



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTA' DI INGEGNERIA

Corso di laurea triennale in INGEGNERIA BIOMEDICA

**Algoritmo per l'individuazione di  
patologie a seguito di Analisi Cliniche**

*Algorithm for the identification of pathologies after Clinical Tests*

Relatore:

CANCELLIERI Giovanni

Candidato:

DI GIUSEPPE Orlando

Anno Accademico 2016/2017

# 1 – Introduzione

Negli ultimi tempi si sta osservando un aumento esponenziale nella richiesta di analisi cliniche sia per motivi naturali, in particolare il graduale mutamento di virus e batteri, sia per motivi di conoscenza. Infatti utilizzando dati derivanti da ricerche in ambito medico, si riescono a scoprire nuovi tipi di malattie. Questo fatto comporta sicuramente un aumento delle conoscenze nei medici che, sommersi dalla mole di dati da analizzare e dalle infinità di patologie e sintomi derivanti, possono venire confusi od addirittura comunicare una patologia del tutto errata. Oltre a queste problematiche, esiste il problema di registrare e memorizzare una quantità di dati personali di pazienti impressionante. Naturalmente con gli sviluppi della società, anche il numero di pazienti che si sottopongono ad analisi mediche aumenta con progressivo aumento dei dati da immagazzinare. Questi ultimi devono essere accuratamente protetti per non rischiare di perderli o in maniera peggiore essere rubati. In questi ambiti vengono in aiuto i software utilizzati in medicina. Questi programmi vengono sfruttati nei più disparati ambiti clinici, dalla registrazione e memorizzazione dei dati anagrafici del paziente, all'analisi ed alla manipolazione delle immagini derivanti da macchinari per indagini interne (esempio: Risonanza Magnetica Nucleare, TAC, ecc...).

## 1.1 – Discorso economico

Bisogna ora introdurre il discorso economico correlato all'ambito medico. Il SSN (Sistema Sanitario Nazionale) tenderà ad abbassare i costi tagliando le analisi cliniche ritenute non fondamentali ma, senza le quali, non si può

arrivare ad una diagnosi precisa. Per questo motivo si ritiene necessario creare nuovi mezzi per diagnosi più veloci ed accurate, cercando di limitare gli sprechi. In commercio esistono molti software che risolvono gran parte dei problemi in ambito sanitario, ma si è carente di programmi che effettuano diagnosi precise ed aiutano a migliorarle. In questo scritto ci si sofferma su quest'ultimo tipo di applicazioni, in particolare per quanto riguarda i laboratori di analisi cliniche.

## 1.2 – La risposta – referto

Le strutture chiamate Laboratori di analisi cliniche, di norma restituiscono una risposta ad una richiesta di analisi effettuata dal medico di fiducia del paziente. Questo medico non sempre prescrive un medicinale, nella maggior parte dei casi si limita a raccomandazioni orali che il paziente dovrà seguire per migliorare la sua situazione. I laboratori medici devono restituire un risultato chiaro, sicuro e privo di errori ed in modo duraturo nel tempo. Il fatto che il medico dia la possibilità a terzi di effettuare le analisi, presuppone una buona comunicazione tra i due, favorita anche dall'utilizzo di software per la comunicazione sicura dei dati sensibili. Una volta che il paziente si sia sottoposto alle analisi prescritte dal suo medico di fiducia, il laboratorio provvede alla creazione del referto contenente i risultati ottenuti. La risposta riportata nel referto del laboratorio non contiene una diagnosi, ma la presuppone. Quest'ultimo fatto sembra contraddittorio, ma la diagnosi deve essere eseguita esclusivamente dal medico esperto utilizzando il referto creato dal laboratorio.

Si ha a conoscenza che la maggior parte delle analisi effettuate da centri di analisi sono fatte su pazienti esterni, i quali non sono ricoverati in ospedale. Questo è comprovato dal numero di risultati non ritirati. In più così come molti dei referti ritirati non vengono portati al medico che ha prescritto le analisi. Per questi motivi si ha la necessità, soprattutto nei casi più gravi, di effettuare una prima diagnosi preliminare nel laboratorio stesso, eventualmente utilizzando anche i dati di analisi precedenti, in modo tale da avere un'idea dell'ipotetica malattia in modo tale da velocizzare le procedure. Sempre nell'ambito della tempestività della diagnosi, l'utilizzo di software e della rete informatica consente di analizzare e comunicare i risultati anche con prove concluse parzialmente e perfino non validati da un medico esperto. Spesso l'esigenza di velocità consiglia di superare i formalismi, in particolare quando si hanno risultati di 'panico' che superano di molto le soglie della normalità dei parametri analizzati. Per svolgere queste operazioni bisogna disporre dei risultati di analisi precedenti e di altre informazioni cliniche importanti.

### 1.3 – La norma di qualità

Bisogna sottolineare che per effettuare delle analisi cliniche ci si deve rivolgere a laboratori accreditati secondo la norma UNI EN ISO 15189. Questa definisce i requisiti che devono essere rispettati per rientrare nelle soglie di qualità internazionale.

#### 1.4 – L'esame di laboratorio

Si parlerà ora dell'analisi di laboratorio stessa. In generale può essere scomposta in tre parti: pre-esame, esame e post-esame, ognuna delle quali è caratterizzata da più tecnici, operatori sanitari e non, che collaborano tra di loro. Ad esempio, se consideriamo il caso di analisi del sangue, si parte dall'estrazione del campione dal paziente. Già questa prima fase è critica e influenza di molto il risultato finale. Infatti: la grandezza dell'ago, la bravura dell'operatore e in genere l'emotività del paziente, sono caratteristiche fondamentali per la riuscita di risultati attendibili.

La seconda parte, cioè per quella relativa all'esame vero e proprio, si utilizzano macchinari che permettono la suddivisione del campione in più parti, così da poter effettuare più analisi e macchinari che effettuano l'analisi vera e propria del campione. Bisogna anche spendere alcune parole sulla conservazione del campione stesso raccolto dal paziente. Per un breve periodo di tempo la provetta viene conservata in frigorifero per permettere analisi future.

L'ultima fase comprende tutta la parte relativa all'analisi dei risultati ottenuti e la creazione del referto. In questo momento si possono ripetere anche le analisi se il tecnico, o medico esperto, ritengono che i valori ottenuti non sono corretti oppure che due parametri non sono collegati in maniera opportuna.

#### 1.5 – I parametri analizzati

Analizziamo ora come sono composti i parametri che si analizzano in un laboratorio medico. Ognuno di questi ha un intervallo di valori entro i quali

il risultato ottenuto, analizzando il campione derivato dal paziente, risulta nella norma. Al di fuori di questo intervallo ci possono essere o meno dei problemi, in base al tipo di parametro considerato oppure al collegamento di più parametri fuori norma. I risultati ottenuti, scritti nel referto, sono accompagnati da un intervallo di valori ben preciso, questo per due motivi:

1. Cosa indica un valore di 140mg/dl di glicemia? Un valore alto od un valore basso? Per questo va confrontato con valori limite (bisogna anche considerare se è la prima volta che il paziente effettua questa analisi, oppure è un esame di routine);
2. Bisogna considerare gli errori di misura, difatti, ogni strumento è affetto da errori di misurazione. Spetta al tecnico di laboratorio (od a programmi specialistici) validare questo dato.

Precedentemente si è parlato di valori di ‘panico’, questi si raggiungono quando il risultato del parametro è estremamente fuori norma, addirittura in alcuni casi, il paziente può rischiare la vita. Anche per questo motivo, come si è accennato in precedenza, bisogna superare certi formalismi per velocizzare l’iter diagnostico e permettere di salvare la vita dell’assistito.

## 1.6 – I macchinari

I macchinari utilizzati in un laboratorio medico sono principalmente di due tipi: macchinari per la suddivisione del campione e macchinari per l’analisi chimica. In laboratori di piccole dimensioni possono mancare i primi ma non i secondi, infatti in questi si procede alla suddivisione per via manuale utilizzando pipette. Questa procedura molto spesso risulta faticosa quando si trattano molti campioni, per questo si possono riscontrare errori anche banali.

Utilizzando questi macchinari, interfacciati da un software gestionale, si migliorano i risultati e si velocizzano le analisi. In genere il campione entra nel primo strumento, il quale provvede ad assegnargli un codice per essere tracciabile lungo tutto il percorso. Una volta che il campione è stato suddiviso, un tecnico provvede a spostare i campioni nella macchina analizzatrice. Certamente, per non rischiare contaminazioni tra i vari campioni prelevati dal paziente o anche per campioni che derivano da persone diverse, il macchinario prevede un ciclo di lavaggio tra un'analisi e l'altra. Un solvente entra nelle tubature e nei circuiti del macchinario in modo da eliminare ogni tipo di traccia biologica. Successivamente c'è un risciacquo con acqua distillata per non lasciare tracce di solvente o vapori ad esso associati. Una volta che il campione è stato suddiviso in più parti, una di queste viene conservata per qualche giorno nel frigorifero del laboratorio medico. Questo campione potrà eventualmente essere utilizzato in alcuni casi nei quali i valori non soddisfano le specifiche di qualità o per altri motivi legati alla congruità del dato. Se analizzando di nuovo il parametro, utilizzando il campione conservato, si rilevano dei problemi, si procede a richiamare il paziente per estrarre un ulteriore campione. Quest'ultimo fatto però è molto raro, infatti in genere si tende a non far scomodare più volte l'assistito.

## 2 – Conoscenze per l’algoritmo

Per la costruzione dell’algoritmo ci è stato consigliato di partire da un organo, in particolare il Rene. Quest’ultimo è stato scelto per la sua “semplicità”. Il termine “semplicità” è stato inserito tra doppi apici non perché sia facile diagnosticarne il malfunzionamento, ma per il numero di parametri da analizzare per verificare una diagnosi. I parametri analizzati infatti sono in numero limitato, questo ci permette di creare un algoritmo semplice per verificare il funzionamento del codice. Il nostro scopo per questo progetto è quello di creare un algoritmo che sia capace di far comprendere le funzionalità di un futuro ed ipotetico programma per la diagnosi di alcune patologie. In realtà alla base del programma sta la possibilità di migliorare e velocizzare le analisi cliniche, ma come anticipato nel capitolo introduttivo, ad un risultato è associato, anche se indirettamente, una diagnosi.

### 2.1 – Il Rene

I reni sono due organi situati al lato della colonna vertebrale tra le ultime vertebre toraciche e le prime lombari. Insieme alle vie urinarie ad esso associate, costituiscono l’apparato urinario, che ha il compito di filtrare i prodotti di scarto dal sangue ed espellerli mediante l’urina. Scendendo più in profondità vediamo che il rene è composto dai cosiddetti Nefroni, le sue unità funzionali. Si intende analizzare il suo comportamento sia per quanto



riguarda la funzione escretoria, sia la funzione metabolica per la sintesi degli ormoni.

## 2.2 – I parametri analizzati

Come si è già detto nell'introduzione del capitolo 2, i parametri del rene analizzati in questo scritto, capaci di rilevarne il malfunzionamento, sono pochi. In particolare si sono analizzati dei parametri solo per alcune patologie, tra le quali, quella analizzata più a fondo è l'Insufficienza Renale, poi vengono la Nefrosi Diabetica e in maniera ancora inferiore, la Nefrolitiasi, chiamata comunemente anche Calcoli Renali.

Per quanto riguarda l'algoritmo, abbiamo deciso di suddividere il problema in tre gruppi principali: Chimica Clinica del Sangue, Analisi delle Urine ed Immunometria, concentrando maggiori sforzi per quanto riguarda il primo gruppo. In realtà, i gruppi precedentemente dichiarati, sono delle procedure interne al laboratorio medico che permettono di suddividere il campione in tre linee, in base al tipo di analisi da effettuare. In particolare, le analisi effettuate per la Chimica Clinica del Sangue riguardano l'analisi degli elettroliti e di altri parametri legati direttamente al sangue stesso. Per quanto riguarda l'Immunometria, invece, si analizzano gli ormoni escreti nel sangue da un organo. Per ultimo, ma non meno importante, c'è l'Analisi delle Urine. In questo ambito si analizzano invece le caratteristiche chimico – fisiche dell'urina, in particolare le sue caratteristiche nell'aspetto e nella presenza di precipitati.

### 2.3 – Funzionamento di un Laboratorio

Il funzionamento di un laboratorio di analisi cliniche può essere schematizzato nel diagramma riportato in Fig. 0. Questo schema descrive le interazioni interne dei componenti del laboratorio stesso (biologi, medici, ecc...). Ci sono dei cicli nel quale il dato viene analizzato fino a quando non risulta coerente. Queste ripetizioni avvengono sia a livello del tecnico sia al livello del capo-tecnico. Bisogna riporre particolare attenzione alla ripetizione della misurazione del dato, in quanto, per come detto nell'introduzione, ci sono casi in cui l'esame non può essere ripetuto, sia per motivi di velocità che di consumo economico-energetico, sia perché il paziente non può presentarsi più volte nel laboratorio ed eseguire il prelievo dei campioni. Ogni linea, che sia la Chimica Clinica del Sangue, Immunometria o quella delle Analisi delle urine, hanno dei tecnici specifici che si interfacciano con il capo-tecnico. In alcuni casi particolari il tecnico, richiede, se ritenuto necessario, il parere del capo-tecnico.

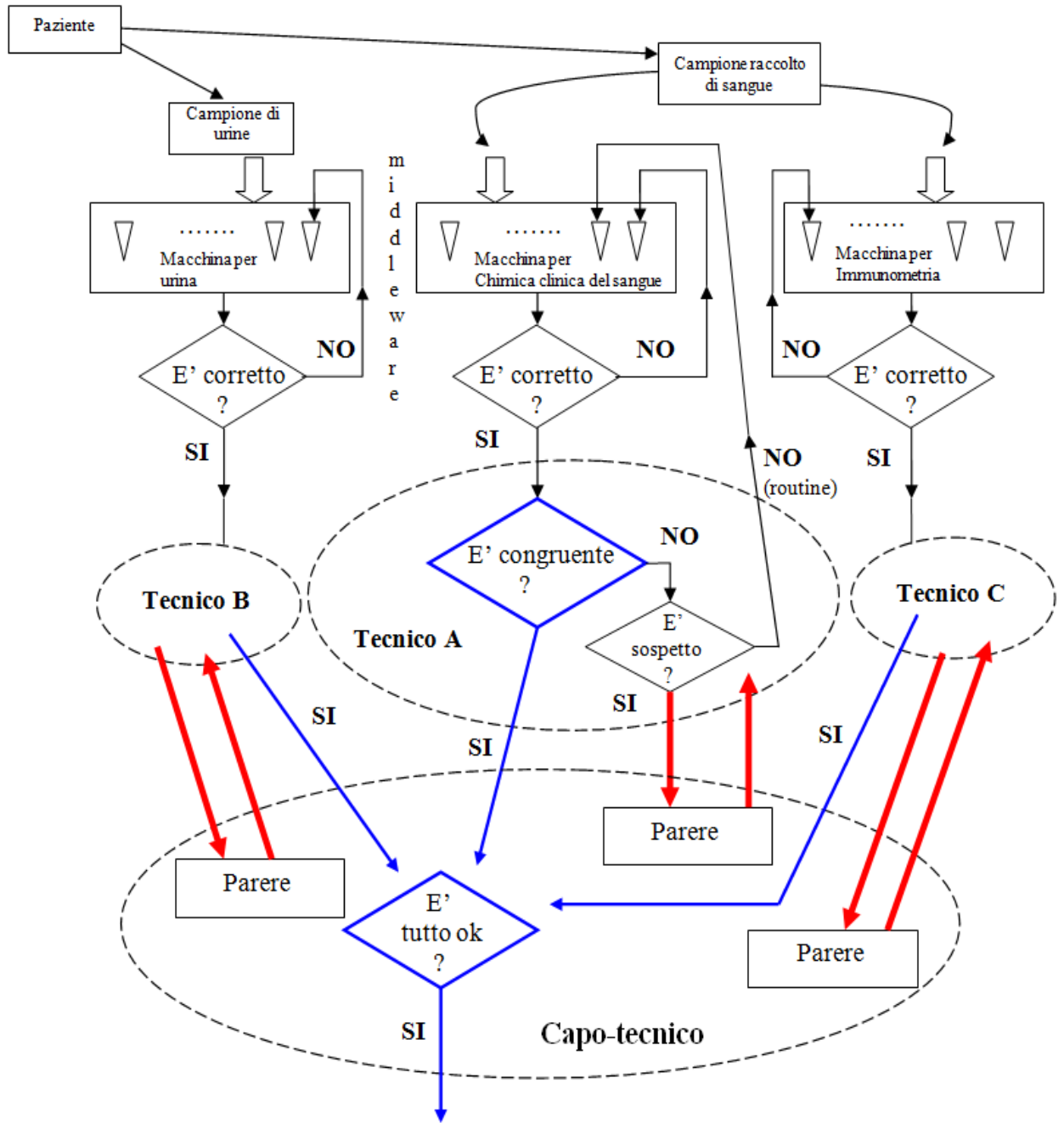


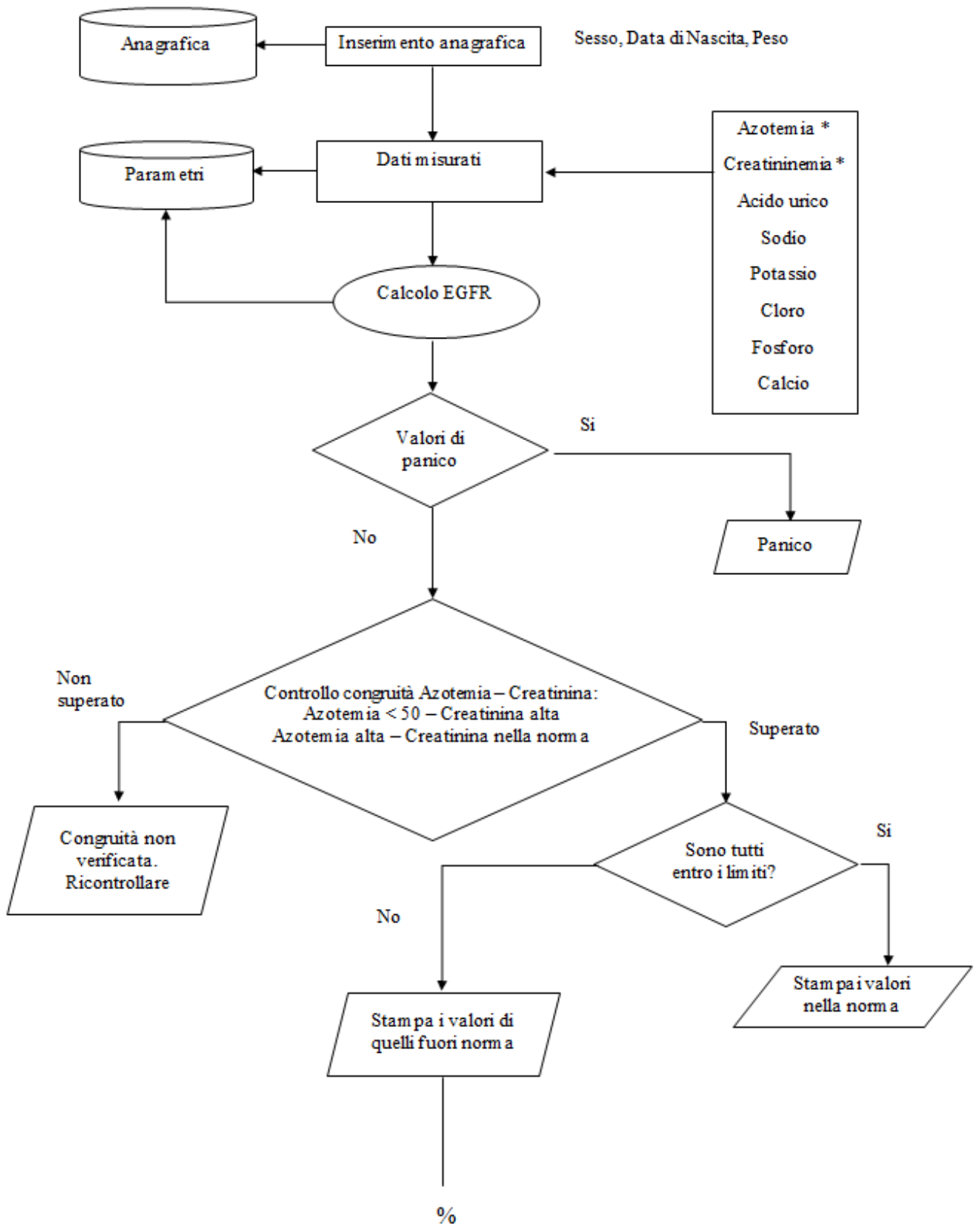
Fig. 0 – Diagramma relativo al funzionamento interno di un Laboratorio di Analisi Cliniche

## 2.4 – La Chimica Clinica del Sangue

I parametri analizzati in questo sottogruppo, per rilevare la presenza dell'Insufficienza Renale, sono:

- Azotemia;
- Creatinina: Proteina derivante dai muscoli, di norma viene filtrato dai reni;
- Acido Urico o Uricemia: In condizioni fisiologiche 'normali' viene eliminato dai reni. In caso di insufficienza renale, questa sostanza si riversa nel sangue;
- Elettroliti, tra cui: Sodio, Potassio, Cloro, Fosforo e Calcio;
- EGFR: calcolo ottenuto da vari parametri (età, peso corporeo, ecc...). Questo parametro stima la velocità di filtrazione glomerulare.

Una volta ottenuti i parametri, si è proceduto alla creazione di un grafico che descriva in breve i passi da seguire per scrivere l'algoritmo in un certo linguaggio di programmazione. Il grafico ottenuto è riportato nella Fig. 1 (suddiviso su due pagine) sottostante.



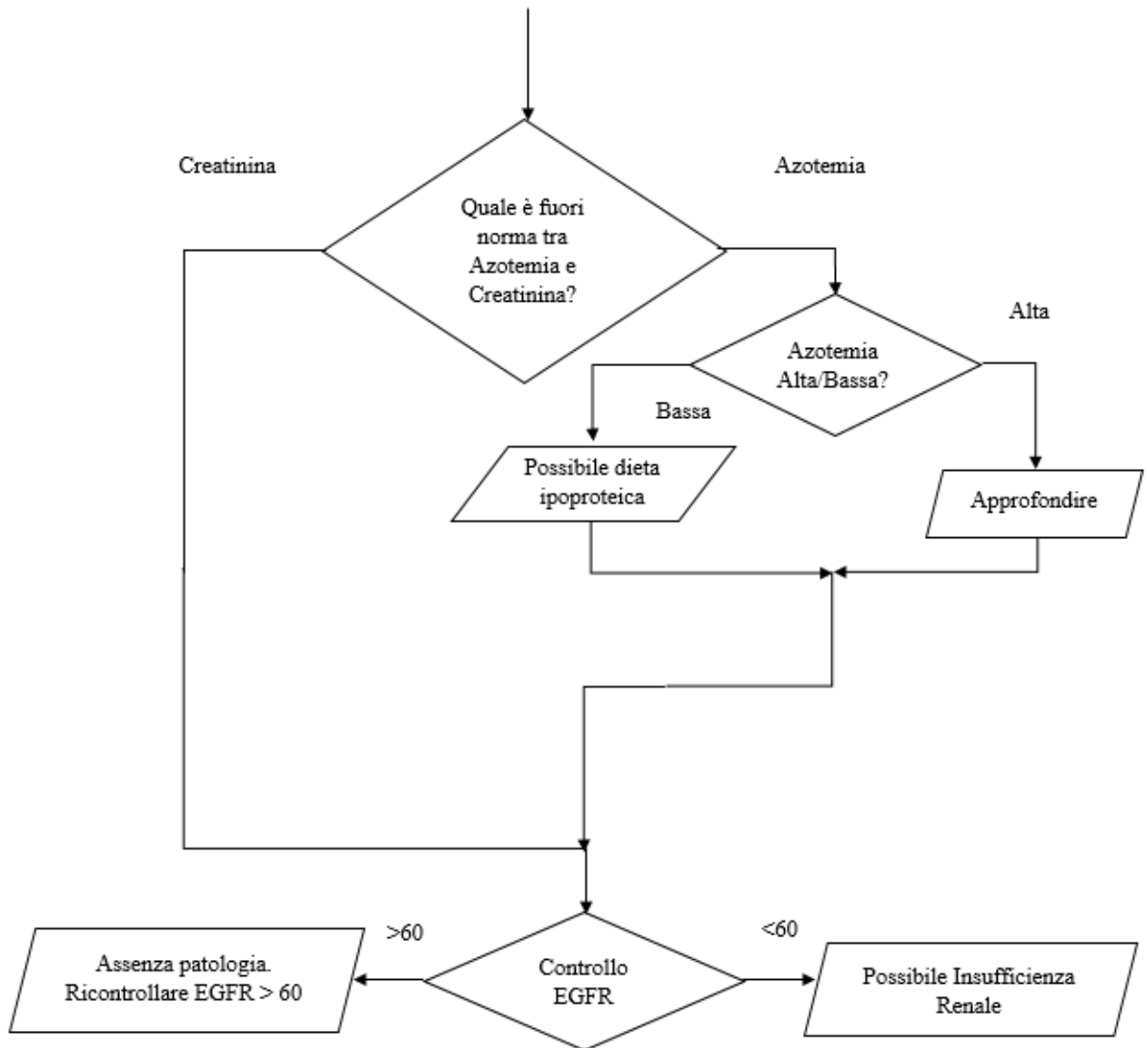


Fig. 1 – Diagramma preliminare per la procedura sviluppata per la linea della Chimica Clinica del Sangue

Nel diagramma così ottenuto si analizzano i parametri per la restituzione di una diagnosi di una sospetta Insufficienza Renale. Descriviamo attentamente questa figura in modo da conoscere tutti i passi da sviluppare nell’algoritmo.

Si parte dapprima dall'inserimento dei dati anagrafici e fisici del paziente, quali data di nascita, sesso e peso corporeo. Nel caso in cui, per il paziente non sia la prima volta che esegue le analisi, si utilizzano dati derivanti dalla sua storia clinica passata. Una volta inseriti questi dati ed una volta svolte le analisi, che in questa linea si caratterizzano principalmente per prelievo di sangue venoso periferico, si procede all'inserimento manuale dei valori ottenuti per i parametri analizzati. In un futuro si potrà progettare un metodo di inserimento automatico dei dati in modo da velocizzare tutto il procedimento. In più, un inserimento automatico permette anche di non avere errori di battitura che in caso contrario si potrebbero verificare.

Dopo aver inserito i dati rilevati dalle analisi, avviene il calcolo automatico dell'EGFR. Esso viene calcolato solo nel caso in cui si è inserita la Creatinina, in quanto direttamente legata anche a quest'ultima. Questo parametro (EGFR) dipende anche da fattori come peso corporeo o più in generale, la superficie corporea del paziente. Esso, ci permette di diagnosticare, con un livello maggiore di precisione, la patologia considerata. Come controindicazione, però, c'è il fatto che è un calcolo poco affidabile per pazienti con età superiore ai settantacinque anni e per bambini al di sotto dei due anni di età. In generale i calcoli da effettuare sono riportati in basso, il primo relativo all'uomo, il secondo per la donna:

$$(1) \text{ EGFR (uomo)} = (140 - \text{Anni di Et\`a}) * \frac{\text{Peso Corporeo (kg)}}{72 * \text{Creatinina (mg/dl)}}$$

$$(2) \text{ EGFR (donna)} = (140 - \text{Anni di Et\`a}) * \frac{\text{Peso Corporeo(kg)*0.85}}{72 * \text{Creatinina (mg/dl)}}$$

Andando avanti nel grafico, il gradino successivo è l'analisi dei valori di panico. Se si sono inseriti i valori di Creatinina e/o quelli dell'Azotemia, il programma analizza se questi due parametri hanno raggiunto livelli critici di pericolosità per la vita del paziente, superando di molto le soglie di normalità. In caso di risposta affermativa, il programma si arresta e restituisce una finestra di allarme. Se la risposta è negativa si procede con il passo successivo. In particolare, valori di panico per l'Azotemia si hanno quando si supera i 200 mg/dl, invece per la Creatinina si hanno quando si supera i 5 mg/dl.

Una questione particolare da tenere in considerazione è la congruità tra i due parametri maggiormente analizzati, ossia Creatinina e Azotemia. Tra questi due dati ci sono dei collegamenti che devono essere rispettati. Se non si rispettano queste condizioni non rientriamo nei criteri di vita di una persona. Nel caso in cui si sono inseriti entrambi i parametri e si verificano uno dei due casi, ossia: si hanno valori di Azotemia bassi e valori di Creatinina alti oppure valori bassi per la Creatinina e valori alti per l'Azotemia, il programma deve consigliare di ricontrollare in quanto si è commesso un errore sulla loro congruità. Questo accade perché i due parametri sono legati tra di loro in maniera particolare. Per semplicità li chiameremo A e C. Se il parametro C presenta risultati fuori norma, anche A deve fare altrettanto. In generale se A è più alta del valore massimo di normalità, anche C deve esserlo. La stessa cosa vale se A è più bassa del valore minimo di normalità. Se, ad esempio, per l'Azotemia e per la Creatinina abbiamo degli intervalli di valori normali rispettivamente di [20;50] mg/dl e [0.66;1.25] mg/dl, la congruità di entrambi questi parametri è verificata se si hanno degli intervalli di valori:

- [0;50] mg/dl per l'Azotemia e [0;1.25] mg/dl per la Creatinina;



- [20;200] mg/dl per l'Azotemia e [0.66;5] mg/dl per la Creatinina.

Questo fa sì che si abbiano dei range di valori che comprendono sia quelli nella norma sia quelli fuori norma. Bisogna quindi tenere in considerazione che la definizione di valori alti o valori bassi, in questo caso non è valida (solo in questo specifico caso). Normalmente la definizione di valori alti e valori bassi, come si può facilmente intuire, indicano valori più alti del valore massimo della norma e valori più bassi del valore minimo dell'intervallo di normalità considerato per un certo parametro. In questo particolare test di congruità, non si indica necessariamente fuori norma verso l'alto o verso il basso, ma più basso rispetto al valore limite superiore o più alto rispetto al valore limite inferiore riferiti alla norma stessa.

La suddivisione per età e per sesso. Questa fase è molto importante perché le soglie di normalità della maggior parte dei parametri analizzati, dipendono dall'età e dal sesso del paziente. Gli intervalli dei valori dipendono anche dall'appartenenza razziale del paziente. In tutti questi casi analizzati si prendono in considerazione intervalli di valori riferiti ad una persona bianca caucasica.

Per la fase successiva bisogna aver superato il test sulla congruità ed aver inserito preliminarmente i valori di Azotemia e Creatinina. Senza la presenza di entrambi il programma si arresta all'analisi dei valori fuori norma, fornendone una stampa con il nome del relativo parametro. Questa è la fase più importante. Essa è legata al controllo vero e proprio per la patologia. Successivamente c'è anche il controllo della Creatinina legato al tipo di massa muscolare (controllo del parametro EGFR).

Se i due parametri rientrano nei criteri di congruità precedentemente descritti, c'è una biforcazione da seguire:

- Se l'Azotemia risulta più alta della norma, il programma restituisce una finestra la quale indica di ricontrollare il risultato confrontandolo, se si ritiene utile, con l'esame della Creatinina Clearance. Quest'ultimo esame considerato non è altro che un calcolo ottenuto dal valore della Creatinina nell'urina e dal valore della Creatinina nel sangue combinate in maniera opportuna;
- Se l'Azotemia risulta più bassa della norma, il programma restituisce come risultato una possibile dieta ipoproteica.

Come si è forse notato, nei due punti di sopra non si è neanche accennata la possibile patologia, questo perché se risulta anche la Creatinina fuori dai valori considerati normali, c'è un ulteriore controllo proprio su questo parametro. In basso sono riportati i due punti:

- Se la Creatinina risulta più alta della norma;
- Se la Creatinina risulta più bassa della norma.

I due punti precedenti legati alla Creatinina, possono essere sintetizzati nell'analisi dell'EGFR, il quale comprende già al suo interno una suddivisione per massa muscolare, come è possibile notare dalle equazioni (1) e (2) descritte nei paragrafi precedenti. Eseguendo il controllo sull'EGFR si semplifica di molto l'analisi da effettuare. In questo caso basta verificare che questo parametro sia al di sopra o al di sotto del valore limite di 60 ml/min, in particolare:

- Nel caso in cui sia al di sopra di 60 ml/min si esclude l'Insufficienza Renale, ma si consiglia comunque di ricontrollare il dato, in quanto esiste la possibilità di essere affetti da altre patologie;
- Nel caso in cui sia al di sotto di 60 ml/min c'è la possibilità di avere un'Insufficienza Renale.

Proprio perché l'EGFR prende in considerazione parametri come età, peso corporeo e Creatinina, tutta la parte relativa alla suddivisione per massa muscolare e per età può essere sintetizzata utilizzando questo unico parametro.

Nel caso in cui entrambi i parametri risultino fuori dagli intervalli di normalità i due punti descritti precedentemente vengono eseguiti entrambi.

Descriviamo ora brevemente gli intervalli di normalità per i due parametri principalmente analizzati:

Azotemia: 15 e 50 mg/dl;

Creatinina: 0.66 – 1.25 mg/dl (per Uomo, Bambino ed Anziano),  
0.52 – 1.04 mg/dl (per Donna, Bambina ed Anziana).

## 2.5 – Immunometria

In questa linea si vuole analizzare la funzione metabolica del rene. Si analizzano principalmente due parametri: Paratormone (PTH) e Calcio. Il secondo di questi deriva dalla linea della Chimica Clinica del Sangue. Il grafico che indica tutti i passaggi che si descriveranno in seguito è riportato in Fig. 2. Esiste, come nel paragrafo precedente, l'inserimento dei dati con una semplice interfaccia utente.

La prima cosa da analizzare sono i valori di panico. In questo caso si analizzano solo per il Calcio. Se si ha il superamento di certi limiti, in particolare: il Calcio è più alto di 13 mg/dl o più basso di 6 mg/dl il programma si arresta e restituisce un messaggio di allerta perché, come già

anticipato nel paragrafo precedente, se si ha il superamento di questi margini estremi, il paziente potrebbe anche rischiare la vita.

Nel caso in cui si è inserito anche l'altro parametro analizzato, in particolare il PTH o Paratormone. Il programma prosegue l'analisi solo nel caso in cui il PTH risulti al di sopra dei valori normali. Si considera solo questo caso perché negli altri includono patologie non legate al rene e quindi non analizzate in questo documento. Presupponendo che sia già stato inserito il Calcio e si sia superata l'analisi dei valori di panico, il programma prosegue.

Arrivati a questo punto del diagramma è presente una biforcazione:

- Se il Calcio è nella norma il programma restituisce una sospetta Nefrolitiasi;
- Il Calcio risulta fuori norma. Se risulta che il Calcio abbia dei valori più bassi dei valori ritenuti normali si ha la sospetta Insufficienza Renale. Nel caso in cui il valore analizzato per questo parametro sia più alto dei valori della norma, si hanno altre patologie non necessariamente legate al rene.

Gli intervalli di normalità per i due parametri analizzati sono:

Calcio: 8.5 e 10.5 mg/dl;

Paratormone: 11.0 e 63.3 pg/dl.

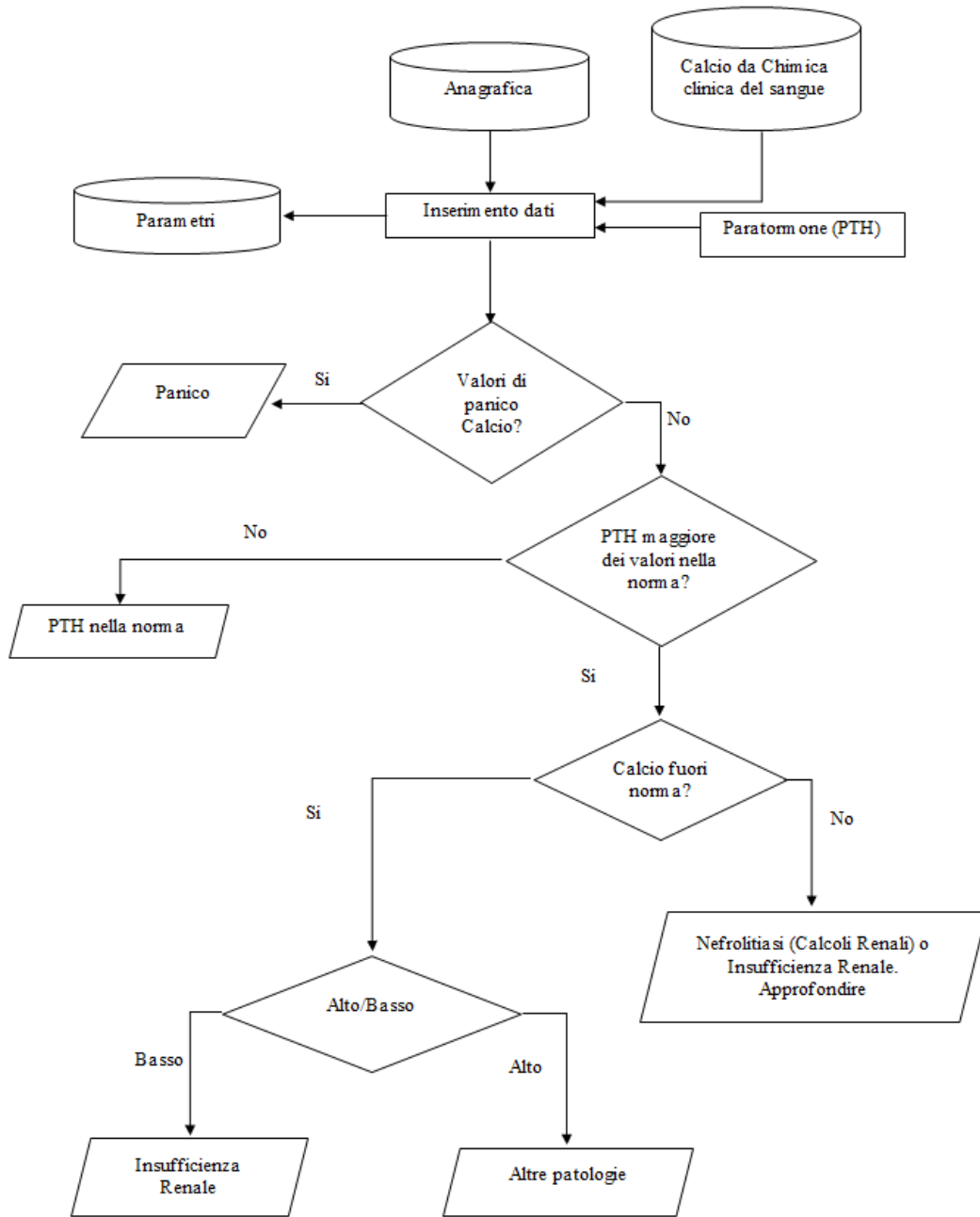


Fig. 2 - Diagramma preliminare per la procedura sviluppata per la linea dell'Immunometria

## 2.6 – Analisi delle Urine

Per quanto riguarda le Analisi delle Urine, il diagramma relativo è riportato in Fig. 4. In questo caso si analizzano Proteinuria, Colesterolo e Creatinina. In caso di mancanza degli ultimi due se ne richiede la presenza per proseguire. Alcuni casi prendono in considerazione anche il Peso Specifico che aumenta all'aumentare delle proteine nelle urine. In questo scritto si esclude la sua presenza. Come negli altri due casi precedentemente analizzati, è presente il solito inserimento manuale dei parametri.

Nel caso in cui si inserisce una Proteinuria fuori dagli intervalli di normalità si prosegue lungo il diagramma. Successivamente, si richiede se il paziente appena analizzato ha avuto problemi di cistite o sintomi influenzali generici. Questa richiesta viene effettuata perché i dati precedentemente dichiarati variano sensibilmente con questi fattori. In caso positivo si consiglia di ripetere le analisi dopo due settimane. In caso negativo si analizzano i restanti parametri. Considerandoli tutti e tre fuori norma, una volta ottenuta la stampa dei parametri fuori dagli intervalli di normalità, il programma si interroga se il collegamento tra questi tre è avvenuto in maniera particolare. Precisamente se la Creatinina risulta bassa e la Proteinuria e Colesterolo risultano alti (rispetto alle soglie di normalità). In questo caso il programma restituisce una sospetta Nefrosi Diabetica. Per semplicità di trattazione questo particolare avvenimento è stato rappresentato in Fig. 3 sottostante.

Creatinina	0.70 mg/dl	-	1.25 mg/dl
	←		
Proteinuria	50 mg/dl	-	100 mg/dl
			→
Colesterolo	160 mg/dl	-	220 mg/dl
			→

Fig. 3 – Condizione da verificarsi in caso di sospetta Nefrosi Diabetica

Nel caso in cui i parametri non solo legati dalla relazione precedente si invita a ricontrollare. Questo avviene perché si esclude la Nefrosi Diabetica, ma è possibile che il paziente abbia una patologia non analizzata da questo algoritmo.

I valori della norma dei tre parametri analizzati sono gli stessi riportati nella Fig. 3.

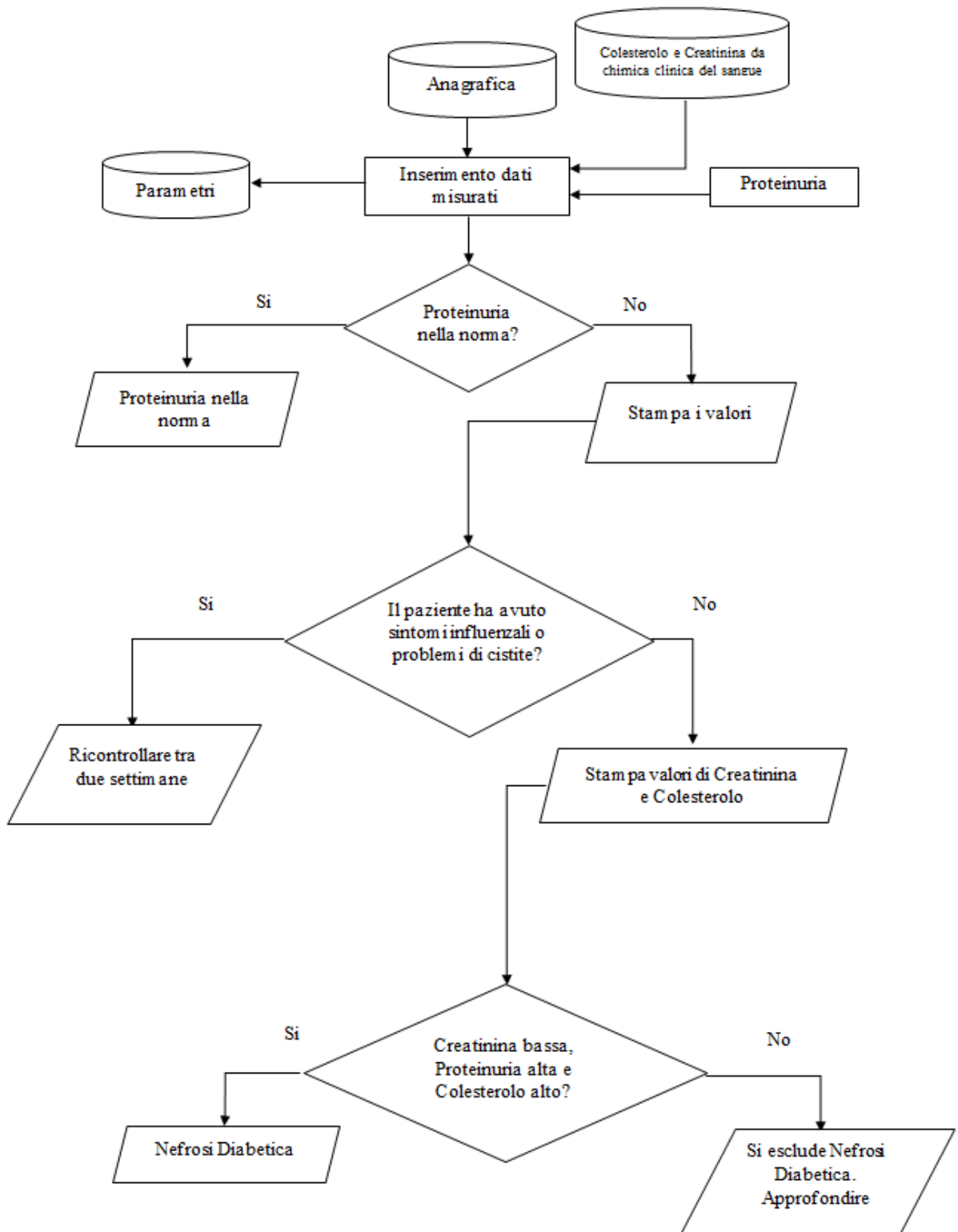


Fig. 4 – Diagramma preliminare relativo alla linea delle Analisi delle Urine



### 3 – Analisi dell'interfaccia utilizzata

In questo capitolo si svolge un'analisi dell'interfaccia utente in modo tale da avere un'idea preliminare del suo funzionamento. Il codice è stato implementato in MatLab. Questa utility ha delle particolarità che in questa fase del progetto sono molto utili. In particolare è stata scelta per la sua semplicità nella creazione delle interfacce utente, anche se quest'ultima risulta molto approssimativa. Questo codice preventivo servirà solo per verificare le potenzialità dell'algoritmo.

Una volta avviato il programma, la prima richiesta è quella di scegliere la linea che si vuole analizzare. Questa scelta viene effettuata attraverso il menù di Fig. 5.

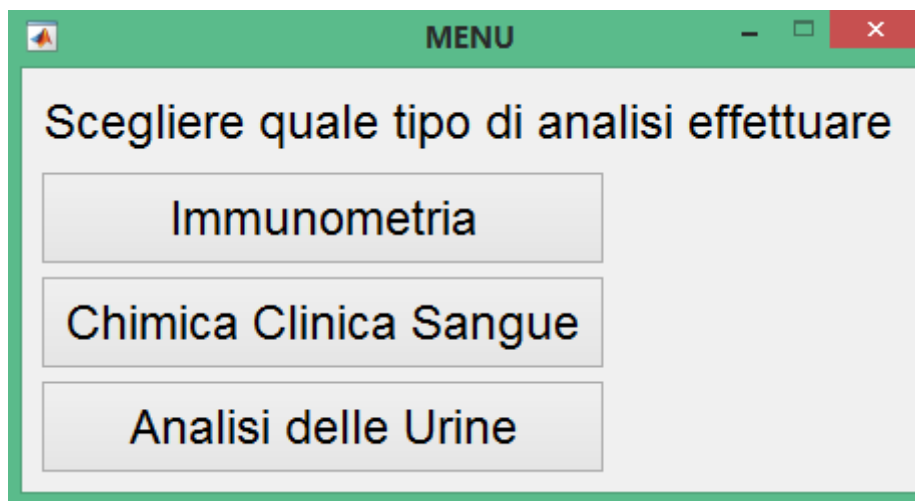


Fig. 5 – Menù di scelta della linea da analizzare

Scegliendo, nel menù di sopra, il tasto relativo alla Chimica Clinica del Sangue, il programma procede come già anticipato nel paragrafo 2.4 relativo

a questa linea. Dapprima c'è l'immissione preliminare del sesso del paziente tramite la finestra di scelta di Fig. 6.

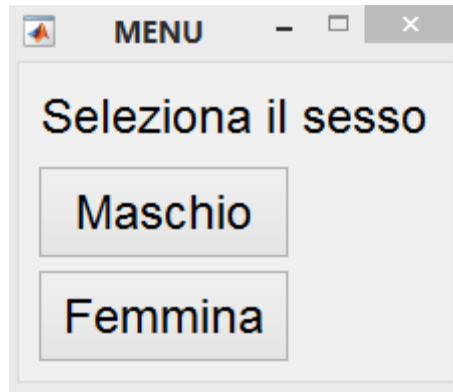
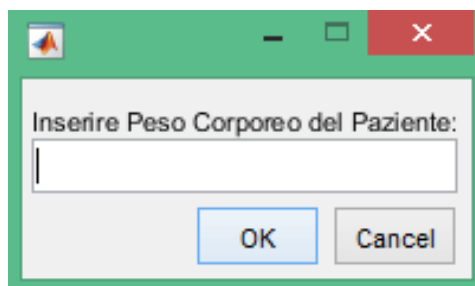


Fig. 6 – Menù di scelta del sesso del paziente

Una volta inserito questo dato, vengono richiesti, in previsione della suddivisione per età e per il successivo calcolo dell'EGFR, peso corporeo e anno di nascita del paziente. Queste due interfacce di inserimento dati sono riportate in Fig. 7 sottostante.



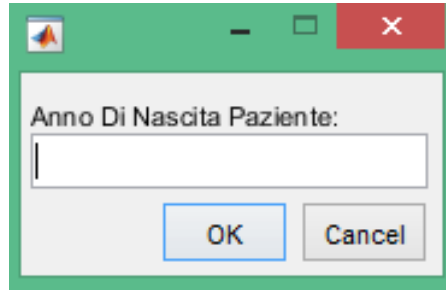


Fig. 7 – Interfacce per inserimento peso corporeo ed anno di nascita del paziente

Riguardo ai valori misurati, utilizziamo come interfaccia per l’inserimento la Fig. 8. In questo passaggio si possono inserire i dati che si sono ottenuti analizzando i campioni prelevati dal paziente. In particolare, se non si è inserito nessuno tra i parametri di Azotemia e Creatinina il programma restituirà solo una stampa dei dati fuori norma (si vedrà nel capitolo successivo).

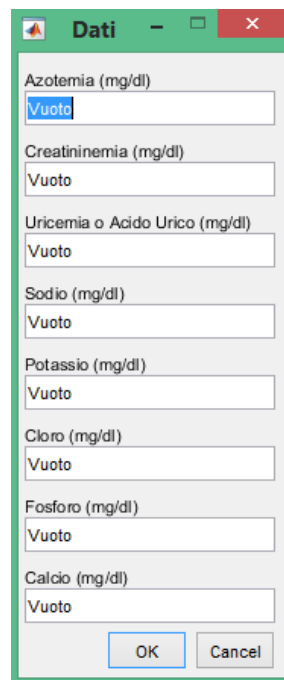


Fig. 8 – Inserimento dei dati per la Chimica Clinica del Sangue

Per quanto riguarda le linee dell'Immunometria e delle Analisi delle Urine, si riesce ad accedere scegliendo il relativo pulsante in Fig. 5. In queste due procedure non è stato previsto l'inserimento dell'età e del peso corporeo. Questo perché le due linee sono state create in maniera approssimativa, come già anticipato. Per quanto riguarda l'inserimento dei dati, abbiamo un'interfaccia utente simile a quella di Fig. 8. In particolare si possono osservare le differenze confrontando la Fig. 9 e Fig. 10.

The screenshot shows a dialog box with a green title bar labeled 'Dati'. It contains two text input fields. The first field is labeled 'Paratormone (PTH) (pg/ml)' and contains the text 'Vuoto'. The second field is labeled 'Calcio (mg/dl)' and also contains 'Vuoto'. At the bottom of the dialog, there are two buttons: 'OK' and 'Cancel'.

Fig. 9 – Inserimento dei dati analizzati per l'Immunometria

The screenshot shows a dialog box with a green title bar labeled 'Dati'. It contains three text input fields. The first field is labeled 'Proteinuria (mg/dl)' and contains the text 'Vuoto'. The second field is labeled 'Colesterolo (mg/dl)' and contains 'Vuoto'. The third field is labeled 'Creatinina (mg/dl)' and contains 'Vuoto'. At the bottom of the dialog, there are two buttons: 'OK' and 'Cancel'.

Fig. 10 – Inserimento dei dati analizzati per le Analisi delle Urine

## 4 - Prove di funzionamento relative all' algoritmo

In questo capitolo si parlerà delle prove relative alle tre linee analizzate finora. Si discuteranno i risultati ottenuti da input di ipotetici pazienti. In pratica inseriamo nell'interfacce di Fig. 8, Fig. 9 e Fig. 10, dei dati e ne analizziamo il risultato che ci viene offerto dall'algoritmo.

### 4.1 – Prove per la Chimica Clinica del Sangue

Se nell'interfaccia di Fig. 8 si inseriscono alcuni dei dati rappresentati, inserendo almeno o Azotemia o Creatinina, il programma si limita all'analisi dei parametri fuori dalla norma. In questo caso ci si limita alla stampa di una finestra di allarme, in cui si avverte l'utente che un certo parametro risulta fuori norma. Avendo a mente che gli intervalli di normalità per i parametri analizzati nella linea della Chimica Clinica del Sangue sono:

Azotemia: 20 – 50 mg/dl;

Creatinina: per uomo 0.66 – 1.25 mg/dl, per donna 0.52 – 1.04 mg/dl;

Acido Urico: per uomo 3.5 – 7 mg/dl, per donna 2.6 – 6 mg/dl;

Sodio: 135 – 146 mg/dl;

Potassio: 3.5 – 5.1 mg/dl;

Cloro: 95 – 110 mg/dl;

Fosforo: 3.8 – 4.5 mg/dl;

Calcio: 8.5 – 10.5 mg/dl;

Se ad esempio inseriamo nell'algoritmo un paziente adulto di sesso femminile con valori di: 25 mg/dl, 5 mg/dl, 140 mg/dl e 6 mg/dl rispettivamente per Azotemia, Acido Urico, Sodio e Potassio, il programma restituirà la finestra di Fig. 11, dove si avverte l'utente che tra tutti i parametri inseriti il Potassio risulta fuori dagli intervalli di normalità.

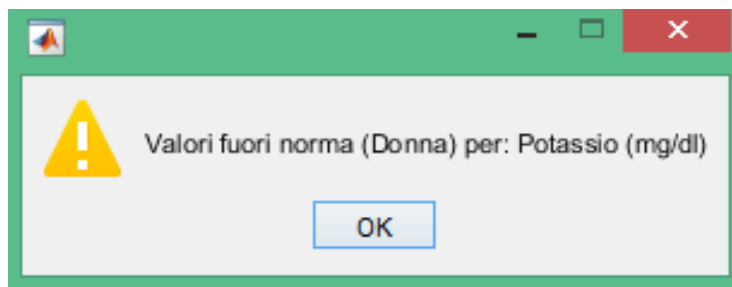
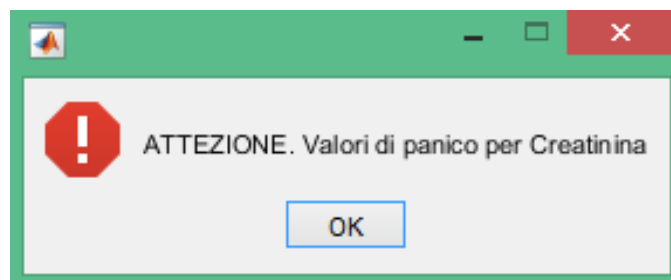


Fig. 11 - Finestra di allerta per Potassio fuori norma

Prima di arrivare all'analisi fatta in precedenza, l'algoritmo analizza due questioni fondamentali: il superamento dei valori di panico e la congruità tra Azotemia e Creatinina. Per quanto riguarda i valori di panico, il programma analizza il superamento di queste soglie sia per l'Azotemia sia per la Creatinina, in particolare analizza se l'Azotemia supera i 200 mg/dl e i 5 mg/dl per la Creatinina fornendo le stampe di Fig. 12.



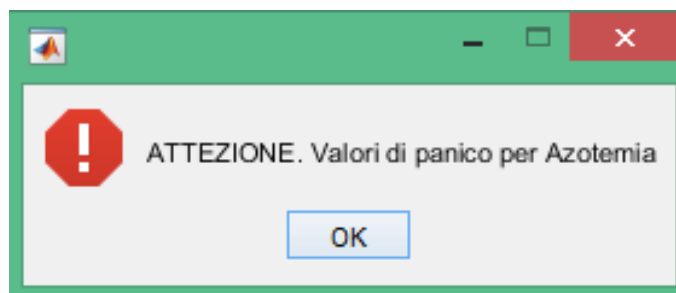
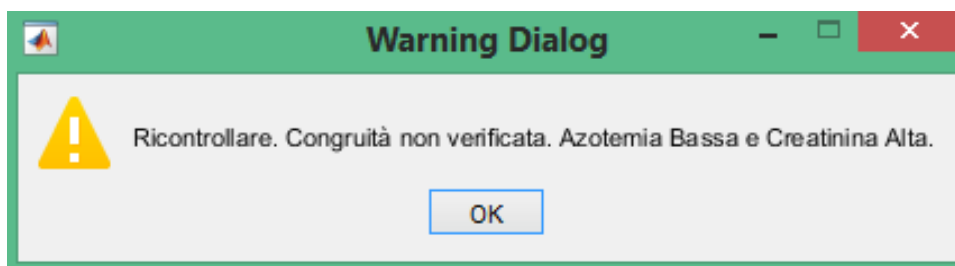


Fig. 12 – Finestre per il superamento dei valori di panico per Azotemia e Creatinina.

A questo punto se i valori inseriti per l’Azotemia e/o per la Creatinina superano il controllo precedente, si effettua l’analisi della congruità dei due solo nel caso in cui nell’inserimento di Fig. 8 si sono riportati entrambi. In questo caso possono accadere due situazioni:

- Se si ha Azotemia bassa e Creatinina alta ottengo la videata di Fig. 13 in alto;
- Se la Creatinina risulta bassa e l’Azotemia risulta alta ottengo la Fig. 13 in basso.

Come già anticipato nel paragrafo 2.4, in questa analisi gli aggettivi usati, cioè più alto o più basso, è riferito a: più basso del limite massimo della norma e più alto del limite minimo della norma.



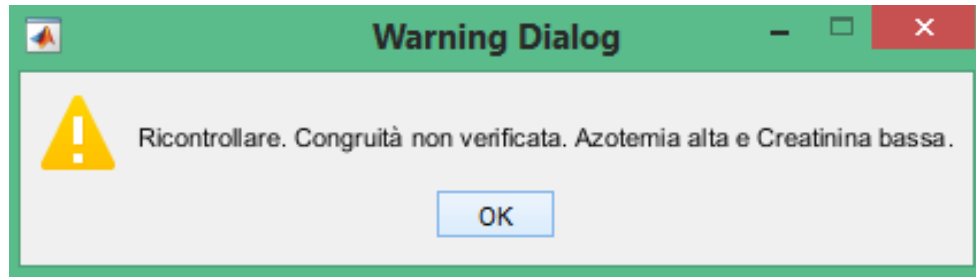


Fig. 13 – Finestre relative alla non congruità tra l’Azotemia e la Creatinina.

Ad esempio ottengo la Fig. 13 in alto se si inseriscono dei valori di 49 mg/dl e 1.4 mg/dl rispettivamente per Azotemia e Creatinina. Invece ottengo la Fig. 13 in basso se inserisco dei valori di 55 mg/dl e 0.6 mg/dl per Azotemia e Creatinina.

Arriviamo ora all’analisi della patologia vera e propria. Una volta che i parametri hanno superato questi due controlli preliminari precedentemente analizzati, il programma interroga l’utente se vuole continuare con l’analisi ulteriore tramite il menù di Fig. 14.

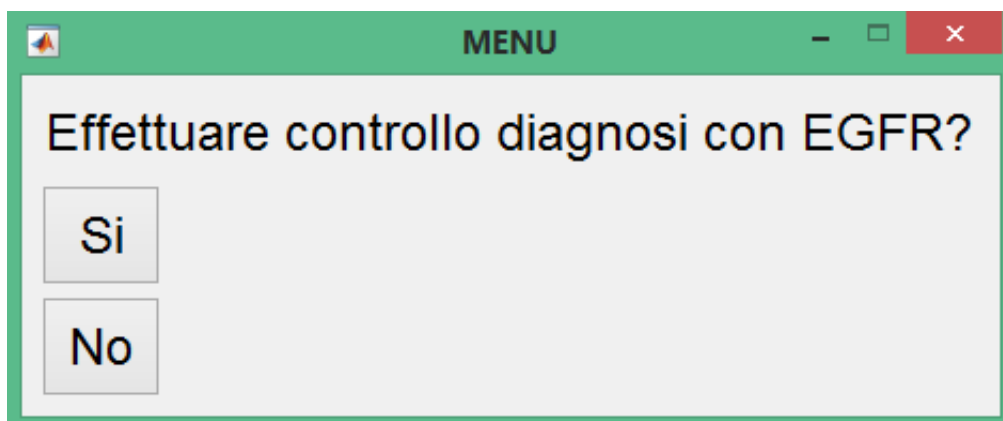


Fig. 14 – Menù per ulteriore analisi sulla patologia.



Selezionando il “Sì” l’algoritmo continua con l’analisi. Come riportato nel diagramma di Fig. 1, a questo punto c’è una separazione. Si analizzano separatamente i due parametri ottenendo due stampe diverse se entrambi risultano fuori norma.

Se inseriamo, ad esempio, una Azotemia di 55 mg/dl e una Creatinina di 1.4 mg/dl per un soggetto di sesso femminile nato nell’anno 1994, otteniamo due risultati, uno relativo all’analisi dell’Azotemia e l’altro relativo all’analisi della Creatinina, in particolare, andiamo ad analizzare l’EGFR calcolato. Il primo caso è riportato in Fig. 15, il secondo caso in Fig. 16.

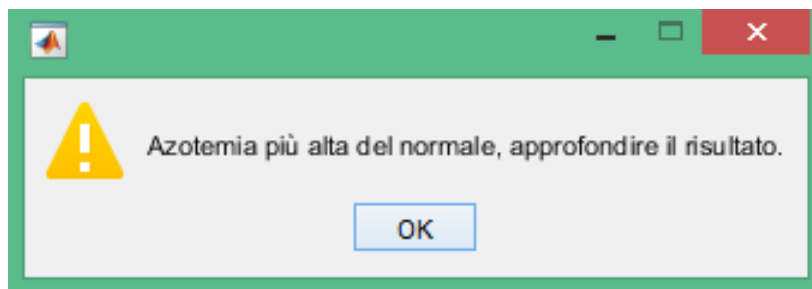


Fig. 15 – Finestra relativa all’analisi dell’Azotemia di 55 mg/dl

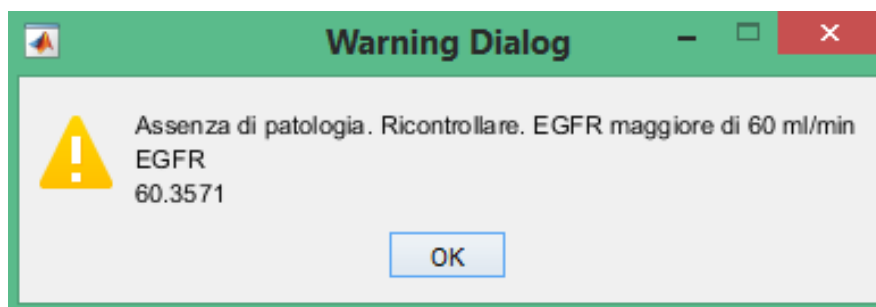


Fig. 16 – Finestra relativa all’analisi della Creatinina di 1.4 mg/dl.

Come si può osservare in Fig. 16, nonostante la paziente non abbia l'Insufficienza Renale, si consiglia comunque di ricontrollare, in quanto l'EGFR calcolato si trova poco al di sopra della soglia considerata a 60 ml/min ed in più non si esclude il fatto che la paziente non abbia nessuna patologia.

Come secondo esempio, consideriamo un uomo adulto nato nel 1980 di peso 65 kg e consideriamo i valori di 53 mg/dl e 1.8 mg/dl per l'Azotemia e per la Creatinina. Otteniamo: per l'analisi sul primo parametro lo stesso risultato di Fig. 15, ma per il secondo otteniamo una Sospetta Insufficienza Renale, riportata in Fig. 17, con un valore di EGFR di 47.68 ml/min.

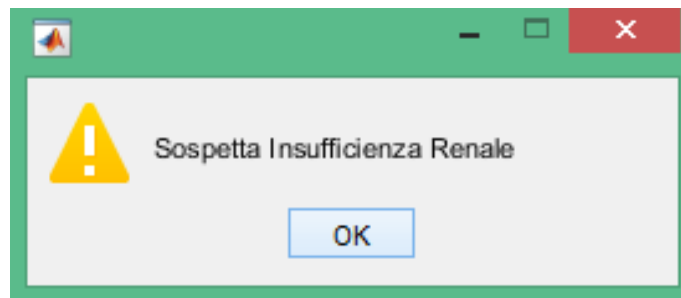


Fig. 17 – Sospetta Insufficienza Renale.

Come ultimo passaggio c'è il calcolo della percentuale di sospetta patologia, ma questo passaggio si svilupperà meglio successivamente. Basta sapere che il programma continua chiedendo se si vuole questo calcolo utilizzando il menù di Fig. 18.

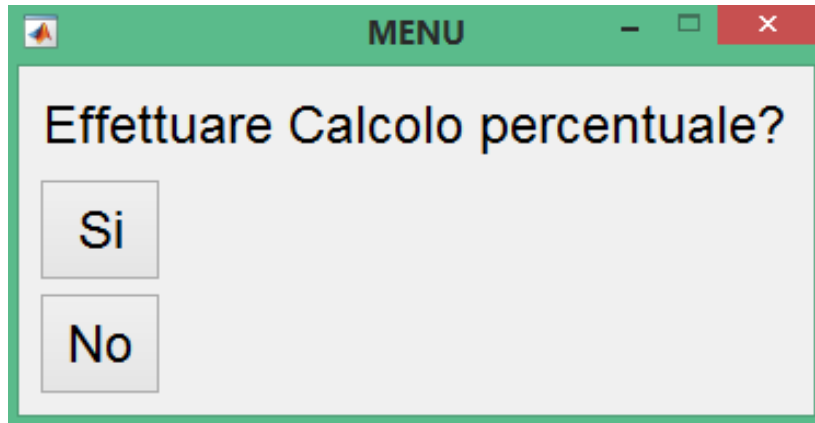


Fig. 18 – Menù per richiesta calcolo percentuale

#### 4.2 – Prove per l'Immunometria

Se nella Fig. 5 selezioniamo la voce “Immunometria” entriamo nella parte di programma relativa a questa linea. Come già descritto, nella Fig. 9 è riportata la finestra di inserimento dati. Il programma inizia solo se si è inserito almeno il PTH (o Paratormone). Invece, nel caso in cui si inserisca solo il PTH escludendo la presenza del Calcio, il programma restituisce la finestra riportata in Fig. 19, dove se ne richiede la presenza.

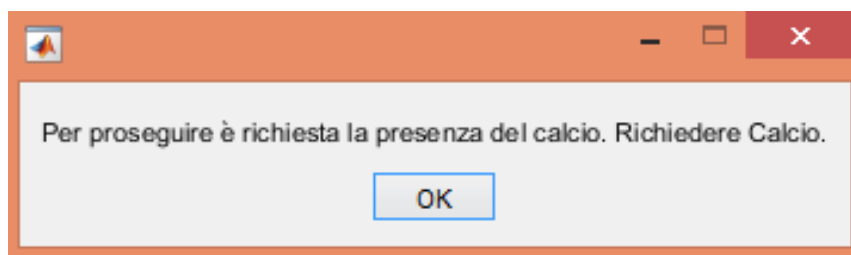


Fig. 19 – Finestra relativa alla richiesta del parametro Calcio

Come nella linea della Chimica Clinica del Sangue, anche in questa c'è l'analisi dei valori di panico. In questo caso però ci si limita alla analisi dei

soli valori per il Calcio. Si analizza in caso in cui questo parametro superi il valore di 13 mg/dl e sia più basso di 6.6 mg/dl. In questi due casi, l'algoritmo restituirà la Fig. 20 riportata in basso.

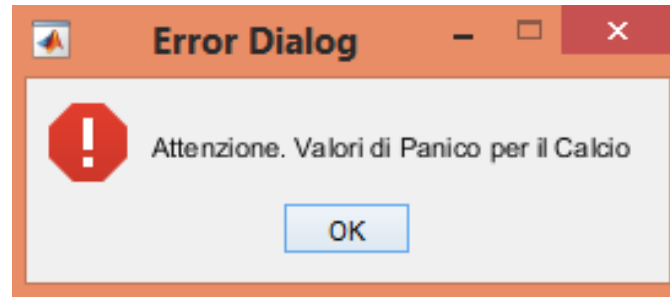


Fig. 20 – Finestra relativa all'allerta per il superamento dei valori di panico per il Calcio.

Per questa linea ci sono principalmente due patologie studiate, la prima è la già trattata Insufficienza Renale, la seconda è la Nefrolitiasi. In realtà ci sono anche altre patologie associate a questi due parametri, ma come già detto, ci si limita all'analisi di malattie legate esclusivamente al rene. Per questo motivo il programma restituisce la Fig. 21 nel caso in cui, ad esempio, inseriremo un PTH di 64 pg/dl e un Calcio di 11 mg/dl considerando gli intervalli di valore riportati nel paragrafo 2.5.

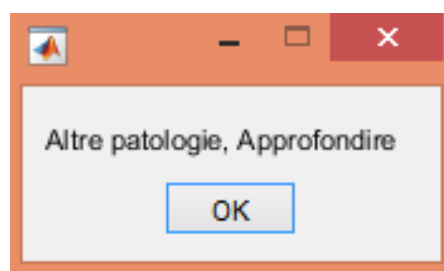


Fig. 21 – Stampa per Altre Patologie

Per quanto riguarda la Nefrolitiasi, ottengo il risultato di Fig. 22 nel caso in cui si ha, ad esempio, un PTH di 64 pg/dl ed un Calcio di 9.5 mg/dl (quindi nella norma).

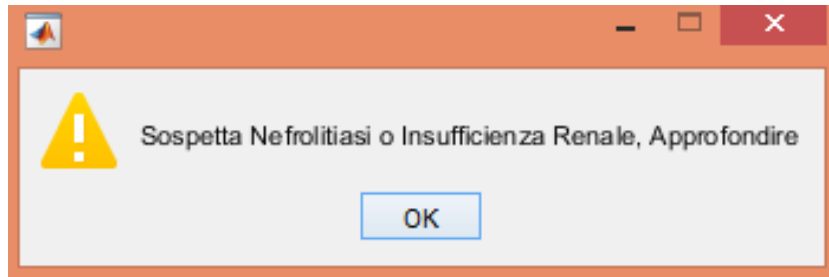


Fig. 22 – Nefrosi Diabetica

Per ultimo, ma non meno importante, rimane l'analisi dell'Insufficienza Renale per la linea dell'Immunometria. Se si inseriscono i dati di PTH e Calcio rispettivamente di 64 pg/dl e di 7 mg/dl, si ha la stampa di Fig. 23, dove viene visualizzato un messaggio di sospetta Insufficienza Renale. Si può facilmente notare che: il dato del calcio inserito in questo esempio è molto vicino al valore di panico corrispondente.

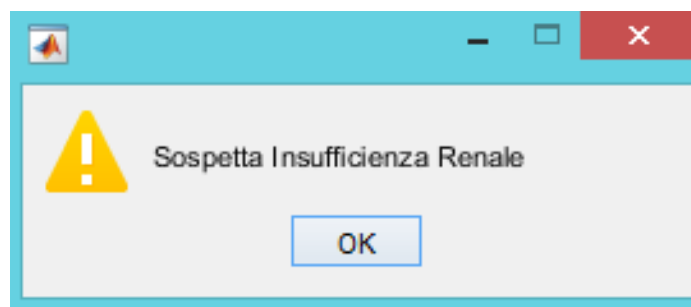


Fig. 23 – Messaggio di sospetta Insufficienza Renale

### 4.3 – Prove per Analisi delle Urine

Gli ultimi esempi li eseguiamo per la linea delle Analisi delle Urine. In questo caso, se nella Fig. 5 selezioniamo il tasto “Analisi delle Urine” si entra nella parte di programma relativa a questa linea. Ipotizziamo di inserire nella Fig. 10 una Proteinuria di 110 mg/dl, una Creatinina di 1.4 mg/dl e un Colesterolo di 230 mg/dl. La prima stampa che fornisce il programma è riportata in Fig. 24. In particolare viene restituita una finestra che avverte il tecnico che la Proteinuria risulta fuori norma. In contemporanea alla stampa di questa finestra, il programma restituisce un menù di scelta, dove ci si interroga se il paziente ha avuto o meno dei sintomi influenzali. Questa domanda viene fatta perché i valori della Proteinuria sono influenzati dalla presenza di malanni. La finestra di cui si è discusso è riportata in Fig. 25 sottostante.

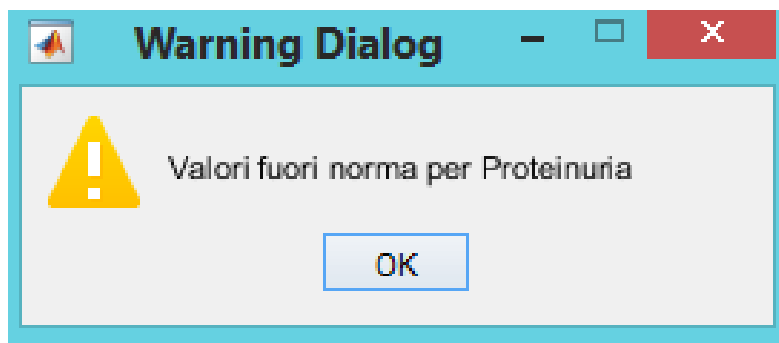


Fig. 24 – Stampa relativa alla Proteinuria fuori norma

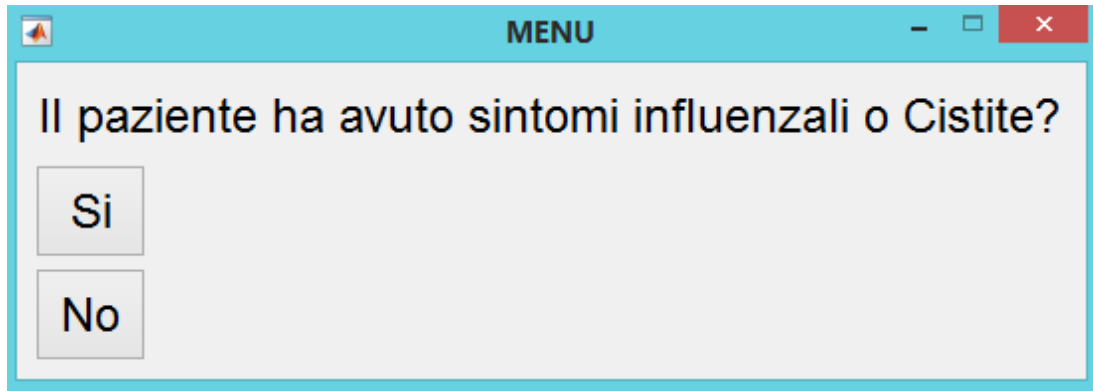


Fig. 25 – Menù di scelta per Sintomi Influenzali.

A questo punto, se nella domanda posta in Fig. 25 rispondiamo positivamente, il programma ci consiglia di ricontrollare avendo fatto passare del tempo. Questo perché il paziente riesca a guarire totalmente dall'influenza. Questa stampa è la Fig. 26.

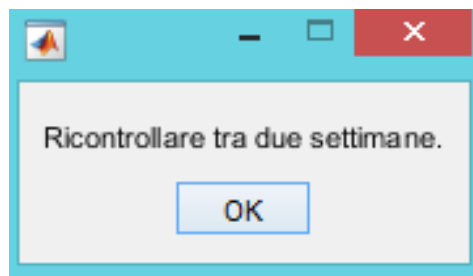


Fig. 26 – Stampa per controllo tra due settimane

Nel caso in cui, si sarebbe risposto negativamente alla domanda posta in precedenza, il programma restituisce come prime stampe i valori della Creatinina e/o Colesterolo se fuori dalla norma. Queste due stampe sono riportate nella Fig. 27.

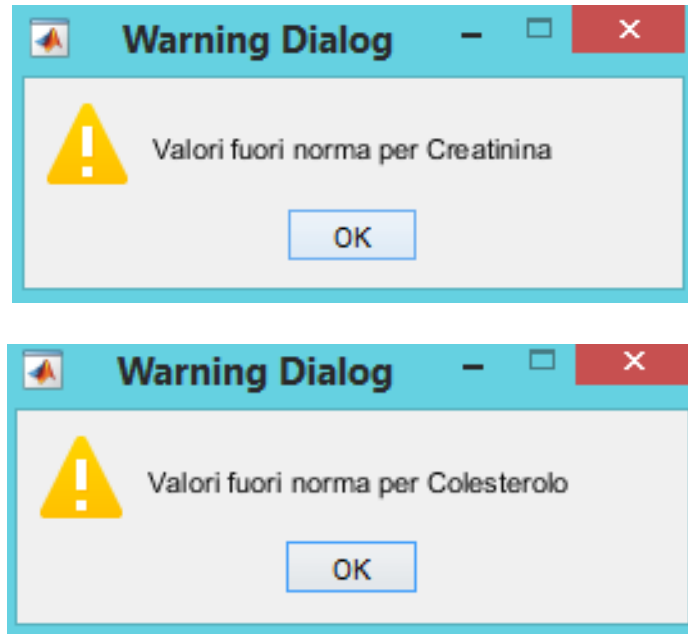


Fig. 27 – Stampa valori fuori norma per Creatinina (in alto) e per Colesterolo (in basso)

Successivamente, ci sarà la stampa di Fig. 28, dove viene esclusa la Nefrosi Diabetica (patologia da noi analizzata), ma non si esclude un paziente fuori pericolo, per questo si consiglia l'utente di ricontrollare. Questa stampa viene effettuata in quanto, anche se tutti e tre i parametri analizzati risultano fuori norma, non rispettano il legame particolare, riportato in Fig. 3, del collegamento particolare tra questi.

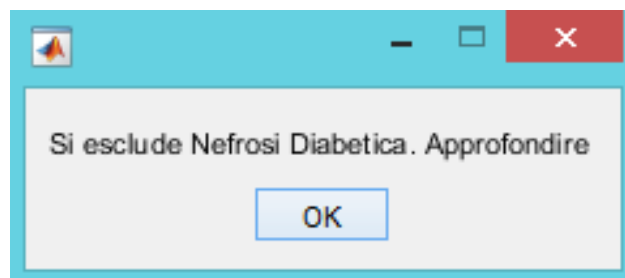


Fig. 28 – Stampa dell'esclusione della Nefrosi Diabetica



Come ultimo esempio consideriamo di inserire una Proteinuria, un Colesterolo e una Creatinina rispettivamente di: 110 mg/dl, 230 mg/dl e 0.6 mg/dl. Come già anticipato, ci saranno le stampe delle Fig. 24 e 25. Rispondendo alla domanda di Fig. 25 in maniera negativa il programma avanza stampando le finestre di Fig. 27. A questo punto, notando che viene rispettata la condizione di Fig. 3, il programma avverte di una Sospetta Nefrosi Diabetica. Questo caso è riportato in Fig. 29.

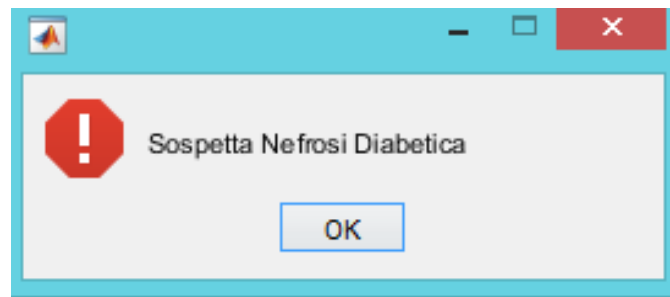


Fig. 29 – Sospetta Nefrosi Diabetica

## 5 – Possibile calcolo percentuale per la sospetta diagnosi

Come già anticipato nel paragrafo 4.1, per quanto riguarda la questione rimasta in sospeso della Fig. 18, in questo programma è stato predisposto un metodo per quantificare la probabilità di sospetta patologia. Come si è anche visto durante lo sviluppo di tutto il capitolo 4, la sospetta patologia può essere rilevata in due modi differenti: mediante l'utilizzo di un solo parametro, oppure mediante l'utilizzo di più parametri. Qui di seguito si analizzeranno entrambi i casi in cui la patologia è rilevata: da un solo parametro oppure da due parametri. In più si generalizzerà il concetto per più di due parametri.

Se la patologia considerata è associata al superamento dei limiti di normalità dei parametri, si può operare in due maniere differenti: la prima, relativa al superamento della soglia massima di normalità per il dato misurato, la seconda, riguarda invece il caso contrario, cioè quando il valore misurato è più basso rispetto al valore minimo di normalità. Queste due situazioni sono riportate nelle due figure sottostanti.

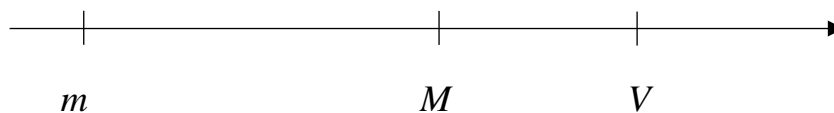


Fig. 30 – Caso in cui il valore misurato è più alto del limite massimo



Fig. 31 – Caso in cui il valore misurato è più basso del limite minimo.

Siano  $m$  ed  $M$  rispettivamente il valore minimo ed il valore massimo dei limiti di normalità di un generico parametro e sia  $V$  il valore misurato per il parametro sotto esame. Per quanto riguarda il primo caso si può adottare una probabilità di sospetta patologia utilizzando la (3):

$$(3) \quad R = \frac{V - M}{V - m}$$

Per il secondo caso analizzato si può adottare la (4):

$$(4) \quad R = \frac{m - V}{M - V}$$

In entrambi i casi analizzati, relativi alle Fig. 30 e 31, quello che si nota facilmente è che il valore della frazione  $R$  è sempre minore di uno perché  $m < M$ . La frazione è da intendersi come la probabilità di sospetta patologia. Se  $V=M$  nella (3) e se  $V=m$  nella (4), la frazione avrebbe come risultato  $R=0$ . Invece se  $V \gg M$  oppure  $V \ll m$ , avremo un risultato che tende ad 1, massimizzando la probabilità.

Se al posto della probabilità di patologia, si volesse calcolare la probabilità di non avere la patologia si potrebbe utilizzare la quantità:

$$(5) \quad 1 - R .$$

Fino ad ora abbiamo analizzato il caso dell'analisi di un singolo parametro. Se invece la patologia è associata al superamento delle soglie di normalità di

due parametri, in particolare, se entrambi superino il valore massimo di normalità o se superino i valori minimi di normalità (in questo caso si analizza solo in primo, in quanto per il secondo risulta analogo). Si definiscono  $m_1$  ed  $M_1$ ,  $m_2$  ed  $M_2$ , rispettivamente i valori di minimo e di massimo delle soglie di normalità per i parametri considerati, e siano  $V_1$  e  $V_2$  i valori misurati dei due parametri. Per il calcolo della probabilità si possono adottare i due rapporti seguenti:

$$(6) \quad R_1 = \frac{V_1 - M_1}{V_1 - m_1}, \quad R_2 = \frac{V_2 - M_2}{V_2 - m_2}$$

e combinarli ottenendo la quantità:

$$(7) \quad R = 1 - (1 - R_1)(1 - R_2)$$

Si utilizza questa scelta in quanto, se entrambi i parametri vengono presi separatamente possano causare, anche se con probabilità inferiore, la patologia. In questo modo si ottiene sempre una quantità minore di 1 e se risultano che  $R_1 = R_2 = 0$ , anche  $R = 0$ . Infine se uno due tra  $R_1$  ed  $R_2$  risulti nullo, allora  $R$  corrisponderebbe alla frazione non nulla. In realtà si potrebbe anche adottare una stima di probabilità come segue:

$$(8) \quad R = R_1 R_2$$

ma in questo particolare caso la probabilità risulterebbe sottostimata.

Vediamo ora il caso in cui la patologia è data dalla variazione di due parametri. In particolare: un parametro eccede il valore massimo di normalità, invece l'altro eccede il valore minimo di normalità. In questo caso il valore di probabilità dovuto alla combinazione dei due risulterebbe, considerando la (9):

$$(9) \quad R = \frac{V_1 - M_1}{V_1 - m_1} \frac{m_2 - V_2}{M_2 - V_2}$$

Riportiamo ora alcuni esempi inseriti nell'algoritmo finora analizzato. Come già detto, se nell'esempio relativo alle Fig. 17 e 18 si risponde in maniera affermativa, il programma restituirà una finestra di Fig. 32.

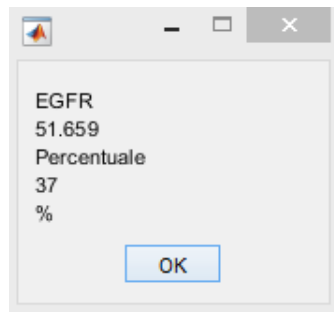


Fig. 32 – Calcolo percentuale e stampa EGFR per un uomo adulto (anno di nascita 1980) di peso 65 kg e con una Creatinina di 1.8 mg/dl.

Contemporaneamente viene visualizzata la finestra di inserimento di Fig. 33.

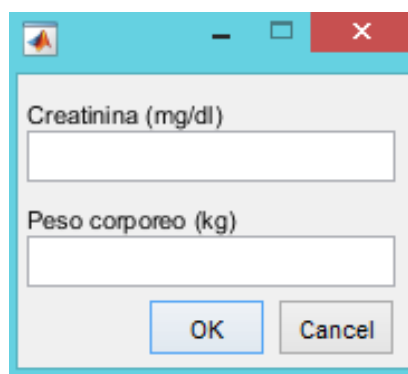


Fig. 33 – Finestra di inserimento dati di Creatinina e Peso Corporeo per calcolo percentuale.

In questo inserimento vengono richiesti Peso corporeo e valore della Creatinina per un nuovo calcolo EGFR utilizzando le già trattate equazioni (1) e (2). Considerando questo parametro è possibile quantificare la probabilità di sospetta patologia. Nel nostro caso, siccome una legge lineare come la (3) o la (4) risulterebbero sottostimate, si è pensato di utilizzare una legge quadratica del tipo:

$$(10) \quad R = \frac{\sqrt{V - M}}{\sqrt{V - m}}$$

In questo specifico caso si ha una probabilità di patologia del 37%. Se utilizzando la Fig. 33 si inseriscono, per fare più prove, un valore di Creatinina di 2.2 mg/dl e di 4 mg/dl e facendo rimanere invariato il peso corporeo del paziente (65 kg), otterremo le stampe di Fig. 34,

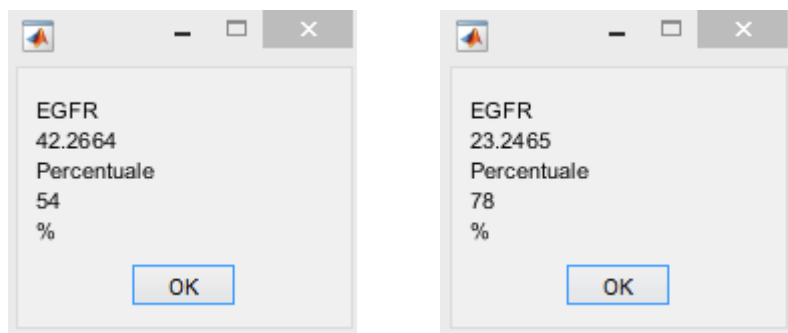


Fig. 34 – Figure per in nuovo calcolo EGFR e percentuale

Nel quale si identificano delle probabilità, rispettivamente del 54% e del 78%.

## 5.1 – Generalizzazioni dei concetti precedenti

Finora si sono considerati fino a due parametri. Questi sono caratterizzati dal fatto che entrambi hanno avuto la stessa importanza. Occorre però introdurre brevemente il caso in cui si hanno più di due parametri, che non hanno la medesima importanza. Per questo bisogna chiarire le proprietà del calcolo della probabilità. In particolare questo calcolo deve risultare un numero compreso tra 0 ed 1, ed in più deve poter aumentare all'aumento della separazione tra le soglie di normalità ed i valori misurati riferiti al parametro. Quanto detto finora si può riassumere con l'equazione (11).

$$(11) \quad R = 1 - \prod_{j=1}^N (1 - R_j)^{\alpha_j} .$$

Come si può facilmente notare, questa ha la stessa forma dell'equazione (7). Si può generalizzare il ragionamento anche per la (8), considerando l'equazione sottostante.

$$(12) \quad R = \prod_{j=1}^N R_j^{\alpha_j} .$$

Per quanto riguarda invece il calcolo dei coefficienti  $R_j$ , questo viene eseguito analogamente ai rapporti (6) sistemando opportunamente i coefficienti.

Sembrerebbe il caso di prendere in considerazione un esempio generico per fissare meglio i concetti analizzati in questo paragrafo. In particolare utilizzeremo le equazioni (7) e (8), inserendo nei calcoli dei rapporti  $R_1$  ed  $R_2$  un'esponente per confrontare come variano. In particolare, per il calcolo dei rapporti utilizziamo delle equazioni del tipo:

$$R_1 = \left( \frac{PTH - 63.3}{PTH - 11} \right)^{\frac{1}{\alpha}} , \quad R_2 = \left( \frac{8.5 - Ca}{10.5 - Ca} \right)^{\frac{1}{\alpha}} .$$

Effettuando tutti i calcoli otteniamo i risultati riportati in Tab. 1. Nella sinistra di quest'ultima troviamo i valori dei parametri di PTH e Calcio. Ogni calcolo percentuale è stato effettuato considerando  $\alpha = 2$  e  $\alpha = 4$ . Per semplicità di calcolo, si è deciso di creare un piccolo e semplice programma in linguaggio C che ci aiuti a calcolare queste percentuali con più velocità. Questo è riportato nella figura sottostante alla tabella.

PTH	Calcio	R ( $\alpha=2$ ) Eq. (8)	R ( $\alpha=4$ ) Eq. (8)	R ( $\alpha=2$ ) Eq. (7)	R ( $\alpha=4$ ) Eq. (7)
65	8.0	7%	28%	54%	80%
65	6.0	13%	36%	79%	92%
70	8.0	15%	38 %	63%	86%
70	6.0	25%	50%	83%	94%
80	8.0	22%	46%	71%	90%
80	6.0	36%	60 %	87%	95%

Tab. 1 – Esempio calcolo percentuale probabilità patologia per variazione dei parametri PTH e Calcio.

```

1  #include <stdio.h>
2  #include <stdlib.h>
3  #include <math.h>
4
5  int main () {
6      float pth=0, calcio=0, perc=0, r1=0, r2=0;
7      float esp=0;
8
9      printf("Inserisci PTH: ");
10     scanf("%f", &pth);
11     printf("Inserisci Calcio: ");
12     scanf("%f", &calcio);
13     printf("Inserisci esponente (intero): ");
14     scanf("%f", &esp);
15
16     r1=pow((pth-63.3)/(pth-11), 1/esp);
17     r2=pow((8.5-calcio)/(10.5-calcio), 1/esp);
18
19     printf("La percentuale, calcolata con R=R1*R2 è: \n\n");
20     printf("%f", r1*r2);
21
22     printf("\n\n\nLa percentuale, calcolata con R=1-(1-R1)*(1-R2) è: \n\n");
23     printf("%f", 1-(1-r1)*(1-r2));
24
25     system("pause");
26     return 0;
27 }

```



## 6 – Conclusioni

Tutto quello che è stato illustrato in questo scritto è un semplice algoritmo. Questo ci ha permesso di verificare le potenzialità del codice scritto appositamente per questa ricerca (il codice è riportato nella sua completezza nell'appendice). Tutte le interfacce utilizzate, che sono state descritte nei vari capitoli, sono state inserite senza nessuna pretesa di bellezza estetica, ma solo per essere più chiari e semplici possibile. In un futuro, se si riuscirà, si potrà creare un programma completo che favorisca la diagnosi in un soggetto. Ci saranno varie cose da sistemare, a partire dall'interfaccia utente e successivamente il calcolo percentuale, per citarne alcuni.

N.B.: Non si vuole intendere questo software come sostituto di un medico esperto.

*Tutti i collegamenti tra i vari parametri e i diagrammi, sono stati creati grazie all'aiuto degli esperti di BioLab Pesaro – Laboratorio di Analisi Cliniche.*

## Ringraziamenti

Forse solo pochissime persone leggeranno questo “libro”. Forse altri leggeranno solo queste ultime pagine. Non starò qui ad elencare tutte le persone che mi hanno alleggerito le giornate di studio con semplici cose (un messaggio, una pizza, una chiacchierata...), semplicemente ringrazio tutti. Detto così potrebbe sembrare una banalità, ma non lo è. Chi sa di aver compiuto queste “gesta” potrà dire di essere stato menzionato in questa tesi.

Un particolare ringraziamento va:

Tomassino Di Giuseppe

Luciana Cicchini

Jacopo e Asia Di Giuseppe

I miei Nonni (Lina, Tonino, Orlando, Tina, Cesetta, Tommaso, Linuccia, Sandrino, Lucia, Mammuccia), Zii (Mario, Sandro, Manuela, Antonio, Marcella) e Cugini (Eliseo, Veronica, Antonio, MariaTeresa, Giuseppe, Daniele).

Un ringraziamento va anche a tutti i miei professori, sia degli anni delle superiori, sia della triennale. In particolare:

Quintino d’Annibale;

Giovanni Cancellieri.

Orlando Di Giuseppe

23.07.1994

## Appendice – Il codice in MatLab

```

clc;

%Per ingrandire le finestre:
ingrandire = get(0, 'DefaultUIControlFontSize');
set(0, 'DefaultUIControlFontSize', 18);

%SELEZIONE INIZIALE TRA CHIMICA CLINICA DEL SANGUE ED IMMUNOMETRIA
immunometria = menu('Scegliere quale tipo di analisi effettuare',
'Immunometria', 'Chimica Clinica Sangue', 'Analisi delle Urine');
chimica = ['i' 'c' 'u'];

%PARTE RELATIVA ALLA CHIMICA CLINICA DEL SANGUE
if (chimica(immunometria) == 'c')
nomianalisi = {'Azotemia (mg/dl)', 'Creatininemia (mg/dl)', 'Uricemia o
Acido Urico (mg/dl)', ...
'Sodio (mg/dl)', 'Potassio (mg/dl)', 'Cloro (mg/dl)', 'Fosforo
(mg/dl)', 'Calcio (mg/dl)'};
%sesto = inputdlg({'Sesso (M/F)'});
scelta = menu('Seleziona il sesso', 'Maschio', 'Femmina');
sessscelta = ['M' 'F'];
nascita = inputdlg({'Anno Di Nascita Paziente: '});

%Inserimento Peso Corporeo
peso_corporeo = inputdlg({'Inserire Peso Corporeo del Paziente: '});
peso = str2double(peso_corporeo);

%Inserimento della data corrente del sistema:
data = date;
[anno, mese, giorno] = datevec(data, 'dd-mmm-yyyy');

anno_nascita = str2double(nascita{1});
eta_paziente = anno - anno_nascita;

%Valori di default da inserire nella funzione 'analisi' di
def = {'Vuoto', 'Vuoto', 'Vuoto', 'Vuoto', 'Vuoto', 'Vuoto', ...
'Vuoto', 'Vuoto'};
analisi = inputdlg(nomianalisi, 'Dati', 1, def);

%Vettori con i valori limite per ogni singola patologia adulti:
high_uomo=[50 1.25 7 146 5.1 110 4.5 10.5];
low_uomo=[20 0.66 3.5 135 3.5 95 3 8.5];

high_donna=[50 1.04 6 146 5.1 110 4.5 10.5];
low_donna=[20 0.52 2.6 135 3.5 95 3 8.5];

%Vettori con i valori limite per ogni singola patologia ragazzi:
high_bambino=[50 1.25 7 146 5.1 110 4.5 10.5];
low_bambino=[20 0.66 3.5 135 3.5 95 3 8.5];

high_bambina=[50 1.04 6 146 5.1 110 6.5 10.5];
low_bambina=[20 0.52 2.6 135 3.5 95 4.5 8.5];

%Vettori con i valori limite per ogni singola patologia anziani:
high_anziano=[50 1.25 7 146 5.1 110 6.5 10.5];
low_anziano=[20 0.66 3.5 135 3.5 95 4.5 8.5];

```

```

high_anziana=[50 1.04 6 146 5.1 110 4.5 10.5];
low_anziana=[20 0.52 2.6 135 3.5 95 3 8.5];

%Calcolo EGFR solo se c'è la Creatinina
if (strcmp(analisi{2}, 'Vuoto') == 0)

creatinina = str2double(analisi{2});

%----- VALORI DI EGFR -----
-----
%EGFR per uomo con età inferiore ai 75 anni
if (sessscelta(scelta) == 'M' && eta_paziente < 75)
    egfr = ((140 - eta_paziente) * peso) / (72 * creatinina);
end

%EGFR per donna con età inferiore ai 75 anni
if (sessscelta(scelta) == 'F' && eta_paziente < 75)
    egfr = ((140 - eta_paziente) * peso * 0.85) / (72 *
creatinina);
end

%Scelta per pazienti con età superiore ai 75 anni
if (eta_paziente > 75)
    altro = menu('Età superiore ai 75 anni; Test NON accurato.
Procedere comunque? ', 'Si', 'No');
    test = ['S' 'N'];
    if (test(altro) == 'S')

        %EGFR per uomo con età superiore ai 75 anni
        if (sessscelta(scelta) == 'M')
            egfr = ((140 - eta_paziente) * peso) / (72 * creatinina);
        end

        %EGFR per donna con età superiore ai 75 anni
        if (sessscelta(scelta) == 'F')
            egfr = ((140 - eta_paziente) * peso * 0.85) / (72 *
creatinina);
        end
    end
end

end

%Valori di panico per Creatinina e Azotemia
if ((strcmp(analisi{2}, 'Vuoto') == 0 || strcmp(analisi{1}, 'Vuoto')
== 0)...
    || (strcmp(analisi{2}, 'Vuoto') == 0 && strcmp(analisi{1},
'Vuoto') == 0))
    crea = str2double(analisi{2});
    if (crea >= 5)
        errordlg('ATTENZIONE. Valori di panico per Creatinina', '');
        return;
    end

azot = str2double(analisi{1});
if (azot >= 200)
    errordlg('ATTENZIONE. Valori di panico per Azotemia', '');
    return;
end

```

```

end

end

%Controllo congruità Azotemia Bassa e Creatinina Alta
if (strcmp(analisi{1}, 'Vuoto') == 0 && ...
    strcmp(analisi{2}, 'Vuoto') == 0)

    azotemia = str2double(analisi{1});
    creatinina = str2double(analisi{2});

    if ((azotemia < high_uomo(1) || azotemia < high_donna(1) || ...
        azotemia < high_bambino(1) || azotemia < high_bambina(1)
    ||...
        azotemia < high_anziano(1) || azotemia < high_anziana(1))
    && (creatinina > high_uomo(2) || creatinina > high_donna(2) || ...
        creatinina > high_bambino(2) ||...
        creatinina > high_bambina(2) || creatinina >
    high_anziano(2)...
        || creatinina > high_anziana(2)))
        warndlg('Ricontrollare. Congruità non verificata. Azotemia
    Bassa e Creatinina Alta.');
```

```

    return;
end

    if (((creatinina < high_uomo(2) || creatinina < high_donna(2) ||
    ...
        creatinina < high_bambino(2) ||...
        creatinina < high_bambina(2) || creatinina <
    high_anziano(2)...
        || creatinina < high_anziana(2))) && (azotemia >
    high_uomo(1) || azotemia > high_donna(1) || ...
        azotemia > high_bambino(1) || azotemia > high_bambina(1)
    ||...
        azotemia > high_anziano(1) || azotemia > high_anziana(1)))
        warndlg('Ricontrollare. Congruità non verificata. Azotemia
    alta e Creatinina bassa.');
```

```

    return;
end
end

%PER ENTRARE IN QUESTO CICLO DEVONO ESISTERE ALMENO O AZOTEMIA O
CREATININA
if ((strcmp(analisi{1}, 'Vuoto') == 0 || strcmp(analisi{2},
'Vuoto')...
    == 0) || (strcmp(analisi{1}, 'Vuoto') == 0 && ...
    strcmp(analisi{2}, 'Vuoto') == 0))
if ((str2double(analisi{1}) < 200 || str2double(analisi{2}) < 5) ||...
    (str2double(analisi{1}) < 200 && str2double(analisi{2}) <
5))

for i = 1 : length(analisi)

    if (strcmp(analisi{i}, 'Vuoto') == 0)
        intero = str2double(analisi{i});

        %Condizioni di verifica dei parametri per pazienti Adulti dai
        %14 anni ai 50 anni

```

```

if (gt(eta_paziente, 14) == 1 && lt(eta_paziente, 50) == 1)
if(sessscelta(scelta) == 'M')
if ((gt(intero, high_uomo(i)) == 1 || (lt(intero,...
    low_uomo(i)) == 1))
    warndlg(['Valori fuori norma (Uomo) per: ', (nomianalisi{i})],
''');
else
    msgbox ('Valori nella norma per Uomo');
end
end

if(sessscelta(scelta) == 'F')
if ((gt(intero, high_donna(i)) == 1 || (lt(intero,...
    low_donna(i)) == 1))
    warndlg(['Valori fuori norma (Donna) per: ',
(nomianalisi{i})], '');
else
    msgbox ('Valori nella norma per Donna');
end
end
end

%Condizioni di verifica dei parametri per bambini
if (lt(eta_paziente, 14) == 1)
if(sessscelta(scelta) == 'M')
if ((gt(intero, high_bambino(i)) == 1 || (lt(intero,...
    low_bambino(i)) == 1))
    warndlg(['Valori fuori norma (Bambino) per: ',
(nomianalisi{i})], '');
else
    msgbox ('Valori nella norma per Bambino');
end
end

if(sessscelta(scelta) == 'F')
if ((gt(intero, high_bambina(i)) == 1 || (lt(intero,...
    low_bambina(i)) == 1))
    warndlg(['Valori fuori norma (Bambina) per: ',
(nomianalisi{i})], '');
else
    msgbox ('Valori nella norma per Bambina');
end
end
end

%Condizioni di verifica dei parametri per Anziani
if (gt(eta_paziente, 50) == 1)
if(sessscelta(scelta) == 'M')
if ((gt(intero, high_anziano(i)) == 1 || (lt(intero,...
    low_anziano(i)) == 1))
    warndlg(['Valori fuori norma (Anziano) per: ',
(nomianalisi{i})], '');
else
    msgbox ('Valori nella norma per Anziano');
end
end

if(sessscelta(scelta) == 'F')
if ((gt(intero, high_anziana(i)) == 1 || (lt(intero,...

```

```

        low_anziana(i)) == 1))
        warndlg(['Valori fuori norma (Anziana) per: ',
(nomianalisi{i})], '');
    else
        msgbox ('Valori nella norma per Anziana');
    end
end
end
end
end
end
end
end

%-----
---
%Controllo supplementare per Creatininemia ed Azotemia per verifica
%della presenza di Insufficienza Renale, FUNZIONA SOLO SE CI SONO
ENTRAMBI
%I PARAMETRI:

if (strcmp(analisi{1}, 'Vuoto') == 0 &&...
    strcmp(analisi{2}, 'Vuoto') == 0)

choice = menu('Effettuare controllo diagnosi con EGFR?', 'Si', 'No');
controllo = ['S' 'N'];
if (controllo(choice) == 'S')

    azotemia = str2double(analisi{1});

    %Controllo per AZOTEMIA e CREATININA
    if (azotemia > high_uomo(1) || azotemia > high_donna(1) || ...
        azotemia > high_bambino(1) || azotemia > high_bambina(1)
    ||...
        azotemia > high_anziano(1) || azotemia > high_anziana(1))
        warndlg('Azotemia più alta del normale, approfondire il
risultato.', '');
    end

    if (azotemia < low_uomo(1) || azotemia < low_donna(1) || ...
        azotemia < low_bambino(1) || azotemia < low_bambina(1)
    ||...
        azotemia < low_anziano(1) || azotemia < low_anziana(1))
        warndlg('Azotemia più bassa del normale, possibile dieta
Ipoproteica', '');
    end

    if ((creatinina > high_uomo(2) || creatinina > high_donna(2) ||
...
        creatinina > high_bambino(2) ||...
        creatinina > high_bambina(2) || creatinina >
high_anziano(2)...
        || creatinina > high_anziana(2)) || (creatinina <
low_uomo(2) || creatinina < low_donna(2) || ...
        creatinina < low_bambino(2) ||...
        creatinina < low_bambina(2) || creatinina <
low_anziano(2)...
        || creatinina < low_anziana(2)))

```

```

%Controllo utilizzando EGFR
if (egfr > 60)
    warndlg({'Assenza di patologia. Ricontrollare. EGFR
maggiore di 60 ml/min' 'EGFR' num2str(egfr)});
else
    warndlg('Sospetta Insufficienza Renale', '');

    percentuale = menu('Effettuare Calcolo percentuale?',
'Si', 'No');
    calcolo = ['S' 'N'];

    if(calcolo(percentuale) == 'S')

        if (egfr < 60)
            calc_percent = (60 - egfr) / 60;
            percent = floor (sqrt(calc_percent) * 100);
            msgbox({'EGFR' num2str(egfr) 'Percentuale'
num2str(percent) '%'});
        else
            percent = 0;
            msgbox({'EGFR' num2str(egfr) 'Percentuale'
num2str(percent) '%'});
        end

        i = 1;
        while (i == 1)

            inserimento = menu('Reinserire Creatinina per
calcolo percentuale?', 'Si', 'No');
            nuovo = ['S' 'N'];

            if (nuovo(inserimento) == 'S')
                nuovo_crea = inputdlg({'Creatinina (mg/dl)', 'Peso
corporeo (kg)'});
                creatinina = str2double(nuovo_crea{1});
                peso = str2double(nuovo_crea{2});

                %EGFR per uomo
                if (sessscelta(scelta) == 'M')
                    egfr = ((140 - eta_paziente) * peso) / (72 *
creatinina);
                end

                %EGFR per donna
                if (sessscelta(scelta) == 'F')
                    egfr = ((140 - eta_paziente) * peso * 0.85) / (72 *
creatinina);
                end

                if (egfr < 60)
                    calc_percent = (60 - egfr) / 60;
                    percent = floor (sqrt(calc_percent) * 100);
                    msgbox({'EGFR' num2str(egfr) 'Percentuale'
num2str(percent) '%'});
                else
                    percent = 0;
                    msgbox({'EGFR' num2str(egfr) 'Percentuale'
num2str(percent) '%'});

```



```

        end
        else
            i = 0;
        end
    end
end
end

end

end
end
end

%PARTE RELATIVA ALL'IMMUNOMETRIA
if (chimica(immunometria) == 'i')
    nomianalisi = {'Paratormone (PTH) (pg/ml)', 'Calcio (mg/dl)'};
    def = {'Vuoto', 'Vuoto'};
    analisi = inputdlg(nomianalisi, 'Dati', 1, def);

    valalti = [63.3 10.5];
    valbassi = [11 8.5];

    if (strcmp(analisi{1}, 'Vuoto') == 0)

        pth = str2double(analisi{1});

        if (pth > valbassi(1) && pth < valalti(1))
            msgbox('PTH nella norma');
            return;
        end

        if (strcmp(analisi{2}, 'Vuoto') == 1)
            msgbox('Per proseguire è richiesta la presenza del calcio.
Richiedere Calcio.');
```

```

            return;
        else
            calcio = str2double(analisi{2});
        end

        %Valori di panico per il Calcio
        if (calcio >= 13 || calcio <= 6.6)
            errordlg ('Attenzione. Valori di Panico per il Calcio');
            return;
        end

        if (pth < valbassi(1))
            msgbox('Altre patologie, Approfondire');
        end

        if (pth > valalti(1))

            %Calcio nella norma
            if (calcio >= valbassi(2) && calcio <= valalti(2))
                warndlg('Sospetta Nefrolitiasi o Insufficienza Renale,
Approfondire', '');
            end
        end
    end
end

```

```

%Calcio fuori norma
if (calcio > valalti(2)) %In precedenza era VALALTI(2)
    msgbox('Altre patologie, Approfondire', '');
end

if (calcio < valbassi(2))
    warndlg('Sospetta Insufficienza Renale', '');

end

end
end
end

%PARTE RELATIVA ALLE ANALISI DELLE URINE
if (chimica(immunometria) == 'u')

    nomianalisi = {'Proteinuria (mg/dl)', 'Colesterolo (mg/dl)',
'Creatinina (mg/dl)'};
    def = {'Vuoto', 'Vuoto', 'Vuoto'};
    analisi = inputdlg(nomianalisi, 'Dati', 1, def);

    valorialti = [100 220 1.25];
    valoribassi = [50 160 0.7];

    if (strcmp(analisi{1}, 'Vuoto') == 0)

        proteinuria = str2double(analisi{1});

        if(proteinuria > valorialti(1) || proteinuria <
valoribassi(1))

            warndlg('Valori fuori norma per Proteinuria');

            influenza = menu('Il paziente ha avuto sintomi influenzali o
Cistite?', 'Si', 'No');
            cistite = ['S' 'N'];

            if (cistite(influenza) == 'N')

                if (strcmp(analisi{2}, 'Vuoto') == 0 && strcmp(analisi{3},
'Vuoto') == 0)

                    colesterolo = str2double(analisi{2});
                    creatinina = str2double(analisi{3});

                    if (colesterolo < valorialti(2) && colesterolo >
valoribassi(2))
                        msgbox('Valori nella norma per Colesterolo');
                    else
                        warndlg('Valori fuori norma per Colesterolo');
                    end

                    if (creatinina < valorialti(3) && creatinina >
valoribassi(3))

```

```

        msgbox('Valori nella norma per Creatinina');
    else
        warndlg('Valori fuori norma per Creatinina');
    end

    if (proteinuria > valorialti(1) && colesterolo >
valorialti(2)...
        && creatinina < valoribassi(3))

        errordlg('Sospetta Nefrosi Diabetica', '');
    else
        msgbox('Si esclude Nefrosi Diabetica.
Approfondire');
    end
    else
        msgbox('Per proseguire è richiesta la presenza di
Colesterolo e Creatinina. Richiedere.');
```

*Riferimenti bibliografici*

- [1] Norma ISO/DIS 15189 “Gestione della qualità nei laboratori di analisi cliniche”;
- [2] M. Prandella, G. Casiraghi, “La risposta – referto di laboratorio”;
- [3] R. Colombo, “L’ABC degli esami di laboratorio”, Ed. Il Giorno, 2005;
- [4] M. A. Madkour and M. Roushdy, “Methodology for Medical Diagnosis based on Fuzzy Logic”, Egyptian Computer Science Journal, Vol. 26, n. 1, January 2004;
- [5] F. Carle, “Limiti decisionali e algoritmi diagnostici”.