

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TERAMO
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA VETERINARIA

Corso Integrato: Semeiotica Medica e Diagnostica Medica Veterinaria

Modulo:
Basi di Diagnostica di Laboratorio (2 CFU)

Parte 1 di 3

Roberto Giacomini Stuffer

Il Laboratorio di Diagnostica Clinica

Il laboratorio di diagnostica clinica si avvale di tecniche tipiche della chimica analitica, della biochimica e della biologia molecolare,

nel laboratorio di diagnostica clinica vengono stimati parametri utili alla biochimica clinica e alla biologia molecolare clinica;

la biochimica clinica e la biologia molecolare clinica studiano il singolo soggetto malato per raccogliere dati che abbiano valore di prove semeiologiche a favore o contrarie alla diagnosi formulata dal clinico.

La semeiotica é una disciplina che studia i sintomi e i segni delle malattie e di come entrambi debbano essere integrati per giungere alla diagnosi.

IL LABORATORIO DI DIAGNOSTICA E IL CONTROLLO DI QUALITA'

Prelievo, raccolta e conservazione di materiali biologici

Variabilità analitica ed errori di misura

Controllo dei metodi impiegati in un laboratorio di diagnostica

Variabilità biologica e valori di riferimento

LA BIOCHIMICA CLINICA

Misure spettrofotometriche per la misura di analiti

Metodi immunochimici per la misurazione di antigeni

Dosaggi enzimatici dei fluidi biologici

Proteomica applicata alla diagnostica

LA BIOLOGIA MOLECOLARE CLINICA

Enzimi di restrizione

La reazione di PCR nella diagnostica clinica

Real-Time PCR

Prevenzione da contaminazioni in un laboratorio di biologia molecolare

TESTI CONSIGLIATI

METODOLOGIE BIOCHIMICHE E BIOMOLECOLARI, M. Maccarrone, Ed. Zanichelli,

Slide e appunti delle lezioni.

VET.

IL LABORATORIO DI DIAGNOSTICA E IL CONTROLLO DI QUALITÀ

Roberto Giacomini Stuffer

Prelievo, raccolta e conservazione di Materiali Biologici

I campioni biologici impiegati nella diagnostica clinica sono rappresentati da sangue, urine, feci, cellule, tessuti, espettorati, liquor, liquido amniotico, ecc. e vanno trattati in modo differenziato a seconda del tipo di analisi che si deve eseguire.

Trasporto e spedizione

Accettazione e verifica idoneità

Sieratura e centrifugazione

Smistamento ai settori analitici

Separazione di proteine o altri
trattamenti

Conservazione dei campioni.

Prelievo, raccolta e conservazione di Materiali Biologici

Anticoagulanti utilizzabili

Sostanza anticoagulante	Concentrazione consigliata nel campione di sangue	Test per cui è particolarmente indicata	Test in cui interferisce
Litio eparina	~0,20 mg/ml	Sodio e potassio, bicarbonati, cloruri	Ammoniaca, calcio, colesterolo, CK, fosfato in, G6-PDH, γ GT, α HBDH, insulina, NEFA
Sodio eparina	~0,20 mg/ml	es. emocromocitometrico (in alternativa all'EDTA) resistenza globulare, emoglobine patologiche, enzimi plasmatici (escl. i controindicati)	Sodio e gli stessi del litio eparina
EDTA, sale bisodico o bipotassico	~1 mg/ml	es. emocromocitometrico, emoglobine patologiche, fibrinogeno	Calcio, colesterolo, CO ₂ , CK, ferro, LAP, potassio, proteine tot., tempo di protrombina, sodio, VES
Fluoruro	~2 mg/ml	Glucosio	Ammoniaca, amilasi, calcio, cloruri, colesterolo, CO ₂ , fosfatasi acida-alcalina, potassio sodio, urea (enzim.), VES
Citrato di sodio tribasico	Test emocoagulaz.: 0,38%; VES: 0,76%	Tempo di protrombina, PTT, TT, fibrinogeno, tromboelastogramma	Calcio, colesterolo, fosfatasi acida/alcalina, fosfato in., magnesio, NEFA, sodio, trigliceridi
Ossalato di potassio	1-2 mg/ml	Alcuni test di emocoagulazione, fibrinogeno (in alternativa al citrato)	Ammoniaca, calcio, colesterolo, CO ₂ , fosfatasi acida/alcalina, fosfato in., α -HBDH, insulina, LDH, PTT, sodio/potassio, urea (Berthelot), VES

Anticoagulante Naturale

Chelante che rimuove gli ioni calcio

Compete con il calcio plasmatico

Formano complessi poco solubili con il calcio

Possibili cause di variazioni pre-analitiche

Fase della variazione	Meccanismi	Fattori	Rimedi
Raccolta del materiale	Contaminazione	Provette Aghi Tappi	Usare materiale controllato standardizzato
	Metabolismo	Additivi Anticoagulanti Deproteinizzanti	Aggiungere gli inibitori metabolici adatti e raffreddare a temperatura adeguata
Trasporto	Emolisi	Vibrazioni Temperatura	Evitare vibrazioni e congelamento
	Inattivazione	Esposizione alla luce Temperatura Stabilizzanti	Evitare riscaldamento ed esposizione alla luce. Aggiungere stabilizzanti
Separazione	Coagulazione	Centrifugazione Tempo Temperatura	Centrifugare 5-15 min. a 1000-1200 g Separare siero o plasma entro 1 h Evitare riscaldamento
	Separazione	Separatori Filtri Distributori di campioni	Usare separatori controllati - Controllare l'identificazione dei campioni
Distribuzione	Confusione	Identificazione Volume	Etichettare i sottocampioni -
	Precipitazione o flottazione	Solubilità Peso specifico	Mescolare il campione -
Conservazione	Evaporazione	Superficie del contenitore Umidità Tempo	Usare contenitori profondi e stretti Tenere tappati i campioni Evitare correnti d'aria
	Precipitazione	Temperatura Solubilità	Modificare il pH e controllare la temperatura
	Absorbimento	Contenitori	Usare i contenitori di materiale adatto

Prelievo, raccolta e conservazione di Materiali Biologici

Non devono intervenire variazioni nella composizione o nelle proprietà del campione tra il momento della raccolta del materiale biologico e quello della misura!!

La natura delle variazioni è prevalentemente di tre tipi:

Fisica

Evaporazione, solubilità, adsorbimento, desorbimento, diffusione.

Chimico-Fisica

Fotolisi, denaturazione, polimerizzazione, depolimerizzazione, aggregazione.

Biochimica

Alterazione dell'omeostasi e delle compartimentazioni di metaboliti ed elettroliti, alterazione dei composti energetici, attivazione di enzimi proteolitici.

Conservazione di Materiali Biologici

Vanno scelte le opportune condizioni chimico-fisiche per il mantenimento dei campioni biologici:

temperatura di conservazione

conservazione del materiale al buio

rimozione dell'ossigeno molecolare

liofilizzazione

modificazione del pH

aggiunta di sostanze chimiche atte a evitare fenomeni indesiderati (inibitori di proteasi, crioprotettori, ecc.).

Conservazione di Materiali Biologici

Caso per caso vanno scelte le strategie migliori per la conservazione, considerando anche il tipo di determinazione che si deve effettuare.

A volte è necessario impiegare dei sistemi misti:

- deproteinizzazione e raffreddamento per la misura dell'acido lattico e piruvico;

- aggiunta di glicostatici e raffreddamento per la conservazione del glucosio;

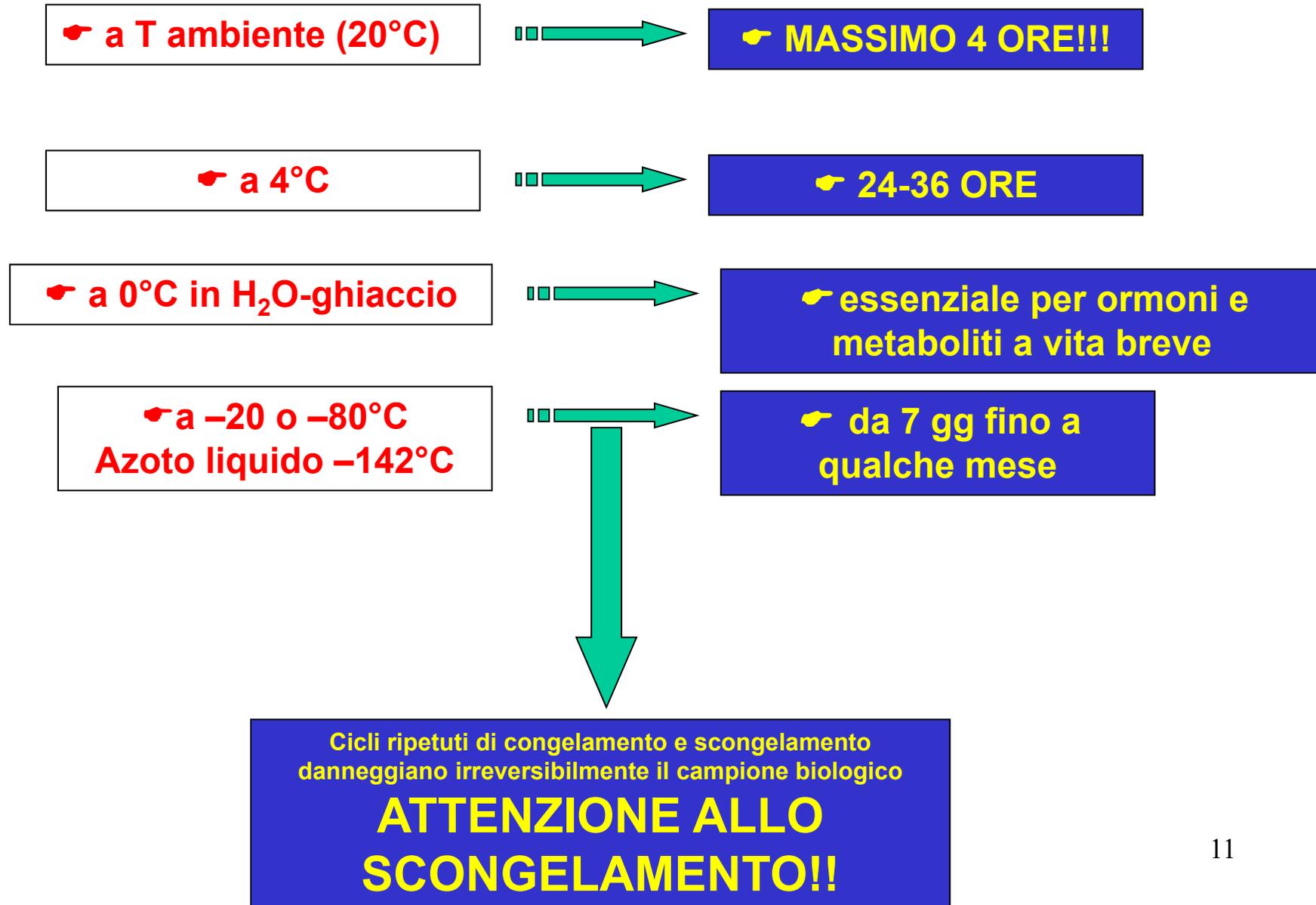
- alcalinizzazione con carbonato di sodio, esclusione della luce e raffreddamento per la conservazione delle porfirine urinarie;

- modificazione del pH e raffreddamento per la conservazione della fosfatasi alcalina;

- aggiunta di inibitori delle proteasi per la conservazione dei processi fibrinolitici;

- aggiunta di sostanze donatrici di gruppi solfidrilici (glutathione ridotto, cisteina, DTT, ecc.) per la conservazione della CK.

Temperatura di Conservazione

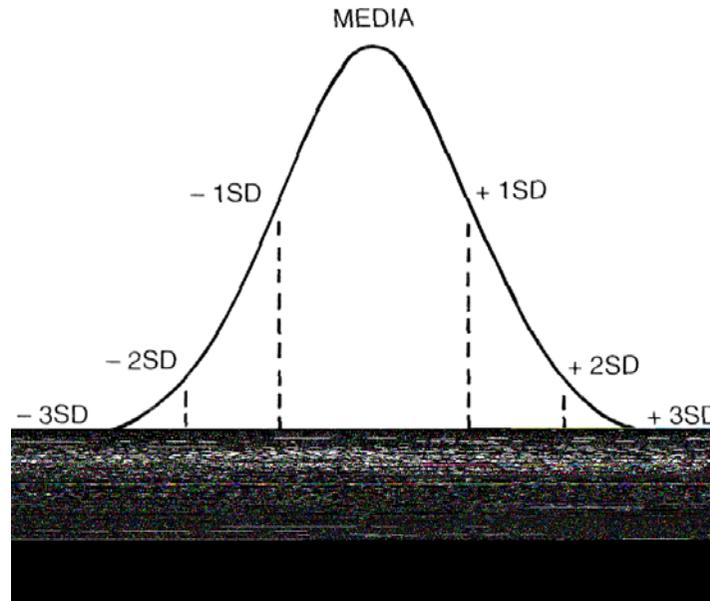


Variabilità Analitica

Lo scopo della misura di qualunque grandezza (chimica, fisica, chimica-fisica o biochimica) è quello di ottenere un valore (valore analitico) che rappresenti una stima, quanto più possibile fedele, del valore vero.

ATTENDIBILITA' ➔ È la qualità che caratterizza un risultato o un metodo analitico. Essa è determinata da fattori quali la precisione, l'accuratezza, la sensibilità e la specificità.

PRECISIONE ➔ Viene definita come la concordanza fra i risultati di una serie di misure distinte (repliche) ottenute con lo stesso metodo su uno stesso campione. La DS (deviazione standard) indica l'imprecisione (dispersione o variabilità analitica).

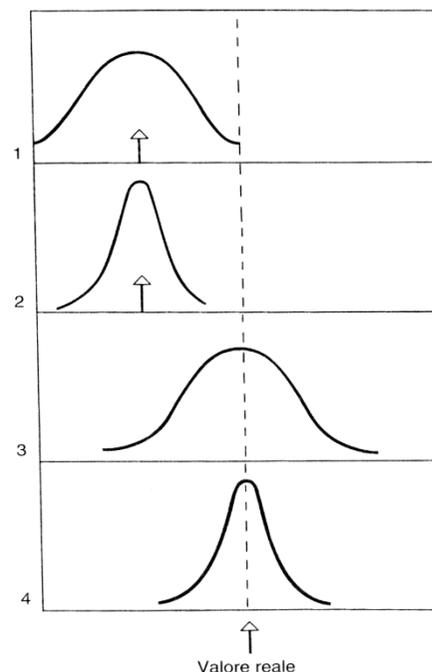
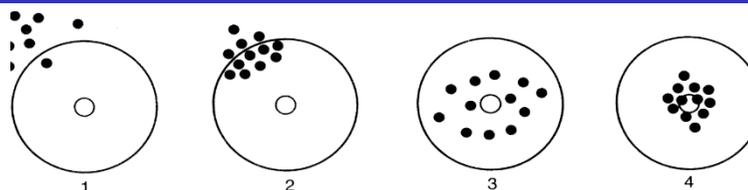


Variabilità Analitica

ACCURATEZZA ➔ In una serie di repliche della stessa analisi essa è il grado di concordanza tra il valore medio trovato e il valore vero. L'inaccuratezza viene calcolata come differenza tra il valore medio sperimentale e il valore vero.

SPECIFICITA' ➔ Proprietà del metodo di dosare solo e interamente la sostanza studiata senza subire interferenze positive o negative da parte di altre sostanze. Non ha valore numerico.

- 1 = metodo impreciso e inaccurato
- 2 = metodo preciso ma inaccurato
- 3 = metodo impreciso ma accurato
- 4 = metodo preciso e accurato



Variabilità Analitica

**Taratura p10
Test Volume = 2 μ l**

1	2,19
2	2,12
3	2,20
4	2,17
5	2,20
6	2,10
7	2,22
8	2,26
9	2,15
10	2,30

Volume Medio = 2.191 μ l

Imprecisione (Dev.St.) = 0.061 μ l (2.77%)

Volume Vero = 2.000 μ l

**Inaccuratezza = Volume Medio – Volume Vero
0.191 μ l (9.55%).**

Variabilità Analitica

SENSIBILITA' ANALITICA ➔ è l'attitudine del metodo a dosare piccole quantità del componente studiato, non ha un valore numerico.

LIMITE DI RIVELABILITA' ➔ è la più piccola quantità di sostanza che il metodo riesce a dosare, cioè a distinguere rispetto al bianco, con un limite fiduciario del 95%.

Dal p.d.v. strumentale può essere definito anche come il rapporto tra il segnale analitico e il segnale o rumore di fondo (noise).

Dal punto di vista numerico: limite di rivelabilità = 2 DS

LIMITI FIDUCIARI ➔ per un risultato isolato x ottenuto con un metodo di cui si sia calcolata la DS su almeno 25 dati sperimentali, i valori $x \pm 2DS$ sono chiamati in termini statistici limiti fiduciari (di confidenza del risultato). Essi sono i limiti di concentrazione entro i quali si può avere "fiducia" che sia compresa la concentrazione "vera" della sostanza (con una probabilità del 95,5%).

Classificazione degli Errori di Misura

Qualunque misura sperimentale è affetta da errore.

L'errore totale è la differenza tra il valore vero della sostanza dosata e il valore stimato con il procedimento analitico.

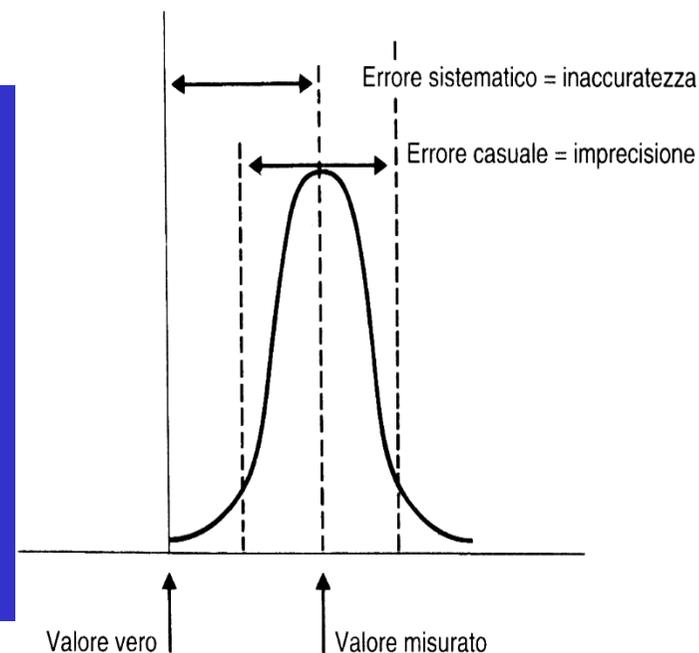
Esso è la risultante di diversi errori di origine diversa che si possono suddividere in due categorie fondamentali:

**ERRORI SISTEMATICI,
ERRORI CASUALI.**

Classificazione degli Errori di Misura

ERRORI SISTEMATICI ➔ Falsano il risultato analitico poiché si ripetono in maniera “sistemica” quando si effettua quell’analisi con lo stesso metodo. Hanno una causa conosciuta o rilevabile; in genere si devono alla scarsa specificità o sensibilità del metodo o al grado di accuratezza dell’esecuzione analitica.

ERRORI CASUALI ➔ Sono per principio inevitabili e generalmente di piccola entità, la loro esatta natura non è individuabile e le loro cause sono molto varie (pertanto gli errori grossolani non rientrano in questa categoria). Sono imputabili all’analista e alle condizioni operative; infatti, nell’analisi dello stesso campione, anche operando in modo ineccepibile e in condizioni analitiche costanti, si ottengono quasi sempre risultati differenti, distribuiti con una certa regolarità attorno al valore medio.



Classificazione degli Errori di Misura

ERRORI GROSSOLANI ➔ Possono essere accidentali e sono dovuti generalmente all'operatore, sono facilmente evitabili, in ogni caso vanno eliminati.

ERRORE TOTALE ➔ In una misura analitica viene definito dalla seguente formula:

$$E_{Tot} = \sqrt{A^2 + B^2 + C^2 + D^2}$$

Dove **A** = variazione della misura effettuata nella stessa serie (precisione entro la serie);

B = variazione da un giorno all'altro, ottenuta da uno stesso operatore su uno stesso campione (precisione fra le serie);

C = variazione tra operatori dello stesso laboratorio che eseguono la stessa analisi su campioni identici (precisione intra-laboratorio);

D = variazione fra laboratori diversi (precisione inter-laboratorio).

COEFFICIENTE DI VARIAZIONE (CV) ➔ Nelle determinazioni analitiche l'entità dell'errore aumenta (anche se in modo non proporzionale) in funzione della concentrazione del campione. Pertanto la DS non può considerarsi valida in senso assoluto, in particolare per campioni a concentrazione diversa. Il CV rispecchia più fedelmente l'imprecisione dell'esecuzione analitica, comprendendo sia il valore medio x , sia la DS:

$$CV = \frac{DS}{x} \cdot 100$$

Limiti Accettabili di Errore

Si può controllare l'accuratezza introducendo in maniera casuale nella serie analitica uno o più campioni a contenuto noto di analita. Il risultato deve divergere dal valore teorico non oltre un certo limite predeterminato; tale limite risulta collegato alla DS.

Si definisce pertanto la deviazione percentuale del valore trovato x dal teorico μ con:

$$\frac{\mu - x}{\mu} \cdot 100$$

Si ritiene accettabile l'accuratezza, quando la deviazione percentuale del valore trovato dal teorico non supera il triplo della DS espressa come CV, cioè quando:

$$\frac{\mu - x}{\mu} \cdot 100 < 3 \cdot CV$$

Limiti Accettabili di Errore

$$\frac{\mu - x}{\mu} \cdot 100$$

$$x = 2.191$$
$$\mu = 2.000$$



$$\frac{2.000 - 2.191}{2.000} \times 100$$



9.55%

Deviazione Percentuale

$3 \times CV = 3 \times 2.77\% = 8.31$

$$\frac{\mu - x}{\mu} \cdot 100 < 3 \cdot CV$$



9.55% > 8.31%

Controllo dei Metodi in un Laboratorio di Diagnostica

I metodi analitici devono essere scelti in funzione dell'accuratezza, della precisione e della facilità di esecuzione. Ogni metodo deve essere descritto in modo dettagliato e riportare le seguenti indicazioni:

- ☛ riferimenti bibliografici essenziali;
- ☛ principio del metodo;
- ☛ reagenti e soluzioni con modalità di conservazione delle stesse;
- ☛ procedimento;
- ☛ calcolo dei risultati con significato delle costanti impiegate;
- ☛ limiti di riferimento dei valori normali;
- ☛ eventuali ulteriori annotazioni per es. relative a interferenze da parte di sostanze biologiche o farmacologiche.

Controllo dei Metodi in un Laboratorio di Diagnostica

CONTROLLO DI UN NUOVO METODO

Generalmente viene eseguito dall'autore che lo propone. Comunque, prima di introdurre un nuovo metodo, vanno effettuati i seguenti controlli:

- ① controllo della precisione;
- ② controllo della accuratezza (prove di aggiunta di standard interno, confronto con metodi di riferimento, ecc.);
- ③ controllo della linearità di risposta;
- ④ controllo della stabilità dei reagenti;
- ⑤ determinazione dei valori normali.

Classificazione dei Metodi Analitici in base all'Accuratezza

Questo si ottiene facendo l'analisi comparativa di due valori misurati sullo stesso campione, di cui uno è ottenuto con il metodo candidato e l'altro con un metodo di comparazione che idealmente dovrebbe dare il valore vero.

Secondo il loro grado di accuratezza, i metodi analitici possono essere classificati in quattro tipi:

- ① Metodo definitivo: è un metodo che non ha fonti di inaccuratezza o ambiguità. Esso dà un risultato definitivo che costituisce la migliore approssimazione del valore vero.
- ② Metodo di riferimento: è un metodo che ha un'inaccuratezza trascurabile.
- ③ Metodo a errore noto: è un metodo in cui è stata stabilita l'entità dell'errore. Se i risultati vengono corretti per l'errore è necessario che questo sia dichiarato.
- ④ Metodo a errore ignoto: è un metodo ad accuratezza ignota, esso dà un risultato inattendibile.

Controllo dei Metodi

COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n s_x s_y}$$

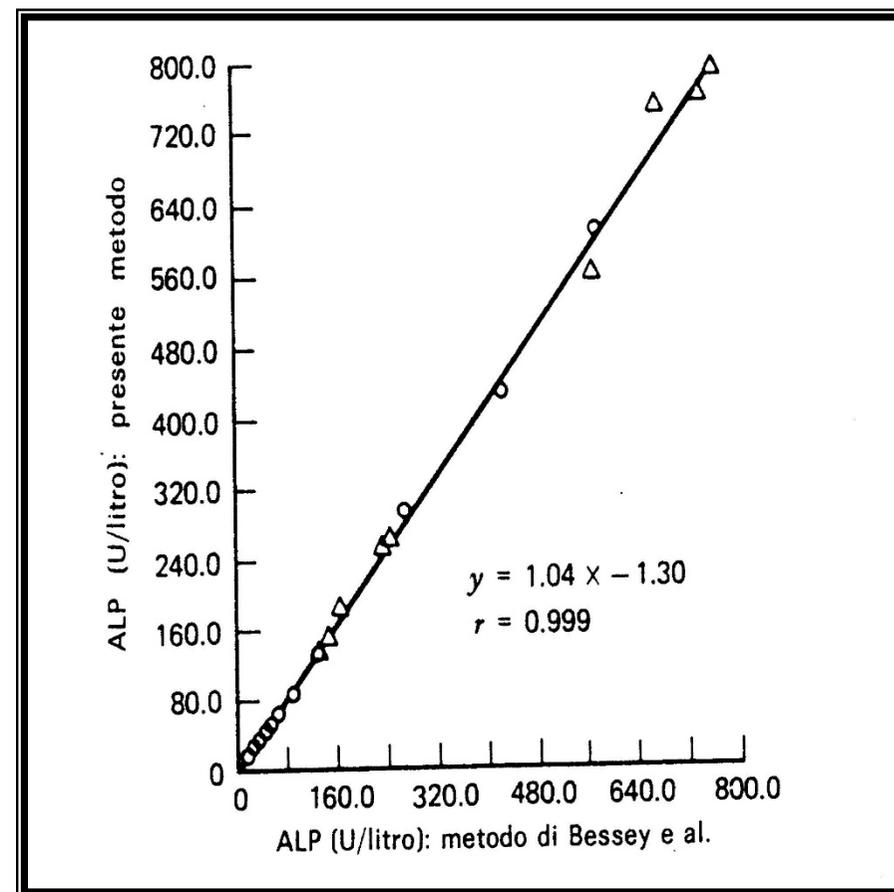
Esso indica la correlazione tra due metodi analitici, mostrando quanto sia “corretta” una retta.

$0.90 < r < 0.95$

retta (correlazione) discreta

$0.95 < r < 0.99$ buona

$r > 0.99$ eccellente



Aumento della Specificità di un Metodo

Un'adeguata specificità può essere ottenuta adottando diverse procedure. Una prima metodica consiste nella separazione preliminare della sostanza da dosare (estrazione con solventi, elettroforesi, isoelettrofocusing, deproteinizzazione, etc.).

Alternativamente si possono usare procedimenti a “selettività secondaria” (senza separazione preliminare) che possono basarsi:

- ① sulla selettività di particolari reazioni (reazioni specifiche colorimetriche o fluorimetriche),
- ② sulla selettività di lettura del segnale (lunghezza d'onda o tempo),
- ③ sull'impiego di metodi diretti a specificità molto elevata (reazioni enzimatiche per misurare substrati),
- ④ sull'uso di tecniche separative e di misura strettamente accoppiate.

La Sicurezza della Qualità nel Laboratorio

Il CONTROLLO INTERNO DI QUALITA' rappresenta il controllo dell'attendibilità di un metodo analitico, esso consente di scoprire e quantificare gli errori analitici del laboratorio stesso ed eventualmente di minimizzarli.

L'articolo 124 del DPCM (Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri) del 10.02.84 recita:

“Il controllo di qualità intralaboratorio ha lo scopo di garantire nel tempo l'affidabilità del dato analitico. A tal fine è fatto obbligo a tutti i laboratori di analisi cliniche, per le determinazioni quantitative di impiego corrente:

- dell'uso giornaliero di standard per la calibrazione degli strumenti analitici;**
- dell'uso, con frequenza almeno settimanale, di materiale di controllo a titolo noto per il controllo dell'accuratezza dell'analisi;**
- dell'allestimento e dell'aggiornamento giornaliero delle carte di controllo con calcolo periodico dei coefficienti di variazione.**

Nel caso di determinazioni saltuarie i controlli dovranno essere effettuati di volta in volta; nel caso di test qualitativi si dovrà fare uso regolare di materiale di controllo rispettivamente positivo e/o negativo”.

La Sicurezza della Qualità nel Laboratorio

Per eseguire il controllo interno di qualità bisogna disporre di un “materiale di controllo” (campione o siero di controllo).

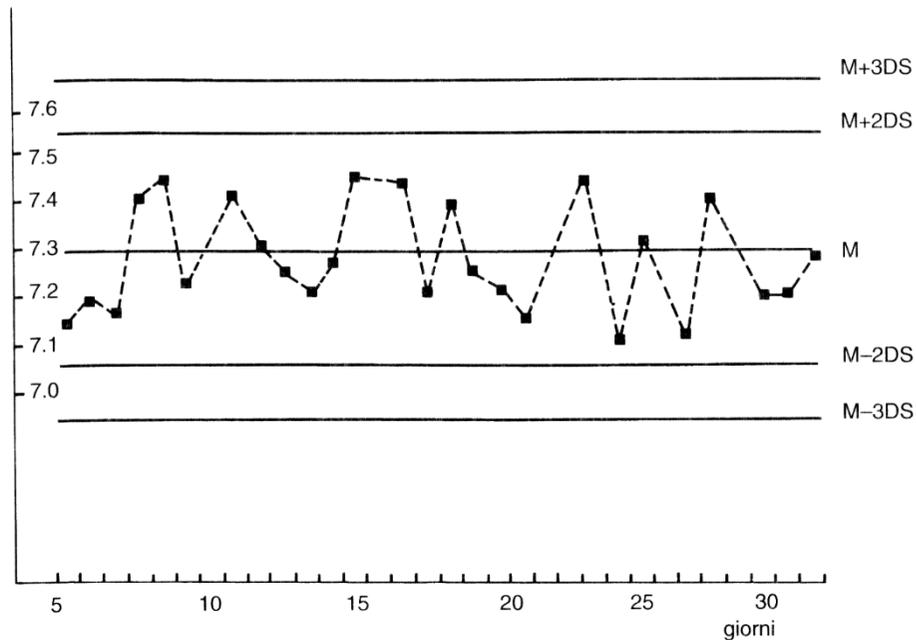
Le caratteristiche del campione di controllo devono essere:

- ▶ omogeneità,
- ▶ stabilità nel tempo,
- ▶ composizione chimica-fisica il più possibile vicina a quella dei campioni in esame;

i campioni di controllo devono essere analizzati nella stessa serie dei campioni in esame e in maniera anonima.

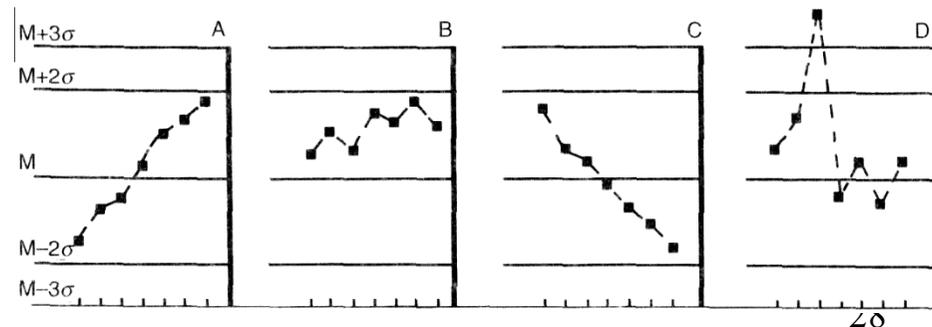
Carte di Controllo della Media

Nel periodo di avviamento del controllo di qualità si inserisce il campione di controllo in ogni serie analitica giornaliera per almeno 20 gg lavorativi consecutivi, registrando i risultati ottenuti, scartando i risultati analitici aberranti.



← **Carta di Shewhart**

Metodo fuori controllo →



Carte di Controllo della Media

Anomalie riscontrate	Cause probabili dell'anomalia	Provvedimenti da adottare
A. Scarto eccessivo fra i due standard o fra i due campioni di controllo	Scarsa precisione nell'espletamento delle analisi	Controllare con maggior rigore i volumi, i tempi analitici, la temperatura e la vetreria Controllare la stabilità del fotometro
B. Brusco abbassamento dei valori analitici degli standard e del campione di controllo	Incompleto sviluppo di colore, o parziale decolorazione dei campioni e degli standard Eventuale presenza di impurità nei reattivi	Ripetere la serie analitica Se l'abbassamento dei valori analitici non è eccessivo si può ripetere solo qualche analisi isolata; se i risultati corrispondono la serie può essere utilizzata Controllare i tempi delle analisi e i reattivi
C. Abbassamento progressivo dei valori analitici	Deterioramento della soluzione standard	Preparare una nuova soluzione standard

Metodo della Somma Cumulativa

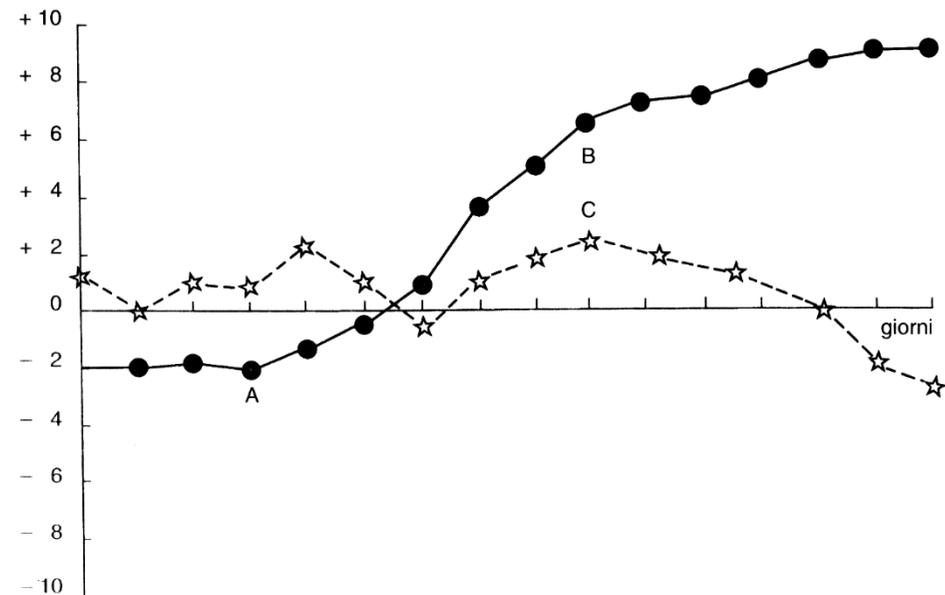
La media di tutte le determinazioni di un certo parametro biochimico viene giornalmente confrontata con un valore di riferimento (ad es. la media di un periodo precedente).

La media di riferimento viene sottratta alla media ottenuta e le differenze ottenute giorno per giorno sono sommate.

Il risultato viene quotidianamente graficato sulla carta di controllo.

Un cambiamento nella pendenza del grafico indica un cambiamento dell'accuratezza.

Giorno	Media giornaliera (o valore siero-controllo)	Media giornaliera meno valore di riferimento	Somma cumulativa	Punti di cambiamento di pendenza
1	100,0	-1,0	-1,0	
2	101,1	+0,1	-0,9	
3	101,1	+0,1	-0,8	
4	101,0	0,0	-0,8	
5	102,1	+ 1,1	+0,3	A
6	102,2	+1,2	+1,5	
7	102,1	+ 1,1	+2,6	
8	102,7	+1,7	+4,6	
9	102,5	+1,5	+5,8	
10	102,8	+1,8	+7,6	
11	101,4	+0,4	+8,0	B
12	101,3	+0,3	+9,3	
13	101,1	+0,1	+8,4	
14	101,0	+0,0	+8,4	
15	101,2	+0,2	+8,6	

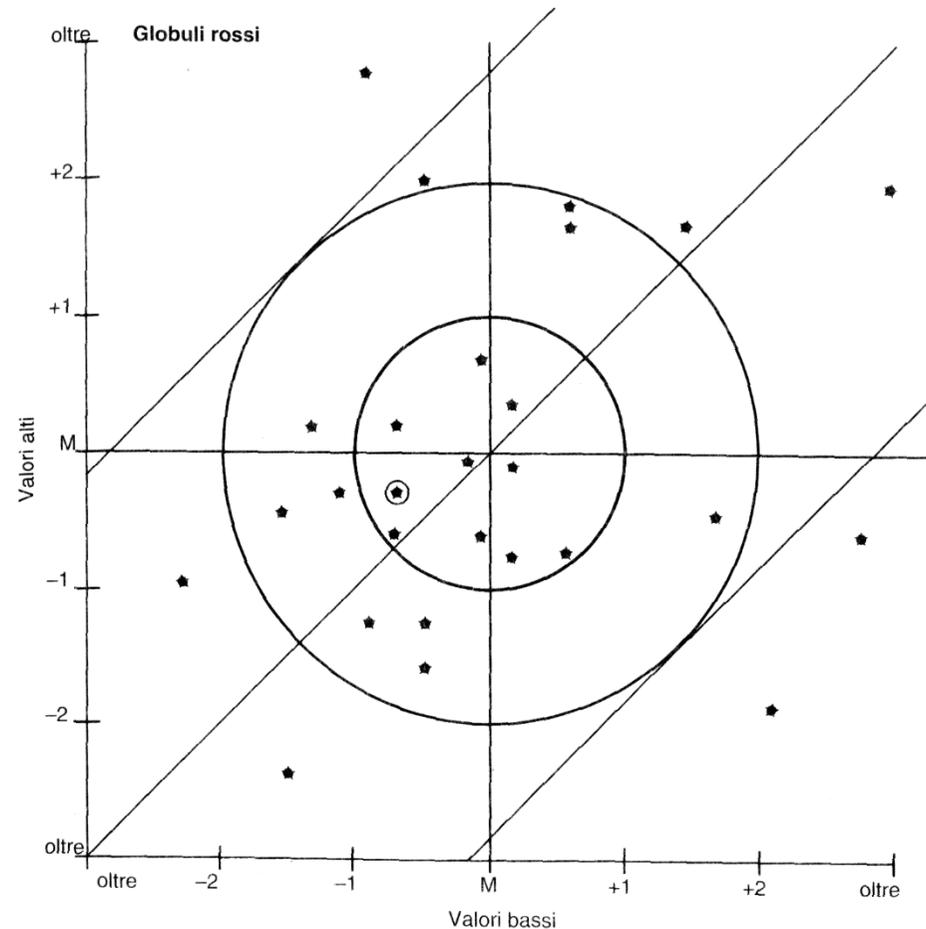


Controllo di Qualità Esterno

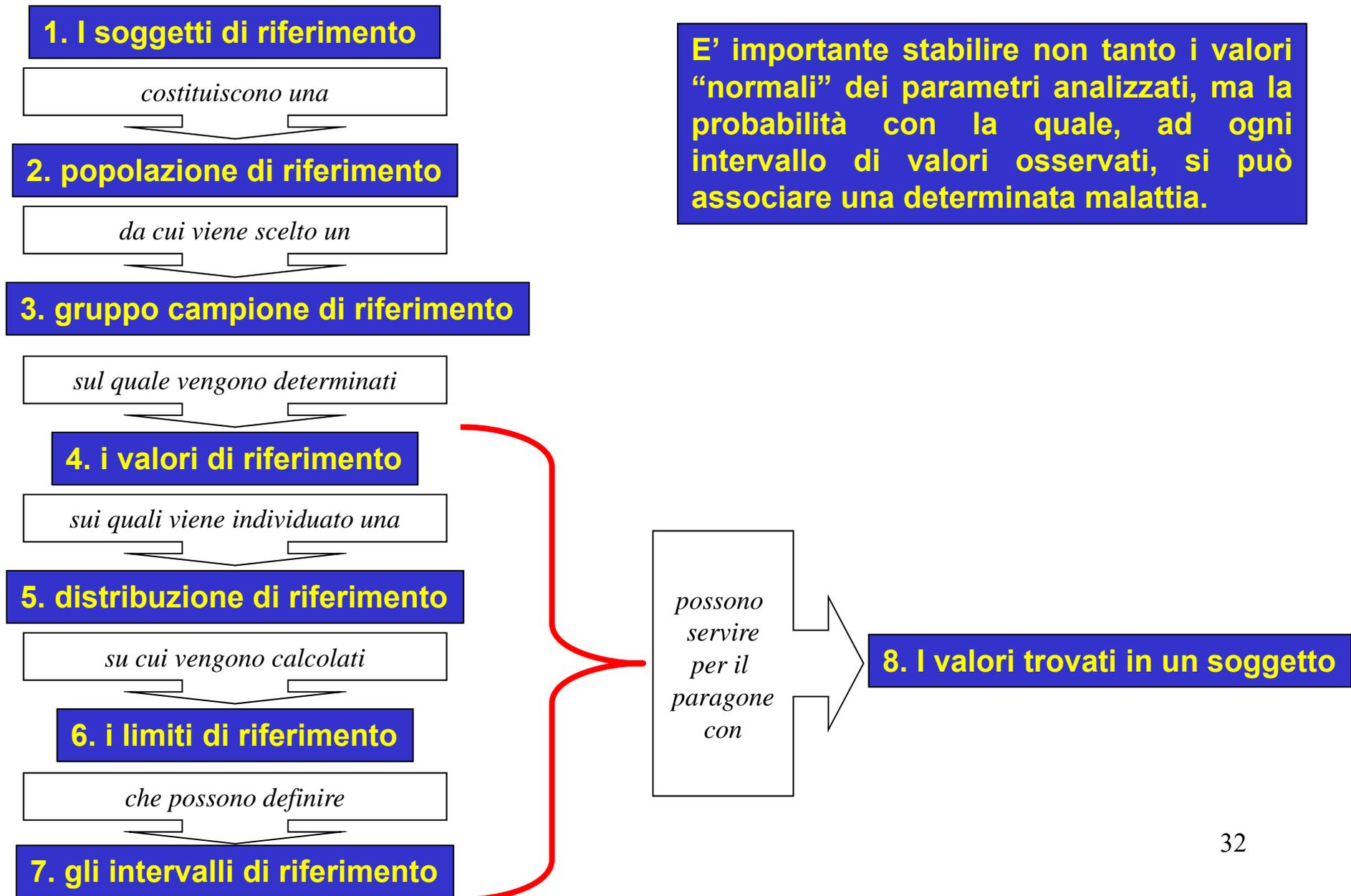
Gli stessi campioni vengono fatti analizzare da un numero elevato di laboratori allo scopo di ottenere un valore medio reale.

I risultati ottenuti vengono analizzati graficamente mediante il diagramma di Youden;

esso consente il confronto tra i valori di controllo ottenuti da laboratori diversi.



Variabilità Biologica e Valori di Riferimento



E' importante stabilire non tanto i valori "normali" dei parametri analizzati, ma la probabilità con la quale, ad ogni intervallo di valori osservati, si può associare una determinata malattia.

Fattori che Influenzano i Valori di Riferimento

I principali fattori che possono influenzare i valori di riferimento sono di tipo

① **GENETICO:** diverse anomalie del metabolismo vengono trasmesse da geni recessivi e in molti casi non presentano manifestazioni patologiche chiaramente apprezzabili, causando disturbi metabolici di lieve entità.

② **FISIOLOGICO:** a) l'età;
b) il sesso;
c) l'eccesso di peso;
d) l'ora e il giorno del prelievo

③ **ESOGENO:** l'alimentazione, i farmaci in generale, l'altitudine, il clima, ecc.

1. Fattori controllabili in laboratorio

Variabilità analitica:

- (a) Metodi
- (b) Attrezzatura
- (c) Precisione
- (d) Accuratezza

Variabilità preanalitica:

- (a) Raccolta
- (b) Conservazione
- (c) Trasporto

2. Fattori che influenzano le variazioni biologiche

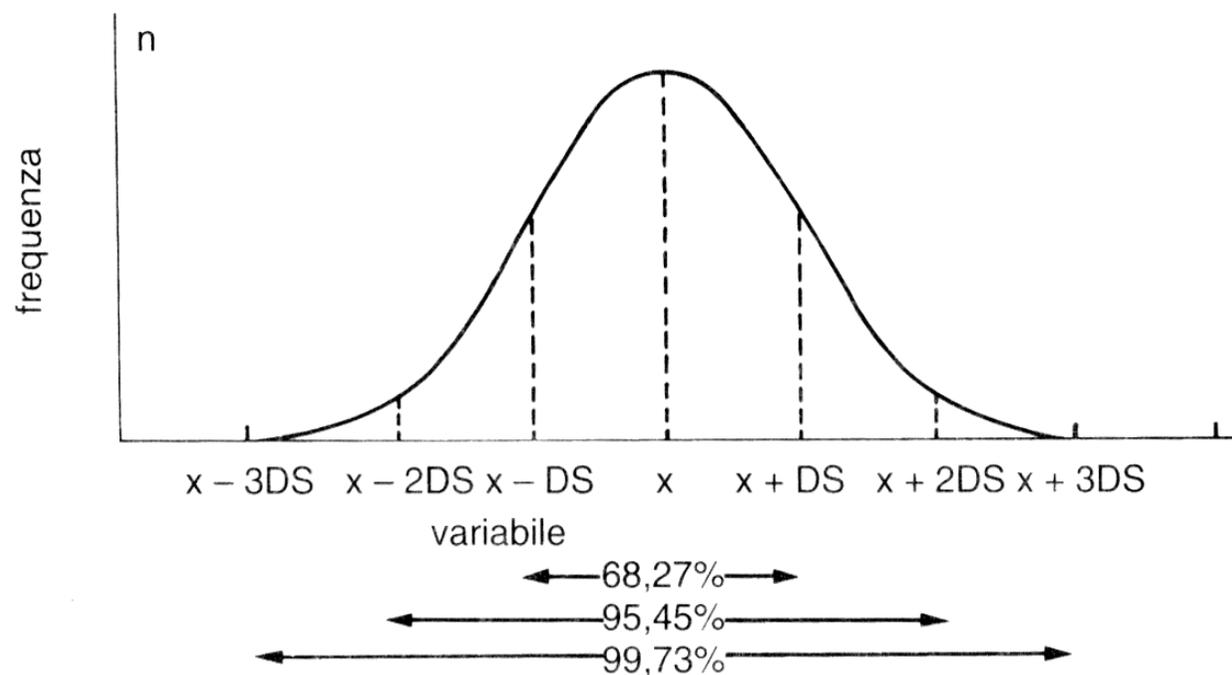
Intra-Individuali

- (a) Diurni
- (b) Ormonali
- (c) Da posizione
- (d) Da dieta
- (e) Da esercizio
- (f) Stagionali

Inter-individuali

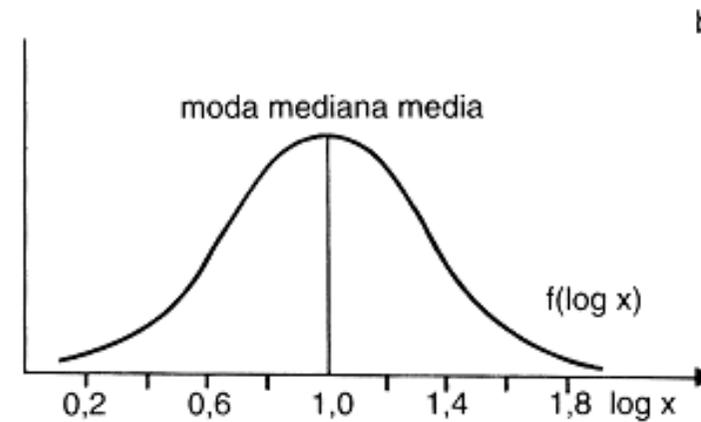
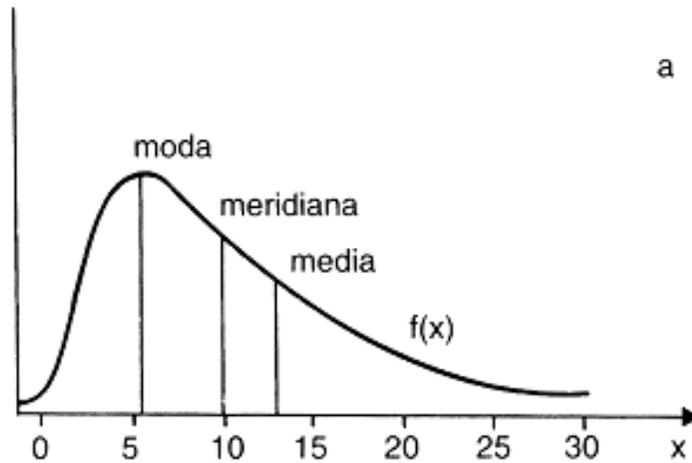
- (a) Età
- (b) Sesso
- (c) Razza
- (d) Economici
- (e) Ambientali
- (f) Genetici
- (g) Tipo fisico
- (h) Tensione (stress)
- (i) Medicazione
- (j) Patologia

Presentazione dei Valori di Riferimento

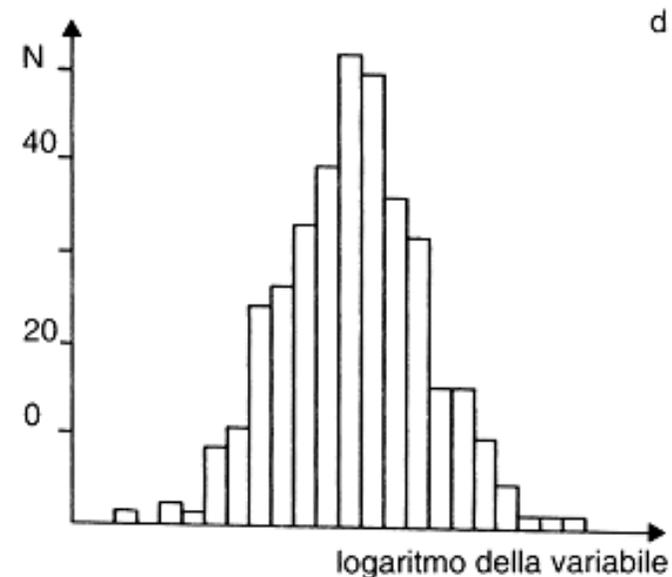
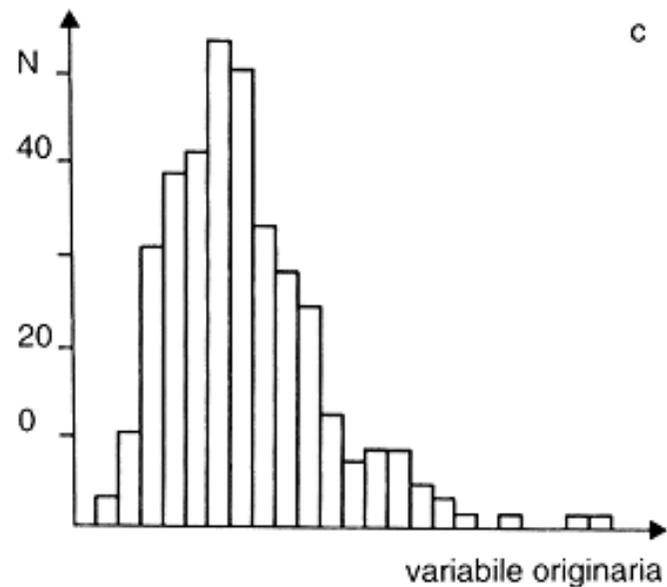


Distribuzione simmetrica

Presentazione dei Valori di Riferimento



Distribuzione asimmetrica



Logica Diagnostica

Per l'individuazione della diagnosi, il clinico può adottare una strategia che prevede l'impiego delle analisi di laboratorio in modo sequenziale o l'esecuzione contemporanea di più test mediante analizzatori automatici.

Per la valutazione clinica di un TEST è necessario conoscere sia la sua SENSIBILITÀ e la sua SPECIFICITÀ DIAGNOSTICA, sia l'INCIDENZA della malattia nella popolazione osservata, al fine di valutare il VALORE PREDITTIVO POSITIVO, che ci indica quale percentuale di pazienti con risultati positivi è da considerarsi ammalata e il VALORE PREDITTIVO NEGATIVO, che ci indica quale percentuale di popolazione con risultati negativi è da considerarsi sana.

	Malattia presente	Malattia assente
TEST positivo	Veri Positivi	Falsi Positivi
TEST negativo	Falsi Negativi	Veri Negativi

Sensibilità = Veri positivi/tutti i malati

Specificità = Veri negativi/tutti i sani

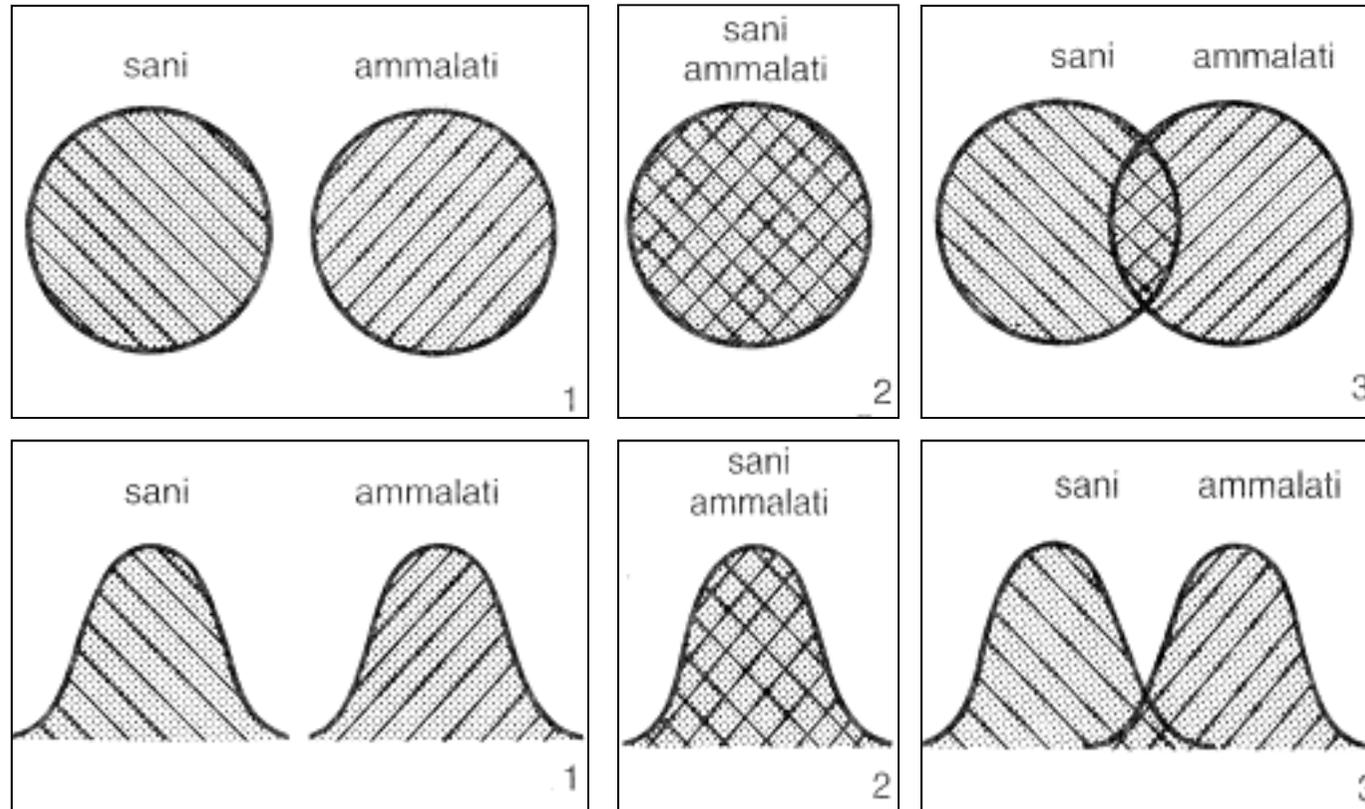
Valore predittivo positivo = Veri positivi/tutti i positivi al test

Valore predittivo negativo = Veri negativi/tutti i negativi al test

$$\text{Sensibilità}(clinica) = \frac{VP}{VP + FN} \cdot 100$$

$$\text{Specificità}(clinica) = \frac{VN}{VN + FP} \cdot 100$$

Logica Diagnostica



- 1) Test ideale o patognomonico, con sensibilità e specificità clinica del 100%;
- 2) Test inutile con sensibilità e specificità clinica del 50%;
- 3) Test usuale che presenta una zona di sovrapposizione tra valori normali e patologici con sensibilità e specificità clinica compresa tra il 50 ed il 100%.