

תאריך עדכון: 12/1/2021

## שם ומספר הקורס: אינפורמטיקה ביו-רפואית

שם הרכזים: פרופסור איתי און, דר' אמיר קופרמן, דר' ישי

מינצקר, דר' קרן אגאי-שי

סוג הקורס: שיעור

היקף שעות: 3

סמסטר: שנתי

שנת לימודים: תשע"ט

יחידות

אתר הקורס באינטרנט:

### א. מטרת הקורס (מטרות על / מטרות ספציפיות):

הכנת התלמידים לעבודה קלינית בסביבה דיגיטלית ע"י הכרות עם שיטות חדשניות ברפואה והקניית יכולות לכריית מידע וישומו בקליניקה ובמחקר. אינפורמטיקה- הקניית ידע וכלים לאיסוף מידע ועיבוד נתונים במחקר הביו-רפואי ובקליניקה. הכרה עם עולם הביג דאטה. יסקרו מאגרי נתונים ביו-רפואיים, ילמדו שיטות לכריית המידע, ועיבודו. יילמדו עקרונות חישוביים להבנה וחיזוי של התפתחות מחלות. ידונו שאלות אתיות בנושא רפואה בעידן המחשב. חשיבה כמותית- הכרה של מושגים וכלים סטטיסטיים והבנת העקרונות של שיטות ומבחנים סטטיסטיים בהקשר הקליני- Quantitative medical analysis (פירוט בנספח) Evidence Based Medicine-EBM, בניית שאלה קלינית ממוקדת וניתוח מחקרים.

### ב. תוכן הקורס: (רציונל, נושאים)

1. ביחידת האינפורמטיקה ילמדו עקרונות הרפואה בעידן המידע. התלמידים יבינו כיצד מידע רפואי מאורגן במאגרי מידע, כיצד נכרה המידע ויכירו את סוגי האלגוריתמים הנפוצים. ילמדו הטכנולוגיות בהם יוצרים מידע גנומי ופרוטאומי, וכיצד הוא מיושם ברפואה מותאמת אישית.
2. יחידת החשיבה הכמותית מתבססת על ידע קודם הנרכש במסגרת קורס בריאות הציבור ובמיוחד באפידמיולוגיה. במסגרת האפידמיולוגיה בקורס בריאות הציבור נלמדו מושגי יסוד הכוללים הכרות עם סוגי מחקרים-מחקר תיאורי ומחקר אנליטי. מחקר חתך, מחקר קוהורט, מחקר מקרה בקרה, מדדי קשר- relative risk, odds ratio, והטיות שונות בסוגי המחקרים הנ"ל. הארעות, שכיחות, תקנון וסטרטיפיקציה, ערפלן ו"משנה אפקט" סיבתיות. במסגרת חשיבה כמותית בקורס ביואינפורמטיקה נרכשים ידע להבנת הכלים הסטטיסטיים הממשים במחקרים האפידמיולוגים, בדגש על הבנה ותיאור נתונים וטעויות מדגם והבנת נתונים במאמרים רפואיים כולל היכולת להבין את משמעות התוצאות המוצגות והשיטות הסטטיסטיות לבחינת קשר ולהבדלים.
3. יחידת ה- EBM תקנה יכולת קריאה עצמאית ביקורתית של ספרות רפואית, במטרה ליישם ממצאה עבור מטופלים. הקורס בנוי על קריאה עצמאית וניתוח עצמאי של מאמרים בבית, בימים א-ב-ג, בשעות שלאחר הלימודים.

ביום שלאחר קריאת המאמר מתבצע בוחן קצר על המאמר (רמת הבוחן בסיסית מאוד, והוא נועד לוודא קריאת המאמר ונסיון לנתחו בלבד) ולאחר מכן מתבצע ניתוח המאמר בקבוצות קטנות.

**מהלך השיעורים:** (שיטות ההוראה, שימוש בטכנולוגיה, מרצים אורחים)  
 הרצאה פרונטלית אינטראקטיבית תוך שימוש במצגות ובחיבור מקוון למאגרי מידע  
 תירגול בקבוצות.

**תכנית הוראה מפורטת לכל השיעורים:** (רשימה או טבלה כדוגמת המצ"ב)

### חלק 1 - אינפורמטיקה א

Day 1. 18/4/2021		
8:30-10:30	רפואה בעידן האינפורמציה	פרופ' און, דר' קופרמן
10:30-11:30	רפואת העתיד	פרופ' און
11:30-12:30	באם לרופא יש יותר מידי מידע	פרופ' און, דיון בקבוצות
13:30-16:00	מאמרים	שלומית נשרי, פרופ' און, דיון בקבוצות

Day 2. 19/4/2021		
08:30-10:30	קורס מח"ר	
11:00-11:45	מנדליי	קטרין ימין
12:30-14:00	מבוא לאלגוריתם רפואי	פרופ' און
14:00-15:00	למידה עמוקה	דר מורגנשטרן
15:00-16:00	NGS-כיתה הפוכה	פרופ' און

Day 3. 20/4/2021		
8:30-10:00	גנומיקה	דר מורגנשטרן
10:00-12:00	גנטיקה גנומית	פרופ' און
12:00-13:00	הפסקה פעילה	
14:30-18:00	קורס היל"ה	

Day 4. 21/4/2021		
8:30-10:00	רפואה מותאמת אישית	דר' קופרמן
10:30-12:00	ביופסי נוזלית	דר מורגנשטרן
<b>חלק 2 של הקורס סטטיסטיקה</b>		

### חלק 2 - סטטיסטיקה

זום	יום ד' - 21/4/2021 - מושגי יסוד בסטטיסטיקה	
		עבודת בית- סוגי מחקר, סוגי התפלגויות, ההתפלגות הנורמלית שונות, סטיית תקן, מדדי קשר
	13:00-13:30	מבוא לשבוע סטטיסטיקה
	13:30-14:30	תיאוריה והשערה במחקר משתנים במחקר, סוגי משתנים

	14:30-15:00	הפסקה	
עדי	15:00:16:00	תיאור: טבלאות וגרפים מדדי מרכז מדדי פיזור, סטיית תקן, box plot	
יום חמישי-22/4/2020			
עדי	08:30-09:15	סוגי השערות מחקר, ערך ה p	
עדי	09:15-10:00	התפלגות נורמלית, מושג הנורמה, התפלגות הדגימה, טעות התקן, רווח הסמך	
	10:00-10:30	הפסקה	
עדי	10:30-11:15	הבדלים בין שתי קבוצות בלתי תלויות: מבחן t למדגמים בלתי תלויים ותלויים	
	11:15-12:00	מבחנים א-פרמטרים להשוואה בין מדדי מרכז	
	12:00-13:00	הפסקה	
קבוצות קטנות	13:00-14:00	תרגיל- השערות מחקר ו-p	
עדי	14:30-16:00	הבדלים בין יותר מ- 2 קבוצות: ANOVA / Kruskal Wallis test	

יום א' - 25/4/2021 מבחני קשר ורגרסיות (לינארית ולוגיסטית)			
עדי	8:30-09:15	קשר בין משתנים- חי ברבוע (אי תלות וטיב התאמה)	עדי תשלח הזמנה במייל וקטרין תעלה למודל
עדי	09:15-10:00	Spearman ,Pearson	
	10:00-10:30	הפסקה	
קבוצות קטנות	10:30-12:00	מבחני הבדלים וקשר בין משתנים	
	12:00-12:30	הפסקה	
ליאת	12:30-14:00	רגרסיה לינארית	קטרין תעלה הזמנה למודל וליאת תשתלט על השיחה
	14:00-14:30	הפסקה	
ליאת	14:30-16:00	רגרסיה לינארית מרובה	קטרין תעלה הזמנה למודל וליאת תשתלט על השיחה

יום שני-26/4/2021- רגרסיות, קפלן מאייר			
--	--	--	--

קטרין תעלה הזמנה למודל וליאת תשתלט על השיחה	08:30-10:00	רגרסיה לוגיסטית Odds Ratio בהקשר של רגרסיה לוגיסטית	ליאת
	10:00-10:30	הפסקה	
	10:30-12:00	תרגול 3- רגרסיה לינאית ולוגיסטית	קבוצות קטנות
	12:00-12:45	הפסקה	
	12:45-13:30	עקומת קפלן מאייר (KM)	ליאת
	13:30-13:45	הפסקה	
	13:45-15:15	תרגול 4- זהוי מבחן סטטיסטי מתאים	קבוצות קטנות

יום שלישי-27/4/2021 רגרסיות, קפלן מאייר			
	8:30-10:00	רגרסיית COX, הנחת שוויון פרופורציות	ליאת
	10:00-10:30	הפסקה	
	10:30-12:00	תרגיל- רגרסיית קוקס ו KM	קבוצות קטנות
	12:00-14:00	הפסקה	
	:14:00	קורס הלה	

יום חמישי-29/4/2020- חופשת ל"ג בעומר

### חלק 1- המשך- אינפורמטיקה ב

<b>Day 5. 28/4/2021 (חלק שני)</b>		
8:30-10:00	כיתה הפוכה- פרטיות וביג דאטה	פרופ' און
10:30-11:30	הסבר על פרויקט	דר' קופרמן, פרופ' און
10:30-16:00	עבודה עצמית	

<b>Day 6. 11/5/2021</b>		
8:30-13:00	הצגת פרויקטים	דר' קופרמן, פרופ' און

<b>Day 7. 12/5/2021</b>		
8:30-16:00	הצגת פרויקטים	דר' קופרמן, פרופ' און

<b>Day 6. 13/5/2021</b>		
-------------------------	--	--

8:30-16:00	הצגת פרוייקטים	דר' קופרמן, פרופ' און
	משוב	

## חלק 3- EBM

### EBM

.Evidence based medicine- ראיות נתמכת

שבוע המתבסס על עבודה מעשית של ניתוח מאמרים- הסבר כיצד לנתח מאמר מסוג מסויים ניתן בהרצאות, באותו יום קריאת מאמר מסוג זה ונסיון לנתחו באופן עצמאי. ביום שלאחר מכן יתבצע תרגיל- ניתוח משותף של המאמר בקבוצות קטנות עם מדריך. שלושה תרגילים כאלו יבוצעו משך השבוע, לכן אנא התארגנו מראש כדי לפנות זמן ביום שלפני לקריאת המאמרים. קריאת המאמרים וההשתתפות בתרגילים הם ליבת הקורס והחלק החשוב בו.

## חלק 2- EBM

יום א'- 2/5: מבוא לשבוע <b>EBM</b> , מבוא לאבחנה		
<b>08:30-10:00</b>	מבוא, מדרג המידע, הקשר קליני, שיטה לקריאת מאמר	ישי
10:30-12:00	מאמר על בדיקה אבחנתית- הערכת תקפות	אורן/ישי
12:00-12:45	<b>Lunch</b>	
12:45-13:30	מאמר על בדיקה אבחנתית- ניתוח תוצאות	ישי
13:15-13:30	הפסקה	
13:30-14:15	<b>PICO</b> (ניסוח שאלה קלינית) הצגת משימת <b>CAT</b> הצגת משימה לבית על מאמר אבחנה	עילם
	עד שעתיים לקריאת מאמר אבחנה וניתוחו באופן עצמאי	

יום ב'- 3/5- תרגול אבחנה, מבוא לטיפול		
<b>08:30-10:00</b>	<b>Pretest+Small group work: diagnostic tests</b>	<b>Small group tutors /</b>
<b>09:30-10:00</b>	הפסקה	
<b>10:00-10:45</b>	<b>Small group work: PICO and research question for CAT project</b>	<b>Small group tutors</b>
10:45-11:00	הפסקה	
11:00-12:00	מאמר טיפול- ניתוח תקפות	עילם/ שירי
12:00-12:45	<b>הפסקה</b>	
12:45-13:45	מאמר טיפול-ניתוח תוצאות	ישי/ שירי
14:00-15:15	חיפוש יעיל ואיכותי של מידע רפואי	שלומית
	עד שעתיים קריאת מאמר טיפול וניתוחו באופן עצמאי	

יום ג' - 4/5 - תרגול מאמרי טיפול, מבוא לסקירה שיטתית		
08:30-10:00	<b>Small group work: RCT</b>	<b>Small group tutors</b>
10:00-10:30	<b>Break</b>	
15:30-12:	<b>Lecture: Systematic review</b>	אופיר
-13:00 15:12:	<b>lunch</b>	
13:00-14:00	<b>Mid-course+CAT article approval</b>	עילם
14:30	קורס הילה	
	עד יום ה' - קריאת מטה-אנליזה וניתוחה באופן עצמאי	
יום ד' - 5/5 - מאמרי נזק		
08:30-09:45	<b>EBM</b> בעבודה יומיומית מול מטופלים	ישי
	<b>APPRAISE 3: Pre-test and Small group work: systematic reviews</b>	<b>Tutors in small groups</b>
09:45-10:15	הפסקה	
10:15-11:00	מאמר על נזק- תקפות	עילם
11:00-11:45	מאמר על נזק- תוצאות	ישי
11:45-12:15	הפסקה	
12:15-13:00	חיפוש בספרות הרפואית- ב'	שלומית
	עד שעתיים לקריאת מאמר מטה-אנליזה וניתוחו באופן עצמאי	

יום ה' - 6/5 - ניתוח מאמר מטה-אנליזה, **COVID 19** -אבחנה וטיפול נתמכי ראיות

08:30-10:00	<b>APPRAISE 3: Pre-test and Small group work: systematic reviews</b>	<b>Tutors in small groups</b>
10:00-10:30	הפסקה	
10:30-10:45	משוב ממוחשב	עילם, ישי
10:45-12:00	<b>covid 19 – EBM</b>	עילם, ישי
12:00-12:30	הפסקה	
12:30-13:30	<b>covid 19-EBM</b>	עילם, ישי

2/5-6/5/2021 שבוע **EBM**. לשים לב שביום שלישי, 4/5/2021 יש קורס הילה משעה 14:30 אז שהלימודים יסתיימו עד 14:00

9/5-10/5/2021 חופש לסטודנטים-יום ירושלים

11/5 - יום שלישי – ביואינפורמטיקה עד שעה 14:00. משעה 14:30-18:00 קורס הילה.

12/5 - יום רביעי ביואינפורמטיקה

13/5/2021 - יום חמישי ביואינפורמטיקה

**בוזן מסכם - ביואינפורמטיקה, חשיבה כמותית (סטטיסטיקה)**

**דרישות קדם (לרפואנים): קורס בריאות הציבור.**

**דרישות קדם (לתלמידי מחקר): מומלץ קורס בסיסי בסטטיסטיקה**

**חובות / דרישות / מטלות:**

- חובת הגשת תרגילים ומטלות בית וכיתה- ציון עובר/לא עובר.
- נוכחות מלאה בתרגילי קבוצות קטנות ב EBM

**אינפורמטיקה:**

5% תרגילים

15% פרוייקט (הצגה פרונטלית)

80% בוזן

**:EBM**

1) בזמן הקורס עצמו אתם מתבקשים לקרוא ולנתח שלושה מאמרים בבית. העבודה בקבוצות מתבצעת על מאמרים אלו לאחר ניתוחם בבית. עבור הנוכחות בכל אחד מהתרגילים (כולל קריאת המאמר מראש) ינתן 10% מהציון ב EBM- סך הכל 30% מהציון עבור נוכחות מלאה בשלושה תרגילים.

העדרות מתרגילים אלו באישור מראש של רכזי השבוע (עילם/ ישי) בלבד, במקרים אלו תנתן עבודה שהציון עליה יהווה חלק מהציון הסופי.

2) עד שבועיים לאחר סיום הקורס יש להגיש עבודת CAT (ניתוח מאמר טיפול). את העבודה יש לבצע לבד או בזוג. יש לבחור מאמר מתאים בלבד, לפי ההנחיות שניתנו בכיתה. ציון עבודת ה CAT מהווה 70% מהציון ב EBM.

**סטטיסטיקה**

על כל הסטודנטים (רפואנים ותארים מתקדמים) להגיש את התרגיל במודל עד למועד שנקבע

ציון עובר/לא עובר ינתן לעבודת טרום קורס.

הציון הסופי המספרי יקבע על סמך הבוחן הסופי.

**-סטודנט שלא יגיש את מטלת טרום-קורס בסטטיסטיקה-יקבל ציון 0**

**בסטטיסטיקה (33% מהציון הכללי בקורס).**

מובילי הקבוצות בסטטיסטיקה ישתתפו בסדנת הכנה לתרגילים, ויקבלו בונוס (של 10 נקודות) בציון הסופי של הקורס.

#### ד. ביבליוגרפיה: (חובה/רשות)

יקבע בהמשך

#### ספרי הלימוד (textbooks) וספרי עזר נוספים:

:QMDA

1. Studying A Study & Testing A Test, 6e  
Chapter 2: Studying a Study: M.A.A.R.I.E. Framework—Results  
סיכום ממצה של בחינת היפותזה, ערך P, רווח בר-סמך, מבחנים סטטיסטים ומתי משתמשים בהם, בקרה על ערפלנים. קיים בפורמט מודפס בספריה. (2 עותקים- אחד מהם שמור)
2. Clinical Epidemiology קיים בפורמט מודפס בספריה (2 עותקים- אחד מהם שמור).
3. Oxford handbook of epidemiology for clinicians - עותק אחד, שמור בספריה. קיים בגישה אלקטרונית.

### נספח- מטרות לימודיות מפורטות לסטטיסטיקה

#### שיטות סטטיסטיות הנלמדות (תיאורטית) בקורס

- מבחן t מזווג
- מבחן t לא מזווג
- Wilcoxon
- Mann Whitney
- ANOVA
- Kruskal- Wallis
- Pearson
- Spearman
- רגרסיות:
- לינארית פשוטה- מבטא שינוי בממוצע – לא מתוקנן
- לינארית מרובה-מבטא שינוי בממוצע –מתוקנן
- לוגיסטית (דיכוטומית) - מבטא שינוי ב-OR – לא מתוקנן
- לוגיסטית מרובה מבטא שינוי ב-OR – מתוקנן



- עקומת שרידות - עקומת קפלן - מאייר, רגרסיית COX-מבטא שינוי ב-HR. (לא מתוקנן ומתוקנן).

- Median survival and time point estimate
- מבחן log rank ומבחן WILCOXON

### מושגים בסיסיים הנלמדים בקורס

מדדי מרכז, מדדי פיזור, היסטוגרמה, התפלגות נורמלית והתפלגויות מוטות, סטיית התקן, שגיאת התקן, רווח בר סמך, ערך ה p.

מטרות הקורס (דרישות מינימום מהלומד בסיום הקורס לאחר ביצוע תרגולים).

### סטטיסטיקה תיאורית

- 1) הלומד יתאר בדיוק רב את משמעותם של חציון, טווח, טווח בין רבעוני, ממוצע- כולל הדרך לחשבם.
- 2) הלומד יתאר משמעות כללית של סטיית התקן במדגם וממה היא מושפעת (אין חובה להשתמש בנוסחה).
- 3) הלומד יוכל למנות שלושה מדדי אמצע ושלושה מדדי פיזור
- 4) הלומד יוכל להסתכל על גרף או טבלה מסוג שלא ראה בעבר, בו יש התייחסות לאחד מהערכים הנ"ל, ולתאר מה היא המשמעות עבור האוכלוסייה המיוצגת בגרף או בטבלה.

למשל: בגרף הזה, הטווח הבין רבעוני בקבוצת הגברים היה 6-10 חפיפות שיער בחודש. לכן רבע מהגברים חופפים שיער מעל 10 פעמים בחודש.

### סוגי משתנים

1) ידע לזהות האם מדובר במשתנה דיכוטומי, נומינלי, אורדינלי או סקאלה, ויכול לבצע שנמוך (downgrading) למשתנה.

למשל: יהפוך משתנה סקאלה של רמת TSH בדם למשתנה אורדינלי של TSH גבוה, בינוני ונמוך.

### כללי – מבחנים ומודלים סטטיסטיים

יבדיל בהקשר קליני בין מובהקות סטטיסטית למשמעות קלינית. יבדיל בין מובהקות סטטיסטית לתקפות מאמר.

למשל: יוכל להגדיר מאמר שלא הגיע למובהקות קלינית כתקף, אם שיטות המחקר תקפות.

עבור כל מבחן או מודל הנלמד בקורס, ידע לזהות מתי ניתן להשתמש בו, ולפי נתונים ממאמר או מתוך שאלת מחקר ידע מהו המבחן המתאים.

ידגים זאת בעזרת שתי היכולות הבאות:

יתאר מתוך נתונים (טקסט, גרף או טבלה) מה היו המשתנים הרלבנטיים, ומהו המבחן או המבחנים המתאימים לשאלת המחקר.

למשל, כאשר רואה box plot המתאר השפעת שיוך לקבוצה מסוימת של ילדים על מספר שעות מסך יומיות, ידע שהמשתנה הבלתי תלוי דיכוטומי, התלוי מסוג סקאלה המתפלג לא נורמלי, ויזהה שהמבחן המתאים הוא מאן ויטני.

כאשר מקבל את תיאור הנתונים שנבדקו במחקר, את שאלת המחקר ואת המבחן הסטטיסטי שבוצע, ישער מהו סוג המשתנה והצורה בה נקבע.

למשל, כאשר נתון לו ששאלת המחקר הייתה השפעת שיוך לקבוצה מסוימת על זמן מסך, ושהמבחן שבוצע היא מאן ויטני, ידע שהיה מדובר בשתי קבוצות, ושזמן המסך מתפלג לא נורמלי.

### השערות מחקר

- 1) הלומד יוכל לקרוא מחקרים שהשתמשו בכל המבחנים הסטטיסטיים שנלמדו בקורס, ולנסח מה הייתה השערת האפס, מה הייתה ההשערה האלטרנטיבית במבחן בו השתמשו.

הלומד יוכל לנסח משפט בו הוא משתמש בערך ה p, (p value), ובהשערת האפס כדי להסביר לאדם שאינו סטטיסטיקאי את ממצאי המחקר.

למשל: "במחקר הזה בדקו קשר בין כמות סיגריות ביום לבין כמות אלכוהול ליום, וגילו קשר כזה. אם לא היה קשר אמיתי בין כמות הסיגריות לבין כמות האלכוהול, הסבירות להגיע לממצאים כאלו הייתה 0.03.

## התפלגויות

- יתאר מהם הערכים בשני הצירים בהיסטוגרמה
- יוכל לצייר צורה של התפלגות נורמלית, עם זנב ימני ועם זנב שמאלי.
- יזהה לפי היסטוגרמה או לפי ממוצע חציון ותיאור ה"זנבות" האם התפלגות היא נורמלית.
- לפי היסטוגרמה יתאר האם לעקומה "זנב ימני" או שמאלי. יקבע לפי עקומות אלו האם החציון גדול או קטן מהממוצע.
- יבין את מושג הנורמה באוכלוסייה. למשל, ידע שהדופק "הנורמלי" מייצג טווח שבו נמצא אחוז מסוים מהאוכלוסייה.
- יצייר התפלגות נורמלית לפי ממוצע וסטיית תקן על גרף.
- מתוך נתונים של ממוצע באוכלוסייה וסטיית התקן, ובעזרת חוק  $68-95-99.7$ , יחשב את שיעור האנשים עם ערך במרחק של סטית תקן  $1, 2, 3$  מהממוצע או רחוק יותר. למשל: אם הגובה הממוצע  $180$ , וסטיית התקן  $10$ , יחשב ששיעור האנשים הגבוהים מ  $200$  הוא כ  $2.5\%$
- ישער מתוך המשתנה הנחקר ומתוך הבנת הרקע הרפואי והגיון ישר מהי הסבירות שמשתנה זה מתפלג נורמלי.
  - למשל, ישער שימי אשפוז בבית חולים אינם מתפלגים נורמלית (מרבית התצפיות 0 ימים או מעט ימי אשפוז, אין ערך שלילי, ויש זנב ימני גדול)

## שגיאת התקן, רווח בר סמך - מטרות מרכזיות בחשיבותן!

1. הלומד יסביר את הקשר בין שגיאת תקן לסטיית תקן, ומדוע האחרונה קטנה מהראשונה, שלא בעזרת נוסחה
2. ישייך סטיית תקן למדידות בתוך מדגם ושגיאת תקן למדגמים מתוך אוכלוסייה.
3. ידע כיצד משפיעים שונות וגודל המדגם על סטיית התקן, שגיאת התקן ורווח בר סמך
4. יתאר שרווח בר סמך הוא טווח ערכים (רווח) שאפשר לסמוך עליו שבתוכו נמצא הערך (ממוצע, HR,RR,OR) האמיתי באוכלוסייה שממנה נלקח המדגם (בסבירות מסויימת)
5. יתאר שרווח הסמך המקובל הנו  $95\%$  ומשמעותו הנה רמת הבטחון שלנו (עד כמה אפשר לסמוך על הרווח שאכן יכיל את האמת). (ב- $95\%$  מהמדגמים שנקח מהאוכלוסייה ברווחי בר סמך יחפפו את הערך האמיתי באוכלוסייה)
6. מקריאת רווח סמך ידע האם יש סבירות שבמציאות (באוכלוסייה) ערך מרכזי מסוים סביר. למשל, אם  $relative\ risk$  עבור טיפול מסוים הוא עם רווח בר סמך בין  $0.5-0.75$ , יוכל להסיק שהסיכוי שה  $relative\ risk$  במציאות הוא  $0.8$  הנו קטן
7. ידע לזהות מובהקות מתוך רווח בר סמך שאינו כולל את ערך העדר האפקט.
8. ידע שערך העדר האפקט עבור מדידת יחס ( $odds\ ratio, relative\ risk$ ) הוא  $1$ , ואילו ערך העדר האפקט עבור מדידת הפרש ( $absolute\ risk\ reduction$ , הפרש בין ממוצעים) הוא  $0$
9. כאשר הלומד יקרא בטבלה או בגרף מהי סטיית התקן או שגיאת התקן, יסביר שסטיית תקן שייכת לערכים השונים במדגם, ושגיאת תקן לממוצעים (או ערך אחר מרכזי) של מדגמים רבים
10. כאשר הלומד נתקל בשגיאת התקן או ברווח בר סמך במאמר, יסביר שלא מדובר במדגמים רבים שבוצעו בפועל, אלא בהסקה מתוך נתוני המחקר הבודד.

## מבחן $t$ , $Man\ Whitney$ , ו $Wilcoxon$

- יפרט את המצבים בהם מבחנים אלו מתאימים: בלתי תלוי דיכוטומי, תלוי אורדינלי לפחות.
- מתוך נתוני מחקר ידע לזהות שהמבחן הדרוש הוא אחד מאלו.
- מתוך שימוש באחד ממבחנים אלו יוכל להסיק לגבי משתני המחקר.
- יזהה מצב בו המדידות מזווגות ולכן ניתן להשתמש ב  $paired\ t\ test$  או  $Wilcoxon$
- יזהה מצב בו המדידות אינן מזווגות ולכן חייבים להשתמש ב  $non\ paired\ t\ test$  או ב  $Mann\ Whitney$ .
- יפרט את המצבים הבאים: מבחן מקרה-בקררה עם התאמה של "בקררה" עבור כל "מקרה". מדידת לפני ואחרי, וחלוקת קבוצות לפי בני זוג עם מכנה משותף- אחד בכל קבוצה
- יזהה מצב בו צריך להשתמש באחד משני המבחנים הלא פרמטרים ( $Wilcoxon/ Mann\ Whitney$ )

- עבור כל אחד מארבעת המבחנים, יתאר מתוך נתונים מהו המבחן הדרוש, ולחילופין יסיק לגבי צורת מדידת המשתנים מתוך המבחן בו השתמשו.
- למשל: בגרף בו מופיע ממוצע וסטיית תקן עבור שתי קבוצות במחקר עם שתי קבוצות טיפול שנקבעו רנדומלית, יזהה שהמבחן הדרוש הוא  $t$  לא מזווג. בגרף על מחקר דומה בו מופיע חציון וטווח בין רבעוני, יסיק שהמבחן המתאים הוא Mann Whitney.
- למשל: כאשר נתון שהמבחן הוא  $t$  לא מזווג, ושאלת המחקר היא האם טיפול משפר סוכר יחסית לפלצבו, יסיק שערך הסוכר נמדד כסקאלה, ומתפלג נורמלית.
- יתאר (ללא נוסחה) שמובהקות המבחן תלויה בסטיית התקן במדגם ובמספר הנחקרים.
- בקבלת נתונים, יוכל לזהות שפיזור גדול בתוך הקבוצות או  $n$  נמוך יגרמו לירידה במובהקות עבור מבחן  $t$ .

### מבחני ANOVA, Kruskal Wallis (KW)

- מתוך המשתנים התלוי והבלתי תלוי, מתוך טקסט, גרף או טבלה, יזהה מצבים בהם מבחנים אלו מתאימים.
- מתוך שימוש במבחנים אלו יוכל להסיק שישנן לפחות שלוש קטגוריות במשתנה הבלתי תלוי ומשתנה תלוי מסוג אורדינלי לפחות
- יזהה מי משני המבחנים מתאים לפי סוג והתפלגות המשתנה הבלתי תלוי.
- מתוך שימוש ב KW יזהה שהמשתנה התלוי אורדינלי או שמתפלג לא נורמלי.
- יסביר שמובהקות המבחן משמעה הבדל לפחות בין שתיים מהקבוצות, אך שאין בהכרח הבדלים בין כל קבוצה לאחרת
- יפרט בשפה פשוטה ממצאי ANOVA מתוך גרף או טבלה
- יסביר שהמבחן מובהק ככל שהשונות בין הקבוצות גדולה יחסית לשונות בתוך הקבוצות, ללא נוסחה. מתוך גרף קיצוני לטובה ולרעה עבור יחסים אלו, יוכל להעריך שהמבחן מובהק או לא מובהק.

למשל, עבור גרף המדגים שונות קטנה מאוד בתוך הקבוצות לעומת שונות גדולה מאוד ביניהן, יוכל להסיק שהמבחן כנראה יהיה מובהק.

### מבחן חי בריבוע

- יזהה לפי משתנים דיכוטומים (או נומינלים) שזהו המבחן המתבקש.
- כאשר נתון כי זהו המבחן, יוכל להחליט כיצד נמדדו המשתנים התלוי והבלתי תלוי.
- למשל: עבור קשר בין השמנת יתר לתחלואה לבבית, ידע שהשמנת היתר נקבעה על ידי ערך סף (משקל יתר לעומת משקל תקין).
- יסביר שמובהקות המבחן תלויה בהבדלים בכל "תא" בטבלה בין הצפוי לנצפה.
- ידע מתוך השימוש במבחן חי שמדובר בשני משתנים בלבד.

### מדד Spearman, Pearson

כללי: יזהה צורך בחישוב מדד זה עבור קשר בין שני משתנים אורדינלים לפחות

- $R_p$  או  $R_s$
- יתאר איכותית כוון ועצמת קשר לפי  $R$  או לפי גרף
- יתאר מתוך  $R$  בריבוע את השונות המוסברת, ויסביר שמדובר בשונות  $Y$  המוסברת על ידי  $X$
- יתאר שה  $R$  מציין את עצמת הקשר ו  $P$  את המובהקות שלו.
- יבדיל בין עצמת הקשר הלינארי לבין קיום קשר כלשהו שאינו לינארי. יפרט את ערכי ה  $R$  האפשריים כאשר קיים קשר לא לינארי בין משתנים.
- ישרטט גרף scatter משוער לגבי קשר בהתאם לעצמתו וכוונו
- עבור מבחן Pearson בלבד: מתוך נתונים על התפלגות נורמלית של משתנה סקאלה בשני המשתנים, יזהה שזהו המבחן הרצוי. במצבים אחרים יזהה שלא ניתן להשתמש בו. מתוך שימוש בו יסיק שהייתה הנחת התפלגות נורמלית
- עבור מבחן spearman בלבד: מתוך נתונים המציגים משתנה אורדינלי או לא נורמלי, יזהה שזהו המבחן הרצוי. מתוך שימוש בו יסיק שהייתה הנחת התפלגות לא נורמלית לפחות לאחד המשתנים:
  - למשל: בקבלת גרף scatter לשני משתנים על סקאלה, המתפלג (בעין) לא נורמלי, יסיק שהמבחן המתאים הוא spearman.

### רגרסיות

- כללי: יתאר רגרסיה כנוסחה לניבוי משתנה תלוי על ידי משתנים בלתי תלויים.
- יסביר ללא נוסחה מה כוללות משוואות רגרסיה לינארית מרובה ולוגיסטית
- יתאר את הנוסחה לרגרסיה לינארית וריגרסיה לינארית מרובה
- יסביר שברגרסיות, כל אחד מהמשתנים מקבל מקדם ייחודי למודל הרגרסיה (הנוסחה שנמצאה במחקר)
- ידע מה ההבדל בין בטא (beta) לבטא מתוקנת.
- יסביר שעבור שינוי במשתנה אחד, ובעזרת המקדם, בהנחה ששאר המשתנים נמצאים בתוך המודל ואינם משתנים, ניתן לצפות את השינוי במשתנה התלוי, ושעצמת השינוי תלויה במקדם.
- יזהה מצבים/ שאלות מחקר בהם ניתן להשתמש
  - גם ב t וגם ב רגרסיה מרובה או לינארית
  - גם בחי בריבוע וגם ב רגרסיה לוגיסטית
  - גם ב רגרסיה לינארית וגם במבחן פירסון
- יזהה מהם סוגי המשתנים המתאימים לכל רגרסיה.
  - למשל: עבור רגרסיה לוגיסטית, משתנה תלוי דיכוטומי ושאר המשתנים – כל הסוגים (החל מדיכוטומי עד רציף).
- יחליט לפי המשתנה התלוי האם דרושה רגרסיה לינארית או לוגיסטית (מרובה).
- בעזרת ערך beta לא מתוקן ב רגרסיה לינארית, יחשב ערך המשתנה התלוי או השינוי במשתנה התלוי- כאשר יש שינוי במשתנה אחד לא תלוי. למשל, אם המשתנה הלא תלוי הוא מספר קלוריות ביום באלפים, התלוי הוא משקל בק"ג והבטא הוא 10, ידע לחשב שינוי של 10 קג במשקל עבור שינוי של אלף קלוריות ביום.
- בהינתן שני ערכי בטא מתוקנים, ידע לאיזה מהם השפעה גדולה יותר על המשתנה התלוי.
- יסביר שמובהקות המודל תלויה גם במשתנים שאינם מובהקים בתוכו (קביעת המשתנים במודל בהתאם להנחות וידע מוקדם מהספרות). במודל מובהק יבין מדוע לא ניתן להוציא משתנים שאינם מובהקים מהמודל.
- לפי R בריבוע יסביר עד כמה המודל מסביר את המשתנה התלוי וישתמש בשונות המשתנה התלוי.
- מתוך טבלת רגרסיה לוגיסטית המכילה ערך p, OR עבור כל משתנה, ורווח בר סמך, יפרט לגבי משתנה- האם משפיע יותר מאחר, האם משפיע מובהק, ופי כמה מגביר את הסיכוי לתוצאה.
- למשל, כאשר OR הוא 1.1 עבור משקל בק"ג, והמשתנה התלוי הוא היארעות לסוכרת סוג 2, יוכל להגיד שעבור כל שינוי של ק"ג אחד במשקל, הסיכוי להופעת סוכרת גדל פי 1.1.
- ידע שהכפלת הסיכוי הצולב (odds ratio) לא תמיד שווה להכפלת הסיכון היחסי (relative risk).
- ידע מהן הנוסחאות לחישוב odds ratio ו relative risk
- יבין שהחישוב מהטבלה 2\*2 הנו של מדד גולמי ולא מתוקן.
- למשל, ידע שאם בקבוצת הטיפול הסיכון לתמותה הוא 0.25 ובקבוצת הפלצבו 0.5, relative risk הוא 0.5, אך ה odds ratio הוא 0.33.
- ישער לגבי ה relative risk מתוך odds ratio כאשר התוצא נדיר יחסית.
- ינסח משפט למטופל המתייחס להשפעת משתנה אחד מתוך רגרסיה לוגיסטית על הסבירות לתוצא המהווה משתנה תלוי.

מתוך מאמר יוכל לנסח משפט קצר ובו המבחן בו השתמשו, מדוע השתמשו במבחן זה, מהם המשתנים הרלבנטיים למבחן זה, מי מהם המשתנה התלוי, מהי מובהקות המבחן ומה המשמעות לגבי המשתנים. למשל: השתמשו במבחן חי בריבוע כיוון שמדובר בשני משתנים דיכוטומיים, עישון לפי כן או לא, ותמותה, המשתנה התלוי הוא תמותה. ערך ה p היה 0.03 זאת אומרת, אם לא היה קשר בין עישון לתמותה, יש עדיין סיכוי של 3% לקבלת נתונים כמו שקיבלנו.

#### קפלן מאיר ורגרסיית קוקס

- יסביר מדוע משתמשים בעקומת KM. יסביר כיצד נראה בעקומה מוות וכיצד צנזור (censoring).
- יפרט שצנזור יכול לקרות בעקבות אבדן ממעקב או הגעה לסוף המחקר ללא תוצא
- יעריך לפי "האוכלוסייה בסיכון" בתחתית הגרף מהו גודל המדגם בכל אחד מהזמנים המצויינים בגרף.

- יתאר את הגורמים בהם תלוי גודל "האוכלוסייה בסיכון": כמות הנחקרים שהגיעו לתוצא, וכמות הנחקרים שעברו צנזור.
- יתאר שהחלק הימני בטבלה מדויק פחות מהחלק השמאלי, עקב גודל קטן של האוכלוסייה בסיכון, ולכן הרווח בר סמך להערכות ממנו גדל.
- יבדיל בין מבחן log rank עבור שתי עקומות, לבין מבחן רגרסיית קוקס כאשר רוצים לבצע התאמה (adjustment) למשתנים נוספים.
- יתאר את המשותף לרגרסיית קוקס ולרגרסיות אחרות: רגרסיית קוקס דומה לרגרסיות אחרות במתן מקדם עבור כל אחד מהמשתנים הנוספים למודל, בנוסף לשיוך לאחת הקבוצות. אין צורך בנוסחה או בהבנה מעמיקה יותר של טכניקת רגרסיית קוקס.
- יתאר את ציר ה Y בעקומת KM כסבירות המשוערת לשרידות cumulative probability to survive.
- יתאר שתוצאות log rank או רגרסיית קוקס היא ה hazard ratio, שבדומה ל relative risk מתייחסת להופעת התוצא בקבוצה החשופה (במונה) לעומת קבוצת הביקורת (במכנה).
- יתאר משמעות של hazard ratio עם ערכים מעל 1, מתחת ל 1, את המשמעות של הערך 1, ושל רווח בר סמך הכולל או לא כולל את המספר 1.
- יגדיר הבדל בין hazard ratio ל 'relative risk' - הראשון אינו מתאר שיעור של תוצא בתוך קבוצות אלא את היחס בין שתי הקבוצות בקצב הופעת התוצא.
- מתוך עקומת קפלן מאייר, יחשב סבירות לתוצא לאחר תקופת זמן מסוימת. יחשב הציון להופעת התוצא.