

REF		SYSTEM
06331076 190	100	Elecsys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Lietuvių

Sistemos informacija

Skirta **cobas e 411** analizatoriui: tyrimo numeris 1130

Skirta MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** ir **cobas e 602** analizatoriams: Pritaikymo kodo numeris 782

Paskirtis

Imunologinis kiekybinis in vitro tyrimas, skirtas antimiuulerinio hormono (AMH) koncentracijos nustatymui žmogaus serume ir plazmoje. AMH nustatymas kartu su kitais klinikiniais ir laboratoriniais duomenimis yra naudojamas kiaušidžių rezervo vertinimui ir atsako į kontroliuojamą kiaušidžių stimuliavimą (angl. controlled ovarian stimulation, COS) prognozavimui.

Elektrochemiluminescencinis imunologinis tyrimas (angl. electrochemiluminescence immunoassay-ECLIA) yra skirtas naudoti Elecsys ir **cobas e** imunologiniuose analizuose.

Santrauka

Antimiuulerinis hormonas (AMH) yra homodimerinis glikoproteinas, kuris priklauso transformuojančio augimo veiksnio β (TGF β) šeimai. Visi šios superšeimios nariai dalyvauja reguliuojant audinių augimą ir diferenciaciją. Prieš išskyrimą hormonas yra glikozilimas ir dimerizuojamas, susidarant maždaug 140 kDa pirmtakiui, sudarytam iš dviejų identišų, disulfidiniu ryšiu sujungtų 70 kDa subvienetų. Kiekvienas monomeras turi didelį N-galo pro-regioną ir žymiai mažesnį C-galo brandų domeną. Priešingai nei kitiems TGF β šeimos nariams, manoma, kad AMH N-galo domeną yra reikalingas C-galo domeno aktyvumo skatinimui, norint pasiekti visišką bioaktyvumą.^{1,2}

Tuomet citoplazminio laikotarpio metu AMH dalis yra skaidoma specifinėje vietoje tarp pro-regiono ir brandaus regiono, susidarant biologiškai aktyviems 110 kDa N-galo ir 25 kDa C-galo homodimerams, kurie išlieka susijungę nekovalentiniais ryšiais. AMH II tipo receptoriai (AMH RII) gali prisijungti tik biologiškai aktyvią AMH formą.²

Vyrų organizme AMH išskiria tik sėklidžių Sertoli ląstelės. Vystantis vyriškam embrionui, AMH išskyrimas iš sėklidžių Sertoli ląstelių yra atsakingas už Miulerio latakų sunaikimą ir normalios vyriškos reprodukcinės sistemos išsivystymą. AMH išskyrimas iš Sertoli ląstelių prasideda embriogenezės metu ir tęsiasi visą gyvenimą. Sėklidėse AMH yra gaminamas nuolat iki lytinės brandos, tuomet gamyba lėtai mažėja, kol pasiekia po lytinės brandos nustatomas reikšmes.³

Moteryų organizme AMH atlieka svarbų vaidmenį kiaušidžių folikulogenezėje.⁴ Folikulų brendimas kiaušidėse susideda iš dviejų atskirų stadijų: pradinio brendimo, kurio metu pirmtakiniai folikulai pradeda bręsti, ir ciklinio brendimo, kurio metu bręsta grupė mažų antrinių (Grafo) folikulų, iš kurių toliau atrenkamas dominuojantis (vėliau ovuliuojantis) folikulas. Ciklinį brendimą kontroliuoja FSH. AMH ekspresija granulosa ląstelėse prasideda pirminiuose folikuluose ir pasiekia maksimumą pre-Grafo ir mažų Grafo folikulų iki maždaug 6 mm skersmens granulosa ląstelėse. Kai folikulų brendimas tampa priklausomas nuo FSH, AMH ekspresija sumažėja ir tampa nenustatoma. Šis AMH ekspresijos ypatumas pagrindžia slopinantį AMH vaidmenį dviejų atskirų folikulogenezės stadijų metu. Visų pirma AMH slopina folikulų pasikeitimą iš pirmtakinių į brandžius, taigi atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant pirmtakinių folikulų skaičių. Be to, AMH taip pat slopina folikulų jautrumą FSH, taigi turi reikšmės folikulų atrankos procese.^{5,6}

AMH koncentracija serume moterų organizme po gimimo yra beveik nenustatoma, vėliau pasiekia didžiausią koncentraciją po lytinės brandos ir palaipsniui mažėja su amžiumi, kol galop tampa nebeaptinkama menopauzės metu.^{7,8} Buvo nustatyta, kad AMH koncentracija mėnesinių ciklo metu yra santykinai stabili, tačiau jaunesnėms moterims stebimi reikšmingesni svyravimai.^{9,10,11} AMH koncentracijai taip pat būdinga mažesni svyravimai ciklo metu ir tarp ciklų, negu FSH koncentracijai.¹⁰ AMH koncentracija serume reikšmingai sumažėja naudojant kombinuotus kontraceptikus.¹² Buvo siūlyta AMH koncentracijos tyrimus naudoti įvairioms klinikinėms indikacijoms.^{13,14,15} AMH koncentracijos serume tyrimas

klinikinėje praktikoje daugiausiai naudojamas vertinant kiaušidžių rezervą ir atspindi antrinių (Grafo) ir pre-antrinių folikulų skaičių (dar vadinamą antrinių folikulų skaičiumi (angl. antral follicle count (AFC))), taip pat vertinant numanomą atsaką į kontroliuojamą kiaušidžių stimuliavimą^{13,15,16} AMH klinikinėje praktikoje taip pat pritaikomas diagnozuojant lyties vystymosi sutrikimus (LVS) vaikams^{17,18} ir stebint granulosa ląstelių auglius, siekiant aptikti liktinę ligą ar jos sugrįžimą.^{19,20} AMH taip pat buvo pasiūlytas kaip surogatinis AFC biožymuo diagnozuojant policistinių kiaušidžių sindromą (PKS)^{21,22} ir numatant menopauzės laiką.^{23,24}

Tyrimo principas

Sluoksninės struktūros principas. Bendra tyrimo trukmė: 18 minučių.

- 1-oji inkubacija: 50 μ L mėginio, biotilintas monokloninis AMH-spezifinis antikūnas ir monokloninis AMH-spezifinis antikūnas, žymėtas rutenio kompleksu^a, reaguoja, sudarydami sluoksninės struktūros kompleksą.
- 2-oji inkubacija: Pridėjus streptavidinu dengtų mikrodalelių, sąveikaujant biotinui ir streptavidinui, kompleksas prisijungia prie kietosios fazės.
- Reakcijos mišinys įsiurbiamas į matavimo kamerą, kurioje ant elektrodo paviršiaus magnetiniu būdu surenkamos mikrodalelės. Nesurištos medžiagos pašalinamos naudojant ProCell/ProCell M. Prie elektrodo prijungus elektros srovę skatinama chemiluminescencinė emisija, kurios dydis išmatuojamas fotodaugintuvu.
- Rezultatai nustatomi iš kalibravimo kreivės, kuri kiekvienam analizatoriui generuojama iš 2 taškų kalibravimo ir iš pagrindinės kreivės, pateikiamos su reagentų brūkšninio kodo arba elektroniniu brūkšninio kodu.

a) Tri(2,2'-bipiridil)rutenio(II)-kompleksas (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagentai - darbiniai tirpalai

Ši reagentų stovo pakuotė yra pavadinta AMH.

- M Streptavidinu dengtos mikrodalelės (permatomas dangtelis), 1 buteliukas, 6,5 mL:
Streptavidinu dengtos mikrodalelės, 0.72 mg/mL; konservantas.
- R1 Anti-AMH-Ab~biotinas (pilkas dangtelis), 1 buteliukas, 8 mL:
Biotilinti monokloniniai anti-AMH antikūnai (pelės) 1.0 mg/L; fosfato buferis 50 mmol/L, pH 7.5; konservantas.
- R2 Anti-AMH-Ab~Ru(bpy)₃²⁺ (juodas dangtelis), 1 buteliukas, 8 mL:
Monokloniniai anti-AMH antikūnai (pelės), žymėti rutenio kompleksu 1.0 mg/L; fosfato buferis 50 mmol/L, pH 7.5; konservantas.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirta naudoti in vitro diagnostikai.

Laikykites įprastų atsargumo priemonių, būtinų dirbant su visais laboratorijos reagentais.

Visos atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų. Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Dirbdami su visų rūšių reagentais ir mėginiais (mėginiais, kalibratoriais ir kontrolinėmis medžiagomis) venkite putų susidarymo.

Reagentų paruošimas

Visi rinkinio reagentai paruošti naudojimui, jų negalima naudoti atskirai nuo rinkinio.

Visa informacija, reikalinga tinkamam tyrimo atlikimui, gali būti nuskaitoma nuo atitinkamo reagento brūkšninio kodo.

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Laikyti 2-8 °C temperatūroje.

Neužšaldykite.

Laikykite Elecsys reagentų rinkinį **statmenai**, kad mikrodalelės būtų visiškai prieinamos prieš procedūrą atliekamo automatinio maišymo metu.

Stabilumas:	
neatidarius, 2-8 °C temperatūroje	iki nurodytos galiojimo datos
atidarius, 2-8 °C temperatūroje	12 savaitių
analizatoriuose	8 savaitės

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai.

Serumas surenkamas į standartinius mėgintuvėlius arba mėgintuvėlius su skiriančiuoju geliu.

Li-heparino plazma. Nenaudokite EDTA plazmos.

Kriterijus: Vertės suradimas $\pm 30\%$, kai serumo reikšmės ≥ 3.57 pmol/L (≥ 0.5 ng/mL); vertės suradimas ± 1.43 pmol/L (± 0.2 ng/mL), kai serumo reikšmės < 3.57 pmol/L (< 0.5 ng/mL) ir nuokrypis 0.9-1.1 + sankirtos taškas ± 0.7 pmol/L (± 0.1 ng/mL) + koreliacijos koeficientas ≥ 0.95 .

Stabilus 3 dienas 20-25 °C temperatūroje, 5 dienas 2-8 °C temperatūroje, 6 mėnesių -20 °C (± 5 °C) temperatūroje. Užšaldyti tik vieną kartą.

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėliai. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų, kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius apdorojate pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykite mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Nenaudokite mėginių, inaktyvintų dėl karščio poveikio.

Nenaudokite mėginių ir kontrolių, kurių stabilizavimui buvo naudotas azidas.

Užtikrinkite, kad mėginiai, kalibratoriai ir kontrolinės medžiagos prieš matavimą būtų 20-25 °C temperatūros.

Dėl galimo garavimo poveikio, mėginių, kalibratorių ir kontrolių matavimai analizatoriuose turėtų būti atlikti per 2 valandas.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

- [REF] 06331084190, AMH CalSet, for 4 x 1 mL
- [REF] 06709966190, PreciControl AMH, skirta 2 x 2 mL kiekvienam iš PreciControl AMH 1 ir 2
- [REF] 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL mėginių skiediklis arba [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL mėginių skiediklis arba [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL mėginių skiediklis
- Bendra laboratorijos įranga
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 arba **cobas e** analizatorius

Elecsys 2010 ir **cobas e** 411 analizatorių priedai:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL sistemos buferis
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL matavimo kameros valymo tirpalas
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL plovimui skirtas vandens priedas
- [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, adapteris
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 reakcijų indeliai
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 pipečių antgaliai
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 ir **cobas e** 602 analizatorių priedai:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L sistemos buferis
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L matavimo kameros valymo tirpalas
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 puodelių ProCell M ir CleanCell M paruošiamajam sušildymui prieš naudojimą

- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL valymo tirpalas finalizavimo etapui ir praplovimui reagentų keitimo metu
 - [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL matavimo sistemos valymo tirpalas
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 dėtuvių x 84 reakcijos indeliai ar pipečių antgaliai, atliekų maišeliai
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, atliekų maišeliai
 - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M, adapteris
- Visų analizatorių priedai:
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL sistemos valymo tirpalas

Tyrimas

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykitės šiame dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriui tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Prieš naudojimą automatiškai atliekama mikrodalelių resuspensija. Specifinius tyrimo parametrus nuskaitykite iš reagento brūkšninio kodo. Išimtiniais atvejais, kai neįmanoma nuskaityti brūkšninio kodo, įveskite 15-os ženklų skaitmenų seką (išskyrus **cobas e** 602 analizatorius).

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 ir **cobas e** 602 analizatoriai: Reikia turėti PreClean M tirpalą.

Atvėsintus reagentus sušildykite iki maždaug 20 °C temperatūros ir įstatykite į analizatoriaus reagentų diską (20 °C). Venkite putų susidarymo. Sistema automatiškai reguliuoja reagentų temperatūrą ir buteliukų atidarymą/uždarymą.

Kalibravimas

Atsekamumas: Šis metodas buvo standartizuotas pagal Beckman Coulter AMH Gen II ELISA (nemodifikuota versija, be skiedimo) tyrimą.

Kiekviename Elecsys reagentų rinkinyje yra etiketė su brūkšniniu kodu, joje – konkreti tam tikros reagentų partijos kalibravimui reikalinga informacija. Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikoma analizatoriui, naudojant atitinkamą CalSet.

Kalibravimo dažnis: kalibravimas turi būti atliekamas po vieną kartą su kiekviena reagentų partija, naudojant šviežią reagentą (t. y. praėjus ne daugiau nei 24 valandoms nuo reagentų rinkinio registravimo analizatoriuje). Kalibravimo atnaujinimas rekomenduojamas:

- po 1 mėnesio (28 dienų), naudojant tos pačios partijos reagentus
- po 7 dienų (analizatoriuje naudojant tą patį reagentų rinkinį)
- pagal poreikį: pvz.: jei kokybės kontrolės rezultatai nepatenka į nurodytas ribas

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolei naudokite PreciControl AMH.

Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Skirtingiems koncentracijų intervalams skirtos kontrolės turėtų būti atliekamos atskirai (kiekviena) bent kartą per 24 valandas, kai tyrimas yra naudojamas; vieną kartą - vienam reagentų rinkiniui, taip pat po kiekvieno kalibravimo.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos reikšmės turėtų patekti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reiktų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Skaiciavimas

Analizatorius automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją (pmol/L arba ng/mL).

Perskaičiavimo daugikliai: $\text{pmol/L} \times 0.14 = \text{ng/mL}$
 $\text{ng/mL} \times 7.14 = \text{pmol/L}$

Apribojimai - poveikiai

Tyrimui poveikio nedaro gelta (bilirubinas ≤ 1129 $\mu\text{mol/L}$ arba ≤ 66 mg/dL), hemolizė (Hb ≤ 0.621 mmol/L arba ≤ 1.0 g/dL), lipemija (Intralipidai ≤ 1000 mg/dL), biotinas (≤ 143 nmol/L arba ≤ 30 ng/mL), IgG ≤ 2.5 g/dL, IgA ≤ 1.8 g/dL ir IgM ≤ 0.5 g/dL.

Kriterijus: atkartojamumas $\pm 10\%$ pradinės reikšmės ribose.

Pacientams, gydomiems didelėmis biotino dozėmis (t.y. > 5 mg/parai), kraujo mėginį galima imti praėjus ne mažiau kaip 8 valandoms po paskutinės biotino dozės suvartojimo.

Reumatinio faktoriaus įtaka nebuvo pastebėta, kai jo koncentracija siekė iki 1000 IU/mL.

Didelės dozės „kablo“ efektas nepasireiškia, kai AMH koncentracija yra iki 9996 pmol/L (1400 ng/mL).

Buvo atlikti in vitro tyrimai su 20 dažniausiai naudojamų medikamentų. Nebuvo nustatyta jokio reikšmingo poveikio tyrimui, tiriant medžiagų koncentracijas iki nurodytų žemiau pateiktoje lentelėje.

Aktyvi medžiaga	Tirta koncentracija mg/L
Acetilcisteinas	150
Ampicilinas-Na	1000
Askorbo rūgštis	300
Ciklosporinas	5
Cefoksitinas	2500
Heparinas	5000 U
Levodopa	20
Metildopa	20
Metronidazolis	200
Fenilbutazonas	400
Doksiciklinas	50
Acetilsalicilo rūgštis	1000
Rifampicinas	60
Acetaminofenas	200
Ibuprofenas	500
Teofilinas	100
Triporelino acetatas	0.1
Metforminas	2000
Folio rūgštis	0.4
Levotiroksinas	0.2

Retais atvejais gali pasitaikyti trukdžių dėl ypač didelių specifinių tyrimo antikūnų, rutenio ar streptavidino antikūnų titrų. Šių trukdžių įtaką sumažina tam pritaikyta tyrimo procedūra.

Diagnozuojant, rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kitais radiniais.

Apribojimai ir reikšmių ribos

Matavimų ribos

0.07-164 pmol/L (0.01-23 ng/mL) (apibrėžiamos pagal nustatymo ribą ir pagrindinės kreivės maksimumą). Reikšmės, esančios žemiau nustatymo ribos, yra pateikiamos kaip < 0.07 pmol/L (< 0.01 ng/mL). Reikšmės, esančios virš matavimų ribos, yra pateikiamos kaip > 164 pmol/L (> 23 ng/mL) arba iki 328 pmol/L (46 ng/mL) 2 kartus atskiestuose mėginiuose.

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Tuščioji riba, nustatymo riba ir kiekybinio nustatymo riba

Tuščioji riba = 0.049 pmol/L (0.007 ng/mL)

Nustatymo riba = 0.07 pmol/L (0.01 ng/mL)

Kiekybinio nustatymo riba = 0.21 pmol/L (0.030 ng/mL)

Tuščioji riba, aptikimo riba ir kiekybinio nustatymo riba buvo nustatyta pagal CLSI (Klinikinių ir laboratorinių standartų institutas, angl. Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 reikalavimus.

Tuščioji riba yra 95-osios procentilės vertė, gauta iš mėginių, kuriuose nebuvo analizuojamosios medžiagos $n \geq 60$ matavimų keliose nepriklausomose serijose. Tuščioji riba atitinka mažiausią koncentraciją,

žemiau kurios tikimybė aptikti mėginius be analizuojamosios medžiagos yra 95 %.

Aptikimo riba yra nustatoma pagal tuščiąją ribą ir mažos koncentracijos mėginių standartinį nuokrypį. Nustatymo riba atitinka žemiausią analitės koncentraciją, kurią galima nustatyti (reikšmė virš tuščiojo matavimo ribos su 95 % tikimybe).

Kiekybinio nustatymo riba yra mažiausia analitės koncentracija, kurią galima atkuriamai išmatuoti, kai tarpinis variacijos koeficientas CV yra $\leq 20\%$.

Skiedimas

Mėginiai, kurių AMH koncentracija yra aukščiau matavimų ribos, gali būti automatiškai skiedžiami Diluent Universal 2 skiedikliu. Rankinis skiedimas gali būti atliekamas naudojant Diluent Universal 2 arba Diluent Universal. Rekomenduojamas atskiedimo santykis yra 1:2 (automatiškai arba rankiniu būdu). Atskiesto mėginio koncentracija turi būti > 71.4 pmol/L (> 10 ng/mL).

Po rankiniu būdu atliekamo skiedimo rezultatą padauginkite iš skiedimo koeficiento.

Jeigu atskiedimas atliekamas analizatoriuje, programa automatiškai įvertina atskiedimą tada, kai apskaičiuojama mėginių koncentracija.

Tikėtinės reikšmės

Kaukazių populiacijos tyrimo, naudojant Elecsys AMH tyrimą ir sveikų suaugusiųjų (148 vyrų, 887 moterų, nevartojančių kontraceptikų) bei 149 moterų su policistinių kiaušidžių sindromu mėginius, metu buvo nustatyti tokie rezultatai (Roche tyrimas nr. RD001727):

	N	2.5-oji procentilė ng/mL (95 % CI ^{b)})	5-oji pro- centilė ng/mL (95 % CI)	Mediana ng/mL (95 % CI)	95-oji pro- centilė ng/mL (95 % CI)	97.5-oji pro- centilė ng/mL (95 % CI)
Sveiki vyrai						
	148	0.77 (0.17-1.58)	1.43 (0.256-1.97)	4.79 (4.35-5.35)	11.6 (10.3-17.0)	14.5 (10.9-17.6)
Sveikos moterys (metai)						
• 20-24	150	1.22 (0.478-1.67)	1.52 (0.758-1.81)	4.00 (3.60-4.44)	9.95 (7.87-13.6)	11.7 (9.11-15.7)
• 25-29	150	0.890 (0.493-1.21)	1.20 (0.797-1.75)	3.31 (3.00-3.89)	9.05 (7.59-10.3)	9.85 (8.91-11.3)
• 30-34	138	0.576 (0.256-0.958)	0.711 (0.256-1.12)	2.81 (2.35-3.47)	7.59 (6.84-9.52)	8.13 (7.27-9.72)
• 35-39	138	0.147 (0.053-0.474)	0.405 (0.053-0.496)	2.00 (1.73-2.36)	6.96 (5.31-9.37)	7.49 (6.49-10.9)
• 40-44	142	0.027 (0.010-0.063)	0.059 (0.017-0.119)	0.882 (0.726-1.13)	4.44 (2.94-5.56)	5.47 (3.92-6.76)
• 45-50	169	0.010 (0.010-0.010)	0.010 (0.010-0.010)	0.194 (0.144-0.269)	1.79 (1.43-2.99)	2.71 (1.79-4.16)
Moterys su PKS*						
	149	1.86 (1.54-2.50)	2.41 (1.67-3.01)	6.81 (6.30-7.42)	17.1 (13.3-20.3)	18.9 (16.0-21.1)

b) CI = pasikliautinis intervalas

	N	2.5-oji procentilė pmol/L (95 % CI)	5-oji procentilė pmol/L (95 % CI)	Mediana pmol/L (95 % CI)	95-oji procentilė pmol/L (95 % CI)	97.5-oji procentilė pmol/L (95 % CI)
Sveiki vyrai						
	148	5.5 (1.2-11.3)	10.2 (1.8-14.1)	34.2 (31.1-38.2)	82.8 (73.5-121)	103 (78.1-125)
Sveikos moterys (metai)						
• 20-24	150	8.71 (3.41-11.9)	10.9 (5.41-12.9)	28.6 (25.7-31.7)	71.0 (56.2-97.1)	83.6 (65.0-112)
• 25-29	150	6.35 (3.52-8.64)	8.57 (5.69-12.5)	23.6 (21.4-27.8)	64.6 (54.2-73.5)	70.3 (63.6-81.0)
• 30-34	138	4.11 (1.83-6.84)	5.08 (1.83-8.00)	20.0 (16.8-24.8)	54.2 (48.8-68.0)	58.0 (51.9-69.4)
• 35-39	138	1.05 (0.378-3.38)	2.89 (0.378-3.54)	14.2 (12.4-16.9)	49.7 (37.9-66.9)	53.5 (46.3-77.9)
• 40-44	142	0.193 (0.071-0.450)	0.421 (0.121-0.850)	6.29 (5.18-8.07)	31.7 (21.0-39.7)	39.1 (28.0-48.3)
• 45-50	169	0.071 (0.071-0.071)	0.071 (0.071-0.071)	1.39 (1.03-1.92)	12.8 (10.2-21.3)	19.3 (12.8-29.7)
Moterys su PKS*						
	149	13.3 (11.0-17.8)	17.2 (11.9-21.5)	48.6 (45.0-53.0)	122 (95.0-145)	135 (114-151)

* Remiantis peržiūrėtais PKS diagnostiniais kriterijais, kuriuos nustatė Roterdamo ESHRE/ASRM (ESHRE = European Society of Human Reproduction and Embryology, liet. Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugija; ASRM = American Society of Reproductive Medicine, liet. Amerikos reprodukcinės medicinos draugija) PKS sutarimo darbo grupė.²⁵

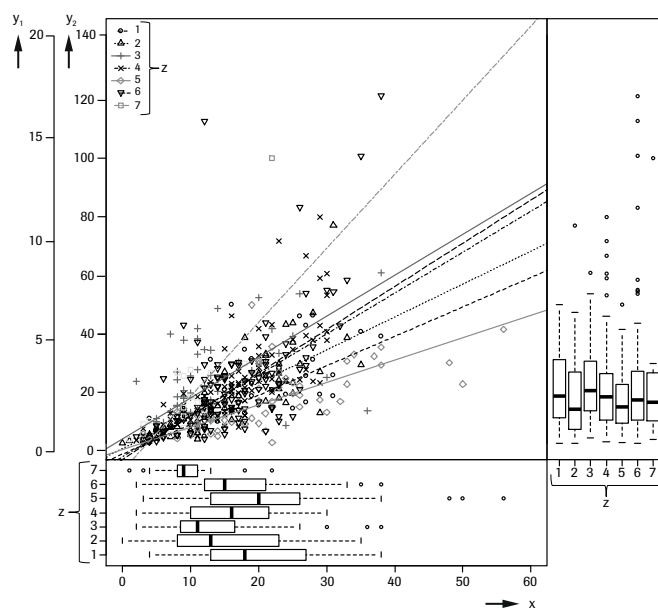
Kiekviena laboratorija turėtų įvertinti tikėtinų reikšmių tinkamumą savų pacientų populiacijai ir, jei būtina, nustatyti savo rekomenduojamas reikšmes.

AMH naudojimas vertinant kiaušidžių rezervą

AMH panaudojimas vertinant kiaušidžių rezervą buvo ištirtas prospektyvinio tyrimo metu, tiriant n = 451 18-44 metų moteris, kurio metu AMH reikšmės buvo koreliuojamos su antrinių folikulų skaičiumi (AFC) (Roche tyrimas nr. RD001542). AFC buvo nustatomas atliekant transvaginalinę echoskopiją ir skaičiuojant 2-10 mm skersmens folikulus. AFC ir AMH buvo nustatomi 2-4 mėnesinių ciklo dienomis. 6 skirtinguose Europos centruose ir 1 Australijos tyrimo centre buvo įtraukta nuo 17 iki 115 moterų.

Nebuvo nustatyta reikšmingų vidutinės AMH reikšmės skirtumų tarp tyrimo centrų (p reikšmė = 0.301). Vidutinis amžius tarp tyrimo centrų reikšmingai skyrėsi, o AMH ir amžius pasižymėjo reikšminga neigiama koreliacija (Spearman koreliacijos koeficientas -0.47). Koregavus tyrimo centro poveikį AMH pagal amžių skirtumas buvo nereikšmingas (p reikšmė = 0.193). Nustatytos AFC reikšmės reikšmingai skyrėsi tarp centrų, su ir be korekcijos pagal amžių Bendra AMH koreliacija su AFC buvo 0.68 (Spearman koreliacijos koeficientas).

Žemiau esančiame paveikslėlyje pavaizduota taškinė diagrama (AMH vs. AFC, taip pat specifinis AMH ir AFC pasiskirstymas pagal centrą).



x: AFC (N)

y₁: AMH (ng/mL)

y₂: AMH (pmol/L)

z: Tyrimo centras

Absoliučių AFC skaičių 7 ir 15 sutikimo lentelė

Buvo nustatytos trys AFC grupės^{26,27}, remiantis dviem AFC ribinėmis reikšmėmis: 7 ir 15 (0-7, 8-15, > 15). Remiantis paplitimu šiose grupėse (15 %, 37 %, 48 %), buvo apskaičiuotos AMH kvantilės (c1 = 4.86 pmol/L arba 0.681 ng/mL, c2 = 16.2 pmol/L arba 2.27 ng/mL), apibrėžiančios tris grupes. Sutikimas kiekvienai AMH grupei yra pateikiamas absoliučiais skaičiais ir procentais.

Atsižvelgiant į didelį AFC rezultatų variabilumą, priklausantį nuo tyrimo centro ir echoskopuotojo, kiekvienas centras turėtų peržiūrėti sutikimo lentelę ir priderinti ją prie centro ypatumų.

	AFC 0-7	AFC 8-15	AFC > 15	N
AMH ≤ 4.86 pmol/L (0.681 ng/mL)	43 (63.2 %)	22 (32.4 %)	3 (4.4 %)	68
4.86 pmol/L (0.681 ng/mL) < AMH ≤ 16.2 pmol/L (2.27 ng/mL)	20 (12.0 %)	95 (56.9 %)	52 (31.1 %)	167
AMH > 16.2 pmol/L (2.27 ng/mL)	3 (1.4 %)	52 (24.1 %)	161 (74.5 %)	216
N	66	169	216	451

Pacientės, kurios AMH koncentracija yra ≤ 4.86 pmol/L (0.681 ng/mL), tikimybė turėti mažą AFC (0-7) yra 63 %, tikimybė priklausyti vidurinei grupei AFC (8-15) yra maždaug 32 % ir tik 4.4 % tikimybė turėti AFC > 15.

Pacientės, kuriai nustatyta didelė AMH reikšmė (> 16.2 pmol/L; 2.27 ng/mL), tikimybė turėti AFC > 15 yra 75 %, tikimybė patekti į vidurinę grupę AFC (8-15) yra 24 % ir tik 1.4 % tikimybė, kad AFC < 8.

AMH naudojimas prognozuojant hiper-atsaką į kontroliuojamą kiaušidžių stimuliaciją

Šie rezultatai buvo gauti išorinio tyrimo "Clinical evaluation of the Elecsys AMH assay for the prediction of response to controlled ovarian stimulation" (Roche tyrimo nr. CIM RD 001695) metu.

AMH buvo ištirtas 149 moterims, kurioms taikomas antagonistinio gydymo protokolas, jų pirmojo kontroliuojamo kiaušidžių stimuliacijos ciklo, skirtas in vitro fertilizacijai (IVF), metu. Į tyrimą įtrauktos < 44 metų moterys su reguliariomis mėnesinėmis ir be jokių reikšmingų transvaginalinės sonografijos pakitimų. Moterys su PKS, endokrininiais ar metaboliniais sutrikimais ir moterys, kurioms atliekama IVF su oocitų donacija, nebuvo įtrauktos į tyrimą. Visoms moterims buvo skirta standartinė 150 IU/dieną

FSH stimuliacijos dozė. Buvo paimtas kraujas prieš FSH stimuliaciją AMH post hoc analizei po gydymo ciklo užbaigimo. Hiper-atsakas buvo stebėtas 16 moterų. Hiper-atsakas buvo apibūdintas kaip > 15 oocitų arba stimuliacijos ciklo nutraukimas, kai buvo stebėta daugiau nei 20 folikulų > 12 mm, o estradiolio reikšmės buvo > 11700 pmol/L, arba kai buvo stebėta daugiau nei 30 folikulų > 12 mm. Klinikinis Elecsys AMH veiksmingumas prognozuojant hiper-atsaką į kontroliuojamą kiaušidžių stimuliaciją buvo įvertintas atliekant ROC (angl. receiver operating characteristic) analizę ir taikant 15 pmol/L (2.1 ng/mL) ribinę reikšmę, kuri buvo publikuota anksčiau.^{28,29} Hiper-atsako prognozavimas buvo reikšmingas, kai AUC (angl. area under the curve) buvo 82.1 % (CI 72.5-91.7 %). AMH 15.0 pmol/L (2.1 ng/mL) ribinės reikšmės jautrumas, specifiškumas, teigiama prognostinė vertė (TPV) ir neigiama prognostinė vertė (NPV) yra nurodytos žemiau esančioje lentelėje.

Hiper-atsakas		
AMH ribinė reikšmė	15.0 pmol/L (2.10 ng/mL)	
	Įvertis	95 % CI
Jautrumas	81.3 %	54.4-96.0 %
Specifiškumas	64.7 %	55.9-72.8 %
TPV	21.7 %	12.1-34.2 %
NPV	96.6 %	90.5-99.3 %

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

Toliau pateikiami atitinkamų analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys. Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.

Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas, naudojant Elecsys reagentus, mėginius ir kontrolines medžiagas, pagal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) protokolą (EP5-A2): 2 tyrimų serijos per dieną po du kartus, kiekviena atliekama 21 dieną (n = 84). Buvo gauti šie rezultatai:

Elecsys 2010 ir cobas e 411 analizatoriai					
	Atkartojamumas			Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis ng/mL	SN ng/mL	CV %	SN ng/mL	CV %
Žmogaus serumas 1	0.232	0.004	1.8	0.010	4.4
Žmogaus serumas 2	0.705	0.008	1.1	0.028	4.0
Žmogaus serumas 3	2.44	0.030	1.2	0.082	3.3
Žmogaus serumas 4	12.3	0.132	1.1	0.449	3.7
Žmogaus serumas 5	18.8	0.287	1.5	0.711	3.8
PreciControl AMH 1	1.15	0.011	1.0	0.033	2.9
PreciControl AMH 2	5.68	0.057	1.0	0.214	3.8

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 ir cobas e 602 analizatoriai					
	Atkartojamumas			Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis ng/mL	SN ng/mL	CV %	SN ng/mL	CV %
Žmogaus serumas 1	0.248	0.004	1.7	0.008	3.2
Žmogaus serumas 2	0.745	0.009	1.2	0.020	2.7
Žmogaus serumas 3	2.55	0.028	1.1	0.070	2.7
Žmogaus serumas 4	13.0	0.165	1.3	0.397	3.0
Žmogaus serumas 5	19.6	0.188	1.0	0.650	3.3
PreciControl AMH 1	1.19	0.014	1.2	0.042	3.5
PreciControl AMH 2	5.89	0.055	0.9	0.200	3.4

Elecsys 2010 ir cobas e 411 analizatoriai					
	Atkartojamumas			Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis pmol/L	SN pmol/L	CV %	SN pmol/L	CV %
Žmogaus serumas 1	1.6	0.030	1.8	0.072	4.4
Žmogaus serumas 2	5.03	0.054	1.1	0.200	4.0
Žmogaus serumas 3	17.4	0.213	1.2	0.584	3.3
Žmogaus serumas 4	87.5	0.941	1.1	3.20	3.7
Žmogaus serumas 5	134	2.05	1.5	5.08	3.8
PreciControl AMH 1	8.19	0.082	1.0	0.23	2.9
PreciControl AMH 2	40.5	0.405	1.0	1.53	3.8

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 ir cobas e 602 analizatoriai					
	Atkartojamumas			Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis pmol/L	SN pmol/L	CV %	SN pmol/L	CV %
Žmogaus serumas 1	1.7	0.030	1.7	0.057	3.2
Žmogaus serumas 2	5.32	0.065	1.2	0.142	2.7
Žmogaus serumas 3	18.2	0.197	1.1	0.497	2.7
Žmogaus serumas 4	93.1	1.18	1.3	2.84	3.0
Žmogaus serumas 5	140	1.34	1.0	4.64	3.3
PreciControl AMH 1	8.49	0.099	1.2	0.300	3.5
PreciControl AMH 2	42.0	0.392	0.9	1.43	3.4

Metodų palyginimas

a) Palyginus Elecsys AMH tyrimą (y) su rinkoje esančiu AMH tyrimu (x), naudojant klinikinius mėginius, buvo gautos tokios koreliacijos (ng/mL):

Tirtų mėginių skaičius: 548

Passing/Bablok³⁰

$$y = 0.639x + 0.247$$

$$r = 0.919$$

Tiesinė regresija

$$y = 0.592x + 0.541$$

$$r = 0.976$$

Mėginių koncentracijų reikšmės buvo apytiksliai nuo 0.046 iki 16.5 ng/mL.

b) Palyginus Elecsys AMH tyrimą (y) su rinkoje esančiu AMH tyrimu (x), naudojant normalios koncentracijos (iki 4 ng/mL) klinikinius mėginius, buvo gautos tokios koreliacijos (ng/mL):

Tirtų mėginių skaičius: 340

Passing/Bablok³⁰

$$y = 0.788x + 0.095$$

$$r = 0.884$$

Tiesinė regresija

$$y = 0.720x + 0.206$$

$$r = 0.966$$

Mėginių koncentracijų reikšmės buvo apytiksliai nuo 0.046 iki 3.99 ng/mL.

Analitinis specifiškumas

Naudojami monokloniniai antikūnai yra labai specifiški žmogaus AMH. Buvo gautos šios kryžinės reakcijos:

Kryžmiškai reaguojanti medžiaga	Tirta koncentracija	Kryžminis reaktyvumas %
Inhibinas A	100 ng/mL	n. a. ^{c)}
Aktivinas A	100 ng/mL	n. a.
LH	500 mIU/mL	n. a.
FSH	500 mIU/mL	n. a.

c) n. a. = nebuvo aptikta

Nuorodos

- 1 Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C, et al. Mullerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta superfamily. *Mol Endocrinol* 1993;7(2):247-257.
- 2 di Clemente N, Jamin SP, Lugovskoy A, et al. Processing of anti-mullerian hormone regulates receptor activation by a mechanism distinct from TGF-beta. *Mol Endocrinol* 2010;24(11):2193-206.
- 3 Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010;73(2):81-92.
- 4 Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19(9):340-347.
- 5 Visser JA, de Jong FH, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131(1):1-9.
- 6 Visser JA, Schipper I, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(6):331-341.
- 7 Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, et al. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. *Mol Hum Reprod* 2012;18(2):79-87.
- 8 Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, et al. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril* 2014;101(2):523-529.
- 9 Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1837-1840.
- 10 van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod* 2010;25(1):221-227.
- 11 Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;24(6):664-669.
- 12 Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, et al. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril* 2013;99(5):1305-1310.
- 13 Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril* 2013;99(4):963-969.
- 14 Anderson RA, Wallace WH. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. *Fertil Steril* 2013;99(6):1469-1475.
- 15 Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-385.
- 16 La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014;20(1):124-140.
- 17 Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med* 2012;30(5):364-373.
- 18 Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology* 2013;1(1):3-16.
- 19 La Marca A, Volpe A. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* 2007;13(3):265-273.
- 20 Geerts I, Vergote I, Neven P, et al. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):847-855.
- 21 Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011;26(11):3123-3129.
- 22 Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3332-3340.
- 23 Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Tohidi M, et al. Modeling age at menopause using serum concentration of anti-mullerian hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):729-735.
- 24 Dölleman M, Depmann M, Eijkemans MJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a more accurate predictor of individual time to menopause than mother's age at menopause. *Hum Reprod* 2014;29(3):584-591.
- 25 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-47.
- 26 Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-1624.
- 27 van Tilborg TC, Eijkemans MJ, Laven JS, et al. The OPTIMIST study: optimisation of cost effectiveness through individualised FSH stimulation dosages for IVF treatment. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health* 2012;18:12-29.
- 28 Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007;22(9):2414-21.
- 29 Arce JC, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014;102(6):1633-40.e5.
- 30 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.

Išsamesnės informacijos ieškokite jus dominančio analizatoriaus naudotojo vadove, atitinkamuose pritaikymo aprašuose, produkto informacijoje ir visų reikiamų komponentų pakuočių informaciniuose lapeliuose (jeigu jie prieinami jūsų šalyje).

Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skyrikliis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skyrikliai nenaudojami.

Simboliai

Roche Diagnostics papildomai naudoja šiuos simbolius ir ženklus, be išvardytų standarte ISO 15223-1.

CONTENT	Rinkinio turinys
SYSTEM	Analizatoriai/instrumentai, su kuriais gali būti naudojami reagentai
REAGENT	Reagentas
CALIBRATOR	Kalibratorius
→	Tūris po atskiedimo arba maišymo
GTIN	Visuotinis prekybos identifikacijos numeris (angl. Global Trade Item Number)

Papildymai, naikinimai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėje.

© 2016, Roche Diagnostics



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

