

Sveučilišni diplomski studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike
Kolegij: Medicinska informatika u kliničko-laboratorijskoj dijagnostici
(MIKLD 2014./15.)

Martina Mavrinac

Probir u kliničko laboratorijskim istraživanjima



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Cilj probira

- Prepoznati pojedince s rizikom razvijanja bolesti prije razvijanja simptoma
- Primarna prevencija



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Načelo probira

U skupu naizgled zdravih osoba, prepoznavanje pojedinaca s dostatnim rizikom razvijanja određenog poremećaja koji opravdava posljedične dijagnostičke pretrage ili u određenim okolnostima, izravno preventivno djelovanje. *Wald i Cuckle 1989.*



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Uvjeti probira prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO)

1. Važan zdravstveni problem
2. Postojanje terapije
3. Dostupnost ustanove za dijagnozu i liječenje
4. Postojanje latentne faze bolesti
5. Postojanje dijagnostičke pretrage koja omogućava otkrivanje bolesti u vrlo ranoj stupnju razvoja te bolesti
6. Prihvatanje dijagnostičkog postupka od strane stanovništva



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Uvjeti probira prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO)

7. Razumijevanje prirodnog tijeka bolesti
8. Dogovoreni terapijski protokoli
9. Ekonomska uravnoteženost (ukupni troškovi dijagnostike trebaju biti uravnoteženi u odnosu na troškove liječenja)
10. Kontinuiranost probirnog programa, a ne jednokratni projekt

(Willson, 1968.)



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Primjeri

- Rano otkrivanje raka
- Prevencija vaskularnih bolesti
- Rano otkrivanje fenilketonurije i kongenitalne hipotireoze
- Rano otkrivanje Downovog sindroma



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Dijagnostička točnost

- Definira se kao diskriminacijska sposobnost pretrage da razlikuje dva stanja ili osobine
 - najčešće zdravlje i bolest
 - Ili
 - različite stadije bolesti ili stanja
- Diskriminacijska sposobnost dijagnostičkih pretraga može se izraziti kvantitativno mjerama dijagnostičke točnosti



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Mjere dijagnostičke točnosti

- Osjetljivost
- Specifičnost
- Pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti
- Omjer vjerojatnosti
- Površina ispod ROC krivulje
- Učinkovitost
- Youdenov indeks
- Dijagnostički omjer izgleda



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Osjetljivost i specifičnost

- **Osjetljivost** je vjerojatnost točnog otkrivanja bolesti
 - Proporcija stvarno pozitivnih u populaciji bolesnih osoba
- **Specifičnost** je vjerojatnost točnog zaključivanja da bolesti nema
 - Proporcija stvarno negativnih u populaciji zdravih osoba

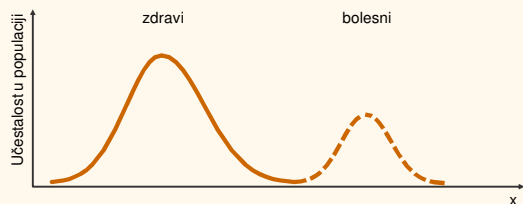


Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Osjetljivost i specifičnost

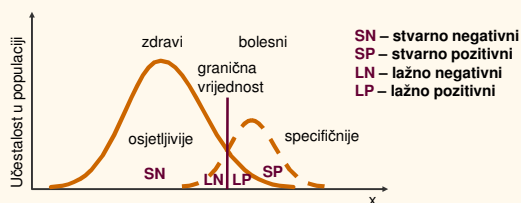
- U idealnim uvjetima su 100%



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Osjetljivost i specifičnost



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Izračunavanje osjetljivosti i specifičnosti

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	Stvarno pozitivan (SP)	Lažno pozitivan (LP)
-	Lažno negativan (LN)	Stvarno negativan (SN)

$$\text{Osjetljivost} = \frac{SP}{(SP + LN)}$$

$$\text{Specifičnost} = \frac{SN}{(SN + LP)}$$



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Primjer izračunavanja osjetljivosti

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	57	4
-	3	78
Ukupno	60	82

$$\text{Osjetljivost} = \text{SP} / (\text{SP} + \text{LN})$$

$$\text{Osjetljivost} = 57 / (57 + 3) = 57 / 60 = 0,95 \text{ ili } 95\%$$

SNOOUT (high sensitivity rules out)



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Primjer izračunavanja specifičnosti

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	57	4
-	3	78
Ukupno	60	82

$$\text{Specifičnost} = \text{SN} / (\text{SN} + \text{LP})$$

$$\text{Specifičnost} = 78 / (78 + 4) = 78 / 82 = 0,95 \text{ ili } 95\%$$

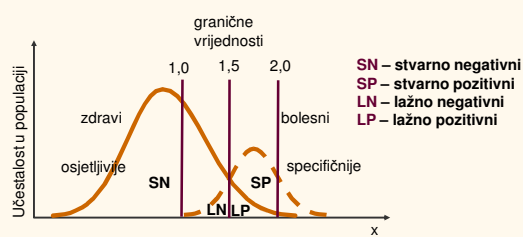
SPIN (high specificity rules in)



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Osjetljivost i specifičnost II



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Primjer izračunavanja osjetljivosti II

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	59	24
-	1	58
Ukupno	60	82

Granična vrijednost = 1,0

$$\text{Osjetljivost} = \text{SP} / (\text{SP} + \text{LN})$$

$$\text{Osjetljivost} = 59 / (59 + 1) = 59 / 60 = 0,98 \text{ ili } 98\%$$



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Primjer izračunavanja specifičnosti II

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	59	24
-	1	58
Ukupno	60	82

Granična vrijednost = 1,0

$$\text{Specifičnost} = \text{SN} / (\text{SN} + \text{LP})$$

$$\text{Specifičnost} = 58 / (58 + 24) = 58 / 82 = 0,71 \text{ ili } 71\%$$



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Primjer izračunavanja osjetljivosti III

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	47	1
-	13	81
Ukupno	60	82

Granična vrijednost = 2,0

$$\text{Osjetljivost} = \text{SP} / (\text{SP} + \text{LN})$$

$$\text{Osjetljivost} = 47 / (47 + 13) = 47 / 60 = 0,78 \text{ ili } 78\%$$



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Primjer izračunavanja specifičnosti II

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	47	1
-	13	81
Ukupno	60	82

Granična vrijednost = 2,0

$$\text{Specifičnost} = \text{SN} / (\text{SN} + \text{LP})$$

$$\text{Specifičnost} = 81 / (81 + 1) = 81 / 82 = 0,99 \text{ ili } 99\%$$

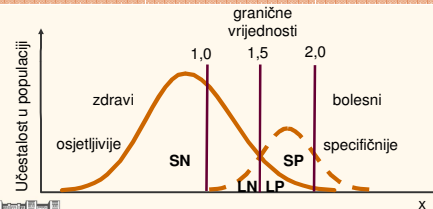


Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Osjetljivost i specifičnost II

Granične vrijednosti	Osjetljivost	Specifičnost
1,0	98	71
1,5	95	95
2,0	78	99



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Zlatni standard

- Najbolja raspoloživa pretraga za otkrivanje određene bolesti
- Specifičnost i osjetljivost novih pretraga uspoređuje se sa zlatnim standardom
- Ali zlatni standard nije 100% točan
- *Primjer:* biopsija kao zlatni standard
 - Vrlo specifična
 - Manje osjetljiva, visoka mogućnost LN rezultata (zbog mogućnosti promašivanja tumorskih stanica)



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Pitanja

1. *Kada je bolje koristiti visoko specifičnu pretragu, a kada visoko osjetljivu?*

- **Visoko specifične pretrage:**
 - kod ozbiljnih neizlječivih stanja
 - za visokorizičnu ili skupu pretragu
 - ukoliko bi lažno pozitivan rezultat uzrokovao teške psihološke ili fizičke probleme (*SPIN*)
- **Visoko osjetljive pretrage:**
 - kod ozbiljnih izlječivih stanja
 - kada se moraju se izbjeći lažno negativni rezultati (*SNOUT*)



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Pitanja

2. *Koji su problemi pri visokoj stopi lažno negativnih, a koji kod visoke stope lažno pozitivnih rezultata?*

- **LN:**
 - manje učinkovito prepoznavanje bolesti
 - zakašnjelo liječenje
- **LP:**
 - zdrave osobe podvrgnute nepotrebnim pretragama i liječenju



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Prediktivna vrijednost

- Vjerojatnost da će osoba s pozitivnim rezultatom biti zaista bolesna naziva se **pozitivna prediktivna vrijednost**
- Vjerojatnost da će osoba s negativnim rezultatom biti zaista bez te bolesti naziva se **negativna prediktivna vrijednost**



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Prediktivna vrijednost

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	Stvarno pozitivan (SP)	Lažno pozitivan (LP)
-	Lažno negativan (LN)	Stvarno negativan (SN)

Pozitivna prediktivna vrijednost = $SP/(SP + LP)$

Negativna prediktivna vrijednost = $SN/(SN + LN)$



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV)

- Vjerojatnost da će osoba s pozitivnim rezultatom biti zaista bolesna

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	57	4
-	3	78
Ukupno	60	82

$PPV = SP/(SP + LP)$

$PPV = 57/(57 + 4) = 57/61 = 0,93$ ili 93%



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Negativna prediktivna vrijednost (NPV)

- Vjerojatnost da će osoba s negativnim rezultatom biti zaista zdrava

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	57	4
-	3	78
Ukupno	60	82

$NPV = SN/(SN + LN)$

$NPV = 78/(78 + 3) = 78/81 = 0,96$ ili 96%



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Prevalencija i prediktivne vrijednosti

- Prevalencija bolesti utječe na prediktivne vrijednosti
- Povećanje prevalencije bolesti uzrokuje višu PPV i nižu NPV
 - Veći broj stvarno pozitivnih u odnosu na lažno pozitivne
- Smanjenje prevalencije bolesti uzrokuje nižu PPV i višu NPV
 - Broj lažno pozitivnih rezultata je veći od broja stvarno pozitivnih rezultata



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Prevalencija i prediktivne vrijednosti – primjer I

- Povećanjem prevalencije bolesti povećava se vjerojatnost da će osoba s pozitivnim rezultatom biti zaista bolesna

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	57	4
-	3	78
Ukupno	60	82

Prevalencija bolesti 42%

PPV = 93% NPV = 96%

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	570	4
-	30	78
Ukupno	600	82

Prevalencija bolesti 88%

PPV = 99% NPV = 72%



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Prevalencija i prediktivne vrijednosti – primjer II

- Smanjenjem prevalencije bolesti povećava se vjerojatnost da će osoba s negativnim rezultatom biti zaista zdrava

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	57	4
-	3	78
Ukupno	60	82

Prevalencija bolesti 42%

PPV = 93% NPV = 96%

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	57	40
-	3	780
Ukupno	60	820

Prevalencija bolesti 6,8%

PPV = 59% NPV = 99,6%



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Prevalencija NE utječe na osjetljivost i specifičnost

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	57	4
-	3	78
Ukupno	60	82

Prevalencija bolesti 42%
Osjetljivost = 95%
Specifičnost = 95%

Rezultat pretrage	Bolesni	Zdravi
+	57	40
-	3	780
Ukupno	60	820

Prevalencija bolesti 20%
Osjetljivost = 95%
Specifičnost = 95%



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Omjeri vjerojatnosti (LR)

- Omjer vjerojatnosti pozitivnog rezultata u osobe koja ima određenu bolest i vjerojatnost pozitivnog rezultata u osobe koja nema tu bolest
- engl. *likelihood ratio* – LR

LR (za pozitivan rezultat) = osjetljivost/(1-specifičnost)
LR = 0,95/(1-0,95) = 19



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Bayesov teorem

- Koristi omjer vjerojatnosti
 - Kolika je vjerojatnost da je osoba s pozitivnim testom bolesna
- Prethodna vjerojatnost = prevalencija bolesti
- Naknadna vjerojatnost = bolesnikovi simptomi poznati
 - Slična PPV



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Bayesov teorem

Naknadna izglednost bolesti
= prethodna izglednost × LR pozitivnog rezultata testa

Prethodna izglednost
= prethodna vjerojatnost/(1- prethodna vjerojatnost)

Naknadna izglednost
= naknadna vjerojatnost/(1+ naknadna vjerojatnost)

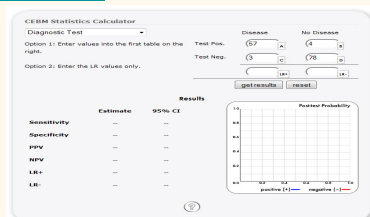


Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



On – line izračun

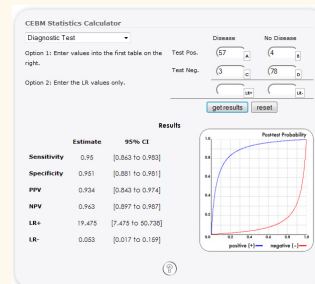
- <http://ktclearinghouse.ca/cebmlpractise/ca/calculators/statscalc>



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



On – line izračun



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Korištena literatura

- Ferenczi E, Muirhead N. Statistika i epidemiologija (doktor u jednom potezu). Medicinska naklada, Zagreb, 2012.
- Principles and practice for screening disease. Dostupno na: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf. Pristupljeno 23. siječnja 2014.
- Petrovečki M, Billić-Zulle L.(ur.) Statistička obradba podataka u biomedicinskim istraživanjima. Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
- Evidence based Medicine. Stat calc. Dostupno na: <http://ktclearinghouse.ca/cebm/practise/ca/calculators/statscalc>. Pristupljeno 23. siječnja 2014.



Hvala na pozornosti.



Zadatak 1.

U tablici su navedeni rezultati dobiveni korištenjem novog testa za utvrđivanje trudnoće. Izračunajte osjetljivost i specifičnost testa.

Pretraga	Trudnoća utvrđena	Trudnoća nije utvrđena
Pozitivna	64	6
Negativna	7	35



Zadatak 2.

Izračunajte pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost testa.

Pretraga	Trudnoća utvrđena	Trudnoća nije utvrđena
Pozitivna	64	6
Negativna	7	35



Zadatak 3.

Kada je bolje koristiti visoko osjetljivu pretragu?

