

## שיעורים ופרופורציות

הפרופורציה של תופעה שווה למספר האנשים שהם בעלי אותה תכונה מחולק במספר האנשים הנחקרים.

ההימצאות (או שכיחות) (prevalence) של תכונה שווה לפרופורציית האנשים באוכלוסייה שהם בעלי אותה תכונה.

ההארעות (incidence) של תכונה שווה לפרופורציית האנשים באוכלוסייה הרוכשים את התכונה במשך חלון זמן נתון.

המונח שיעור (rate) של תכונה יכול להתייחס לפרופורצייה, להימצאות או להארעות, בהתאם להקשר.

© פרופ' דוד שטיינברג

דוגמה: במחקר של מנסון ושותפים על הקשר בין הליכה ומחלות לב אצל נשים, במהלך 8 שנים של מעקב, חלו 645 ממחלות לב.

האם זה הרבה או מעט? כדי לענות, חשוב לדעת כמה אחרות השתתפו במעקב.

המחקר כלל 72,488 אחרות. לכן השיעור של מחלות לב הוא  $0.0089 = 645/72,488$  או 89 לכל 10,000 אחרות.

נהוג להציג הארעות ביחס לתקופת זמן סטנדרטי. במקרה זה, נראה מתאים לחשב את הארעות על בסיס שנתי. השיעור השנתי של מחלות לב אצל האחרות הוא  $0.0011 = (645/72,488)/8$  או 11 מקרים לכל 10,000 אחרות כל שנה.

© פרופ' דוד שטיינברג

## השוואה בין שיעורים.

מטרה נפוצה היא להשוות בין שיעורים או פרופורציות. בניסויים קליניים, כמובן, רוצים לבדוק האם הטיפול הנסיוני משר את שיעור ההחלמה לעומת טיפול סטנדרטי. במחקרים אפידמיולוגיים, מחפשים גורמים הקשורים לשיעורי תמותה או תחלואה. גורמים כאלה נקראים גורמי סיכון (risk factors).

למשל, במחקר על הליכה אצל האחרות, השאלה המרכזית היתה האם הליכה מקטינה את השיעור של מחלות לב.

במחקר על אפיון גנטי וקרישי דם, השאלה היתה האם נוכחות הגן קשורה להופעה של קרישים.

© פרופ' דוד שטיינברג

במחקרים על גורמי סיכון, יש שלושה מדדים מקובלים לצורך השוואה בין השיעורים של מחלה. נתבונן בשתי קבוצות, עם שיעורים  $p_1$  ו- $p_2$ . בהתאמה, שני מדדים נפוצים להשוות ביניהם הם:

הסיכון המוחלט  $p_1 - p_2 =$  בלועזית, absolute risk.

הסיכון היחסי  $p_1/p_2 =$  בלועזית, relative risk.

המדד השימושי ביותר תלוי במטרות ובהשלכות של המחקר. לדוגמה, נסתכל על נתונים מאחד המחקרים הגדולים הראשונים על תמותה הקשורה לעישון סיגריות. מחקר זה, שנערך על ידי Doll ו-Hill, עקב במשך שנים רבות אחרי רופאים בבריטניה, בגילאים 35 ומעלה בתחילת המחקר. להלן חלק מן התוצאות:

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

תמותה (ל-100,000) לפי קבוצות עישון --

מסרטן ריאות	ממחלות לב	כללית	
166	599	1884	מעשנים (+25 גרם ליום)
7	422	1325	לא מעשנים
159	177	559	סיכון מוחלט
23.7	1.42	1.42	סיכון יחסי

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

איפה רואים את בעיות הבריאות עקב עישון, במחלות לב או בסרטן ריאות?

הסיכון המוחלט גבוה יותר עבור מחלות לב -- התוספת מעישון למספר הנפטרים כל שנה ממחלות לב גדולה מן התוספת מסרטן ריאות. מדד זה משקף חשיבות, למשל, מבחינת בריאות הציבור.

הסיכון היחסי מצביע בצורה חד-משמעית על סרטן ריאות. מוות ממחלה זו נדירה מאוד אצל לא מעשנים, אבל עולה באופן חד אצל המעשנים. לכן, סיכון יחסי יותר קשור לשאלה האפידמיולוגית, האם הגורם בעל חשיבות בהסברת האתילוגיה של המחלה.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

דוגמה: במחקר על הליכה ובעיות לב, ביטאו את התוצאות במונחים של סיכון יחסי. החוקרים מצאו שהסיכון היחסי של קבוצת ההליכה המרבית לעומת אלה שלא הלכו היה 0.65.

החוקרים הגדירו 5 קבוצות גם לפי מדד של שריפת אנרגיה אצל האחיות. הסיכונים היחסיים של כל אחת מ-4 הקבוצות הגבוהות יותר לעומת הקבוצה הנמוכה היו 0.88, 0.81, 0.74 ו-0.66.

הערה: היחסים הנ"ל משקפים תיקון להבדלי גיל ומשתנים פרוגנוסטיים חשובים בין הקבוצות.

© פרופ' דוד שטיינברג

מדד חשוב נוסף להשוואה בין שני שיעורים הוא יחס הסיכויים (odds ratio), המוגדר על ידי

$$OR = [p_1(1-p_2)]/[p_2(1-p_1)].$$

אם  $OR = 1$ , פרוש הדבר ששיעורי התופעה בשתי הקבוצות שווים זה לזה. אם  $OR$  גדול מ-1, שיעור גבוה יותר בקבוצה 1 ואם  $OR$  קטן מ-1, השיעור גבוה יותר בקבוצה 2.

© פרופ' דוד שטיינברג

דוגמה: המחקר על טיפוס גנטי (MTHFR C677T) וקרישים בוורידים.

קבוצה	$p$	$1-p$	$Odds=p/(1-p)$
חולים	0.228	0.772	0.295
ביקורת	0.143	0.857	0.167

$$OR = 0.295/0.167 = 1.77$$

מסקנה: אנשים עם הטיפוס הגנטי עומדים בסכנה מוגברת לסבול מקרישים בוורידים.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

למה OR עדיף על סיכון יחסי במחקר זה?  
נראה שהסיכון היחסי נותן מדד יותר ישיר להגברת הסיכון אצל אנשים עם הטיפוס הגנטי.  
אז אולי עדיף לחשב כאן את הסיכון היחסי.

---

---

---

---

---

---

---

---

### מדדי השואה וסוגי מחקר.

להלן שלוש תוכניות מחקר אפשריות כדי לבדוק האם הגן של MTHFR הוא גורם סיכון לקריישי דם בוורידים:

1. מחקר חתך עם סיווג לפי MTHFR ובעיית קריישים.
2. מחקר הכולל מדגמים נפרדים לפי שני מצבי MTHFR ובודק האם יש בעיית קריישים.
3. מחקר מקרה-ביקורת כפי שבוצע.

---

---

---

---

---

---

---

---

בניח שתמונת האוכלוסייה היא כך:

סובל מ- VTE		
כן	לא	MTHFR
3%	84%	שלילי
1%	12%	חיובי

הצפי ממדגם חתך של 400 איש:

טובל מ- VTE		
כן	לא	MTHFR
12	336	שלילי
4	48	חיובי

ניתן לאמוד את כל השיעורים, את הסיכון היחסי, ואת ה-OR.

$$\text{Relative Risk} = (4/52)/(12/348) = 2.23.$$

$$\text{OR} = (4/48)/(12/336) = 2.33.$$

©פרופ' דוד שטיינברג

הצפי ממדגמים נפרדים לפי מצב MTHFR של 411 איש:

טובל מ- VTE		
כן	לא	MTHFR
7	196	שלילי
16	192	חיובי

ניתן לאמוד את כל השיעורים למעט השיעור הכולל של VTE.

$$\text{Relative Risk} = (16/208)/(7/203) = 2.23.$$

$$\text{OR} = (16/192)/(7/196) = 2.33.$$

©פרופ' דוד שטיינברג

הצפי ממדגם של 400 איש במחקר מקרה-ביקורת:

טובל מ- VTE		
כן	לא	MTHFR
150	175	שלילי
50	25	חיובי

אי אפשר לאמוד את השיעור של VTE באף קבוצה.

$$\text{Relative Risk} = ?.$$

$$\text{OR} = (50/25)/(150/175) = 2.33.$$

©פרופ' דוד שטיינברג

ליחס הסיכויים יתרון חשוב -- ניתן לחשבו בכל מערך מחקר וגודלו אינו מושפע על ידי שיטת המחקר.

במחלה נדירה, יחס הסיכויים די קרוב מספרית לסיכון היחסי. בדוגמא שלנו, הנחנו שהשכיחות של VTE היא 4% ומצאנו שהסיכון היחסי היה 3.37 ויחס הסיכויים 3.67. ככל שהשכיחות קטנה יותר, שני המדדים מתקרבים זה לזה. לכן, במחקר על מחלות נדירות, יחס הסיכויים יכול לשמש גם כאומדן לסיכון היחסי.

יתרון של מחקר מקרה-ביקורת הוא ההבטחה של מספר לא מבוטל של חולים, במיוחד כאשר חוקרים מחלה נדירה.

© פרופ' דוד שטיינברג

### הסקה סטטיסטית לשיעורים ופרופורציות

דנו במחקר מקרה-ביקורת על הקשר בין אפיון גנטי (לגן MTHFR) ובעיות של קרישי דם.

נתוני המחקר נראו כך:

מספר נבדקים	מספר חיובי ל-MTHFR	אחוז חיובי ל-MTHFR	
162	37	22.8	חולי VTE
336	48	14.3	ביקורת

© פרופ' דוד שטיינברג

הנה מספר שאלות של החוקרים:

1. מה השיעור של הטיפוס הגנטי המיוחד בכל האוכלוסייה הבריאה? החולה ב-VTE?
  2. האם שיעור הגן באוכלוסייה באמת שונה מ-10%?
  3. מהו ההפרש בין שני השיעורים?
  4. האם ניתן להסיק בביטחון ששיעור הגן יותר גבוה אצל החולים?
  5. מה ערכו האמיתי של יחס הסיכויים?
- נראה בהמשך איך לענות על כל השאלות.

© פרופ' דוד שטיינברג

1. מה השיעור ( $p_1$ ) של הטיפוס הגנטי המיוחד בכל האוכלוסייה הבריאה? החולה ב-  $VTE(p_2)$ ?

נתחיל עם האוכלוסייה הבריאה.

בקבוצת הביקורת, 48 מתוך 336 נבדקים היו חיוביים, פרופורציה מדגמית של  $\hat{p}_1 = 0.143$ .

"הכובע" מסמן שמדובר באמון מדגמי לתכונה של האוכלוסייה.

האם השיעור הנצפה המדגמי יהיה שווה בדיוק לשיעור באוכלוסייה? סביר להניח שלא. לכן, חשוב להשקיע מחשבה מה מידת הטעות. לשם כך, נפעיל את התיאוריה של חוקי ההסתברות.

© פרופ' דוד שטיינברג

לפי משפט הגבול המרכזי, ההפרש בין תשיעור במדגם  $\hat{p}_1$  לבין השיעור האמיתי  $p_1$  מתפלג נורמלית עם סטיית תקן  $\sqrt{p_1(1-p_1)/n}$ .

אפשר לאמוד את סטיית התקן על ידי הצבת  $\hat{p}_1$  במקום  $p_1$  בנוסחה. בדוגמה שלנו, נקבל סטיית תקן של

$$\sqrt{(0.143)(0.857)/336} = 0.019$$

עכשיו ניתן להסיק מסקנות ברורות לגבי "מידת הפיפוס" באמידת השיעור באוכלוסייה. למשל, אנחנו יודעים, לפי העקומה הנורמלית סטנדרטית, שבהסתברות 95%,

$$|\hat{p}_1 - p_1| \leq 1.96 \times 0.019 = 0.037$$

© פרופ' דוד שטיינברג

שיעור הטיפוס הגנטי שקיבלנו במדגם היה  $\hat{p}_1 = 0.143$ . לכן, מאוד סביר שהשיעור האמיתי לא יותר קטן מ-  $0.143 - 0.037 = 0.106$  ולא יותר גדול מ-  $0.143 + 0.037 = 0.180$ .

הרווח  $(0.106, 0.180)$  נקרא רווח בר סמך ל- $p_1$  ברמת סמך 95%.

בלועזית: *95% confidence interval*

רמת הסמך (או רמת הביטחון) נובעת מן הבחירה שלנו להתחיל את החישוב עם שטח של 95% מתחת לעקומה הנורמלית. ניתן היה לבחור שטח אחר ואז היינו משנים את רמת הסמך ואת "הכופל" הנשלף מן הטבלה הנורמלית. הבחירות הטיפוסיות הן רמות סמך של 95%, 90% ו-90%.

© פרופ' דוד שטיינברג

מה המטרה ומה הפירוש של רווח בר סמך?

רווח סמך מוסר לנו מידע על תכונה באוכלוסייה המעניינת אותנו. במקום למסור מספר בודד לתכונה, רווח הסמך מוסר טווח של ערכים המתאימים לתכונה לפי תוצאות המדגם. הסתכלות בטווח הזה מאפשרת לנו להעריך מהו הערך ובנוסף להתרשם האם המדגם מספק מידע מאוד מדויק או די מעורפל לגבי ערכו של התכונה. בדוגמה שלנו, המדגם הצליח לדייק עד כדי כך שבביטחון 95%, ניתן לקבוע שהשיעור האמיתי הוא בין 0.106 ו-0.180.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

מה המטרה ומה הפירוש של רווח הסמך?

רווח הסמך מקבל את פירושו מן השיקולים ההסתברותיים הקובעים את ההתפלגות של  $\hat{p}_1$ . אילו בחרנו מדגם חדש, היינו מקבלים שיעור מדגמי אחר וגם רווח סמך אחר. לפי התיאוריה, אם ניקח הרבה מדגמים ולכל אחד נחשב רווח סמך ברמת סמך 95%, נמצא ש-95% מן הרווחים הם "מצליחים" במובן זה שהשיעור האמיתי אכן נמצא בין קצוות הרווח.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

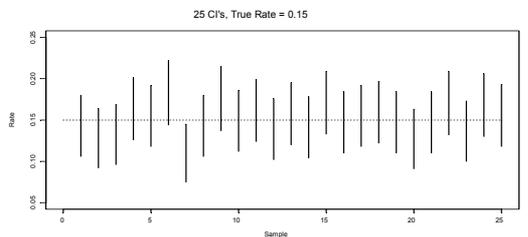
---

---

---

---

הגרף מציג 25 רווחי סמך "טיפוסיים" כאשר השיעור האמיתי הוא 0.15. לשים לב שכל הרווחים "מצליחים", למעט מדגם 7.



© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

מה השיעור האמיתי של הטיפוס הגנטי אצל חולי VTE?

השיעור במדגם היה 0.228 מתוך 162 חולים. לכן סטיית התקן היא

$$\sqrt{(0.228)(0.772)/162} = 0.033$$

לכן רווח בר סמך (ברמת סמך 95%) לשיעור האמיתי יהיה:

$$0.228 - 1.96(0.033) = 0.163$$

$$0.228 + 1.96(0.033) = 0.293.$$

הרווח יותר רחב בקרב החולים כיוון שגודל המדגם יותר קטן.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

2. האם שיעור הטיפוס הגנטי באוכלוסייה באמת שונה מ-10%?

בקבוצת הביקורת, 48 מתוך 336 נבדקים היו חיוביים, פרופורציה מדגמית של  $\hat{p}_1 = 0.143$ . האם יתכן לקבל תוצאה כל כך גבוהה במדגם אם  $p_1 = 0.10$ ?

נניח לרגע ש- $p_1 = 0.10$  ונפעיל שוב את הרעיונות שפיתחנו בהסתברות. תחת ההנחה שלנו, אנחנו יודעים שההתפלגות של  $\hat{p}_1$  צריכה להיות התפלגות נורמלית אם תוחלת 0.10 וסטיית תקן

$$\sqrt{(0.1)(0.9)/336} = 0.0164$$

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

לכן, שוב תחת ההנחה של 10% באוכלוסייה, מתברר ש-

$$Z = \frac{\hat{p}_1 - 0.1}{\sqrt{(0.1)(0.9)/336}} \sim N(0,1).$$

נחשב את  $Z$  לנתונים שלנו ונבדוק האם התוצאה מן המדגם "תואמת" את הציפייה התיאורטית. מנתוני המדגם,

$$Z = \frac{0.143 - 0.1}{\sqrt{(0.1)(0.9)/336}} = 2.62.$$

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

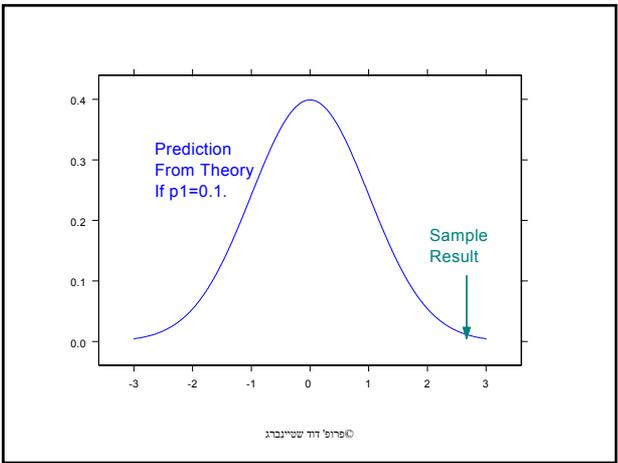
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

התוצאה במדגם שלנו לא נראית אופיינית להתפלגות. נהוג למדוד עד כמה היא לא אופיינית על ידי חישוב השטח מתחת לעקומת ההתפלגות ועוד יותר קיצוני מ-2.62. לשים לב שתוצאה של Z העולה על 2.62 תיראה יותר קיצונית אבל גם תוצאה נמוכה במיוחד, ובפרט פחות מ-2.62, תיראה יותר קיצונית נגד 0.10 מאשר זו של המדגם שלנו. לכן, נחשב את הסכום של השטח משמאל ל-2.62. והשטח מימין ל-2.62.

ניתן לחשב את השטח משמאל ל-2.62 ב-EXCEL על ידי

$$=NORMDIST(-2.62,0,1,TRUE)$$

התשובה: 0.0044. לכן סכום השטחים = 0.0088.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

מסקנה: תוצאות המדגם לא נראות מתאימות להנחה ש- $p = 0.1$  ונותנות גיבוי לדחיית השערה זו.

הסיכום הנפוץ בספרות הרפואית יהיה כך: ניתן לדחות את ההשערה ש- $P_1 = 0.1$  ברמת מובהקות נצפית (או p-value) של 0.0088.

© פרופ' דוד שטיינברג

ההגדרה של רמת המובהקות הנצפית (p-value):

ההסתברות לקבל תוצאה מדגמית כמו זו של המדגם הנוכחי, או עוד יותר קיצוני מזו של המדגם, אם אכן ההשערה הנבדקת היא נכונה.

לשים לב שככל שרמת המובהקות הנצפית קטנה יותר, יש עדות חזקה יותר נגד ההשערה הנבדקת. איך יתכן רמת מובהקות נצפית נמוכה? הסבר א': ההשערה בכל אופן נכונה אך קיבלנו תוצאות נדירות במדגם. הסבר ב': ההשערה איננה נכונה. רמת המובהקות הנצפית היא מדד ל"עד כמה נדיר" התוצאות של המדגם אם ההשערה הנבדקת נכונה.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

3. מהו ההפרש  $(p_2 - p_1)$  בין שני השיעורים?

הגיוני לאמוד את הפרש השיעורים על ידי ההפרש במדגם

$$\hat{p}_2 - \hat{p}_1 = 0.085$$

בדומה לדיון בשיעור בודד, חשוב לצרף הערכה של מידת ההבדל בין התוצאה המדגמית לבין הפרש השיעורים האמיתי. נעשה זאת על ידי חישוב רווח בר סמך להפרש השיעורים.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

ראינו שכל אחת מן הפרופורציות המדגמיות מתפלגת נורמלית. לכן גם ההפרש שלהן,  $\hat{p}_2 - \hat{p}_1$ , מתפלגת נורמלית. לכן, אם נצליח לאמוד את סטיית התקן של ההפרש, אפשר לחשב רווח בר סמך בדיוק כמו שעשינו במקרה של קבוצה בודדת.

תזכורת:

$$\begin{aligned} Var(\hat{p}_2 - \hat{p}_1) &= Var(\hat{p}_2) + Var(\hat{p}_1) \\ &= \frac{p_2(1-p_2)}{162} + \frac{p_1(1-p_1)}{336} \end{aligned}$$

נציב בנוסחה את השיעורים המדגמיים כדי לאמוד את השונות של ההפרש.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

האומדן לשונות:

$$\frac{(.228)(.772)}{162} + \frac{(.143)(.857)}{336} = .00145$$

האומדן לסטיית התקן:

$$\sqrt{.00145} = 0.038$$

רווח הסמך להפרש השיעורים ברמת סמך 95%:

$$0.085 - 1.96(0.038) = 0.010$$

$$0.085 + 1.96(0.038) = 0.160$$

© פרופ' דוד שטיינברג

4. האם ניתן להסיק בביטחון ששיעור הגן יותר גבוה אצל החולים?

אפשר לערוך מבחן שמתבסס על ההתפלגות של  $\hat{p}_2 - \hat{p}_1$ .

למבחן הזה יש גרסה כמעט שקולה לגמרי, הנקראת מבחן  $\chi^2$  (תי בריבוע). גרסה זו היא הנפוצה בספרות הרפואית.

נתוני המחקר הראו ש-22.8% מן החולים ב-VTE התגלו כחיוביים גנטית ל-MTHFR לעומת 14.3% מקבוצת הביקורת.

החוקרים מעוניינים לשכנע שמצב זה מצביע על כך שאכן לאנשים שהם חיוביים ל-MTHFR סיכון מוגבר לחלות ב-VTE.

הסבר חלופי: אין כל הבדל אמיתי בין הקבוצות וההבדל הנצפה הוא מקרי בלבד.

© פרופ' דוד שטיינברג

המבחן הסטטיסטי בודק האם, לאור הנתונים, ההסבר החלופי נראה בכלל סביר. אם כן, קשה לומר שיש עדות משכנעת שקיים סיכון מוגבר לאנשים שהם חיוביים ל-MTHFR. אם ניתן להפריך את ההסבר החלופי, החוקרים מחזקים את שנתנם.

נארגן את נתוני המחקר בטבלה הבאה:

קבוצה	חיובי	שלילי	% חיובי
VTE	37	125	22.8
ביקורת	48	288	14.3
סה"כ	85	413	17.1

© פרופ' דוד שטיינברג

אם באמת אין הבדל בין הקבוצות, ניתן להעריך את שיעור החיוביים ל- MTHFR כ- 17.1%, בלי תלות בקבוצה.

אם כן, כמה חיוביים היה צפוי לראות בקבוצת ה-VTE? התשובה ההגיונית היא 17.1% כפול 162, או 27.65 חיוביים.

אפשר לחשב באותו אופן ערך מצופה לכל אחד מ- 4 התאים של הטבלה בשקף הקודם. נקבל את הטבלה הבאה:

קבוצה	חיובי	שלילי	סה"כ
VTE	27.65	134.35	162
ביקורת	57.35	278.65	336
סה"כ	85	413	498

©פרופ' דוד שטיינברג

קרל פירסון (Karl Pearson) הציע שיטה לבדוק את ההשערה שאין הבדל תוך השוואה בין שתי הטבלאות. נסמן ב-  $OBS_i$  את הערך הנצפה בתא  $i$  של הטבלה וב-  $EXP_i$  את הערך הצפוי. הסטטיסטי של פירסון הוא

$$\chi^2 = \sum \frac{(OBS_i - EXP_i)^2}{EXP_i}$$

הסכום רץ על כל התאים בטבלה.

©פרופ' דוד שטיינברג

חישוב הסטטיסטי לנתונים על MTHFR ו-VTE:

$$\frac{(125 - 134.35)^2}{134.35} + \frac{(37 - 27.65)^2}{27.65} + \frac{(288 - 278.65)^2}{278.65} + \frac{(48 - 57.35)^2}{57.35} = 5.65$$

מתי נשתכנע שההבדל הוא אמיתי ולא מקרי? אם הטבלה הנצפית שונה מספיק מן הטבלה הצפויה. כלומר, אם הסטטיסטי  $\chi^2$  הוא גדול.

©פרופ' דוד שטיינברג

האם 5.65 מספיק גדול? כדי לענות, אנחנו צריכים לדעת מה היה צפוי אם, באמת, אין הבדל בין הקבוצות.

התשובה – אם אין הבדל, ההתפלגות של הסטטיסטי של פירסון היא מה שנקרא התפלגות חי בריבוע עם דרגת חופש אחת.

האם תוצאות המחקר מפריכות את הטענה של הבדל מקרי בלבד? נסכם את חוזק התוצאות על ידי חישוב של ה-p-value, כלומר על ידי חישוב ההסתברות לקבל תוצאה של 5.65 או יותר מהתפלגות חי בריבוע עם דרגת חופש אחת.

ניתן לבצע את החישוב ב- EXCEL על ידי  $\text{=CHIDIST}(5.65,1)$

התוצאה:  $p\text{-value} = 0.017$ . כלומר, אם באמת אין הבדל, סיכוי של רק 0.017 לקבל הבדל כל כך גדול.

© פרופ' דוד שטיינברג

ניתן לבצע את הניתוח בקלות רבה ב- SPSS. בוחרים

Analyze → Descriptive Statistics → Crosstabs

ואז בוחרים את האופציה של סטטיסטיים. תחת אופציה זו, מסמנים את הקופסא של מבחני חי בריבוע.

על מנת לקבל את האחוזים בכל תא, אפשר לבחור באופציה Cells ואז לסמן את הקופסאות של אחוזים.

© פרופ' דוד שטיינברג

GROUP \* MTHFR Crosstabulation

		MTHFR		Total
		.00	1.00	
GROUP 1.00	Count	125	37	162
	% within GROUP	77.2%	22.8%	100.0%
	% within MTHFR	30.3%	43.5%	32.5%
	% of Total	25.1%	7.4%	32.5%
2.00	Count	288	48	336
	% within GROUP	85.7%	14.3%	100.0%
	% within MTHFR	69.7%	56.5%	67.5%
	% of Total	57.8%	9.6%	67.5%
Total	Count	413	85	498
	% within GROUP	82.9%	17.1%	100.0%
	% within MTHFR	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	82.9%	17.1%	100.0%

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.650 <sup>b</sup>	1	.017		
Continuity Correction	5.062	1	.024		
Likelihood Ratio	5.446	1	.020		
Fisher's Exact Test				.022	.013
Linear-by-Linear Association	5.638	1	.018		
N of Valid Cases	498				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 27.65.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

מבחן חי בריבוע או רווח בר סמך??

ברוב המקרים, מעניין לבצע את שניהם. המבחן עונה על השאלה הספציפית, האם יתכן שההפרש במדגם הוא מקרי בלבד. רווח הסמך נותן תמונה מהו ההפרש האמיתי, תוך דגש על הדיוק בו ניתן לאמוד את ההפרש מן המדגם.

לשים לב שיש גם הקבלה בין המבחן לבין רווח הסמך. העובדה שרווח הסמך ברמת סמך 95% להפרש השיעורים לא כלל 0 מקביל לכך שבמבחן היה "מובהק" עם p-value קטנה מ- .5%.

© פרופ' דוד שטיינברג

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

5. מה ערכו האמיתי של יחס הסיכויים?

נזכור שיחס הסיכויים מוגדר על ידי

$$OR = [p_2(1-p_1)]/[p_1(1-p_2)].$$

האומדן הפשוט הטבעי של ה-OR מתקבל מהצבת השיעורים במדגם:

$$[(.228)(.857)]/[(.143)(.772)] = 1.77.$$

איך אפשר לחשב רווח סמך ל-OR?

האומדן ל-OR מורכב ממנות של ממוצעים ואין שום סיבה לצפות שביטוי כזה יתפלג נורמלית.

© פרופ' דוד שטיינברג

הפתרון מתקבל ממעבר לסקלה לוגריתמית. מתברר שהלוגריתם הטבעי של OR כן מתפלג, בקירוב, נורמלית. מרכז ההתפלגות הוא הלוגריתם של ה-OR האמיתי וניתן לאמוד את השונות על ידי

$$\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}.$$

כאשר a, b, c, d הם הספריות בארבעת התאים של טבלת הנתונים. בדוגמה שלנו נקבל כאומדן לשונות

$$\frac{1}{125} + \frac{1}{37} + \frac{1}{288} + \frac{1}{48} = 0.059355$$

$$\sqrt{0.059355} = 0.244 \quad \text{וכאומדן לסטיית התקן}$$

© פרופ' דוד שטיינברג

הלוגריתם של ה-OR המדגמי הוא

$$\ln(1.77) = 0.571$$

לכן רווח סמך ברמת סמך 95% ללוגריתם של OR יהיה

$$0.571 - 1.96(0.244) = 0.093$$

$$0.571 + 1.96(0.244) = 1.049$$

כדי לקבל רווח סמך ברמת סמך 95% ל-OR, נעביר את הגבולות חזרה לסקלה המקורית:

$$\exp(0.093) = 1.10$$

$$\exp(1.049) = 2.85$$

© פרופ' דוד שטיינברג

### תיקון למשתנים נוספים.

האם תמיד ניתן להשוות בין שני שיעורים? לדוגמא, אם נשווה שיעורי תמותה אצל מעשנים ולא מעשנים, מה נמצא? למה?

יש תמיד סכנה להשוות שיעורים כאשר קיימים גורמים נוספים ברקע העלולים לשבש את ההשוואה. גורמים כאלה נקראים confounders.

שתי שיטות נפוצות לטיפול בגורמים כאלה הן התנייה וסטנדרטיזציה.

בהתנייה, קודם כל מחלקים את הנתונים לקבוצות בהן משתנה הרקע מקבל את אותו הערך. אז, מבצעים השוואה נפרדת של השיעורים בתוך כל קבוצה. יש מספר דרכים לאחד את התוצאות הנפרדות, למשל דרך רגרסיה לוגיסטית או מבחן Mantel-Haenszel.

© פרופ' דוד שטיינברג

### Standardization

מאמר בהארץ מסוף ינואר 2001 פרסם שיעורי תמותה של פגים בארץ, בארה"ב ובקנדה. השיעורים היו מפורקים בהתאם למשקל הלידה של התינוק. להלן התוצאות (באחוזים):

משקל	ישראל	ארה"ב	קנדה
500-749	71	44	38
750-999	24	12	14
1000-1249	12.3	5.4	5
1250-1499	3.4	3.4	4

© פרופ' דוד שטיינברג

איך כדאי להשוות בין המדינות?

אפשרות אחת – להתבונן בכל הטבלה. אפשרי כאן, אבל זה הופך להיות מסורבל אם יש הרבה תאים טבלה.

אפשרות אחרת – לחשב לכל מדינה את סה"כ שיעור התמותה.

אבל כאן יש בעיה – השיעור בסה"כ תלוי לא רק בשיעורים בכל קבוצת משקל, אלא גם בכמה תינוקות יש בכל קבוצה.

נדגים זאת על ידי הסתכלות בשתי התפלגויות היפוטטיות לצורך השוואה בין ישראל לארה"ב.

© פרופ' דוד שטיינברג

תיאור היפוטטי 1:

משקל	ישראל	תמותה	ארה"ב	תמותה
749-	12	71	10	44
999-	20	24	22	12
1249-	28	12.3	30	5.4
1499-	40	3.4	38	3.4
	סה"כ	18.12	סה"כ	9.95

© פרופ' דוד שטיינברג

תיאור היפוטטי 2:

	ארה"ב		ישראל	
משקל	תינוקות	תמותה	תינוקות	תמותה
749-	10	71	2	44
999-	22	24	13	12
1249-	30	12.3	25	5.4
1499-	38	3.4	60	3.4
	סה"כ	9.66	סה"כ	9.95

© פרופ' דוד שטיינברג

בתיאור השני, התמונה מתהפכת! הסיבה ברורה: תיאורנו מצב בו יש בארה"ב אחוז גבוה יותר של תינוקות בעלי "סיכון גבוה" כתוצאה ממשקל לידה נמוך.

במקרה כזה, שיעור התמותה הפשוט אינו נותן השוואה "הוגנת" בין שתי המדינות כי ההבדלים ביניהן מבחינת משקל בלידה בנויים לתוך השיעורים. במקום, ניתן להגדיר "חלוקה סטנדרטית" של התינוקות על פני קבוצות משקל ולחשב שיעורי תמותה "מתוקנים" בהתאם. *standardized rates*, בלועזית.

© פרופ' דוד שטיינברג

להלן שיעורים סטנדרטים, על פי המשקלים האמריקאים:

	ישראל		ארה"ב	
משקל	תינוקות	תמותה	תינוקות	תמותה
749-	10	71	44	10
999-	22	24	12	22
1249-	30	12.3	5.4	30
1499-	38	3.4	3.4	38
	סה"כ	17.36	סה"כ	9.95

© פרופ' דוד שטיינברג