ChatGPT

# סקירה קלינית של Urinalysis AI

הקונספט אינו מופרך ביולוגית, אבל האות הסביר ביותר איננו "אות הריון ישיר" אלא דפוס עקיף, חלש ולא ספציפי, שמתווך בעיקר על ידי שינויים מוקדמים בהידרציה, אוסמורגולציה, זרימת דם כלייתית, סינון גלומרולרי וריכוז השתן. במקביל, צילום סמארטפון אכן מסוגל למדוד באופן אובייקטיבי צבע ובהירות של שתן, ולכן יש היתכנות טכנית ללכוד אות אופטי כלשהו. עם זאת, רוב האות הזה צפוי להתחרות מול מבלבלים חזקים בהרבה, כגון התייבשות, דלקת בדרכי השתן, דם, חלבון, זמן עמידת הדגימה ותאורה. לכן, מבחינה רפואית, מדובר כיום ברעיון מחקרי מעניין אך לא בכלי קליני בשל. [1]

על בסיס נתוני האב-טיפוס שסיפקת, AUC של 0.774 עם רגישות 65.2% וסגוליות 78.2% במדגם של 101 נבדקות הוא אות מחקרי ראשוני בלבד. ברמת הביצוע הזו, בערך 16 מתוך 46 הריונות במדגם היו מוחמצים. זה גבוה מדי לכל שימוש קליני שבו תוצאה "מרגיעה" עלולה לעכב אבחון הריון, לשלול בטעות הריון חוץ רחמי, או לדחות התחלת מעקב טרום-לידתי.

## היתכנות ביולוגית ופיזיולוגיה קלינית

### היתכנות ביולוגית

**האם זה ביולוגית סביר?** כן, אבל רק במידה מוגבלת ורק כמסווג עקיף של מצב פיזיולוגי, לא כ"גלאי חזותי של hCG". בהריון מוקדם יש ירידה מוקדמת בסף הצמא והפרשת הווזופרסין, ירידה באוסמולליות הפלזמה, עלייה בזרימת הפלזמה לכליה ועלייה של בערך 50% ב-GFR, וכן הפעלה של מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון עם אגירת מים. כל אלה יכולים להזיז את ריכוז השתן, הסגוליות, הבהירות והצבע. לעומת זאת, hCG עצמו, וגם מטבוליטי אסטרוגן ופרוגסטרון בשתן, נמדדים בדרך כלל ברמות שמצריכות אימונואסיי ייעודי, ולכן לפי שיקול קליני-מדעי סביר הם אינם מועמדים טובים לאות אופטי ישיר הנראה בעין או במצלמה. [2]

**מה המנגנונים הסבירים ביותר?** המנגנון הסביר ביותר הוא דילול או ריכוז השתן, ולא צבע "הורמונלי" ייחודי. מנגנון משני אפשרי הוא שינוי עדין בהרכב המומסים, המלח, החלבון והקריסטלים, שיכול להזיז עכירות, פיזור אור, יציבות אופטית והתנהגות פני השטח. מנגנון שלישי, חלש בהרבה, הוא שינוי עקיף בהתנהגות קצף ובועות דרך חלבונים או סורפקטנטים בשתן, אך זה לא צפוי להיות יציב או ספציפי להריון. [3]

**אילו אותות כנראה אמיתיים?** אותות של צבע, בהירות וצלילות שנובעים מריכוז השתן הם הכי אמיתיים. ספרות על צבע שתן והידרציה, כולל צילום שתן בסמארטפון, מראה שקיימת קורלציה בין צבע דיגיטלי לבין מצב הידרציה. זה תומך בכך שמצלמה יכולה לקלוט הבדלי ריכוז, אבל לא בכך שהיא יכולה לזהות הריון באופן ספציפי. [4]

**אילו הנחות חלשות או לא סבירות?** ההנחה ש-hCG, פרוגסטרון או אסטרוגנים "צובעים" את השתן באופן יציב היא חלשה. גם ההנחה שקצף, בועות או pH יהוו חתימת הריון עקבית היא חלשה. בנוסף, ההנחה שאפשר להפריד אופטית בין הריון מוקדם לבין התייבשות, UTI, דם, זיהום וסתי או שונות תאורה היא כיום הנחת מחקר לא מוכחת. [5]

### פיזיולוגיית שתן בהריון מוקדם

האותות המוקדמים ביותר מבחינה ביולוגית הם: הופעת hCG בשתן ימים ספורים אחרי השרשה, ירידה מוקדמת בסף האוסמוטי לצמא ולהפרשת ADH כבר בשבועות הראשונים, ועלייה מוקדמת בהמודינמיקה הכלייתית. hCG אכן עולה במהירות בשתן הראשון של הבוקר; במקביל, הירידה המוקדמת באוסמולליות ונטיית הגוף לאגירת מים עשויות לגרום לשתן להיות פחות מרוכז. מבחינה אופטית, אלה שינויים אפשריים יותר מאשר "אות הורמונלי גלוי". [6]

דפוס הפרשת החלבון הפיזיולוגי בהריון רגיל עולה מעט לאורך ההריון, אך בדרך כלל נשאר ברמות נמוכות יחסית. עבודות ייחוס הראו שהגבול העליון התקין של חלבון בשתן בהריון נע סביב 260 מ"ג ל-24 שעות, עם עלייה בולטת יותר אחרי 20 שבועות. לכן, בהריון מוקדם מאוד, חלבון פיזיולוגי לבדו כנראה לא יספק אות קצף או עכירות חזק ואמין. [7]

דירוג האותות האפשריים, מהחזק ביותר לחלש ביותר, הוא כך:

1. **פרוקסי של ריכוז והידרציה** - צבע, בהירות, שקיפות וייתכן גם יחס בין ערוצי צבע. זהו האות הסביר ביותר, אבל הוא לא ספציפי להריון. [8]
2. **עכירות ויציבות אופטית** - מושפעות מקריסטלים, תאים, חיידקים, ליחה וזיהום דגימה. ייתכן שיש תרומה משנית להריון, אבל רוב ההשפעה תהיה ממבלבלים. [9]
3. **שינויי חלבון ומומסים מומסים** - סביר שיש אות עדין, אך הוא קטן ולא ספציפי. [10]
4. **התנהגות פני שטח, קצף ובועות** - אפשרית תיאורטית, אך חלשה מאוד, תלויה באופן המזיגה, בסוג הכוס ובזמן שעבר מההטלה. [11]
5. **אות אופטי ישיר של hCG או מטבוליטי מין** - החלש והכי פחות משכנע מבחינה ביופיזיקלית. זה דורש, להערכתי, הוכחה מכניסטית לפני כל טענה קלינית. [12]

# מבלבלים ותכנון איסוף דגימות

## מפת המבלבלים

במערכת ביתית לא מבוקרת, כמעט אף אחד מהמבלבלים שציינת איננו "נמוך סיכון" באמת. אם המודל משתמש במראה שתן גולמי, הוא עובד בדיוק על אותם מאפיינים שמשתנים בקלות מגורמים לא הריוניים. לכן המערכת צריכה להיבחן קודם כל כמערכת רגישה למבלבלים, ורק אחר כך כמערכת רגישה להריון. [13]

### סיכון גבוה

- **התייבשות** ו-**שונות הידרציה**: משנות צבע, בהירות, סגוליות וריכוז המומסים, ולכן יכולות לייצר אות דמוי "הריון" בלי קשר להריון. [14]
- **UTI**: פיוריה, חיידקים וקריסטלים יכולים לעכור שתן באופן בולט. בנוסף, צלילות השתן אינה מספיק מדויקת לשלילת UTI בנשים. [15]
- **המטוריה**: דם משנה צבע, בהירות ופיזור אור, ויכול להטות כל מודל חזותי. [16]
- **זיהום וסתי**: דם וסתי הוא מבלבל חזק במיוחד, וגם ספרות אורינליזה מזהירה מפני זיהום מדמם וגינלי. [17]
- **פרוטאינוריה** ו-**מחלת כליה**: מעלות חלבון, משנות אופטיקה, ויכולות לגרום לאותות קצף או עכירות שאינם קשורים להריון תקין. [18]
- **סוכרת או קטונים**: סגוליות, ריח, ולעתים בהירות וצבע מושפעים. קטונים קשורים גם לרעב וגם לסוכרת, ולא ספציפיים להריון. [16]
- **זמן עמידת השתן**: תוך זמן קצר בטמפרטורת חדר מתחילים שינויים במדדים, pH יכול לעלות, חיידקים יכולים להתרבות, וקריסטלים יכולים לשקוע. [19]
- **ארטיפקטי תאורה ומכשיר**: חשיפה, איזון לבן, טמפרטורת אור וחיישן טלפון הם מבלבלים קריטיים בכל ניתוח צבעוני מבוסס סמארטפון. [20]

### סיכון בינוני

- **חום**: בעיקר דרך התייבשות ושינוי ריכוז השתן.
- **תוספים**: במיוחד ריבופלאבין וצבעי מזון, שיכולים לשנות את צבע השתן בצורה מובהקת. [21]
- **אנטיביוטיקות**: יש תרופות כמו מטרונידזול, ניטרופורנטואין וריפמפין שמשנות צבע שתן. [16]
- **מחלת כבד**: בילירובין ואורובילינוגן יכולים לשנות צבע. [16]
- **הפרשה וגינלית**: מוסיפה תאים, חלבון וליחה, ולכן עלולה לשנות עכירות והתנהגות פני שטח. [17]
- **ביוץ** ו-**PCOS**: מטבוליטי אסטרוגן ופרוגסטרון בשתן משמשים בפועל לניטור חלון הפוריות, וגם באי-סדירות ביוץ ו-PCOS משתמשים באלגוריתמים המבוססים על אותם מטבוליטים. זה אומר שמצב הורמונלי לא הריוני בהחלט יכול לייצר פרופיל שתן "רבייתי" שמשבש את המודל. [22]
- **קפאין**, **אלכוהול** ו-**דיאטה**: משפיעים בעיקר דרך משתנות, ריכוז צבעי השתן והרכב מומסים. השפעתם חלשה יותר מ-UTI או דם, אך מספיקה כדי להפריע למודל עדין. [23]

**סיכון נמוך**

בפועל, **אין כאן קטגוריה "נמוכה" אמיתית במערכת ביתית לא מבוקרת**. רק אחרי פרוטוקול איסוף קפדני, בקרה על זמן ותאורה, והחרגת זיהומים ודם, אפשר להוריד גורמים כמו קפאין מתון, דיאטה רגילה או שלב מחזור שגרתי לקטגוריה נמוכה יותר.

### פרוטוקול איסוף מומלץ לשלב האימות הבא

לפי EFLM [24] , שתן אמצע זרם עדיף על דגימת תחילת זרם, ודגימות שתן מתחילות להשתנות כבר בשעות הראשונות לאחר ההטלה. לפי FDA [25] , גם בבדיקות hCG ביתיות עצמן, השתן הראשון של הבוקר נותן את הסיכוי הטוב ביותר לדיוק. לכן, אם המטרה היא לבדוק האם קיים בכלל אות ביולוגי יציב, שלב האימות הבא חייב להיות מחמיר בהרבה מהפרקטיקה הביתית הרגילה. [26]

הפרוטוקול שאני ממליץ עליו:

- **תזמון אידיאלי**: שתן ראשון של הבוקר, לאחר 4 עד 8 שעות של אגירה בשלפוחית, לפני שתייה, קפה או פעילות גופנית. אם לא ניתן, דגימת בוקר שנייה עם תיעוד מדויק של זמן מההתרוקנות הקודמת וכמות נוזלים. [27]
- **שיטת איסוף**: אמצע זרם, עם שטיפה במים בלבד, ללא חומרי חיטוי. [28]
- **נפח מקובל**: 30 עד 60 מ"ל. זהו ערך מחקרי פרקטי שמאפשר יציבות משטח, עומק נוזל עקבי וצילום חוזר.
- **זמן עד הדמיה**: אידיאלית תוך 5 דקות, ובשום אופן לא מעבר ל-15 דקות לצילום "ראשוני". מבחינה אורינליטית, אפילו כשהמעבדה מאפשרת עד שעתיים, למחקר ראייה ממוחשבת צריך להיות מחמיר יותר כי גם שינוי קטן בקריסטלים, בועות או pH משנה את התמונה. [29]
- **סוג כוס**: כוס שקופה, חסרת צבע, חד-פעמית, מאותו חומר ואותם ממדים לכל המשתתפות. רצוי גלילית, עם קוטר וגובה קבועים.
- **טמפרטורה**: 20 עד 25 מעלות צלזיוס בזמן צילום, עם תיעוד טמפרטורת החדר.
- **תאורה**: תאורת LED קבועה, סגורה, ללא אור יום, עם מרחק קבוע, איזון לבן נעול, ועם כרטיס כיול צבע בפריים. ספרות סמארטפון-קולורימטריה מצביעה על רגישות ממשית להבדלי תאורה ומכשיר. [20]
- **בקרת זיהום**: הדרכה כתובה ומצולמת; דחיית דגימות עם דם גלוי, צואה, סיבים, קצף חריג מיד לאחר איסוף, או חשד להפרשה וגינלית ניכרת.
- **החרגות**: דימום וסתי פעיל, UTI סימפטומטי, המטוריה גלויה, מחלת כליה ידועה עם פרוטאינוריה, סכרת לא מאוזנת עם קטונוריה, צהבת פעילה, שימוש בתרופות/תוספים המשנים צבע שתן ב-48 עד 72 השעות האחרונות, וכשל בציות לפרוטוקול זמן ותאורה.
- **שחזוריות**: לפחות שתי תמונות סטילס ווידאו קצר אחד לכל דגימה; בתת-מדגם יש לבצע צילום כפול על ידי שני מכשירים, וביקור חוזר בבוקר הבא להערכת יציבות תוך-נבדקת.
- **מטא-דאטה מינימלי**: גיל, BMI, תאריך וסת אחרונה, חלון פוריות משוער, סימפטומים, זמן מהטלה לצילום, נפח נוזלים ב-12 השעות האחרונות, תרופות, אנטיביוטיקות, ויטמינים, קפאין, אלכוהול, מחלות רקע כלייתיות או כבדיות, דימום וגינלי, תסמיני UTI, טלפון, דגם מצלמה, פרטי תאורה, ותוצאת אמת מידה ביוכימית ואולטרסאונד.

## אמת מידה רפואית

### מסגרת האימות הנדרשת

לפי NICE [30] , בהריון שמיקומו עדיין לא ידוע אין להסתמך על hCG בלבד כדי לקבוע מיקום הריון, ויש לתת משקל גם לתסמינים ולאולטרסאונד; יש לבצע מדידות סרום סדרתיות של hCG במרווח של כ-48 שעות כאשר מדובר ב-pregnancy of unknown location. לפי ACOG [31] , אולטרסאונד בשליש הראשון הוא השיטה המדויקת ביותר לקביעת גיל ההריון. לכן אמת המידה במחקר רציני חייבת להיות משולבת, לא חד-ממדית. [32]

המסגרת המינימלית שאני ממליץ עליה היא:

- **אישור חיובי אמיתי**: סרום בטא-hCG כמותי ביום הדגימה, ובמקרים מוקדמים או לא ודאיים בדיקה חוזרת ב-48 שעות; לאחר מכן אולטרסאונד טרנסוואגינלי המאשר הריון תוך-רחמי בר-חיים או מסלול קליני מתועד עד אבחנה סופית. [33]
- **אישור שלילי אמיתי**: סרום בטא-hCG שלילי ביום הדגימה, ובקרות חוזרות לאחר 7 עד 14 ימים אם חלון ההתעברות טרם נסגר או אם אין וסת/קיים ספק קליני. תוצאה שלילית בודדת בבית אינה מספיקה. [34]
- **אימות גיל הריון**: אולטרסאונד בשליש הראשון, רצוי CRL, כסטנדרט. [35]
- **שלילת חיובי שגוי**: מעקב קליני, בדגש על הריונות כימיים, מחלות טרופובלסטיות ומצבים נדירים עם hCG לא הריוני. [36]
- **שלילת שלילי שגוי**: סרום סדרתי ואולטרסאונד כאשר יש תסמינים או חלון השרשה מוקדם. כל עוד מיקום ההריון לא נקבע, יש להתייחס לאפשרות של הריון חוץ רחמי. [37]

במונחים מעשיים:

- **בקרות "לא בהריון" מדווחות עצמית בלבד** - לא קבילות.
- **בדיקות הריון ביתיות** - לא קבילות כ-reference standard יחיד; לכל היותר כמשווה משני. ה-FDA [25] עצמה מדגישה שתוצאה שלילית היא ממצא זמני ולא ודאי, במיוחד אם נבדקים מוקדם. [38]
- **סרום בטא-hCG** - נדרש.
- **אולטרסאונד** - נדרש לפחות לכל החיוביות, לכל הבלתי ודאיות, ולכל קביעת גיל הריון.
- **סטיק שתן** - אינו ground truth להריון. כן מומלץ מאוד כבדיקת מבלבלים נלווית: דם, חלבון, ניטריט, לויקוציטים, גלוקוז, קטונים, pH וסגוליות.

## תועלת קלינית ומשמעות הביצועים

ברפואה אמיתית, השאלה איננה "האם AUC מעל 0.75", אלא "האם אפשר לסמוך על זה כשיש מחיר להחמצה". בהריון, מחיר להחמצה איננו תיאורטי: הוא יכול להיות המשך נטילת תרופות אסורות, חשיפה לאלכוהול, דחיית חומצה פולית, דחיית הערכה של כאב ודימום, והחמצת הריון חוץ רחמי. ה-FDA [25] מציינת במפורש שתוצאה שלילית של בדיקת הריון ביתית מוקדמת אינה שוללת הריון, ושבמקרה של חשד יש להיבדק שוב לאחר מספר ימים. לכן רגישות של 65.2% איננה "לא מושלמת אבל סבירה"; היא נמוכה מדי לכל כלי שמחזיר הסתברות הריון ישירה לצרכנית או לרופא. [34]

לצורך השוואה, ספרות על בדיקות hCG מראה שכבר בדיקות שתן קונבנציונליות סביב 25 IU/L מסוגלות לגלות הריון ימים ספורים אחרי השרשה, ובדיקות רגישות יותר מגיעות לזיהוי של רוב ההריונות סביב יום האיחור בווסת. לכן, מול סטנדרט זול, זמין וממוקד ביולוגית, מערכת מבוססת מראה שתן בלבד צריכה להיות טובה מאוד כדי להצדיק שימוש. היא איננה שם היום. [39]

הערכת שימושיות לפי תרחיש:

- **כלי pre-screening** - ייתכן רק אם התוצאה מוצגת כ"לא ניתן לשלול הריון" וכטריגר לביצוע בדיקת hCG, לא כאלטרנטיבה לה.
- **כלי low-resource** - הערך מוגבל, משום שגם בסביבות דלות משאבים בדיקות hCG הן לרוב זולות, ניידות, ומדויקות יותר.
- **כלי triage דיגיטלי** - ייתכן רק ככלי שמקפיץ התראה לבצע בדיקה תקנית או לפנות לבדיקה בשל תסמינים, לעולם לא ככלי המוריד חשד.
- **תמיכה בפוריות** - פגיעה במיוחד מהמבלבלים של ביוץ, PCOS ושונות הורמונלית לא הריונית. [22]
- **wellness consumer** - מבחינה מעשית זה מיתוג מסוכן. ברגע שהמערכת נותנת "probability of pregnancy", המשתמשת תבין זאת כטענה רפואית.
- **medical device** - אם זו הכוונה, הביצועים הנוכחיים אינם מספיקים.

העמדה הקלינית שלי היא ברורה: **קלינאי לא ישתמש בזה היום בפרקטיקה**. השימוש היחיד שאפשר להצדיק כיום הוא **מחקרי בלבד**, או לכל היותר מסך סינון מחמיר מאוד שמטרתו להאיץ בדיקת hCG תקנית ולא להחליף אותה.

## סיכוני כשל ונזק קליני

דירוג הסיכונים, מהחמור ביותר לפחות חמור:

- **הכי חמור - ביטחון כוזב והחמצת הריון**: זהו הסיכון המרכזי. תוצאה "low probability" יכולה להיות מפורשת כ"אני לא בהריון", למרות שבדיקות סטנדרטיות עצמן אינן מתירות הסקה כזאת בשלב מוקדם. [38]
- **הכי חמור - החמצת הריון חוץ רחמי**: לפי NICE, כל pregnancy of unknown location עלול להיות חוץ רחמי עד שמיקומו נקבע. כלי בעל שליליות שקרית משמעותית עלול לעכב פנייה על רקע כאב או דימום. [37]
- **חמור מאוד - דחיית טיפול טרום-לידתי**: חומצה פולית, הפסקת עישון/אלכוהול, התאמת תרופות והערכת דימום מוקדם עלולים להידחות. [38]
- **חמור - שימוש לרעה כאבחנה**: ככל שהממשק פשוט יותר, כך גדל הסיכוי שהמערכת תיתפס כבדיקת הריון במקום ככלי מחקרי או תומך החלטה.
- **חמור - הטיית מכשיר, תאורה ואוכלוסייה**: מסמכי AI רפואי מדגישים שקיפות, GMLP והצורך באימות אנליטי וקליני. מערכת שמבוססת על מצלמות ואלגוריתם לומד תיטה בקלות לפי סוג חיישן, תאורה, כיול לבן והרכב קוהורטה, אם לא תוכיח עמידות לכך. [40]
- **בינוני עד חמור - שונות ביולוגית בין אוכלוסיות ותתי-מצבים**: גיל הריון מוקדם מאוד, הריון כימי, IVF, PCOS, מחלת כליה, UTI ותזונה שונים עלולים לשנות את האות יותר מאשר ההריון עצמו. [41]

## מיצוב רגולטורי והחלטת התקדמות

### מיצוב רגולטורי

בארה"ב, אם המוצר מתיימר להעריך הסתברות להריון מדגימת שתן, הוא כמעט בוודאות ייחשב **medical device**. לפי FDA [25], IVD הוא מבחן המבוצע על דגימות שנלקחו מהגוף כדי לזהות מחלה או מצב בריאותי; ולפי מסגרת IMDRF [42], תוכנה למטרה רפואית שפועלת ללא חומרת מכשיר רפואי ייעודית היא SaMD. בנוסף, הדרכת ה-CDS העדכנית של FDA מבהירה שפונקציות המיועדות למטופלים או מטפלים, ושעונות להגדרת device, אינן נהנות אוטומטית מפטור "non-device CDS". לכן "pregnancy probability from urine image" איננו wellness במובן הרגולטורי הרגיל. [43]

מבחינת מסלול, בגלל שמדובר בטכנולוגיה חדשה וללא predicate ברור של "צילום שתן גולמי ללא ריאגנט", המסלול הסביר יותר הוא **De Novo** אם היצרן יטען לסיכון נמוך עד בינוני ויוכל להראות ש-general controls או special controls מספקים ביטחון סביר לבטיחות ויעילות. אם הנתונים לא יתמכו ביחס benefit-risk סביר, ה-FDA רשאי לדחות מסלול כזה. [44]

באיחוד האירופי, לפי הנציבות האירופית [45], תוכנה שמספקת מידע מתוך נתוני IVD או מנתחת ומפרשת raw data שמקורו בבדיקת דגימה יכולה להיחשב **IVD medical device software**. ההנחיה אף נותנת כדוגמה תוכנה שמנתחת optical density שהתקבל מ-ELISA או raw data אחר של IVD. אם יוגדר לשימוש עצמי, כללי ה-IVDR ל-lay persons יחולו. תחת Rule 4(a), self-tests לזיהוי הריון הם בדרך כלל class B, אם כי במקרה הזה הסיווג הסופי יהיה תלוי בהגדרה המדויקת של intended use, בארכיטקטורת התוכנה ובטענות השימוש. [46]

הנטל הראייתי הצפוי גבוה:

- **valid clinical association** בין פלט האלגוריתם לבין מצב קליני ממוקד;
- **analytical validation** שמוכיחה יציבות מול תאורה, מכשיר, כוס, טמפרטורה, זמן, כיול ו-preanalytics;
- **clinical validation** פרוספקטיבי, רב-מרכזי, עיוור, מול ground truth רפואי;
- **Good Machine Learning Practice**, שקיפות למשתמשים, ונוהל עדכוני מודל אם יש למידה מתמשכת. [40]

## החלטת התקדמות קלינית

**האם זה רפואית שווה קידום?**
כן, אבל רק כמחקר מכניסטי וקליני מוקפד שמטרתו לנסות להפריך או לאשש אות חלש. לא כמוצר קרוב לשוק.

**האם האות הביולוגי כנראה אמיתי?**
כנראה יש אות אמיתי כלשהו, אבל הוא **עקיף, חלש ולא ספציפי**. הוא כנראה משקף בעיקר ריכוז והידרציה, ולא "מולקולת הריון שנראית למצלמה". [47]

**האם זה כיום קלינית רציני או בעיקר רעש?**
כיום זה **יותר רעש מאשר אות קליני נשלט**. יש signal, אבל הוא שקוע בתוך confounding גדול מדי.

**מה החולשה המדעית הגדולה ביותר?**
היעדר מנגנון ביולוגי ספציפי. במילים פשוטות: אין כאן אנליט מובהק כמו hCG, אלא ניסיון להסיק מצב רבייתי ממראה נוזל שמושפע מעשרות גורמים חזקים יותר.

**מה ההזדמנות המדעית הגדולה ביותר?**
אם יתגלה תחת פרוטוקול קשיח שקיים דפוס חזותי רב-מאפייני יציב, ניתן יהיה להבין אילו תכונות אופטיות באמת נושאות מידע ומה משקל המבלבלים. זה יכול להיות מעניין כמדע של phenotyping שתן, גם אם בסוף לא יהפוך למבחן הריון עצמאי.

**האם שלב האימות הבא צריך להמשיך?**
כן, אבל רק אם הוא מעוצב מחדש כך: פרה-רישום, מדגם גדול בהרבה ורב-מרכזי, איזון מבלבלים, אמת מידה של סרום בטא-hCG ואולטרסאונד, הערכת ביצועים לפי שבוע הריון, בדיקת קליברציה ולא רק AUC, וניתוח מפורש של כשלי species-like confounders כגון UTI, דימום ודהידרציה. אם המטרה היא השקה צרכנית על בסיס הביצועים הנוכחיים, התשובה היא **לא**.

**הפסק הדין הסופי:**
Urinalysis AI הוא רעיון מחקרי רציני מספיק כדי להצדיק **Phase 2 מחמיר**, אבל לא רציני מספיק לשימוש רפואי או צרכני בשלב זה. הביצועים הנוכחיים אינם בטוחים, האות הביולוגי כנראה חלש ולא ייחודי, והסיכון הקליני העיקרי הוא ביטחון כוזב. ההתקדמות המוצדקת היחידה היא מחקר מאשרר, לא פריסה קלינית.

**שאלות פתוחות ומגבלות**
המידע שסיפקת אינו כולל חשיבות מאפיינים, שונות לפי שבוע הריון, ולידציה חיצונית, כיול הסתברויות, ביצועים בתת-קבוצות כגון IVF או PCOS, או ניתוח הטיות לפי דגם מצלמה ותאורה. בהיעדר אלה, כל פרשנות קלינית חייבת להישאר שמרנית.

---


1 2 42 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539766/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539766/

3 9 11 13 14 15 16 17 18 23 https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2005/0315/p1153.html
https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2005/0315/p1153.html

4 20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37662675/
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37662675/

5 12 39 Pregnancy tests: a review
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1639991/?utm_source=chatgpt.com

6 Urinary hCG patterns during the week following implantation
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083748/?utm_source=chatgpt.com

/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7943114 10 7
/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7943114

/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2669525 47 8
/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2669525

/https://www.elmy.ee/wp-content/uploads/2024/06 29 28 27 26 24 19
EFLM_Urinalysis_Guideline.pdf
https://www.elmy.ee/wp-content/uploads/2024/06/EFLM_Urinalysis_Guideline.pdf

/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470460 21
/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470460

/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20655652 41 25 22
/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20655652

https://www.fda.gov/medical-devices/home-use-tests/pregnancy 45 38 36 34 31 30
https://www.fda.gov/medical-devices/home-use-tests/pregnancy

https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/chapter/recommendations 37 33 32
https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/chapter/recommendations

Methods for Estimating the Due Date 35
-https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/05/methods-for-estimating-the-due
date?utm_source=chatgpt.com

-https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170921-samd-n41 40
clinical-evaluation_1.pdf
https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170921-samd-n41-clinical-evaluation_1.pdf

https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures/in-vitro-diagnostics 43
https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures/in-vitro-diagnostics

-https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct 44
submission/de-novo-classification-request
-https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct-submission/de-novo
classification-request

Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and 46
Regulation (EU) 2017/746 – IVDR
https://health.ec.europa.eu/document/download/b45335c5-1679-4c71-a91c-fc7a4d37f12b_en