

## **Medicina di laboratorio**

---

Studia in campioni biologici provenienti dall'uomo (analisi in vitro su: sangue, urine, feci etc) o nell'uomo stesso (analisi in vivo: risonanza magnetica nucleare), quei parametri chimico-fisici e chimici che possono fornire informazioni su processi fisiologici e/o patologici.

# Fisiologia

---

Lo studio scientifico delle funzioni vitali degli organismi viventi, animali e vegetali, in condizioni normali.

# Patologia

---

Studio delle malattie, sia dell'uomo (*p. umana*), sia degli animali (*p. veterinaria*), sia delle piante (*p. vegetale* o *fitopatologia*).

Quadro o processo morboso.

---

È detta "condizione fisiologica" lo stato in cui si verificano le normali funzioni corporee

mentre una condizione patologica è caratterizzata da anomalie che si traducono in malattie.

## **Medicina di laboratorio**

---

Studia in campioni biologici provenienti dall'uomo (analisi in vitro su: sangue, urine, feci etc) o nell'uomo stesso (analisi in vivo: risonanza magnetica nucleare), quei parametri chimico-fisici e chimici che possono fornire informazioni su processi fisiologici e/o patologici.

---

Più i due terzi delle decisioni mediche sono basate su risultati di laboratorio, mentre la spesa per queste attività è inferiore al 5% della spesa sanitaria totale.

*L'informazione di laboratorio ha un elevato valore informativo clinico associato a un spesa quasi irrisoria.*

Il laboratorio ha il compito di assistere il medico:

---

- nella scoperta della malattia o della predisposizione ad essa

- nella conferma dell'ipotesi diagnostica

- nella scelta e nel monitoraggio della terapia

- nella definizione della prognosi

## **Rapporto tra Clinico e laboratorio**

---

### **Test diagnostici richiesti dal medico curante**

A scopo diagnostico

A scopo di follow up della diagnosi o della terapia

A scopo prognostico



## **Rapporto tra Clinico e laboratorio**

---

**Test diagnostici non richiesti dal medico curante**

Screening di popolazione di massa

Screening di popolazione mirato

---

L'attuale definizione di "medicina di laboratorio" indica una disciplina medica complessa che, a scopi didattici, è stata suddivisa in

*Patologia clinica*

*Biochimica clinica*

*Microbiologia clinica*

---

L'attuale definizione di "medicina di laboratorio" indica una disciplina medica complessa che, a scopi didattici, è stata suddivisa in

***Patologia clinica***

*Biochimica clinica*

*Microbiologia clinica*

---

## ***Patologia clinica***

Ematologia

Emocoagulazione

Microscopia clinica

Immunologia

Citodiagnostica e citogenetica

---

***Biochimica clinica***

Enzimologia clinica

Tossicologia clinica

---

***Microbiologia clinica***

Batteriologia, virologia, parassitologia e micologia

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

---

Nella pratica clinica, il risultato di un test di laboratorio è di solito collocato accanto a un intervallo di valori per tale test

Nella maggior parte dei casi, questo è l'**intervallo** (range) **di riferimento**, che viene considerato spesso l'intervallo di normalità



Popoli divenuti famosi per la loro statura.  
Watussi, che possono crescere fino a 2,10 m  
alti Masai, che superano facilmente 1,80 m  
Pigmei raramente raggiungono 1,50 m





### **Intervallo di riferimento**

Per ottenere un intervallo di riferimento, individui senza malattia e senza trattamento farmacologico donano un campione per il test.

Il 95% centrale dei risultati costituisce l'intervallo di riferimento

### **Intervallo desiderabile**

Per alcuni specifici test di laboratorio non viene raccomandato l'uso dell'intervallo di riferimento classico.

Per tale motivo sono stati sviluppati intervalli di riferimento *desiderabili* o *correlati* alla prognosi, che vengono definiti da gruppi di esperti, i quali associano i risultati dei test di laboratorio al risultato clinico (es. colesterolo)

### **Intervallo terapeutico**

Per alcuni farmaci esiste una finestra terapeutica per fornire un obiettivo al livello sierico che il farmaco deve raggiungere.

Valori inferiori riflettono una inadeguata quantità di farmaco

Valori superiori possono essere associati ad un particolare effetto tossico

In alcuni casi l'intervallo terapeutico non riflette la quantità di farmaco nel sangue, ma l'effetto terapeutico prodotto dal farmaco (es. warfarin)

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

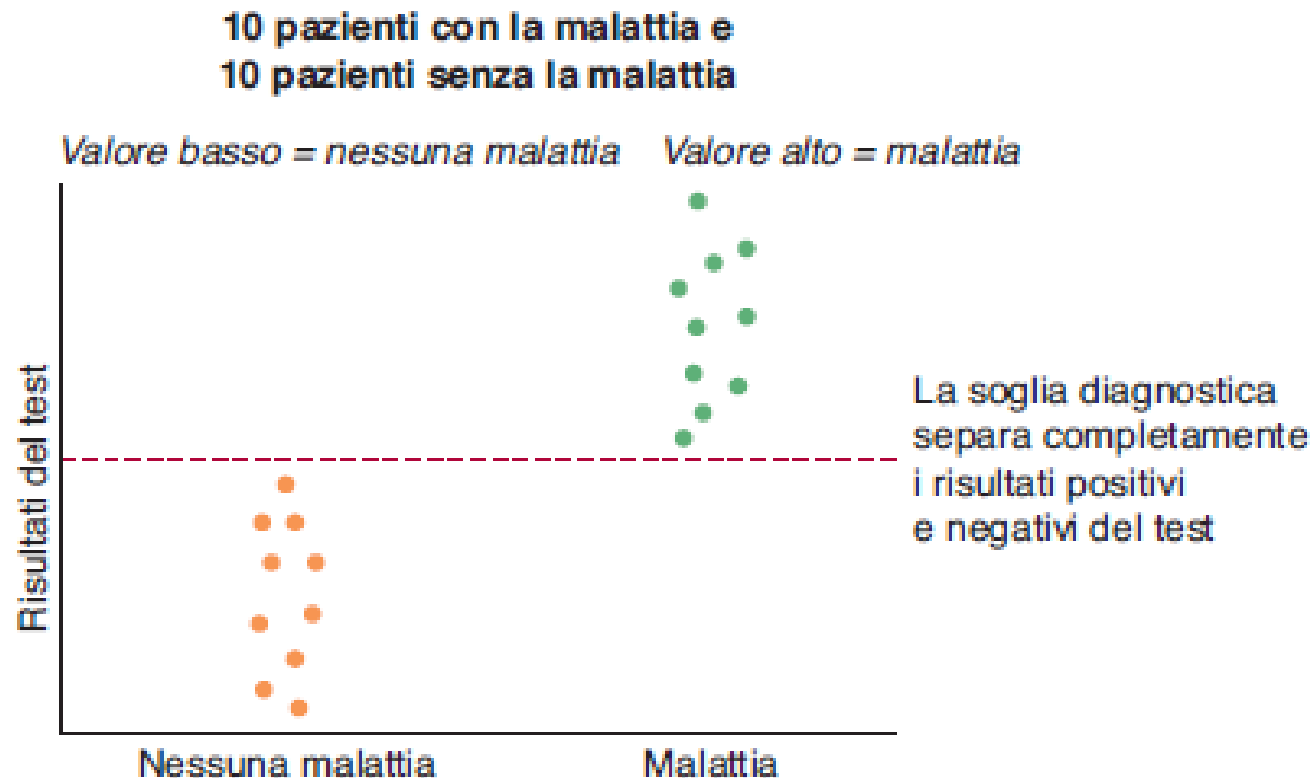
---

Per alcuni test di laboratorio, la presenza della malattia è associata ad un **valore che è al di sopra di una soglia**.

L'uso della troponina come marcatore di infarto miocardico comporta un valore di soglia tale che un livello sopra la soglia è coerente con un'ischemia cardiaca.

Anche per la rilevazione di sostanze d'abuso ogni livello sopra lo zero, come valore soglia, fornisce la prova dell'ingestione di una sostanza illecita.

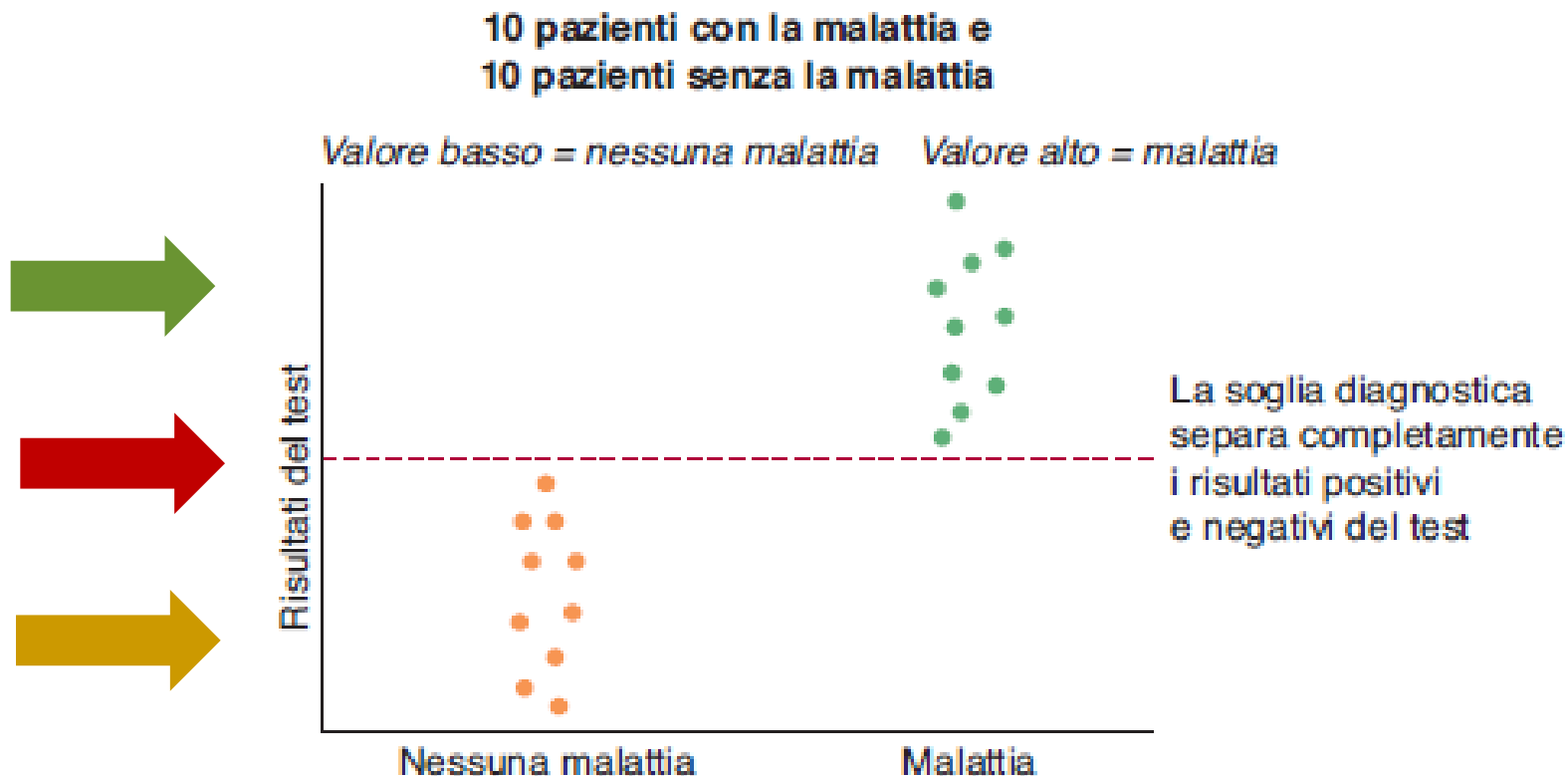
## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati



**FIGURA 1-1** Una situazione clinica in cui la soglia diagnostica separa completamente i soggetti con la malattia da quelli senza la malattia.

# Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

## La necessità di un valore soglia (cut-off) diagnostico



**FIGURA 1-1** Una situazione clinica in cui la soglia diagnostica separa completamente i soggetti con la malattia da quelli senza la malattia.

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

---

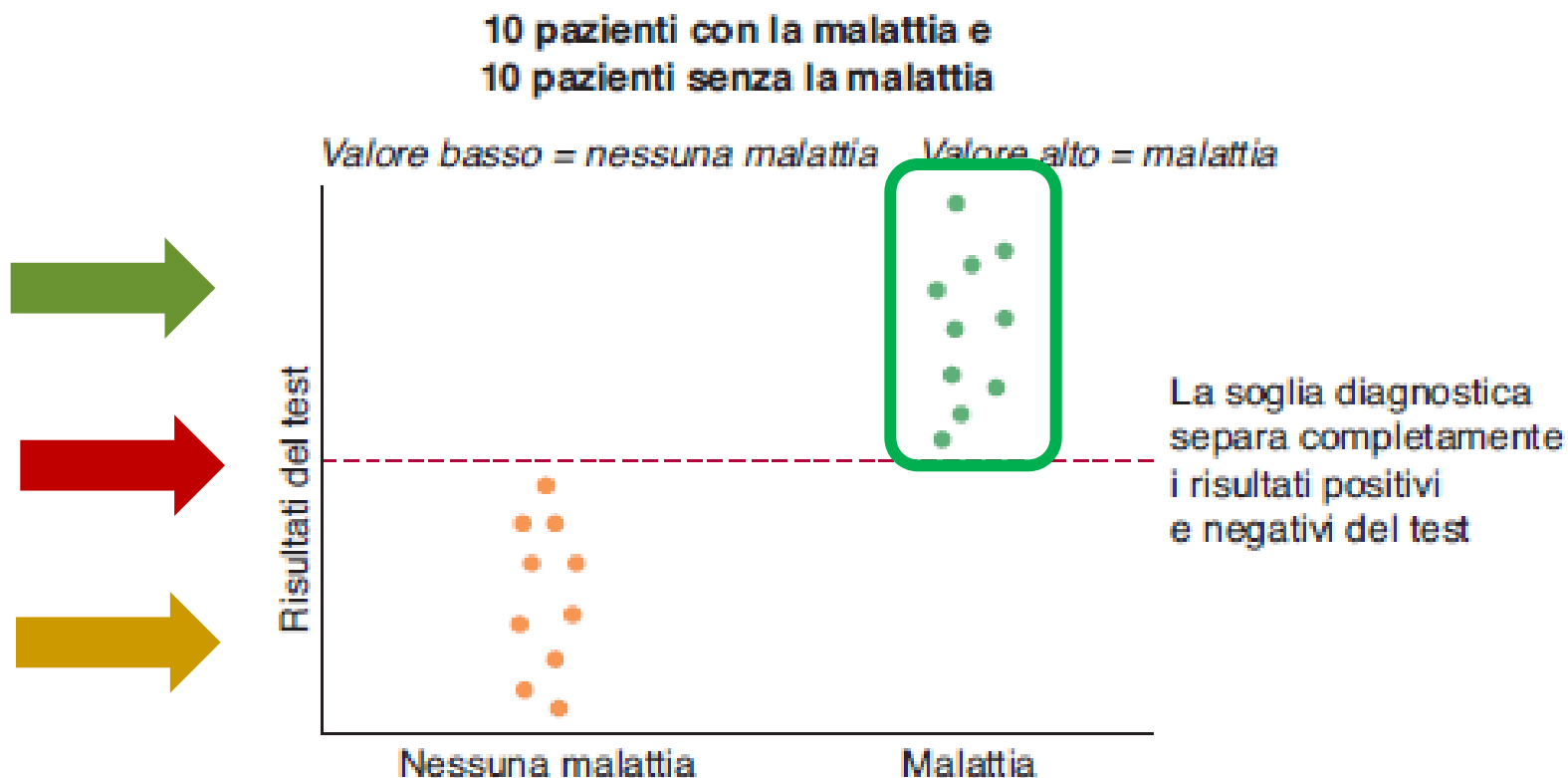
La popolazione di individui che ha la malattia è l'oggetto della **sensibilità**

### **La sensibilità di un test di laboratorio**

è la sua capacità di identificare tutti gli individui con la malattia.

# Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

## La necessità di un valore soglia (cut-off) diagnostico

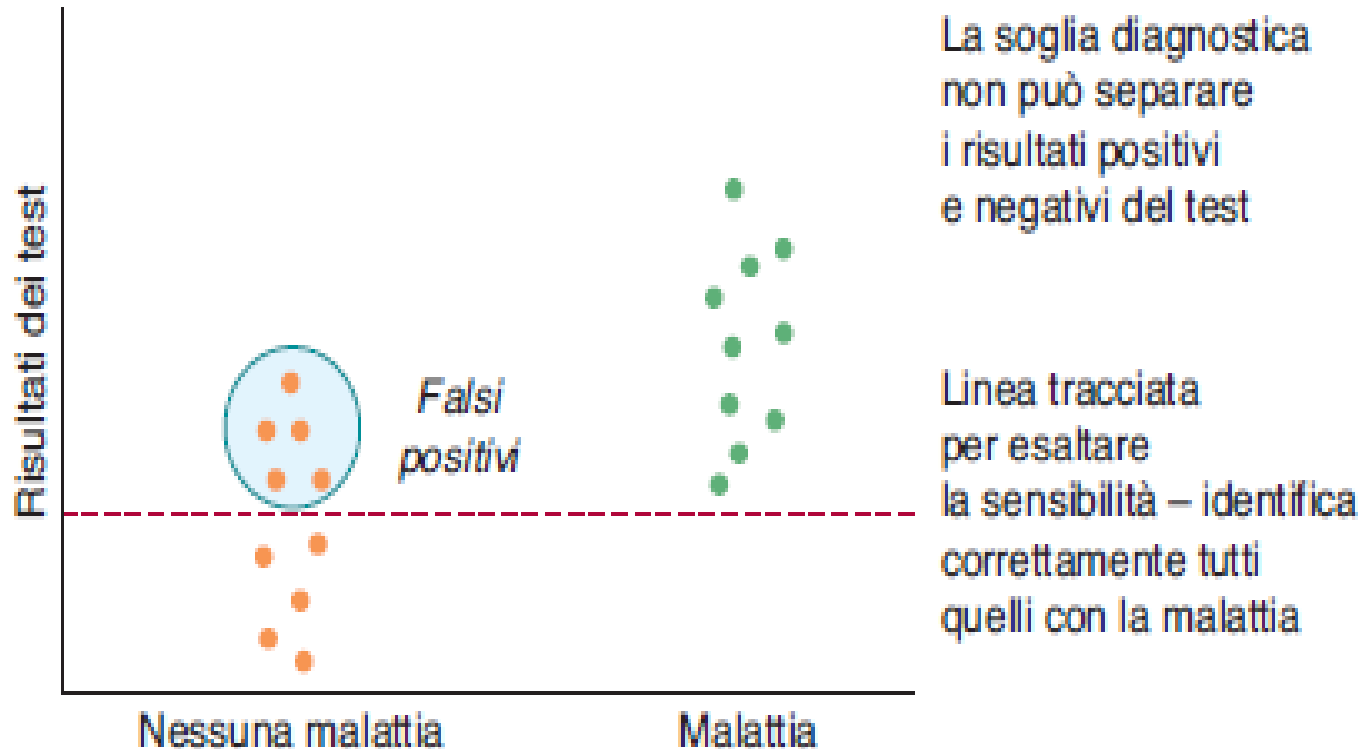


**FIGURA 1-1** Una situazione clinica in cui la soglia diagnostica separa completamente i soggetti con la malattia da quelli senza la malattia.



## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

### La necessità di un valore soglia (cut-off) diagnostico

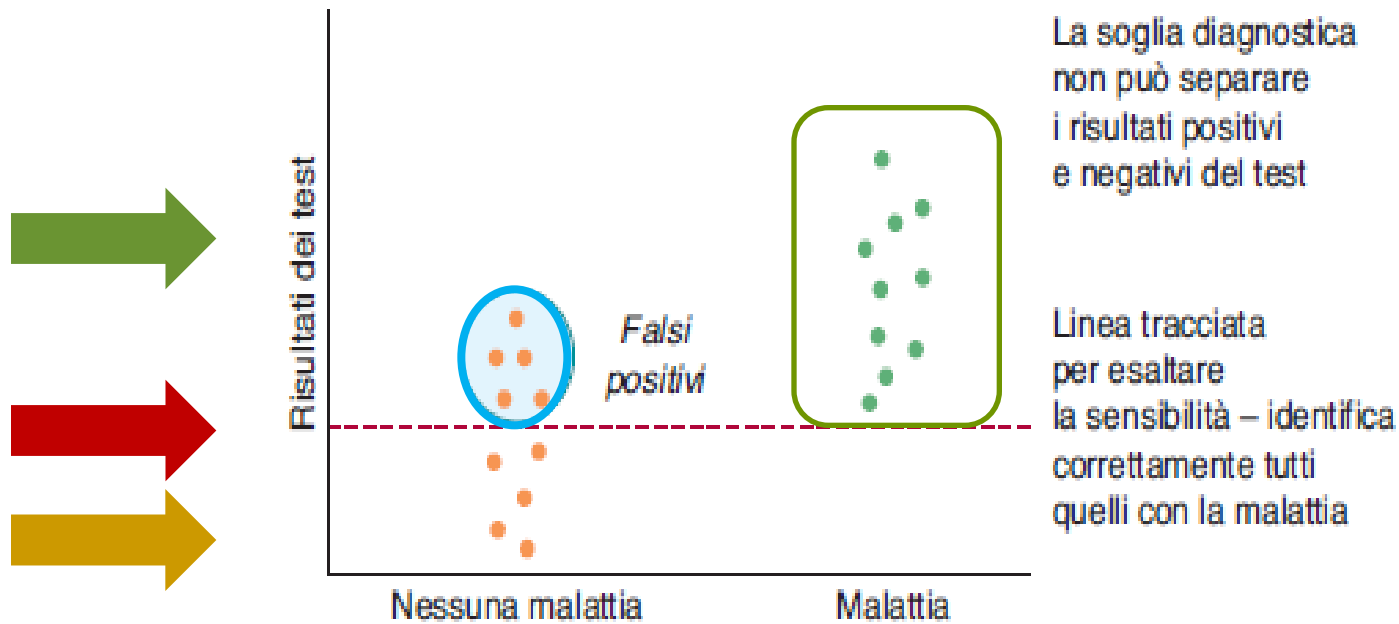


**FIGURA 1-2** Una situazione clinica in cui sia stata selezionata una soglia diagnostica per esaltare la sensibilità.

# Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

## La necessità di un valore soglia (cut-off) diagnostico

Sovrapposizione tra i valori di laboratorio degli individui con malattia e quelli senza malattia. Questo significa che la soglia diagnostica necessariamente classifica in maniera impropria alcuni pazienti generando falsi positivi, falsi negativi o entrambi.



**FIGURA 1-2** Una situazione clinica in cui sia stata selezionata una soglia diagnostica per esaltare la sensibilità.

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

---

La popolazione di individui che ha la malattia è l'oggetto della **sensibilità**

### **La sensibilità di un test di laboratorio**

è la sua capacità di identificare tutti gli individui con la malattia.

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

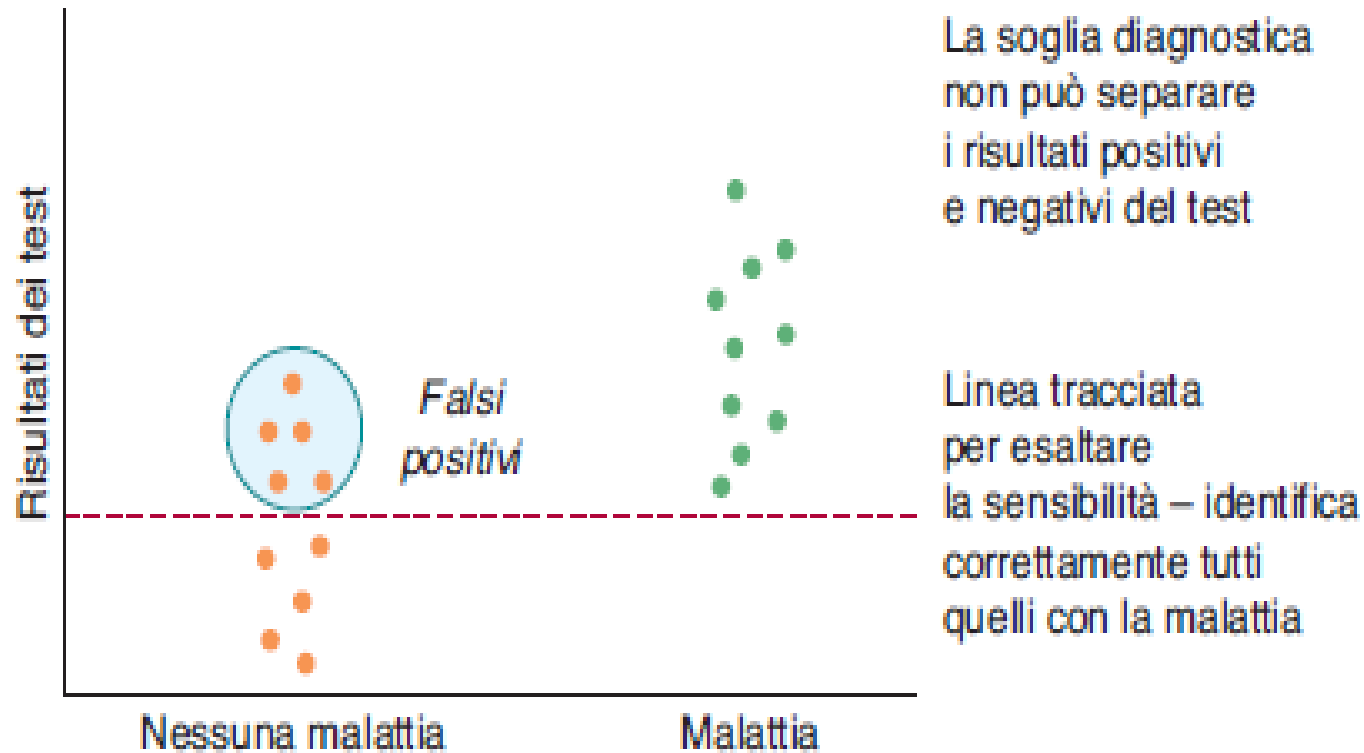
---

La popolazione di individui senza la malattia è l'oggetto della **specificità**

Specificità è un termine statistico che indica l'efficacia di un test nell'identificare correttamente chi non ha la malattia

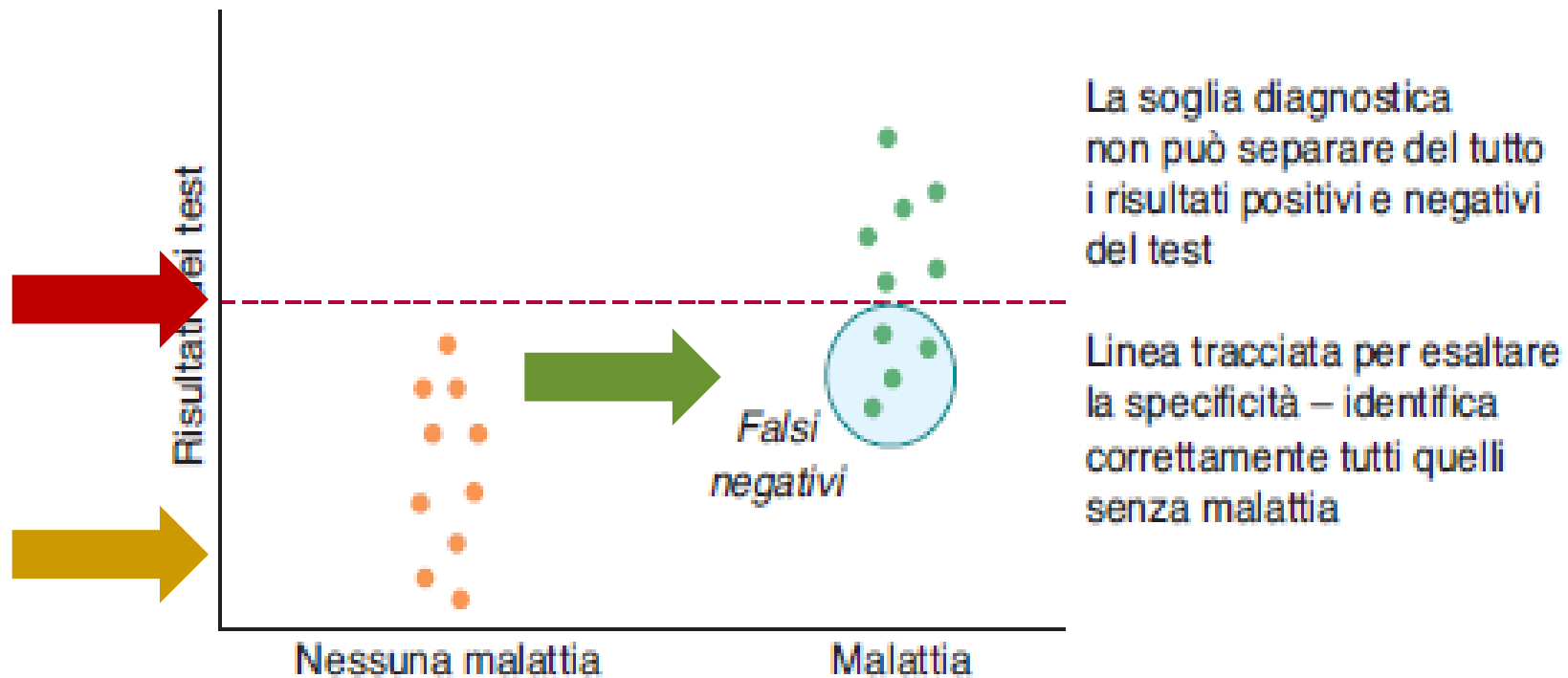
## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

### La necessità di un valore soglia (cut-off) diagnostico



**FIGURA 1-2** Una situazione clinica in cui sia stata selezionata una soglia diagnostica per esaltare la sensibilità.

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

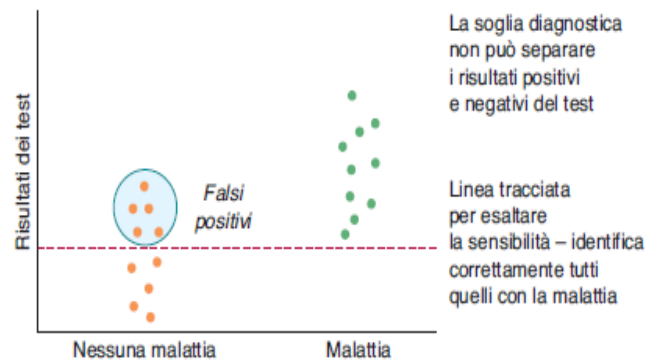


**FIGURA 1-3** Una situazione clinica in cui viene selezionata una soglia diagnostica per esaltare la specificità.

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

Per malattie gravi e curabili, e per le quali esiste un secondo test di laboratorio di conferma, è importante esaltare la sensibilità

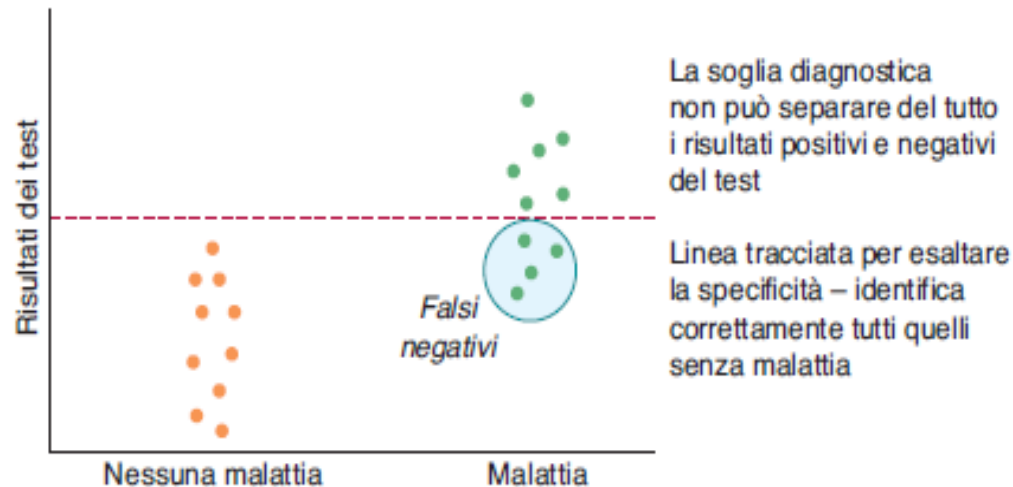
Ad esempio per una diagnosi di AIDS è meglio avere falsi positivi che possano essere successivamente identificati correttamente con un test di conferma



**FIGURA 1-2** Una situazione clinica in cui sia stata selezionata una soglia diagnostica per esaltare la sensibilità.

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

Per malattie gravi e non curabili, un risultato positivo può essere catastrofico, pertanto è preferibile usare una diversa soglia



**FIGURA 1-3** Una situazione clinica in cui viene selezionata una soglia diagnostica per esaltare la specificità.



## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

---

La popolazione di individui con un risultato positivo del test è l'oggetto del **valore predittivo positivo**.

Il valore predittivo positivo di un test di laboratorio indica **la probabilità che un risultato positivo del test identifichi qualcuno con la malattia**.

Il valore predittivo di un test positivo è fortemente influenzato dalla prevalenza della malattia nella zona in cui viene eseguito il test.

Es: un test di screening per HIV è più probabile che sia confermato positivo in una zona in cui gli individui affetti sono molti che in un luogo in cui vi è un solo raro caso. In quest'ultimo, la maggior parte dei test HIV positivi nella fase iniziale di valutazione di un paziente si troveranno ad essere falsi positivi con un test di conferma.

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

---

La popolazione di individui con un risultato negativo del test è l'oggetto del **valore predittivo negativo**.

Il valore predittivo negativo di un test di laboratorio indica la **probabilità che un risultato negativo del test identifichi qualcuno senza la malattia**.

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

---

La **prevalenza** di una malattia riflette il numero dei casi esistenti in una popolazione

L'**incidenza** si riferisce al numero di nuovi casi nell'intervallo di un periodo di tempo

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

---

La **precisione** si riferisce alla capacità di testare un campione e ottenere ripetutamente risultati che siano vicini gli uni agli altri

L'**accuratezza** riflette il rapporto tra il numero ottenuto e il risultato vero

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

La **precisione** si riferisce alla capacità di testare un campione e ottenere ripetutamente risultati che siano vicini gli uni agli altri.

Ciò non significa che la media di questi numeri molto simili sia il numero corretto

L'**accuratezza** riflette il rapporto tra il numero ottenuto e il risultato vero.



Eccellente precisione  
Scarsa accuratezza

**FIGURA 1-5** Una serie di illustrazioni "a bersaglio" che mostrano eccellente o scarsa precisione o accuratezza.

### **Analisi degli errori di laboratorio**

Ci sono tre fasi nelle analisi di laboratorio:

- Fase pre-analitica
- Fase analitica
- Fase post-analitica

### **Analisi degli errori di laboratorio**

#### *Fase pre-analitica*

La maggior parte degli errori di laboratorio si verifica in questa fase per:

Preparazione inadeguata del paziente

Ingestione di farmaci che interferiscono con il test

Provetta sbagliata

Ritardato trasporto del campione al laboratorio

Stoccaggio ad una temperatura non corretta

Raccolta di una inadeguata quantità di sangue in provette contenenti una quantità fissa di anticoagulanti

## Concetti analitici e statistici nell'analisi dei dati

---

Tutti questi errori si verificano **prima** che il campione arrivi per l'analisi e rendono impossibile fornire un risultato che rispecchi veramente la condizione del paziente, indipendentemente da quanto sia grande la precisione analitica all'interno del laboratorio



### **Analisi degli errori di laboratorio**

#### *Fase analitica*

Si verifica quando il campione viene analizzato in laboratorio, sono molto meno comuni dato l'elevato livello di automazione di molti strumenti di laboratorio:

Uso non corretto della strumentazione

Uso di reagenti scaduti

### **Analisi degli errori di laboratorio**

#### *Fase post-analitica*

Inizia quando viene generato il risultato e termina quando il risultato viene riferito al medico. Esempi di errori in questa fase, che sono più comuni degli errori analitici, ma meno comuni degli errori di pre-analitica:

Ritardo nel tempo di inserimento di un risultato completo nel sistema informativo del laboratorio

Riferire i risultati per il paziente sbagliato

# Variabili preanalitiche che influenzano i risultati dei test di laboratorio

---

## **Effetto di**

Età

Sesso

Massa corporea

Preparazione del paziente

Postura

Campioni di sangue venoso, arterioso e capillare

## Variabili preanalitiche che influenzano i risultati dei test di laboratorio

---

Effetto di

### **Età**

Ci sono svariati test di laboratorio che hanno intervalli di normalità diversi per pazienti di diverse età.

I neonati soprattutto hanno molti intervalli di normalità differenti rispetto agli adulti o a bambini più grandi

## Variabili preanalitiche che influenzano i risultati dei test di laboratorio

---

Effetto di

### **Sesso**

Il genere ha un impatto significativo su molti test di laboratorio.

Testosterone ed estradiolo sono esempi evidenti.

Inoltre tra le donne ci sono variazioni nella concentrazione sierica di vari ormoni durante il ciclo mestruale

Effetto di

### **Massa corporea**

La massa muscolare può influenzare il livello di certi composti, come la creatina chinasi nel sangue.

E' anche noto che vi è un aumento del colesterolo con l'obesità, perché il colesterolo è legato alla quantità di grasso corporeo

Effetto di

## **Preparazione del paziente**

Per certi esami di laboratorio, ci sono preparazioni particolari del paziente.

Una delle preparazioni più comuni è il digiuno, di solito da 8 a 12 ore.

Il livello di trigliceridi nel siero può essere influenzato dall'alimentazione, un altro test per il quale è richiesto il digiuno è la glicemia

Effetto di

## **Postura**

Vi è un volume plasmatico inferiore quando il paziente è in posizione verticale perché c'è una raccolta di liquidi nelle parti inferiori del corpo quando si sta in piedi.

Quando il paziente è in posizione supina, c'è un ritorno di liquidi dai tessuti alla circolazione.



## Criteri di non accettabilità dei campioni biologici

identificazione assente

identificazione incompleta

contenitore non integro

prelievo non corretto

quantità insufficiente

rapporto sangue/anticoagulante inadeguato o scorretto

presenza di coaguli

emolisi evidente

conservazione a temperatura non corretta

congelamenti o scongelamenti ripetuti

paziente non a digiuno per esami come glicemia

paziente non sottoposto a regime dietetico previsto

(per esempio sangue occulto)

## **Effetto di**

Campioni di sangue venoso, arterioso e capillare

Il sangue venoso può avere una diversa concentrazione di un composto rispetto al sangue arterioso.

Il miglior esempio è costituito dai gas del sangue che mostrano notevoli differenze tra sangue arterioso e venoso a causa dello scambio di gas nei polmoni.

I valori della glicemia possono differire in modo significativo nei campioni da capillari (punta del dito) e nei campioni di sangue arterioso o venoso

## Interferenze nei test di laboratorio

---

Le interferenze possono portare a valori falsamente alti o falsamente bassi , a seconda della sostanza interferente e del particolare test.

Ci sono tre interferenze principali:

Emolisi, che rende rosso il plasma e il siero

Bilirubina, che rende il plasma e il siero ombreggiati di arancio, verde o marrone

Lipemia, che rende plasma e siero lattescenti

## Interferenze nei test di laboratorio

---

Inoltre ci sono farmaci che colorano plasma e siero, che possono produrre significative interferenze analitiche.

Molti test automatizzati di laboratorio sono spettrofotometrici e quindi dipendono da cambiamenti misurabili nel colore del plasma o del siero dopo una reazione chimica.

Questo è il motivo per cui le alterazioni nel colore del siero o del plasma spesso interferiscono con i risultati dei test di laboratorio.

## Colore del tappo e contenuto delle provette per il prelievo di sangue

Le provette oggi in commercio sono di vario tipo, in rapporto alla quantità di sangue che debbono contenere e alla presenza (o meno) di specifici anticoagulanti



## Colore del tappo e contenuto delle provette per il prelievo di sangue

Colore del tappo	Contenuto
Rosso	Nulla Il campione coagula e il prodotto è il siero
Blu chiaro	Anticoagulante citrato
Viola	Anticoagulante EDTA
Verde	Eparina
Rosso/verde	Nulla, è presente un gel che separa siero o plasma e le cellule dopo centrifugazione
Grigio	Fluoruro (inibitore delle glicolisi per misure ottimali della glicemia) con anticoagulante ossalato
Giallo	Soluzione acido citraico-citrato-destrosio (ACD) che inibisce la coagulazione del sangue e aiuta a preservare le cellule del sangue durante la lavorazione
Blu scuro	Nulla Ma il tubo ha un trattamento speciale per consentire una misurazione accurata di materiali pesanti in tracce

## Colore del tappo e contenuto delle provette per il prelievo di sangue

---

Provetta da 2-4 ml, contenente alcune gocce di sale sodico o potassico dell' etilen-diamino-tetracetico (EDTA)  
*serve per l'esame emocromocitometrico o per il gruppo sanguigno*

Provetta contenente citrato di sodio in rapporto 1:5 con il sangue  
*utilizzata esclusivamente per la determinazione della velocità di eritrosedimentazione (VES)*

Provetta contenente citrato di sodio in rapporto 1:10 con il sangue  
*impiegata per tutte le prove che analizzano il processo della coagulazione del sangue*

## Colore del tappo e contenuto delle provette per il prelievo di sangue

---

Provetta contenente un acceleratore della coagulazione  
(come gel di silicio)  
*viene utilizzata per l'esecuzione di tutti gli esami di chimica-  
clinica*

Provetta senza anticoagulante  
*da impiegare, dopo opportuna centrifugazione, per tutti gli  
esami sierologici*



## Il consenso informato

---

Per il prelievo e la raccolta dei principali liquidi e per l'esecuzione degli esami di laboratorio più comuni non è necessario il consenso informato del soggetto.

Per altre indagini più invasive (esame del midollo osseo, toracentesi, ecc.) è opportuno ottenere il consenso formale del paziente o, in caso di bambini, dei genitori.

---

Il personale infermieristico, amministrativo e tecnico è tenuto, a norma di legge, al segreto professionale.

E' per questo motivo che le risposte degli esami di laboratorio vanno consegnate all'interessato o ad una persona autorizzata dal paziente.

---

## CAMPIONI DI URINA

Campioni standard: su un adeguato campione di urina, al risveglio, a digiuno, in contenitore non sterile ma pulito.

Campioni temporizzati: utilizzabili per una valutazione quantitativa di un costituente normale o patologico delle urine. E' necessario raccoglierle in un periodo predeterminato sempre nel medesimo contenitore; in tal modo è possibile al laboratorio valutare correttamente il volume urinario emesso.

Campioni sterili: necessario per effettuare un esame colturale delle urine (urinocultura). E' necessario un contenitore sterile, appena aperto, con tappo a tenuta completa.

---

## CAMPIONI DI FECI

Esame microscopico: colore (feci rivestite di strie di sangue, colorito piceo), consistenza, presenza di muco o pus o parassiti.

Esame microbiologico: per l'identificazione di batteri responsabili di enteriti acute (salmonella, shigella, vibrione del colera).

Esame parassitologico: per l'identificazione di eventuale parassiti.

Esami chimici: ricerca del sangue occulto, determinazione dei diversi tipi di grassi presenti.

---

### CAMPIONI DI SALIVA

Per ottenerne una adeguata quantità il paziente deve masticare, per alcuni minuti del materiale inerte, come la paraffina. E' possibile determinare le IgA secretorie, il genotipo dei gruppi secretori, farmaci o ormoni.

### CAMPIONI DI ESCREATO

Possono contenere materiale proveniente dalle alte vie respiratorie e vengono sottoposti ad esami citologici e microbiologici diretti (ricerca del bacillo di Koch).

---

### CAMPIONI DI LIQUIDO PLEURICO, PERICARDICO E PERITONEALE

Ottenuti mediante, rispettivamente, toracentesi, pericardiocentesi, paracentesi.

### CAMPIONI DI LIQUIDO AMNIOTICO

Prelevato mediante amniocentesi.

### CAMPIONI DI LIQUIDO CEFALORACHIDIANO

Ottenuto mediante puntura lombare. Il liquor viene raccolto in provetta sterile per eventuali esami microbiologici (ricerca dell'agente etiologico di una meningite), per il conteggio differenziato delle cellule o per esami chimico-clinici.

---

### CAMPIONI DI LIQUIDO SINOVIALE

Raccolto mediante puntura della cavità articolare (artrocentesi).

### CAMPIONI DI LIQUIDO SEMINALE

### CAMPIONI DI SUCCO GASTRICO E DI SUCCO DUODENALE

**TABELLA 1.5**

Alcuni dei più comuni pannelli analitici per organo o malattia, secondo le raccomandazioni dell'American Association of Chemical Chemists (accesso 2017)\*

### 1. Pannello metabolico di base

*Fornisce indicazioni sullo stato metabolico generale, inclusa la funzione renale, l'equilibrio acido-basico e lo stato glicemico*

1.1. Glucosio
1.2. Calcio
1.3. Elettroliti
1.3.1. Sodio
1.3.2. Potassio
1.3.3. pCO <sub>2</sub>
1.3.4. Cloro
1.4. Test funzione renale
1.4.1. Azoto ureico
1.4.2. Creatinina

### 2. Pannello metabolico allargato

*Fornisce indicazioni sullo stato metabolico generale, inclusa la funzione renale, l'equilibrio acido-basico e lo stato glicemico, le proteine plasmatiche e la funzionalità epatica*

2.1. Glucosio
2.2. Calcio
2.3. Proteine
2.3.1. Albumina
2.3.2. Proteine totali
2.4. Elettroliti
2.4.1. Sodio
2.4.2. Potassio
2.4.3. pCO <sub>2</sub> , bicarbonato
2.4.4. Cloro
2.5. Funzione renale
2.5.1. Azoto ureico
2.5.2. Creatinina
2.6. Funzionalità epatica
2.6.1. Fosfatasi alcalina (ALP)
2.6.2. Alanina amino transferasi (ALT)
2.6.3. Aspartato amino transferasi (AST)
2.6.4. Bilirubina

### 3. Pannello elettroliti

*Valuta l'equilibrio idro-elettrolitico*

3.1. Sodio
3.2. Potassio
3.3. Cloro
3.4. Bicarbonato

### 4. Pannello lipidi

*Valuta il rischio di patologie cardiovascolari*

4.1. Colesterolo totale
4.2. Lipoproteina alta densità-colesterolo (HDL-C)
4.3. Lipoproteina bassa densità-colesterolo (LDL-C)
4.4. Trigliceridi

\* Per una più ampia trattazione vedi <https://labtestsonline.org/understanding/analytes/chem-panel/tab/glance/>



**TABELLA 1.5**

(Continuazione) Alcuni dei più comuni pannelli analitici per organo o malattia, secondo le raccomandazioni dell'American Association of Chemical Chemists (accesso 2017)\*

<b>5. Funzionalità epatica</b>	
<i>Utile nelle patologie epatiche acute e croniche e nel danno epatico di qualsiasi origine</i>	
5.1. Alanina aminotransferasi (ALT)	
5.2. Fosfatasi alcalina (ALP)	
5.3. Aspartato aminotransferasi (AST)	
5.4. Bilirubina	
5.5. Albumina	
5.6. Proteine totali (TP)	
5.7. Test aggiuntivi	5.7.1. Gamma-glutamil trasferasi (GGT)
	5.7.2. Lattato deidrogenasi (LD)
	5.7.3. Tempo di protrombina (PT)
	5.7.4. Alfa-feto proteina (AFP)
	5.7.5. Anticorpi autoimmuni (ANA, SMA, anti-LKM-1)
<b>6. Pannello funzione renale</b>	
<i>Utile per diagnosi e follow-up delle patologie</i>	
6.1. Elettroliti	6.1.1. Sodio
	6.1.2. Potassio
	6.1.3. Cloro
	6.1.4. Bicarbonato
6.2. Minerali	6.2.1. Fosforo
	6.2.2. Calcio
6.3. Proteine	6.3.1. Albumina
6.4. Cataboliti	6.4.1. Azoto ureico
	6.4.2. Creatinina
6.5. Glucosio	
6.6. Indici funzionali derivati	6.6.1. Rapporto azoto ureico/creatinina
	6.6.2. Filtrato glomerulare (VFG)
	6.6.3. Gap anionico
<b>7. Pannello funzione tiroidea</b>	
7.1. Ormone tireotropo (TSH)	
7.2. Tiroxina libera (free T4)	
7.3. Triiodotironina totale (total o free T3)	
7.4. Test aggiuntivi	7.4.1. Anticorpi antitiroidei
	7.4.2. Calcitonina
	7.4.3. Tireoglobulina
	7.4.4. Globulina legante la tiroxina (TBG)
* Per una più ampia trattazione vedi <a href="https://labtestsonline.org/understanding/analytes/chem-panel/tab/glance/">https://labtestsonline.org/understanding/analytes/chem-panel/tab/glance/</a>	