hGH

cobas®

Ανθρώπινη αυξητική ορμόνη

REF	Σ	SYSTEM
		Elecsys 2010
		MODULAR ANALYTICS E170
05390125 190	100	**cobas e** 411
		cobas e 601
		cobas e 602

Ελληνικά

Προοριζόμενη χρήση

Ανοσολογική μέθοδος για τον in vitro ποσοτικό προσδιορισμό της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης (hGH, μορφές με μοριακό βάρος 20 kDa και 22 kDa) σε ορό και πλάσμα ανθρώπου.

Η ανοσολογική μέθοδος ηλεκτροχημειοφωταύγειας "ECLIA" προορίζεται για χρήση στους ανοσολογικούς αναλυτές Elecsys και **cobas e**.

Περίληψη

Βιοχημικό υπόβαθρο της ανάπτυξης

Η ανάπτυξη διεγείρεται και ελέγχεται από την αναβολική και μιτογόνο δράση της αυξητικής ορμόνης (GH) και των ινσουλινόμορφων αυξητικών παραγόντων (IGF).

Φυσιολογικά, η hGH έχει γενική αναβολική δράση (δηλαδή αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης, της σύνθεσης των πρωτεϊνών και της λιπόλυσης) και η κύρια λειτουργία της είναι η διέγερση της επιμήκυνσης των οστών σε μη ώριμα άτομα με την ακόλουθη βιοχημική διαδικασία:

1. Ο υποθάλαμος απελευθερώνει GHRH (Ορμόνη απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης)
2. Η GHRH διεγείρει την υπόφυση για την έκκριση hGH
3. Η hGH μεταφέρεται διαμέσου της αιματικής ροής στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς
4. Το ήπαρ και οι ιστοί ανταποκρίνονται στην hGH συνθέτοντας IGF-1, ο οποίος είναι ένας ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας
5. Ο IGF-1 διεγείρει τα κύτταρα στους αυξητικούς πυρήνες των οστών οδηγώντας σε γραμμική αύξηση

Μοριακές μορφές της αυξητικής ορμόνης[1]

Η ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (hGH) υπάρχει σε δύο διαφορετικές μοριακές μορφές με μοριακή μάζα 20 kDa και 22 kDa. Περισσότερο από το 90 % της hGH που κυκλοφορεί βρίσκεται με την ισομορφή των 22 kDa, αποτελούμενη από 191 αμινοξέα. Η ισομορφή των 20 kDa εκκρίνεται παράλληλα με την ισομορφή 22 kDa της hGH και αποτελεί ένα προϊόν εναλλακτικού ματίσματος του γονιδίου της hGH, από το οποίο απουσιάζουν τα κατάλοιπα αμινοξέων 32-46. Αντιπροσωπεύει περίπου το 10 % της συνολικής κυκλοφορούσας hGH. Η βιολογική δραστικότητα και των δύο μορφών θεωρείται ότι είναι συγκρίσιμη.

Σύνθεση και απέκκριση της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης

Η σύνθεση της hGH ελέγχεται από υποθαλαμικά και περιφερικά σήματα.[2] Οι τυπικοί εκλυτικοί παράγοντες είναι η ορμόνη απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GHRH), η ορμόνη γρελίνη,[3] ο ύπνος, η φυσική άσκηση, η ινσουλίνη, τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, η αυξημένη έκκριση ανδρογόνων κατά την ήβη και οι δοκιμασίες διέγερσης με αργινίνη, κλονιδίνη ή ινσουλίνη.[4] Η απελευθέρωση της hGH αναστέλλεται από τη σωματοστατίνη, τη γλυκόζη, τα γλυκοκορτικοειδή, τα λιπαρά οξέα, την L-dopa και τους βήτα αποκλειστές, ενώ ρυθμίζεται περαιτέρω από τις συγκεντρώσεις της hGH και του IGF-1 στην κυκλοφορία, μέσω ενός μηχανισμού αρνητικής ανάδρασης.[1] Η έκκριση της hGH υπόκειται περαιτέρω στην επίδραση πρόσθετων ορμονικών σημάτων και στη διέγερση από στεροειδή του φύλου και θυρεοειδική ορμόνη.[5,6]

Πρότυπα έκκρισης

Η αυξητική ορμόνη δεσμεύεται στο αίμα από την πρωτεϊνη δέσμευσης της αυξητικής ορμόνης (GHBP). Η GHBP λειτουργεί ως μια ενδοαγγειακή δεξαμενή ορμόνης που αμβλύνει τις διακυμάνσεις των επιπέδων της hGH που προκαλούνται από την έκκριση με ώσεις από την πρόσθια υπόφυση. Η έκκριση γίνεται με αρκετές ώσεις ή αιχμές την ημέρα[7] που προκαλούν συγκεντρώσεις της hGH στο πλάσμα μεταξύ 5 και 45 ng/mL,[8] και διαρκούν από 10 έως 30 λεπτά προτού επιστρέψουν στα βασικά επίπεδα που συνήθως είναι κάτω από 5 ng/mL.[9] Τα βασικά επίπεδα της hGH είναι υψηλότερα στην πρώιμη παιδική ηλικία και μειώνονται με την ηλικία, φθάνοντας στο χαμηλότερο σημείο κατά την έκτη δεκαετία.[10] Στους ηλικιωμένους άνδρες η ημερήσια έκκριση της hGH είναι το 1/5 έως το 1/20 από αυτήν που παρατηρείται σε νέους ενήλικες.[11] Η έκκριση της hGH μειώνεται δύο φορές πιο γρήγορα στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες, έτσι ώστε η απελευθέρωση της hGH παραμένει υψηλότερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες μετά την ηλικία των 50 ετών.[12,13] Η εξαρτώμενη από την ηλικία μείωση της έκκρισης της hGH είναι αποτέλεσμα της μείωσης της έκκρισης της GHRH και της αύξησης της έκκρισης της σωματοστατίνης.[14] Η μείωση της παραγωγής των στεροειδών του φύλου, της φυσικής δραστηριότητας και της παρουσίας προτύπων ύπνου που αποκλίνουν από το φυσιολογικό ενδέχεται να συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων της hGH που παρατηρούνται κατά τη γήρανση.[15] Οι μεταβολές στην έκκριση της GH που συμβαίνουν με τη γήρανση συνοδεύονται από προοδευτική απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης, μείωση της σωματικής απόδοσης, αύξηση του σωματικού λίπους και μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD).[16,17,18,19]

Απαιτείται προσοχή στην κλινική ερμηνεία των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης, διότι ενδέχεται να ποικίλλουν κατά τη διάρκεια της ημέρας και μεταξύ των φύλων, να εξαρτώνται από την ηλικία και να επηρεάζονται από πολλούς εσωτερικούς και εξωτερικούς παράγοντες (άσκηση, άγχος, υπογλυκαιμία κ.λπ.).

Περίσσεια αυξητικής ορμόνης

Η περίσσεια αυξητικής ορμόνης σχετίζεται τυπικά με γιγαντισμό και ακρομεγαλία. Ο γιγαντισμός είναι μια παθολογικά υψηλή γραμμική ανάπτυξη λόγω υπερβολικής δράσης της hGH και του IGF-1 όταν οι επιφυσιακές αυξητικές πλάκες είναι ακόμα ανοικτές κατά την παιδική ηλικία και η οποία προκαλεί υπερβολικά μεγάλο ανάστημα. Η ακρομεγαλία είναι η ίδια διαταραχή περίσσειας των hGH και IGF-1 η οποία συμβαίνει μετά την οστεοποίηση των χόνδρων των επιφυσιακών αυξητικών πλακών κατά την ενήλικη ζωή. Προκαλείται συχνά από σωματοτρόπα αδενώματα της πρόσθιας υπόφυσης που εκκρίνουν hGH.[20] Οι κλινικές εκδηλώσεις της ακρομεγαλίας κυμαίνονται από ήπια σημεία όπως υπερανάπτυξη των άκρων και τραχύτητα των χαρακτηριστικών του προσώπου, έως σημαντικές μεταβολικές, καρδιαγγειακές και αναπνευστικές εκδηλώσεις που προκαλούν αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.[21,22]

Ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης (GHD)

Η GHD στα παιδιά οδηγεί σε καθυστέρηση της επιμήκους ανάπτυξης συγκριτικά με την οστική ηλικία, ενώ η GHD βαριάς μορφής στους ενήλικες σχετίζεται με μειωμένη μυϊκή δύναμη και οστική μάζα, ευαισθησία στην ινσουλίνη, αύξηση του κοιλιακού λίπους και αυξημένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (δηλαδή παθολογικό λιπιδιακό προφίλ, αθηροσκλήρωση).[23,24,25,26,27,28] Οι ενήλικες με εξελισσόμενη GHD παρουσιάζουν απουσία ευαισθησίας των νεφρικών, σκελετικών και εντερικών κυττάρων στην παραθορμόνη (PTH) με αποτέλεσμα ήπια κατάσταση αντίστασης στην PTH και αυξημένα επίπεδα PTH στον ορό.[29] Ως φυσική συνέπεια της μείωσης της ευαισθησίας των τελικών οργάνων, η υπερασβεστιαιμική ανταπόκριση στην PTH είναι καθυστερημένη.[30]

Δοκιμασίες διέγερσης ή καταστολής στη διάγνωση των διαταραχών της αυξητικής ορμόνης

Η διάγνωση της ανεπάρκειας ή της περίσσειας της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης (hGH) βασίζεται στα κλινικά-αυξητικά κριτήρια και στην απεικόνιση πυρηνικής μαγνητικής τομογραφίας της υπόφυσης.[31] Επιβεβαιώνεται από τον καθορισμό της συγκέντρωσης της hGH στον ορό μέσω δοκιμασιών διέγερσης ή καταστολής [δηλαδή συνδυασμός χορήγησης αργινίνης και ορμόνης απελευθέρωσης της hGH (GHRH), κλονιδίνης ή ινσουλίνης].[32]

Για τη σωστή αξιολόγηση, θα πρέπει να μετρώνται τα βασικά επίπεδα της hGH και τα επίπεδα μετά τη διέγερση ή την καταστολή. Τα επίπεδα cutoff για τη διάγνωση της ανεπάρκειας της hGH κυμαίνονται ανάλογα με τον τύπο της δοκιμασίας διέγερσης και επηρεάζονται από τον δείκτη μάζας σώματος (BMI).[33] Οδηγίες για τα επίπεδα cutoff θα πρέπει να αναζητώνται στη βιβλιογραφία.[31,34,35]

Αρχή της μεθόδου

Αρχή διπλής ανοσοσήμανσης («σάντουιτς»). Συνολική διάρκεια της ανάλυσης: 18 λεπτά.

- 1η επώαση: 40 μL δείγματος, ένα βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό έναντι της hGH και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό έναντι της hGH σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου[a)] αντιδρούν και σχηματίζουν σύμπλοκο «σάντουιτς».
- 2η επώαση: Μετά την προσθήκη μικροσφαιριδίων επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη, το σύμπλοκο δεσμεύεται στη στερεά φάση μέσω της αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη.
- Το μίγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στο θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται, κατόπιν, με ProCell/ProCell M. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή.
- Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται από μια καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία παράγεται ειδικά για κάθε αναλυτή, μέσω μιας διαδικασίας βαθμονόμησης 2 σημείων και μιας πρότυπης καμπύλης που λαμβάνεται μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

a) Σύμπλοκο τρις(2,2'-διπυριδυλο)ρουθηνίου(II) ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Αντιδραστήρια – διαλύματα εργασίας

Το σετ φορέων αντιδραστηρίων έχει σημανθεί ως HGH.

M Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη (διαφανές πώμα), 1 φιαλίδιο, 6.5 mL:

Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη 0.72 mg/mL, συντηρητικό.

R1 Αντίσωμα έναντι της hGH-Ab~βιοτίνης (γκρι πώμα), 1 φιαλίδιο, 8 mL:

Βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού) έναντι της hGH 1.1 mg/L, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 100 mmol/L, pH 7.2, συντηρητικό.

R2 Αντίσωμα έναντι του hGH~$Ru(bpy)_3^{2+}$ (μαύρο πώμα), 1 φιαλίδιο, 8 mL:

Πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι της hGH (προβάτου) σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου 2.4 mg/L, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 100 mmol/L, pH 7.2, συντηρητικό.

Προφυλάξεις και προειδοποιήσεις

Για in vitro διαγνωστική χρήση.
Να τηρούνται οι συνήθεις προφυλάξεις οι οποίες απαιτούνται κατά τον χειρισμό όλων των εργαστηριακών αντιδραστηρίων.
Η απόρριψη όλων των αποβλήτων θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.
Διατίθεται, κατόπιν αιτήσεως, φύλλο δεδομένων ασφάλειας για επαγγελματίες χειριστές.

Αποφύγετε το σχηματισμό αφρού σε όλα τα αντιδραστήρια και τους τύπους δειγμάτων (δείγματα, βαθμονομητές και διαλύματα ελέγχου).

Χειρισμός των αντιδραστηρίων

Τα αντιδραστήρια που περιέχονται στο κιτ αποτελούν μια έτοιμη προς χρήση μονάδα και δεν πρέπει να διαχωρίζονται.

Όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται για τη σωστή χρήση καταχωρούνται μέσω του αντίστοιχου γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

Φύλαξη και σταθερότητα

Φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2-8 °C.

Να μην καταψύχεται.

Το κιτ αντιδραστηρίων Elecsys πρέπει να φυλάσσεται **σε όρθια θέση**, ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης διαθεσιμότητα των μικροσφαιριδίων κατά την αυτόματη ανάμιξη πριν από τη χρήση.

Σταθερότητα:	
κλειστό, σε θερμοκρασία 2-8 °C	έως την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης

Σταθερότητα:	
μετά το άνοιγμα, σε θερμοκρασία 2-8 °C	84 ημέρες
στους αναλυτές	56 ημέρες

Συλλογή δείγματος και προετοιμασία

Μόνο τα παρακάτω δείγματα αναλύθηκαν και βρέθηκαν αποδεκτά.

Ορός που συλλέγεται σε τυπικά σωληνάρια δειγματοληψίας ή σε σωληνάρια που περιέχουν γέλη διαχωρισμού.

Πλάσμα με Li-ηπαρίνη, K_2- και K_3-EDTA.

Κριτήριο: Σύγκριση μεθόδου ορού έναντι πλάσματος, κλίση 0.9-1.1 + σταθερός συντελεστής εντός < ± 0.04 ng/mL + συντελεστής συσχέτισης > 0.90.

Ορός και πλάσμα: Σταθερά επί 8 ώρες σε θερμοκρασία 15-25 °C, επί 1 ημέρα στους 2-8 °C και επί 28 ημέρες στους -20 °C. Να καταψύχονται μία φορά μόνο!

Οι αναφερόμενοι τύποι δειγμάτων αναλύθηκαν με χρήση των σωληναρίων δειγματοληψίας που ήταν διαθέσιμα στο εμπόριο τη στιγμή της ανάλυσης, δηλαδή δεν εξετάστηκαν όλα τα διαθέσιμα σωληνάρια όλων των κατασκευαστών. Τα συστήματα δειγματοληψίας των διαφόρων κατασκευαστών ενδέχεται να περιέχουν διαφορετικά υλικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης σε κάποιες περιπτώσεις. Όταν αναλύετε δείγματα σε πρωτογενή σωληνάρια (συστήματα δειγματοληψίας), να ακολουθείτε τις οδηγίες του κατασκευαστή των σωληναρίων.

Φυγοκεντρήστε τα δείγματα που περιέχουν ίζημα προτού εκτελέσετε την ανάλυση.

Μη χρησιμοποιείτε δείγματα ή διαλύματα ελέγχου που έχουν σταθεροποιηθεί με αζίδιο.

Βεβαιωθείτε ότι τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου βρίσκονται σε θερμοκρασία 20-25 °C πριν από τη μέτρηση.

Λόγω πιθανής εξάτμισης, τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου που βρίσκονται στον αναλυτή πρέπει να αναλύονται/μετρώνται εντός 2 ωρών.

Παρεχόμενα υλικά

Για τα αντιδραστήρια, δείτε την ενότητα “Αντιδραστήρια - διαλύματα εργασίας”.

Απαιτούμενα υλικά που δεν παρέχονται

- REF 05390133190, hGH CalSet, για 4 x 1 mL
- REF 05341787190, PreciControl Multimarker, 2 x 2 mL για καθένα από τα PreciControl Multimarker 1 και 2
- REF 05341787160, PreciControl Multimarker, 2 x 2 mL για καθένα από τα PreciControl Multimarker 1 και 2 (για τις Η.Π.Α.)
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL διάλυμα αραίωσης δειγμάτων ή
  REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL διάλυμα αραίωσης δειγμάτων
- Συνήθης εργαστηριακός εξοπλισμός
- Αναλυτής Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ή **cobas e**

Παρελκόμενα αναλυτών Elecsys 2010 και **cobas e** 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL πρόσθετο νερού
- REF 11933159001, Adapter for SysClean
- REF 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 κυβέττες αντίδρασης
- REF 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 ρύγχη δειγματοληψίας

Παρελκόμενα αναλυτών MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 και **cobas e** 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος

- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 υποδοχείς για την προθέρμανση των ProCell M και CleanCell M πριν από τη χρήση
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL διάλυμα καθαρισμού για το τελικό στάδιο λειτουργίας και την έκπλυση κατά την αλλαγή αντιδραστηρίου
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL διάλυμα καθαρισμού μονάδας ανίχνευσης
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 θήκες x 84 κυβέττες αντίδρασης ή ρύγχη δειγματοληψίας, σάκοι αποβλήτων
- REF 03023150001, WasteLiner, σάκοι αποβλήτων
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Παρελκόμενα για όλους τους αναλυτές:

- REF 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL διάλυμα καθαρισμού συστήματος
- REF 11298500160, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL διάλυμα καθαρισμού συστήματος (για τις Η.Π.Α.)

Ανάλυση

Για την καλύτερη δυνατή απόδοση της ανάλυσης, ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται σε αυτό το έντυπο και αφορούν τον αναλυτή που χρησιμοποιείτε. Ανατρέξτε στο αντίστοιχο εγχειρίδιο χρήσης για οδηγίες ανάλυσης ειδικές για τον συγκεκριμένο αναλυτή.

Η ομογενοποίηση του εναιωρήματος των μικροσφαιριδίων εκτελείται αυτόματα πριν από τη χρήση. Καταχωρήστε τις ειδικές παραμέτρους της ανάλυσης μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων. Στη σπάνια περίπτωση κατά την οποία η ανάγνωση του γραμμικού κώδικα είναι αδύνατη, πληκτρολογήστε το 15ψήφιο αριθμό.

Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 και **cobas e** 602: Είναι απαραίτητο το διάλυμα PreClean M.

Αφήστε τα ψυχρά αντιδραστήρια να φθάσουν σε θερμοκρασία 20 °C περίπου και τοποθετήστε τα στο δίσκο αντιδραστηρίων (20 °C) του αναλυτή. Αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού. Το σύστημα ρυθμίζει αυτομάτως τη θερμοκρασία των αντιδραστηρίων και το άνοιγμα ή το κλείσιμο των φιαλιδίων.

Βαθμονόμηση

Ιχνηλασιμότητα: Η μέθοδος αυτή έχει τυποποιηθεί έναντι του Διεθνούς Παρασκευάσματος Αναφοράς (IRP – International Reference Preparation) του Εθνικού Ινστιτούτου Βιολογικών Προτύπων και Ελέγχων (National Institute for Biological Standards and Control – NIBSC), κωδικός 98/574.

Κάθε σετ αντιδραστηρίων Elecsys διαθέτει μια ετικέτα με γραμμικό κώδικα, η οποία περιέχει τα στοιχεία της βαθμονόμησης της συγκεκριμένης παρτίδας αντιδραστηρίων. Η προκαθορισμένη πρότυπη καμπύλη προσαρμόζεται στον αναλυτή με χρήση του αντίστοιχου CalSet.

Συχνότητα βαθμονόμησης: Η βαθμονόμηση πρέπει να εκτελείται μία φορά για κάθε παρτίδα αντιδραστηρίων, με χρήση νέου αντιδραστηρίου (δηλαδή προτού παρέλθουν 24 ώρες από την καταχώρηση του κιτ αντιδραστηρίων στον αναλυτή). Η ανανέωση της βαθμονόμησης συνιστάται να γίνεται ως εξής:

- μετά από 1 μήνα (28 ημέρες) εφόσον χρησιμοποιείται η ίδια παρτίδα αντιδραστηρίων
- μετά από 7 ημέρες (εφόσον χρησιμοποιείται το ίδιο κιτ αντιδραστηρίων στον αναλυτή)
- όπως απαιτείται, εάν π.χ. τα ευρήματα της διαδικασίας ελέγχου ποιότητας βρίσκονται εκτός των καθορισμένων ορίων

Έλεγχος ποιότητας

Για τον έλεγχο ποιότητας, χρησιμοποιήστε το PreciControl Multimarker.

Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και άλλο κατάλληλο υλικό ελέγχου.

Οι αναλύσεις των διαλυμάτων ελέγχου, για τα διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης, θα πρέπει να εκτελούνται ως μεμονωμένοι προσδιορισμοί τουλάχιστον μία φορά κάθε 24 ώρες όταν χρησιμοποιείται το αντιδραστήριο, μία φορά για κάθε κιτ αντιδραστηρίων και μετά από κάθε βαθμονόμηση.

Τα διαστήματα ελέγχου και τα όρια πρέπει να προσαρμόζονται στις απαιτήσεις κάθε εργαστηρίου. Οι τιμές που λαμβάνονται θα πρέπει να βρίσκονται εντός των καθορισμένων ορίων. Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να καθιερώσει μέτρα για διορθωτικές ενέργειες οι οποίες θα πρέπει να εφαρμόζονται εάν οι τιμές βρεθούν εκτός των καθορισμένων ορίων.

Ακολουθήστε τους ισχύοντες κρατικούς κανονισμούς και τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο ποιότητας.

Υπολογισμός

Ο αναλυτής υπολογίζει αυτόματα τη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας σε κάθε δείγμα (σε ng/mL, pg/mL ή mIU/L).

Συντελεστές μετατροπής:	ng/mL x 1000 = pg/mL
	pg/mL x 0.001 = ng/mL
	ng/mL x 3.0 = mIU/L
	mIU/L x 0.333 = ng/mL

Περιορισμοί – αλληλεπιδράσεις

Μη χρησιμοποιείτε δείγματα που παρουσιάζουν ορατά σημάδια αιμόλυσης.

Η ανάλυση δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη ίκτερου (χολερυθρίνη < 428 μmol/L ή < 25 mg/dL), αιμόλυσης (Hb < 0.310 mmol/L ή < 0.500 g/dL) ή λιπαιμίας (Intralipid < 1500 mg/dL) και από την παρουσία βιοτίνης (< 123 nmol/L ή < 30 ng/mL).

Κριτήριο: Ανάκτηση εντός ± 12 % της αρχικής τιμής για δείγματα συγκέντρωσης > 0.7 ng/mL, ή ± 0.08 ng/mL της αρχικής τιμής για δείγματα συγκέντρωσης ≤ 0.7 ng/mL.

Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα από ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με υψηλές δόσεις βιοτίνης (δηλαδή > 5 mg/ημέρα) προτού παρέλθουν τουλάχιστον 8 ώρες από την τελευταία χορήγηση βιοτίνης.

Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με ρευματοειδείς παράγοντες, σε συγκέντρωση έως και 600 IU/mL.

Δεν παρατηρείται hook effect υψηλής δόσης, σε συγκεντρώσεις hGH έως και 2000 ng/mL.

Πραγματοποιήθηκαν in vitro εξετάσεις σε 18 κοινά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση με την ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση για την L-θυροξίνη.

Η ανάλυση επηρεάζεται από την ύπαρξη pegvisomant (ενός εξαιρετικά εκλεκτικού ανταγωνιστή των υποδοχέων αυξητικής ορμόνης) και συνεπώς δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με pegvisomant. Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση με το οκτεοτρίδιο (ανάλογο σωματοστατίνης) ή την καβεργολίνη (ανταγωνιστής ντοπαμίνης).

Η ανάλυση δεν είναι κατάλληλη για τον προσδιορισμό της hGH σε δείγματα εγκύων. Αυτό οφείλεται στη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με την πλακουντιακή hGH. Η πλακουντιακή hGH είναι μια παραλλαγή της hGH[36] και τα επίπεδά της στον ορό αυξάνονται κατά την εξέλιξη της κύησης.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ενδέχεται να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις λόγω εξαιρετικά υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι των αντισωμάτων που είναι ειδικά για την αναλυόμενη ουσία, της στρεπταβιδίνης ή του ρουθηνίου. Οι επιδράσεις αυτές έχουν ελαχιστοποιηθεί μέσω κατάλληλου σχεδιασμού της ανάλυσης.

Για διαγνωστικούς σκοπούς, τα αποτελέσματα θα πρέπει πάντοτε να αξιολογούνται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και άλλα ευρήματα του ασθενούς.

Όρια και εύρη

Εύρος μέτρησης

0.030-50.0 ng/mL (οριζόμενο από το όριο ανίχνευσης και το ανώτατο σημείο της πρότυπης καμπύλης). Οι τιμές που είναι χαμηλότερες από 0.030 ng/mL δίδονται ως < 0.030 ng/mL. Οι τιμές που είναι υψηλότερες από το εύρος μέτρησης δίδονται ως > 50.0 ng/mL.

Κατώτατα όρια της μέτρησης

Όριο τυφλού (LoB), όριο ανίχνευσης (LoD) και όριο ποσοτικοποίησης (LoQ):

Όριο τυφλού = 0.020 ng/mL

Όριο ανίχνευσης = 0.030 ng/mL

Όριο ποσοτικοποίησης = 0.050 ng/mL

Το όριο τυφλού και το όριο ανίχνευσης προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τις απαιτήσεις EP17-A του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων).

Το όριο ποσοτικοποίησης προσδιορίστηκε με χρήση του αποτελέσματος της εξέτασης λειτουργικής ευαισθησίας.

Το όριο τυφλού είναι η τιμή του 95ου εκατοστημορίου που ελήφθη από n ≥ 60 μετρήσεις δειγμάτων χωρίς αναλυόμενη ουσία τα οποία προέρχονταν από αρκετές ανεξάρτητες σειρές. Το όριο τυφλού αντιστοιχεί στη συγκέντρωση κάτω από την οποία βρίσκονται τα δείγματα χωρίς αναλυόμενη ουσία με πιθανότητα 95 %.

Το όριο ανίχνευσης καθορίζεται με βάση το όριο τυφλού και την τυπική απόκλιση των δειγμάτων χαμηλής συγκέντρωσης. Το όριο ανίχνευσης αντιστοιχεί στην ελάχιστη συγκέντρωση αναλυόμενης ουσίας που μπορεί να ανιχνευθεί (τιμή υψηλότερη από το όριο τυφλού με πιθανότητα 95 %).

Το όριο ποσοτικοποίησης (λειτουργική ευαισθησία) είναι η ελάχιστη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας που μπορεί να μετρηθεί επαναλήψιμα, με CV ενδιάμεσης επαναληψιμότητας ≤ 20 %.

Αραίωση

Τα δείγματα με συγκεντρώσεις hGH υψηλότερες από το εύρος μέτρησης μπορούν να αραιωθούν από τον χειριστή με το Diluent Universal. Η συνιστώμενη αραίωση είναι 1:2. Η συγκέντρωση του αραιωμένου δείγματος πρέπει να είναι > 25 ng/mL.

Μετά από αραίωση από τον χειριστή, τα αποτελέσματα πρέπει να πολλαπλασιαστούν με το συντελεστή αραίωσης 2.

Τιμές αναφοράς

Τα βασικά επίπεδα της hGH δεν έχουν διαγνωστική σημασία και χρειάζονται δοκιμασίες διέγερσης (βλ. παραπάνω) για την αξιολόγηση της διαταραχής της αυξητικής ορμόνης. Συνεπώς οι παρακάτω τιμές από υγιή άτομα παρέχονται μόνον πληροφοριακά και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς σκοπούς.

Εκατοστη-μόρια	**Κορίτσια (n = 43) 0-10 ετών, διάμεσος: 5 ετών**	**Αγόρια (n = 86) 0-10 ετών, διάμεσος: 5 ετών**
	hGH (ng/mL)	
5	0.120	0.094
50	0.689	0.814
95	7.79	6.29

Εκατοστη-μόρια	**Κορίτσια (n = 38) 11-17 ετών, διάμεσος: 15 ετών**	**Αγόρια (n = 33) 11-17 ετών, διάμεσος: 15 ετών**
	hGH (ng/mL)	
5	0.123	0.077
50	0.432	0.322
95	8.05	10.8

Εκατοστη-μόρια	**Γυναίκες (n = 150) 21-77 ετών, διάμεσος: 50 ετών**	**Άνδρες (n = 149) 20-79 ετών, διάμεσος: 50 ετών**
	hGH (ng/mL)	
5	0.126	< 0.030
50	0.944	0.119
95	9.88	2.47

Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να διερευνήσει την εγκυρότητα των τιμών αναφοράς για το δικό του πληθυσμό ασθενών και, εάν απαιτείται, να καθορίσει δικό του εύρος τιμών αναφοράς.

Ειδικά στοιχεία απόδοσης

Παρακάτω δίνονται αντιπροσωπευτικά στοιχεία απόδοσης για τους αναλυτές. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται στα διάφορα εργαστήρια ενδέχεται να διαφέρουν.

Επαναληψιμότητα

Η επαναληψιμότητα προσδιορίστηκε με χρήση αντιδραστηρίων Elecsys, δεξαμενής ορών ανθρώπου και διαλυμάτων ελέγχου, σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο (EP5-A2) του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων): 2 σειρές αναλύσεων ημερησίως, η καθεμία εις διπλούν, επί 21 ημέρες (n = 84). Ελήφθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

Αναλυτές Elecsys 2010 και **cobas e** 411					
		Αναπαραγωγιμότητα		**Ενδιάμεση επαναληψιμότητα**	
Δείγμα	Μέση τιμή ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
OA[b)] 1	0.163	0.003	1.9	0.005	3.0
OA 2	8.23	0.165	2.0	0.244	3.0
OA 3	35.1	0.535	1.5	0.800	2.3
PC MM[c)]1	0.698	0.011	1.5	0.020	2.8
PC MM2	7.91	0.099	1.3	0.211	2.7

b) OA = ορός ανθρώπου

c) PreciControl Multimarker

Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 και **cobas e** 602					
		Αναπαραγωγιμότητα		**Ενδιάμεση επαναληψιμότητα**	
Δείγμα	Μέση τιμή ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
OA 1	0.176	0.004	2.3	0.005	3.0
OA 2	8.63	0.192	2.2	0.260	3.0
OA 3	35.5	0.877	2.5	1.19	3.4
PC MM1	0.710	0.013	1.8	0.019	2.8
PC MM2	7.93	0.133	1.7	0.213	2.7

Σύγκριση μεθόδου

Μετά από σύγκριση της ανάλυσης Elecsys hGH (y) με μια εξέταση hGH που διατίθεται στο εμπόριο (x), με χρήση κλινικών δειγμάτων, υπολογίστηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις (ng/mL):

Αριθμός μετρηθέντων δειγμάτων: 209

Passing/Bablok[37]	Γραμμική παλινδρόμηση
y = 1.063x + 0.029	y = 0.890x + 0.174
τ = 0.911	r = 0.998

Οι συγκεντρώσεις δειγμάτων βρίσκονταν μεταξύ 0.05 ng/mL και 35.4 ng/mL.

Αναλυτική ειδικότητα

Βρέθηκαν οι παρακάτω διασταυρούμενες αντιδράσεις, σε συγκεντρώσεις hGH που ελέγχθηκαν 1 ng/mL και 10 ng/mL:

	Συγκέντρωση που ελέγχθηκε	Διασταυρούμενη αντίδραση (%)
TSH	100 μIU/mL	≤ 0.672
FSH	200 μIU/mL	≤ 1.30
LH	200 mIU/mL	≤ 1.32
hCG	10000 mIU/mL	≤ 0.025
Προλακτίνη	470 ng/mL	≤ 0.544
hPL	40 ng/mL	≤ 0.728
IGF-1	900 ng/mL	≤ 0.161
ισομορφή 20 kDa της hGH (WHO: 80-505)	100 ng/mL	≥ 75.4

Βιβλιογραφία

1 De Palo EF, De Filippis V, Gatti R, et al. Growth hormone isoforms and segments/fragments: Molecular structure and laboratory measurement. Clin Chim Acta 2006;364:67-76.

2 Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. Endocr Rev 1998;19:717-797.

3 Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656-660.

4 Alba-Roth J, Müller O, Schopohl J, et al. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. J Clin Endocrinol Metab 1988;67(6):1186-1189.

5 Wehrenberg WB, Giustina A. Feedback regulation of growth hormone. In: Kostyo JL, ed. Handbook of physiology (Endocrinology, Vol. 5): hormonal control of growth. Bethesda, MD: American Physiological Association 1996;1101-1129.

6 Giustina A, Wehrenberg WB. Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone secretion. Eur J Endocrinol 1995;133:646-653.

7 Mrozikiewicz A, Kielczewska-Mrozikiewicz D. Circadian rhythms of insulin and HGH secretion in healthy and diabetic children. Annual Review of Chronopharmacology 1984;1:301-304.

8 Natelson BH, Holaday J, Meyerhoff J, et al. Temporal changes in growth hormone, cortisol, and glucose: relation to light onset and behavior. Am J Physiol 1975;229(2):409-415.

9 Takahashi Y, Kipnis D, Daughaday W. Growth hormone secretion during sleep. J Clin Invest 1968;47(9):2079-2090.

10 Zadik Z, Chalew SA, McCarter Jr RJ, et al. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:513-516.

11 Veldhuis JD, Bowers CY. Human GH pulsatility: an ensemble property regulated by age and gender. J Endocrinol Invest 2003;26:799-813.

12 van den Berg G, Veldhuis JD, Frolich M, et al. An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of GH secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2460-2466.

13 Ho KKY, Evans WS, Blizzard RM, et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:51-58.

14 Coiro V, Volpi R, Bertoni P, et al. Effect of potentiation of cholinergic tone by pyridostigmine on the GH response to GHRH in elderly men. Gerontology 2002;38:217-222.

15 Veldhuis JD, Iranmanesh A. Physiological regulation of the human growth hormone (GH)-insulin-like growth factor type I (IGF-I) axis: predominant impact of age, obesity, gonadal function, and sleep. Sleep 1996;19:221-224.

16 Savine R, Sonksen P. Growth hormone-hormone replacement for the somatopause? Horm Res 2000;53(Suppl 3):37-41.

17 Young A. Muscle function in old age. New Iss Neurosci 1998;141-156.

18 Skelton DA, Grieg CA, Davies JM, et al. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 60-89 years. Age Ageing 1994;23:371-377.

19 Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. Age Ageing 1997;26:15-19.

20 Melmed S. Medical progress: acromegaly. N Engl J Med 2006;355:2558-2573.

21 Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. The Pituitary Society and the European Neuroendocrine Association. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. J Endocrinol Invest 2003;26:1242-1247.

22 Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev 2003;25:102-152.

23 de Boer H, Block GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev 1995;16:63-86.

24 Doga M, Bonadonna S, Gola M, et al. Growth hormone deficiency in the adult. Pituitary 2006;9:305-311.

25 Gola M, Bonadonna S, Doga M, et al. Growth hormone and cardiovascular risk factors. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1864-1870.

26 Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, et al. Growth hormone and bone. Endocr Rev 1998;19:55-79.

27 Doga M, Bonadonna S, Gola M, et al. GH deficiency in the adult and bone. J Endocrinol Invest 2005;28(8 Suppl):18-23.

28 Bravenboer N, Holzmann P, de Boer H, et al. Histomorphometric analysis of bone mass and bone metabolism in growth hormone deficient adult men. Bone 1996;18:551-557.

29 Ahmad AM, Hopkins MT, Fraser WD, et al. Parathyroid hormone secretory pattern, circulating activity, and effect on bone turnover in adult growth hormone deficiency. Bone 2003;32:170-179.

30 Ahmad AM, Hopkins MT, Thomas J, et al. Parathyroid responsiveness to hypocalcemic and hypercalcemic stimuli in adult growth hormone deficiency after growth hormone replacement. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;286:986-993.

31 Society GR: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the gh research society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3993.

32 Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone+arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(5):1615-1618.

33 Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol 2007;157:695-700.

34 Laursen T, Jorgensen JOL, Christiansen JS. The management of adult growth hormone deficiency syndrome. Expert Opin Pharmacother 2008;9:2435-2450.

35 Cordero RA, Barkam AL. Current diagnosis of acromegaly. Rev Endocr Metab Disord 2008;9:13-19.

36 Zida W, Bidlingmaier M, Friess SC, et al. A New Nonisotopic, Highly Sensitive Assay for the Measurement of Human Placental Growth Hormone: Development and Clinical Implications. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:804-811.

37 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο κατάλληλο εγχειρίδιο χρήσης του συγκεκριμένου αναλυτή, στα αντίστοιχα φύλλα εφαρμογής, στις πληροφορίες προϊόντος και στα φύλλα μεθόδου όλων των απαραίτητων συστατικών (εάν είναι διαθέσιμα για τη χώρα σας).

Σε αυτό το φύλλο μεθόδου χρησιμοποιείται πάντοτε μια τελεία (στιγμή) ως υποδιαστολή, προκειμένου να σηματοδοτεί το όριο μεταξύ του ακέραιου και του κλασματικού μέρους ενός δεκαδικού αριθμού. Δεν χρησιμοποιούνται τελείες ως διαχωριστικά στις χιλιάδες.

Σύμβολα

Η Roche Diagnostics χρησιμοποιεί τα ακόλουθα σύμβολα και σήματα πέραν αυτών που παρατίθενται στο πρότυπο ISO 15223-1.

CONTENT	Περιεχόμενα του κιτ
SYSTEM	Αναλυτές στους οποίους μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντιδραστήρια
REAGENT	Αντιδραστήριο
CALIBRATOR	Βαθμονομητής
→	Όγκος μετά την ανασύσταση ή την ανάμιξη

Οι σημαντικές προσθήκες ή αλλαγές υποδεικνύονται από μια λωρίδα υπόδειξης αλλαγής στο περιθώριο.

© 2014, Roche Diagnostics

hGH

Ανθρώπινη αυξητική ορμόνη

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Διανομή στις Η.Π.Α.:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336