדד איכות היכולת לזהות חולים ובריאים -5 מצבים של $J$
106	3.4.5 דוגמאות של טעויות מסוג ראשון ושני ומדד יודן, תהליך חסר ערך ותהליך מטעה
106	3.4.5.1 כאשר $J=1$ המבדק אידיאלי
106	3.4.5.2 תהליך זהוי חסר ערך אבחנתי לחלוטין
107	3.4.5.3 מקרה פרטי: כשהרגישות והסגוליות הנם 50% והמבדק חסר ערך (ניחוש כהטלת מטבע).
108	3.4.5.3 מדד יודן מקסימאלי
109	3.4.6 מדד יודן לחישוב המספר המינימלי של נבדקים שיש לבחון כדי לזהות מחלה או העדר מחלה
109	3.4.7 תהליכי זהוי אידיאליים (אין כאלה).
110	3.4.8 מדדי זהוי חסרי ערך
110	3.4.9 מדדי ערך benefit של מדדי זהוי
111	3.4.10 $J$ כמדד מידע זהוי נכון "נטו"
111	<b>3.5 מדדי יחס: יחסי סבירות likelihood ratios</b>
111	3.5.1 יחס סבירות לממצא חיובי $pl_r$ , positive likelihood ratio
112	3.5.1.1 משמעות יחס סבירות לממצא חיובי
112	3.5.1.2 קיימים שלושה מצבים עיקריים של $pl_r$ :
112	3.5.1.3 יחס סבירות זהוי החיובי כמדד סיכוי
113	3.5.2 יחס סבירות לממצא השלילי
113	3.5.2.1 משמעות $nlr$
114	3.5.2.2 שלושה מצבי $nlr$
114	3.5.2.3 יחס סבירות זהוי השלילי כסיכוי
114	3.5.2.4 הגדרה אלטרנטיבית ל- $nlr$ .
116	3.5.3 $ruling in$ ו- $ruling out$ של זהוי מחלה - החשיבות של $pl_r$ או $nlr$
116	3.5.4 יחס $pl_r$ ל- $nlr$
117	3.5.5 אנלוגיה בין $pl_r$ ו- $PPR$ , ובין $nlr$ ו- $NPR$

117.....	3.6 מדדי ייחוס של זהוי מחלה
118.....	3.7 מאפני דיוק כולל של זהוי טכניים של בדיקה במחקר ספציפי
119.....	3.8 ההסתברות של תוצאת בדיקה חיובית $P(T+)$
120.....	4. הקשר בין מאפני זהוי ( הרגישות, סגוליות) ואבחון (המנבא החיובי והשלילי)
123.....	4.1 היפוך טבלאות
123	4.1.1 ישום באוכלוסיה של 50%
125	4.1.2 אוכלוסיה של 10% המצאות
127	4.1.3 ישום על ידי היפוך טבלאות באוכלוסיה שבה ההמצאות הנה 90%
129.....	4.2 משפט בייס
130	4.2.1 ההסתברות ששני ארועים קורים בו זמנית
130	4.2.2 סך ההסתברות שאחד משני ארועים יקרו לפחות
131	4.2.3 משפט בייס.
133.....	4.3 חישוב מדדי אבחון בעזרת מדדי זהוי וההמצאות
133	4.3.1 חישוב PPV בעזרת מדדי זהוי וההמצאות
139	4.3.2 חישוב NPV בעזרת מדדי זהוי וההמצאות
143.....	4.4 סיכום ביניים: ההמצאות, נוסחת בייס וכישר האבחון של תהליך אבחנתי
144	4.4.1 חשיבות הרגישות, ההמצאות לחישוב PPV
144	4.4.1.1 כאשר ישנה המצאות גבוהה מה משפיע על ה- PPV
145	4.4.1.2 כשיש המצאות נמוכה מה משפיע על ה- PPV
146	4.4.2 סגוליות NPV והמצאות
146	4.4.2.1 כשיש המצאות גבוהה מה משפיע על ה- NPV
146	4.4.2.2 המצאות נמוכה משפיעה על ה- NPV
147	4.4.3 במצב של המצאות בינונית PPV ו NPV
149.....	4.5 חישוב FPR בעזרת מדדי זהוי וההמצאות
150.....	4.6 חישוב FNR בעזרת מדדי זהוי וההמצאות
152	4.6 יחס PPV ל NPV- מדוע הרגישות והסגוליות הנם מדדים שמשתמשים בהם
153.....	4.7 הצגה של PSI לפי משפט בייס
153.....	4.8 חישוב PPR ו- NPR בעזרת מדדי זהוי וההמצאות
153	4.8.1 ניתן לכתוב את PPR במונחי משפט בייס
155	4.8.2 ניתן לכתוב את NPR במונחי משפט בייס
156.....	4.9 הסיכויים מלכתחילה וסיכויים שלאחר המבדק

157	4.9.1 חישוב PPV בעזרת <i>plr</i> .
160	4.9.2 חישוב PPV בעזרת LOGIT
161	4.9.3 פיתוח נוסחאות אנלוגיות: ODDS של יחס הסבירות השלילי negative likelihood ratio
164	4.9.4 חישוב NPV בעזרת LOGIT

## 5 מחקר חתך CROSS SECTIONAL בכל האוכלוסיה ..... 167

### 5.1 מדוע מתיחסים במקרים רבים רק למדדי זהויה- הרגישות והסגוליות- ולא "טורחים" לחשב את מדדי האבחון ה PPV וה NPV? 169

169	5.1.1 הבדלי ויחסי ה- PPV מבדיקות שונות כפונקציה של הבדלי ויחסי הרגישות במחקר חתך
169	5.1.2 הבדל ויחס ה- NPV כפונקציה של הבדל ויחס סגוליות במחקר חתך
170	5.1.3 הבדל ויחס ה FPR כפונקציה של יחס <i>fpr</i> במחקר חתך
171	5.1.4 הבדל ויחס ה FNR כפונקציה של הבדל ויחס <i>fnr</i> במחקר חתך

### 5.2 יחס PPV ל NPV כפונקציה של יחס רגישות וסגוליות ..... 171

## 6 היחס הצולב-יחס יחסי השיעורים החיוביים והשליליים במדדים אבחנתיים ..... 172

### 6.1 יחס יחסי השיעורים החיוביים והשליליים במדדים מנבאים PPR ו- NPR של טבלה 1 ..... 172

### 6.2 היחס הצולב כיחס יחסי הסבירות החיובית והשלילית *plr* ו- *nlr* ( של טבלה 2 ) ..... 173

### 6.3 זהות המדדים OR ו- or ..... 174

### 6.4 יחס OR כיחס ההסתברות המשותפת של אבחנות נכונות להסתברות המשותפת של אבחנות שגויות ..... 175

176	6.4.1 תהליך אבחון חסר ערך ומדד OR
177	6.4.2 משמעות קלינית של OR
177	6.4.2.1 יחס הסיכויים לאבחון נכון מצב מחלה לעומת אי זהו מצב מחלה
177	6.4.2.2 יחס הסיכויים של אבחון נכון של העדר מחלה לעומת אבחון שגוי של מחלה

### 6.5 יחס or כיחס ההסתברות המשותפת של זהו נכון להסתברות המשותפת של זהו שגוי ..... 177

178	6.5.1 תהליך זהו חסר ערך במונחים של or (טבלת מבדק הזהויה, טבלה 2)
179	6.5.2 משמעות קלינית של or
179	6.5.2.1 יחס הסיכויים מאפשר הערכת לזהות נכון למצב מחלה לעומת זהו שגוי למצב המחלה
179	6.5.2.2 יחס הסיכויים מאפשר הערכת זהו נכון של העדר מחלה לעומת זהו שגוי של העדר מחלה

### 6.6 נסכם משמעות היחס הצולב לאבחון ..... 179

### 6.7 נסכם משמעות יחס צולב or לזהויה ..... 179

## 7 דיוק כולל ויעילות התהליך אבחנתי ..... 181

### 7.1 מדדי דיוק של אבחנה ..... 181

182.....	7.2 מדדי דיוק של זהוי.....
183.....	8. אנלוגיה לאפידמיולוגיה סיבתית (אנליטית).....
183.....	8.1 סוג המחקר האפידמיולוגי לפי כוון המחקר, direction, ולפי התיזמון, timing.....
183	8.1.1 תיזמון מחקר אפידמיולוגי אתילוגי timing
183.....	8.1.1.1 מחקרים רטרוספקטיבים.....
183.....	8.1.1.2 מחקרים פרוספקטיבים.....
183	8.1.2 כוון מחקר אפידמיולוגי אתילוגי directionality
183.....	8.1.2.1 forward directionality מחקר מעקב.....
183.....	8.1.2.2 backward directionality מחקר מקרה ביקורת.....
183.....	8.2 אלגברה של מחקר מקרה ביקורת כוון אחורה backward direction.....
186.....	8.3 אנלוגיה: מדדי אבחון ומדדי סיבתיות במחקר מקרה ביקורת.....
188.....	8.4 מדדי סיבתיות (סיבתיות) במחקר מעקב.....
189.....	8.5 משפט בייס במחקר מקרה ביקורת.....
192	8.5.1 הצורך לדעת את אחוז החשיפה מנתונים חיצוניים
195	8.6.1 אנלוגיה של שימוש בבייס לחישוב חשיפה במחקר מעקב
197	8.6.2 אנלוגיה של מחקר מעקב ל- NPV ו- FNR
200.....	8.7 בדיקת ההסתברות לחשיפה אצל חולים לעומת אלו שאינם חולים.....
202.....	9. מדדים רציפים ובדידים של בדיקה רפואית ועקומות ROC.....
202.....	9.1 נקודות חתך ומדדי זהוי.....
202	9.1.1 נקודת חתך שמרנית ומדדי זהוי
203	9.1.2 נקודת חתך פחות שמרנית ומדדי זהוי
203	9.1.3 משמעות סטטיסטית של השפעת נקודות חתך על מדדי זהוי
204	9.1.4 סיכום השפעת נקודת החתך על מדדי זהוי
204.....	9.2 נקודות חתך ומדדי אבחון.....
204	9.2.1 נקודת חתך שמרנית ומדדי אבחון
205	9.2.2 נקודת חתך פחות שמרנית ומדדי אבחון
206	9.2.3 משמעות סטטיסטית של השפעת נקודות חתך על מדדי אבחון
206.....	9.3 שיקולים בקביעת נקודת ההפרדה (הדיכוטומיזציה של בדיקה שיש לה תוצאות רציפות).....
207	9.3.1 חומרת המחלה ובחירת נקודת ההפרדה
207.....	9.3.1.1 מחלה חמורה בעלות אנושית או כספית.....
208.....	9.3.1.2 קביעת נקודת ההפרדה של מדדי זהוי במחלה פחות חמורה.....
208	9.3.2 חודרנות ועלויות בדיקות נוספות אחרי ממצאים שליליים או חיוביים
209	9.3.3 ההמצאות ובחירת נקודת ההפרדה

209.....	<b>9.4 עקומת ה- ROC The Receiver Operating Characteristic</b>
209	9.4.1 מהות ה ROC
210	9.4.2 כיצד נזהה תהליך זהוי טוב בעקומת ROC ?
210	9.4.3 קו 45 מעלות
211	9.4.3.1 נקודות מעל 45 מעלות.....
212	9.4.3.1 נקודות מתחת לקו 45 מעלות.....
213.....	<b>9.5 השיפוע של ROC ו- <math>plr</math></b>
213.....	<b>9.6 מדד יודן: אופטימיזציה של נקודת החתך</b>
213.....	<b>9.7 מדד יודן בעקומות ROC</b>
214.....	<b>9.8 השואה בין שני תהליכי זהוי</b>
215.....	<b>9.9 עקומות אלטרנטיביות ROC של מדדי אבחון</b>
217.....	<b>10. חישוב מדדי דיוק (אבחנה וזהוי) בהפעלת שתי בדיקות</b>
217.....	<b>10.1 מונחים בהסתברות</b>
221.....	<b>10.2 החלטה במטרה להקשות (להיות יותר בטוחים) בקריטריונים לאיתור בריאים ולהקל באיתור חולים</b>
221	10.2.1 מדדי זהוי אם נוקטים בכלל למניעת הדבקה
221	10.2.1.1 הסגוליות לזהוי בריאים תקטן והטעויות החיוביות יעלו
222	10.2.1.2 הרגישות לזהוי חולים תגדל והטעויות השליליות ירדו
223	10.2.2 חישוב מדדי דיוק לשתי בדיקות
223	10.2.2.1 הסתברות NPV לאבחון בריאים תקטן והטעויות השליליות באבחון יעלו
223	10.2.2.2 ההסתברות PPV לאבחון חולים תגדל והטעויות החיוביות ירדו
224.....	<b>10.3 החלטה במטרה להקל בקריטריונים לאיתור בריאים ולהקשות (להיות יותר בטוחים) באיתור חולים</b>
224	10.3.1 מדדי זהוי בכלל למניעת תיוג מוטעה
225	10.3.1.2 הרגישות לזהוי חולים תקטן והטעויות השליליות יעלו
225	10.3.2 חישוב מדדי דיוק אבחנה בהפעלת שתי בדיקות על מנת למנוע תיוג מוטעה כחולים
225	10.3.2.1 הסתברות NPV לאבחון בריאים תעלה והטעויות השליליות באבחון ירדו
226	10.3.2.2 ההסתברות PPV לאבחון חולים תקטן והטעויות החיוביות יעלו
226.....	<b>10.4 החלטה במטרה להקשות (להיות יותר בטוחים) בקריטריונים לזהוי בריאים ולהקשות (להיות יותר בטוחים) באיתור חולים</b>
226	10.4.1 מדדי זהוי אם נוקטים בכלל לתוצאות נכונות
226	10.4.1.1 הסגוליות לזהוי בריאים תקטן והטעויות החיוביות יעלו
227	10.4.1.2 הרגישות לזהוי חולים תקטן והטעויות השליליות יעלו
227	10.4.2 חישוב מדדי דיוק אבחנה בהפעלת שתי בדיקות בשיטה המדויקת ביותר and לקביעת חולים או בריאים
227	10.4.2.1 הסתברות NPV לאבחון בריאים תקטן והטעויות השליליות באבחון יעלו
228	10.4.2.2 ההסתברות PPV לאבחון חולים תקטן והטעויות החיוביות יעלו



228.....	10.5 החלטה במטרה להקל בקריטריונים לאיתור בריאים ולהקל באיתור חולים
229	10.5.1 מדדי זהוי אם נוקטים בכלל כל בדיקה לחוד
229.....	10.5.1.1 הסגוליות לזהוי בריאים תקטן והטעויות החיוביות יעלו
229.....	10.5.1.2 הרגישות לזהוי חולים תקטן והטעויות השליליות יעלו
229	10.5.2 מדדי אבחון אם נוקטים בכלל כל בדיקה לחוד
230.....	10.5.2.1 הסתברות NPV לאבחון בריאים תקטן והטעויות השליליות באבחון יעלו:
230.....	10.5.2.2 הסתברות PPV לאבחון חולים נכון תעלה והטעויות החיוביות ירדו
231.....	10.6 טבלה מסכמת להפעלת שתי בדיקות (עם הפניה לתת פרק המתאים)
232	10.6.1 משמעות לגבי אחוזי גלוי או זהוי באוכלוסיה
233.....	10.6.2 משמעות לגבי אחוזי אבחון
234	10.6.3 טבלה מסכמת של הפעלת שתי בדיקות
234.....	10.7 דוגמה להפעלת שתי בדיקות לא מדויקות: בדיקת אנטיגן לקורונה
234.....	10.8 שימוש בכמה בדיקות סרולוגיות לאתור נוגדנים
236.....	11. סיכום מתודולוגי דרך דוגמאות לחישובים
236.....	11.1 חשיבות הבדיקות בעת מגפת הקורונה
237.....	11.2 סוגי בדיקות לזיהוי מחלת הקורונה באוכלוסיה וחסרונותיהן
237	11.2.1 בדיקת החום
237	11.2.2 בדיקת PCR לזהוי הדבקות בנגיף
238	11.2.3 בדיקות אנטיגן מהירות לזיהוי וירוס הקורונה
238	11.2.4 בדיקות PCR מהירות
238	11.2.5 בדיקות לזיהוי נוגדנים למחלה בעבר
238.....	11.3 השפעת ההימצאות על הדיוק, לצורך אבחון בהנחה של רגישות וסגוליות של 90%
240.....	11.4 דוגמה מעשית: החלטות משרד הבריאות בהקשר לבדיקת א-סימפטומטים
240	11.4.1 אסימפטומטים באוכלוסיה הכללית דוגמה לחישוב מדדי אבחון בהמצאות 0.1%
241	11.4.2 אסימפטומטים באוכלוסיה עם סבירות גבוהה לחשיפה ל-COVID19. מדדי אבחון בהמצאות 1%
241.....	11.4.3 סימפטומטים או אנשים עם סבירות גבוהה לחשיפה ל-COVID19. חישוב מדדי אבחון בהמצאות 80%
243.....	11.5 שיקולים לבדיקת נוסעים לקראת טיסות בימי הקורונה
249.....	11.6 שיקולים בבדיקות מהירות לקורונה לפני כניסה למקום עבודה או לימודים או טיסה
250.....	11.8 דיוק בדיקות הספק לב FFR דוגמה לאפיון בדיקות קליניות
260.....	13. חישובי מובהקות סטטיסטית
260.....	13.1 מובהקות של יחסים

260.....	13.2 מובהקות של PPV
261.....	13.3 מובהקות של NPV
262.....	13.4 מובהקות של PSI
262.....	13.5 מובהקות של רגישות
263.....	13.6 מובהקות של סגוליות
264.....	13.7 מובהקות של J
264.....	14 תוכנות ברשת לחישובי מדדי בדיקות
265.....	15. מקורות כלליים

## 1. מבדק רפואי: מבוא כללי מה הוא מבדק רפואי?

הערכת בדיקה רפואית נדרשת בשני מצבים:

א. אבחון מצבי בריאות וחולי באוכלוסיות מוגדרות, בהתאם לאחוז המצאות המחלה באוכלוסיות האלו. אבחון כזה נעשה כאשר;

מתכונים לאבחון מחלה אצל הפרט בהקשר הקליני, כאשר צות רפואי מעוניין לאבחן מצב בריאות או חולי אצל מטופל/ת. בדיקה כזו יכולה להעשות במרפאה או בית חולים או במבחני סריקה הנועדים לאבחון מחלות בשלב מוקדם (כדוגמה: מתכונים לסקור אוכלוסיה להמצאות של COVID19).

ב. בירור יכולות בדיקה רפואית לסקירת אוכלוסיה כדי לאתר חולים, לצרכי בריאות הציבור. הבדיקה הרפואית (ה-TEST) נבדקת ליכולות **טכניות** של הבדיקה הרפואית לזהוי מצב בריאות או מחלה אצל מדגם חולים ומדגם בריאים (בהתאם).

דוגמאות:

במגפת וירוס הקורונה (ינואר 2020) יש צורך באבחון אנשים חולים (או בריאים) ובהוי חולים (או בריאים) באוכלוסיה.

א. באבחון זהוים בנגיף הקורונה אצל חולה אשר בא עם תסמינים (סימפטומטולוגיה), נניח- חום גבוה או/ו שעול. במקרה זה חשוב לבדוק דיוק האבחון (מדדים של PPV ו- NPV כפי שיוסבר להלן). **המדדים מאפינים את תכונות הבדיקה באוכלוסיה אמיתית מסויימת.**

ב. שימוש בבדיקה רפואית לזהוי החולים או הנגועים בנגיף כדוגמה באונית קרוז או במתחם שעשועים. במקרה זה חשוב לבדוק דיוק הזהוי של חולים ובריאים (מדדים של רגישות ו- סגוליות כפי שיוסבר להלן) כדי לחשב עלויות ויעילות של הבדיקה. **המדדים מאפינים את היכולות הטכניות של הבדיקה.**

**יוער כאן: למען הפשטות ובהתחשב בנהוג, נשתמש במונח בדיקה רפואית או מבדק רפואי לכל סוגי הבדיקות. אנו מבחינים אחר כך בין "תהליך אבחנתי" ל "תהליכי זהוי". מבדק רפואי כולל גם בדיקת מעבדה ובדיקות רופאים אבל נשתמש במונחים אלו ללא הבדל בהגדרות כאלו.**

נשתמש במונח "מחלה" או "חולים" במונח הרחב כולל הדבקות בנגיף ללא תסמינים קליניים.

מה היא בדיקה רפואית?

במהלך כל זהו, אבחון, טיפול רפואי או בדיקת מצב בריאות שנחוץ לאבחן את מצב המטופל. האבחון נעשה-בדרכים רבות: שיחה עם המטופל שבה מתקבלים פרטים עובדתיים אך גם נעשית התרשמות כללית ממצב הבריאות, בדיקה גופנית, בדיקות מעבדה, בדיקות דימות וכד'.

מבדק רפואי מוביל את המטפל בדרך כלל להחלטות (לטפל או לא לטפל) ולכן התשובות ממבדק רפואי הנן לעיתים תכופות בדידות (חולה – לא חולה). אבל בכל מבדק רפואי כזה יש אפשרות של טעויות באבחנה. יוער כאן שיש תהליכי אבחון רציפים – כמו רמת לחץ דם. אבל גם מבדקים מתורגמים לעיתים קרובות לאבחנה בדידה (חולה- לא חולה) כדי להגיע להחלטה על טיפולים.

**כיצד נאפיין דיוק של מבדק רפואי? בכדי לאפיין את מבדק רפואי כלשהוא, נהוג להשוות את הממצאים במבדק האבחנתי (אשר קובע, אם המטופל הנו חולה או לא חולה) לאבחנה הנכונה (מחלה מוכחת או שאינה חולה) כפי שהיא נקבעת לאחר סדרה של בירורים רפואיים ומבדקים אבחנתיים אחרים, אולי מדויקים יותר. אנו מעוניינים שהמבדק האבחנתי יתאר נכון את מצב החולים למעשה, כפי שנקבע בסופו של המבדק הרפואי או כפי שנקבע על ידי מבדק רפואי נוסף טוב יותר ובדרך כלל יקר יותר. לעיתים נקבעת האבחנה רק לאחר סקירת תיק הנבדק עם תום אשפוז בבי"ח או בניתוח שלאחר המות.**

למבדק האבחנתי הנכון יותר, אשר קובע את האבחנה לבסוף כלומר לקריטריון אליו מייחסים את המבדק האבחנתי הראשוני קוראים GOLD STANDARD .

### **1.1 דוגמאות וסוגי מבדקים אבחנתיים – הנחוצים לאבחון של מצב בריאות וחולי.**

הצורך בהערכת דיוק האבחנה מתעורר לאחר שימוש בכל מבדק רפואי: כאשר רופא משתמש בהתרשמות קלינית, בדיקה פיזית בדיקות מעבדה, הדמיה או בדיקות עזר לאתור מחלה. ראוי לציין כי בתחילת מגיפת הקורונה היתה ההתרשמות הקלינית כלי אבחנתי חשוב ביותר.

#### **1.1.1. דוגמה למבדק רפואי: קבלת ההיסטוריה הרפואית**

רופאים מקבלים מידע רב מסיפור המחלה ("ההיסטוריה הרפואית", האנמנזה) הנמסר על ידי החולה או קרוביו. החולה מספר מתי החלו התסמינים (הסימפטומים) ומה היו ממצא המעבדה עד רגע הבדיקה.

קבלת מידע כזה הנה מומחיות, התלויה בנסיון הרופא. בדרך כלל מטילים את קבלת סיפור המחלה מהחולה על רופאים צעירים בשלבי התמחות התחלתיים, כיון שהם מקבלים את החולים לראשונה, וכיון שעליהם להתמחות בדיבוב החולים וקבלת המידע מהחולים. אולם, לאחר מכן מוצג החולה לרופא בכיר, המומחה יותר בקבלת "ההיסטוריה הרפואית" של החולים. התהליך מתחיל מחדש על ידי שאלות של הרופא הבכיר ותשובות של החולים. כך נבחנת יכולתו של הרופא הצעיר לעומת ה- GOLD STANDARD של הרופא הבכיר.

#### **1.1.2 דוגמה למבדק רפואי בעזרת בדיקה פיזיקלית:**

בעת מגפת הקורונה אדם עם חום גבוה, אשר "נראה חולה" יכול להיות מאובחן כחולה COVID19 גם ללא בדיקת מעבדה: ממילא בדיקת המעבדה נעשית חיובית רק אחרי 5 ימי מחלה. אבל ההדבקה קימת כבר בשלב של לפני הופעת תופעות המחלה.

רופאים משתמשים בסטטוסקופ כדי להאזין לקולות הלב. "קול שלישי" של הלב מצביע על אפשרות של אי ספיקת לב. ואולם האזנה בסטטוסקופ בלבד איננה מספקת: בדרך כלל מבצעים גם צילום חזה שבו בודקים את גודל הלב והראות. לב מוגדל ו-"גודש" (נוזלים עודפים) בריאה מצביעים בד"כ על אי ספיקת לב.

### 1.1.3 דוגמה למבדק רפואי בעזרת הדמיה של פגיעת ראש

רופאים מקבלים מידע רב מצילומי רנטגן. אולם, קריאת הצילום והבנתו הנה מומחיות, התלויה בנסיון הרופא.

למשל, בדיקת CT יוכלה לאבחן מחלת קורונה על בסיס תמונה אופינית של תמונת "זכוכית אטומה" בריאה, גם אם בדיקת המעבדה אינה זמינה או אינה מצביעה על הזהום.

למרות המידע הרב המתקבל מצילומי רנטגן של הגולגולת לאחר פגיעת ראש, מכשירים חדישים יותר, כמו ה-CT מאפשרים ביצוע עשרות ומאות צילומי רנטגן מזוויות שונות. החסרון של בדיקת ה-CT הנו המחיר (גבוה-יותר) וחשיפה לכמות גבוהה יותר של קרינה. על כן חשוב לדעת מה הדיוק של צילומים רגילים לעומת ה-CT. אם הדיוק של צילום רנטגן מספיק, ניתן במקרים של פגיעה קלה להסתפק בצילום רגיל ולהמנע מ-CT.

### 1.1.4 דוגמה "גנרית" כללית למבדק רפואי שנבדק על ידי בדיקה טובה יותר

הכשרת רופאים כוללת תמיד בקרה של רופא מתמחה על ידי רופא מומחה. בסופו של דבר, מעוניינים שהרופא המתמחה יבצע את האבחנה כיון שזמנו של הרופא המומחה יקר יותר ומועט יותר (שכן על הרופא המומחה, במקרים רבים, לטפל במצבים מורכבים לאחר שהאבחנה נעשתה). אם האבחנה של המתמחה טובה מספיק אפשר יהיה להשאיר את המבדק למתמחה.

### 1.2 מבחני סריקה הנועדים לגלות מחלות בשלב מוקדם.

בסריקה של מחלות באוכלוסיה (SCREENING) מנסים לזהות (לגלות) מחלות בשלב מוקדם. מבלי שנדע את מאפייני בדיקת הסריקה יהיה לנו קשה-לדעת עד כמה נצדק או נטעה בזיהוי נבדק כחולה על בסיס הסריקה בלבד. החשש הנו שנמנע מלטפל בנבדק חולה בשל תוצאת בדיקה שלילית או שנטפל טיפול יקר ומסוכן בחולה שאובחן בטעות כחולה על ידי מבחני הסריקה. בדיקות הסריקה הן בדרך כלל סטנדרטיות.

להערכת בדיקות הסריקה לצורך תיקוף – נעזרים לעיתים במחקר באוכלוסיות מתנדבים, אשר מבצעים אצלם בדיקות נוספות, מורכבות יותר, פולשניות או מסוכנות יותר מבדיקות הסריקה.

אפשר גם להעריך את בדיקות הסריקה על ידי בדיקת רטרוספקטיבית של נבדקים, עם תוצאה חיובית (עם ממצא) או שלילית (ללא ממצא) בבדיקת הסריקה. בדיקה רטרוספקטיבית כזו תאפשר לדעת את האבחנה הנכונה לאחר זמן, ולהעריך את תוקף בדיקת הסריקה.

### 1.2.1 דוגמה לסריקה לזיהוי סרטן המעי הגס:

אנשי בריאות משתמשים בבדיקות דם סמוי בצואה לזיהוי דימום במערכת העיכול, אשר עלול להצביע על גידול במערכת העיכול. כמה מהנבדקים עם גידול כזה אמנם מזוהים נכונה באמצעות הבדיקה? כמה חולים עם דם סמוי בצואה אין להם למעשה-גידול? כמה נבדקים ללא דם סמוי בצואה יש להם למעשה-גידול, והטיפול בהם נדחה?

בדיקת דם סמוי נבדקת בדרך כלל על פי ה-GOLD STANDARD של בדיקת הקולונוסקופיה. אך לא ניתן ולא רצוי להשתמש בקולונוסקופיה לכל האוכלוסיה שכן התהליך יקר ועלול להיות מסוכן (בין הסיבוכים האפשריים אפשר לנקוב בניקוב המעי, וסכנות ההרדמה). לכן ראוי ורצוי לדעת מהי רמת הדיוק של בדיקת הדם הסמוי, כדי לאפשר להשתמש רק בבדיקת דם סמוי ללא קולונוסקופיה בסריקה שנתית כשאינן חשד מיוחד לתחלואה.

### 1.2.2 דוגמה לסריקה לזיהוי סרטן השד:

מקובלות שתי צורות סריקה לסרטן שד: מישוש וממוגרפיה.

א. דוגמה לסריקה על ידי מישוש.

האשה-עצמה בודקת את עצמה על ידי מישוש.

הרופא/ה בודקים לאיתור גושים בשד על ידי מישוש. כמה מהנבדקות עם גידול בשד מזוהות נכון באמצעות בדיקת מישוש על ידי רופאים? כמה חולים עם אבחנה של גוש בשד אשר התגלה במישוש אין להם למעשה-גידול? כמה נבדקות ללא גוש יש להם למעשה-גידול, והטיפול בהם נדחה? כמה נבדקות ללא גוש אכן אין להם גידול בשד?

ב. בדיקת השד על ידי הרופא נעשית בדרך כלל על פי ה-GOLD STANDARD של בדיקת צילום ממוגרפיה. לא ניתן ולא רצוי לבצע ממוגרפיות תכופות או ממוגרפיות בגיל צעיר. מומלץ לבצע ממוגרפיה אחת לשנה לנשים מעל גיל 50. קיים ויכוח לגבי ממוגרפיה לנשים מתחת לגיל 50. ממוגרפיה הנה תהליך יקר (הגורם לחשיפה לקרינה) ופחות זמין לעומת מישוש (הניתן לביצוע על ידי כל רופא ו או על ידי האשה-עצמה). לכן ראוי ורצוי לדעת מה הוא הדיוק של בדיקת השד על ידי מישוש, כדי לאפשר להסתמך רק על מישוש ללא ממוגרפיה בבדיקה שגרתית של נשים צעירות.

### ב. דוגמה לסריקה לזיהוי סרטן שד בעזרת ממוגרפיה:

בהנחה שממוגרפיה מצביעה על גוש חשוד. כמה מהנבדקות עם ממוגרפיה המצביעה על אפשרות של גידול בשד מזוהות נכון באמצעות הבדיקה? כמה חולות עם אבחנה של גוש בשד אשר התגלה בממוגרפיה אין להם למעשה-גידול סרטני? לכמה נבדקות ללא גוש יש להן למעשה-גידול סרטני שלא נצפה בממוגרפיה, והטיפול בהן נדחה? ממוגרפיה של השד נבדקת בדרך כלל על פי ה-GOLD STANDARD של בדיקה פתולוגית לאחר ביופסיה. אך מובן שלא ניתן ולא רצוי לבצע ביופסיות לכל גוש חשוד. ביופסיה הנה תהליך יקר, הגורם לחרדה אצל החולה,

הגורם לצלקות ועלול להיות מסוכן (בשל זהומים וסכנות ההרדמה). לכן ראוי ורצוי לדעת מה הוא הדיוק של תוצאת הממוגרפיה, כדי לאפשר להסתמך על ממוגרפיה בבדיקה שנתית של נשים מעל גיל 50.

### 1.2.3 דוגמה לסריקה כדי לאתר מחלת לב כלילית:

בכדי לזהות באופן חד משמעי מחלת לב טרשתית משתמשים באנגיוגרפיה. זו בדיקה פולשנית, עם רמת סיכון גבוהה מאשר מבחן המאמץ ויקרה ממנה. על כן רופאים משתמשים בבדיקת מאמץ כדי לזהות מחלת לב טרשתית. כמה מהנבדקים עם המחלה מזוהים נכון על ידי הבדיקה? כמה נבדקים ללא מבחן מאמץ פתולוגי למעשה-חולים במחלה, אך הטיפול בהם נדחה בשל מבחן המאמץ "התקין"? כמה נבדקים ללא מבחן מאמץ פתולוגי למעשה-אינם חולים במחלה? בדיקת המאמץ נבדקת בדרך כלל על פי ה- GOLD STANDARD של בדיקת צינטור. אך לא ניתן ולא רצוי לצנטר את כל האוכלוסיה שכן התהליך יקר ועלול להיות מסוכן. לכן ראוי ורצוי לדעת מה הוא הדיוק של בדיקת המאמץ, כדי לאפשר להשתמש רק בבדיקת מאמץ ללא צינטור במקרים שבהם החשד למחלת לב איננו גבוה.

### 1.2.4 דוגמה לסריקה כדי לאתר מומים מולדים בעוברים במשך הריון:

נהוג לבצע בדיקת עלקולגרפיה Ultrasound כדי לאתר מומים מולדים בעובר בתהליך הקרוי סקירת מערכות העובר. רופאים יכולים להעריך את דיוק האבחנות החיוביות (יש מום) והשליליות (אין מום):

1. על ידי בדיקות מעבדה, למשל בדיקות חלבון עוברי עודף המצביע על מומים מולדים וסינדרום דאון.
2. על ידי בדיקת מי השפיר לחלבון עוברי ותאים המצביעים על מומים.
3. על ידי בדיקת סיסי השיליה להפרעות גנטיות.
4. על ידי בדיקת התינוק לאחר 9 חודשים, בלידת העובר או על ידי בחינת העובר לאחר הפלה מתוכננת. האבחון האולטמטיבי הנו בעת הלידה ולאחריה.

### 1.2.5 דוגמאות לסריקה לזהוי קורונה

במגפת הקורונה נעשים נסיונות לזהוי חולים בקהילה. מחד מנסים לפתח בדיקות לזהוי נוכחות הוירוס Polymerase chain reaction (PCR). הבדיקה יכולה להיות חיובית רק לאחר 5 ימים מההדבקות. ועל כן יתכנו בדיקות שגויות שליליות false negative. מאידך – הבדיקה מראה תוצאה חיובית גם לאחר החלמה בשל שברי RNA בדם המזוהים על ידי הבדיקה ולכן יש תוצאות שגויות חיוביות false-positive. ניתן להעריך המצב האמיתי על ידי ההתרשמות הקלינית מסימפטומים אופייניים (חום, שעול יבש), תופעות בכלי דם ומערכת קרישת הדם, או CT אופיני.

**לסיכום:** בלתי אפשרי איפוא לבצע את הבדיקה ה"מושלמת" כדי לאבחן באופן חד משמעי מחלה. זאת בשל הסכנות והקשיים הכרוכים בביצוע בדיקות לבריאים שבאוכלוסיה או בשל הסכנות והעלויות של תהליכי אבחון טובים יותר. בדרך כלל נאלץ להגיע לאבחנה במבדק רפואי פחות מושלם, אך גם פחות מסוכן. כל רופא מעוניין לדעת מהי מידת יכולתו להשתמש בתהליך אבחוני על מנת לזהות תהליך פתולוגי. טעות מכל סוג עשויה להיות הרת אסון. מובן איפוא שחיוני לדעת מהי מידת הדיוק של המבדק. עד כמה ממצא חיובי מנבא מחלה? מהן הטעויות של המבדק? עד כמה ממצא שלילי אכן מעיד על העדר מחלה?

### 1.3 כיצד מעריכים רופאים את היכולת האבחנתית שלהם?

#### 1.3.1 מבחן התוצאה

הערכת היכולות של כל מבדק רפואי, ושל מטפלים ורופאים, לאבחן נכונה הנה לפי "מבחן התוצאה": האם הצליחו, לאחר מבדק רפואי, לאבחן נכונה את מצב הבריאות של הנבדק. התאורים והדוגמאות הבאות מתייחסות לצות של רופאים ורופאות (שכן לרוב מטפל בכל חולה או לקוח בריאות צוות רפואי). אולם הדברים נכונים גם לגבי רופא או רופאה יחידים ולגבי כל מקצועות העזר הרפואיים (פיזיותרפיה, רפוי בעיסוק, עזרה סוציאלית וכד').

#### 1.3.2 הערכה בכל שלב של אבחנה

בכל שלב של תהליך האבחנה והמעקב אחר החולה יש מבדקים אבחנתיים והצורך להעריך את המבדקים האבחנתיים בכל שלב של אבחון המחלה והטיפול במחלה.

האם הצות זהה נכונה את התלונה המרכזית אשר בעטיה הגיעו המטופלים?

האם הופק מידע על ההיסטוריה של המחלה? האם הופק מידע על ההיסטוריה המשפחתית של המטופל?

האם הרופאים הצליחו לקבל מהמטופל מידע אמין על התסמינים?

האם הצליח הצות בבדיקה פיזיקלית של המטופל? האם ההאזנה ללב היתה נכונה והופק ממנה מידע נכון?

האם ההאזנה לריאות היתה נכונה והופק ממנה מידע נכון?

האם מישוש הבטן נעשה-נכונה והופק מידע נכון?

האם בדיקות המעבדה מדויקות?

האם שקיעת הדם המוחשת באמת מצביעה על מחלה דלקתית?

האם שקיעת הדם התקינה באמת שוללת תהליך דלקתי?

האם בדיקת דם סמוי באמת מראה על דם בצואה (יש טעויות בפיענוח, תרופות ומאכלים מסוימים יכולים לתת תשובה חיובית כשאינן מקור לדימום במערכת העיכול)

האם הדימות נכון?

האם נעשה-פיענוח נכון של צילומי הרנטגן?

האם נעשה-פיענוח נכון של הממוגרפיה?

האם נעשה-פיענוח נכון של ה-MRI ? של ה-CT ?

האם נעשה-פיענוח נכון של בדיקות הדימות הגרעיניות?

צות טוב (הרופא או הרופאה שאנו מכנים אותם "מאבחנים טובים") הנם אלו אשר מאבחנים נכונה מצבי בריאות וחולי. רובנו יפנה לרופאים ידועים, שהם "דיאגנוסטיקנים (מאבחנים) מעולים". אלו הם רופאים וצוותות



רפואיים אשר יאבחנו מחלה או מצב בריאות נכונה או עם רמת טעויות נמוכה. איך "רובנו" ידעו מיהו דיאגנוסטיקן טוב?

#### 1.4 מה יכולות להיות תוצאות המבדק

התהליך יכול להסתיים באבחנה חיובית כלומר אבחנה של מחלה, למרות שאין בכך כל דבר "חיובי" כמובן. התשובה "חיובי" הנה תשובה לשאלה העומדת בפני כל מבדק רפואי: האם יש עדות למחלה? לפתולוגיה? התהליך יכול להסתיים באבחנה שלילית כלומר אבחנה שאין מחלה, למרות שאין בכך כל דבר "שלילי" כמובן אלא להפך! התשובה "שלילי" הנה תשובה לאותה שאלה הנ"ל: האם יש עדות למחלה? לפתולוגיה?

#### 1.4.1 אילו טעויות יכולות לקרות בכל מבדק רפואי?

הצות יכול לטעות ולאבחן מצב מחלה בעוד שאין מחלה כלל. טעות כזו- שנקראת "טעות חיובית" false positive error : טעינו לכוון החיובי ואבחנו מחלה בטעות, למעשה-אין מחלה.

הצות יכול לטעות ולא לאבחן מצב מחלה בעוד שיש מחלה. טעות כזו- שנקראת "טעות שלילית" false negative error : טעינו לכוון השלילי ולא אבחנו מחלה בטעות, למעשה-יש מחלה.

#### 1.4.2. מה מסוכן יותר? טעות חיובית או טעות שלילית?

אין לכך תשובה: הסכנה תלויה במחלה, בחומרת המחלה ותוצאותיה, הטיפוליים הצפויים ותוצאות הלואי לטיפולים. לפעמים הסכנה שבאיחור באבחנה היא הפגיעה באיכות החיים של המטופל בשל אי אבחון המחלה. בנוסף- לכל מבדק רפואי ישנה עלות, ולכל טעות של מבדק רפואי – חיובית ושלילית- ישנה עלות כלכלית ורגשית. ראו מאמר ב BMJ

Mahase Elisabeth. Covid-19: People are not being warned about pitfalls of mass

testing *BMJ* 2021; 372 :n238

#### 1.4.2.1. תוצאות מטעויות חיוביות

אם המחלה חמורה, טעות חיובית (כלומר אבחון המחלה בטעות) עלולה לגרום לטיפולים יקרים ומסוכנים עם תוצאות לואי חמורות. למשל, אבחון בטעות של נשאי HIV הגורם למחלת ה AIDS (שלמעשה אינם נשאי הנגיף) עלול לגרום לטיפול מסוכן ומיותר ב-"קוקטיל" התרופות אשר יכול לגרום לתופעות לואי חמורות ומות. דוגמה נוספת: אבחון מוטעה של חולה כנשא וירוס הקורונה עלול לגרום לבידוד כפוי מיותר. אם למחלה משמעויות חברתיות, טעות חיובית (כלומר אבחון המחלה בטעות) עלול לגרום לנידוי חברתי, או לפגיעה חמורה באיכות החיים של המטופל: למשל אבחון בטעות של נשאי וירוס HIV (אשר אינם נשאי הנגיף למעשה) עלול לגרום לפרוק משפחות, לחרדות ואף בעבר הביאו להתאבדויות. אם הטיפול במחלה יקר, אבחון מוטעה עלול לגרום להוצאות מיותרות: טיפול מיותר ב- AIDS עלול לעלות כ- \$30,000 לשנה. טעות חיובית תפגע חמורות בחייו של המטופל ומשפחתו.

### 1.4.2.2 תוצאות מטעויות שליליות

אם המחלה איננה חמורה, טעות שלילית (כלומר אי אבחון המחלה) עלולה לגרום נזק מועט. אם המחלה חמורה, טעות שלילית (כלומר אי אבחון המחלה) עלול לגרום לאיחור טיפול אשר בתוצאות חמורות: אי אבחון נשאי AIDS עלול לעכב טיפול ב-"קוקטיל" התרופות אשר יכול לעכב התפתחות המחלה. אם המחלה מידבקת, אי אבחון עלול לגרום להדבקת אחרים. מטופל שלא יאובחן כנשא AIDS עלול להדביק אחרים בוירוס מחוסר ידיעה. מטופל שלא יאובחן כנשא וירוס הקורונה או כחולה ב COVID19 יסכן אחרים שיהיה לידם. טעות שלילית תסכן איפוא לא רק את המטופלים אלא גם את בני-בנות הזוג.

להערכת המבדק חשיבות רב. אנו שואפים איפוא למדוד את אחוז הטעויות החיוביות והשליליות בכל מבדק רפואי, ולהקטין אחוזים אלו ככל האפשר.

#### נסכם איפוא:

באוכלוסיה המגיעה לאבחון אנו מעוניינים לדעת:

כמה מתוך המאובחנים כחולים אכן חולים (אבחנה חיובית נכונה ה- true positive)

כמה מתוך המזוהים כבריאים אכן בריאים (אבחנה שלילית נכונה ה- true negative)

נשאף לטעויות חיוביות או שליליות נמוכות ונשאף למדוד את הטעויות האלו.

אנו מעוניינים לדעת או לכמת כמה מתוך המאובחנים כחולים אינם חולים, ה- false positive

אנו מעוניינים לדעת או לכמת כמה מתוך המאובחנים כבריאים אינם בריאים, ה- false negative

ההחלטה האם יש לקבל ולהסתכן בטעויות חיוביות יותר משליליות, או לקבל טעויות שליליות יותר מחיוביות הנה ערכית: תלויה בסוג המחלה, חומרתה והעדפות היחיד והחברה.

### 1.5 המבדק המושלם והתהליך הראשוני של המבדק

בדרך כלל נתחיל מבדק רפואי בבדיקות שעלותן נמוכה, הזמינות יותר אך הפחות מדויקות. לאחר מכן נבדוק את אילו שנמצאו כחולים ("חיוביים", עם ממצא) מהבדיקות הפשוטות, ונשתמש בבדיקות טובות יותר (אך פולשניות, מסוכנות ויקרות יותר).

דוגמאות:

קבלת היסטוריה רפואית, כלומר תשאול החולה ולימוד תשובות החולים על שעול יכולים להצביע על הדבקות בקורונה או דלקת ראות אופינית. בדיקת CT מדויקת יותר אך יקרה יותר ועם סיכונים גבוהים יותר.

קבלת היסטוריה רפואית, על כיח דמי יכולה להצביע להצביע אולי על שחפת, אך בדיקה מעבדתית (לצביעת חידקים בכיח) תהיה טובה יותר, אם גם יקרה יותר.

קבלת היסטוריה רפואית על דם בצואה יכולות להצביע על גידול במעי, אך קולונוסקופיה מדויקת יותר (וגם יקרה יותר ועם סיכונים גבוהים יותר).

בדיקה פיזיקלית המורה על גוש בשד יכולות להצביע על סרטן שד. צילום ממוגרפיה מדויק יותר (וגם יקרה יותר ועם סיכונים גבוהים יותר).

ממוגרפיה (בשד) יכולה להצביע על גוש המתאים לסרטן שד. ביופסיה תתן מידע מדויק יותר (אך התהליך יקר יותר ועם סיכונים גבוהים יותר).

קבלת היסטוריה רפואית, כלומר תשאול החולה ולימוד התשובות על כאב בחזה יכולים להצביע על מחלה קורונרית בלב. מבחן מאמץ מדויק יותר (אך יקר יותר ועם סיכונים גבוהים יותר).

מבחן מאמץ המראה צניחת קטע ST בתרשים ה-ECG יכול להצביע על מחלה קורונרית בלב. צינטור מדויק יותר (אך יקר יותר ועם סיכונים גבוהים יותר).

הבדיקה הראשונית של המתמחה יקרה פחות יותר וזמינה יותר אך בדיקת המומחה בדרך כלל מדויקת יותר.

#### 1.5.1 אם קיימת בדיקה מדויקת יותר מדוע לא ננקוט בה מלכתחילה?

בדרך כלל בדיקות מדויקות יותר הנן יקרות יותר, ופולשניות ולכן גם מסוכנות יותר ממבדקים אבחנתיים טובים פחות. משום כך בדרך כלל נתחיל בדרך כלל את הבירור האבחנתי במבדקים פשוטים וזמינים יותר. בדיקת ההסטוריה הרפואית ובדיקה פיזיקלית של המטופלים תמיד יהיו הצעדים הראשונים בכל טיפול או מבדק רפואי. כיון שאנו נוקטים בתחילה בתהליך פשוט יותר ומדויק פחות, תמיד נשאל את עצמנו עד כמה מדויק התהליך הראשוני והפשוט יותר.

- אצל מטופל החשוד כחולה COVID19 צילום חזה יקר יותר ומסוכן יותר (בשל קרינה) מהאזנה לריאות וקבלת היסטוריה רפואית על מגע עם חולה COVID19
- בלקיחת דגימה לקורונה בדיקת רוק פשוטה יותר אך פחות מדויקת; בדיקת משטח אף פשוטה יותר אך פחות מדויקת מדגימת לוע; דגימה מהריאות מדויקת ביותר אך מסובכת יותר ומסוכנת יותר.
- קולונוסקופיה יקרה יותר ומסוכנת יותר (בשל סכנת התנקבות המעי) ופחות נעימה מבדיקת דם סמוי.
- ממוגרפיה יקרה יותר ומסוכנת יותר (בשל הקרינה) מאשר מישוש השד.
- ביופסיה יקרה יותר ומסוכנת יותר (בשל הפולשנות) מאשר ממוגרפיה.
- מבחן מאמץ יקר יותר ומסוכן יותר (בשל העומס על הלב) מהפקת מידע על קשיים בנשימה וכאבי חזה בהליכה.

- צינטור עורקי הלב יקר יותר ומסוכן יותר (בשל הקרינה ובשל החשש מפגיעה בעורקי הלב או תסחיפים) ממבחן המאמץ.
- בדיקת מומחה יקרה יותר ואיננה תמיד זמינה.
- בדיקת CT יקרה יותר, מלווה בקרינה ואיננה תמיד זמינה.
- בדיקת MRI יכולה לזהות תמונה אופינית לקורונה אך בדיקה זו יקרה ואיננה תמיד זמינה.

אם היינו יכולים, היינו משתמשים מלכתחילה במבדק הרפואי הטוב ביותר, והמדויק ביותר לאבחון. אבל תהליך כזה הנו בדרך כלל יקר יותר, או פולשני יותר ובדרך כלל זמין פחות. כיון שאיננו יכולים לעשות זאת, אנו משתמשים בדרך כלל במבחן הזמין והפשוט יותר, בתנאי שנצליח ללמוד על הדיוק של הבדיקות ה"פחות מדויקות" האלו לעומת הבדיקות האבחנתיות "המדויקות יותר".

**הבדיקות המדויקות יותר משמשות אותנו כ- GOLD STANDARD (GS)** אשר מולן נבדקים מבדקים אבחנתיים אחרים.

### 1.5.2 אין GOLD STANDARD (GS) אבסולוטי

דיוק של כל מבדק רפואי נבחן ומוגדר על ידי מבדק רפואי טוב ומדויק ממנו-או לעיתים רק על ידי נתיחה שלאחר המות. לכל הבדיקות בכל השלבים יש תוצאות שגויות חיוביות ותוצאות שגויות שליליות

אין כיום בדיקה בדיוק מלא לקביעת זהום בנגיף הקורונה; אין בדיקה טובה לקביעה שאדם לא נדבק בקורונה. יש חולים אסימפטומטיים אך מדבקים, ועלולים לסבול מתופעות לוואי בעתיד. בשלבים ראשוניים של המחלה- האדם מדבק ועלול להדביק רבים אחרים- קשה לגלות אם האדם חולה או נשא או מדביק. כל אחד מאמצעי האבחון והזהוי יכול להיות לא מדויק, או מוטה, או מתאים לשלב שונה של המחלה.

#### בדיקות לזהוי סרטן המעי הגס לפי מידת סיכון ודיוק עולה:

- בדיקת דם סמוי איננה נעימה ואיננה אמינה אך יכולה להצביע על גידול במעי טוב יותר מסיפור אי סדירות פעולת מעיים. קולונוסקופיה הנה GS מבדיקת דם סמוי או אבחנת אנמיה.
- ביופסיה של המעי הנה GS אך מסוכנת יותר מקולונוסקופיה ללא ביופסיה.

#### אבחון סרטן שד לפי מידת סיכון ודיוק עולה:

- בדיקת עצמית של האשה הנה דרך יעילה וחשובה למעקב יום יומי ולעיתים לזהוי גוש בשד.
- בדיקת מישוש השד על ידי הצות הרפואי הנה GS לאישוש סיפור של אישה על גוש בשד.

- ממוגרפיה הנה GS לבדיקת מישוש שד.
- אולטראסאונד של השד הנו GS לממוגרפיה במקרים מסוימים.
- MRI של השד הנו GS לממוגרפיה או לאולטראסאונד במקרים מסוימים.
- ביופסיה של השד הנה GS לממוגרפיה.
- ממצא פתולוגי הבוחן את מידת הממאירות והאפשרות של פיזור הגידול בדגימה שנלקחה  
בניתוח הסרת שד הנו GS לביופסיה.
- נתיחה (המורה על מידת הפיזור של גרורות) הנה GS לביופסיה או לממצא פתולוגי בניתוח.

#### אבחון מחלה קורונית (של עורקי הלב) לפי מידת סיכון ודיוק עולה:

- מבחן מאמץ הנו ה-GS לתלונה של כאבים בחזה וקשיי נשימה בהליכה.
- CARDIAC CT הנו GS למבחן מאמץ.
- צינטור עורקי הלב הנו GS למבחן מאמץ ול-CARDIAC CT.
- נתיחה הנה GS לאבחנה של מחלת לב קורונית.

#### אבחון מומים מולדים בעוברים במשך הריון:

- בדיקות או בדיקת מי שפיר הן GS לבדיקת על-קולגרפיה ultrasound כדי לאתר מומים מולדים.
- בדיקות מעבדה, למשל בדיקות חלבון עוברי עודף המצביע על מומים מולדים וסינדרום דאון הן GS לעלקולגרפיה.
- בדיקת סיסי השיליה להפרעות גנטיות הנה GS לבדיקת חלבון עוברי בדם או במי שפיר.
- בחינת הילוד או בחינת העובר לאחר הפלה מתוכננת הנם בדיקות אבחון האולטמטיבי.

#### זהוי ואבחון אנמיה

- לגבי זהוי ואבחון אנמיה: בדיקת מעבדה לאפיון האנמיה (למשל קביעת אנמיה מיקרוציטית) הנה הוכחה אנמיה יותר, ומעט יותר פולשנית לעומת זהוי חוורון בבדיקה פיזיקלית של מטופל.
- בדיקת מח עצם הנה GS לבדיקות דם לצורך אפיון אנמיה או מחלות דם

#### דוגמאות ממחלות זהומיות

#### בזהוי ובאבחון הדבקות בוירוס הקורונה לפי מידת סיכון ודיוק עולה:

1. קבלת הסטוריה רפואית-

- סיפור חשיפה לוירוס הקורונה?

- סיפור אבדן טעם וריח כעדות להדבקות בוירוס הקורונה?
- 2. בדיקת דם
  - PCR מגלה נוכחות וירוס הקורונה בדם- בהתחשב בתוצאות שגויות שליליות ב-5 ימים ראשונים למחלה. יש תוצאות שגויות חיוביות גם לאחר ההבראה.
- 3. בדיקת ליחה לזהוי מחלת הקורונה בסדר דיוק עולה
  - בלקיחת דגימה לזהוי וירוס הקורונה : בדיקה מהלוע מהסימפונות איננה נעימה לעומת בדיקת מטוש מהאף, אך יכולה לזהות קורונה טוב יותר.
  - בדיקה מהסימפונות לזהוי קורונה איננה נעימה אך יכולה להיות מדויקת יותר לעומת בדיקה מהלוע.
- 4. בדיקות מעבדה ודימות לזהוי מחלת הקורונה בסדר דיוק עולה
  - קבלת הסטוריה רפואית- סיפור של מגע או שהות ליד חולה בקורונה?
  - בדיקת CT המגלה תמונה אופיינית של דלקת ריאות ("זכוכית אטומה").
  - בדיקת דם PCR המגלה את הוירוס בדם.
  - בדיקות סרולוגיות לנוגדני קורונה המצביעות בדיעבד על מחלה בעבר.

#### אבחון דלקת ריאות לפי מידת סיכון ודיוק עולה :

- קבלת הסטוריה רפואית חשובה מאד להבנת הסימפטמים ולקביעת האבחנה.
- האזנה לריאות הנה GS לעומת הפקת מידע בשיחה עם החולים.
- צילום חזה הנו GS לעומת האזנה לריאות.
- CT הנו GS לצילום חזה.

#### אבחון שחפת בריאות לפי מידת סיכון ודיוק עולה :

- האזנה לריאות הנה GS להפקת מידע משיחה עם החולים.
- צילום חזה הנו GS לעומת האזנה לריאות.
- יתכן מאד שצביעות חידקים בכיח, שהינה מבחן פשוט וזול יחסית, ללא סיכון, תאפשר אבחנה טובה מכל אלו!

#### דוגמה כללית : אבחון מחלות לפי מידת סיכון ודיוק עולה :

- בדיקות ואבחנה על ידי סטודנט לרפואה.
- בדיקות ואבחנה על ידי רופא מתמחה.

- בדיקות ואבחנה על ידי רופא מומחה.

### 1.6 דיוק המבדק: דיוק, אמינות ותוקף.

כאשר התהליך מאבחן מחלה, האם אבחון נכון? נוקטים במבדק רפואי כאשר סוברים שהסיכונים בתהליך זה ועלותו נמוכים מהיתרון בזיהוי מוקדם של המחלה. ואולם ברור שתנאי מוקדם לשימוש בכל מבחן סריקה הינו מידת הדיוק של המידע המתקבל ממנו ( ACCURACY ).

#### הדיוק תלוי

- א. באמינות המבדק, היא היכולת לקבל תוצאות דומות בתהליך (מבחן) חוזר.
- ב. בתוקף המבדק כלומר העדר הטיות בתהליך הבדיקה. הבדיקה איננה מושפעת מגורמים חיצוניים (כמו תאורה בחדר הבדיקה) או באפשרויות לקבלת מידע מדויק מהמטופל (כמו קשיים בתקשורת בשל שפה).

#### 1.6.1 אמינות ( RELIABILITY )

**אמינות** התהליך מושפעת מפיזור מקרי של התוצאות. כלומר, תלויה בסטיית התקן של התהליך. מובן שביצוע מספר גדול של הבדיקות יעלה את היכולת, בממוצע, לתאר את הממצאים נכונה. הסטיות חיוביות ושליליות ייטו לבטל זו את זו והתהליך יתקרב לפיזור העקומה הנורמלית.

למשל, כאשר המבדק קובע יתר לחץ דם מעל 140, נשאף שהבדיקה תהיה אמינה ושאמנם נמדד לחץ הדם העורקי. יש לודא שהמדידה לא עוותה בשל סטיות מקריות בשל שררול מדידה הדוק מדי או רפה מדי במדידות לחץ דם, או מבנה פיזיולוגי של הנבדק שכן קשה-לעיתים למדוד לחץ דם כאשר הזרועות שמנות..

#### 1.6.2 תוקף, VALIDITY

תנאי אחר לדיוק של מבדק רפואי הנו תוקף התהליך, כלומר העדר סטיה קבועה לכוון אחד ולא מקרית. במילים אחרות האם התהליך מאבחן את אשר היה צפוי לזהות. למשל, כאשר המבדק קובע יתר לחץ דם מעל 140, שאמנם נמדד לחץ הדם העורקי והמדידה לא עוותה בשל מכשיר לא תקין וההטיה הנה תמיד לכוון לחץ דם גבוה-יותר.

#### 1.6.3 הטיות בבדיקת מבדק רפואי.

מחקרים עלולים להיות מוטים (ללא תוקף). הטיות אפשריות הנה הטיות בשל ידיעה מוקדמת של האבחנה - Gold Standard bias. נניח שאנו בודקים את מאפייני CT כמבדק רפואי לגידולי מוח. כ- Gold Standard משמש ה-MRI. בדרך כלל מתבצעת בדיקת ה-MRI לאחר בדיקת ה-CT. ואולם יש מקרים בהם התהליך מתבצע הפוך בשל מיגבלות תורים ואי זמינות של CT. אם מפענח ה-CT הבודק את יעילות המבדק בעזרת ה-CT יודע את תוצאות ה-MRI שבוצע קודם לכן תיתכן הטיות בפירוש ה-CT. במקרה כזה אם ה-MRI זיהה גידול, סביר שמפענח ה-CT יצביע על ממצא בהתאם גם ב-CT.

וכך גם ההיפך: אם ידוע שה-MRI שלילי, יתכן שגם פענוח ה-CT לא יאתר הגידול. בבדיקה של CT לעומת GS של MRI תהיה מוטה אם כן, ותביא להערכה מוגזמת של הרגישות והסגוליות של המבדק.

#### **1.6.4 נכונות המבדק**

לעיתים קרובות משתמשים במונח דיוק המבדק (ACCURACY) כדי לציין הנכונות המבדק-עד כמה התהליך אכן מאבחן נכון או מגלה נכון מחלה או העדר מחלה. המדדים של דיוק הנם למעשה-

##### **א**

מדדי אבחון: ההסתברות של ממצאי מבדק רפואי נכונים על פי המידע הנכון והאובייקטיבי המשמש כמדד להערכה של המבדק, ה-GS. מדדים אלו מודדים את היכולת הנכונה של המבדק לאבחן נכון DIAGNOSTABILITY של המבדק. מדד כזה מסכם את התהליך הקליני לחולה יחיד. מדדים אלו יידונו בפרק 2 ויודגמו בטבלה 1 שם.

##### **א**

היכולת של המבדק רפואי לזהות נכון מחלה והעדר מחלה אצל אלו שהאבחנה שלהם ידועה כלומר יכולת ה-DETECTABILITY. מדד זה מתאר את המבדק באוכלוסייה מסויימת ספציפית. מדדים אלו יידונו בפרק 3 ויודגמו בטבלה 2 שם.



## 1.7 שתי שיטות להערכה של מבדק רפואי

ישנן שתי גישות שונות, עם מאפיינים שונים ומטרות שונות להערכה מבדק רפואי.

### 1.7.1 הערכה קלינית- אבחנתית (דיאגנוסטית) של המבדק- תהליך אבחנתי

מה שמעניין את הרופא והחולה הנה הערכת תהליך אבחנתי באוכלוסייה של המטופלים. כל מפגש עם רופא במרפאה הנו תהליך אבחון, למטרות טיפול בחולה או אי-טיפול במי שאינו מאובחן כחולה. האם האבחנה של חולה ב- COVID19 נכונה? (נושא זה יידון בפרק 2).

### 1.7.2 הערכה טכנית של מבדק זהוי באוכלוסייה נבחרת של חולים ובריאים (פרק 3)

הערכה כזו מחשבת את הרגישות והסגוליות של תהליך לזהוי של מצב מחלה. ואולם, החשיבות של מדדים אלו בהבט הקליני הנה מוגבלת ביותר. (נושא זה יידון בפרק 3)

"a single test's sensitivity and specificity are of limited value to clinical practice"... sensitivity and specificity have no direct diagnostic meaning and vary across patient populations and subgroups within populations..."

Moons KGM , Harrell FE. Sensitivity and Specificity Should Be De-emphasized in Diagnostic Accuracy Studies Acad Radiol 2003; 10:670–672

לדוגמה **סריקה של אוכלוסייה לזיהוי** נשאים שנדבקו בנגיף הקורונה לצרכי בריאות הציבור : המדדים המעניינים הנם רגישות וסגוליות של התהליך כדי לדעת אחוז שאינם נשאים שנגלה מכלל אלו שאינם נשאים ואחוז הנשאים שנוהה בבדיקה מכלל אלו שהם נשאים. מובן שמבדק עם אחוז נמוך של זהוי נשאים ושאינם נשאים הנו מבחן לא יעיל?? וההפך- מבדק שיזהה נשאים באחוז גבוה או לא נשאים באחוז גבוה יהיה מבחן יעיל. ב- 17 לינואר 2020 הודיעה ה CDC האמריקאי כי יחל בבדיקת חום של נוסעים המגיעים מסין לנמלי התעופה של סן פרנסיסקו, ניו יורק ולוס אנג'לס. האם בדיקות חום יעילות לזהוי נשאים? לשלול נשאות? ומאידך, בדיקות רוק, משטח אף וגרון בשיטות מעבדה מזהה יותר נשאים ולא נשאים, והנו מבדק זהוי טוב יותר מאשר בדיקת חום. כך גם בנמלי התעופה של סין ומקומות אחרים בעולם.



### 1.8 מבט כללי: טבלאות השואה מסכמות- ההסברים בפרקים המתאימים

#### 1.8.1 השואה מבדק בסביבה הקלינית או הערכה טכנית של המבדק.

נגדיר להלן מראש את המאפיינים המבדילים בין שתי השיטות, אשר יפורטו ויוסברו בהמשך. נשתמש במונחים וקיצורים אשר יפורטו בהמשך. הטבלאות להלן נועדו לתת מבט רחב של ארגון המידע בספר.

מאפיין	הערכה קלינית, אבחון באוכלוסיה כללית	הערכה טכנית, זהו באוכלוסיה שהאבחנה ידועה
בחירת המדגם	לפי תוצאות המבדק - חיובי או שלילי	לפי אבחנה ידועה
המטרה	דיוק האבחון של מחלה מתוך כלל האוכלוסיה	דיוק זהויהמחלה מבין אלו שהאבחנה ידועה
כוון חישוב בטבלה 2X2	שורות	טורים
מהות	יכולות קליניות של המבדק	יכולות טכניות של המבדק באוכלוסיות מוגדרות
מדד חיובי	נבוי חיובי $PPV=P(S+ T+)$	רגישות $sensitivity=P(T+ S+)$
מדד שלילי	נבוי שלילי $NPV=P(S- T-)$	סגוליות $specificity=(PT- S-)$
טעויות חיוביות	$FPR = P(S- T+)$	$fpr=P(T+ S-)$
טעויות שליליות	$FNR=P(S+ T-)$	$fpr=P(T- S+)$
מדדי הבלדל: המדד מסכם את המידע המתוסף בשל המבדק	$PSI=PPV+NPV-1=$ $=PPV-FNR=NPV-FPR$	$Youden\ index=$ $J=sensitivity+pecificity-1=$ $=sensitivity-fpr=specificity-fnr$

מאפיין	הערכה קלינית, אבחון, באוכלוסייה כללית	הערכה טכנית, זהו באוכלוסייה שהאבחנה ידועה
מספר נבדקים מינימלי	$NND=1/PSI$	$nns=1/J$
מדדי יחס חיובי	Positive Predictive Ratio=PPR=PPV/FNR	positive likelihood ratio= $plr=$ $sensitivity/(1-specificity)$
מדדי יחס שלילי	Negative Predictive Ratio=NPR=FPR/NPV	negative likelihood ratio= $nlr=$ $(1-sensitivity)/specificity$
יחס צולב or=OR	OR=PPR/NPR	$or=plr/nlr$
מדדי דיוק (נכונות) OVERALL accuracy	Diagnostic Overall Accuracy= $\frac{A+D}{A+B+C+D}$	Detectability overall accuracy= $\frac{a+d}{a+b+c+d}$
למה משמש	<p>1. הערכת יכולת אבחון קליני של יחידים באוכלוסייה נתונה של מטופלים (עם שכיחות מחלה אופינית);</p> <p>2. הערכת ההמצאות <math>P(S+)</math> של המחלה</p> <p>3. הערכת מספר החולים והבריאים ומספר אלו שיאובחנו (או לא יאובחנו) בטעות.</p>	<p>1. הערכה טכנית של בדיקה רפואית, יכולות זהו חולים ובריאים באוכלוסייה</p> <p>2. הערכת הסתברות <math>P(T+)</math> לבדיקות חיוביות ושליליות</p> <p>3. הערכת אחוז הזהוי של מחלה (או העדר מחלה) בתוכניות סריקה.</p> <p>4. הערכת אחוז המושפעים מתוכניות בריאות הציבור כמו סגר בימי מגפת הקורונה (כמה % מהחולים יהיו בסגר? כמה אחוז מהבריאים יהיו בסגר וכד'). אבל לא כמה אנשים יתגלו.</p>

## 1.8.2 אנלוגיות למונחים סטטיסטיים

מאפיין סטטיסטי	הערכה קלינית, אבחון	הערכה ציבורית טכנית, זהו
השערת ה-0 במונחים סטטיסטיים $1-\alpha$	1-FPR=PPV	1-fpr=specificity
טעות חיובית (קובעים בטעות שיש מחלה). במונחים סטטיסטיים $\alpha$	FPR	fpr
השערה אלטרנטיבית במונחים סטטיסטיים $1-\beta$ POWER OF THE TEST	1-FNR=NPV	1-fnr=sensitivity
טעות שלילית (קובעים בטעות שאין מחלה) במונחים סטטיסטיים $\beta$	FNR	fnr

הטרמינולוגיה מובאת במאמרנו

Linn S. A new conceptual approach to teaching the interpretation of clinical tests. Journal of Statistics Education 2004;12:3.

**1.9 אחוז, שיעור ויחס**

מינוח נכון מבדיל בין המונחים אחוז, שיעור ויחס. לעיתים קרובות משתמשים בפרסומים במונחים אלו בצורה לא נכונה.

**1.9.1 אחוז**

אחוז percentage, fraction, הנו ערך במונה כחלק מערך כולל המכיל את הערך הנדון במכנה, שהוא

כלל האנשים עם התכונה. למשל: אחוז ההמצאות של מחלה הנו אחוז החולים מתוך כלל האוכלוסייה הכולל את החולים. לאחוז אין ממדים שכן מדובר במספר אנשים חלקי מספר אנשים. טווח האחוז הנו בין 0 ל 1 (כלומר בין 0 ל 100%). כל ההסתברויות הן אחוזים.

**1.9.2 שיעור**

**שיעור RATE** : שבר שבו ערך במונה אשר הנו חלק מערך כולל בזמן נתון במכנה.

למשל שיעור צפיפות ההיארעות (incidence density) בשנה ל 100,000 הנו מספר החולים כחלק מ-100,000 אנשים שנצפו באוכלוסיה במשך שנה אחת. זה המדד הניתן בסטטיסטיקות של רישום הסרטן. השעור נמדד בממדים של זמן/1 (למשל, שנה/1)

**1.9.3 יחס**

**יחס RATIO** הנו שבר שבו ערך מסוג אחד במונה וערך מסוג **אחר** במכנה.

למשל היחס בין מספר התפוחים למספר התפוזים בסלט. המימד הנו תפוזים/תפוחים. היחס יכול להיות כל מספר מ 0 עד אינסוף.

באפידמיולוגיה השתרשו מונחים מוטעים כמו "שיעור האבחנות המוטעות". המינוח הנכון היה צריך להיות אחוז האבחנות המוטעות מכלל האבחנות.

ראו מאמר בנושא זה

Elandt-johnson RC. Definition of rates: some remarks on their use and misuse.

American Journal of Epidemiology 1975;102:267-271

### 1.10 הערות למינוח בעברית

נשתמש באנגלית במונחים המקובלים כלהלן, למרות שהמינוח הנכון היה צריך להיות שונה. בעברית נשתדל לשמור על המינוח הנכון. העדפנו מינוח אינטואיטיבי.

שימו נא לב שנשתמש באותיות גדולות באנגלית לסימון מבדקים אבחנתיים ובאותיות קטנות למבדקי זהוי. ההבדלים יוסברו בפרקים 2,3 ומובאים כאן לסיכום כולל.

מינוח מקובל באנגלית בו ייעשה שימוש	מונח נכון יותר באנגלית	המינוח הנכון בעברית
True positive rate tpr, TPR	True positive fraction tpf, TPR	אחוז הבדיקות החיוביות הנכונות
False positive rate fnr, FNR	False positive fraction fnf, FPF	אחוז הבדיקות החיוביות השגויות, הטעויות החיוביות. זהה למינוח בעברית אחוז ה-"תוצאות חיוביות כוזבות" לדעתנו המונח כזב, שקר מכוון, יכול להיות מטעה כאן.
True negative rate tnr, TNR	True negative fraction tnf, TNF	אחוז האבחנות השליליות הנכונות.
False negative rate fnr, FNR	False negative fraction fnf, FNF	אחוז הבדיקות השליליות השגויות, הטעויות השליליות. זהה למינוח בעברית אחוז ה-"תוצאות שליליות כוזבות". לדעתנו המונח כזב, שקר מכוון, יכול להיות מטעה כאן.
Likelihood ratio	Likelihood ratio	המינוח בעברית הנו יחס הניראות. לדעתנו עדיף להשתמש ב"יחס הסבירות"
Follow-up study, Cohort study	Follow-up study	המינוח בעברית הנו מחקר עוקבה. לדעתנו עדיף להשתמש ב"מחקר מעקב".

המינוח הנכון בעברית	מונח נכון יותר באנגלית	מינוח מקובל באנגלית בו ייעשה שימוש
<p>תהליך אבחנותי, תהליך אבחון, מבדק לאבחון.</p> <p>אבחון מחלה או העדר אבחון מחלה <b>ביחידים, באנשים ספציפים</b>.</p>	<p>Medical test (in an individual)</p> <p>diagnostic test</p>	<p>Diagnostic test</p>
<p>תהליך זהוי, מבדק לזהוי (זהוי מחלה או העדר מחלה <b>באוכלוסיה</b>)</p>	<p>Detection test (in a population)</p>	<p>Detection test</p>
<p>חולים במובן הרחב כולל נגועים ללא סימפטומים</p>	<p>Sick, with a disease, unhealthy</p>	<p>Sick</p>
<p>בריאים במובן הרחב, כולל אלו שאינם נשאים של וירוס</p>	<p>Healthy</p>	<p>Healthy</p>



## 1.11 סריקה, ניטור ודיאגנוזה

נבחין בין פעולות שונות של בריאות הציבור :

**ניטור SURVEILLANCE** הנה פעולה רציפה של מוסדות בריאות הציבור כדי לאתר ולעקוב אחרי מצבי בריאות באוכלוסיה. לעיתים משתמשים בניטור האוכלוסיה כולה, ולעיתים בודקים במדגם בלבד. אפשר לנטר ההמצאות או ההיארעות של מחלות באוכלוסיה. הניטור מאפשר היערכות וטיפול במצבי בריאות באוכלוסיה. למשל ניטור מספר הנדבקים בנגיף הקורונה, בעזרת בדיקות תכופות של האוכלוסיה כולה, או מדגם במגזרים מסויימים של האוכלוסיה. זה מאפשר לאמוד את סכנות ההדבקות, להעריך מודלים של ההדבקות ולהכין את מערכת הבריאות לקראת האפשרויות של התגברות המחלה. יצויין שאם בבדיקה מתקבלות תוצאות של אנשים מזוהים, יש חובה אתית לקבל הסכמה לניטור. כמו כן ישנה חובה לדווח לאנשים המשתתפים בתוכנית האיתור על הממצאים לגביהם והממצאים בתוכנית בכללה.

מדדים חשובים להערכת דיוק הניטור הנם הרגישות והסגוליות, אשר יכולים לאמוד את אחוזי הזהוי הנכון של המחלה באוכלוסיה.

**סריקה SCREENING** הנה בדיקה של אנשים **יחידים** לאבחון מחלה כאשר לא ידוע על חשש לקיום מחלה אצלם. למשל, בדיקת אנשים ללא תסמינים, א-סימפטומטיים, כאשר לא ידוע על חשש הדבקות בנגיף הקורונה (לא ידוע על מגע עם חולי קורונה).

מדדים חשובים להערכת דיוק הסריקה הנם המנבא החיובי (PPV) והשלילי (NPV), אשר יכולים לאמוד את אחוזי האבחון הנכון של המחלה אצל אנשים יחידים.

**בדיקות אבחון** הן בדיקות לאבחון מחלה אצל אנשים שהם סימטומטיים (למשל בדיקות PCR אצל אנשים עם חום ושעול, או אוכלוסיות אשר קיים לגביהן חשש שנדבקו לאחר מגע עם חולה קורונה, או בשל מחלות רקע כגון השמנה, טיפול כימותרפי וכד.).

מדדים חשובים להערכת דיוק האבחון הנם המנבא החיובי (PPV) והשלילי (NPV), אשר יכולים לאמוד את אחוזי האבחון הנכון של המחלה אצל אנשים יחידים.

בפרקים הבאים נסביר את המדדים ומגבלותיהם.

## 2. הערכה קלינית-אבחנתית – מה שמעניין את הרופא והחולה.

### 2.1 מדדים בסיסיים של תהליך אבחנתי באוכלוסייה

הרופא והחולה שניהם מעוניינים בתהליך אבחנתי שיאבחן (ינבא) מחלה או העדר מחלה בצורה מדויקת. כך גם בתהליך של סריקה לזהוי מוקדם של מחלות.

להערכת התהליך מבחינה קלינית, נעשית השוואה בין תהליך אבחנתי שגרתי (זול ופחות מסוכן) מול התהליך הטוב יותר (והמדויק יותר), כלומר מול ה-GOLD STANDARD, ה-GS

נחאר את המידע בטבלה 2X2 (הקרויה: "טבלת שתיים על שתיים"). אם הנתונים בידנו ניתן לרשום:

טבלה 1

קריטריון מקובל - מצב הנבדקים למעשה

GOLD STANDARD

		S+	S-		
תוצאות הבדיקה או המבדק	T +	A	B	A+B	
	T -	C	D	D+C	

נבחן את מרכיבי הטבלה:

S מסמן את קיום המחלה (SICKNESS)

S+ מראה מחלה; S- מראה העדר מחלה.

T מסמן את המבדק:

T + מראה תוצאה חיובית המצביעה על מחלה; T- מראה תוצאה שלילית המצביעה על העדר מחלה.

A המקרים בהם המבדק חיובי באוכלוסיה והנבדקים אמנם חולים. אלו הם החיוביים האמיתיים

באוכלוסיה (מנקודת מבט של המבדק), כלומר ה- TRUE POSITIVES ( TP ).

B המקרים בהם המבדק חיובי והנבדקים באוכלוסיה אינם חולים. אלו הם החיוביים המדומים

מנקודת מבט של המבדק, כלומר ה- POSITIVES FALSE ( FP )

C המקרים בהם המבדק שלילי והנבדקים באוכלוסיה אמנם חולים. אלו הם השליליים המדומים מנקודת מבט

של המבדק) כלומר ה- NEGATIVES FALSE ( FN ).

D המקרים בהם המבדק היה שלילי והנבדקים באוכלוסיה אינם חולים. אלו הם השליליים האמיתיים מנקודת

מבט של המבדק, כלומר ה- NEGATIVES TRUE ( TN )

מובן שעמודות השוליים בטבלה 2 מתארות את תת- האוכלוסיות הבאות באוכלוסית הנבדקים :

A + B הינם כלל הנבדקים באוכלוסיה הנבדקת אשר המבדק קבע שהם חולים.

C + D הינם כלל הנבדקים באוכלוסיה הנבדקת אשר המבדק קבע שהם בריאים.

שימו לב כי הגדרנו את קבוצות המחקר שלנו על פי תוצאות המבדק : בחירת הנבדקים הנה לפי תהליך אבחנתי חיובי ( A+B ) או שלילי ( C+D ) כלומר אנו קובעים את הקבוצות המשוות על פי הממצאים לפי המבדק הנבדק ולא

על פי ה- GOLD STANDARD.

משום כך אין משמעות כלל ל- A+C או B+D.

על פי הגדרות אלו ניתן גם לרשום מחדש את טבלה 1 לפי תכונות הבדיקות (לאנשים) שיכללו בטבלה

טבלה 1

קריטריון מקובל - מצב הנבדקים למעשה

GOLD STANDARD

		S+	S-	
תוצאות הבדיקה או	T +	TP	FP	TP+FP
המבדק	T -	FN	TN	FN+TN

### 2.1.1. ההסתברות לאבחון נכון של מחלה - ערך האבחון החיובי

ההסתברות למחלה לאחר תהליך אבחנתי חיובי הנה ערך האבחון החיובי ה- Positive Predictive Value, PPV שהנו אחוז החולים מתוך אלו שהמבדק יקבע כחולים. במילים אחרות- מהי ההסתברות שנבדק שיקבע כחולה ע"י המבדק הנו באמת חולה.

ערך האבחון החיובי:

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

ניתן לראות בערך האבחון החיובי כהסתברות למחלה באוכלוסית הנבדקים שבטבלה לאחר המבדק החיובי כלומר: posttest probability of disease.

במילים אחרות, זו היא ההסתברות למחלה (S+) כאשר נתון שהמבדק היה חיובי (T+). נהוג לסמן הסתברות זו כ-P(S+|T+).

$$PPV = P(S+|T+)$$

Vecchio TJ. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations.

*N Engl J Med* 1966;**274**:1171-3.

### 2.1.2 ההסתברות לאבחון שגוי של מחלה- ה טעות החיובית (ה טעות בתוצאה חיובית)

ההסתברות להעדר מחלה לאחר תהליך אבחנתי חיובי הנה הטעויות החיוביות של התהליך אבחנתי, ה- FPR, False Positive Rate :

$$FPR = \frac{B}{A+B} = 1 - \frac{A}{A+B} = 1 - PPV$$

כלומר, המשלים לערך המנבא החיובי. במילים אחרות, זו היא ההסתברות למחלה (S-) כאשר נתון שהמבדק היה חיובי (T+). נהוג לסמן הסתברות זו כ-P(S-|T+).

$$FPR = P(S-|T+)$$

#### 2.1.2.1 שלילת אבחנה של מחלה *ruling out* a diagnosis of a disease

ככל שה PPV גדול יותר ה FPR נמוך יותר. נשאף ל PPV גבוה יותר כאשר העלות (האנושית או הכספית) של טעויות חיוביות גדולה יותר. במילים אחרות נהיה מוכנים להשקיע בתהליך אבחנתי יקר, או מורכב או פולשני אם טעות חיובית באבחון מחלה תהיה מסוכנת או יקרה יותר או תביא למבדקים פולשניים מסוכנים יותר. למשל: אבחון מוטעה של AIDS יביא לתוצאות חמורות מאד. לכן נעדיף להשתמש בבדיקה רפואית שבה PPV גבוה ו FPR נמוך. ככל ש FPR קטן יותר, קל יותר לעשות אבנה חיובית, כלומר ההסתברות לאבחנה חיובית נכונה גבוהה יותר ועולה ההסתברות של rulling in של מחלה.

#### 2.1.3 ההסתברות לאבחון נכון של העדר מחלה, ערך האבחון השלילי.

זו ההסתברות לאבחון נכון של העדר מחלה, כלומר ההסתברות שאין מחלה לאחר תהליך אבחנתי שלילי - ערך האבחון השלילי (Negative Predictive Value, NPV). זה אחוז הבריאים מתוך אלו שהמבדק יקבע כבריאים, או במילים אחרות- מהי ההסתברות שנבדק (מבין אוכלוסית הנבדקים בטבלה) שיקבע כבריא ע"י המבדק הנו באמת בריא?

ערך האבחון השלילי Negative Predictive Value

$$NPV = \frac{D}{C+D}$$

ניתן לראות בערך זה כהסתברות להעדר מחלה לאחר המבדק כלומר,

posttest probability of no disease.

במילים אחרות, זוהי ההסתברות להעדר מחלה (- S) כאשר נתון שהמבדק היה שלילי (T-). נהוג לסמן הסתברות זו כ-P(S-|T-).

$$NPV = P(S-|T-)$$

**2.1.4 ההסתברות לאבחון שגוי של העדר מחלה – הטעות השלילית (הטעות בתוצאה שלילית)**  
זו ההסתברות למחלה לאחר תהליך אבחנתי שלילי הנה הטעויות השליליות של המבדק:

$$FNR = \frac{C}{C+D} = 1 - \frac{D}{C+D} = 1 - NPV$$

כלומר המשלים לערך המנבא השלילי.

ניתן לראות בערך זה כהסתברות למחלה לאחר המבדק השלילי. במילים אחרות, זו היא ההסתברות למחלה (+ S) כאשר נתון שהמבדק היה שלילי (T-). נהוג לסמן הסתברות זו כך

$$FNR = P(S+|T-)$$

#### **2.1.4.1 אבחנה של מחלה *ruling in/out* a diagnosis of a disease**

ככל שה NPV גדול יותר ה FNR נמוך יותר. נשאף ל NPV גבוה יותר כאשר העלות (האנושית או הכספית) של טעויות שליליות גדולה יותר. במילים אחרות נהיה מוכנים להשקיע בתהליך אבחנתי יקר, או מורכב או פולשני שמאפשר אבחון בריאים, אם טעות שלילית באבחון מחלה (אי אבחון מחלה כשיש מחלה) תהיה מסוכנת או יקרה יותר. או תביא למבדקים פולשניים מסוכנים יותר. למשל: אי אבחון AIDS יביא לתוצאות חמורות מאד. לכן נעדיף להשתמש בבדיקה רפואית שבה NPV גבוה ו FNR נמוך.

ככל ש FNR קטן יותר, ההסתברות של אבחנה שלילית נכונה גבוהה יותר ועולה ההסתברות של rulling out של מחלה.

**דוגמאות : כיצד למעשה- נאסוף את הנתונים? כיצד נקבל את טבלה 1?**

#### **דוגמה פרוספקטיבית 1**

100 חולים שאובחנו (טנטטיבית) בחולי קורונה לפי הסיפור של מגע עם חולי קורונה נמצאים במעקב, ובמקביל נמצאים במעקב 100 אחרים שלא היו במגע עם חולי קורונה. זו תבנית מחקר מעקב פרוספקטיבי. בודקים לאורך זמן תסמינים כמו חום, שעול, ומבוצעת בדיקת PCR. כעבור שבוע או שבועיים בודקים כמה אחוז של אלו שאובחנו טנטטיבית אמנם חולים לעומתה האחרים. כך אפשר לאמוד יעילות ההערכה לפי סיפורי מגע עם חולי קורונה.

## דוגמה פרוספקטיבית 2

מרפאה לסקירת מערכות בהריון בדקה יעילות זהוי מומים.

1. נבחרו 1000 נבדקים אשר אצלם אובחנו מומים בסקירת המערכות ו- 1000 חולים אשר אצלם לא אובחנו מומים בסקירה.

2. נבדקו תיקים רפואיים של הילדים ואבחנות בלידה

הממצאים מורים  $PPV=80\%$ ,  $NPV=98\%$ ,  $FPR=20\%$ ,  $FNR=2\%$ .

שימו לב שהאוכלוסיה נבחרה על פי תוצאות סקירת המערכות, ורק אחר כך נעשתה האבחנה בזמן הלידה. זו תבנית מחקר חתך שבו נאספו הנתונים פרוספקטיבית.

ממצא ה- GOLD STANDARD

יש מום S+      אין מום S-

תוצאות סקירת המערכות מצביעות על מום	T +	800	200	1000
תוצאות סקירת המערכות מצביעות על העדר מום	T -	20	980	1000

### דוגמה פרוספקטיבית אצל אנשים בסיכון

מרפאה גסטרואנטרולוגית בדקה יעילות בדיקת דם סמוי לזהוי סרטן מעי גס אצל קרובי משפחה של חולים עם סרטן המעי הגס, שאצלם יש סיכון גבוה-של הופעת סרטן מעי, ועל כן מוצדקת בדיקה פולשנית.

1. פנו למתנדבים שהסכימו לעבור בדיקה פולשנית של קולונוסקופיה גם אם ממצאי הבדיקה לדם סמוי היתה שלילית. שימו לב שלא תמיד בדיקה פולשנית מוצדקת: לא נבצע קולונוסקופיה אצל אדם צעיר ללא תלונות רפואיות הקשורות למערכת העיכול, ללא הסטוריה משפחתית של סרטן מעי גס וללא ממצא חיובי של דם סמוי; בדומה, לא נבצע ביופסיה לנשים שעוברות ממוגרפיה ושלא נמצאה עדות אצלן לגוש בשד
2. נבחרו 100 נבדקים אשר אצלם בדיקת דם סמוי היתה חיובית, ו-100 אשר אצלם בדיקת דם סמוי לא היתה חיובית.
3. בוצעה קולונוסקופיה אצל כולם, ונקבעה האבחנה הנכונה. הממצאים מורים,  $PPV=80\%$ ,  $NPV=98\%$ ,  $FPR=20\%$ ,  $FNR=2\%$ .

שימו לב שהאוכלוסיה נבחרה על פי תוצאות המבחן המוקדם, בדיקת הסריקה, ורק אחר כך נעשתה הבדיקה הסופית והקובעת. מהלך זה הנו בהתאם להגיון הרפואי.

תוצאות הקולונוסקופיה,

ה-GOLD STANDARD

יש ממצאות      אין ממצאות

+S

-S

תוצאות דם סמוי  
חיוביות המצביעות  
על ממצאות

T +

80	20	100
2	98	100

תוצאות דם סמוי  
שליליות המצביעות  
על העדר ממצאות

T -



## 2.2 מה ההסתברות לאבחון מחלה

### 2.2.1 ההסתברות הקלינית הכוללת למחלה

נניח שרופא צריך לדווח לקבוצה של חולים על ההסתברות למחלה לאחר שהתקבלו כל תוצאות הבדיקה.

(חיוביות או שליליות). סה"כ ההסתברות למחלה לקבוצת החולים לאחר ביצוע הבדיקה:

$$\frac{A}{A+B} + \frac{C}{C+D} = PPV + FNR$$

הרופא יאמר שאבחן חלק מהחולים, אך לא את כולם, ויש להניח שישנם עוד חולים שלא אובחנו עד כה, ששעורם ה-FNR. תהיה עוד תחלואה, הטעויות השליליות. מכאן-

$$\left[ \frac{A}{A+B} + \frac{C}{C+D} \right] - PPV = [PPV + FNR] - PPV = FNR$$

היחס בין האבחון הנכון לכלל האבחונים של המחלה (נכון ולא נכון) הנו

$$\frac{PPV}{(PPV + FNR)}$$

## 2.2.2 מה ההסתברות הקלינית להעדר מחלה

### 2.2.2.1 ההסתברות להעדר מחלה לאחר ביצוע המבדק (חיובי או שלילי) הנה:

$$\frac{D}{C+D} + \frac{B}{A+B} = NPV + FPR$$

הרופא יאמר שאבחן חלק מהבריאים, אך לא כולם, ויש עוד בריאים שלא התגלו, ששעורם ה-FPR. כלומר, ישנם בריאים שלא אובחנו כך - הטעויות החיוביות (אבחון מחלה בטעות). היחס בין האבחון הנכון לכלל האבחונים של המחלה (נכון ולא נכון) הנו

$$\frac{NPV}{(NPV + FPR)}$$

### 2.2.3 אחוזי תוספת המידע

מדדים של אחוז תוספת המידע מעל הידוע מהמצאות הנם : **Percet gain**

אחוז תוספת המידע מתוך המידע הידוע גם ללא המבדק.

$$\text{Percet gain for a positive test} = \frac{PPV - \text{Prevalence}}{\text{Prevalence}}$$

$$\text{Percet gain for a negative test} = \frac{NPV - (1 - \text{Prevalence})}{1 - \text{Prevalence}}$$

אם נחבר את אחוזי תוספת המידע נקבל

$$= \frac{PPV - \text{Prevalence}}{\text{Prevalence}} + \frac{NPV - (1 - \text{Prevalence})}{1 - \text{Prevalence}} =$$

$$= \frac{PPV}{\text{Prevalence}} - 1 + \frac{NPV}{1 - \text{prevalence}} - 1 = \frac{PPV}{\text{Prevalence}} + \frac{NPV}{1 - \text{prevalence}} - 2$$

כלומר : תוספת המידע הכולל של תוצאה חיובית או שלילית של המבדק הנה סיכום אחוזי הנבוי החיובי מההמצאות המחלה והנבוי השלילי מהמצאות העדר מחלה (פחות 2 ) 100 תוצאות חיוביות ו 100% תוצאות שליליות, כלומר 200% שהוא המקסימום של המידע השלילי והחיובי שהיה יכול להתקבל). מובן מאיליו שככל שמבחן טוב יותר אחוז המידע הכולל שיתקבל יהיה גבוה-יותר.

## 2.2.4 ההסתברות למבחן קליני חיובי ושלילי

### Likelihood of positive test and of negative test

ההסתברות שהמבדק יהיה חיובי הנה:

$$L_+ = \frac{A+B}{A+B+C+D}$$

במילים אחרות, זו היא ההסתברות לתוצאת מבחן חיובית  $P(T+)$ . זו ההסתברות הכוללת מצבים שבהם התוצאה החיובית נכונה, ה-TP, כשיש מחלה, או לא נכונה, ה-FP כלומר כאשר אין מחלה.

ההסתברות שהמבדק יהיה שלילי  $P(T-)$  הנה:

$$L_- = \frac{C+D}{A+B+C+D}$$

במילים אחרות, זו היא ההסתברות לתוצאת מבחן שלילית (נכונה, הכוללת מצבים שבהם הממצאים השליליים נכונים שאין מחלה ה-TN או לא נכונים כאשר יש מחלה, ה-FN).

## 2.2.5 הערכת ההמצאות (prevalence):

בדרך כלל ההמצאות מתקבלת מחוץ לתהליך ההערכה ממידע חיצוני (למשל המצאות מחלות סרטן במדינה לפי רישום הסרטן). האומדן נכון רק אם האוכלוסיה הנבדקת הנה מייצגת את האוכלוסיה הכללית. במקרה כזה ההמצאות באוכלוסיה הנה

$$P(S+) = \frac{A+B}{T} = \frac{A+B}{A+B+C+D}$$

אחוז הבריאים באוכלוסיה ניתן לאומדן על ידי  $P(S-) = 1 - P(S+)$ . יודגש - הנוסחות נכונות רק אם ההמצאות באוכלוסית המחקר לזהוי זהה להמצאות באוכלוסיה הכללית.

## 2.3 טעויות בדגימה לפי המבדק - הקבלה לטרמינולוגיה סטטיסטית.

### 2.3.1 טעות שלילית וחיובית בסטטיסטיקה ובאבחון על ידי בדיקה רפואית

נסמן אחוזי הטעויות החיוביות כאלפא באוכלוסית החולים (patients)  $\alpha_p$  - כ-  $\alpha_p$

האות  $p$  יכולה גם להצביע על כך שחישוב של הטעות החיובית הזו נעשה באוכלוסיה הכללית

(population) ולא באוכלוסית מחקר מצומצמת (ראה להלן, פרק 3) וגם שזו ההסתברות הצפויה

(predicted) לטעות לכוון החיובי בבדיקה. ה-  $\alpha_p$  תשמש לציון ההסתברות לטעות מסוג ראשון, "הטעות

החיובית" - שבה אנו טוענים שיש ממצא פתולוגי על פי הבדיקה המצביע על מחלה, כביכול, אך אנו טועים.

$$FPR = \alpha_p$$

בדומה נסמן אחוזי הטעויות השליליות כבטא באוכלוסית החולים (patients) כ-  $\beta_p$ .

גם כאן האות  $\alpha$  יכולה להצביע על כך שחישוב של הטעות השלילית הזו נעשה-באכלוסיה הכללית (population) ולא באוכלוסית מחקר מצומצמת (ראה להלן) וגם שזו ההסתברות הצפויה (predicted) לטעות לכוון השלילי בבדיקה. ה-  $\beta_p$  תשמש לציון ההסתברות לטעות מסוג שני, "הטעות השלילית" - שבה אנו טוענים שאין ממצא פתולוגי בתהליך האבחנתי המצביע על העדר מחלה, כביכול, אך אנו טועים.

$$FNR = \beta_p$$

כך, "בכוון מאוזן" (השורות) של טבלה 1, כלומר דגימה לפי המבדק (לפי טבלה 1):

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

$$\beta_p = \frac{C}{C+D}$$

ולכן:

$$1 - \alpha_p = PPV$$

$$1 - \beta_p = NPV$$

### 2.3.2 העוצמה בסטטיסטיקה והעוצמה באבחון על ידי בדיקה רפואית

על פי ההגדרות לעיל נובע ש-NPV אנלוגי לעוצמת המבחן הסטטיסטי ההסתברות לגלות שאין מחלה כאשר אמנם אין מחלה. ה-FNR אנלוגי לטעות בהשערות סטטיסטיות האלטרנטיביות שאינן השערת ה-0 כלומר

שאין מחלה. העוצמה של הבדיקה הנה  $1 - \beta$  הנה על פי יכולתה לדחות השערת ה-0 שיש מחלה, כלומר

ההסתברות שאין מחלה, ה-NPV של תהליך האבחנתי.

במילים אחרות: ממצא חיובי בבדיקה מתאים להשערת ה-0 של החוקר שיש מחלה. העוצמה, POWER, המבדק בסביבה הקלינית הנה ביכולות לדחות את השערת ה-0 שיש מחלה! ולהראות את ההשערה האלטרנטיבית שאין מחלה.

### 2.3.3. אנלוגיה השערות ה-אפס סטטיסטיות והשערות אבחון על ידי בדיקה רפואית.

השערת האפס של רופא הנה שיש מחלה (אחרת לא היה מבצע את הבדיקה). זו ההסתברות שיש מחלה מתוך אלו שיש להם ממצא פתולוגי, כלומר PPV.

כדאי לשים לב לאנלוגיה (למעשה- זהות מוחלטת) בין הערכת אבחון והתאוריה הסטטיסטית המוכרת. בסטטיסטיקה נהגים לבחון את "השערת ה-0" the null hypothesis מול השערת המחקר. אם השערת המחקר שונה מספיק לעומת השערת ה-0 (למשל- אם הממוצע של קבוצת הטיפול A במחקר שונה מספיק מממוצע קבוצת הביקורת B שלא קבלה טיפול), קובעים שיש שוני בין שתי הקבוצות. בדרך כלל מוכנים לקבל חפיפה של כ- 5% בתוצאות של שתי הקבוצות. כלומר: מוכנים לקבל שב- 5% מהמחקרים נקבע בטעות שיש הבדל בין הקבוצות A ו- B, למרות שאין הבדל כזה למעשה (נטעה לכוון החיובי, FP).

שימו לב סמנטית-טרמינולוגית: ממצא חיובי (ממצא פתולוגי בתהליך האבחנת) הנו השערת ה-0 שיש מחלה. הטעות בהשערת האפס הנה FPR ההסתברות שיש טעות ואין מחלה למרות ממצא חיובי בתהליך האבחנת. יש לציין את הדמיון לשיטה הסטטיסטית הרגילה: החוקר שמבצע את ההערכה הטכנית של המבדק מניח מראש (ורוצה לשלול) שיש מחלה.

תכלית הבדיקה (למשל: בדיקה לזיהוי COVID19, שפעת או סרטן) הנה לגלות את המחלה, ואנו בודקים אם התכשיר יעיל ומסוגל לתת תוצאות חיוביות (שיש מחלה) קלינית המעניינת את הרופא והחולה. זו השערת ה-0 של הרופא- יש מחלה סמנטית, הטרמינולוגיה כאן הפוכה לתהליך בחינת השערות סטטיסטיות בדרך כלל: ממצא חיובי רפואי (פתולוגי) - מראה את השערת ה-0; ממצא שלילי רפואי שולל את השערת ה-0.

### 2.3.4 טבלת אנלוגיה של אבחון להשערות סטטיסטיות

כאשר מגדירים את הטעויות על פי הבדיקה יש הרושמים את טבלה 1 לעיל כך כאשר תאי הטבלה מבוטאים באחוזים או בהסתברויות):  
טבלה 1 (באחוזים)

קריטריון מקובל - מצב הנבדקים למעשה

GOLD STANDARD

		S+	S-	
		חולים	בריאים	
תוצאות הבדיקה	T +	$1 - \alpha_p$	$\alpha_p$	100%
	T -	$\beta_p$	$1 - \beta_p$	100%

### 2.3.5 סיכום אנלוגיה לטרמינולוגיה סטטיסטית ואבחון:

ניתן כאן לראות אנלוגיה לבדיקת השערות סטטיסטיות אלא שכאן העצמה של הבדיקה שהנה  $1 - \beta_p$  הנה על פי יכולתה לדחות השערת ה-0 שיש מחלה.

הרופא מניח מראש (ורוצה לשלול) שיש מחלה, שכן אחרת לא היה מבצע את המבדק.

זו השערת ה-0 של הרופא. ממצא שלילי שולל את השערת ה-0 של הרופא כלומר השערת העבודה של הרופא, הנה שיש מחלה (ולכן מתבצע המבדק), ורצוי לבחור תהליך אבחנתי עם יכולת גבוהה (עוצמה) כדי לשלול את השערת ה-0 הזו.

העצמה, POWER של המבדק הנה יכולתו לדחות את השערת ה-0 שיש מחלה!. ממצא חיובי- תומך בהשערת ה-0 (אי אפשר לשלול את השערת ה-0); ממצא שלילי שולל את השערת ה-0.

**אם כך:**

**ההשערה התחלתית**, "השערת ה-0" של הרופא: הרופא מניח (ורוצה לשלול) שיש מחלה

ההשערה האלטרנטיבית של הרופא: אין מחלה.

**טעות מסוג ראשון**  $a_p$  הנה הטעות שבה דוחים את השערת ה-0 בטעות, כלומר שוגים ולא דוחים את השערת ה-0 וקובעים שיש מחלה (בדיקה אבחנתית חיובית) למרות שאין מחלה.

**טעות מסוג שני**  $\beta_p$  הנה הטעות שבה דוחים את ההשערה האלטרנטיבית בטעות, כלומר שוגים ודוחים את ההשערה האלטרנטיבית וקובעים שאין מחלה (בדיקה אבחנתית שלילית) למרות שיש מחלה.  
**עוצמה** של הבדיקה האבחנתית: היכולת לזהות את ההשערה האלטרנטיבית (שאין מחלה).

המציאות (שהיא GOLD STANDARD)

יש הבדל בין הקבוצות ניתן לדחות את השערת ה-0 החלטה על פי תוצאות הבדיקה	TPR=PPV השערת ה-0 $1 - a_p$	FPR= type I error= $a_p$ error	100%
	אין הבדל בין הקבוצות לא ניתן לדחות את השערת ה-0	FNR= type II error= $\beta_p$ error	TNR=power=NPV $1 - \beta_p$



## 2.4 מדדי הבדל – מדד PSI כמדד החשוב ביותר לאבחון מחלה או העדרה

- Connell FA, Koepsell TD. Measures of gain in certainty from a diagnostic test. American Journal of Epidemiology 1985;121:744-753
- Linn S, Grunau DP. New patient-oriented summary measure of net total gain in certainty for dichotomous diagnostic tests. Epidemiol Perspect Innov 2006;3:11.

למרות חשיבות ה-PPV, אין בערכו המוחלט כדי לתאר את חשיבותו של המבדק. תהליך אבחנתי חשוב רק כאשר ביצעו מוסיף מידע.

כאשר רופאים מתכוונים לאבחן מחלה בעזרת המבדק, מטרתם לדעת יותר על ההסתברות שיש מחלה אצל אדם יותר מאשר היה הצפוי לפי שכיחות המחלה. כלומר, לאחר הפעלת תהליך אבחנתי, היינו מצפים שנוהה יותר חולים מאשר היה צפוי לפי השכיחות באוכלוסיה P(S+).

מדד לתהליך אבחנתי **חיובי** מוצלח הינה איפוא תוספת המידע המאפשרת אבחון חיובי  $G_+$ :

$$G_+ = PPV - prevalence = PPV - P(S+) > 0$$

בדומה, נצפה לזהות נכונה יותר בריאים, לאחר תהליך אבחנתי **שלילי**, מאשר היינו מצפים ממידע מוקדם של ההסתברות להעדר מחלה P(S-).

מדד לתהליך אבחנתי **שלילי** מוצלח הינה איפוא תוספת המידע המאפשרת אבחון שלילי  $G_-$ :

$$G_- = NPV - (1 - prevalence) = NPV - P(S-) > 0$$

### כזכור לעיל:

**יחס תוספת המידע החיובי** (תוספת מידע לאחר ממצא חיובי לעומת לאחר ממצא שלילי): זהה ליחס סך כל התוצאות החיוביות והשליליות (טבלה 1)

$$\frac{PPV - prevalence}{NPV - (1 - prevalence)} = \frac{G_+}{G_-}$$

### 2.4.1 מדד סיכום והבדל

**ה"כ תוספת המידע**  $G$  חיובי ושלילי לגבי תהליך אבחנתי הוא:

$$\begin{aligned} \text{Total gain in certainty} &= G_+ + G_- = \\ &= PPV - Prevalence + NPV - (1 - Prevalence) = \\ &= PPV + NPV - 1 \end{aligned}$$

גודל ההמצאות איננה משפיע על תוספת המידע!

נציין איפוא : מדד זה מסכם את כל הידוע מהפעלת תהליך אבחנתי, כלומר, מסכם את כל הידוע על אבחון (נבוי) המחלה בעזרת המבדק מטבלה 1

לכן נקרא לו **מדד מסכם מנבא PSI** שניתן לציינו באות היונית המתאימה  $\psi$

$$\text{Predictive summary index} = \text{PSI} = \text{Total gain in certainty} = \psi = \\ = \text{PPV} + \text{NPV} - 1$$

**2.4.2 אינדקס PSI בדגימה לפי המבדק (טבלה 1 לעיל) - מדד כולל לאבחון**

כאמור לעיל הטעויות בהערכת תהליך אבחנתי הן

$$FNR = \alpha_p = \frac{C}{C+D}$$

$$FPR = \beta_p = \frac{B}{A+B}$$

אנחנו מעוניינים להקטין ככל האפשר את הטעויות כלומר נהיה מעוניינים שסך הטעויות יהיה 0

$$FNR + FPR = \alpha_p + \beta_p = \frac{B}{A+B} + \frac{C}{C+D} = 0$$

נגדיר :

$PSI = \text{predictive summary index} = \psi$  (the letter PSI in Greek)

$$\psi = 1 - (FPR + FNR)$$

מדד זה מסכם את יכולת האבחון הנכונה של תהליך אבחנתי : סך האבחנות הנכונות החיוביות והשליליות.

אם אין טעויות כלל

$$PSI = \psi = 1$$

אם יש טעויות ביכולת האבחנה (הנבוי) המדד קטן מ- 1

$$PSI = \psi = 1 - (\alpha_p + \beta_p)$$

יוער שכך נכון אם אין הבדל מהותי (בחומרה או בתוצאות) בין טעויות מסוג ראשון ושני בתהליך האבחנתי שמבצע הרופא. כלומר כאשר טעויות מסוג FN או FP מסוכנות באותה מידה. אחרת יש צורך לשקלל את חשיבות הטעויות ואמנם כזכור

$$PPV + FNR = 1$$

$$NPV + FPR = 1$$

מכאן

$$PPV + NPV = 2$$

$$PPV + NPV - 1 = 1$$

נסכם איפוא

$$PSI = \psi = 1 - (\alpha_p + \beta_p) = (1 - \alpha_p) + (1 - \beta_p) - 1 = PPV + NPV - 1$$

i.e.,

$$PSI = \psi = \frac{A}{A+B} + \frac{D}{C+D} - 1$$

### 2.4.3 הצגה שונה של PSI על פי טבלה 2

אם נבטא את המדד במונחים של טבלה 2 להלן, תוך שימוש בחוקי בייס:

$$PSI = \psi = \frac{\frac{a}{a+c} P(S+)}{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)} + \frac{\frac{d}{b+d} P(S-)}{\frac{d}{b+d} P(S-) + \frac{c}{a+c} P(S+)} - 1$$

### 2.4.4 כמוצע תוספת המידע הכולל מתוצאות חיוביות ושליליות של המבדק

$$G_+ = \frac{A}{A+B} - \frac{B}{A+B} = PPV - FPR = \frac{A-B}{A+B}$$

$$G_- = \frac{D}{C+D} - \frac{C}{C+D} = NPV - FNR = \frac{D-C}{C+D}$$

מכאן:

$$\frac{G_+ + G_-}{2} = \frac{1}{2} \left[ \frac{A-B}{A+B} + \frac{D-C}{D+C} \right]$$

$$\frac{1}{2} \left[ \frac{A-B}{A+B} + \frac{D-C}{D+C} \right] = \frac{1}{2} \left[ \frac{AD+AC-BD-BC+AD-AC+BD-BC}{(A+B)(C+D)} \right]$$

$$= \frac{1}{2} \frac{2AD-2BC}{(A+B)(C+D)} = \frac{AD-BC}{(A+B)(C+D)} =$$

$$\frac{AD-BC}{(A+B)(C+D)} + 1 - 1 = \frac{AD-BC+AC+AD+BC+BD}{(A+B)(C+D)} =$$

$$= \frac{2AD+AC+BD}{(A+B)(C+D)} - 1 =$$

$$= \frac{A(C+D)+D(A+B)}{(A+B)(C+D)} - 1 = \frac{A}{A+B} + \frac{D}{C+D} - 1 = PPV+NPV-1=PSI$$

#### 2.4.5 טווח המדד ומשמעותו

כאשר

$$PSI = \psi = 0$$

המבדק הינו חסר ערך שכן:

$$\alpha_p = 1 - \beta_p$$

$$FPR = NPV$$

המבדק אידיאלי כביכול כאשר

$$PSI = \psi = 1$$

$$PPV + NPV = 2$$

*i.e.*

$$PPV = 100\%$$

$$NPV = 100\%$$

$$FNR = 0$$

$$FPR = 0$$

כאשר :

$$-1 < \psi < 0$$

המבדק מוטעה תמיד ומוצא למעשה-את הבריאים (כחולים) וההיפך. לעולם לא נזהה נכונה חולים או בריאים אלא נטעה בכל האבחנות.

$$PSI = -1$$

$$-1 = 1 - (\alpha_p + \beta_p)$$

i.e.

$$2 = \alpha_p + \beta_p$$

מכאן :

$$PPV = 0\%$$

$$NPV = 0\%$$

$$FNR = 100\%$$

$$FPR = 100\%$$

המדד **מינימלי**, כאמור כאשר הטעויות החיוביות והשליליות מקסימליות.

המדד **מקסימלי**, כאמור כאשר הטעויות החיוביות והשליליות מינימליות.

$$PSI = \psi \rightarrow \max$$

$$PPV \rightarrow \max, \text{ i.e., } FPR \rightarrow \min$$

and

$$NPV \rightarrow \max, \text{ i.e., } FNR \rightarrow \min$$

כאשר הטעויות החיוביות והשליליות שוות ל-0 (אין טעויות) המדד מקסימלי  $\psi = 1$ .

$$FNR = 0, FPR = 0$$

$$PSI = \psi = 1$$

#### 2.4.6 מדד PSI כמדד הבדל

כזכור ניתן לבטא מדד PSI לפי ההפרש בין הנבוי החיובי לטעויות בנבוי השלילי, כלומר:

$$\begin{aligned} PSI = \psi &= PPV + NPV - 1 = \\ &= PPV - (1 - NPV) = \\ &= PPV - FNR \end{aligned}$$

במילים אחרות, מדד PSI מקסימלי כאשר יותר אבחנות חיוביות כחולים הנם באמת של אנשים חולים ופחות אבחנות של נבדקים כבריאים הנם למעשה-חולים (כלומר פחות טעויות שליליות בתוצאות הבדיקה)

כזכור ניתן לבטא את PSI כהפרש בין הנבוי השלילי לטעויות בנבוי החיובי, כלומר:

$$\begin{aligned} PSI = \psi &= PPV + NPV - 1 = \\ &= NPV - (1 - PPV) = \\ &= NPV - FPR \end{aligned}$$

במילים אחרות, מדד PSI מקסימלי כאשר יותר אבחנות שליליות הנן באמת של אנשים בריאים ופחות אבחנות חיוביות הנן של נבדקים בריאים (כלומר פחות טעויות חיוביות בתוצאות הבדיקה).

תאור גרפי של ההבדלים (יידון בנפרד)

תאור גרפי של PPV לעומת FNR יאפשר להשוות מבדקים דיאגנוסטיים. תאור גרפי כזה יהיה אנלוגי ל- ROC curve להלן. נקרא לתאור גרפי כזה Predictive ROC Curve. מעשית, ה- pROC הנה עקומה של PPV בציר Y לעומת FNR בציר ה-X. הגרף יאפשר הערכת מדדים רציפים של תהליכי אבחנה, כמו מדידת לחץ דם. המסקנות של גרף כזה תהינה זהות למסקנות מגרף אנלוגי של NPV לעומת FPR.

#### 2.4.7 שגיאת התקן של PSI

PPV ו-NPV הנם יחסים, כלומר אחוזים

השונות של אחוז p תלויה בסה"כ המקרים N מבוטאת על ידי p ועל ידי המשלים  $q=1-p$

הנה כידוע

$$\frac{pq}{N}$$

ושגיאת התקן הנה

$$SE_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{N}} = \sqrt{\frac{pq}{N}}$$

וכשיש שני יחסים שנבדקים השונות הנה סכום השונות של כל יחס כלומר

$$\frac{p_1 q_1}{N_1} + \frac{p_2 q_2}{N_2}$$

ושגיאת התקן הנה אז

$$\sqrt{\frac{p_1 q_1}{N_1} + \frac{p_2 q_2}{N_2}}$$

מדד PSI מסכם שני מדדי אחוזים קרי ערך הנבוי החיובי והשלילי. מכאן נחשב שגיאת התקן של PPV

$$p_1 = PPV = \frac{A}{A+B}$$

$$q_1 = 1 - PPV = FPR = \frac{B}{A+B}$$

$$N_1 = A+B$$

לכן השונות של PPV הנה

$$\frac{p_1 q_1}{N_1} = \frac{AB}{(A+B)^3}$$

מטעמים דומים השונות של NPV הנה

$$\frac{CD}{(C+D)^3}$$

השונות הכללית הנה

$$\frac{AB}{(A+B)^3} + \frac{CD}{(C+D)^3}$$

ושגיאת התקן הנה

$$SE_{PSI} = \sqrt{\frac{AB}{(A+B)^3} + \frac{CD}{(C+D)^3}}$$

**2.4.8 נוסחה להשוואת PSI ממבדקים אבחנתיים שונים הנה על כן**

$$t = \frac{PSI_1 - PSI_2}{\sqrt{(SE_{PSI_1})^2 + (SE_{PSI_2})^2}}$$

1. Youden EJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer 1950; 32-35
2. Salmi LR. Re: Measures of gain in certainty from a diagnostic test. American Journal of Epidemiology 1986; 123: 1121-1122

### 2.4.9 שימוש ב- PSI

ניתן להשתמש ב- PSI להשוואת מבדקים אבחנתיים כדלקמן :

1. השוואה בין יישום של אותו תהליך דיאגנוסטי באוכלוסיות שבהן קימת המצאות - PREVALENCE שונה : באיזו אוכלוסיה המבדק נותן יותר מידע? ברור שהגורם שמשפיע כאן הנה ההמצאות (כיון שהתהליך הנו אותו תהליך עם רגישות וסגוליות זהה).
2. השוואה בין שני מבחנים או מבדקים דיאגנוסטיים שונים באותה אוכלוסיה (אותה המצאות של המחלה). מי מהם נותן יותר מידע (ומראש ברור שההבדל הנו בטיב המבדק – כלומר הרגישות והסגוליות של התהליך ולכן PPV וה NPV של התהליך- כיון שההמצאות הנה אותה הימצאות).
3. השוואה בין שני יכולות אבחון של אותו מבחן או תהליך אבחנתי המתבצע על ידי אותו רופא/מאבחן בזמנים שונים : אפשר כך לעריך מתי עלתה יכולת האבחון של הרופאים. מעקב אחר PSI של צות רפואי יוכל להעריך היעילות של החינוך הרפואי וההכשרה של הצות.

### 2.4.10 מדד PSI כמדד הבדל ו NND

PSI מאפשר לחשב מספר מינימלי של בדיקות הנחוצות כדי לאבחן נכון מחלה (אבחון נכון של מחלה או העדר מחלה).

מדד מוכר מאפידמיולוגיה אנליטית הנו ה NNT. זהו מדד המיועד להמחיש הבדלים בין קבוצות חולים המקבלות טיפולים שונים, והוא "המספר המינימלי של חולים שיש לטפל בהם בתרופה חדשה-כדי לראות שיפור במחלה, למעשה, Number needed to treat, NNT. המדד מנסה לאמוד את המשמעות של הבדלי היארעויות (incidence) של המחלה (או תופעותיה) בין הקבוצה המטופלת לקבוצה שאינה מטופלת.

דוגמה : הבדלים כאשר בודקים תוצאה טובה של טיפול (החלמה) :

במחקר הבודק שני טיפולים, טיפול חדש A וטיפול מקובל, טיפול בסיסי (baseline) או פלצבו B נמצאה היארעות של החלמה  $R_A$  ו-  $R_B$  בהתאמה.  $R_A$  הנו אחוז ההצלחה בקבוצת המחקר.  $R_B$  הנו אחוז ההצלחה בקבוצת הביקורת.

$$R_A = 0.15$$

$$R_B = 0.10$$

הבדל ההסתברויות של ההיארעות ( RD , rate difference )



$$RD_{A-B} = R_A - R_B = 0.05$$

אחת הדרכים למדוד את חשיבות הטיפול החדש A לעומת B הנה לחשב כמה חולים, יחסית, יושפעו חיובית מהטיפול :

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 שעורי התופעות בשתי קבוצות המחקר :

$$NNT = \frac{1}{RD}$$

בדוגמה לעיל :

$$NNT_{A-B} = \frac{1}{RD_{A-B}} = 1/0.05 = 20$$

מנקודת מבט סטטיסטית, נצטרך לטפל בכ- 20 חולים כדי שלחולה אחד לפחות תהיה תועלת מהטיפול החדש A, מעבר למספר החולים שכבר הבריאו או הגיבו לטיפול המשמש להשוואה B.

באנלוגיה ל-NNT, נוכל להשתמש ב PSI כמדד הבדל ולחשב את המספר המינימלי של נבדקים שיש לבדוק (להפעיל לגביהם את המבדק) כדי לאבחן נכונה חולה אחד (או אדם אחד ללא מחלה)

$$\text{(minimal) Number needed to diagnose (predict)} = NND = \frac{1}{PSI}$$

$$\begin{aligned} NND &= \frac{1}{PSI} = \frac{1}{(PPV + NPV - 1)} = \\ &= \frac{1}{(1 - FPR) + (1 - FNR) - 1} = \frac{1}{1 - (FPR + FNR)} = \frac{1}{1 - errors} \end{aligned}$$

מענין לציין שעבור תהליך אבחנתי אידיאלי, שבו אין טעויות כלל אזי NND יהיה 1 כלומר גם חולה אחד שיבדק ימצא נכון. מאידך אם אחוז ה טעויות הנו 100% הרי כידוע אי אפשר לבצע חלוקה ב- 0 אשר תביא לטעות אבחון אינסופית. במבחן שתמיד שוגה- מספר אינסופי של חולים ידרש כדי למצוא אבחנה נכונה NND .

ברור שהטוח NND נגזר מטוח של PSI

Range :

$$-1 < PSI < 1$$

$$-\infty < NND < \infty$$

#### 2.4.11 מדד PSI ההסתברות לאבחנות נכונות

אפשר להראות ש PSI הנו הבדל ההסתברויות המשותפות JOINT PROBABILITIES של אבחנות נכונות PPV\*NPV לעומת הטעויות FNR-FPR :

$$\begin{aligned} PPV * NPV - FPR * FNR &= PPV * NPV - (1 - PPV) * (1 - NPV) = \\ &= PPV + NPV - 1 \end{aligned}$$

כלומר PSI מהווה הסתברות המידע הנכון שמתקבל "נטו" לאחר שהחסרנו את ההסתברות לטעויות.

#### 2.4.12 מדד PSI כמדד איכות היכולת לאבחן

נראה ש PSI הנו למעשה מדד לאיכות כוללת של תהליך האבחון. עד כמה התהליך מאבחון נכון מחלה או מצב בריאות במישור הקליני?

נניח שידוע כי ההמצאות באוכלוסיה הכללית של סרטן שד הנה 10%.

אם ה PPV של ממוגרפיה לאבחון מחלה אצל אוכלוסית מטופלים, חולים ולא חולים-, הנה 80% הרי בדיקה טובה יותר מניחוש על סמך ההמצאות ב 70% יותר.

$$D_x(+)=\text{diagnostability of a disease} = PPV - P(D+)$$

מדד זה מהווה מדד איכות של הממגרפיה כתהליך אבחון של מחלה..

מבחן אבחון טוב שכדאי להשתמש בו לאבחון מחלה כיון שיאבחן יותר מאשר הניחוש לפי ההמצאות

$$D_x(+)=\text{diagnosticability of a disease} > 0$$

When

$$PPV > P(D+)$$

מבחן אבחון חסר ערך, למשל ממוגרפיה, מאבחנת נכון גידולים באחוז זהה להמצאות הידועה לנו ממילא. במקרה כזה הממוגרפיה איננה טובה לאבחון חולות.

$$D_x(+)=\text{diagnosticability of a disease} = 0$$

When

$$PPV = P(D+)$$

מבחן אבחון לקוי ומיותר ועדיף לא לבצעו לאבחון קליני - הממוגרפיה מאבחנת מחלה נכון פחות מאשר ההמצאות

$$D_x(+)=\text{diagnosticability of a disease} < 0$$

When

$$PPV < P(D+)$$

וכך לגבי אבחון העדר מחלה : כאשר ההמצאות של העדר מחלה הנה 90% הרי אם ה NPV של ממוגרפיה לאבחון העדר מחלה אצל אוכלוסית מטופלות-חולות ולא חולות- הנה 95% הרי הבדיקה טובה יותר ב 5% מניחוש קליני על סמך ההמצאות בלבד ללא ביצוע הבדיקה.

$$D_x(-)=\text{diagnostability of no disease} = NPV - P(D-)$$

PSI יהיה לכן מדד של יכולת האבחון כוללת (של מחלה והעדר מחלה)

$$\begin{aligned} PSI &= D_x(+) + D_x(-) = [PPV - P(D+)] + [NPV - (1 - P(D+))] = \\ &= PPV + NPV - 1 \end{aligned}$$

מדד זה מהווה מדד איכות של הממוגרפיה כהליך אבחון של העדר מחלה.

### 2.4.13 יש 5 מצבים אפשריים של PSI

$$PSI=1$$

המבדק אידיאלי. אין אבחון מוטעה.  $FPR = 0$  וגם  $FNR = 0$

$$0 < PSI < 1$$

המבדק טוב ומביא מידע אבחוני על המחלה מעל הידוע לנו מלכתחילה- ההמצאות. ככל ש PSI גדול יותר מ-0 ומתקרב ל-1, הבדיקה טובה יותר. ערך ה PSI מראה בכמה אחוזים האבחנה טובה יותר ומספקת מידע רב יותר מאשר תהליך אבחנתי חסר ערך.

תהליך חסר ערך

$PSI=0$

PSI=0 כאשר  $PPV=50\%$  וגם  $NPV=50\%$  כלומר לאבחנים הנכונים יש הסתברות של הטלת מטבע. המבדק חסר ערך.

$PSI<0$

המבדק מטעה. סך האבחונים (של תוצאות חיוביות ושליליות של המבדק) קטן מתהליך אבחנתי חסר ערך. כאשר

$PSI=-1$

הבדיקה מטעה באבחון ב 100% מהמקרים.

#### 2.4.14 מדדי ערך benefit של מדדי אבחון

כאשר אנחנו מחשבים PPV ו NPV לאבחון מחלה, הרי בהכרח אנו טועים טעויות חיוביות ושליליות. אם לכל פעולת אבחון (למשל בדיקה רפואית) יש עלות, ראוי לחשב בכמה אחוז האבחון הנכון גדול מאחוז האבחון המוטעה. נגדיר לכן כדלקמן

$$\text{benefit of diagnosing a disease} = PPV - FNR = PPV - (1 - NPV) = PSI$$

$$\% \text{benefit of diagnosing disease status} = \frac{PSI}{PPV}$$

המדד מראה מה אחוז "רוח נקי במידע" לגבי האבחון יש מהפעלת הבדיקה הרפואית, מתוך ה PPV בנכוי הטעויות השליליות.

מדד זה זהה גם לאבחון בריאים

$$\text{benefit of negative diagnosis} = NPV - FPR = NPV - (1 - PPV) = PSI$$

Thus

$$\% \text{benefit of negative diagnosis} = \frac{PSI}{NPV}$$

המדד מראה מה אחוז "רוח נקי במידע" לגבי האבחון יש מהפעלת הבדיקה הרפואית, מתוך ה NPV – בנכוי הטעויות החיוביות. נראה אחר כך שהמדד אנלוגי ל  $EF\% = \text{etiologic fraction percent among the exposed}$  במחקר מקרה ביקורת באפידמיולוגיה אנליטית. המדד זהה למדדי יחוס של האבחנות להלן.

## 2.5 מדדי יחס - אמינות trustworthiness

### 2.5.1 יחס אמון ביכולת (או בשלמות) אבחון חיובי = סבירות לאבחון חיובי (אנלוג של *plr* להלן)

#### Positive Predictive Ratio PPR

נגדיר "יחס סבירות לאבחון חיובי": יחס בין PPV לאחוז הממצאים השליליים השגויים מתוך הבדיקות השליליות. במילים אחרות: **עד כמה נוכל לבטוח בשלמות האבחנות החיוביות**

$$PPR = \frac{TPR}{FNR} = \frac{PPV}{FNR} = \frac{PPV}{1 - NPV} = \frac{P(S+ | T+)}{P(S+ | T-)}$$

כלומר זהו היחס בין ההסתברות לאבחן נכונה מחלה להסתברות של אי אבחון בטעות של מחלה. מדד כזה יכול למדוד את יעילותו של המבדק כדי לאבחן מחלה.

$PPR = \text{The likelihood of making positive diagnosis} =$

$$= \text{the effectiveness of a test to make a positive diagnosis} = \frac{PPV}{1 - NPV} = \frac{PPV}{FNR}$$

המדד אנלוגי ל- *plr* בזהוי מחלה.

במונחים של הסתברות סטטיסטית מקובל לסמן את ה טעות של אי אבחון מחלה כשיש מחלה כשגיאית  $\beta$  ואת הטעות של אבחון מוטעה של מחלה (כשאין מחלה) כשגיאית  $\alpha$ . היכולת הסטטיסטית שלנו לגלות מחלה כאשר זו קיימת הנה העצמה power של המבדק.

נסמן באות  $p$  את הטעויות של האבחון (prediction, ניבוי) באוכלוסייה (population)

מכאן:

$$PPR = \frac{1 - \alpha_p}{\beta_p}$$

במונחים של טבלה מס' 1

$$PPR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

נראה אחר כך במונחי משפט בייס (פרק 4):

$$\begin{aligned} PPR &= \frac{P(S+|T+)}{P(S+|T-)} = \frac{PPV}{FNR} = \\ &= \frac{\frac{P(T+|S+) P(S+)}{P(T+|S+) P(S+) + P(T+|S-) P(S-)}}{\frac{P(T-|S+) P(S+)}{P(T-|S+) P(S+) + P(T-|S-) P(S-)}} = \\ &= \frac{\frac{P(T+|S+) P(S+)}{P(T+)}}{\frac{P(T-|S+) P(S+)}{P(T-)}} \end{aligned}$$

כלומר

$$\begin{aligned} PPR &= \frac{P(T+|S+) P(S+) P(T-)}{P(T-|S+) P(S+) P(T+)} = \\ &= \frac{P(T+|S+) P(T-)}{P(T-|S+) P(T+)} = \frac{\text{sensitivity} P(T-)}{fnr P(T+)} = \frac{\text{sensitivity} / (1 - \text{sensitivity})}{P(T+) / (1 - P(T+))} \end{aligned}$$

ובסידור אברים אחר

$$PPR = \frac{\text{sensitivity odds}}{P(T+) \text{ odds}}$$

במונחים של טבלת מדדי זהוי במחקר באוכלוסייה מלאכותית של חולים ובריאים (טבלה 2, פרק 3)

$$PPR = \frac{\frac{\frac{a}{a+c} P(S+)}{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}}{\frac{\frac{c}{a+c} P(S+)}{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)}} =$$

$$= \frac{\frac{a}{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}}{\frac{c}{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)}}$$

### 2.5.1.1. משמעות PPR יחס הסבירות לאבחון חיובי של מחלה

חשיבותו של ה-PPR - מדידת האמון שלנו בסבירות של אבחון (חיובי) של המחלה מעבר למה שהיינו יכולים להסיק מהמצאות.

ככל שערך PPR גבוה יותר המבדק טוב יותר. אפשר לסמוך יותר על הבדיקה לאבחון המחלה. PPR נותן לנו ארון trustworthiness טוב יותר שנצליח לאבחון את המחלה ושאבחון כזה יהיה אמין יותר.

ככל ש PPR גבוה יותר, תשובה חיובית של הבדיקה הרפואית טובה יותר להחליט שאמנם יש מחלה כלומר- **RULING IN של המחלה טוב יותר.**

ככל ש- PPR גדול יותר, אבחנו יותר נכון חולים כאשר היה תהליך אבחנתי חיובי, וטעינו פחות (אי אבחנת מחלה כשיש מחלה) כאשר היה המבדק שלילי בטעות כלומר שואפים שה-PPV גבוה וה-FNR נמוך.

לדוגמה: אדם נבדק בדיקת דם לקורונה בשדה התעופה אבחון חיובי מוטעה עלול לגרם לעיכוב ואבדן טיסה. אבחון שלילי מוטעה (בשלב של לפני המחלה הקלינית) עלול לאפשר עליה למטוס לאדם חולה, אם גם ללא תסמינים, אשר עלול להדביק את נוסעי המטוס והצוות.

לדוגמה: אשה בהריון באה לבדיקת סונוגרפיה על מנת לזהות מום מולד אפשרי בעובר. חשוב שתהיה בטוחה שהבדיקה אמינה ומאבחנת את המומים טוב יותר, עם מעט טעויות שליליות FN. חשוב יהיה לנבדקת להשתמש בסונוגרפיה שיש לה PPR גבוה.

### 2.5.1.2 שלושה מצבי PPR

קימים שלושה-מצבים עיקריים (נראה אחר כך שהמצבים האלו מקבילים למובן של ערכי ה-  $plr$ ):

PPR = 1

המבדק איננו מוסיף דבר. אחוז ההסתברות של אבחון נכון זהה לאחוזו אי אבחון מוטעה. לתשובה חיובית של המבדק ולתשובה שלילית, יש אותה הסתברות שיש מחלה. המבדק חסר ערך.

PPR < 1

ההסתברות שתהליך האבחנתי חיובי יאבחן נכונה מחלה קטנה מהסתברות שהמבדק שלילי יטעה (ויש מחלה). אם כך, המבדק מסוכן ומטעה!.

PPR > 1

המבדק יאבחן מחלה נכון יותר מאשר יטעה וישלול המחלה בטעות (למרות שיש מחלה). אם אבחון נכון של המחלה חשוב כדאי להשתמש בתהליך האבחנתי כני"ל: ככל ש-PPR גדול יותר מ-1 יש לנו בטחון בתהליך האבחנתי. כך לדוגמה במצבים כמו אבחון מחלת הקורונה, אבחון סרטן, אבחון AIDS, אבחון מומים מולדים כאשר יש חשש חמור מטעות של אי אבחון מחלה

- הדבקת אחרים על ידי חולה קורונה לא מאובחן
- אי טיפול במחלת סרטן לא מאובחנת
- הדבקה באידס על ידי חולה או נשא לא מאובחן
- אי אבחון מום מולד חמור בסקירת מערכות על ידי סונוגרפיה

PPR גבוה- מוליך לבטחון גבוה יותר בסבירות התוצאות החיוביות המחלה *ruling in* של מחלה.

*ruling in* of the likelihood of a diagnosis

ובנוסף ככל ש PPR גבוה יותר אנחנו מצפים שנאבחן את המחלה נכון יותר, ולכן אם התוצאה שלילית, אפשר בבטחון רב יותר לשלול את סבירות אבחנת המחלה *ruling out*.

*ruling out* of the likelihood of a diagnosis



### 2.5.1.3 PPR כסכו

מנקודת מבט סטטיסטית ורפואית, ה PPR - הנו הסיכוי ODDS למבחן רפואי חיובי שיאבחן נכונה חולים, לעומת הסיכוי למבחן רפואי שלילי מוטעה, ה - false negative שיאבחן בטעות חולים כבריאים. למשל: אם ה- PPR הנו 2, הרי הסיכוי שבדיקה חיובית, תאבחן נכונה חולים הנו פי 2 לעומת שבדיקה שלילית תאבחן חולים בטעות כבריאים. במילים אחרות: 2 מתוך 3 חולים יאובחנו כחולים.

יוער שמכאן ברור שיחס יחסי הסבירות החיובי והשלילי (להלן) הנו יחס יחסי הסיכויים כלומר odds ratio, ה- OR של אבחון מחלה כפי שייראה להלן.

### 2.5.2 יחס סבירות לאבחון שלילי

#### Negative Predictive Ratio NPR

נגדיר "יחס סבירות לאבחון שלילי" יחס בין FPR ל- NPV (במונחים של טבלה 1)

$$NPR = \frac{FPR}{TNR} = \frac{FPR}{NPV} = \frac{1 - PPV}{NPV} = \frac{P(S- | T+)}{P(S- | T-)}$$

במילים אחרות: זה הוא יחס בין ההסתברות לאבחן בטעות מחלה להסתברות לאבחון נכון העדר מחלה

$$NPR = \frac{1 - PPV}{NPV} = 1 / \text{The likelihood effective negative diagnosis} = \frac{FPR}{NPV}$$

מדד כזה יכול למדוד את יעילותו של המבדק כדי לאבחן העדר מחלה. עד כמה נוכל לבטוח בשלמות (ביעילות) באבחון בריאים

$$NPR = \text{The effectiveness of the test ability to make a negative diagnosis} = \frac{FPR}{NPV}$$

המדד אנלוגי ל-  $nlr$  בזהוי העדר מחלה

במונחים של הסתברות סטטיסטית מקובל לסמן את הטעות של אי אבחון מחלה כשיש מחלה כשגיאת  $\beta$  ואת הטעות של אבחון מוטעה של מחלה (כשאין מחלה) כשגיאת  $\alpha$ . היכולת הסטטיסטית שלנו לגלות העדר מחלה כאשר יש ממצא שלילי הנה העצמה power של המבדק.

לכן

$$NPR = \frac{\alpha_p}{1 - \beta_p} = \frac{\alpha_p}{\text{power}}$$

במונחי אוכלוסית היעד באבחון קליני, כלומר טבלה 1 בפרק 2

$$NPR = \frac{\frac{B}{A+B}}{\frac{D}{C+D}}$$

זה הוא אם כן היחס בין ההסתברות לתהליך אבחנתי שיאבחן נכונה העדר מחלה מסך הבדיקות שבוצעו להסתברות שהמבדק יאבחן מחלה בטעות כלומר FPR.

נראה אחר כך במונחים של משפט בייס

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

וגם

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

לכן

$$NPR = \frac{P(T+ | S-) P(S-)}{P(T+ | S-) P(S-) + P(T+ | S+) P(S+)} \bigg/ \frac{P(T- | S-) P(S-)}{P(T- | S-) P(S-) + P(T- | S+) P(S+)} =$$

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

$$NPR = \frac{P(T+ | S-) P(T-)}{P(T- | S-) P(T+)} = \frac{fpr P(T-)}{tnr P(T+)} =$$

$$= \frac{(1 - \text{specificity}) * [1 - P(T+)]}{\text{specificity} P(T+)} = \frac{1}{\text{odds specificity}} \frac{1}{\text{odds } P(T+)}$$

מכאן ברור: ככל שיש יותר בדיקות חיוביות וככל שהסגוליות עולה NPR קטן.

במונחי אוכלוסית מחקר נבחרת, כלומר במונחי טבלה 2 של פרק 3

$$NPR = \frac{\frac{b}{b+d} P(S-)}{\frac{b}{b+d} P(S-) + \frac{a}{a+c} P(S+)} \Bigg/ \frac{\frac{d}{b+d} P(S-)}{\frac{d}{b+d} P(S-) + \frac{c}{a+c} P(S+)} =$$

$$= \frac{\frac{b}{b+d} P(S-) + \frac{a}{a+c} P(S+)}{\frac{d}{b+d} P(S-) + \frac{c}{a+c} P(S+)}$$

### 2.5.2.1 משמעות יחס סבירות לאבחון שלילי

ככל שערך NPR נמוך יותר המבדק טוב יותר לשלילת מחלה: ככל ש-NPR קטן יותר, אבחנו בריאים נכון יותר כאשר היה תהליך אבחנתי שלילי, וטעינו פחות כאשר היה המבדק חיובי. כש NPR נמוך יותר, תשובה שלילית של הבדיקה, תהיה אמינה יותר, והמבדק טוב יותר לשלילת מחלה! המדד אנלוגי ל-  $nlr$  בזהוי מחלה (להלן). ככלל, NPR קטן נותן לנו בטחון טוב יותר באבחנה שאין מחלה כאשר המבדק שלילי. לדוגמה: לגבי אדם שחושדים כי נדבק ב-AIDS מעוניינים מאד שהאבחנה השלילית של המחלה תהיה אמינה. כלומר ששלילת המחלה תהיה נכונה באחוז גבוה (NPV גבוה) ושהטעות החיובית תהיה נמוכה (FPR נמוך). חשוב יהיה לכן להשתמש בבדיקה עם שיש לה NPR נמוך.

### 2.5.2.2 שלושה-מצבי NPR

NPR= 1

המבדק אינו מוסיף דבר לשלילת המחלה אחוז (ההסתברות של) האבחון הנכון של העדר מחלה זהה לאחוז של אבחון מחלה מוטעה. לתשובה שלילית של המבדק ולתשובה חיובית, יש אותה הסתברות שלמעשה-אין מחלה. המבדק חסר ערך.

NPR < 1

**ככול ש NPR קטן יותר, טועים פחות כשקובעים שאין מחלה. כלומר- צודקים יותר באבחון מצב של העדר מחלה.** ההסתברות שהמבדק יאבחן נכונה העדר מחלה גדולה מהסתברות שהמבדק חיובי יטעה (ולמעשה-אין מחלה). אם כך, אנחנו יכולים לסמוך על תשובה שלילית של המבדק יותר מאשר על תשובה חיובית. **המבדק טוב יותר לשלילת מחלה (ופחות טוב לאבחון או נבוי מחלה).**

NPR > 1

**ככול ש NPR גדול יותר, טועים יותר כשקובעים שאין מחלה. כשאין מחלה, המבדק יאבחן נכונה העדר מחלה באחוז נמוך יותר מאשר יטעה ויאמר שיש מחלה בטעות (למרות שאין מחלה).**

אם אבחון נכון של העדר המחלה חשוב, למשל אבחון סרטן ואבחון AIDS. כאשר יש **חשש חמור מאיבחון מוטעה של מחלה לא רצוי להשתמש בתהליך האבחנתי כנ"ל: ככל ש-NPR גדול יותר מ-1 יש פחות בטחון בתהליך האבחנתי לשלילת מחלה והתהליך מטעה יותר.**

NPR נמוך יותר מוליך לבטחון גבוה יותר בתהליך האבחנתי לשלילת המחלה כשתוצאת הבדיקה הרפואית שלילית. במילים אחרות - ככל ש NPR נמוך יותר אנחנו מצפים שנאבחן את העדר המחלה נכון יותר. *ruling out* של מחלה טוב יותר כלומר *ruling out of the likelihood of diagnosis*

משום כך, ולכן אם התוצאה של בדיקה רפואית חיובית (המורה על נבדק חולה), אפשר בבטחון רב יותר לאבחן שיש מחלה *ruling in of the likelihood of diagnosis*. כלומר *ruling in*

### 2.5.2.3 NPR מסיכוי

מנקודת מבט סטטיסטית ורפואית, ה- NPR הנו מסיכוי למבחן רפואי חיובי שיאבחן נכונה חולים, לעומת מסיכוי למבחן רפואי שלילי מוטעה, ה- false negative שיאבחן בטעות חולים כבריאים. למשל: אם ה NPR הנו 2, הרי מסיכוי שבדיקה חיובית, תזוהה נכונה חולים הנו פי 2 לעומת שבדיקה שלילית תזוהה חולים בטעות כבריאים. במילים אחרות: 2 מתוך 3 חולים יזוהו כחולים. יוער שמכאן ברור שיחס יחסי הסבירות החיובי והשלילי (להלן) הנו יחס יחסי הסיכויים כלומר ה odds ratio של זהו מחלה כפי שייראה להלן.

הגדרה אלטרנטיבית ל NPR

הכוונה לקבוע NPR כזה כך שנשאף לתהליך אבחנתי טוב יותר יהיה זה שבו ה- NPR גבוה-יותר. הצגה אינטואיטיבית יותר של NPR : קל יותר להשתמש בהופכי של ה- NPR, ה-

$$\frac{1}{NPR} = \frac{NPV}{FPR}$$

קל יותר להשוות בין מדד זה ל- PPR כי שניהם באותו כוון.

$$NPR_s = NPR (\text{alternative}) = \frac{NPV}{1-PPV} = \frac{TNR}{1-TPR} = \frac{1-FNR}{FPR} = \frac{1-\beta_p}{\alpha_p} = \frac{D/C+D}{B/A+B}$$

כך, ממש כמו לגבי PPR, נשאף לתהליך שבו NPR גדול יותר. NPR יקבל משמעות מקבילה ל- PPR. זהו אם כן היחס בין ההסתברות לתהליך אבחנתי **שיגלה** נכון **העדר** מחלה טוב יותר לבין ההסתברות שהמבדק יראה שיש מחלה בטעות (FPR). ככל שערך זה **גדול יותר**, כך המבדק **טוב יותר**. ככל ש- NPR גדול יותר, כך "פיספסנו" פחות בריאים (והגדרנו אותן בטעות כחולים) או 1/ זיהינו נכונה יותר בריאים. קימים שלושה-מצבים עיקריים :

$$NPR_a = 1$$

המבדק איננו מוסיף דבר : אחוז (ההסתברות של) טעויות (אבחנה מוטעית כחולה) זהה לאחוז האבחנה הנכונה של בריא). אין טעם להשתמש בתהליך אבחנתי שכזה על מנת לשלול מחלה. יש לתהליך האבחנתי יכולת לזהות נכונה מצב בריאות ממש כמו הטלת מטבע. לתשובה שלילית של המבדק ולתשובה חיובית, יש אותה הסתברות שלמעשה-אין מחלה. המבדק חסר ערך.

$$NPR_a > 1$$

המבדק טוב. התהליך יאבחן **נכון** העדר מחלה יותר כאשר יאבחן בטעות מחלה.

$$NPR_a < 1$$

המבדק **מטעה** : זיהה יותר חולים בטעות (שיהיו למעשה-בריאים) מאשר יגלה בריאים שהם אמנם בריאים.

### 2.5.3 *ruling in* ו- *ruling out* על ידי PPR ו- NPR

PPR גבוה יותר - מוליך לבטחון גבוה-יותר בתהליך אבחנתי חיובי של המחלה *ruling in* של מחלה.

מאידך גם- ככל ש PPR גבוה יותר אנחנו מצפים שנאבחן את המחלה נכון יותר, ולכן אם התוצאה שלילית, אפשר בבטחון רב יותר לשלול את המחלה כלומר ההסתברות של *ruling out* גבוהה יותר.

NPR נמוך יותר מוליך לבטחון גבוה-יותר בתהליך האבחנתי לשלילת המחלה כשתוצאת הבדיקה הרפואית שלילית. במילים אחרות - ככל ש NPR נמוך יותר אנחנו מצפים שנאבחן את העדב המחלה נכון יותר. כאשר התוצאה שלילית *ruling out* של מחלה טוב יותר.

מאידך גם אם התוצאה של בדיקה רפואית חיובית (המורה על נבדק חולה), אפשר בבטחון רב יותר לאבחן שיש מחלה *ruling in*.

מכאן: תוצאה חיובית כאשר PPR גבוה יותר או NPR נמוך יותר מאפשר *ruling in* בבטחון רב יותר (בהסתברות גבוהה יותר).

תוצאה שלילית כאשר PPR גבוה יותר או NPR נמוך יותר מאפשר *ruling out* בבטחון רב יותר (בהסתברות גבוהה יותר).

### 2.5.4 יחס PPR ל- NPR

הסימטריה של טבלה 1 מביאה לנוסחה המעניינת הבאה:

$$\frac{PPR}{NPR} = \frac{\frac{TPR}{FNR}}{\frac{FPR}{TNR}} = \frac{PPV}{FNR} \frac{NPV}{FPR} = \frac{\frac{A}{A+B}}{C} \frac{\frac{D}{C+D}}{B} = \frac{AD}{BC} = ODDS RATIO = OR$$

היחס בין PPR ל- NPR הנו היחס הצולב של טבלה 1. נראה אחר כך שהיחס הצולב של טבלה 1 זהה ליחס הצולב של טבלה 2 כלומר

$$\frac{PPR}{NPR} = \frac{AD}{BC} = ODDS RATIO_{table1} = OR = or = odds ratio_{table2} = \frac{ad}{bc} = \frac{plr}{nlr}$$

נראה אחר כך שהמדד אנלוגי ל  $EF = \text{etiologic fraction percent among the exposed}$  במחקר מקרה ביקורת באפידמיולוגיה אנליטית. המדד זהה למדדי יחוס של האבחנות להלן.

## 2.6 מדדי ייחוס של האבחנה = מדדי ערך של האבחנה

Attributable percent of a positive diagnosis

עד כמה מהאבחון הנו בגלל המחלה? כמה מאחוז האבחנה הנכון ניתן לייחס למחלה אצל המטופל? במילים אחרות: איזה חלק של ה PPV או ה NPV ניתן לייחס (הנו בר ייחוס) למחלה? נגדיר מדדי ייחוס:

$$\begin{aligned} \text{Attributable percent of a positive diagnosis} &= \frac{PPV - FNR}{PPV} = \\ &= \frac{PPV - (1 - NPV)}{PPV} = \frac{PPV + NPV - 1}{PPV} = \frac{PSI}{PPV} \\ &= \frac{1 - (FNR + FPR)}{PPV} \end{aligned}$$

מדד הייחוס מראה מה אחוז האבחנות הנכונות החיוביות בנכוי אחוז האבחנות השליליות כלומר הרוח BENEFIT "הנקי" של אבחנות נכונות לאחר נכוי האבחנות המוטעות השליליות מתוך אחוז האבחנות החיוביות הנכונות. זה מדד לאחוז אבחון נכון לאחר הורדת הסכנה שבאי אבחון מחלה.

נראה להלן שהמדד אנלוגי למדד ייחוס של זהו המחלה, ושניהם אנלוגיים למדדי ייחוס באפידמיולוגיה מחקרית-סיבתית, כלומר אנלוגיים למדד החלק שהוא בר ייחוס מתוך החשופים לגורם סיכון Attributable percent of a exposed.

מדד אנלוגי אחר הנו מדד מקביל לאבחנת העדר מחלה

$$\begin{aligned} \text{Attributable percent of a negative diagnosis} &= \frac{NPV - FPR}{NPV} = \\ &= \frac{NPV - (1 - PPV)}{NPV} = \frac{NPV + PPV - 1}{NPV} = \frac{PSI}{NPV} \\ &= \frac{1 - (FNR + FPR)}{NPV} \end{aligned}$$

## 2.7 מדד דיוק כולל של האבחנה

הדיוק של תהליך אבחנתי יכול להמדד על פי אחוז ההצלחות של אבחון נכון של מחלה או העדר מחלה

נגדיר מדד דיוק אבחנתי

$$\text{Diagnostic Accuracy} = \frac{A + D}{A + B + C + D}$$

מדד אפשרי של דיוק כולל של תהליך אבחנתי באוכלוסייה צריך להתחשב גם בהמצאות וגם בגודל האוכלוסייה, כלומר

$$\frac{A+D}{A+B+C+D} = \frac{TP+TN}{N}$$

או באמדן

$$\frac{A+D}{A+B+C+D} = \frac{PPV * (A+B) + NPV * (C+D)}{A+B+C+D}$$

במחלה נדירה A ו-C קטנים. לכן הדיוק יהיה בערך

$$\frac{PPV * (A+B) + NPV * (C+D)}{A+B+C+D} \approx \frac{PPV * B + NPV * D}{B+D}$$

מאוחר יותר נראה את הקשר של מדד זה להמצאות ולמדדים אחרים של הערכת המבדק

## 2.8 הערכת ההמצאות

בטבלה 1 הנדגמת לפי תוצאות המבדק, ההמצאות הנה המצאות הנכונה באוכלוסייה

$$Prevalence = \frac{A+C}{A+B+C+D} = \frac{TP+FN}{N}$$

ההערכה הזו נכונה לאוכלוסייה שבה חושבה הטבלה 1 בפרק 2. נראה אחר כך שנחוץ מידע **משלים ממקור חיצוני** (אשר לא ניתן להערכה מתוך הנתונים) על ההמצאות באוכלוסייה שבה מיושם המבדק, כדי לחשב את ה-PPV וה-NPV מנתוני מדדי הזהוי. (פרק 4)

## 2.9 הערכת המבדק למעשה

### 2.9.1 מתי ניתן להשתמש בתהליך אבחנתי.

נניח שקיים תהליך אבחנתי שאין בו דופי: הרגישות והסגוליות שלו היא 100%, וכך גם ערכי האבחון החיובי והשלילי. האם נוכל להמליץ על ביצוע תהליך כזה בכל מקרה? תהליך "אידיאלי" כזה יכול להיות ניתוח וביופסיה של פתולוגיה חשודה. אולם- האם ננתח לב של כל אדם המתלונן על כאבים בחזה? האם ניתן לבצע פתיחת בטן (לפרוטומיה) בכל כאב בטן? ברור איפוא שתהליך אבחנתי שניתן להשתמש בו הינו כזה כאשר ניזקו ועלותו נמוכים מיתרונות הגילוי והאבחון של המחלה. תהליך אבחנתי שכדאי לנקוט בו הינו כזה אשר:



- מוביל לפעולות (טיפול למשל) אשר יטיבו את מצב הנבדק. כלומר אם המבדק מגלה מחלה כאשר ניתן עדיין לטפל בה, למנוע את התפשטותה או השנותה.
- מונע פעולות אשר ירעו או יסכנו את מצב הנבדק ללא הכרח.
- מוסיף מידע : כלומר net gain במידע גדול מ-0.
- איננו מסוכן יותר מהמחלה עצמה
- הפעלת המבדק אינה נוגדת את כללי האתיקה כמו שמירה על פרטיות, הסכמת המטופל, שיוניות והוגנות, שיקולי רוח והפסד מנקודת מבט של המטופל, אחריות חברתית וסולידריות, דאגה לדורות הבאים.

## 2.9.2 מדוע לא תמיד ניתן להעריך מבדקים אבחנתיים לפי טבלה 1

במקרים רבים לא ניתן לבצע את המבדק היקר או הפולשני יותר אצל כל הנבדקים :

1. ברור שבדרך כלל אי אפשר לבצע תהליך פולשני אצל אלו שלגביהם נקבע שתהליך האבחנתי הפשוט הנו שלילי (אין עדות למחלה).

יתרה מכך : אם מבצעים את המבדק עבור **מחלות נדירות**, סביר להניח שמספר התוצאות החיוביות יהיה קטן. משום כך יהא צורך לבדוק בתהליך האבחנתי במספר גדול (אלפים) של נבדקים עד שיאסף מספר מספיק גדול של תוצאות חיוביות (המצביעות על מחלה) אשר יאפשר הערכת המבדק.

תהליך האבחנתי טוב יותר יהיה יקר יותר ולכן לא יהיה זמין לכל הנבדקים.

2. לעתים מתבררת האבחנה הנכונה (ה- GS) רק לאחר **זמן ארוך של מעקב**. אולם מעקב כזה איננו תמיד אפשרי מהסיבות הבאות :

- כדי לעקוב אחר כל אלו שאובחנו כחולים יש צורך במשאבים ובזמן.
- קשה להצדיק כלכלית זימון למעקב נבדקים שלגביהם נקבע שהם בריאים (ללא ממצא בבדיקה).
- קשה להצדיק את זימון למעקב ולבדיקות נבדקים שלגביהם נקבע שהם בריאים (ללא ממצא בבדיקה).
- הנכונות של נבדקים שלגביהם נקבע שהם בריאים (ללא ממצא בבדיקה) לבוא למעקב הנה נמוכה.

**בנית טבלה מס' 1 איננה תמיד אפשרית כאשר רוצים לבחון טכנולוגיה חדשה :**

נניח שברצוננו להכניס לשימוש המצאה חדשה- אשר מאבחנת טוב יותר (יתכן, כך אנחנו טוענים) מחלה מסוימת. האם נוכל להפעיל את הבדיקה החדשה- על אוכלוסיות גדולות, ואחר כך להפעיל את ה- GOLD STANDARD גם אצל אלו שנמצאו שליליים? לדוגמה:

נניח שאנחנו רוצים להכניס לשימוש גלולה עם מצלמה לאבחון גידולים ומחלות במעי הדק.

- לא נוכל בדרך כלל לגייס אוכלוסיה כללית לנסוי בגלולה כיון שיעילותה לא ידועה.
- לא ידועים הסיבוכים או תופעות הלוואי של השימוש בגלולה
- אולי ניתקל בקשים אתיים לבצע את הנסוי עם התכשיר החדש.
- נצטרך לגייס מספר גדול של אנשים על מנת לזהות מספר מספיק של מחלות סרטן במעי הדק (מחלה נדירה) מה שיהיה יקר ומסורבל.

דוגמאות להעדר בדיקת ה- GS בבדיקות אבחנתיות במונחי טבלה 1:

לא נוכל לקבל את A-ו B בטבלה 1 לעיל משום שחלק מאלו שאובחנו לא יכלו או לא ירצו (מסיבות אישיות, כספיות ואחרות) לבצע את המבדק המלא, היקר יותר והפולשני יותר. נוכל לדעת רק את סך אלו שלגביהם היה תהליך אבחנתי חיובי A+B.

דוגמה לתהליך אבחנתי ללא בדיקת GS לאחר קבלת ההיסטוריה הרפואית

בדרך כלל נבחנת יכולתו של הרופא הצעיר לעומת ה- GOLD STANDARD של הרופא הבכיר. ואולם בשל מגבלות זמן או העדרו של רופא בכיר במרפאה מרוחקת, לא תבדק יכולתו של הרופא הצעיר. האבחנה של הרופא הצעיר או רופא שאיננו מיומן בתחום תקבע כאבחנה הנכונה ללא בקרה של רופא מנוסה יותר. לא נקבל מידע טוב יותר (בגדר ה- GS) לגבי אבחנה חיובית או שלילית של הרופא הצעיר.

דוגמה לתהליך אבחנתי חסר ללא בדיקת GS לאחר בדיקה פיזיקלית המצביעה על COVID19

המטופל נראה חולה, ומשתעל שעול יבש. עם חום גבוה. CT איננו זמין. יקח זמן לקבל תוצאות של PCR. מאידך חיוני לטפל בשלבים מוקדמים וחיוני ליחיד את החולה מהקהילה כדי למנוע הדבקות נוספות. אין זמן לחכות לבדיקות מעבדה מורכבות וגם להן יש תוצאות שגויות חיוביות או שליליות.

הטיפול חייב להיעשות על פי הנתונים הקליניים. ומצד שני ניתן לשלוח דגימת דם למעבדה ולצפות לאבחנות נכונות או שגויות. חישוב אחוזי האבחנות השגויות יכול להיעשות- כפי שיוסבר להלן- על ידי הסתמכות על הרגישות והסגוליות, אם ידועה ההמצאות בטכניקה תוסבר להלן.

### דוגמה לתהליך אבחנתי חסר ללא בדיקת GS לאחר בדיקה פיזיקלית :

לאחר שימוש בסטטוסקופ כדי להאזין לקולות הלב נמצא "קול שלישי" של הלב מצביע על אפשרות של אי ספיקת לב. ואולם לא ניתן לבצע הערכה על ידי צילום חזה בגלל מצבו של החולה (או העדר מכונת X RAY). בודאי שלא תתבצע בדיקת צילום חזה לגבי חולים שאצלם לא נמצאה עדות לקול השלישי (אם כי יתכן שיש אי ספיקת לב שלא נמצאה בהאזנה ולא אובחנה, הטעויות השליליות).

### דוגמה לתהליך אבחנתי ללא בדיקת GS בעזרת הדמיה

בצילומי רנטגן של הגולגולת לאחר פגיעת ראש ואין אפשרות לבצע הערכה בעזרת מכשירים חדישים יותר, כמו ה-CT בשל עומס ועלויות. בודאי שתמנע הבדיקת CT אצל נבדקים שלגביהם המידע מההיסטוריה הרפואית איננו מצביע על פגיעת ראש או כאשר צילומי הגולגולת היו תקינים לחלוטין (אם כי יתכן שיש דימום בחלל התת עכבישי שלא אובחן, הטעויות השליליות).

### דוגמה למבחני סריקה (הנועדים לגלות מחלות בשלב מוקדם) ללא בדיקת GS.

#### דוגמה לסריקה בעזרת מבחנים לוירוס הקורונה

לצורך מניעת המגפה נסרקות אוכלוסיות גודולות בעזרת בדיקת PCR אשר מגלה RNA של הוירוס. מטופלים שמתגלים חיוביים, נחשבים כנשאים. אולם לעיתים אין דרך לאמת את הנשאות כיון שחלק גדול מהנשאים הנם ללא סימפטומים. לבדיקת PCR מגבלות ידועות: יש בדיקות שליליות מוטעות כאשר הבדיקה נעשית מוקדם מדי-הבדיקה מגלה RNA רק 5 ימים לאחר ההדבקה. ויש תוצאות של חיוביות מוטעות שכן הבדיקה מגלה שרידי RNA לאחר ההחלמה ובעת שהמטופל כבר איננו מדבק.

### דוגמה לסריקה לזיהוי סרטן המעי הגס ללא בדיקת הקולונוסקופיה ה-GS :

לאחר בדיקת דם סמוי בצואה לזיהוי דימום במערכת העיכול, לא תמיד מבוצעת בדיקת קולונוסקופיה בשל עלותה (מניעה מצד מערכת הבריאות או הנבדק) או אי הנוחות שבה (מניעה מצד הנבדק) או סכנותיה (התנקבות המעי, בעיקר אצל מבוגרים). בודאי שלא תתבצע הערכה לגבי אלו שנמצאו שליליים בבדיקת דם סמוי (אין עדות לדימום). אין דחיפות בבדיקה מסוכנת ויקרה אם כי יתכן שיש גידול סרטני שלא נמצא בדם סמוי - הטעויות השליליות. כיון שסרטן מעי גס נדיר אצל צעירים, נצטרך לבצע אלפי בדיקות סריקה ובדיקות קולונוסקופיה כדי להעריך את בדיקת הדם הסמוי בצעירים.

### דוגמה לסריקה לזיהוי סרטן השד ללא בדיקת ה-GS : סריקה על ידי מישוש.

הרופא בודק אשה-לאיתור גושים בשד בעזרת מישוש. נבדקות עם אבחנה של גוש בשד אשר התגלה במישוש לעתים לא מבצעות ממוגרפיה בשל עלותה או אי הנוחות שבה. בודאי שלגבי נבדקות עם אבחנה של העדר גוש בשד סביר שתדחה הממוגרפיה (אם כי יתכן שיש גידול סרטני שלא נמצא במישוש, הטעויות השליליות).

דוגמה לסריקה לזיהוי סרטן שד בעזרת ממוגרפיה ללא בדיקת GS :

ממוגרפיה מצביעה על גוש חשוד, אבל חלק מהחולות מסרבות לביופסיה. מובן שלא ניתן ולא רצוי לבצע ביופסיות לכל גוש חשוד אם יתכן והגוש הנו ציסטא שכיחה. בודאי שלא תתבצע ביופסיה כאשר לא נמצא גוש בשד בממוגרפיה (אם כי יתכן שיש גידול סרטני שלא נמצא בממוגרפיה, הטעויות השליליות)

דוגמה לסריקה כדי לאתר מחלת לב כלילית ללא GS :

- צינטור לא מתבצע גם לאחר מבחן המאמץ "לא תקין" בשל עלויות, או אי הסכמה של החולה לתהליך פולשני
- צינטור לא מתבצע לאחר מבחן המאמץ "תקין" (אם כי יתכן שיש מחלה כלילית שלא נמצא במבחן המאמץ, הטעויות השליליות)

דוגמה לסריקה כדי לאבחון מומים מולדים בעוברים במשך הריון ללא GS :

- אם האישה-מסרבת לבצע בדיקת מי שפיר בשל החשש להפלה לא נוכל ללמוד על ה-GS
- אם האישה-מסרבת לבצע בדיקת סיסי שליה בשל החשש להפלה לא נוכל ללמוד על ה-GS
- אם לא מתבצעת בחינת העובר לאחר הפלה מתוכננת לא יהיה מידע לגבי ה-GS
- אם האישה-יולדת במקום אחר ולא חוזרת למרפאה בה בוצעה הבדיקה העלקולגרפית לא נדע על מצב העובר
- כיון שמומים מולדים הנם נדירים, נצטרך לבצע מספר גדול של בדיקות סריקה ובדיקות נוספות המהוות את ה-GS כדי להעריך את סקירת המערכות. תהליך כזה הנו יקר.

**3 תהליכי זהוי מחלה באוכלוסיה וחישוב מדדים תאוריים טכניים של הבדיקה**  
 מהדוגמאות לעיל ברור שמקרים רבים לא ניתן לעקוב או לבצע את ה-GS או שנחוצות בדיקות במספר רב מאד של אנשים כדי להעריך תהליך אבחנתי לזיהוי מחלה נדירה. על כן נוקטים בשיטה אחרת אשר תפורט בפרק זה.

טבלה 2 (שימו לב: השימוש כאן הנו באותיות קטנות, על מנת להבדיל מטבלה 1)

		S+	S-
		חולים	בריאים
תוצאות הבדיקה או המבדק	T +	a	b
	T -	c	d
		a + c	b + d

כאמור, אי אפשר לבצע פעולה פולשנית לצורך מבחני סריקה אצל אנשים בריאים או לצורך ניטור של אוכלוסיה. למשל- בדיקת דגימה מהראות לקורונה, צינטור הנה פעולה פולשנית לזיהוי או אבחון מחלת לב לאחר ממצא שלילי בבדיקת מאמץ. לא מוצדק לסכן אנשים בריאים בבדיקה פולשנית כדי לקבוע את מצבם לפי ה-GS. נחפש פתרון להעדר מידע לגבי GS אצל נבדקים- על ידי מחקר בדגימה בגישה-שונה (טבלה מס' 2).

פונים לכן להערכה כללית וטכנית של המבדק: מחקר באוכלוסיה מוגדרת. נוקטים אם כן בשיטה אחרת, על ידי מחקר **במספר קטן** בלבד של נבדקים אשר נבחרים על פי ה-GS: מגייסים מספר קטן של חולים (כלומר, שלגביהם ה-GS הנו חיובי) – נניח 100 חולים. מגייסים מספר קטן של בריאים – מתנדבים (כלומר, שלגביהם ה-GS הנו שלילי) – נניח 100 מתנדבים בריאים.

אנו יודעים האבחנות על אוכלוסית המחקר הטכני: כמה בריאים או חולים היו באוכלוסיית המחקר שנבדקה. אולם איננו יודעים כמה חולים או בריאים יש באוכלוסיה הכללית או את היחס באוכלוסיה הכללית בין אלו שהם חולים לבין אלו שהם בריאים. איננו יודעים מאוכלוסית המחקר על אחוז המחלה באוכלוסיה הכללית. לכך חשיבות רבה אם נרצה ליישם את המבדק באוכלוסיה הכללית לצרכי אבחנה של יחידים בהבט הקליני, פי שיתברר בהמשך.

הבה נבחן את מרכיבי טבלה 2:

הסימן S מסמן את קיום המחלה ( SICKNESS ) למעשה. S+ מסמן מחלה ; S- מסמן העדר מחלה.

הסימן T מסמן את המבדק : T+ מסמן תוצאה חיובית המצביעה על מחלה ; T- מסמן תוצאה שלילית המצביעה על העדר מחלה.

a = המקרים בהם המבדק חיובי והנבדקים אמנם חולים. אלו הם החיוביים האמיתיים (מנקודת מבט של המבדק, כלומר ה-tp - true positives

b = המקרים בהם המבדק חיובי והנבדקים אינם חולים. אלו הם החיוביים המדומים (מנקודת מבט של המבדק, כלומר ה- false positives , fp

c = המקרים בהם המבדק שלילי והנבדקים למעשה- חולים. אלו הם השליליים המדומים (מנקודת מבט של המבדק), כלומר ה- false negatives , fn

d = המקרים בהם המבדק היה שלילי והנבדקים אינם חולים. אלו הם השליליים האמיתיים (מנקודת מבט של המבדק), כלומר ה- true negatives , tn

a+c הנם כלל החולים באוכלוסיה הנבדקת (למעשה) ללא תלות בתהליך האבחנתי ; b+d הנם כלל הבריאים באוכלוסיה הנבדקת (למעשה) ללא תלות בתהליך האבחנתי ; a+b+c+d: כלל הנבדקים באוכלוסית המחקר.

ניתן לרשום הטבלה לפי מספרי האנשים הנבדקים בכל תא

		S+ חולים	S- בריאים
תוצאות הבדיקה או המבדק	T +	tp	fp
	T -	fn	tn
		tp+fn	fp+tn

### 3.1 מדדי תהליך זהוי בסיסיים :

נגדיר מאפיינים של תהליך זהוי, אשר נקבעים במחקר הנ"ל שבו מבוצע התהליך הנחקר וכמו כן ידועה האבחנה הסופית:

#### 3.1.1 ההסתברות לזהוי נכון של מחלה - הרגישות (*sensitivity*)

רגישות המבדק הנה מדד ליכולתו של המבדק לזהות נכונה אנשים עם המחלה. למעשה, זהו אחוז החולים עם תוצאות תהליך זהוי חיוביות (מתוך כלל החולים). במילים אחרות, זהו ה- true positive rate (tpr.)

$$sensitivity = \frac{a}{a + c}$$

במילים אחרות זו היא ההסתברות לתהליך זהוי חיובי (T+) כשנתון שהנבדק חולה (S+). במונחים סטטיסטיים מדובר בהסתברות מותנית (conditional probability), כלומר ההסתברות לממצא חיובי בתנאי שיש מחלה (אצל החולים). נהוג לסמן הסתברות זו כ-  $P(T+|S+)$ .

תהליך זהוי רגיש הינו תהליך זהוי טוב לזהוי אלו שחולים.

שימו לב: נוהגים לומר לעיתים שתשובה שלילית (אין זהוי מחלה) בתהליך זהוי עם רגישות גבוהה יוכל לסייע לזהות שאין מחלה rule out. אמנם, ברגישות גבוהה הטעויות השליליות נמוכות כמו שנראה להלן כלומר יש פחות אי-זהוי של מחלה מקרב החולים. אין בכך כדי להצביע על זהוי העדר המחלה, כלומר זהוי בריאים. רק במצב של מחקר חתך כשכל האוכלוסיה נכללת בטבלה רק אז הטעויות השליליות אמנם מצביעות על אפשרות שלילית המחלה (זהוי נכון של בריאים). הדברים יוסברו בהמשך.

#### 3.1.2 ההסתברות לטעות באי זהוי של מחלה - ה טעויות השליליות

הטעויות השליליות בזהוי הנם המשלים של הרגישות של  $fnr$ , false negative rate, (fnr)

ההסתברות שחולה יזוהה על ידי המבדק כבריא בטעות הנה הטעות השלילית.

$$false\ negative\ rate = fnr = \frac{c}{a + c} = 1 - sensitivity$$

זוהי ההסתברות לתהליך זהוי שלילי (T-) כשנתון שהנבדק חולה (S+). נהוג לסמן הסתברות זו כ-  $P(T-|S+)$

#### 3.1.2.1 שלילת זהוי של מחלה *ruling out* detection of a disease

ככל שהרגישות גדולה יותר ה-  $fnr$  נמוך יותר נשאף ל  $sensitivity$  גבוהה יותר כאשר העלות (האנושית או הכספית) של טעויות שליליות בזהוי גדולה יותר. במילים אחרות נהיה מוכנים להשקיע בתהליך זהוי יקר, מורכב או פולשני אם טעות שלילית בזהוי מחלה משמעותה תהיה מסוכנת או יקרה יותר. או אם תביא למבדקים פולשניים מסוכנים

יותר. למשל: אי זהו מוטעה של HIV במנות דם יביא לשימוש במנות אלו ולהדבקה של חולים ב-HIV. לכן נעדיף להשתמש בבדיקה רפואית שבה הרגישות גבוהה ו- $fpr$  נמוך.

ככל שה- $fpr$  נמוך יותר הרי שמוכן שכל אי-זהוי מחלה יהיה אמיתי יותר. כלומר *ruling out of detection* יהיה נכון יותר (בהסתברות גבוהה יותר).

### 3.1.3 ההסתברות לזהוי נכון של העדר מחלה - הסגוליות או מיוחדות המבדק ( *specificity* )

הסגוליות הנה מדד ליכולתו של המבדק לזהות נכונה אנשים ללא המחלה. למעשה זהו אחוז החולים עם תוצאות תהליך זהוי שליליות (מתוך כלל הבריאים). במילים אחרות, זהו ה- *true negative rate* , (tnr)

סגוליות המבדק

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

במילים אחרות הסגוליות הנה ההסתברות לתהליך זהוי שלילי (-T) כאשר נתון שהנבדק בריא

(S-). גם כאן, במונחים סטטיסטיים מדובר בהסתברות מותנית (conditional probability), כלומר ההסתברות למימצא שלילי בתנאי שאין מחלה (אצל בריאים).

נהוג לסמן הסתברות זו כ-  $P(T-|S-)$ .

תהליך זהוי עם **סגוליות גבוהה** (תהליך זהוי ספציפי) הנו תהליך זהוי טוב בכדי **לשלוט** מחלה אצל אלו שאינם חולים. שימו לב: נוהגים לומר לעיתים שתהליך זהוי עם סגוליות גבוהה יוכל לסייע לאבחן שיש מחלה in rule (שכן אם הממצא לא יהיה שלילי כלומר לא יראה על העדר מחלה סביר יותר שיש חלה). נראה להלן שכך נכון **רק במחקר חתך**, כיון שאחוז הטעויות החיוביות ה- $fpr$  יהיה נמוך יותר.

### 3.1.4 ההסתברות לזיהוי שגוי של מחלה - הטעויות החיוביות

הטעויות החיוביות של תהליך זהוי הן המשלים של הסגוליות ובאנגלית-*false positive rate*,  $fpr$

ההסתברות שבריא שיוזוהה כחולה בטעות על ידי התהליך הנה הטעות החיובית.

$$false\ positive\ rate = fpr = \frac{b}{b + d} = 1 - specificity$$



זוהי ההסתברות לתהליך זהוי חיובי ( $T+$ ) למרות שהנבדק בריא ( $S-$ ) לא מסתדר לי עם המשפט הקודם. אדם בריא שזוהה כחולה אינו "שחולה יזוהה כחולה בטעות"

נהוג לסמן הסתברות זו כ –

$P(T+|S-)$

נהוג להשתמש בסמל  $\beta = \text{beta}$  לציון ההסתברות לטעות מסוג שני, שבה אנו טוענים שאין ממצא פתולוגי המצביע על מחלה, אך אנו טועים

$\text{false negative rate} = \beta$

זה הוא אחוז המקרים שבהם הצביע המבדק בטעות על העדר מחלה. זו ההסתברות לטעות מסוג שני. כאן נקבע מצב העדר חולי ע"י המבדק למרות שהנבדק חולה. והוא אחוז הזהוי השלילי המוטעה מתוך החולים.

#### 3.1.4.1 שלילת זהוי של מחלה *ruling out*

ככל שהסגוליות גדולה יותר ה- $fpr$  נמוך יותר. נשאף לסגוליות  $\text{specificity}$  גבוהה יותר כאשר העלות (סבל וכאב או העלות הכספית) של טעויות חיוביות בזהוי גדולה יותר. במילים אחרות נהיה מוכנים להשקיע בתהליך זהוי יקר, או מורכב או פולשני אם טעות חיובית בזהוי מחלה תהיה מסוכנת או יקרה יותר. או תביא למבדקים פולשניים מסוכנים יותר. למשל: זהוי מוטעה של HIV במנות דם יביא להשלכה של מנות דם רבות שהן למעשה תקינות. לכן נעדיף להשתמש בבדיקה רפואית שבה הסגוליות גבוהה ו- $fpr$  נמוך.

ככל שה- $fpr$  נמוך יותר הרי כמובן כל זהוי חיובי יהיה אמיתי יותר. כלומר *ruling in of detection* יהיה נכון יותר (בהסתברות גבוהה יותר).

#### 3.1.5 רגישות וסגוליות הנם מאפיינים עצמאיים של המבדק.

יש להדגיש כי הרגישות והסגוליות הנם מדדים נפרדים ועצמאיים. הרגישות מתייחסת לחולים, והסגוליות מתייחסת לבריאים. אלו מדדים אשר מתארים את המבדק בתנאי "מעבדה" או "מחקר", ללא תלות בשכיחות המחלה באוכלוסיה. תהליך זהוי בינרי (לא רציף) יכול להיות עם:

רגישות גבוהה וסגוליות גבוהה, רגישות גבוהה וסגוליות נמוכה,

רגישות נמוכה וסגוליות גבוהה, רגישות נמוכה וסגוליות נמוכה

#### 3.1.6 רגישות וסגוליות תלויים זה בזה כאשר המדד רציף

אם צריך לקבוע נקודת חיתוך לערך רציף (כגון לחץ דם). למשל 140 מ"מ כספית לעומת 160 מ"מ כספית כערך שממנו נחשב יתר לחץ דם.

כאשר הרגישות גבוהה וסגוליות נמוכה, כאשר הרגישות נמוכה וסגוליות גבוהה

כאשר הסגוליות גבוהה וסגוליות גבוהה, כאשר הסגוליות נמוכה וסגוליות נמוכה

### 3.1.7 מגבלות והעדר מידע רלוונטי מתוך טבלת הזהוי

מגבלות הנתונים בטבלה מס' 2 (בצורותיה השונות)

טבלה 2 הנה רק **כלי לחישוב טבלה 1** (כפי שיוסבר להלן) ומה שניתן להפיק ממנה **איננו מעניין בדרך כלל במישור הקליני (של הרופא והחולה).**

- ניתן בטבלה מס' 2 (בעמודות) לזהות רק את אחוז החולים שיזוהו נכונה על ידי המבדק. מה שמעניין אותנו באמת הוא אחוז הנבדקים שלגביהם המבדק חיובי שהם באמת חולים.
- ניתן בטבלה מס' 2 (בעמודות) לזהות רק את אחוז הבריאים שיזוהו נכונה על ידי המבדק מה שמעניין אותנו באמת- הוא אחוז הנבדקים שלגביהם המבדק שלילי שהם באמת בריאים.
- ניתן בטבלה מס' 2 לזהות רק את אחוז הטעויות החיוביות מתוך הבריאים כלומר אחוז הבריאים שיזוהו בטעות כחולים על ידי המבדק. מה שמעניין אותנו באמת- הוא אחוז ה טעויות החיוביות של המבדק כלומר אחוז הנבדקים שלגביהם המבדק חיובי שהם לא חולים.
- ניתן בטבלה מס' 2 לזהות רק את אחוז הטעויות השליליות מתוך החולים כלומר אחוז החולים שיזוהו בטעות כבריאים על ידי המבדק. מה שמעניין אותנו באמת הוא אחוז ה טעויות השליליות של המבדק כלומר אחוז הנבדקים שלגביהם המבדק שלילי שהם למעשה-חולים.

טבלה מס' 2 הנה **מלאכותית לחלוטין** ואיננה מיצגת כלל את מצב התחלואה באוכלוסיה באמת. זאת משום שבטבלה מס' 2 אחוז ההמצאות ה- prevalence הנו מלאכותי. שימו לב שבמחקר זה שבו נדגמים המשתתפים על פי המצב האמיתי, כפי שנקבע על ידי ה-GS, קבענו מראש **בצורה מלאכותית את שכיחות** המחלה באוכלוסית המחקר הטכני הנבחרת והמצומצמת. אם נבחרו 100 חולים ו-100 בריאים תהיה שכיחות המחלה 50%. משום כך החישובים יהיו יעילים גם לגבי מחלות **נדירות** גם **במספר קטן** של נבדקים מתנדבים, אך לשעצמם **אין בהם מידע רלוונטי לאוכלוסיה כולה** אלא רק לאוכלוסית הנדגמים הנספרים בטבלה מס' 2.

ייאמר מיד : הממצאים מטבלה מס' 2 **לא מעניינים את הרופא והחולה כלל ועיקר** (אלא ככלי להגיע לטבלה מס' 1 כפי שייראה מאוחר יותר)

### 3.1.8 מה אפשר ללמוד מטבלה 2 ?

כאמור, טבלה 2 איננה חשובה כלל לרופאים ולחולים כיוון שהיא נובעת מאוכלוסיה מלאכותית של חולים ובריאים ולא מהאוכלוסיה הכללית. אם בחרנו כדוגמה למחקר שנועד לבחון תבחין או תהליך זהוי לזיהוי סרטן נדיר. גייסנו 100 חולים ו-100 בריאים לבדיקה, שאצלם נבצע את המבדק ואת התהליך האולטמטיבי, ה-GS. ברור שאנו בודקים באוכלוסית המבדק שבה ההמצאות המחלה הנו 50%, מה שאיננו כלל נכון לגבי המחלה הנדירה.

הטבלה מאפשרת רק **אמדן טכני** של מכשיר המשמש את המבדק (נניח ערכה לזיהוי סרטן) באוכלוסיה מוגדרת. הרגישות מאפשרת אמדן של אחוז החולים שנצליח לזהות והסגוליות מאפשרת אמדן של אחוז הבריאים שנצליח לזהות. הטבלה יכולה לאפשר לנו להשוות מבחינה טכנית מכשירים אבחנתיים שונים או מבדקים אבחנתיים שונים. המידע איננו ישים לאוכלוסיה הכללית כיון שהמדגם הנו מלאכותי.

נקבל **אחוזי** זהוי. אך **לא כמה אנשים** יזהו או לא יזהו. לא נקבל מידע על מספר החולים (ההמצאות) או כמה מהחולים יזוהו? כמה אנשים בריאים יזוהו? כמה אנשים בריאים לא יזוהו ויהיו טעויות שליליות? כמה אנשים בריאים לא יזוהו ויהיו טעויות חיוביות.

החישובים **אינם** מלמדים אותנו על האוכלוסיה כיון שממילא החישובים אינם מסתמכים על ההמצאות של המחלה באוכלוסיה: ההמצאות בטבלה 2 הנה **מלאכותית** לגמרי והנה

$$\text{STUDY artificial population prevalence} = (a+c)/(a+b+c+d)$$

למשל אם היינו רוצים להפעיל תוכנית לזהוי מחלתה הקורונה בשדה התעופה. נוכל ממחקר כזה לדעת האחוז מתוך החולים נגלה וכמה אחוזים מתוך הבריאים נגלה נכונה וכמובן מה תהינה אחוזי הטעויות. אך לא כמה חולים או בריאים או כמה טעויות תהינה.

לא נוכל לדעת מהמחקר את שכיחות המחלה בקרב הנוסעים, שכן בחרנו 100 חולים ו- 100 בריאים. יתכן ש-100 חולים הנם כל החולים מתוך 10.000 הנוסעים (המצאות של 1%) או שבחרנו 100 חולים מתוך 1.000 חולים שהגיעו באותה שעה (המצאות של 10%).

ואולם, טבלה 2 חשובה להערכה כלכלית והערכת היעילות הטכנית של בדיקה. ולכן חשובה לבחירת טכניקות בדיקות החשובות לבריאות הציבור לפי עלותן. הרגישות יכולה להצביע על היכולות לזהות מחלה, ובהתאם עלות התוכנית למניעת כניסת חולי קורונה לארץ בשדה התעופה. לשמל אם מזהים נכון 10% מהנוסעים (רגישות של 10%) בעלות של 100 דולר לבדיקה, נשיג מעט מאוד בעלות גבוהה. מאידך אם הרגישות הנה 90% הרי נשיג כמעט זהוי מלא בעלויות זהות יחסית.

מכל מקום לגבי הרופא, החולה, בבית החולים אין הרגישות והסגוליות חשובים כלל ועיקר (כי הם נמדדים באוכלוסיות של חולים ידועים ובריאים ידועים). במישור הקליני אנחנו מעוניינים לחשב הסתברויות (אחוזים) אחרים לגמרי: מה האחוז שהבדיקה החיובית אמנם נכונה ( PPV ) והנבדק אמנם חולה, ומה האחוז שהבדיקה השלילית אמנם נכונה והנבדק בריא ( NPV ).

### 3.1.9 חשיבות רגישות וסגוליות לבריאות הציבור

נדגיש כאמור לעיל: למרות שהנתונים בטבלה 2 אינם חשובים כלל לרופא ולחולה, אפשר ללמוד מהם יעילות מבדק מעבדה מסויים לעומת מבדק אחר. למשל מבדק A שיש לו רגישות 90% (ולכן רק 10% טעויות שליליות) וסגוליות 90% (ולכן רק 10% טעויות חיוביות) יזהה את מרבית הנשאים/החולים והבריאים. מבדק זה יהיה טוב יותר מאשר

מבדק שיש לו רק 30% רגישות או סגוליות, עם 70% טעויות חיוביות או שליליות מישום שיש חשש גדול יותר לטיפולים מיותרים ומסוכנים רבים יותר לבריאים שהם טעויות חיוביות בזהו.

הנתונים מטבלה 2 מאפשרים בניית טבלה 1 אם ידועה ההמצאות כפי שנראה להלן.

### משמעות הרגישות

כזכור, תהליך זהו רגיש הינו תהליך זהו טוב לזהו אלו שחולים.

נוהגים לומר לעיתים שתהליך זהו עם רגישות גבוהה יוכל לסייע לאבחן שאין מחלה rule out שכן אחוז הטעויות השליליות נמוך יותר. ברגישות גבוהה אם התהליך זהו לא יהיה חיובי, כלומר לא יראה על מחלה יש להניח שלא איתרנו חולים מעטים. אמנם, ברגישות גבוהה הטעויות השליליות נמוכות כלומר יש פחות אי זהו של מחלה מקרב החולים. אין בכך כדי להצביע על שלילת המחלה, כלומר זהו בריאים. רק במחקר חתך של כל האוכלוסיה רק אז הטעויות השליליות אמנם מצביעות על אפשרות שלילת המחלה (זהו נכון של בריאים). הדברים יוסברו בהמשך.

רק במחקר חתך ניתן לאמור שככל שהתהליך זהו רגיש יותר, יהיו הטעויות באיתור חולים מעטות יותר וה-  $fnr$  קטן יותר. לכן **מספר** החולים שייחשבו (בטעות) כבריאים (מספר ה- FN) יהיה קטן יותר. לכן, באותה המצאות, ה-  $NPV=TNR$  יהיה גבוה יותר.

$$sensitivity \text{-----} > 1$$

$$fnr = 1 - sensitivity \text{-----} > 0$$

$$FN \text{ number} \text{-----} > 0$$

$$FNR \text{-----} > 0$$

$$1 - FNR = NPV = TNR \text{-----} > 1$$

### משמעות הסגוליות

כזכור, תהליך זהו עם **סגוליות גבוהה** (תהליך זהו ספציפי) הנו תהליך זהו טוב כדי **לשלול** מחלה אצל אלו שאינם חולים. שימו לב: נוהגים לומר לעיתים שתהליך זהו עם סגוליות גבוהה יוכל לסייע לאבחן שיש מחלה rule in (אם הממצא לא יהיה שלילי, כלומר לא יראה על העדר מחלה). אבל גישה-כזו איננה תמיד נכונה שכן הסגוליות נמדדת רק אצל הבריאים ולכן הסגוליות לא בעלת משמעות אצל חולים.

ניתן לאמור שככל שהתהליך זהו ספציפי יותר יותר, יהיו הטעויות באיתור בריאים מעטות יותר (ה-  $fpr$  קטן יותר), ולכן **מספר** הבריאים שייחשבו (בטעות) כחולים (מספר ה- FP) יהיה קטן יותר. לכן, ה-  $TPR=PPV$  יהיה **גבוה יותר**.

$$\text{specificity} \text{-----} > 1$$

$$\text{fpr} = 1 - \text{specificity} \text{-----} > 0$$

$$\text{FP number} \text{-----} > 0$$

$$\text{FPR} \text{-----} > 0$$

$$1 - \text{FPR} = \text{PPV} = \text{TPR} \text{-----} > 1$$

### 3.1.10 אי בהירות וטעויות בספרות לגבי הטעויות השליליות והחיוביות

קיימות הגדרות לא ברורות (המופיעות בספרות) לגבי שעור הטעויות. לעיתים משתמשים במונחים לא מוגדרים היטב (fpr) false positive rate או (fnr) false negative rate, באבחנות: בזהוי?

כיצד נגדיר את שעורי הטעויות? האם אבחון כאחוז הטעויות מתוך האבחנות? או זהו כאחוז מתוך החולים והבריאים? האם לבדוק את אחוז הטעויות החיוביות, ה-FP מתוך כלל הבריאים? כלומר:

$$\text{FP}/b+d?$$

שהוא אחוז הטעויות מכלל הבריאים במדגם שנבדק; או אולי, האם לבדוק את אחוז הטעויות מכלל אלו שזוהו כחולים על ידי המבדק? על פי תוצאות הבדיקה כלומר:

$$\text{FP}/a+b?$$

כך גם לגבי הטעויות השליליות. האם לבדוק את אחוז הטעויות השליליות ה-FN מתוך כלל החולים? כלומר:

$$\text{FN}/a+c?$$

שהוא אחוז הטעויות מכלל החולים במדגם שנבדק או אולי, האם לבדוק את אחוז הטעויות מכלל אלו שזוהו כחולים על ידי המבדק? כלומר:

$$\text{FN}/c+d?$$

עדיף על כן להגדיר במדויק את אחוזי הטעויות (כיצד הם מוגדרים) בכל דיון ודיוח המתייחס אליהן.

- כאשר מגדירים את הטעויות באבחנה על פי ה-GOLD STANDARD ("בטורים", טבלה 2)

- כאשר מגדירים את הטעויות באבחנה על פי המבדק ("בשורות", טבלה 1)

להלן דוגמאות.

### 3.1.10.1 מרפאה גסטרואנטרולוגית בדקה יעילות בדיקת צואה לדם סמוי לזהוי סרטן מעי גס.

בוצעה קולונוסקופיה אצל כל הנבדקים. נבחרו 100 נבדקים אשר אצלם האבחנה היתה גוש ממאיר, ו-100 נבדקים אשר אצלם היתה אבחנה של מעי בריא

הממצאים מצביעים על רגישות של 80%, סגוליות של 60%. הטעות החיובית הנה 40% והטעות השלילית הנה 20%. מחקר קבענו מראש שבאוכלוסית המחקר הטכני הנבחרת והמצומצמת, תהיה שכיחות המחלה 50% (100 חולות וחולים לעומת 100 ללא מחלה).

בחירת הקבוצות נעשתה על פי האבחנה הסופית לאחר ביצוע הסריקה. כלומר, רטרוספקטיבית, לאחר גמר כל המבדק. צורת דגימה כזו הנה בניגוד להגיון המבדק (שמתחיל בבדיקות הסריקה ורק אחר כך נקבעת האבחנה הסופית).

בדוגמה זו: רגישות הנה 80%, הסגוליות הנה 60%, טעות חיובית 40%, טעות שלילית 20%

אבחנה סופית בקולונוסקופיה

GOLD STANDARD

S+ חולים

S- בריאים

תוצאות הבדיקה	T + יש עדות לסרטן בדיקת דם סמוי חיובית	80	40
	T - אין עדות לסרטן בדיקת דם סמוי שלילית	20	60
		100	100

### 3.1.10.2 מרפאת קורונה בדקה PCR אצל חולי COVID19. ואצל בריאים

מתוך 100 חולים, PCR היתה חיובית אצל 95%. מכאן שלפחות ל 5% אין עדות למחלת הקורונה. או אולי נבדקו בטוח קטן מ 5 ימים (הבדיקה חיובית רק לאחר 5 ימים מההדבקה) אלו הן הטעות השלילית. הרגישות הנה 95%.

יודגש שערכים אילו נכונים ליום הבדיקה. יתכן ואצל כמה מבין השליילים תתגלה המחלה לאחר 5 ימים ואז התמונה תהיה שונה. ידוע ש PCR חיובי רק 5 ימים לאחר ההדבקות בוירוס הקורונה.

מתוך 100 בריאים PCR היתה חיובית אצל 2 אנשים "בריאים". אלו הן התוצאות הכוזבות החיוביות- הטעות החיובית של הבדיקה הנה 2%. הסגוליות הנה 98%.

### 3.2 מה ההסתברות לזהוי מחלה

#### 3.2.1 ההסתברות הכוללת לזהוי למחלה בסקירת אוכלוסיה.

נניח שמשרד הבריאות צריך לדווח על ההסתברות לזהוי מחלה (זהוי נכון או לא נכון) בסריקה המתבצעת בשדות תעופה. על מנת להכין מקומות ללינה לאלו המזוהים (נכון או לא נכון) כחולים בשטח שדות התעופה. הממצאים מסוכמים לאחר שהתקבלו כל תוצאות הזהוי במדגם מלאכותי של 100 חולים ו 100 בריאים. סה"כ ההסתברות לזהוי מחלה (נכון או לא נכון)

$$\frac{a}{a+c} + \frac{b}{b+d} = sensitivity + fpr$$

הרופא יאמר שחלק מאלו שהתגלו כחולים, הם טעות (חיובית), וישנם עוד חולים שלא התגלו, ה- fn ששעורם ה-

אבחנה סופית COVID19

GOLD STANDARD

S+ חולים

S- בריאים

תוצאות  
הבדיקה PCR

T +	95	2
T -	5	98
	100	100

.fnr

### 3.2.2 מה ההסתברות להעדר מחלה

ההסתברות להעדר מחלה לאחר ביצוע תהליך הזהוי בסריקה (זהו שלילי נכון או לא נכון) הנה:

$$\frac{d}{b+d} + \frac{c}{a+c} = \text{specificity} + \text{fnr}$$

### 3.2.3 אחוזי תוספת המידע

מדדים של אחוז תוספת המידע מעל הידוע ממילא (על ידי ההמצאות של המחלה, הידוע ממקור חיצוני) הנם

#### Perct gain

אחוז תוספת המידע מתוך המידע הידוע גם ללא תהליך הזהוי בסריקה.

$$\text{Perct gain for a disease rate} = \frac{\text{sensitivity} - \text{Prevalence}}{\text{Prevalence}}$$

$$\text{Perct gain for a non disease rate} = \frac{\text{specificity} - (1 - \text{Prevalence})}{1 - \text{Prevalence}}$$

אם נחבר את אחוזי תוספת המידע נקבל

$$\frac{\text{sensitivity} - \text{Prevalence}}{\text{Prevalence}} + \frac{\text{specificity} - (1 - \text{Prevalence})}{1 - \text{Prevalence}} =$$

$$= \frac{\text{sensitivity}}{\text{Prevalence}} - 1 + \frac{\text{specificity}}{1 - \text{prevalence}} - 1 = \frac{\text{sensitivity}}{\text{Prevalence}} + \frac{\text{specificity}}{1 - \text{prevalence}} - 2$$

כלומר תוספת המידע הכולל של תוצאה חיובית או שלילית של המבדק הנם סיכום אחוזי הזהוי החיובי מההמצאות המחלה והזהוי השלילי מההמצאות העדר מחלה (פחות 200% שהוא המקסימום של המידע השלילי והחיובי שהיה יכול להתקבל). מובן מאליו שככל שמבחן טוב יותר אחוז המידע הכולל בזהוי בסריקה שיתקבל יהיה גבוה-יותר.

### 3.2.4 ההסתברות למבחן זהוי חיובי ושלילי

Likelihood of positive identification of a disease and of negative identification

ההסתברות שהתהליך זהוי יהיה חיובי הנה:

$$l_+ = \frac{a+c}{a+b+c+d}$$

במילים אחרות, זו היא ההסתברות לזהוי מחלה (נכון או לא נכון) /



נוכל לסמן הסתברות כזו כ-

$$l_+ = P(S+)$$

ההסתברות שהמבדק יהיה שלילי הנה :

$$l_- = \frac{b+d}{a+b+c+d}$$

במילים אחרות, זאת ההסתברות לזהוי שלילי של המחלה (נכון או לא נכון).

נוכל לסמן הסתברות כזו כ-

$$L_- = P(S-)$$

### 3.2.5 הערכת ההמצאות (prevalence) איננה יכולה להתקבל ממדדי זהוי :

אומדן ההמצאות איננו יכול להתקבל מטבלה 2 כיון שזו טבלה מלאכותית ולא טבלת האוכלוסיה. האוכלוסיה במדגם אינה מייצגת את האוכלוסיה הכללית אלא זה הוא מדגם מלאכותי (למשל 100 בריאים ו 100 חולים, ואז ההמצאות הנה 50%).

### 3.3 אנלוגיה להסק סטטיסטי

#### 3.3.1 טעות שלילית וחיובית בסטטיסטיקה ובהזוי על ידי בדיקה רפואית.

נחזור על הטיעונים בפרק 2.  $\alpha$  מסמנת בסטטיסטיקה ההסתברות לטעות מסוג ראשון, שבה אנו טוענים שיש ממצא פתולוגי המצביע על מחלה, אך אנו טועים.

false poitive rate =  $a$

זה הוא אחוז המקרים שבהם הצביע התהליך הזהוי על מחלה בטעות.

$$fpr = \frac{b}{b+d} = a$$

טעות סטטיסטית מסוג שני הנה הממצא בזהוי של מצב בריא אך למעשה האדם חולה.

$$fnr = \frac{c}{a+c} = \beta$$

$$1 - \alpha = \text{specificity}$$

$$1 - \beta = \text{sensitivity}$$

### 3.3.2 העוצמה בסטטיסטיקה והעוצמה בזהוי על ידי בדיקה רפואית

הרגישות אנלוגית לעוצמת המבחן הסטטיסטי, ההסתברות לגלות ממצא כאשר אכן ישנו ממצא. זו ההסתברות לגלות שיש מחלה כאשר אמנם יש מחלה. ה- $f_{nr}$  אנלוגי לטעות בהשערות סטטיסטיות האלטרנטיביות שאינן השערת ה-0 כלומר שאין מחלה.

העוצמה של הבדיקה הנה  $1 - \beta$  הנה על פי יכולתה לדחות השערת ה-0 שאין מחלה, כלומר ההסתברות שיש מחלה, ה- רגישות של תהליך הזהוי. במילים אחרות:

ממצא חיובי בבדיקה מתאים להשערה האלטרנטיבית של החוקר שיש מחלה. העוצמה, POWER של המבדק הנה ביכולות לדחות את השערת ה-0 שאין מחלה! ולהראות את ההשערה האלטרנטיבית שיש מחלה

### 3.3.3 אנלוגיה השערות ה- אפס סטטיסטיות והשערות זהוי על ידי בדיקה רפואית

כדאי לשים לב לאנלוגיה (למעשה- זהות מוחלטת) בין המושגים לעיל והתאוריה הטטיסטית המוכרת. בסטטיסטיקה נהגים לבחון את "השערת ה-0" the null hypothesis מול השערת המחקר. אם השערת המחקר שונה מספיק לעומת השערת ה-0. למשל- אם הממוצע של קבוצת הטיפול A במחקר שונה מספיק ממוצע קבוצת הביקורת B שלא קבלה טיפול, קובעים שיש שוני בין שתי הקבוצות. בדרך כלל מוכנים לקבל חפיפה של כ- 5% בתוצאות של שתי הקבוצות. כלומר: מוכנים לקבל שב- 5% מהמחקרים נקבע בטעות שיש הבדל בין הקבוצות A ו- B, למרות שאין הבדל כזה למעשהנטעה לכוון החיובי, FP.

כאן העוצמה של הבדיקה (שהנה  $1 - \beta$ ) הנה על פי יכולתה לזהות מחלה מתוך כלל החולים, כלומר הרגישות. שימו לב לבעיה סמנטית-טרמינולוגית. ממצא חיובי (ממצא פתלוגי בתהליך האבחנתי) שולל את השערת ה-0 שאין מחלה. בדומה לטבלה 1 ניתן גם כאן לראות אנלוגיה לבדיקת השערות סטטיסטיות אלא שכאן העוצמה של הבדיקה (שהנה  $1 - \beta$ ) הנה על פי יכולתה לדחות השערת ה-0 שאין מחלה, כלומר הרגישות של המבדק. יש לציין את הדמיון לשיטה הסטטיסטית הרגילה: החוקר שמבצע את ההערכה הטכנית של המבדק מניח מראש (ורוצה לשלול) שאין מחלה.

תכלית תהליך הזהוי (למשל: של תכשיר לזיהוי שפעת או סרטן) הנה לגלות את המחלה מתוך החולים, ואנו בודקים אם התכשיר יעיל ומסוגל לתת תוצאות מענינות טכנית (אך לא מבחינה קלינית המעניינת את הרופא והחולה). זו השערת ה-0 של הרופא- אין מחלה (הסגוליות).

ממצא חיובי שולל את השערת ה-0 של החוקר שאין מחלה ומצביע על כך שיש מחלה. העוצמה, POWER של

המבדק הנה ביכולות לדחות את השערת ה-0 שאין מחלה!

סמנטית, הטרמינולוגיה כאן זהה לתהליך בחינת השערות סטטיסטיות בדרך כלל: ממצא חיובי- שולל את השערת ה-0; ממצא שלילי אינו מאשר את השערת ה-0.

### 3.3.4. טבלת אנלוגיה של אבחון להשערות סטטיסטיות

בניגוד לטבלה דומה בפרק 2 לעיל, אין ציון של-  $\rho$  ליד האלפא והביטא כיון שכאן איננו בוחנים את הטעויות באוכלוסייה population (אוכלוסית ה- patients). החישוב הנו בטורים, ולא באחוזים מהשורות כפי שהיה קודם לכן בטבלה מס' 1. אלו הם חישובים שונים לחלוטין, בטבלאות שונות לחלוטין לפי שיטת הבחירה של האוכלוסיות המושוות.

### 3.3.5 סיכום אנלוגיה של השערות סטטיסטיות והוי.

ההשערה התחלתית, "השערת ה-0" של החוקר : אין מחלה  
ההשערה האלטרנטיבית: יש מחלה

**טעות מסוג ראשון  $\alpha$**  הנה הטעות שבה דוחים את השערת ה-0 בטעות, כלומר שוגים בתהליך האבחנתי ודוחים

את השערת ה-0 וקובעים שיש מחלה (בדיקה אבחנתית חיובית) אצל בריאים למרות שאין מחלה

**טעות מסוג שני  $\beta$**  הנה הטעות שבה דוחים את ההשערה האלטרנטיבית בטעות, כלומר שוגים ולא דוחים את

השערת ה-0 וקובעים שאין מחלה אצל החולים (בדיקה אבחנתית שלילית) למרות שיש מחלה

**עוצמת הבדיקה האבחנתית** במחקר זה היא היכולת לדחות את השערת ה-0 (שאינ מחלה) כלומר למעשה-לזהות את ההשערה האלטרנטיבית (שיש מחלה)

#### GOLD STANDARD

S+ חולים      S- בריאים

תוצאות הבדיקה או המבדק	T +	$1-\beta$	$\alpha$
	T -	$\beta$	$1-\alpha$
		100%	100%

3.4 מדדי הבדל - מדד יודן Youden Index (1950) כמדד החשוב ביותר לזהוי מחלה או העדרה.

כאשר אין הבדל מהותי בין טעויות מסוג ראשון ושני, כלומר כאשר טעויות מסוג fn ו- fp מסוכנות באותה מידה, יודן הציע את המדד הבא:

$$J = 1 - (\alpha + \beta) = (1 - \alpha) + (1 - \beta) - 1 = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$$

וגם, בביטוי זהה

$$J = \text{sensitivity} - \text{fpr} = \text{specificity} - \text{fnr}$$

### 3.4.1 סטיית התקן של $J$

בדומה לשיקולים בחישוב סטיית התקן של ה-PSI, סטיית התקן למדד  $J$  הינה:

$$SE(J) = \sqrt{\frac{a*c}{(a+c)^3} + \frac{b*d}{(b+d)^3}}$$

### נפרט: שגיאת התקן של $J$

PPV ו-NPV הנם יחסים, כלומר אחוזים. השונות של אחוז  $p$  תלויה בסה"כ המקרים  $N$  מבוטאת על ידי  $p$  ועל ידי המשלים  $q=1-p$  הנה כידוע

$$\frac{p q}{N}$$

ושגיאת התקן הנה

$$SE_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{N}} = \sqrt{\frac{pq}{N}}$$

וכשיש שני יחסים שנבדקים השונות הנה סכום השונות של כל יחס כלומר

$$\frac{p_1 q_1}{N_1} + \frac{p_2 q_2}{N_2}$$

ושגיאת התקן הנה אז

$$\sqrt{\frac{p_1 q_1}{N_1} + \frac{p_2 q_2}{N_2}}$$

מדד  $J$  מסכם שני אחוזים קרי ערך הנבוי החיובי והשלילי. בהתאם:

$$p_1 = \text{sensitivity} = \frac{a}{a+c}$$

$$q_1 = 1 - \text{sensitivity} = \text{fnr} = \frac{c}{a+c}$$

$$n_1 = a+c$$

לכן השונות של sensitivity הנה

$$\frac{p_1 q_1}{n_1} = \frac{ac}{(a+c)^3}$$

מטעמים דומים השונות של specificity הנה

$$\frac{bd}{(b+d)^3}$$

השונות הכללית הנה

$$\frac{ac}{(a+c)^3} + \frac{bd}{(b+d)^3}$$

ושגיאת התקן הנה

$$SE_J = \sqrt{\frac{ac}{(a+c)^3} + \frac{bd}{(b+d)^3}}$$

נוסחה להשוואת  $J$  ממבדקים אבחנתיים שונים הנה על כן

$$t = \frac{J_1 - J_2}{\sqrt{\frac{ac}{(a+c)^3} + \frac{bd}{(b+d)^3}}}$$

### 3.4.2 אחוז שיפור המידע

- Connell FA, Koepsell TD. Measures of gain in certainty from a diagnostic test  
American Journal of Epidemiology 1985;121:744-753
- Salmi LR. Measures of gain in certainty from a diagnostic te  
American Journal of Epidemiology 1985;121:1121-1122.

כאשר נביע את המדד באחוזים, משמעותו למעשה-הינה "אחוז שיפור המידע לגבי הזהוי הנכון" של המחלה בשל הפעלת המבדק percent gain in certainty.

הכיצד?

מתוך 100% חולים אנו מזהים  $\frac{a}{a+c}$  % כחולים ומתוך ה- 100% בריאים אנו מזהים  $\frac{d}{d+c}$  % .סה"כ מתוך 200% חולים ובריאים זיהינו  $(sensitivity + specificity)$ %. ללא תלות בגודל של כל אחד ממרכיבי המדד, המדד עצמו יראה אם בסה"כ ה-  $sensitivity + specificity$  מוסיפים מידע.

במילים אחרות, במבחן אידיאלי :

$$J = sensitivity + specificity - 1 = 1$$

שיפור המידע בקרב החולים הינו אחוז החולים המתגלים נכונה לעומת אחוז החולים שאינם מזהים כחולים.

$$\frac{a}{a+c} - \frac{c}{a+c} = \frac{a-c}{a+c}$$

שיפור המידע בקרב הבריאים הינו אחוז הבריאים המאובחנים נכונה כבריאים לעומת אחוז הבריאים שאינם מזהים נכונה (אלא בטעות מזהים כחולים, ה- FP).

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

אם נניח שהשיפור במידע לגבי חולים ובריאים שווה-בערכו מבחינת תוצאותיו הרפואיות או עלותו (וגם- שטעויות מסוג FP ו- FN שוות בערכן הכספי והאנושי הרי סה"כ השיפור במידע- total gain הינו הממוצע האריטמטי (המשוקלל) בין שני הביטויים הנ"ל :

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \left[ \frac{a-c}{a+c} + \frac{d-b}{d+b} \right] \\ &= \frac{1}{2} \left[ \frac{a-c}{a+c} + \frac{d-b}{d+b} \right] = \frac{1}{2} \left[ \frac{ad + ab - cd - cb + ad + dc - ab - cb}{(a+c)(b+d)} \right] \end{aligned}$$

:

$$= \frac{1}{2} \frac{2ad - 2cb}{(a+c)(b+d)} = \frac{ad - cb}{(a+c)(b+d)}$$

נוסיף ונוריד 1 לביטוי :

$$\frac{ad - bc}{(a + c)(b + d)} + 1 - 1 = \frac{ad - bc + ab + ad + bc + cd}{(a + c)(b + d)} - 1 = \frac{2ad + ab + cd}{(a + c)(b + d)} - 1 =$$

$$\frac{2ad + ab + cd}{(a + c)(b + d)} - 1 = \frac{a(b + d) + d(a + c)}{(a + c)(b + d)} - 1 =$$

$$= \frac{a}{a + c} + \frac{d}{b + d} - 1 = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1 = J$$

### 3.4.3 מדד יודן $J$ כמדד להשגת מידע מעבר להמצאות

נראה מדד יודן הנו למעשה תוספת המידע לזהו DETECTION של מחלה באוכלוסיה (או העדר מחלה).

באוכלוסית מחקר, הרגישות מראה את אחוז הזהו של המחלה אצל החולים. תוספת המידע לעומת ההמצאות של המחלה הנו

sensitivity-prevalence

באוכלוסית מחקר, הסגוליות מראה את אחוז הזהו של העדר המחלה אצל הבריאים. תוספת המידע לעומת ההמצאות של העדר המחלה הנו

specificity-(1-prevalence)

תוספת המידע הכולל לזהו מחלה והעדר מחלה אם נפעיל את המדדים באוכלוסיה הכללית הנו אם כן

$$\text{sensitivity-prevalence} + \text{specificity-(1-prevalence)} = J$$

לכן,  $J$  נותן לנו אמדן לגבי תוספת המידע שנקבל- לעומת ניחוש על בסיס ההמצאות- כתוצאה מהפעלת מבחן סריקה או תוכנית בריאות הציבור, בתהליך זהו עם מדדים נתונים של רגישות וסגוליות.

#### 3.4.3.1 מדד יודן $J$ כמדד להשגת מידע מעל הידוע על מספר בדיקות חיוביות ושליליות

באותה מידה ניתן לציין ש  $J$  נותן מידע מעבר לידע על מספר בדיקות חיוביות ושליליות במבחן סריקה.

**תוספת המידע  $J$  לזהו מביצוע מבחן סריקה :**

בכמה נזהה נכון יותר את החולים לעומת מה שידוע לנו (או אנחנו משערים) מאחוז הבדיקות החיוביות  $P(T+)$  או השליליות  $P(T-)$ ?. נחשב

תוספת המידע מזהו נכון של חולים  $\text{sensitivity- } P(T+) - \text{prevalence}$

תוספת המידע מזהוי נכון של בריאים  $P(T-)$  = specificity - [1-P(T+)] = specificity - P(T-)

ונסכם :

$$\text{Youden Index } = J = \text{sensitivity} - P(T+) + \text{specificity} - [1 - P(T+)] = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$$

#### 3.4.4 מדד יודן $J$ כמדד איכות היכולת לזהות חולים ובריאים - 5 מצבים של $J$

$$J = 1$$

תהליך זהוי אידיאלי. אין זהוי מוטעה: כלומר  $fpr=0$  וגם  $fmr=0$  למעשה אין תהליכי זהוי כאלו. תמיד יש טעויות חיוביות או שליליות (או שני סוגי הטעויות).

$$0 < J < 1$$

תהליך זהוי טוב ומביא מידע על זהוי המחלה מעל מצב של ניחוש. ככל ש  $J$  גדול יותר מ-0 ומתקרב ל-1, הבדיקה טובה יותר. ערך ה  $J$  מראה בכמה אחוזים האבחנה טובה יותר מאשר מתהליך אבחנתי חסר ערך.

$$J = 0$$

$J=0$  כאשר הרגישות = 50% וגם הסגוליות = 50% כלומר הזהויים הנכונים יש להם הסתברות של הטלת מטבע. תהליך זהוי חסר ערך.

$$J < 0$$

תהליך זהוי מטעה. סך הזהוי (של בריאים או חולים) קטן מתהליך אבחנתי חסר ערך. הבדיקה מטעה בזהוי ב 100% מהמקרים כאשר

$$J = -1$$

נראה שמדד יודן הנו למעשה מדד לאיכות כוללת של תהליך זהוי.

$J$  מראה עד כמה התהליך מאבחן נכון אצל חולים (או לא חולים) לעומת זהוי בכל האוכלוסיה.

לדוגמה:

נניח שידוע כי בבדיקו סריקה באוכלוסיה הכללית ממוגרפיה חיובית בכ- 8% מהבדיקות. אם הרגישות של ממוגרפיה לזהוי מחלה אצל החולים הנה 68% הרי בבדיקה מאבחן אצל חולות ב 60% יותר מאשר האוכלוסיה הכללית.

$$D_d = \text{detectability}_{in\ diseased} = \text{sensitivity} - P(T+)$$

בדוגמה לעיל 52% = 60% - 8% מהווה מדד איכות של הממוגרפיה כתהליך זהוי של מחלה.

יש 3 מצבים אפשריים (נדגים לגבי ממוגרפיה וזהוי גוש בשד):



מבחן זהו טוב שכדאי להשתמש בו לזהוי מחלה כיון שיגלה חולות יותר מאשר סך הבדיקות החיוביות בכל האוכלוסיה.

$$D_d = \text{detectability}_{in \text{ diseased}} > 0$$

When

$$\text{sensitivity} > P(T+)$$

מבחן זהו חסר ערך, כאשר בדיקת ממוגרפיה מאבחנת נכון גידול אצל החולות ממש כמו סך הבדיקות החיוביות באוכלוסיה הכללית. הממוגרפיה איננה טובה לסקירת אוכלוסיות לזהוי חולות.

$$D_d = \text{detectability}_{in \text{ diseased}} = 0$$

When

$$\text{sensitivity} = P(T+)$$

מבחן זהו לקוי ומיותר ועדיף לא לבצעו כמבחן סריקה באוכלוסיה- הממוגרפיה מגלה מחלה אצל החולות **פחות** מאשר האוכלוסיה הכללית.

$$D_d = \text{detectability}_{in \text{ diseased}} < 0$$

When

$$\text{sensitivity} < P(T+)$$

בדומה חישובים דומים לתוצאה שלילית: נניח שידוע כי בבדיקות סריקה באוכלוסיה הכללית ממוגרפיה שלילית בכ- 92% מהבדיקות. אם סגוליות של ממוגרפיה לזהוי מצב העדר מחלה אצל הנשים הבריאות הנה 90% הרי הבדיקה מאבחן אצל נשים בריאות ב פחות 2% מאחוז הבריאות באוכלוסיה הכללית. המדד לא יעיל לזהוי נשים בריאות.

$$D_{not \ d} = \text{detectability}_{in \text{ non-diseased}} = \text{specificity} - P(T-)$$

מכאן,  $J$  מהווה מדד איכות כוללת של הממוגרפיה לזהוי (מתוך החולות או מתוך הבריאות)

$$\begin{aligned} J &= D_d + D_{not \ d} = \text{detectability}_{in \text{ diseased}} + \text{detectability}_{in \text{ non-diseased}} = \\ &= \{ \text{sensitivity} - P(T+) \} + \{ (\text{specificity} - P(T-)) \} = \\ &= \{ \text{sensitivity} - P(T+) \} + \{ (\text{specificity} - [1 - P(T-)]) \} = \\ &= \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1 \end{aligned}$$

### 3.4.5 דוגמאות של טעויות מסוג ראשון ושני ומדד יודן, תהליך חסר ערך ותהליך מטעה

Youden index and alpha or beta errors

שימו לב: בדגימה לפי ה- GOLD STANDARD, כלומר בכיוון זהו אחרי שידועה האבחנה

$$\beta = \frac{c}{a+c}$$

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

כאשר  $J=0$  המבדק הינו חסר ערך שכן:

$$\alpha = 1 - \beta$$

fpr = sensitivity

המבדק מגלה נכונה חולים ממש כפי שמגלה בטעות בריאים ומ"אבחן" אותם כחולים.

#### 3.4.5.1 כאשר $J=1$ המבדק אידיאלי

$$sensitivity + specificity = 2$$

i.e.

$$sensitivity = 100\%$$

$$specificity = 100\%$$

$$fnr = 0$$

$$fpr = 0$$

#### 3.4.5.2 תהליך זהו חסר ערך אבחנתי לחלוטין

במקרה של תהליך שאינו מוסיף לאבחנה

$$tpr = fpr. \text{ i.e., } sensitivity = 1 - specificity$$

ולכן,

$$plr = 1$$

$$\text{Youden index} = sensitivity + specificity - 1 = 0$$

בתהליך זהו כזה, על פני כל הערכים של הרגישות והסגוליות, בכל נקודת אבחנה שהיא, אבחנה חיובית יש לה הסתברות זהה לבריאים ולחולים (Hirsh, p.21). במצב כזה, ניתן להראות (לפי משפט בייס שיפורט להלן) שה- PPV זהה להמצאות.

$$PPV = \frac{sensitivity * prevalence}{sensitivity * prevalence + (1 - specificity) * (1 - prevalence)}$$

אבל בתהליך זהוי חסר ערך

$$sensitivity = 1 - specificity$$

ולכן

$$\begin{aligned} PPV &= \frac{sensitivity * prevalence}{sensitivity * prevalence + sensitivity * (1 - prevalence)} = \\ &= \frac{sensitivity * prevalence}{sensitivity (prevalence + 1 - prevalence)} = prevalence \end{aligned}$$

היינו יכולים לזהות את המחלה על ידי ניחוש, על פי שעורי המחלה באוכלוסיה ללא ביצוע המבדק כלל.

**3.4.5.3 מקרה פרטי: כשהרגישות והסגוליות הנם 50% והמבדק חסר ערך (ניחוש כהטלת מטבע).**

$$\begin{aligned} PPV &= \frac{sensitivity * prevalence}{sensitivity * prevalence + (1 - specificity) * (1 - prevalence)} = \\ &= \frac{0.5 * prevalence}{0.5 * prevalence + 0.5 * (1 - prevalence)} = \\ &= prevalence \end{aligned}$$

זה הגיוני: אם הרגישות והסגוליות הנם חסרי ערך וערכם 50% כטלת מטבע, הרי יכולת האבחון איננה אלא ההמצאות: המבדק איננו מוסיף דבר למה שידוע לנו באינטואיציה לפי ההמצאות. יש להמנע מהפעלת תהליך זהוי. המבדק חסר ערך.

וכך גם לגבי NPV

$$\begin{aligned} NPV &= \frac{specificity * (1 - prevalence)}{specificity * (1 - prevalence) + (1 - sensitivity) * prevalence} = \\ &= \frac{0.5 * (1 - prevalence)}{0.5 * (1 - prevalence) + 0.5 * prevalence} = 1 - prevalence \end{aligned}$$

כאשר הרגישות והסגוליות הנם חסרי ערך וערכם 50% כטלת מטבע, הרי יכולת האבחון של מצב בריא איננה אלא ההמצאות של מצב בריא: המבדק איננו מוסיף דבר למה שידוע לנו באינטואיציה לפי ההמצאות (והמצאות של מצב בריא). יש להמנע מהפעלת תהליך זהוי. המבדק חסר ערך.

וכך בהתאמה שכשאשר הרגישות והסגוליות הנם 50% הרי ערך **הזהוי** הכולל  $J$

$$J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1 = 0.5 + 0.5 - 1 = 0$$

מסתבר שאז גם ערך **האבחון** הכולל PSI (שפורט להלן) נראה על תהליך חסר ערך (בכל המצאות)

$$PSI = PPV + NPV - 1 = \text{prevalence} + (1 - \text{prevalence}) - 1 = 0$$

### 3.4.5.3 מדד יודן מקסימאלי

כזכור ניתן לבטא מדד יודן לפי הטעויות החיוביות והשליליות:

$$J = \text{sensitivity} - \text{fpr} = \text{specificity} - \text{fnr}$$

מדד יודן מקסימאלי הנה הנקודה בה היחס בין הרגישות והסגוליות הנו אופטימאלי. כלומר מזהים נכונה את אחוז הגדול ביותר של החולים והבריאים, ואחוז הטעויות החיוביות והשליליות נמוך ביותר. במילים אחרות, המשפטים הבאים זהים ומתאימים למדד יודן מקסימלי:

1. יותר חולים מאובחנים כחולים ופחות בריאים מאובחנים כחולים. וכן-
2. יותר בריאים מובחנים כבריאים ופחות חולים מאובחנים כבריאים.

דוגמאות לחישובי J. נניח שלפנינו מבדקים כדלקמן:

1. תהליך זהוי שבו הרגישות 90% והסגוליות 90%

$$J = 0.9 + 0.9 - 1 = 0.8$$

2. תהליך זהוי שבו הרגישות 10% והסגוליות 10%

$$J = 0.1 + 0.1 - 1 = -0.8$$

3. תהליך זהוי שבו הרגישות 90% והסגוליות 10%

$$J = 0.9 + 0.1 - 1 = 0$$

4. תהליך זהוי שבו הרגישות 10% והסגוליות 90%

$$J = 0.1 + 0.9 - 1 = 0$$

3.4.6 מדד יודן לחישוב המספר המינימלי של נבדקים שיש לבחון כדי לזהות מחלה או העדר מחלה באנלוגיה ל-NNT. נוכל להשתמש ב- $J$  כמדד הבדל ולחשב את המספר המינימלי של נבדקים שיש לבדוק (להפעיל לגביהם את תהליך הזהוי) כדי לזהות נכונה חולה אחד (או אדם אחד ללא מחלה) מאוכלוסייה שהאבחנה לגביה ידועה.

(minimal) Number needed to screen in order to detect one person  $= nns = \frac{1}{J}$

$$\begin{aligned} nns &= \frac{1}{J} = \frac{1}{(sensitivity + specificity - 1)} = \\ &= \frac{1}{(1 - fnr) + (1 - fnr) - 1} = \frac{1}{1 - (fnr + fpr)} = \frac{1}{1 - errors} \end{aligned}$$

מענין לציין שעבור תהליך זהוי אידיאלי, שבו אין טעויות כלל,  $nns$  יהיה 1 כלומר גם חולה אחד שיבדק ימצא נכון. מאידך אם אחוז הטעויות הנו 100% וכידוע אי אפשר לחלק ב-0 הרי  $nns$  ישאף לאינסוף. במבחן שתמיד שוגה- מספר אינסופי של חולים יידרש כדי למצוא זהוי נכון אחת...

ברור שהטוח  $nns$  נגזר מטוח של  $J$

Range :

$$-1 < J < 1$$

$$-\infty < nns < \infty$$

### 3.4.7 תהליכי זהוי אידיאליים (אין כאלה).

תהליך זהוי אידיאלי (מבחן מעבדה אידיאלי, בדיקה פיזית טובה וכו') הנו כזה שמבחן נכון תמיד בין חולים ולא חולים. כלומר שה- $tpr$ , הרגישות של המבדק, תמיד 100% שכן יכולת הזהוי של מחלה תמיד 100% או שהסגוליות ה- $tnr$ , תמיד 100%, כלומר ו שיכולת הזהוי של מצב בריא תמיד 100%.

וכמובן לכך:

- הטעויות בזיהוי בריאים  $fnr$  תמיד 0
- או הטעויות בזיהוי חולים  $fpr$  תמיד 0.

**3.4.8 מדדי זהוי חסרי ערך**

תהליך זהוי חסר ערך הנו כזה שאינו מבחין כלל בין חולים ולא חולים. כלומר הרגישות או הסגוליות זהה לטעויות החיוביות או השליליות (התהליך מאבחן חולים כבריאים או בריאים כחולים ממש כפי שמאבחן בריאים או חולים נכונה).

כאמור, מאפייני תהליך חסר ערך הנם לכן

$$tpr = sensitivity = fnr$$

$$tnr = specificity = fpr$$

**3.4.9 מדדי ערך benefit של מדדי זהוי**

כאשר אנחנו מחשבים רגישות וסגוליות לזהוי מחלה, הרי בהכרח אנו טעים טעויות חיוביות ושליליות. אם לכל פעולת זהוי (למשל בדיקה של חולה או בריא) יש עלות, ראוי לחשב כמה אחוז הזהוי נכון הנו גדול מאחוז הזהוי המוטעה.

נגדיר לכן כדלקמן

$$\text{benefit of detecting a disease} = sensitivity - fpr = sensitivity - (1 - specificity) = J$$

$$\% \text{ benefit of detecting disease status} = \frac{J}{sensitivity}$$

המדד מראה כמה אחוז "רוח נקי במידע" לגבי הזהוי יש מהפעלת הבדיקה הרפואית, מתוך הרגישות. בנכוי הטעויות החיוביות, זהו מחלה מוטעה.

מדד זה זהה גם לזהוי בריאים

$$\text{benefit of detecting a non disease} = specificity - fnr = specificity - (1 - sensitivity) = J$$

$$\% \text{ benefit of detecting non disease status} = \frac{J}{specificity}$$

נראה אחר כך שהמדד אנלוגי ל  $EF_e\%$  etiologic fraction percent among the exposed במחקר מעקב באפידמיולוגיה אנליטית.

### 3.4.10 $J$ כמדד מידע זהו נכון "נטו"

$J$  הנו ההפרש בין ההסתברות המשותפת של הרגישות והסגוליות לאחר הורדת ההסתברות המשותפת של טעויות

$$\begin{aligned} J &= \text{sensitivity} * \text{specificity} - \text{fpf} * \text{fnf} = \\ &= \text{sensitivity} * \text{specificity} - (1 - \text{sensitivity}) * (1 - \text{specificity}) = \text{חיוביות ושלייליות}. \\ &= \text{sensitivity} * \text{specificity} - 1 \end{aligned}$$

### 3.5 מדדי יחס: יחסי סבירות likelihood ratios

#### 3.5.1 יחס סבירות לממצא חיובי $plr$ , positive likelihood ratio

נגדיר "יחס סבירות לממצא חיובי": זהו היחס בין הרגישות לבין אחוז הממצאים החיוביים השגויים מתוך כלל הבריאים (במונחים של טבלה 1)

$$plr = \frac{tpr}{fpr} = \frac{P(T+|S+)}{P(T+|S-)}$$

במילים אחרות: זהו היחס בין ההסתברות לזרות נכונה מחלה (מבין חולים) לבין ההסתברות של זהו שגוי של מחלה בטעות (מבין הבריאים).

$$plr = \frac{\text{sensitivity}}{1 - \text{specificity}} = \frac{P(T+|S+)}{1 - P(T-|S-)} = \frac{P(T+|S+)}{P(T+|S-)}$$

$$plr = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$$

זהו אם כן היחס בין ההסתברות לתהליך זהו מוטעה שיגלה מחלה מבין החולים לבין ההסתברות שהמבדק יגלה מחלה מבין הבריאים ה- $fpr$ .

במונחים של הסתברות סטטיסטית מקובל לסמן את הטעות של אי גילוי מחלה כשיש מחלה כשגיאט  $\beta$  ואת הטעות של גילוי מוטעה של מחלה (כשאין מחלה) כשגיאט  $\alpha$ . היכולת הסטטיסטית לגלות מחלה כאשר זו קיימת, הינה העוצמה power של המבדק.

$$plr = \frac{\text{power}}{\alpha} = \frac{1 - \beta}{\alpha} = \frac{1 - \text{fnr}}{\text{fpr}}$$

הערה: טרמינולוגיה נוספת של המדד בעברית הנה "יחס הניראות". לדעתנו יחס הסבירות הנו תרגום נכון יותר של המונח.

### 3.5.1.1 משמעות יחס סבירות לממצא חיובי

ה-  $plr$  איננו תלוי בהמצאות. ככל שערך זה גדול יותר, המבדק טוב יותר: ככל ש-  $plr$  גדול יותר, "פיספסנו" יותר בריאים (למרות שזהינו נכונה יותר חולים כחולים). ככלל, נוהגים לומר שתהליך זהו טוב הנו זה אשר ה-  $plr$  שלו גבוה-יותר.

### 3.5.1.2 קיימים שלושה-מצבים עיקריים של $plr$ :

$plr = 1$

המבדק איננו מוסיף דבר: אחוז (ההסתברות של) הטעויות זהה לאחוז האבחנה הנכונה, אין טעם להשתמש בתהליך זהו שכזה. במשתמע, כפי שיוסבר להלן בפרק 4, המבדק לא יסייע לאבחנת המחלה: השכיחות של המחלה לאחר המבדק במצבים קליניים תהיה כמו השכיחות של המחלה באוכלוסייה. PPV יהיה זהה לשכיחות המחלה. המבדק יהיה מיותר.

$plr < 1$

המבדק יזהה בטעות מחלה יותר מאשר יזהה המחלה כאשר החולה באמת חולה. אם זהו מוטעה עלול להביא לנזקים ובוודאי להתערבויות פולשניות מסוכנות, אין להשתמש בתהליך האבחנתי הנ"ל. מאידך, אם התוצאה מזהו לקוי הנה שולית וחשוב יותר לשלול מחלה אפילו במחיר טעויות של זהו יתר של המחלה. אפשר אולי להשתמש בתהליך זהו שכזה תוך הכרה במגבלותיו.

$plr > 1$

המבדק יזהה נכון מחלה יותר מאשר יזהה המחלה בטעות. אם זהו נכון של המחלה חשוב (למשל - COVID19, סרטן, AIDS), כדאי להשתמש בתהליך האבחנתי הנ"ל.

Ghaller (1998) הציע שיחס  $plr$  של 1 או 2 אינו מעניין קלינית מאידך יחס של 2 עד 10 חשוב ומורה על תהליך זהו משמעותי מבחינה קלינית. שימוש בתהליך כזה במצבים קליניים ישפר את האבחון אצל יחידים (ה- PPV יהיה טוב יותר). ראו הסבר לכך להלן בפרק 4.

אמנם, סביר להשתמש בתהליך זהו שיש לו ערכים גבוהים של  $plr$  כאשר טעות של זהו בריאים כחולים פחות מזיקה מטעות של זהו חולים כבריאים. למשל: לאוקמיה הניתנת לזיהוי בבדיקה נוספת. אם נטעה ולא נזהה נכונה חולים, יגרם נזק רב. אך זיהוי בטעות של בריאים כחולים מביאה רק למבחן דם חוזר פשוט וכמובן חרדה מסויימת.

### 3.5.1.3 יחס סבירות הזהו החיובי כמדד סיכוי

מנקודת מבט סטטיסטית ורפואית,  $plr$  הנו הסיכוי לתהליך רפואי חיובי שיזהה חולים, לעומת הסיכוי לתהליך רפואי חיובי מוטעה, ה- false positive שיזהה בטעות בריאים כחולים. למשל אם ה-  $plr$  הנו 2, הרי הסיכוי



שבדיקה חיובית תזהה נכונה חולים הנו פי 2 לעומת שבדיקה חיובית תזהה בריאים בטעות. במילים אחרות: 2 מתוך 3 שיזוהו כחולים יהיו באמת חולים. יוער שמכאן ברור שיחס יחסי הסבירות החיובי והשלילי (להלן) הנו יחס יחסי הסיכויים כלומר ה- odds ratio של זהו מחלה כפי שייראה להלן.

### 3.5.2 יחס סבירות לממצא השלילי

#### Negative Likelihood ratio (nlr)

נגדיר "יחס סבירות לממצא שלילי" כיחס בין המקרים שבהם אבחנו בטעות חולה כבריא (מתוך החולים) לבין הסגוליות (במונחים של טבלה 1).

$$nlr = \frac{fnr \text{ (by disease status)}}{tnr \text{ (by disease status)}} = \frac{c}{a+c} / \frac{d}{b+d} =$$

$$= \frac{1 - sensitivity}{specificity} = \frac{p(T-|S+)}{P(T-|S-)} = \frac{\beta}{1-\alpha} = \frac{fnr}{tnr}$$

שימו לב: נעשה כאן שימוש בצורה אחת אפשרית של אחוזים בטבלת 2X2 מס' 2 – לאורך העמודות. זהו אם כן היחס בין ההסתברות לתהליך זהו שלא יגלה מחלה מבין החולים בטעות מכלל החולים fnr לבין ההסתברות שהמבדק אמנם יראה שאין מחלה (לא יגלה מחלה) מבין הבריאים, ממצא נכון מכלל הבריאים tnr. במונחים של הסתברות סטטיסטית ניתן לרשום:

$$nlr = \frac{\beta}{1-\alpha} = \frac{fnr}{1-fpr}$$

#### 3.5.2.1 משמעות nlr

יחס זה איננו תלוי בהמצאות. ככל שערך זה קטן יותר, כך הבדיקה הרפואית טובה יותר לזהו העדר מחלה. ככל ש- nlr גדול יותר, כך טעינו ולא זהינו יותר חולים. מהגדרתו נובע ש nlr נמוך מוליך לבטחון גבוה-יותר בתהליך זהו לשלילת המחלה כשתוצאת הבדיקה הרפואית שלילית. במילים אחרות - אנתנו מצפים שזוהה את העדר המחלה נכון יותר. ruling out של מחלה טוב יותר.

ruling out of the likelihood of detection

משום כך, כאשר nlr נמוך אם התוצאה של בדיקה רפואית חיובית (המורה על נבדק חולה), אפשר בבטחון רב יותר לזהות שיש מחלה ruling in.

ruling in of the likelihood of detection

סביר להשתמש בתהליך זהוי שיש לו ערכים נמוכים של  $nlr$  שכן אז הטעות של זהוי חולים כבריאים פחות קטנה יותר וההסתברות של זהוי בריאים כבריאים גדולה יותר. כמוכך- לזהוי חולים כבריאים יש משמעויות מרחיקות לכת- לא רק שלא מזהים נכון אנשים חולים והם ממשיכים להיות סכנה לעצמם ולבריאות הציבור, אלא גם בוצעה בדיקה לא יעילה ו בוזבוזו משאבים.

### 3.5.2.2 שלושה מצבי $nlr$

$$nlr = 1$$

המבדק איננו מוסיף דבר : אחוז (ההסתברות של) טעויות (זהוי כבריא למרות שיש מחלה) זהה לאחוז הזהוי הנכון של העדר מחלה (של בריאים). אין טעם להשתמש בתהליך זהוי שכזה על מנת לשלול זהוי מחלה. כאשר הבדיקה מראה "בריא" איננו יודעים אם זו טעות או ממצא נכון.

$$nlr > 1$$

המבדק יזהה בטעות העדר מחלה (אצל חולים) יותר מאשר יזהה העדר מחלה אצל בריאים.

$$nlr < 1$$

המבדק טוב : יזהה בריאים נכונה יותר מאשר יזהה בטעות חולים כבריאים.

### 3.5.2.3 יחס סבירות הזהוי השלילי כסיכוי

מנקודת מבט סטטיסטית ורפואית, ה-  $nlr$  הנו הסיכוי למבחן רפואי שלילי שיזהה בטעות חולים כבריאים ה- false negative, לעומת הסיכוי למבחן רפואי שלילי שיזהה נכונה בריאים. למשל : אם ה  $nlr$  הנו 2, הרי הסיכוי שבדיקה שלילית, תהיה מוטעית ולא תזהה חולים הנו פי 2 לעומת שלילית נכונה שתזהה בריאים. במילים אחרות : רק 1 מ 3 שיזוהו כבריאים יהיה באמת בריא.

יוער שמכאן ברור שיחס יחסי הסבירות החיובי והשלילי (להלן) הנו יחס יחסי הסיכויים כלומר ה odds ratio של זהוי מחלה כפי שייראה להלן

### 3.5.2.4 הגדרה אלטרנטיבית ל- $nlr$ .

הוצע לשנות את הגדרת  $nlr$ .

Delgado-Rodriguez M, Almaraz A, FarinaS-Alvarez C. Should the definition for the negative likelihood ratio be changed? Clinical Epidemiology 1997;50:639-640.

הכוונה לקבוע  $nlr$  כזה כך שנשאף לתהליך זהו טוב יותר יהיה זה שבו ה-  $nlr$  גבוהה-יותר.

$$nlr_a = nlr \text{ (alternative)} = \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}} = \frac{tnr}{1 - tpr} = \frac{1 - fpr}{fnr} = \frac{1 - \alpha}{\beta} = \frac{d/a + c}{b/b + d}$$

כך, ממש כמו לגבי  $PLR$ , נשאף לתהליך שבו  $nlr$  גדול יותר.  $nlr$  יקבל משמעות מקבילה ל- $PLR$ .

זהו אם כן היחס בין ההסתברות לתהליך זהו **שיגלה העדר** מחלה מבין הבריאים (הסגוליות, ה- specificity) לבין ההסתברות שהמבדק יראה שיש מחלה מבין הבריאים (fnr). במונחים של הסתברות סטטיסטית ניתן לרשום:

$$nlr_a = \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}}$$

יחס זה איננו תלוי בהמצאות. ככל שערך זה גדול יותר, כך המבדק טוב יותר. ככל בטוי זה גדול יותר, כך "פיספסנו" פחות חולים או / וזיהינו נכונה יותר בריאים כבריאים. קימים שלושה-מצבים עיקריים:

$$nlr_a = 1$$

המבדק איננו מוסיף דבר. אחוז (ההסתברות של) טעויות (אבחנה כחולה של בריאים) זהה לאחוז האבחנה הנכונה (של בריאים). אין טעם להשתמש בתהליך זהו שכזה על מנת לשלול מחלה. כאשר הבדיקה מראה "בריא" איננו יודעים אם זו טעות או ממצא נכון.

$$nlr_a > 1$$

המבדק טוב. התהליך יאבחן **נכון** העדר מחלה יותר כאשר החולה באמת בריא יותר מאשר יאבחן **בטעות** העדר מחלה אצל חולים.

$$nlr_a < 1$$

המבדק **מטעה**: יזהה נכון בריאים נכונה פחות משיזהה **בטעות** אנשים חולים כבריאים.

### 3.5.3 *ruling in* ו-*ruling out* של זהו מחלה - החשיבות של *plr* או *nlr*

המדדים מאפשרים התייחסות לזהו מחלה בהתחשב באבחנות ידועות הן של מחלה הן של העדר מחלה. כלומר מאפשרים הערכה של הרגישות בהתחשב בסגוליות וההפך.

נסכם הערכת *ruling in* ו-*ruling out* בהקשר ל *plr* ו-*nlr*

***plr* גבוה** מוליך לבטחון גבוה-יותר בתהליך זהו המחלה כשתוצאת הבדיקה הרפואית חיובית. במילים אחרות - אנחנו מצפים שנוזהה את המחלה נכון יותר. לכן *ruling in* של מחלה טוב יותר (בהסתברות גבוהה יותר).

משום כך, כאשר *plr* גבוה יותר כאשר התוצאה של בדיקה רפואית שלילית (המורה על נבדק בריא), אפשר בבטחון רב יותר לזהות שאין מחלה *ruling out* (בהסתברות גבוהה יותר).

מכאן ש *nlr* נמוך מוליך לבטחון גבוה-יותר בתהליך זהו לשלילת המחלה כשתוצאת הבדיקה הרפואית שלילית.

במילים אחרות - אנחנו מצפים שנוזהה את העדר המחלה נכון יותר. לכן *ruling out* של מחלה טוב יותר.

משום כך, כאשר *nlr* נמוך יותר כאשר התוצאה של בדיקה רפואית חיובית (המורה על נבדק חולה), אפשר בבטחון רב יותר לזהות שיש מחלה *ruling in*.

מכאן:

תוצאה חיובית כאשר *plr* גבוה יותר או *nlr* נמוך יותר מאפשר *ruling in* בזהו בבטחון רב יותר.

תוצאה שלילית חיובית כאשר *plr* גבוה יותר או *nlr* נמוך יותר מאפשר *ruling out* בזהו בבטחון רב יותר.

### 3.5.4 יחס *plr* ל-*nlr*

הסימטריה של טבלה 1 מביאה לנוסחה המעניינת הבאה:

$$\frac{plr}{nlr} = \frac{\frac{tpr}{fpr}}{\frac{fnr}{tnr}} = \frac{\text{sensitivity}}{fpr} \frac{\text{specificity}}{fnr} = \frac{\frac{a}{a+c}}{b} \frac{\frac{d}{b+d}}{c} = \frac{ad}{bc} = \text{odds ratio} = or$$

היחס בין *plr* ל-*nlr* הנו היחס הצולב של טבלה 1

היחס הצולב של טבלה 1 זהה ליחס הצולב של טבלה 2 כלומר

$$\frac{PPR}{NPR} = \frac{AD}{BC} = \text{ODDS RATIO}_{table1} = OR = or = \text{odds ratio}_{table2} = \frac{ad}{bc} = \frac{plr}{nlr}$$

### 3.5.5 אנלוגיה בין $plr$ ו- $PPR$ , ובין $nlr$ ו- $NPR$

ה- $plr$  באוכלוסית המחקר הטכני המוגדרת

$$\text{Positive likelihood ratio} = plr = \frac{\text{sensitivity}}{fpr} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$$

אנלוגי לממדד יחס שהוסבר קודם ה- $PPR$  באוכלוסיה הכללית

$$\text{Positive Predictive Ratio} = PPR = \frac{PPV}{FNR} = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

ה- $nlr$  באוכלוסית המחקר הטכני המוגדרת

$$\text{Negative likelihood ratio} = nlr = \frac{fnr}{\text{specificity}} = \frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}}$$

אנלוגי לממדד יחס שהוסבר קודם לכן ה- $NPR$  באוכלוסיה הכללית.

$$\text{Negative Predictive Ratio} = NPR = \frac{FPR}{NPV} = \frac{\frac{B}{A+B}}{\frac{D}{C+D}}$$

### 3.6 מדדי ייחוס של זהוי מחלה

Attributable percent of the detection of a disease

המדדים זהים למדדי ערך לעיל של הזהוי.

עד כמה מהזהוי הנו "בגלל" המחלה? כמה מאחוז הזהוי הנכון ניתן לייחס למחלה אצל הנסקרים?

במילים אחרות: איזה חלק של הרגישות או הסגוליות ניתן לייחס (הנו בר ייחוס) למחלה?

נגדיר מדדי ייחוס לזהוי מחלה (בר ייחוס לזהוי מחלה):

Attributable percent of the detection of a disease =

$$\begin{aligned} &= \frac{\text{sensitivity} - \text{fpr}}{\text{sensitivity}} = \frac{\text{sensitivity} - (1 - \text{specificity})}{\text{sensitivity}} = \frac{\text{sensitivity} + \text{specificity} - 1}{\text{sensitivity}} = \\ &= \frac{J}{\text{sensitivity}} = \frac{1 - (\text{fpr} + \text{fnr})}{\text{sensitivity}} \end{aligned}$$

הראינו לעיל המדד אנלוגי - מדד יחוס של אבחון המחלה (בפרק 2), ושניהם אנלוגיים למדדי יחוס באפידמיולוגיה מחקרית-סיבתית, כלומר אנלוגים למדד החלק שהוא בר ייחוס לחשיפה מתוך החשופים לגורם סיכון.  
Attributable fraction of the exposed

מדד אנלוגי נוסף הנו כמובן מדד החלק שהוא בר יחוס לזהוי העדר מחלה

Attributable percent of the detection of a non-disease =

$$\begin{aligned} &= \frac{\text{specificity} - \text{fpr}}{\text{specificity}} = \frac{\text{specificity} - (1 - \text{sensitivity})}{\text{specificity}} \\ &= \frac{\text{sensitivity} + \text{specificity} - 1}{\text{specificity}} = \\ &= \frac{J}{\text{specificity}} = \frac{1 - (\text{fpr} + \text{fnr})}{\text{specificity}} \end{aligned}$$

כזכור,  $J$  הנו אחוז האבחנות הנכונות לאחר הורדת האבחנות השגויות. מדד הייחוס מראה מה אחוז האבחנות הנכונות השליליות או החיוביות מתוך האבחנות השליליות.

### 3.7 מאפייני דיוק כולל של זהוי טכניים של בדיקה במחקר ספציפי

דיוק כולל overall accuracy = יעילות efficiency של המבדק

יעילות המבדק (efficiency) מוגדרת כהסתברות שתהליך זה יתן בסי"כ אבחנה נכונה מכלל הנבדקים, כמה חולים אובחנו כחולים, כמה בריאים אובחנו כבריאים (כלומר יזהה נכונה חולים ובריאים מכלל הנבדקים).

$$\text{efficiency} = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

זהו מדד כולל המסכם את תוקף המבדק: בכמה צדק הרופא כאשר הסתמך על המבדק? יש המכנים מדד זה "דיוק" המבדק (accuracy). ברור שתנאי מוקדם לשימוש בכל מבחן סריקה הנו מידת הדיוק של המידע המתקבל ממנו. כדאי לשים לב שמדד זה איננו מבדיל בין מבדקים אבחנתיים עם רגישות גבוהה או סגוליות גבוהה, כלומר יתן אותו ערך אם  $a$  או  $d$  גבוהים. לדוגמה: הבה נבחן תהליך זהוי שלגביו הרגישות הנה 60 והסגוליות הנה 20 להלן. יעילות (דיוק כולל) של המבדק הנו 80/200. בתהליך זהוי שונה לחלוטין שלגביו הרגישות הנה 20 והסגוליות הנה 60 היעילות תהיה עדיין 80/200.

		S+	S-
		חולים	בריאים
תוצאות הבדיקה	T+	60	80
	T-	40	20
		100	100

### 3.8 ההסתברות של תוצאת בדיקה חיובית $P(T+)$

לפי טבלה 1 של מדדים דיאגנוסטיים

$$P(T+) = \frac{A+B}{A+B+C+D}, \quad P(T-) = \frac{C+D}{A+B+C+D}$$

בטבלה 2 הנדגמת לפי תוצאות המבדק, אחוז (ההסתברות) הבדיקות החיוביות

$$P(T+) = \frac{a+b}{a+b+c+d} = \frac{tp+fp}{N}$$

ואולם, בדרך כלל המידע מתקבל ממקורות חיצוניים למחקר, כמו מינהל ואדמיניסטרציה.

#### 4. הקשר בין מאפייני זהוי ( הרגישות, סגוליות) ואבחון (המנבא החיובי והשלילי)

בדרך כלל נתוני האבחון (טבלה 1) לא זמינים כיון שהמעקב יקר וגם משום שאנשים עם תוצאה שלילית אינם תמיד חוזרים למערכת הרפואית. מאידך נתוני הזהוי הטכניים של הבדיקות מסופקות בדרך כלל על ידי היצרנים, או מחושבות במחקרים מצומצמים וזולים של חולים ובריאים (שאבחנתם ידועה) כפי שהוסבר לעיל. משום כך נאלץ להשתמש במדדים טכניים של הזהוי ומתוכם לחשב מדדי האבחון והסריקה שמעניינים אותנו.

הרגישות והסגוליות אינם מעניינים למעשה את החולה היחיד או את המקרה הספציפי. מעניין אותנו יותר לדעת יכולת האבחון של הרופאים. כמה מאלו שנקבע על ידי רופאים שהם חולים אמנם חולים- שאלה שונה לחלוטין מרגישות. אנו כן מעוניינים לדעת כמה מאלו המוגדרים על ידי הרופא כבריאים הנם באמת בריאים, שאלה שונה לחלוטין מסגוליות.

רופא מצוין עם יכולת אבחנתית טובה, למשל רופא המאבחן נכונה (רגישות) 99% מהחולים, יוכל לאבחן רק 2% מחולים במחלה נדירה באוכלוסית הפונים למרפאה. פרדוקס? לא כך. הגורם המכריע ביכולת האבחון הנה ההמצאות (השכיחות) של המחלה. הדברים יתבהרו בהמשך.

#### מדוע לא ניתן לחשב את ערכי האבחון ישירות מטבלה 2?

לא תמיד ניתן למדוד את ערכי האבחון בטבלה 1 מתוך מחקר מצומצם באוכלוסיה שרירותית המיוצגת בטבלה 2. למשל יתכן שחוקר יבדוק את הרגישות והסגוליות של תהליך אבחנתי לחולי לב בביה"ח מאושפזים. החוקר יבדוק לשם כך אוכלוסית חולי הלב (לעומת כאלה שאינם חולי לב). למשל- נבדוק את הרגישות והסגוליות של מבחן מאמץ לצורך זהוי מחלת לב טרשתית אצל חולים שהחלימו מהתקף לב. לאחר מכן נבדוק את מצבם למעשה באמצעות אנגיוגרפיה. מספר חולי הלב הקשים יותר או הקשים פחות באוכלוסית המחקר הטכני נקבע על ידי החוקר. לכן איננו משקף את מספרם באוכלוסיה הכללית. ברור, שמחקר לזיהוי חולי לב "ימצא" יותר חולי לב באוכלוסיה שרבים בה הינם חולי לב, כמו אוכלוסית המחקר הטכני. אך הנתונים לא יוכלו להעיד על הערכים המנבאים באוכלוסיה הכללית.

**באוכלוסיה הכללית, (המתבטאת בטבלה 1) יהיו הרבה פחות TP והרבה יותר FP בהשוואה לאוכלוסית המחקר למדדי זהוי טכניים (המתבטאת בטבלה 2).** שכן באוכלוסיה הכללית יש יותר בריאים מאשר חולים.

הקשר בין טבלה 1 לטבלה 2 תלוי ומתבסס על המצאות המחלה באוכלוסיה. ככל שהמחלה שכיחה יותר, כך יתגלו יותר מקרים אפילו בתהליך אבחנתי עם רגישות נמוכה. ההפך גם נכון, מחקר עם רגישות גבוהה יגלה יותר חולים גם אם השכיחות נמוכה, וכך גם לגבי זהוי העדר מחלה. ככל שהמחלה נדירה יותר, יתגלו יותר בריאים אפילו בתהליך אבחנתי עם סגוליות נמוכה. מחקר עם סגוליות גבוהה יגלה יותר בריאים גם אם השכיחות נמוכה.



**הדגמה גרפית של חשיבות ההמצאות (כשיש מחלה נדירה)**

אוכלוסית מחקר מוגדרת ההמצאות (prevalence) תלוי בהחלטה שרירותית של החוקר. אם ישו קבוצות שוות של חולים ולא חולים, הרי ההמצאות הנה 50%. כזכור: PPV ו-NPV יושפעו מההמצאות מאידך באוכלוסיה הכללית, ההמצאות שונה בדרך כלל מ- 50%. אם המצאות המחלה הנה, נניח 10% יהיו ה-PPV וה-NPV שונים בתכלית.

באוכלוסית המחקר הטכני לזהוי במצבי סריקה

Study population: prevalence(artificial) =0.5 Sensitivity=0.8 specificity=0.9		
For the artificial population:  PPV=8/9  NPV=9/11		
	<i>S+</i>	<i>S-</i>
<i>T+</i>	<b><i>TP=80</i></b>	<b><i>FP=10</i></b>
<i>T-</i>	<b><i>FN=20</i></b>	<b><i>TN=90</i></b>
	<b><i>100</i></b>	100

הסיכום ל 100% הנו בטורים. בדוגמה לעיל ההמצאות המלאכותי והשרירותית הנה 50%.

זו איננה ההמצאות של המחלה באוכלוסיה הכללית שממנה אים מטופלים להבדק אצל הרופאים. באוכלוסיה הכללית ההמצאו יכולה להיול שונה כמובן כפי שיודגם להלן.

		<i>prevalence &lt; 0.5 (e.g. 10%)</i>		
		<i>Sensitivity = 0.8, specificity = 0.9</i>		
		<i>PPV = 8/18, NPV = 90/92</i>		
		<i>Sick</i>	<i>Not sick</i>	
<i>T+</i>	<i>TP = 80</i>	FP = 100		180
<i>T-</i>	<i>FN = 20</i>	TN = 900		920

כיצד נעזרים במדדי זהוי לחישוב מדדי אבחון – משפט בייס

שלוש דרכים לחשב את ליכולת האבחון (PPV ו-NPV) ממאפייני המבדק (רגישות וסגוליות):

4.1 בעזרת "היפוך טבלאות" תוך התחשבות בהמצאות למעשה- באוכלוסיה. במקום בהמצאות מלאכותית של המחקר המצומצם המבוטא בטבלה 2.

4.2 בעזרת נוסחת בייס (Bayes Theorem) אשר משתמשת לצורך החישוב בהמצאות למעשה- באוכלוסיה.

4.3 בעזרת חישובי יחסי הסבירות לזיהוי המחלה מלכתחילה (לפי ההמצאות) המחושבים לפי הסגוליות והרגישות ליחסי הסבירות לזיהוי המחלה.

### **האבחנה והמצאות המחלה (prevalence of the disease).**

המצאות המחלה בכלל באוכלוסיה מוגדרת כהסתברות למחלה באוכלוסיה. במילים אחרות- אחוז החולים במחלה זו באוכלוסיה.

איננו יכולים לדעת ההמצאות מנתוני מדגם של מחקר עם החלטה שרירותית על גודל הקבוצות המשוות. אוכלוסית המחקר הטכני נבחרה על ידינו. לעיתים, משיקולי נוחות. בוחרים מספר שווה של בריאים ושל חולים לבדיקת המבדק. כך למעשה-באוכלוסית מחקר כזה יהיה אחוז המחלה 50%, למרות שמדובר במחלה שאחוזו באוכלוסיה הכללית שונה לחלוטין (אולי נמוך הרבה יותר). גם סריקה במוסדות רפואה מוטה ואיננה מדמה או מייצגת את האוכלוסיה הכללית. יתכן וכלל הנבדקים שלנו במוסדות רפואה איננו מאפיין את האוכלוסיה הכללית. למשל, אוכלוסית המופנים למרפאות ב"ח שלישוני (מרכזי) איננה מאפיינת את האוכלוסיה באזור. שכן חלק מהחולים (ובד"כ אין אנו יודעים כמה) אינם מגיעים כלל לביה"ח השלישוני ומובן שרוב הבריאים אינם נבדקים על ידנו.

מאידך, ערכי המנבא החיובי והשלילי של המבדק תלויים איפוא בהמצאות המחלה באוכלוסיה הנבדקת. אנו זקוקים איפוא למידע על המצאות המחלה, בנוסף למידע ממחקר המנסה לבחון תהליך אבחנתי.

לאחוז ההמצאות חשיבות רבה ביותר. גם אם המבדק אופטימלי- כלומר עם רגישות וסגוליות גבוהים, שעורי האבחון יהיו תלויים בשעורי ההמצאות. מבדקים אבחנתיים זהים יהיו בעלי ערכי אבחון שונים באוכלוסיות שבהם שעורי המצאות המחלה שונים.

מהיכן נדע את אחוז ההמצאות? אחוז ההמצאות מתקבל ממקורות לאומיים, כגון נתוני משרד הבריאות, אשר מסכם את המצאות המחלה בארץ על פי נתוני בתי החולים או קופות החולים.

מהמחקר באוכלוסיה המצומצמת (מטבלה 1) נתונים הרגישות  $P(T+|S+)$ , והסגוליות  $P(T-|S-)$  שהם מאפייני המבדק. אחוז ההמצאות  $P(S+)$  נקבל ממקורות מחקר חיצוניים אחרים.

בעזרת נתונים אלו נוכל לחשב את ערך האבחון החיובי והשלילי של המבדק.

#### **4.1 היפוך טבלאות**

##### **4.1.1 ישום באוכלוסיה של 50%**

בדוגמה הקודמת הצגנו מרפאה גסטרואנטרולוגית אשר בדקה יעילות בדיקת צואה לדם סמוי לזהוי סרטן מעי גס.

- בוצעה קולונוסקופיה לכל הנבדקים
- נבחרו 100 נבדקים שאצלם האבחנה היתה גוש ממאיר. 100 נבדקים שאצלם אבחנה היתה של מעי בריא. הממצאים מצביעים על רגישות של 80%, סגוליות של 60%. הטעות החיובית הנה 40% והטעות השלילית הנה 20%. שימו לב שבמחקר זה קבענו מראש שבאוכלוסית המחקר הטכני הנבחרת והמצומצמת, תהיה שכיחות המחלה 50% (100 חולות וחולים לעומת 100 ללא מחלה).

**באוכלוסיה שבה השכיחות של המחלה הנה 50%**

PPV=80/120, NPV=60/80, FPR=40/120, FNR=20/80

		Gold Standard		
		S+	S-	
		חולים	בריאים	
תוצאות הבדיקה	T+	80	40	120
דם סמוי	T-	20	60	80
		100	100	

**יישום באוכלוסית נבדקים אמיתית אשר חלקם עם ממצא חיובי וחלקם עם ממצא שלילי :**

בדוגמה לעיל, ב-10000 נבדקים עם ממצא חיובי

לפי ה-PPV יהיו 8000 באמת חולים (מחלה שאובחנה נכונה);

לפי ה-FPR יהיו 4000 בעלי אבחנה חיובית מוטעית.

ב 10000 נבדקים עם ממצא שלילי,

לפי ה-NPV יהיו 6000 באמת בריאים;

לפי ה-FNR יהיו 2000 בעלי אבחנה שלילית מוטעית.

היחס הצולב, ה-OR הנו  $(80 \cdot 60) / (40 \cdot 20) = 6$ . יחס זה נשאר ללא תלות בהמצאות.

#### 4.1.2 אוכלוסיה של 10% המצאות

באם ניישם את הבדיקה לדם סמוי באוכלוסיה שיש בה המצאות של 10%. במצב כזה סה"כ של העמודות בהכרח יהיה 10 חולים לעומת 90 בריאים.

נדגים שלבי בניית הטבלה:

לכן, הטעות השלילית באוכלוסית המחקר תהיה 2. הטעות השלילית באוכלוסית המחקר הטכני תהיה 2 חולים. כיון שהסגוליות הנה 60%, נצפה שכאשר נפעיל את מבחן הסריקה על האוכלוסיה הכללית שבה יש אחוז המצאות של 10%, ואחוז הבריאים 90% נאבחן נכון רק 54 כבריאים.

חישוב פשוט מראה

$$PPV=8/44, NPV=54/56, FPR=36/44, FNR=2/56$$

#### GOLD STANDARD

S+ חולים

S- בריאים

T+ יש	8		
T- אין	2		
	10	90	

תוצאות הבדיקה יש או אין דם סמוי

#### GOLD STANDARD

S+ חולים

S- בריאים

T+ יש	8	36	44
T- אין	2	54	56
	10	90	100

תוצאות הבדיקה יש או אין דם סמוי

במחלה נדירה יחסית, שכיחותה באוכלוסייה הנה רק 10%, ה-PPV נמוך, וה-NPV גבוה.

שימו לב שאלו הם ערכים שונים לחלוטין מאשר הערכים שהיינו מקבלים אילו היה החישוב נעשה-באוכלוסייה שבה ההמצאות הנה 50% (כפי שהיה בדוגמה הראשונה) או 90% כפי שייראה בדוגמה הבאה, למרות שהרגישות והסגוליות נשארו זהים.

היחס הצולב, ה-OR הנו

$$(8*54)/(2*36)=6$$

יחס זה נשאר ללא תלות בהמצאות.

יישום באוכלוסיית נבדקים עם ממצא חיובי ונבדקים עם ממצא שלילי

נניח שרופאים מעוניינים לדעת את הטעויות הצפויות עם ממצא חיובי בתהליך אבחנתי ואחרים עם ממצא שלילי.

ב-10,000 נבדקים עם ממצא חיובי

לפי ה-PPV יהיו 800 באמת חולים (מחלה שאובחנה נכונה)

לפי ה-FPR יהיו 3600 בעלי אבחנה חיובית מוטעית

ב-10,000 נבדקים עם ממצא שלילי

לפי ה-FNR יהיו 200 בעלי אבחנה שלילית מוטעית.

לפי ה-NPV יהיו 5400 בעלי אבחנה שלילית נכונה (העדר מחלה שיאובחן נכון).

**4.1.3 ישום על ידי היפוך טבלאות באוכלוסיה שבה ההמצאות הנה 90%**  
**יישם את הבדיקה לדם סמוי באוכלוסיה שיש בה המצאות המחלה של 90%. במצב כזה סה"כ של**  
**העמודות בהכרח יהיה 90 ו-10. ואז הטבלה תבנה כך**

## GOLD STANDARD

		S+ חולים	S- בריאים
תוצאות הבדיקה יש או אין דם סמוי	T + יש	72	
	T - אין		
		90	10

אם הרגישות הנה 80% צפוי שנגלה נכון 72 חולים ולכן הטעות השלילית הנה 18.

כיון שהסגוליות הנה 60%, נצפה שכאשר נפעיל את מבחן הסריקה על האוכלוסיה הכללית שבה יש אחוז המצאות של 90%, נוזה 6 מתוך 10 בריאים.

## GOLD STANDARD

		S+ חולים	S- בריאים
תוצאות הבדיקה יש או אין דם סמוי	T + יש	72	
	T - אין	18	
		90	10

## GOLD STANDARD

	S+ חולים	S- בריאים	סה"כ
T+ יש	72	4	76
T- אין	18	6	24
	90	10	100

תוצאות הבדיקה יש או אין דם סמוי

לכן,

$$PPV=72/76, NPV=6/24, FPR=4/76, FNR=18/24$$

במחלה שכיחה יחסית, ששכיחותה באוכלוסייה הנה 90%, ה-PPV גבוהה, וה-NPV נמוך. שימו לב שאלו הם ערכים שונים לחלוטין מאשר הערכים שהיינו מקבלים אילו היה החישוב נעשה-באוכלוסייה שבה ההמצאות הנה 50% או 10% (כפי שהיה בדוגמאות לעיל), למרות שהרגישות והסגוליות נשארו זהים. היחס הצולב, ה-OR הנו  $6 = (72 * 6) / (4 * 18)$ . יחס זה איננו תלוי בהמצאות.

**יישום באוכלוסיות נבדקים אמיתית אשר חלקם עם ממצא חיובי וחלקם עם ממצא שלילי :**

ב-10,000 נבדקים עם ממצא חיובי

לפי ה-PPV יהיו 7200 באמת חולים (מחלה שאובחנה נכונה)

לפי ה-FPR יהיו 400 בעלי אבחנה חיובית מוטעית.

ב-10,000 נבדקים עם ממצא שלילי

לפי ה-NPV יהיו 600 באמת בריאים

לפי ה-FNR יהיו 1800 בעלי אבחנה שלילית מוטעית.



## 4.2 משפט בייס

משפט (נוסחת) בייס מאפשר לחשב את ערכי הנבוי, ה PPV וה NPV על פי הרגישות והסגוליות בתנאי שידועה המצאות של המחלה.

$$PPV = P(S+ | T+) = \frac{P(T+ | S+) * P(S+)}{P(T+)}$$

$P(S+)$  הנה ההמצאות של המחלה. ההסתברות שהמבדק חיובי הנה  $P(T+)$ .

או במונחים מוכרים

$$P(S+ | T+) = PPV = \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})}$$

באנלוגיה- המשפט מתאים לדרך המחשבה הרפואית, אשר מגדירה את האבחנה על פי הסימפטומים ושכיחות המחלה

$P(S+)$  הנה ההמצאות של המחלה. ההסתברות שיש סימפטומים הנה  $P(T+)$ .

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

כלומר

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

נוסחת בייס מתאימה גם לדרך המחשבה המחקרית האפידמיולוגית.

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

למשל

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

## ובהתאם

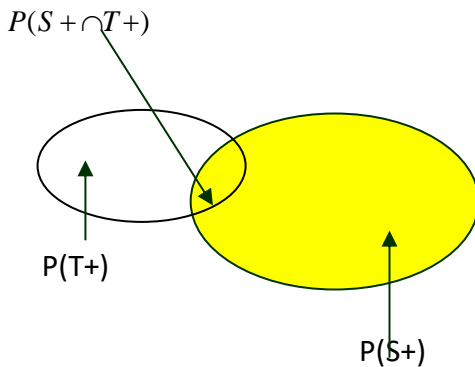
$$P(\text{air pollution} | \text{cancer}) = \frac{P(\text{cancer} | \text{air pollution}) * \text{prevalence of a air pollution}}{P(\text{cancer})}$$

נסביר להלן כמה מונחים הסברתיים ונפתח את משפט בייס

#### 4.2.1 ההסתברות ששני ארועים קורים בו זמנית

הכונה למצב שקורים 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

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



יוער לשם הדגמה והבהרה: כאשר שתי התופעות הנו נוגדות mutually exclusive הרי  $P(S+ \cap T+) = 0$

נדגיש: בבדיקה אבחנתית אנחנו מחפשים את "החיתוך" של שני מצבים: יש גם חולי וגם תהליך אבחנתי חיובי שמראה על המחלה, כלומר מדברים על שתי תופעות שיש ביניהן חפיפה כלשהיא.

#### 4.2.2 סך ההסתברות שאחד משני ארועים יקרו לפחות

כאשר שתי תופעות יכולות לקרות יחד או כל אחת לחוד, מדובר "באיחוד" ההסתברויות union המסומן באות U. לדוגמה: ההסתברות ששתי בדיקות תהינה חיוביות שתייהן או כל אחת לחוד.

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

ההסתברות שיהיה ממצא חיובי בבדיקה, T+ או שהאדם יהיה חולה S+ או ששניהם יקרו.

שניהם יקרו (האדם או יהיה חולה, או עם בדיקה חיובית או שניהם יחדיו כלומר גם חולה וגם עם בדיקה חיובית):

$$P(T + \cup S+) = P(S + or T + or both) = P(T+) + P(S+) - P(T+ \cap S+)$$

יש צורך להחסיר את החיתוך כיון 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 המבדק T

ההסתברות המשלימה לתהליך שמורה על מחלה T+ הנה ההסתברות שהבדיקה איננה מצביעה על מחלה T-.

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

וכמובן להפך

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

בציור לעיל העיגול השחור התוחם אזור לבן מסמל את ה- P(T+). כל מה שמחוץ לעיגול השחור לעיל מסמל את ה- P(T-).

ברור שחלק מהאזור המוגדר כ P(S-) משותף לאזור המוגדר כ P(T-). למעשה-זה הוא החיתוך, האזור המשותף לשני האירועים האלו של העדר מחלה והעדר ממצא המצביע על מחלה. כלומר:

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

### 4.2.3 משפט בייס.

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

- ההסתברות ש-T+ יקרה כאשר ידוע ש S+ יקרה (כלומר, הרגישות!!)
- הסתברות ש S "יקרה בכלל".

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

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

לעיתים המשפט הנ"ל מסומן כך

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

וגם, סימטרית קיים

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

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

ובאנלוגיה

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

זוהי ההסתברות למצב שגם S- (אין מחלה) וגם T+ (המבדק הצביע על מחלה) קורים, כלומר false positive.

שימו לב שאילו לא היה קשר כלשהוא בין תוצאות המבדק ומצב המחלה, שתי התופעות היו עצמאיות לחלוטין, היה מתקיים

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

כלומר, לא חשוב מה יהיה מצב המחלה, ההסתברות לתהליך האבחנתי אינה קשורה במחלה (למשל: תהליך אבחנתי לשחפת, שאיננו קשור כלל למצב מחלת לב. מחלת הלב והמבדק הנם בעלי הסתברויות עצמאיות independent). ובדומה, בהכרח ואנלוגית

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

במקרה כזה, ההסתברות ש"במקרה", ללא קשר סיבתי, גם המבדק יהיה חיובי וגם קיימת מחלה, הנה החיתוך של שני מבדקים עצמאיים (אך לא נוגדים!)

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

כאמור לעיל, הטיעונים הנ"ל סימטריים ל-T ו-S, ולכן ניתן לומר:

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

ש-S+ יקרה כאשר ידוע ש T+ יקרה ( תהיה תוצאה חיובית לתהליך האבחנותי) מוכפלת בהסתברות ש T+ יקרה בכלל.

לכן ניתן אינטואיטיבית להבין ש-

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

אשר לפעמים נכתב כך

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

כלומר

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

### 4.3 חישוב מדדי אבחון בעזרת מדדי זהוי וההמצאות

#### 4.3.1 חישוב PPV בעזרת מדדי זהוי וההמצאות

כזכור

$$PPV = P(S+|T+) P(T+) = P(T+|S+) P(S+)$$

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

לכן בסידור אברים אחר:

$$PPV = P(T+|S+) = \frac{P(T+|S+)P(S+)}{P(T+)} = \frac{P(T+|S+)}{P(T+)} * P(S+)$$

שימו לב:  $P(S+)$  הנה ההמצאות של המחלה.

מכאן: PPV תלוי ישירות בהמצאות!

הבה נגדיר את המכנה: מהי ההסתברות שהמבדק חיובי  $P(T+)$ .  
 הרי זה סכום ההסתברויות ש-  $T+$  יקרה יחד עם  $S+$  כלומר "ההסתברות ש  $T$  יקרה יחד עם  $S$  " לעיל, ו-  
 "ההסתברות ש  $T$  יקרה יחד עם  $S-$  (כלומר עם העדר  $S$ )"  
 למעשה- זהו סכום **כל האפשרויות** שישנן לגבי  $T+$ .

$$P(T+) = P(T+ | S+) P(S+) + P(T+ | S-) P(S)$$

ועל כן: ערך האבחון החיובי.

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

זוהי נוסחת בייס. תומס בייס (1702 - 1761) היה כומר שפיתח את הנוסחה.



Bayes RT. An Essay toward solving a problem in the doctrine of chance. *Philo Trans Roy Soc* 1763; **53**: 370-418.

ראו

<http://www-history.mcs.st-andrews.ac.uk/history/Mathematicians/Bayes.html>

משפט בייס מראה ש- PPV קטן יותר ככל שהמצאות קטנה

על פי משפט בייס ובמונחי טבלה מס' 2 ניתן להגדיר את ערך הנבוי החיובי גם כך:

$$PPV = \frac{A}{A+B} = \frac{\frac{a}{a+c} P(S+)}{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}$$

ניתן לרשום את נוסח בייס גם כך :

$$P(S+ | T+) = PPV = \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})}$$

אחת מהמסקנות ממשפט בייס: הקשר בין שכיחות המחלה וגודל ה-PPV.

ככל שהמחלה שכיחה יותר (אחוז ההמצאות גבוה-יותר), הבטוי (1-prevalence) שואף ל-0, ולכן גם הבטוי (1-specificity)(1-prevalence) במכנה שואף ל-0, וה-PPV גדל ושואף ל-1.

וכזכור :

$$PPV = P(T+ | S+) = \frac{P(T+ | S+)P(S+)}{P(T+)}$$

הבה נקבע לצורך הדיון הבא: הבטוי המתמטי של "שואף ל-0" מובע לעיתים לאחר שימוש במילה limit ("בגבולו", בסופו של דבר) "שואף בסופו של דבר להגיע ל-0" ומסומן בחץ →

במחלה שכיחה, ההמצאות שואפת ל-1

Limit (prevalence) → 1

Limit (1-prevalence) → 0

Limit (1-specificity)(1-prevalence) → 0

Limit PPV=

$$= \text{Limit} \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})} =$$

ולכן

$$\approx \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence}} = 1$$

מכאן :

ככל שמחלה שכיחה יותר, קל יותר לאבחן נכונה בעזרת המבדק את המחלה.

נדגים ההגיון הפנימי של נוסחת בייס לגבי כושר הנבוי ( האבחון ) PPV בהקשר להמצאות כדלהלן

במצב שבו ההמצאות הנה 100% (כולם חולים)

$$PPV = \frac{\text{sensitivity*prevalence}}{\text{sensitivity*prevalence} + (1-\text{specificity})(1-\text{prevalence})} =$$

$$= \frac{\text{sensitivity}}{\text{sensitivity} + (1-\text{specificity})*0} = 1$$

זה הגיוני : כלומר, אם כולם חולים- כל תהליך אבחנתי בכל רגישות או סגוליות יגלה מחלה.

במצב שבו ההמצאות הנה 0% (אין חולים)

$$PPV = \frac{\text{sensitivity*prevalence}}{\text{sensitivity*prevalence} + (1-\text{specificity})(1-\text{prevalence})} =$$

$$= \frac{\text{sensitivity}*0}{(1-\text{specificity})} = 0$$

זה הגיוני : כלומר, אין חולים - תהליך אבחנתי כלשהוא בכל רגישות או סגוליות לא יגלה מחלה.

נדגים ההגיון הפנימי של נוסחת בייס לגבי כושר האבחון (הנבוי) PPV בהקשר לרגישות ולסגוליות כדלהלן

במצב שבו הרגישות והסגוליות הנם 50%. ניחוש כהטלת מטבע.

$$PPV = \frac{\text{sensitivity*prevalence}}{\text{sensitivity*prevalence} + (1-\text{specificity})(1-\text{prevalence})} =$$

$$= \frac{0.5*\text{prevalence}}{0.5*\text{prevalence} + 0.5*(1-\text{prevalence})} =$$

$$= \text{prevalence}$$



זה הגיוני: אם הרגישות והסגוליות הנם חסרי ערך וערכם 50% כטלת מטבע, הרי יכולת האבחון איננה אלא ההמצאות. המבדק איננו מוסיף דבר למה שידוע לנו באינטואיציה לפי ההמצאות. במקרה זה יש להמנע מהפעלת תהליך אבחנתי. המבדק חסר ערך.

וכך גם לגבי NPV

$$NPV = \frac{specificity * (1 - prevalence)}{specificity * (1 - prevalence) + (1 - sensitivity) * prevalence} =$$

$$= \frac{0.5 * (1 - prevalence)}{0.5 * (1 - prevalence) + 0.5 * prevalence} = 1 - prevalence$$

כאשר הרגישות והסגוליות הנם חסרי ערך וערכם 50% כטלת מטבע, הרי יכולת האבחון של "מצב בריא" איננה אלא ההמצאות של מצב בריא. המבדק איננו מוסיף דבר למה שידוע לנו באינטואיציה לפי ההמצאות (המצאות של מצב בריא). יש להמנע מהפעלת תהליך אבחנתי. המבדק חסר ערך.

נזכור בהתאמה שכשאשר הרגישות והסגוליות הנם 50% הרי

$$J = sensitivity + specificity - 1 = 0.5 + 0.5 - 1 = 0$$

מסתבר שאז גם PSI מראה על תהליך חסר ערך (בכל המצאות)

$$PSI = PPV + NPV - 1 = prevalence + (1 - prevalence) - 1 = 0$$

#### דוגמאות:

נראה בדוגמאות הבאות חישובי PPV במצבים בהם ההמצאות משתנה. תוספת המידע צריכה להיות מחושבת לעומת הידוע לנו על המצאות (אחוז). נחשב גם תוספת המידע יחסית לידוע ממילא על אחוז ההמצאות של המחלה. נניח שבדיקה הנה בעלת נתונים טכניים של רגישות של 80%, סגוליות של 60%.

#### • דוגמה 1

נניח ששכיחות המחלה 50% (100 חולות ו-100 ללא מחלה). כל אדם שני חולה! חישוב פשוט בהיפוך טבלאות מראה ש-

$$PPV=80/120; NPV=60/80; FPR=40/120; FNR=20/80$$

נחשב לפי משפט בייס עבור המצאות של 50%

$$\begin{aligned}
 P(S+ | T+) = PPV &= \\
 &= \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})} = \\
 &= \frac{0.8 * 0.5}{0.8 * 0.5 + 0.4 * 0.5} = \frac{0.4}{0.4 + 0.2} = \frac{0.4}{0.6} = 66\%
 \end{aligned}$$

האינטואיציה, לפי ההמצאות, ערכה כהטלת מטבע כלומר בהסתברות של 50%. המבדק שיש לו רגישות גבוהה מוסיף מידע מעבר להסתברויות של הטלת מטבע (עם רגישות וסגוליות כנ"ל).

היתרון של משפט בייס הנו שהוא מאפשר לנו לבדוק את ה-PPV גם בשעורי המצאות שונים משעורי ההמצאות של המחקר המקורי.

• דוגמה 2

אם נפעיל את אותה תוכנית הסריקה באוכלוסיה שבה אחוז ההמצאות הנו רק 10%, ה-PPV הצפוי יהיה:

$$\begin{aligned}
 P(S+ | T+) = PPV &= \\
 &= \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})} = \\
 &= \frac{0.8 * 0.1}{0.8 * 0.1 + 0.4 * 0.9} = \frac{0.08}{0.08 + 0.36} = \frac{0.08}{0.44} = 18.1\%
 \end{aligned}$$

זהה לחישוב שבצענו בשיטת היפוך הטבלאות לעיל.

שימו נא לב: א. המבדק מוסיף מידע מועט (8.1%) להסתברות של האינטואיטיבית על פי ההמצאות.

ב. עם אותם ערכים של רגישות וסגוליות, כאשר ההמצאות נמוכה, ה-PPV נמוך.

• דוגמה 3

אם נפעיל את אותה תוכנית הסריקה באוכלוסיה שבה אחוז ההמצאות הנה 90% יהיה ה-PPV הצפוי:

$$\begin{aligned}
 P(S+ | T+) = PPV &= \\
 &= \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})} = \\
 &= \frac{0.8 * 0.9}{0.8 * 0.9 + 0.4 * 0.1} = \frac{0.72}{0.72 + 0.04} = \frac{0.72}{0.76} = 94.74\%
 \end{aligned}$$

זהה לחישוב שבצענו בשיטת היפוך הטבלאות בפרק 4.1.

עם אותם ערכים של רגישות וסגוליות, כאשר ההמצאות גבוהה, ה-PPV גדול. התהליך מוסיף מידע מועט רק 4.74% על האינטואיציה לפי ההמצאות 90%. מכאן שאין לבצע המבדק אם הוא מסוכן או יקר- ואם אין הכרח באבחנה של מחלה מסוכנת.

**נסכם את הממצאים בטבלה ונראה שערכי ה-PPV מושפעים מאד מאחוז ההמצאות.**

ערכי ה-PPV כאשר נתון רגישות של 0.8 וסגוליות של 60%

אחוז ההמצאות (%)	PPV (%)	תוספת המידע לעומת ההמצאות (%)	תוספת מידע יחסית לעומת ההמצאות (%)
0	0	0	-
10	18.1	8.1	81
50	66	16	32
90	94.74	4.74	5.3
100	100	0	0

**בטבלה מובאים**

תוספת הציידע לעומת ההמצאות כלומר

*PPV – prevalence*

תוספת המידע היחסית לעומת ההמצאות

$$\frac{PPV - prevalence}{prevalence}$$

**4.3.2 חישוב NPV בעזרת מדדי זהוי וההמצאות**

כזכור:

$$NPV = P(S- | T-) = \frac{D}{C+D}$$

בדומה לפיתוח לעיל לגבי PPV ניתן להגדיר:

$$\text{Negative Predictive Value} = NPV = P(S- | T-) =$$

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

$$= \frac{\text{specificity} * (1 - \text{prevalence})}{\text{specificity} * (1 - \text{prevalence}) + (1 - \text{sensitivity}) * \text{prevalence}} =$$

$$= \frac{\text{specificity} * (1 - \text{prevalence})}{\text{specificity} * (1 - \text{prevalence}) + \text{fnr} * \text{prevalence}} =$$

i.e.

$$NPV = \frac{D}{C+D} = \frac{\frac{d}{b+d} P(S-)}{\frac{d}{b+d} P(S-) + \frac{c}{a+c} P(S+)}$$

כאשר אחוז ההמצאות של המחלה נמוך, מכפלת ה-fnr בהמצאות שואפת ל-0 ה-NPV שואף ל-1.

$$\text{Limit}(1 - \text{sensitivity}) * \text{prevalence} \rightarrow 0$$

$$NPV \rightarrow 1$$

יכולת הנבוי של מצב בריא ה-NPV גבוהה ככל שהמחלה שכיחה פחות.

נדגים ההגיון של נוסחת בייס לגבי כושר הנבוי השלילי (האבחון השלילי) NPV כדלהלן

במצב שבו ההמצאות הנה 100% (כולם חולים)

$$NPV = \frac{specificity * (1 - prevalence)}{specificity * (1 - prevalence) + (1 - sensitivity) * prevalence}$$

$$prevalence = 1$$

$$NPV = \frac{specificity * 0}{specificity * 0 + (1 - sensitivity) * prevalence} = 0$$

זה הגיוני: כאשר כולם חולים- כל תהליך אבחנתי בכל רגישות או סגוליות יאבחן מחלה ולא יאבחן אנשים בריאים.

במצב שבו ההמצאות הנה 0% (אין חולים)

$$NPV = \frac{specificity * (1 - prevalence)}{specificity * (1 - prevalence) + (1 - sensitivity) * prevalence}$$

$$prevalence = 0$$

$$NPV = \frac{specificity * (1 - 0)}{specificity * (1 - 0) + (1 - sensitivity) * 0} =$$

$$= \frac{specificity}{specificity} = 100\%$$

זה הגיוני: כלומר, אין חולים - תהליך אבחנתי כלשהוא בכל רגישות או סגוליות יגלה תמיד אנשים ללא מחלה.

נראה בדוגמאות הבאות חישובי NPV במצבים בהם ההמצאות משתנה. תוספת המידע צריכה להיות מחושבת לעומת הידוע לנו על המצאות (אחוז) העדר מחלה, כלומר 1-prevalence. נחשב גם תוספת המידע יחסית לידוע ממילא על אחוז העדר המחלה. נניח שהנתונים הטכניים של הבדיקה הנם רגישות של 80% וסגוליות של 60%.

• דוגמה 1.

נחשב את ערך הנבוי השלילי עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 50%

$$NPV = \frac{specificity * (1 - prevalence)}{specificity * (1 - prevalence) + (1 - sensitivity) * prevalence} =$$

$$= \frac{0.6 \times 0.5}{0.6 \times 0.5 + 0.2 \times 0.5} = \frac{0.3}{0.3 + 0.10} = \frac{0.3}{0.4} = 75\%$$

האינטואיציה- לפי ההמצאות- ערכה כהטלת מטבע כלומר 50% הסתברות. המבדק שיש לו רגישות גבוהה מוסיף מידע מעבר להסתברויות של הטלת מטבע (עם רגישות וסגוליות כנ"ל).

• דוגמה 2 .

נחשב את ערך הנבוי השלילי לפי רגישות של 80% וסגוליות של 60% עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 10%

$$NPV = \frac{specificity * (1 - prevalence)}{specificity * (1 - prevalence) + (1 - sensitivity) * prevalence} =$$

$$= \frac{0.6 \times 0.9}{0.6 \times 0.9 + 0.2 \times 0.1} = \frac{0.54}{0.54 + 0.02} = \frac{0.54}{0.56} = 96.43\%$$

התהליך לא מוסיף מידע רב על האינטואיציה- לפי ההמצאות של העדר מחלה (90%). מכאן שאין טעם לבצע המבדק- במצב של המצאות נמוכה (עם רגישות וסגוליות כנ"ל)

• דוגמה 3 .

נחשב את ערך הנבוי השלילי לפי רגישות של 80% וסגוליות של 60% עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 90%.

$$NPV = \frac{specificity * (1 - prevalence)}{specificity * (1 - prevalence) + (1 - sensitivity) * prevalence} =$$

$$= \frac{0.6 \times 0.1}{0.6 \times 0.1 + 0.2 \times 0.9} = \frac{0.06}{0.06 + 0.18} = \frac{0.06}{0.24} = 25\%$$

האינטואיציה- לפי ההמצאות של העדר מחלה - ערכה נמוך מהפעלת המבדק. המבדק מוסיף מידע להסתברות של אבחון נכון של העדר מחלה. מכאן שיש לבצע המבדק במצב של המצאות גבוהה. (עם רגישות וסגוליות כנ"ל).

**נסכם את הממצאים בטבלה ונראה שערכי ה-NPV מושפעים מאד מאחוז ההמצאות של העדר המחלה.**

תוספת המידע לעומת ההמצאות של מצב בריא כלומר

$$NPV - (1 - prevalence) = prevalence - NPV - 1$$

תוספת המידע היחסית לעומת ההמצאות

$$\frac{NPV - (1 - prevalence)}{1 - prevalence}$$

אחוז ההמצאות (%)	המצאות העדר מחלה (%)	NPV (%)	תוספת המידע לעומת המצאות העדר מחלה (%)	תוספת מידע יחסית לעומת המצאות העדר מחלה (%)
0	100	100	100	0
10	90	96.43	6.43	7.1
50	50	75	25	50
90	10	25	15	150
100	0	0	0	0

**4.4 סיכום ביניים: ההמצאות, נוסחת בייס וכושר האבחון של תהליך אבחנתי**

- בעזרת נוסחת בייס, ניתן לחשב את כושר האבחון החיובי PPV והשלילי NPV על פי הרגישות, הסגוליות ואחוז ההמצאות.
- ההגיון הבריא, **כביכול**, מכוון אותנו להעדיף מבדקים אבחנתיים בעלי רגישות גבוהה כאשר המחלה נדירה. הרי צריך "לחפש" את החולים.
- בדומה, ההגיון הבריא, **כביכול**, מכוון אותנו להעדיף מבדקים אבחנתיים בעלי סגוליות גבוהה כאשר המחלה שכיחה: הרי צריך "לחפש" את הבריאים.
- בחינה מדוקדקת של מבחן בייס, מראה שאין הדבר תמיד כך. נדון במאפייני ה-PPV וה-NPV בשני מצבים אפשריים: המצאות מחלה גבוהה והמצאות מחלה נמוכה.

#### 4.4.1 חשיבות הרגישות, ההמצאות לחישוב PPV

נתבונן בנוסחת בייס.

כאמור:

$$PPV = P(S+ | T-) = \frac{P(S+ | T-)P(S+)}{P(T+)} = \frac{P(S+ | T-)}{P(T+)} * P(S+)$$

$$PPV = \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{P(T+)}$$

בדרך כלל  $P(T+)$  קבוע לכל מעבדה, רופא, מרפאה בזמן נתון

$$P(T+) = \text{constant} \mid \text{for time, clinic, doctor, population}$$

מכאן שה- PPV תלוי במכפלת ההמצאות והרגישות:

- ככל שאחוז ההמצאות גבוה-יותר, גדל כושר האבחון החיובי
- ככל שהרגישות גבוהה יותר, גדל כושר האבחון החיובי

מכאן גם ברור ש:

1. אוכלוסיות בעלות אחוז מחלה גבוה- הנן הנכונות ביותר להפעלת תוכניות לסריקה מחלות (screening programs). לכן צודקת הסבתא, כאשר היא "מנבאה" שיש לכם שפעת בחורף, ללא כל תהליך אבחנתי מתוחכם. פשוט: השפעת שכיחה החורף.
  2. מבדק רפואי רגיש יותר הנו, בדרך כלל, טוב יותר לאיתור מחלה בתוכניות סריקה
  3. לנוסחה לעיל יש גם משמעות נוספת, זהה. ככל שהרגישות גבוהה יותר, גדל כושר האבחון החיובי.
- מכאן נובע שמבחנים או מבדקים עם רגישות נמוכה מוסיפים מידע מועט גם באוכלוסיות בהן ההמצאות היא גבוהה. (למשל מבחן לא רגיש לשפעת, כמו תלונה של כאבי ראש, לא יתרום רבות לזיהוי חולי שפעת בעת מגפת שפעת).

#### 4.4.1.1 כאשר ישנה המצאות גבוהה מה משפיע על ה- PPV

על פי משפט בייס:

$$P(S+ | T+) = PPV = \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{P(T+)} =$$

$$= \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})}$$



לכל רופא וקליניקה בדרך כלל (בזמן נתון) אחוז המבדקים האבחנתיים החיוביים קבוע

$$P(T+) = \text{constant}$$

כאשר **ההמצאות גבוהה**, (1-prevalence) מתקרב ל-0 ו- (1-specificity)(1-prevalence) מתקרב ל-0. ללא תלות בסגוליות (במכנה) - הגורם המשפיע על ה-PPV **הנו רגישות** (במונה). זאת בניגוד ל"הגיון הבריאי" כביכול, שמבחן בעל סגוליות גבוהה יהיה טוב יותר כאשר המחלה נפוצה.

אם יהא עלינו לבחור תהליך זהוי במצב שבו יש המצאות גבוהה נבחר כזה שהנו בעל **רגישות** גבוהה (משפיע יותר על המונה). ברור מכאן, שמבחן עם רגישות גבוהה יוכל לשמש לשלול זהוי מחלה (שהרי אם היתה מחלה היינו מזהים אותה, והיינו מאבחנים נכון יחידים שהרי PPV גבוה) כלומר מבחן עם רגישות גבוהה טוב **to rule out** מחלה בזהוי ובאבחון כאשר ההמצאות גבוהה.

#### 4.4.1.2 כשיש המצאות נמוכה מה משפיע על ה-PPV

כזכור,

$$P(S+ | T+) = PPV = \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})}$$

כאשר ההמצאות נמוכה, נניח פחות מ-1%, הרי (1-prevalence) מתקרב ל-1, ולכן (1-specificity)(1-prevalence) מתקרב ל- (1-specificity). על כן **הסגוליות** קובעת את גודל ה-PPV (ללא תלות ברגישות)

$$\text{prevalence} \rightarrow 0$$

$$\text{sensitivity} * \text{prevalence} \rightarrow 0$$

$$(1 - \text{prevalence}) \rightarrow 1$$

$$(1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence}) \rightarrow (1 - \text{specificity})$$

$$\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence}) \rightarrow$$

$$\rightarrow (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence}) \rightarrow (1 - \text{specificity})$$

**ruling out** : במחלה נדירה, ככל שה**סגוליות** גבוהה יותר, המכנה נמוך יותר וה-PPV גבוה-יותר ללא תלות ברגישות המבדק. זאת בניגוד ל"הגיון הבריאי" כביכול, שמבחן בעל רגישות גבוהה יהיה טוב יותר כאשר המחלה נדירה, שכן יהיה עלינו "לגלות" (לזהות) את החולים. אם יהא עלינו לבחור בתהליך זהוי, נבחר כזה שהנו בעל **סגוליות** גבוהה. ברור שמבחן עם סגוליות גבוהה יהיה טוב **לשלול** מחלה נדירה (אחרת היינו מאבחנים את המחלה, בשל ה-PPV הגבוה-יותר).

## 4.4.2 סגוליות NPV והמצאות

4.4.21. כשיש המצאות גבוהה מה משפיע על ה- NPV כזכור,

$$\begin{aligned}
 NPV &= \frac{P(T-|S-) P(S-)}{P(T-|S-) P(S-) + P(T-|S+) P(S+)} = \\
 &= \frac{specificity * (1 - prevalence)}{specificity * (1 - prevalence) + (1 - sensitivity) * prevalence} = \\
 &= \frac{specificity * (1 - prevalence)}{P(T-)}
 \end{aligned}$$

לכן כאשר ההמצאות גבוהה

$$(1 - prevalence) \rightarrow 0$$

$$specificity * (1 - prevalence) \rightarrow 0$$

$$NPV \rightarrow 0$$

כאשר ההמצאות גבוהה,  $(1 - prevalence)$  במונה שואף ל-0, ולכן NPV שואף ל-0 ללא תלות ברגישות או בסגוליות.

$$(1 - prevalence) \rightarrow 0$$

$$NPV \rightarrow 0$$

על כן, יכולתנו לזהות אנשים ללא המחלה נמוכה כאשר השכיחות של המחלה (ההמצאות) גבוהה מאידך, רגישות גבוהה מביאה ל- NPV שואף ל-1

$$sensitivity \rightarrow 1, prevalence \rightarrow 1$$

$$(1 - sensitivity) * prevalence \rightarrow 0$$

ואז

$$NPV \rightarrow 1$$

במצב המצאות גבוהה של המחלה, תהליך זהו עם רגישות גבוהה יהיה בעל NPV גבוהה יותר ויוכל לזהות טוב יותר אנשים ללא המחלה. זאת בניגוד להגיון הבריא כביכול. כשהמחלה שכיחה, רגישות גבוהה מביאה לאפשרות טובה יותר לאבחן אנשים ללא המחלה.

## 4.4.2.2 המצאות נמוכה משפיעה על ה- NPV

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

$$= \frac{specificity * (1 - prevalence)}{specificity * (1 - prevalence) + (1 - sensitivity) * prevalence}$$

בהמצאות נמוכה, המכנה תלוי יותר בסגוליות ללא קשר לרגישות

$$specificity \rightarrow 1, prevalence \rightarrow 0$$

$$(1 - prevalence) \rightarrow 1$$

$$specificity * (1 - prevalence) \rightarrow specificity$$

באותו הזמן, במונה, יש השפעה גדולה יותר לסגוליות בדומה לכך

$$specificity \rightarrow 1, prevalence \rightarrow 0$$

$$(1 - prevalence) \rightarrow 1$$

$$specificity * (1 - prevalence) \rightarrow specificity$$

במצב המצאות נמוכה של המחלה, תהליך זהו עם סגוליות גבוהה יהיה בעל NPV גבוה-יותר ויוכל לאבחן טוב יותר אנשים ללא המחלה. זאת, כביכול בניגוד להגיון הבריא: כשהמחלה נדירה ולא שכיחה, סגוליות גבוהה מביאה לאפשרות טובה יותר לזהות אנשים בריאים. כאשר ההמצאות נמוכה,  $(1 - prevalence)$  במונה שואף ל-1, ולכן NPV שואף ל-1 ללא תלות ברגישות או בסגוליות.

$$(1 - prevalence) \rightarrow 0$$

$$NPV \rightarrow 1$$

על כן, יכולתנו לאבחן אנשים ללא המחלה גבוהה יותר כאשר השכיחות של המחלה (ההמצאות) נמוכה.

### 4.4.3 במצב של המצאות בינונית PPV ו NPV

במקרה שהמצאות איננה מאד גבוהה או מאד נמוכה, נעדיף להשתמש במבדקים אבחנתיים שיש לה רגישות גבוהה וסגוליות גבוהה.

ואולם, במבדקים רציפים, הרגישות והסגוליות קשורים זה בזה בצורה הפיכה, בהתאם לנקודת האבחנה בין מצב מחלה למצב בריאות הבחירה בנקודת האבחנה נעשית בעזרת עקומות ROC (נושא שיידון בהמשך)

	<b>High prevalence</b>	<b>Medium prevalence</b>	<b>Low Prevalence</b>
<b>PPV</b>	Approaches 1 regardless of specificity or sensitivity  Use test with higher <b>sensitivity</b>	Use test with higher <b>sensitivity <i>and</i> higher specificity</b>	Approaches 0 regardless of sensitivity or specificity  Use test with higher <b>specificity</b>
<b>NPV</b>	Approaches 0 regardless of specificity or sensitivity  Use test with higher <b>sensitivity</b>		Approaches 1 regardless of sensitivity or specificity  Use test with higher <b>specificity</b>

## 4.5 חישוב FPR בעזרת מדדי זהוי וההמצאות

אנלוגית לחישוב ה-PPV וה-NPV בעזרת נוסחת בייס, ניתן לחשב גם את ה-FPR וה-FNR.

משפט בייס לטעויות חיוביות FPR באוכלוסית היעד

אנלוגית לפיתוח לעיל נרשום

$$P(S-|T+) * P(T+) = P(T+|S-) * P(S-)$$

$$FPR * P(T+) = fpr * P(S-)$$

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

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

$$= \frac{\frac{b}{b+d}(1 - prevalence)}{\frac{a}{a+c}(prevalence) + \frac{b}{b+d}(1 - prevalence)} =$$

כלומר

$$FPR =$$

$$= \frac{fpr(1 - prevalence)}{sensitivity * prevalence + fpr(1 - prevalence)} =$$

$$= \frac{(1 - specificity)(1 - prevalence)}{sensitivity * prevalence + (1 - specificity)(1 - prevalence)}$$

כמובן לכן

$$PPV + FPR = 1$$

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

$$\therefore \frac{P(T+|S+)P(S+)}{P(T+)} + \frac{P(T+|S-)P(S-)}{P(T+)} = 1$$

$$\frac{P(T+|S+)P(S+)}{P(T+|S+)P(S+) + P(T+|S-)P(S-)} + \frac{P(T+|S-)P(S-)}{P(T+|S-)P(S-) + P(T+|S+)P(S+)} = 1$$

דוגמה:

נחשב את אחוז הטעויות החיוביות לפי רגישות של 80% וסגוליות של 60% עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 50%

$$FPR = \frac{(1 - specificity)(1 - prevalence)}{(sensitivity)(prevalence) + (1 - specificity)(1 - prevalence)} =$$

$$= \frac{0.4 \times 0.5}{0.8 \times 0.5 + 0.4 \times 0.5} = \frac{0.2}{0.6} = 33.3\%$$

כאשר ההמצאות גבוהה, הטעות החיובית נמוכה.

נחשב את ערך הטעות החיובית לפי רגישות של 80% וסגוליות של 60% עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות היא 10%

$$FPR = \frac{(1 - specificity)(1 - prevalence)}{(sensitivity)(prevalence) + (1 - specificity)(1 - prevalence)} =$$

$$= \frac{0.4 \times 0.9}{0.8 \times 0.1 + 0.4 \times 0.9} = \frac{0.36}{0.36 + 0.08} = \frac{0.36}{0.44} = \frac{36}{44} = 81.8\%$$

כאשר ההמצאות נמוכה, הטעות החיובית גבוהה.

נחשב את ערך הטעות החיובית לפי רגישות של 80% וסגוליות של 60% עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 90%

$$FPR = \frac{(1 - specificity)(1 - prevalence)}{(sensitivity)(prevalence) + (1 - specificity)(1 - prevalence)} =$$

$$= \frac{0.4 \times 0.1}{0.8 \times 0.9 + 0.4 \times 0.1} = \frac{0.04}{0.04 + 0.72} = \frac{0.04}{0.76} = \frac{4}{76} = 5.26\%$$

כאשר ההמצאות גבוהה, הטעות החיובית נמוכה.

#### 4.6 חישוב FNR בעזרת מדדי זהוי וההמצאות

גם לגבי הטעויות השליליות FNR נוכל לחשב

$$P(S+ | T-) * P(T-) = P(T- | S+) * P(S+)$$

$$FNR * P(T-) = fnr * P(S+)$$

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

$$FNR = \frac{fnr * prevalence}{fnr * prevalence + specificity \times (1 - prevalence)} =$$

$$= \frac{(1 - sensitivity) prevalence}{(1 - sensitivity) * prevalence + specificity (1 - prevalence)}$$

כמובן לכן

$$NPV + FNR = 1$$

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

$$\frac{P(T- | S-)P(S-)}{P(T-)} + \frac{P(T+ | S-)P(S-)}{P(T+)} = 1$$

$$P(S-)\left[\frac{P(T- | S-)}{P(T-)} + \frac{P(T+ | S-)}{P(T+)}\right] = 1$$

דוגמא:

נחשב את אחוז הטעויות השליליות לפי רגישות של 80% וסגוליות של 60% עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 50%

$$FNR = \frac{(1 - sensitivity) prevalence}{(1 - sensitivity) * prevalence + specificity (1 - prevalence)} =$$

$$= \frac{0.2 \times 0.5}{0.2 \times 0.5 + 0.6 \times 0.5} = \frac{0.1}{0.1 + 0.3} = \frac{1}{4} = 25\%$$

כאשר ההמצאות גבוהה, הטעות החיובית גבוהה (1/3) אך אחוז הטעויות השליליות קטן יותר (1/4).

נחשב את אחוז הטעות השלילית לפי רגישות של 80% וסגוליות של 60% עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 10%

$$FNR = \frac{(1 - sensitivity) \times prevalence}{(1 - sensitivity) \times prevalence + specificity \times (1 - prevalence)} =$$

$$= \frac{0.2 \times 0.1}{0.2 \times 0.1 + 0.6 \times 0.9} = \frac{0.02}{0.02 + 0.54} = \frac{0.2}{56} = 3.6\%$$

כאשר ההמצאות נמוכה, הטעות השלילית נמוכה.

נחשב את אחוז הטעות השלילית לפי רגישות של 80% וסגוליות של 60% עבוד אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 90%

$$FNR = \frac{(1 - sensitivity) \times prevalence}{(1 - sensitivity) \times prevalence + specificity \times (1 - prevalence)} =$$

$$= \frac{0.2 \times 0.9}{0.2 \times 0.9 + 0.6 \times 0.1} = \frac{0.18}{0.18 + 0.06} = \frac{0.18}{0.24} = 75\%$$

כאשר ההמצאות גבוהה, הטעות השלילית גבוהה.

#### 4.6 יחס PPV ל NPV - מדוע הרגישות והסגוליות הנם מדדים שמשמשים בהם

יחס של PPV ל NPV מראה פי כמה הסתברות האבחון של מחלה גדל מהסתברות האבחון של העדר מחלה.

לכך חשיבות בהתאם לחומרת המחלה, עלותה ולתוצאותיה.

לדוגמה: אבחון מחלה חמורה כמו COVID19 או סרטן חשוב מאד לפעולות מניעה וטיפול מוקדם

שלילת המחלה (אבחנה שלילית, העדר מחלה) חשובה מאד כשהמחלה פוגעת באיכות החיים של המטופלים. אבחון שלילי של סרטן (אבחנה שאין סרטן) לאחר ממוגרפיה) משחררת את החולים מדאגות ומונעת טיפולים מיותרים שעלותם ותוצאות הלואי שלהם חמורות.

אבחנה שאין מחלת COVID19 לאחר בדיקת דם, משחררת את המטופלים מדאגות, מהסגר ומונעת טיפולים מיותרים. הערך האנושי היחסי של אבחנה חיובית או אבחנה שלילית הנו סוביקטיבי, או תלוי בעלויות. יחס ההסתברויות של PPV ל NPV יוכל לסייע בהערכת המבדק בהתאם לחשיבות המיוחדת לאבחנה חיובית או לשלילת מחלה על ידי NPV.

בטוי לפי משפט בייס של היחס PPV/NPV איננו בשימוש רב בגלל המורכבות של הבנת המשמעויות הסוביקטיביות והכלכליות של היחס. אולם ההתייחסות לרגישות ולסגוליות תוכל לאמוד בדיוק רב את היחס בין ה PPV ל NPV.

יתרה מכך: כיון שהרגישות והסגוליות זמינים יותר, לעיתים קרובות לא טורחים לחשב ה PPV וה NPV ומסתפקים בידוע. אולם, נראה מיד שהיחס הזה דומה ליחס בין הרגישות והסגוליות. מוכפל בפקטור קבוע לכל אוכלוסיה. מכאן חשיבות הרגישות והסגוליות. המדדים האלו אינם חשובים ישירות להויה הקלינית, לרופא או לחולה והנם מדד טכני אשר מסופק על ידי יצרני הבדיקות.



$$\frac{PPV}{NPV} = \frac{P(S+|T+)}{P(S-|T-)} =$$

$$= \frac{sensitivity}{specificity} * \frac{prevalence}{1 - prevalence} * \frac{P(T-)}{P(T+)} =$$

$$= \frac{sensitivity}{specificity} * \frac{Prevalence\ odds}{P(T+)\ odds}$$

ההמצאות ולכן גם הסיכוי של ההמצאות ה- prevalence odds וההסתברות לבדיקות חיוביות ולכן גם הסיכויים של בדיקות חיוביות, הנם נתונים קבועים לכל מצב קלני ואוכלוסייה נתונה. ו

מכאן שהיחס בין הרגישות לסגוליות אומד (מוכפל בפקטור קבוע) את היחס בין PPV ל NPV.

$$\frac{PPV}{NPV} = \frac{sensitivity}{specificity} * K$$

#### 4.7 הצגה של PSI לפי משפט בייס

אם נבטא את המדד PSI במונחים של טבלה 2 להלן, תוך שימוש בחוקי בייס, ותרגום של PPV ו- NPV למונחי טבלה 2 נקבל:

$$PSI = \psi = \frac{\frac{a}{a+c} P(S+)}{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)} + \frac{\frac{d}{b+d} P(S-)}{\frac{d}{b+d} P(S-) + \frac{c}{a+c} P(S+)} - 1$$

#### 4.8 חישוב PPR ו- NPR בעזרת מדדי זהוי וההמצאות

##### 4.8.1 ניתן לכתוב את PPR במונחי משפט בייס

$$PPR = \frac{P(S+|T+)}{P(S+|T-)} = \frac{PPV}{FNR}$$

$$= \frac{P(T+|S+) P(S+)}{P(T+|S+) P(S+) + P(T+|S-) P(S-)} \bigg/ \frac{P(T-|S+) P(S+)}{P(T-|S+) P(S+) + P(T-|S-) P(S-)}$$

$$= \frac{\frac{P(T+|S+) P(S+)}{P(T+)}}{\frac{P(T-|S+) P(S+)}{P(T-)}} = \frac{P(T+|S+) P(S+) P(T-)}{P(T-|S+) P(S+) P(T+)} = \frac{\text{sensitivity} P(T-)}{fnr P(T+)} = \frac{\text{odds sensitivity}}{\text{odds } P(T+)}$$

ההסתברות לתשובה חיובית באוכלוסייה הנה קבועה שכן  $P(T+)$  קבוע וידוע מקור חיצוני וזמין מנתונים אדמיניסטרטיביים.

יחס של הרגישות ל  $fnr$  מוכפל בקבוע הנו אמדן טוב ל PPR

$$PPR = K \frac{\text{sensitivity}}{fnr}$$

זו הסיבה שמתחילים לרגישות ולסגוליות אשר מסופקים על ידי יצרני הבדיקות, כאמדן נוח ל PPR ו NPR.

אם נניח שההסתברות לבדיקות חיוביות  $P(T+)$  עולה עם עלית ההמצאות הרי אפשר לומר ש- PPR יקטן עם עלית ההמצאות. ככל שההמצאות גבוהה יותר, נהיה פחות בטוחים בשלמות האבחון החיובי, שכן מתוך הבדיקות השליליות, יהיו רבים יותר שהם למעשה חולים. במילים אחרות עם עלית ההמצאות ה NPV יורד וה FNR עולה ולכן ה- PPR יורד.

במונחים של טבלה 2, פרק 3

$$PPR = \frac{\frac{\frac{a}{a+c} P(S+)}{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}}{\frac{\frac{c}{a+c} P(S+)}{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)}} =$$

$$\frac{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)} =$$

$$= \frac{a}{c} * \frac{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)}{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}$$

4.8.2 ניתן לכתוב את NPR במונחי משפט בייס

במונחים של משפט בייס

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

וגם

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

לכן

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

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

$$NPR = \frac{P(T+ | S-) P(T+)}{P(T- | S-) P(T-)} = \frac{fpr P(T+)}{tnr P(T-)} = \frac{1 - specificity P(T+)}{specificity P(T-)} = \frac{odds P(T+)}{odds specificity}$$

ההסתברות של תשובה חיובית באוכלוסייה הנה קבועה, כלומר  $P(T+)$  קבוע (וידוע מקור חיצוני, נניח נתונים אדמיניסטרטיביים). אמדן ישיר ל PPR שמחושב בטבלת מדדי האבחון, טבלה 1 הנו היחס של אותם תאים בטבלת 2X2 בטבלת הזהוי, טבלה 2. יחס של  $fpr$  ל סגוליות מוכפל בקבוע הנו אמדן טוב ל NPR

$$NPR = K \frac{fpr}{specificity}$$

במונחי אוכלוסית מחקר נבחרת, כלומר במונחי טבלה 2 להלן

$$NPR = \frac{\frac{\frac{b}{b+d} P(S-)}{\frac{b}{b+d} P(S-) + \frac{a}{a+c} P(S+)}}{\frac{\frac{d}{b+d} P(S-)}{\frac{d}{b+d} P(S-) + \frac{c}{a+c} P(S+)}}$$

#### 4.9 הסיכויים מלכתחילה וסיכויים שלאחר המבדק

הסיכוי למחלה הינו היחס בין ההסתברות למחלה לבין ההסתברות שאין מחלה. מעין תשובה לשאלה: מה הסיכוי שהחולה לוקה בשפעת? אם ידוע לנו ששכיחות (prevalence) השפעת הנה 90%, הרי ההסתברות לשפעת מלכתחילה הנה 0.9. ההסתברות להעדר שפעת הנה 0.1. מכאן שהסיכוי הנו 0.9/0.1. יש סיכוי של פי 9 שמחלת חום הנה שפעת לעומת מחלה אחרת, באוכלוסייה שבה ההמצאות של השפעת הנה 90%. אם היינו צריכים להמר באופן רציונלי על האבחנה היה הגיוני לשים 9 שקלים לכל שקל 1 שהחולה לוקה באמת בשפעת.

דוגמה נוספת: ידוע שהמצאות של מחלת הסרטן השד בעולם המערבי הנה בערך חולה אחת לעומת 9 נשים שלא חולות במחלה. הסיכויים הנם 1/9 נשים. זה הוא למעשה-הסתברות של 0.1.

הסיכוי לפי ההמצאות, הנו ה- prevalence odd אשר לרוב קרוי גם הסיכוי מלכתחילה prior odd, הסיכוי עוד לפני שביצענו את המבדק. בדומה, ניתן לבדוק את הסיכוי למחלה לאחר תהליך זהוי חיובי. ההסתברות למחלה לאחר תהליך זהוי חיובי הוא ה- PPV. ההסתברות שאין מחלה לאחר תהליך זהוי חיובי, הטעויות החיוביות, הינו 1-PPV. היחס בין PPV ל- 1-PPV הינו הסיכוי למחלה לאחר תהליך זהוי חיובי. נהוג לקרוא ליחס זה הסיכוי שלאחר תהליך זהוי או posterior odds.

נסכם:

prior odds: odds of having the disease before the diagnostic procedure.

posterior odds: odds of having the disease after the diagnostic procedure

ברור שמבחן טוב הינו זה אשר

posterior odds > prevalence odds

כלומר

posterior odds > prior odds

כלומר שההסתברות לזהות מחלה גדלה לאחר המבדק. אחרת המבדק מיותר: לא נוסף כל מידע בעקבות המבדק. המבדק אינו טוב, ועלול כמובן גם להזיק (אם הוא תהליך זהוי פולשני).

#### 4.9.1 חישוב PPV בעזרת *plr*.

ניתן להגיע לאותן נוסחאות בשיטה שונה. נכתוב את משפט בייס ביחסי סיכויים:

משפט בייס עבור PPV הינו:

$$PPV = P(S+|T+) = \frac{P(T+|S+)P(S+)}{P(T+|S+)P(S+) + P(T+|S-)P(S-)} = PPV = \text{ערך האבחון החיובי}$$

במילים אחרות:

$$PPV = P(S+|T+) = \frac{P(T+|S+)P(S+)}{P(T+)}$$

שימו לב שבמכנה יש לדעת, כביכול, את האחוז של האבחנות החיוביות של הרופא או הקליניקה.. בין אם הם נכונות או לא  $P(T+)$  (לפי טבלה מס' 1). ראוי לזכור כי נתון זה לא תמיד בידנו.

למזלנו המשך פיתוח הנוסחאות מייתר את חישוב  $P(T+)$

זכור, אנלוגית, משפט בייס עבור ה-FPR – כלומר ה- $P(S-|T+)$  שהיא הסתברות למצב ללא מחלה כאשר המבדק חיובי הינו:

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

וזכור

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

*i.e.*,

$$FPR = 1 - PPV$$

אם נחלק את שתי המשוואות עבור PPV ו-FPR זו בזו נקבל:

$$\frac{PPV}{FPV} = \frac{PPV}{1-PPV} = PPV \text{ odds} = \frac{P(S+|T+)}{1-P(S+|T+)}$$

$$= \frac{P(T+|S+)P(S+)}{P(T+)} \bigg/ \frac{P(T+|S-)P(S-)}{P(T+)}$$

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

$$\frac{P(T+|S+)}{P(T+|S-)} * \frac{P(S+)}{P(S-)}$$

הביטוי הנ"ל הינו למעשה הלאחר ארגון מחדש של האברים :

$$PPV \text{ odds} = \frac{PPV}{1-PPV} = \frac{PPV}{FPR} =$$

$$\frac{PPV}{1-PPV} = \frac{\text{sensitivity}}{1-\text{specificity}} * \frac{P(S+)}{1-P(S+)}$$

כלומר :

$$\text{odds } PPV = \frac{\text{sensitivity}}{1-\text{specificity}} \text{ odds } P(S+)$$

אבל כזכור

$$plr = \frac{tpr}{fpr} = \text{Positive likelihood ratio} = \frac{\text{sensitivity}}{1-\text{specificity}}$$

לכן הביטוי הנ"ל יהיה

$$\frac{PPV}{FPR} = \frac{tpr}{fpr} * Odds P(S+)=$$

$$= \frac{PPV}{FPR} = \frac{sensitivity}{fpr} * Odds P(S+)$$

מכאן:

$$odds PPV = plr * Odds P(S+)$$

יחס הסיכויים שיש מחלה לאחר המבדק, הינו מכפלת יחס הסיכויים שיש מחלה מלכתחילה, ביחס הסבירות החיובי לממצא. מכאן חשיבות ה  $plr$  .-

כיצד נהפוך את ה- PPV ODDS ל- PPV?

$$PPV odds = \frac{PPV}{1 - PPV}$$

i.e.,

$$PPV = \frac{PPV odds}{1 + PPV odds}$$

ככלל, המעבר בין הסתברות P כלשהיא (כמו PPV) לסיכוי (כמו odds) הנו ב הנוסחה

$$odds = \frac{P}{1 - P}$$

$$odds * (1 - P) = P$$

$$odds - odds * P = P$$

$$odds = P(1 - odds)$$

$$P = \frac{odds}{1 - odds}$$

דוגמאות:

נחשב את ערך הנבוי החיובי PPV (באחוזים) לפי רגישות של 80% וסגוליות של 60%. מובן שה- PLR הנו

$$plr = \frac{0.8}{1-0.6} = 2$$

עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 50%

$$\text{odds PPV} = 2 * \text{Odds } 0.5$$

$$\text{odds PPV} = 2 * \frac{0.5}{1-0.5} = 2$$

$$PPV = \frac{2}{1+2} = 66.7\%$$

עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 10%

$$\text{odds PPV} = 2 * \text{Odds } 0.1$$

$$\text{odds PPV} = 2 * \frac{0.1}{1-0.1} = 2 * \frac{0.1}{0.9} = \frac{2}{9}$$

$$PPV = \frac{\frac{2}{9}}{1 + \frac{2}{9}} = \frac{2}{11}$$

#### 4.9.2 חישוב PPV בעזרת LOGIT

כדי להפוך שברים ומכפלות לחיסור וחיבור נהוג להשתמש בנוסחת הלוגיט logit, שהוא הלוגריטם (נהוג, על בסיס 10) של יחס הסיכוי.

לדוגמה:

$$\text{Odds} = \frac{P}{1-P}$$

$$\text{Probability} = P = \frac{\text{Odds}}{\text{Odds}+1}$$

אם ההסתברות למחלה (השכיחות) הנה 10% הסיכוי למחלה הנו 1/9.

$$\text{Odds} = 10/90 = 1/9$$

הלוגריטם אם כן הינו:



$$\text{logit} = \log \text{odds} = \log \frac{P}{1-P}$$

בדוגמה לעיל:

$$\text{Logit} = \log(1/9) = \log 1 - \log 9 = -\log 9$$

כללית, מהאמור לעיל, אם:

$$\text{odds PPV} = \text{plr} * \text{Odds P(S+)}$$

הרי:

$$\text{logit} [\text{odds PPV}] = \log \frac{\text{PPV}}{1-\text{PPV}}$$

$$\text{logit} [\text{odds PPV}] = \log \text{plr} + \log [\text{odds P(S+)}] = \log \text{plr} + \text{logit}(\text{Prevalence})$$

האיבר הראשון מצד ימין של סימן השוויון הינו למעשה- היחס בין הרגישות לבין הממצאים החיוביים המוטעים. כלומר, אחוז ההצלחה שלנו בזיהוי הבריאים לעומת אחוז זיהוי מחלה מוטעה בקרב הבריאים.

ככל שאיבר זה הינו בעל ערך גבוה-יותר, כך הבדיקה הדיאגנוסטית טובה יותר לזיהוי המחלה, שכן ה-*PLR* יהיה גבוה-יותר ככל שהרגישות גבוהה יותר, ו/או כאשר אחוז הטעויות של זיהוי מחלה אצל בריאים נמוך יותר. במקרה כזה גילינו יותר חולים מבין החולים ויותר בריאים מבין הבריאים. במילים אחרות, גילינו יותר חולים מבין החולים ועשינו פחות טעויות בזיהוי כביכול של חולים מבין הבריאים.

האיבר השני הינו היחס בין סיכויי ההמצאות: ללא תלות במאפייני המבחן, לבין הרגישות והסגוליות. מכאן: **יחס הסיכויים של ההמצאות קובע את יחס סיכויי הניבוי !!**

מכאן חשיבות ההמצאות:

אם ההמצאות קטנה, במחלה נדירה, הסיכוי לנבא (לאחר) נכונה מחלה לעומת הסיכוי לא לאתר מחלה יורד, ללא תלות ברגישות או בסגוליות (נזהה נכונה סרטן במספר נמוך יותר של מקרים לעומת אי זהוי). אם ההמצאות גדלה, במחלה נפוצה, הסיכוי לאתר מחלה לעומת הסיכוי לא לאתר מחלה עולה, לא תלות ברגישות או בסגוליות. נזהה נכונה שפעת במספר רב של מקרים (לעומת זהוי לא נכון).

### 4.9.3 פיתוח נוסחאות אנלוגיות: ODDS של יחס הסבירות השלילי **negative likelihood ratio**

שימוש במשפט בייס לחישוב PPV בעזרת *plr*: שימוש ביחסי הסבירות על מנת להעריך את התהליך האבחנתי – פיתוח על פי משפט בייס.

אנלוגית לפיתוח של ה-ODDS של PPV, נבדוק לגבי ה-ODDS של NPV

אנלוגית לאמור לעיל ניתן לרשום:

$$\text{odds NPV} = nlr * \text{prevalence odds of no disease}$$

כלומר.

$$\text{odds NPV} = nlr * \text{odds P(S-)}$$

נראה שתי צורות של ביטוי זה בהתאם להגדרות השונות (וההפוכות) של ה- $nlr$

יחס סבירות לממצא השלילי

כזכור, משפט בייס לגבי ערך האבחון השלילי NPV

אנלוגית לפיתוח לעיל של נוסחת בייס ניתן לכתוב: ערך האבחון השלילי הוא =

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

ניתן לכתוב גם:

$$P(S-|T-) = \frac{\text{Specificity} * [1 - P(S+)]}{P(T-)}$$

ככל שאחוז ההמצאות נמוך יותר ( $P(S-)$  גבוה-יותר), גדל כושר האבחון השלילי.

או: ככל שאחוז ההמצאות גבוה-יותר, כושר האבחון השלילי קטן.

מכאן שה- NPV תלוי במכפלת הסגוליות במשלים של שכיחות המחלה (במילים אחרות, מכפלת הסגוליות בשכיחות

העדר מחלה):

וההיפך:

ככל שאחוז ההמצאות גבוה-יותר (והמשלים, אחוז העדר מחלה ( $P(S-)$  נמוך יותר), כושר האבחון השלילי קטן, או

במילים אחרות, קשה-לזהות בריאים כאשר המחלה שכיחה.

אם ההסתברות של אבחנה שלילית נכונה כ- NPV, הרי הסיכוי מוגדר כ-

$$\text{odds NPV} = \frac{NPV}{1 - NPV}$$

כלומר, היחס בין ההסתברות של אבחנה נכונה לבין ההסתברות של אבחנה לא נכונה.

כזכור, לפי משפט בייס:

$$NPV = \frac{P(T-|S-)P(S-)}{P(T-)}$$

וכן:

$$1 - NPV = FNR = \frac{P(T-|S+) P(S+)}{P(T-)}$$

לכן:

$$\frac{NPV}{1 - NPV} = \frac{NPV}{FNR} = \frac{P(T-|S-) P(S-)}{P(T-|S+) P(S+)} = \frac{P(T-|S-) P(S-)}{P(T-|S+) P(S+)}$$

אבל כידוע:

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

כלומר

$$\frac{P(S-)}{P(S+)} = \frac{P(S-)}{1 - P(S-)} = \text{odds } P(S-) = \text{odds of no disease}$$

וגם:

$$P(T-|S-) = \text{specificity}$$

$$P(T-|S+) = 1 - \text{sensitivity}$$

לכן:

$$\frac{P(T-|S-)}{P(T-|S+)} = \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}}$$

לכן הביטוי הנ"ל odds NPV הינו למעשה:

$$\text{odds NPV} = \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}} \text{odds } P(S-)$$

כזכור:

$$nlr = \frac{fnr}{tnr} = \frac{c}{a+c} \bigg/ \frac{d}{b+d} = \frac{1 - \text{sensitivity}}{\text{specificity}} =$$

$$= \frac{P(T-|S+)}{P(T-|S-)} = \frac{[1 - \frac{a}{a+c}]}{\frac{d}{b+d}} =$$

לכן:

$$\frac{NPV}{1 - NPV} = \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}} * \frac{P(S-)}{1 - P(S-)}$$

$$\text{odds NPV} = \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}} \text{odds P(S-)} = \frac{1}{NLR} \text{odds P(S-)}$$

וגם ההופכי:

$$\frac{1}{\text{odds NPV}} = \frac{1 - NPV}{NPV} = \frac{1 - \text{sensitivity}}{\text{specificity}} \frac{(1 - P(S-))}{P(S-)} = \frac{1 - \text{sensitivity}}{\text{specificity}} \frac{P(S+)}{1 - P(S+)}$$

אם נשתמש ב-  $nlr$  האלטרנטיבי

$$nlr_a = nlr \text{ (alternative)} = \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}}$$

נקבל נוסחה פשוטה יותר ואנלוגית לגמרי לנוסחה לגבי PPV

$$\text{odds NPV} = \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}} \text{odds P(S-)} = nlr_a * \text{odds P(S-)}$$

#### 4.9.4. חישוב NPV בעזרת LOGIT

כדי להפוך שברים ומכפלות לחיסור וחיבור נשתמש בנוסחת הלוגיט:

$$\text{logit odds NPV} = \log \frac{NPV}{1 - NPV} = \log \left[ \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}} \text{odds P(S-)} \right] =$$

$$= \log \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}} + \log \text{odds } P(S^-)$$

ברור שכדי לעבור ל- NPV odds לאחר החישוב בעזרת לוגריטמים צריך להשתמש ב- antilog

כיצד נהפוך את ה- NPV ODDS ל- NPV ?

$$NPV \text{ odds} = \frac{NPV}{1 - NPV}$$

i.e.,

$$NPV = \frac{NPV \text{ odds}}{1 + NPV \text{ odds}}$$

מכאן חשיבות ההמצאות :

אם ההמצאות קטנה, במחלה נדירה, אז ה-  $P(S^-)$  גדול והסיכוי לאתר בריאים (העדר מחלה) לעומת הסיכוי לא לאתר בריאים עולה, ללא תלות ברגישות או בסגוליות. נשלול נכונה מחלה נדירה במספר גדול יותר של מקרים. נוכל כן יותר לשלול סרטן מאשר לשלול שפעת.

אם ההמצאות של המחלה גדולה – כלומר, המחלה נפוצה- הסיכוי לאתר בריאים לעומת הסיכוי לא לאתר בריאים יורד, ללא תלות ברגישות או בסגוליות. נשלול נכונה שפעת כשאין מחלת שפעת (אלא אולי מחלה אחרת) בפחות מקרים.

דוגמאות:

נחשב את ערך הנבוי החיובי לפי רגישות של 80% וסגוליות של 60%. מובן שה-  $plr$  הנו

$$nlr = \frac{1 - 0.8}{0.6} = 33.3\%$$

עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 50%. כלומר,  $P(S^+) = 0.5$  ו-  $P(S^-) = 0.5$

$$\text{odds NPV} = 3 * \text{Odds } 0.5$$

$$\text{odds NPV} = 3 * \frac{0.5}{1 - 0.5} = 3$$

$$NPV = \frac{3}{1 + 3} = 75\%$$

עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 10% כלומר,  $P(S+)=0.1$  ו-  $P(S-)=0.9$

$$\text{odds NPV} = 3 * \text{odds } 0.9$$

$$\text{odds NPV} = 3 \frac{0.9}{1-0.9} = 3 * \frac{0.9}{0.1} = 27$$

$$NPV = \frac{27}{28} = 96.43\%$$

עבור אוכלוסית יעד שבה ההמצאות הנה 90% כלומר  $P(S+)=0.9$  ,  $P(S-)=0.1$

$$\text{odds NPV} = 3 * \text{odds } 0.1$$

$$\text{odds NPV} = 3 \frac{0.1}{1-0.1} = 2 * \frac{0.1}{0.9} = \frac{2}{9}$$

$$NPV = \frac{2}{11} = 18.1\%$$

## 5 מחקר חתך CROSS SECTIONAL בכל האוכלוסיה

מוכרים מונחים המתארים צורות מחקר באפידמיולוגיה אנליטית :

1. מחקר מקרה ביקורת הנה צורת מחקר שכיחה שבה דוגמים חולים ובריאים ובודקים חשיפה בעבר לגורם סיכון
2. מחקר מעקב הנו צורת מחקר שכירה שבה דוגמים אנשים חשופים לגורם הסיכון ולא חשופים לגורם הסיכון, ובודקים הופעת המחלה לאחר החשיפה.
3. המונח "מחקר חתך" שכיח באפידמיולוגיה אנליטית כצורת מחקר מרכזית שבה החשיפה לגורם הסיכון והמחלה נמדדים בו זמנית בנקודת זמן זהה.

נפרט בפרק נפרד (פרק 8) האנלוגיה למונחים וחישובים באפידמיולוגיה קלינית, נשוא ספר זה.

נתמקד עתה במחקר החתך באפידמיולוגיה קלינית.

עד כה הבדלנו בין שני מצבים :

### 1. הסביבה הקלינית שבה מחושבים מדדי האבחון:

מדדים אלו נבדקו באוכלוסיה האמיתית של המטופלים שבה נקבע לא מספר החולים ומספר הבריאים מראש. חושבו PPV ו NPV והמדדים הנגזרים מהם והמיוצגים בטבלה 1. הדגימה הנה לפי התוצאה של הבדיקה.

מדדים אלו אנלוגיים במחקר אפידמיולוגי אתיולוגי המבוצע לאחור backward כמו מחקר מקרה ביקורת (בצורה רטרוספקטיבית).

2. **סביבת בריאות הציבור והבדיקה הטכנית שבה מחושבים מדדי הזהוי:** מדדים אלו נבדקו באוכלוסיה מלאכותית שבה נקבע מספר החולים ומספר הבריאים בצורה שרירותית. הרגישות, הסגוליות והמדדים הנגזרים מהם מיוצגים בטבלה 2 (פרק 3). הדגימה הנה לפי הגורם כלומר מצב המחלה אשר גרמה לתוצאות הבדיקה הרפואית. מדדים אלו אנלוגיים למחקר אפידמיולוגי אתיולוגי המבוצע לקדימה forward כמו מחקר מעקב (בצורה פרוספקטיבית או רטרוספקטיבית).

נדון במצב שמקביל למחקר חתך באפידמיולוגיה אנליטית :

3. כאשר כל האוכלוסיה המעניינת אותנו נלקחת בחשבון, לא מתבצע מדגם נתונים. מצב מקביל הנו מקרה פרטי אשר בו המדגם זהה לאוכלוסיה הכללית והנתונים מייצגים את האוכלוסיה ולא מדגם כלשהוא.

אז אפשר לחשב את כל המדדים במחקר חתך : מדדי הזהוי ומדדי האבחון **באותה טבלה**. דוגמאות לכך ניתן לראות בספרי לימוד רבים, אשר לא מבדילים (בטעות דידקטית) בין מדדי זהוי ומדדי אבחון.

מחקר חתך מאפיין חלק גדול מהמחקרים הרפואיים הקליניים או בסריקה של מחלות (כגון ממוגרפיה, דם סמוי, מדידת PSA) אלא מתמקדים **בכל האוכלוסיה** שמענינת את החוקר ללא דגימה. למשל: כל החולים שהגיעו לבית חולים או לקליניקה בשנה מסויימת וכד'.

במקרה כזה ההמצאות, ה- prevalence, הנה ההמצאות הנכונה לאותה אוכלוסיה (לפי היחס בין מספר החולים ומספר הבריאים באוכלוסיה המענינת את החוקר). לכן החישוב של מדדי זהוי (רגישות וסגוליות ונגזריהם) וגם מדדי אבחון (PPV ו NPV ונגזריהם) ניתנים לחישוב באותה טבלה, בטבלה מאוחדת של טבלאות הזהוי ואבחון, נכון לאותה המצאות.

האנלוגיה לאפידמיולוגיה אנליטית-סיבתית הנה למחקר חתך שבו חישוב לפי גורמי הסיכון או לפי התוצאה אפשריים באותה טבלה. במקרים כאלו אפשר לחשב את כל המדדים "בטורים" ו "בשורות" מאותם נתונים. ואולם **התוצאות ישימות לאוכלוסיה הנחקרת בלבד ואינן ניתנות להכללה לאוכלוסיות אחרות.**

טבלאות 1 (של פרק 2) ו-2 (של פרק 3) ניתנות לייצוג ותאור בטבלה אחת **רק במחקר חתך** ואז טבלה 1=טבלה 2

#### קריטריון מקובל GS

		S+	S-	
תוצאות הבדיקה	T +	TP	FP	TP+FP
	T-	FN	TN	FN+TN
		TP+FN	FP+TN	TOTAL

יוער גם שבמחקר חתך, שינוי בתאים ישים גם לחישוב הרגישות והסגוליות וגם לחישוב ה- PPV וה- NPV. לכן, שיטת אבחון וזהוי שתביא לירידה בטעויות תגרום לירידה בטעויות הזהוי והאבחון כאחד.

כלומר (הסימן  $\approx$  מסמן כוון שנוי דומה). המדדים שונים ואינם זהים רק כוון השנוי דומה).

$$FPR \approx fpr$$

$$FNR \approx fnr$$

ומתוך כך ברור



$$\text{sensitivity} \approx \text{PPV}$$

$$\text{specificity} \approx \text{NPV}$$

5.1 מדוע מתיחסים במקרים רבים רק למדדי הזהוי- הרגישות והסגוליות- ולא "טורחים" לחשב את מדדי האבחון ה-PPV וה-NPV?

5.1.1 הבדלי ויחסי ה-PPV מבדיקות שונות כפונקציה של הבדלי ויחסי הרגישות במחקר חתך

במחקר חתך- של אוכלוסייה מסויימת ומוגדרת שבה ההמצאות P(S+) והאיתור של מחלה כלומר P(T+) קבועים. ה-PPV או ה-NPV קשורים ישירות לרגישות ולסגוליות. לכן גם ההבדלים והיחסים של מדדי האבחון תלויים רק ברגישות ובסגוליות מוכפלים בפקטור קבוע. אם

$$P(S+|T+) = \text{PPV} = \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{P(T+)}$$

אם משווים שני תהליכי אבחון הרי **ההבדל** של PPV ו-NPV בין המבדקים זהה להבדל בין הרגישויות והסגוליות

$$\text{של שני המבדקים מוכפל בפקטור של } \frac{\text{prevalence}}{P(T+)}$$

**היחס** בין PPV בתהליך אחד ל-PPV בתהליך שני הנו זהה ליחס בין הרגישויות של שני המבדקים.

$$\text{PPV}_1 - \text{PPV}_2 = (\text{sensitivity}_1 - \text{sensitivity}_2) \frac{\text{prevalence}}{P(T+)}$$

$$\frac{\text{PPV}_1}{\text{PPV}_2} = \frac{\text{sensitivity}_1}{\text{sensitivity}_2}$$

הבטוי אנלוגי להשוואה של שתי הסתברויות סיכון (RISK, R) בהשוואה של ניסויים קליניים. אם אחוז תופעות

$$\text{הלואי במתן תרופה 1 הוא } R_1 \text{ לעומת תרופה 2 שבה אחוז תופעות הלואי הנו } R_2 \text{ הרי היחס ביניהם יהיה } \text{RR} = \frac{R_1}{R_2}$$

5.1.2 הבדל ויחס ה-NPV כפונקציה של הבדל ויחס סגוליות במחקר חתך

גם לגבי ה-NPV

$$P(S-|T-) = NPV = \frac{\text{specificity} * (1 - \text{prevalence})}{P(T-)}$$

$$NPV_1 - NPV_2 = (\text{specificity}_1 - \text{specificity}_2) \frac{1 - \text{prevalence}}{P(T-)}$$

$$\frac{NPV_1}{NPV_2} = \frac{\text{specificity}_1}{\text{specificity}_2}$$

הבטוי אנלוגי להשוואה של שתי הסתברויות העדר סיכון ( $R_0$ ) (או העדר הצלחה) של נסויים קליניים. אם אחוז תופעות הלואי במתן תרופה 1 הוא  $R_{0_1}$  לעומת תרופה 2 שבה אחוז תופעות הלואי הנו  $R_{0_2}$  הרי היחס ביניהם יהיה

$$RR_0 = \frac{R_{0_1}}{R_{0_2}}$$

### 5.1.3 הבדל ויחס ה FPR כפונקציה של יחס fpr במחקר חתך

ראה פרק 4.5 לעיל

$$FPR = \frac{fpr(1 - \text{prevalence})}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + fpr(1 - \text{prevalence})} = \frac{fpr(1 - \text{prevalence})}{P(T+)}$$

כשהמצאות במחקר חתך של אוכלוסיה מוגדרת קבועה, וגם שעור הזהוי של מחלה (או העדר מחלה) קבוע באותה אוכלוסיה

$$FPR_1 - FPR_2 = (fpr_1 - fpr_2) \frac{1 - \text{prevalence}}{P(T+)}$$

$$\frac{FPR_1}{FPR_2} = \frac{fpr_1}{fpr_2}$$

#### 5.1.4 הבדל ויחס ה FNR כפונקציה של הבדל ויחס fnr במחקר חתך

$$FNR = \frac{fnr * prevalence}{fnr * prevalence + specificity * (1 - prevalence)} = \frac{fnr * prevalence}{PT(-)}$$

כשהמצאות במחקר חתך של אוכלוסיה מוגדרת קבועה, וגם שעור הזהוי של מחלה (או העדר מחלה) קבוע באותה אוכלוסיה מתקיימות הנוסחאות

$$FNR_1 - FNR_2 = (fnr_1 - fnr_2) \frac{prevalence}{P(T-)}$$

$$\frac{FNR_1}{FNR_2} = \frac{fnr_1}{fnr_2}$$

#### 5.2 יחס PPV ל NPV כפונקציה של יחס רגישות וסגוליות

הראנו בפרק 4.8

$$\frac{PPV}{NPV} = \frac{P(S+ | T+)}{P(S- | T-)} =$$

$$= \frac{sensitivity}{specificity} * \frac{prevalence}{1 - prevalence} * \frac{P(T-)}{P(T+)} = \frac{sensitivity}{specificity} * \frac{Prevalence\ odds}{P(T+)\ odds}$$

ההמצאות הנה נתון קבוע לכל אוכלוסיה. ולכן גם הסיכוי של ההמצאות ה- Prevalence odds. גם ההסתברות לבדיקות חיוביות ולכן גם הסיכויים של בדיקות חיוביות, הנם נתונים קבועים לכל מצב קליני ואוכלוסיה נתונה. וכך היחס בין הרגישות לסגוליות אומד (מוכפל בפקטור קבוע K) את היחס בי PPV ל NPV.

$$\frac{PPV}{NPV} = \frac{sensitivity}{specificity} * K$$

מכאן ברור מדוע במחקר חתך או מחקר שבו כוללים את כל האוכלוסיה המעניינת את החוקרים, נעשה במקרים רבים שימוש ברגישות ובסגוליות בלא התיחסות ל- PPV ול- NPV. הרגישות והסגוליות זמינים לעיתים תכופות מיצרן הבדיקה או לאחר מחקר קטן הבודק את הנתונים הטכניים של הבדיקה – הרגישות והסגוליות (לפי טבלה 2, פרק 3). במקום לחשב את ה PPV וה NPV מניחים שיחסים בין הרגישות והסגוליות פרופורציונליים ליחסים בין PPV ו NPV.

## 6 היחס הצולב-יחס יחסי השיעורים החיוביים והשליליים במדדים אבחנתיים

### 6.1 יחס יחסי השיעורים החיוביים והשליליים במדדים מנבאים PPR ו-NPR של טבלה 1

משמעות OR : היחס בין ההסתברות המשותפת (joint probability) של האבחנות הנכונות להסתברות המשותפת של האבחנות השגויות.

כזכור

$$PPR = \frac{PPV}{FNR}, \quad NPR = \frac{FPR}{NPV}$$

נחלק את שני הבטויים

$$\begin{aligned} \frac{PPR}{NPR} &= \frac{\frac{PPV}{FNR}}{\frac{FPR}{NPV}} = \\ &= \frac{\frac{P(S+|T+)}{P(S+|T-)}}{\frac{P(S-|T+)}{P(S-|T-)}} = \frac{PPV}{FPR} \frac{NPV}{FNR} = \\ &= \frac{PPV}{1-PPV} * \frac{NPV}{1-NPV} = PPV \text{ odds} * NPV \text{ odds} = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} \bigg/ \frac{\frac{B}{A+B}}{\frac{D}{C+D}} = \frac{AD}{BC} = OR \end{aligned}$$

ניתן לרשום את ה OR כמכפלת הסיכויים של PPV ושל NPV כפי שידון להלן.

## 6.2 היחס הצולב כיחס יחסי הסבירות החיובית והשלילית $plr$ ו- $nlr$ ( של טבלה 2 )

לעיתים נוהגים למדוד את היחס בין  $plr$  ובין- $nlr$ . במונחים מתמטיים מדובר ביחס אנלוגי ליחס הסיכויים בטבלה

: 2

$$\frac{plr}{nlr} = \frac{\frac{P(T+|S+)}{P(T+|S-)}}{\frac{p(T-|S+)}{P(T-|S-)}} =$$

$$= \frac{\frac{sensitivity}{1 - specificity}}{\frac{1 - sensitivity}{specificity}} = sensitivity\ odds * specificity\ odds$$

כלומר

$$= \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{b}{b+d}} \bigg/ \frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}} = \frac{ad}{bc} = odds\ ratio = or$$

קבלנו כך את יחס הסיכויים בטבלה 1

שימו נא לב שניתן לרשום את ה  $or$  כמכפלת הסיכויים של הרגישות ושל הסגוליות. ניתן כמובן לרשום גם:

$$\frac{plr}{nlr} = or = \frac{\frac{P(T+|S+)}{P(T+|S-)}}{\frac{p(T-|S+)}{P(T-|S-)}} =$$

$$= \frac{\frac{tpr}{fpr}}{\frac{fnr}{tnr}} = \frac{tpr * tnr}{fpr * fnr} = sensitivity * specificity / fpr * fnr$$

## 6.3 זהות המדדים OR ו- or

נחשב OR על פי משפט בייס ונראה שמדדי OR (היחס הצולב בטבלה 1) זהה ל- or (היחס הצולב בטבלה 2). אלו הם כן מדדים זהים ויציבים שאינם תלויים בהמצאות

$$PPR = \frac{PPV}{1-NPV} = \frac{PPV}{FNF} = \frac{\frac{\frac{a}{a+c} P(S+)}{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}}{\frac{\frac{c}{a+c} P(S+)}{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)}} =$$

$$= \frac{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)}$$

מאיךך בדומה

$$NPR = \frac{1-PPV}{NPV} = \frac{FPF}{NPV} = \frac{\frac{\frac{b}{b+d} P(S-) + \frac{a}{a+c} P(S+)}{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)}}{\frac{\frac{d}{b+d} P(S-) + \frac{c}{a+c} P(S+)}{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)}}$$

המכנה בביטויים דומה. אזי:

$$OR = \frac{AD}{BC} = \frac{PPR}{NPR} = \frac{ad}{bc} = \frac{plr}{nlr} = or$$

#### 6.4 יחס OR כיחס ההסתברות המשותפת של אבחנות נכונות להסתברות המשותפת של אבחנות שגויות

כזכור OR נובע מהיחס בין PPR ובין NPR.

במונחים מתמטיים מדובר ביחס הסיכויים בטבלה 1 :

$$\frac{PPR}{NPR} = \frac{\frac{PPV}{FNR}}{\frac{FPR}{NPV}} = \frac{PPV * NPV}{FNR * FPR} = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} \bigg/ \frac{\frac{B}{A+B}}{\frac{D}{C+D}} = \frac{AD}{BC} = OR$$

ככל שה-OR גדול יותר, כך נאבחן נכון יותר מחלה על ידי ממצאים חיוביים או / ו- נאבחן נכון יותר העדר מחלה על ידי ממצאים שליליים

ובמקביל: ככל ש-OR גדול יותר תהינה פחות טעויות באבחנה חיובית (פחות FPR) או/ו פחות טעויות באבחנה שלילית (פחות FNR).

הבטוי של OR לעיל מצביע על כך שה-OR הנו יחס בין המכפלה של אחוז (ההסתברות) של האבחנות הנכונות החיוביות (PPV) באחוז (ההסתברות) של האבחנות השליליות הנכונות (NPV). במונה, לעומת המכפלה של אחוז (ההסתברות) של האבחנות השגויות החיוביות (FPR) באחוז (ההסתברות) של האבחנות השגויות השליליות (FNR).

$$OR = \frac{PPV * NPV}{FNR * FPR}$$

משום כך אפשר לומר שהיחס הצולב הנו היחס בין ההסתברות המשותפת (joint probability) של האבחנות

הנכונות להסתברות המשותפת של האבחנות השגויות.

וכך גם לגבי יחס זהו נכון לזהו לא נכון לגבי or כפי שיפורט להלן.

$$or = \frac{sensitivity * specificity}{fnr * fpr}$$

ובבטוי כולל:

OR הנו יחס ההסתברות המשותפת של אבחון נכון להסתברות המשותפת של טעויות באבחון

or הנו יחסי הסתברויות המשותפות של זהו נכון להסתברות המשותפת של הטעויות בזהו.

$$OR = \frac{PPV * NPV}{FNR * FPR} = \frac{sensitivity * specificity}{fnr * fpr} = or$$

הבעיה היא שה- OR לא יוכל להצביע איזה מהמבדקים לעיל קורה אלא רק לציין שסיכום שמכלול האבחנות בתהליך האבחנתי יותר נכונות ככל שה- OR גדול יותר מ- 1. מכאן שה- OR הנו מדד מסכם, אך לא מאפשר ללמוד על פרטי המבדק.

#### 6.4.1 תהליך אבחון חסר ערך ומדד OR

**OR=1** יקרה רק כאשר גם PPR=1 וגם NPR=1 כלומר שניהם מראים על תהליך אבחנתי חסר אמינות, trustability, ולכן חסר חשיבות.

תהליך אבחנתי חסר ערך אבחנתי במונחים של OR (טבלה 1) הינו זה אשר לגביו:

$$\frac{PPR}{NPR} = \frac{1}{1}$$

$$OR = 1$$

זה מצב שאין לנו בטחון לא באבחנה חיובית (נזהה אבחנה נכונה באותו % של חולים כמו שלא נזהה ונקבע אבחנה שלילית שגויה) ולא באבחנה שלילית של המבדק (נזהה אותו % ללא המחלה כמו אלו שנקבע שיש להם מחלה בטעות)

מצד אחד כאשר PPR=1 הרי הבטחון באבחנה חיובית זהה לטעות ואי האמינות של אבחנה שלילית.

$$\frac{A}{A+B} = \frac{C}{C+D}$$

i.e.

$$AC + AD = AC + BC$$

i.e.

$$AD = BC$$

$$OR = 1$$

וכן בו זמנית: NPR=1 הרי הבטחון באבחנה שלילית זהה לטעות ואי האמינות של אבחנה חיובית.



$$\frac{B}{A+B} = \frac{D}{C+D}$$

i.e.

$$BC + BD = AD + BD \text{ i.e.,}$$

$$AD = BC, OR = 1$$

## 6.4.2 משמעות קלינית של OR

ליחס הצולב יש גם משמעות מעשית לגבי בחירת תהליך אבחנתי לצורך קליני.

### 6.4.2.1 יחס הסיכויים לאבחן נכון מצב מחלה לעומת אי זהו מצב מחלה

$$OR = \frac{PPV * (1 - FNR)}{(1 - PPV) * FNR} = \frac{\text{odds PPV}}{\text{odds FNR}} = \frac{\text{odds of diagnosing a disease}}{\text{odds of wrongfully missing a disease}}$$

וגם משמעות מקבילה להלן ל-OR הנגזר ממדדי זהוי.

### 6.4.2.2 יחס הסיכויים של אבחון נכון של העדר מחלה לעומת אבחון שגוי של מחלה

$$OR = \frac{(1 - FPR) * NPV}{FPR * (1 - NPV)} = \frac{\text{odds NPV}}{\text{odds FPR}} = \frac{\text{odds of diagnosing non-disease}}{\text{odds of wrongfully diagnosing a disease}}$$

ככל שה-OR גדול יותר, נאבחן במדויק יותר ממצאים חיוביים (מחלה, TP) או שליליים (העדר מחלה TN) ועם פחות טעויות (פחות FN או FP). ככל שה-OR גדול יותר, נאבחן נכון יותר מחלה קימת על ידי ממצאים חיוביים או / ו- נאבחן נכון יותר העדר מחלה על ידי ממצאים שליליים או / ותהינה פחות טעויות באבחנה חיובית (פחות FPR) או / פחות טעויות באבחנה שלילית (פחות FNR).

## 6.5 יחס OR כיוחס ההסתברות המשותפת של זהוי נכון להסתברות המשותפת של זהוי שגוי

כזכור, הבטוי של OR לעיל מצביע על כך שה-OR הנו יחס של הסתברויות משותפות (מכפלת הסתברויות) במונה להסתברות משותפת במכנה.

במונה המכפלה של אחוז (ההסתברות) של זהוי חיובי נכון באחוז (ההסתברות) של זהוי שלילי נכון. במכנה המכפלה של אחוז (ההסתברות) של זהוי חיובי מוטעה באחוז (ההסתברות) של בזהוי שלילי מוטעה.

$$or = \frac{\text{sensitivity} * \text{specificity}}{\text{fnr} * \text{fpr}}$$

משום כך אפשר לומר שהיחס הצולב בטבלת הזהוי הנו היחס בין ההסתברות המשותפת (joint probability) של זיהוי נכון להסתברות המשותפת של זיהוי לא נכון של מצבי מחלה והעדר מחלה.

הבעיה הנה שה-or לא יוכל להצביע שיש זהו נכון או שיש זהו מוטעה אלא רק לציין שהזהו בתהליך האבחנתי יותר נכון ככל שה-or גדול יותר מ-1. מכאן שה-or הנו **מדד מסכס**, אך לא מאפשר ללמוד על פרטי המבדק.

### 6.5.1 תהליך זהו חסר ערך במונחים של or (טבלת מבדק הזהו, טבלה 2)

**or=1** יקרה רק כאשר גם  $plr=1$  וגם  $nlr=1$  כלומר שניהם מראים על תהליך אבחנתי חסר משמעות גם לזהו מצב מחלה וגם לזהו מצב העדר מחלה. כאשר

$$\frac{plr}{nlr} = or = 1$$

שכן אז אנו "צודקים" באבחנה (מגלים tp או tn) באחוז זהה לאחוז הטעויות (fn או fp). ברור שתהליך זהו טוב יותר ככל ש-or גדול יותר מ-1. כזכור: תהליך זהו חסר ערך הינו כזה שאינו מבחין כלל בין חולים לבין לא חולים. כלומר שהרגישות או הסגוליות זהה לטעויות החיוביות או השליליות (התהליך מאבחן חולים כבריאים או בריאים כחולים ממש כפי שמאבחן בריאים או חולים נכונה). תהליך זהו הינו חסר ערך כאשר אחוז זיהוי החולים המתגלים בתוצאה חיובית של המבדק (כלומר הרגישות) זהה לאחוז גילוי (מוטעה) של בריאים מבין החולים כלומר ה-fpr ואמנם:

$$\frac{a}{a+c} = \frac{b}{b+d}$$

i.e.

$$ab + ad = ab + bc$$

i.e.

$$ad = bc$$

$$or = \frac{ad}{bc} = 1$$

מכאן, בתהליך חסר ערך יחס הסיכויים לזהו (בטבלת מדדי הזהו, בטבלה 2) = 1.

ובדומה: תהליך זהו הינו חסר ערך כאשר אחוז זיהוי הבריאים המתגלים על ידי תוצאה שלילית של המבדק (הסגוליות), זהה לאחוז גילוי (מוטעה) של בריאים מבין החולים כלומר ה-fnr כלומר:

$$\frac{d}{b+d} = \frac{c}{a+c}$$

i.e.

$$cd + ad = cd + bc \text{ i.e.,}$$

$$ad = bc, \text{ or } = \frac{ad}{bc} = 1$$

### 6.5.2 משמעות קלינית של or

לכן יחס הצולב בטבלת הזהוי יש גם משמעות מעשית לבחירת תהליך זהוי לצורך בריאות הציבור או החלטה לפי עלות הזהוי (המאפשר התחשבות בעלויות ובסיכונים):

#### 6.5.2.1 יחס הסיכויים מאפשר הערכת לזהות נכון למצב מחלה לעומת זהוי שגוי למצב המחלה

$$\text{or} = \frac{\text{sensitivity} * (1 - \text{fpr})}{(1 - \text{sensitivity}) * \text{fpr}} = \frac{\text{odds}(\text{sensitivity})}{\text{odds}(\text{fpr})} = \frac{\text{odds of detecting a disease}}{\text{odds of wrong detection of a disease}}$$

#### 6.5.2.2 יחס הסיכויים מאפשר הערכת זהוי נכון של העדר מחלה לעומת זהוי שגוי של העדר מחלה

$$\text{or} = \frac{(1 - \text{fnr}) * \text{specificity}}{\text{fnr} * (1 - \text{specificity})} = \frac{\text{odds}(\text{specificity})}{\text{odds}(\text{fnr})} = \frac{\text{odds of detecting non-disease}}{\text{odds of wrong detection of non-disease}}$$

### 6.6 נסכם משמעות היחס הצולב לאבחון

ככל שערך OR (הזהה ל- or) גבוה יותר המבדק טוב יותר. ככל ש-OR גדול יותר, אובחנו יותר נכון גם חולים כאשר היה תהליך אבחנתי חיובי, וגם את אלו ללא המחלה כשאין מחלה. פחות טעינו באבחנת מחלה כשיש מחלה או באבחנת העדר מחלה כשאין מחלה. בקיצור: המבדק (של מחלה) טוב יותר! קימים שלושה מצבים עיקריים:

$$\text{OR} = 1$$

המבדק איננו מוסיף דבר. אחוז ההסתברות של אבחון נכון זהה לאחוז הטעויות. המבדק חסר ערך.

$$\text{OR} < 1$$

ההסתברות שתהליך האבחנתי חיובי יאבחן נכונה מחלה או העדרה קטנה מהסתברות שהמבדק שלילי יטעה. אם כך, המבדק מסוכן ומטעה!.

$$\text{OR} > 1$$

המבדק טוב. יש אבחנות נכונות יותר מאשר אבחנות מוטעות.

### 6.7 נסכם משמעות יחס צולב של or לזהוי

ככל שערך or (הזהה ל- OR) גבוה יותר המבדק טוב יותר, וזהו נכון יותר גם חולים כאשר היה תהליך אבחנתי חיובי, וגם נבדקים ללא המחלה כשאין מחלה. התוצאה טעינו פחות (בזהוי מחלה כשיש מחלה וזהוי העדר מחלה כשאין מחלה). בקיצור: המבדק (של מחלה) טוב יותר!

קימים שלושה מצבים עיקריים:

or = 1

המבדק איננו מוסיף דבר.

אחוז (ההסתברות של) זהו נכון זהה לאחוז של טעויות... המבדק חסר ערך.

or < 1

ההסתברות שתהליך זהו חיובי יזהה נכונה מחלה (מאובחנת) או העדר מחלה קטנה מהסתברות שהמבדק שלילי יטעה). אם כך, המבדק מסוכן ומטעה!.

or > 1

המבדק טוב. יש יותר בדיקות זהו נכונות יותר מאשר מוטעות

## 7 דיוק כולל ויעילות התהליך אבחנתי

בפרק זה נסכם ההתייחסות לדיוק הכולל (יעילות) התהליך כפי שכבר פורט בפרקים קודמים הדיוק של תהליך אבחנתי יכול להמדד על פי אחוזי ההצלחות לאבחון נכון של מחלה או העדר מחלה. דיון מפורט נמצא במאמרנו

Grunau G, Linn S. Detection and Diagnostic Overall Accuracy Measures of Medical Tests.

Rambam Maimonides Med J 2018;9 (4):e0027. doi:10.5041/RMMJ.10351

### 7.1 מדדי דיוק של אבחנה

מדד אפשרי לדיוק כולל של תהליך אבחנתי באוכלוסייה צריך להתחשב בהמצאות וגם בגודל האוכלוסייה כלומר

$$\frac{A+D}{A+B+C+D} = \frac{TP+TN}{N}$$

או באמדן

$$\frac{A+D}{A+B+C+D} = \frac{PPV * (A+B) + NPV * (C+D)}{A+B+C+D}$$

במחלה נדירה A ו-C קטנים. לכן הדיוק יהיה בערך

$$\frac{PPV * (A+B) + NPV * (C+D)}{A+B+C+D} \approx \frac{PPV * B + NPV * D}{B+D}$$

או בחישוב בדרך אחרת של דיוק כולל

*sensitivity \* prevalence = number of (correctly) detected cases =  $N_i$*

*specificity \* (1 - prevalence) = number of (correctly) detected non-cases (healthy) =  $N_0$*

*Let N be the total population*

$$\text{accuracy in population (\%)} = \frac{N_i + N_0}{N} = \frac{A+D}{A+B+C+D}$$

נפתח בדרך נוספת

$$\begin{aligned}
 \text{Diagnostic accuracy} &= \\
 &= \text{sensitivity} * \text{prevalence} + \text{specificity} * (1 - \text{prevalence}) = \\
 &= PPV * P(T+) + NPV * P(T-) = \\
 &= PPV * P(T+) + NPV * [1 - P(T+)]
 \end{aligned}$$

וכידוע ממשפט בייס

$$P(T+) = \frac{A+B}{A+B+C+D}, \quad P(T-) = \frac{C+D}{A+B+C+D}$$

$$\text{diagnostic accuracy} = PPV * P(T+) + NPV * [1 - P(T+)] =$$

$$\begin{aligned}
 &= \frac{A}{A+B} * \frac{A+B}{A+B+C+D} + \frac{D}{C+D} * \frac{C+D}{A+B+C+D} = \\
 &= \frac{A+D}{A+B+C+D}
 \end{aligned}$$

## 7.2 מדדי זיוק של זהוי

בחלק מספרי הלימוד מוצע מדד ACCURACY OVERALL המראה את אחוז התשובות הנכונות בטבלת המחקר המלאכותית, המתחשבת ברגישות ובסגוליות בלבד

$$\text{overall accuracy} = \frac{a+d}{a+b+c+d}$$

ואולם, למדד זה אין משמעות מבחינה קלינית והוא מטעה כיון שנמדד באוכלוסיה עם המצאות שרירותיות ומלאכותיות.

## 8. אנלוגיה לאפידמיולוגיה סיבתית (אנליטית)

אפידמיולוגיה סיבתית (אנליטית) מנסה לזהות גורמי סיכון המביאים לתחלואה ועיקרה בדיקת הקשר בין גורמי סיכון והופעת מחלה. נשואת טבלאות האבחון בעזרת בדיקה רפואית (טבלה 1) וטבלת הזהוי (טבלה לטבלאות הנהוגות מחקר אפידמיולוגי אטיולוגי.

### 8.1 סוג המחקר האפידמיולוגי לפי כוון המחקר, direction, ולפי התיזמון, timing

#### 8.1.1 תיזמון מחקר אפידמיולוגי אטיולוגי timing

##### 8.1.1.1 מחקרים רטרוספקטיביים

מחקרים אטיולוגיים אפידמיולוגיים שמתנהלים לאחר שיודעים את מצב המחלה, כלומר החוקר נמצא לאחר שקרתה התוצאה, קרויים רטרוספקטיביים- אנחנו מביטים spect אחורה retro, לכוון הנתונים. למשל, מחקר מעקב רטרוספקטיבי, או מחקר מקרה ביקורת רטרוספקטיבי.

##### 8.1.1.2 מחקרים פרוספקטיביים

מחקרים אטיולוגיים אפידמיולוגיים שמתנהלים לפני שקרתה המחלה והחוקר אינו מודע לתוצאה. מחקרים אילו קרויים פרוספקטיביים- אנחנו מביטים spect קדימה pro, וממתינים לתוצאות.

#### 8.1.2 כוון מחקר אפידמיולוגי אטיולוגי directionality

##### 8.1.2.1 forward directionality מחקר מעקב

מחקרים אטיולוגיים אפידמיולוגיים שבהם הקבוצות המשוות מוגדרות לפי החשיפה לגורמי הסיכון. רק לאחר הגדרת הקבוצות לפי גורמי הסיכון חוקרים את המחלה ולכן המחקרים הם בכוון קדימה כמו בטבע: גורם לפני תוצאה. לכן יקראו forward direction. אלו הם מחקרי מעקב (שיכולים להיות פרוספקטיביים כשהחוקר מלווה את הקבוצות עד להופעת המחלה, או רטרוספקטיביים כשהחוקר מבצע את המחקר לאחר שקרתה המחלה).

##### 8.1.2.2 backward directionality מחקר מקרה ביקורת

מחקרים אטיולוגיים אפידמיולוגיים שבהם הקבוצות המשוות מוגדרות לפי התוצאה, כלומר מצב המחלה ידוע. אלו הם מחקרים בכוון אחורה להתרחשויות בטבע. אנחנו מגדירים קבוצות המחקר לפי התוצאה, המחלה, לפני שבדקים את גורמי הסיכון. לכן backward direction. למשל מחקרים שבהם הקבוצות המשוות מוגדרות לפי המחלה- חולים לעומת ביקורת.. אלו הם מחקרי מקרה ביקורת שיכולים להיות רק רטרוספקטיביים שכן החוקר מבצע המחקר לאחר שמחלה קרתה ובודק אחורה את החשיפה.

#### 8.2 אלגברה של מחקר מקרה ביקורת כוון אחורה backward direction

כאשר כוון המחקר הנו מהתוצאה (המחלה) לגורם (החשיפה לגורם הסיכון), המחקר נקרא מחקר מקרה ביקורת, case control study. קבוצות המחקר המשוות מוגדרות על פי התוצאה, המחלה (למשל: סרטן ריאה), ומבררים האם היו חשופים בעבר לגורם הסיכון (האם עישנו בעבר בדרך כלל לפני שנים רבות).

1. ניתן לחשב אחוז החשיפה לגורם הסיכון (נניח, עישון), מבין החולים. אחוז זה הנו אחוז החשיפה אצל החולים.
2. ניתן לחשב אחוז החשיפה לגורם הסיכון (נניח, עישון), מבין אלו שלא חלו (קבוצת הבקרה). אחוז זה הנו אחוז החשיפה אצל הלא החולים.

גורם הסיכון

		E+	E-	
תוצאה: מחלה S	S+	A	B	A+B
	S-	C	D	C+D

### הערה מתודולוגית להצגת הטבלאות

במחקר אפידמיולוגי אתיולוגי המחלה (המסומנת כאן ב S) הנה התוצאה מחשיפה E גורמי סיכון. לכן המחלה הנה בשורות של הטבלה.

במחקר של בדיקות רפואיות, מה שקרוי לעיתים אפידמיולוגיה קלינית, שהוא הנושא העיקרי בספר זה, המחלה S הנה הגורם שמביא לתוצאה של מבחן T חיובי או שלילי. לכן המחלה S הנה בטורים של הטבלה כגורם האנלוגי ל E במחקר אנליטי-סיבתי.

נבחן את מרכיבי הטבלה (כנהוג באפידמיולוגיה סיבתית (סיבתית)):

הסימן S+ מסמן את קיום המחלה Sickness, למשל סרטן ריאה). S- מסמן את העדר המחלה

הסימן e מסמן את החשיפה exposure לגורם הסיכון:

E+ מראה שהיתה חשיפה; E- מראה שלא היתה חשיפה.

A המקרים בהם היתה מחלה והנבדקים היו חשופים לגורם הסיכון (עישנו). מנקודת מבט של זהו גורם אתיולוגי אלו הם ה- true positives (TP)

B המקרים בהם היתה מחלה והנבדקים לא חשופים לגורם הסיכון (לא עישנו). מנקודת מבט של זהו גורם אתיולוגי אלו הם ה- false positives (FP).

C המקרים בהם לא היתה מחלה והנבדקים כן היו חשופים לגורם הסיכון (עישנו). אלו הם השליליים המדומים (מנקודת מבט של זהו האטיולוגיה כלומר ה- false negatives (FN).



D המקרים בהם לא היתה מחלה והנבדקים לא היו חשופים לגורם הסיכון, כלומר לא עישנו כלומר ה- true (TN) negatives

מובן שעמודות השוליים בטבלה מתארות את תת- האוכלוסיות הבאות באוכלוסית הנבדקים: A + B הינם כלל החולים.

C + D הינם כלל הבריאים שנבחרו כקבוצת?? ביקורת.

שימו לב כי הגדרנו את קבוצות המחקר שלנו על פי **המידע התוצאתי**! כלומר המחלה שנגרמה על ידי גורם הסיכון. אנו קובעים את גודל הקבוצות המשוות על פי התוצאה (כאן: המחלה) ומשום כך אין משמעות כלל ל- A+C או B+D. המדדים הרלוונטיים לדיון כאן הם אחוזי החשיפה. אחוז החשיפה מבין החולים הנו

$$E_{S+} = \frac{A}{A+B}$$

אחוז החשיפה מבין הבריאים הנו

$$E_{S-} = \frac{C}{C+D}$$

היחס של אחוזי החשיפה הנו

$$\frac{E_{S+}}{E_{S-}} = \text{exposure ratio} = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

יחס זה איננו מענין אותנו בדרך כלל כיון שאיננו מראה את היחס בין החולים לבריאים לאחר חשיפה או בהעדר חשיפה (אלא מראה את היחס בין החשופים ללא חשופים מבין החולים או הבריאים).

משום כך נוהגים באפידמיולוגיה סיבתית (סיבתית) להסתמך על הסיכויים ויחס הסיכויים שהוא אמדן ליחס הסיכויים (יחס ההסתברויות למחלה הניתן לחישוב רק במחקר מעקב).

יחס הסיכויים של חשיפה בעבר אצל החולים ולא חולים הנו

$$\frac{\frac{A}{B}}{\frac{C}{D}} = \text{exposure odds ratio} = \text{EOR} = \frac{AD}{BC}$$

יחס סיכויי החשיפה איננו מעניין לכשעצמו (מעניין אותנו התוצאה של חשיפה ולא החשיפה בעבר לאחר מחלה קיימת).

אולם, כידוע, יחס סיכויי החשיפה זהה מספרית ליחס סיכויי המחלה- שהוא כבר מדד המעניין אותנו כיון שהוא קרוב בערכו כאמור ליחס הסיכונים של מחלה אצל אלו שחשופים לעומת אלו שאינם חשופים.

$$\text{Disease odds ratio} = \text{DOR} = \frac{\frac{A}{C}}{\frac{B}{D}} = \frac{AD}{BC}$$

### 8.3 אנלוגיה: מדדי אבחון ומדדי סיבתיות במחקר מקרה ביקורת

מבנה מחקר בצורת מחקר מקרה ביקורת אנלוגית לחישוב ה- PPV וה- NPV:

בטבלה 1 של מדדי אבחנה, הגורם לבדיקה להיות חיובית הנה המחלה (בטורים) האנלוגית לחשיפה לגורם סיכון באפידמיולוגיה אנליטית.

הדגימה (או קביעת הקבוצות המשוות) הנה לפי התוצאה (בשורות) גם במחקר מקרה ביקורת וגם בטבלה של הערכת תהליך אבחנתי 1 (עמ' 64).  
להלן טבלת השואה.

	אפידמיולוגיה סיבתית	אפידמיולוגיה קלינית
הגורם	E גורם סיכון כשיש חשיפה לגורם סיכון E+ כשאין חשיפה לגורם סיכון E-	המחלה S GOLD STANDARD למשל כשיש סרטן ריאה, S+ כשאין סרטן ריאה, S-
התוצאה	מחלה S (למשל סרטן ריאה) כשיש מחלה, S+ כשאין מחלה, S-	תבחין, בדיקה אבחנתית כשיש תוצאה חיובית, T+ כשאין תוצאה חיובית, T-

מכאן האנלוגיה במדדים בטבלה להלן

אפידמיולוגיה סיבתית		אפידמיולוגיה קלינית	
הסימן	ההסתברות	המדד	ההסתברות
E+s+	P(E+ S+)	PPV	P(S+ T+)

$E+s-$	$P(E S+)$	FPR	$P(S T+)$
$E-s-$	$P(E S-)$	NPV	$P(S T-)$
$E-s+$	$P(E+ S-)$	FNR	$P(S+ T-)$

באפידמיולוגיה קלינית של הערכת בדיקות רפואיות: **הגורם** הנו המחלה אשר גורמת לתוצאת הבדיקה. יש קושי אינטואיטיבי להבין שהמחלה היא הגורם (לתוצאות הבדיקה) משום שבדרך כלל חוקרים גורמי סיכון למחלה. משום כך כמה מספרי הלימוד טועים בתאור האנלוגיה של האפידמיולוגיה הקלינית לעומת האפידמיולוגיה האנליטית.

מצב המחלה הנכון הנו ה- GOLD STANDARD אשר על פיו בוחנים את תוצאות הבדיקה

הגורם מצב המחלה S

S+

S-

תוצאה:  
הבדיקה T

T+	A	B	A+B
T <sub>-</sub>	C	D	C+D

באפידמיולוגיה אנליטית סיבתית הגורם הנו גורם הסיכון מביא לתוצאה של מחלה. במחקר מקרה ביקורת הקבוצות המשוות **נדגמות לפי מצב המחלה**, ובדקים רטרוספקטיבית מה היתה החשיפה לגורמי הסיכון.

גורם הסיכון

E+

E-

תוצאה:

S+	A	B	A+B
----	---	---	-----

מחלה	S-	C	D	C+D
------	----	---	---	-----

#### 8.4 מדדי סיבתיות (סיבתיות) במחקר מעקב

כאמור לעיל, אפידמיולוגיה סיבתית (סיבתית) עיקרה בדיקת הקשר בין גורמי סיכון והופעת מחלה.

במחקר מעקב הקבוצות מוגדרות ונדגמות לפי גורמי הסיכון, ובודקים מה היה מצב המחלה לאחר החשיפה

גורם הסיכון

		E+	E-
תוצאה:	S+	a	b
מחלה	S-	c	d
		a+c	b+d

כאשר כוון המחקר הנו מהגורם לתוצאה, המחקר נקרא מחקר מעקב: follow-up. קבוצות המחקר המשוות מוגדרות על פי גורם הסיכון risk factor (למשל: מעשנים ולא מעשנים, או חשופים לחומר מסרטן כמו אזסבסט או לא חשופים לחומר זה). עוקבים אחריהן עד תום התקופה שבה יכולה להופיע המחלה בדרך כלל שנים רבות.

מחשבים את אחוז המחלה, נניח סרטן ריאה, מבין החשופים ה- exposed (למשל המעשנים). אחוז זה הנו הסיכון למחלה (ההסתברות למחלה)  $R = \text{Risk}$  מבין החשופים לגורם הסיכון המסומן כ- 1 או  $i$  (אינדקס) או  $e$ , *exposure*.

$$R_e = R_1 = \frac{a}{a+c}$$

מחשבים את אחוז המחלה, נניח סרטן ריאה, מבין אלו שלא היו חשופים ה- non-exposed (למשל הלא המעשנים). אחוז זה הנו הסיכון למחלה (ההסתברות למחלה) Risk מבין הלא חשופים לגורם הסיכון המסומן כ- 0 או not exposed (ne)

$$R_{ne} = R_0 = \frac{b}{b+d}$$

מחשבים את היחס ביניהם שהוא הסיכון היחסי

$$\frac{R_e}{R_{ne}} = \frac{R_1}{R_0} = \text{Risk Ratio} = \text{Relative Risk} = \text{RR}$$

וניתן לחשב גם את ההבדל בסיכונים שנהוג לכנותו הסיכון המוחלט.

$$R_e - R_{ne} = R_1 - R_0 = \text{Risk Difference} = \text{Absolute Risk} = \text{RD}$$

#### 8.5 משפט בייס במחקר מקרה ביקורת

כאמור במחקר מקרה ביקורת דוגמים חולים ובריאים, ומנסים לודא מה היתה החשיפה לגורמי סיכון בעבר. הנתונים אם כך הן הסתברויות של חשיפה מותנות במצב המחלה. אבל לבירור סיבתיות אנחנו מעוניינים בהסתברויות המחלה כשנתון מצב החשיפה לגורמי סיכון. כדי להפוך את ההסתברויות, נשתמש במשפט בייס. משפט בייס תקף כמובן בצורה אנלוגית לחישוב הסתברויות מותנות באפידמיולוגיה אנליטית (סיבתית) ואפידמיולוגיה קלינית (הערכת בדיקות מעבדה).

נתונים שאפשר לקבל ממחקר מקרה ביקורת הנם אם כך: אחוזו אלו שהיו חשופים לגורם הסיכון מבין החולים, כלומר ההסתברות לחשיפה אם ידוע שהנבדקים חולים.

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

אחוזו אלו שהיו חשופים מבין הבריאים, כלומר ההסתברות לחשיפה אם ידוע שהנבדקים אינם חולים.

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

אחוזו אלו שלא היו חשופים מבין החולים, כלומר ההסתברות להעדר חשיפה אם ידוע שהנבדקים חולים.

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

אחוזו אלו שלא היו חשופים מבין הבריאים, כלומר ההסתברות להעדר חשיפה אם ידוע שהנבדקים אינם חולים.

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

נחשב בעזרת משפט בייס את הסיכון לחלות אצל אלו שהיו חשופים

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

נחשב את הסיכון לחלות אצל אלו שלא היו 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, גם במחקר "מקרה ביקורת" אנו מעוניינים ביחס בין הסיכון לחלות אצל אלו שהיו חשופים, לסיכון לחלות אצל אלו שלא היו חשופים. 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.

$$RR = \frac{R_1}{R_0} = \frac{Risk_1}{Risk_0}$$

נציב הערכים לעיל:

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

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

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

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

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

כלומר:

במחקר מקרה ביקורת, ה-RR הנו היחס בין **סכויי ההסתברות** שיש חשיפה לגורם הסיכון אצל החולים, **לסכויי** החשיפה בכלל האוכלוסיה.

אם אצל חולי אזבסטוזיס יש סכון (risk) הסתברותי של 1 ל-10 שנחשפו לאזבסט בעבודתם. הסיכוי (odds) לחשיפה לאזבסט באוכלוסיה הכללית הנו, נניח 1 ל-100 הרי שיחס הסיכון למחלה אצל העובדים הנו RR הנו 1,000. העובדים בסיכון פי 1,000 מהצפוי לפי יחס הסיכויים באוכלוסיה הכללית!  
מכאן:

$$oddsP(E+ | S+) = RR * oddsP(E+)$$

הביטוי זה אנלוגי- ובכוון הפוך מבחינת גורם- תוצאה - לבטוי הידוע לגבי סכויי ערכי האבחון באפידמיולוגיה קלינית.

$$odds PPV = odds P(S+|T+) = PLR * odds P(D+)$$

### 8.5.1 הצורך לדעת את אחוז החשיפה מנתונים חיצוניים

על פי משפט בייס יש לדעת את אחוז המצאות המחלה  $P(E+)$ . אבל מנתוני המחקר אין בידנו את אחוז החשיפה באוכלוסיה הכללית אינו ידוע. שהרי בחרנו אוכלוסית חולים או ביקורת לפי רצוננו במחקר מקרה ביקורת. מכאן, כדי להעזר בנוסחת בייס צריך לדעת את אחוז החשיפה מנתונים שמחוץ למחקר.

### 8.6 מדדי זהוי אנלוגיה למחקר מעקב (או נסוי קליני)

האנלוגיה מאופינת כדלקמן

- צורת מחקר מעקב אנלוגית לחישוב ה- sensitivity וה- specificity.
- הגורם לתוצאת בדיקה להיות חיובית הנה המחלה.
- הגורם לבדיקה להיות שלילית ( עדות לבריאות) הנה העדר המחלה.
- הדגימה (או קביעת הקבוצות המשוות) הנה לפי הגורם (בטורים).
- באפידמיולוגיה אנליטית במחקר מעקב הגורם הנו גורם הסיכון
- באפידמיולוגיה קלינית במחקר לבדיקת יכולות הזהוי של בדיקה רפאית בטבלה 2 - מצב מחלה (או העדר מחלה) הוא הגורם לתוצאת הבדיקה להיות חיובי (או שלילי בהתאמה). נשווה בטבלאות להלן.

אפידמיולוגיה סיבתית	אפידמיולוגיה קלינית	
<p>E גורם סיכון</p> <p>כשיש חשיפה לגורם סיכון למשל עישון</p> <p>E+</p> <p>כשאין חשיפה לגורם סיכון למשל עישון</p> <p>E-</p>	<p>המחלה למעשה, S</p> <p>GOLD STANDARD</p> <p>כשיש מחלה (למשל סרטן ריאה),</p> <p>S+</p> <p>כשאין מחלה</p> <p>S-</p>	הגורם
<p>מחלה S</p> <p>S+ יש מחלה</p> <p>S- אין מחלה</p>	<p>תוצאות הבדיקה T</p> <p>T+ בדיקה חיובית</p> <p>T- בדיקה שלילית</p>	התוצאה



אפידמיולוגיה קלינית של מדדי זהוי לעומת מדדי סיבתיות של מחקר מעקב

אפידמיולוגיה סיבתית		אפידמיולוגיה קלינית	
הסימן	ההסתברות	המדד	ההסתברות
$R_e = R_1 = \frac{a}{a+b}$	$P(S+ E+)$	sensitivity = $\frac{a}{a+c}$	$P(T+ S+)$
אין מדד מקובל $= 1 - R_1 \frac{b}{a+c}$	$P(S- E+)$	fnr = $\frac{b}{a+c}$	$P(T- S+)$
אין מדד מקובל $= 1 - R_0 \frac{d}{b+d}$	$P(S- E-)$	specificity = $\frac{d}{b+d}$	$P(T- S-)$
$R_{ne} = R_0$	$P(S+ E-)$	fpr = $\frac{b}{b+d}$	$P(T+ S-)$

אפידמיולוגיה סיבתית		אפידמיולוגיה קלינית	
נוסחה	מדד	נוסחה	מדד
$RR = \frac{R_e}{R_{ne}} = \frac{R_1}{R_0} = \frac{a}{a+c} \bigg/ \frac{b}{b+d}$	RR	$plr = \frac{\text{sensitivity}}{1 - \text{specificity}} = \frac{a}{a+c} \bigg/ \frac{b}{b+d}$	plr
$or = \text{exposure odds ratio} = \frac{ad}{bc}$	or	<p>היחס הצולב</p> $or = \frac{plr}{nlr} = \frac{ad}{bc}$	or
אין מדד מקובל		$nlr = \frac{fnr}{tnr} = \frac{c}{a+c} \bigg/ \frac{d}{b+d} = \frac{1 - \text{sensitivity}}{\text{specificity}} =$ $= \frac{P(T- S+)}{P(T- S-)} = \frac{[1 - \frac{a}{a+c}]}{\frac{d}{b+d}}$	nlr
אין מדד מקובל		$nlr_s = \frac{tnr}{fnr} = \frac{d}{b+d} \bigg/ \frac{c}{a+c} = \frac{\text{specificity}}{1 - \text{sensitivity}} =$ $= \frac{P(T- S-)}{p(T- S+)} = \frac{d}{b+d} \bigg/ [1 - \frac{a}{a+c}]$	nlr <sub>s</sub>

## 8.6.1 אנלוגיה של שימוש בבייס לחישוב חשיפה במחקר מעקב

באפידמיולוגיה קלינית נעשה שימוש בנוסחת בייס

$$P(D+|T+) = PPV = \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})}$$

אפידמיולוגיה סיבתית		אפידמיולוגיה קלינית	
נוסחה	מדד	נוסחה	מדד
$RD = R_e - R_{ne} = R_1 - R_0 =$ $= \frac{a}{a+c} - \frac{b}{b+d}$	RD	$J = \text{sensitivity} - \text{fpr} = \frac{a}{a+c} - \frac{b}{b+d}$ $J = \text{specificity} - \text{fnr} = \frac{d}{b+d} - \frac{c}{a+c}$	J
$\frac{1}{RD} = \frac{1}{[R_e - R_{ne}]} = \frac{1}{[R_1 - R_0]}$	NNT	$\frac{1}{J} = \frac{1}{(\text{sensitivity} - \text{fpr})} =$ $= \frac{1}{\left(\frac{a}{a+c} - \frac{b}{b+d}\right)}$	1/J
$\frac{1}{RD} = \frac{1}{[R_e - R_{ne}]} = \frac{1}{[R_1 - R_0]}$	NNT	$\frac{1}{J} = \frac{1}{(\text{specificity} - \text{fnr})} =$ $= \frac{1}{\left(\frac{d}{b+d} - \frac{c}{a+c}\right)}$	1/J
Attributable risk percent in the exposed $\frac{OR-1}{OR}$	$AR_{e\%}$	$\frac{PSI}{PPV}$	מדדי ערך (יחוס) אבחנות
Attributable risk percent in the exposed $\frac{R_1 - R_0}{R_1} = \frac{RR-1}{RR}$	$AR_{e\%}$	$\frac{J}{\text{sensitivity}}$	מדדי ערך (יחוס) זהוי

prevalence of exposure באפידמיולוגיה סיבתית המדדים הרלוונטיים יהיו אחוז החשיפה

מבוטא על ידי הסיכונים  $R_0, R_1$

$P(E+ | D+) =$  probability of exposure among persons with disease =

$$= \frac{R_1 * prevalence_e}{R_1 * prevalence_e + R_0 * (1 - prevalence_e)}$$

בדומה, בהסתמך על מחקר מעקב, נוכל לחשב מה הסיכוי שאדם חולה (למשל במחלת סרטן) – היה חשוף בעבר לחומר מסרטן. לכך יש חשיבות לעיתים בתביעות משפטיות באפידמיולוגיה קלינית נעשה-שימוש בנוסחת בייס ל טעויות החיוביות כזכור

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

$$= \frac{\frac{b}{b+d}(1 - prevalence)}{\frac{a}{a+c}(prevalence) + \frac{b}{b+d}(1 - prevalence)}$$

$$FPR = P(S- | T+) =$$

$$= \frac{(1 - specificity)(1 - prevalence)}{(sensitivity)(prevalence) + (1 - specificity)(1 - prevalence)}$$

בדומה באפידמיולוגיה סיבתית נכתוב

$P(E- | D+) =$  probability of no exposure among persons with disease =

$$= \frac{R_0 * (1 - prevalence_e)}{R_1 * prevalence_e + R_0 * (1 - prevalence_e)}$$

כך, בהסתמך על מחקר מעקב, נוכל לחשב מה הסיכוי שאדם חולה (למשל במחלת סרטן) – לא היה חשוף בעבר לחומר מסרטן. לכך יש לעיתים חשיבות בתביעות משפטיות.

למשל ניתן יהיה לאמוד את הסיכוי ODDS לחשיפה  $EO$  אצל החולים לעומת אי חשיפה אצל אלו שחולים

$$EO_{(among\ diseased\ persons)} = EO_1 = \frac{P(E+ | D+)}{P(E- | D+)} = \text{exposure ratio in the diseased persons} =$$

$$= \frac{R_1 * prevalence_e}{R_0 * (1 - prevalence_e)} * \left[ \frac{R_1 * prevalence_e + R_0 * (1 - prevalence_e)}{R_1 * prevalence_e + R_0 * (1 - prevalence_e)} \right] =$$

$$= \frac{R_1 * prevalence_e}{R_0 * (1 - prevalence_e)} = RR * prevalence_e \text{ odds}$$

או בקיצור

$$EO_{diseased} = RR * prevalence_e \text{ odds}$$

### 8.6.2 אנלוגיה של מחקר מעקב ל- NPV ו- FNR

ניתן לחשב מה הסיכוי שאדם אשר לא חלה לא היה חשוף לחומר המסרטן.  
באפידמיולוגיה קלינית נעשה-שימוש בנוסחת בייס כזכור

$$P(S- | T-) = NPV = \frac{specificity * (1 - prevalence)}{specificity * (1 - prevalence) + (1 - sensitivity) * prevalence}$$

בדומה לכך באפידמיולוגיה סיבתית (סיבתית) נכתוב

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

= probability of not being exposed among persons without disease =

$$= \frac{(1-R_0) * (1-prevalence_e)}{(1-R_0) * (1-prevalence_e) + (1-R_1) * prevalence_e}$$

בדומה נחשב המדדים האנלוגים ל FNR לפי נוסחת בייט

$$FNR = P(S+ | T-) = \frac{fnr * prevalence}{fnr * prevalence + specificity * (1 - prevalence_e)} =$$

$$= \frac{(1 - sensitivity) * prevalence}{(1 - sensitivity) * prevalence + specificity * (1 - prevalence_e)}$$

באנלוגיה במחקר מעקב נוכל לאמוד סיכויי החשיפה בעבר אצל חולים ובריאים היום

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

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

ולכן

*probability of being exposed among persons without disease =*

$$= \frac{(1 - R_1) * prevalence_e}{(1 - R_0) * (1 - prevalence_e) + (1 - R_1) * prevalence_e}$$

$$EO_{(nondiseased)} = EO_0 = \frac{P(E+|D-)}{P(E-|D-)} = \text{exposure ratio in the non diseased persons} =$$

$$= \frac{(1-R_1) * prevalence_e}{(1-R_0) * (1-prevalence_e) + (1-R_1) * prevalence_e} \Bigg/ \frac{(1-R_0) * (1-prevalence_e)}{(1-R_0) * (1-prevalence_e) + (1-R_1) * prevalence_e} =$$

$$= \frac{(1-R_1) * prevalence_e}{(1-R_0) * (1-prevalence_e)} \left[ \frac{(1-R_0) * (1-prevalence_e) + (1-R_1) * prevalence_e}{(1-R_0) * (1-prevalence_e) + (1-R_1) * prevalence_e} \right] =$$

$$= \frac{(1-R_1)}{(1-R_0)} prevalence\ odds$$

כיון שההסתברויות הן מתוך הבריאים, הרי למעשהאנו עוסקים בסיכויים להיות חשוף בקבוצה שאינם חולים

$$ER_{(nondiseased)} = \text{exposure odds among the nondiseased} = OE_{non\ diseased}$$

לכן

$$EO_{(nondiseased)} = \frac{(1-R_1)}{(1-R_0)} prevalence_e\ odds$$

מנוסחאות לעיל ניתן לחשב את יחס הסיכנוים, זה היחס צולב של חשיפה של חולים ולא חולים, שהוא לפי משפט בייס יחס הסיכנויים של המחלה.

$$\begin{aligned}
EOR = \text{exposure odds ratio} &= \frac{ER_{(diseased)}}{ER_{(nondiseased)}} = \\
&= \frac{EO_1}{EO_0} = \\
&= \frac{RR * \text{prevalence}_e \text{ odds}}{\frac{(1 - R_1)}{(1 - R_0)} \text{ prevalence}_e \text{ odds}} = \\
&= \frac{RR}{\frac{(1 - R_1)}{(1 - R_0)}} = \frac{\frac{R_1}{R_0}}{\frac{(1 - R_1)}{(1 - R_0)}} = \frac{\frac{R_1}{(1 - R_1)}}{\frac{R_0}{(1 - R_0)}} = \\
&= \frac{\text{odds } R_1}{\text{odds } R_0} = \text{disease odds ratio} = DOR
\end{aligned}$$

### 8.7 בדיקת ההסתברות לחשיפה אצל חולים לעומת אלו שאינם חולים

כזכור חושבו מדדי האמינות trustability או trustworthiness לעיל שהם מדדי PPR ו-NPR. באנלוגיה למשוואות לעיל במחקר מעקב יהיה היחס בין ההסתברות לחשיפה אצל החולים לעומת הבריאים (כפי שנמצאו במחקר מעקב ועל פי חישובי משפט בייס). ליחס זה נקרא (exposure ratio , ER) באנלוגיה ל-

$$PPR = \frac{TPR}{FNR} = \frac{PPV}{FNR} = \frac{P(S+ | T+)}{P(S+ | T-)}$$

במחקר מקרה ביקורת באפידמיולוגיה אנליטית



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

$$= \frac{P(S+) P(S+ | E+) * P(E+)}{P(S-) P(S- | E+) * P(E+)} = \frac{P(S+) P(S+ | E+)}{1 - P(S+) P(S- | E+)} =$$

= disease prevalence odds \*disease odds among exposed

מסקנה: אפשר לחשב במחקר "מקרה ביקורת" את ההסתברות שהחולים היו חשופים בעבר לגורם הסיכון.  
היחס הזה הוא מכפלת סכויי ההמצאות לסכויי המחלה אצל אלו שנחשפו לגורם הסיכון

## 9. מדדים רציפים ובדידים של בדיקה רפואית ועקומות ROC

חלק גדול מהמדדים הקליניים הנם רציפים מישום שהביולוגיה ומגוון ההשפעות על הבריאות מביאים למגוון תוצאות בספקטרום רחב ורציף.

אולם ההחלטה הקלינית הנה בדרך כלל בינרית: חולה או בריא? מצריך טיפול או לא?.

כאשר בוחרים להגדיר משתנה רציף (למשל- רמות כולסטרול בדם, או לחץ דם) כמשתנה בדיד נקבעת רמה מסוימת שמבדילה בין "בריא" ל "חולה". משתנה עם שתי רמות נקרא משתנה דיכוטומי או בינרי.

מדוע לבחור הפרדה בין שתי רמות כאלו? בעיקר משום שהחלטות רבות ברפואה הן דיכוטומיות- כן או לא לטפל. ברפואה-הרופאים והחולים מעוניינים בדרך כלל בהכרעה דיכוטומית של מצב הבריאות. החלטה חולה או בריא. חולה זקוק לטיפול או לא.

### 9.1 נקודות חתך ומדדי זהו

נדון לדוגמה במדד רציף לחץ דם.

נוהגים לקבוע לחץ דם סיסטולי של 120 מ"מ כגבול עליון של הנורמה אצל אנשים צעירים.

כל ערך מעל לחץ דם 120 מ"מ יחשב פתולוגי מעלה חשד למחלה

כל ערך מתחת ל-120 מ"מ נחשב תקין

#### 9.1.1 נקודת חתך שמרנית ומדדי זהו

אולם, לאנשים מבוגרים יותר ניתן לחשוב על ערכי לחץ דם 140 כנקודת ההפרדה בין ערך פתולוגי לערך נורמלי. מובן, שהגדרה כזו נוטה להגדיר יותר אנשים כבריאים (זה יהיה נכון לעשות רק רק בקרב המבוגרים יותר). עולה סה"כ הבריאים ויהיו יותר אנשים עם טעויות שליליות  $fn$  ואנשים יוגדרו כבריאים למרות לחץ דם גבוה של 130 גם כשאינם בריאים. מכאן שה-  $fnr$  עולה. כיון שהרגישות הנה משלימה של ה טעויות השליליות:

$$\text{sensitivity} = 1 - fnr$$

מכאן שהרגישות תקטן כאשר אחוז הטעויות השליליות יגדל.

מאידך, יקטן מספר האנשים עם טעויות חיוביות-  $fp$  מכיון שפחות אנשים יוגדרו כחולים למרות לחץ דם של מעל 120 ויותר אנשים יוגדרו כבריאים. מכאן שה-  $fpr$  יורד. כזכור,

$$\text{specificity} = 1 - fpr$$

לכן, כאשר יקטן אחוז הטעויות החיוביות, הסגוליות תגדל.

מכאן שיש יחסי גומלין בין הרגישות והסגוליות כאשר מגדירים נקודת הפרדה במשתנה רציף.

## GS בנקודת חתך יותר שמרנית

S+ חולים      S- בריאים

תוצאות הבדיקה	T+	tp יורד	fp יורד
	T-	fn עולה	tn עולה
		tp+fn	fp+tn

## 9.1.2 נקודת חתך פחות שמרנית ומדדי זהוי

כשאנו קובעים נקודת חתך פחות שמרנית (יותר אבחון של מחלה), למשל ל.ד. סיסטולי 100 במקום 120. אזי מספר ה-fn יורד, פחות אנשים יוגדרו כבריאים למרות שהם חולים. מספר ה-fp עולה יותר אנשים יוגדרו כחולים למרות שאינם כך ויש להם מדידת לחץ דם של 120. כיון שהסה"כ בעמודות קבוע, נובע מכך שהרגישות תעלה והסגוליות תרד.

## GS בנקודת חתך פחות שמרנית

S+ חולים      S- בריאים

תוצאות הבדיקה	T+	tp עולה	fp עולה
	T-	fn יורד	tn יורד
		tp+fn	fp+tn

## 9.1.3 משמעות סטטיסטית של השפעת נקודות חתך על מדדי זהוי

מה המשמעות הסטטיסטית של קביעת נקודת החתך? ראו סעיף 2.3.4 לעיל. הסגוליות אנלוגית להסתברות השערת ה-0, והרגישות אנלוגית להסתברות השערת המחקר, כלומר לעוצמת הבדיקה, ה-power.

- בנקודת חתך שמרנית האפשרות לזהות מחלה (העוצמה) יורדת והיכולת לזהות מצב בריאות עולה.
- בנקודת חתך פחות שמרנית האפשרות לזהות מצב מחלה (העוצמה) עולה והיכולת לזהות מצב בריואת יורדת

**9.1.4 סיכום השפעת נקודת החתך על מדדי זהוי**  
 נסכם השפעת קביעת נקודת החתך על מדדי הזהוי.

להלן נציין שההשפעה זהה גם על מדדי האבחון באותה אוכלוסיה. המספרים ישתנו באוכלוסיות עם המצאות משתנה, אך כוון השנוי יהיה זהה גם באבחנות.

השפעת נקודת החתך על מדדי זהוי (מדגם של חולים ולא חולים)					
	tpr=sensitivity	fnr	tnr=specificity	fpr	קביעת CUTOFF POINT
9.2 נקודות חתך ומדדי אבחון	↓	↑	↑	↓	<p><u>יותר שמרנית</u> (פחות אבחון של מחלה),                      למשל ל.ד. סיסטולי 140 במקום 120</p> <p>מספר ה- <b>fn</b> עולה</p> <p>מספר ה- <b>fp</b> יורד</p>
	↑	↓	↓	↑	<p><u>פחות שמרנית</u> (יותר אבחון של מחלה),                      למשל ל.ד. סיסטולי 100 במקום 120</p> <p>מספר ה- <b>fn</b> יורד</p> <p>מספר ה- <b>fp</b> עולה</p>

משמעות הדיכוטומיזציה למדדי אבחון רציפים דומה למשמעות לגבי מדדי זהוי, שכן ההערכה של השפעת נקודות החתך נעשית באוכלוסיה מוגדרת, כלומר מחקר חתך (ראו פרק 5).

במצב זה מספרי האנשים שמאובחנים בטעות המדדי אבחון זהים למספרי האנשים שיזוהו בטעות במדדי זהוי.

המספרים ישתנו אם ההערכה תיעשה באוכלוסיות עם המצאות שונה, אך כוון השינוי יהיה זהה לכוון השינוי במדדי זהוי.

**9.2.1 נקודת חתך שמרנית ומדדי אבחון**

נבחן ערכי לחץ דם 140 כנקודת ההפרדה בין ערך פתולוגי לערך נורמלי. מובן, שהגדרה כזו נוטה להגדיר יותר אנשים כבריאים אפילו עם מדידת לחץ דם גבוהה (יהיה נכון לעשות רק בקרב המבוגרים יותר). סה"כ מספר אלו שייקבעו כבריאים (בדיקה שלילית) עולה – עם הרבה יותר טעויות שליליות כלומר **FN** עולה. יותר אנשים יוגדרו כבריאים כשהם חולים עם יתר לחץ דם. למשל אנשים יוגדרו כבריאים למרות לחץ דם גבוה של 130 גם כשאננם בריאים. מכאן שה- **FNR** עולה. ה **NPV** משלים של הטעויות השליליות יורד :

$$NPV = 1 - FNR$$

מאידך, יקטן מספר האנשים עם טעויות חיוביות-FP מכוון שפחות אנשים שיוגדרו כחולים אינם כך. מי שיש לו מעל 140 לחץ דם סיסטולי הוא חולה. מכאן שה-PPV עולה.

$$PPV = 1 - FPR$$

ככלל:

במדד רציף כשנקודת החתך עולה (יותר "שמרנית"), כרמה פתולוגית, יותר אנשים חולים נחשבים כבריאים, כלומר מספר החולים שלא מאובחנים ה-FN עולה ה-FNR עולה, על כן NPV יורד.

מאידך פחות אנשים בריאים מאובחנים בחולים יורד כלומר ה-FP יורד וה-FPR יורד. כמובן PPV עולה.

### GS נקודת חיתך שמרנית

		S+	S-	
תוצאות הבדיקה	T+	עולה TP	יורד FP	TP+FP
	T <sub>-</sub>	עולה FN	יורד TN	FN+TN

### 9.2.2 נקודת חתך פחות שמרנית ומדדי אבחון

כשאנו קובעים נקודת חתך פחות שמרנית (יותר אבחון של מחלה), למשל ל.ד. סיסטולי 100 במקום 120. אזי מספר ה-FN יורד, שכן פחות אנשים חולים (נניח עם יתר לחץ דם של 130) מאובחנים כבריאים (שכן הבדיקה מעל 100). מספר ה-FP עולה שכן יותר אנשים בריאים (נניח עם לחץ דם של 110) מאובחנים כחולים (כי הם עם מדידה מעל 100).

אם הסה"כ בשורות קבוע, FNR יורד ו-FPR עולה. לכן NPV עולה וה-PPV יורד.

### GS בנקודת חתך פחות שמרנית

		S+ חולים	S- בריאים	
תוצאות הבדיקה	T+	TP יורד	FP עולה	TP+FP
	T <sub>-</sub>	FN יורד	TN עולה	FN+TN

### 9.2.3 משמעות סטטיסטית של השפעת נקודות חתך על מדדי אבחון

ראו סעיף 2.3.4 לעיל. ה NPV אנלוגי לעוצמה של הבדיקה, וה- PPV אנלוגי להסתברות השערת ה-0, כלומר להסתברות העדר מחלה

- בנקודת חתך שמרנית האפשרות העוצמה יורדת והיכולת לזהות מצב מחלה (השערת ה-0 של הרופא) עולה.
- בנקודת חתך פחות שמרנית האפשרות לזהות מצב מחלה, עוצמת הבדיקה, עולה והיכולת לזהות מצב בריאות יורדת.

באוכלוסית היעד לאבחון קליני				
TNR=NPV	FNR	TPR=PPV	FPR	קביעת CUTOFF POINT
↓	↑	↑	↓	יותר שמרנית (פחות אבחון של מחלה), למשל ל.ד. סיסטולי 140 במקום 120 מספר ה-FN עולה, מספר ה-FP יורד
↑	↓	↓	↑	פחות שמרנית (פחות אבחון של מחלה), למשל ל.ד. סיסטולי 100 במקום 120 מספר ה-FN יורד, מספר ה-FP עולה

### 9.3 שיקולים בקביעת נקודת ההפרדה (הדיכוטומיזציה של בדיקה שיש לה תוצאות רציפות)

לכאורה מתחשבים ב-J, מדד יודן, כאשר רוצים לקבוע את נקודת ההפרדה הנכונה שכן אז ההפרדה היא עם רגישות מקסימלית וסגוליות מקסימלית. יש לזכור כי קיימים שיקולים חשובים יותר

1. חומרת המחלה. משתמעות מטעויות (בזהוי או באבחנה) מבחינה הסבל האנושי, ועלויות כספיות.
2. אפשרות לבדיקות חודרניות ועלות בדיקות נוספות שיהיה צורך לבצע לאור ממצאים שליליים או חיוביים.
3. ההמצאות של המחלה (האם המחלה נדירה או שכיחה)

בכל אחד מהמצבים האלו קימת התלבטות כיצד לקבוע את נקודת ההפרדה לדיכוטומיה שממנה נחשבת הבדיקה פתולוגית.

קביעה נקודה שבה הרגישות גבוהה קשורה לסגוליות נמוכה.

קביעת נקודה שבה הרגישות נמוכה קשורה לסגוליות גבוהה.

ולהפך :

קביעה נקודה שבה הסגוליות גבוהה קשורה לרגישות נמוכה.

קביעת נקודה שבה הסגוליות נמוכה קשורה לרגישות גבוהה.

ההחלטה תלויה בחומרת המצבים 1-3 כפי שיפורט להלן. ההחלטה על נקודת ההפרדה הדיכוטומית מתבססת על כך שבאותה המצאות- כאשר ה *prevalence* קבוע, מספר הטעויות השליליות או החיוביות זהה לגבי מדדי האבחון והזהוי כלומר

$$FN=fn$$

$$FP=fp$$

לכן כל שינוי במדדי זהוי יכתוב שינוי במדדי האבחון ולהפך- כל שינוי במדדי האבחון יכתוב שינוי במדדי זהוי. שנוי בהחלטה לגבי נקודת ההפרדה על פי אחד המרכיבים (רגישות או סגוליות או PPV או NPV) מכתוב שנוי בכל הפרמטרים האחרים באותה אוכלוסיה עם אותה המצאות.

### 9.3.1 חומרת המחלה ובחירת נקודת ההפרדה

#### 9.3.1.1 מחלה חמורה בעלות אנושית או כספית

קביעת נקודת ההפרדה של מדדי זהוי במחלה חמורה :

ככל שהמחלה חמורה יותר (למשל AIDS), תוצאות אי-הזהוי (זהוי שלילי) חמורות יותר. כך למשל ממומלץ לבחור בדיקה רגישה יותר לזהוי מנות דם נגועות ב- HIV : נבחר בדיקה רגישה יותר שתגלה את מירב דגימות הדם עם HIV וברור שמנות דם שלא יתגלו כנגועות תהינה באמת ללא HIV וכך יהיה rule out של מנה נגועה בטוח יותר.

במצב כזה נשאף שמספרי ה-  $fn$  וה-  $fnr$  יהיו קטנים יותר וה-  $sensitivity$  תהיה גדולה יותר.

לכן במדד רציף הסגוליות תהיה נמוכה יותר וה-  $fpr$  גבוה יותר ומכאן גם מספר ה-  $fp$  גבוה יותר : תהינה טעויות חיוביות רבות (זהוי מוטעה של מנות דם כנגועות למרות שאינן כאלו, יביא לפסילת מנות דם יקרות ללא הצדקה).

קביעת נקודת ההפרדה של מדדי אבחון במחלה חמורה

אם ה  $FP$  גבוה יותר הרי ה  $PPV$  יהיה נמוך יותר. ככל שהמחלה חמורה יותר (למשל AIDS), הבדיקה תהיה פחות טובה לאבחון. במצב בו מספר הטעויות השליליות נמוך מספר ה-  $FN$  יהיה נמוך יותר. לכן ה-  $FNR$  יהיה נמוך יותר לאותה המצאות וה-  $NPV$  גדול יותר. לסיכום : כפי שההגיון הבריא מורה. במחלה חמורה יותר (מבחינת סבל אנושי או עלויות) נשאף לרגישות גבוהה על חשבון הסגוליות שתהיה נמוכה יותר. ערכים מנבאים של אבחון חיובי  $PPV$  יהיו נמוכים יותר ואבחון שלילי  $NPV$  יהיו גבוהים יותר.

Cost (human, \$) ↑  
*desired* sensitivity ↑ i.e. specificity ↓ & fn ↓ fp ↑  
 FN ↓ & FP ↑  
 NPV ↑ & PPV ↓

### 9.3.1.2 קביעת נקודת ההפרדה של מדדי זהוי במחלה פחות חמורה

- קביעת נקודת ההפרדה של מדדי זהוי במחלה פחות חמורה.

ככל שהמחלה פחות חמורה יותר (למשל שפעת), תוצאות אי-הזהוי (זהוי שלילי) פחות חמורות. לכן רצוי לבחור בדיקה בעלת סגוליות גבוהה יותר שתגלה את מירב הבריאים.

במקרה של מדד רציף, הרגישות תהיה נמוכה יותר. ולכן – ה-*fn* גדול יותר. מכאן שמספר ה-*fn* יהיה גדול יותר. כלומר ה-*FN* גדול יותר וה-*NPV* יהיה נמוך יותר. ובדומה אם מספר ה-*FP* נמוך יותר הרי ה-*PPV* יהיה גבוה יותר. לסיכום: כפי שהגיון הבריא מורה, במחלה חמורה פחות (מבחינת סבל אנושי או עלויות) נשאף לסגוליות גבוהה על חשבון הרגישות נמוכה יותר. לערכים מנבאים של אבחון חיובי *PPV* יהיו גבוהים יותר ואבחון שלילי *NPV* יהיו נמוכים יותר (באותה המצאות).

Cost (human, \$) ↑  
*desired* specificity ↑ i.e. sensitivity ↓ & fn ↑ fp ↓  
 FN ↑ & FP ↓  
 NPV ↓ & PPV ↑

### 9.3.2 חוזרנות ועלויות בדיקות נוספות אחרי ממצאים שליליים או חיוביים

לאחר בדיקה רפואית ראשונית לא יקרה ולא פולשנית, שבה אנו סוקרים את האוכלוסיה או מאבחנים את הפרט במרפאה, נעשות לעיתים בדיקות יקרות יותר או פולשניות יותר ומסוכנות יותר.

במקרה שהמשך הבירור קשה יותר, יקר יותר ופולשני יותר לאחר הפעלת המבדק הראשוני (למשל- צינטור לאחר בדיקת לב במאמץ) כך נשאף שמספר ה-*FP* יהיה נמוך יותר כדי שתהיה הצדקה לבדיקה. כלומר שב-*PPV* יהיה גבוה יותר.

לאחר הפעלת המבדק הראשוני קיימת החלטה האם להמשיך בבדיקות. נחליט על המשך הבירור לבדיקות קשות יותר, פולשניות יותר (למשל- צינטור לאחר בדיקת לב במאמץ). נשאף אז שמספר ה-*FP* יהיה נמוך יותר כדי להצדיק את הבדיקה המסוכנת יותר. כלומר שה-*PPV* יהיה גבוה יותר.



במצב כזה, עם מספר FP נמוך יותר גם מספר fp יהיה נמוך יותר. לאותו *prevalence* באוכלוסיה ה-*fpr* נמוך יותר ולכן הסגוליות גבוהה יותר.

Follow-up Cost (human, \$) ↑

*desired* FP ↓, i.e., PPV ↑ & i.e. fp ↓ i.e. fpr ↓

thus

*specificity* ↑,

thus

*sensitivity* ↓

והפוך כמובן במצב שהמעקב לא ידק במונחים של עלות וחודרנות.

### 9.3.3 ההמצאות ובחירת נקודת ההפרדה

כדי להבחין בין בריאים וחולים, ככל שמחלה נדירה יותר נשאף לתהליך אבחנתי שהוא ספציפי יותר כדי שלא יהיו הרבה חולים שיאובחנו בטעות כחולים שהם ה-FP. עם סגוליות גבוהה בבדיקה ריפה, הרגישות תהיה נמוכה יותר. מכאן שמספרי FN יהיו גבוהים יותר וה-FP נמוכים יותר. לכן PPV יהיה גבוה יותר וה-NPV יהיו נמוכים יותר.

### 9.4 עקומת ה-ROC The Receiver Operating Characteristic

זו הצגה גרפית של של מדדי זהוי רציפים.

ה-ROC מאפשר לראות את כל מגוון האפשרויות של נקודות חתך אפשריות ובהתאם את השפעת של הרגישות והסגוליות.

הטכניקה פותחה במלחמת העולם השנייה, כשהיה צורך למדוד את הביצועי של הרדאר. השאלה הייתה עד כמה האותות שהם מאתרים על מסך הרדאר הנם מטוסי אויב (fp) או רעשים (fn). עקומת ה-ROC מתארת את יכולת ההפרדה discriminative ability בין מטוס אויב לרעשים. מכאן שם העקומה שבדקה את קליטת האותות במקלט (ה-receiver).

#### 9.4.1 מהות ה ROC

ה-ROC הנה שיטה גרפית המאפשרת להדגים את יחסי הגומלין בין הרגישות ל-*fpr* לרמות שונות של נקודות הפרדה.. זו בדיוק השאלה שאני מתחבטים בה בקביעת נקודות ההפרדה של בדיקה רציפה. כל רופא חייב להחליט לגבי נקודות הפרדה שונות בין מאפיני חולים ובריאים.

מעשית, ה-ROC הנה עקומה של רגישות בציר Y לעומת fpr בציר ה-X.

- העקומה מתארת היחסים של רגישות וסגוליות באוכלוסיה מסויימת (עם המצאות מסויימת של המחלה), ואיננה מתיחסת להמצאות המחלה. ברור שיהיה יישום שונה של הנתונים בעקומה לצרכי אבחון באוכלוסיות עם המצאות שונה.
- יצויין שהעקומה איננה משתנה אם נעשית טרנספורמציה ליניארית של המדדים (למשל מכפילים הרגישות והסגוליות פי 2 ומוסיפים בסיס של 1).

#### 9.4.2 כיצד נזהה תהליך זהוי טוב בעקומת ROC ?

בגרף ROC תהליך זהוי מיטבי כלומר תהליך זהוי אידיאלי לאיתור חולים שהוא בעל יכול אבחנה אבסולוטית יהיה בעל האיפיונים הבאים:

- קו ישר בציר ה-Y עד 1 ;
- ואחר כך קו ישר מאוזן מקביל לציר ה-X בעל ערך 1.
- כלומר: צורתו מעין אות למדא יונית

#### 9.4.3 קו 45 מעלות

בדיקה רפואית חסרת ערך אבחנתי תתאפיין בגרף ה-ROC על אלכסון ה-45 מעלות שמתחיל בראשית הצירים. באופן תאורטי זה הוא הקו המחבר את כל הנקודות שבהן

$$tpr = fpr, \text{ sensitivity} = 1 - \text{specificity}$$

ולכן

$$PLR = 1$$

$$\text{Youden index} = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1 = 0$$

בתהליך זהוי כזה, על פני כל הערכים של הרגישות והסגוליות, בכל נקודת אבחנה שהיא, אבחנה חיובית יש לה הסתברות זהה לבריאים ולחולים (Hirsh, p.21). בקו ה-45 מעלות, ניתן להראות שה-PPV זהה להמצאות

$$PPV = \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity}) * (1 - \text{prevalence})}$$

על הקו  $\text{sensitivity} = 1 - \text{specificity}$  ולכן

$$PPV = \frac{sensitivity * prevalence}{sensitivity * prevalence + sensitivity * (1 - prevalence)} =$$

$$= \frac{sensitivity * prevalence}{sensitivity * (prevalence + 1 - prevalence)} = prevalence$$

היינו יכולים לזהות את המחלה על ידי ניחוש, על פי שעורי המחלה באוכלוסייה ללא ביצוע המבדק כלל.

### 9.4.3.1 נקודות מעל 45 מעלות

לגבי כל הנקודות מעל קו ה-45 מעלות המבדק יעיל. בכל הנקודות האלו

- $PLR$  גדול מ-1
- $J$  (YOUDEN INDEX) מתקרב יותר ל-1 מה מתקרב יותר. כך- המבדק מספק אינפורמציה, וה-  $PPV$  גדול יותר מהמצאות. לגבי כולם

$$sensitivity > fpr$$

$$sensitivity + specificity > 1$$

$$Sensitivity + specificity - 1 > 0$$

$$J > 0$$

וגם

$$sensitivity > fpr$$

$$plr = \frac{sensitivity}{1 - specificity} > 1$$

הנקודה השמאלית העליונה ביותר המתאימה ל-

$$X=0$$

$$Y=1$$

מציינת את הנקודה הטובה ביותר להפרדה שבה הרגישות הנה 100% והסגוליות 100%. נשאף על כן לבחור מבחנים שעקומות ה-ROC שלהם מתקרבות יותר לנקודה זו.

הנטיה לבחור מבחנים הנוטים לעקומת ROC לכוון שמאלה למעלה משמעותה, למעשה, מקסימיזציה של ב-  
 YOUDEN INDEX כלומר של

$$\frac{sensitivity + specificity}{2}$$

בהנחה של חשיבות זהה לסגוליות ורגישות, או במילים אחרות, מינימליזציה של הטעויות

$$\frac{fpr + fnr}{2}$$

בהנחה שחשיבותן של טעויות חיוביות ושליליות זהה. אלא שברור שאין הדבר כך ברפואה למעשה: לטעות שלילית בזהוי סרטן (למשל בחתך דגימה קפוא בעת ניתוח) עלולה לגרום לאי הוצאת גידול בניתוח. גם טעות שלילית לגבי HIV בדגימת דם הנה בעלת תוצאות הרות אסון. מאידך טעות שלילית באבחון שפעת הנה פחות קריטית ומסוכנת. הנקודה בה הטעויות הן מינימליות הנה הנקודה שבה השפוע של העקומה הנו

$$slope = \frac{Prevalence-1}{Prevalence}$$

#### 9.4.3.1 נקודות מתחת לקו 45 מעלות

נקודות חיתוך מתחת לקו ה-45 מעלות לכל הנקודות האלו  $PLR$  קטן מ-1 ו-  $NLR$  גדול מ-1 ו-  $J$  קטן מ-0 כלומר, אלו הן נקודות בהן המבדק מטעה.

$$sensitivity < fpr$$

$$sensitivity + specificity < 1$$

$$sensitivity + specificity - 1 < 0$$

$$J < 0$$

וכמובן

$$sensitivity < fpr$$

$$plr = \frac{sensitivity}{1 - specificity} < 1$$

### 9.5 השיפוע של ROC ו-*plr*

שרטוט עקומת ROC הנה למעשה שרטוט המונה מול המכנה של ה-*plr*. מכאן, שהקו המחבר שתי נקודות הפרדה על ה-ROC הנו בעל שיפוע המתאים ל-*plr*. זה הוא איפוא השיפוע של קו מקביל המשיק לעקומת ROC במרכז המרוח בין שתי נקודות ההפרדה.

### 9.6 מדד יודן: אופטימיזציה של נקודת החתך

כזכור מדד יודן Youden Index מניח שאין הבדל מהותי בין טעויות מסוג ראשון ושני, כלומר הטעויות מסוג fn או fp מסוכנות באותה מידה. יודן הציע את המדד הבא:

$$J = 1 - (\alpha + \beta) = (1 - \alpha) + (1 - \beta) - 1 = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$$

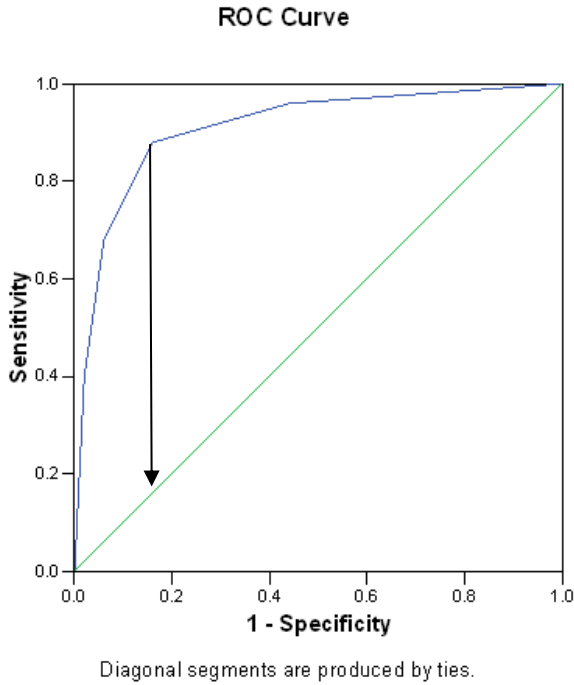
מדד יודן בערך מקסימאלי הנה בנקודה בה היחס בין הרגישות והסגוליות הנו אופטימאלי. כלומר מזהים נכונה את אחוז הגדול ביותר של החולים (מתוך כלל החולים) והבריאים (מתוך כלל הבריאים). ואילו הטעויות החיוביות והשליליות נמוך ביותר. במילים אחרות: יותר חולים מאובחנים כחולים ופחות בריאים מאובחנים כחולים. וכך- יותר בריאים מובחנים כבריאים ופחות חולים מאובחנים כבריאים.

מדד יודן מניח שחשיבות הטעויות החיוביות והשליליות דומה (כלומר שחשיבות הרגישות והסגוליות דומה). במידה והנחה זו אינה נכונה, ראוי לשקלל את מדד יודן על פי החשיבות היחסית של טעות שלילית לעומת הטעות החיובית.

### 9.7 מדד יודן בעקומת ROC

מדד יודן בעקומת ROC הנו המרחק האנכי בין הנקודה הרחוקה ביתר לצד שמאלי העליון של הקומה, וקו ה-45 מעלות.

המרחק האנכי הגדול ביותר, כלומר מדד יודן הגדול ביותר, מצביע על נקודת החתך האופטימלית.



### 9.8 השואה בין שני תהליכי זהוי

- ההשואה נעשית על פי ערכים מירביים הן על ציר  $X$  והן על ציר  $Y$ . השאיפה היא להגיע לשטח מירבי בין העקומה לבין קו האלכסון. שטח זה נקרא  $AUC$  (area under the curve). בדיקה שיש לה רגישות של 100% וסגוליות של 100% הנו עם קוים  $(0,0)$ - $(0,1)$  ו- $(0,1)$ - $(1,1)$ . והשטח הנו  $AUC=1$  המבטא ריבוע שכל צלעותיו הנם 1 (רגישות 1 וסגוליות 1). למבחן כזה מדד יודן הנו 1. ככל ש- $AUC$  גבוה יותר תהליך הזהוי טוב יותר לזהות חולים לעומת בריאים.
- כאשר  $AUC=50\%$  הבדיקה חסרת יכולות זיהוי, שכן כל הערכים של ה- $ROC$  הנם על קו האלכסון ויכולת הזהוי יש לה הסתברות כהטלת מטבע. הקאורדינטות של קו אלכסון הן  $(0,0)$ ,  $(1,1)$ . מדד יודן במקרה כזה הנו 0.

	$AUC$	רגישות	סגוליות	$J$
בדיקה אידיאלית	1	100%	100%	1
בדיקה חסרת ערך	0.5	0.5	0.5	0
בדיקה מטעה לגמרי	0	0	0	-1

- כאשר  $AUC=0$  הטעות של הבדיקה מירבית והמדובר ב- $ROC$  שכולו מתחת לקו 45 מעלות, כלומר - $(0,0)$  ו- $(1,0)$ . - $(1,1)$ ,  $(1,0)$ .

### 9.9 עקומות אלטרנטיביות ROC של מדדי אבחון

ניתן לפתח עקומות דומות ל- ROC (המתיחס למדדי זהוי) במדדים של אבחון. באנלוגיה לעקומת ROC של מדדי זהוי נכתוב המאפיינים של עקומת ROC של מדדי אבחון. לכל ערך של המצאות (או לטוחים של המצאות) אפשר לחשב PPV ו-NPV וכך לשרטט משפחה של עקומות.

#### PPV vs. FNR

המשיק בעקומה כזו הנו PPR, אנלוגית ל  $plr$  ב ROC למבחני זהוי.

הקו המאונך בין נקודה נתונה לנקודה על קו 45 מעלות הנה PSI שכן הקואורדינטות של קו מאונך בין שתי נקודות 1 על קו העקומה ל-2 על הקו האלכסוני תהיה מתאימות ל-  $PPV_1 - PPV_2$  אבל על הקו האלכסוני

$$PPV_2 = FNR_2 = 1 - NPV_2 \text{ ולכן}$$

$$PPV_1 - PPV_2 = PPV_1 - FNR_2 = PPV_1 - (1 - NPV_2) = PPV_1 + NPV_2 - 1$$

כל הנקודות מעל הקו יהיו בעלות ערך אבחנתי עם

- $PSI > 0$

• כל הנקודות על קו של 45 מעלות הנו הקו שבו אין שום ערך לתהליך האבחנתי עם

- $PPV = 1 - NPV$
- $PSI = PPV + NPV - 1 = 0$

• כל הנקודות מתחת לקו תהינה מטעות עם

- $PSI < 0$

הקו מ- PPV מסויים לקו של 45 מעלות עם  $FNR = PPV$  נתון (להמצאות נתונה) הנו PSI. נשאף לנקודת חתך שתאפשר PSI מקסימלי.

המשיק לכל נקודה של ה- ROC הנו ה- PPR כאנלוג ל-  $plr$

	<b>AUC</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b><i>PSI</i></b>
בדיקה אידיאלית	1	100%	100%	1
בדיקה חסרת ערך	0.5	0.5	0.5	0
בדיקה מטעה לגמרי	0	0	0	-1



### 10. חישוב מדדי דיוק (אבחנה וזהוי) בהפעלת שתי בדיקות

לעתים קרובות משתמשים בשתי בדיקות רפואיים כדי לאבחן מצב בריאות. לשם הפשטות נדון בהפעלת שתי בדיקות. נשתמש בבדיקות לאיתור הדבקה בוירוס הקורונה לפני טיסה.

בבדיקות לקראת עליה למטוס בעת מגפת הקורונה, שואפים שמספר האנשים שהנם false negatives (fn) יהיה קטן שכן רוצים להקטין עד כמה שניתן שאנשים חולים לא יעלו לטיסה ויסכנו את שאר הנוסעים. מאידך ברור שמעוניינים שלא יהיו הרבה false positives (fp) כדי שתמנע מאלו טיסה ויכפה עליהם בידוד שלא לצורך.

מבחינה חישובית וסטטיסטית המדובר במצב של CROSS SECTIONAL (פרק 5 בספר):

כל האוכלוסיה המגיעה לשדה התעופה נבדקת ולא רק מדגמים. כלומר לא נבדק מדגם מוגבל של אלו עם אבחנה חיובית או שלילית בבדיקת PCR שהיה נבדק לצורך חישוב מדדי אבחון; לא נבדק מדגם מוגבל של חולים או בריאים (שהיה נבדק לצורך בירור מדדי זהוי). על כן הירידה במספרי FN או FP משפיעה גם על מדדי האבחון וגם על מדדי הזהוי.

בדיון להלן נניח שהבדיקות עצמאיות ואינן תלויות זו בזו למרות שמתבצעות לגבי אותו אדם. אנו מניחים שאין במבנה הגנטי או בתנאי הבדיקה של אותו אדם גורם שיכול לשנות את תוצאות הבדיקות בהטיה קבועה, ושלכל בדיקה יש הסתברות זהה להיות חיובית או שלילית ללא תלות בבדיקה אחרת.

#### 10.1 מונחים בהסתברות

הטרמינולוגיה עלולה להטעות במונחים בעברית: כיצד נקבל החלטה על תוצאה חיובית (יש מחלה ובדוגמה שלנו יש הדבקה בוירוס הקורונה?)

- הגדרת בדיקה חיובית רק במקרה שהבדיקה חיובית בשתי בדיקות A and B - פרושן אותה תוצאה, חיובית או שלילית, בשתייהן יחד. הטרמינולוגיה הנה אם כן BOTH ובמונחים הסתברותיים "AND". ההסתברות שכן יקרה הנה המכפלה.

הסימון הנו חיתוך של שני התהליכים ולכן סימון  $\cap$

$$P(A \text{ and } B) = P(A) \cap P(B) = P(A) * P(B)$$

תוצאות תהליכים אבחנותיים בשיטת רק יחד (למשל, רק שתי בדיקות חיוביות נכונות מאפשרות אבחון של בריא), ההסתברות המצורפת תמיד קטנה מההסתברות בכל תהליך לבדו.

$$P(A) * P(B) < P(A)$$

$$P(A) * P(B) < P(B)$$

שימו לב שאם חוזרים על אותה בדיקה, הרי

$$P(A) = P(B)$$

ולכן

$$P(A) * P(B) = P(A) * P(A) = P(A)^2$$

- רק אחת משתי הבדיקות מספיקה כדי להגדיר את התוצאה : בדיקה חיוביות (או שליליות) אחת מגדירה תוצאה חיובית (או שלילית) - כלומר EITHER  
במונחים הסתברותיים "or" וההסתברות שכל יקרה הנה חיבור שתי ההסתברויות  
הסימון הנו UNION של שני התהליכים ולכן סימון  $\cup$

$$P(A \cup B) = P(A \text{ or } B) = P(A) + P(B) - P(A) * P(B)$$

תוצאות תהליכים אבחנתיים בשיטת "גם רק אחד" (למשל גם רק שתי בדיקה חיוביות אחת מאפשרות אבחון של חולה), ההסתברות המצורפת תמיד גדולה מההסתברות בכל תהליך לבדו (שהרי מדובר ע חיבור שתי הסתברויות והורדה של מכפלתן שתמיד קטנה מכל אחת מההסתברויות).

$$P(A \text{ or } B) = P(A) + P(B) - P(A) * P(B) > P(A)$$

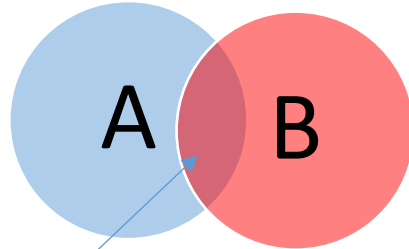
$$P(A \text{ or } B) = P(A) + P(B) - P(A) * P(B) > P(B)$$

שימו לב שאם חוזרים על אותה בדיקה, הרי

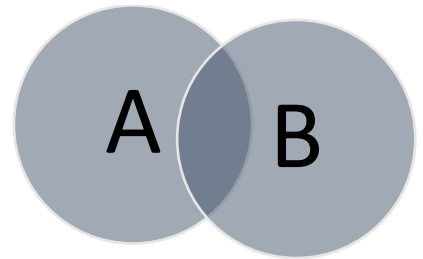
$$P(A) = P(B)$$

ולכן

$$P(A \text{ or } B) = 2P(A) - P(A)^2 = P(A) [2 - P(A)]$$



$$P(A \text{ and } B) = P(A) * P(B)$$



$$P(A \text{ or } B) \text{ כל הצבוע באפור}$$

---

קיימים ארבעה מצבי החלטה אפשריים לאיתור (זהוי או אבחנה):

1. החלטה במטרה להחמיר ולהקשות (להיות יותר בטוחים) בקריטריונים לאיתור בריאים ולהקל באיתור חולים זו החלטה כדי למנוע הדבקה (למשל מניעת הדבקה בנגיף הקורונה לפני עליה למטוס). המטרה לאתר יותר חולים ולאחר פחות בריאים
  - 1.1 החלטה שהנבדק חולה גם אם רק אחד משני התהליכים A ו-B קובע שהנבדק חולה "or" rule .  
נקרא לכלל זה "גם רק אחד למחלה"
  - 1.2 כלל סימטרי (וזהה) הפוך למצב בריא :  
החלטה שהנבדק בריא רק אם שני התהליכים A ו-B קובעים שהנבדק בריא "and" rule .  
נקרא לכלל זה כלל רק-יחד להעדר מחלה
2. החלטה במטרה להחמיר ולהקשות (להיות יותר בטוחים) בקריטריונים לאיתור חולים ולהקל באיתור של בריאים
  - 2.1 החלטה שהנבדק חולה רק אם שני התהליכים A ו-B קובעים שהנבדק חולה "and" rule .  
נקרא לכלל זה "רק יחד למחלה"
  - 2.2 כלל סימטרי (וזהה) הפוך למצב בריא :  
החלטה שהנבדק מזוהה בריא גם אם רק אחד משני התהליכים A ו-B קובע שהנבדק בריא "or" rule .  
נקרא לכלל זה כלל "גם אם רק אחד להעדר מחלה"
3. מצב שלישי אפשרי הנו שהחלטה על זהוי חולה או בריא תהיה רק אם שתי הבדיקות שונות מראות תוצאה זהה. כל השאר- כשיש סתירה בשתי הבדיקות, יהיו ללא תיג, עד לבדיקה שלישית .  
למעשה זו השיטה המבטיחה דיוק גבוה ביותר, אלא שמדובר בעלות גבוהה יותר של הבדיקות.  
יצוין שלעיתים חייבים בבדיקות חוזרות ממילא לאורך זמן :  
זאת כיון שאפשר לזהות או לאבחן נגיף הקורונה רק לאחר כ-5 ימים מההדבקה, כלומר :  
יש שינוי במצב הנוגדנים לאורך תקופת הדגירה והמחלה ולכן כמובן תוצאות שונות של הבדיקות.  
במקרה כזה יש לחזור על 2 או שלוש בדיקות בכל נקודת זמן.
4. מצב רביעי אפשרי הנו שהחלטה על זהוי חולה או בריא תהיה גם אם שתי הבדיקות מראות תוצאה שונה.  
למעשה זו השיטה המבטיחה דיוק נמוך ביותר, וכמוה כביצוע רק בדיקה אחת. אין אינטגרציה של שתי הבדיקות.

1. Zhou XH, Obuchoedki NA, McClish DK. Statistical methods in diagnostic medicine. John Willey and Sons 2002

2. Beam, CA, Sullivan DC, and Layde PM. Effect of human variability on independent double reading in screening mammography Acad Radiol 1996;3:981-897 (Reading mammography in parallel, using or rule)

3. Griner PR, Mayewski RJ, Muslin AI., Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Annals of Internal Medicine* 1981;94:553-592

4. Schulzer M. Diagnostic tests: a statistical review. *Statistica of Diagnostic tests. Muscle and Nerve* 1994;17:815-819.

נפרט ארבע המצבים לעיל.

## 10.2 החלטה במטרה להקשות (להיות יותר בטוחים) בקריטריונים לאיתור בריאים ולהקל באיתור חולים

כאמור: זו החלטה כדי למנוע הדבקה (למשל מניעת הדבקה בנגיף הקורונה לפני עליה למטוס)

- החלטה שהנבדק חולה גם אם רק אחד משני התהליכים A ו-B קובע שהנבדק חולה "or" rule. נקרא לכלל זה "גם רק אחד למחלה"
- כלל סימטרי (וזהה) הפוך למצב בריא: החלטה שהנבדק בריא רק אם שני התהליכים A ו-B (הקשורים זה בזה) קובעים שהנבדק בריא "and" rule. נקרא לכלל זה כלל "רק-יחד להעדר מחלה"

### 10.2.1 מדדי זהו אם נוקטים בכלל למניעת הדבקה

בדיקות זהו יכולות כאמור רק לתת את אחוז הזהו בסריקה הנכון של חולים או בריאים אך לא אחוז האבחנות לאנשים יחידים כתוצאה מהסריקה.

#### 10.2.1.1 הסגוליות לזהו בריאים תקטן והטעויות החיוביות יעלו

בצרוף תוצאות תהליכים לזהו בריאים (A and B) בשיטת רק יחד (רק שתי בדיקות שליליות נכונות מאפשרות זהו של בריא), ההסתברות המצורפת של זהו בריאים תמיד קטנה מההסתברות בכל תהליך לבדו. כאשר מסתמכים על שתי בדיקות יחד לזהו בריאים, הסגוליות הכוללת יורדת, וההסתברות הכוללת לטעויות חיוביות תגדל לפי כלל or "גם רק אחד לבריאים"

$$specificity_{combined} = specificity_1 \cap specificity_2$$

$$specificity_{combined} = specificity_1 * specificity_2 < specificity_1$$

$$specificity_{combined} = specificity_1 * specificity_2 < specificity_2$$

אם חוזרים על אותה בדיקה פעמיים הרי

$$specificity_1 = specificity_2$$

$$specificity_{combined} = specificity_1 * specificity_2 = specificity_1^2 = specificity_2^2$$

ולכן הטעויות השליליות יעלו

$$\begin{aligned} fpr_{combined} &= 1 - specificity_1 * specificity_2 = \\ &= 1 - (1 - fpr_1) * (1 - fpr_2) = 1 - 1 + fpr_1 + fpr_2 - fpr_1 * fpr_2 = \\ &= fpr_1 + fpr_2 - fpr_1 * fpr_2 = fpr_1 \cup fpr_2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} fpr_{combined} &= 1 - specificity_1 * specificity_2 > fpr_1 \\ fpr_{combined} &= 1 - specificity_1 * specificity_2 > fpr_2 \end{aligned}$$

### 10.2.1.2 הרגישות לזהוי חולים תגדל והטעויות השליליות ירדו

בצרוף תוצאות תהליכי זהוי חולים בשיטת or "גם רק אחד לזהוי מחלה" (גם בדיקה אחת חיובית מאפשרת זהוי של חולה), ההסתברות המצורפת תמיד גדולה מההסתברות בכל תהליך לבדו. כאשר מסתמכים על כל אחת משתי בדיקות (A or B) לזהוי חולים, הרגישות הכוללת עולה, וההסתברות הכוללת לטעויות שליליות תרד

$$\begin{aligned} sensitivity_{combined} &= sensitivity_1 \cup sensitivity_2 = \\ &= sensitivity_1 + sensitivity_2 - sensitivity_1 * sensitivity_2 \end{aligned}$$

אם חוזרים על אתה בדיקה פעמיים הרי

$$\begin{aligned} sensitivity_{combined} &= 2sensitivity - sensitivity^2 = sensitivity(2 - sensitivity) = \\ &= sensitivity(1 + 1 - sensitivity) = sensitivity(1 + fnr) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} sensitivity_{combined} &= sensitivity_1 + sensitivity_2 - sensitivity_1 * sensitivity_2 > sensitivity_1 \\ sensitivity_{combined} &= sensitivity_1 + sensitivity_2 - sensitivity_1 * sensitivity_2 > sensitivity_2 \end{aligned}$$

ומאיך ירדו הטעויות השליליות

$$\begin{aligned} fnr_{combined} &= 1 - sensitivity_{combined} = 1 - [sensitivity_1 + sensitivity_2 - sensitivity_1 * sensitivity_2] = \\ &= 1 - [(1 - fnr_1) + (1 - fnr_2) - (1 - fnr_1) * (1 - fnr_2)] = \\ &= 1 - [1 - fnr_1 + 1 - fnr_2 - 1 + fnr_1 + fnr_2 - fnr_1 * fnr_2] = \\ &= 1 - [1 - fnr_1 * fnr_2] = fnr_1 * fnr_2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} fnr_{combined} &= 1 - sensitivity_{combined} = fnr_1 * fnr_2 < fnr_1 \\ fnr_{combined} &= 1 - sensitivity_{combined} = fnr_1 * fnr_2 < fnr_2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} sensitivity_{combined} &= 1 - fnr_1 * fnr_2 = \\ &= 1 - (1 - sensitivity_1) * (1 - sensitivity_2) = 1 - 1 + sensitivity_1 + sensitivity_2 - sensitivity_1 * sensitivity_2 = \\ &= sensitivity_1 + sensitivity_2 - sensitivity_1 * sensitivity_2 = sensitivity_1 \cup sensitivity_2 \end{aligned}$$

### 10.2.2. חישוב מדדי דיוק לשתי בדיקות

כבריא מזוהה רק מי שזוהה כבריא כלומר תוצאה שלילית בשתי הבדיקות ("רק יחד שני ממצאים שליליים"); כחולה מוגדר מי שזוהה כחולה באחת הבדיקות כלומר תוצאה חיובית בבדיקה אחת לפחות

בדיקות אבחנה יכולות לתת את הסתברות האבחנות אצל יחידים בסריקה (חולים או בריאים).

#### 10.2.2.1 הסתברות NPV לאבחון בריאים תקטן והטעויות השליליות באבחון יעלו

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לאבחון בריאים (A and B) בשיטת רק יחד (רק שתי בדיקות שליליות נכונות מאפשרות אבחון של בריא), ההסתברות המצורפת של אבחון בריאים תמיד קטנה מההסתברות בכל תהליך לבדו. כאשר מסתמכים על שתי בדיקות יחד לאבחון בריאים, ההסתברות PPV הכוללת יורדת, וההסתברות הכוללת לטעויות שליליות תגדל

$$NPV_{combined} = NPV_1 \cap NPV_2$$

$$NPV_{combined} = NPV_1 * NPV_2 < NPV_1$$

$$NPV_{combined} = NPV_1 * NPV_2 < NPV_2$$

וכך, תעלה ההסתברות לטעויות שליליות לפי כלל "גם רק אחד"

$$\begin{aligned} FNR_{combined} &= 1 - NPV_{combined} = 1 - FNR_1 * FNR_2 = \\ &= 1 - (1 - FNR_1) * (1 - FNR_2) = 1 - 1 + FNR_1 + FNR_2 - FNR_1 * FNR_2 = \\ &= FNR_1 + FNR_2 - FNR_1 * FNR_2 = FNR_1 \cup FNR_2 \end{aligned}$$

#### 10.2.2.2 ההסתברות PPV לאבחון חולים תגדל והטעויות החיוביות ירדו

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לאבחון חולים בשיטת גם רק אחד (גם בדיקה אחת חיובית מאפשרת אבחון של חולה), ההסתברות המצורפת תמיד גדולה מההסתברות בכל תהליך לבדו.

כאשר מסתמכים על שתי בדיקות יחד (A or B) לאבחון חולים, ה-PPV הכוללת עולה, וההסתברות הכוללת לטעויות חיוביות תרד לפי כלל "רק ביחד"

$$\begin{aligned} PPV_{combined} &= PPV_1 \cup PPV_2 = \\ &= PPV_1 + PPV_2 - PPV_1 * PPV_2 \end{aligned}$$

$$PPV_{combined} = PPV_1 + PPV_2 - PPV_1 * PPV_2 > PPV_1$$

$$PPV_{combined} = PPV_1 + PPV_2 - PPV_1 * PPV_2 > PPV_2$$

$$FPR_{combined} = FPR_1 * FPR_2 < FPR_1$$

$$FPR_{combined} = FPR_1 * FPR_2 < FPR_2$$

$$\begin{aligned}
 PPV_{combined} &= 1 - FPR_1 * FPR_2 = \\
 &= 1 - (1 - PPV_1) * (1 - PPV_2) = 1 - 1 + PPV_1 + PPV_2 - PPV_1 * PPV_2 = \\
 &= PPV_1 + PPV_2 - PPV_1 * PPV_2 = PPV_1 \cup PPV_2
 \end{aligned}$$

### 10.3 החלטה במטרה להקל בקריטריונים לאיתור בריאים ולהקשות (להיות יותר בטוחים) באיתור חולים

כאמור: זו החלטה כדי למנוע תיוג מוטעה (זהו או אבחון) כחולים לא נכון למשל מניעת החלטה על איסור טיסה בשל נגיף הקורונה לפני עליה למטוס)

- החלטה שהנבדק חולה רק אם שני התהליכים A ו-B קובעים יחד שהנבדק חולה "and" rule. נקרא לכלל זה "רק יחד למחלה"
- כלל סימטרי (וזהה) הפוך למצב בריא: החלטה שהנבדק בריא גם אם רק אחד משני התהליכים A ו-B קובעים שהנבדק בריא "or" rule. נקרא לכלל זה כלל "גם רק-אחד להעדר מחלה"

#### 10.3.1 מודדי זהו בכלל למניעת תיוג מוטעה

בדיקות זהו יכולות כאמור רק לתת את אחוז הזהו בסריקה הנכון של חולים או בריאים אך לא אחוז האבחנות לאנשים יחידים כתוצאה מהסריקה.

10.3.1.1 הסגוליות לזהו בריאים תגדל והטעויות החיוביות ירדו:

בקבלת אחד מתוצאות תהליכים אבחנתיים לזהו בריאים (A or B) בשיטת גם רק אחד (גם רק בדיקה שלילית אחת מאפשרות זהו של בריא), ההסתברות המצורפת של זהו בריאים תמיד גדולה מהסתברות בכל תהליך לבדו. כאשר מסתמכים על שתי בדיקות כל אחת לחוד לפחות לזהו בריאים, הסגוליות הכוללת עולה, וההסתברות הכוללת לטעויות חיוביות תקטן

$$specificity_{combined} = specificity_1 \cup specificity_2$$

$$specificity_{combined} = specificity_1 + specificity_2 - specificity_1 * specificity_2 > specificity_1$$

$$specificity_{combined} = specificity_1 + specificity_2 - specificity_1 * specificity_2 > specificity_2$$

וכך, תרד ההסתברות לטעויות חיוביות

$$fpr_{combined} = 1 - specificity_{combined} = 1 - specificity_1 \cup specificity_2$$



$$\begin{aligned} fpr_{combined} &= 1 - specificity_{combined} = 1 - [specificity_1 + specificity_2 - specificity_1 * specificity_2] = \\ &= 1 - [(1 - fpr_1) + (1 - fpr_2) - (1 - fpr_1) * (1 - fpr_2)] = \\ &= 1 - [1 - fpr_1 + 1 - fpr_2 - 1 + fpr_1 + fpr_2 - fpr_1 * fpr_2] = \\ &= 1 - [1 - fpr_1 * fpr_2] = fpr_1 * fpr_2 = fpr_1 \cap fpr_2 \end{aligned}$$

$$fpr_{combined} = 1 - specificity_{combined} = fpr_1 * fpr_2 < fpr_1$$

$$fpr_{combined} = 1 - specificity_{combined} = fpr_1 * fpr_2 < fpr_2$$

$$fpr_{combined} = 1 - specificity_{combined} = 1 - specificity_1 \cup specificity_2 = fpr_1 \cap fpr_2$$

### 10.3.1.2 הרגישות לזהוי חולים תקטן והטעויות השליליות יעלו

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לזהוי חולים בשיטת רק יחד (רק שתי בדיקות חיוביות מאפשרת זהוי של חולה), ההסתברות המצורפת תמיד קטנה מההסתברות בכל תהליך לבדו.

כאשר מסתמכים על שתי בדיקות יחד (A and B) לזהוי חולים, הרגישות הכוללת תקטן וההסתברות הכוללת לטעויות שליליות תעלה

$$\begin{aligned} sensitivity_{combined} &= sensitivity_1 \cap sensitivity_2 = \\ &= sensitivity_1 * sensitivity_2 \end{aligned}$$

$$fnr_{combined} = 1 - sensitivity_{combined} = 1 - (1 - fnr_1) * (1 - fnr_2) = fnr_1 + fnr_2 - fnr_1 * fnr_2 > fnr_1$$

$$fnr_{combined} = 1 - sensitivity_{combined} = 1 - (1 - fnr_1) * (1 - fnr_2) = fnr_1 + fnr_2 - fnr_1 * fnr_2 > fnr_2$$

### 10.3.2 חישוב מדדי דיוק אבחנה בהפעלת שתי בדיקות על מנת למנוע תיוג מוטעה כחולים

למשל מניעת החלטה לא מוצדקת על איסור טיסה בשל נגיף הקורונה לפני עליה למטוס

- החלטה שהנבדק חולה רק אם שני התהליכים A ו-B קובעים יחד שהנבדק חולה "and" rule. נקרא לכלל זה "רק יחד למחלה"

- כלל סימטרי (וזהה) הפוך למצב בריא:

החלטה שהנבדק מזוהה בריא גם אם רק אחד משני התהליכים A ו-B קובעים שהנבדק בריא "or" rule.

נקרא לכלל זה כלל "גם רק-אחד להעדר מחלה"

בדיקות אבחנה יכולות לתת את **הסתברות האבחנות אצל יחידים בסריקה** (חולים או בריאים).

#### 10.3.2.1 הסתברות NPV לאבחון בריאים תעלה והטעויות השליליות באבחון ירדו

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לאבחון בריאים (A or B) בשיטת גם רק אחד (גם רק בדיקות שלילית אחת מאפשרות אבחון של בריא), ההסתברות המצורפת של אבחון בריאים תמיד גדולה מההסתברות בכל תהליך לבדו.

$$NPV_{combined} = NPV_1 \cup NPV_2 = NPV_1 + NPV_2 - NPV_1 * NPV_2$$

$$NPV_{combined} > NPV_1$$

$$NPV_{combined} > NPV_2$$

וכך תרד ההסתברות לטעויות שליליות

$$\begin{aligned} FNR_{combined} &= 1 - NPV_{combined} = 1 - NPV_1 + NPV_2 - NPV_1 * NPV_2 = \\ &= 1 - (1 - FNR_1) + (1 - FNR_2) - (1 - FNR_1) * (1 - FNR_2) = \\ &= FNR_1 \cap FNR_2 \end{aligned}$$

### 10.3.2.2 ההסתברות PPV לאבחון חולים תקטן והטעויות החיוביות יעלו

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לאבחון חולים בשיטת רק יחד (רק שתי בדיקות חיוביות מאפשרות אבחון של חולה), ההסתברות המצורפת תמיד קטנה מההסתברות בכל תהליך לבדו וההסתברות הכוללת לטעויות חיוביות תעלה

$$PPV_{combined} = PPV_1 \cap PPV_2 = PPV_1 * PPV_2$$

$$PPV_{combined} = PPV_1 * PPV_2 < PPV_1$$

$$PPV_{combined} = PPV_1 * PPV_2 < PPV_2$$

$$FPR_{combined} = 1 - PPV_{combined} = 1 - (1 - FPR_1) * (1 - FPR_2) = FPR_1 + FPR_2 - FPR_1 * FPR_2 > FPR_1$$

$$FPR_{combined} = 1 - PPV_{combined} = 1 - (1 - FPR_1) * (1 - FPR_2) = FPR_1 + FPR_2 - FPR_1 * FPR_2 > FPR_2$$

### 10.4 החלטה במטרה להקשות (להיות יותר בטוחים) בקריטריונים לזהוי בריאים ולהקשות (להיות יותר בטוחים) באיתור חולים

כאמור: זו החלטה כדי לקבל תוצאות נכונות ביותר, של קביעת מחלה או העדר מחלה (למשל מניעת הדבקה בנגיף הקורונה לפני עליה למטוס, וגם מניעת קביעה לא נכונה של מצב מחלה, ובידוד לא מוצדק)

- החלטה שהנבדק חולה רק אם רק שני התהליכים A ו-B קובע שהנבדק חולה כלל "and" רק יחד למחלה"
- כלל סימטרי (וזהה) למצב בריא:

החלטה שהנבדק בריא רק אם שני התהליכים A ו-B קובעים שהנבדק בריא "and" rule. "רק-יחד להעדר מחלה"

#### 10.4.1 מדדי זהוי אם נוקטים בכלל לתוצאות נכונות

בדיקות זהוי יכולות כאמור רק לתת את אחוז הזהוי בסריקה הנכון של חולים או בריאים אך לא אחוז האבחנות לאנשים יחידים כתוצאה מהסריקה.

##### 10.4.1.1 הסגוליות לזהוי בריאים תקטן והטעויות החיוביות יעלו.

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לזהוי בריאים (A and B) בשיטת רק יחד (רק שתי בדיקות שליליות נכונות מאפשרות זהוי של בריא), ההסתברות המצורפת של זהוי בריאים תמיד קטנה מההסתברות בכל תהליך לבדו. כאשר

מסתמכים על שתי בדיקות יחד לזהוי בריאים, הסגוליות הכוללת יורדת, וההסתברות הכוללת לטעויות חיוביות תגדל לפי כלל or "גם רק אחד לבריאים"

$$specificity_{combined} = specificity_1 \cap specificity_2$$

$$specificity_{combined} = specificity_1 * specificity_2 < specificity_1$$

$$specificity_{combined} = specificity_1 * specificity_2 < specificity_2$$

$$\begin{aligned} fpr_{combined} &= 1 - specificity_1 * specificity_2 = \\ &= 1 - (1 - fpr_1) * (1 - fpr_2) = 1 - 1 + fpr_1 + fpr_2 - fpr_1 * fpr_2 = \\ &= fpr_1 + fpr_2 - fpr_1 * fpr_2 = fpr_1 \cup fpr_2 \end{aligned}$$

$$fpr_{combined} = 1 - specificity_1 * specificity_2 > fpr_1$$

$$fpr_{combined} = 1 - specificity_1 * specificity_2 > fpr_2$$

#### 10.4.1.2 הרגישות לזהוי חולים תקטן והטעויות השליליות יעלו

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לזהוי חולים בשיטת and "רק יחד לזהוי מחלה" (רק שתי בדיקות חיוביות מאפשרת זהוי של חולה), ההסתברות המצורפת תמיד קטנה מההסתברות בכל תהליך לבדו. כאשר מסתמכים על שתי בדיקות יחד (A and B) לזהוי חולים, הרגישות הכוללת תקטן וההסתברות הכוללת לטעויות שליליות תעלה

$$sensitivity_{combined} = sensitivity_1 \cap sensitivity_2 =$$

$$= sensitivity_1 * sensitivity_2$$

$$fnr_{combined} = 1 - sensitivity_{combined} = 1 - (1 - fnr_1) * (1 - fnr_2) = fnr_1 + fnr_2 - fnr_1 * fnr_2 > fnr_1$$

$$fnr_{combined} = 1 - sensitivity_{combined} = 1 - (1 - fnr_1) * (1 - fnr_2) = fnr_1 + fnr_2 - fnr_1 * fnr_2 > fnr_2$$

#### 10.4.2 חישוב מדדי דיוק אבחנה בהפעלת שתי בדיקות בשיטה המדויקת ביותר and לקביעת חולים או בריאים

- כבריא מאובחן רק מי מאובחן כבריא כלומר תוצאה שלילית בשתי הבדיקות ("רק יחד שני ממצאים שליליים");
  - כחולה מוגדר מי שמאובחן כחולה באחת הבדיקות כלומר תוצאה חיובית בשתי בדיקות ("רק יחד שני ממצאים חיוביים");
- וכאמור יש כאלו שנשארים ללא אבחנה, כשיש סתירה בין הבדיקות, ולכן צריך בדיקה שלישית)

#### 10.4.2.1 הסתברות NPV לאבחון בריאים תקטן והטעויות השליליות באבחון יעלו

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לאבחון בריאים (A and B) בשיטת רק יחד (רק שתי בדיקות שליליות נכונות מאפשרות אבחון של בריא), ההסתברות המצורפת של אבחון בריאים תמיד קטנה מההסתברות בכל תהליך לבדו.

כאשר מסתמכים על שתי בדיקות יחד לאבחון בריאים, ההסתברות NPV הכוללת יורדת, וההסתברות הכוללת לטעויות שליליות תגדל

$$NPV_{combined} = NPV_1 \cap NPV_2$$

$$NPV_{combined} = NPV_1 * NPV_2 < NPV_1$$

$$NPV_{combined} = NPV_1 * NPV_2 < NPV_2$$

וכך, תעלה ההסתברות לטעויות שליליות לפי כלל "גם רק אחד"

$$\begin{aligned} FNR_{combined} &= 1 - NPV_{combined} = 1 - FNR_1 * FNR_2 = \\ &= 1 - (1 - FNR_1) * (1 - FNR_2) = 1 - 1 + FNR_1 + FNR_2 - FNR_1 * FNR_2 = \\ &= FNR_1 + FNR_2 - FNR_1 * FNR_2 = FNR_1 \cup FNR_2 \end{aligned}$$

#### 10.4.2.2 ההסתברות PPV לאבחון חולים תקטן והטעויות החיוביות יעלו

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לאבחון חולים בשיטת רק יחד (רק שתי בדיקות חיוביות מאפשרת אבחון של חולה), ההסתברות המצורפת תמיד קטנה מההסתברות בכל תהליך לבדו. וההסתברות הכוללת לטעויות חיוביות תעלה

$$\begin{aligned} PPV_{combined} &= PPV_1 \cap PPV_2 = \\ &= PPV_1 * PPV_2 \end{aligned}$$

$$PPV_{combined} = PPV_1 * PPV_2 < PPV_1$$

$$PPV_{combined} = PPV_1 * PPV_2 < PPV_2$$

$$FPR_{combined} = 1 - PPV_{combined} = 1 - (1 - FPR_1) * (1 - FPR_2) = FPR_1 + FPR_2 - FPR_1 > FPR_1$$

$$FPR_{combined} = 1 - PPV_{combined} = 1 - (1 - FPR_1) * (1 - FPR_2) = FPR_1 + FPR_2 - FPR_1 > FPR_2$$

#### 10.5 החלטה במטרה להקל בקריטריונים לאיתור בריאים ולהקל באיתור חולים

כאמור: זו החלטה השקולה להתעלמות משתי בדיקות והתחשבות בכל בדיקה לחוד (ללא מערכת של שקלול משתי הבדיקות)

- החלטה שהנבדק חולה רק אם רק אחד משני התהליכים A ו-B קובע שהנבדק חולה כלל or " גם אחד למחלה"

- כלל סימטרי (זהה) למצב בריא: החלטה שהנבדק בריא גם אם אחד משני התהליכים A ו-B קובעים שהנבדק בריא rule "OR". "גם רק אחד להעדר מחלה"

### 10.5.1 מדדי זהוי אם נוקטים בכלל כל בדיקה לחוד

#### 10.5.1.1 הסגוליות לזהוי בריאים תקטן והטעויות החיוביות יעלו

ללא צרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לזהוי בריאים (A or B) בשיטת גם אחד ("גם אחד" גם אחת משתי בדיקות שליליות מאפשרת זהוי של בריא), ההסתברות המצורפת של זהוי בריאים תמיד גדולה מההסתברות בכל תהליך לבדו. כאשר מסתמכים על שתי בדיקות יחד לזהוי בריאים, הסגוליות הכוללת עולה, וההסתברות הכוללת לטעויות חיוביות תקטן לפי כלל and. נסתמך על פיתוחים אלגבראים לעיל

$$specificity_{combined} = specificity_1 + specificity_2 - specificity_1 * specificity_2 > specificity_1$$

$$specificity_{combined} = specificity_1 + specificity_2 - specificity_1 * specificity_2 > specificity_2$$

ולכן בהתאם לפיתוחים קודמים

$$fpr_{combined} = fpr_1 \cap fpr_2 = fpr_1 * fpr_2$$

$$fpr_{combined} = fpr_1 * fpr_2 < fpr_1$$

$$fpr_{combined} = fpr_1 * fpr_2 < fpr_2$$

#### 10.5.1.2 הרגישות לזהוי חולים תקטן והטעויות השליליות יעלו

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לזהוי חולים בשיטת or "גם אחד לזהוי מחלה" (גם אחת משתי בדיקות חיוביות מאפשרת זהוי של חולה), ההסתברות המצורפת תמיד גדולה מההסתברות בכל תהליך לבדו.

$$sensitivity_{combined} = sensitivity_1 + sensitivity_2 - sensitivity_1 * sensitivity_2 > sensitivity_1$$

$$sensitivity_{combined} = sensitivity_1 + sensitivity_2 - sensitivity_1 * sensitivity_2 > sensitivity_2$$

$$fnr_{combined} = fnr_1 \cap fnr_2 = fnr_1 * fnr_2$$

$$fnr_{combined} = fnr_1 * fnr_2 < fnr_1$$

$$fnr_{combined} = fnr_1 * fnr_2 < fnr_2$$

### 10.5.2 מדדי אבחון אם נוקטים בכלל כל בדיקה לחוד

- כבריא מאובחן מי מאובחן כבריא כלומר תוצאה שלילית באחת משתי הבדיקות ("רק יחד שני ממצאים שליליים");
- כחולה מוגדר מי שמאובחן כחולה באחת הבדיקות כלומר תוצאה חיובית באחת (או יותר) בשתי בדיקות ("גם רק אחד ממצאים חיוביים");

וכאמור יש כאלו שנשארים ללא אבחנה, כשיש סתירה בין הבדיקות, ולכן צריך בדיקה שלישית).

### 10.5.2.1 הסתברות NPV לאבחון בריאים תקטן והטעויות השליליות באבחון יעלו:

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לאבחון בריאים (A or B) בשיטת OR רק אחד (גם רק אחת משתי בדיקות שליליות מאפשרת אבחון של בריא), ההסתברות המצורפת של אבחון בריאים תמיד גדולה מההסתברות בכל תהליך לבדו. וההסתברות הכוללת לטעויות חיוביות תקטן. בהסתמך על פיתוח אלגברי קודם

$$NPV_{combined} = NPV_1 \cup NPV_2$$

$$NPV_{combined} = NPV_1 \cup NPV_2 > NPV_1$$

$$NPV_{combined} = NPV_1 \cup *NPV_2 > NPV_2$$

וכך, תרד ההסתברות לטעויות שליליות לפי כלל "גם רק אחד" (B and A)

$$\begin{aligned} FNR_{combined} &= 1 - NPV_{combined} = 1 - NPV_1 \cup NPV_2 = \\ &= FNR_1 + FNR_2 - FNR_1 * FNR_2 = FNR_1 \cup FNR_2 \end{aligned}$$

### 10.5.2.2 ההסתברות PPV לאבחון חולים נכון תעלה והטעויות החיוביות ירדו

בצרוף תוצאות תהליכים אבחנתיים לאבחון חולים בשיטת OR רק אחד (A or B) כל אחת משתי בדיקות חיוביות מאפשרת אבחון של חולה), ההסתברות המצורפת תמיד גדולה מההסתברות מאשר בכל תהליך לבדו.

וההסתברות הכוללת לטעויות חיוביות תעלה

$$PPV_{combined} = PPV_1 \cup PPV_2$$

$$PPV_{combined} = PPV_1 \cup PPV_2 = PPV_1 + PPV_2 - PPV_1 * PPV_2$$

$$PPV_{combined} > PPV_1$$

$$PPV_{combined} > PPV_2$$

$$FPR_{combined} = 1 - PPV_{combined} = FPR_1 * FPR_2 < FPR_1$$

$$FPR_{combined} = 1 - PPV_{combined} = FPR_1 * FPR_2 < FPR_2$$

## 10.6 טבלה מסכמת להפעלת שתי בדיקות (עם הפניה לתת פרק המתאים)

כלל לעומת מדדי זהוי ואבחון	"רק יחד and לקביעת בריאים"  "גם רק אחד or לקביעת חולים"  10.2	"גם רק אחד or לקביעת בריאים"  "and " רק יחד לקביעת חולים"  10.3	"רק יחד and לקביעת בריאים"  " רק יחד and לקביעת חולים"  10.4	"גם רק אחד or לקביעת בריאים"  " גם רק אחד or לקביעת חולים"  10.5
משמעות	מקפידים בקביעת בריאים. קל לקבוע חולים	קל לקבוע בריאים. מקפידים בקביעת חולים	מקפידים בקביעת בריאים וחולים.	לא מקפידים לקבוע בריאים וחולים
רגישות	↑	↓	↓	↑
fpr	↓	↑	↑	↓
סגוליות	↓	↑	↓	↑
fpr	↑	↓	↑	↓
PPV	↑	↓	↓	↑
FPR	↓	↑	↑	↓
NPV	↓	↑	↓	↑
FNR	↑	↓	↑	↓

## 10.6.1 משמעות לגבי אחוזי גלוי או זהוי באוכלוסיה

כלל לעומת מדדי זהוי ואבחון	"רק יחד and לקביעת בריאים"  "גם רק אחד or לקביעת חולים"	"גם רק אחד or לקביעת בריאים"  "and " רק יחד לקביעת חולים"	"רק יחד and לקביעת בריאים"  " רק יחד and לקביעת חולים"	"גם רק אחד or לקביעת בריאים"  " גם רק אחד or לקביעת חולים"
משמעות	מקפידים בקביעת בריאים. קל לקבוע חולים	קל לקבוע בריאים. מקפידים בקביעת חולים	מקפידים בקביעת בריאים וחולים.	לא מקפידים לקבוע בריאים וחולים
רגישות	↑	↓	↓	↑
fpr	↓	↑	↑	
סגוליות	↓	↑	↓	↕
fpr	↑	↓	↑	↓
J	?	?	↓	↕
מספר = Nns בדיקות לזהוי נכון של אחד	?	?	↑	↕
מסקנה	אי אפשר לאמוד מראש את הכדאיות	אי אפשר לאמוד מראש את הכדאיות	מדדי זהוי יורדים נזהה פחות מהחולים והבריאים	מדדי זהוי עולים נזהה יותר מהחולים והבריאים



## 10.6.2 משמעות לגבי אחוזי אבחון

כלל לעומת מדדי זהוי ואבחון	"רק יחד and לקביעת בריאים" "גם רק אחד or לקביעת חולים"	"גם רק אחד or לקביעת בריאים" "and " רק יחד לקביעת חולים"	"רק יחד and לקביעת בריאים" " רק יחד and לקביעת חולים"	"גם רק אחד or לקביעת בריאים" " גם רק אחד " לקביעת חולים"
משמעות	מקפידים בקביעת בריאים. קל לקבוע חולים	קל לקבוע בריאים. מקפידים בקביעת חולים	מקפידים בקביעת בריאים וחולים.	לא מקפידים לקבוע בריאים וחולים
PPV	↑	↓	↓	↑
FPR	↓	↑	↑	↓
NPV	↓	↑	↓	↑
FNR	↑	↓	↑	↓
PSI	?	?	↓	↑
NND	?	?	↑	↓
מסקנות	אי אפשר לאמוד מראש את הכדאיות	אי אפשר לאמוד מראש את הכדאיות	מדדי אבחון יורדים נאבחון פחות נכון מהחולים והבריאים.	מדדי אבחון עולים נאבחון יותר נכון מהחולים והבריאים

### 10.6.3 טבלה מסכמת של הפעלת שתי בדיקות

זהו או אבחון	OR RULE	AND RULE
למחלה	sensitivity PPV      ↑	sensitivity PPV      ↓
לבריאים	specificity NPV      ↑	specificity NPV      ↓

### 10.7 דוגמה להפעלת שתי בדיקות לא מדויקות: בדיקת אנטיגן לקורונה

בעיצומה של המגפה, שמירב המאמצים כווננו לבדיקות PCR לזהו RNA של הקורונה והשאיפה היתה להגיע לבדיקה מדויקת יותר. אלא שלבדיקות ה PCR יש מגרעות:

- בדיקות PCR יכולות לאתר RNA רק 5 ימים לאחר ההדבקות, אך עד אז האדם מדביק את סביבתו.
- קבלת תשובה מ PCR יכולה לארוך כמה ימים ובינתיים יכול כל נשא להדביק את הסובבים לו
- הנו תהליך מורכב ויקר המתבצע המעבדות
- תוצאות הבדיקה לא זמינות במוע הנחוץ למשל לפני עליה על מטוסים

לכן פותחו בדיקות אנטיגן ש v<sub>i</sub> בבדיקות פחות מדויקות אך יש להם יתרונות חשובים

- זולות יותר (דולרים יחידים)
- ניתנו לבדיקה בבית
- התשובה מיידית- תוך כ 15 דקות

קובעי מדיניות שוקלים האם בדיקות לא מדויקות חוזרות יכולות להיות יעילות יותר כדי לאפין אנשים החשודים כנשאים; האם כמה בדיקות עצמיות יכולות לאפשר לאנשים רבים לאבחן את מצבם בביתם (האם נדבקו או לא; מה היעילות והעלויות של בדיקות שונות, וכיצד ניתן להפעילן ביעילות באוכלוסיות גדולות, כדי לאפשר פתיחת הכלכלה וחזרה להתנהלות רגילה יותר.

### 10.8 שימוש בכמה בדיקות סרולוגיות לאתור נוגדנים

ראו נא הנחיות משרד הבריאות המחלקה למעבדות משרד הבריאות, ירושלים לגבי שימוש בכמה בדיקות סרולוגיות לצורך זהוי מחלימים לאחר מחלת הקורונה (חוזר מה- 20-12-24). זו דוגמה מעשית לשילוב בדיקות בהתאם למגבלות זמינות הבדיקות. הנתונים נכונים לתאריך החוזר בלבד, וההדגשות הנם לצורך דידקטי ואינם במקור.

**”הנחיות לשימוש בערכות בדיקה סרולוגיות לצורך הגדרת מחלים...:**

חשוב לציין כי מטרת הבדיקה אינה לאבחון תחלואה חריפה בנגיף או לבדיקת נוגדנים למתחסנים אלא לאבחון וודאי של תחלואת עבר לצורך הגדרת מחלים. לכן **קיימת העדפה ברורה של סגוליות** על פני רגישות בידיעה שלמרות שחלק מהמחלימים לא יזוהו על ידי מערכת הבדיקה (יהיו מספר false negatives לא יקרה מצב בו אנשים שלא חלו בקורונה יאובחנו בטעות false positive ובעקבות זאת יפטרו מחובת בידוד....**קיימת אפשרות לשלב בין 2 ערכות בדיקה כך שהספציפיות המשולבת תהיה גבוהה יותר מהספציפיות של כל ערכה בנפרד....”**

**11. סיכום מתודולוגי דרך דוגמאות לחישובים**  
**בפרק זה נסכם את המדדים שדנו עליהם קודם לכן תוך חזרה מתומצתת על המתודולוגיה.**

**11.1 חשיבות הבדיקות בעת מגפת הקורונה**

- השליטה במגפת הקורונה וכן היציאה מהסגר והיכולת להחזיר הפעילות הכלכלית תלויים במידה רבה ביכולת לאבחן חולים במכלול בדיקות.
- אולם, דיוק הבדיקות איננו תמיד ידוע ולטעויות באבחון יש משמעויות אישיות וכלכליות.
- הנתונים הידועים הנם בדרך כלל הנתונים הטכניים של הבדיקות כלומר הרגישות והסגוליות של הבדיקות. (פרק 3)
- בדיקות הזיהוי יכולות רק לכמת אחוזי זיהוי נכון באוכלוסיה מתוך החולים או הבריאים הידועים. כלומר בדיקות הזיהוי מגלות נשאים/חולים מתוך קבוצה של נשאים/חולים שכבר אובחנו או מגלות בריאים מתוך קבוצה של אנשים שאובחנו כבריאים. בעזרת מדדי הזיהוי אפשר להעריך את היכולת של המערכת הלאומית לזהות חולים או בריאים. אפשר לחשב כך את העלויות של שימוש בבדיקות לזיהוי חולים.
- בפרק 2 ראינו שנתונים אלו אינם יכולים לאמוד את אחוז האבחנות הנכונות של יחידים או את אחוז הטעויות החיוביות והשליליות של האבחון.
- בפרק 4 ראינו שניתן לחשב דיוק האבחנות מתוך מדדי דיוק הזהויים בעזרת משפט בייס (או היפוך טבלאות).
- בפרק 4 ראינו גם שאחוז האבחון הנכון של נשאים/חולים נמוך כאשר הימצאות המחלה באוכלוסיה נמוכה. במקרה זה נדרש מספר גבוה של בדיקות כדי לאבחן חולה אחד.
- בזמן כתיבת הדברים האלו (ינואר 2021), מגפת הקורונה הביאה לתחלואה של קרוב למאה מליון אנש בעולם ולתמותה של כ 2 מליון אנשים בעולם כולו. התחלואה בישראל בגיעה ליותר מחצי מליון אנשים. כ- 4000 אנשים נפטרו ממחלת ההוקורונה בישראל.
- נשאי נגיף הקורונה מדבקים ומעבירים את המחלה גם לפני הופעת תסמינים וישנם נשאים שאינם מודעים כלל להיותם נשאי הוירוס וכך עלולים להדביק אחרים.
- כדי לגלות את אלו שנדבקו בנגיף הקורונה יש לבצע בדיקות רבות באוכלוסיה ובתדירות גבוהה
- פותחו חיסונים רבים כדי למנוע תחלואה בשל נגיף הקורונה וחלקם כבר זמינים ונעשה בהם שימוש.
  - בינואר 2021 הוחל לחסן עשרות מליוני אנשים בארץ ובעולם.
  - החיסונים השונים הזמינים בינואר 2021 מונעים מחלה או מחלה קשה אך אינם מונעים הדבקות והדבקה.
- בשל החשש מהדבקה של רבים הוטלו סגרים בישראל ובמדינות רבות. הסגרים נועדו לקטוע את שרשראות ההדבקה, ולאפשר למערכת הבריאות לטפל בחולים.
- הוטלו הגבלות רבות על מעבר אנשים ממקום ומקום

- כדי למנוע העברה של הנגיף מארץ לארץ הוטלו הגבלות על טיסות, ונדרש סגר ללנוסעים המגיעים מארצות שיש בהן מגפת הקורונה.
- יש חשש מהדבקה בתהליך שלפני הטיסה עצמה ובמשך הטיסה עצמה ועל כן נבדקים נוסעים המגיעים לשדות התעופה.
- כיון שגם אנשים שהתחסנו או אנשים שהיו חולים והחלימו עלולים להדבק ולהדביק, יש שוקלים מעת לעת לבדוק נשאות הנגיף גם אצל אנשים שהתחסנו ואצל מחלימים.

## 11.2 סוגי בדיקות לזיהוי מחלת הקורונה באוכלוסיה וחסרונותיהן

במגפת הקורונה השתמשו בכמה שיטות ומבדקים באוכלוסיה כדי לזהות חולים או נשאים. השיטות העיקריות

- בדיקת היסטוריה רפואית והצהרה אישית
- בדיקת חום
- בדיקות מעבדה על בסיס דגימה במטוש מדרכי הנשימה ל RNA של הנגיף (בשיטת PCR **Polymerase Chain Reaction**) המזהות נשאות עכשויות. בדרך כלל התשובה לבדיקה כזו מתקבלת תוך שעות.
- בדיקות PCR מהירות מאפשרו קבלת תשובה מהירה יותר.
- בדיקות אנטיגן מהירות (אתור חלבוני המעטפת של הנגיף) מזהות הדבקות בשלבים מוקדמים.
- בדיקות נוגדנים בסרום המראות הדבקות בעבר.

<https://stm.sciencemag.org/content/12/546/eabc1931>

Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Science Translational Medicine* 2020;12(546). DOI: 10.1126/scitranslmed.abc1931

### 11.2.1 בדיקת החום

בדיקת חום הנה בדיקה רגישה העשויה להצביע על מחלה כלשהיא אך לאו דוקא על נשאות של וירוס הקורונה או על מחלת הקורונה.. חולה עם מחלה זיהומית כלשהיא יפתח או עשוי לפתח חום גבוה. יש מצבים רפואיים רבים אחרים האשר מביאים לעלית חום הגוף. משום כך הסגוליות של בדיקת החום נמוכה.

### 11.2.2 בדיקת PCR לזיהוי הדבקות בנגיף

- הבדיקה מאפשרת זיהוי RNA של הוירוס אצל נשא/חולה נחשבת כבדיקה אמינה.
- תוצאות הבדיקה מאפשרות לאמוד את ההיארעות מקרים חדשים של המחלה, ה incidence של מחלת הקורונה.
- הבדיקה איננה רגישה מאד אך הנה בעלת עם סגוליות גבוהה.
- הבדיקה לא תראה הדבקות בעבר אלא הדבקות עכשווית.

אולם, הדיוק של בדיקות PCR תלוייה לא רק באיכות ביצוע הבדיקה אלא גם במכשור בו מתבצעת הבדיקה וגם בגורמים חיצוניים לבדיקה הטכנית:

- אופן לקיחת הדגימה.
- מועד לקיחת הדגימה: בתחילת המחלה? במהלכה? לאחר ההבראה? נמצא שבדיקות PCR מזהות את הנגיף רק לאחר 5 ימים מעת ההדבקה.
- מיקום לקיחת הדגימה: מהאף? מהפה? מהלוע? האם הלוע הוא לא פה משטיפת סימפונות? לכל שיטה של דגימה יש מגבלות טכניות ודיוק שונה.
- צאופן העברת הדגימה למעבדה עלולה לגרום להטיות בתוצאות הבדיקה.

### 11.2.3 בדיקות אנטיגן מהירות לזיהוי וירוס הקורונה

<https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20136309> doi: 10.1056/nejmp2025631

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2020. *Rapid Expert*

*Consultation on Critical Issues in Diagnostic Testing for the COVID-19 Pandemic*

(November 9, 2020). Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25984>

הבדיקה מאתרת את חלבוני המעטפת של הוירוס. הבדיקות מאפשרות זיהוי כבר בשלבים מוקדמים לאחר ההדבקות וכך מאפשרות איתור מצב של יכולת הדבקה infectiousness בשלבים מוקדמים. הבדיקה מאתרת מצב שבו אדם מדבק infectiveness. לכן בדיקות אנטיגן יעילות יותר למניעת הדבקה של אנשים אחרים ולעצירת המגיפה. הבדיקות מהירות, זולות, יכולות להתבצע בבית אבל לבדיקות רגישות נמוכה יותר יחסית לבדיקות ה-PCR.

### 11.2.4 בדיקות PCR מהירות

לאחרונה פותחו בדיקות PCR מהירות ושהן כנראה מדויקות מאד וזולות.

### 11.2.5 בדיקות לזיהוי נוגדנים למחלה בעבר

בדיקת דם סרולוגית יכולה לזהות נוגדים כשבועיים שלושה לאחר ההידבקות. רוב אלו שחלו וגם אלו אשר נדבקו ולא חלו, או שהיו ללא תסמינים, יפתחו נוגדנים. לכן הבדיקות הסרולוגיות חשובות כדי לחקור את התפשטות הוירוס באוכלוסייה. לא ניתן להסתמך על בדיקות סרולוגיות כדי לזהות אנשים חולים בזמן אמת כיון שחולפים שבועיים ויותר עד להתפתחות הנוגדנים. יצוין, שלמרות שהבדיקה מגלה נוגדנים, לא ברור כרגע אם הנוגדנים האלו מגינים מפני הדבקות ומחלה נוססת בעתיד. כמו כן תתכן הדבקות בנגיף שעבר מוטציה גם אצל מחלימים ממחלת הקורונה. על כן יש להתייחס לכל המספרים בזהירות ובהסתייגות. נושאים אילו ימתינו למחקר מעמיק שיתאפשר בעתיד במשך ולאחר המגפה.

### 11.3 השפעת ההימצאות על הדיוק, לצורך אבחון בהנחה של רגישות וסגוליות של 90%

בבדיקה כזו מדד יודן  $J$  קבוע (ראו פרק 3) ועומד על 80% (90%+90%-100%). לכן מספר מינימלי של נסקרים שנחוצים כדי לזהות נכון חולה או בריא הנו כ- 2 בני אדם שכן  $nns=1/0.8$ . אם נסקור בבדיקה טובה כזו לפחות 2 בני אדם נזהה נכון לפחות אדם אחד שכבר אובחן כחולה או אדם אחד שכבר אובחן כבריא.

ואולם יכולות האבחון תלויות בהמצאות באוכלוסייה (ראו פרק 4).

אבחון כתלות בהמצאות המחלה בהנחה שהרגישות 90% והסגוליות 90%

אחוז ההימצאות של נשאות/מחלה Prevalence	דוגמא	אחוז אבחון נכון של חולים PPV	טעות חיובית באבחון FPF	אחוז נכון של אבחון בריאים NPV	טעות שלילית באבחון FNF	תוספת המידע PSI	מספר הבדיקות הנדרש כדי לקבל אבחנה נכונה אחת NDD=1/PSI
1%	כך באיסלנד	8.3%	91.7%	99.9%	0.1%	8.2%	12.2
5%	כך בספרד	33.1%	67.9%	99.4%	0.6%	31.6%	3.2
10.0%	בישראל? בישראל	50.0%	50.0%	98.8%	1.2%	48.8%	2.1
30.0%	ניו יורק אפריל 2020	79.4%	20.6%	95.5%	4.5%	74.9%	1.3
50.0%	לא ידוע, או כמעט חסינות עדר	90.0%	10.0%	90.0%	10.0%	80.0%	1.3
70.0%	חסינות עדר.	95.5%	4.5%	79.4%	20.6%	74.9%	1.3
90.0%	שעורים בסוף המגיפה	98.8%	1.2%	50.0%	50.0%	48.8%	2.1

מטבלה זו ברור שדיוק הבדיקות ביחידים לצורך אבחון המחלה משתנה באוכלוסיות שונות (וישתנה בזמן בהתאם לשינויי ההמצאות של המחלה בתקופות שונות)

1. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a COVID19 test result. British Medical Journal 2020;369:m1808 doi: 10.1136/bmj.m1808

2. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med* [www.annals.org](http://www.annals.org) 2020 doi:10.7326/M20-1495
3. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection Challenges and Implication. *New England Journal of Medicine* 2020; 383:e38 DOI: 10.1056/NEJMp2015897
4. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID19 surveillance. Larremore D, Bryan B, Evan Lester, Shehata S, Burke JM, Hay JA, Tambe M, Mina MJ, Parker R. medRxiv 2020.06.22.20136309; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20136309>

5. איתמר גרוטו, המלצת גורמי הרפואה במשרד הבריאות בנוגע לבדיקות קורונה באנשים אסימפטומטיים. חוזר #241294420, 24-5-2020.

**11.4 דוגמה מעשית: החלטות משרד הבריאות בהקשר לבדיקת א-סימפטומטיים.**

הדיוק של סקירת האוכלוסייה לזירוס הקורונה- הערות למסמך משרד הבריאות בהקשר לשימוש בבדיקת PCR אצל אסימפטומטיים. דוגמאות מהמסמך של משרד הבריאות מה 24-5-2020: חישוב PPV ו NPV מנתוני הרגישות והסגוליות וההמצאות. נתון: רגישות 78% סגוליות 99%.

**11.4.1 אסימפטומטיים באוכלוסייה הכללית דוגמה לחישוב מדדי אבחון בהמצאות 0.1%**

מצב אמיתי

		S+	S-	
		נשא, חולה	לא נשא, לא חולה	
תוצאות הבדיקה	T+ חיובית	78	999	1077
	T- שלילית	22	98901	98923
		100	99900	100000

$PPV = 78 / 1077 = 0.0724$ ,  $NPV = 98901 / 98923 = 99.98\%$

$FPF = 27.6\%$ ,  $FNF = 0.001\%$



$$PSI = \Psi = PPV + NPV - 1 = 0.0714$$

$$NND = \text{Minimal Number Needed to be tested to Diagnose correctly one person} = \frac{1}{PSI} = 14.0$$

מסקנה: תוספת המידע שנקבל (מעבר לידוע מההמצאות) הנו 7.14% בתנאים אלו נצטרך לבצע 14 בדיקות לפחות כדי לאבחן (כחיובי או שלילי) נכון אדם אחד ו- 13 בדיקות תהינה לא נכונות. מ- 13 בדיקות חיוביות 12 תהינה מוטעות ורק 1 תצביע על חולה. אין הגיון לבצע לאוכלוסיה זו בדיקות.

**11.4.2 אסימפטומטים באוכלוסיה עם סבירות גבוהה לחשיפה ל- COVID19. מדדי אבחון בהמצאות 1%**

100000

מצב אמיתי

		S+	S-	
		נשא, חולה	לא נשא, לא חולה	
תוצאות הבדיקה	T+ חיובית	780	990	1770
	T- שלילית	220	98010	98230
		1000	99000	

$$PPV = 780 / 1770 = 44.1\%, \quad NPV = 98010 / 98230 = 99.78\%$$

$$FPF = 55.9\%, \quad FNF = 0.22\%$$

$$PSI = \Psi = PPV + NPV - 1 = 0.4379$$

$$NND = \text{Minimal Number Needed to be tested to Diagnose correctly one person} = \frac{1}{PSI} = 2.28$$

מסקנה: תוספת המידע שנקבל (מעבר לידוע מההמצאות) הנו 43.8% בתנאים אלו נצטרך לבצע 3 בדיקות לפחות כדי לאבחן נכון (כחיובי או שלילי) אדם אחד ו- 2 בדיקות תהינה לא נכונות. מ- 2 בדיקות חיוביות אחת תהיה מוטעית. בדיקה שלילית תצביע על בריא/לא נשא. אפשר לבצע בדיקות לאוכלוסיה זו, עם עלות גבוהה יחסית. יהיו רבים שיכנסו להסגר ללא הצדקה. הבדיקה תהיה טובה לשלול נשאות.

**11.4.3 סימפטומטים או אנשים עם סבירות גבוהה לחשיפה ל- COVID19. חישוב מדדי אבחון בהמצאות 80%**

מצב אמיתי

		S+	S-	100000
		נשא, חולה	לא נשא, לא חולה	
תוצאות הבדיקה	T+ חיובית	62400	200	62600
	T- שלילית	17600	19800	37400
		80000	20000	

$$PPV = 62400 / 62600 = 99.68\% , NPV = 19800 / 37400 = 52.94\%$$

$$FPF = 0.32\% , FNF = 47.06\%$$

$$PSI = \Psi = PPV + NPV - 1 = 0.5262$$

$$NND = \text{Minimal Number Needed to be tested to Diagnose correctly one person} = 1/PSI = 1.9$$

מסקנה: תוספת המידע שנקבל (מעבר לידוע מההמצאות) הנו כ- 53% בתנאים אלו נצטרך לבצע 2 בדיקות לפחות כדי לאבחן נכון (כחיובי או שלילי) אדם אחד (ו- 2 בדיקות תהינה לא נכונות). כמעט כל בדיקה חיובית תראה נכון על נשאות. מכ- 2 בדיקות שליליות אחת תהיה מוטעית. הבדיקה תאפשר בטעות לא להכניס להסגר אנשים עם מחלה/נשאות. נדמה שיש הצדקה לביצוע בדיקות באוכלוסיה זו כדי ליחיד חולים/נשאים אך לא כדי לפטור מסגר.

**11.5 שיקולים לבדיקת נוסעים לקראת טיסות בימי הקורונה**  
(בטקסט נתיחס לטיסה. הדברים אמורים גם לגבי ספינות/יכטות/ספינות דייג)

1. נתיחס לסריקה SCREENING של אוכלוסיות הנחשבות עד הסריקה כאנשים ללא תסמינים.
2. בהבדל מ
  - תהליך אבחנתי DIGNOSTIC המתבצע לאנשים עם תסמינים.
  - ניטור SURVELLANCE הנעשה באוכלוסיה הכללית.

ראו קישור להנחיות משרד הבריאות בדצמבר 2020

[https://www.gov.il/BlobFolder/legalinfo/bz-306963420-1/he/files\\_publications\\_corona\\_bz-306963420.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/legalinfo/bz-306963420-1/he/files_publications_corona_bz-306963420.pdf)

**3. תוצאות שליליות מוטעות של בדיקות PCR**

- National laboratory testing indication guidance for COVID19. Canada May 2020. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/guidance-documents/national-laboratory-testing-indication.html>
- CDC Discharging COVID-19 Patients <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
- Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a COVID19 test result. *BMJ* 2020; 369: m1808. DOI 10: 1136/BMJ: m1908
- Steven Woloshin et al. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection: Challenges and Implications. *NEJM* 5 May. DOI: 10.1056/NEJMp2015897
- Lauren M. Kucirka et al. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M20-1495. [https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M20-1495external icon](https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M20-1495external%20icon)

**נתונים כלליים לגבי PCR:**

- בדיקה מולקולרית תלויה בכמות הוירוסים Viral Load ולכן יכולה להיות שלילית ומוטעית FN בשלבים מוקדמים של המחלה.
- חולים ללא תסמינים יכולים להדביק עד 5 ימים לפני הופעת התסמינים

- יתכנו פגיעות בדגימה בשל העברת בדיקה לא נכונה (לא בטמפרטורה נכונה), בשל תקלות טכניות בבדיקה

- בדיקות שליליות מוטעות אפשריות (1-5)

במאמרים שונים נעשתה הערכה של דיוק לקיחת דגימות. רגישות הבדיקות משתנה

- 93% בבדיקה עמוקה של הקנה והראות

- 72% בבדיקת ליחה

- 63% בבדיקת נחיריים

- 32% בבדיקת לוע

- יתכנו פגיעות בדגימה בשל העברת בדיקה לא נכונה (לא בטמפרטורה נכונה), בשל תקלות טכניות בבדיקה

הדגימה תלויה גם ב- VIRAL LOAD נמוך בשלבים ראשונים או כאשר אין תסמיני המחלה.

המצאות תסמינים מצביעה על מחלה ואפשרות העברת מחלה גם אם בדיקת PCR שלילית.

הרגישות של PCR נעה בין 71%-98% כלומר תוצאות שליליות בזהוי חולים (מתוך החולים) 2%-29%.

Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR.

Radiology. Published online February 19, 2020, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>.

האבחון הנכון תלוי בהימצאות רוב המדינות. בהמצאות נמוכה של 5% או 1% יתכן אבחון נכון PPV נמוך ורמה גבוהה של אחוז התוצאות החיוביות המוטעות.

אם נניח סגוליות של 90% ורגישות של 90% נקבל הקשר הבא להמצאות

Prevalence (%)	PPV (%)	FPF (%)	NPV (%)	FNF (%)	PSI (%)	NND= 1/PSI
	אחוז תוצאות חיוביות נכונות באבחון	אחוז תוצאות חיוביות מוטעות באבחון	אחוז תוצאות שליליות נכונות באבחון	אחוז תוצאות שליליות שגויות באבחון	אחוז תוספת המידע מעל ההמצאות הידועה	מספר בדיקות נדרש כדי לאבחן חולה אחד נכון
1	8.3	91.7	99.9	0.1	8.2	12.2
5	33.1	67.9	99.4	0.6	31.6	3.2

מכאן שיתכנו תוצאות של 0.6% אבחון שלילי מוטעה בארצות בהן יש כ- 5% הימצאות. במטוס עם 500 נוסעים המדובר בכ- 3 נוסעים שהם למעשה חולים ויכולים להדביק.

- בהנחה שסקרים סרולוגיים הנם תת- הערכה (שכן פחות אנשים ללא תסמינים- אך חולים- יבואו לבדיקה ניטור) יש להניח שההמצאות הנה בין 10% ל 30%.

Prevalence (%)	PPV (%) אחוז תוצאות חיוביות נכונות באבחון	FPF (%) אחוז תוצאות חיוביות מוטעות באבחון	NPV (%) אחוז תוצאות שליליות נכונות באבחון	FNF (%) אחוז תוצאות שליליות שגויות באבחון	PSI (%) אחוז תוספת המידע מעל ההמצאות הידועה	NND= 1/PSI מספר בדיקות נדרש כדי לאבחן חולה אחד נכון
10	50.0	50.0	98.8	1.2	48.8	2.1
30	79.4	20.6	95.5	4.5	74.9	1.3

מכאן שיתכנו תוצאות של 4.5% אבחון שלילי מוטעה מארצות בהן יש למעשה כ- 30% המצאות. במטוס עם 500 נוסעים המדובר בכ- 23 נוסעים שהם למעשה חולים היכולים להדביק.

- בחלק מהפרסומים הרגישות של PCR בכ-70%. בתנאים אלו גם כאשר ההמצאות הנה 50% הרי ה FNR הנו 23%.

• הרגישות והסגוליות הם מדדי זהוי שיכולים לתת אמדן לאחוז זהוי חולים מתוך הנוסעים החולים (או בריאים מתוך הנוסעים הבריאים). אולם מדדים אלו לא יכולים לתת אחוז האבחנה (נכונה ולא נכונה) של יחידים.

רגישות וסגוליות אינם יכולים לאשר rule in או לאשר rule out מחלה אצל יחידים ולכן אינם מעניינים לצורך בחירת בדיקה (אלא כבסיס לחישוב PPV ו NPV).

המידע ממדדי הרגישות והסגוליות מאפשר הערכת היעילות (אחוז זהוי בריאים או חולים) של הבדיקה, מול עלויות (עלות כל בדיקה או טיפול בנוסע)

- ברגישות נמוכה יעילות זהוי חולים נמוכה, ויהיו אחוז גבוה של זהוי שלילי מוטעה
- ברגישות גבוהה יעילות זהוי חולים גבוהה, ויהיו אחוז נמוך של זהוי שלילי מוטעה
- בסגוליות נמוכה יעילות זהוי בריאים נמוכה, ויהיו אחוז גבוה של זהוי חיובי מוטעה
- בסגוליות גבוהה יעילות זהוי בריאים גבוהה, ויהיו אחוז נמוך של זהוי חיובי מוטעה

- PPV ו NPV (ראו פרק 2) אשר תלויים ברגישות, בסגוליות וגם בהמצאות (ראו פרק 4), יכולים לתת אמדן של אבחון נכון של יחידים המגיעים לטיסה (או- מטיסה).
- PPV נמוך מצביע על אחוז אבחון חולים נמוך ולכן אחוז גבוה של אבחון חיובי מוטעה  
low PPV test with positive result cannot rule in
- PPV גבוה יאפשר אחוז אבחון חולים גבוה ואחוז נמוך של אבחון חיובי מוטעה  
high PPV test with positive result can rule in
- NPV נמוך יאפשר אחוז אבחון בריאים נמוך עם אחוז גבוה של אבחון שלילי מוטעה. ולכן אי אפשר יהיה לשלול מחלה. יש להתחשב בממצאים מבדיקות נוספות ומבדיקות תסמינים.  
low NPV test with negative result cannot rule out
- NPV גבוה יאפשר אחוז אבחון בריאים גבוה אך יהיה אחוז נמוך של אבחון שלילי מוטעה. בדיקה שלילית בתנאים של NPV גבוה ולכן אבחון מוטעה שלילי נמוך יכול לשלול מחלה כשאין תסמינים  
high NPV test with negative result can rule out

לכן :

- יש לשלב הצהרה או בדיקה קלינית (למשל בדיקת חום, קבלת הצהרה ובעתיד אולי בדיקת טעם וריח) עם בדיקות המעבדה.
- בדיקה קלינית חיובית תחשב כאינדיקטור למחלה גם כאשר PCR שלילי

#### נוסעים מאוכלוסיות בהן שעור ההמצאות גבוה

1. יש ארצות או נמלי תעופה בערים בהן מדווח על שעור המצאות גבוה.
2. אוכלוסיות בסיכון גבוה הן עובדי מקצועות רפואה, עובדים במקומות צפופים, עובדים בבתי סוהר, אנשים העובדים או החיים בתנאי צפיפות כמו בתי אבות, וכד'.
3. הצהרה לגבי תנאי מחיה ועבודה עלולה להיות סובייקטיבית, תלויה שפה ותרבות, וקימת אפשרות של דוח לא נכון.

לכן : הצהרה לבדה או מוצא המטוס אינם מספיקים על מנת לשלול אפשרות של מחלה ויש להתבסס גם על מבחני מעבדה ובדיקה קלינית.

כמה בדיקות יש לבצע

1. בדיקות PCR שליליות עד היום ה-5 לפני הופעת התסמינים.  
לכן: יש צורך בבדיקות חוזרות לפחות בטוח של 24 שעות או יותר וממש לפני הטיסה.
2. בדיקות חוזרות שליליות מעלות את ההסתברות שאמנם הנוסע איננו חולה.  
לכן: המלצה לדרוש כתנאי לטיסה או לנחיתה בדיקות יום או יומיים לפני הטיסה+ בדיקה חוזרת בשדה התעופה (אולי של בדיקה מהירה PCR או לאנטיגן)

נוסעים ממדינות ירוקות כנקודת מוצא יחידה או לאחר בדיקות בנקודת המוצא

1. בדיקה של נוסעים ממדינות "ירוקות" עם שעור המצאות הימצאות נמוך של המחלה יכולה לתת תוצאות שליליות מוטעות בהסתברות לא גבוהה (כלומר: NPV גבוה). לכן, נוסעים ממדינות אלו צריכים להיבדק אך בעדיפות נמוכה יותר.
2. בדיקה של נוסעים ממדינות "ירוקות" עם שעור המצאות של המחלה נמוך תהיה שגויה ותיתן תוצאות חיוביות מוטעות רבות (כלומר PPV נמוך). יש הסתברות גבוהה שנוסעים ממדינות אלו אשר יבדקו ממש לפני הטיסה יימצאו חיוביים בטעות ותמנע מהם טיסה. מכאן: צריך לאפשר לנוסעים אלו בדיקה חוזרת מהירה בשדה התעופה.

טיפול בעת טיסה

חולים ב-COVID19 יכולים לפתח תסמינים תוך כדי טיסה. ההידרדרות של חולה עלולה להיות מהירה. אין אפשרות של טפול (בהנשמה לדוגמה) או בידוד יעיל תוך כדי טיסה. אנשי צוות, נוסעים או אנשי רפואה ומקצועות הרפואה הנמצאים במקרה במטוס יהיו חסרי אונים במצב זה. יש חשש מהדבקה בכל טיפול של חולים עם תסמינים לא ספציפיים במטוס אין כיום ביטוח לרופאים ואנשי צוות המטפלים בחולים תוך כדי טיסה. לכן: יש לשחרר רופאים ואנשי מקצועות הרפואה מהחובה האתית לתת סיוע לחולים בטיסות או להסדיר באמנה בינלאומית החובות והביטוח למקרי טיפול רפואי בטיסות.

סכנת הדבקות בעת טיסה

- יש עדויות להדבקות במקומות סגורים, ולהשפעת מיזוג על כוון ההדבקה.
- מצד שני במטוסים מודרניים (787 וכד') יש החלפת אויר כ-15 פעם כל שעה ומסנני HEPA שמסננים חלקיקים קטנים מ-3 מיקרונים, כמו מסכות N95. ואולם יש אפשרות של הדבקות באמצעי תחבורה לשדה התעופה, בשדות תעופה, במשטחים בתוך המטוס.
1. על כן יש להחיל חובת צפיפות נמוכה במטוסים ושימוש במסכות ואמצעים לחיטוי יכולים למנוע הדבקה והדבקות.
  2. יש לחייב צפיפות נמוכה במטוסים ובתהליך העליה למטוס
  3. יש לחייב שימוש במסכות ואספקת מסכות לאורך כל הטיסה

4. יש לחייב חטוי ידיים ואספקת אמצעי חטוי.
5. יש לבדוק נוסעים לפני ואחרי טיסות ארוכות
6. יש לשמור רשימות נוסעים כדי לאתר נוסעים אם יתגלה נוסע שחלה
7. מדיניות הבדיקות צריכה לחול על כל הנכנסים בשערי הארץ ללא חריגים
8. הכללים האלו ישימים לכל הנוסעים והצוותות במטוסים מסחריים, במטוסי מטען ובמטוסים פרטיים, באוניות משא ונוסעים ובספינות דיג ויכטות.

#### מיקום בדיקות בשדה התעופה

חשוב שמתקני בדיקה רחוקים משדה התעופה

1. כדי למנוע הדבקה על ידי אלו שטרם נבדקו
2. כדי למנוע סגירת חלקים משדה התעופה כשיתגלה חולה או נשא

#### סיכום:

1. כדי למנוע הדבקות והדבקות יש להימנע מנסיעות וטיסות לא הכרחיות, להקפיד על כללי הזהירות ולבדוק הנוסעים ואנשי הצוות לפני הטיסות ולאחריהן
2. הדברים אמורים גם לגבי ספינות/יכטות/ספינות דייג
3. כיון שכבר הוכחה יעילות מסכות על כל הנוסעים צוותות הקרקע והאוויר להשתמש במסכות. חברות התעופה צריכות להיערך לאספקה סדירה של מסכות לפני ובזמן הטיסה
4. כיון שכבר הוכח שריחוק חברתי חיוני למניעת הדבקה, יש להבטיח העדר צפיפות בנצל התעופה ובמטוסים על ידי צמצום מספר מותר של נוסעים לכל מטוס.
5. יש לחטא ולאורר כל מטוס לפני פתיחת טיסה לנוסעים



## 11.6 שיקולים בבדיקות מהירות לקורונה לפני כניסה למקום עבודה או לימודים או טיסה

בדיקות אנטיגן השתפרו והרגישות או הסגוליות מגיעים לכדי 90-95%. יש פרסומים המראים 100% סגוליות ו-94% רגישות של בדיקות אנטיגן. גם אם הרגישות נמוכה יותר מאשר בבדיקות PCR, הרי בבדיקות אנטיגן תכופות תהינה יותר רגישות מאשר בבדיקות PCR במרווחי זמן.

היתרון בבדיקות אנטיגן אלו הן התשובה המהירה, והזמינות במחיר סביר.

בדיקות PCR המזהות שברי RNA יקרות יותר, והתשובה ניתנת לאחר זמן (לפחות יממה) בהתחשב בקשיים אדמיניסטרטיביים של שינוע הבדיקות, רישום ודווח התוצאות. בדיקות אלו גם נשארות חיוביות לאחר שאדם איננו מדביק אחרים בגלל שאריות ה-RNA. מכאן שיובילו לבידוד מוטעה (בדיקות חיוביות מוטעות). ביצוע בדיקות PCR הנו מורכב, מצריך בעלי מקצוע, וביצוע הבדיקה על ידי בעלי מקצוע במקומות ציבוריים העלולים להיות מוקדי חשיפה לוירוס (בתורים לבדיקה). לבדיקות PCR תוצאות שגויות חיוביות ושליליות במצבי בדיקה לקויים.

בדיקות האנטיגן מזהות החלבון (או החלבונים) של הוירוס בשלב המדביק כלומר בימים הראשונים שלאחר ההדבקות שבהם אדם מדביק אחרים. לכן בבדיקת אנטיגן תכופה תמנע הפצת המחלה, על ידי בידוד אלו שנמצאים חיוביים. בבדיקות האנטיגן הן מהירות (תשובה תוך 15 דקות) זולות וזמינות לכל אדם בבית, כך שימנעו חשיפה לאנשים אחרים תוך כדי ביצוע הבדיקות.

בדיקה חוזרת באותו יום תביא לדיוק גבוה יותר אם נקבל שרק בבדיקה זהה תקבע ההחלטה לגבי בידוד. כלומר לא יהיה בבידוד רק אדם שבשתי הבדיקות היה שלילי. במקרה כזה נמנע הפצת המחלה במקום העבודה או הלימודים.

כמובן אם יוחלט שזיהוי (חיובית) מחלה רק אם תהינה שתי בדיקות חיוביות, יהיה חשש מהפצת המחלה על ידי אלו שהם חיוביים בבדיקה אחת ובבדיקה מוטעית שניה נמצאים שליליים.

גלויי מחלה detection לצורך סקירה, החשש הנו מתוצאות שגויות שליליות false negatives,  $fn$  (אם הרגישות נמוכה). בבדיקות תכופות ימנעו הסכנה שב  $fn$ . יצויין שה CDC מאשר כניסה למקום העבודה לאחר בבדיקת אנטיגן שלילית אחת בלבד.

בדיקות שגויות חיוביות תבאנה כמובן לבידוד.

יצויין שיותר מ-50% מההדבקות הן לאחר מגע עם אנשים ללא תסמינים. על כן העדר תסמינים איננו יכול לפטור מביצוע הבדיקות.

### בסיכומו של דבר לגבי זיהוי בודדים individuals :

#### 1. לגבי אלו ללא תסמינים

- מבחני זיהוי detection ראויים באוכלוסיות שבהן יש שכיחות גבוהה של המחלה. כיון שהאומיקרון מדבק ביותר והפצת המחלה מהירה, ראוי לבדוק גם אוכלוסיות בהן השכיחות נמוכה, כדי לאתר אלו שנדבקו ומנעו הפצת המחלה.
- במקום עבודה או לימודים רצוי לבדוק כל אדם גם אם ללא תסמינים.
- לגבי מחוסנים רצוי לבדוק כל 2 או 3 ימים.
- לגבי לא מחוסנים ראוי בבדיקה כל יום.
- לגבי מחוסנים שנחשפו לאדם חולה ראוי בבדיקה מהירה כל יום למשך 5 ימים ולאחר מכן כל 2 או 3 ימים.
- לגבי צוות רפואי ראוי בבדיקה כל יום.
- אם מתקבלת תשובה חיובית בבדיקת אנטיגן, יחוייב בידוד ובדיקה חוזרת למחרת.

- אם מתקבלת תשובה שלילית, רצוי לבדוק שוב. רצוי שרק אדם עם בדיקה שלילית שניה לא יהיה בבידוד. יצויין שה CDC איננו מחייב בדיקה שניה לאחר בדיקה שלילית בבדיקת אנטיגן.
- 2. אלו עם תסמינים חייבים בבידוד, להבדק בבדיקה מהירה של אנטיגן (לזיהוי מידל) ולאחר מכן PCR. אם התסמינים ותוצאות חיוביות צריכים להיות במעקב רפואי ובהתאם לקבל טיפול רפואי מונע אם טיפול כזה זמין.
- 3. חזוי לגבי הסתברויות זיהוי ואבחון של אנשים ללא סימפטומים באוכלוסיה, כלומר screening לצרכי בריאות הציבור בהתבסס על מבחני הזיהוי לעיל, תלוי בהמצאות prevalence באוכלוסיה. יחושבו אז ה- positive predictive value, וה- negative predictive value. החזוי יוכל לאפשר תכנון תשובה ממערכת הבריאות על ידי ההערכה של מספר החולים שיזדקקו לטיפול לאחר אבחנה.
- 4. הפעלת בדיקות מהירות לכלל האוכלוסיה יכולה למנוע התפשטות המגיפה. בסלובקיה הצליחו להוריד התחלואה על ידי שימוש בבדיקות אנטיגן מהירות לזיהוי אנשים שנדבקו ומדביקים אחרים והפעלת אמצעי בידוד וזהירות לגביהם. כך הצליחו להוריד התחלואה באוכלוסיה ב 82% תוך שבועיים ולמעשה לעצור המגיפה.
- 5. אבחון לצורך אשפוז וטיפול של אנשים סימפטומטיים מצריך מעקב בבדיקות PCR.

### ניטור surveillance באוכלוסיה

לצורך ניטור אפשר לדגום האוכלוסיה, בבדיקות מהירות או בבדיקות PCR אפשר גם לנטר שפכים.

### אמצעי הגנה וזהירות

גם לאחר כל הבדיקות והבידודים חייבים הכל במסכות (רצוי N95, KN95), ריחוק, רחיצת ידיים.

### 11.8 דיוק בדיקות הספק לב FFR דוגמה לאפיון בדיקות קליניות

**Diagnostic Accuracy of Fractional Flow. Reserve From Anatomic CT Angiography. Min & Leipsic et al. JAMA. 2012;308(12):1237-1245**

המאמר מתייחס רק לנתונים הקליניים בהמצאות של 51.2%. במאמר השוו תוצאות של FFR כ GS, לעומת FFR<sub>CT</sub>

	חסימה ניכרת, FFR<0.80	חסימה מעטה, 0.80>FFR	
FFR <sub>CT</sub> <0.80	116	56	172
FFR <sub>CT</sub> >0.80	13	67	80
	129	123	252

נחשב מאפיינים אחרים של הבדיקות על פי נתונים אלו, באוכלוסיות עם המצאות של 10%, 51.2% (כמו במאמר) או 90%. החישובים מראים שוני בהתייחסות לבדיקות באוכלוסיות השונות.

באוכלוסית המחקר שבה ההמצאות הנה 51.2%, האמינות של תוצאה חיובית  $PPR=4.2$  גבוהה יותר מאשר האמינות של תוצאה שלילית ( $2.6 = \frac{1}{NPR}$ ). נראה בבירור שהאמינות PPR של בדיקה חיובית של CT לזהוי חסימות

בעורקי הלב ה-CCTA, הנה גבוהה יותר כאשר ההמצאות גבוהה יותר - נניח 90% - (למשל אצל חולים מבוגרים יותר שכבר עברו אירוע אוטם) לעומת אלו שהם צעירים יותר ומעולם לא לקו בליבם.

מאידך האמינות של בדיקה שלילית ה-NPR הנמוך וה- $\frac{1}{NPR}$  הגבוה יותר הנה דוקא בהמצאות של 10%

	<b>PREVALENCE</b>	<b>10%</b>	<b>51.2%</b>	<b>90%</b>
Diagnosis (prediction)	PPV	95%	67.4%	18%
	NPV	38%	83.8%	98%
	$FPR=1-PPV$	5%	32.6	82%
	$FNR=1-NPV$	62%	16.3%	2%
	$PSI=PPV+NPV-1$	33%	51%	16%
	$1/PSI=NND$	3	1.9	6
	$PPR=PPV/FNR$	1.3%	4.2%	9%
	$NPR=FPR/NPV$	0.13%	0.39%	0.84%
	$1/NPR$	7.6%	2.6	1.2

המדדים לזהוי נשאים זהים ואינם מושפעים מההמצאות

	<b>PREVALENCE</b>	<b>10%</b>	<b>51.2%</b>	<b>90%</b>
Detection for screening	Sensitivity	90%	90%	90%
	Specificity	54.5%	54.5%	54.5%
	fpr=1-specificity	45.5%	45.5%	45.5%
	fnr=1-sensitivity	10.0%	10.0%	10.0%
	$J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$	44.5	44.5	44.5
	$1/J = \text{NNS}$	2.247	2.247	2.247
	$plr = \frac{\text{sensitivity}}{1 - \text{specificity}}$	1.975	1.975	
	$nlr = \frac{1 - \text{sensitivity}}{\text{specificity}}$	0.992	0.992	

$$PPV = \frac{A}{A+B} = \frac{\frac{a}{a+c} P(S+)}{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}$$

ניתן לרשום את נוסח בייס גם כך:

$$P(S+|T+) = PPV = \frac{\text{sensitivity} * \text{prevalence}}{\text{sensitivity} * \text{prevalence} + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})}$$

ערך האבחון השלילי על פי משפט בייס:

$$\begin{aligned} &= \frac{P(T-|S-) P(S-)}{P(T-|S-) P(S-) + P(T-|S+) P(S+)} = \\ &= \frac{\text{specificity} * (1 - \text{prevalence})}{\text{specificity} * (1 - \text{prevalence}) + (1 - \text{sensitivity}) * \text{prevalence}} = \\ &= \frac{\text{specificity} * (1 - \text{prevalence})}{\text{specificity} * (1 - \text{prevalence}) + \text{fnr} * \text{prevalence}} = \end{aligned}$$

*i.e.*

$$NPV = \frac{D}{C+D} = \frac{\frac{d}{b+d} P(S-)}{\frac{d}{b+d} P(S-) + \frac{c}{a+c} P(S+)}$$

משפט בייס לטעויות חיוביות FPR באוכלוסית היעד

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

$$\begin{aligned} &= \frac{P(T+|S-)P(S-)}{P(T+|S+) P(S+) + P(T+|S-) P(S-)} = \frac{\frac{b}{b+d} (1 - \text{prevalence})}{\frac{a}{a+c} (\text{prevalence}) + \frac{b}{b+d} (1 - \text{prevalence})} = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 FPR &= \\
 &= \frac{fpr(1 - prevalence)}{sensitivity(prevalence) + fpr(1 - prevalence)} = \\
 &= \frac{(1 - specificity)(1 - prevalence)}{sensitivity(prevalence) + (1 - specificity)(1 - prevalence)}
 \end{aligned}$$

**משפט בייס לטעויות שליליות FNR באוכלוסית היעד**

$$\begin{aligned}
 FNR &= P(S+ | T-) = \frac{P(T- | S+)P(S+)}{P(T-)} = \\
 &= \frac{P(T- | S+)P(S+)}{P(T- | S+)P(S+) + P(T- | S-)P(S-)} = \\
 &= \frac{\frac{c}{a+c} prevalence}{\frac{c}{a+c} prevalence + \frac{d}{d+b}(1 - prevalence)} =
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 FNR &= \frac{fnr \times prevalence}{fnr \times prevalence + specificity \times (1 - prevalence)} = \\
 &= \frac{(1 - sensitivity) \times prevalence}{(1 - sensitivity) \times prevalence + specificity \times (1 - prevalence)}
 \end{aligned}$$

**יחס סבירות לממצא חיובי, Positive Likelihood ratio PLR**

נגדיר "יחס סבירות לממצא חיובי": יחס בין הרגישות לבין אחוז הממצאים החיוביים השגויים מתוך כלל הבריאים

$$\begin{aligned}
 plr &= \frac{\text{TP rate (by disease status)}}{\text{FP rate (by disease status)}} = \frac{tpr}{fpr} = \frac{P(T+ | S+)}{P(T+ | S-)} \\
 plr &= \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} \frac{sensitivity}{1 - specificity} = \frac{P(T+ | S+)}{1 - P(T- | S-)} = \frac{P(T+ | S+)}{P(T+ | S-)} =
 \end{aligned}$$

$$\frac{PPV}{1-PPV} = \frac{sensitivity}{1-specificity} * \frac{P(S+)}{1-P(S+)}$$

$$\text{odds PPV} = \frac{sensitivity}{1-specificity} \text{ odds } P(S+)$$

$$= plr = \frac{tpr}{fpr} \text{ Positive likelihood ratio} = \frac{sensitivity}{1-specificity}$$

$$\text{OddsPPV} = plr * \text{odds } P(S+)$$

יחס הסבירות השלילי.

$$\text{odds NPV} = nlr * \text{Odds } P(S-)$$

$$nlr = \frac{\text{fnr (by disease status)}}{\text{tnr (by disease status)}} = \frac{c}{a+c} / \frac{d}{b+d} =$$

$$= \frac{1-sensitivity}{specificity} = \frac{p(T-|S+)}{P(T-|S-)} = \frac{\beta}{1-\alpha} = \frac{fnr}{tnr}$$

מדד יודן (1950) Youden Index

$$J = 1 - (\alpha + \beta) = (1 - \alpha) + (1 - \beta) - 1 = sensitivity + specificity - 1$$

וגם, בביטוי זהה

$$J = sensitivity - fpr = specificity - fnr$$



$$\Psi = 1 - (\alpha_p + \beta_p) = (1 - \alpha_p) + (1 - \beta_p) - 1 = PPV + NPV - 1$$

i.e.,

$$(predictive)J = \frac{A}{A+B} + \frac{D}{C+D} - 1$$

### יחס סבירות לאבחון חיובי- אנלוג של PLR

#### Positive Predictive ratio PPR

נגדיר "יחס סבירות לאבחון חיובי": יחס בין PPV לאחוז הממצאים השליליים השגויים מתוך הבדיקות השליליות (במונחים של טבלה 2)

$$PPR = \frac{\text{TP rate (by test status)}}{\text{FN rate (by test status)}} = \frac{P(S+|T+)}{P(S+|T-)}$$

במילים אחרות: זה הוא יחס בין ההסתברות לאבחן מחלה נכונה להסתברות של אי זהו כביכול של מחלה בטעות. מדד כזה יכול למדוד את יעילותו של המבדק (. כדי לאבחן מחלה).

$$PPR = \frac{\text{TP rate (by test status)}}{\text{FN rate (by test status)}} = \frac{P(S+|T+)}{P(S+|T-)} = \frac{PPV}{FNR}$$

במונחים של אוכלוסית היעד

$$PPR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

במונחי משפט בייס:

$$PPR = \frac{P(S+|T+)}{P(S+|T-)} = \frac{PPV}{FNR} =$$

$$= \frac{P(T+|S+) P(S+)}{P(T+|S+) P(S+) + P(T+|S-) P(S-)} \bigg/ \frac{P(T-|S+) P(S+)}{P(T-|S+) P(S+) + P(T-|S-) P(S-)}$$

$$\frac{\frac{\frac{a}{a+c} P(S+)}{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}}{\frac{\frac{c}{a+c} P(S+)}{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)}} =$$

$$\frac{\frac{a}{a+c} P(S+) + \frac{b}{b+d} P(S-)}{\frac{c}{a+c} P(S+) + \frac{d}{b+d} P(S-)}$$

### יחס סבירות לאבחון שלילי

#### Negative Predictive Ratio NPR

$$NPR = \frac{\text{TN rate (by test status)}}{\text{FP rate (by test status)}} = \frac{P(S-|T-)}{P(S-|T+)} = \frac{NPV}{FPR}$$

$$NPR = \frac{\frac{D}{C+D}}{\frac{B}{A+B}}$$

$$NPR = \frac{P(S-|T-)}{P(S-|T+)} = \frac{NPV}{FPR} =$$

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

לכן

$$NPR = \frac{\frac{d}{b+d} P(S-)}{\frac{d}{b+d} P(S-) + \frac{c}{a+c} P(S+)} \Bigg/ \frac{\frac{b}{b+d} P(S-)}{\frac{b}{b+d} P(S-) + \frac{a}{a+c} P(S+)}$$

$$NPR = \frac{d}{\frac{d}{b+d} P(S-) + \frac{c}{a+c} P(S+)} \Bigg/ \frac{b}{\frac{b}{b+d} P(S-) + \frac{a}{a+c} P(S+)}$$

### 13. חישובי מובהקות סטטיסטית

#### 13.1 מובהקות של יחסים

רגישויות וסגוליות, כמו גם NPV – PPV הנה יחסים, כלומר אחוזים

השונות של אחוז  $p$  תלויה בשה"כ המקרים  $N$  מבוטאת על ידי  $p$  ועל ידי המשלים  $q=1-p$

הנה כידוע

$$\frac{p q}{N}$$

ושגיאת התקן הנה

$$SE_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{N}} = \sqrt{\frac{pq}{N}}$$

וכשיש שני יחסים שנבדקים השונות הנה סכום השונות של כל יחס כלומר

$$\frac{p_1 q_1}{N_1} + \frac{p_2 q_2}{N_2}$$

והמדד למובהקות הנו לכן

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\frac{p_1 q_1}{N_1} + \frac{p_2 q_2}{N_2}}} =$$

#### 13.2 מובהקות של PPV

PPV הנו אחוז. בהתאם:

$$p_1 = PPV_1 = \frac{A_1}{A_1 + B_1}$$

$$q_1 = 1 - PPV_1 = \frac{B_1}{A_1 + B_1}$$

$$N_1 = A_1 + B_1$$

לכן השוונות של  $PPV_1$  הנה

$$\frac{p_1 q_1}{N_1} = \frac{A_1 B_1}{(A_1 + B_1)^3}$$

והמדד למובהקות הנו לכן

$$t = \frac{PPV_1 - PPV_2}{\sqrt{\frac{p_1 q_1}{N_1} + \frac{p_2 q_2}{N_2}}} = \frac{PPV_1 - PPV_2}{\sqrt{\frac{A_1 B_1}{(A_1 + B_1)^3} + \frac{A_2 B_2}{(A_2 + B_2)^3}}}$$

### 13.3 מובהקות של NPV

NPV הנו אחוז. בהתאם:

$$p_1 = NPV_1 = \frac{D_1}{C_1 + D_1}$$

$$p_1 = 1 - NPV_1 = \frac{C_1}{C_1 + D_1}$$

$$N_1 = C_1 + D_1$$

לכן השוונות של  $NPV_1$  הנה

$$\frac{p_1 q_1}{N_1} = \frac{C_1 D_1}{(C_1 + D_1)^3}$$

המדד למובהקות הנו לכן

$$t = \frac{NPV_1 - NPV_2}{\sqrt{\frac{p_1 q_1}{N_1} + \frac{p_2 q_2}{N_2}}} = \frac{NPV_1 - NPV_2}{\sqrt{\frac{C_1 D_1}{(C_1 + D_1)^3} + \frac{C_2 D_2}{(C_2 + D_2)^3}}}$$

**13.4 מובהקות של PSI**

מדד PSI מסכם שני אחוזים קרי ערך האבחון החיובי והשלילי. התאם:

השונות של  $PPV_1$  הנה

$$\frac{p_1 q_1}{N_1} = \frac{A_1 B_1}{(A_1 + B_1)^3}$$

מטעמים דומים השונות של NPV הנה

$$\frac{C_1 D_1}{(C_1 + D_1)^3}$$

השונות הכללית הנה

$$\frac{A_1 B_1}{(A_1 + B_1)^3} + \frac{C_1 D_1}{(C_1 + D_1)^3}$$

ושגיאת התקן לכל טבלה הנה

$$SE_{PSI} = \sqrt{\frac{AB}{(A+B)^3} + \frac{CD}{(C+D)^3}}$$

נוסחה להשוואת PSI ממבדקים אבחנתיים שונים הנה על כן

$$t = \frac{PSI_1 - PSI_2}{\sqrt{(SE_{PSI_1})^2 + (SE_{PSI_2})^2}} = \frac{PSI_1 - PSI_2}{\sqrt{\frac{A_1 B_1}{(A_1 + B_1)^3} + \frac{C_1 D_1}{(C_1 + D_1)^3} + \frac{A_2 B_2}{(A_2 + B_2)^3} + \frac{C_2 D_2}{(C_2 + D_2)^3}}}$$

1. Youden EJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 32-35
2. Salmi LR. Re: Measures of gain in certainty from a diagnostic test. *American Journal of Epidemiology* 1986; 123: 1121-1122

**13.5 מובהקות של רגישות**

רגישויות הנה יחסים, כלומר אחוזים

$$p_1 = sensitivity_1 = \frac{a_1}{a_1 + c_1}$$

$$q_1 = 1 - sensitivity_1 = \frac{c_1}{a_1 + c_1}$$

$$n_1 = a_1 + c_1$$

לכן- שגיאת התקן להשוואה של שני מדדי רגישות

$$SE_{sensitivity_1 - sensitivity_2} = \sqrt{\frac{p_1 q_1}{N_1} + \frac{p_2 q_2}{N_2}} = \sqrt{\frac{sensitivity_1(1 - sensitivity)_1}{a_1 + c_1} + \frac{sensitivity_2(1 - sensitivity)_2}{a_2 + c_2}} =$$

$$= \sqrt{\frac{sensitivity_1 * fnr_1}{a_1 + c_1} + \frac{sensitivity_2 * fnr_2}{a_2 + c_2}} = \sqrt{\frac{a_1 * c_1}{(a_1 + c_1)^3} + \frac{a_2 * c_2}{(a_2 + c_2)^3}}$$

והסטטיסטי יהיה

$$t_{sensitivity_1 - sensitivity_2} = \frac{sensitivity_1 - sensitivity_2}{\sqrt{\frac{a_1 * c_1}{(a_1 + c_1)^3} + \frac{a_2 * c_2}{(a_2 + c_2)^3}}}$$

### 13.6 מובהקות של סגוליות

סגוליות הנה יחסים, כלומר אחוזים

$$p_1 = specificity_1 = \frac{d_1}{b_1 + d_1}$$

$$q_1 = 1 - specificity_1 = \frac{b_1}{b_1 + d_1}$$

$$n_1 = b_1 + d_1$$

לכן- שגיאת התקן להשוואה של שני מדדי רגישות

$$SE_{specificity_1 - specificity_2} = \sqrt{\frac{p_1 q_1}{N_1} + \frac{p_2 q_2}{N_2}} = \sqrt{\frac{specificity_1(1 - specificity)_1}{b_1 + d_1} + \frac{specificity_2(1 - specificity)_2}{b_2 + d_2}} =$$

$$= \sqrt{\frac{specificity_1 * fnr_1}{b_1 + d_1} + \frac{specificity_2 * fpr_2}{b_2 + d_2}} = \sqrt{\frac{b_1 * d_1}{(b_1 + d_1)^3} + \frac{b_2 * d_2}{(b_2 + d_2)^3}}$$

והסטטיסטי יהיה

$$t_{\text{specificity}_1 - \text{specificity}_2} = \frac{\text{specificity}_1 - \text{specificity}_2}{\sqrt{\frac{b_1 * d_1}{(b_1 + d_1)^3} + \frac{b_2 * d_2}{(b_2 + d_2)^3}}}$$

### 13.7 מובהקות של J

מדד J מסכם שני אחוזים קרי רגישות וסגוליות. בהתאם:

כאמור השונות של sensitivity הנה

$$\frac{a_1 * c_1}{(a_1 + c_1)^3}$$

מטעמים דומים השונות של specificity הנה

$$\frac{b_1 d_1}{(b_1 + d_1)^3}$$

השונות הכללית הנה סיכומם

ושגיאת התקן הכללית הנה

$$SE_J = \sqrt{\frac{ac}{(a+c)^3} + \frac{bd}{(b+d)^3}}$$

נוסחה להשוואת J ממבדקים אבחנתיים שונים הנה על כן

$$t = \frac{J_1 - J_2}{\sqrt{\frac{a_1 c_1}{(a_1 + c_1)^3} + \frac{b_1 d_1}{(b_1 + d_1)^3} + \frac{a_2 c_2}{(a_2 + c_2)^3} + \frac{b_2 d_2}{(b_2 + d_2)^3}}}$$

### 14 תוכנות ברשת לחישובי מדדי בדיקות

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 K**. <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



1. Youden WJ. "Index for rating diagnostic tests". *Cancer*. 1950; **3**: 32–35. [doi:10.1002/1097-0142\(1950\)3:1<32::aid-cncr2820030106>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cncr2820030106>3.0.co;2-3). *PMID 15405679*.
2. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, London, GB 1991.
3. Kraemer HC. *Evaluation of medical tests. Objective and quantitative guidelines*. Sage Publications. London, GB, 1992.
4. Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. *Basic epidemiology*. WHO Geneva, Swiss, 1993.
5. 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.
6. Dawson B, Trapp RG. *Basic and clinical Biostatistics*. Lange Medical Books, McGraw Hill, New York, NY, 2001.
7. Essex-Sorlie D. *Medical Biostatistics & epidemiology*. Appleton & Lange. CT, 1995
8. Fisher LD, van Belle G. *Biostatistics*. John Willey & Sons, NYC, 1993
9. Fleiss J.L. *Statistical methods for rates and proportions*. 2<sup>nd</sup> Ed. John Wiley & Sons, New York, NY 1981.
10. Friedland DJ., *Evidence Based Medicine*. Appleton & Lange 1998
11. Gallagher EJ. Clinical utility of Likelihood Ratio. *Annals of Emergency Medicine* 1998;31:391-397.
12. Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Boring JR. *Medical epidemiology*. Lange. McGraw-Hill. London, GB, 2001.
13. Habbema JD, Eijkemans R, Krijnen P, Knottnerus JA. Analysis of data on th accuracy of diagnostic tests. In: Knottnerus JA. *The evidence base of clinical diagnosis*. London, GB, BMJ publishing, 2002;117-144.
14. Hirsch RP, Riegelman RK. *Statistical operations*. Blackwell Science. Oxford, GB,1996.
15. Jenicek M. *Epidemiology. The Logic of modern medicine*. Epimed. Montreal, Canada, 1995.
16. Knottnerus JA, van Weel C. General introduction: evaluation of diagnostic procedures. In: Knottnerus JA. *The evidence base of clinical diagnosis*. London, GB, BMJ publishing, 2002;1-18.

17. Pepe M. S. (2003) The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford Statistical Science Series 28, Oxford University Press, Oxford, GB.
18. Riegelman RK. Studying a study and testing a test. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000.
19. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. Cengage Learning, Boston MA 2016
20. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology (2<sup>nd</sup> Ed.). Little Brown & Company. Boston, MASS, 1991.
21. Sackett D, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. In: Knottnerus JA. The evidence base of clinical diagnosis. London, GB. BMJ publishing, 2002;19-38.
22. Silva SI.. Cancer epidemiology: Principles and Methods. IARC, WHO, Lyon, France, 1999.
23. Wassertheil S. Biostatistics and epidemiology. Springer Verlag. NYC, NY, 1995.
24. Weinstein MC, Finberg HV. Clinical decision analysis. W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA, 1980.
25. Weiss NS. Clinical Epidemiology: The study of outcome of illness. Oxford University Press, Oxford 1996.
26. Zhou XH, Obuchoedki NA, McClish DK. Statistical methods in diagnostic medicine. John Willey and Sons 2002.
27. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Ann Intern Med [www.annals.org](http://www.annals.org) 2020 doi:10.7326/M20-1495

**מאמרים של המחבר בהם פותחו גישות חדשות למדידת דיוק בדיקות**

1. Linn S. A new conceptual approach to teaching the interpretation of clinical tests. *Journal of Statistics Education* 2004 ; 12: ( 3).
2. Linn S. New patient-oriented diagnostic test characteristics analogous to the likelihood ratios convey information on trustfulness. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005; 58: 450-7.
3. Linn S, Grunau DP. New patient-oriented summary measure of net total gain in certainty for dichotomous diagnostic tests. *Epidemiological Perspectives & Innovations*. 2006;3:11.
4. Grunau G, Grunau P, Linn S, Leipsic J. How much net gain does a diagnostic imaging test provide? *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014 (letter)
5. Grunau G, Linn S. Detection and Diagnostic Overall Accuracy Measures of Medical Tests. *Rambam Maimonides Med Journal* 2018;9 (4):e0027. doi:10.5041/RMMJ.10351
6. Grunau G and Linn S (2018) Commentary: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Frontiers of Public Health* 2018;6:256. doi: 10.3389/fpubh.2018.00256