

IMMULITE®

TBG

For use on the IMMULITE®
and IMMULITE® 1000 systems

SIEMENS

IMMULITE®/IMMULITE 1000 TBG

English

Intended Use: For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE® and IMMULITE 1000 Analyzers — for the quantitative measurement of thyroxine-binding globulin (TBG) in serum, as an aid in the diagnosis and treatment of thyroid diseases.

Catalog Number: **LKTB1** (100 tests),

Test Code: **TBG** Color: **Dark Blue**

Summary and Explanation

Thyroxine-binding globulin (TBG) is an acidic glycoprotein consisting of a single polypeptide chain with a molecular weight of 54,000 daltons.^{11,12,13} It is one of three principal carrier proteins for both thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine (T3); the other thyroid hormone carrier proteins are thyroxine-binding prealbumin (TBPA) and albumin. TBG, though present in significantly lesser amounts than TBPA and albumin, has a higher affinity for the thyroid hormones and is therefore the chief carrier protein.^{1,2} In healthy subjects, under 0.05 percent of the total serum T4 is present as unbound (free) hormone. The bound fraction is distributed among the carrier proteins as follows: TBG, 70–75%; TBPA, 15–20%; and albumin, 5–10%.²

Both bound and unbound T4 are present in an equilibrium that tends to reassert itself in the face of altered levels of the carrier proteins by inducing a corresponding alteration in the *total* level of T4 in circulation, while leaving the free T4 level relatively unchanged.² Hence the free T4 concentration may be expected to correlate more closely than the total T4 concentration with clinical thyroid status,³ for an abnormal total T4 result may signify *either* an abnormality in thyroid function *or* simply a variation (physiological or pathological) in the carrier proteins.¹

Thus, for example, the TBG elevations typical of pregnancy,⁴ oral contraceptives and estrogen therapy will cause the total T4 level to increase, often beyond the limits of normal, without inducing a corresponding elevation in the free T4 level.^{5,6} Again, alterations in the TBG level

sometimes mask the effects of abnormal thyroid function by elevating the total T4 level of a hypothyroid patient — or lowering that of a hyperthyroid patient⁴ — into the euthyroid reference range. Here, too, the free T4 concentration will typically reflect the patient's actual thyroid status more reliably than the total T4 concentration.

Historically, estimation of free T4, often via the free thyroxine index (FT4I), has been the most frequently used test for thyroid dysfunction.⁷ Calculation of the FT4I typically involves multiplying a total T4 result by a T3-uptake (or T4-uptake) result. The T3 uptake test yields a relative measure of the unsaturated binding sites on TBG, rather than a direct, quantitative estimate of the concentration of this carrier protein. The TBG saturation index (TBG-SI) has been used, under various names, e.g. thyroid hormone binding ratio (THBR), as a substitute for the FT4I.¹⁴ The TBG-SI is essentially just the ratio of total T4 to TBG, multiplied by some factor (depending on the units) so as to achieve a standard reporting scale. When total T4 and TBG are both expressed in molar units as nmol/L and the factor is taken as 100, the TBG-SI represents the fractional occupation of TBG binding sites by T4, expressed as a percent.¹⁴

Principle of the Procedure

IMMULITE/IMMULITE 1000 TBG is a solid-phase, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay.

Incubation Cycles: 1 × 30 minutes

Specimen Collection

The use of an ultracentrifuge is recommended to clear lipemic samples.

Hemolyzed samples may indicate mistreatment of a specimen before receipt by the laboratory; hence the results should be interpreted with caution.

Centrifuging serum samples before a complete clot forms may result in the presence of fibrin. To prevent erroneous results due to the presence of fibrin, ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation of

samples. Some samples, particularly those from patients receiving anticoagulant therapy, may require increased clotting time.

Blood collection tubes from different manufacturers may yield differing values, depending on materials and additives, including gel or physical barriers, clot activators and/or anticoagulants.

IMMULITE/IMMULITE 1000 TBG has not been tested with all possible variations of tube types. Consult the section on Alternate Sample Types for details on tubes that have been tested.

Volume Required: 20 μ L serum. (Sample cup must contain at least 100 μ L more than the total volume required.)

Storage: 2 days at 2–8°C or 1 month at –20°C.⁸

Warnings and Precautions

For *in vitro* diagnostic use.



CAUTION! POTENTIAL BIOHAZARD

Contains human source material. Each donation of human blood or blood component was tested by FDA-approved methods for the presence of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and type 2 (HIV-2) as well as for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to hepatitis C virus (HCV). The test results were negative (not repeatedly reactive). No test offers complete assurance that these or other infectious agents are absent; this material should be handled using good laboratory practices and universal precautions.¹⁶⁻¹⁸

CAUTION: This device contains material of animal origin and should be handled as a potential carrier and transmitter of disease.

Reagents: Store at 2–8°C. Dispose of in accordance with applicable laws.

Follow universal precautions, and handle all components as if capable of transmitting infectious agents. Source materials derived from human blood were tested and found nonreactive for syphilis; for antibodies to HIV 1 and 2; for hepatitis B surface antigen; and for antibodies to hepatitis C.

Sodium azide, at concentrations less than 0.1 g/dL, has been added as a preservative. On disposal, flush with large volumes of water to prevent the buildup of potentially explosive metal azides in lead and copper plumbing.

Chemiluminescent Substrate: Avoid contamination and exposure to direct sunlight. (See insert.)

Water: Use distilled or deionized water.

Materials Supplied

Components are a matched set. The barcode labels are needed for the assay.

TBG Test Units (LTB1)

Each barcode-labeled unit contains one bead coated with monoclonal murine anti-TBG. Stable at 2–8°C until expiration date.

LKTB1: 100 units

Allow the Test Unit bags to come to room temperature before opening. Open by cutting along the top edge, leaving the ziplock ridge intact. Reseal the bags to protect from moisture.

TBG Reagent Wedge (LTB2)

With barcode. 7.5 mL containing alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to human TBG in buffer, with preservative. Store capped and refrigerated: stable at 2–8°C until expiration date. Recommended usage is within 30 days after opening when stored as indicated.

LKTB1: 1 wedge

TBG Adjustors (LTBL, LTBH)

Two vials (Low and High), 4 mL each, of human TBG in buffer, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days after opening, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

LKTB1: 1 set

Kit Components Supplied Separately

LSUBX: Chemiluminescent Substrate

LPWS2: Probe Wash Module

LKPM: Probe Cleaning Kit

LCHx-y: Sample Cup Holders (barcoded)

LSCP: Sample Cups (disposable)

LSCC: Sample Cup Caps (optional)

LTBCM: A bi-level control module, containing human TBG

Also Required

Sample transfer pipets, distilled or deionized water, controls

Assay Procedure

Note that for optimal performance, it is important to perform all routine maintenance procedures as defined in the IMMULITE or IMMULITE 1000 Operator's Manual.

See the IMMULITE or IMMULITE 1000 Operator's Manual for preparation, setup, dilutions, adjustment, assay and quality control procedures.

Visually inspect each Test Unit for the presence of a bead before loading it onto the system.

Recommended Adjustment Interval:
1 week

Quality Control Samples: Use controls or sample pools with at least two levels (low and high) of TBG.

Calculation of TBG Saturation Index

The TBG Saturation Index (TBG-SI) represents the fractional occupation of TBG binding sites by T4, expressed as a percent.¹⁴ This is a natural measure since TBG has a single binding site for thyroid hormones, with a higher affinity for T4 than for T3; and T4 circulates at a much higher concentration than T3.

The TBG-SI is defined as 100 times the *molar* ratio of total T4 to TBG:

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{Total T4 (nmol/L)}}{\text{TBG (nmol/L)}} \times 100$$

The definition makes the TBG-SI independent of the units used to *report* total T4 and TBG results, since it requires putting both results into the same concentration units (e.g. nmol/L) before computing their ratio. For example, given total T4 and TBG concentrations expressed in mass units of µg/dL and µg/mL, respectively, multiply the T4 result by 12.87 to convert from µg/dL to nmol/L, multiply the TBG result by 18.5 to convert µg/mL to nmol/L, then multiply by 100 as in the formula above. Alternatively, multiply the T4/TBG ratio in the mass units indicated by $(12.87 / 18.5) \times 100 = 69.5$:

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{Total T4 (}\mu\text{g/dL)}}{\text{TBG (}\mu\text{g/mL)}} \times 69.5$$

Expected Values

A reference range study was performed with IMMULITE TBG kit on 75 serum samples. These were obtained from adult men and nonpregnant women in good health; all samples had normal total T4 and free T4 index (FT4I) levels. The TBG results showed an absolute range of 13 to 39 µg/mL, a central 95% range of 14 to 31 µg/mL, and a median of 19 µg/mL. This is in good agreement with the literature, which indicates a reference range of 15 to 34 µg/mL for TBG as determined by RIA.⁸

TBG Saturation Index (TBG-SI) values were calculated for these 75 samples, using results obtained with the IMMULITE TBG and IMMULITE Total T4 kits. The TBG-SI values ranged from 17 to 39% (central 95%), with a median of 27%. This is likewise in agreement with the literature, which indicates a reference range of 2 to 5 for the T4/TBG ratio calculated as T4 (in µg/dL) times 10 divided by TBG (in µg/mL);⁸ this corresponds to a range of 14 to 35% for the TBG-SI.

Twenty-four samples obtained from women in various stages of pregnancy, when assayed by the IMMULITE TBG kit, yielded TBG levels ranging from 27 to 66 µg/mL, with a median of 43 µg/mL. The literature suggests 47 to 59 µg/mL as the range of TBG values expected for pregnant women in the third trimester.⁸

Consider these limits as *guidelines* only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

Limitations

Many physiological, pharmacological, pathological, and genetic factors affect the interpretation of TBG results. (Refer to the Summary and Explanation section.)

Increased TBG levels may occur with estrogen therapy (including oral contraceptives), pregnancy, some cases of hepatitis, and as an inherited condition. Decreased TBG levels may be due to the presence of androgens or anabolic steroids; nephrotic syndrome; severe liver

disease; increased protein catabolism with fever, wasting diseases, surgery, stress, and as an inherited condition.^{10,11}

The TBG saturation index (TBG-SI), like other total T4/TBG ratios, does not necessarily convey the same information as a free thyroxine index (FT4I).¹⁵

This assay has not been validated for use with neonates and children.

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum products can demonstrate this type of interference potentially causing an anomalous result. These reagents have been formulated to minimize the risk of interference; however, potential interactions between rare sera and test components can occur. For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should always be used in combination with the clinical examination, patient medical history, and other findings.

Performance Data

See Tables and Graphs for data *representative* of the assay's performance. Results are expressed in µg/mL. (Unless otherwise noted, all were generated on serum samples collected in tubes without gel barriers or clot-promoting additives.)

Conversion Factor:

µg/mL × 18.5 → nmol/L
(WHO 1st IS 88/638)

Calibration Range: 3.5–80 µg/mL
(65–1480 nmol/L)

Analytical Sensitivity: 1.1 µg/mL
(20 nmol/L)

Intraassay Precision (Within-Run): See "Intraassay Precision" table for statistics based on at least 20 degrees of freedom per sample.

Interassay Precision (Run-to-Run):

Statistics were calculated for samples assayed in at least 20 different runs. (See "Interassay Precision" table.)

Specificity: The antibody is highly specific for TBG. (See "Specificity" table.)

Linearity: Samples were assayed under various dilutions. (See "Linearity" table for representative data.)

Recovery: Samples spiked 1 to 19 with three TBG solutions (308, 529 and 1068 µg/mL) were assayed. (See "Recovery" table for representative data.)

Bilirubin: Presence of bilirubin in concentrations up to 200 mg/L has no effect on results, within the precision of the assay.

Biotin: Specimens that contain biotin at a concentration of 1500 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% change in results. Biotin concentrations greater than this may lead to incorrect results for patient samples.

Hemolysis: Presence of packed red blood cells in concentrations up to 30 µL/mL has no effect on results, within the precision of the assay.

Lipemia: Presence of triglycerides in concentrations up to 3000 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Alternate Sample Type: To assess the effect of alternate sample types, blood was collected from 17 volunteers into plain, heparinized, EDTA and Becton Dickinson SST® vacutainer tubes. Equal volumes of the matched samples were spiked with various concentrations of TBG, to obtain values throughout the calibration range of the assay, and then assayed by the IMMULITE TBG procedure.

(Heparin) = 0.96 (Serum) + 0.35 µg/mL
r = 0.95

(EDTA) = 1.0 (Serum) + 1.1 µg/mL
r = 0.96

(SST) = 1.0 (Plain Tubes) – 1.3 µg/mL
r = 0.96

Means:

26 µg/mL (Serum)
26 µg/mL (Heparin)
26 µg/mL (SST)
27 µg/mL (EDTA)

Method Comparison: The assay was compared to an immunoradiometric assay for TBG (Kit A) on a total of 99 samples. Seventy-five of these samples were obtained from adult men and nonpregnant

women in good health; the other 24 were obtained from women in various stages of pregnancy. (Concentration range: approximately 14 to 58 µg/mL. See graph.) By linear regression:

$$(IML) = 1.1 (\text{Kit A}) - 2.1 \mu\text{g/mL} \\ r = 0.94$$

Means:

26 µg/mL (IMMULITE)

25 µg/mL (Kit A)

The assay was also compared to Coat-A-Count® T3 Uptake on the same 99 samples: a correlation coefficient (r) of 0.94 was observed.

References

1) Gershengorn MC, Glinoe D, Robbins J. Transport and metabolism of thyroid hormones. In: De Visscher M, editor. The thyroid gland. New York: Raven Press, 1980: 81-121. 2) Refetoff S. Thyroid hormone transport. In: DeGroot LJ, et al., editors. Endocrinology, vol. 1. San Francisco: Grune & Stratton, 1979: 347-56. 3) Carayon P, Castanas E, Guibout M, Codaccioni J-L. Assessment and clinical significance of free thyroid hormone radioimmunoassays. In: Ekins R, et al., editors. Free Thyroid Hormones—Proceedings of the International Symposium held in Venice, Dec 1978. Princeton: Excerpta Medica, 1979: 181-93. 4) Caplan RH, Pagliara AS, Wickus G. Laboratory diagnosis of hyperthyroidism: a reappraisal. Postgraduate Medicine 1979;66: 75-90. 5) Wenzel, KW. Pharmacological interference with *in vitro* tests of thyroid function. Metabolism 1981;7:17-32. 6) Robbins J, Rall JE. The iodine-containing hormones. In: Gray CH, James VHT, editors. Hormones in blood, 3rd edition. San Francisco: Academic Press, 1979: 576-688. 7) Witherspoon LR, El Shami AS, Shuler SE, Neely H, Sonnemaker R, Gilbert SS, Alyea K. Chemically blocked analog assays for free thyronines. I. The effect of chemical blockers on T4 analog and T4 binding by albumin and by thyroxine-binding globulin. Clin Chem 1988;34:9-23. 8) Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz textbook of clinical chemistry. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1994: 2208. 9) National Committee for Clinical Laboratory Standards, Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture, 3rd ed, NCCLS Document H3-A3, 1991. 10) Davidsohn I, Henry JB, editors. Todd—Sanford clinical diagnosis by laboratory methods. 14th ed. Philadelphia: Saunders, 1969: 632. 11) Bartalena L. Studies on thyroxine-binding globulin. J Endocrinol Invest 1993;16:353-71. 12) Bristow AF, Gaines-Das RE, et al. The international standard for thyroxine binding globulin. Clin Endocrinol 1993;38:361-6. 13) Gershengorn MC, et al. Characterization of human thyroxine-binding

globulin; evidence for a single polypeptide chain. J Biol Chem 1977;252:8713-8. 14) Glinoe D, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:276-87. 15) Wilke TJ. Free thyroid hormone index, thyroid hormone / thyroxine-binding globulin ratio, triiodothyronine uptake, and thyroxine-binding globulin compared for diagnostic value regarding thyroid function. Clin Chem 1983;29:74-79. 16) Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. MMWR, 1988;37:377-82, 387-8. 17) Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3. 18) Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.

Technical Assistance

In the United States, contact Siemens Healthcare Diagnostics Technical Services department. Tel: 877.229.3711. Outside the United States, contact your National Distributor.

www.siemens.com/diagnostics

The Quality System of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. is certified to ISO 13485.

Tables and Graphs

Intraassay Precision (µg/mL)

	Mean ¹	SD ²	CV ³
1	6.7	0.8	12%
2	13	1.2	9.2%
3	21	1.6	7.6%
4	27	2.0	7.4%
5	42	3.0	7.1%
6	52	3.8	7.3%

Interassay Precision (µg/mL)

	Mean ¹	SD ²	CV ³
1	6.7	1.0	15%
2	13	1.4	11%
3	21	2.0	9.5%
4	34	2.9	8.5%
5	54	4.4	8.1%

Recovery (µg/mL)

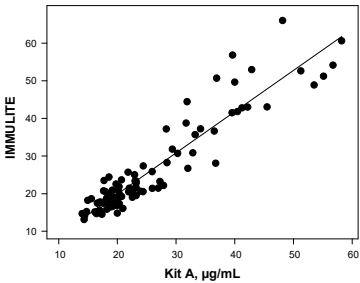
	Spiking Solution ¹	O Observed ²	E Expected ³	%O/E ⁴
1	—	16	—	—
	A	30	31	97%
	B	43	42	102%
	C	71	69	103%
2	—	17	—	—
	A	29	31	94%
	B	45	42	107%
	C	73	69	106%
3	—	20	—	—
	A	33	34	97%
	B	47	45	104%
	C	73	72	101%
4	—	23	—	—
	A	36	37	97%
	B	52	48	108%
	C	82	75	109%

Specificity

Compound ¹	Amount Added ²	Apparent µg/mL ³	% Cross reactivity ⁴
Thyroglobulin	300 ng/mL	ND	ND
Transferrin	4 mg/mL	ND	ND
SHBG	80 nmol/L	ND	ND
AFP	58,000 ng/mL	ND	ND
HSA	5 mg/dL	ND	ND

ND: not detectable⁵

Method Comparison



(IML) = 1.1 (Kit A) – 2.1 µg/mL
r = 0.94

Linearity (µg/mL)

	Dilution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	8 in 8 ⁵	42	—	—
	4 in 8	24	21	114%
	2 in 8	11	11	100%
	1 in 8	4.6	6.0	77%
2	8 in 8	46	—	—
	4 in 8	23	23	100%
	2 in 8	11	11	100%
	1 in 8	5.8	5.7	102%
3	8 in 8	70	—	—
	4 in 8	32	35	91%
	2 in 8	17	17	100%
	1 in 8	8.1	8.7	93%
4	8 in 8	80	—	—
	4 in 8	40	40	100%
	2 in 8	19	20	95%
	1 in 8	9.5	10.0	95%

Deutsch. Intraassay Precision: ¹Mittelwert, ²S (Standardabweichung),

³CV (Variationskoeffizient). **Interassay**

Precision: ¹Mittelwert,

²S (Standardabweichung), ³CV

(Variationskoeffizient). **Linearity:** ¹Verdünnung,

²Beobachtet (B), ³Erwartet (E), ⁴% B/E, ⁵8 in 8.

Recovery: ¹Probe, ²Beobachtet (B), ³Erwartet

(E), ⁴% B/E. **Specificity:** ¹Verbindung,

²zugesezte Menge, ³Gemessene

Konzentration, ⁴% Kreuzreaktivität, ⁵NN: Nicht

nachweisbar. **Method Comparison:** TBG: TBG

(Thyroxin-bindendes Globulin).

Español. Intraassay Precision: ¹Media, ²DS,

³CV. **Interassay Precision:** ¹Media, ²DS, ³CV.

Linearity: ¹Dilución, ²Observado (O), ³Esperado

(E), ⁴%O/E, ⁵8 en 8. **Recovery:** ¹Solución,

²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E.

Specificity: ¹Compuesto, ²Cantidad añadida, ³Concentración aparente, ⁴% Reacción cruzada, ⁵ND: no detectable. **Method Comparison:** TBG: TBG.

Français. Intraassay Precision: ¹Moyenne, ²SD, ³CV. **Interassay Precision:** ¹Moyenne, ²SD, ³CV. **Linearity:** ¹Dilution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴%O/A, ⁵8 dans 8. **Recovery:** ¹Solution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴%O/A. **Specificity:** ¹Composé, ²ajouté, ³Concentration apparente, ⁴Réaction croisée%, ⁵ND: non détectable. **Method Comparison:** TBG: TBG.

Italiano. Intraassay Precision: ¹Media, ²SD (Deviazione Standard), ³CV (Coefficiente di Variazione). **Interassay Precision:** ¹Media, ²SD (Deviazione Standard), ³CV (Coefficiente di Variazione). **Linearity:** ¹Diluizione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴%O/A, ⁵8 in 8.

Recovery: ¹Soluzione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴%O/A. **Specificity:** ¹Composto, ²quantità aggiunta, ³Concentrazione apparente, ⁴Percentuale di Crossreattività, ⁵ND: non determinabile.

Method Comparison: TBG: TBG.

Português. Intraassay Precision: ¹Média, ²Desvio padrão, ³Coefficiente de variação. **Interassay Precision:** ¹Média, ²Desvio padrão, ³Coefficiente de variação. **Linearity:** ¹Diluição, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E, ⁵8 em 8. **Recovery:** ¹Solução, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E. **Specificity:** ¹Composto, ²Quantidade adicionada, ³Apparent Concentration, ⁴Percentagem de reação cruzada, ⁵ND: não detectável. **Method Comparison:** TBG: TBG.

Deutsch

TBG – IMMULITE

Anwendung: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE und IMMULITE 1000 Systeme — zur quantitativen Messung von Thyroxin-bindendem Globulin (TBG) im Serum, als Hilfestellung für die Diagnose und Behandlung von Erkrankungen der Schilddrüse.

Artikelnummern:
LKTB1 (100 Tests)

Testcode: **TBG** Farbe: **dunkelblau**

Klinische Relevanz

Thyroxin-Binde-Protein (TBG) ist ein saures Glykoprotein, welches aus einer Polypeptidkette mit einem

Molekulargewicht von 54 kDa besteht.^{11,12,13} Es ist eins der drei Schilddrüsenhormon (T3/T4) Bindeproteinen. Weitere Bindeproteine sind das Thyroxinbindende Prealbumin (TBPA) und Albumin. Die Konzentration an TBG ist deutlich geringer als die des TBPA und des Albumin. Es hat eine höhere Bindungsaffinität für Schilddrüsenhormone und ist darum das entscheidende Bindeprotein.^{1,2} Bei Gesunden liegen weniger als 0,05 % der Gesamtserum T4 Konzentration in freier Form vor. Der gebundene Anteil verteilt sich wie folgend auf die Bindeproteine: TBG 70–75 %, TBPA 15–20 % und Albumin 5–10 %.²

Zwischen gebundenem und freiem T4 besteht ein Gleichgewicht. Durch diesen Mechanismus wird die Freie T4 Konzentration auch bei sich verändernder Bindeproteinkonzentration und der damit verbundenen Veränderung in der Gesamt T4-Konzentration konstant gehalten.² Somit korreliert die Freie T4 Konzentration besser als die Gesamt T4 Konzentration mit der klinischen Situation des Patienten,³ da eine pathologische Gesamt T4 Konzentration sowohl das Ergebnis einer Schilddrüsenerkrankung wie auch anderer physiologischer Veränderungen (Erhöhung der Bindeproteinkonzentration) sein kann.¹

Zum Beispiel sind TBG Konzentration in der Schwangerschaft,⁴ unter oralen Kontrazeptiva und Östrogentherapie erhöht, was zu erhöhten Gesamt T4-Spiegeln führt. Die T4-Konzentrationen können pathologisch sein, während die Konzentration des freien T4 weiterhin im Normalbereich liegt.^{5,6} Weiterhin können Veränderungen im TBG-Spiegel Störungen in der Schilddrüsenfunktion verschleiern. Sie können zu erhöhten T4-Spiegeln bei hypothyreoten Patienten führen — oder andererseits T4-Spiegel erniedrigen,⁴ sodass die T4-Spiegel bei hyperthyreoten Patienten im euthyreoten Bereich liegen. Auch in diesen Fällen beschreibt die Freie T4 Konzentration die klinische Situation des Patienten besser als die Gesamt T4 Konzentration.

Historisch erfolgte die Bestimmung der freien T4 Konzentration über den freien Thyroxin-Index (FT4I).⁷ Die Berechnung des FT4I erfolgt normalerweise durch die Multiplikation der Gesamt T4

Konzentration mit der T3-uptake (oder T4-uptake). Der T3-uptake Test ist anders als die Bestimmung der TBG Konzentration ein relativer Test zur Bestimmung der freien Bindungsstellen am TBG. Der TBG Sättigungsindex (TBG-SI) wird unter verschiedenen Bezeichnungen wie Schilddrüsenhormon Bindungsratio (THPR) als Ersatz für den FT4I benutzt.¹⁴ Der TBG-SI ist im Prinzip die Angabe der T4/TBG Ratio. Die Umrechnung in die standardisierte Angabe für den TBG-SI (beschreibt die prozentuale Regelung der Bindestellen am TBG) in% erfolgt anhand von Umrechnungsfaktoren für die jeweiligen Einheiten. Wird z. B. die Gesamt T4 und TBG Konzentration in molaren Einheiten als nmol/l angegeben ist dieser Faktor 100.¹⁴

Methodik

Der TBG – IMMULITE/IMMULITE 1000-Test ist ein kompetitiver Festphasen-, Chemilumineszenz-Immunoassay.

Inkubationszyklen: 1 × 30 Minuten

Probengewinnung

Der Einsatz einer Ultrazentrifuge wird zur Klärung von lipämischen Proben empfohlen.

Bei hämolysierten Proben besteht die Möglichkeit einer unsachgemäßen Handhabung vor Eintreffen im Labor, daher sind die Ergebnisse zurückhaltend zu interpretieren.

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinnseln führen. Um fehlerhaften Analysenergebnissen infolge von Gerinnseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantien-therapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Blutentnahmeröhrchen von verschiedenen Herstellern können differierende Werte verursachen. Dies hängt von den verwendeten Materialien und Additiven (Gel oder physische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und /oder Antikoagulantien) ab. IMMULITE/ IMMULITE 1000 TBG sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen

ausgetestet worden. Details der getesteten Röhrchenarten sind dem Kapitel „Alternative Probenarten“ zu entnehmen.

Erforderliche Menge: 20 µl Serum. (Inhalt der Probenträger muss mindestens 100 µl über der erforderlichen Gesamtmenge liegen.)

Lagerung: 2 Tage bei 2–8°C oder 1 Monat bei –20°C.⁸

Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Zur *in vitro*-Diagnostik.



VORSICHT! BIOLOGISCHES RISIKOMATERIAL

Enthält Material humanen Ursprungs. Alle Blutspenden oder Blutkomponenten menschlicher Herkunft wurden nach FDA-genehmigten Methoden auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen die HI-Viren Typ 1 (HIV-1) und Typ 2 (HIV-2) sowie von Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) und Antikörpern gegen den Hepatitis C-Virus (HCV) getestet. Die Testergebnisse waren negativ (nicht wiederholt reaktiv). Durch keinen Test kann das Vorhandensein dieser oder anderer infektiöser Stoffe vollständig ausgeschlossen werden. Dieses Material ist mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen und gemäß der allgemein anerkannten guten Laborpraxis zu handhaben.¹⁶⁻¹⁸

VORSICHT: Dieses Produkt enthält Material tierischen Ursprungs und ist daher als potenziell infektiös zu behandeln.

Reagenzien: Bei 2–8°C lagern. Unter Einhaltung der geltenden gesetzlichen Vorschriften entsorgen.

Die generell geltenden Vorsichtsmaßnahmen sind einzuhalten und alle Komponenten als potenziell infektiös zu behandeln. Alle aus menschlichem Blut gewonnenen Materialien wurden auf Syphilis, Antikörper gegen HIV-1 und HIV-2, Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Hepatitis-C-Antikörper untersucht und negativ befundet.

Bestimmten Komponenten wurde Natriumazid (< 0,1 g/dl) hinzugefügt. Um die Bildung von explosiven Metallaziden in Blei- und Kupferrohren zu vermeiden, sollten die Reagenzien nur zusammen mit großen Wassermengen in die Kanalisation gespült werden.

Chemilumineszenz-Substrat:

Kontamination und direkte Sonneneinstrahlung vermeiden. (Siehe Packungsbeilage.)

Wasser: Destilliertes oder deionisiertes Wasser verwenden.

Im Lieferumfang enthalten

Die Komponenten sind aufeinander abgestimmt. Die Barcode-Etiketten werden für den Assay benötigt.

TBG-Testeinheiten (LTB1)

Jede mit Barcode-Etikette versehene Einheit enthält eine mit monoklonalem Anti-TBG-Mausantikörper beschichtete Polystyrol-Kugel. Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar.

LKTb1: 100 Testeinheiten

Verpackte Testeinheiten vor dem Öffnen stehen lassen, bis sie Zimmertemperatur erreicht haben. Oben entlang der Kante aufschneiden, ohne den Plastikverschluss zu beschädigen. Verpackungen wieder dicht verschließen, damit der Inhalt trocken bleibt.

TBG Reagenzbehälter (LTB2)

Mit Barcode. 7,5 ml mit alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm) konjugiertes humanes TBG in Pufferlösung (mit Konservierungsmittel). Verschlöschen und gekühlt aufbewahren: Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar. Bei entsprechender Lagerung beträgt die empfohlene Aufbrauchsfrist nach dem Öffnen 30 Tage.

LKTb1: 1 Behälter

TBG- Kalibratoren (LTBL, LTBH)

Zwei Fläschchen (niedrig und hoch) à 4 ml, humanem TBG in Pufferlösung, (mit Konservierungsmittel). 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

LKTb1: 1 Set

Separat erhältliche Testsystem-Komponenten

LSUBX: Chemilumineszenz-Substrat

LPWS2: Pipettenwaschlösung

LKPM: Pipettenreinigungsset

LCHx-y: Halterungen für die Probenschalen (mit Barcodierung)

LSCP: Probenschalen (Einwegartikel)

LSCC: Verschlüsse für die Probenschalen (optional)

LTBCM: Kontrollmodul mit TBG in zwei Konzentrationen

Ebenfalls benötigt
Transferpipetten für die Proben;
destilliertes bzw. deionisiertes Wasser;
Kontrollen

Testdurchführung

Für eine optimale Funktion des Gerätes ist unbedingt zu beachten, dass die Wartungen, wie im IMMULITE oder IMMULITE 1000-Handbuch beschrieben, regelmäßig durchgeführt werden.

Das Handbuch für das IMMULITE bzw. IMMULITE 1000 enthält die Anweisungen für: Vorbereitung, Geräteeinstellungen, Verdünnungen, Kalibrierung, Testdurchführung und Qualitätskontrollen.

Überprüfen Sie jedes Testeinheit auf das Vorhandensein der Polystyrol-Kugel vor dem Einsetzen in das Gerät.

Empfohlenes Kalibrationsintervall:

1 Woche

Proben zur Qualitätskontrolle:

Kontrollen oder Poolseren mit TBG in mindestens zwei Konzentrationen (niedrig und hoch) verwenden.

Berechnung des TBG-Sättigungsindex

Der TBG-Sättigungsindex (TBG-SI) stellt die fraktionale Besetzung der TBG-Bindungsstellen mit T4 in Prozenten dar.¹⁴ Dies ist eine natürliche Maßeinheit, da TBG nur über eine einzelne Bindungsstelle für Schilddrüsenhormone verfügt, die eine größere Affinität zu T4 als zu T3 aufweist, wobei die T4-Konzentrationen im Blutkreislauf viel höher sind als die T3-Konzentrationen.

Definiert ist der TBG-SI als hundertfaches Molverhältnis zwischen T4-Gesamtwert und TBG:

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{Gesamt T4 (nmol/l)}}{\text{TBG (nmol/l)}} \times 100$$

Dank dieser Definition ist der TBG-SI von den zur *Darstellung* der T4- und TBG-Konzentrationen verwendeten Einheiten unabhängig, da beide Ergebnisse in dieselben Mengeneinheiten (z.B. nmol/l) gebracht werden müssen, bevor das Verhältnis ermittelt wird. Angenommen die T4-Gesamtwerte und TBG-Werte sind in den Masseinheiten „µg/dl“ bzw. „µg/ml“ dargestellt: In diesem Fall sind der T4-Wert durch Multiplikation mit dem Faktor 12,87 von µg/dl in nmol/l und der TBG-Wert durch Multiplikation mit dem Faktor 18,5 von µg/ml in nmol/l umzurechnen und dann entsprechend der obigen Formel mit 100 zu multiplizieren. Alternativ dazu kann der T4/TBG-Quotient der ausgewiesenen Masseinheiten berechnet und mit $(12,87 / 18,5) \times 100 = 69,5$ multipliziert werden:

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{Gesamt T4 (µg/dl)}}{\text{TBG (µg/ml)}} \times 69,5$$

Referenzwerte

Es wurde eine auf 75 Serumproben basierende Referenzbereichsstudie mit dem IMMULITE-TBG-Testsystem durchgeführt. Die Proben wurden von erwachsenen Männern und nichtschwangeren Frauen gewonnen, die sich allesamt bei guter Gesundheit befanden. Alle Proben wiesen normale T4-Gesamtwerte und freie T4-Indizes (FT4I) auf. Die TBG-Resultate zeigten einen absoluten Bereich von 13–39 µg/ml, einen mittleren 95-Prozent-Bereich von 14–31 µg/ml und einen Median von 19 µg/ml. Dies entspricht den Berichten in der Literatur, in denen sich ausgehend von Radioimmunassays ein TBG-Referenzbereich von 15–34 µg/ml ergibt.⁸

Die Werte für den TBG-Sättigungsindex (TBG-SI) für diese 75 Proben wurden mit Ergebnissen aus den IMMULITE-Testsystemen zur Bestimmung von TBG sowie der T4-Gesamtwerte berechnet. Die Werte für den TBG-SI reichten von 17 bis 39 % (mittlere 95 %) bei einem Median

von 27 %. Dies stimmt mit den in der Literatur gemachten Angaben überein, aus denen für das T4/TBG-Verhältnis ein Referenzbereich von 2–5 hervorgeht – berechnet aus T4 (µg/dl) mal 10 dividiert durch TBG (µg/ml),⁸ was einem Bereich von 14–35 % für den TBG-SI entspricht.

24 Proben von Frauen in unterschiedlichen Schwangerschaftsperioden wurden mit dem IMMULITE-TBG-Testsystem analysiert und zeigten TBG-Werte im Bereich 27–66 µg/ml bei einem Median von 43 µg/ml. In der Literatur wird für die letzten drei Schwangerschaftsmonate ein TBG-Bereich von 47–59 µg/ml nahegelegt.⁸

Diese Grenzwerte sind lediglich als *Richtlinien* aufzufassen. Jedes Labor sollte seine eigenen Referenzbereiche etablieren.

Grenzen der Methode

Verschiedene physiologische, pharmakologische, pathologische und genetische Faktoren beeinflussen die Interpretation der TBG-Messergebnisse (siehe Klinische Relevanz).

Erhöhte TBG-Spiegel wurden bei Östrogentherapie (auch orale Kontrazeptiva), Schwangerschaft, einigen Hepatitis-Fällen und bei erblichen Erkrankungen gefunden. Erniedrigte TBG-Spiegel können das Ergebnis von Androgenen oder anabolen Steroiden sein. Diese wurden ebenso beobachtet bei nephrotischen Syndromen, schwerer Lebererkrankung, erhöhtem Proteinstoffwechsel mit Fieber, Operationen, Stress und als erbliche Erkrankung.^{10,11}

Der TBG-Sättigungsindex (TBG-SI), ebenso wie andere Gesamt T4/TBG Indices, geben nicht unbedingt die gleichen Informationen wie der freie T4-Index (FT4I).¹⁵

Der Assay wurde nicht validiert für die Verwendung von Neonatalproben und Proben von Kindern.

Heterophile Antikörper in Humansenen können mit Immunglobulinen aus den Assaykomponenten reagieren und Interferenzerscheinungen innerhalb des *in vitro* Immunoassays verursachen. (*Clin Chem* 1988;34:27-33) Proben von

Patienten, die häufig mit Tier- bzw. Tierserumprodukten zu tun haben, können die erwähnten Interferenzen verursachen und zu anomalen Resultaten führen. Die verwendeten Reagenzien sind so konzipiert, dass das Risiko einer Interferenz mit den zu messenden Proben minimiert ist. Dennoch können potentiell Interaktionen zwischen seltenen Seren und den Testkomponenten auftreten. Zu diagnostischen Zwecken sollten die mit dem Assay erhaltenen Ergebnisse immer in Kombination mit der klinischen Untersuchung, der Patientenanamnese und anderen Befunden gesehen werden.

Leistungsdaten

Siehe Tabellen und Grafiken mit *repräsentativen* Daten für den Assay. Die Ergebnisse sind als µg/ml ausgedrückt. (Alle Daten wurden — sofern nicht anders angegeben — aus Serumproben in Röhrchen ohne Gelbarrieren oder gerinnungsfördernde Zusätze gewonnen.)

Umrechnungsfaktor:

$\mu\text{g/ml} \times 18,5 \rightarrow \text{nmol/l}$
(WHO 1st IS 88/638)

Messbereich: 3,5–80 µg/ml
(65–1480 nmol/l)

Analytische Sensitivität: 1,1 µg/ml
(20 nmol/l)

Präzision im einzelnen Testansatz (intraassay): Siehe Tabelle „Intraassay Precision“. Statistik basierend auf 20 Freiheitsgraden pro Probe.

Präzision zwischen Testansätzen (interassay): Statistik aus mindestens 20 verschiedenen Testansätzen (siehe Tabelle „Interassay Precision“).

Spezifität: Hochspezifischer Anti-TBG-Antikörper (siehe Tabelle „Specificity“).

Linearität: Proben wurden in verschiedenen Verdünnungen getestet. (Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Linearity“.)

Wiederfindung: Die getesteten Proben waren mit drei TBG-Lösungen (308, 529 und 1068 µg/ml) 1:19 versetzt. (Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Recovery“.)

Bilirubin: Bilirubin hat in Konzentrationen bis zu 200 mg/l keinen Einfluss auf die

Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Biotin: Proben, die Biotin in einer Konzentration von 1500 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10 %. Größere Biotin-Konzentrationen als diese können zu falschen Ergebnissen bei Patientenproben führen.

Hämolyse: Erythrozytenkonzentrate haben in Konzentrationen bis zu 30 µl/ml keinen Einfluss auf die Messung, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Lipämie: Triglyceride hat in Konzentrationen bis zu 3000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Alternativer Probenotyp: Um die Auswirkungen von verschiedenen Probenarten zu untersuchen, wurde Blut von 17 Freiwilligen in Röhrchen ohne Additiva, in Heparin-, EDTA- und Becton Dickinson SST Vacutainer-Röhrchen gesammelt. Gleiche Volumina der jeweiligen Proben wurden mit verschiedenen Konzentrationen an TBG versetzt, um Werte im gesamten Kalibrationsbereich zu erhalten, und die Proben anschließend mit dem IMMULITE Assay für TBG gemessen.

(Heparin) = 0,96 (Serum) + 0,35 µg/ml
 $r = 0,95$

(EDTA) = 1,0 (Serum) + 1,1 µg/ml
 $r = 0,96$

(SST) = 1,0 (einfachen Röhrchen) – 1,3 µg/ml
 $r = 0,96$

Mittelwerte:
26 µg/ml (Serum)
26 µg/ml (Heparin)
26 µg/ml (SST)
27 µg/ml (EDTA)

Methodenvergleich: Der Assay wurde unter Verwendung von 99 Patientenproben mit einem immunoradiometrischen TBG Assay (Kit A) verglichen. 75 dieser Proben wurden von erwachsenen Männern und nichtschwangeren Frauen gewonnen, die sich allesamt bei guter Gesundheit befanden; die anderen 24 wurden von Frauen in unterschiedlichen Schwangerschaftsperioden gewonnen. (Konzentrationsbereich ca. 14–58 µg/ml. Siehe Grafik.) Durch lineare Regression:

(IML) = 1,1 (Kit A) – 2,1 µg/ml
 $r = 0,94$

Mittelwert:
26 µg/ml (IMMULITE)
25 µg/ml (Kit A)

Der Assay wurde mit denselben 99
Proben mit dem Coat-A-Count T3
verglichen und erzielte einen
Korrelationskoeffizienten (r) von 0,94.

Anwendungsberatung

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an
Ihre Niederlassung.

www.siemens.com/diagnostics

Das Qualitätsmanagement-System der
Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
ist zertifiziert nach DIN EN ISO 13485.

Español

TBG

Utilidad del análisis: Para su uso en el diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE e IMMULITE 1000 — para la medición cuantitativa de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) en suero, como una ayuda en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de tiroides.

Referencia: **LKTB1** (100 tests)

Código del Test: **TBG**

Código de Color: **Azul Oscuro**

Resumen y Explicación del Test

La globulina transportadora de tiroxina (TBG), es una glicoproteína ácida que consiste en una cadena polipeptídica única con un peso molecular de 54 000 daltons^{11,12,13}. Es una de las tres principales proteínas transportadoras de tiroxina (T4) y 3,5,3'-triyodotironina (T3); las otras proteínas transportadoras de la hormona tiroidea son: prealbúmina que transporta tiroxina (TBPA) y la albúmina. TBG, aunque está presente en menor cantidad que TBPA y albúmina, tiene una afinidad más alta por las hormonas tiroideas y por tanto es la proteína transportadora principal¹². En individuos normales, por debajo del 0,05 por ciento

de T4 circulante está como hormona libre (no unida). La fracción de T4 unida está distribuida entre las proteínas transportadoras de la siguiente manera: TBG, 70–75%; TBPA, 15–20%; y albúmina, 5–10%².

T4 libre y T4 unida están en un equilibrio que tiende a reafirmarse en los casos de alteraciones en los niveles de las proteínas transportadoras, induciendo una alteración en el nivel de T4 *total* circulante, mientras que el nivel de T4 libre permanece sin cambios². Por lo tanto, la concentración de T4 libre puede relacionarse de forma más certera que la concentración de T4 total con un estado clínico de tiroides; una concentración de T4 anormal puede significar una alteración en la función tiroidea o simplemente una variación (fisiológica o patológica) en las proteínas transportadoras¹.

De este modo, por ejemplo, la elevación de los niveles de TBG, típico durante el embarazo⁴, ingesta de anticonceptivos orales y terapia con estrógenos causará un aumento en el nivel de T4 total, a menudo más allá de los límites normales, sin inducir una elevación en el nivel de T4 libre^{5,6}. De nuevo, alteraciones en el nivel de TBG enmascarar los efectos de una función tiroidea anormal, elevando el nivel de T4 total de un paciente hipotiroideo — o bajando los de un paciente hipertiroideo⁴ — dentro del intervalo de referencia eutiroideo. Aquí, también, la concentración de T4 libre, reflejará normalmente el estado actual de la tiroides del paciente de manera más precisa que la concentración de T4 total.

Históricamente, la estimación de la concentración de T4 libre, a menudo mediante el índice de tiroxina libre (FT4I), ha sido el método más utilizado para analizar una disfunción tiroidea⁷. El cálculo de FT4I normalmente se obtiene multiplicando el resultado de T4 total por el resultado de T3-uptake (absorción o incorporación de T3 por parte de los tejidos) (o T4-uptake). El análisis de T3-uptake nos proporciona una medida relativa de los sitios de unión a TBG no saturados, más que un estimado cuantitativo, directo de la concentración de esta proteína transportadora. El índice de saturación de TBG (TBG-SI) se ha empleado, bajo diversos nombres, p.e. proporción de unión de la hormona

tiroidea (THBR), como un sustituto del FT4I¹⁴. La TBG-SI es simplemente la proporción de T4 total a TBG, multiplicada por algún factor (dependiendo de las unidades) para conseguir de este modo, una escala de valores estándar. Cuando la concentración de T4 total y de TBG se expresan en unidades molares, nmol/l, como factor se coge 100, el TBG-SI representa la ocupación fraccional de los sitios de unión de TBG por T4, expresado en tanto por ciento¹⁴.

Principio del análisis

El IMMULITE/IMMULITE 1000 TBG es un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida.

Ciclos de incubación: 1 × 30 minutos

Recogida de la muestra

Se recomienda el uso de una ultracentrífuga para aclarar las muestras lipémicas.

Las muestras hemolizadas podrían indicar una mala manipulación de la muestra antes de ser recibida por el laboratorio; en este caso, los resultados deben interpretarse con precaución.

La centrifugación de las muestras de suero antes de que se forme el coágulo puede ocasionar la presencia de fibrina. Para evitar resultados erróneos debidos a la presencia de fibrina, asegurarse que se ha formado el coágulo completamente antes de centrifugar las muestras. Algunas muestras, particularmente aquellas de pacientes sometidos a terapia anticoagulante, pueden requerir mayor tiempo de coagulación.

Los tubos para recoger sangre de distintos fabricantes pueden producir valores diferentes, dependiendo del material del tubo y de los aditivos, incluyendo barreras de gel o barreras físicas, activadores de la coagulación y/o anticoagulantes. El TBG IMMULITE/IMMULITE 1000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos. Para obtener detalles sobre los tipos de tubos que se han analizado, consulte la sección de Tipos de Muestras Alternativas.

Volumen requerido: 20 µl de suero. (El recipiente de la muestra debe

contener, como mínimo, 100 µl más que el volumen total requerido.)

Conservación: 2 días a 2–8°C, o 1 mes a –20°C⁸.

Advertencias y precauciones

Para uso diagnóstico *in vitro*.



¡PRECAUCIÓN! RIESGO BIOLÓGICO POTENCIAL

Contiene material de origen humano. Cada donación de sangre humana o componente sanguíneo ha sido probada por métodos aprobados por la FDA con el fin de detectar la presencia de anticuerpos de los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), así como el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo frente al virus de la hepatitis C (VHC). Los resultados de estas pruebas fueron negativos (no repetidamente reactivos). Ninguna prueba ofrece total garantía de que en las muestras no haya estos agentes infecciosos u otros; por tanto, este material se deberá manipular conforme a las prácticas recomendables de laboratorio y las precauciones universales¹⁶⁻¹⁸.

PRECAUCIÓN: Este dispositivo contiene material de origen animal y debería manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.

Reactivos: Mantener a 2–8°C. Desechar de acuerdo con las normas aplicables.

Siga las precauciones universales y manipule todos los componentes como si fueran capaces de transmitir agentes infecciosos. Los materiales derivados de sangre humana han sido analizados y son negativos para sífilis; para anticuerpos frente al HIV 1 y 2; para el antígeno de superficie de hepatitis B y para los anticuerpos de hepatitis C.

Se ha usado Azida sodica, en concentraciones menores de 0,1 g/dl, como conservante. Para su eliminación, lavar con grandes cantidades de agua para evitar la constitución de residuos de azidas metálicas, potencialmente explosivos, en las cañerías de cobre y plomo.

Sustrato quimioluminiscente: Evite la contaminación y exposición a la luz directa del sol. (Ver el prospecto.)

Agua: Use agua destilada o desionizada.

Materiales Suministrados

Los componentes representan un juego completo. Las etiquetas de código de barras son necesarias para el ensayo.

Unidades de análisis de TBG (LTB1)

Cada unidad etiquetada con código de barras contiene una bola recubierta de anticuerpos monoclonales murinos anti-TBG. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

LKTb1: 100 unidades

Espera a que las bolsas de las unidades de análisis alcancen la temperatura ambiente antes de abrirlas. Ábralas cortando por el extremo superior, dejando el borde del cierre de cremallera intacto. Vuelva a cerrar las bolsas herméticamente para protegerlas de la humedad.

Vial de reactivo de TBG (LTB2)

Con código de barras. 7,5 ml de fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con a TBG humana en solución tampón, con conservante. Guardar tapado y refrigerado: estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad. Se recomienda utilizarlo antes de que pasen 30 días después de abrirlo cuando se guarda según lo indicado.

LKTb1: 1 vial

Ajustadores de TBG (LTbL, LTbH)

Dos viales (bajo y alto) 4 ml cada uno, de TBG humana en tampón, con conservante. Estable a 2–8°C durante 30 días después de abrirse, o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

LKTb1: 1 juego

Componentes del kit que se suministran por separado

LSUBX: Sustrato quimioluminiscente

LPWS2: Lavado de sonda

LKPM: Kit de limpieza de sonda

LCHx-y: Soportes de recipientes de muestras (con códigos de barras)

LSCP: Recipientes de muestras (desechables)

LSCC: Tapas para los recipientes de muestras (opcionales)

LTBCM: Un módulo de control de dos niveles contiene TBG humano

También necesarios

Pipetas de transferencia de muestras; agua destilada o desionizada; controles

Ensayo

Aviso: para obtener el funcionamiento óptimo, es importante realizar todos los procedimientos del mantenimiento general según lo definido en el manual del operador de IMMULITE o IMMULITE 1000.

Ver el Manual del Operador del IMMULITE o IMMULITE 1000 para preparación, procesamiento, diluciones, ajuste, procedimientos de ensayo y control de calidad.

Inspeccionar visulamente cada unidad de reacción para asegurarse de que hay una bola antes de introducirla en el Sistema.

Intervalo de ajuste recomendado:

1 semana

Muestras de Control de calidad: Use controles o pools de muestras con dos niveles diferentes, como mínimo, de TBG (bajo y alto).

Cálculo del Índice de Saturación de TBG

El Índice de Saturación de TBG (TBG-SI) representa la ocupación fraccional de los sitios de unión a TBG para T4, expresado en tanto por ciento¹⁴. Ésta es una medida natural, puesto que TBG tiene un único sitio de unión para las hormonas tiroideas, con una mayor afinidad para T4 que para T3, y T4 circula en una concentración mucho más elevada que T3.

El TBG-SI se define como 100 veces la proporción *molar* de T4 total para TBG:

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{T4 Total (nmol/l)}}{\text{TBG (nmol/l)}} \times 100$$

La definición hace a TBG-SI independiente de las unidades utilizadas para *comunicar* los resultados de T4 total y TBG, puesto que requiere poner ambos resultados en las mismas unidades de concentración (p.e. nmol/l) antes de

calcular su proporción. Por ejemplo, dadas las concentraciones de T4 y TBG, expresadas en unidades de masa, µg/dl y µg/ml, respectivamente, multiplique el resultado de T4 por 12,87 para pasar de µg/dl a nmol/l, multiplique el resultado de TBG por 18,5 para pasar µg/ml a nmol/l, luego multiplique por 100 como se muestra en la fórmula anterior. Alternativamente, multiplique la proporción T4/TBG en las unidades de masa indicadas por $(12,87 / 18,5) \times 100 = 69,5$:

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{T4 Total (µg/dl)}}{\text{TBG (µg/ml)}} \times 69,5$$

Valores esperados

Se realizó un estudio de rango de referencia con IMMULITE TBG sobre 75 muestras de suero. Estas se obtuvieron de hombres y mujeres no gestantes, adultos y sanos; todas las muestras tuvieron valores normales de T4 e índice de T4 libre (FT4I). Los resultados de TBG mostraron un rango absoluto de 13 a 39 µg/ml, un rango al 95% de 14 a 31 µg/ml, y una mediana de 19 µg/ml. Estos valores concuerdan con los que aparecen en la bibliografía, que indica un rango de referencia de 15 a 34 µg/ml para TBG determinado por RIA⁸.

El Índice de Saturación de TBG (TBG-SI) fue calculado para las mismas 75 muestras, utilizando los resultados obtenidos con IMMULITE TBG e IMMULITE T4 Total. El rango de valores de TBG-SI fue de 17 a 39% (al límite 95%), con una mediana del 27%. Así mismo, esto está de acuerdo con la bibliografía, que indica un rango de referencia de 2 a 5 para la relación T4/TBG calculada como $T4 \times 10$ (en µg/dl) dividido por TBG (en µg/ml)⁸; esto corresponde a un rango de 14 a 35% para el TBG-SI.

Veinticuatro muestras obtenidas de mujeres en distintos estadios de gestación, probadas con el kit IMMULITE TBG, produjeron niveles de TBG en el rango de 27 a 66 µg/ml, con una mediana de 43 µg/ml. La bibliografía sugiere de 47 a 59 µg/ml como el rango de valores esperados de TBG en mujeres embarazadas en el tercer trimestre⁸.

Estos límites han de considerarse sólo como una guía. Cada laboratorio deberá

establecer sus propios intervalos de referencia.

Limitaciones

Muchos factores fisiológicos, farmacológicos, patológicos y genéticos afectan la interpretación de los resultados de TBG. (Consultar la sección de Resumen y Explicación.)

Los niveles de TBG pueden aumentar con las terapias de estrógenos (incluyendo los anticonceptivos orales), el embarazo, algunos casos de hepatitis y como una condición redada. La disminución en los niveles de TBG puede deberse a la presencia de andrógenos o esteroides anabólicos; síndrome nefrótico; varias enfermedades hepáticas; un aumento en el catabolismo de proteínas con fiebre, emaciación, cirugía y estrés y como una condición heredada^{10,11}.

El índice de saturación de TBG (TBG-SI), al igual que otras relaciones de T4/TBG total, no necesariamente da la misma información que el índice de tiroxina libre (FT4I)¹⁵.

El uso de este ensayo no se ha validado para neonatos y niños.

Los anticuerpos heterofílicos en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas de los componentes del ensayo provocando interferencias con los inmunoanálisis *in vitro*. [Ver Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Las muestras de los pacientes que frecuentemente están expuestos a animales o a productos séricos animales pueden presentar este tipo de interferencia que potencialmente ocasione un resultado anómalo. Estos reactivos han sido formulados para minimizar el riesgo de interferencia, no obstante, pueden darse interacciones anómalas entre sueros conflictivos y los componentes del ensayo. Con fines de diagnóstico, los resultados obtenidos con este ensayo siempre deben ser usados en combinación con el examen clínico, la historia médica del paciente y cualquier otro dato clínico relevante.

Características analíticas

Para ver resultados *representativos* de las cualidades del ensayo, consulte las tablas y los gráficos. Los resultados se expresan en µg/ml. (A no ser que se indique lo contrario, todos los resultados fueron generados en muestras de suero recogidas en tubos sin geles o activadores de la coagulación.)

Factor de Conversión:

$\mu\text{g/ml} \times 18,5 \rightarrow \text{nmol/l}$
(WHO 1st IS 88/638)

Intervalo de calibración: 3,5–80 µg/ml
(65–1480 nmol/l)

Sensibilidad: 1,1 µg/ml (20 nmol/l)

Precisión intraensayo (dentro de una tanda): Véase la tabla “Intraassay Precision” para los datos estadísticos basados en por lo menos 20 grados de libertad por muestra.

Precisión entre ensayos (de una tanda a otra): Se han calculado datos estadísticos para las muestras analizadas en como mínimo 20 tomas distintas. (Véase la tabla de “Interassay Precision”).

Especificidad: El anticuerpo es altamente específico para TBG. (Véase la tabla “Specificity”).

Linealidad: Las muestras fueron analizadas con varias diluciones. (Véase la tabla “Linearity” para resultados representativos.)

Recuperación: Se han analizado las muestras cargadas 1 a 19 con tres soluciones (308, 529 y 1068 µg/ml) de TBG. (Ver la tabla “Recovery” para resultados representativos.)

Bilirrubina: La presencia de bilirrubina, en concentraciones hasta 200 mg/l, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

Biotina: Las muestras que contienen biotina en una concentración de 1500 ng/ml han demostrado un cambio igual o inferior al 10% en los resultados. Una concentración de biotina superior a esta puede producir resultados incorrectos para las muestras del paciente.

Hemolisis: La presencia de eritrocitos hasta concentraciones de 30 µl/ml no tiene efecto en los resultados, en lo concerniente a la precisión del ensayo.

Lipemia: La presencia de triglicéridos, en concentraciones hasta 3000 mg/dl, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

Tipo alternativo de muestra: Para evaluar el efecto de los diferentes tipos de muestras alternativos, se recogió sangre de 17 voluntarios en tubos normales, tubos con Heparina, tubos con EDTA y tubos vacutainer SST de Becton Dickinson. Volúmenes iguales de las diferentes muestras fueron sobrecargadas con diferentes concentraciones de TBG, con la finalidad de cubrir todo el rango de calibración del ensayo, y procesadas con el procedimiento TBG IMMULITE.

(Heparina) = 0,96 (Suero) + 0,35 µg/ml
 $r = 0,95$

(EDTA) = 1,0 (Suero) + 1,1 µg/ml
 $r = 0,96$

(SST) = 1,0 (tubos simples) – 1,3 µg/ml
 $r = 0,96$

Medias:
26 µg/ml (Suero)
26 µg/ml (Heparina)
26 µg/ml (SST)
27 µg/ml (EDTA)

Comparación de los métodos:

El ensayo se ha comparado con un ensayo inmunoradiométrico de TBG (Kit A) sobre un total de 99 muestras. Setenta y cinco de esas muestras se obtuvieron de hombres y mujeres no embarazadas adultos, sanos; las otras 24 fueron obtenidas de mujeres en distintos estadios de gestación. (Intervalo de concentración: aproximadamente 14 a 58 µg/ml. Véase el gráfico.) Por regresión lineal:

(IMMULITE) = 1,1 (Kit A) – 2,1 µg/ml
 $r = 0,94$

Medias:
26 µg/ml (IMMULITE)
25 µg/ml (Kit A)

Este ensayo ha sido comparado también con el kit Coat-A-Count T3 Uptake en las mismas 99 muestras: con un coeficiente de correlación (r) del 0,94.

Asistencia técnica

Póngase en contacto con el distribuidor nacional.

www.siemens.com/diagnostics

El Sistema de Calidad de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. está certificado por la ISO 13485.

Français

TBG

Domaine d'utilisation : Dosage quantitatif de la globuline fixant la thyroxine (TBG) dans le sérum. Réservé à un usage diagnostique *in vitro* avec l'analyseur IMMULITE et de IMMULITE 1000, ce test constitue une aide au diagnostic et au traitement des maladies thyroïdiennes.

Référence catalogue : **LKTB1** (100 tests)

Code produit : **TBG**

Code couleur : **bleu foncé**

Introduction

La globuline fixant la thyroxine (TBG) est une glycoprotéine acide formée d'une seule chaîne polypeptidique d'une masse moléculaire de 54 000 daltons.^{11,12,13} Elle est l'une des principales protéines porteuses de la thyroxine (T4) et de la 3,5,3'-triiodothyronine (T3) ; les autres protéines porteuses des hormones thyroïdiennes étant la pré-albumine fixant la thyroxine (TBPA) et l'albumine. La TBG, bien que présente à une concentration nettement inférieure à celle de la TBPA ou de l'albumine, possède une plus grande affinité pour les hormones thyroïdiennes, ce qui en fait la principale protéine porteuse.^{1,2} Chez un sujet en bonne santé, moins de 0,05 % de la T4 circulante totale se trouve sous forme non-liée (libre). La fraction liée se répartit comme suit entre les protéines porteuses : TBG, 70–75 % ; TBPA, 15–20 % ; et albumine, 5–10 %.²

Les formes liées et libre de la T4 forment un équilibre qui tend à se redéfinir lorsque varient les concentrations de protéines porteuses, en induisant une modification correspondante du taux de T4 circulante *totale*, cependant que le taux de T4 libre

demeure relativement inchangé.² Aussi, on peut s'attendre à ce que la concentration de T4 libre soit mieux corrélative de l'état clinique de la thyroïde que la concentration de T4 totale, dans la mesure où un taux anormal de T4 totale peut provenir *soit* d'une anomalie fonctionnelle de la thyroïde,³ *soit* simplement d'une variation (physiologique ou pathologique) des protéines porteuses.¹

Ainsi, par exemple, l'élévation du taux de TBG typique de la grossesse,⁴ de la prise de contraceptifs oraux ou d'un traitement à base d'œstrogènes, entraînera-t-elle une élévation du taux de T4 totale au delà de la normale, sans induire d'élévation correspondante du taux de T4 libre.^{5,6} Encore une fois, des modifications du taux de TBG masquent parfois les effets d'une fonctionnalité thyroïdienne anormale, en élevant le taux de T4 totale chez un patient hypothyroïdien — ou en l'abaissant chez un patient hyperthyroïdien⁴ — jusqu'à des valeurs euthyroïdiennes. Là encore, la concentration de T4 libre sera habituellement un reflet plus juste du statut clinique de la thyroïde que la concentration de T4 totale.

Historiquement, l'évaluation de la T4 libre par le biais de l'index de thyroxine libre (FT4I) a été la méthode la plus utilisée pour les dysfonctionnements thyroïdiens.⁷ Le calcul du FT4I suppose habituellement de multiplier la mesure des T4 totaux par le résultat du test d'Hamolsky (pour T3 ou T4). Le test d'Hamolsky (T3) donne une mesure relative du nombre de sites de liaison libres de la TBG, plutôt qu'une estimation directe et quantitative de la concentration de cette protéine porteuse. L'index de saturation de la TBG (TBG-SI) est connu sous d'autres noms que FT4I, comme par exemple, ratio de fixation des hormones thyroïdiennes (THBR).¹⁴ Le TBG-SI est simplement le ratio de la T4 totale sur la TBG, multiplié par un facteur (dépendant des unités utilisées) afin de parvenir à une échelle standard d'expression des mesures. Quand la T4 totale et la TBG sont exprimées en unités molaires (en nmole/l) et le facteur fixé à 100, le TBG-SI représente la fraction occupée des sites de liaison par la T4, exprimée en pourcentage.¹⁴

Principe du test

IMMULITE/IMMULITE 1000 TBG est une immunoenzymologie chimioluminescente compétitive à phase solide.

Cycles d'incubation : 1 × 30 minutes

Recueil des échantillons

Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques par ultracentrifugation.

Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate du prélèvement avant son envoi au laboratoire ; il faudra donc interpréter les résultats avec prudence.

La centrifugation des échantillons sériques avant la formation complète du caillot peut entraîner la présence de fibrine. Pour éviter les résultats erronés dus à la présence de fibrine, s'assurer de la formation complète du caillot avant de centrifuger les échantillons. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous anti-coagulants, peuvent nécessiter un temps plus long pour la formation du caillot.

Des tubes pour prélèvements sanguins provenant de fabricants différents peuvent donner des résultats différents, selon les matériaux et additifs utilisés, y compris gels ou barrières physiques, activateurs de la coagulation et/ou anticoagulants. Le coffret TBG IMMULITE/IMMULITE 1000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles. Veuillez consulter le chapitre intitulé Autres Types d'Échantillons pour plus de renseignements sur les tubes qui ont été évalués.

Volume nécessaire : 20 µl de sérum. (L'unité-échantillon doit pouvoir contenir au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire.)

Conditions de conservation :
2 jours à 2–8°C ou 1 mois à –20°C.⁸

Précautions d'emploi

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.



AVERTISSEMENT ! RISQUE BIOLOGIQUE POTENTIEL

Contient du matériel d'origine humaine. Chaque don de sang ou de composant sanguin humain a été testé selon des

méthodes homologuées par la FDA afin de détecter la présence d'anticorps anti-virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) et de type 2 (VIH-2), ainsi que la présence d'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et d'anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC). Les résultats de ces tests se sont révélés négatifs (ou positifs mais de façon non répétable). Aucun test ne peut garantir totalement l'absence d'agents infectieux tels que ceux-ci ou d'autres. Par conséquent, ce matériel doit être manipulé conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et aux précautions universelles.¹⁶⁻¹⁸

AVERTISSEMENT : Ce dispositif contient un matériau d'origine animale et doit être manipulé comme un transporteur et transmetteur potentiels de maladies.

Réactifs : conserver les réactifs à 2–8°C. Éliminer les déchets conformément à la réglementation en vigueur.

Respecter les précautions d'emploi et manipuler tous les composants du coffret comme des produits potentiellement infectieux. Les réactifs dérivés de produits humains et utilisés dans ce coffret ont subi un test sérologique pour la Syphilis et des tests de dépistage pour les anticorps anti-VIH 1 et 2, anti-VHC et pour l'antigène de surface de l'hépatite B, qui se sont tous avérés négatifs.

De l'azide de sodium à des concentrations inférieures à 0,1 g/dl a été ajouté comme conservateur ; lors de l'élimination, l'évacuer avec de grandes quantités d'eau pour éviter une accumulation d'azides métalliques explosifs dans les canalisations.

Substrat chimioluminescent : éviter toute contamination et l'exposition directe à la lumière solaire (voir la fiche technique).

Eau : utiliser uniquement de l'eau distillée ou désionisée.

Matériel fourni

Les composants de la trousse ne peuvent être utilisés que conjointement. Les étiquettes à l'intérieur du coffret sont nécessaires au dosage.

Tests unitaires TBG (LTB1)

Chaque unité à code-barre contient une bille revêtue d'un anticorps monoclonal murin anti-TBG. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

LKTB1 : 100 unités

Porter les sachets à température ambiante avant d'ouvrir. Ouvrir le sachet avec des ciseaux en préservant le dispositif de fermeture. Refermer les sachets pour les protéger de l'humidité.

Cartouche à réactif TBG (LTB2)

Avec code-barres. 7,5 ml de TBG humaine conjuguée à la phosphatase alcaline (intestins de veau) dans un tampon, avec conservateur. Conserver bouché et réfrigéré : stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption. A utiliser de préférence dans les 30 jours qui suivent l'ouverture, si les recommandations de stockage sont respectées.

LKTB1 : 1 cartouche

Ajusteurs TBG (LTBL, LTBH)

2 flacons d'ajusteurs (« bas » et « haut »), de 4 ml chacun, de TBG humaine tamponnée, avec conservateur. Stable à 2–8°C pendant 30 jours après ouverture, ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

LKTB1 : 1 jeu

Composants du coffret fournis séparément

LSUBX : Substrat chimiluminescent

LPWS2 : Solution de lavage

LKPM : Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement

LCHx-y : Supports pour unités échantillons (avec code-barre)

LSCP : unités échantillons (à usage unique)

LSCC : Bouchons pour unités échantillons (optionnel)

LTBCM : Contrôle à deux niveaux de concentration contenant de la TBG humaine.

Egalement requis

Pipettes pour le transfert d'échantillon ; eau distillée ou désionisée ; contrôles

Protocole de dosage

Noter que pour des performances optimales, il est important de réaliser toutes les procédures de maintenance de

routine selon les instructions du Manuel d'Utilisation de l'IMMULITE ou de l'IMMULITE 1000.

Voir le manuel d'utilisation de l'IMMULITE ou de l'IMMULITE 1000 pour la préparation, le démarrage du système, les ajustements, le dosage et les procédures de contrôle de qualité.

Vérifier visuellement que chaque Unité-Test contient bien une bille avant de la charger dans l'automate.

Intervalle d'ajustement recommandé : 1 semaine

Echantillons pour le contrôle de qualité :

Utiliser des contrôles ou des pools de sérums avec au moins deux niveaux de concentration (faible ou élevé) de TBG.

Calcul de l'index de saturation TBG

L'index de saturation TBG (TBG-SI) représente la fraction des sites de liaison occupée par la T4, exprimée en pourcentage.¹⁴ C'est une mesure naturelle puisque la TBG possède un site unique de liaison pour les hormones thyroïdiennes, avec une affinité plus grande pour T3, et un taux de T4 circulant bien plus élevé que celui de T3.

Le TBG-SI est défini comme valant 100 fois le ratio molaire de la T4 totale à la TBG :

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{T4 totale (nmol/l)}}{\text{TBG (nmol/l)}} \times 100$$

Cette formulation rend le TBG-SI indépendant des unités employées pour *exprimer* les mesures de T4 totale et de TBG, puisqu'elle utilise les mêmes unités au numérateur et au dénominateur (ex. : nmol/l). Par exemple, pour des concentrations de T4 totale et de TBG données, exprimées en unités de masse (µg/dl et µg/ml, respectivement), multiplier la valeur de T4 par 12,87 pour convertir les µg/dl en nmol/l, multiplier la valeur de TBG par 18,5 pour convertir les µg/ml en nmol/l, puis multiplier le ratio par 100 comme dans la formule ci-dessus. Une alternative consiste à multiplier le ratio T4/TBG exprimé dans les unités indiquées, par $(12,87 / 18,5) \times 100$, soit 69,5 :

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{T4 totale } (\mu\text{g/dl})}{\text{TBG } (\mu\text{g/ml})} \times 69,5$$

Valeurs de référence

Une étude portant sur l'intervalle de référence a été réalisée avec le coffret TBG IMMULITE sur 75 échantillons sériques. Les échantillons provenaient d'hommes et de femmes non-enceintes en bonne santé ; tous les échantillons étaient normaux pour les valeurs de T4 totale et d'index de T4 libre (FT4I). Les valeurs de TBG allaient de 13 à 39 µg/ml, avec un intervalle centré 95 % de 14 à 31 µg/ml, et une médiane de 19 µg/ml. Ceci est bien compatible avec la littérature, qui donne un intervalle de référence déterminé par RIA de 15 à 34 µg/ml pour la TBG.⁸

Les valeurs de l'index de saturation TBG (TBG-SI) ont été calculées sur 75 échantillons, à partir de résultats obtenus avec les coffrets TBG IMMULITE et T4 totale IMMULITE. Les valeurs de TBG-SI allaient de 17 à 39 % (intervalle centré 95 %), avec une médiane de 27 %. Ceci est de même compatible avec la littérature, qui donne un intervalle de référence de 2 à 5 pour le ratio T4/ TBG calculé comme étant T4 (en µg/dl) multiplié par 10 et divisé par TBG (en µg/ml) ;⁸ ceci correspond à un intervalle TBG-SI de 14 à 35 %.

Les mesures réalisées avec le coffret TBG IMMULITE sur 24 échantillons prélevés chez des femmes à différents stades de la grossesse, allaient de 27 à 66 µg/ml, avec une médiane de 43 µg/ml. Les données de la littérature avancent 47 à 59 µg/ml comme valeur de référence attendue pour le troisième trimestre de la grossesse.⁸

Utiliser ces valeurs à *titre indicatif* uniquement. Chaque laboratoire devra établir ses propres valeurs de référence.

Limites

De nombreux facteurs physiologiques, pharmacologiques, pathologiques et génétiques ont une incidence sur l'interprétation qui peut être faite des valeurs de TBG. (Se reporter à la section « Introduction » du test.)

Des valeurs de TBG augmentées peuvent être observées en cas de traitement par des œstrogènes (y compris les

contraceptifs oraux), de grossesse, de certaines formes d'hépatite, ou d'état pathologique congénital. Des valeurs de TBG abaissées peuvent résulter de la prise d'androgènes ou de stéroïdes anabolisants, d'un syndrome néphrotique, d'une atteinte hépatique grave, d'un catabolisme protéique augmenté accompagné de fièvre, d'une atrophie, de conséquences post-opératoires, de stress, ou d'un état pathologique congénital.^{10,11}

L'index de saturation TBG (TBG-SI), comme d'autres ratios T4 totale/TBG, ne donne pas nécessairement la même information que l'index de thyroxine libre (FT4I).¹⁵

Ce dosage n'est pas habilité pour des échantillons provenant de nouveau-né ou d'enfants.

Les anticorps hétérophiles du sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines faisant partie des composants du coffret et interférer avec les immunodosages *in vitro*. [Voir Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Les échantillons provenant de patients fréquemment exposés aux animaux ou aux produits sériques d'origine animale peuvent présenter ce type d'interférence pouvant potentiellement donner un résultat anormal. Ces réactifs ont été mis au point afin de minimiser le risque d'interférence, cependant des interactions potentielles entre des sérums exceptionnels et les composants du test peuvent se produire. Dans un but diagnostique, les résultats obtenus avec ce dosage doivent toujours être utilisés en association avec un examen clinique, l'histoire médicale du patient et d'autres résultats.

Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances du test. Les résultats sont donnés en µg/ml. (En l'absence de précision supplémentaire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques prélevés sur tubes sans anticoagulant, ni gel, ni activateur de la coagulation.)

Facteur de conversion :

µg/ml × 18,5 → nmol/l
WHO 1st IS 88/638

Intervalle de linéarité : 3,5–80 µg/ml
(65–1480 nmol/l)

Sensibilité analytique : 1,1 µg/ml
(20 nmol/l)

Précision intra-dosage (au sein d'une même série) : Voir le tableau « Intraassay Precision » pour les résultats basés sur au moins 20 degrés de liberté par échantillon.

Précision inter-dosage (entre plusieurs séries) : les statistiques ont été réalisées sur des échantillons dosés lors de 20 séries différentes au minimum. (Voir le tableau « Interassay Precision ».)

Spécificité : l'anticorps utilisé est hautement spécifique de la TBG. (Voir le tableau « Specificity ».)

Test de dilution : des échantillons ont été dosés à différentes concentrations. (Voir le tableau « Linearity » pour des données représentatives.)

Test de récupération : les échantillons testés ont été chargés dans un rapport de 1 à 19 avec trois solutions de TBG (308, 529 et 1068 µg/ml). (Voir le tableau « Recovery » pour des données représentatives.)

Bilirubine : La présence de bilirubine ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage si la concentration ne dépasse pas 200 mg/l.

Biotine : Les échantillons contenant de la biotine à une concentration de 1500 ng/ml présentent un changement de résultats inférieur ou égal à 10 %. Des concentrations de biotine supérieures à cette valeur peuvent entraîner des résultats d'échantillons patients erronés.

Hémolyse : La présence d'agrégat d'hématies jusqu'à une concentration de 30 µl/ml, n'a aucun effet sur les résultats quant à la précision du dosage.

Lipémie : La présence de triglycérides jusqu'à une concentration de 3000 mg/dl n'interfère ni sur la précision du dosage, ni sur les résultats.

Autres types d'échantillons : pour estimer l'effet de l'utilisation de différents type d'échantillons, 17 volontaires ont été prélevés sur tubes secs, héparinés, EDTA et sur tubes vacutainer SST Becton Dickinson. Des volumes égaux de ces différents échantillons ont été mélangés avec plusieurs concentrations d' TBG pour

obtenir des valeurs à l'intérieur du domaine de mesure du test puis dosés avec le protocole l'IMMULITE TBG.

(Hépariné) = 0,96 (Sérum) + 0,35 µg/ml
 $r = 0,95$

(EDTA) = 1,0 (Sérum) + 1,1 µg/ml
 $r = 0,96$

(SST) = 1,0 (tubes ordinaires) – 1,3 µg/ml
 $r = 0,96$

Moyennes :
26 µg/ml (Sérum)
26 µg/ml (Hépariné)
26 µg/ml (SST)
27 µg/ml (EDTA)

Comparaison de méthodes : le test a été comparé à un dosage immunoradiométrique de la TBG (coffret A) sur un total de 99 échantillons. Soixante-quinze échantillons avaient été prélevés sur des hommes adultes et des femmes non-enceintes en bonne santé ; les 24 autres avaient été prélevés sur des femmes à différents stades de la grossesse. (Dont les concentrations allaient d'environ 14 à 58 µg/ml. Voir graphique.) Par régression linéaire :

(IML) = 1,1 (Kit A) – 2,1 µg/ml
 $r = 0,94$

Moyennes :
26 µg/ml (IMMULITE)
25 µg/ml (Kit A)

Le dosage a également été comparé au test d'Hamolsky Coat-A-Count sur ces mêmes 99 échantillons : un coefficient de corrélation (r) de 0,94 a été observé.

Assistance technique

Contactez votre distributeur national.

www.siemens.com/diagnostics

Le Système Qualité de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. est certifié ISO 13485.

Italiano

TBG

Uso: Ad uso diagnostico *in vitro* con gli Analizzatori IMMULITE ed IMMULITE 1000 — per la misurazione quantitativa della globulina legante la tiroxina (TBG) nel siero, quale ausilio nella

diagnosi e nella terapia delle malattie tiroidee.

Codice: **LKTB1** (100 test)

Codice del Test: **TBG** Colore: **blu scuro**

Riassunto e Spiegazione del Test

La TBG (globulina legante la Tiroxina) è una glicoproteina acida composta da una catena polipeptidica singola con una massa molecolare di 54 000 daltons.^{11,12,13} E' una delle tre principali proteine carrier della tiroxina (T4) e della 3,5,3'-triiodotironina (T3); le altre proteine carrier dell'ormone tiroideo sono la prealbumina legante la tiroxina (TBPA) e l'albumina. La TBG, benchè sia presente in quantità significativamente inferiori a quelle della TBPA e dell'albumina, ha un'affinità superiore per gli ormoni tiroidei; per questo motivo è la proteina carrier principale.^{1,2} In soggetti sani, una percentuale inferiore allo 0,05% di T4 circolante totale nel siero è presente come ormone non legato (libero). La frazione legata è distribuita tra le proteine carrier come segue: TBG, 70–75%; TBPA, 15–20%; ed albumina, 5–10%.²

Sia la T4 legata che quella non legata sono presenti in un equilibrio che tende a ristabilirsi a confronto con livelli alterati di proteine carrier inducendo un'alterazione corrispondente nel livello *totale* di T4 in circolo, mentre lascia il livello della T4 libera relativamente inalterato.² Per questo motivo, si può prevedere che la concentrazione di T4 libera abbia una correlazione più stretta con lo stato clinico della tiroide,³ di quanto non avvenga per la T4 totale, poiché un risultato anormale di T4 totale può significare o un'anomalia nella funzionalità tiroidea o una variazione semplice (fisiologica o patologica) nelle proteine carrier.¹

Per questo motivo, ad esempio, concentrazioni elevate di TBG tipiche della gravidanza,⁴ dell'uso di contraccettivi e della terapia estrogenica provocheranno un aumento del livello di T4 totale, spesso oltre i limiti del normale, senza indurre un'elevazione corrispondente nel livello di T4 libera.^{5,6} Inoltre, a volte le alterazioni nel livello di TBG mascherano gli effetti di una funzionalità tiroidea anomala aumentando il livello di T4 totale in un

paziente ipotiroideo — o diminuendo il livello di T4 totale in un paziente ipertiroideo⁴ — nel range di riferimento degli eutiroidei. Anche in questo caso, la concentrazione di T4 libera generalmente rispecchia lo stato presente della tiroide del paziente più accuratamente della concentrazione di T4 totale.

Storicamente, il calcolo della T4 libera, spesso mediante l'indice di tiroxina libera (FT4I), è il test più utilizzato per le disfunzioni della tiroide.⁷ Tipicamente, il calcolo della FT4I richiede che si moltiplichi il risultato di T4 totale per il risultato di T3-uptake (o T4-uptake). Il dosaggio della T3 uptake produce una misura relativa dei siti di legame insaturi sulla TBG, invece di una stima diretta e quantitativa della concentrazione di questa proteina carrier. L'indice di saturazione TBG (TBG-SI) è stato utilizzato con vari nomi, p.e. rapporto di legame dell'ormone tiroideo (THBR), come sostituto per la FT4I.¹⁴ Il TBG-SI è essenzialmente il rapporto della T4 totale nei confronti della TBG, moltiplicato per un fattore (secondo le unità) per raggiungere una scala di registrazione standard. Quando la T4 totale e la TBG sono espresse in unità molari come nmol/L ed il fattore assunto è 100, il TBG-SI rappresenta l'occupazione frazionale dei siti di legame della TBG da parte della T4, espressa come valore percentuale.¹⁴

Principio del Dosaggio

Il dosaggio IMMULITE/IMMULITE 1000 TBG è un dosaggio immunoenzimatico in chemiluminescenza ed in fase solida.

Cicli d'incubazione: 1 × 30 minuti

Prelievo del Campione

Si consiglia l'utilizzo di un'ultracentrifuga per schiarire i campioni lipemici.

I campioni emolizzati possono indicare un trattamento non idoneo del campione prima dell'arrivo al laboratorio; per questo motivo, i risultati devono essere interpretati con prudenza.

La centrifugazione dei campioni di siero prima che la coagulazione sia completa può produrre fibrina. Per evitare risultati errati dovuti alla presenza di fibrina, assicurarsi che il processo di coagulazione sia completo prima di

centrifugare i campioni. Alcuni campioni, in modo particolare quelli di pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti, possono richiedere tempi di coagulazione più lunghi.

Provette per il prelievo di sangue di produttori diversi possono dare valori differenti, a seconda dei materiali e degli additivi usati, incluso gel o barriere fisiche, attivatori di coaguli e/o anticoagulanti. L'IMMULITE/IMMULITE 1000 TBG non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette. Consultare la sezione riguardante i Campioni Alternativi per dettagli sulle provette testate.

Volume richiesto: 20 µL di siero. (Il porta campioni deve contenere almeno 100 µL più del volume totale richiesto.)

Conservazione: 2 giorni a 2–8°C o 1 mese a –20°C.⁸

Avvertenze e Precauzioni

Ad uso diagnostico *in vitro*.



ATTENZIONE! POTENZIALE PERICOLO BIOLOGICO

Contiene materiale di origine umana. Ciascuna donazione di sangue o componenti ematici umani è stata testata con metodi approvati dalla FDA per rilevare la presenza di anticorpi al virus dell'immunodeficienza umana tipo 1 (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2), nonché per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e gli anticorpi al virus dell'epatite C (HCV). I risultati del test sono stati negativi (non ripetutamente reattivi). Nessun test offre assicurazione completa che questi o altri agenti infettivi siano assenti; questo materiale va trattato utilizzando le corrette prassi di laboratorio e le precauzioni universali.¹⁶⁻¹⁸

ATTENZIONE: Questo dispositivo contiene sostanze di origine animale e deve essere considerato come potenziale portatore e trasmettitore di agenti patogeni.

Reagenti: Conservare i reagenti a 2–8°C. Eliminare in conformità alle leggi vigenti.

Seguire le precauzioni generali e manipolare tutti i componenti come se fossero potenzialmente infetti. I materiali derivati dal sangue umano sono stati testati con esito negativo per la sifilide, gli

anticorpi anti-HIV 1 e 2, l'Antigene di Superficie dell'Epatite B e gli anticorpi Anti-Epatite C.

E' stata aggiunta Sodio Azide a concentrazioni inferiori a 0,1 g/dL come conservante. Al momento dell'eliminazione, irrorare con molta acqua per evitare la formazione di azidi metalliche potenzialmente esplosive nelle tubature di piombo e di rame.

Substrato chemiluminescente: Evitare la contaminazione e l'esposizione alla luce solare diretta. (Vedi metodica.)

Acqua: Utilizzare acqua distillata o deionizzata.

Materiali Forniti

I componenti costituiscono un set misto. Le etichette provviste di codice a barre sono necessarie per il dosaggio

Test Unit TBG (LTB1)

Ogni test unit con codice a barre contiene una sferetta coattata con un anticorpo monoclonale murino anti-TBG. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

LKTB1: 100 test unit

Le buste delle test unit devono essere a temperatura ambiente prima dell'apertura. Aprire tagliando lungo il bordo superiore, lasciando intatta la chiusura ermetica. Risigillare le buste per proteggere le sferette dall'umidità.

Porta Reagente TBG (LTB2)

Con codice a barre. 7,5 mL di fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugata con TBG umana in un tampone, con conservanti. Conservare sigillato nel frigorifero: stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza. Si consiglia di utilizzare il prodotto entro 30 giorni dall'apertura se conservato nella maniera indicata.

LKTB1: 1 porta reagenti

Calibratori TBG (LTBL, LTBH)

Due flaconi (Basso ed Alto), ciascuno con 4 mL di TBG umana in un tampone, con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura, o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

LKTB1: 1 set

Componenti del kit forniti separatamente

LSUBX: Substrato Chemiluminescente

LPWS2: Tampone di Lavaggio dell'Ago

LKPM: Kit di Pulizia dell'Ago

LCHx-y: Tubi Porta Campioni
(con codice a barre)

LSCP: Porta campioni (monouso)

LSCC: Coperchi per porta campioni
(opzionali)

LTBCM: Controllo a due livelli contenente
TBG umana

Materiali richiesti

Pipette per la dispensazione dei campioni;
acqua distillata o deionizzata; controlli

Procedura del Dosaggio

Attenzione: per prestazioni ottimali, è importante effettuare le procedure di manutenzione di routine cosiccome definite nel Manuale dell'Operatore IMMULITE o IMMULITE 1000.

Vedi Manuale dell'Operatore IMMULITE o IMMULITE 1000 per preparazione, setup, diluizioni, calibrazione, dosaggio e controllo di qualità.

Controllare ogni test unit verificando la presenza della sferetta prima di caricarla sullo strumento.

Intervallo di Calibrazione Consigliato:
1 settimana

Controllo di Qualità: Utilizzare controlli o pool di sieri con almeno due livelli (alto e basso) di TBG.

Calcolo dell'Indice di Saturazione della TBG

L'Indice di Saturazione della TBG (TBG-SI) rappresenta l'occupazione frazionale dei siti di legame della TBG da parte della T4, espressa come percentuale.¹⁴ Questa è una misura naturale poichè la TBG ha un unico sito di legame per gli ormoni tiroidei, con un'affinità maggiore per la T4 che non per la T3; e la T4 circola ad una concentrazione molto superiore alla T3.

Il TBG-SI è definito come 100 volte il rapporto *molare* della T4 totale verso la TBG:

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{T4 totale (nmol/L)}}{\text{TBG (nmol/L)}} \times 100$$

Questa definizione rende il TBG-SI indipendente dalle unità utilizzate per *registrare* i risultati della T4 totale e della TBG, poichè richiede che i due risultati siano nella stessa unità di concentrazione (p.e. nmol/L) prima di calcolare il rapporto. Per esempio, date la T4 totale e le concentrazioni di TBG espresse rispettivamente, nelle unità di massa di µg/dL e µg/mL, moltiplicare il risultato di T4 per 12,87 per convertire da µg/dL a nmol/L, moltiplicare il risultato TBG per 18,5 per convertire µg/mL a nmol/L, poi moltiplicare per 100 come nella formula precedente. In alternativa, moltiplicare il rapporto T4/TBG nelle unità di massa indicate per $(12,87 / 18,5) \times 100 = 69,5$:

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{T4 totale (µg/dL)}}{\text{TBG (µg/mL)}} \times 69,5$$

Valori Attesi

E' stato condotto uno studio per trovare il range di riferimento con il kit IMMULITE TBG su 75 campioni di siero. I campioni sono stati ottenuti da adulti maschi e donne non gravide; tutti i soggetti erano in buona salute; tutti i campioni hanno presentato livelli normali di T4 totale e di indice di T4 libera (FT4I). I risultati TBG hanno mostrato un range assoluto da 13 a 39 µg/mL un range centrale al 95% da 14 a 31 µg/mL, ed una mediana di 19 µg/mL. Questi risultati sono in accordo con la letteratura che indica un range di riferimento di 15–34 µg/mL per la TBG determinata con un dosaggio RIA.⁸

I valori dell'indice di saturazione TBG (TBG-SI) sono stati calcolati per questi 75 campioni, utilizzando i risultati ottenuti con i kit IMMULITE TBG ed IMMULITE T4 Totale. Il range di valori del TBG-SI era 17–39% (centrale 95%), con una mediana del 27%. Anche questi valori sono in accordo con quanto riportato in letteratura, che indica un range di riferimento da 2 a 5 per il rapporto T4/TBG calcolato come T4 (in µg/dL) moltiplicata per 10× divisa per la TBG (in µg/mL);⁸ questo corrisponde ad un range dal 14 al 35% per il TBG-SI.

24 campioni ottenuti da donne in varie fasi della gravidanza, analizzati con il kit IMMULITE TBG, hanno registrato livelli di

TBG da 27 a 66 µg/mL, con una mediana di 43 µg/mL). La letteratura suggerisce valori da 47 a 59 µg/mL in accordo con il range dei valori TBG previsto per le donne gravide nel terzo trimestre.⁸

Considerare questi limiti soltanto come *linee guida*. Ogni laboratorio dovrebbe stabilire i propri range di riferimento.

Limiti

Molti fattori fisiologici, farmacologici, patologici e genetici influenzano l'interpretazione dei risultati TBG (Fare riferimento alla sezione "Riassunto e Spiegazione del Test").

Livelli di TBG elevati possono manifestarsi con la terapia estrogenica (inclusi i contraccettivi orali), la gravidanza, alcuni casi di Epatite, e come fattore ereditario. Livelli di TBG diminuiti possono essere causati dalla presenza di androgeni o steroidi anabolici; sindrome nefrotica; grave patologia epatica; catabolismo proteico aumentato con febbre, malattie che logorano l'organismo, intervento chirurgico, stress, e come fattore ereditario.^{10,11}

L'indice di saturazione TBG (TBG-SI), come rapporto T4 totale/TBG, non presenta le stesse informazioni dell'indice di tiroxina libera (FT4I).¹⁵

Questo dosaggio non è stato ancora convalidato per uso con i neonati ed i bambini.

Gli anticorpi eterofili presenti nel siero umano possono reagire con le immunoglobuline presenti nelle componenti del dosaggio provocando un'interferenza con i dosaggi *in vitro*. [Vedi Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Campioni di pazienti routinariamente esposti agli animali o a prodotti derivati da siero di animali possono presentare questo tipo di interferenza causa potenziale di risultati anomali. Questi reagenti sono stati formulati per minimizzare il rischio di interferenze, tuttavia, possono verificarsi interazioni potenziali tra sieri rari e componenti del test. A scopo diagnostico, i risultati ottenuti con questo dosaggio devono sempre essere utilizzati unitamente all'esame clinico, all'anamnesi

del paziente e ad altre indagini di laboratorio.

Prestazioni del Dosaggio

Vedi tabelle e grafici per dati *rappresentativi* delle prestazioni del dosaggio. I risultati sono espressi in µg/mL. (Se non diversamente annotato, tutti i risultati sono stati generati da campioni di siero raccolti in tubi senza barriere di gel o additivi che favoriscano la coagulazione.)

Fattore di Conversione:

µg/mL × 18,5 → nmol/L
(WHO 1st IS 88/638)

Range di calibrazione: 3,5–80 µg/mL
(65–1480 nmol/L)

Sensibilità Analitica: 1,1 µg/mL
(20 nmol/L)

Precisione intra-Dosaggio (All'interno della stessa seduta): Vedi tabella "Intrassay Precision" per le statistiche basate almeno su 20 gradi di libertà per campione.

Precisione inter-Dosaggio (Da una seduta all'altra): Sono state calcolate statistiche per campioni dai risultati di almeno 20 sedute diverse. (Vedi tabella "Interassay Precision".)

Specificità: L'anticorpo è molto specifico per la TBG. (Vedi tabella "Specificity".)

Linearità: I campioni sono stati dosati a varie diluizioni (Vedi tabella "Linearity" per dati rappresentativi.)

Recupero: Sono stati dosati i campioni diluiti 1:19 con tre soluzioni di TBG (308, 529 e 1068 µg/mL). (Vedi Tabella "Recovery" per dati rappresentativi.)

Bilirubina: La presenza di bilirubina in concentrazioni fino a 200 mg/L non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Biotina: I campioni che contengono biotina a una concentrazione di 1500 ng/mL dimostrano una variazione nei risultati inferiore o pari al 10%. Le concentrazioni di biotina superiori a questo valore potrebbero portare a risultati non corretti dei campioni dei pazienti.

Emolisi: La presenza di globuli rossi impaccati in concentrazioni fino a 30 µL/mL non ha effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Lipemia: La presenza di trigliceridi in concentrazioni fino a 3000 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Tipo di Campione Alternativo: Per determinare l'effetto di campioni alternativi, è stato prelevato del sangue da 17 volontari in provette semplici, eparinizzate, EDTA e Becton Dickinson vacutainer SST. Ad eguali volumi di campioni misti sono state aggiunte varie concentrazioni di TBG per ottenere valori lungo l'intero range di calibrazione del dosaggio e quindi dosati con il kit IMMULITE TBG.

(Eparina) = 0,96 (Siero) + 0,35 µg/mL
 $r = 0,95$

(EDTA) = 1,0 (Siero) + 1,1 µg/mL
 $r = 0,96$

(SST) = 1,0 (tubi semplici) – 1,3 µg/mL
 $r = 0,96$

Valore medio:
26 µg/mL (Siero)
26 µg/mL (Eparina)
26 µg/mL (SST)
27 µg/mL (EDTA)

Comparazione di Metodi: Il dosaggio è stato comparato ad un dosaggio immunoradiometrico per la TBG (Kit A) su un totale di 99 campioni. 75 di questi campioni sono stati ottenuti da adulti maschi e donne non gravide in buona salute; gli altri 24 campioni sono stati ottenuti da donne in vari momenti della gravidanza. (Range di concentrazione: da 14 fino a 58 µg/mL. Vedi grafico.)
Mediante regressione lineare:

(IML) = 1,1 (Kit A) – 2,1 µg/mL
 $r = 0,94$

Valore medio:
26 µg/mL (IMMULITE)
25 µg/mL (Kit A)

Il dosaggio è stato comparato anche al dosaggio Coat-A-Count T3 Uptake negli stessi 99 campioni: è stato osservato un coefficiente di correlazione di 0,94.

Assistenza Tecnica

All'estero: Si prega di contattare il proprio Distributore Nazionale.

www.siemens.com/diagnostics

Il Sistema Qualità della Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. è certificato ISO 13485.

Português

TBG

Utilização: Para o doseamento quantitativo da globulina de ligação da tiroxina (TBG) em diagnósticos *in vitro* com o Analisador IMMULITE e IMMULITE 1000, como auxílio para o diagnóstico e tratamento de doenças da tireóide.

Números de catálogo:
LKTB1 (100 testes)

Código do teste: **TBG Cor: Azul escuro**

Sumário e explicação do teste

A globulina de ligação da tiroxina (TBG) é uma glicoproteína ácida consistindo de uma única cadeia polipeptídica com uma massa molecular de 54 000 daltons^{11,12,13}. É uma das principais proteínas transportadoras tanto para a tiroxina (T4) quanto para a 3,5,3'-triiodotironina (T3); as outras proteínas transportadoras da hormona da tireóide são a préalbumina de ligação de tiroxina (TBPA) e albumina. A TBG, embora presente em quantidades significativamente inferiores que a TBPA e albumina, possui uma afinidade superior com as hormonas da tireóide, e portanto é a principal proteína transportadora^{1,2}. Em indivíduos saudáveis, menos de 0,05% do total de T4 circulante se apresenta como hormona livre (não ligada). A fracção ligada é distribuída entre as proteínas transportadoras da seguinte maneira: TBG, 70–75%; TBPA, 15–20%; e albumina, 5–10%².

O T4 ligado e não ligado estão presentes num equilíbrio que tende a se estabelecer em face de níveis alterados das proteínas transportadoras, induzindo uma alteração correspondente no nível total de T4 circulante e deixando o nível de T4 livre relativamente inalterado². Logo, a concentração de T4 livre pode ser esperada em correlação mais próxima da concentração total de T4 com o estado clínico da tireóide³, já que um resultado de T4 total anormal pode significar uma anormalidade na função da tireóide *ou* simplesmente uma variação (fisiológica ou patológica) nas proteínas transportadoras¹.

Desta forma, por exemplo, as elevações de TBG típicas de gravidez⁴, contraceptivos orais e terapia de estrógeno causarão o aumento do nível de T4 total, frequentemente além dos limites normais, sem induzir uma elevação correspondente no nível de T4 livre^{5,6}. Novamente, as alterações no nível de TBG às vezes ocultam os efeitos de função anormal da tiróide através da elevação do nível de T4 total em um doente hipotiroideu — ou baixando o de um doente hipertiroideu⁴ — ao valor de referência de eutiroide. Aqui, também, a concentração de T4 livre reflectirá tipicamente o estado actual da tiróide do doente com mais precisão que a concentração de T4 total.

Historicamente, a estimativa de T4 livre, frequentemente através do índice de tiroxina livre (FT4I), tem sido o teste usado mais constantemente para disfunção de tiróide⁷. O cálculo da FT4I geralmente envolve a multiplicação do resultado de T4 total pelo resultado da subida de T3 (ou de T4). O teste de aumento de T3 apresenta uma medição relativa dos locais de fixação não saturados em TBG, ao contrário de uma estimativa quantitativa e directa da concentração desta proteína transportadora. O índice de saturação de TBG (TBG-SI) tem sido utilizado, sob vários nomes, por exemplo proporção de fixação de hormona de tiróide (THBR), como substituto para o FT4I¹⁴. O TBG-SI é essencialmente apenas a proporção de total T4 para TBG, multiplicada por algum factor (dependendo das unidades) para alcançar uma escala de relatório padrão. Quando a T4 total e TBG ambas são expressas em unidades molares como nmol/L e o factor é tomado como 100, o TBG-SI representa a ocupação fraccionária dos locais de fixação de TBG por T4, expresso em percentagem¹⁴.

Princípio do Procedimento

O IMMULITE/IMMULITE 1000 TBG é um imunoensaio competitivo de fase sólida, de enzimas químico-luminosas.

Ciclos de incubação: 1 × 30 minutos

Colheita

Recomenda-se o uso de uma ultra centrífuga para clarear amostras lipémicas.

Amostras hemolisadas podem indicar tratamento incorrecto de um espécime antes do envio para o laboratório; portanto os resultados devem ser interpretados com cuidado.

A centrifugação de amostras de soro antes da formação completa do coágulo pode resultar na presença de fibrina. Para prevenir resultados errados devido à presença de fibrina, certifique-se que a formação do coágulo foi completa antes da centrifugação das amostras. Algumas amostras, em especial as de doentes que recebem terapia anticoagulante podem requerer um maior tempo de formação do coágulo.

Os tubos para colheita sanguínea de diferentes fabricantes, podem originar diferentes valores, dependendo dos materiais e aditivos, incluindo gel ou barreiras físicas, activadores do coágulo e/ou anti coagulantes. IMMULITE/IMMULITE 1000 TBG não foram ainda testados com todas as possíveis variações originadas pelos tipos de tubos. Consultar a secção Tipos de Amostras Alternativas para obter detalhes sobre os tubos que foram testados.

Volume de amostra: 20 µL de soro.

(Cuvete de amostra deve conter um mínimo de 100 µL a mais que o volume total exigido.)

Estabilidade: 2 dias a 2–8°C, ou 1 mês a –20°C⁸.

Precauções

Para uso de diagnóstico *in vitro*.



PRECAUÇÃO! POTENCIAL RISCO BIOLÓGICO

Contém material de origem humana. Cada dádiva de sangue ou componente de sangue humano foi testada pelos métodos aprovados pela FDA quanto à presença de anticorpos dos vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) e tipo 2 (VIH-2), bem como do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e dos anticorpos do vírus da hepatite C (VHC). Os resultados dos testes foram negativos (não repetidamente reativos). Nenhum teste oferece total garantia de que estes ou outros agentes infecciosos estejam ausentes; este material deve ser manuseado de acordo com as boas práticas laboratoriais e precauções universais¹⁶⁻¹⁸.

PRECAUÇÃO: Este dispositivo contém material de origem animal e deve ser manuseado como potencial portador e transmissor de doenças.

Reagentes: Manter a 2–8°C. Elimine de acordo com as normas aplicadas.

Manipule com as devidas precauções todos os materiais capazes de transmitir doenças infecciosas. As matérias primas obtidas de soro humano foram testadas, dando resultados negativos para a sífilis, para os anticorpos do vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2; para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e para os anticorpos do vírus da hepatite C.

Azida de sódio, com concentrações menores que 0,1 g/dL, foi adicionada a certos componentes como conservante. Ao eliminar, dilua com grandes volumes de água para evitar a acumulação de azidas metálicas explosivas em canalizações de chumbo e cobre.

Substrato quimioluminescente: Evite contaminação e exposição à luz directa (ver bula do substrato).

Água: Use água destilada ou deionizada.

Materiais fornecidos

Os componentes formam um conjunto uno e indivisível. Os códigos de barras no interior das caixas são necessários para o ensaio.

Unidades de Teste de TBG (LTB1)

Cada unidade identificada com código de barras contém uma pérola revestida com anticorpo monoclonal de rato anti-TBG. Estável até a data de validade a 2–8°C.

LKTB1: 100 unidades

Antes de abrir as saquetas com Unidades de Teste, deixe que estas atinjam a temperatura ambiente. Corte as saquetas pela borda superior, mantendo o fecho intacto. Feche novamente as saquetas para proteger contra a humidade.

Embalagem de reagentes de TBG (LTB2)

Com código de barras. Contém 7,5 mL de contendo fosfatase alcalina (de intestino bovino) conjugada com TBG humana em tampão, com conservante. Armazene tapado e refrigerado: Estável até à data de validade a 2–8°C. Recomenda-se a utilização até 30 dias após aberto quando armazenado de acordo com as indicações.

LKTB1: 1 embalagem

Ajustes TBG (LTBL, LTBH)

Contém dois frascos (nível alto e baixo) cada um contendo 4 mL de TBG humana tamponizada, com conservante. Estável, após a abertura, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

LKTB1: 1 conjunto

Componentes do kit fornecidos separadamente

LSUBX: Substrato quimioluminescente

LPWS2: Solução de lavagem

LKPM: Kit de limpeza do pipetador

LCHx-y: Suportes de cuvetes de amostra (com código de barras)

LSCP: Cuvetes de amostra (descartáveis)

LSCC: Tampa de cuvetes de amostra (opcional)

LTBCM: Controlo de dois níveis contendo TBG humana

Também necessário

Pipetas de transferência de amostra; água destilada ou desionizada; controlos

Procedimento de doseamento

Têr em atenção que para obter um desempenho óptimo, é importante efectuar todos os procedimentos de manutenção de rotina conforme definido no Manual de Operador do IMMULITE ou IMMULITE 1000.

Ver o Manual do Operador do IMMULITE ou IMMULITE 1000 para preparação, setup, diluições, ajustes, procedimento do ensaio e controlo de qualidade.

Confirme a presença da esfera em cada Unidade de Teste antes de a colocar no sistema.

Intervalo entre ajustes aconselhável:

1 semana

Amostras de controlo de qualidade:

utilize controlos ou “pools” com, pelo menos, dois níveis (alto e baixo) de TBG.

Cálculo do Índice de Saturação de TBG

O Índice de Saturação de TBG (TBG-SI) representa a ocupação fraccionária dos locais de fixação de TBG por T4, expresso em percentagem¹⁴. Esta é uma medida natural já que TBG possui um único local de fixação para hormonas da tiróide, com uma afinidade superior a T4 do que a T3; e T4 circula a concentrações muito maiores que T3.

O TBG-SI é definido como 100 vezes a proporção molar do T4 total para TBG:

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{T4 Total (nmol/L)}}{\text{TBG (nmol/L)}} \times 100$$

A definição torna o TBG-SI independente das unidades usadas para relatar resultados de T4 total e TBG, já que requer a colocação de ambos os resultados com as mesmas unidades de concentração (por exemplo, nmol/L) antes de calcular a sua proporção. Por exemplo, dadas as concentrações de T4 total e TBG expressas em unidades de massa de µg/dL e µg/mL, respectivamente, multiplique o resultado de T4 por 12,87 para o converter de µg/dL para nmol/L, multiplique o resultado de TBG por 18,5 para o converter de µg/mL para nmol/L, e depois multiplique por 100 como indicado na fórmula acima. Alternativamente, multiplique a proporção de T4/TBG nas

unidades de massa indicadas por $(12,87 / 18,5) \times 100 = 69,5$:

$$\text{TBG-SI} = \frac{\text{T4 Total (µg/dL)}}{\text{TBG (µg/mL)}} \times 69,5$$

Valores de Referência

Um estudo de valores de referência foi realizado com o kit TBG IMMULITE em 75 amostras de soro. Estas amostras foram obtidas de homens adultos e mulheres não gestantes e saudáveis; todas as amostras possuíam níveis de índices normais de T4 total e T4 livre (FT4I). Os resultados de TBG demonstraram um valor absoluto de 13 a 39 µg/mL, um valor central de 95% de 14 a 31 µg/mL, e uma mediana de 19 µg/mL. Estes resultados estão de acordo com a literatura, que indica um valor de referência de 15 a 34 µg/mL para TBG conforme determinado por RIA⁸.

Os valores do Índice de Saturação de TBG (TBG-SI) foram calculados para estas 75 amostras, usando resultados obtidos com os kits TBG IMMULITE e T4 Total IMMULITE. Os valores de TBG-SI variaram de 17 a 39% (central 95%), com uma mediana de 27%. Isto também está de acordo com a literatura, que indica um valor de referência de 2 a 5 para a proporção de T4/TBG calculada como T4 (em µg/dL) vezes 10 dividido por TBG (em µg/mL)⁸; isto corresponde a um valor de 14 a 35% para o TBG-SI.

24 amostras obtidas de mulheres em várias fases de gestação, ao serem doseados pelo kit TBG IMMULITE, apresentaram níveis de TBG variando de 27 a 66 µg/mL, com uma mediana de 43 µg/mL). A literatura sugere de 47 a 59 µg/mL como a variação dos valores esperados de TBG para mulheres grávidas no terceiro trimestre⁸.

Considere estes limites apenas como *directrizes*. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios valores de referência.

Limitações

Diversos factores fisiológicos, farmacológicos, patológicos e genéticos podem afectar a interpretação de resultados de TBG. (Ver a secção de Sumário e Explicação do Teste.)

Níveis elevados de TBG podem ocorrer em terapia de estrógenos (incluindo contraceptivos orais), gestação, alguns casos de hepatite, e como condição hereditária. Níveis diminuídos de TBG podem ser causados pela presença de andrógenos ou esteróides anabólicos; síndrome nefrótica; doença de fígado severa; aumento de catabolismo de proteína com febre, doenças de emagrecimento, cirurgia, stresse, e condições hereditárias^{10,11}.

O índice de saturação de TBG (TBG-SI), como outras proporções de T4 total/TBG, não comunica necessariamente a mesma informação que o índice de tiroxina livre (FT4I)¹⁵.

Este doseamento não foi validado para uso com recém-nascidos e crianças.

Os anticorpos heterófilos no soro humano podem reagir com as imunoglobulinas presentes no ensaio, causando interferência com os imunoenaios *in vitro*. [Ver Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Amostras de doentes expostas em rotina a produtos ou soros de animais podem demonstrar este tipo de interferência, potencial causador de resultados anômalos. Estes reagentes foram formulados para minimizar o risco de interferência, contudo podem ocorrer potenciais interações entre soros (raros) e componentes do teste. Para fins de diagnóstico, os resultados obtidos neste ensaio devem ser sempre analisados em combinação com o exame clínico, história de medicação do doente e outros achados que possam correlacionar.

Características do Ensaio

Consulte Tabelas e Gráficos para dados *representativos* do desempenho do doseamento. Os resultados são apresentados em µg/mL. (Salvo referência em contrário, todos os dados provêm de amostras de soro colhidas em tubos sem anticoagulantes, barreiras de gel ou aditivos promotores da coagulação.)

Factor de conversão:

µg/mL × 18,5 → nmol/L
WHO 1st IS 88/638

Calibração: 3,5–80 µg/mL
(65–1480 nmol/L)

Sensibilidade Analítica: 1,1 µg/mL
(20 nmol/L)

Precisão Intra-ensaio (Entre ensaios):

Consulte a tabela de “Intraassay Precision” para estatísticas formuladas com base em, pelo menos, 20 graus de liberdade por amostra.

Precisão Inter-ensaio (Ensaio a

ensaio): Cálculos estatísticos foram efectuados para os resultados para, pelo menos, 20 réplicas. (Consulte a tabela “Interassay Precision” (Precisão Inter-ensaio).)

Especificidade: O doseamento é específico para TBG. (Ver tabela de “Specificity”).

Linearidade: As amostras foram doseadas sob várias diluições. (Consulte a tabela “Linearity” para dados representativos.)

Recuperação: Às amostras foram adicionadas na relação de 1 para 19 com três soluções TBG (308, 529 e 1068 µg/mL) antes do doseamento. (Ver tabela de “Recovery” para dados representativos.)

Bilirrubina: A presença de bilirrubina em concentrações até 200 mg/L não tem efeito em resultados, dentro da precisão do ensaio.

Biotina: As amostras que contenham biotina a uma concentração de 1500 ng/ml demonstram uma alteração igual ou inferior a 10% nos resultados. Concentrações de biotina superiores a esta poderão originar resultados incorretos para as amostras de doentes.

Hemolise: A Presença de eritrócitos em concentrações até 30 µL/mL não tem efeito no resultado, dentro da precisão do ensaio.

Lipemia: A presença de triglicerídeos em concentrações até 3000 mg/dL não tem efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Tipo de amostras alternativas: Para determinar o efeito de amostras alternativas, foi colhido sangue de 17 voluntários em tubos secos, com EDTA, heparinizados e tubos de vácuo SST da Becton Dickinson. A volumes iguais das

mesmas amostras foram adicionadas várias concentrações de TBG para obter valores ao longo da gama de calibração do ensaio. As amostras foram doseadas com o IMMULITE TBG.

(Heparina) = 0,96 (Soro) + 0,35 µg/mL
r = 0,95

(EDTA) = 1,0 (Soro) + 1,1 µg/mL
r = 0,96

(SST) = 1,0 (tubos simples) – 1,3 µg/mL
r = 0,96

Médias:

26 µg/mL (Soro)

26 µg/mL (Heparina)

26 µg/mL (SST)

27 µg/mL (EDTA)

Comparação de métodos:

O doseamento foi comparado ao doseamento imunoradiométrico para TBG (Kit A) num total de 99 amostras. 75 destas amostras foram obtidas de homens adultos e mulheres não gestantes em boa saúde; as outras 24 foram obtidas de mulheres em diversos estágios de gestação. (Zona de trabalho: aproximadamente 14 a 58 µg/mL. Vêr gráfico.) Regressão linear:

(IML) = 1,1 (Kit A) – 2,1 µg/mL
r = 0,94

Médias:

26 µg/mL (IMMULITE)

25 µg/mL (Kit A)

O doseamento também foi comparado ao T3 Uptake Coat-A-Count nas mesmas 99 amostras: o coeficiente de correlação (r) de 0,94 foi observado.

Assistência Técnica

Por favor contacte o seu Distribuidor Nacional.

www.siemens.com/diagnostics

O Sistema da Qualidade da Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. está registado sob a norma ISO 13485.

IMMULITE and Coat-A-Count are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2018 Siemens Healthcare Diagnostics.
All rights reserved.

Made in: UK



Siemens Healthcare
Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy, Llanberis,
Gwynedd LL55 4EL
United Kingdom



2018-03-15

PILKTB – 14

cc#EU23262, cc#EU23262A, cc#EU23343

Understanding the Symbols

Understanding the Symbols	En English
Erklärung der Symbole	De Deutsch
Descripción de los símbolos	Es Español
Explication des symboles	Fr Français
Definizione dei simboli	It Italiano
Descrição dos símbolos	Pt Português

The following symbols may appear on the product labeling: / Die folgenden Symbole können auf dem Produktetikett erscheinen: / Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto: / Les symboles suivants peuvent apparaître sur les étiquettes des produits: / Sull'etichetta del prodotto possono essere presenti i seguenti simboli: / Os seguintes símbolos podem aparecer no rótulo dos produtos:

Symbol Definition

En: *In vitro* diagnostic medical device

De: Medizinisches Gerät zur *In-vitro* Diagnose

Es: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*

Fr: Dispositif médical de diagnostic *in vitro*

It: Dispositivo medico per diagnostica *in vitro*

Pt: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*



En: Catalog Number

De: Katalognummer

Es: Número de referencia

Fr: Numéro de référence catalogue

It: Codice catalogo

Pt: Número de catálogo



Symbol Definition

En: Manufacturer
De: Hersteller
Es: Fabricante
Fr: Fabricant
It: Produttore
Pt: Fabricante



En: Authorized Representative in the European Community
De: Autorisierte Vertretung in der Europäischen Union
Es: Representante autorizado en la Unión Europea
Fr: Représentant agréé pour l'Union européenne
It: Rappresentante autorizzato nella Comunità europea
Pt: Representante Autorizado na Comunidade Europeia



En: CE Mark
De: CE-Kennzeichen
Es: Marca CE
Fr: Marque CE
It: Marchio CE
Pt: Marca CE



En: CE Mark with identification number of notified body
De: CE-Kennzeichen mit Identifikationsnummer der benannten Stelle
Es: Marca CE con número de identificación del organismo notificado
Fr: Marque CE avec numéro d'identification du corps notifié
It: Marchio CE con numero identificativo dell'ente notificato
Pt: Marca CE, com número de identificação do organismo notificado



En: Consult instructions for use
De: Bedienungshinweise beachten
Es: Consulte las instrucciones de uso
Fr: Consulter le mode d'emploi
It: Consultare le istruzioni per l'uso
Pt: Consulte as instruções de utilização



Symbol Definition

En: Caution! Potential Biohazard
De: Vorsicht! Potenzielles Biologisches Risikomaterial
Es: ¡Precaución! Riesgo biológico
Potencial
Fr: Avertissement ! Risque biologique potentiel
It: Attenzione! Potenziale Pericolo Biologico
Pt: Atenção! Potenciais Riscos Biológicos



En: Temperature limitation (2–8°C)
De: Temperaturgrenze (2–8°C)
Es: Limitación de temperatura (2–8°C)
Fr: Limites de température (2–8°C)
It: Limiti di temperatura (2–8°C)
Pt: Limites de temperatura (2–8°C)



En: Upper limit of temperature ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
De: Obere Temperaturgrenze ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Es: Límite superior de temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Fr: Limite supérieure de température ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
It: Limite superiore di temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Pt: Limite máximo de temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)



En: Lower limit of temperature ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
De: Mindesttemperatur ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Es: Límite inferior de temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Fr: Limite inférieure de température ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
It: Limite inferiore di temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Pt: Limite mínimo de temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)



En: Do not freeze ($> 0^{\circ}\text{C}$)
De: Nicht einfrieren ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Es: No congelar ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Fr: Ne pas congeler ($> 0^{\circ}\text{C}$)
It: Non congelare ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Pt: Não congelar ($> 0^{\circ}\text{C}$)



En: Do not reuse
De: Nicht zur Wiederverwendung
Es: No reutilizar
Fr: Ne pas réutiliser
It: Non riutilizzare
Pt: Não reutilizar

**Symbol Definition**

En: Keep away from sunlight
De: Vor Sonneneinstrahlung schützen
Es: Proteger de la luz solar
Fr: Maintenir hors de portée de la lumière du soleil
It: Non esporre alla luce del sole
Pt: Manter afastado da luz solar



En: Batch code
De: Chargenbezeichnung
Es: Número de lote
Fr: Numéro de code du lot
It: Codice lotto
Pt: Código de lote



En: Contains sufficient for (n) tests
De: Es reicht für (n) Tests
Es: Contiene suficiente para (n) pruebas
Fr: Contient du matériel suffisant pour (n) tests
It: Contiene materiale sufficiente per (n) test
Pt: Contém o suficiente para (n) testes

2008-01

En: Date format (year-month)
De: Datumsformat (Jahr-Monat)
Es: Formato de fecha (año-mes)
Fr: Format de la date (année-mois)
It: Formato data (anno-mese)
Pt: Formato de data (ano-mês)



En: Use by
De: Verwendbar bis
Es: Fecha de caducidad
Fr: A utiliser avant
It: Usare entro
Pt: Usar até



En: Health Hazard
De: Gesundheitsgefährdung
Es: Peligro para la salud
Fr: Dangereux pour la santé
It: Pericolo per la salute
Pt: Perigo para a saúde



En: Exclamation Mark
De: Ausrufezeichen
Es: Signo de exclamación
Fr: Point d'exclamation
It: Punto esclamativo
Pt: Ponto de exclamação



En: Corrosion
De: Korrosion
Es: Corrosión
Fr: Corrosion
It: Corrosione
Pt: Corrosão

**Symbol Definition**

En: Skull and Crossbones
De: Totenkopf mit gekreuzten Knochen
Es: Calavera y tibias cruzadas
Fr: Tête de mort sur tibias croisées
It: Teschio e tibie incrociate
Pt: Caveira sobre tibias cruzadas



En: Environment
De: Umwelt
Es: Medio ambiente
Fr: Environnement
It: Ambiente
Pt: Ambiente



En: Bead Pack
De: Kugel-Container
Es: Cartucho de bolas
Fr: Cartouche de billes
It: Contenitore di biglie
Pt: Embalagem de esferas



En: Test Unit
De: Testeinheit
Es: Unidades de análisis
Fr: Unité de test
It: Test Unit
Pt: Unidades de Teste



En: Reagent Wedge
De: Reagenzbehälter
Es: Vial de reactivo
Fr: Cartouche à réactif
It: Porta Reagente
Pt: Embalagem de Reagente



En: Adjustor
De: Kalibrator
Es: Ajustador
Fr: Ajusteur
It: Calibrator
Pt: Ajuste



En: Adjustor, low
De: Kalibrator, niedrig
Es: Ajustador, bajo
Fr: Ajusteur, bas
It: Calibrator, basso
Pt: Ajuste, baixo



En: Adjustor, high
De: Kalibrator, hoch
Es: Ajustador, alto
Fr: Ajusteur, haut
It: Calibrator, alto
Pt: Ajuste, alto

Symbol Definition

ADJUSTOR AB	En: Adjustor Antibody De: Kalibrator Antikörper Es: Anticuerpo Ajustador Fr: Anticorps de l'Ajusteur It: Anticorpo del Calibratore Pt: Anticorpo do Ajuste
--------------------	---

DIL	En: Sample Diluent De: Proben-verdünnungsreagenz Es: Diluyente para muestras Fr: Diluant échantillon It: Diluente per Campioni Pt: Diluente de Amostra
------------	---

CONTROL	En: Control De: Kontrolle Es: Control Fr: Contrôle It: Controllo Pt: Controlo
----------------	--

CONTROL 1

CONTROL 2

CONTROL 3

CONTROL +	En: Positive Control De: Positivkontrolle Es: Control Positivo Fr: Contrôle positif It: Controllo positivo Pt: Controlo Positivo
------------------	---

CONTROL + L	En: Low Positive Control De: Schwachpositivkontrolle Es: Control Positivo bajo Fr: Contrôle positif faible It: Controllo Positivo Basso Pt: Controlo Positivo Baixo
--------------------	--

CONTROL -	En: Negative Control De: Negativkontrolle Es: Control Negativo Fr: Contrôle négatif It: Controllo negativo Pt: Controlo Negativo
------------------	---

Symbol Definition

CONTROL AB	En: Control Antibody De: Kontroll-Antikörper Es: Anticuerpo Control Fr: Anticorps du contrôle It: Anticorpo di Controllo Pt: Anticorpo do Controlo
-------------------	---

PRE A	En: Pretreatment Solution
PRE B	De: Vorbehandlungslösung Es: Solución de Pretratamiento Fr: Solution de prétraitement It: Soluzione di pretrattamento Pt: Solução de Pré-tratamento

DITHIOHREITOL	En: Dithiothreitol Solution De: Dithiothreitol-Lösung Es: Solución de Ditiotreitolo Fr: Solution de Dithiothreitol It: Soluzione di Ditiotreitolo Pt: Solução de Ditiotreitolo
----------------------	---

BORATE-KCN BUF	En: Borate-KCN Buffer Solution De: Borat-KCN-Puffer Es: Solución Tampón Borato-KCN Fr: Solution tampon Borate-Cyanure de Potassium It: Soluzione Tampone Borato-KCN Pt: Solução Tamponizada de Borato-KCN
-----------------------	--