

ΟΛΙΚΗ ΒΗΤΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΧΟΡΙΑΚΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΗ (β-hCG)

Προοριζόμενη χρήση

Ο προσδιορισμός της Ολικής βήτα ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG) i-STAT® είναι μια διαγνωστική δοκιμασία «*in vitro*» για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό της βήτα ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης σε δείγματα ολικού αίματος ή πλάσματος. Η β-hCG μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση πρώιμης εγκυμοσύνης.

Επεξήγηση μεθόδου

Το φυσίγγιο της δοκιμασίας β-hCG i-STAT χρησιμοποιεί μια μέθοδο ενζυμικού ανοσοπροσροφητικού προσδιορισμού (ELISA) δύο τοποθεσιών. Αντισώματα ειδικά για την β-hCG βρίσκονται σε έναν ηλεκτροχημικό αισθητήρα που είναι ενσωματωμένος σε ένα τσιπ σιλικόνης. Επίσης, σε ένα άλλο σημείο στο τσιπ σιλικόνης του αισθητήρα έχει εναποτεθεί ένα αντίσωμα/συζευγμένο ένζυμο αλκαλικής φωσφατάσης ειδικό για ένα ξεχωριστό μέρος του μορίου ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης. Το δείγμα ολικού αίματος ή πλάσματος έρχεται σε επαφή με τους αισθητήρες και επιτρέπει στο συζευγμένο ένζυμο να διαλυθεί μέσα στο δείγμα. Η hCG εντός του δείγματος σημαίνεται με αλκαλική φωσφατάση και αιχμαλωτίζεται στην επιφάνεια του ηλεκτροχημικού αισθητήρα κατά τη διάρκεια της περιόδου επώασης που διαρκεί επτά λεπτά περίπου. Το δείγμα, καθώς και η περίσσεια συζευγμένου ενζύμου, εκπλένεται από τους αισθητήρες. Μέσα στο υγρό έκπλυσης βρίσκεται ένα υπόστρωμα για το ένζυμο αλκαλικής φωσφατάσης. Το ένζυμο που έχει δεσμευτεί στο σύστημα αντισώματος/αντιγόνου/αντισώματος σχίζει το υπόστρωμα, απελευθερώνοντας ένα ηλεκτροχημικά ανιχνεύσιμο προϊόν. Ο ηλεκτροχημικός (αμπερομετρικός) αισθητήρας μετρά αυτό το προϊόν ενζύμου, το οποίο είναι ανάλογο της συγκέντρωσης της β-hCG στο δείγμα.

Περιεχόμενα

Κάθε φυσίγγιο β-hCG i-STAT παρέχει μία είσοδο δείγματος, αισθητήρες για την ανίχνευση της β-hCG όπως περιγράφεται παραπάνω και όλα τα απαραίτητα αντιδραστήρια που απαιτούνται για την εκτέλεση της δοκιμασίας. Το φυσίγγιο περιέχει ένα ρυθμιστικό διάλυμα και συντηρητικά. Παρακάτω παρέχεται μία λίστα των αντιδραστικών συστατικών:

Αντιδραστικό συστατικό	Βιολογική πηγή	Ελάχιστη ποσότητα
Αντίσωμα/Σύζευγμα αλκαλικής φωσφατάσης	IgG επιμύος : Βόειο έντερο	0,003 μg
IgG	IgG επιμύος	8 μg
IgM	IgM επιμύος	3 μg
Αμινοφαινυλικό φωσφορικό νάτριο	Δεν εφαρμόζεται	1,8 mg
Ηπαρίνη	Χοίρειο έντερο	0,45 IU

Μετρολογική ιχνηλασιμότητα

Η δοκιμασία του συστήματος i-STAT για την β-hCG μετρά τη συγκέντρωση ποσότητας ουσίας hCG στο πλάσμα ή στο κλάσμα πλάσματος του ολικού αίματος (διάσταση IU/L) για διαγνωστική χρήση «*in vitro*». Οι τιμές β-hCG που αντιστοιχίζονται στα στοιχεία ελέγχου του i-STAT και τα υλικά επαλήθευσης βαθμονόμησης είναι ανιχνεύσιμες από τους βαθμονομητές του i-STAT που είναι ανιχνεύσιμοι από το 5^ο Διεθνές Πρότυπο (07/364) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, και παρασκευάζονται από συλλογή πλάσματος και αντιγόνου hCG από 3^{ες} πηγές. Τα στοιχεία ελέγχου και τα υλικά επαλήθευσης βαθμονόμησης του συστήματος i-STAT επικυρώνονται για χρήση μόνο με το σύστημα i-STAT και δεν υπάρχει δυνατότητα μετατροπής των αντιστοιχισμένων τιμών για χρήση με άλλες μεθόδους. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την μετρολογική ιχνηλασιμότητα διατίθενται από την Abbott Point of Care Inc.

Αναφερόμενο εύρος τιμών

Η δοκιμασία β-hCG i-STAT θα αναφέρει 5,0 έως 2000,0 IU/L. Τα δείγματα που βρίσκονται κάτω από το αναφερόμενο εύρος τιμών θα εμφανίζουν ένδειξη «<5,0 IU/L» στη συσκευή. Τα δείγματα που βρίσκονται πάνω από το αναφερόμενο εύρος τιμών θα εμφανίζουν ένδειξη «>2000,0 IU/L» στη συσκευή.

Ποιοτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Η προεπιλεγμένη ρύθμιση στη συσκευή εμφανίζει μια ποσοτική τιμή β-hCG καθώς και μια ποιοτική ερμηνεία του αποτελέσματος της δοκιμασίας β-hCG. Η συσκευή μπορεί να προσαρμοστεί ώστε να απενεργοποιηθεί ή να ενεργοποιηθεί η ποιοτική ερμηνεία της β-hCG.

Αποτέλεσμα ποσοτικής εξέτασης β-hCG	Ερμηνεία ποιοτικής ανίχνευσης β-hCG*	Οθόνη φορητού αναλυτή
β-hCG ≤ 5,0 IU/L	Αρνητικό	hCG QUAL (-)
5,0 < β-hCG < 25,0 IU/L	Απροσδιόριστο	hCG QUAL ()
β-hCG ≥ 25,0 IU/L	Θετικό	hCG QUAL (+)

Αν είναι ενεργοποιημένη η λειτουργία, οι ποιοτικές ερμηνείες θα εμφανίζονται πάντα με τις ποσοτικές τιμές.

***Σημείωση:** Η ερμηνεία ποιοτικής ανίχνευσης β-hCG που εμφανίζεται στην οθόνη του αναλυτή i-STAT 1 βασίζεται στο αποτέλεσμα ποσοτικής εξέτασης β-hCG **πριν** από τη στρογγυλοποίηση. Έτσι, λόγω στρογγυλοποίησης, ένα αποτέλεσμα ποσοτικής εξέτασης β-hCG της τάξης των 5,0 IU/L μπορεί να εμφανίζεται με Αρνητικό (-) ή Απροσδιόριστο () αποτέλεσμα ποιοτικής ανίχνευσης β-hCG. Ομοίως, ένα αποτέλεσμα ποσοτικής εξέτασης β-hCG της τάξης των 25,0 IU/L μπορεί να εμφανίζεται με Απροσδιόριστο () ή Θετικό (+) αποτέλεσμα ποιοτικής ανίχνευσης β-hCG.

Αναμενόμενες τιμές

Επειδή η hCG συντίθεται και απεκκρίνεται κανονικά από κύτταρα του πλακούντα ή του προδρόμου του, τα επίπεδα της ορμόνης σε φυσιολογικές γυναίκες που δεν είναι έγκυες είναι χαμηλά έως μη ανιχνεύσιμα.¹ Οι συγκεντρώσεις της hCG που μετρώνται στους ορούς μη εγκύων γυναικών, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, είναι < 5 IU/L.^{2,26} Η συγκέντρωση της hCG αυξάνεται ταχέως κατά τις πρώτες εβδομάδες της εγκυμοσύνης και διπλασιάζεται περίπου κάθε δύο ημέρες. Συνεπώς, οι τιμές ολικής β-hCG που κυμαίνονται μεταξύ 5 και 25 IU/L μπορεί να είναι ενδεικτικές της πρώιμης εγκυμοσύνης.³ Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά πρέπει πάντα να αξιολογούνται μέσα στο πλαίσιο της κλινικής κατάστασης, της ημερομηνίας της τελευταίας εμμήνου ρύσης, της πυελικής εξέτασης και άλλων κλινικών ευρημάτων ή διαγνωστικών μεθόδων.⁴ (βλ. την ενότητα Περιορισμοί της διαδικασίας παρακάτω.) Όταν αντιμετωπίζονται οριακά αποτελέσματα μεταξύ 5 IU/L και 25 IU/L ή τα αποτελέσματα β-hCG δεν αντιστοιχούν στο κλινικό πλαίσιο, πρέπει να επαναλαμβάνεται η δοκιμασία της β-hCG μετά από 48 ώρες.^{3,5} Τα επίπεδα της hCG >25 IU/L είναι ενδεικτικά της πρώιμης εγκυμοσύνης.² Οι τιμές για την hCG κορυφώνονται γενικά κατά το πρώτο τρίμηνο και μειώνονται με αργό ρυθμό κατά την υπόλοιπη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Περίληψη και επεξήγηση της δοκιμασίας

Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) είναι μια ορμόνη γλυκοπρωτεΐνης που εκκρίνεται από τα συγκυτιοτροφολαστικά κύτταρα του πλακούντα. Είναι ένα σύνθετο μόριο που αποτελείται από δύο αντιγονικά διαφορετικές υπομονάδες γλυκοπρωτεΐνης, την άλφα (α) και τη βήτα (β). Η υπομονάδα α βρίσκεται σε άλλες γλυκοπρωτεϊνικές υποφυσιακές ορμόνες (ωχρινότροπος ορμόνη [LH], θυλακιοτρόπος ορμόνη [FSH] και θυρεοειδοτρόπος ορμόνη [TSH]), καθώς και στην hCG. Η υπομονάδα β είναι ειδική για

την hCG, αλλά επιδεικνύει σημαντική ομολογία με την LH. Τόσο το ακέραιο μόριο hCG όσο και η ελεύθερη υπομονάδα εντοπίζονται στην πρώιμη εγκυμοσύνη. Αυτός ο προσδιορισμός ανιχνεύει και τις δύο μορφές β (ακέραιη και ελεύθερη).

Φυσιολογικά, η β-hCG φαίνεται να διατηρεί το ωχρό σωμάτιο, επιτρέποντας έτσι τη σύνθεση προγεστερόνης και οιστρογόνων που υποστηρίζουν το ενδομήτριο. Καθώς εξελίσσονται οι εγκυμοσύνες χωρίς επιπλοκές, ο πλακούντας αναλαμβάνει την παραγωγή αυτών των ορμονών. Τα επίπεδα β-hCG αυξάνουν σε μια κορυφαία συγκέντρωση, στη συνέχεια μειώνονται και σταθεροποιούνται. Η β-hCG κυκλοφορεί ως ακέραιο μόριο στον ορό γυναικών που έχουν μια εγκυμοσύνη χωρίς επιπλοκές. Οι υπομονάδες διασπώνται γρήγορα και αποβάλλονται από τα νεφρά.⁶ Με τη διαθεσιμότητα των ευαίσθητων ποσοτικών προσδιορισμών για τη μέτρηση της β-hCG, έχει καταδειχθεί ότι τα επίπεδα hCG μπορεί να είναι χρήσιμα στην πρόβλεψη αυθόρμητων αποβολών,^{7,8} στη βοήθεια ανίχνευσης μιας έκτοπης κύησης^{7,9,10} και στην πολύδυμη κύηση.⁷

Η γρήγορη και ακριβής διάγνωση της εγκυμοσύνης απαιτείται συχνά από τους κλινικούς γιατρούς. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία προσέρχονται συχνά σε τμήματα Επειγόντων Περιστατικών, σε κέντρα φροντίδας έκτακτης ανάγκης, σε ιατρεία, κλινικές και άλλους παρόχους φροντίδας με συμπτώματα εγκυμοσύνης ή άλλες κλινικές παθήσεις όπως κοιλιακό άλγος, κολπική αιμορραγία, συγκοπή ή καταπληξία -- παθήσεις που ενδέχεται να σχετίζονται με εγκυμοσύνη. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντενδείκνυνται πολλά συνήθη φάρμακα και αποφεύγεται η διαγνωστική απεικόνιση, αν είναι δυνατόν. Συχνά είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί γρήγορα αν οι γυναίκες κυοφορούν και το ιστορικό εμμήνου ρύσης από μόνο του δεν είναι αξιόπιστο.¹¹ Για αυτούς τους λόγους, οι κλινικοί γιατροί μπορεί να χρειάζονται μια γρήγορη, ποσοτική δοκιμασία β-hCG στο σημείο φροντίδας.

Χαρακτηριστικά επίδοσης

Ακρίβεια

Ο προσδιορισμός β-hCG i-STAT έχει σχεδιαστεί για να παρουσιάζει ακρίβεια <10% (CV)*. Διενεργήθηκε μια μελέτη ακριβείας σύμφωνα με το πρότυπο CLSI EP5-A2.¹² Εξετάστηκαν τρία επίπεδα ελέγχου εις διπλούν, δύο φορές την ημέρα, για 20 ημέρες, χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικές παρτίδες φυσιγγίων και προέκυψαν 80 αποτελέσματα ανά επίπεδο ελέγχου και ανά παρτίδα φυσιγγίων. Ο μέσος όρος στατιστικών παρουσιάζεται παρακάτω.**

Επίπεδο ελέγχου	Μέσος, IU/L	Εντός της ημέρας, %CV	Μεταξύ ημερών, %CV	Συνολικά %CV
1	20,8	5,3%	0,4%	5,5%
2	725,3	3,0%	0,6%	3,7%
3	1064,1	4,0%	0,9%	4,2%

* Η ακρίβεια στα κατώτατα επίπεδα περιορίζεται από την ανακρίβεια υποβάθρου που καθορίζεται σε ≤1,4 IU/L.

** Αντιπροσωπευτικά δεδομένα, τα αποτελέσματα σε μεμονωμένα εργαστήρια μπορεί να διαφέρουν από αυτά τα δεδομένα.

Σύγκριση μεθόδων

Τα δεδομένα σύγκρισης μεθόδων συλλέχθηκαν χρησιμοποιώντας την κατευθυντήρια οδηγία CLSI EP9-A2.¹³ Κατεψυγμένα δείγματα πλάσματος του εμπορίου που περιείχαν β-hCG ενοφθαλμίστηκαν σε φλεβικά δείγματα ολικού αίματος που είχαν συλλεχθεί σε ηπαρινισμένα σωληνάρια κενού και αναλύθηκαν εις διπλούν με το σύστημα i-STAT. Ένα μέρος του δείγματος φυγοκεντρίστηκε και τα διαχωρισμένα δείγματα πλάσματος αναλύθηκαν εις διπλούν με το σύστημα i-STAT και το σύστημα Architect μέσα σε 4 ώρες από τη συλλογή.

Εκτελέστηκε ανάλυση παλινδρόμησης Deming στο πρώτο αντίγραφο κάθε δείγματος. Στον συγκριτικό πίνακα μεθόδων, η είναι ο αριθμός δειγμάτων στο πρώτο σύνολο δεδομένων και τα Sxx και Syy αναφέρονται σε εκτιμήσεις ανακρίβειας που βασίζονται σε αντίγραφα της συγκριτικής μεθόδου και της μεθόδου i-STAT, αντίστοιχα. Το Sy.x είναι το τυπικό σφάλμα της εκτίμησης και r είναι ο συντελεστής συσχέτισης.***

Οι συγκρίσεις μεθόδων θα διαφέρουν από το ένα κέντρο στο άλλο εξαιτίας διαφορών στο χειρισμό των δειγμάτων, τη βαθμονόμηση της συγκριτικής μεθόδου και άλλων μεταβλητών ειδικών για κάθε κέντρο.

***Η συνήθης προειδοποίηση που σχετίζεται με τη χρήση της ανάλυσης παλινδρόμησης συνοψίζεται εδώ για λόγους υπενθύμισης. Για οποιονδήποτε αναλύτη, «αν τα δεδομένα εμπίπτουν σε περιορισμένο εύρος, η εκτίμηση των παραμέτρων παλινδρόμησης είναι σχετικά ανακριβής και μπορεί να είναι μεροληπτική. Συνεπώς, οι προβλέψεις που γίνονται από εκτιμήσεις ενδέχεται να μην είναι έγκυρες». ¹³ Ο συντελεστής συσχέτισης r , μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για την αποτίμηση της επάρκειας του εύρους της συγκριτικής μεθόδου στην αντιμετώπιση του προβλήματος. Γενικά, το εύρος δεδομένων μπορεί να θεωρηθεί επαρκές αν $r > 0,975$.

Σύγκριση μεθόδων: i-STAT έναντι Abbott Architect (IU/L)

	i-STAT (Ολικό αίμα) έναντι Architect (Νέο πλάσμα)	i-STAT (Νέο πλάσμα) έναντι Architect (Νέο πλάσμα)
n	288	287
Κλίση	1,01	1,00
Ανακοπή	2,40	-3,21
Sy.x	0,0084	0,0044
Syy	5,7%	4,0%
Sxx	Δ/Υ	2,4%
r	0,990	0,997
Xmin	8,8	7,9
Xmax	2024,8	1983,6

Αναλυτική ειδικότητα

Η μέθοδος β-hCG είναι ειδική για την υπομονάδα βήτα (ελεύθερη και ακέραιη) της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης. Εξετάστηκαν τα ακόλουθα και βρέθηκε ότι έχουν μη σημαντική επίδραση στη μέτρηση της β-hCG.

Παράγοντας διασταυρούμενης αντίδρασης	Συγκέντρωση	Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα (%)
LH	450 IU/L	<10%
FSH	300 IU/L	<10%
TSH	100 mIU/L	<10%

Όριο ποσοτικοποίησης, Όριο ανίχνευσης, Όριο κενού

Το Όριο ποσοτικοποίησης (LOQ), το Όριο ανίχνευσης (LOD) και το Όριο κενού (LOB) εκτιμήθηκαν (σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία CLSI EP17-A¹⁴) ότι ήταν κάτω από το χαμηλότερο όριο του αναφερόμενου εύρους, 5 IU/L.

Ανάκτηση

Η γραμμικότητα αραιώσης της δοκιμασίας β-hCG i-STAT ερευνήθηκε χρησιμοποιώντας ηπαρινισμένα δείγματα ολικού αίματος και πλάσματος που προήλθαν από 3 διαφορετικούς δότες. Για κάθε δότη, παρασκευάστηκε το αρχικό αρνητικό δείγμα β-hCG και ένα ενοφθαλμισμένο με β-hCG δείγμα. Αυτή η διαδικασία απέδωσε τρία θετικά δείγματα β-hCG ολικού αίματος που αναλύθηκαν στη συνέχεια σε 10 φυσιγγία για κάθε μία από τις 3 ξεχωριστές παρτίδες φυσιγγίων β-hCG i-STAT. Αυτά τα δείγματα ολικού αίματος αραιώθηκαν στη συνέχεια χρησιμοποιώντας ίσο όγκο του αρχικού μη ενοφθαλμισμένου ολικού αίματος και αναλύθηκαν σε 10 φυσιγγία από κάθε μία από τις 3 ξεχωριστές παρτίδες φυσιγγίων β-hCG i-STAT. Από αυτά τα δεδομένα ολικού αίματος υπολογίστηκε η ανάκτηση β-hCG.

Το πλάσμα που προήλθε από αυτούς τους 3 δότες συνδυάστηκε σε ίσους όγκους και με όλους τους συνδυασμούς ζευγών. Αυτοί οι συνδυασμοί αναλύθηκαν στη συνέχεια σε 10 φυσιγγία για κάθε ένα από τα 3 ξεχωριστά φυσιγγία β-hCG i-STAT. Η ανάκτηση β-hCG υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το μέσο όρο των 30 αποτελεσμάτων. Τα % ανακτήσεων αναγράφονται στους παρακάτω πίνακες.

Ολικό αίμα

Δείγμα	Συγκέντρωση (IU/L)	Αραιωμένη συγκέντρωση IU/L	% Ανάκτησης
A	104,1	52,9	101,8%
B	288,9	132,0	91,4%
C	899,8	467,2	103,8%

Πλάσμα

Δείγμα	Συγκέντρωση (IU/L)	Αραιωμένη συγκέντρωση IU/L	% Ανάκτησης
A	88,8	-	-
B	298,0	-	-
C	971,6	-	-
A+B	-	203,4	105,2%
B+C	-	655,3	103,2%
A+C	-	532,2	100,4%

Περιορισμοί δοκιμασίας

Αυτός ο προσδιορισμός μπορεί να ανιχνεύσει ολόκληρο μόριο (ακέραιο) της hCG καθώς και ελεύθερες υπομονάδες β-hCG.

Ο προσδιορισμός Ολικής β-hCG i-STAT προορίζεται για χρήση στην πρώιμη ανίχνευση της εγκυμοσύνης μόνο και δεν θα πρέπει να εκτελείται για οποιονδήποτε άλλο σκοπό.

Τα αυξημένα επίπεδα hCG έχουν συσχετιστεί με ορισμένες μη φυσιολογικές σωματικές καταστάσεις, όπως τροφοβλαστική νόσος κύησης και μη τροφοβλαστικά νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένων των εξής: καρκίνωμα μεταβατικών κυττάρων της ουροδόχου κύστης και της ουροποιητικής οδού, καρκίνο στα νεφρά, καρκίνο του προστάτη, καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος, νευροενδοκρινείς όγκους, καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο του μαστού, γυναικολογικούς καρκίνους και αιματολογικούς καρκίνους.^{15,16} Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμασίας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στη διάγνωση αυτών των μη φυσιολογικών καταστάσεων. Ενδέχεται να παρουσιάζονται επίμονα χαμηλά επίπεδα hCG (π.χ. <50 IU/L) ένα έως πέντε έτη πριν από κακοήγη τροφοβλαστική νόσο κύησης.¹⁷ Έχουν υπάρξει αναφορές ατόμων που υποβλήθηκαν άσκοπα σε θεραπεία και εγχείρηση, συμπεριλαμβανομένης χημειοθεραπείας και υστερεκτομής, όταν χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα της hCG στη διάγνωση μη φυσιολογικών καταστάσεων.

Για διαγνωστικούς σκοπούς, τα αποτελέσματα της hCG θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα σε συνδυασμό με άλλα δεδομένα, π.χ. το ιατρικό ιστορικό της ασθενούς, τα συμπτώματα, τα αποτελέσματα άλλων εξετάσεων, τις κλινικές εντυπώσεις, κ.λπ. Η β-hCG δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποσπασματικά για την τεκμηριωθεί διάγνωση έκτοπης κύησης.^{9,10} Τα αποτελέσματα ολικής β-hCG i-STAT θα πρέπει να χρησιμοποιούνται και να ερμηνεύονται πάντα στο πλαίσιο της συνολικής κλινικής εικόνας.

Η ανίχνευση πολύ χαμηλών επιπέδων hCG δεν αποκλείει την εγκυμοσύνη.¹⁸ Χαμηλά επίπεδα hCG μπορεί να προκύψουν σε φαινομενικά υγιείς, μη έγκυες γυναίκες.^{19,20} Επειδή οι τιμές της hCG διπλασιάζονται περίπου κάθε 48 ώρες σε μια φυσιολογική εγκυμοσύνη,¹⁸ θα πρέπει να γίνεται επανάληψη της δειγματοληψίας και επανεξέταση σε ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα hCG μετά από 48 ώρες.

Τα δείγματα από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να αποδώσουν ασθενή θετικά αποτελέσματα λόγω χαμηλών επιπέδων της hCG που δεν σχετίζονται με εγκυμοσύνη. Όταν προκύπτει ασθενές θετικό αποτέλεσμα, η καλή εργαστηριακή πρακτική επιβάλλει επανάληψη δειγματοληψίας και επανεξέταση μετά από 48 ώρες.

Εξαιτίας του υψηλού βαθμού ευαισθησίας του προσδιορισμού, τα θετικά αποτελέσματα κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη σύλληψη μπορεί να μετατραπούν αργότερα σε αρνητικά λόγω του φυσικού τερματισμού της εγκυμοσύνης. Φυσικός τερματισμός προκύπτει σε 22% των κλινικά μη αναγνωρισμένων κυήσεων και σε 31% των κυήσεων συνολικά.²¹ Σύμφωνα με την καλή εργαστηριακή πρακτική, πρέπει να πραγματοποιείται επανάληψη της δειγματοληψίας και επανεξέταση των ασθενώς θετικών αποτελεσμάτων μετά από 48 ώρες ακόμα.

Παρεμβαλλόμενες ουσίες (όπως τα ετεροφιλικά αντισώματα, οι μη ειδικές πρωτεΐνες ή οι ουσίες που ομοιάζουν με hCG) μπορεί να μειώσουν ή να αυξήσουν εσφαλμένα τα αποτελέσματα.^{18,27,28} Αυτές οι παρεμβαλλόμενες ουσίες μπορεί να προκαλούν ψευδή αποτελέσματα σε ολόκληρο το εύρος του προσδιορισμού και όχι μόνο στα χαμηλά επίπεδα. Το προϊόν αυτό περιέχει αντιδραστήρια που ελαχιστοποιούν την επίδραση αυτών των παρεμβαλλόμενων ουσιών και αλγόριθμους ποιοτικού ελέγχου που είναι σχεδιασμένοι ώστε να ανιχνεύουν τις επιδράσεις τους, ωστόσο θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά η πιθανότητα πρόκλησης εσφαλμένων αποτελεσμάτων εξαιτίας της παρεμβολής σε περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα της δοκιμασίας δεν είναι συνεπή με τις κλινικές πληροφορίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα αποτελέσματα θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με εναλλακτική μέθοδο hCG.²²

Τα δείγματα από ασθενείς που έχουν λάβει παρασκευάσματα μυϊκών μονοκλωνικών αντισωμάτων για διάγνωση ή θεραπεία μπορεί να περιέχουν ανθρώπινα αντι-μυϊκά αντισώματα (HAMA). Τα δείγματα αυτά μπορεί να επιδεικνύουν ψευδώς αυξημένα ή ψευδώς μειωμένα αποτελέσματα κατά την δοκιμασία με kit προσδιορισμού στα οποία χρησιμοποιούνται μυϊκά μονοκλωνικά αντισώματα.^{23,24} Τα δείγματα αυτά δεν θα πρέπει να εξετάζονται με τον προσδιορισμό β-hCG i-STAT.

Άγνωστες παρεμβολές από φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα.

Φαινόμενο άγκιστρου: Δεν ανιχνεύτηκε σημαντικό φαινόμενο άγκιστρου σε δείγματα μέχρι 300.000 IU/L.

Τα μερικώς πηγμένα δείγματα μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα αποτελέσματα hCG καθώς και σε κωδικούς ποιοτικού ελέγχου. Για την αποτροπή πήξης των δειγμάτων που έχουν συλλεχθεί σε ηπαρινισμένα σωληνάρια, το δείγμα θα πρέπει να αναστρέφεται απαλά τουλάχιστον 10 φορές για να διασφαλίζεται ομοιόμορφη διάλυση του αντιπηκτικού ηπαρίνης.

Τα έντονα αιμολυμένα δείγματα μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη δραστηριότητα αλκαλικής φωσφατάσης και να έχουν σαν αποτέλεσμα μειωμένη ανίχνευση της hCG ή κωδικών ποιοτικού ελέγχου.

Ο προσδιορισμός β-hCG έχει χαρακτηριστεί σε δείγματα ολικού αίματος με επίπεδα αιματοκρίτη μέχρι 55% PCV. Έχει παρατηρηθεί ανακρίβεια άνω του 10% (CV) για δείγματα με επίπεδα αιματοκρίτη άνω του 50% PCV.

Η συσκευή πρέπει να παραμένει σε επίπεδη επιφάνεια με την οθόνη προς τα επάνω κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Η κίνηση της συσκευής κατά τη δοκιμασία μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα μειωμένων αποτελεσμάτων ή κωδικών ποιοτικού ελέγχου. Η επίπεδη επιφάνεια απαιτείται και κατά τη σύνδεση της συσκευής στο σύστημα λήψης/επαναφόρτισης.

Η συχνότητα μειωμένων αποτελεσμάτων επηρεάζεται από την ατμοσφαιρική πίεση. Τα ποσοστά μειωμένων αποτελεσμάτων μπορεί να αυξάνονται σε μεγάλα υψόμετρα (μειωμένη βαρομετρική πίεση) και μπορεί να καταστούν επίμονα αν η εξέταση εκτελεστεί σε υψόμετρο μεγαλύτερο από 2.286 μέτρα από την επιφάνεια της θάλασσας. Όταν η μη διαθεσιμότητα των αποτελεσμάτων δεν είναι αποδεκτή, συνιστάται από το Abbott Point of Care να υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική μέθοδος δοκιμασίας.

Προτού πληρώσετε την κασέτα β-hCG i-STAT, αναστρέψτε το σωληνάριο συλλογής αίματος και ελέγξτε το για την εμφάνιση καθίζησης ερυθροκυττάρων. Εάν παρατηρηθεί καθίζηση, συνεχίστε την ανάμιξη με επανειλημμένη αναστροφή μέχρι να μην παρατηρείται πλέον καθίζηση. Τα δείγματα ασθενών θετικών σε β-hCG ή ασθενών που λαμβάνουν ορμονοθεραπεία ενδέχεται να παρουσιάζουν υψηλότερη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ESR) η οποία, εάν δεν εξεταστεί άμεσα, μπορεί να προκαλέσει ορατή καθίζηση ερυθροκυττάρων στον πυθμένα του σωληναρίου συλλογής.^{29,30}

Δοκιμασία παρεμβολών

Οι μελέτες παρεμβολών βασίζονται στην κατευθυντήρια οδηγία CLSI EP7-A2.²⁵ Οι ακόλουθες ουσίες βρέθηκε ότι έχουν μη σημαντική επίδραση (λιγότερο από 10%) στη μέθοδο β-hCG όταν προστίθενται σε συλλογή πλάσματος που περιέχει περίπου 40 IU/L β-hCG, στις συγκεντρώσεις που υποδεικνύονται:

Ουσία	Επίπεδο δοκιμασίας (μmol/L εκτός εάν υποδεικνύεται διαφορετικά)
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	3620
Ακεταμινοφαίνη	1660
Αλλοπουρινόλη	294
Αμπικιλλίνη	152
Ασκορβικό οξύ	342
Ατενολόλη	37,6
Καφεΐνη	308
Καπτοπρίλη	23
Χλωραμφενικόλη	155
Δικλοφαινάκη	169
Διγοξίνη	6,53
Ντοπαμίνη	5,87
Εναλαπριλάτη	0,86
Ερυθρομυκίνη	81,6
Φουροσεμίδα	181
Ιβουπροφαίνη	2425
Δινιτρικός ισοσορβίτης	636
Νικοτίνη	6,2
Νιφεδιπίνη	1156
Φαινυτοΐνη	198
Προπρανολόλη	7,71
Σαλικυλικό οξύ	4340
Ηπαρινικό νάτριο	90 U/mL
Θεοφυλλίνη	222
Βεραπαμίλη	4,4
Βαρφαρίνη	65,2

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT. Ectopic Production of Human Chorionic Gonadotropin by Neoplasms. *Ann Intern Med* 1973; 78:39-45.
2. Tietz NW, *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 4th Ed. 2006. p. 2160-2161.
3. Lenton EA, Neal LM, Sulaiman R. Plasma Concentrations of Human Chorionic Gonadotropin from the Time of Implantation until the Second Week of Pregnancy. *Fertil Steril* 1982; 37:773-8.
4. Davies S, Byrn F, Cole LA Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clin Lab Med* 2003; 23:257-264.
5. Sokolove PJ, Faix JD. Agreement of intact and beta chain-specific HCG assays in abnormal pregnancy. *Journal of Clinical Immunoassay* 1991; 14(3):196-199.
6. Lab report for Physicians. Standardization of Human Chorionic Gonadotropin. December 1985; 7:92-4.
7. Saxena BB, Landesman R. Diagnosis and Management of Pregnancy by the Radioreceptor Assay of Human Chorionic Gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:97-107.
8. Manganiello PD, Nazian SJ, Ellegood JO, McDonough PG, Mahesh VB. Serum Progesterone, 17 α -Hydroxyprogesterone, Human Chorionic Gonadotropin, and Prolactin in Early Pregnancy and a case for Spontaneous Abortion. *Fertil Steril* 1981; 36:55-60.
9. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory bhCG Zone: It's Use in the sonographic Evaluation for Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58:156-61.
10. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A Method of Screening for Ectopic Pregnancy and it's indications. *Obstet Gynecol* 1981; 58:162-6.
11. Romosko EA, Sacchetti AD, Neppo M. Reliability of patient history in determining the possibility of pregnancy. *Ann Emerg Med* 1989; 18:48-50.
12. CLSI. Evaluation of Precisions Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
13. CLSI. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP9-A2 (ISBN 1-56238-472-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
14. CLSI. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A (ISBN 1-56238-551-8). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
15. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT. Ectopic Production of Human Chorionic Gonadotropin by Neoplasms. *Ann Intern Med* 1973; 78:39-45.
16. Hussa RO. Clinical Utility of Human Chorionic Gonadotropin and-Subunit Measurements. *Obstet Gynecol* 1982; 60:1-12.
17. LaGrew DC, Wilson EA, Jawad MJ. Determinations of gestational age by serum concentration of human chorionic gonadotropin. *Obstet Gynecol* 1983; 62:37.
18. Hussa RO. *The Clinical Marker hCG*, Westport, CT: Praeger Publishers.1987: 77-95, 137-50.

19. Alfthan H, Haglund C, Dabek J, Stenman U-H. Concentrations of human choriogonadotropin, its β -subunit, and the core fragment of the β -subunit in serum and urine of men and nonpregnant women. Clin Chem, 1992; 38:1981-7.
20. Borkowski A, Muquardt C. Human chorionic gonadotropin in the plasma of normal, nonpregnant subjects. N Engl J Med, 1979;301:298-302.
21. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. N Eng J Med 1988;319:189-194.
22. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. Gynecol Oncol 1998;71:325-9.
23. Primus FJ, Kelly EA, Hansen HJ, Goldenberg DM. "Sandwich"-Type Immunoassay of Carcinoembryonic Antigen in Patients Receiving Murine Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Therapy. Clin Chem 1988;34:261-4.
24. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan Jr AC. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. Cancer Res 1985;45:879-85.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.
26. Cole LA. Background Human Chorionic Gonadotropin in Healthy, Nonpregnant Women. Clin Chem 2005; 51: 1765-1766.
27. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin. Chem; 1988; 34:27-33.
28. Mishalani SH, Seliktar J, Braunstein GD. Four Rapid Serum-Urine Combination Assays of Choriogonadotropin (hCG) Compared and Assessed for Their Utility in Quantitative Determinations of hCG. Clin. Chem.;1994; 40(10):1944-1949.
29. N.R. van den Brock et al. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. British Journal of Obstetrics and Gynaecology November 2001; 108: 1164-1167.
30. Hamilton GM. The Erythrocyte Sedimentation Rate in Pregnancy. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology June 1953; 60: 409-415.

To i-STAT είναι εμπορικό σήμα του Abbott Group of Companies σε διάφορες δικαιοδοσίες.



Abbott Point of Care Inc.
100 and 200 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2019 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA.