

CAŁKOWITA LUDZKA BETA-GONADOTROPINA KOSMÓWKOWA (β -hCG)

Przeznaczenie

i-STAT[®] Total Beta-Human Chorionic Gonadotropin (β -hCG) (całkowita ludzka beta-gonadotropina kosmówkowa) jest oznaczeniem diagnostycznym *in vitro* do ilościowego i jakościowego określania stężenia ludzkiej beta-gonadotropiny kosmówkowej w próbkach krwi pełnej lub osocza. β -hCG może służyć do wczesnego wykrywania ciąży.

Objaśnienie metody

Wkład i-STAT do oznaczania β -hCG wykorzystuje metodę dwustronnej immunoabsorpcji enzymozależnej (ELISA). Na czujniku elektrochemicznym na silikonowym czipie są umieszczone przeciwciała swoiste dla β -hCG. Ponadto w innym miejscu na silikonowym czipie czujnika znajduje się koniugat przeciwciała/fosfataza alkaliczna swoisty dla oddzielnego fragmentu cząsteczki ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej. Próbka krwi pełnej lub osocza wchodzi w kontakt z czujnikami, umożliwiając rozpuszczenie się w niej koniugatu enzymatycznego. W czasie trwającej ok. siedmiu minut inkubacji zawarta w próbce hCG jest oznaczana za pomocą fosfatazy alkalicznej i przyciągana na powierzchnię czujnika elektrochemicznego. Próbka, podobnie jak nadmiarowe ilości koniugatu enzymatycznego, jest spłukiwana z czujników. Płyn płuczący zawiera substrat enzymu fosfatazy alkalicznej. Enzym związany z kompleksem przeciwciała/antygen/przeciwciała rozcina cząsteczki substratu, uwalniając wykrywalny produkt drogą elektrochemiczną. Czujnik elektrochemiczny (amperometryczny) dokonuje pomiaru produktu enzymatycznego proporcjonalnego do stężenia β -hCG w próbce.

Zawartość

Każdy wkład i-STAT β -hCG zawiera wlot próbki, czujniki do wykrywania β -hCG w sposób opisany powyżej, a ponadto wszystkie odczynniki niezbędne do wykonania oznaczenia. Wkład zawiera bufor i substancje konserwujące. Listę składników reakcyjnych przedstawiono poniżej.

Składnik reakcyjny	Pochodzenie biologiczne	Minimalna ilość
Koniugat przeciwciała/fosfataza alkaliczna	Mysie IgG : Jelito bydlęce	0,003 μ g
IgG	Mysie IgG	8 μ g
IgM	Mysie IgM	3 μ g
Aminofenylofosforan sodu	Nie dotyczy	1,8 mg
Heparyna	Jelito świńskie	0,45 IU

Metrologiczna identyfikowalność

Test systemu i-STAT do pomiaru β -hCG mierzy stężenie substancji hCG w osoczu lub frakcję osocza krwi pełnej (IU/L) do celów diagnostyki *in vitro*. Wartości β -hCG przypisane do materiałów weryfikacyjnych kontroli i kalibratorów Abbott Point of Care są identyfikowalne z World Health Organization 5th International Standard (07/364) (5. międzynarodowym standardem (07/364) WHO), przygotowywanych z osocza pulowanego i antygenu hCG pozyskiwanych z innych źródeł. Kontrole i materiały do weryfikacji kalibracji i-STAT zostały zatwierdzone do użytku tylko z systemem i-STAT, a przypisane wartości nie dotyczą innych metod. Więcej informacji dotyczących metrologicznej sprawdzalności udostępnia firma Abbott Point of Care Inc.

Zakres podawany

Oznaczenie i-STAT β -hCG Test daje wyniki od 5,0 do 2000,0 IU/L. Próbkę poniżej podawanego zakresu będą na wyświetlaczu analizatora przedstawiane jako „<5,0 IU/L”. Próbkę powyżej podawanego zakresu będą na wyświetlaczu analizatora przedstawiane jako „<2000,0 IU/L”.

Jakościowa interpretacja wyników

Domyślne ustawienie w analizatorze powoduje wyświetlenie wartości β -hCG, jak również interpretacji jakościowej wyniku oznaczenia β -hCG. Ustawienie analizatora można zmienić i włączyć lub wyłączyć interpretację jakościowej wyniku β -hCG.

Wynik oceny ilościowej β -hCG	Interpretacja jakościowa wyniku β -hCG *	Wyświetlacz ręczny
β -hCG $\leq$ 5,0 IU/L	Ujemny	hCG QUAL (-)
5,0 < β -hCG < 25,0 IU/L	Nieokreślony	hCG QUAL ()
β -hCG $\geq$ 25,0 IU/L	Dodatni	hCG QUAL (+)

W przypadku włączenia funkcji interpretacji jakościowej, będzie ona zawsze wyświetlana razem z wartościami ilościowymi.

***Uwaga:** Interpretacja jakościowa wyniku β -hCG wyświetlana na ekranie analizatora i-STAT 1 jest oparta na wyniku oceny ilościowej β -hCG **przed** zaokrągleniem. Z powodu zaokrąglania wynik oceny ilościowej β -hCG wynoszący 5,0 IU/L może być wyświetlany z ujemnym (-) lub nieokreślonym () wynikiem oceny jakościowej β -hCG. Podobnie wynik oceny ilościowej β -hCG wynoszący 25,0 IU/L może być wyświetlany z nieokreślonym () lub dodatnim (+) wynikiem oceny jakościowej β -hCG.

Oczekiwane wartości

Ponieważ hCG jest syntetyzowana i wydzielana przez komórki łożyska lub jej prekursora, stężenia hormonu u zdrowych kobiet niebędących w ciąży są niskie lub niewykrywalne.¹ Zgodnie z literaturą, stężenia hCG mierzone w surowicy kobiet niebędących w ciąży, wynoszą <5 IU/L.^{2,26} Stężenie hCG gwałtownie rośnie podczas pierwszych tygodni ciąży, średnio podwajając się co dwa dni. Dlatego też wartości całkowitej β -hCG w zakresie od 5 do 25 IU/L mogą wskazywać na wczesny etap ciąży.³ Jednak wyniki te zawsze należy oceniać w kontekście stanu klinicznego, daty ostatniej miesiączki, badania ginekologicznego i innych danych klinicznych bądź funkcji diagnostycznych.⁴ (Patrz część „Ograniczenia procedury” poniżej). W przypadku wyników granicznych z zakresu od 5 IU/L do 25 IU/L lub jeżeli wyniki stężenia β -hCG nie odpowiadają kontekstowi klinicznemu, należy ponownie oznaczyć β -hCG po upływie 48 godzin.^{3,5} Stężenia hCG >25 IU/L wskazują na wczesny etap ciąży.² Stężenie hCG zwykle osiąga wartości szczytowe podczas pierwszego trymestru i powoli maleje wraz z rozwojem ciąży.

Podsumowanie i objaśnienie oznaczenia

Ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) jest hormonem glikoproteinowym, wydzielanym przez komórki syncytiotrofoblastyczne łożyska. Jest to cząsteczka o skomplikowanej budowie. Składa się z dwóch antygenowo odmiennych podjednostek glikoproteinowych: alfa (α) i beta (β). Podjednostka α znajduje się w innych glikoproteinowych hormonach przysadki [hormon luteinizujący (LH), folikulostymulina (FSH) i tyreotropina (TSH)] a także w hCG. Podjednostka β jest swoista dla hCG, chociaż wykazuje znaczną homologię w stosunku do LH. Zarówno pełna cząsteczka hCG, jak i wolna podjednostka, są obecne w organizmie kobiety na wczesnym etapie ciąży. Opisany test wykrywa obie formy β (pełną i wolną).

Fizjologicznie zadaniem β -hCG jest utrzymywanie ciała żółtego, a zatem umożliwianie syntezy progesteronu i estrogenów podtrzymujących endometrium. Wraz z rozwojem niepowikłanej ciąży produkcję tych hormonów przejmuje łożysko. Stężenie β -hCG surowicy kobiet, u których rozwija się ciąża niepowikłana β -hCG krąży jako cząsteczka pełna. Podjednostki szybko ulegają rozpadowi i są usuwane są przez nerki.⁶ Dzięki dostępności czułych oznaczeń ilościowych do pomiaru β -hCG wykazano, że określanie stężenia hCG może być przydatne w przewidywaniu poronień spontanicznych,^{7,8} a także ułatwiać wykrywanie ciąży ektopowej^{7,9,10} i mnogiej.⁷

Lekarze powszechnie domagają się szybkich i dokładnych testów umożliwiających stwierdzenie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym często zgłaszają się do szpitalnych oddziałów ratunkowych (SOR), pogotowia ratunkowego, gabinetów lekarskich, klinik, przychodni i innych świadczeniodawców na rynku usług medycznych z objawami ciąży lub innymi objawami klinicznymi, takimi jak ból brzucha, krwawienie z pochwy, omdlenie lub wstrząs, które mogą świadczyć o ciąży. W okresie ciąży liczne powszechnie stosowane leki są przeciwwskazane. Ponadto, o ile to możliwe, należy unikać badań obrazowych. Często zachodzi potrzeba szybkiego ustalenia, czy kobieta jest w ciąży, a same dane na temat miesiączkowania nie są miarodajne.¹¹ Z tych powodów lekarze potrzebują szybkiego oznaczenia ilościowego β -hCG w miejscu opieki medycznej.

Charakterystyka

Precyzja

Oznaczenie i-STAT β -hCG opracowano tak, aby uzyskać dokładność <10% (CV).^{*} Badanie dokładności przeprowadzono zgodnie z wytycznymi CLSI EP5-A2.¹² Przez 20 dni, dwa razy dziennie, testowano trzy poziomy kontroli z duplikatem, używając trzech różnych partii wkładów. Uzyskano łącznie 80 wyników na poziom kontroli w przeliczeniu na partię wkładów. Średnie dane statystyczne przedstawiono poniżej.^{**}

Poziom kontroli	Średnio, IU/L	W ciągu dnia, %CV	Między dniami, %CV	Całkowity %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%

^{*}Dokładność na niższych poziomach jest ograniczona przez niedokładność tła, która ma wynosić $\leq 1,4$ IU/L.

^{**}Dane reprezentatywne, wyniki uzyskiwane w poszczególnych laboratoriach mogą odbiegać od tych danych.

Porównywanie metod

Dane z porównania metod zebrano, stosując się do wytycznych CLSI EP9-A2.¹³ Do próbek żyłnej krwi pełnej pobieranych do heparynizowanych probówek próżniowych dodano dostępne w handlu próbki mrożonego osocza zawierające β -hCG i przeprowadzano analizę w duplikacie przy użyciu systemu i-STAT. Część próbki odwirowano, a próbki oddzielonego osocza poddano analizie w duplikacie z użyciem systemu i-STAT oraz systemu Architect w ciągu 4 godzin od pobrania.

Analizę regresji Deminga wykonano na pierwszej kopii każdej z próbek. W tabeli porównania metod n jest liczbą próbek w pierwszym zestawie danych, a S_{xx} i S_{yy} odnoszą się do szacunków niedokładności na podstawie, odpowiednio, duplikatów analizowanych z zastosowaniem metod porównawczej i i-STAT. $S_{y \cdot x}$ oznacza standardowy błąd szacunku, a r – współczynnik korelacji.^{***}

Porównywanie metod będzie różnić się w zależności od ośrodka ze względu na różnice w postępowaniu z próbkami, kalibrację metody porównawczej i inne, charakterystyczne dla poszczególnych ośrodków zmienne.

^{***}Typowe ostrzeżenie związane ze stosowaniem analizy regresji podsumowano tu w charakterze przypomnienia. Jeżeli w przypadku analitu „dane mają wąski zakres, szacowanie parametrów regresji jest relatywnie niedokładne i może być nieobiektywne. Stąd też prognozy wysnuwane z takich szacunków mogą być nieprawidłowe.”¹³ W celu rozwiązania problemu do oceny adekwatności zakresu metody porównawczej można wykorzystać współczynnik korelacji, r . Zakres danych można traktować za adekwatny, jeżeli $r > 0,975$.

Porównanie metod i-STAT i Abbott Architect (IU/L)

	i-STAT (krew pełna) a Architect (świeże osocze)	i-STAT (świeże osocze) a Architect (świeże osocze)
n	288	287
Nachylenie	1,01	1,00
Przecięcie	2,40	-3,21
Sy.x	0,0084	0,0044
Syy	5,7%	4,0%
Sxx	Nie dot.	2,4%
r	0,990	0,997
Xmin	8,8	7,9
Xmax	2024,8	1983,6

Swoistość analityczna

Metoda β -hCG jest swoista dla podjednostki beta (wolnej i pełnej) ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej. Po przetestowaniu poniższych hormonów wykazano, że ich wpływ na mierzoną β -hCG jest nieistotny.

Składnik reakcji krzyżowej	Stężenie	Reaktywność krzyżowa (%)
LH	450 IU/L	<10%
FSH	300 IU/L	<10%
TSH	100 mIU/L	<10%

Granica oznaczalności, Granica wykrywalności, Granica próby zerowej

Granice oznaczalności (LOQ), granice wykrywalności (LOD) i granice próby zerowej LOB oszacowano (zgodnie z wytycznymi CLSI EP17-A¹⁴) jako znajdujące się poniżej zakresu podawanego, tj. 5 IU/L.

Odzysk

Liniowość rozcieńczenia testu i-STAT β -hCG badano z użyciem próbek heparynizowanej krwi pełnej i osocza pobranych od trzech różnych dawców. W przypadku każdego z nich przygotowano oryginalną próbkę z ujemnym wynikiem β -hCG oraz próbkę wzbogaconą β -hCG. W procesie tym uzyskano trzy próbki krwi pełnej z wynikiem dodatnim β -hCG, które następnie oznaczano w 10 wkładach z każdej z trzech oddzielnych partii wkładów i-STAT β -hCG. Następnie te próbki krwi pełnej poddano rozcieńczeniu za pomocą równych objętości oryginalnej, niewzbogaconej krwi pełnej i oznaczono w 10 wkładach z każdej z trzech odrębnych partii wkładów i-STAT β -hCG. Na podstawie danych uzyskanych z krwi pełnej obliczono odzysk β -hCG.

Osocze pobrane od wspomnianych trzech dawców było łączone w równych objętościach i we wszystkich kombinacjach (parach). Kombinacje te następnie testowano z użyciem 10 wkładów z każdej z trzech odrębnych partii wkładów i-STAT β -hCG. Odzysk β -hCG obliczono z użyciem średniej z 30 wyników. Odzysk w % podano w poniższych tabelach.

Krew pełna

Próbka	Stężenie (IU/L)	Stężenie po rozcieńczeniu IU/L	% odzysku
A	104,1	52,9	101,8%
B	288,9	132,0	91,4%
C	899,8	467,2	103,8%

Osocze

Próbka	Stężenie (IU/L)	Stężenie po rozcieńczeniu IU/L	% odzysku
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%

Ograniczenia oznaczenia

Oznaczenie to może wykrywać pełne cząsteczki hCG, jak również wolne podjednostki β -hCG.

Oznaczenie i-STAT całkowitej β -hCG służy tylko do wykrywania ciąży na jej wczesnym etapie i nie należy go wykonywać w żadnym innym celu.

Podwyższone wartości hCG wiążano z kilkoma nietypowymi stanami fizjologicznymi, takimi jak ciążowa choroba trofoblastyczna i nowotwory pochodzenia nietrofoblastycznego, w tym rak przejściowokomórkowy pęcherza i dróg moczowych, rak nerki, rak prostaty, raki układu pokarmowego, guzy neuroendokrynne, rak płuc, rak piersi, raki narządów rodnych oraz raki krwi.^{15,16} Wyniki testu nie powinny służyć rozpoznawaniu wspomnianych nietypowych stanów. Utrzymujące się niskie stężenia f hCG (np. <50 IU/L) mogą występować w okresie od roku do pięciu lat poprzedzających ciążową chorobę trofoblastyczną o charakterze złośliwym.¹⁷ Istnieją doniesienia o pacjentkach poddawanych zbędnemu leczeniu i zabiegom chirurgicznym, w tym chemioterapii i histerektomii, w przypadku diagnozowania nieprawidłowych stanów przy użyciu hCG.

Przy diagnozowaniu wyniki oznaczenia hCG powinny być zawsze wykorzystywane w połączeniu z historią choroby pacjentki, objawami, wynikami innych badań, obserwacją kliniczną itp. Samo oznaczenie β -hCG nie może być podstawą rozpoznania ciąży ektopowej.^{9,10} Wyniki oznaczenia i-STAT całkowitej β -hCG należy zawsze wykorzystywać i interpretować wyłącznie w kontekście całościowego obrazu klinicznego.

Wykrycie bardzo niskiego stężenia hCG nie wyklucza ciąży.¹⁸ Niskie stężenie hCG może występować u zdrowych pacjentek niebędących w ciąży.^{19,20} Ponieważ w przebiegu prawidłowej ciąży wartości hCG podwajają się w przybliżeniu co 48 godzin,¹⁸ od pacjentek z bardzo niskimi wartościami hCG należy po upływie 48 godzin ponownie pobrać próbkę i wykonać oznaczenie.

Próbki pobrane od kobiet w okresie pomenopauzalnym mogą dawać wyniki słabo dodatnie ze względu na niskie stężenie hCG niezwiązane z ciążą. W przypadku wyniku słabo dodatniego dobra praktyka laboratoryjna nakazuje, aby po upływie 48 godzin ponownie pobrać próbkę i wykonać oznaczenie.

Ze względu na wysoki stopień czułości oznaczenia wyniki dodatnie uzyskane podczas pierwszych dni po zapłodnieniu mogą później być ujemne w wyniku naturalnego poronienia. Do naturalnego poronienia dochodzi w przypadku 22% klinicznie nierozpoznanych ciąży i 31% ciąży ogółem.²¹ Dobra praktyka laboratoryjna wymaga, aby w przypadku wyniku słabo dodatniego po upływie kolejnych 48 godzin

ponownie pobrać próbkę i wykonać oznaczenie.

Substancje zakłócające (takie jak przeciwciała heterofilne, nieswoiste białka lub substancje podobne do hCG) mogą fałszywie zaniżyć lub zawyżać wyniki.^{18,27,28} Substancje te mogą być przyczyną fałszywych wyników w całym zakresie oznaczenia, nie tylko w przypadku niskich stężeń. Produkt zawiera odczynniki ograniczające do minimum wpływ substancji zakłócających oraz algorytmy kontroli jakości służące do wykrywania ich wpływu, jednak gdy wyniki oznaczenia nie odpowiadają danym klinicznym, należy starannie ocenić możliwość wystąpienia zakłóceń. W tego rodzaju przypadkach wyniki wymagają potwierdzenia alternatywną metodą oznaczania hCG.²²

Próbki pobrane od pacjentek, które otrzymały preparaty zawierające mysie przeciwciała monoklonalne w celu diagnostycznym lub terapeutycznym, mogą zawierać ludzkie przeciwciała anty-mysie (HAMA). Próbki takie, oznaczane za pomocą zestawów zawierających mysie przeciwciała monoklonalne, mogą dawać wyniki fałszywie zawyżone lub fałszywie zaniżone.^{23,24} Nie należy ich badać z użyciem oznaczenia i-STAT β -hCG.

Na wyniki mogą wpływać nieznanne zakłócenia.

Efekt „haka”: brak wykrycia istotnego efektu haka w próbkach do 300 000 IU/L.

Częściowo skrzepnięte próbki mogą dawać podwyższone wyniki hCG, jak również być przyczyną generowania kodów kontroli jakości. Aby zapobiec wykrzepianiu się próbek pobieranych do probówek z heparyną, próbki należy delikatnie odwracać (co najmniej 10 razy), aby zapewnić równomierne rozpuszczenie heparyny.

Silnie zhemolizowane próbki mogą powodować spadek aktywności fosfatazy alkalicznej, co skutkuje słabszym wykrywaniem hCG lub generowaniem kodów kontroli jakości.

Oznaczenie β -hCG zostało scharakteryzowane w próbkach krwi pełnej z poziomami hematokrytu sięgającymi 55% PCV. W przypadku próbek z poziomami hematokrytu powyżej 50% PCV obserwowano niedokładność przekraczającą 10% (CV).

Podczas badania analizator musi znajdować się na równej powierzchni, z wyświetlaczem skierowanym ku górze. Przesuwanie analizatora podczas wykonywania oznaczenia może spowodować większą częstotliwość występowania tłumionych wyników lub kodów kontroli jakości. Określenie „równa powierzchnia” dotyczy także działającego analizatora w module pobierania/ładowarce.

Na częstotliwość występowania tłumionych wyników wpływa ciśnienie atmosferyczne. Częstość tłumionych wyników może zwiększać się wraz ze wzrostem wysokości (spadek ciśnienia barometrycznego) i może utrzymywać się, jeżeli oznaczenie jest wykonywane na wysokości powyżej 2286 m.n.p.m (7500 feet). Jeżeli brak dostępności wyników nie jest akceptowany, firma Abbott Point of Care zaleca alternatywną metodę oznaczania.

Przed napełnieniem wkładu i-STAT β -hCG odwróć probówkę do pobierania krwi i skontroluj sedymentację erytrocytów. Jeżeli doszło do sedymentacji, kontynuuj mieszanie, kilkakrotnie odwracając probówkę do momentu, w którym sedymentacja nie będzie widoczna. Próbki pobrane od pacjentek z dodatnim wynikiem β -hCG lub od pacjentek poddawanych terapii hormonalnej mogą wykazywać zwiększone tempo sedymentacji erytrocytów (ESR). Jeżeli próbki te nie zostaną przetestowane natychmiast, może to powodować widoczną sedymentację erytrocytów na dnie probówki.^{29,30}

Badanie zakłóceń

Badania zakłóceń oparto na wytycznych CLSI EP7-A2.²⁵ Wykazano, że niżej wymienione substancje nie mają istotnego (mniej niż 10%) na metodę oznaczania β -hCG po dodaniu do puli osocza zawierającego w przybliżeniu 40 IU/L β -hCG we wskazanych niżej stężeniach.

Związek	Poziom testu (μ mol/L, chyba że podano inaczej)
Kwas acetylosalicylowy	3620
Acetaminofen	1660
Allopurinol	294
Ampicylina	152
Kwas askorbinowy	342
Atenolol	37,6
Kofeina	308
Kaptopryl	23
Chloramfenikol	155
Diklofenak	169
Digoxin	6,53
Dopamina	5,87
Enalaprylat	0,86
Erytromycyna	81,6
Furosemid	181
Ibuprofen	2425
Diazotan izosorbidu	636
Nikotyna	6,2
Nifedypina	1156
Fenytoina	198
Propranolol	7,71
Kwas salicylowy	4340
Heparyna sodowa	90 U/mL
Teofilina	222
Werapamil	4,4
Warfaryna	65,2

Písmiennictwo

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 Engl 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. Boscato 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.

i-STAT jest znakiem handlowym Abbott Group of Companies w różnych jurysdykcjach.



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.