

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
20750948 322	Antistreptolysin O (100 testów)	ID systemowe 07 5094 8	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
03555941 190	C.f.a.s. PAC (3 x 1 mL)	ID systemowe 07 6810 3	
10557897 122	Precinorm Protein (3 x 1 mL)	ID systemowe 07 9105 9	
10557897 160	Precinorm Protein (3 x 1 mL, dla USA)	ID systemowe 07 9105 9	
11333127 122	Precipath Protein (3 x 1 mL)	ID systemowe 07 9106 7	
11333127 160	Precipath Protein (3 x 1 mL, dla USA)	ID systemowe 07 9106 7	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	
20756350 322	NaCl Diluent 9 % (6 x 22 mL)	ID systemowe 07 5635 0	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test ASO2, test ID 0-664 (aplikacja dla C.f.a.s. PAC)

Zastosowanie

Immunologiczny test in vitro do ilościowych oznaczeń antystreptolizyny O w ludzkiej surowicy w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3}

Grupa streptokoków A powoduje różne zakażenia: choroby skóry lub anginę, których następstwem może być kłębuszkowe zapalenie nerek, ostre zapalenie wsierdza, płaszawica Sydenhama czy ostra gorączka reumatyczna, jeżeli wystąpi zakażenie górnych dróg oddechowych. Choroby te mogą później prowadzić do uszkodzenia serca lub nerek. Wczesne wykrycie, skuteczne leczenie i monitorowanie pacjenta może mieć wpływ na zmniejszenie takiego ryzyka. Część metabolitów paciorkowców β -hemolizujących, np. NAD-glikohydrolaza, streptodomazy (ADNazy) i hialuronidaza są dla człowieka egzogennymi toksynami, które indukują reakcje obrony immunologicznej. Najważniejsze klinicznie reakcje przeciwciał jakie wykryto, to reakcje przeciw streptolizynie O, dezoksyrybonukleazie i hialuronidazie paciorkowcowej.

Testy immunologiczne wykrywające swoiste przeciwciała dostarczają użytecznych informacji dotyczących stopnia zakażenia paciorkowcowego i przebiegu choroby. Najbardziej rozpowszechnione jest oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwko streptolizynie O (ASO). U 85 % pacjentów z ostrą gorączką reumatyczną występuje podwyższony poziom ASO. Aby uzyskać wiarygodne dane, należy oznaczać stężenie ASO kilkakrotnie w tygodniowych odstępach. Zmiany miana ASO mogą być wskaźnikiem zarówno skutecznej terapii antybiotykowej, jak też trwającej stymulacji antygenowej nawet po ustąpieniu klinicznych objawów infekcji.

Zasada pomiaru^{4,5,6,7}

Metoda immunoturbidymetryczna.

Ludzkie przeciwciała przeciwko antystreptolizynie O aglutynują z cząstkami lateksu opłaszczonymi antygenami streptolizyny O. Powstały precypitat jest mierzony turbidymetrycznie przy długości fali 552 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

- R1** Bufor glicynowy z albuminą surowicy wołowej; stabilizator
R2 Cząstki lateksu opłaszczone antygenami streptolizyny O w buforze glicynowym z albuminą surowicy wołowej; stabilizator

R1 jest w pozycji A, a R2 jest w pozycji B.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności
podanej na etykiecie
cobas c pack

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C

12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Unikać powtórzeń mrożenia i rozmrażania.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność:⁸

2 dni w temp. 20-25 °C

8 dni w temp. 4-8 °C

6 mies. w temp. -20 °C

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

NaCl Diluent 9 %, nr kat. 20756350322, ID systemowe 07 5635 0 do automatycznego rozcieńczania. NaCl Diluent 9 % należy umieścić na wcześniej zdefiniowanej pozycji na odpowiednim statywie. W analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus pozostaje stabilny przez następne 4 tygodnie.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy**Definicja testu**

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczna
Rodzaj reakcji	R1-R2-S
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A	552 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	34/65
Efekt nadmiaru antygeny	> 2400 IU/mL
Kontrola nadmiaru antygeny	Brak
Współczynnik rozcieńczenia wstępnego	Brak
Jednostka	IU/mL

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	93 µL	
R2	57 µL	7 µL
Próbka	2 µL	20 µL
Objętość całkowita	179 µL	

Kalibracja

Kalibrator	C.f.a.s. PAC
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Po zmianie serii oraz jako wymagana zgodnie z procedurami kontroli jakości.

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec wewnętrznego standardu.

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm Protein lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath Protein lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach $\pm 10\%$ wartości początkowej.

Żółtaczka:⁹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 µmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 621 µmol/L lub 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 1500. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Czynnik reumatoidalny: Brak interferencji do stężenia 1200 IU/mL.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{10,11}

W bardzo rzadkich przypadkach, gammapatia monoklonalna (szpiczak mnogi, choroba Waldenströma) może prowadzić do nadmiernej ekspresji swoistych przeciwciał przeciwko streptolizynie O, co prowadzi do znacznie podwyższonych wyników ASO.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

20-800 IU/mL

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Ponów. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Ponów wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiaru

Dolna granica wykrywalności testu:
20 IU/mL

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczonej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 30).

Wartości oczekiwane²

Dorośli: do 200 IU/mL

Dzieci: do 150 IU/mL

Firma Roche nie dokonała oznaczeń zakresów referencyjnych w populacji pediatrycznej.

W niektórych przypadkach zakażeń paciorkowcowych, szczególnie przy infekcjach skóry, wzrost miana ASO może nie być widoczny. Z tego względu, że streptolizyna O jest wykrywana tylko u 85 % pacjentów z gorączką reumatyczną, może zająć konieczność oznaczenia przeciwciał przeciw dezoksyrybonukleazie paciorkowcowej i hialuronidazie paciorkowcowej.²

Właściwa ocena infekcji paciorkowcowej jest możliwa tylko wówczas, gdy test jest powtórzony po jednym lub dwóch tygodniach.¹² Przy rozpoznaniu wyniki kliniczne należy skorelować z wynikami laboratoryjnymi.

Poziomy ASO zmieniają się w zależności od położenia geograficznego, oraz w zależności od częstotliwości endemii paciorkowcowych.^{13,14}

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności i precyzji pośredniej (2 próbki w oznaczeniu, 2 ozn. na dzień, przez 20 dni). Otrzymano następujące wyniki.

	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	186 IU/mL	312 IU/mL
Powtarzalność WZ	1.1 %	1.3 %
Wartość średnia precyzji WZ	4.1 %	5.3 %

Porównanie metod

Wartości antystreptolizyny O w próbkach osocza uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA

Antistreptolysin O (x) porównano z oznaczonymi za pomocą podobnego odczynnika w analizatorze COBAS INTEGRA 400 (y).
Ilość próbek (n) = 79

Analizator COBAS INTEGRA 400

Passing/Bablok ¹⁵	Regresja liniowa
$y = 0.96x + 4.99$ IU/mL	$y = 0.97x + 3.62$ IU/mL
$T = 0.9435$	$r = 0.9970$
OS (md 95) = 8.56	Sy.x = 3.96

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 21.4 i 338 IU/mL.

Wartości antystreptolizyny O w próbkach osocza uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Antistreptolysin O (y) porównano z oznaczonymi za pomocą odczynnika Tina-quant ASLO w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x).
Ilość próbek (n) = 76

Analizator Roche/Hitachi 917

Passing/Bablok ¹⁵	Regresja liniowa
$y = 1.01x - 0.54$ IU/mL	$y = 1.00x - 3.09$ IU/mL
$T = 0.8372$	$r = 0.9625$
OS (md 95) = 32.73	Sy.x = 13.82

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 21.3 i 343 IU/mL.

Literatura

- Stollerman GH. Streptococcal antibodies in the diagnosis of rheumatic fever. In: Cohen AS, ed. Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases. Boston: Little, Brown 1967;168-215.
- Thomas L. Bakterielle Infektionen. In: Thomas L, ed. Labor und Diagnose. 4th ed. Marburg: Die Medizinische Verlagsgesellschaft 1992;1492-1530.
- Greiling H, Gressner AM, Kleesiek K. Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik der Gelenkserkrankungen. In: Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Stuttgart: Schattauer 1987;912-927.
- Galvin JP, Looney CE, Leflar CC, et al. Particle enhanced photometric immunoassay systems. In: Nakamura RM, Dito WR, Tucker ES, eds. Clinical Laboratory Assays. New York: Masson 1983:73-95.
- Singer JM, Plotz CM. The latex fixation test. Am J Med 1956;21:888-892.
- Otsuji S, Kamada T, Matsuura T, et al. A rapid turbidimetric immunoassay for serum antistreptolysin O. J Clin Lab Anal 1990;4:241-245.
- Curtis GDW, Kraak WAG, Mitchell RG. Comparison of latex and haemolysin tests for determination of antistreptolysin O (ASO) antibodies. J Clin Pathol 1988;41:1331-1333.
- Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, et al. Quality of Diagnostic Samples. Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality of the German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 3rd ed. 2010:34-35.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug Effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;919.
- Coburn AF, Pauli RH. Limited observations on the antistreptolysin titer in relation to latitude. J Immunol 1935;29:515-521.
- Renneberg J. Age related variations in anti-streptococcal antibody levels. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:792-795.

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

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.




Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu dotyczącego bezpieczeństwa i działania można znaleźć tutaj:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole



Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Dystrybucja w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
20764949 322	Aspartate Aminotransferase (500 testów)	ID systemowe 07 6494 9	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
10171743 122	Precinorm U (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7997 0	
10171735 122	Precinorm U (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7997 0	
10171778 122	Precipath U (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7998 9	
10171760 122	Precipath U (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7998 9	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test ASTL, ID testu 0-494

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania aktywności katalitycznej AST (EC 2.6.1.1; L-aspartamu: Aminotransferaza 2-ketoglutaranowa) w surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Niniejsza ulotka opisuje aplikację dla AST bez aktywacji fosforanem pirydoksalu (test ASTL, 0-494). Aplikacja dla AST aktywowanej fosforanem pirydoksalu jest opisana w ulotce metodycznej Aspartate Aminotransferase - Pyridoxal phosphate activated.

Podsumowanie^{1,2}

Enzym aminotransferaza asparagininowa (AST) jest szeroko rozpowszechniony w tkankach organizmu, szczególnie w wątrobie, mięśni sercowym, mięśniach szkieletowych i nerkach. Podwyższona aktywność enzymu w surowicy występuje w chorobach toczących się w wyżej wymienionych narządach, jak również w chorobach dróg żółciowych, marskości wątroby, nowotworach wątroby i zapaleniu o etiologii wirusowej. W zawałe mięśnia sercowego aktywność AST narasta, by po dwóch dniach osiągnąć maksimum.

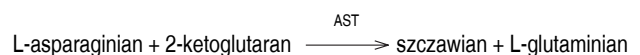
U pacjentów dializowanych oraz u pacjentów z niedoborem witaminy B₆ aktywność AST w surowicy może być obniżona. Pozorny spadek aktywności AST może być związany z obniżonym poziomem fosforanu pirydoksalu stanowiącego grupę prostetyczną AST, efektem czego jest wzrost proporcji apoenzymu do holoenzymu.

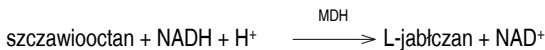
Istnieją dwa izoenzymy AST: cytoplazmatyczny i mitochondrialny. Fizjologicznie w surowicy występuje tylko izoenzym cytoplazmatyczny, natomiast w chorobie wieńcowej, chorobach wątroby i dróg żółciowych obok izoenzymu cytoplazmatycznego pojawia się izoenzym mitochondrialny.

Zasada pomiaru

Metoda według Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej (IFCC) bez fosforanu pirydoksalu.^{3,4}

AST jest enzymem katalizującym przeniesienie grup aminowych pomiędzy L-asparagininem i 2-ketoglutaranem z utworzeniem szczawiooctanu i L-glutaminianu. Następnie powstały szczawiooctan w obecności dehydrogenazy jabłczanowej (MDH) reaguje z NADH, powstaje NAD⁺.





Stopień utlenienia NADH jest wprost proporcjonalny do aktywności katalitycznej AST. Oznaczany jest przez pomiar spadku absorbancji przy długości fali równej 340 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Bufor TRIS: 264 mmol/L, pH 7.8 (37 °C); L-asparaginian: 792 mmol/L; MDH (mikroorg.): $\geq 24 \mu\text{kat/L}$; LDH (mikroorg.): $\geq 48 \mu\text{kat/L}$; albumina (wołowa): 0.25 %; konserwant

SR NADH: $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$; 2-ketoglutaran: 94 mmol/L; konserwant

R1 jest w pozycji A, a SR jest w pozycji B i C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności
podanej na etykiecie
cobas c pack

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C

12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów wymienionych poniżej.

Surowica: W celu uzyskania surowicy, krew pobrać do standardowych próbek.

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową lub EDTA Nie stosować innych antykoagulantów.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność:⁵

4 dni w temp. 20-25 °C

7 dni w temp. 4-8 °C

3 mies. w temp. -20 °C

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów

referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczny, poszukujący prostoliniowego odcinka krzywej
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Malejący
Długość fali A/B	340/378 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	39/64
Jednostka	U/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	40 μL	29 μL
Próbka	11 μL	26 μL
SR	17 μL	9 μL
Objętość całkowita	132 μL	

Kalibracja

Kalibrator Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.

Tryb kalibracji Regresja liniowa

Powtórzenie kalibracji Zalecana w duplikacie

Częstotliwość kalibracji Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec oryginalnej formuły zalecanej przez IFCC, lecz bez 5-fosforanu pirydoksalu, z użyciem kalibrowanych pipet i manualnego fotometru w wyniku której otrzymano wartości absolutne, jak również specyficzny dla substratu molowy współczynnik absorpcji ϵ .⁶

Kontrola jakości

Zakres referencyjny Precinorm U, Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1

Zakresy wartości nieprawidłowych Precipath U, Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2

Częstotliwość kontroli Zalecana co 24 godz.

Sekwencja kontroli Definiowana przez użytkownika

Kontrola po kalibracji Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde

laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory COBAS INTEGRA automatycznie obliczają aktywność oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: U/L × 0.0167 = μkat/L

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Surowica, osocze

Żółtaczka:⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 μmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 25 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 16 μmol/L lub 25 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 150. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Próbki lipemiczne mogą powodować pojawienie się znacznika >Abs. Należy wykonać powtórne oznaczenie po automatycznym rozcieńczeniu próbki.

Antykoagulanty: Cytryniany i fluorki są inhibitorami aktywności enzymu.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{8,9} Wyjątki: chlorowodorek doksycyliny powoduje sztuczne zaniżenie wyników oznaczeń AST w testowanym zakresie stężeń leków. Hydroksokobalamina (Cyjanokit) może spowodować otrzymanie wyników fałszywie zaniżonych. Terapeutyczne stężenie sulfasalazyny lub sulfapyridyny w osoczu może spowodować zafałszowanie wyników.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹⁰

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

2-700 U/L (0.03-11.7 μkat/L)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiarowa

Dolna granica wykrywalności:

2 U/L (0.03 μkat/L)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 30).

Wartości oczekiwane¹¹

Zgodnie z optymizowaną metodą standardową (porównywalną z metodą IFCC bez aktywacji fosforanem pirydoksalu¹²):

Mężczyźni do 40 U/L (0.67 μkat/L)

Kobiety do 32 U/L (0.53 μkat/L)

Wartości wyliczone: do konwersji z 25 °C do 37 °C użyto współczynnika 2.13.¹³

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności i precyzji pośredniej (2 próbki w oznaczeniu, 2 ozn. na dzień, przez 20 dni). Otrzymano następujące wyniki.

	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	39.2 U/L (0.655 μkat/L)	198 U/L (3.31 μkat/L)
Powtarzalność WZ	1.4 %	0.4 %
Wartość średnia precyzji WZ	1.7 %	1.5 %

Porównanie metod

Porównano wyniki oznaczeń aktywności AST w surowicy i osoczu przy użyciu analizatora COBAS INTEGRA 700 i odczynnika COBAS INTEGRA Aspartate Aminotransferase (ASTL) (y), z oznaczeniami wykonanymi przy użyciu dostępnych na rynku odczynników do oznaczania AST w COBAS INTEGRA (x) lub w systemach chemii klinicznej innych producentów (x). Próbki oznaczano podwójnie. Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach.

	Analizator COBAS INTEGRA	Inny analizator
Ilość pobranego (n) materiału	234	226
Współczynnik korelacji (r)	1.00	1.00
(r _s)	0.998	0.996
Regresja liniowa	y = 1.032x - 1.67 U/L	y = 1.025x + 0.248 U/L
Passing/Bablok ¹⁴	y = 1.021x - 1.14 U/L	y = 1.024x + 0.070 U/L

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 5.2 i 503 U/L (0.087 i 8.40 μkat/L).

Literatura

- Nagy B. Muscle disease. In: Kaplan LA, Pesce AJ, eds. Clinical Chemistry, theory, analysis, and correlation. St. Louis: Mosby 1984;514.
- Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF. Enzymes. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1987;346-421.
- Bergmeyer HU, Hørder M, Rej R. Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 2. IFCC Method for aspartate aminotransferase. J Clin Chem Clin Biochem 1986;24:497-510.
- ECCLS. Determination of the catalytic activity concentration in serum of L-aspartate aminotransferase (EC 2.6.1.1, ASAT). Klin Chem Mitt 1989;20:198-204.
- Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 5. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Aspartate Aminotransferase. Clin Chem Lab Med 2002;40(7):725-733.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.

- 8 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 9 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 10 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 11 Thefeld W, Hoffmeister H, Busch EW, et al. Referenzwerte für die Bestimmungen der Transaminasen GOT und GPT sowie der alkalischen Phosphatase im Serum mit optimierten Standardmethoden. Dtsch Med Wschr 1974;99(8):343-351.
- 12 Klein G, Lehmann P, Michel E, et al. Vergleich der IFCC-Methoden für ALAT, ASAT und GGT bei 37 °C mit den eingeführten Standardmethoden bei 25 °C und 37 °C. Lab Med 1994;18:403-404.
- 13 Zawta B, Klein G, Bablok W. Temperaturumrechnung in der klinischen Enzymologie? Klin Lab 1994;40:23-32.
- 14 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
→	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+800 5505 6606



Dystrybucka w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

Bilirubina bezpośrednia 2. generacja (wystandaryzowana według metody Doumasa)**Informacja o odczynnikach**

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane odczynniki cobas c pack
05589061 190	Bilirubin Direct Gen.2 (350 testów)	ID systemowe 07 7479 0	COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
10171743 122	Precinorm U (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7997 0	
10171735 122	Precinorm U (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7997 0	
10171778 122	Precipath U (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7998 9	
10171760 122	Precipath U (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7998 9	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
10158046 122	Precibil (4 x 2 mL)	ID systemowe 07 6604 6	
20756350 322	NaCl Diluent 9 % (6 x 22 mL)	ID systemowe 07 5635 0	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test DBIL2, ID testu 0-735

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń stężenia bilirubiny bezpośredniej w ludzkiej surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie¹

Bilirubina powstaje w układzie siateczkowo-śródbłonkowym podczas rozpadu erytrocytów. Hemowa część hemoglobiny i innych białek zawierających hem jest usuwana, a następnie metabolizowana do bilirubiny i transportowana do wątroby jako kompleks z albuminą w surowicy. W wątrobie bilirubina jest wiązana z kwasem glukuronowym w celu rozpuszczenia, a następnie transportowana przez przewód żółciowy i usuwana poprzez układ trawienny. Schorzenia, w których na drodze hemolizy bilirubina wytwarzana jest w tempie przekraczającym możliwości metaboliczne wątroby, powodują wzrost stężenia bilirubiny nie związanej (pośredniej) w krwiobiegu. Podobny wzrost stężenia powoduje niedojrzałość wątroby oraz inne schorzenia, w których upośledzony zostaje mechanizm wiązania bilirubiny. Niedrożność przewodu żółciowego lub uszkodzenie struktury komórek wątroby powoduje wzrost stężenia zarówno bilirubiny związanej (pośredniej), jak i nie związanej (pośredniej) we krwi.

Zasada pomiaru**Metoda diazowa²**

Bilirubina związana i δ -bilirubina (bilirubina bezpośrednia) zawarta w próbce reaguje bezpośrednio z dwuazową solą 3,5-dichlorofenyłu, w wyniku czego powstaje zabarwiona na czerwono azobilirubina.

bilirubina + 3,5-DPD \longrightarrow azobilirubina

Intensywność powstałego czerwonego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia bilirubiny bezpośredniej (związanej) i może być zmierzona fotometrycznie.

Uwaga: Pod wpływem światła niebieskiego. np. w trakcie fototerapii noworodków niezwiązana bilirubina jest częściowo przekształcana do rozpuszczalnego w wodzie izomeru nazwanego fotobilirubiną, substratu wykorzystywanego do oznaczeń bilirubiny bezpośredniej. Frakcję tę można wykryć testem BILD2; jej obecność może spowodować uzyskanie u zdrowych dzieci wyników wyższych od prawidłowych.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Kwas fosforowy: 85 mmol/L; HEDTA: 4.0 mmol/L; NaCl: 50 mmol/L; detergent; pH 1.9

SR Dwuazowa sól 3,5-dichlorofenyłu: 1.5 mmol/L; pH 1.3

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C	Do daty ważności na etykiecie cobas c pack
Systemy COBAS INTEGRA 400 plus	
W analizatorze w temperaturze 10-15 °C	6 tyg.
Systemy COBAS INTEGRA 800	
W analizatorze w temp. 8 °C	6 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica: W celu uzyskania surowicy, krew pobrać do standardowych próbek.

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA, K₃-EDTA.

Próbki chronić przed światłem.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Trwałość: ^{a),3,4}	2 dni w temp. 20-25 °C
	7 dni w temp. 4-8 °C
	6 mies. w temp. -20 °C

a) Jeżeli chronione przed światłem

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

NaCl Diluent 9 %, nr kat. 20756350 322, ID systemowe 07 5635 0 do automatycznych rozcieńczeń próbki.

Roztwór NaCl Diluent 9 % należy umieścić na wcześniej zdefiniowanej pozycji na odpowiednim statywie. W analizatorach COBAS INTEGRA 400 plus/800 jest on stabilny przez 4 tygodnie.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu COBAS INTEGRA 400 plus**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Wzrost
Długość fali A/B	552/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	MP 33-36
Jednostka	µmol/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	120 µL	-
SR	24 µL	-
Próbka	7 µL	2 µL
Całkowita objętość	153 µL	

Definicja testu COBAS INTEGRA 800

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Wzrost
Długość fali A/B	552/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	44-49
Jednostka	µmol/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	120 µL	-
SR	24 µL	-
Próbka	7 µL	2 µL
Całkowita objętość	153 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenia kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Spójność pomiarowa: metoda standaryzowana wobec manualnego oznaczenia z zastosowaniem metody Doumasa.⁵

Kontrola jakości

Zakresy referencyjne	Precinorm U lub Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U lub Precipath U plus, PreciControl ChlinChem Multi 2 lub Precibil
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Bilirubina bezpośrednia 2. generacja (wystandaryzowana według metody Doumasa)

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory COBAS INTEGRA automatycznie obliczają stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help (analizatory COBAS INTEGRA 400 plus/800).

Współczynniki przeliczeniowe: $\mu\text{mol/L} \times 0.0585 = \text{mg/dL}$
 $\text{mg/dL} \times 10 = \text{mg/L}$
 $\text{mg/dL} \times 17.1 = \mu\text{mol/L}$

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w $\pm 10\%$ wartości początkowej przy stężeniu bilirubiny bezpośredniej 34 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL).

Hemoliza:⁶ Brak istotnej interferencji do wartości indeksu H wynoszącego 25 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 15.5 $\mu\text{mol/L}$ lub 25 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 750. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{7,8}

Wyjątki: Fenylobutazon powoduje fałszywie zaniżone wyniki.

Nie wolno oznaczać próbek zawierających indocyjaninę.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.⁹

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

W niektórych wypadkach możliwe jest uzyskanie wyniku bilirubiny bezpośredniej nieco większego od wyniku bilirubiny całkowitej. Może dojść do tego w wypadku, gdy cała reagująca bilirubina próbki jest w formie bezpośredniej. W takich wypadkach wynik bilirubiny całkowitej powinno podawać się zarówno dla wartości bilirubiny bezpośredniej i bilirubiny całkowitej.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

1.2-236 $\mu\text{mol/L}$ (0.07-13.8 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:2. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Ponów są automatycznie mnożone przez współczynnik 2.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 0.8 $\mu\text{mol/L}$ (0.05 mg/dL)

Granica wykrywalności = 1.2 $\mu\text{mol/L}$ (0.07 mg/dL)

Granica oznaczalności = 1.2 $\mu\text{mol/L}$ (0.07 mg/dL)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica próby ślepej jest zgodna ze stężeniem, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu.

Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności ilościowej to najniższe stężenie substancji analizowanej, mierzone w sposób powtarzalny przy precyzji wynoszącej 20 % WZ. Została wyliczona przez oznaczenia próbek o niskich stężeniach bilirubiny bezpośredniej.

Wartości oczekiwane

Bilirubina bezpośrednia $\leq 3.4 \mu\text{mol/L}$ ($\leq 0.20 \text{ mg/dL}$)¹

Górna granica 10 $\mu\text{mol/L}$ dla bilirubiny bezpośredniej dla niemowląt bywa przytaczana w literaturze, nie została jednak potwierdzona za pomocą własnych danych.¹⁰

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z wymogami CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 dla powtarzalności ($n = 21$) i precyzji pośredniej (2 próbki w serii, 2 serie na dzień, przez 21 dni). Uzyskano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	OS $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	WZ %
Precinorm U	12.9 (0.75)	0.2 (0.01)	1.2
Precipath U	32.8 (1.9)	0.2 (0.01)	0.6
Surowica ludzka 1	2.0 (0.12)	0.1 (0.01)	7.4
Surowica ludzka 2	64.2 (3.8)	0.2 (0.01)	0.4
Surowica ludzka 3	225 (13.2)	0.7 (0.04)	0.3

Precyzja pośrednia	Średnia $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	OS $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	WZ %
Precinorm U	12.9 (0.75)	0.2 (0.01)	1.6
Precipath U	32.8 (1.9)	0.3 (0.02)	1.0
Surowica ludzka 1	2.0 (0.12)	0.2 (0.01)	7.7
Surowica ludzka 2	64.2 (3.8)	0.7 (0.04)	1.0
Surowica ludzka 3	225 (13.2)	0.8 (0.05)	0.4

Porównanie metod

Wartości bilirubiny bezpośredniej w surowicy ludzkiej i osoczu uzyskane za pomocą odczynnika BILD2 (y) w analizatorze COBAS INTEGRA 800 porównano z uzyskanymi za pomocą poprzedniego odczynnika Roche BIL-D (x) uzyskanymi w tym samym w analizatorze.

Ilość próbek (n) = 71

Passing/Bablok¹¹ Regresja liniowa

$y = 1.049x + 1.20 \mu\text{mol/L}$

$y = 1.020x + 2.09 \mu\text{mol/L}$

$\tau = 0.962$

$r = 0.998$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 1.4 i 235 $\mu\text{mol/L}$ (0.08 i 13.7 mg/dL).

Literatura

- Balistreri WF, Shaw LM. Liver function. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1987;729-761.
- Malloy HT, Evelyn KA. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. J Biol Chem 1937;119:481-490.
- Quality of Diagnostic Samples, Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality of the German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 3rd completely revised ed. 2010.




- 4 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. Workshop Munich, November 29-30, 1990 Wien Klin Wschr 1991;103, Suppl.189:1-64.
- 5 Doumas BT, Perry BW, Jendrzeczak B, et al. Pitfalls in the American Monitor Kit Methods for Determination of Total and Direct Bilirubin. Clin Chem 1982;28(11):2305-2308.
- 6 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 7 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 8 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 9 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 10 Soldin JS, Bruignara C, Wong EC. Pediatric Reference Intervals. AACC Press, 5th ed., 2005.
- 11 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamek dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole


Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123

 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606



REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
05795397 190	Bilirubin Total Gen.3 (250 testów)	ID systemowe 07 7483 9	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
10158046 122	Precibil (4 x 2 mL)	ID systemowe 07 6604 6	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test BILT3, ID testu 0-712

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania bilirubiny całkowitej w surowicy i osoczu dorosłych i noworodków w systemach w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie¹

Bilirubina powstaje w układzie siateczkowo-śródbłonkowym podczas rozpadu erytrocytów. Hemowa część jest usuwana z połączeń hemoglobiny i innych białek zawierających hem, a następnie metabolizowana do bilirubiny i transportowana w surowicy do wątroby jako kompleks z albuminą. W wątrobie bilirubina jest wiązana z kwasem glukuronowym w celu rozpuszczenia, a następnie transportowana przez przewód żółciowy i usuwana poprzez układ trawienny.

Schorzenia, w których na drodze hemolizy bilirubina wytwarzana jest w tempie przekraczającym możliwości metaboliczne wątroby, powodują wzrost stężenia bilirubiny niezwiązanej (pośredniej) w krwiobiegu. Podobny wzrost stężenia powoduje niedojrzałość wątroby oraz inne schorzenia, w których upośledzony zostaje mechanizm wiązania bilirubiny. Niedrożność przewodu żółciowego lub uszkodzenie struktury komórek wątroby powoduje wzrost stężenia zarówno bilirubiny związanej (bezpośredniej), jak i niezwiązanej (pośredniej) we krwi.

Zasada pomiaru²

Test kolorymetryczny z wykorzystaniem metody diazowej

W obecności odpowiedniego czynnika rozpuszczającego, w środowisku silnie kwaśnym, bilirubina całkowita wiąże się z diazo 3,5-dichlorofenolem.



Intensywność powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia bilirubiny całkowitej w próbce i może być zmierzona fotometrycznie.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Fosforan: 50 mmol/L; detergenty; stabilizatory; pH 1.0

SR Dwuazowa sól 3,5-dichlorofenyli: ≥ 1.35 mmol/L

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Niebezpieczeństwo

H290 Może powodować korozję metali.

H314 Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

H360FD Może działać szkodliwie na płodność. Może uszkadzać płód.

Zapobieganie:

- P201 Przed użyciem zapoznać się ze specjalnymi środkami ostrożności.
- P280 Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy.

W razie kontaktu:

- P303 + P361 + P353 **JEŚLI NA SKÓRĘ (lub włosy):** Natychmiast zdjąć zanieczyszczoną odzież. Spłukać ręce wodą.
- P304 + P340 + P310 **W PRZYPADKU WDYCHANIA:** Osobę zatrutą należy wyprowadzić na świeże powietrze i ułatwić jej oddychanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUĆ lub z lekarzem.
- P305 + P351 + P338 + P310 **JEŚLI ZANIECZYSZCZENIE DOTYCZY OCZU:** Ostrożnie przemywać wodą przez kilka minut. Jeśli obecne i można to wykonać, wyjąć soczewki kontaktowe. Kontynuować przemywanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUĆ lub z lekarzem.
- P308 + P313 **W PRZYPADKU narażenia lub styczności:** Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS. Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

- W temp. 2-8 °C Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c pack**
- W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 6 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego probówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Krwi pobranej na heparynę litową, K₂-, K₃-EDTA.

(Stosowanie osocza pobranego na EDTA przy podniesionym hematokrycie prowadzi do nieznacznego zaniżania wyników).

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbek, zob. część Ograniczenia i substancje interferencji.

- Stabilność:^{a),3}
- 1 dzień w temp. 15-25 °C
 - 7 dni w temp. 2-8 °C
 - 6 mies. w temp. (-15)-(-25) °C

a) Jeżeli chronione przed światłem

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	552/629 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/46
Jednostka	µmol/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	120 µL	0 µL
Próbka	2 µL	0 µL
SR	24 µL	0 µL
Objętość całkowita	146 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s.
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana
Częstotliwość kalibracji	Po zmianie serii oraz jako wymagana zgodnie z procedurami kontroli jakości.

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec metody Doumas.⁴

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U plus, Precibil lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

$$\begin{aligned} \text{Współczynniki przeliczeniowe:} & \quad \mu\text{mol/L} \times 0.0585 = \text{mg/dL} \\ & \quad \text{mg/dL} \times 17.1 = \mu\text{mol/L} \end{aligned}$$

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w $\pm 3.4 \mu\text{mol/L}$ (0.199 mg/dL) wartości początkowych dla próbek $\leq 34 \mu\text{mol/L}$ (1.99 mg/dL) i $\pm 10\%$ dla próbek $> 34 \mu\text{mol/L}$.

Hemoliza dorosłych:⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 800 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 497 $\mu\text{mol/L}$ lub 800 mg/dL).

Immunoglobuliny: Brak znaczącej interferencji ze strony immunoglobulin do stężenia wynoszącego 187 $\mu\text{mol/L}$ (28 g/L) (symulowanego ludzkimi immunoglobulinami G).

Kryterium: Odzysk w $\pm 1.7 \mu\text{mol/L}$ (0.099 mg/dL) wartości początkowych dla próbek $\leq 17 \mu\text{mol/L}$ (0.995 mg/dL) i $\pm 10\%$ dla próbek $> 17 \mu\text{mol/L}$.

Hemoliza noworodków:⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 621 $\mu\text{mol/L}$ lub 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 1000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Leki: Brak interferencji z najczęście używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{6,7} Wyjątek: Cyjanokit (hydroksykobalamina) może powodować uzyskanie wyników fałszywie niskich.

Indykan: Brak znaczącej interferencji ze strony indykanu do stężenia 0.12 mmol/L lub 3 mg/dL.

Nie wolno oznaczać próbek zawierających indocyjaninę.

Wyniki oznaczeń u części pacjentów ze szpiczakiem mnogim mogą w odzysku wykazywać dodatnie odchylenie wyniku. Nie wszystkie próbki od pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykazują tę cechę, a stopień błędu może być różny w zależności od pacjenta.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.⁸

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

W niektórych wypadkach możliwe jest uzyskanie wyniku bilirubiny bezpośredniej nieco większego od wyniku bilirubiny całkowitej. Może dojść do tego w wypadku, gdy cała reagująca bilirubina próbki jest w formie bezpośredniej. W takich wypadkach wynik bilirubiny całkowitej powinno podawać się zarówno dla wartości bilirubiny bezpośredniej i bilirubiny całkowitej.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

2.5-650 $\mu\text{mol/L}$ (0.146-38.0 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:2. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Ponów są automatycznie mnożone przez współczynnik 2.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej	= 1.7 $\mu\text{mol/L}$ (0.099 mg/dL)
Granica wykrywalności	= 2.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.146 mg/dL)
Granica oznaczalności	= 2.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.146 mg/dL)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu.

Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności ilościowej to najniższe stężenie substancji analizowanej, mierzone w sposób powtarzalny przy błędzie całkowitym wynoszącym 30 %. Została wyliczona przez oznaczenia próbek o niskich stężeniach bilirubiny.

Wartości poniżej granicy wykrywalności nie zostaną zaznaczone przez analizator.

Wartości oczekiwane

Dorośli ⁹	do 21 $\mu\text{mol/L}$	(do 1.2 mg/dL)
Dzieci w wieku ≥ 1 mies. ⁹	do 17 $\mu\text{mol/L}$	(do 1.0 mg/dL)

Badanie dotyczące zakresu referencyjnego¹⁰ z użyciem 500 dobrze scharakteryzowanych próbek surowicy ludzkiej:

Mężczyźni	do 24 $\mu\text{mol/L}$	(do 1.4 mg/dL)
Kobiety	do 15 $\mu\text{mol/L}$	(do 0.9 mg/dL)

Wysokie ryzyko rozwinięcia hiperbilirubinemia i istotnym znaczeniu klinicznym:

Noworodki: Urodzone o czasie i wcześniaki¹¹

Wiek noworodka:

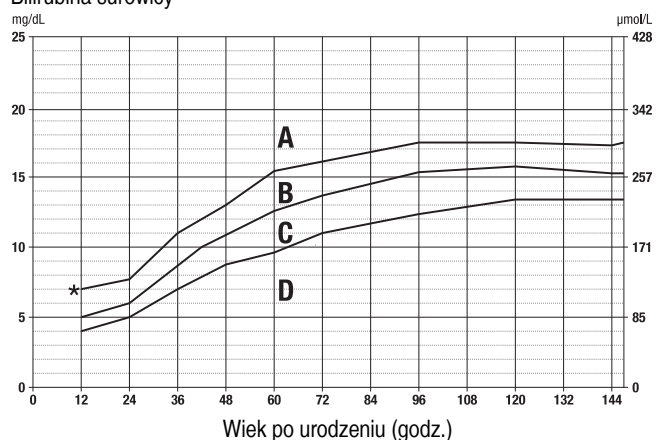
24 godz.	$\geq 137 \mu\text{mol/L}^{b)}$	($\geq 8.0 \text{ mg/dL}^{b)}$)
48 godz.	$\geq 222 \mu\text{mol/L}^{b)}$	($\geq 13.0 \text{ mg/dL}^{b)}$)
84 godz.	$\geq 290 \mu\text{mol/L}^{b)}$	($\geq 17.0 \text{ mg/dL}^{b)}$)

b) 95. percentyl

Stężenie $> 95.$ percentyl: hiperbilirubinemia w takim stężeniu uznawana jest za istotną klinicznie i wymagającą ścisłego monitorowania, możliwej dalszej oceny i czasem interwencji lekarskiej.

Nomogram dla oceny ryzyka u 2840 zdrowych noworodków¹¹

Bilirubina surowicy



* 95. percentyl

A Strefa wysokiego ryzyka	C Strefa nisko-średniego ryzyka
B Strefa wysoko-średniego ryzyka	D Strefa niskiego ryzyka

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Powtarzalność i precyzję pośrednią oznaczono w oparciu o próbki ludzkie i kontrole zgodnie z wymogami CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 (2 próbki w serii, 2 serie na dzień, przez 21 dni). Otrzymano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia μmol/L (mg/dL)	OS μmol/L (mg/dL)	WZ %
Poziom kontroli 1	16.0 (0.936)	0.3 (0.018)	2.1
Poziom kontroli 2	53.7 (3.14)	0.5 (0.03)	0.9
Surowica ludzka A	8.90 (0.521)	0.44 (0.026)	4.9
Surowica ludzka B	308 (18.0)	2 (0.1)	0.6
Surowica ludzka C	555 (32.5)	3 (0.2)	0.6

Precyzja pośrednia	Średnia μmol/L (mg/dL)	OS μmol/L (mg/dL)	WZ %
Poziom kontroli 1	16.0 (0.936)	0.4 (0.023)	2.5
Poziom kontroli 2	53.7 (3.14)	0.8 (0.05)	1.4
Surowica ludzka A	8.90 (0.521)	0.46 (0.027)	5.2
Surowica ludzka B	308 (18.0)	6 (0.4)	2.1
Surowica ludzka C	555 (32.5)	11 (0.6)	1.9

Porównanie metod

Wartości bilirubiny całkowitej w surowicy ludzkiej i osoczu uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 800 przy użyciu odczynnika Roche Bilirubin Total Gen.3 (y) porównano z uzyskanymi za pomocą podobnego odczynnika w analizatorze **cobas c 501** (x).
Ilość próbek (n) = 64

Passing/Bablok¹²

$$y = 1.005x - 0.738 \text{ μmol/L}$$

$$r = 0.990$$

Regresja liniowa

$$y = 1.006x - 1.13 \text{ μmol/L}$$

$$r = 1.00$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 4.1 i 610 μmol/L (0.240 i 35.7 mg/dL).

Literatura

- Balistreri WF, Shaw LM. Liver function. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1987;729-761.
- Wahlefeld AW, Herz G, Bernt E. Modification of the Malloy-Evelyn method for a simple, reliable determination of total bilirubin in serum. Scand J Clin Lab Invest 1972;29 Supplement 126:Abstract 11.12.
- Quality of Diagnostic Samples, Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality of the German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 3rd completely revised ed. 2010.
- Doumas BT, Kwok-Cheung PP, Perry BW, et al. Candidate Reference Method for Determination of Total Bilirubin in Serum: Development and Validation. Clin Chem 1985;31:1779-1789.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.

- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Thomas L, ed. Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die Medizinische Diagnostik, 7th ed.: TH-Books Verlagsgesellschaft 2007:259-273.
- Löhr B, El-Samouliti V, Junge W, et al. Reference Range Study for Various Parameters on Roche Clinical Chemistry Analyzers. Clin Lab 2009;55:465-471.
- Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004;114:297-316.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamek dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT

Zawartość zestawu



Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu

GTIN

Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
05795397 190	Bilirubin Total Gen.3 (250 testów)	ID systemowe 07 7483 9	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
10158046 122	Precibil (4 x 2 mL)	ID systemowe 07 6604 6	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test BILT3, ID testu 0-712

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania bilirubiny całkowitej w surowicy i osoczu dorosłych i noworodków w systemach w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie¹

Bilirubina powstaje w układzie siateczkowo-śródbłonkowym podczas rozpadu erytrocytów. Hemowa część jest usuwana z połączeń hemoglobiny i innych białek zawierających hem, a następnie metabolizowana do bilirubiny i transportowana w surowicy do wątroby jako kompleks z albuminą. W wątrobie bilirubina jest wiązana z kwasem glukuronowym w celu rozpuszczenia, a następnie transportowana przez przewód żółciowy i usuwana poprzez układ trawienny.

Schorzenia, w których na drodze hemolizy bilirubina wytwarzana jest w tempie przekraczającym możliwości metaboliczne wątroby, powodują wzrost stężenia bilirubiny niezwiązanej (pośredniej) w krwiobiegu. Podobny wzrost stężenia powoduje niedojrzałość wątroby oraz inne schorzenia, w których upośledzony zostaje mechanizm wiązania bilirubiny. Niedrożność przewodu żółciowego lub uszkodzenie struktury komórek wątroby powoduje wzrost stężenia zarówno bilirubiny związanej (bezpośredniej), jak i niezwiązanej (pośredniej) we krwi.

Zasada pomiaru²

Test kolorymetryczny z wykorzystaniem metody diazowej

W obecności odpowiedniego czynnika rozpuszczającego, w środowisku silnie kwaśnym, bilirubina całkowita wiąże się z diazo 3,5-dichlorofenolem.



Intensywność powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia bilirubiny całkowitej w próbce i może być zmierzona fotometrycznie.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Fosforan: 50 mmol/L; detergenty; stabilizatory; pH 1.0

SR Dwuazowa sól 3,5-dichlorofenyli: ≥ 1.35 mmol/L

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Niebezpieczeństwo

H290 Może powodować korozję metali.

H314 Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

H360FD Może działać szkodliwie na płodność. Może uszkadzać płód.

Zapobieganie:

- P201 Przed użyciem zapoznać się ze specjalnymi środkami ostrożności.
- P280 Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy.

W razie kontaktu:

- P303 + P361 + P353 **JEŚLI NA SKÓRĘ (lub włosy):** Natychmiast zdjąć zanieczyszczoną odzież. Spłukać ręce wodą.
- P304 + P340 + P310 **W PRZYPADKU WDYCHANIA:** Osobę zatrutą należy wyprowadzić na świeże powietrze i ułatwić jej oddychanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUĆ lub z lekarzem.
- P305 + P351 + P338 + P310 **JEŚLI ZANIECZYSZCZENIE DOTYCZY OCZU:** Ostrożnie przemywać wodą przez kilka minut. Jeśli obecne i można to wykonać, wyjąć soczewki kontaktowe. Kontynuować przemywanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUĆ lub z lekarzem.
- P308 + P313 **W PRZYPADKU narażenia lub styczności:** Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS. Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

- W temp. 2-8 °C Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c pack**
- W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 6 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego probówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Krwi pobranej na heparynę litową, K₂-, K₃-EDTA.

(Stosowanie osocza pobranego na EDTA przy podniesionym hematokrycie prowadzi do nieznacznego zaniżania wyników).

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbek, zob. część Ograniczenia i substancje interferencji.

- Stabilność:^{a),3}
- 1 dzień w temp. 15-25 °C
 - 7 dni w temp. 2-8 °C
 - 6 mies. w temp. (-15)-(-25) °C

a) Jeżeli chronione przed światłem

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	552/629 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/46
Jednostka	µmol/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	120 µL	0 µL
Próbka	2 µL	0 µL
SR	24 µL	0 µL
Objętość całkowita	146 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s.
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana
Częstotliwość kalibracji	Po zmianie serii oraz jako wymagana zgodnie z procedurami kontroli jakości.

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec metody Doumas.⁴

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U plus, Precibil lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynniki przeliczeniowe: $\mu\text{mol/L} \times 0.0585 = \text{mg/dL}$
 $\text{mg/dL} \times 17.1 = \mu\text{mol/L}$

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w $\pm 3.4 \mu\text{mol/L}$ (0.199 mg/dL) wartości początkowych dla próbek $\leq 34 \mu\text{mol/L}$ (1.99 mg/dL) i $\pm 10\%$ dla próbek $> 34 \mu\text{mol/L}$.

Hemoliza dorosłych:⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 800 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 497 $\mu\text{mol/L}$ lub 800 mg/dL).

Immunoglobuliny: Brak znaczącej interferencji ze strony immunoglobulin do stężenia wynoszącego 187 $\mu\text{mol/L}$ (28 g/L) (symulowanego ludzkimi immunoglobulinami G).

Kryterium: Odzysk w $\pm 1.7 \mu\text{mol/L}$ (0.099 mg/dL) wartości początkowych dla próbek $\leq 17 \mu\text{mol/L}$ (0.995 mg/dL) i $\pm 10\%$ dla próbek $> 17 \mu\text{mol/L}$.

Hemoliza noworodków:⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 621 $\mu\text{mol/L}$ lub 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 1000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{6,7} Wyjątek: Cyjanokit (hydroksykobalamina) może powodować uzyskanie wyników fałszywie niskich.

Indykan: Brak znaczącej interferencji ze strony indykanu do stężenia 0.12 mmol/L lub 3 mg/dL.

Nie wolno oznaczać próbek zawierających indocyjaninę.

Wyniki oznaczeń u części pacjentów ze szpiczakiem mnogim mogą w odzysku wykazywać dodatnie odchylenie wyniku. Nie wszystkie próbki od pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykazują tę cechę, a stopień błędu może być różny w zależności od pacjenta.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.⁸

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

W niektórych wypadkach możliwe jest uzyskanie wyniku bilirubiny bezpośredniej nieco większego od wyniku bilirubiny całkowitej. Może dojść do tego w wypadku, gdy cała reagująca bilirubina próbki jest w formie bezpośredniej. W takich wypadkach wynik bilirubiny całkowitej powinno podawać się zarówno dla wartości bilirubiny bezpośredniej i bilirubiny całkowitej.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

2.5-650 $\mu\text{mol/L}$ (0.146-38.0 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:2. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Ponów są automatycznie mnożone przez współczynnik 2.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 1.7 $\mu\text{mol/L}$ (0.099 mg/dL)

Granica wykrywalności = 2.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.146 mg/dL)

Granica oznaczalności = 2.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.146 mg/dL)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanej substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdują się z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu.

Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności ilościowej to najniższe stężenie substancji analizowanej, mierzone w sposób powtarzalny przy błędzie całkowitym wynoszącym 30 %. Została wyliczona przez oznaczenia próbek o niskich stężeniach bilirubiny.

Wartości poniżej granicy wykrywalności nie zostaną zaznaczone przez analizator.

Wartości oczekiwane

Dorośli⁹ do 21 $\mu\text{mol/L}$ (do 1.2 mg/dL)

Dzieci w wieku ≥ 1 mies.⁹ do 17 $\mu\text{mol/L}$ (do 1.0 mg/dL)

Badanie dotyczące zakresu referencyjnego¹⁰ z użyciem 500 dobrze scharakteryzowanych próbek surowicy ludzkiej:

Mężczyźni do 24 $\mu\text{mol/L}$ (do 1.4 mg/dL)

Kobiety do 15 $\mu\text{mol/L}$ (do 0.9 mg/dL)

Wysokie ryzyko rozwinięcia hiperbilirubinemii o istotnym znaczeniu klinicznym:

Noworodki: Urodzone o czasie i wcześniaki¹¹

Wiek noworodka:

24 godz. $\geq 137 \mu\text{mol/L}^{(b)}$ ($\geq 8.0 \text{ mg/dL}^{(b)}$)

48 godz. $\geq 222 \mu\text{mol/L}^{(b)}$ ($\geq 13.0 \text{ mg/dL}^{(b)}$)

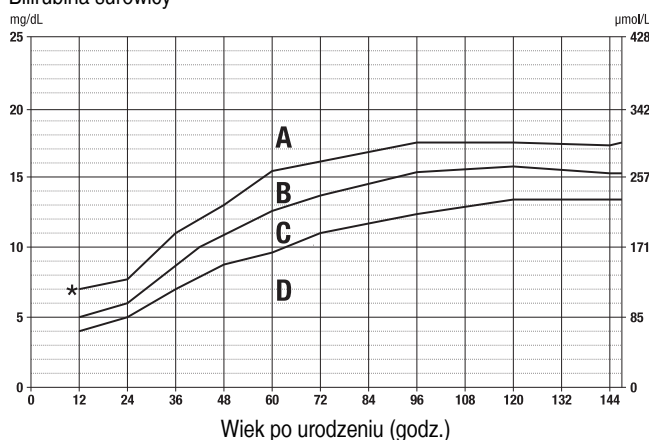
84 godz. $\geq 290 \mu\text{mol/L}^{(b)}$ ($\geq 17.0 \text{ mg/dL}^{(b)}$)

b) 95. percentyl

Stężenie $> 95.$ percentyl: hiperbilirubinemia w takim stężeniu uznawana jest za istotną klinicznie i wymagającą ścisłego monitorowania, możliwej dalszej oceny i czasem interwencji lekarskiej.

Nomogram dla oceny ryzyka u 2840 zdrowych noworodków¹¹

Bilirubina surowicy



* 95. percentyl

A Strefa wysokiego ryzyka

C Strefa nisko-średniego ryzyka

B Strefa wysoko-średniego ryzyka

D Strefa niskiego ryzyka

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Powtarzalność i precyzję pośrednią oznaczono w oparciu o próbki ludzkie i kontrole zgodnie z wymogami CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 (2 próbki w serii, 2 serie na dzień, przez 21 dni). Otrzymano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia μmol/L (mg/dL)	OS μmol/L (mg/dL)	WZ %
Poziom kontroli 1	16.0 (0.936)	0.3 (0.018)	2.1
Poziom kontroli 2	53.7 (3.14)	0.5 (0.03)	0.9
Surowica ludzka A	8.90 (0.521)	0.44 (0.026)	4.9
Surowica ludzka B	308 (18.0)	2 (0.1)	0.6
Surowica ludzka C	555 (32.5)	3 (0.2)	0.6

Precyzja pośrednia	Średnia μmol/L (mg/dL)	OS μmol/L (mg/dL)	WZ %
Poziom kontroli 1	16.0 (0.936)	0.4 (0.023)	2.5
Poziom kontroli 2	53.7 (3.14)	0.8 (0.05)	1.4
Surowica ludzka A	8.90 (0.521)	0.46 (0.027)	5.2
Surowica ludzka B	308 (18.0)	6 (0.4)	2.1
Surowica ludzka C	555 (32.5)	11 (0.6)	1.9

Porównanie metod

Wartości bilirubiny całkowitej w surowicy ludzkiej i osoczu uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 800 przy użyciu odczynnika Roche Bilirubin Total Gen.3 (y) porównano z uzyskanymi za pomocą podobnego odczynnika w analizatorze **cobas c 501** (x).
Ilość próbek (n) = 64

Passing/Bablok¹²

$$y = 1.005x - 0.738 \text{ μmol/L}$$

$$r = 0.990$$

Regresja liniowa

$$y = 1.006x - 1.13 \text{ μmol/L}$$

$$r = 1.00$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 4.1 i 610 μmol/L (0.240 i 35.7 mg/dL).

Literatura

- Balistreri WF, Shaw LM. Liver function. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1987;729-761.
- Wahlefeld AW, Herz G, Bernt E. Modification of the Malloy-Evelyn method for a simple, reliable determination of total bilirubin in serum. Scand J Clin Lab Invest 1972;29 Supplement 126:Abstract 11.12.
- Quality of Diagnostic Samples, Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality of the German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 3rd completely revised ed. 2010.
- Doumas BT, Kwok-Cheung PP, Perry BW, et al. Candidate Reference Method for Determination of Total Bilirubin in Serum: Development and Validation. Clin Chem 1985;31:1779-1789.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.

- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Thomas L, ed. Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die Medizinische Diagnostik, 7th ed.: TH-Books Verlagsgesellschaft 2007:259-273.
- Löhr B, El-Samouliti V, Junge W, et al. Reference Range Study for Various Parameters on Roche Clinical Chemistry Analyzers. Clin Lab 2009;55:465-471.
- Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004;114:297-316.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamek dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT

Zawartość zestawu



Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu

GTIN

Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
05061482 190	Calcium Gen.2 (300 testów)	ID systemowe 07 7476 6	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test CA2, ID testu 0-042 dla surowicy i osocza

Test CA2U, ID testu 0-043 dla moczu

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń wapnia w ludzkiej surowicy, osoczu i moczu w systemach COBAS INTEGRA.

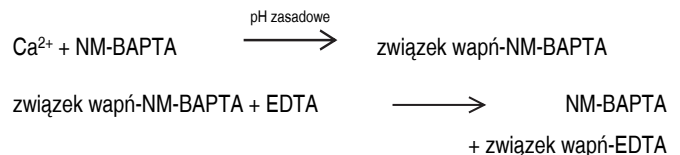
Podsumowanie¹

Wapń jest składnikiem mineralnym występującym w organizmie w największej ilości. 99 procent stanowi wapń tkanki kostnej (hydroksyapatyt). Pozostała jego część wchodzi w skład różnych tkanek i płynów zewnątrzkomórkowych, gdzie bierze udział w wielu procesach życiowych organizmu. Oprócz tworzenia układu kostnego, wapń bierze także udział w procesie krzepnięcia krwi, neurotransmisji, przewodzeniu bodźców w mięśniach szkieletowych i mięśni sercowym, aktywacji enzymów oraz zachowaniu jednolitości i przepuszczalności błon komórkowych.

Stężenie wapnia w surowicy i jednocześnie jego zawartość w organizmie podlega regulacji hormonalnej przez parathormon (PTH), kalcytoninę i witaminę D. Brak równowagi hormonalnej prowadzi do zmian w zawartości wapnia w organizmie i surowicy. Wzrost poziomu PTH lub witaminy D w surowicy z reguły związany jest z hiperkalcemią. Podwyższenie poziomu wapnia w surowicy może też występować w szpiczaku mnogim i innych chorobach nowotworowych. Hipokalcemia występuje w niedoczynności przytarczyc, nerczycy i w ostrym zapaleniu trzustki.

Zasada pomiaru

Jony wapnia reagują z 5-nitro-5'-metylo-BAPTA (NM-BAPTA) w środowisku zasadowym tworząc związek. Związek ten reaguje w drugim etapie z EDTA.



Zmiana absorbancji jest wprost proporcjonalna do stężenia wapnia i jest mierzona fotometrycznie.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 CAPSO:^{a)} 557 mmol/L; NM-BAPTA: 2 mmol/L; pH 10.0; niereaktywny surfaktant; konserwant

SR EDTA: 7.5 mmol/L; pH 7.3; niereaktywny surfaktant; konserwant

a) Kwas 3-[cykloheksyloamino]-2-hydroksy-1-propanosiarkowy

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności
podanej na etykiecie
cobas c pack

Na pokładzie w temp. 10-15 °C

6 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica: Preferowanym materiałem do oznaczeń jest świeża surowica krwi pobranej na czczo.

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową.

Surowicę lub osocze należy jak najszybciej oddzielić od krwinek, ponieważ dłuższy kontakt ze skrzepem może powodować obniżenie poziomu wapnia.² W surowicach pacjentów otrzymujących EDTA (w celu leczenia hiperkalcemii) nie należy oznaczać wapnia, gdyż EDTA chelatuje wapń, co powoduje, że nie wchodzi on w reakcję z NM-BAPTA. Przedłużone przechowywanie lub zamrażanie może powodować koprecypitację wapnia z fibryną (np. osocze heparynizowane), lipidami lub zdenaturowanym białkiem.^{1,3}

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Mocz: Próbkę moczu należy pobierać do pojemników wypłukanych kwasem. Aby zapobiec precypitacji soli wapnia, mocz z 24. godz. zbiórki należy przechowywać w pojemnikach zawierających 20-30 mL roztworu o stężeniu 6 mol/L HCl. Sole wapnia, które uległy precypitacji po dodaniu HCl do moczu mogą nie rozpuścić się całkowicie.⁴

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Przechowywaną surowicę i mocz należy dokładnie wymieszać przed oznaczeniem.

Stabilność w surowicy/osoczu: ⁵	7 dni w temp. 15-25 °C
	3 tyg. w temp. 2-8 °C
	8 mies. w temp. (-15)-(-25) °C

Stabilność w moczu: ⁵	2 dni w temp. 15-25 °C
	4 dni w temp. 2-8 °C
	3 tyg. w temp. (-15)-(-25) °C

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy, osocza i moczu

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Malejący
Długość fali A/B	340/378 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/36
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania**Surowica/osocze**

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	20 µL	130 µL
Próbka	3 µL	30 µL
SR	20 µL	-
Objętość całkowita	203 µL	

Mocz

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	20 µL	130 µL
Próbka	2 µL	30 µL
SR	20 µL	-
Objętość całkowita	202 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s.
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii odczynnika oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Niniejsza metoda została wystandaryzowana wobec materiału referencyjnego SRM 956 c, poziom 2.

Kontrola jakości

Surowica/osocze	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
	Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Mocz	W celu rutynowej kontroli jakości zaleca się ilościowe kontrole dla moczu.
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości

winy zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: mmol/L × 4.01 = mg/dL

W wypadku użycia moczu ze zbiórki dobowej (24. godz.), aby otrzymać wartości w mg/24 godz. lub mmol/24 godz., wynik należy pomnożyć przez zbiórkę 24. godzinną.

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w ± 0.22 mmol/L (0.9 mg/dL) wartości początkowych dla próbek ≤ 2.2 mmol/L (8.8 mg/dL) oraz w ± 10 % dla próbek > 2.2 mmol/L.

Surowica/osocze

Żółtaczka:⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 μmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 621 μmol/L lub 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 1000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Magnez: Brak istotnej interferencji do stężenia magnezu wynoszącego 15 mmol/L.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{7,8}

Oznaczono interferencję spowodowaną podaniem dożylnym środka kontrastowego do MRI (rezonansu magnetycznego) zawierającego gadolin (Omniscan®, Optimark®), ale nie wykazano interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym. Wykazano interferencję w wyższych stężeniach.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.⁹

Mocz

Żółtaczka: Brak istotnej interferencji do stężenia bilirubiny związanej 1026 μmol/L lub 60 mg/dL.

Hemoliza: Brak istotnej interferencji do stężenia hemoglobiny 621 μmol/L lub 1000 mg/dL.

Magnez: Brak istotnej interferencji do stężenia magnezu wynoszącego 60 mmol/L.

Mocznik: Brak istotnej interferencji do stężenia mocznika wynoszącego 1600 mmol/L (9610 mg/dL).

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.⁸

Oznaczono interferencję spowodowaną podaniem dożylnym środka kontrastowego do MRI (rezonansu magnetycznego) zawierającego gadolin (Omniscan®, Optimark®). W wypadku środka Omniscan® nie zaobserwowano interferencji w stężeniu terapeutycznym, ale zaobserwowano w stężeniu wyższym. W wypadku środka Optimark® nie zaobserwowano interferencji ani w stężeniu terapeutycznym, ani w wyższym.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy

wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

Surowica/osocze

0.20-5.0 mmol/L (0.8-20.1 mg/dL)

Mocz

0.20-7.5 mmol/L (0.8-30.1 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:5. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 5.

Dolna granica pomiaru

Granica próby ślepej (LoB), Granica wykrywalności (LoD) oraz Granica oznaczalności (LoQ)

Surowica/osocze i mocz

Granica próby ślepej = 0.10 mmol/L (0.4 mg/dL)

Granica wykrywalności = 0.20 mmol/L (0.8 mg/dL)

Granica oznaczalności = 0.20 mmol/L (0.8 mg/dL)

Granice próby ślepej i wykrywalności określono zgodnie z wymogami EP17-A CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu.

Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności ilościowej to najniższe stężenie substancji analizowanej, mierzone w sposób powtarzalny przy błędzie całkowitym wynoszącym 30 %. Została wyliczona przez oznaczenia próbek o niskim stężeniu wapnia.

Wartości oczekiwane¹⁰

Surowica/osocze

Dzieci (0-10 dni): 1.90-2.60 mmol/L (7.6-10.4 mg/dL)

Dzieci (10 dni-2 lata): 2.25-2.75 mmol/L (9.0-11.0 mg/dL)

Dzieci (2-12 lat): 2.20-2.70 mmol/L (8.8-10.8 mg/dL)

Dzieci (12-18 lat): 2.10-2.55 mmol/L (8.4-10.2 mg/dL)

Dorośli (18-60 lat): 2.15-2.50 mmol/L (8.6-10.0 mg/dL)

Dorośli (60-90 lat): 2.20-2.55 mmol/L (8.8-10.2 mg/dL)

Dorośli (> 90 lat): 2.05-2.40 mmol/L (8.2-9.6 mg/dL)

Mocz

2.5-7.5 mmol/24 h (100-300 mg/24 h) przy normalnej diecie.

Firma Roche nie dokonała oznaczeń zakresów referencyjnych w populacji pediatrycznej.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Powtarzalność i precyzję pośrednią oznaczono w oparciu o próbki ludzkie i kontrole zgodnie z wymogami CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 (2 próbki w serii, 2 serie na dzień, przez 21 dni). Otrzymano następujące wyniki:

Surowica/osocze

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Surowica ludzka 1	0.59 (2.4)	0.02 (0.1)	2.9
Surowica ludzka 2	2.53 (10.1)	0.05 (0.2)	1.8
Surowica ludzka 3	4.48 (18.0)	0.08 (0.3)	1.8
Precinorm U	2.29 (9.2)	0.03 (0.1)	1.4
Precipath U	3.59 (14.4)	0.06 (0.2)	1.7

Precyzja pośrednia	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Surowica ludzka 1	0.59 (2.4)	0.02 (0.1)	3.5
Surowica ludzka 2	2.53 (10.1)	0.05 (0.2)	1.9
Surowica ludzka 3	4.48 (18.0)	0.09 (0.4)	2.1
Precinorm U	2.29 (9.2)	0.04 (0.2)	1.8
Precipath U	3.59 (14.4)	0.07 (0.3)	1.9

Mocz

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Mocz ludzki 1	0.56 (2.2)	0.01 (0.0)	1.9
Mocz ludzki 2	4.00 (16.0)	0.03 (0.1)	0.8
Mocz ludzki 3	5.31 (21.3)	0.06 (0.2)	1.2
Mocz ludzki 4	6.30 (25.3)	0.09 (0.4)	1.4
Kontrola Poziom 1	1.81 (7.3)	0.03 (0.1)	1.4
Kontrola Poziom 2	2.70 (10.8)	0.03 (0.1)	1.3

Precyzja pośrednia	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Mocz ludzki 1	0.56 (2.2)	0.02 (0.1)	3.3
Mocz ludzki 2	4.00 (16.0)	0.06 (0.2)	1.5
Mocz ludzki 3	5.31 (21.3)	0.08 (0.3)	1.5
Mocz ludzki 4	6.30 (25.3)	0.13 (0.5)	2.1
Kontrola Poziom 1	1.81 (7.3)	0.03 (0.1)	1.7
Kontrola Poziom 2	2.70 (10.8)	0.04 (0.2)	1.5

Porównanie metod

Wartości wapnia w surowicy ludzkiej, osoczu i moczu uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 800 z użyciem odczynnika Roche Calcium Gen.2 reagent (y) porównano z uzyskanymi za pomocą odczynnika Roche Calcium Gen.2 w analizatorze **cobas c** 501 (x).

Surowica/osocze

Ilość próbek (n) = 69

Passing/Bablok¹¹

$$y = 1.036x - 0.008 \text{ mmol/L}$$

$$r = 0.969$$

Regresja liniowa

$$y = 1.040x - 0.018 \text{ mmol/L}$$

$$r = 1.00$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.33 i 4.76 mmol/L (1.3 i 19.1 mg/dL).

Mocz

Ilość próbek (n) = 60

Passing/Bablok¹¹

$$y = 1.043x + 0.002 \text{ mmol/L}$$

$$r = 0.987$$

Regresja liniowa

$$y = 1.036x + 0.015 \text{ mmol/L}$$

$$r = 1.00$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.28 i 7.06 mmol/L (1.1 i 28.3 mg/dL).

Literatura

- Endres DB, Rude RK. Mineral and Bone Metabolism. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns ED, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th ed. St. Louis (MO): Saunders Elsevier 2006:1891-1965.
- Heins M, Heil W, Withold W. Storage of Serum or Whole Blood Samples? Effect of Time and Temperature on 22 Serum Analytes. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995;33:231-238.
- Wilding P, Zilva JF, Wilde CE. Transport of specimens for clinical chemistry analysis. Ann Clin Biochem 1977;14:301-306.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th ed. St. Louis (MO): Saunders Elsevier 2008:715.
- Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Wu AHB, ed. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th ed. St. Louis (MO): Saunders Elsevier 2006:202-207.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnej ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT

Zawartość zestawu



Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu

GTIN

Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics

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

+800 5505 6606



Dystrybucka w USA:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

Informacje dotyczące zamawiania

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane odczynniki cobas c pack
03039773190	Cholesterol Gen.2 (400 testów)	ID systemowe 07 6726 3	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski

Informacja o aplikacjach

Test CHOL2, ID testu 0-586

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń cholesterolu całkowitego w surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}

Cholesterol jest sterydem z drugą grupą hydroksylową w pozycji C3. Jest on syntetyzowany w wielu rodzajach tkanek, w szczególności w wątrobie i ścianie jelita. Około 75% cholesterolu to cholesterol endogenny, zaś pozostałe 25% to cholesterol egzogenny, dostarczany z pożywieniem. Pomiar stężenia cholesterolu w surowicy są wykorzystywane jako testy przesiewowe do określenia ryzyka miażdżycy, do diagnozy i klasyfikacji hipercholesterolemii oraz zaburzeń metabolicznych gospodarki lipidowej i lipoprotein.

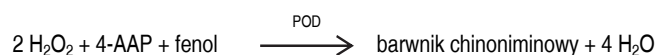
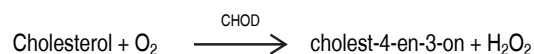
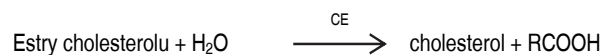
Pierwszą analizę cholesterolu opisał Liebermann w roku 1885, a następnie Burchard w roku 1889. W reakcji Liebermanna-Burcharda, w środowisku kwasu octowego/bezwodnika octowego/stężonego kwasu siarkowego cholesterol tworzy ze spolimeryzowanymi nienasyconymi węglowodanów niebieskozielony barwnik. Metoda Abella-Kendalla jest swoista dla cholesterolu, ale jest skomplikowana z technicznego punktu widzenia i wymaga stosowania zróżnicowanych odczynników. W 1974 roku Roeschlaui i Allain po raz pierwszy opisali metodę w pełni enzymatyczną. Metoda ta jest oparta na określeniu Δ^4 -cholestenonu po enzymatycznej hydrolizie estrów cholesterolu za pomocą esterazy cholesterolowej i konwersji cholesterolu przez oksydazę cholesterolową, a następnie pomiar utworzonego w reakcji Trindera nadtlenu wodoru. Zwiększone rozbitcie estrów (> 99.5 %) pozwala na użycie standardów pierwotnych i wtórnych, i bezpośrednie porównanie z metodami referencyjnymi CDC i NIST. Stężenie oznaczone w próbkach pobranych po jedzeniu może być nieznacznie niższe od stężenia w próbkach pobranych na czczo.

W 1992 roku test firmy Roche spełnił warunki wyznaczone przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH) - błąd zarówno precyzji jak i dokładności jest mniejszy lub równy 3 %.

Zasada pomiaru

Metoda enzymatyczno-kolorymetryczna

Esteraza cholesterolowa (CE) hydrolizuje estry cholesterolu do wolnego cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Oksydaza cholesterolowa (CHOD) katalizuje następnie utlenianie cholesterolu do formy cholest-4-en-3-onu i nadtlenu wodoru. W obecności peroksydazy (POD), pod wpływem nadtlenu wodoru następuje oksydacyjne połączenie fenolu i 4-aminoantypiryny (4-AAP) z utworzeniem czerwono zabarwionej chinoniminy.



Intensywność powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu w próbce. Oznacza się ją poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości 512 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R Bufor PIPES^{a)}: 225 mmol/L, pH 6.8; Mg²⁺: 10 mmol/L; cholan sodu: 0.6 mmol/L; 4-aminoantypiryna: ≥ 0.45 mmol/L; fenol: ≥ 12.6 mmol/L; eter alkilowy glikolu polietylenowego: 3 %; esteraza cholesterolowa (*Pseudomonas spec.*): ≥ 25 μ kat/L (≥ 1.5 U/mL); oksydaza cholesterolowa (*E. coli*): ≥ 7.5 μ kat/L (≥ 0.45 U/mL); peroksydaza (chrzan): ≥ 12.5 μ kat/L (≥ 0.75 U/mL); stabilizatory; konserwant

a) PIPES = kwas piperazyno – 1,4 bis(2-etanosulfonowy)

R znajduje się w pozycji B.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA: 1-800-428-2336

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

Okres przechowywania w temperaturze 2-8°C Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c** pack

W analizatorze w temperaturze 10-15°C 8 tygodni

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie próbek wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową lub K₃-EDTA (Użycie osocza krwi pobranej na EDTA prowadzi do uzyskania wyników nieznacznie zaniżonych).

Nie stosować osocza pobranego na cytryniany, szczawiany ani fluorki.¹³ Cholesterol można oznaczać zarówno we krwi pobranej na czczo jak i po posiłku.¹¹

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych

przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Stabilność:^{14,15} 7 dni w temp. 15-25°C
7 dni w temp. 2-8°C
3 mies. w temp. od -15 do -25°C

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza

Definicja testu

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R-S
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	512/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	17/69
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R	47 μ L	70 μ L
Próbka	2 μ L	23 μ L
Objętość całkowita	142 μ L	

Kalibracja

Kalibrator Calibrator f.a.s.
Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.

Tryb kalibracji Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Niniejszą metodę wystandaryzowano wobec ID-MS^{b)}, jak również zgodnie z metodą Abell-Kendalla. Jest to zgodne z wymogami NIST (National Institute of Standards and Technology).

b) Metoda rozcieńczeń izotopowych i spektrometrii masowej

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
---------------------	---

Zakresy wartości patologicznych	Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godziny
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli jakości należy używać materiałów kontrolnych wyszczególnionych w części „Informacje dotyczące zamawiania”. Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizatory COBAS INTEGRA automatycznie obliczają stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w sekcji „Data Analysis” (Analiza danych) pomocy online.

Współczynnik przeliczeniowy: mmol/L × 38.66 = mg/dL

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Żółtaczka:¹⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 16 dla bilirubiny związanej, a 11 dla bilirubiny niezwiązanej (przybliżone stężenie bilirubiny związanej: 274 μmol/L lub 16 mg/dL; przybliżone stężenie bilirubiny niezwiązanej: 188 μmol/L lub 11 mg/dL).^(c)

Hemoliza:¹⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 810 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 503 μmol/L lub 810 mg/dL).^(c)

Lipemia (Intralipid):¹⁶ Brak znaczącej interferencji do wartości indeksu L wynoszącego 2000.^(c) Nie ma istotnej zależności pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{17,18}

Zatrucia paracetamolem leczy się zazwyczaj podając N-Acetylocysteinę. N-acetylocysteina użyta w stężeniu terapeutycznym jako antidotum oraz metabolit paracetamolu N-acetylo-p-benzochinoinina (NAPQI) mogą niezależnie prowadzić do uzyskania fałszywie niskich wyników.

Nakłucie żyły należy przeprowadzić przed podaniem metamizolu. Nakłucie żyły wykonane bezpośrednio w trakcie lub po zakończeniu podawania metamizolu może doprowadzić do uzyskania wyników fałszywie niskich.

W bardzo rzadkich przypadkach gammapatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹⁹

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

^(c) przy stężeniu cholesterolu do 5.28 mmol/L

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.1-20.7 mmol/L (3.87-800 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiaru

Dolna granica pomiaru testu:
0.1 mmol/L (3.87 mg/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzone stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 21).

Wartości oczekiwane

Interpretacja kliniczna zalecana przez Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą (European Atherosclerosis Society):²⁰

	mmol/L	mg/dL	Zaburzenia metabolizmu lipidów
Cholesterol	< 5.2	< 200	Nie
Trójglicerydy	< 2.3	< 200	
Cholesterol	5.2-7.8	200-300	Tak, jeżeli cholesterol HDL < 0.9 mmol/L (< 35 mg/dL)
Cholesterol	> 7.8	> 300	
Trójglicerydy	> 2.3	> 200	Tak

Zalecenia Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej NCEP (National Cholesterol Education Program) dla amerykańskiej populacji osób dorosłych w odniesieniu do ryzyka:²¹

Pożądany poziom cholesterolu	< 5.17 mmol/L	(< 200 mg/dL)
Cholesterol granicznie wysoki	5.17-6.18 mmol/L	(200-239 mg/dL)
Cholesterol wysoki	≥ 6.21 mmol/L	(≥ 240 mg/dL)

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 21 dni). Otrzymano następujące wyniki.

Powtarzalność	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	2.74 mmol/L (106 mg/dL)	6.20 mmol/L (240 mg/dL)
WZ	0.5 %	0.8 %

Precyzja pośrednia	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	2.61 mmol/L (101 mg/dL)	5.96 mmol/L (230 mg/dL)
WZ	1.9 %	1.4 %

Porównanie metod

Wartość cholesterolu w surowicy ludzkiej i osoczu mierzona w autoanalizatorze COBAS INTEGRA 700 przy użyciu odczynnika COBAS INTEGRA Cholesterol Gen.2 (y) była porównywana z wynikami otrzymanymi metodą ID-MS (x).

ID-MS	Ilość próbek (n) = 50
Passing/Bablok ²²	Regresja liniowa
y = 0.99x + 0.04 mmol/L	y = 0.98x + 0.09 mmol/L
τ = 0.971	r = 0.999
OS (md 95) = 0.115	Sy.x = 0.058

Stężenia próbek mieściły się w granicach 1.51 i 10.94 mmol/L (58.4 i 423 mg/dL).

Literatura

- 1 Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer Verlag 1995.
- 2 Liebermann NC. Über das Oxychinoterpen. Ber Dtsch chem Ges 1885;18:1803.
- 3 Burchard H. Beiträge zur Kenntnis der Cholesterine. Dissertation, Rostock 1889.
- 4 Abell LL, Levy BB, Kendall FE. Cholesterol in serum. In: Seligson D (ed.). Standard Methods of Clinical Chemistry. Vol 2. Academic Press, New York 1958;26-33.
- 5 Allain CC, Poon LS, Chan CS, et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chem 1974;20(4):470-475.
- 6 Roeschlau P, Bernt E, Gruber W. Enzymatic determination of total cholesterol in serum. Z Klin Chem Klin Biochem 1974;12(5):226.
- 7 Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem 1969;6:24-27.
- 8 Siedel J, Hägele EO, Ziegenhorn J, et al. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. Clin Chem 1983;29:1075-1080.
- 9 Wiebe DA, Bernert JT. Influence of incomplete cholesteryl ester hydrolysis on enzymatic measurements of cholesterol. Clin Chem 1984;30:352-356.
- 10 Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein Cholesterol Concentrations in the Plasma of Human Subjects as Measured in the Fed and Fasted States. Clin Chem 1988;34:2456-2459.
- 11 Pisani T, Gebiski CP, Leary ET, et al. Accurate Direct Determination of Low-density Lipoprotein Cholesterol Using an Immunoseparation Reagent and Enzymatic Cholesterol Assay. Arch Pathol Lab Med 1995 Dec;119(12):1127-1135.
- 12 Recommendations for Improving Cholesterol Measurement: A Report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. NIH Publication No. 90-2964, February 1990.
- 13 Nader R, Dufour DR, Cooper GR. Preanalytical Variation in Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Testing. In: Rifai N, Warnick GR, and Dominiczak MH, editors. Handbook of Lipoprotein Testing. 2nd ed. Washington: AACC press p.176.
- 14 Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia PA: WB Saunders Company 1995;130-131.
- 15 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- 16 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 17 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 18 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 19 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 20 Study Group, European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 1987;8:77-88.
- 21 Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No 01-3670; May 2001.
- 22 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego

stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbol

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT

Zawartość zestawu



Objętość do rekonstrukcji

GTIN

Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim

www.roche.com

+800 5505 6606



Dystrybucka w USA:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN

US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
07190794190	Creatine Kinase (200 testów)	ID systemowe 07 7485 5	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаrczone w zestawie):			
10759350190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	
20756350322	NaCl Diluent 9 % (6 x 22 mL)	ID systemowe 07 5635 0	

Polski

Informacja o aplikacjach

Test CK2, ID testu 0-045

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń kinazy kreatynowej (CK) w ludzkiej surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie

Kinaza kreatynowa (CK) jest dimerem występującym w 4 różnych formach: jako izoenzym mitochondrialny i jako cytoplazmatyczne enzymy CK-MM (typu mięśniowego), CK-BB (typu mózgowego) i CK-MB.¹

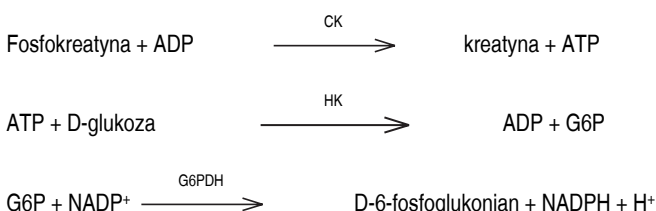
Oznaczanie aktywności CK i izoenzymów CK jest wykorzystywane w diagnostyce zawału mięśnia sercowego i w miopatiach, takich jak dystrofia mięśniowa Duchenne. Podczas uszkodzenia tkanki mięśniowej, w zawale mięśnia sercowego,¹ CK jest uwalniane ze zniszczonych komórek. W niektórych przypadkach wzrost aktywności CK może być zauważalny po 4 godzinach od incydentu.^{1,2} Maksimum aktywności osiąga po 12-24 godzinach. Do stanu wyjściowego powraca po 3-4 dniach.^{1,2}

Metodę z użyciem fosforanu kreatyny i ADP jako pierwszy opisał Oliver,³ zmodyfikował ją Rosalki,⁴ a Szasz opracował metodę zoptymalizowaną.⁵ CK jest szybko inaktywowana przez utlenienie grup sulfhydrylowych aktywnego centrum enzymu. Ponowną aktywność enzymu można przywrócić przez dodanie acetylocysteiny (NAC).⁵ Obecność pentafosforanu diadenozyny⁶ i AMPw środowisku reakcji zabezpiecza przed wpływem kinazy adenylowej.^{5,6}

Standaryzowana metoda oznaczania aktywności CK z zastosowaniem aktywacji przez NAC była zalecana przez Niemieckie Towarzystwo Chemii Klinicznej (DGKC)⁶ oraz Międzynarodową Federację Chemii Klinicznej (IFCC)⁷ w roku 1977 i w roku 1991. W roku 2002 IFCC potwierdziła swoje zalecenia i rozszerzyła je do 37 °C.^{8,9} Poniższa metoda wywodzi się z formuły rekomendowanej przez IFCC, stabilność została zoptymalizowana.

Zasada pomiaru

Test UV



NADPH i ATP powstają w równomolarnych ilościach. Ilość powstałego NADPH odpowiada aktywności CK i jest mierzona fotometrycznie.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Bufor imidazolowy: 123 mmol/L, pH 6.5 (37 °C); EDTA: 2.46 mmol/L; Mg²⁺: 12.3 mmol/L; ADP: 2.46 mmol/L; AMP: 6.14 mmol/L; fosforan diadenozyny: 19 μmol/L; NADP⁺ (drożdże): 2.46 mmol/L; N-acetylocysteina: 24.6 mmol/L; HK (drożdże): ≥ 36.7 μkat/L; G6PDH (E. coli): ≥ 23.4 μkat/L; konserwant, stabilizatory; dodatki.

SR Bufor CAPSO*: 20 mmol/L, pH 8.8 (37 °C); glukoza: 120 mmol/L; EDTA: 2.46 mmol/L; fosfokreatyna: 184 mmol; środek konserwujący: stabilizatory

*CAPSO: Kwas 3-[cykloheksyloamino]-2-hydroksy-1-propanosiarkowy

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Wyłącznie na osobne zalecenie

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Niebezpieczeństwo

H360D Może uszkadzać płód.

Zapobieganie:

P201 Przed użyciem zapoznać się ze specjalnymi środkami ostrożności.

- P202 Nie używać przed zapoznaniem się i zrozumieniem wszystkich środków bezpieczeństwa.
- P280 Należy nosić rękawice ochronne/ odzież ochronną/ okulary/zabezpieczenie twarzy/ zabezpieczenie słuchu.

W razie kontaktu:

- P308 + P313 W PRZYPADKU narażenia lub styczności: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

Przechowywanie:

- P405 Przechowywać pod zamknięciem.

Utylizacja:

- P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.
Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA:
1-800-428-2336

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

- W temp. 2-8 °C Do daty ważności na etykiecie **cobas c** pack
- W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 8 tygodnie

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica: Preferowanym materiałem do oznaczeń jest surowica bez śladów hemolizy. Jest ona również rekomendowana przez IFCC.

Osocze: Krew pobranej na heparynę litową, K₂, K₃-EDTA.

Uwaga: Różnice w stopniu hemolizy wynikające z procedury pobierania materiału mogą prowadzić do rozbieżności wyników pomiędzy surowicą a osoczem.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

- Trwałość w surowicy:¹⁰
- 2 dni w temp. 20-25 °C
 - 7 dni w temp. 4-8 °C
 - 4 tyg. w temp. -20 °C
- Trwałość osocza pobranego na EDTA/heparynę:¹¹
- 2 dni w temp. 15-25 °C
 - 7 dni w temp. 2-8 °C
 - 4 tyg. w temp. (-15)-(-25) °C

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

NaCl Diluent 9 %, nr kat. 20756350322, ID systemowe 07 5635 0 do automatycznego rozcieńczania próbki. NaCl Diluent 9 % należy umieścić na wcześniej zdefiniowanej pozycji na odpowiednim statywie. W analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus pozostaje stabilny przez następane 4 tygodnie.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu COBAS INTEGRA 400 plus**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczny, poszukujący prostoliniowego odcinka krzywej
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	340/552 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	10/45-62
Jednostka	U/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	100 µL	-
Próbka	2.75 µL	2 µL
SR	20 µL	-
Objętość całkowita	124.75 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec zatwierdzonej metody referencyjnej IFCC Method for Creatine Kinase.⁸

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm U, Precinorm U plus, Precinorm CK-MB lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U, Precipath U plus, Precipath CK-MB* lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

*Nie do użycia w USA

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory COBAS INTEGRA automatycznie obliczają aktywność oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help (analizatory COBAS INTEGRA 400 plus).

Współczynnik przeliczeniowy: U/L x 0.0167 = µkat/L

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w ± 10 % wartości początkowej przy aktywności kinazy kreatynowej 140 U/L (2.34 µkat/L).

Żółtaczką:¹² Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przeciętne stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 µmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:¹² Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 100 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 62.1 µmol/L lub 100 mg/dL). Poziom interferencji może być zmienny i ściśle zależny od ilości erytrocytów.

Lipemia (Intralipid):¹² Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 1000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów. Próbki wysoce lipemiczne (L indeks > 1000) mogą powodować pojawienie się znacznika: "wysoka absorbanca" (high absorbance). Należy wykonać powtórne oznaczenie po automatycznym rozcieńczeniu próbki.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{13,14}

Cyjanokit (hydroksykobalamina) w stężeniu terapeutycznym interferuje z testem.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹⁵

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

7-2000 U/L (0.12-33.4 µkat/L)

Próbki o zwiększonej aktywności należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:11. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 11.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica oznaczalności oraz Granica wykrywalności

Granica próby ślepej = 7 U/L (0.12 µkat/L)

Granica oznaczalności = 7 U/L (0.12 µkat/L)

Granica wykrywalności = 7 U/L (0.12 µkat/L)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z n ≥ 60 pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności ilościowej to najniższe stężenie substancji analizowanej, mierzone w sposób powtarzalny przy precyzji wynoszącej 20 % WZ. Została wyliczona przez oznaczenia próbek kinazy kreatynowej o niskim stężeniu.

Wartości oczekiwane

Zakresy referencyjne w dużym stopniu zależą od rodzaju pacjentów i ich stanu klinicznego.

Według Kleina i wsp., dla ludzi zdrowych:¹⁶

CK	U/L	µkat/L
Mężczyźni	39-308	0.65-5.14
Kobiety	26-192	0.43-3.21

Wartości uzgodnione:¹⁷

CK	U/L	µkat/L
Mężczyźni	< 190	< 3.20
Kobiety	< 170	< 2.85

Wartości uzgodnione:¹⁷

CK-MB	U/L	µkat/L
Mężczyźni/kobiety	< 25	< 0.42

Zawał mięśnia sercowego: Istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo uszkodzenia mięśnia sercowego, gdy spełnione są następujące 3 warunki:¹⁸

	U/L	µkat/L
1 CK _{mężczyźni}	> 190	> 3.17
CK _{kobiety}	> 167	> 2.79
2 CK-MB	> 24	> 0.40
3 Aktywność CK-MB stanowi 6-25 % całkowitej aktywności CK.		

Według Tietz'a:¹⁹

CK	U/L	µkat/L
Dorośli mężczyźni > 19 lat	20-200	0.33-3.34
Dorośle kobiety > 19 lat	20-180	0.33-3.01

Zakres referencyjny według Kleina i wsp. został oparty na 95. percentylu w grupie zdrowych osób (202 mężczyzn i 217 kobiet) nie prowadzących intensywnych treningów sportowych.

W celu zapewnienia wysokiej czułości diagnostycznej w chorobach serca zaleca się stosowanie wartości referencyjnych opracowanych przez Tietz'a. Utraconą w ten sposób swoistość diagnostyczną można zrekompensować zastosowaniem innych testów: CK-MB i/lub troponiny T. W przypadku podejrzenia zawału mięśnia sercowego należy stosować się do propozycji strategii diagnostycznej, zawartej w dokumencie zgodności kardiologów europejskich i amerykańskich.²⁰

Jeżeli pomimo podejrzenia zawału mięśnia sercowego wartości pozostają poniżej podanych zakresów, może to świadczyć o świeżym zawałe. W takim przypadku należy powtórzyć oznaczenie po 4 godzinach.

Poziom CK u osób zdrowych różni się w zależności od stopnia aktywności fizycznej oraz rasy.^{19,21}

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Powtarzalność i precyzję pośrednią oznaczono w oparciu o próbki ludzkie i kontrole zgodnie z wymogami CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 (2 próbki w serii, 2 serie na dzień, przez 21 dni). Otrzymano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia U/L (µkat/L)	OS U/L (µkat/L)	WZ %
Surowica ludzka 1	22.1 (0.37)	0.9 (0.01)	3.9
Surowica ludzka 2	144 (2.40)	1.4 (0.02)	1.0
Surowica ludzka 3	494 (8.25)	4.6 (0.08)	0.9
Surowica ludzka 4	980 (16.4)	10 (0.2)	1.0
Surowica ludzka 5	1893 (31.6)	19 (0.3)	1.0
PCCC Multi 1*	162 (2.71)	1.5 (0.03)	0.9
PCCC Multi 2	311 (5.19)	2.9 (0.05)	0.9

Precyzja pośrednia	Średnia U/L (µkat/L)	OS U/L (µkat/L)	WZ %
Surowica ludzka 1	22.2 (0.37)	1.0 (0.02)	4.6
Surowica ludzka 2	145 (2.42)	1.9 (0.03)	1.3
Surowica ludzka 3	498 (8.31)	5.7 (0.10)	1.1
Surowica ludzka 4	980 (16.4)	12 (0.19)	1.2
Surowica ludzka 5	1893 (31.6)	22 (0.36)	1.1
PCCC Multi 1*	161 (2.69)	2.0 (0.03)	1.3
PCCC Multi 2	309 (5.16)	3.6 (0.06)	1.2

*PCCC = PreciControl ClinChem

Porównanie metod

Wartości kinazy kreatynowej w surowicy ludzkiej i osoczu uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus (y) porównano z uzyskanymi za pomocą odczynnika CKL w analizatorze COBAS INTEGRA 800 (x).

Ilość próbek (n) = 109

Passing/Bablok²²

$$y = 0.999x + 12.5 \text{ U/L}$$

$$r = 0.980$$

Regresja liniowa

$$y = 0.987x + 19.7 \text{ U/L}$$

$$r = 0.999$$

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 11.7 i 1819 U/L (0.20 i 30.4 µkat/L).

Literatura

- 1 Thomas L, ed. Labor und Diagnose, 8th ed. Bd 1:TH-Books Verlagsgesellschaft 2012.
- 2 Stein W. Laboratory Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. Darmstadt: GIT Verlag 1988;34-37.
- 3 Oliver IT. A spectrophotometric method for the determination of creatine phosphokinase and myokinase. Biochem J 1955;61:116-122.
- 4 Rosalki SB. An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination. J Lab Clin Med 1967;69:696-705.
- 5 Szasz G, Gruber W, Bernt E. Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions. Clin Chem 1976;22(5):650-656.
- 6 Standard method for the determination of creatine kinase activity. J Clin Chem Clin Biochem 1977;15:249-260.
- 7 Hørdler M, Elser RC, Gerhardt M, et al. Approved Recommendation on IFCC Methods for the Measurement of Catalytic Concentration of Enzymes. Part 7. IFCC Method for Creatine Kinase. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991;29:435-456.
- 8 Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 2. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Creatine Kinase. Clin Chem Lab Med 2002;40(6):635-642.

- 9 Klauke R, Schmidt E, Lorentz K. Recommendations for carrying out standard ECCLS procedures (1988) for the catalytic concentrations of creatine kinase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and γ-glutamyltransferase at 37 °C. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993;31:901-909.
- 10 Guder WG, Narayanan S, Wisser H, et al. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. Darmstadt: GIT-Verlag 1996.
- 11 Data on file at Roche Diagnostics.
- 12 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 13 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 14 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 15 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 16 Klein G, Berger A, Bertholf R, et al. Abstract: Multicenter Evaluation of Liquid Reagents for CK, CK-MB and LDH with Determination of Reference Intervals on Hitachi Systems. Clin Chem 2001;47:Suppl. A30.
- 17 Thomas L, Müller M, Schumann G, et al. Consensus of DGKL and VDGH for interim reference intervals on enzymes in serum. J Lab Med 2005; 29(5):301-308.
- 18 Stein W. Strategie der klinischen-chemischen Diagnostik des frischen Myokardinfarktes. Med Welt 1985;36:572-577.
- 19 Wu AHB, editor. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th edition. St. Louis (MO): Saunders Elsevier 2006;306-307.
- 20 Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000;21:1502-1513.
- 21 Black HR, Quallich H, Gareleck CB. Racial differences in serum creatine kinase levels. Am J Med 1986;81:479-487.
- 22 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu dotyczącego bezpieczeństwa i działania można znaleźć tutaj:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbol

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT

Zawartość zestawu



Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu

GTIN

Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

0007190794190COINV2.0

CK

Kinaza kreatynowa

CE 0123



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

+800 5505 6606



cobas[®]
Enzymy

Dystrybucka w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
04810716 190	Creatinine Jaffé Gen.2 (700 testów)	ID systemowe 07 6928 2	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
03121313 122	Precinorm PUC (4 x 3 mL)	ID systemowe 07 6756 5	
03121291 122	Precipath PUC (4 x 3 mL)	ID systemowe 07 6757 3	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test CRJ2U, ID testu 0-546

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania kreatyniny w moczu w analizatorach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5}

Przewlekła niewydolność nerek to występujący na całym świecie problem, niosący poważne ryzyko zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe i spowodowanej nimi umieralności. Obecnie przewlekła choroba nerek definiowana jest jako uszkodzenie nerek, gdy wskaźnik przesączania kłębkowego (GFR) wynosi mniej niż 60 mL/min na 1.73 m² przez co najmniej 3 miesiące, bez względu na przyczynę.

Oznaczenia kreatyniny w surowicy i osoczu są najczęściej wykonywanymi testami oceniającymi wydolność nerek. Kreatynina jest produktem rozpadu fosforanu kreatyniny w mięśniach i zazwyczaj produkowana jest przez organizm w stałym tempie (w zależności od masy mięśniowej). Jest filtrowana w kłębuszkach i w warunkach prawidłowych nie dochodzi do jej zwrotnego wchłaniania w kanalikach w znaczącej ilości. Mała, lecz istotna ilość jest aktywnie wydzielana.

W związku z tym, że wzrost stężenia kreatyniny we krwi występuje dopiero przy znacznym uszkodzeniu nefronów, nie jest ona przydatna w określaniu wczesnych stadiów choroby nerek. Parametrem znacznie bardziej czułym i o większej wartości predykcyjnej jest ocena tempa przesączania kłębuszkowego (GFR) uzyskiwana za pomocą oznaczenia klirensu kreatyniny, polegającego na wyliczeniu stosunku stężenia kreatyniny w moczu i surowicy lub osoczu do tempa przepływu moczu. Do wykonania oznaczeń niezbędna jest zbiórka moczu w ściśle określonym czasie (zazwyczaj 24 h) oraz próbka krwi. W związku z tym, że dobowy zbiórka moczu może być obciążona błędami, podjęto próby obliczenia GFR z uwzględnieniem wykresu stężenia kreatyniny w surowicy lub osoczu. Wśród wielu wzorów najczęściej stosowane są 2 wzory: Cockrofta - Gaulta i wzór MDRD, oparty na wynikach przeprowadzonych badań. Podczas gdy pierwsza formuła została opracowana na podstawie wyników stężenia kreatyniny uzyskiwanych konwencjonalną metodą Jaffégo, to w nowszej wersji drugiej formuły użyto wyniki kreatyniny uzyskane metodą standaryzowaną do IDMS. Obydwa wzory mogą być stosowane u dorosłych. U dzieci stosuje się wzór Schwartza.^{6,7,8,9}

Monitorowanie dializy nerkowej i pomiary kreatyniny, dodatkowo oprócz przydatności w diagnostyce i leczeniu chorób nerek stosowane są do wyliczania frakcyjnego wydzielania innych składników moczu (np. albumin, α-amylazy). Opisano wiele metod oznaczania kreatyniny. Są to głównie zautomatyzowane testy stosowane w laboratoriach, np. metoda Jaffégo z kwasem pikrynowym w środowisku alkalicznym w różnych modyfikacjach lub testy enzymatyczne.

Zasada pomiaru^{10,11,12}

Kinetyczny test kolorymetryczny oparty jest na metodzie Jaffégo. W alkalicznym środowisku powstaje żółto-czerwony kompleks pikrynianu. Ilość powstałego barwnika jest wprost proporcjonalna do stężenia kreatyniny w próbce.

kreatynina + kwas pikrynowy $\xrightarrow{\text{pH zasadowe}}$ żółto-czerwony kompleks

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Wodorotlenek potasu: 900 mmol/L; fosforan: 135 mmol/L; pH ≥ 13.5

SR Kwas pikrynowy: 38 mmol/L; pH 6.5; niereaktywny bufor

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Niebezpieczeństwo**

H314 Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

EUH 001 W stanie suchym substancja wybuchowa.

Zapobieganie:

P280 Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy.

W razie kontaktu:

P301 + P330 + P331 W PRZYPADKU POŁKNIECIA: Wypłukać usta. NIE wywoływać wymiotów.

P303 + P361 + P353 JEŚLI NA SKÓRĘ (lub włosy): Natychmiast zdjąć zanieczyszczoną odzież. Spłukać ręce wodą.

P304 + P340 W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: Wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić warunki do odpoczynku w pozycji umożliwiającej swobodne oddychanie.

P305 + P351 + P338 W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO OCZU: Ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są i można je łatwo usunąć. Nadal płukać.

P310 Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUCI /lekarzem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA: 1-800-428-2336

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 15-25 °C

Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c pack**

Na pokładzie w temp. 10-15 °C

8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału¹³

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Mocz należy zbierać bez konserwantów. Jeśli mocz należy pobierać z konserwantami dla innych oznaczanych substancji, można użyć w tym celu tylko kwasu solnego (14 do 47 mmol/L moczu, np. 5 mL 10 % HCl lub 5 mL 30 % HCl na litr moczu) lub kwasu borowego (81 mmol/L, np. 5 g na litr moczu).

Próbki moczu są wstępnie automatycznie rozcieńczane wodą przez analizator w stosunku 1:25 (1 + 24).

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbek, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność bez konserwantów:¹⁴

2 dni w temp. 15-25 °C

6 dni w temp. 2-8 °C

6 mies. w temp. (-15)-(-25) °C

Stabilność z konserwantami:

3 dni w temp. 15-25 °C

8 dni w temp. 2-8 °C

3 tyg. w temp. (-15)-(-25) °C

Oświadczenia dotyczące stabilności próbek oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla moczu**Definicja testu**

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczna
Kierunek reakcji	Rosnąca
Długość fali A/B	512/583 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	40/49
Rodzaj reakcji	D-R1-S-SR
Współczynnik rozcieńczenia wstępnego	25
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	13 µL	71 µL
Próbka	10 µL	20 µL
SR	17 µL	16 µL
Objętość całkowita	147 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Po zmianie zestawu cobas c pack , co każde 7 dni oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec ID-MS.^{a)}

Dla użytkowników w USA metoda standaryzowana wobec pierwotnego materiału referencyjnego (SRM^{b)} 914 i SRM 967 (ID/MS).

a) Rozcieńczenie izotopowe/spektrometria masowa

b) Standardowy Materiał Referencyjny

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm PUC
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath PUC
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: mmol/L \times 11.3 = mg/dL

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w zakresie decyzyjnym kreatyniny u dorosłych (20 mmol/L w moczu) w granicach \pm 10 % wartości początkowej.

Żółtaczka: Brak istotnej interferencji do stężenia bilirubiny wynoszącego 855 μ mol/L lub 50 mg/dL.

Hemoliza: Brak istotnej interferencji do stężenia hemoglobiny 683 μ mol/L lub 1100 mg/dL.

Glukoza: Brak istotnej interferencji do stężenia glukozy wynoszącego 117 mmol/L (2100 mg/dL).

Urobilinogen: Brak istotnej interferencji do stężenia urobilinogenu wynoszącego 676 μ mol/L (40 mg/dL).

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.¹⁵ Wyjątek: Hydroksokobalamina (Cyjanokit) może spowodować otrzymanie wyników fałszywie zaniżonych.

Kryterium: Odzysk w \pm 10 % wartości początkowej przy stężeniu kreatyniny wynoszącym 2500 μ mol/L (28.3 mg/dL).

Mocznik: Brak istotnej interferencji do stężenia mocznika wynoszącego 2100 mmol/L (12612 mg/dL).

Wysokie stężenie kwasu homogentyzynowego w próbkach moczu prowadzi do uzyskania fałszywych wyników.

Obecność ciał ketonowych może spowodować sztucznie zawyżenie wyniku w moczu.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹⁶

Ocena wskaźnika filtracji kłębkowej (Glomerular Filtration Rate GFR) na podstawie wzoru Schwartza może dawać zawyżone wyniki.¹⁷

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

0.027-32.5 mmol/L (0.31-367 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:4. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Ponów są automatycznie mnożone przez współczynnik 4.

Dolna granica pomiaru

Dolna granica pomiaru testu:
0.027 mmol/L (0.31 mg/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 30).

Wartości oczekiwane1. mocz poranny¹⁸

Kobiety 2.47-19.2 mmol/L (28-217 mg/dL)

Mężczyźni 3.45-22.9 mmol/L (39-259 mg/dL)

Mocz z dobowej (24 godz.) zbiórki¹⁹

Kobiety 7-14 mmol/24 godz. (740-1570 mg/24 godz.)

Mężczyźni 9-21 mmol/24 godz. (1040-2350 mg/24 godz.)

Klirens kreatyniny^{19,20} 71-151 mL/min

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności i precyzji pośredniej (2 próbki w oznaczeniu, 2 ozn. na dzień, przez 20 dni). Uzyskano następujące wyniki:

	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	2.16 mmol/L (24.4 mg/dL)	19.1 mmol/L (216 mg/dL)
Powtarzalność WZ	1.4 %	0.8 %
Wartość średnia precyzji WZ	2.5 %	1.6 %

Porównanie metod

Porównano wyniki oznaczeń kreatyniny w moczu przy użyciu analizatora COBAS INTEGRA 700 i odczynnika COBAS INTEGRA Creatinine Jaffé Gen.2 (y), z oznaczeniami wykonanymi przy użyciu dostępnych na rynku odczynników do oznaczania kreatyniny w innym analizatorze chemii klinicznej (x). Próbki oznaczano podwójnie. Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach. Ilość próbek (n) = 150

Inny analizator

Passing/Bablok²¹

y = 1.04x - 0.01 mmol/L

t = 0.963

OS (md 95) = 0.388

Regresja liniowa

y = 1.04x + 0.02 mmol/L

r = 0.999

Sy.x = 0.241

Stężenia próbek mieściły się w granicach 2.0 i 21.9 mmol/L (22.6 i 247 mg/dL).

Literatura

- Thomas C, Thomas L. Labordiagnostik von Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege. In: Thomas L, ed. Labor und Diagnose, 6th ed. Frankfurt/Main: TH-Books 2005;520-585.
- Lamb E, Newman DJ, Price CP. Kidney function tests In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. St.Louis, MO: Elsevier Saunders 2006;797-835.
- <http://www.kidney.org/>
- <http://www.nkdep.nih.gov/>
- Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. Ann Clin Biochem 2005;42:321-345.
- Miller WG. Editorial on Estimating glomerular filtration rate. Clin Chem Lab Med 2009;47(9):1017-1019.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009;20:629-637.
- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1832-1843.
- Staples A, LeBlond R, Watkins S, et al. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. Pediatr Nephrol 2010 Jul 22;25:2321-2326.
- Jaffé M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. Z Physiol Chem 1886;10:391-400.

- 11 Fabiny DL, Ertinghausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem Clin Chem. 1971;17:696-700.
- 12 Bartels H, Böhmer M. Micro-determination of creatinine. Clin Chim Acta 1971;32:81-85.
- 13 Guder WG, Narayanan S, Wisser H, et al. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. Darmstadt: GIT-Verlag 1996.
- 14 Guder W, Fonseca-Wollheim W, Ehret W, et al. Die Qualität Diagnostischer Proben, 6. Aufl. Heidelberg: BD Diagnostics, 2009.
- 15 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 16 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 17 Filler G, Priem F, Lepage N, et al. β -Trace Protein, Cystatin C, β 2-Microglobulin, and Creatinine Compared for Detecting Impaired Glomerular Filtration Rates in Children. Clin Chem 2002;48:729-736.
- 18 Mazzachi BC, Peake MJ, Ehrhardt V. Reference Range and Method Comparison Studies for Enzymatic and Jaffé Creatinine Assays in Plasma and Serum and Early Morning Urine. Clin Lab 2000;53-55.
- 19 Junge W, Wilke B, Halabi A, et al. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffé method. Clin Chim Acta 2004;344:137-148.
- 20 Wuyts B, Bernard D, van den Noortgate N, et al. Reevaluation of Formulas for Predicting Creatinine Clearance in Adults and Children Using Compensated Creatinine Methods. Clin Chem 2003;49:1011-1014.
- 21 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.



Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
→	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.
© 2020, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Dystrybucka w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
07876033 190	Tina-quant C-Reactive Protein IV (250 testów)	ID systemowe 07 7607 6	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
11355279 216	Calibrator f.a.s. Proteins (5 x 1 mL)	ID systemowe 07 6557 0	
11355279 160	Calibrator f.a.s. Proteins (5 x 1 mL, dla USA)	ID systemowe 07 6557 0	
20766321 322	CRP T Control N (5 x 0.5 mL)	ID systemowe 07 6632 1	
10557897 122	Precinorm Protein (3 x 1 mL)	ID systemowe 07 9105 9	
10557897 160	Precinorm Protein (3 x 1 mL, dla USA)	ID systemowe 07 9105 9	
11333127 122	Precipath Protein (3 x 1 mL)	ID systemowe 07 9106 7	
11333127 160	Precipath Protein (3 x 1 mL, dla USA)	ID systemowe 07 9106 7	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	
20756350 322	NaCl Diluent 9 % (6 x 22 mL)	ID systemowe 07 5635 0	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test CRP4, ID testu 0-279

Zastosowanie

Test immunoturbidymetryczny do ilościowego oznaczania in vitro CRP w surowicy ludzkiej i osoczu w systemach COBAS INTEGRA 400 plus.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Białko C-reaktywne jest klasycznym białkiem ostrej fazy, pojawiającym się w stanach zapalnych. Syntetyzowane jest w wątrobie i składa się z pięciu jednakowych łańcuchów polipeptydowych tworzących pięć podjednostek o masie cząsteczkowej 105000 Daltonów. CRP jest najbardziej czułym spośród białek ostrej fazy, a jego stężenie gwałtownie wzrasta w toku procesów zapalnych. Cząstka CRP aktywuje dopełniacz na drodze klasycznej. Wzrost CRP często wyprzedza inne objawy kliniczne, jak np. gorączkę. U osób zdrowych CRP występuje w ilościach śladowych nie przekraczając 5 mg/L. Po rozpoczęciu odpowiedzi ostrej fazy stężenie CRP w surowicy wzrasta bardzo szybko. Wzrost zaczyna się już po 6 do 12 godz., a wartości maksymalne osiągane są po 24 do 48 godzin. Stężenie powyżej 100 mg/L kojarzone jest z bardzo silną stymulacją, taką jak poważny uraz lub ciężkie zakażenie (sepsa). Produkcja CRP może być nieco mniejsza u pacjentów chorych na choroby wątroby. Pomiar stężenia CRP wykorzystywany jest do wykrywania procesów zapalnych w organizmie z wyjątkiem pewnych rodzajów stanów zapalnych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty (SLE = Systemic Lupus Erythematosus) czy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (Colitis ulcerosa), do monitorowania antybiotykoterapii, wykrywania infekcji wewnętrznych powstających na skutek przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego,

różnicowania między aktywnymi i nieaktywnymi formami choroby powikłanej infekcją np. u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub SLE, monitorowania przebiegu choroby reumatycznej i oceny leczenia przeciwzapalnego, wykrywania wczesnego etapu powikłań pooperacyjnych, takich jak zakażenia ran, zakrzepica czy zapalenia płuc oraz do różnicowania między zakażeniem a odrzuceniem przeszczepu szpiku kostnego. Pooperacyjne monitorowanie stężenia CRP może pomóc w rozpoznaniu nieoczekiwanych komplikacji (długotrwałe wysokie lub narastające stężenie). Pomiar zmian stężenia CRP dostarcza użytecznych informacji diagnostycznych o tym, jak ostry i poważny jest toczący się proces chorobowy. Pozwala również na ocenę etiologii choroby. Utrzymujący się wysoki poziom CRP w surowicy zazwyczaj rokuje poważnie, świadcząc o obecności niekontrolowanej infekcji.

Zasada pomiaru^{9,10}

Metoda immunoturbidymetryczna wzmocniona cząstkami lateksu.

Ludzkie CRP aglutynuje z cząstkami lateksu opłaszczonymi przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko ludzkiej CRP. Agregaty oznacza się metodą immunoturbidymetryczną.

Odczynniki – roztwory robocze

R1 Bufor TRIS^{a)}; bufor zawierający albuminy surowicy wołowej; konserwanty

SR Cząstki lateksu w buforze glicynowym, opłaszczone przeciwciałami anti-CRP (mysie), immunoglobuliny (mysie); konserwant.

a) TRIS = Tris(hydroksymetylo)-aminometan

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z europejskimi wytycznymi 1999/45/EC, w następujący sposób:

**Ostrzeżenie**

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS. Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA: 1-800-428-2336

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Wszystkie nowe (nie przeklute) kasety **cobas c pack** przed umieszczeniem w analizatorze należy wymieszać w mieszalniku do kaset przez 1 minutę. Wszystkie używane kasety **cobas c pack** muszą być wymieszane w ten sam sposób na początku każdego tygodnia (raz w tygodniu).

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c pack**

Na pokładzie w temp. 10-15 °C 12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA, K₃-EDTA

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencji.

Stabilność w surowicy i osoczu krwi pobranej na heparynę litową: 2 tyg. w temp. 15-25 °C
3 tyg. w temp. 2-8 °C
12 mies. w temp. -20 ± 5 °C

Stabilność w osoczu krwi pobranej na K₂- i K₃-EDTA: 1 dzień w temp. 15-25 °C
3 tyg. w temp. 2-8 °C
12 mies. w temp. -20 ± 5 °C

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

NaCl Diluent 9 %, nr kat. 20756350322, ID systemowe 07 5635 0 do automatycznego późniejszego rozcieńczenia próbki i rozcieńczeń seryjnych kalibratora. NaCl Diluent 9 % należy umieścić na wcześniej zdefiniowanej pozycji na odpowiednim statywie. W analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus pozostaje stabilny przez następne 4 tygodnie.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A	552 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	T0/47
Efekt nadmiaru antygenu	> 1200 mg/L (> 11424 nmol/L lub > 120 mg/dL)
Kontrola nadmiaru antygenu	Brak
Jednostka	mg/L

Parametry pipetowania

R1	150 µL	Rozcieńczalnik (H ₂ O)
Próbka	2 µL	10 µL
SR	48 µL	14 µL

Objętość całkowita 224 µL

Kalibracja

Kalibrator Calibrator f.a.s. Proteins
 Tryb kalibracji Nieliniowa
 Powtórzenie kalibracji Zalecana w duplikacie
 Częstotliwość kalibracji Pełna kalibracja
 - po zmianie serii
 - po upływie 3 tygodni na pokładzie analizatora
 - jak również zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Metoda wystandaryzowana wobec referencyjnego preparatu IRMM w surowicy ludzkiej (Institute for Reference Materials and Measurements) ERM-DA474/IFCC.¹¹

Kontrola Jakości

Zakres referencyjny Precinorm Protein lub PreciControl ClinChem Multi 1
 Zakresy wartości nieprawidłowych Precipath Protein lub PreciControl ClinChem Multi 2
 Częstotliwość kontroli Zalecana co 24 godz.
 Sekwencja kontroli Definiowana przez użytkownika
 Kontrola po kalibracji Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynniki przeliczeniowe:	mg/L × 9.52 = nmol/L	mg/dL × 95.2 = nmol/L
	mg/L × 0.1 = mg/dL	mg/dL × 10 = mg/L
	mg/dL × 0.01 = g/L	g/L × 100 = mg/dL

Ograniczenia – substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w zakresie ± 0.5 mg/L (4.76 nmol/L) wartości początkowych dla próbek ≤ 5.0 mg/L (47.6 nmol/L) oraz w ± 10 % dla próbek > 5 mg/L.

Żółtaczka:¹² Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 60 mg/dL lub 1026 µmol/L).

Hemoliza:¹² Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 622 µmol/L lub 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹² Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 1000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Czynnik reumatoidalny: Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do poziomu 1200 IU/mL.

Immunoglobuliny: Brak znaczącej interferencji ze strony immunoglobulin do stężenia wynoszącego 50 g/L (334 µmol/L) (symulowanego ludzkimi immunoglobulinami G).

Efekt nadmiaru antygeny: Do stężenia CRP wynoszącego 1200 mg/L (11424 nmol/L) nie otrzymano zafałszowanych wyników.

Przeprowadzono testy in vitro dla najczęściej stosowanych leków. Dodatkowo sprawdzono leki specjalistyczne. Spośród nich interferencje powodowała następująca substancja:

Substancja	Brak istotnej interferencji do
Tykarcylina	225 mg/L

Interferencje leków oznaczane są na podstawie zaleceń podanych w wytycznych CLSI EP07 i EP37 i innej opublikowanej literaturze. Nie scharakteryzowano skutków stężeń przekraczających te zalecenia.

Tak jak w przypadku innych testów z zastosowaniem przeciwciał mysich, występuje możliwość interferencji ze strony ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA) w próbce, co może spowodować fałszywie zanizone wyniki oznaczeń.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹³

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

0.6-350 mg/L (5.7-3332 nmol/L)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:2. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 2.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 0.2 mg/L (1.9 nmol/L)

Granica wykrywalności = 0.3 mg/L (2.9 nmol/L)

Granica oznaczalności = 0.6 mg/L (5.7 nmol/L)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdują się z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu.

Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności to najniższe stężenie substancji analizowanej, mierzone w sposób powtarzalny przy błędzie całkowitym wynoszącym 20 %. Została wyliczona przez oznaczenia próbek białka C-reaktywnego o niskich stężeniach.

Wartości oczekiwane

Uzgodnione zakresy wartości referencyjnych dla dorosłych:¹⁴ < 5 mg/L (< 47.6 nmol/L)

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z wymogami CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5-A3 dla powtarzalności (n = 84) i precyzji pośredniej (2 próbki w serii, 2 serie na dzień, przez 21 dni). Otrzymano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia mg/L (nmol/L)	OS mg/L (nmol/L)	WZ %
CRP T Control N	3.66 (34.8)	0.0586 (0.558)	1.6
Precinorm Protein	9.72 (92.5)	0.138 (1.31)	1.4
Precipath Protein	55.5 (528)	0.978 (9.31)	1.8
Surowica ludzka 1	1.33 (12.7)	0.0451 (0.429)	3.4
Surowica ludzka 2	4.74 (45.1)	0.0781 (0.744)	1.6
Surowica ludzka 3	88.8 (845)	2.43 (23.1)	2.7
Surowica ludzka 4	184 (1752)	6.49 (61.8)	3.5
Surowica ludzka 5	324 (3084)	10.0 (95.2)	3.1

Precyzja pośrednia	Średnia mg/L (nmol/L)	OS mg/L (nmol/L)	WZ %
CRP T Control N	3.66 (34.8)	0.0890 (0.847)	2.4
Precinorm Protein	9.67 (92.1)	0.224 (2.13)	2.3
Precipath Protein	55.5 (528)	1.31 (12.5)	2.4
Surowica ludzka 1	1.33 (12.7)	0.0586 (0.558)	4.4
Surowica ludzka 2	4.66 (44.4)	0.106 (1.01)	2.3
Surowica ludzka 3	88.8 (845)	3.27 (31.1)	3.7
Surowica ludzka 4	179 (1704)	8.31 (79.1)	4.6
Surowica ludzka 5	324 (3084)	13.9 (132)	4.3

Porównanie metod

Wartości CRP w surowicy ludzkiej i osoczu uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus (y) porównano z uzyskanymi za pomocą testu C-Reactive Protein (Latex) w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus (x).

Ilość próbek (n) = 110

Passing/Bablok ¹⁵	Regresja liniowa
$y = 1.01x + 0.0128 \text{ mg/L}$	$y = 0.972x + 0.941 \text{ mg/L}$
$r = 0.991$	$r = 0.998$

Stężenia próbek mieściły się w zakresie 1.14 i 199 mg/L (10.9 i 1894 nmol/L).

Wartości CRP w surowicy ludzkiej i osoczu uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus (y) porównano z uzyskanymi za pomocą podobnego odczynnika w analizatorze **cobas c 501** (x).

Ilość próbek (n) = 125

Passing/Bablok ¹⁵	Regresja liniowa
$y = 1.01x + 0.0724 \text{ mg/L}$	$y = 1.02x + 0.354 \text{ mg/L}$
$r = 0.992$	$r = 0.999$

Stężenia próbek mieściły się w zakresie 0.800 i 344 mg/L (7.62 i 3275 nmol/L).

Literatura

- Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer Verlag 1995:234-236.

- Thomas L. Labor und Diagnose, 7. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2008;1010-1021.
- Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th ed. Pa: WB Saunders Co 2001;332-333.
- Thomas L, Messenger M. Pathobiochemie und Labordiagnostik der Entzündung. Lab med 1993;17:179-194.
- Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. Pathology 1991;23:118-124.
- Wasunna A, Whitelaw A, Gallimore R, et al. C-reactive protein and bacterial infection in preterm infants. Eur J Pediatr 1990 Mar;149(6):424-427.
- Vergis N. Should CRP be used as a marker of infection in patients with liver cirrhosis? Clin Lab Int 2007;6:12-13.
- Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: a comparison between patients with and without liver dysfunction. Intensive Care Medicine 2006;32:1344-1351.
- Price CP, Trull AK, Berry D, et al. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. J Immunol Methods 1987;99:205-211.
- Eda S, Kaufmann J, Roos W, et al. Development of a New Microparticle-Enhanced Turbidimetric Assay for C-reactive Protein with Superior Features in Analytical Sensitivity and Dynamic Range. J Clin Lab Anal 1998;12:137-144.
- Auclair G, Zegers I, Charoud-Got J, et al. CERTIFICATION REPORT. The Certification of the Mass Concentration of C-Reactive Protein in Human Serum. Publications Office of the European Union, 2011. <http://www.jrc.ec.europa.eu/>
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Dati F, Schumann G, Thomas L, et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470). Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:517-520.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnej ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

0107876033190COINV2.0

CRP4

Tina-quant C-Reactive Protein IV

cobas[®]
Białka specyficzne

 0123



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

+800 5505 6606



Dystrybucka w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF			SYSTEM
08836981190	08836981500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 2150
 Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer kodu aplikacji: 503

Zastosowanie

Test Elecsys Anti-HCV II jest jakościowym testem wykorzystywanym w diagnostyce in vitro służącym do wykrywania przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV) w ludzkiej surowicy i osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach **cobas e**.

Aprobata odnośnych władz

Test zgodnie z dyrektywą 98/79/EC został oznaczony znakiem CE. Wiarygodność testu sprawdzono i potwierdzono za pośrednictwem jednostki notyfikowanej zgodnie ze wspólnymi specyfikacjami technicznymi (CTS) pod kątem potrzeb diagnostycznych oraz do badań przesiewowych krwi pobranej od dawców krwi, ponadto - zgodnie z zaleceniami Instytutu Paula-Ehrlicha (PEI),¹ do badania próbek krwi pobranych ze zwłok (próbki pobrane pośmiertnie, po zatrzymaniu pracy serca).

Podsumowanie

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), zidentyfikowany po raz pierwszy w 1989 roku, należy do rodziny Flaviviridae i ma genom w postaci jednociowego RNA o dodatniej polarności, który koduje 3 białka strukturalne (kapsyd, otoczka 1 i 2) oraz 7 białek niestrukturalnych (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).^{2,3,4,5} Dotychczas zidentyfikowano 90 podtypów, wśród których wyróżniono 8 genotypów.⁶ Globalnie genotyp 1 występuje najczęściej i przyczynia się do 46 % wszystkich zakażeń – następny pod względem ilości zakażeń jest genotyp 3 (22 %) oraz genotypy 2 i 4 (po 13 %).⁷

Oszacowano, że łączna globalna seroprevalencja przeciwciał przeciwko HCV (oznaczających ekspozycję na HCV w przeszłości) wynosi 1.6 %, co odpowiada około 115 milionom zakażeń w przeszłości.⁷ Ustalono, że prewalencja z dodatnim wynikiem RNA wirusa HCV oznaczającym aktywne zakażenie HCV, wynosi 1 %, co odpowiada 71.1 miliona zakażeń z wirusami.⁸ Co roku dochodzi do 1.7 miliona nowych zakażeń.⁹ W skali całego świata prewalencja zakażeń wirusem HCV wykazuje znaczne różnicowanie. Regionami, w których te zakażenia są najczęstsze, są Europa Wschodnia, Afryka Północna i Azja Środkowa, przy czym najwyższy wskaźnik zakażeń występuje w krajach, w których obecnie lub w przeszłości zakażenia miały pochodzenie jatrogenne lub wynikały ze sposobu leczenia.

Przenoszenie wirusa HCV odbywa się na skutek przezskórnej ekspozycji na krew, produkty krwiopochodne lub narządy od osoby zakażonej. W regionach rozwiniętych, w których od wielu lat działają programy przesiewowego badania dawców krwi, główną drogą przenoszenia wirusa HCV jest dożylnie stosowanie leków. W regionach mniej rozwiniętych głównymi drogami przenoszenia są leczenie z użyciem niesterylnego sprzętu oraz krew niepoddana badaniom przesiewowym.^{5,8,9}

Zakażenie wirusem HCV może prowadzić do ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby. Około 70-85 % przypadków zakażeń wirusem HCV rozwija się do postaci choroby przewlekłej – w zależności od płci, wieku, grupy etnicznej i stanu odporności pacjenta.^{2,3,4,5,9} W przypadku zakażeń ostrych średni okres inkubacji trwa 6-7 tygodni, podczas którego u 70-85 % pacjentów nie występują żadne objawy; u pozostałych w tym okresie obserwowane są objawy nieswoiste i żółtaczka. Objawy utrzymują się przez kilka tygodni, po czym ustępują samoistnie u 15-30 % pacjentów.^{2,3,4,5,9,10} Pacjenci, u których zakażenie wirusem HCV przyjmuje formę przewlekłą, rzadziej wykazują objawy, ale mogą u nich wystąpić długotrwałe powikłania. U 20 % pacjentów nieleczonych rozwija się marskość wątroby, a u ułamka tych pacjentów może wystąpić rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC). Z powodu zakażenia wirusem HCV na całym świecie co roku umiera 400000 pacjentów.^{5,11,12} Terapie skojarzone obejmujące stosowanie zaawansowanych, wysoko

skutecznych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. Direct-Acting Antiviral, DAA) pozwalają wyleczyć ponad 95 % pacjentów.¹²

Zakażenie HCV można wykryć, oznaczając w próbkach surowicy lub osocza pacjenta aktywność aminotransferazy alaninowej (ang. alanine aminotransferase, ALT), mierząc ilość przeciwciał swoistych dla HCV (anty-HCV), ilość RNA wirusa HCV i/lub antygenów wirusa. W ten sposób można również ustalić, czy zakażenie jest ostre, czy przewlekłe.^{5,11,13} Wytyczne międzynarodowe zalecają wstępne badania przesiewowe w postaci testów na obecność przeciwciał anti-HCV. W przypadku wyniku dodatniego zalecane są dalsze badania polegające na oznaczeniu ilości RNA wirusa HCV lub antygenów wirusa HCV jako markerów aktywnego zakażenia.^{3,14,15,16}

Test Elecsys Anti-HCV II jest testem trzeciej generacji.^{17,18} W celu oznaczenia poziomów przeciwciał anti-HCV test Elecsys Anti-HCV II wykorzystuje peptydy i białka rekombinowane reprezentujące kapsyd wirusa HCV oraz antygeny NS3 i NS4.

Zasada pomiaru

Sandwicz. Całkowity czas oznaczenia: 18 min.

- 1 inkubacja: 50 µL próbki, 55 µL odczynnika zawierającego biotynylowane antygeny swoiste dla HCV i 55 µL odczynnika zawierającego antygeny swoiste dla HCV oznakowane kompleksem rutenu^{a)} reagują tworząc kompleks typu sandwicz.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki wyliczane są automatycznie przy użyciu oprogramowania Elecsys, poprzez porównanie sygnału elektrochemiluminescencyjnego próbki z wartością sygnału odciążenia otrzymaną uprzednio poprzez kalibrację.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Opakowanie z odczynnikiem (M, R1, R2) jest oznakowane jako A-HCV II.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 butelka 6.5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną, 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Swoiste antygeny HCV znakowane biotyną (szary korek), 1 butelka, 18 mL:
Biotynylowane swoiste antygeny HCV, bufor HEPES^{b)}, pH 7.4; konserwant.
- R2 Swoiste antygeny HCV znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 butelka, 18 mL:
swoiste antygeny HCV znakowane kompleksem rutenu ≥ 0.3 mg/L, bufor HEPES, pH 7.4; konserwant.

b) HEPES = Kwas [4-(2-hydroksyetylo)-piperazyno]-etano siarkowy

- A-HCV II Cal1 Kalibrator ujemny 1 (biały korek), 2 butelki 1.3 mL każda:
Surowica ludzka; konserwant.
- A-HCV II Cal2 Kalibrator dodatni 2 (czarny korek), 2 butelki 1.3 mL każda:
Surowica ludzka dodatnia pod względem przeciwciał anti-HCV; konserwant. Niereaktywna dla HBsAg, anti-HIV 1/2.

Zalecenia i środki ostrożności

Przeznaczone wyłącznie do celów diagnostyki in vitro. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami. Wszelkie odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. Karta charakterystyki produktu dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

H319 Działa drażniąco na oczy.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P280 Należy nosić rękawice ochronne/ okulary/ zabezpieczenie twarzy.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P337 + P313 W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Wszelkie produkty pochodzenia ludzkiego powinny być uważane za potencjalnie zakaźne.

Wszelkie produkty pochodzące z krwi ludzkiej zostały przygotowane wyłącznie z krwi dawców, u których indywidualne badania na obecność HBsAg i przeciwciał anti-HCV (tylko A-HCV II Cal1) i anti-HIV dały wynik ujemny.

Metody zastosowane do tych badań zostały zatwierdzone przez FDA lub została potwierdzona ich zgodność z wytycznymi Dyrektywy Europejskiej 98/79/EC, Aneks II, Lista A.

Surowica zawierająca przeciwciała anti-HCV (A-HCV II Cal2) została inaktywowana za pomocą β -propiolaktonu i promieniowania UV.

Ze względu na to, że żaden test nie może wykluczyć ryzyka infekcji z absolutną pewnością, wszelkie materiały należy traktować z taką samą ostrożnością, jak próbki pobrane od pacjentów. W przypadku bezpośredniego kontaktu należy stosować się do wytycznych opracowanych przez odpowiednie działy służby zdrowia.^{19,20}

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Test Elecsys Anti-HCV II jest testem zachowującym czułość nawet po znacznym rozcieńczeniu próbki pacjenta. Podczas wstępnych czynności analitycznych należy uważać, aby nie doszło do krzyżowego zanieczyszczenia próbek.

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki zawarte w zestawie są gotowe do użycia i kompatybilne z systemem.

Analizator **cobas e 411**: Kalibratory można pozostawiać na pokładzie analizatora jedynie podczas kalibracji w temp. 20-25 °C. Po użyciu należy je jak najszybciej zamknąć i przechowywać pionowo w temp. 2-8 °C.

Z powodu możliwości parowania nie należy wykonywać więcej niż 5 kalibracji przy użyciu jednego zestawu butelek.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Jeżeli cała objętość kalibratora nie jest niezbędna do kalibracji w analizatorach, należy przełączyć alikwoty gotowych do użycia kalibratorów do pustych butelek zamykanych korkiem (CalSet Vials). Na te dodatkowe butelki należy nakleić dostarczone etykiety. Przechowywać alikwoty do późniejszego użycia w temperaturze 2-8 °C.

Wykonać **tylko jedną** procedurę kalibracji na każdą porcję (aliquot).

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Należy pamiętać, że w przypadku analizatorów **cobas e 602**: Zarówno etykieta na fiolce, jak i etykiety dodatkowe (jeśli są dostępne) zawierają 2 różne kody kreskowe. Korek fiolki należy przekręcić o 180° do pozycji prawidłowej, w której znajdujący się pomiędzy żółtymi oznakowaniami kod kreskowy może być odczytany przez system. Fiolkę należy umieścić w analizatorze w zwykły sposób.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność zestawu odczynników	
nieotwarte w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po pierwszym otwarciu w temp. 2-8 °C	8 tyg.
w analizatorach	31 dni przechowywane nieprzerwanie w analizatorze w temp. (20-25 °C) lub 7 tyg. i do 80 godz. w analizatorze (20-25 °C), jeśli przechowywane zamiennie w chłodziarce i analizatorze

Stabilność kalibratorów	
nieotwarte w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	8 tyg.
w analizatorze cobas e 411 w temp. 20-25 °C	do 5 godzin
w analizatorach cobas e 601 i cobas e 602 w temp. 20-25 °C	tylko do jednokrotnego użycia

Kalibratory przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby zapobiec przedostawaniu się roztworu kalibratora do korka-zatyczki.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Można używać próbek pobranych od żywych pacjentów, dawców krwi lub poszczególnych dawców narządów, tkanek lub komórek, w tym próbek pobranych od dawców, u których nie ustała praca serca. Działanie testu w odniesieniu do próbek krwi pobranych od zmarłych (próbki pobrane pośmiertnie, po zatrzymaniu pracy serca) ustalono zgodnie z zaleceniem Instytutu Paula-Ehrlicha¹ z użyciem próbek pobranych w ciągu 24 godzin od momentu śmierci.²¹ Nie zaobserwowano różnic jakościowych pomiędzy czystymi (niereaktywnymi) lub wzbogaconymi (reaktywnymi) próbkami pobranymi pośmiertnie w porównaniu próbek od żywych dawców.

Kryterium: Średnia wartość w próbkach pobranych pośmiertnie w porównaniu z próbkami pobranymi od żywych dawców odzysk wynoszący 75-125 %.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, heparynę sodową, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPDA, CPD, CP2D, cytrynian sodu oraz do próbek do

Elecsys Anti-HCV II

badania osocza zawierających żel separujący.

Kryterium: Poprawne przypisanie próbek dodatnich i ujemnych w zakresie odzysku 80-120 % wartości z surowicy w przypadku próbek dodatnich i w zakresie ± 0.2 COI w przypadku próbek ujemnych.

Stabilność:

Dla próbek pochodzących od osób żywych i dawców, u których nie ustała praca serca: Materiał trwały 7 dni w temp. 20-25 °C, 14 dni w temp. 2-8 °C, 3 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Próbkę można zamrażać 6-krotnie. Próbkę pobrane pośmiertnie: Materiał trwały 3 dni w temp. 20-25 °C, 7 dni w temp. 2-8 °C. Próbkę można zamrażać 3-krotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek czy systemów do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń producenta probówek/systemów pobierania.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Skuteczność testu Elecsys Anti-HCV II nie badano w odniesieniu do płynów ustrojowych innych niż surowica lub osocze.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

- 2 x 6 etykiety na fiolki

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- [REF 03290379190](#), PreciControl Anti-HCV, do sporządzenia 16 x 1.3 mL
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**
- Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:
 - [REF 11662988122](#), ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
 - [REF 11662970122](#), CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
 - [REF 11930346122](#), Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
 - [REF 11933159001](#), Adapter dla SysClean
 - [REF 11706802001](#), AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
 - [REF 11706799001](#), AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
 - [REF 11800507001](#), Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF 04880340190](#), ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF 04880293190](#), CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- [REF 03023141001](#), PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF 03005712190](#), ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF 03004899190](#), PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
- [REF 12102137001](#), AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- [REF 03023150001](#), WasteLiner, pojemniki na odpady
- [REF 03027651001](#), SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF 11298500316](#), ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy

postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibratory:

Umieścić kalibratory w miejscu przeznaczonym na próbki.

Wszystkie informacje niezbędne do kalibracji testu są automatycznie wczytywane do analizatora.

Po przeprowadzeniu kalibracji kalibratory należy przechowywać w temperaturze 2-8 °C lub wyłączyć (analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**).

Kalibracja

Brak zatwierdzonego międzynarodowego standardu na obecność przeciwciał anti-HCV.

Wszystkie dane kalibracyjne dla danej serii odczynnika Elecsys Anti-HCV II umieszczonego w każdym zestawie zapisane są w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu A-HCV II Cal1 i A-HCV II Cal2.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do przeprowadzenia kontroli jakości należy używać PreciControl Anti-HCV.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Uwaga:

Wartości docelowe kontroli nie zawarte w kodzie kreskowym z przyczyn technicznych muszą być wprowadzane manualnie i są wyznaczane wyłącznie dla pojedynczego odczynnika i zestawu kontrolnego we wszystkich analizatorach (oprócz analizatora **cobas e 602**). Aby upewnić się, że użyto poprawnych wartości, należy zawsze uwzględnić specyfikację dołączoną do odczynnika lub zestawu PreciControl.

W wypadku użycia nowej serii odczynnika lub zestawu kontrolnego analizator będzie używał oryginalnych wartości zawartych w kodach kreskowych kontroli.

Wylczenie

Analizator automatycznie wylczy wartość wskaźnika odcięcia dla kalibratorów A-HCV II Cal1 i A-HCV II Cal2.

Wyniki próbek podawane są jako reaktywne lub niereaktywne, jak również w postaci wartości wskaźnika odcięcia (COI; sygnał próbki/wartość odcięcia).

Interpretacja wyników

Wynik liczbowy	Komunikat dotyczący wyniku	Interpretacja/dalsze czynności
COI ^{c)} < 0.9	Niereaktywna	Ujemna na obecność przeciwciał anti-HCV; nie ma potrzeby dalszego oznaczania.
COI ≥ 0.9 do < 1.0	Graniczny	Wszystkie próbki reaktywne lub o wartościach granicznych powinny się ponownie oznaczyć podwójnie testem Elecsys Anti-HCV II.
COI ≥ 1.0	Reaktywna	

c) COI = wskaźnik odcięcia

Ponownie przeprowadzić oznaczenie wyniku	Wynik końcowy/interpretacja	Dalsze czynności
Jedno lub oba powtórzenia testu dały wynik COI ≥ 0.9.	Powtórnie reaktywne	Potwierdzenie metodami uzupełniającymi (np. metoda immunoblot lub wykrywanie RNA wirusa HCV). W przypadku gdy jeden wynik lub oba wyniki pozostają w strefie granicznej, zaleca oznaczenie dodatkowej, późniejszej próbki.
Oba powtórzenia ponownego testu dały wynik COI < 0.9.	Ujemna na obecność przeciwciał anti-HCV	Nie ma potrzeby dalszego oznaczania.

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencja oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	≤ 1129 μmol/L lub ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L lub ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotyna	≤ 4912 nmol/L lub ≤ 1200 ng/mL
Czynniki reumatoidalne	≤ 1200 IU/mL

Kryterium: odzysk próbek dodatnich w ± 20 % wartości początkowej, wartość wskaźnika odcięcia dla próbek ujemnych ± 0.2 wartości początkowej.

Substancje farmakologiczne

Przeprowadzono testy in vitro dla 18 najczęściej stosowanych leków oraz 3 stosowanych w terapii HCV. Nie stwierdzono interferencji z testem.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Do oceny „efektu haka” towarzyszącego wysokiemu stężeniu analitu wykonano specjalne badanie. Żadna z 765 próbek uprzednio oznaczonych jako dodatnie nie dała w tym teście wyniku fałszywie ujemnego. Nie można całkowicie wykluczyć występowania „efektu haka” przy wysokim stężeniu analitu.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

W związku z długim okresem między zakażeniem a serokonwersją w trakcie wczesnego zakażenia testy diagnostyczne mogą dać ujemny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV. Przy podejrzeniu ostrej postaci zapalenia wątroby typu C dowodów na zakażenie HCV może dostarczyć oznaczenie RNA wirusa HCV za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR, np. za pomocą testu **cobas** HCV Test do stosowania w systemach **cobas** 6800/8800).

Wykrycie przeciwciał anti-HCV wskazuje na obecne lub przebyte zakażenie HCV, lecz nie pozwala określić, czy zakażenie przebiegało w sposób ostry, przewlekły i czy doszło do wyzdrowienia. W środowisku naukowym uważa się, że dostępne obecnie metody oznaczania przeciwciał anti-HCV nie są wystarczająco czułe, aby wykryć wszystkie potencjalnie zakażone jednostki krwi, czy też wszystkie przypadki zakażenia HCV u ludzi. Miano przeciwciał może być poniżej granicy wykrywalności testu lub może się zdarzyć, że przeciwciała pacjenta nie będą reagować z użytymi w teście antygenami. Dodatkowo, używając testu Elecsys Anti-HCV II, nie można wykluczyć otrzymania wyników nieswoistych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średni COI	Powtarzalność ^{d)}		Precyzja pośrednia ^{e)}	
		SD COI	CV %	SD COI	CV %
HS ^{f)} , ujemna	0.060	0.002	3.1	0.002	4.0
HS, ujemna	0.662	0.024	3.7	0.034	5.2
HS, ujemna	0.933	0.022	2.4	0.045	4.8
HS, słabo dodatnia	1.13	0.042	3.7	0.057	5.1
HS, dodatnia	6.68	0.263	3.9	0.435	6.5
PC ^{g)} Anti-HCV1	0.074	0.007	10.0	0.008	10.8
PC Anti-HCV2	3.03	0.102	3.4	0.164	5.4

d) Powtarzalność = precyzja w serii oznaczeń

e) Precyzja pośrednia = precyzja wewnątrzlaboratoryjna

f) HS = Surowica ludzka

g) PC = PreciControl

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średni COI	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		SD COI	CV %	SD COI	CV %
HS, ujemna	0.032	0.0004	1.4	0.0006	2.0
HS, ujemna	0.804	0.011	1.4	0.025	3.1
HS, słabo dodatnia	1.09	0.017	1.6	0.022	2.0
HS, słabo dodatnia	1.26	0.017	1.4	0.025	2.0
HS, dodatnia	7.35	0.061	0.8	0.234	3.2
PC ^{g)} Anti-HCV1	0.042	0.0005	1.1	0.0009	2.1
PC Anti-HCV2	3.26	0.091	2.8	0.250	7.7

Swoistość analityczna

Testem Elecsys Anti-HCV II przebadano 1037 próbek zawierających substancje mogące powodować interferencję lub pobranych w grupach zwiększonego ryzyka; próbki określono jako:

- zawierające przeciwciała przeciwko HBV, HAV, HEV, EBV, CMV, HSV, HIV, VZV, parwowirusom, odrze, chorobie Dengua, wirusowi kleszczowego zapalenia mózgu (TBEV), wirusowi różyczki, toksoplazmozie, krętkowi blademu
- zawierające przeciwciała i podwyższone miana dla czynnika reumatoidalnego, przeciwciał IgG, IgM lub IgA.
- dotądnie dla HBsAg i E. coli
- po szczepieniu przeciwko HBV i grypie
- pacjentów z niewirusowymi chorobami wątroby
- pacjentów z alkoholową chorobą wątroby
- pochodzące z grup podwyższonego zagrożenia: chorych na hemofilię, homoseksualistów i biorących narkotyki drogą dożylną.

	N	Reaktywne w teście Elecsys Anti-HCV II	Dotądnie lub nieokreślone metodą immunoblot	Ujemne w metodzie immunoblot
Próbki zawierające substancje mogące interferować	1037	59	58 dodatnich	1 ^{h)}

h) Pacjenci dodatni na obecność EBV IgM: 1 z 69 próbek

Czułość kliniczna

Z 765 próbek pobranych od pacjentów zakażonych HCV w różnym stadium choroby i zakażonych różnymi genotypami HCV (typ 1, 2, 3, 4, 5 i 6), wszystkie oznaczone testem Elecsys Anti-HCV II były oznaczone jako reaktywne.

Grupa	N	Reaktywna
Pacjenci zakażeni HCV będący w różnych stadiach choroby	224	224
Genotypy HCV (typ 1, 2, 3, 4, 5, 6)	541	541

W powyższym badaniu czułość diagnostyczna wynosiła 100 %. 95 % dolna wartość przedziału ufności wyniosła 99.61 %.

Czułość serokonwersji

Czułość serokonwersji testu Elecsys Anti-HCV II wykazano, oznaczając 60 komercyjnych paneli serokonwersji. Testem Elecsys Anti-HCV II wykryto więcej dodatnich przypadków krwawienia niż jakimkolwiek innym wypróbowanym zarejestrowanym testem anti-HCV; test ten był o wiele czulszy w rozpoznawaniu wczesnego zakażenia HCV niż test Elecsys Anti-HCV i inne zarejestrowane testy przesiewowe anti-HCV.

Swoistość kliniczna

W grupie losowo wybranych europejskich dawców krwi swoistość testu Elecsys Anti-HCV II wynosiła 99.85 % (RR^{l)}). 95 % przedział ufności (2. strony) wyniósł 99.73-99.93 %.

Swoistość diagnostyczna testu Elecsys Anti-HCV II w grupie pacjentów hospitalizowanych, dializowanych i kobiet ciężarnych wyniosła 99.66 %. 95 % przedział ufności (2. strony) wyniósł 99.41-99.82 %.

	N	Elecsys Anti-HCV II IR ^{l)} COI ≥ 1	Elecsys Anti-HCV II RR COI ≥ 1	Dotądnie lub niewyjaśnione w metodzie immunoblot i/ lub HCV RNA
Europejscy dawcy krwi	6850	15	15	2 potwierdzone dodatnie, 3 nieokreślone
Pacjenci hospitalizowani	3922	153 ^{l)}	152 ^{k)}	128 potwierdzone dodatnie, 8 nieokreślonych

	N	Elecsys Anti-HCV II IR ^{l)} COI ≥ 1	Elecsys Anti-HCV II RR COI ≥ 1	Dotądnie lub niewyjaśnione w metodzie immunoblot i/ lub HCV RNA
Pacjenci dializowani	731	19	18	12 potwierdzone dodatnie
Kobiety ciężarne	629	3	3	2 potwierdzone dodatnie

i) IR = Wstępnie reaktywne

j) 4 (dotądnie) próbki należało wykluczyć z wyliczeń analizy w związku z "qns" w analizie immunoblot (qns = brak ilości statystycznie istotnej).

k) 4 (dotądnie) próbki należało wykluczyć z wyliczeń analizy immunoblot w związku z "qns".

l) RR = Powtórnie reaktywna

Literatura

- Proposal for the Validation of Anti-HIV-1/2 or HIV Ag/Ab Combination Assays, anti-HCV-Assays, HBsAg and Anti-HBc assays for Use with Cadaveric Samples; PEI 08/05/2014.
- Knipe D and Howley P (2013). Fields Virology, Wolters Kluwe.
- Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. Nat Rev Dis Prim 2017;3:17006.
- Ahmad J. Hepatitis C. BMJ 358;j2861.
- Mauss S, Berg T, Rockstroh J, et al. (2018). Hepatology. A Clinical Textbook. Ninth Edition. Available at: <https://www.hepatologytextbook.com> Last accessed: Jan 2020.
- Smith D, Bukh J, Kuiken C, et al. (2019). A web resource to manage the classification and genotype and subtype assignments of hepatitis C virus. https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification
- Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. Hepatology 2014;61:S45-S57.
- Razzawi H. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:161-176
- World Health Organization (2020). Hepatitis C factsheet. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> Last accessed Feb 2021.
- Kamal SM. Acute Hepatitis C: A Systematic Review. Am J Gastroenterol 2008;103:1283-1297.
- Hoofnagle J H. Course and outcome of hepatitis C. Hepatology 2002;36:S21-29.
- Pietschmann T and Brown RJP. Hepatitis C Virus. Trends in Microbiology 2020;27(4):379-380.
- Dufour DR. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis, and Monitoring. Clin Chem 2000;46:2050-2068.
- European Association for the Study of the Liver (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratorians. MMWR 2013;62(18):362-365.
- AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Available: <http://hcvguidelines.org>
- Couroucé A-M. Development of Screening and Confirmation Tests for Antibodies to Hepatitis C Virus. In: Reesink HW (ed.): Hepatitis C Virus. Curr Stud Hematol Blood Transf 1998;62:64-75.
- Vernelen K, Claeys H, Verhaert H, et al. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. The Lancet 1994;343(8901):853.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

Elecsys Anti-HCV II







- 20 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 21 Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość do rekonstytucji
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



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



REF			SYSTEM
06368590190	06368590500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacje systemowe

Analizator **cobas e 411**: numer testu 720

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 137

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania *in vitro* stężenia przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie w surowicy ludzkiej lub osoczu. Oznaczanie przeciwciał anti-TPO stosowane jest jako wspomaganie wykrycia autoimmunologicznych chorób tarczycy.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Swoista dla tarczycy peroksydaza (TPO) syntetyzowana jest w retikulum cytoplazmatycznym, w którym jest ona syntetyzowana do stanu natywnego i gdzie przed jej transportem do błony apikalnej cytoplazmy tyreocytów przechodzi glikozylację rdzenia.^{1,2}

W połączeniu z tyreoglobuliną (Tg) TPO odgrywa istotną rolę w procesie jodowania L-tyrozyny i chemicznego łączenia mono- i di-jodotyrozyny, co prowadzi do powstawania hormonów tarczycy T₄, T₃ i rT₃.³

TPO jest potencjalnym autoantygenu. Podwyższone miano przeciwciał przeciwko TPO w surowicy występuje w kilku formach autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.^{4,5} W 1985 r. za pomocą badań wykazano, że ludzkie surowice odpornościowe reagujące z "antygenem mikrosomalnym" precypitują z TPO przygotowanym z tkanki tarczycowej chorego na chorobę Graves'a, a TPO zostało zidentyfikowane jako antygen będący tego przyczyną.^{6,7} Klinicznie możliwe jest użycie dwóch terminów jako synonimów - przeciwciała anti-TPO lub przeciwciała mikrosomalne, niemniej istnieją różnice w odniesieniu do metody ich oznaczania.

Wysokie miano anti-TPO występuje nawet u 90 % pacjentów z przewlekłym zapaleniem tarczycy Hashimoto. W chorobie Graves'a podniesione miano stwierdza się 70 % pacjentów.^{4,8,9} Jakkolwiek czułość testu zwiększyć można poprzez jednoczesne oznaczanie innych przeciwciał tarczycy (anty-Tg, przeciwciała przeciwko receptorowi TSH-TRAb), jednak ujemny wynik testu nie wyklucza możliwości występowania choroby autoimmunologicznej. Miano przeciwciał nie wykazuje zależności z kliniczną aktywnością choroby.^{8,9,10} Wstępnie podwyższone miano może dawać wynik ujemny w przypadku długotrwałej choroby lub remisji. W przypadku ponownego wystąpienia przeciwciał po okresie remisji, istnieje prawdopodobieństwo nawrotu choroby.¹¹

W standardowych testach na obecność przeciwciał mikrosomalnych do przygotowania antygenu stosuje się nieoczyszczone mikrosomy, natomiast w testach anti-TPO stosowana jest oczyszczona peroksydaza. Obie procedury dają podobne wyniki w zakresie czułości klinicznej, lecz z powodu lepszej jakości zastosowanego antygenu testy anti-TPO wykazują lepszą spójność pomiędzy seriami i wyższą swoistość kliniczną.

W teście Elecsys Anti-TPO zastosowano rekombinant antygenu i poliklonalnych przeciwciał anti-TPO.

Zasada pomiaru

Metoda kompetycyjna. Całkowity czas oznaczenia: 18 min.

1. inkubacja: 20 µL próbki inkubowane jest z przeciwciałami anti-TPO znakowanymi kompleksem rutenu^{a)}.
2. inkubacja: Po dodaniu biotynylowanego TPO i mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, przeciwciała anti-TPO w próbce konkurują z przeciwciałami anti-TPO znakowanymi rutenem o biotynylowany antygen TPO. Cały kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki reakcji biotyny ze streptawidyną.
- Mieszana reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.

- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipirydylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako A-TPO.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6.5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-TPO-Ab-Ru(bpy)₃²⁺ (szary korek), 1 pojemnik, 9 mL:
Poliklonalne przeciwciała (owcze) anti-TPO znakowane kompleksem rutenu 1.0 mg/L; bufor TRIS 100 mmol/L, pH 7.2; konserwant
- R2 TPO znakowane biotyną (czarny korek), 1 pojemnik, 9 mL:
Biotynylowane TPO (rekombinowane) 0.15 mg/L; bufor TRIS 30 mmol/L, pH 7.0; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki *in vitro* prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytoczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

- P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.
- P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wnosić poza miejsce pracy.
- P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

- P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.
- P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.
Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA:
1-800-428-2336

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane przechowywać w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	6 tyg.
na pokładzie analizatora	2 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową

Kryterium: Nachylenie krzywej 0.9-1.1 + przesunięcie $< \pm 2x$ czułość analityczna (LDL) + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały przez 3 dni w temp. 2-8 °C, 1 mies. w temp. -20 °C. Zamrażać jednokrotnie.¹²

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- REF 06472931190, Anti-TPO CalSet, do sporządzenia 4 x 1.5 mL
- REF 05042666191, PreciControl ThyroAB, do sporządzenia 4 x 2.0 mL
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnika
- REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnika
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy

- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- REF 11933159001, Adapter dla SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- REF 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
- REF 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący
- REF 11298500160, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn czyszczący (dla USA)

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control) 66/387 Standard.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: We wszystkich analizatorach kalibrację należy przeprowadzić w następujący sposób:

- dla każdego zestawu odczynników
- Ponowną kalibrację sugeruje się w sposób następujący:
 - codzienna: jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy
 - jeśli jest to konieczne: np. jeżeli wyniki kontroli jakości wykracają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do przeprowadzenia kontroli jakości należy używać PreciControl ThyroAB. Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy

wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale (w IU/mL lub kIU/L).

Ograniczenia - substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczka (bilirubina \leq 1129 μ mol/L lub \leq 66 mg/dL), hemoliza (Hb \leq 0.15 mmol/L lub \leq 0.24 g/dL), lipemia (triglicerydy \leq 23.9 mmol/L lub \leq 2100 mg/dL) i biotyna \leq 40.9 nmol/L lub \leq 10 ng/mL.

Kryterium: Odzysk w granicach \pm 10 % wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. $>$ 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 450 IU/mL.

Substancje farmaceutyczne

Przeprowadzono testy in vitro dla 16 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

Dodatkowo sprawdzono poniższe leki specjalistyczne. Nie stwierdzono interferencji.

Leki specjalistyczne

Lek	Stężenie badane (μ g/mL)
Jodek	0.040
Karbimazol	6.00
Metymazol	16.0
Propylotiouracyl	60.0
Nadchloran	400
Propranolol	48.0
Amiodaron	40.0
Prednizolon	20.0
Hydrokortyzon	40.0
Fluokortolon	20.0
Oktreotyd	0.060
Lewotyroksyna	0.143
Liotyronina	0.015

W badaniach vitro lek itrakonazol w dziennej dawce terapeutycznej spowodował wzrost wyników stężenia anty-TPO.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

5.00-600 IU/mL (wyznaczone przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako $<$ 5.00 IU/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podawane są jako $>$ 600 IU/mL.

Dolna granica pomiaru

Dolny zakres wykrywalności testu

Dolna granica wykrywalności: $<$ 5.00 IU/mL

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe stężenie, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako wartość powyżej dwóch

odchyień standardowych najniższego wzorca (kalibrator wzorcowy, wzorzec 1 + 2 OS, badanie powtarzalności, $n = 21$).

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu przeciwciał anty-TPO powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć manualnie za pomocą Diluent Universal. Zaleca się proporcje rozcieńczenia 1:5. Stężenie rozcieńczonej próbki musi być $>$ 200 IU/mL. Po rozcieńczeniu uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Uwaga: Populacja autoprzeciwciał jest heterogenna, co w próbkach powoduje zjawisko rozcieńczenia nieliniowego.

Wartości oczekiwane

Szczegółowe badania testem Elecsys Anti-TPO przeprowadzone w 3 laboratoriach w Austrii i Niemczech na 208 próbkach od osób zdrowych, wykazały wartość graniczną 34 IU/mL dla 95 % wyników.

Szczegółowe informacje dotyczące zakresów referencyjnych dla dzieci, młodzieży i kobiet ciężarnych znajdują się w broszurze "Reference Intervals for Children and Adults" dla wersji w języku angielskim: [REF] 04640292.

Broszura ta zawiera również szczegółowe wyniki badań oceniających wpływ różnych czynników na stan hormonów tarczycy, przeprowadzonych w wyselekcjonowanych grupach osób dorosłych. Zastosowano w nich różne kryteria oceniające funkcję tarczycy (np. wynik USG, objętość i gęstość tarczycy), jak również wskazówki National Academy of Clinical Biochemistry - NACB.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, porcjowane surowice ludzkie (powtarzalność $n = 21$, precyzja pośrednia $n = 21$); precyzja całkowita w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170 określona została zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (EP5-A) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 razy dziennie przez 10 dni ($n = 60$). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	15.3	1.07	7.0	12.4	3.02	24.4
Surowica ludzka 2	113	2.88	2.5	109	10.1	9.2
Surowica ludzka 3	269	11.4	4.2	308	21.9	7.1

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	21.3	1.34	6.3	20.8	1.97	9.5
Surowica ludzka 2	51.2	2.61	5.1	53.1	3.25	6.1
Surowica ludzka 3	473	12.7	2.7	455	19.1	4.2

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz kontrole zgodnie z protokołem (EP5-A2) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni ($n = 84$). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia	
	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %	OS IU/mL	WZ %
PC ^{b)} THYRO1	38.6	2.41	6.2	3.44	8.9

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia IU/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS IU/mL	WZ %	OS IU/mL	WZ %
PC THYRO2	111	4.48	4.0	6.22	5.6

b) PC = PreciControl

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia IU/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS IU/mL	WZ %	OS IU/mL	WZ %
PC THYRO1	37.2	1.78	4.8	2.27	6.1
PC THYRO2	106	2.98	2.8	3.77	3.5

Porównanie metod

W wyniku porównania metody Elecsys Anti-TPO (y) z dostępną na rynku metodą do oznaczania przeciwciał anti-TPO (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych uzyskano następującą korelację:

Liczba oznaczonych próbek: 50

Passing/Bablok¹³ Regresja liniowa

$y = 0.77x + 2.95$ $y = 0.63x + 17.2$

$r = 0.785$ $r = 0.899$

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 12 i 460 IU/mL.

Swoistość analityczna

Przy oznaczaniu stężenia przeciwciał anti-TPO wynoszącego przeciętnie 50 IU/mL i 250 IU/mL wykazano 0.3 % reakcji krzyżowych z przeciwciałami ludzkimi skierowanymi przeciwko tyreoglobulinie (4000 IU/mL).

Literatura

- Fayadat L, Niccoli-Sire P, Lanet J, et al. Human thyroperoxidase is largely retained and rapidly degraded in the endoplasmic reticulum. Its N-glycans are required for folding and intracellular trafficking. *Endocrinology* 1998;139(10):4277-4285.
- Kuliawat R, Ramos-Castañeda J, Liu Y, et al. Intracellular trafficking of thyroid peroxidase to the cell surface. *J Biol Chem* 2005;280(30):27713-27718.
- Suzuki K, Kawashima A, Yoshihara A, et al. Role of thyroglobulin on negative feedback autoregulation of thyroid follicular function and growth. *J Endocrinol* 2011;209:169-174.
- Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):241-252.
- McIntosh RS, Asghar MS, Weetman AP. The antibody response in human autoimmune thyroid disease. *Clin Sci* 1997;(92)6:529-541.
- Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, et al. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Letters* 1985;190:147-152.
- Portmann L, Hamada N, Heinrich G, et al. Antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1001-1003.
- Volpé R. Rational Use of Thyroid Function Tests. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997;34(5):405-438.
- Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin Chem* 1996;42(1):160-163.
- Utiger RD. The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *N Eng J Med* 1991;325:278-279.
- Schott M, Eckstein A, Willenberg HS, et al. Improved prediction of relapse of Graves' thyrotoxicosis by combined determination of TSH receptor and thyroperoxidase antibodies. *Horm Metab Res* 2007;39(1):56-61.

- Greiling H, Gressner AM. *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. 3rd edition, Stuttgart; New York: Schattauer 1995:1012.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



Dystrybucja w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF			SYSTEM
09318712190	09318712500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacje systemowe

Analizator **cobas e 411**: numer testu 2610

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 580

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia prokalcytoniny PCT w surowicy ludzkiej lub osoczu. PCT jest markerem odpowiedzi gospodarza na zakażenie bakteryjne. Test Elecsys BRAHMS PCT jest testem pomocniczym w połączeniu z oceną kliniczną dla:

- wczesnego wykrywania istotnych klinicznie zakażeń bakteryjnych
- oceny stopnia nasilenia i rokowania skutków ogólnoustrojowego zakażenia bakteryjnego, sepsy i wstrząsu septycznego
- identyfikacji pacjentów odnoszących korzyść z antybiotykoterapii
- monitorowania antybiotykoterapii
- oceny skuteczności antybiotykoterapii u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem bakteryjnym.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach **cobas e**.

Podsumowanie

Sepsa stanowi ogromne wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej, przy śmiertelności wewnątrzszpitalnej sięgającej 26%.¹ Celem leczenia sepsy jest jak najszybsze zastosowanie skutecznej terapii przeciwdrobnoustrojowej, ponieważ wcześniejsze rozpoznanie sepsy i wczesna interwencja poprawiają wyniki leczenia.^{2,3} Zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI) są główną przyczyną sepsy i odpowiadają za około 16% zgonów związanych z sepsą na świecie.⁴ Zakażenia dróg oddechowych (RTI) są częstą przyczyną nadmiernego stosowania antybiotyków przepisanych około 50-60% pacjentów z podejrzeniem ostrej RTI^{5,6,7} i do 70% pacjentów z podejrzeniem LRTI, mimo że zdecydowana większość tych zakażeń ma etiologię wirusową.^{8,9,10} Uważa się, że to niewłaściwe stosowanie antybiotyków jest główną przyczyną rozprzestrzeniania się bakterii antybiotykooptycznych.¹¹ Do zwalczania wzrostu drobnoustrojów opornych na antybiotyki niezbędne są polegające na promowaniu odpowiedniego podawania antybiotyków programy zarządzania antybiotykami.

PCT jest białkiem prekursorowym hormonu kalcytoniny wytwarzanego przez komórki parafolikularne (komórki C) tarczycy oraz komórki neuroendokrynne płuc i jelit.^{12,13} PCT jest niewykrywalny we krwi zdrowych osób, ale jest wytwarzany wszędzie w odpowiedzi na endotoksyny lub mediatory uwalniane po zakażeniach bakteryjnych.^{14,15}

Stężenie PCT w surowicy jest podwyższone w klinicznie istotnych zakażeniach bakteryjnych i może dalej zwiększać się w korelacji ze stopniem ciężkości zakażenia.^{14,16,17,18} Skuteczne oprowadzenie podstawowego zakażenia bakteryjnego przez układ odpornościowy gospodarza lub antybiotykoterapia skutkuje obniżeniem stężenia PCT z okresem półtrwania wynoszącym 24 godziny.^{14,16,17} Mierzalny spadek poziomu PCT może służyć jako wskazówka do przerwania antybiotykoterapii.¹⁹

W zależności od sytuacji klinicznej, obok innych parametrów klinicznych i laboratoryjnych wartości odcięcia PCT mogą posłużyć do podejmowania decyzji dotyczących antybiotykoterapii.²⁰ W warunkach niskiej i umiarkowanej konieczności zapewnienia warunków sterylności (podstawowa opieka zdrowotna/izba przyjęć/oddział medyczny) stężenia PCT $\leq 0.25 \mu\text{g/L}$ pomagają w identyfikacji pacjentów, u których zakażenie bakteryjne jest mało prawdopodobne i którym należy odradzać stosowanie antybiotykoterapii.¹⁹ Stężenia PCT wynoszące $> 0.25 \mu\text{g/L}$ pomagają w identyfikacji tych pacjentów z prawdopodobnym zakażeniem bakteryjnym, u których wskazana jest antybiotykoterapia.

W kilku randomizowanych, kontrolowanych badaniach i metaanalizach wykazano, że rozpoczęcie lub przerwanie terapii antybiotykowej pod kontrolą PCT u pacjentów z ostrą RS znacząco zmniejsza zużycie antybiotyków bez pogorszenia wyników leczenia.^{21,22,23,24,25,26} Dzięki

oznaczeniom PCT bezpieczne ograniczenie stosowania antybiotyków bez zwiększonego ryzyka powikłań zostało potwierdzone w rutynowej praktyce klinicznej.²⁷

Użyteczność PCT wykorzystywana do kierowania decyzjami dotyczącymi antybiotykoterapii z korzystnym wynikiem leczenia wykazano podobnie w przypadku sepsy.^{28,29,30,31,32,33} Metaanaliza na poziomie pacjenta potwierdziła, że kierowanie się wynikami PCT może być również stosowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których stosowanie PCT wiązało się z krótszym czasem leczenia antybiotykami i niższą śmiertelnością.³³

Stosowanie PCT do określenia czasu trwania antybiotykoterapii zalecane jest w międzynarodowych wytycznych. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID) z 2018 r. wspierają stosowanie testów diagnostycznych, takich jak PCT, w ramach leczenia sepsy w celu określenia czasu trwania i dawkowania antybiotyków.³⁴ Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (ERS) w 2011 r. poparło stosowanie PCT do skrócenia czasu leczenia niehospitalizowanych pacjentów z zapaleniem płuc.³⁵ PCT została również wymieniona na modelowej liście Światowej Organizacji Zdrowia podstawowych badań w diagnostyce in vitro jako umożliwiająca uzyskanie wskázówek dotyczących terapii antybiotykowej lub przerwanie leczenia w przypadku sepsy i LRTI (do stosowania tylko w szpitalach trzeciego stopnia i powyżej).³⁶

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 18 minut.

1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się antygen (30 μL) próbki, biotynylowane przeciwciała monoklonalne swoiste dla PCT oraz przeciwciała monoklonalne swoiste dla PCT znakowane kompleksem rutenu^{a)}.
2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$)

Odczynniki - roztwory robocze

Opakowanie z odczynnikiem (M, R1, R2) oznakowane jest jako PCTX.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną, 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anty-PCT (szary korek) znakowane biotyną, 1 pojemnik, 9 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała (mysie) anty-PCT 2.0 $\mu\text{g/mL}$; bufor fosforanowy 95 mmol/L, pH 7.5; konserwant.
- R2 Przeciwciała anty-PCT (czarny korek) znakowane $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, 1 pojemnik, 9 mL:
Monoklonalne przeciwciała (mysie/ludzkie) anty-PCT, znakowane kompleksem rutenu 5.6 $\mu\text{g/mL}$; bufor fosforanowy 95 mmol/L, pH 7.5; konserwant.

PCT Cal1	Kalibrator PCT 1 (biały korek; liofilizowany), 1 pojemnik do sporządzenia 4 mL: PCT (rekombinowane) około 0.10 ng/mL w surowicy ludzkiej; konserwant.
PCT Cal2	Kalibrator PCT 2 (czarny korek; liofilizowany), 1 pojemnik do sporządzenia 4 mL: PCT (rekombinowane) około 54 ng/mL w surowicy ludzkiej; konserwant.
PC PCT1	PreciControl PCT 1 (beżowy korek; liofilizowany), 2 pojemniki, każdy do sporządzenia 4 mL: PCT (rekombinowane) około 0.50 ng/mL w surowicy ludzkiej; konserwant.
PC PCT2	PreciControl PCT 2 (brązowy korek; liofilizowany), 2 pojemniki, każdy do sporządzenia 4 mL: PCT (rekombinowane) około 10 ng/mL w surowicy ludzkiej; konserwant.

Kalibratory:

Dokładne, swoiste dla serii wartości kalibratora zapisane są w kodach kreskowych na etykietach odczynników właściwych dla testu.

Kontrola:

Analizator **cobas e 602**: Kontrole zostaną automatycznie przetworzone przez analizatory. Dokładne, swoiste dla danej serii wartości docelowe i zakresy zapisane są zarówno w elektronicznym kodzie kreskowym, jak i dostępne są poprzez **cobas link**.

Wszystkie pozostałe analizatory: Kontrole nie są opatrzone etykietą z kodem kreskowym i w związku z tym należy je oznaczać jak kontrole zewnętrzne. Wartości i zakresy należy wprowadzić manualnie. Należy odnieść się do części "QC" Instrukcji Obsługi lub pomocy online w oprogramowaniu analizatora. Kontrole bez etykiety z kodem kreskowym: Dla każdego poziomu kontroli do analizatora można wprowadzić tylko jedną wartość docelową i zakres. W tym samym cyklu nie można oznaczać równoległe różnych serii odczynników z różnymi wartościami kontrolnymi i zakresami. Wartości docelowe i zakresy swoiste dla danej serii są wydrukowane na dołączonej do zestawu odczynników (lub dostępnej w internecie) ulotce metodycznej lub w zestawie odczynnikowym. Należy upewnić się, że użyto prawidłowych wartości.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytoczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Wszystkie produkty pochodzenia ludzkiego powinny być uważane za potencjalnie zakaźne. Ludzki materiał krwiopochodny użyty w niniejszym wyrobie został przygotowany wyłącznie z krwi dawców, u których indywidualne badania na obecność HBsAg i przeciwciał przeciwko HCV i HIV dały wynik ujemny. Metody badawcze wykorzystują testy zatwierdzone przez FDA lub zgodne z regulacjami prawnymi mającymi zastosowanie do wprowadzania wyrobów medycznych służących do diagnostyki in vitro do stosowania u ludzi na rynku w Unii Europejskiej.

Ze względu na to, że żaden test nie może wykluczyć ryzyka infekcji z absolutną pewnością, wszelkie materiały należy traktować z taką samą ostrożnością, jak próbki pobrane od pacjentów. W przypadku bezpośredniego kontaktu należy stosować się do wytycznych opracowanych przez odpowiednie działy służby zdrowia.^{37,38}

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki zawarte w zestawie (M, R1 i R2) są gotowe do użycia i kompatybilne z systemem.

Kalibratory:

Ostrożnie rozpuścić zawartość 1 butelki poprzez dodanie dokładnie 4 mL wody destylowanej lub dejonizowanej i odstawić w zamkniętej butelce na 15 min. do rozpuszczenia. Ostrożnie wymieszać, unikając tworzenia się piany. Przenieść rekonstruowane kalibratory do pustych fiolek z korkiem, z naklejoną etykietą.

Jeżeli cała zawartość butelki nie jest niezbędna do kalibracji w analizatorze, należy przelać odpowiednią objętość świeżo rekonstruowanego kalibratora do pustych fiolek zamykanych korkiem (CalSet Vials). Nakleić etykiety na te fiołki. Przechowywać do późniejszego użycia w temperaturze -20 °C (± 5 °C). Wykonać **tylko jedną** procedurę kalibracji na każdą porcję (aliquot).

Należy pamiętać, że w przypadku analizatorów **cobas e 602**: Zarówno etykieta na fiołce, jak i etykiety dodatkowe (jeśli są dostępne) zawierają 2 różne kody kreskowe. Korek fiołki należy przekrócić o 180° do pozycji prawidłowej, w której znajdujący się pomiędzy żółtymi oznakowaniami kod kreskowy może być odczytany przez system. Fiołkę należy umieścić w analizatorze w zwykły sposób.

Kontrola:

Ostrożnie rozpuścić zawartość 1 butelki poprzez dodanie dokładnie 4 mL wody destylowanej lub dejonizowanej i odstawić w zamkniętej butelce na 15 min. do rozpuszczenia. Ostrożnie wymieszać, unikając tworzenia się piany. Jeżeli cała zawartość butelki nie jest niezbędna do kontroli jakości w analizatorze, należy przelać odpowiednią objętość rekonstruowanej kontroli do pustych fiolek zamykanych korkiem (fiołki z kontrolą dla analizatorów **cobas e 602**). Nakleić etykiety na te fiołki. W przypadku wszystkich innych analizatorów w celu przechowywania przeniesić porcję do odpowiednich probówek. Podczas pomiaru kontroli nieposiadających kodów kreskowych należy używać wyłącznie zalecanych probówek, kubeczków na probówkach lub kubeczków na statywach. Przechowywać do późniejszego użycia w temperaturze -20 °C (± 5 °C). Wykonywać **tylko jedną** procedurę kontroli dla każdej porcji.

Uwaga: Nie stosować butelek o różnych numerach serii. Używać wyłącznie butelki z materiałem kontrolnym pochodzące z jednej serii.

Uwaga: Zarówno etykiety na fiolkach, jak i etykiety dodatkowe zawierają kod kreskowy przeznaczony wyłącznie dla systemu **cobas e 602**. Fiolki należy umieścić w analizatorze w zwykły sposób.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność odczynników	
nieotwierany w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
w analizatorze	4 tyg.

Stabilność kalibratorów i kontroli	
liofilizowane kalibratory/kontrole	do podanej daty ważności
rekonstruowane kalibratory/kontrole w analizatorze	2 godz. (używać tylko raz)
kalibratory/kontrole rekonstruowane w temp. -20 °C (± 5 °C)	3 mies. (zamrażać jednokrotnie)

Kalibratory i kontrole przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby zapobiec osadzeniu się roztworu na dolnej powierzchni korka.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Można używać osocza pobranego do próbek zawierających żel separujący.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + przesunięcie ± 0.06 ng/mL + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 24 godz. w temperaturze 20-25 °C, 48 godzin w temp. 2-8 °C, 13 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Zamrożenie próbek może prowadzić do zmniejszenia odzysku do 8 %.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

- 2 x 8 etykiet na fiolki (kalibratory)
- 2 x 14 etykiety na fiolki (kontrole)
- 6 puste fiolki zamykane korkiem, z naklejonymi etykietami

Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаrczone w zestawie)

- [REF 11776576322](#), CalSet Vials, 2 x 56 pustych fiolek zamykanych korkiem
- [REF 03142949122](#), ControlSet Vials, 2 x 56 pustych fiolek zamykanych korkiem

- Ogólne wyposażenie laboratoryjne

Analizator cobas e

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF 11662988122](#), ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF 11662970122](#), CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF 11930346122](#), Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF 11933159001](#), Adapter dla SysClean
- [REF 11706802001](#), AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF 11706799001](#), AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF 11800507001](#), Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF 04880340190](#), ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF 04880293190](#), CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- [REF 03023141001](#), PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF 03005712190](#), ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF 12102137001](#), AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki

- [REF 03023150001](#), WasteLiner, pojemniki na odpady

- [REF 03027651001](#), SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF 11298500316](#), ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibratory:

Umieścić rekonstruowane kalibratory (w oznaczonych kodami kreskowymi fiolkach kompatybilnych z analizatorem) w miejscu przeznaczonym na próbki.

Wszystkie informacje niezbędne do kalibracji testu są automatycznie wczytywane do analizatora.

Po przeprowadzonej kalibracji kalibratory należy zutilizować.

Oznaczenie kontroli PC PCT1 i PC PCT2. Po przeprowadzeniu kontroli kontrole należy zutilizować.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec testu BRAHMS PCT LIA.

Wszystkie dane kalibracyjne dla danej serii odczynników umieszczonych w zestawie Elecsys BRAHMS PCT zapisane są w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu PCT Cal1 i PCT Cal2.

Kolejność kalibratora we wszystkich systemach: Zawsze należy oznaczać PCT Cal2 przed PCT Cal1.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 8 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach, jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości stosować PC PCT 1 i PC PCT 2.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Uwaga: Wartości oczekiwane i zakresy zostały oznaczone i określone przez firmę Roche. Uzyskano je przy zastosowaniu testów Elecsys BRAHMS PCT oraz analizatorów dostępnych w danym czasie.

Analizator **cobas e 602**: Zaktualizowane wartości docelowe i zakresy zapisane są zarówno w elektronicznym kodzie kreskowym, jak i dostępne są poprzez **cobas** link.

Wszystkie pozostałe analizatory: Wartości kontroli i zakresy należy wprowadzić manualnie. Szczegółowe informacje znajdują się w odpowiedniej części Instrukcji Obsługi.

Wyliczenie

Analizator automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji w każdej próbce w ng/mL.

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencje oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	≤ 428 μmol/L lub ≤ 25 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.559 mmol/L lub ≤ 900 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotyna	≤ 4912 nmol/L lub ≤ 1200 ng/mL
Czynnik reumatoidalny	≤ 1500 IU/mL

Kryterium: Dla stężenia wynoszącego ≤ 0.1 ng/mL, odchylenie wynosi ≤ 0.015 ng/mL. Dla stężenia wynoszącego > 0.1 ng/mL, odchylenie wynosi ≤ 15 %.

Nie występuje efekt nadmiaru antygenu przy stężeniach PCT do 1000 ng/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 18 najczęściej stosowanych i 7 używanych w specjalnych przypadkach leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Stężenie PCT może być podniesione w pewnych sytuacjach nie związanych z zakażeniem. Dotyczy to np., choć nie wyłącznie:³⁹

- długotrwałego lub ciężkiego wstrząsu kardiogenego
- długotrwałego ciężkiego zaburzenia perfuzji narządowej
- drobnokomórkowego raka płuca lub raka komórek C rdzenia tarczycy
- wcześniej po dużym urazie, dużej interwencji chirurgicznej, ciężkich oparzeniach

- leczenia stymulującego wydzielanie cytokin prozapalnych
- noworodków (< 48 godz. po urodzeniu)⁴⁰

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.02-100 ng/mL (wyznaczone przez granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.02 ng/mL. Wartości powyżej dolnej granicy wykrywalności raportuje się jako > 100 ng/mL.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica dla próby ślepej = 0.015 ng/mL

Granica wykrywalności = 0.02 ng/mL

Granica oznaczalności = 0.06 ng/mL

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdują się z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności to najniższe stężenie oznaczanej substancji, jakie może być powtarzalnie zmierzone z precyzją pośrednią wyrażoną WZ ≤ 20 %.

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu PCT powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć manualnie surowicą lub osoczem ludzkim nie zawierającymi PCT. Zaleca się proporcje rozcieńczenia 1:4. Stężenie rozcieńczonej próbki musi być ≥ 20 ng/mL. Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Wartości oczekiwane

Zakres referencyjny

Badanie przeprowadzone z użyciem testu Elecsys BRAHMS PCT, w którym użyto 492 próbek od uznanych za zdrowych mężczyzn (245) i kobiet (247) dostarczyło następujących prawidłowych wyników: 0.046 ng/mL (95. percentyl).

kliniczny punkt odcięcia

Uwaga: Podane poniżej wartości odcięcia mogą się różnić w zależności od sytuacji klinicznej.

Stężenie PCT w surowicy jest podwyższone w klinicznie istotnych zakażeniach bakteryjnych i nadal rośnie wraz ze wzrostem ciężkości choroby. Jednakże, jako wyraz indywidualnie różnych odpowiedzi immunologicznych i różnych sytuacji klinicznych, to samo ognisko zakażenia może być związane z różnymi indywidualnymi wzrostami stężeń PCT. Dlatego klinicyści powinni wykorzystywać wyniki PCT w połączeniu z wynikami innych testów laboratoryjnych i objawami klinicznymi pacjenta oraz interpretować konkretne wartości w kontekście sytuacji klinicznej pacjenta. Dlatego zakresy referencyjne podano jedynie w celach orientacyjnych.

Diagnostyka ogólnoustrojowego zakażenia bakteryjnego/sepsy*^{17,18,41}
 *SIRS, sepsa, ciężka sepsa i wstrząs septyczny zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami konsensusu na konferencji American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine⁴²

ng/mL PCT	Wynik
< 0.5	Możliwa jest miejscowe zakażenie bakteryjne. Mało prawdopodobne jest zakażenie ogólnoustrojowe (sepsa). Małe niebezpieczeństwo progresji do ciężkiego zakażenia ogólnoustrojowego (ciężkiej sepsy). WAŻNE: Stężenia PCT wynoszące < 0.5 ng/mL nie wykluczają zakażenia, ponieważ z tak niskimi poziomami mogą być związane zakażenia zlokalizowane (bez objawów ogólnoustrojowych). Jeśli oznaczenie PCT przeprowadzone zostało bardzo wcześnie po ekspozycji na bakterie (<6 godzin), wartości mogą być nadal niskie. W takim przypadku PCT należy ocenić 6-24 godziny później.
≥ 0.5 do < 2	Możliwe jest zakażenie ogólnoustrojowe (sepsa), ale wiadomo, że inne sytuacje również wywołują podniesienie PCT (patrz poniżej). Umiarkowane niebezpieczeństwo progresji do ciężkiego zakażenia ogólnoustrojowego (ciężkiej sepsy). Pacjent powinien być ściśle monitorowany zarówno klinicznie, jak i poprzez ponowną ocenę PCT w ciągu 6-24 godzin.
≥ 2 do < 10	Prawdopodobne jest zakażenie ogólnoustrojowe (sepsa), chyba że znane są inne przyczyny. Wysokie niebezpieczeństwo progresji do ciężkiego zakażenia ogólnoustrojowego (ciężkiej posocznicy).
≥ 10	Ważna ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna, spowodowana prawie wyłącznie ciężką sepsą bakteryjną lub wstrząsem septycznym. Wysokie prawdopodobieństwo ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego.

Diagnostyka różnicowa zakażeń dolnych dróg oddechowych²¹

ng/mL PCT	Wynik
< 0.1	Wskazuje na brak zakażenia bakteryjnego. Zdecydowanie odradza się stosowanie antybiotyków, także w przypadku upośledzonej rezerwy płucnej w AECOPD.
0.1 do 0.25	Zakażenie bakteryjne mało prawdopodobne. Odradza się stosowania antybiotyków.
> 0.25 do 0.5	Zakażenie bakteryjne prawdopodobne. Zaleca się leczenie antybiotykami.
> 0.5	Sugeruje obecność zakażenia bakteryjnego. Zdecydowanie zaleca się leczenie antybiotykami.

Wskazówki dotyczące stosowania antybiotyków w sepsie⁴³ i LRTI²²

Antybiotykoterapię należy rozważyć niezależnie od wyniku PCT, jeśli pacjent jest niestabilny klinicznie, jest narażony na wysokie ryzyko działań niepożądanych, istnieją silne dowody na obecność czynnika zakaźnego bakteryjnego lub kontekst kliniczny wskazuje, że terapia antybiotykowa jest uzasadniona. W przypadku odstawienia antybiotyków należy w ciągu 6-24 godzin ponownie ocenić, czy objawy utrzymują się/nasilają się i/lub powtórzyć oznaczenie PCT.

Aby ocenić powodzenie leczenia i wesprzeć decyzję o przerwaniu antybiotykoterapii, próbki kontrolne należy, biorąc pod uwagę ewolucję i postęp w leczeniu pacjenta, badać raz na 1-2 dni w zależności od uznania lekarza. Leczenie antybiotykami można dostosować, korzystając z poniższego wzoru zaprzestania leczenia:

- PCT_{Szczytowe}: Najwyższe obserwowane stężenie PCT
 - PCT_{Aktualne}: Ostatnio zaobserwowane stężenie PCT
 - ΔPCT: Zmiana w stężeniu PCT
- ΔPCT: Wyliczyć przy pomocy następującego równania:

$$\Delta PCT = \frac{PCT_{Szczytowe} - PCT_{Aktualne}}{PCT_{Szczytowe}} \times 100$$

Leczenie antybiotykami można przerwać, jeśli ΔPCT > 80 % lub jeśli PCT_{Aktualne} wynosi:

- ≤ 0.25 ng/mL dla pacjentów LRTI
 - ≤ 0.5 ng/mL dla pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną sepsą
- Leczenie antybiotykami może być kontynuowane na podstawie innych wyników klinicznych, takich jak:

- brak poprawy stanu pacjenta lub wyraźna progresja obrazu radiologicznego w prześwietleniu klatki piersiowej lub
- brak kontroli zakażenia miejscowego lub trwająca niestabilność fizjologiczna u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną sepsą.

Jeśli obraz kliniczny nie poprawił się, a PCT pozostaje wysoka, należy ponownie ocenić i rozważyć niepowodzenie leczenia lub inne przyczyny.

Zalecenia dotyczące wyników laboratoryjnych

Zaleca się podawanie liczbowych wartości PCT (indywidualnych lub sparowanych). W przypadku sparowanych wartości PCT wynik powinien również wskazywać, czy ΔPCT (%) wynosiła ≤ 80 % czy > 80 %. W celu ułatwienia interpretacji wyników testu, raport laboratoryjny powinien zawierać odniesienie lub link do ulotki metodycznej testu Elecsys BRAHMS PCT.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Wartość kliniczna

Przeprowadzono badania kliniczne z użyciem próbek od 283 pacjentów z OIOM. Pacjenci zostali podzieleni na kategorie zgodnie z wytycznymi ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) dotyczącymi pierwszego dnia pobytu na OIOM: SIRS (zespół zapalnej odpowiedzi układowej), sepsa, ciężki wstrząs i wstrząs septyczny.⁴⁴

Wartości PCT pacjentów z SIRS (n = 95) lub sepsą (n = 71) porównano z wartościami pacjentów z ciężką sepsą (n = 60) lub wstrząsem septycznym (n = 57):

Wyniki z punktem odcięcia w 0.5 ng/mL

Elecsys BRAHMS PCT	Klasyfikacja kliniczna		
	SIRS	Ciężka sepsa/wstrząs septyczny	Razem
< 0.5 ng/mL	63	5	68
≥ 0.5 ng/mL	32	112	144
Razem	95	117	212

W oparciu o powyższe dane czułość określono na 96 %, swoistość na 66 %, dodatnią wartość predykcyjną na 78 % i ujemne wartości predykcyjne na 93 %.

Elecsys BRAHMS PCT	Klasyfikacja kliniczna		
	SIRS	Sepsa	Razem
< 0.5 ng/mL	63	25	88
≥ 0.5 ng/mL	32	46	78
Razem	95	71	166

W oparciu o powyższe dane czułość określono na 65 %, swoistość na 66 %, dodatnią wartość predykcyjną na 59 % i ujemne wartości predykcyjne na 72 %.

Wyniki z punktem odcięcia w 2 ng/mL

Elecsys BRAHMS PCT	Klasyfikacja kliniczna		Razem
	SIRS	Ciężka sepsa/wstrząs septyczny	
< 2 ng/mL	88	18	106
≥ 2 ng/mL	7	99	106
Razem	95	117	212

W oparciu o powyższe dane czułość określono na 85 %, swoistość na 93 %, dodatnią wartość predykcyjną na 93 % i ujemne wartości predykcyjne na 82 %.

Elecsys BRAHMS PCT	Klasyfikacja kliniczna		Razem
	SIRS	Sepsa	
< 2 ng/mL	88	55	143
≥ 2 ng/mL	7	16	23
Razem	95	71	166

W oparciu o powyższe dane czułość określono na 23 %, swoistość na 93 %, dodatnią wartość predykcyjną na 70 % i ujemne wartości predykcyjne na 62 %.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, porcję surowicy ludzkiej oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) z CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 odczytania dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	0.049	0.004	8.2	0.006	12.8
Surowica ludzka 2	0.507	0.007	1.4	0.020	3.9
Surowica ludzka 3	1.72	0.021	1.2	0.064	3.7
Surowica ludzka 4	30.9	0.563	1.8	1.30	4.2
Surowica ludzka 5	92.2	1.88	2.0	3.99	4.3
PreciControl PCT1	0.490	0.008	1.6	0.018	3.7
PreciControl PCT2	9.93	0.105	1.1	0.326	3.3

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	0.045	0.006	13.3	0.007	16.2
Surowica ludzka 2	0.495	0.013	2.7	0.021	4.2
Surowica ludzka 3	1.71	0.032	1.9	0.058	3.4
Surowica ludzka 4	31.4	0.324	1.0	0.990	3.2
Surowica ludzka 5	93.0	1.52	1.6	3.39	3.6
PreciControl PCT1	0.478	0.012	2.5	0.020	4.3
PreciControl PCT2	10.0	0.113	1.1	0.305	3.0

Porównanie metod

Porównanie testu Elecsys BRAHMS PCT, [REF] 08828644190 / 08828644200 / 09318712190 / 09318712200 (analizator **cobas e 601**; y) z testem Elecsys BRAHMS PCT, [REF] 05056888200 / 05056888003

(analizator **cobas e 601**; x) z użyciem surowicy ludzkiej dało następujące zależności (ng/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 150

Passing/Bablok⁴⁵

$y = 0.959x + 0.003$

$\tau = 0.992$

Regresja liniowa

$y = 0.949x + 0.062$

$r = 1.00$

Stężenia w próbkach wahały się w granicach pomiędzy 0.031 i 89.7 ng/mL.

Swoistość analityczna

Test Elecsys BRAHMS PCT nie wykazuje znaczących reakcji krzyżowych z następującymi substancjami badanymi przy stężeniu PCT około 0.4 ng/mL i 1.5 ng/mL (maksymalne badane stężenie):

Substancje	Maksymalne stężenie badane (ng/mL)
Katakalcyna ludzka	30
Kalcytonina ludzka	10
Kalcytonina łososiowa	30000
Kalcytonina węgorka	30000
Alfa-CGRP ludzka ^{b)}	10000
Ludzkie beta-CGRP	10000

b) Peptyd związany z genem kalcytoniny

Zgodność z BRAHMS PCT LIA/BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR

Przeprowadzono badanie porównawcze testu Elecsys BRAHMS PCT z testem BRAHMS PCT LIA. Poddano ocenie wartości w punktach odcięcia 0.5 ng/mL i 2 ng/mL.

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT LIA		Razem
	< 0.5 ng/mL	≥ 0.5 ng/mL	
< 0.5 ng/mL	104	49	153
≥ 0.5 ng/mL	6	370	376
Razem	110	419	529

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT LIA		Razem
	< 2 ng/mL	≥ 2 ng/mL	
< 2 ng/mL	266	10	276
≥ 2 ng/mL	11	242	253
Razem	277	252	529

Zgodność pomiędzy obydwojema testami wynosiła 90 % w punkcie odcięcia 0.5 ng/mL i 96 % w punkcie odcięcia 2 ng/mL

Test Elecsys BRAHMS PCT porównano również z testem BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR. Poddano ocenie wartości w punktach odcięcia 0.5 ng/mL i 2 ng/mL.

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR		Razem
	< 0.5 ng/mL	≥ 0.5 ng/mL	
< 0.5 ng/mL	183	20	203
≥ 0.5 ng/mL	2	392	394
Razem	185	412	597

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR		Razem
	< 2 ng/mL	≥ 2 ng/mL	
< 2 ng/mL	312	24	336
≥ 2 ng/mL	1	260	261
Razem	313	284	597

Zgodność pomiędzy obydwooma testami wynosiła 96 % w punkcie odcięcia 0.5 ng/mL i 96 % w punkcie odcięcia 2 ng/mL

Literatura

- 1 Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:259-272.
- 2 Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-1596.
- 3 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486-552.
- 4 Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395:200-211.
- 5 Sun BZ, Chaitoff A, Hu B, et al. Empathy, burnout, and antibiotic prescribing for acute respiratory infections: a cross-sectional primary care study in the US. *Br J Gen Pract* 2017;67:e565-e571.
- 6 Gidengil CA, Mehrotra A, Beach S, et al. What drives variation in antibiotic prescribing for acute respiratory infections? *J Gen Intern Med* 2016;31:918-924.
- 7 McCullough AR, Pollack AJ, Plejdrup Hansen M, et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust* 2017;207:65-69.
- 8 Little P, Stuart B, Smith S, et al. Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections: prospective cough complication cohort (3C) study. *BMJ* 2017;357:j2148.
- 9 Kraus EM, Pelzl S, Szecsenyi J, et al. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) - guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data. *PLoS ONE* 2017;12:e0174584.
- 10 Gotta V, Baumann P, Ritz N, et al. Drivers of antibiotic prescribing in children and adolescents with febrile lower respiratory tract infections. *PLoS ONE* 2017;12:e0185197.
- 11 Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:229-241.
- 12 Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1512-1525.
- 13 Maruna P, Nedelínková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000;49 Suppl 1:S57-61.
- 14 Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107.
- 15 Rowther FB, Rodrigues CS, Deshmukh MS, et al. Prospective comparison of eubacterial PCR and measurement of procalcitonin levels with blood culture for diagnosing septicemia in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 2009;47:2964-2969.
- 16 Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-1608.
- 17 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
- 18 Müller B, Becker KL, Schächinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-983.
- 19 Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi, et al. Overview of procalcitonin assays and pro-calcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:593-601.
- 20 Neeser O, Branche A, Mueller B, et al. How to: implement procalcitonin testing in my practice. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1226-1230.
- 21 Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-1066.
- 22 Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18,95-107.
- 23 Odermatt J, Friedli N, Kutz A, et al. Effects of procalcitonin testing on antibiotic use and clinical outcomes in patients with upper respiratory tract infections. An individual patient data meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2017;56:170-177.
- 24 Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10 :CD007498.
- 25 Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55 :651-662.
- 26 Baer G, Baumann P, Buettcher M, et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (Pro-PAED): a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2013;8:e68419.
- 27 Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in 'real life': an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med* 2012;172:715-722.
- 28 de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-827.
- 29 Pepper D, Sun J, Rhee C, et al. Procalcitonin-guided anti-biotic discontinuation and mortality in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2019;155:1109-1118.
- 30 Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2018;22:191.
- 31 Lam SW, Bauer SR, Fowler R, et al. Systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guidance versus usual care for antimicrobial management in critically ill patients: Focus on subgroups based on antibiotic initiation, cessation, or mixed strategies. *Crit Care Med* 2018;46:684-690.
- 32 Iankova I, Thompson-Leduc P, Kirson, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in patients with suspected or confirmed sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46:691-698.
- 33 Heilmann E, Gregoriano C, Wirz Y, et al. (2020). Association of kidney function with effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic treatment: a patient-level meta-analysis from randomized controlled trials. *Clin Chem Lab Med Epub ahead of print. PMID:32986609.*
- 34 Rello J, van Engelen TSR, Alp E, et al. Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1264-1272.
- 35 Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-summary. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 Suppl 6:1-24.
- 36 Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics. 2019. Available from: https://www.who.int/medical_devices/publications/Standalone_document_v8.pdf?ua=1. Accessed 28 January 2020.
- 37 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

Elecsys BRAHMS PCT



- 38 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 39 Meisner M. Procalcitonin (PCT) – A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Thieme Stuttgart, New York 2000, ISBN: 3-13-105503-0.
- 40 Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically ill neonates. Clin Infect Dis 1998;26:664-672.
- 41 Brunkhorst FM, Wegschneider K, Forycki ZF, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med, 2000;26 Suppl 2:148-152.
- 42 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-874.
- 43 Schuetz P, Raad I and Amin DN. Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis. Curr Opin Crit Care, 2013;19(5):453-460.
- 44 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-874.
- 45 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123



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

+800 5505 6606



Niniejszy produkt nie może zostać użyty przez nabywcę w celu przeprowadzenia jakichkolwiek oznaczeń dokonywanych przy łóżku pacjenta włączając w to (ale nie ograniczając do) oznaczania w obecności pacjenta na oddziale szpitalnym i/lub oddziałach intensywnej opieki medycznej i/lub w gabinecie lekarskim lub gdziekolwiek indziej poza prywatnymi lub publicznymi laboratoriami. Nie jest to równoznaczne z nabyciem jakiegokolwiek ogólnego patentu czy też licencji, innej niż wynikająca z faktu zakupu niniejszego produktu.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Odczynnik opracowany we współpracy z firmą B·R·A·H·M·S GmbH.

B·R·A·H·M·S PCT jest zarejestrowanym znakiem towarowym firmy Thermo Fisher Scientific Inc.

B · R · A · H · M · S

PCT
ELECSYS







Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.



Podsumowanie raportu bezpieczeństwa i wiarygodności można znaleźć tutaj:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość do rekonstrukcji
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

REF			SYSTEM
11776193122	11776193500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 351

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 054

Uwaga

Stężenie CA 19-9 w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą zastosowanej metody oznaczenia CA 19-9. Porównywanie wartości CA 19-9 uzyskanych różnymi metodami mogłoby prowadzić do błędów w interpretacji wyników. W przypadku zmiany metody oznaczenia CA 19-9 w trakcie trwania terapii, należy zastosować oznaczenia CA 19-9 równoległe przy użyciu obu metod.

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczenia in vitro stężenia CA 19-9 w surowicy lub osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

CA 19-9 (antygen węglowodanowy 19-9 lub antygen krzemowy Lewisa (a)) jest biomarkerem stosowanym głównie w prowadzeniu pacjentów z rakiem trzustki (w połączeniu z innymi metodami diagnostycznymi).¹ Przeciwciała skierowane przeciwko CA 19-9 łączą się z antygenem Lewisa (a) na mucynie.^{2,3} Wzrost stężenia jest widoczny często we krwi pacjentów z różnymi chorobami układu trawienia, jak np. rak trzustki, jelita grubego, żołądka, wątroby i dróg żółciowych.⁴

Nie ma żadnych danych potwierdzających zasadność stosowania oznaczeń CA 19-9 w badaniach przesiewowych dotyczących chorób nowotworowych⁵; należy wziąć pod uwagę również fakt, że ok. 6 % populacji należy do grupy krwi Lewisa (a-b-), nieposiadającej aktywnej determinanty CA 19-9 i w związku z tym nieuwalniającej CA 19-9 nawet w obecności choroby nowotworowej. Należy wziąć to pod uwagę podczas interpretacji oznaczeń.⁶

Pośród chorób nienowotworowych wzrost poziomu CA 19-9 występuje w często w żółtacze zatorowej⁷; nieswoisty wzrost CA 19-9 w surowicy odzwierciedla zarówno hipersekrecję na tle zapalnym, jak i przenikanie mucyn żółciowych do surowicy.⁸ Obecność CA 19-9 obserwuje się również w chorobach nienowotworowych, takich jak mukowiscydoza, wodonercze czy zapalenie tarczycy w chorobie Hashimoto.⁹

Ponadto istnieje silna korelacja pomiędzy stężeniem CA 19-9 w surowicy i stopniem cholestazy, a fosfatazą zasadową i bilirubiną w trakcie ostrej niewydolności wątroby i ostrego zapalenia wątroby czy przewlekłych chorób wątroby.^{10,11} Częstym mechanizmem powodującym wzrost stężenia CA 19-9 w chorobach nienowotworowych jest prawdopodobnie zapalna hipersekrecja prawidłowych komórek nabłonka.

W raku przytarczycy, stężenie > 100 U/mL w dużym stopniu sugeruje nieoperacyjność lub obecność przerzutów, a stężenie < 100 U/mL sugeruje z kolei możliwość ewentualnej resekcji.¹²

Europejska Grupa ds. Markerów Nowotworowych (EGTM) radzi, by oznaczanie CA 19-9 wykorzystywać w diagnostyce pomocniczej oraz monitorowaniu leczenia u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki.¹³ CA 19-9 okazuje się mieć wartość prognostyczną dla czasu przeżycia po wycięciu gruczolakoraka przewodu trzustkowego.¹⁴

W raku dróg żółciowych oznaczanie CA 19-9 niezależnie umożliwiło dzięki analizie wielozmiennej przewidzenie 2.6. krotnego wzrostu śmiertelności w badaniu prospektywnym grupy pacjentów z HCC.¹⁵ W raku jelita grubego CA 19-9 opisuje się jako dodatkowy marker służący do monitorowania choroby u pacjentów, u których nie doszło do wzrostu CEA.¹⁶

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas trwania testu: 18 minut.

- 1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się antygen z 10 µL próbki, biotylowane przeciwciało monoklonalne swoiste dla CA 19-9 oraz monoklonalne przeciwciało swoiste dla CA 19-9 znakowane kompleksem rutenu^{a)}.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanie reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruten(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw odczynnikowy oznakowany jest jako CA19-9.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek),
1 pojemnik, 6,5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-CA 19-9 znakowane biotyną (szary korek),
1 pojemnik, 10 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anti-CA 19-9 (mysie)
3 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L; pH 6.5; konserwant
- R2 Przeciwciała anti-CA 19-9 znakowane Ru (bpy)₃²⁺ (czarny korek),
1 pojemnik, 10 mL:
Monoklonalne przeciwciała (mysie) anti-CA 19-9, znakowane
kompleksem rutenu 4 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 6.5;
konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wyносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	8 tygodni
w cobas e 601 i cobas e 602	6 tygodni
w analizatorze cobas e 411	8 tygodni

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Nie należy stosować osocza krwi pobranej na cytrynian sodowy.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 14 dni w temperaturze 2-8 °C, 5 dni w temp. 20-25 °C, 3 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- [REF] 11776215122, CA 19-9 CalSet, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnik do próbek
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
- [REF] 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec Enzymun-Test CA 19-9

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępny pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 12 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy zastosować PreciControl Tumor Marker.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w U/mL lub kU/L.

Ograniczenia - substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczką (bilirubina < 1129 µmol/L lub < 66 mg/dL), hemoliza (Hb < 1.4 mmol/L lub < 2.2 g/dL), lipemia (Intralipid < 1500 mg/dL) i biotyna (< 100 ng/mL lub < 409 nmol/L).

Kryterium: Odzysk w granicach ± 15 % wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 1500 IU/mL.

Brak efektu nadmiaru antygenu przy stężeniach CA 19-9 do 500000 U/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 27 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub ruteniowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.600-1000 U/mL (wyznaczone przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.600 U/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 1000 U/mL (lub do 10000 U/mL dla 10. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiaru

Dolny zakres wykrywalności testu

Dolna granica wykrywalności: < 0.60 U/mL

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako wartość powyżej dwóch odchyłeń standardowych najniższego wzorca (kalibrator wzorcowy, wzorzec 1 + 2 OS, badanie powtarzalności, n = 21).

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu CA 19-9 powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:10 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 50 U/mL.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Uwaga: Antygen CA 19-9 ma tendencję do agregacji.¹⁷ Może to doprowadzić w niektórych próbkach do nieliniowego rozcieńczenia.

Wartości oczekiwane

W próbkach od 381 zdrowych osób (n = 187) oraz dawców krwi (n = 194) uzyskano następujące wyniki:

27 U/mL (95. percentyl)

34 U/mL (97.5. percentyl)

39 U/mL (99. percentyl)

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, zlewkową surowicę ludzką oraz próbki kontrolne zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (EP5-A) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 razy dziennie przez 10 dni (n = 60); powtarzalność w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia U/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS U/mL	WZ %	OS U/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	11.1	0.40	3.6	0.45	4.1
Surowica ludzka 2	46.6	1.52	3.3	1.75	3.8
Surowica ludzka 3	185	5.31	2.9	5.42	2.9
PreciControl TM ^{b)} 1	19.2	0.85	4.4	0.93	4.8
PreciControl TM2	60.6	1.75	2.9	2.28	3.8

b) TM = Tumor Marker

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602						
Próbka	Średnia U/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia		
		OS U/mL	WZ %	Średnia U/mL	OS U/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	5.20	0.10	1.9	5.57	0.45	8.0
Surowica ludzka 2	30.2	0.47	1.6	30.6	0.72	2.3
Surowica ludzka 3	379	9.27	2.5	371	10.0	2.7
PreciControl TM1	21.1	0.34	1.6	21.4	0.56	2.6
PreciControl TM2	76.6	0.89	1.2	76.3	1.42	1.9

Porównanie metod

W wyniku porównania metody Elecsys CA 19-9 (y) z metodą Enzymun-Test CA 19-9 (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych uzyskano następującą korelację:

Liczba oznaczonych próbek: 78

Passing/Bablok¹⁸ Regresja liniowa

$y = 0.99x + 0.87$

$y = 0.99x + 2.68$

$\tau = 0.766$

$r = 0.944$

Stężenia próbek mieściły się w zakresie od 4.5 do 216 U/mL.

Swoistość analityczna

Test Elecsys CA 19-9 przygotowano w oparciu o monoklonalne przeciwciała 1116-NS-19-9 dostępne jedynie w firmie Fujirebio Diagnostics oraz u jej licencjonowanych przedstawicieli. Opisu działania metod, w

których zastosowano to przeciwciała nie należy stosować do opisu metod z zastosowaniem innych przeciwciał.

Literatura

- Ritts RE, Pitt HA. CA 19-9 in Pancreatic Cancer. *Surg Oncol Clin N M* 1998;7(1):93-101.
- Magnani JL, Steplewski Z, Koprowski H, et al. Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin. *Cancer Res* 1983;43(11):5489-5492.
- Hansson GC, Zopf D. Biosynthesis of the cancer-associated sialyl-Lea antigen. *J Biol Chem* 1985;260:9388-9392.
- Lamerz R. Role of tumor markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999;10(4):145-149.
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C. et al. Clinical Utility of Biochemical Markers in Colorectal Cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) Guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39(6):718-727.
- Orntoft TF, Holmes EH, Johnson P, et al. Differential Tissue Expression of the Lewis Blood Group Antigens: Enzymatic, Immunohistologic, and Immunochemical Evidence for Lewis a and b Antigen Expression in Le(a-b-) Individuals. *Blood* 1991;77(6):1389-1396.
- Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumor marker CA19.9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(5):474-479.
- von Ritter C, Eder MI, Stieber P, et al. Biliary mucin secreted by cultured human gallbladder epithelial cells carries the epitope of CA 19-9. *Anticancer Res* 1997;17(4B):2931-2934.
- Parra JL, Kaplan S, Barkin JS, et al. Elevated CA 19-9 Caused by Hashimoto's Thyroiditis: Review of the Benign Causes of Increased CA 19-9 Level. *Dig Dis Sci* 2005;50(4):694-695.
- Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, et al. The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA19.9 and CEA. *Ann Clin Biochem* 1998;35(1):99-103.
- Halme L, Karkkainen P, Isoniemi H, et al. Carbohydrate 19-9 antigen as a marker of non-malignant hepatocytic ductular transformation in patients with acute liver failure. A comparison with alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(4):426-431.
- Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2012;3(2):105-119.
- Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Annals of Oncol* 2010;21: 441-447.
- NCCN Guidelines 2.2015 Pancreatic Adenocarcinoma; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
- Hsu CC, Goyal A, Iuga A, et al. Elevated CA19-9 Is Associated With Increased Mortality In A Prospective Cohort Of Hepatocellular Carcinoma Patients. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e74.
- Stikma J, Grootendorst DC, van den Linden PW. CA19-9 As a Marker in Addition to CEA to Monitor Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13(4): 239-244.
- Suresh MR. Immunoassays for cancer-associated carbohydrate antigens. *Semin Cancer Biol* 1991 Dec;2(6):367-377.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątowego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiątowego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.



CA 19-9 jest zarejestrowanym znakiem handlowym firmy Fujirebio Diagnostics, Inc.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu dotyczącego bezpieczeństwa i działania można znaleźć tutaj:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.



© 2020, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
11776223190	11776223500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 341

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 053

Uwaga

Stężenie CA 125 w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą zastosowanej metody. Porównywanie wartości CA 125 uzyskanych różnymi metodami mogłoby prowadzić do błędów w interpretacji wyników. W przypadku zmiany metody oznaczania CA 125 w trakcie trwania terapii, należy zastosować oznaczenia równoległe przy użyciu obu metod.

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia reaktywnych determinant OC 125 w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Determinanty te powiązane są z glikoproteiną o wysokiej masie cząsteczkowej obecną w surowicy i osoczu u kobiet z pierwotnym inwazyjnym nabłonkowym nowotworem jajników (z wyjątkiem nowotworów o niewielkim ryzyku złośliwości)

Test jest przeznaczony do stosowania jako wspomaganie wykrycia resztkowego lub nawracającego nowotworu jajników u pacjentek, które poddano terapii pierwszego rzutu i które można by zakwalifikować do dalszego leczenia. Niniejszy test wykonuje się w seryjnych oznaczeniach CA 125 jako oznaczenie pomocnicze w monitorowaniu leczenia pacjentów z nowotworami.

Test jest przeznaczony również do użycia w połączeniu z testem Elecsys HE4 jako część algorytmu ROMA (Risk Of Ovarian Malignancy Algorithm) służącego do oceny zagrożenia wystąpienia raka jajnika u kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym, u których stwierdzono guz wewnątrzmiędnicy.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

CA 125 jest powtarzającym się epitopem peptydowym mucyny MUC16,^{1,2} prowadzącym do proliferacji komórek rakowych i hamującym odpowiedź immunologiczną.^{3,4,5,6}

MAB OC 125 to przeciwciała uzyskane z komórek myszy szczepionej OVCA 433 (ovarian carcinoma cell line) - linią komórkową wyprowadzoną z gruczolaka jajnika.⁷ W następnym etapie uzyskano przeciwciała MAB M 11 skierowane przeciwko CA 125.⁸ W teście Elecsys, OC 125 stosowane są jako przeciwciała wykrywające. MAB M 11 stosowane są jako przeciwciała wychwytyjące (przeciwciała fazy stałej); w testach CA 125 drugiej generacji stosuje się je od roku 1992.

CA 125 występuje w płynie owodniowym i nabłonku jam ciała pochodzenia płodowego. W tkankach osób dorosłych obecność CA 125 wykryto w nabłonku jajowodów, endometrium i kanale szyjki macicy.⁹

Znaczna część CA 125 występuje w nowotworach jajników pochodzenia nabłonkowego i może być wykrywana w surowicy.^{10,11} Podwyższone wartości występują czasami w różnych niezłośliwych chorobach ginekologicznych takich jak torbiele jajników czy endometrioza.¹² Nieznacznie podwyższone stężenie występować może również we wczesnym stadium ciąży oraz różnych schorzeniach niezłośliwych (np. zapalenie trzustki, marskość, zapalenie wątroby, łagodne choroby przewodu pokarmowego, niewydolność nerek i inne).¹³ Najwyższe wartości CA 125 występują u pacjentek z nowotworem jajników, lecz podwyższone stężenie można również zaobserwować w złośliwych schorzeniach endometrium, piersi, przewodu pokarmowego i innych.

Ostatnie badania wykazały, że w połączeniu z innymi markerami, jak np. CA 125, HE4 pomagają u kobiet w wieku przed- i po menopauzalnym w określeniu, czy guz wewnątrzmiędnicy jest guzem łagodnym, czy złośliwym. Wynik zastosowania połączenia tych dwóch markerów CA 125 i HE4 jest dokładniejszym czynnikiem predykcyjnym niż w wypadku

zastosowania każdego z nich osobno.¹⁴ W odróżnieniu raka jajnika od cysty endometrium Huhtinen i wsp. określa czułość na 78.6 % przy 95 % swoistości.¹⁵ Moore i wsp. podają, że łącząc CA 125 i HE4 w algorytmie ROMA uzyskali 94 % dokładność w rozróżnianiu złośliwych od niezłośliwych guzów miednicy.¹⁶

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas trwania testu: 18 minut.

1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się antygen 20 µL próbki, biotynylowane przeciwciało monoklonalne swoiste dla CA 125 oraz monoklonalne przeciwciało swoiste dla CA 125 znakowane kompleksem rutenu^{a)}.
2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)rutenu(II)-kompleks (Ru(bpy)₃)²⁺

Odczytniki - roztwory robocze

Statyw z odczytnikiem oznakowany jest jako CA125 II.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6.5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anty-CA 125 znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 9 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anty-CA 125 (M 11; mysie) 1 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.4; konserwant.
- R2 Przeciwciała przeciwko CA 125 znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 9 mL:
Monoklonalne przeciwciała (OC 125; mysie) anty-CA 125, znakowane kompleksem rutenu 1 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.4; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczytnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wyносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
zamknięte, przechowywane w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
na pokładzie analizatora	6 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze pobrane na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA oraz do próbek osoczkowych zawierających żel separujący.

Kryterium: Odzysk w granicach 90-110 % wartości surowicy lub nachylenie krzywej 0.9-1.1 + przesunięcie $\leq \pm 2x$ granica próby ślepej (LoB) + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 8 godzin w temperaturze 20-25 °C, 5 dni w temperaturze 2-8 °C, 24 tyg. w temperaturze -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych

przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- [REF] 07030207190, CA 125 II CalSet II, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnik do próbek
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Do oceny zagrożenia wystąpienia raka jajnika tzw. algorytmem ROMA (algorytm zagrożenia rakiem jajnika):

- [REF] 05950929190, Elecsys HE4, 100 testów
- [REF] 05950945190, HE4 CalSet, do sporządzenia 4 x 1 mL
- [REF] 05950953190, PreciControl HE4, do sporządzenia 2 x 1 mL każdego z PreciControl HE4 1 i 2
- [REF] 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL rozcieńczalnika

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
- [REF] 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczytnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec Enzymun-Test CA 125 II. Metoda Enzymun-Test CA 125 II standaryzowana była z kolei wobec metody CA 125 II RIA firmy Fujirebio Diagnostics.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 8 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy zastosować PreciControl Tumor Marker.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w U/mL, U/L lub kU/L.

Ograniczenia - substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczką (bilirubina < 1129 µmol/L lub < 66 mg/dL), hemoliza (Hb < 2.0 mmol/L lub < 3.2 g/dL), lipemia (Intralipid < 2000 mg/dL) i biotyna < 287 nmol/L lub < 70 ng/mL.

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 1200 IU/mL.

Brak efektu nadmiaru antygenu przy stężeniach CA 125 do 50000 U/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 27 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.6-5000 U/mL (wyznaczone przez granicę próby ślepej oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej granicy próby ślepej podaje się jako < 0.6 U/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 5000 U/mL (lub do 25000 U/mL dla 5. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 0.6 U/mL

Granica wykrywalności = 1.2 U/mL

Granica oznaczalności = 2.0 U/mL

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granice oznaczalności definiuje się jako najmniejszą ilość badanej substancji w próbce, którą to ilość można dokładnie oznaczyć przy całkowitym dopuszczalnym błędzie względnym wynoszącym ≤ 20 %.

W oparciu o wskazówki CLSI, protokół EP17-A2 przeprowadzono badanie z użyciem 5 rozcieńczonych próbek surowicy ludzkiej, każda odpowiednio dla Granicy próby ślepej i Granicy wykrywalności. Probki oznaczono w 6 cyklach w ciągu 3 dni w 2 analizatorach uzyskując $n = 60$ wyników. W celu ustalenia granicy oznaczalności LoQ 3 próbki surowicy ludzkiej rozcieńczono i oznaczono w 6 cyklach w ciągu ≥ 3 dni w 2 analizatorach przy całkowitym dopuszczalnym błędzie względnym ≤ 20 %.

Granice próby ślepej, Granice wykrywalności i Granice oznaczalności oznaczono jako następujące:

	Analizator cobas e 411	Analizatory cobas e 601 i cobas e 602
Granica próby ślepej (U/mL)	0.600	0.449
Granica wykrywalności (U/mL)	0.697	0.548
Granica oznaczalności (U/mL)	1.05	1.29

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu CA 125 powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:5 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 1000 U/mL.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wylczeniu stężenia próbki.

Uwaga: W rzadkich przypadkach w próbkach, w których stężenie oznaczanej substancji przekracza zakres pomiarowy zaobserwowano zależną od próbki nieliniowość przy rozcieńczeniu.

Wartości oczekiwane

W wyniku badań testem Elecsys CA 125 II 593 próbek od zdrowych kobiet (przed i po menopauzie) uzyskano wartość 35 U/mL (95. percentyl). Wartości > 35 U/mL wskazują na zwiększone prawdopodobieństwo obecności pozostałości lub wznowy u pacjentek leczonych w kierunku pierwotnego inwazyjnego nabłonkowego nowotworu jajników.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Ocena zagrożenia u pacjentek z guzem wewnątrzmiędnym

Do oceny ryzyka za pomocą algorytmu ROMA, zob. ulotkę produktową testu Elecsys HE4.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP5-A2) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia U/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS U/mL	WZ %	OS U/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	14.7	0.423	2.9	0.591	4.0
Surowica ludzka 2	3.08	0.090	2.9	0.148	4.8
Surowica ludzka 3	2400	60.1	2.5	82.0	3.4
Surowica ludzka 4	4950	93.2	1.9	193	3.9
Surowica ludzka 5	35.2	0.686	1.9	1.56	4.4
PreciControl TM ^{b)} 1	31.1	0.327	1.0	0.790	2.5
PreciControl TM2	97.9	0.864	0.9	3.98	2.1

b) TM = Tumor Marker

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia U/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS U/mL	WZ %	OS U/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	15.1	0.121	0.8	0.326	2.2
Surowica ludzka 2	3.21	0.099	3.1	0.208	6.5
Surowica ludzka 3	2480	16.2	0.7	44.1	1.8
Surowica ludzka 4	4790	98.4	2.1	169	3.5
Surowica ludzka 5	35.5	0.301	0.8	0.710	2.0
PreciControl TM1	30.0	0.201	0.7	1.02	3.4
PreciControl TM2	95.8	0.762	0.8	2.70	2.8

Porównanie metod

W wyniku porównania metody Elecsys CA 125 II (y) z metodą Fujirebio Diagnostics CA 125 II RIA (x) na próbkach klinicznych uzyskano następującą korelację.

Liczba oznaczonych próbek: 139

Passing/Bablok¹⁷

$$y = 0.93x + 5.57$$

$$\tau = 0.81$$

Regresja liniowa

$$y = 0.96x + 5.82$$

$$r = 0.981$$

Stężenia próbek mieściły się w zakresie od 4 do 500 U/mL.

Swoistość analityczna

Marker nowotworowy Elecsys CA 125 II przygotowano w oparciu o monoklonalne przeciwciała M 11 i OC 125, dostępne jedynie w firmie Fujirebio Diagnostics oraz u jej licencjonowanych przedstawicieli. Opisu działania metod, w których zastosowano te przeciwciała nie należy odnosić do metod z zastosowaniem innych przeciwciał.

Literatura

- O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, et al. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumor Biol* 2001;22(6):348-366.
- Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001;276(29):27371-27375.
- Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem* 2004;279(10):9190-9198.
- Hattrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (Tethered) Mucins. *Annu Rev Physiol* 2007;70:431-457.
- Comamala M, Pinard M, Theriault C, et al. Downregulation of cell surface CA125/MUC16 induces epithelial-to-mesenchymal transition and restores EGFR signalling in NIH: OVCAR3 ovarian carcinoma cells. *Br J Cancer* 2011;104(6):989-999.
- Bast RC Jr, Spriggs DR. More than a biomarker: CA125 may contribute to ovarian cancer pathogenesis. *Gynecol Oncol* 2011;121:429-430.
- Davis HM, Zurawski VR Jr, Bast RC Jr, et al. Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Research* 1986;46:6143-6148.
- O'Brien TJ, Raymond LM, Bannon GA, et al. New monoclonal antibodies identify the glycoprotein carrying the CA 125 epitope. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(6):1857-1864.
- Kawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, et al. Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Int J Gyn Path* 1983;2:275-285.
- Bast RC, Klug TL, St. John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-887.
- Klug TL, Bast RC Jr, Niloff JM, et al. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1984;44:1048-1053.
- Moore, RG, Miller MC, Steinhoff MM, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4): 351.e1-8.
- Daoud E, Bodor G, Weaver Ch, et al. (Washington University Case Conference) CA-125 Concentrations in Malignant and Nonmalignant Disease. *Clin Chem* 1991;37(11):1968-1974.
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):402-408.
- Huhtinen K, Suviö P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315-1319.
- Moore, RG, Miller MC, Skates SJ, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. *Obstet Gynecol*. 2011;118 (2, Part 1):280-288.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.



CA 125 jest zarejestrowanym znakiem handlowym firmy Fujirebio Diagnostics, Inc.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.







Elecsys CA 125 II

Podsumowanie raportu dotyczącego bezpieczeństwa i działania można znaleźć tutaj:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF		SYSTEM
11731629 322	100	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 301
 Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**:
 Numer Kodu Aplikacji 049

Uwaga

Uwaga

Stężenie CEA w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą zastosowanej metody. Porównywanie wartości CEA uzyskanych różnymi metodami mogłoby prowadzić do błędów w interpretacji wyników. W przypadku zmiany metody oznaczania CEA w trakcie trwania terapii, należy zastosować oznaczenia równoległe przy użyciu obu metod.

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania *in vitro* stężenia antygenu rakowoembrionalnego w surowicy ludzkiej lub osoczu. Niniejszy test wykonuje się w seryjnych oznaczeniach CEA jako oznaczenie pomocnicze w monitorowaniu leczenia pacjentów z nowotworami.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Antygen rakowo-łagodny (CEA) jest wysoko glikozylowaną cząstką o masie cząsteczkowej wynoszącej około 180 kDa.¹ Tak jak AFP, CEA należy do grupy antygenów rakowo-łagodnych wytwarzanych w fazie embrionalnej i łożodowej. Wydaje się, że CEA bierze udział w wielu procesach biologicznych, takich jak między innymi adhezja komórkowa, odporność i apoptoza.² Tworzenie się CEA słabnie po urodzeniu i wykazuje mniejszy wpływ na prawidłowe dojrzale tkanki.² Z tego powodu u zdrowych osób dorosłych poziom CEA we krwi jest bardzo niski.² Rodzina genów CEA składa się z około 17 aktywnych genów w dwóch podgrupach. Pierwsza grupa zawiera CEA i nieswoiste antygeny krzyżowe (NCA); druga grupa zawiera glikoproteiny występujące wyłącznie w ciąży (PSG).³ Wysokie stężenie CEA występuje często w przypadku raka jelita grubego.⁴ Nieznaczny do średniego wzrost CEA występuje czasem również w łagodnych chorobach jelita, trzustki, wątroby i płuc (np. marskości wątroby, przewlekłego zapalenia wątroby, zapalenia trzustki, wrzodziejącego zapalenia jelita, chorobie Crohna).⁵ Palenie tytoniu również może prowadzić do podniesienia poziomu CEA i podczas interpretacji wyników CEA należy wziąć to pod uwagę.⁶ Oznaczeń CEA nie zaleca się do nowotworowych badań przesiewowych CEA większych populacji; stężenie CEA w prawidłowym zakresie nie wyklucza obecności choroby nowotworowej. Głównym wskazaniem do oznaczenia CEA jest monitorowanie terapii raka jelita grubego, identyfikowanie nawrotów po leczeniu czy zabiegu chirurgicznym, jak i w celu oceny stanu i etapów przerzutu.⁷

Przedoperacyjne oznaczenia są pożądane, ponieważ dzięki nim można uzyskać niezależne informacje prognostyczne, mogą być pomocne pod kątem postępowania chirurgicznego i można dzięki nim ustanowić odniesienie do dalszych oznaczeń. Pacjentom na etapie II i III poziom CEA można oznaczać co 2-3 miesiące przez co najmniej 3 lata od momentu postawienia rozpoznania. W celu monitorowania leczenia i stopnia zaawansowania choroby oznaczenia można również przeprowadzać co 2-3 miesiące.^{8,9} Przeciwciała zawarte w teście Elecsys CEA reagują z CEA i z antygenem smółkowym NCA-2^{10,11}; szczególnie NCA-2 okazał się przydatny we wczesnym wykrywaniu przerzutów czy wznowie raka jelita grubego.¹²

Opisano determinanty antygenowe CEA, a dostępne przeciwciała monoklonalne zaklasyfikowano do 5 grup epitopów.^{2,11} Przeciwciała zastosowane w teście Elecsys CEA wchodzą w reakcję z epitopami 2 i 5.

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 18 min.

- 1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się 10 µL próbki, biotynylowane przeciwciało monoklonalne swoiste dla CEA oraz przeciwciało monoklonalne swoiste dla CEA znakowane kompleksem rutenu^{a)}.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszana reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako CEA.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek),
1 pojemnik, 8 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-CEA znakowane biotyną (szary korek),
1 pojemnik, 10 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała (mysie/ludzkie) anti-CEA 3.0 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 6.0; konserwant.
- R2 Przeciwciała anti-CEA znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek),
1 pojemnik, 8 mL:
Monoklonalne przeciwciało mysie anti-CEA, znakowane kompleksem rutenu 4.0 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 6.5; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki *in vitro* prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317

Może powodować reakcję alergiczną skóry.

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierany w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
w MODULAR ANALYTICS E170 i cobas e 411 i cobas e 601	6 tyg.
w analizatorze cobas e 602	4 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Można używać osocza pobranego do probówek zawierających żel separujący.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 7 dni w temperaturze 20-25 °C, 14 dni w temp. 2-8 °C, 6 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Próbkę można zamrażać 3.rotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- [REF] 11731645322, CEA CalSet, 4 x 1 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, do sporządzenia 4 x 3 mL lub [REF] 11731416190, PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub rozcieńczalnik do próbek [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL

▪ Ogólne wyposażenie laboratoryjne

▪ Analizator MODULAR ANALYTICS E170 lub **cobas e**

Wyposażenie dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Akcesoria do analizatorów MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- [REF] 03023150001, WasteLiner, torby na zużyte materiały
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Akcesoria do wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn czyszczący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu (oprócz analizatora **cobas e 602**).

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec 1 IRP WHO Reference Standard 73/601.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykietce w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest

dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy zastosować PreciControl Tumor Marker lub PreciControl Universal.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w ng/mL lub µg/L.

1 ng/mL CEA odpowiada 16.9 mIU/mL.

Ograniczenia - substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczka (bilirubina < 1129 µmol/L lub < 66 mg/dL), hemoliza (Hb < 1.4 mmol/L lub < 2.2 g/dL), lipemia (Intralipid < 1500 mg/dL) i biotylna (< 491 nmol/L lub < 120 ng/mL).

Kryterium: Odzysk w granicach $\pm 10\%$ wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 1500 IU/mL.

Nie występuje efekt nadmiaru antygenu przy stężeniach CEA do 200000 ng/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 26 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.200-1000 ng/mL (wyznaczone przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.200 ng/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 1000 ng/mL (lub do 50000 ng/mL dla 50. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiaru

Dolny zakres wykrywalności testu

Dolna granica wykrywalności: 0.20 ng/mL

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako

wartość powyżej dwóch odchyień standardowych najniższego wzorca (kalibrator wzorcowy, wzorzec 1 + 2 OS, badanie powtarzalności, n = 21).

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu CEA powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:50 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 20 ng/mL.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

Badania z testem Elecsys CEA przeprowadzono na 352 zdrowych ochotnikach. Uzyskano następujące wyniki:

	wszyscy		niepalący (byli palacze/nigdy niepalący)		palący (aktualnie)	
	20-69	40-69	20-69	40-69	20-69	40-69
Wiek (lata)	20-69	40-69	20-69	40-69	20-69	40-69
95. percentyl (ng/mL)	4.7	5.2	3.8	5.0	5.5	6.5
N	352	203	242	154	110	49

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, zlewkową surowicę ludzką oraz próbki kontrolne zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (EP5-A) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 razy dziennie przez 10 dni (n = 60); powtarzalność w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	2.2	0.11	5.0	0.12	5.4
Surowica ludzka 2	19.6	0.32	1.6	0.44	2.3
Surowica ludzka 3	528	6.82	1.3	10.6	2.0
PreciControl TM ^{b)} 1	4.9	0.12	2.5	0.18	3.6
PreciControl TM2	34.1	0.58	1.7	1.02	3.0

b) TM = Tumor Marker

Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 i cobas e 602						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia ng/mL	OS ng/mL	WZ %	Średnia ng/mL	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	3.32	0.05	1.3	3.90	0.18	4.7
Surowica ludzka 2	225	2.53	1.0	252	11.6	4.6
Surowica ludzka 3	626	11.8	1.9	699	34.8	5.0
PreciControl TM1	4.38	0.10	2.5	4.74	0.24	5.1
PreciControl TM2	33.8	0.73	2.0	34.9	1.71	4.9

Porównanie metod

W wyniku porównania oceny Elecsys CEA (y) z metodą Enzymun-Test CEA (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych uzyskano następującą korelację:

Liczba oznaczonych próbek: 108

Passing/Bablok¹³ Regresja liniowa

$y = 0.91x + 0.06$ $y = 0.90x + 0.04$

$\tau = 0.913$ $r = 0.992$

Stężenia próbek mieściły się w zakresie od około 0.7 i 52 ng/mL.

Swoistość analityczna

Nie przeprowadzono badań dotyczących ewentualnych reakcji krzyżowych z glikoproteinami z płuc i wątroby.

Literatura

- Thompson J, Zimmermann W. The carcinoembryonic antigen gene family: structure, expression and evolution. *Tumour Biol* 1988;9(2-3):63-83.
- Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999;9(2):67-81.
- Thompson JA. Molecular cloning and expression of carcinoembryonic antigen gene family members. *Tumor Biol* 1995;16:10-16.
- Ballesta AM, Molina R, Filella X, et al. Carcinoembryonic Antigen in Staging and Follow-up of Patients with Solid Tumors. *Tumor Biol* 1995;16:32-41.
- Ruibal Morell A. CEA serum levels in nonneoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992;7(3):160-166.
- Fukuda I, Yamakado M, Kiyose H. Influence of Smoking on Serum Carcinoembryonic Antigen Levels in Subjects Who Underwent Multiphasic Health Testing and Services. *J Med Syst* 1998;22(2):89-93.
- Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer. Is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47(4): 624-630.
- Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39(6): 718-727.
- Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers. *Clin Chem* 2008;54(12): e11-e79.
- Kuroki M, Haruno M, Arakawa F, et al. Reaction profiles of seven enzyme immunoassay kits for carcinoembryonic antigen (CEA) analyzed with purified preparations of CEA and related normal antigens. *Clin Biochem* 1992;25:29-35.
- Bormer OP, Thrane-Steen K. Epitope group specificity of six immunoassays for carcino-embryonic antigen. *Tumor Biol* 1991;12:9-15.
- Hanada H, Muggi S, Takeoka K, et al. Early detection of colorectal cancer metastasis and relapse by recognizing non-specific cross-reacting antigen 2 in commercial carcinoembryonic antigen assays. *Clin Chem* 2009;55(9):1747-1748.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu dotyczącego bezpieczeństwa i działania można znaleźć tutaj:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF		SYSTEM
11731629 322	100	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 301
 Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**:
 Numer Kodu Aplikacji 049

Uwaga

Uwaga

Stężenie CEA w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą zastosowanej metody. Porównywanie wartości CEA uzyskanych różnymi metodami mogłoby prowadzić do błędów w interpretacji wyników. W przypadku zmiany metody oznaczania CEA w trakcie trwania terapii, należy zastosować oznaczenia równoległe przy użyciu obu metod.

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania *in vitro* stężenia antygenu rakowoembrionalnego w surowicy ludzkiej lub osoczu. Niniejszy test wykonuje się w seryjnych oznaczeniach CEA jako oznaczenie pomocnicze w monitorowaniu leczenia pacjentów z nowotworami.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Antygen rakowo-łagodny (CEA) jest wysoko glikozylowaną cząstką o masie cząsteczkowej wynoszącej około 180 kDa.¹ Tak jak AFP, CEA należy do grupy antygenów rakowo-łagodnych wytwarzanych w fazie embrionalnej i łożodowej. Wydaje się, że CEA bierze udział w wielu procesach biologicznych, takich jak między innymi adhezja komórkowa, odporność i apoptoza.² Tworzenie się CEA słabnie po urodzeniu i wykazuje mniejszy wpływ na prawidłowe dojrzale tkanki.² Z tego powodu u zdrowych osób dorosłych poziom CEA we krwi jest bardzo niski.² Rodzina genów CEA składa się z około 17 aktywnych genów w dwóch podgrupach. Pierwsza grupa zawiera CEA i nieswoiste antygeny krzyżowe (NCA); druga grupa zawiera glikoproteiny występujące wyłącznie w ciąży (PSG).³ Wysokie stężenie CEA występuje często w przypadku raka jelita grubego.⁴ Nieznaczny do średniego wzrost CEA występuje czasem również w łagodnych chorobach jelita, trzustki, wątroby i płuc (np. marskości wątroby, przewlekłego zapalenia wątroby, zapalenia trzustki, wrzodziejącego zapalenia jelita, chorobie Crohna).⁵ Palenie tytoniu również może prowadzić do podniesienia poziomu CEA i podczas interpretacji wyników CEA należy wziąć to pod uwagę.⁶ Oznaczeń CEA nie zaleca się do nowotworowych badań przesiewowych CEA większych populacji; stężenie CEA w prawidłowym zakresie nie wyklucza obecności choroby nowotworowej. Głównym wskazaniem do oznaczenia CEA jest monitorowanie terapii raka jelita grubego, identyfikowanie nawrotów po leczeniu czy zabiegu chirurgicznym, jak i w celu oceny stanu i etapów przerzutu.⁷

Przedoperacyjne oznaczenia są pożądane, ponieważ dzięki nim można uzyskać niezależne informacje prognostyczne, mogą być pomocne pod kątem postępowania chirurgicznego i można dzięki nim ustanowić odniesienie do dalszych oznaczeń. Pacjentom na etapie II i III poziom CEA można oznaczać co 2-3 miesiące przez co najmniej 3 lata od momentu postawienia rozpoznania. W celu monitorowania leczenia i stopnia zaawansowania choroby oznaczenia można również przeprowadzać co 2-3 miesiące.^{8,9} Przeciwciała zawarte w teście Elecsys CEA reagują z CEA i z antygenem smółkowym NCA-2^{10,11}; szczególnie NCA-2 okazał się przydatny we wczesnym wykrywaniu przerzutów czy wznowie raka jelita grubego.¹²

Opisano determinanty antygenowe CEA, a dostępne przeciwciała monoklonalne zaklasyfikowano do 5 grup epitopów.^{2,11} Przeciwciała zastosowane w teście Elecsys CEA wchodzą w reakcję z epitopami 2 i 5.

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 18 min.

- 1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się 10 µL próbki, biotynylowane przeciwciało monoklonalne swoiste dla CEA oraz przeciwciało monoklonalne swoiste dla CEA znakowane kompleksem rutenu^{a)}.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszana reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako CEA.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek),
1 pojemnik, 8 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-CEA znakowane biotyną (szary korek),
1 pojemnik, 10 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała (mysie/ludzkie) anti-CEA 3.0 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 6.0; konserwant.
- R2 Przeciwciała anti-CEA znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek),
1 pojemnik, 8 mL:
Monoklonalne przeciwciało mysie anti-CEA, znakowane kompleksem rutenu 4.0 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 6.5; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki *in vitro* prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317

Może powodować reakcję alergiczną skóry.

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierany w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
w MODULAR ANALYTICS E170 i cobas e 411 i cobas e 601	6 tyg.
w analizatorze cobas e 602	4 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Można używać osocza pobranego do probówek zawierających żel separujący.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 7 dni w temperaturze 20-25 °C, 14 dni w temp. 2-8 °C, 6 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Próbkę można zamrażać 3.rotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- [REF] 11731645322, CEA CalSet, 4 x 1 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, do sporządzenia 4 x 3 mL lub [REF] 11731416190, PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub rozcieńczalnik do próbek [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL

▪ Ogólne wyposażenie laboratoryjne

▪ Analizator MODULAR ANALYTICS E170 lub **cobas e**

Wyposażenie dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Akcesoria do analizatorów MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- [REF] 03023150001, WasteLiner, torby na zużyte materiały
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Akcesoria do wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn czyszczący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu (oprócz analizatora **cobas e 602**).

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec 1 IRP WHO Reference Standard 73/601.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykietce w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest

dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy zastosować PreciControl Tumor Marker lub PreciControl Universal.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w ng/mL lub µg/L.

1 ng/mL CEA odpowiada 16.9 mIU/mL.

Ograniczenia - substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczka (bilirubina < 1129 µmol/L lub < 66 mg/dL), hemoliza (Hb < 1.4 mmol/L lub < 2.2 g/dL), lipemia (Intralipid < 1500 mg/dL) i biotylna (< 491 nmol/L lub < 120 ng/mL).

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 1500 IU/mL.

Nie występuje efekt nadmiaru antygenu przy stężeniach CEA do 200000 ng/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 26 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.200-1000 ng/mL (wyznaczone przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.200 ng/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 1000 ng/mL (lub do 50000 ng/mL dla 50. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiaru

Dolny zakres wykrywalności testu

Dolna granica wykrywalności: 0.20 ng/mL

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako

wartość powyżej dwóch odchyień standardowych najniższego wzorca (kalibrator wzorcowy, wzorzec 1 + 2 OS, badanie powtarzalności, n = 21).

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu CEA powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:50 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 20 ng/mL.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

Badania z testem Elecsys CEA przeprowadzono na 352 zdrowych ochotnikach. Uzyskano następujące wyniki:

	wszyscy		niepalący (byli palacze/nigdy niepalący)		palący (aktualnie)	
	20-69	40-69	20-69	40-69	20-69	40-69
Wiek (lata)	20-69	40-69	20-69	40-69	20-69	40-69
95. percentyl (ng/mL)	4.7	5.2	3.8	5.0	5.5	6.5
N	352	203	242	154	110	49

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, zlewkową surowicę ludzką oraz próbki kontrolne zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (EP5-A) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 razy dziennie przez 10 dni (n = 60); powtarzalność w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	2.2	0.11	5.0	0.12	5.4
Surowica ludzka 2	19.6	0.32	1.6	0.44	2.3
Surowica ludzka 3	528	6.82	1.3	10.6	2.0
PreciControl TM ^{b)} 1	4.9	0.12	2.5	0.18	3.6
PreciControl TM2	34.1	0.58	1.7	1.02	3.0

b) TM = Tumor Marker

Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 i cobas e 602						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia ng/mL	OS ng/mL	WZ %	Średnia ng/mL	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	3.32	0.05	1.3	3.90	0.18	4.7
Surowica ludzka 2	225	2.53	1.0	252	11.6	4.6
Surowica ludzka 3	626	11.8	1.9	699	34.8	5.0
PreciControl TM1	4.38	0.10	2.5	4.74	0.24	5.1
PreciControl TM2	33.8	0.73	2.0	34.9	1.71	4.9

Porównanie metod

W wyniku porównania oceny Elecsys CEA (y) z metodą Enzymun-Test CEA (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych uzyskano następującą korelację:

Liczba oznaczonych próbek: 108

Passing/Bablok¹³ Regresja liniowa

$y = 0.91x + 0.06$ $y = 0.90x + 0.04$

$\tau = 0.913$ $r = 0.992$

Stężenia próbek mieściły się w zakresie od około 0.7 i 52 ng/mL.

Swoistość analityczna

Nie przeprowadzono badań dotyczących ewentualnych reakcji krzyżowych z glikoproteinami z płuc i wątroby.

Literatura

- 1 Thompson J, Zimmermann W. The carcinoembryonic antigen gene family: structure, expression and evolution. *Tumour Biol* 1988;9(2-3):63-83.
- 2 Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999;9(2):67-81.
- 3 Thompson JA. Molecular cloning and expression of carcinoembryonic antigen gene family members. *Tumor Biol* 1995;16:10-16.
- 4 Ballesta AM, Molina R, Filella X, et al. Carcinoembryonic Antigen in Staging and Follow-up of Patients with Solid Tumors. *Tumor Biol* 1995;16:32-41.
- 5 Ruibal Morell A. CEA serum levels in nonneoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992;7(3):160-166.
- 6 Fukuda I, Yamakado M, Kiyose H. Influence of Smoking on Serum Carcinoembryonic Antigen Levels in Subjects Who Underwent Multiphasic Health Testing and Services. *J Med Syst* 1998;22(2):89-93.
- 7 Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer. Is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47(4): 624-630.
- 8 Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39(6): 718-727.
- 9 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers. *Clin Chem* 2008;54(12): e11-e79.
- 10 Kuroki M, Haruno M, Arakawa F, et al. Reaction profiles of seven enzyme immunoassay kits for carcinoembryonic antigen (CEA) analyzed with purified preparations of CEA and related normal antigens. *Clin Biochem* 1992;25:29-35.
- 11 Borner OP, Thrane-Steen K. Epitope group specificity of six immunoassays for carcino-embryonic antigen. *Tumor Biol* 1991;12:9-15.
- 12 Hanada H, Muggi S, Takeoka K, et al. Early detection of colorectal cancer metastasis and relapse by recognizing non-specific cross-reacting antigen 2 in commercial carcinoembryonic antigen assays. *Clin Chem* 2009;55(9):1747-1748.
- 13 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu dotyczącego bezpieczeństwa i działania można znaleźć tutaj:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.



© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
05894808190	05894808500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski**Informacje systemowe**

Analizator **cobas e 411**: numer testu 231
 Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 043

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia izoenzymu MB kinazy kreatynowej w surowicy ludzkiej i osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Kinaza kreatynowa (CK) jest dimerem występującym w czterech różnych formach: jako izoenzym mitochondrialny i jako cytoplazmatyczne enzymy CK-MM (typu mięśniowego), CK-BB (typu mózgowego) i CK-MB (typu mięśniowo-mózgowego).^{1,2}

CK-MB jest ważnym biomarkerem ostrego zawału mięśnia sercowego i innych przyczyn uszkodzenia mięśnia sercowego, takich jak niewydolność serca i zapalenie mięśnia sercowego.³ Wykrywanie CK-MB we krwi możliwe jest już ok. 3-8 godz. po wystąpieniu objawów i możliwe jest dalej przez dłuższy okres czasu, w zależności od przebiegu schorzenia.¹

CK-MB może również pojawiać się w innych stanach klinicznych, np. w rhabdomyolizie i udarze.^{1,4} Jednoczesne oznaczenie całkowitej CK, troponiny T i/lub mioglobiny może się przyczynić do zróżnicowania tych stanów klinicznych. Ze względu na ich większą czułość i swoistość, preferowanymi biomarkerami do definiowania zawału mięśnia sercowego są troponiny sercowe oznaczane w testach o wysokiej czułości³ a jeśli test troponinowy jest niedostępny, najlepszą alternatywą jest CK-MB mierzone testem masowym.³

Czułość oznaczeń CK-MB zależy od czasu pobrania próbki. W związku z tym ma to istotne znaczenie w późniejszym monitorowaniu aktywności.^{1,5}

W metodzie Elecsys CK-MB zastosowano dwa różne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko ludzkiej CK-MB.

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 18 min.

- 1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się 15 µL próbki, biotynylowane przeciwciała monoklonalne anty-CK-MB oraz ^{a)}przeciwciała monoklonalne swoiste dla CK-MB znakowane kompleksem rutenu.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris((2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako CK-MB.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek),
 1 pojemnik, 6,5 mL:
 Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.

- R1 Przeciwciała anty-CK-MB znakowane biotyną (szary korek),
 1 pojemnik, 9 mL:
 Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anty-CK-MB (mysie)
 1.2 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L; pH 7.0; konserwant
- R2 Przeciwciała anty-CK-MB-znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek),
 1 pojemnik, 9 mL:
 Monoklonalne przeciwciała (mysie) anty-CK-MB, znakowane
 kompleksem rutenu 1.2 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.0;
 konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Ostrzeżenie**

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczonej odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
na pokładzie analizatora	8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Można używać osocza pobranego do probówek zawierających żel separujący.

Kryterium: Odzysk w granicach 80-120 % wartości pojedynczych par surowica/osocze lub nachylenie krzywej 0.9-1.1 + przesunięcie $\leq \pm 0.5 \times$ granicy wykrywalności + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 5 godz. w temperaturze 20-25 °C, 12 godzin w temp. 2-8 °C, 3 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Trwałość CK-MB w znacznej mierze zależy od temperatury. W próbce pozostawionej na 1 godzinę w temperaturze 32 °C spadek stężenia CK-MB może być > 10 %.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаrczone w zestawie)

- REF 05957664190, CK-MB CalSet, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- REF 04917049190, PreciControl Cardiac II, do sporządzenia 4 x 2.0 mL
- REF 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL rozcieńczalnika
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne

Analizator cobas e

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczony do mycia
- REF 11933159001, Adapter dla SysClean

- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- REF 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
- REF 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Test Elecsys CK-MB jest standaryzowany wobec testu Abbott IMx CK-MB, a liniowość wyznaczono stosując ludzkie rekombinowane CK-MB⁶ firmy Seradyn.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 12 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach, jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości stosować PreciControl Cardiac II.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki (wyrażone w ng/mL lub µg/L).

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencje oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	≤ 581 µmol/L lub ≤ 34 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L lub ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Albumina	≤ 20 g/dL
Biotyna	≤ 123 nmol/L lub ≤ 30 ng/mL
Czynnik reumatoidalny	≤ 1500 IU/mL
IgG	≤ 7.0 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL

Kryterium: Odzysk przy odchyleniu standardowym ≤ 0.4 ng/mL wartości początkowej w stężeniu 0.3-5 ng/mL; odzysk przy ± 20 % wartości początkowej w stężeniu > 5 ng/mL.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

W próbkach pacjentów dializowanych nie zaobserwowano interferencji.

Nie występuje efekt nadmiaru antygenu przy stężeniach CK-MB do 5000 ng/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 51 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.3-300 ng/mL (wyznaczone przez granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.3 ng/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 300 ng/mL (lub do 600 ng/mL dla 2. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 0.1 ng/mL

Granica wykrywalności = 0.3 ng/mL

Granica oznaczalności = 1 ng/mL

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia

substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granicę oznaczalności definiuje się najmniejszą ilość badanej substancji w próbce, którą to ilość można dokładnie oznaczyć przy całkowitym dopuszczalnym błędzie wynoszącym ≤ 20 %.

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu CK-MB powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent MultiAssay. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:2 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 50 ng/mL.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

Poniższe wartości uzyskano w dwóch badaniach klinicznych (Kiel I i Kiel II) z użyciem testu Elecsys CK-MB (4. generacji). Obliczenia wykonano w oparciu o próbki pochodzące od 879 zdrowych ochotników (463 kobiet, 416 mężczyzn).

	N	Mediana ng/mL	97.5. percentyl ng/mL	99. percentyl ng/mL
Kobiety	463	1.39	3.61	4.88
Mężczyźni	416	1.72	4.87	6.22

W przypadku podejrzenia zawału mięśnia sercowego należy zastosować się do propozycji strategii diagnostycznej zawartej w dokumencie zgodności kardiologów europejskich i amerykańskich.⁷

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP5-A2) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni ($n = 84$). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	0.610	0.016	2.7	0.028	4.6
Surowica ludzka 2	5.27	0.069	1.3	0.107	2.0
Surowica ludzka 3	28.4	0.398	1.4	0.679	2.4
Surowica ludzka 4	91.2	1.13	1.2	2.34	2.6
Surowica ludzka 5	297	3.99	1.3	5.99	2.0
PC ^{b)} CARDII1	4.25	0.059	1.4	0.099	2.3
PC CARDII2	54.7	0.650	1.2	1.26	2.3

b) PC = PreciControl

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	0.609	0.017	2.9	0.041	6.7
Surowica ludzka 2	5.45	0.041	0.7	0.088	1.6
Surowica ludzka 3	28.6	0.333	1.2	0.610	2.1

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 4	90.5	1.07	1.2	1.55	1.7
Surowica ludzka 5	296	3.06	1.0	4.73	1.6
PC CARDII1	4.36	0.044	1.0	0.084	1.9
PC CARDII2	55.6	0.401	0.7	0.830	1.5

Porównanie metod

W wyniku porównania metody Elecsys CK-MB (y) z metodą Elecsys CK-MB STAT (x) przy użyciu próbek klinicznych, uzyskano następującą korelację:

Liczba oznaczonych próbek: 126

Passing/Bablok⁸

Regresja liniowa

$y = 1.00x - 0.018$

$y = 1.01x + 0.057$

$\tau = 0.985$

$r = 0.999$

Stężenie próbki wahało się w granicach pomiędzy 0.3 i 300 ng/mL.

Swoistość analityczna

Wykryto następujące reakcje krzyżowe dla zastosowanych przeciwciał monoklonalnych: CK-MM żadne, CK-BB 0.1 %.

Literatura

- 1 Rozenman Y, Gotsman MS. The earliest diagnosis of acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1994;45:31-44.
- 2 Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-763.
- 3 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Glob Heart* 2018;13(4):305-338.
- 4 Ay H, Arsava EM, Saribas O. Creatine Kinase-MB Elevation After Stroke is not cardiac in origin. *Stroke* 2002;(33)286-289.
- 5 Apple FS. Diagnostic markers for detection of acute myocardial infarction and reperfusion. *Laboratory Medicine* 1992;23(5):297-322.
- 6 Christenson RH, Vaidya H, Landt Y, et al. Standardization of Creatine Kinase-MB (CK-MB) Mass Assays: The Use of Recombinant CK-MB as a Reference Material. *Clin Chem* 1999;45(9):1414-1423.
- 7 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-1598.
- 8 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu dotyczącego bezpieczeństwa i działania można znaleźć tutaj:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
06687733190	06687733500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacje systemowe

Analizator **cobas e 411**: numer testu 1280

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 089

Zastosowanie

Test immunologiczny do ilościowego oznaczania in vitro kortyzolu w surowicy ludzkiej, osoczu i ślinie. Oznaczenie kortyzolu stosowane jest w rozpoznaniu i leczeniu czynnościowych zaburzeń pracy nadnerczy.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Kortyzol jest pod względem ilościowym głównym produktem kory nadnerczy.¹ Głównym wskazaniem do oznaczania kortyzolu jest diagnostyka chorób powodowanych nadprodukcją kortyzolu w zespole Cushinga (CS), niedobory w wydzielaniu sterydów przez nadnercza w chorobie Addisona oraz monitorowanie leczenia (np. test hamowania deksometazonem w zespole Cushinga i leczenia polegającego na uzupełnianiu hormonów w chorobie Addisona).¹ Kortyzol ma ważną rolę w regulacji wielu podstawowych procesów fizjologicznych, takich jak przemiany metaboliczne dostarczające energię, utrzymywanie równowagi elektrolitowej i ciśnienia krwi, immunomodulacji i odpowiedzi na stres, proliferacji komórkowej czy funkcje poznawcze. Główna frakcja kortyzolu krąży związana z białkami osocza w postaci globulin i albumin wiążących kortykosteroidy.² Frakcja aktywna biologicznie stanowi tylko 2-5 % całego stężenia hormonu.^{1,2}

Zwiększone stężenie w surowicy występuje podczas odpowiedzi na stres, w chorobach psychicznych, otyłości, cukrzycy, alkoholizmie i ciąży; może to zaciemniać obraz kliniczny u pacjentów, u których jednocześnie występuje zespół Cushinga. Niski poziom kortyzolu wykrywany jest u pacjentów z rzadkimi defektami enzymów nadnerczowych oraz w długotrwałym stresie. W celach diagnostycznych wykonuje się następujące oznaczenia: Kortyzolu całkowitego i wolnego w surowicy i ślinie pobieranej w środku nocy.¹

Wydzielanie kortyzolu jest kontrolowane głównie sprzężeniem zwrotnym osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA). W wypadku, gdy stężenie kortyzolu we krwi jest niskie, grupa komórek podwzgórza uwalnia hormon uwalniający kortykotropinę (CRH), który z kolei stymuluje przysadkę mózgową do wydzielania dokrewnego następnego hormonu, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Wysoki poziom ACTH występujący w nadnerczach stymuluje wydzielanie kortyzolu, przez co rośnie stężenie kortyzolu na obwodzie. Wzrost stężenia kortyzolu powoduje hamowanie wydzielania podwzgórzowego CRH i przysadkowego ACTH.²

Prawidłowo do największego wydzielania kortyzolu dochodzi w drugiej połowie nocy, gdzie szczyt stężenia przypada na wczesne godziny poranne. Następnie w ciągu dnia stężenie kortyzolu zaczyna powoli opadać osiągając swój najniższy poziom podczas pierwszej połowy nocy.³ W związku z tym w warunkach pobierania próbki kortyzolu w surowicy, osoczu czy ślinie uwzględnić należy dobowe wahania wydzielania oraz wpływ stresu.⁴

Test Elecsys Cortisol II to metoda kompetycyjna z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanego swoiście przeciwko kortyzolowi. Endogenny kortyzol uwolniony z białek wiążących danazolem, konkuruje z pochodną egzogennej kortyzolu w teście znakowaną kompleksem rutenu^{a)} o miejsca wiązania na biotynylowanym przeciwciele.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Zasada pomiaru

Metoda kompetycyjna. Całkowity czas oznaczenia: 18 minut.

- 1. inkubacja: 10 µL próbki inkubowane jest z biotynylowanymi przeciwciałami swoistymi dla kortyzolu oraz pochodną kortyzolu znakowaną kompleksem rutenu. W zależności od stężenia analitu w próbce i tworzenia się z związku z tym kompleksów immunologicznych, miejsca wiązania na znakowanych przeciwciałach zajmowane są częściowo przez oznaczany analit z próbki, a częściowo przez hapten znakowany rutenem.

- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszana reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

Odczynniki - roztwory robocze

Zestaw odczynnikowy oznakowany jest CORT II.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała przeciwko kortyzolowi znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała przeciw kortyzolowi (owcze) 20 ng/mL; danazol 20 µg/mL; bufor MES^{b)} 100 mmol/L, pH 6.0; konserwant.
- R2 Kortyzol znakowany kompleksem rutenu Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Pochodna kortyzolu (syntetyczna) znakowana kompleksem rutenu 20 ng/mL; danazol 20 µg/mL; bufor MES 100 mmol/L, pH 6.0; konserwant.

b) MES = kwas 2-morfolino-etanosulfonowy

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytoczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

- P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.
- P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
zamknięte, przechowywane w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
na pokładzie analizatora	8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica i osocze:

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze pobrane na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA oraz do probówek osoczowych zawierających żel separujący.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Uwaga: Ze względu na dobowe wahania poziomu kortyzolu w surowicy i osoczu należy odnotować godzinę pobrania próbki.

Materiał trwały 24 godz. w temperaturze 20-25 °C, 4 dni w temp. 2-8 °C, 12 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Ślina:

Ślinę pobiera się przy użyciu zestawu Salivette.

Nie stosować probówek zawierających kwas cytrynowy.

Wyjąć wymazówkę z próbki i delikatnie przeżuwać przez około 2 minuty w celu dokładnego nasączenia go śliną. Po nasączeniu włożyć wymazówkę z powrotem do próbki i zamknąć próbkę. Wirować Salivette przez 2 minuty przy 1000 g w celu oddzielenia śliny do zewnętrznej próbki. Do oznaczania kortyzolu testem Elecsys Cortisol II używać klarownego supernatantu. Próbkę śliny należy traktować w taki sam sposób jak osocze i surowicę.

Uwaga: Jeśli nie pouczono inaczej, ślinę należy pobrać rano, przed myciem zębów. W trakcie dnia ślinę należy pobrać nie wcześniej niż 30 minut po zakończeniu jedzenia czy picia.

Odwirowana próbka śliny pozostaje stabilna przez 24 godz. w temp. 20-25 °C, 4 dni w temp. 2-8 °C, 12 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek (surowica i osocze) oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału, dostępnych na rynku w

czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbek kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- REF 06687750190, Cortisol II CalSet, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- REF 11731416190, PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- REF 06687768190, PreciControl Cortisol Saliva, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL rozcieńczalnika
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne

Analizator **cobas e**

Do oznaczania kortyzolu w ślinie dodatkowo wymagane są:

- Salivette, próbka do pobrania śliny, Sarstedt, Nümbrecht, Niemcy, REF 51.1534

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- REF 11933159001, Adapter dla SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- REF 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- REF 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu

Elecsys Cortisol II

kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Niniejszą metodę wystandaryzowano wobec panelu IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements)/IFCC-451 (ID-GC/MS, chromatografia gazowa z izotopowym rozcieńczeniem/spektrometria masowa).⁵

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstęp między kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 8 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach, jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy zastosować PreciControl Universal lub PreciControl Cortisol Saliva.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wydrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

PreciControl Cortisol Saliva:

Uwaga: Kontrole nie są opatrzone etykietą z kodem kreskowym i w związku z tym należy je oznaczać tak, jak kontrole zewnętrzne. Wartości i zakresy należy wprowadzić manualnie. Należy odnieść się do części "QC" Instrukcji Obsługi lub pomocy internetowej dotyczącej oprogramowania analizatora.

Kontrole bez etykiety z kodem kreskowym: Dla każdego poziomu kontroli do analizatora można wprowadzić tylko jedną wartość docelową i zakres. Wartości docelowe swoiste dla serii odczynnika należy wprowadzać za każdym razem gdy używana jest osobna seria odczynnika z różnymi wartościami kontrolnymi i zakresami. Dwie serie odczynnika z różnymi wartościami kontrolnymi i zakresami nie mogą być używane równolegle w tym samym cyklu pracy.

Wartości docelowe i zakresy swoiste dla danej serii są wydrukowane na dołączonej do zestawu odczynników (lub dostępnej w internecie) ulotce produktowej lub w zestawie PreciControl.

Należy upewnić się, że użyto prawidłowych wartości.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki (wyrażone w nmol/L, µg/dL lub µg/L).

Współczynniki przeliczeniowe:

$$\begin{aligned} \text{nmol/L} \times 0.03625 &= \mu\text{g/dL} \\ \text{nmol/L} \times 0.3625 &= \mu\text{g/L} \\ \mu\text{g/dL} \times 27.586 &= \text{nmol/L} \\ \mu\text{g/L} \times 2.7586 &= \text{nmol/L} \end{aligned}$$

Ograniczenia – substancje interferujące

Na oznaczenie w surowicy czy w ślinie nie ma wpływu żółtaczk (bilirubina $\leq 428 \mu\text{mol/L}$ lub $\leq 25 \text{ mg/dL}$), hemoliza ($\text{Hb} \leq 0.311 \text{ mmol/L}$ lub $\leq 0.5 \text{ g/dL}$), lipemia (Intralipid $\leq 1500 \text{ mg/dL}$), biotyna ($\leq 123 \text{ nmol/L}$ lub $\leq 30 \text{ ng/mL}$), IgG $\leq 50 \text{ g/L}$, IgA $\leq 10 \text{ g/L}$ i IgM $\leq 10 \text{ g/L}$.

Kryterium: Odzysk w $\pm 10 \%$ wartości początkowej dla próbek $> 50 \text{ nmol/L}$ i $\pm \leq 5 \text{ nmol/L}$ dla próbek $\leq 50 \text{ nmol/L}$.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. $> 5 \text{ mg/dzień}$) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 600 IU/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 16 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Ciąża, leki antykoncepcyjne oraz leczenie estrogenem podwyższają stężenie kortyzolu.

W próbkach od pacjentów leczonych prednizolonem, 6- α -metylprednizolonem lub prednizonem mogą wystąpić fałszywie wysokie wyniki stężenia kortyzolu.

Podczas testów z metyraponem wystąpiło podwyższenie stężenia 11-deoksykortyzolu. Fałszywie podwyższone wartości kortyzolu mogą wystąpić w wyniku reakcji krzyżowych (patrz sekcja dotycząca swoistości analitycznej).

U pacjentów cierpiących na niedobór 21-hydroksylazy występuje podwyższone stężenie 21-deoksykortyzolu, co również może spowodować fałszywe podwyższenie wyników kortyzolu.

Ze względu na dobowe wahania wydzielania kortyzolu, podczas interpretacji wyników należy wziąć pod uwagę godzinę pobrania próbki. Podwyższone stężenie kortyzolu może być również spowodowane poważnym stresem.

Próbki śliny zanieczyszczone krwią należy wykluczyć z oznaczenia.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

1.5-1750 nmol/L lub 0.054-63.4 µg/dL (wyznaczone przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako $< 1.5 \text{ nmol/L}$ ($< 0.054 \mu\text{g/dL}$). Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako $> 1750 \text{ nmol/L}$ ($> 63.4 \mu\text{g/dL}$) (albo do 17500 nmol/L lub 634 µg/dL dla 10. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica dla próby ślepej = 1.0 nmol/L (0.036 µg/dL)

Granica wykrywalności = 1.5 nmol/L (0.054 µg/dL)

Granica oznaczalności = 3.0 nmol/L (0.109 µg/dL)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia

Elecsys Cortisol II

substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granicę oznaczalności definiuje się najmniejszą ilość badanej substancji w próbce, którą to ilość można dokładnie oznaczyć przy całkowitym dopuszczalnym błędzie wynoszącym $\leq 30\%$.

Rozcieńczenie

Surowicę i osocze o stężeniu kortyzolu powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal 2. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:10 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 150 nmol/L lub > 5 $\mu\text{g/dL}$.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczeniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

W badaniach testem Elecsys Cortisol II w próbkach od 300 osób przedstawiających się jako zdrowe, w wieku 21 lat lub starszych uzyskano następujące wartości: Kryteriami wykluczenia były: ciąża, laktacja, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych i leczenia kortyzolem/kortyzolem. Pomiędzy mężczyznami, a kobietami nie zaobserwowano różnic statystycznych.

Kortyzol w surowicy i osoczu

5. -95. percentyl:

Godziny poranne 6-10: 166-507 nmol/L (6.02-18.4 $\mu\text{g/dL}$), n = 296

Godziny popołudniowe 16-20: 73.8-291 nmol/L (2.68-10.5 $\mu\text{g/dL}$), n = 300

2.5. -97.5. percentyl:

Godziny poranne 6-10: 133-537 nmol/L (4.82-19.5 $\mu\text{g/dL}$), n = 296

Godziny popołudniowe 16-20: 68.2-327 nmol/L (2.47-11.9 $\mu\text{g/dL}$), n = 300

Kortyzol w ślinie:

W badaniach testem Elecsys Cortisol II próbek śliny pobranych od wymienionych powyżej (określających samych siebie jako zdrowych) 300 osób (95/97.5 percentyl) uzyskano podczas oznaczeń następujące wartości.

Godziny poranne 6-10: < 20.3 nmol/L / < 24.1 nmol/L

(< 0.736 $\mu\text{g/dL}$ / < 0.874 $\mu\text{g/dL}$), n = 297

1.7 % < 1.50 nmol/L, n = 5

Godziny popołudniowe 16-20: < 6.94 nmol/L / < 9.65 nmol/L

(< 0.252 $\mu\text{g/dL}$ / < 0.350 $\mu\text{g/dL}$), n = 298

25.2 % < 1.50 nmol/L, n = 75

Północ ± 30 minut: < 7.56 nmol/L / < 11.3 nmol/L

(< 0.274 $\mu\text{g/dL}$ / < 0.410 $\mu\text{g/dL}$), n = 299

61.5 % < 1.50 nmol/L, n = 184

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, porcje surowicy ludzkiej oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP5-A2) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	WZ %	OS nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	WZ %
Surowica ludzka 1	3.09 (0.112)	0.219 (0.008)	7.1	0.392 (0.014)	12.7
Surowica ludzka 2	35.8 (1.30)	0.718 (0.026)	2.0	1.36 (0.049)	3.8

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	WZ %	OS nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	WZ %
Surowica ludzka 3	283 (10.3)	7.29 (0.264)	2.6	9.39 (0.340)	3.3
Surowica ludzka 4	548 (19.9)	10.4 (0.377)	1.9	17.4 (0.631)	3.2
Surowica ludzka 5	1592 (57.7)	29.3 (1.06)	1.8	42.7 (1.55)	2.7
PreciControl Universal 1	308 (11.2)	4.33 (0.157)	1.4	8.35 (0.303)	2.7
PreciControl Universal 2	719 (26.1)	10.4 (0.377)	1.4	18.0 (0.653)	2.5

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	WZ %	OS nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	WZ %
Surowica ludzka 1	3.62 (0.131)	0.195 (0.007)	5.4	0.366 (0.013)	10.1
Surowica ludzka 2	37.6 (1.36)	0.908 (0.033)	2.4	1.06 (0.038)	2.8
Surowica ludzka 3	319 (11.6)	4.81 (0.174)	1.5	7.00 (0.254)	2.2
Surowica ludzka 4	551 (20.0)	9.37 (0.340)	1.7	12.8 (0.464)	2.3
Surowica ludzka 5	1660 (60.2)	26.8 (0.972)	1.6	32.4 (1.17)	1.9
PreciControl Universal 1	310 (11.2)	4.91 (0.178)	1.6	5.96 (0.216)	1.9
PreciControl Universal 2	734 (26.6)	12.2 (0.442)	1.7	15.5 (0.562)	2.1

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki śliny oraz próbki śliny kontrolnej zgodnie z protokołem (EP5-A2) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	WZ %	OS nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)	WZ %
Ślina ludzka 1	3.77 (0.137)	0.230 (0.008)	6.1	0.446 (0.016)	11.8
Ślina ludzka 2	9.29 (0.337)	0.346 (0.013)	3.7	0.657 (0.024)	7.1
Ślina ludzka 3	30.7 (1.11)	1.02 (0.037)	3.3	1.35 (0.049)	4.4
Ślina ludzka 4	84.1 (3.05)	2.08 (0.075)	2.5	2.99 (0.108)	3.6

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia nmol/L (µg/dL)	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS nmol/L (µg/dL)	WZ %	OS nmol/L (µg/dL)	WZ %
PreciControl Cortisol Saliva 1	9.08 (0.329)	0.437 (0.016)	4.8	0.551 (0.020)	6.1
PreciControl Cortisol Saliva 2	28.8 (1.04)	0.907 (0.033)	3.1	1.46 (0.053)	5.1

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia nmol/L (µg/dL)	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS nmol/L (µg/dL)	WZ %	OS nmol/L (µg/dL)	WZ %
Ślina ludzka 1	2.57 (0.093)	0.239 (0.009)	9.3	0.366 (0.013)	14.2
Ślina ludzka 2	9.09 (0.330)	0.281 (0.010)	3.1	0.409 (0.015)	4.5
Ślina ludzka 3	27.9 (10.1)	0.701 (0.025)	2.5	0.907 (0.033)	3.2
Ślina ludzka 4	77.7 (2.82)	1.29 (0.047)	1.7	1.98 (0.072)	2.5
PreciControl Cortisol Saliva 1	9.79 (0.355)	0.379 (0.014)	3.9	0.478 (0.017)	4.9
PreciControl Cortisol Saliva 2	28.5 (1.03)	0.634 (0.023)	2.2	0.956 (0.035)	3.4

Porównanie metod

Surowica:

A) Porównanie metody Elecsys Cortisol II (y) z metodą ID-GC/MS (x) przy zastosowaniu panelu IRMM/IFCC-451 uzyskano następującą korelację (nmol/L):

Liczba oznaczonych próbek: 34

Passing/Bablok⁶ Regresja liniowa
 $y = 1.00x + 4.96$ $y = 1.02x + 1.38$
 $r = 0.975$ $r = 0.998$

Stężenie próbki znajdowało się pomiędzy 83.0 i 764 nmol/L lub 3.01 i 27.7 µg/dL (ID-GC/MS).

B) W wyniku porównania metody Elecsys Cortisol II (y) z metodą Elecsys Cortisol (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych uzyskano następującą korelację (nmol/L):

Liczba oznaczonych próbek: 536

Passing/Bablok⁶ Regresja liniowa
 $y = 0.758x + 10.1$ $y = 0.786x - 1.85$
 $r = 0.872$ $r = 0.968$

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 9.21 ai 1680 nmol/L lub 0.33 i 60.9 µg/dL.

Swoistość analityczna

W teście Elecsys Cortisol II wykryto następujące reakcje krzyżowe dla zastosowanych pochodnych przeciwciał (w %):

a) *Substancja dodana w stężeniu 10 µg/mL:*

11-deoksykortykosteron	0.640
11-deoksykortyzol	4.90

17-α-hydroksyprogesteron	0.080
Kortykosteron	2.48
Kortyzon	6.58
Deksametazon	nw. ^{c)}
Fludrokortyzon	0.200
Prednizon	2.23
Progesteron	0.035

b) *Substancja dodana w stężeniu 1 µg/mL:*

21-deoksykortyzol	2.40
-------------------	------

c) *Substancja dodana w stężeniu 0.1 µg/mL:*

Prednizon	7.98
6-α-metylprednizon	12.0

c) nw. = niewykrywalny

Literatura

- Turpeinen U, Hämäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27(6):795-801.
- Gatti R, Antonelli G, Prearo M, et al. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin Biochem* 2009;42(12):1205-1217.
- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research* 2002;53:865-871.
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526-1540.
- Thienpont LM. The characterisation of cortisol concentrations in a reference serum panel: IRMM/IFCC-451. [Geel, Belgium]: Directorate General Joint Research Centre; 1999.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
SYSTEM	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
REAGENT	Odczynnik
CALIBRATOR	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
GTIN	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics

06687733500V7.0

Elecsys Cortisol II

cobas®

CE 0123



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
03737551190	03737551500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacje systemowe

Analizator **cobas e 411**: numer testu 381

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 067

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia ferrytyny w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Ferrytyna znana jako białko magazynujące żelazo syntetyzowana jest przez różne komórki organizmu. Znajduje się głównie w wątrobie, śledzionie, mięśniach i szpiku kostnym, podczas gdy we krwi znajduje się tylko jej mała część. Stężenie ferrytyny w surowicy jest dobrym wskaźnikiem zapasów żelaza, wskazującym na zbyt małą (np. w anemii z niedoboru żelaza) lub zbyt dużą (np. w przypadku hemochromatozy) jego ilość.^{1,2} Białko to bierze udział w wychwycie komórkowym, magazynowaniu i uwalnianiu żelaza. Ferrytyna pełni podwójną funkcję: magazynowania żelaza w postaci biodostępnej, a jednocześnie zabezpiecza komórki przed toksycznym działaniem, powodowanym zdolnością żelaza do tworzenia związków reaktywnych, mogących bezpośrednio uszkadzać DNA i białka.^{2,3}

Białko wolne od żelaza, apoferrytyna, składa się z 24 podjednostek i ma wagę cząsteczkową wynoszącą około 450 kDa. Żelazowy rdzeń ferrytyny może zawierać do 4500 atomów żelaza w postaci jonów Fe^{3+} .^{4,5}

Zawierające żelazo ferrytyna i hemosyderyna, nierozpuszczalne związki białka z żelazem odzwierciedlają zawartość żelaza zarówno w poszczególnych komórkach, jak i w całym organizmie.^{2,4} Istnieje cała liczba różniących się między sobą izoform ferrytyny, składających się z różnych podjednostek, które są częściowo tkankowo swoiste.^{1,4}

W stanie równowagi stężenie ferrytyny w surowicy jest proporcjonalne do całkowitej ilości zmagazynowanego w organizmie żelaza: 1 ng/mL ferrytyny w surowicy odpowiada 10 mg całkowitego zmagazynowanego żelaza.^{6,7,8} W związku z tym, w literaturze sugeruje się oznaczanie stężenia ferrytyny w surowicy jako najlepszy i najwygodniejszy test laboratoryjny umożliwiający oszacowanie zmagazynowanego żelaza, diagnozowanie niedoborów żelaza lub chorób związanych z gospodarką żelazem.^{6,8,9} Badania te jako złoty standard zastąpiłyby inwazyjne i półilościowe badania histochemiczne szpiku kostnego pobranego za pomocą aspiracji lub biopsji.^{2,9}

Znajdująca się w surowicy ferrytyna jest dobrym wskaźnikiem stanu zmagazynowanego żelaza w organizmie, jakkolwiek jej oznaczenie nie dostarcza informacji dotyczących ilości żelaza dostępnego aktualnie na potrzeby erytropoezy. Spadek stężenia ferrytyny w surowicy < 15 µg/L zawsze wskazuje na niedobór żelaza, który może być wynikiem wcześniejszej utraty krwi, zmienionego wychwytu żelaza, niedoboru transferyny lub zwiększonego zapotrzebowania (np. w ciąży). Wzrost wartości ferrytyny w surowicy (> 400 µg/L) może mieć wiele implikacji: Ferrytyna jako białko ostrej fazy - do podniesienia poziomu wartości ferrytyny pomimo ostrego niedoboru żelaza może dojść u pacjentów, u których doszło do zakażenia lub pacjentów z przewlekłym stanem zapalnym czy obecnymi złośliwymi guzami. Podniesiony poziom ferrytyny niezwiązany ze stanem zmagazynowanego żelaza występuje również w wypadku zapalenia wątroby na tle wirusowym lub u alkoholików oraz w przewlekłej niewydolności nerek. Rozpoznanie należy postawić patrząc na całokształt stanu klinicznego każdego pacjenta.^{2,10,8,11}

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas trwania testu: 18 minut.

- 1. inkubacja: 10 µL próbki, tworzenie kompleksu immunologicznego typu sandwich z biotynylowanymi przeciwciałami monoklonalnymi swoistymi dla ferrytyny oraz monoklonalnymi przeciwciałami swoistymi dla ferrytyny znakowanymi kompleksem rutenu⁹.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.

- Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.

- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Kompleks Tris(2,2'-bipyridylo)rutenu(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikiem oznakowany jest jako FERR.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała przeciwko ferrytynie znakowane Ab-biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała przeciwko ferrytynie (mysie) 3.0 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L; pH 7.2; konserwant
- R2 Przeciwciała przeciwko ferrytynie-Ab~Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Monoklonalne przeciwciała (mysie) przeciwko ferrytynie, znakowane kompleksem rutenu 6.0 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.2; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikiem.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki:
Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym
użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego
przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów,
kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich
rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane
są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej**
tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były
wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
zamknięte przechowywać w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
na pokładzie analizatora	6 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów
biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek
zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, heparynę sodową, K₃-EDTA lub
cytrynian sodowy.

Przy zastosowaniu cytrynianu sodowego uzyskany wynik należy
skorygować o + 10 %.

Kryterium: Odzysk w granicach 90-110 % wartości surowicy lub nachylenie
krzywej 0.9-1.1 + przesunięcie < ± 2x czułość analityczna (LDL) +
współczynnik korelacji > 0.95.

Surowica i osocze krwi pobranej na heparynę litową, heparynę sodową i
K₃-EDTA pozostaje stabilne przez 24 godz. w temp. 20-25 °C, 7 dni w
temp. 2-8 °C, 12 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Próbkę można zamrażać
2. krotnie.

Osocze krwi pobranej na cytrynian sodowy pozostaje stabilne przez 7 dni w
temp. 2-8 °C, 12 mies. w temp. -20 °C.¹²

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do
pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania
oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich
producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych
producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych
przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku
stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle
przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub
obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącym.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole
doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne
umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- [REF] 03737586190, Ferritin CalSet, 4 x 1.0 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, do sporządzenia
4 x 3.0 mL lub
[REF] 05618860190, PreciControl Varia, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnika lub
[REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnika
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody
przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę
pomiarową
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego
podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do
płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84
naczynka reakcyjne i końcówki
- [REF] 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean,
5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń
zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy
postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora,
uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem.
Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z
kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu
kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na
opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i
umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać
tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę
odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Test Elecsys Ferritin ([REF] 03737551190) został
wystandaryzowany wobec testu Elecsys Ferritin ([REF] 11820982122). Test
Elecsys Ferritin ([REF] 11820982122) został wystandaryzowany wobec
metody Enzymun-Test Ferritin. Te z kolei standaryzowane są wobec
1. Standardu Międzynarodowego (IS) (National Institute for Biological
Standards and Control) "Reagent for Ferritin (human liver)" 80/602.

Przeprowadzono badania odzysku, jedno z których zostało opublikowane¹³,
mające na celu ocenę spójności pomiarowej testu Elecsys Ferritin w
stosunku do bardziej aktualnych standardów międzynarodowych
(2. IS 80/578 i 3. IS 94/572), w których otrzymano bardzo dużą zgodność
wyników.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 8 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach, jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy zastosować PreciControl Tumor Marker lub PreciControl Varia.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki (wyrażone w $\mu\text{g/L}$ lub ng/mL).

Ograniczenia - substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczka (bilirubina $\leq 1112 \mu\text{mol/L}$ lub $\leq 65 \text{ mg/dL}$), hemoliza ($\text{Hb} \leq 0.062 \text{ mmol/L}$ lub $\leq 100 \text{ mg/dL}$), lipemia (Intralipid $\leq 3300 \text{ mg/dL}$) i biotylna ($\leq 205 \text{ nmol/L}$ lub $\leq 50 \text{ ng/mL}$).

Kryterium: Odzysk w granicach $\pm 10\%$ wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. $> 5 \text{ mg/dzień}$) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 2500 IU/mL.

Nie stwierdzono efektu nadmiaru antygeny do stężenia ferrytyny wynoszącego 100000 $\mu\text{g/L}$ (ng/mL).

Przeprowadzono testy in vitro dla 19 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

Jony żelaza²⁺ oraz jony żelaza³⁺ w stężeniach terapeutycznych nie interferują w teście Elecsys Ferritin.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.500-2000 $\mu\text{g/L}$ (ng/mL) (wyznaczone przez granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podawane są jako $< 0.500 \mu\text{g/L}$ (ng/mL). Wartości powyżej zakresu pomiarowego podawane są jako $> 2000 \mu\text{g/L}$ (ng/mL) (lub do 100000 $\mu\text{g/L}$ (ng/mL) dla 50. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Dolna granica wykrywalności testu

Dolna granica wykrywalności: 0.50 $\mu\text{g/L}$ (ng/mL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako wartość powyżej dwóch odchyień standardowych najniższego wzorca (kalibrator pierwotny, wzorec 1 + 2 OS, badanie powtarzalności, $n = 21$).

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu ferrytyny powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:50 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być $> 40 \mu\text{g/L}$ (ng/mL).

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

Wyniki badań przeprowadzonych testem EnzymunTest-Ferritin na 224 zdrowych osobach (104 kobiety - głównie przed klimakterium oraz 120 mężczyzn) podano poniżej. Wartości odpowiadają 5. i 95. percentylowi.¹⁴

Mężczyźni, 20-60 lat: 30-400 $\mu\text{g/L}$ (ng/mL)

Kobiety, 17-60 lat: 13-150 $\mu\text{g/L}$ (ng/mL)

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, porcje surowicy ludzkiej oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP5-A2) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni ($n = 84$). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia $\mu\text{g/L}$ (ng/mL)	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS $\mu\text{g/L}$ (ng/mL)	WZ %	OS $\mu\text{g/L}$ (ng/mL)	WZ %
Surowica ludzka 1	1.45	0.101	7.0	0.168	11.6
Surowica ludzka 2	11.9	0.411	3.5	0.798	6.7
Surowica ludzka 3	19.2	0.780	4.1	1.47	7.7
Surowica ludzka 4	376	10.8	2.9	17.2	4.6
Surowica ludzka 5	1361	26.5	1.9	84.4	6.2
PreciControl Varia 1	134	1.96	1.5	2.75	2.1
PreciControl Varia 2	858	15.1	1.8	21.7	2.5

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia $\mu\text{g/L}$ (ng/mL)	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS $\mu\text{g/L}$ (ng/mL)	WZ %	OS $\mu\text{g/L}$ (ng/mL)	WZ %
Surowica ludzka 1	1.12	0.139	12.4	0.263	23.4
Surowica ludzka 2	12.3	0.467	3.8	0.789	6.4
Surowica ludzka 3	20.5	0.837	4.1	1.67	8.1
Surowica ludzka 4	392	8.14	2.1	16.9	4.3
Surowica ludzka 5	1449	35.6	2.5	92.8	6.4

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia	
	Średnia µg/L (ng/mL)	OS µg/L (ng/mL)	WZ %	OS µg/L (ng/mL)	WZ %
PreciControl Varia 1	140	2.31	1.7	3.53	2.5
PreciControl Varia 2	900	14.4	1.6	25.0	2.8

Porównanie metod

W wyniku porównania Elecsys Ferritin, [REF] 03737551190 (y) z Elecsys Ferritin, [REF] 11820982122 (x) przy użyciu próbek klinicznych, uzyskano następującą korelację:

Liczba oznaczonych próbek: 134

Passing/Bablok¹⁵ Regresja liniowa

$y = 1.00x + 0.72$

$y = 0.99x + 4.11$

$\tau = 0.984$

$r = 0.999$

Stężenie próbek wahało się pomiędzy 2.68 i 1891 µg/L (ng/mL).

Swoistość analityczna

Ferrytyna w wątrobie ludzkiej: Odzysk 100 %

Ferrytyna w śledzionie ludzkiej: Odzysk 85 %

Ferrytyna w sercu ludzkim: Odzysk 1 %

Literatura

- Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Clinical aspects and laboratory. Iron metabolism, anemias. Springer Verlag, Wien, New York, 7th edition, 2011:pp.8-11.
- Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results; 1st Edition, Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges.,1998:278-281.
- Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician. Blood Rev 2009;23(3):95-104.
- Sargent PJ, Farnaud S, Evans RW. Structure/function overview of proteins involved in iron storage and transport. Curr Med Chem 2005;12(23):2683-2693.
- Ferraro S, Mozzi R, Panteghini M. Revaluating serum ferritin as a marker of body iron stores in the traceability era. Clin Chem Lab Med 2012;50(11):1911-1916.
- <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=331§ionid=40726841>
- Małyszko J, Levin-Iaina N, Myśliwiec M, et al. Iron metabolism in solid-organ transplantation: how far are we from solving the mystery? Pol Arch Med Wewn 2012;122(10):504-511.
- Polin V, Coriat R, Perkins G, et al. Iron deficiency: from diagnosis to treatment. Dig Liver Dis 2013;45(10):803-809.
- Castel R, Tax MG, Droogendijk J, et al. The transferrin/log(ferritin) ratio: a new tool for the diagnosis of iron deficiency anemia. Clin Chem Lab Med 2012;50(8):1343-1349.
- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: Past, present and future. Biochim Biophys Acta 2010;1800(8):760-769.
- Liu K, Kaffes AJ. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:109-116.
- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, et al. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. GIT-Verlag, Darmstadt 1996:14. ISBN 3-928865-22-6.
- Blackmore S, Hamilton M, Lee A, et al. Automated immunoassay methods for ferritin: recovery studies to assess traceability to an international standard. Clin Chem Lab Med 2008;46(10):1450-1457.
- Lotz J, Hafner G, Prellwitz W. Reference Study for Ferritin Assays. Kurzmittteilung Clin Lab 1997;43(11):993-994.

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







W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamek dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123



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

+800 5505 6606



REF		▽	SYSTEM
08828601190	08828601500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 2140

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 751

Uwaga

Test Elecsys free PSA należy stosować jedynie z testem Elecsys total PSA w celu wyliczenia proporcji (% fPSA) wolnego PSA do całkowitego PSA (tPSA). Zastosowanie testu do oznaczania całkowitego PSA innego producenta może spowodować dobranie niewłaściwej grupy pacjentów wybranych do badania testem fPSA; może to spowodować uzyskanie innych niż podane w rozdziale "Wartości oczekiwane" proporcji fPSA/tPSA, wartości punktu odcięcia oraz prawdopodobieństwa nowotworu prostaty. Proporcje należy wyliczać w oparciu o wyniki tPSA i fPSA uzyskane w takiej samej platformie Elecsys tj. oba parametry oznaczają w analizatorze **cobas e 411**, **cobas e 601** lub **cobas e 602**.

Stężenie białka fPSA w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą zastosowanej metody. Porównanie wartości wolnego PSA uzyskanych różnymi metodami mogłoby prowadzić do błędów w interpretacji wyników.

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia wolnego swoistego antygeny sterczowego w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Test przeznaczony jest do oznaczania fPSA w połączeniu z testem Elecsys total PSA, w celu uzyskania proporcji (% fPSA) fPSA do tPSA. Proporcje te, w połączeniu z oznaczeniem Elecsys total PSA, stosowane są do diagnostyki różnicowej nowotworu i niezłośliwych schorzeń prostaty u mężczyzn powyżej 50 roku życia, u których badanie per rectum (DRE) nie wykazało podejrzenia nowotworu prostaty, a wartość Elecsys total PSA zawiera się w zakresie 4 do 10 ng/mL. Do rozpoznania nowotworu prostaty konieczne jest wykonanie biopsji.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach **cobas e**.

Podsumowanie

Antygen gruczołu krokowego (PSA) jest glikoproteiną (masa cząsteczkowa 30000-34000 daltonów) o podobnej strukturze do białek z rodziny kallikrein znajdujących się w gruczołach.

Pełni funkcję proteazy serynowej.¹

Aktywność proteolityczną PSA we krwi hamuje nieodwracalne tworzenie się kompleksów z inhibitorami proteinazy, takich jak alfa-1-antychymotrypsyna (ACT) i alfa-2-macroglobulina.^{2,3} PSA występuje w tych kompleksach, jak również we krwi (w formie wolnej), lecz jest nieaktywny proteolitycznie³

Ponieważ PSA nie jest swoiste dla nowotworu prostaty, testy do oznaczania całkowitego PSA nie są wystarczająco czułe ani swoiste, aby można je było uważać za idealną metodę przesiewową do wczesnego wykrycia nowotworu.⁴ PSA jest swoiste dla danego organu. Wytwarzane jest głównie przez nabłonek sterczowy. Zaobserwowano także, że jego poziom wzrasta w przypadkach niezłośliwych schorzeń takich jak łagodny rozrost prostaty (BPH). Badania wykazały, że % wolnego PSA był znacznie niższy u pacjentów z nowotworem prostaty, niż u pacjentów ze schorzeniami niezłośliwymi lub osób zdrowych.^{5,6} Stosunek fPSA/tPSA znacząco zwiększa czułość i swoistość u pacjentów, u których wartości tPSA utrzymywały się w "szarej strefie" 4-10 ng/mL.^{7,8}

Równoczesne oznaczenie tPSA jest podstawowym warunkiem uzyskania rzetelnych proporcji. U pacjentów leczonych, w szczególności poddanych hormonalnej terapii zastępczej, proporcje fPSA/tPSA nie mogą służyć w różnicowaniu przerostu prostaty i nowotworu. Oznaczenie tPSA i fPSA testami różnych producentów może prowadzić do otrzymania błędnych wyników, ponieważ testy do oznaczania PSA całkowitego mogą być

standaryzowane wobec różniących się od siebie metod lub w różnych stopniach wykrywać wolne PSA.

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas trwania testu: 18 minut.

- 1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się 20 µL próbki, biotynylowane przeciwciało monoklonalne swoiste dla PSA oraz przeciwciało monoklonalne swoiste dla PSA znakowane kompleksem rutenu^{a)}.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnezu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako FPSA.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-PSA znakowane biotyną (szary korek), 1 butelka, 10 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anti-PSA (mysie) 2 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L; pH 7.4; konserwant
- R2 Przeciwciała anti-PSA znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 butelka, 9 mL:
Monoklonalne przeciwciała (mysie) anti-PSA, znakowane kompleksem rutenu 1.0 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.4; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Przeznaczone wyłącznie do celów diagnostyki in vitro. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami. Wszelkie odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. Karta charakterystyki produktu dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

3-jedno-chlorowodorek 2-metylo-2H-izotiazolu

EUH 208 Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczytnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać w **pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
zamknięte przechowywać w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
na pokładzie analizatora	6 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Można używać osocza pobranego do probówek zawierających żel separujący.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 8 godzin w temperaturze 20-25 °C, 5 dni w temperaturze 2-8 °C, 12 tyg. w temperaturze -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- REF 08851964190, free PSA CalSet, 4 x 1.0 mL
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, do sporządzenia 4 x 3.0 mL

Ogólne wyposażenie laboratoryjne

Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- REF 11933159001, Adapter dla SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- REF 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika

- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- REF 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda Elecsys free PSA standaryzowana wobec WHO Reference Standard 96/668 (100 % wolnej formy PSA).

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 12 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy zastosować PreciControl Tumor Marker.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wydrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki (wyrażone w ng/mL lub µg/L).

Ograniczenia - substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczka (bilirubina < 1112 µmol/L lub < 65 mg/dL), hemoliza (Hb < 0.621 mmol/L lub < 1.0 g/dL), lipemia (Intralipid < 1500 mg/dL) i biotylna < 4912 nmol/L lub < 1200 ng/mL.

Kryterium: Odzysk ± 0.06 ng/mL wartości początkowej ≤ 0.5 ng/mL i w ± 10 % wartości początkowej > 0.5 ng/mL.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 1500 IU/mL.

Nie występuje efekt nadmiaru antygenu przy stężeniach fPSA do 15000 ng/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 28 najczęściej stosowanych leków.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.01-50 ng/mL (wyznaczony przez granicę próby ślepej oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.01 ng/mL. Wartości powyżej dolnej granicy wykrywalności raportuje się jako > 50 ng/mL.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej = 0.01 ng/mL

Granica wykrywalności = 0.016 ng/mL

Granica oznaczalności = 0.018 ng/mL

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności to najniższe stężenie oznaczanej substancji, jakie może być powtarzalnie zmierzone z precyzją pośrednią wyrażoną WZ ≤ 20 %.

Rozcieńczenie

Nie jest wymagane ze względu na szeroki zakres pomiarowy.

Wartości oczekiwane

Przeprowadzono badania wieloosrodkowe, przy użyciu próbek pobranych od mężczyzn w wieku ≥ 50 lat, skierowanych do urologa z podejrzeniem nowotworu prostaty. U 1143 z nich badanie DRE nie wykazało podejrzenia raka prostaty (grupa o prawidłowym wyniku DRE). Próbkę oznaczono testem Elecsys total PSA i Elecsys free PSA równolegle w immunoanalizatorach Elecsys 2010. Część próbek oznaczono w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170. Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy tymi 2 analizatorami.

Wszystkich pacjentów poddano transrektalnej biopsji prostaty. Z 1143 mężczyzn z prawidłowym DRE, u 664 stężenie tPSA oznaczane na analizatorze Elecsys 2010 wyniosło 4-10 ng/mL (tPSA 4-10:DRE grupa prawidłowa). Dystrybucja etniczna grupy prawidłowej PSA 4-10:DRE była następująca: 84.5 % rasa kaukaska, 11.5 % rasa czarna niehiszpańska, 2.6 % Hiszpano-Meksykanie, 1.4 % inne. Mediana wieku wyniosła 66 lat. Rozkład wartości fPSA, tPSA oraz proporcji fPSA/tPSA (% fPSA) uzyskanych w tej grupie w wyniku biopsji podano w tabeli 1.

Tabela 1: Statystyka PSA według wyników biopsji (łagodny, złośliwy)

Elecsys 2010	Wyniki biopsji	N	Średnia ng/mL	Mediana ng/mL	Min. ng/mL	Maks. ng/mL	Standardowy błąd średniej
fPSA	Łagodny	463	1.19	1.11	0.26	4.14	0.02
	Złośliwy	201	1.00	0.92	0.34	2.39	0.03
	Ogółem	664	1.13	1.06	0.26	4.14	0.02

Elecsys 2010	Wyniki biopsji	N	Średnia ng/mL	Mediana ng/mL	Min. ng/mL	Maks. ng/mL	Standardowy błąd średniej
tPSA	Łagodny	463	6.10	5.68	3.95	10.00	0.07
	Złośliwy	201	6.43	6.13	3.95	10.00	0.12
	Ogółem	664	6.20	5.85	3.95	10.00	0.06
% fPSA	Łagodny	463	19.72	19.2	5.1	53.4	0.32
	Złośliwy	201	15.99	15.2	5.2	35.8	0.41
	Ogółem	664	18.59	18.0	5.1	53.4	0.27

Porównanie średniego % fPSA dla grupy zmian łagodnych i złośliwych wykazało duże różnice pomiędzy tymi grupami.

Wynik % fPSA można stosować do oceny konieczności wykonania biopsji prostaty na jeden z następujących sposobów:

- Można rozważyć względne ryzyko nowotworu prostaty u poszczególnych mężczyzn lub
- Można monitorować pacjentów przy zastosowaniu pojedynczej metody punktu odcięcia.

1. Ocena ryzyka indywidualnego

Wraz ze wzrostem poziomu PSA wzrasta prawdopodobieństwo wykrycia PCA. Interesujący jest fakt, że w grupie skierowanej na badania urologiczne ryzyko PCA u mężczyzn, u których tPSA wynosi < 4.0 ng/mL wynosi 12 % do 22 %. Zakres 4-10 ng/mL tPSA opisano w odnośnikach 6 i 7 jako "szara strefa" diagnostyczną. W zakresie tym znajdują zastosowanie proporcje % fPSA do tPSA.

Tabela 2: Prawdopodobieństwo wykrycia PCA przy pomocy biopsji u pacjentów skierowanych na badania urologiczne, u których badanie DRE nie wykazało podejrzenia nowotworu prostaty

tPSA ng/mL	Prawdopodobieństwo PCA %	95 % przedział ufności
< 4.0	17.1	12.5-21.6
4.0-10.0	30.3	26.8-33.8
> 10.0	49.1	42.5-55.7

Prawdopodobieństwo wykrycia nowotworu prostaty PCA przy wyniku tPSA w szarej strefie (4-10 ng/mL) wzrasta z wiekiem i ze spadkiem proporcji fPSA/tPSA - patrz tabela 3. Prawdopodobieństwo podane w tabeli 3 oszacowano na podstawie modelu linearnego.

Tabela 3: Prawdopodobieństwo wykrycia PCA w wyniku biopsji, według wieku w latach oraz % fPSA w analizatorze Elecsys 2010

Prawdopodobieństwo wykrycia PCA w wyniku biopsji, według wieku w latach (95 % przedział ufności)			
proporcje % fPSA	50-59	60-69	≥ 70
≤ 10	49.2 (12.4-86.9)	57.5 (17.9-89.3)	64.5 (30.4-88.3)
11-18	26.9 (5.7-68.9)	33.9 (8.6-73.7)	40.8 (15.8-71.7)
19-25	18.3 (3.5-57.9)	23.9 (5.4-63.4)	29.7 (10.1-61.1)
> 25	9.1 (3.1-23.7)	12.2 (4.7-28.1)	15.8 (9.0-26.1)

2. Pojedynczy punkt odcięcia

Dla mężczyzn w wszystkich grupach wiekowych jako alternatywę można zastosować pojedynczy punkt odcięcia Czulość (% wykrytego PCA) i swoistość (% biopsji nie przeprowadzonych u mężczyzn bez PCA) dla różnych punktów odcięcia % fPSA pokazano w tabeli 4. 25 % punkt odcięcia dał w wyniku wykrycia 92.5 % raków prostaty i umożliwił uniknięcie niepotrzebnych biopsji u 20.3 % mężczyzn bez raka prostaty. Prawie wszystkie (99 %) przypadki nowotworu prostaty wykrywane są przy punkcie odcięcia 30 %, lecz uniknąć biopsji udaje się jedynie u 8.9 % mężczyzn, u których nowotwór ten nie występuje.

Tabela 4: Potwierdzenie biopsji przy różnych punktach odcięcia % fPSA na analizatorze Elecsys 2010.

Biopsje zmian łagodnych.			
wolny PSA %	Liczba pacjentów z ujemnym wynikiem biopsji ustalonym w punkcie odcięcia (ogółem = 463)	Potwierdzenie przy punkcie odcięcia %	95 % przedział ufności
23	141	30.5	26.3-34.9
25	94	20.3	16.7-24.3
27	65	14.0	11.0-17.5
30	41	8.9	6.4-11.8
53	1	0.2	0.0-1.2

Biopsje zmian złośliwych			
wolny PSA %	Liczba pacjentów z dodatnim wynikiem biopsji ustalonym w punkcie odcięcia (ogółem = 201)	Potwierdzenie przy punkcie odcięcia %	95 % przedział ufności
23	173	86.1	80.5-90.5
25	186	92.5	88.0-95.8
27	192	95.5	91.7-97.9
30	199	99.0	96.5-99.9
53	201	100.0	98.2-100.0

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, porcje surowicy ludzkiej oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) z CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	0.024	0.0008	3.4	0.002	6.7
Surowica ludzka 2	0.152	0.003	2.2	0.004	2.6
Surowica ludzka 3	0.850	0.016	1.8	0.020	2.3
Surowica ludzka 4	2.22	0.033	1.5	0.048	2.2
Surowica ludzka 5	9.62	0.149	1.6	0.236	2.5
Surowica ludzka 6	28.3	0.432	1.5	0.556	2.0
Surowica ludzka 7	47.8	0.767	1.6	0.938	2.0
Surowica ludzka 8	46.1	0.923	2.0	1.08	2.3
PreciControl TM ^{b)} 1	0.974	0.016	1.6	0.023	2.4
PreciControl TM2	9.91	0.182	1.8	0.212	2.1

b) TM = Tumor Marker

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	0.024	0.001	4.9	0.002	6.8
Surowica ludzka 2	0.154	0.002	1.6	0.003	2.1
Surowica ludzka 3	0.840	0.012	1.5	0.018	2.1
Surowica ludzka 4	2.19	0.027	1.2	0.046	2.1
Surowica ludzka 5	9.62	0.127	1.3	0.197	2.0
Surowica ludzka 6	27.7	0.300	1.1	0.512	1.8
Surowica ludzka 7	47.1	0.492	1.0	0.870	1.8
Surowica ludzka 8	45.7	0.798	1.7	1.00	2.2
PreciControl TM1	1.00	0.013	1.3	0.018	1.8
PreciControl TM2	10.2	0.134	1.3	0.199	1.9

Porównanie metod

Porównanie testu Elecsys free PSA, [REF] 08828601190 (analizator **cobas e 601**; y) z testem Elecsys free PSA, [REF] 03289788190 (analizator **cobas e 601**; x) dało następujące zależności (ng/mL):

Liczba mierzonych próbek surowicy: 218

Passing/Bablok⁹

$$y = 0.973x + 0.005$$

$$r = 0.986$$

Stężenia w próbkach wahały się w granicach pomiędzy 0.011 i 47.3 ng/mL.

Swoistość analityczna

Wykryto następujące reakcje krzyżowe dla zastosowanych przeciwciał monoklonalnych:

PAP i ACT: brak; PSA-ACT 0.7 %.

Literatura

- Henttu P, Vihko P. Prostate-specific Antigen and Human Glandular Kallikrein: Two Kallikreins of the Human Prostate. *Ann Med* 1994;26:157-164.
- Tewari PC, Bluestein BI. Multiple forms of prostate specific antigen and the influences of immunoassay design on their measurement in patient serum. *J Clin Ligand Assay*, 18 1995;3:186-196.
- Balk SP, Yoo-Joung K, Bublely GJ. Biology of Prostate-Specific Antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-391.
- Oesterling JE. Prostate-Specific Antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urology* 1991(5);145:907-923.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urology* 1994;151(5):1283-1290.
- Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, et al. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 1996;47:518-524.
- Thiel RP, Oesterling JE, Wojno KJ, et al. A multicenter comparison of the diagnostic performance of free prostate-specific antigen. *Urology* 1996;48(6A):45-50.
- Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, et al. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology*. 1995 Aug;46(2):187-94.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.







Elecsys free PSA

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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



REF			SYSTEM
09005803190	09005803500	200	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski**Informacje systemowe**

Analizator **cobas e 411**: numer testu 2450

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 813

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia wolnej trijodotyroniny w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach **cobas e**.

Podsumowanie

Hormony tarczycy trijodotyronina (T3) i tyroksyna (T4) wydzielane są do krwi przez tarczycę i odgrywają ważną rolę w regulacji tempa przemian metabolicznych, wpływają na układ krążenia, wzrost i metabolizm kości; obecność ich jest niezwykle istotna w prawidłowym rozwoju gruczołów płciowych i układu nerwowego.¹

T3 krąży w krwiobiegu w postaci mieszaniny stanowiącej równowagę hormonu wolnego i powiązanego z białkami surowicy. Wolna T3 (fT3) jest niezwiązaną i biologicznie aktywną postacią, stanowiącą zaledwie 0.2-0.4 % całkowitej T3. Pozostała część jest nieaktywna i pozostaje związana z białkami surowicy, podczas gdy dystrybucja T3 pomiędzy tymi białkami wiążącymi (globulina wiążąca tyroksynę, prealbumina, albumina) jest dyskutowana.^{2,3,4,5}

Zaletą oznaczania wolnego T3 jest to, że jego stężenie nie zależy od zmian w stężeniu białek wiążących, ani od ich właściwości wiążących. Nie ma więc potrzeby dodatkowego oznaczania innych parametrów wiązania (wychwyty tyroksyny, TBG). W związku z tym oznaczana ilość wolnej T3 jest przydatnym parametrem wykorzystywanym w rutynowej diagnostyce klinicznej, umożliwiając ocenę stanu tarczycy. Oznaczenia wolnej T3 są przydatne w diagnostyce różnicowej zaburzeń ze strony tarczycy i służą do odróżniania różnych form hipertyreoidyzmu i do identyfikacji pacjentów z tyreotoksykozą T3.^{1,6,7}

Dostępne są różne metody oznaczenia poziomu wolnych hormonów tarczycy. Bezpośrednie oznaczenie fT4 i fT3 poprzez poddanie dializie lub ultrafiltracji stosowane jest głównie jako metoda referencyjna w standardyzacji rutynowych procedur immunologicznych.^{6,7}

W teście Elecsys FT3 III do oznaczania stężenia wolnej trijodotyroniny służą swoiste, znakowane kompleksem rutenu^{a)} przeciwciała anti-T3.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruten(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Zasada pomiaru

Metoda kompetycyjna. Całkowity czas oznaczenia: 18 minut.

1. inkubacja: 15 µL próbki i swoiste przeciwciała anti-T3 znakowane kompleksem rutenu.
2. inkubacja: Po dodaniu biotynylowanej T3 i cząstek opłaszczonych streptawidyną wolne dotychczas miejsca znakowanego przeciwciała zajmowane są z utworzeniem kompleksu przeciwciała-hapten. Cały kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

Odczynniki - roztwory robocze

Opakowanie z odczynnikiem oznakowane jest jako FT3 3.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek),
1 pojemnik, 12 mL;
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną, 0.72 mg/mL; konserwant.

- R1 Przeciwciała przeciwko T3 znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (szary korek),
1 pojemnik, 18 mL:
Monoklonalne przeciwciała (owcze) przeciwko T3, znakowane kompleksem rutenu 18 ng/mL; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.0; konserwant.
- R2 T3 znakowana biotyną (czarny korek), 1 pojemnik, 18 mL:
Biotynylowane T3 2.4 ng/mL; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.0; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Ostrzeżenie**

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

- P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.
- P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wyносить poza miejsce pracy.
- P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

- P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.
- P362 + P364 Zanieczyszczonej odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

- P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczytnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane przechowywać w temp. 2-8 °C	do daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	84 dni (12 tyg.)
na pokładzie analizatora	42 dni (6 tyg.) albo 56 dni (8 tyg.) jeśli przechowywane zamiennie w chłodziarce i w analizatorze, przy całkowitym czasie przechowywania w analizatorze nie przekraczającym 120 godz.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Nierozcieńczona surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na nierozcieńczoną heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + przesunięcie $\pm \pm 0.8$ pmol/L + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 5 dni w temperaturze 20-25 °C, 7 dni w temp. 2-8 °C, 30 dni w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącym.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- REF 09077871190, FT3 III CalSet, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- REF 11731416190, PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- REF 11933159001, Adapter dla SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet

- REF 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
 - REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
 - REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
 - REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
 - REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
 - REF 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
 - REF 03027651001, SysClean Adapter M
- Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec metody Elecsys FT3 (REF 03051986190). Test Elecsys FT3 (REF 03051986190) jest spójny wobec testu Elecsys FT3 (REF 11731386122), który z kolei wystandaryzowany został za pomocą zrównoważonej dializy.^{5,8}

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do przeprowadzenia kontroli jakości należy używać PreciControl Universal.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w pmol/L, pg/mL lub ng/dL.

Współczynniki przeliczeniowe: pmol/L x 0.651 = pg/mL
pg/mL x 1.536 = pmol/L
pg/mL x 0.1 = ng/dL

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencje oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	≤ 1128 μmol/L lub ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L lub ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotyna	≤ 4912 nmol/L lub ≤ 1200 ng/mL
Czynnik reumatoidalny	≤ 1200 IU/mL
IgG	≤ 7 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1 g/dL

Kryterium: Odzysk ± 0.4 pmol/L wartości początkowej ≤ 4 pmol/L i ± 10 % wartości początkowej > 4 pmol/L.

Wszystkie czynniki mające wpływ na właściwości wiążące białek wiążących, mogą zmieniać wynik testu FT3 (np. narkotyki, schorzenia niezwiązane z tarczycą (Non-Thyroid-Illness) lub rodzinna postać hipertyroksynemii dysalbuminemicznej (FDH - Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia)).^{9,10}

Substancje farmaceutyczne

Przeprowadzono testy in vitro dla 17 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

Dodatkowo sprawdzono specjalistyczne leki tarczycowe. Nie stwierdzono interferencji.

Specjalistyczne leki tarczycowe

Lek	Stężenie badane (μg/mL)
Jodek	0.200
Karbimazol	30
Tiamazol	80
Propyltiouracyl	60
Nadchloran	2000
Propranolol	240
Amiodaron	200
Prednizolon	100
Hydrokortyzon	200
Fluokortolon	100
Oktreotyd	0.300

W badaniach vitro leki furosemid, liotyronina i lewotyroksyna w dziennej dawce terapeutycznej spowodowały podniesienie wyników FT3.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.6-50 pmol/L (wyznaczone przez granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.6 pmol/L. Wartości powyżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako > 50 pmol/L.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica dla próby ślepej = 0.4 pmol/L

Granica wykrywalności = 0.6 pmol/L

Granica oznaczalności = 1.5 pmol/L

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z n ≥ 60 pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdują się z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności to najniższe stężenie oznaczanej substancji, mierzone w powtórnych oznaczeniach przy współczynniku precyzji pośredniej WZ ≤ 20 %.

Rozcieńczenie

Próbek do oznaczeń FT3 nie można rozcieńczać! T3 jest obecne we krwi w formie wolnej oraz związanej przez białka, między którymi to formami istnieje równowaga. Zmiana stężenia białek wiążących powoduje zachwianie tej równowagi.

Wartości oczekiwane

Eutyreoza: 3.1-6.8 pmol/L (2.0-4.4 pg/mL)

Wartości te odpowiadają 2.5 i 97.5 percentylowi wyników uzyskanych na przebadanych próbkach pobranych od 5366 zdrowych osób.

Szczegółowe informacje dotyczące zakresów referencyjnych dla dzieci, młodzieży i kobiet ciężarnych znajdują się w broszurze "Reference Intervals for Children and Adults" dla wersji w języku angielskim: [REF](#) 04640292.

Broszura ta zawiera również szczegółowe wyniki badań oceniających wpływ różnych czynników na stan hormonów tarczycy, przeprowadzonych w wyselekcjonowanych grupach osób dorosłych. Zastosowano w nich różne kryteria oceniające funkcję tarczycy (np. wynik USG, objętość i gęstość tarczycy), jak również wskazówki National Academy of Clinical Biochemistry - NACB.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia pmol/L	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS pmol/L	WZ %	OS pmol/L	WZ %
Surowica ludzka 1	1.64	0.064	3.9	0.096	5.8
Surowica ludzka 2	3.54	0.067	1.9	0.115	3.2
Surowica ludzka 3	7.08	0.103	1.4	0.172	2.4
Surowica ludzka 4	25.7	0.400	1.6	0.472	1.8
Surowica ludzka 5	48.0	0.396	0.8	0.551	1.1
PreciControl U ^{b)} 1	5.33	0.082	1.5	0.115	2.2
PC U2	22.9	0.366	1.6	0.454	2.0

b) U = Universal

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia pmol/L	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS pmol/L	WZ %	OS pmol/L	WZ %
Surowica ludzka 1	1.64	0.067	4.1	0.081	5.0
Surowica ludzka 2	3.57	0.075	2.1	0.089	2.5
Surowica ludzka 3	7.24	0.100	1.4	0.131	1.8
Surowica ludzka 4	25.9	0.324	1.3	0.398	1.5
Surowica ludzka 5	46.8	0.386	0.8	0.426	0.9
PreciControl U1	5.39	0.098	1.8	0.115	2.1
PreciControl U2	22.9	0.268	1.2	0.365	1.6

Porównanie metod

Porównanie testu Elecsys FT3 III, [REF] 09005803190 (analizator cobas e 601; y) z testem Elecsys FT3 III, [REF] 06437206190 (analizator cobas e 601; x) dało następujące zależności (pmol/L):

Liczba oznaczonych próbek: 179

Passing/Bablok¹¹

$$y = 0.999x - 0.001$$

$$r = 0.976$$

Regresja liniowa

$$y = 0.983x + 0.200$$

$$r = 0.999$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 1.46 i 49.9 pmol/L.

Swoistość analityczna

Wykazano następujące reakcje krzyżowe dla FT3 oznaczanej w stężeniach ok. 4.61 pmol/L (3.00 pg/mL) i 11.4 pmol/L (7.44 pg/mL):

Reaktant krzyżowy	Stężenie badane pg/mL	Reakcje krzyżowe %
L-T4	300000	0.009
D-T4	625000	0.005
rT3	10000000	0.000
3-jodo-L-tyrozyna	100000000	0.000
3,5-dijodo-L-tyrozyna	100000000	0.000
Kwas 3,3',5-trijodotyreoocytowy	6250	0.298
Kwas 3,3',5,5-tetrajodotyreoocytowy	1000000	0.000

Literatura

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 12th edition, 2011, chapter 10, p. 301-311.
- Robbins J, Rall JE. The interaction of thyroid hormones and protein in biological fluids. Recent Prog Horm Res 1957;13:161-208.
- Oppenheimer JH. Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. N Engl J Med 1968;278(21):1153-1162.
- DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. Transport of thyroid hormone and cell uptake. The thyroid and its diseases. Wiley and Sons, New York, 1984:62-65.
- Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. Endocr Rev 1990;11(1):5-46.
- Wu AHB. Tietz Clinical Guide To Laboratory Tests. Saunders Elsevier, Philadelphia, 4th edition, 2006, section II, p. 1076-1077.
- Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1st edition, 2010, chapter 5, p. 86-88.
- Ekins RP, Ellis SM. The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In Robbins J, Braverman LE (eds). Thyroid research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston. Amsterdam, Excerpta Medica 1975:597.
- Wada N, Chiba H, Shimizu C, et al. A novel missense mutation in codon 218 of the albumin gene in a distinct phenotype of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a Japanese kindred. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(10):3246-3250.
- Arevalo G. Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples received for thyroid testing. Clin Chem 1991;37(8):1430-1431.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
SYSTEM	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
REAGENT	Odczynnik
CALIBRATOR	Kalibrator
→	Objętość do rekonstrukcji
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

09005803500V2.0

Elecsys FT3 III

cobas®



CE 0123



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
09043276190	09043276500	200	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski**Informacje systemowe**

Analizator **cobas e 411**: numer testu 2210
 Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 302

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia wolnej tyroksyny w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach **cobas e**.

Podsumowanie

Tyroksyna (T4) jest głównym produktem wydzielanym przez gruczoł tarczycy. W połączeniu z trijodotyroniną (T3) odgrywa główną rolę w regulacji tempa przemian metabolicznych, wpływa na układ krążenia, wzrost i metabolizm kości i jej obecność jest niezwykle istotna w prawidłowym rozwoju gruczołów piciowych i układu nerwowego.¹

T4 krąży w krwiobiegu w postaci mieszaniny stanowiącej równowagę hormonu wolnego i powiązanego z białkami surowicy. Wolna T4 (fT4) jest niezwiązaną i biologicznie aktywną postacią, stanowiącą zaledwie 0.03 % całkowitej T4. Pozostała T4 jest związana z białkami surowicy, takimi jak globulina wiążąca tyroksynę, TBG (75 %), prealbumina (15 %) i albumina (10 %).^{2,3,4,5}

Zaletą oznaczania wolnego T4 jest to, że jego stężenie nie zależy od zmian w stężeniu białek wiążących, ani od ich właściwości wiążących. Nie ma więc potrzeby dodatkowego oznaczania innych parametrów wiązania (wychwyty tyroksyny, TBG). W związku z tym oznaczana ilość wolnej T4 jest przydatnym parametrem wykorzystywanym w rutynowej diagnostyce klinicznej, umożliwiając ocenę funkcji tarczycy. W wypadku podejrzenia zaburzeń wydzielania tarczycy, należy ją oznaczać razem z TSH; jej pomiary są również przydatne do monitorowania terapii tyreosupresywnej.^{1,6,7}

Dostępne są różne metody oznaczenia poziomu wolnych hormonów tarczycy. Bezpośrednie oznaczenie fT4 i fT3 poprzez poddanie dializie lub ultrafiltrację stosowane jest głównie jako metoda referencyjna w standardyzacji rutynowych procedur immunologicznych.^{6,7}

W teście Elecsys FT4 IV swoiste, znakowane kompleksem rutenu^{a)} przeciwciała anti-T4.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruten(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Zasada pomiaru

Metoda kompetycyjna. Całkowity czas oznaczenia: 18 min.

- 1. inkubacja: 15 µL próbki i swoiste przeciwciała anti-T4 znakowane kompleksem rutenu.
- 2. inkubacja: Po dodaniu biotynylowanego T4 i cząstek opłaszczonych streptawidyną wolne dotychczas miejsca znakowanego przeciwciała zajmowane są z utworzeniem kompleksu przeciwciała-hapten. Cały kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki reakcji biotyny ze streptawidyną.
- Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

Odczynniki – roztwory robocze

Opakowanie z odczynnikiem oznakowane jest jako FT4 4.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 12 mL:
 Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną, 0.72 mg/mL; konserwant.

R1 Przeciwciała anti-T4 znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (szary korek), 1 pojemnik, 18 mL:
 Monoklonalne przeciwciała (królicze) anti-T4, znakowane kompleksem rutenu 75 ng/mL; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.0; konserwant.

R2 T4 znakowana biotyną (czarny korek), 1 pojemnik, 18 mL:
 Biotynylowane T4 2.5 ng/mL; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.0; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytoczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Ostrzeżenie**

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczonej odzieży zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS. Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierany w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	84 dni
w analizatorze	28 dni na pokładzie analizatora lub 56 dni, jeśli przechowywane zamiennie w chłodziarce i w analizatorze, przy całkowitym czasie przechowywania w analizatorze nie przekraczającym 120 godz.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Można używać osocza pobranego do probówek zawierających żel separujący.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + przesunięcie $\pm \pm 0.6$ pmol/L + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 5 dni w temperaturze 20-25 °C, 7 dni w temp. 2-8 °C, 30 dni w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- REF 09043292190, CalSet FT4 IV, 4 x 1.0 mL
- REF 11731416190, PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- REF 11933159001, Adapter dla SysClean

- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- REF 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
- REF 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec metody Elecsys FT4 III. Test Elecsys FT4 III jest spójny w odniesieniu do testu Elecsys FT4 II, który z kolei jest spójny wobec metody Enzymun Test FT4, która z kolei została wystandaryzowana poprzez poddanie zrównoważonej dializie.^{5,8}

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do przeprowadzenia kontroli jakości należy używać PreciControl Universal.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki. Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w pmol/L, ng/dL lub ng/L.

Współczynniki przeliczeniowe: pmol/L x 0.077688 = ng/dL
ng/dL x 12.872 = pmol/L
pmol/L x 0.77688 = ng/L

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencje oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	≤ 701 µmol/L lub ≤ 41 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L lub ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotyna	≤ 4912 nmol/L lub ≤ 1200 ng/mL
Czynnik reumatoidalny	≤ 1200 IU/mL
IgG	≤ 7 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1 g/dL

Kryterium: Odzysk ≤ ± 0.6 pmol/L wartości początkowej ≤ 6 pmol/L i ± 10 % wartości początkowej > 6 pmol/L.

Wszystkie czynniki mające wpływ na właściwości wiążące białek wiążących, mogą zmieniać wynik testu fT4 (np. narkotyki, schorzenia niezwiązane z tarczycą (Non-Thyroid-Illness) lub rodzinna postać hipertyroksynemii dysalbuminemicznej (FDH - Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia)).^{9,10}

Badania nie można przeprowadzać u pacjentów leczonych lekami obniżającymi stężenie lipidów i zawierającymi D-T4. Jeżeli zachodzi potrzeba oceny czynności tarczycy u takich pacjentów, należy najpierw przerwać leczenie na 4-6 tygodni, aby organizm wrócił do stanu fizjologicznego.¹¹

Autoprzeciwiactwa przeciwko hormonom tarczycy mogą interferować w teście.⁷

Substancje farmaceutyczne

Przeprowadzono testy in vitro dla 14 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji z testem. W przypadku zwykłego fenylebutazonu farmaceutycznego, itrakonolu czy ibuprofenu nie zaobserwowano interferencji odpowiednio dla stężeń ≤ 80 µg/mL, ≤ 15 µg/mL i ≤ 109 µg/mL.

Dodatkowo sprawdzono specjalistyczne leki tarczycowe. Dla podanych stężeń nie stwierdzono interferencji z testem. Leki takie jak furosemid, karbamazepina, fenytoina i lewotyrosyna sodowa (syntetyczna lewotyrosyna L-T4¹²) w codziennych stężeniach leczniczych spowodowały wzrost odzysku fT4.

Specjalistyczne leki tarczycowe

Lek	Stężenie badane (µg/mL)
Jodek	0.2
Karbimazol	18
Tiamazol	80
Propylotiouracyl	300
Nadchloran	600
Propranolol	120
Amiodaron	200
Prednizolon	100

Lek	Stężenie badane (µg/mL)
Hydrokortyzon	200
Oktreotyd	0.3
Furosemid	3.5
Liotyronina	0.02
Jodek potasu (SSKI)	150
Lit	540
Fenytoina	13.5
Karbamazepina	9

Interferencje leków oznaczane są na podstawie zaleceń podanych w wytycznych CLSI EP07 i EP37 i innej opublikowanej literaturze. Nie scharakteryzowano skutków stężeń przekraczających te zalecenia.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.5-100 pmol/L (wyznaczone przez granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.5 pmol/L. Wartości powyżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako > 100 pmol/L.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 0.3 pmol/L

Granica wykrywalności = 0.5 pmol/L

Granica oznaczalności = 1.3 pmol/L

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z n ≥ 60 pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności to najniższe stężenie oznaczanej substancji, jakie może być powtarzalnie zmierzone z precyzją pośrednią wyrażoną WZ ≤ 20 %.

Rozcieńczenie

Próbek do oznaczeń fT4 nie można rozcieńczać. T4 występuje w formie wolnej oraz związanej z białkami. Między tymi formami zachodzi równowaga. Zmiana stężenia białek wiążących powoduje zachwianie tej równowagi.

Wartości oczekiwane

11.9-21.6 pmol/L (0.92-1.68 ng/dL)

Wartości te odpowiadają 2.5 i 97.5 percentylowi wyników uzyskanych łącznie od 150 ochotników uznanych za zdrowych (Badanie Roche nr RD005427, 2021).

Odpowiadające im dolne i górne granice pewności (95 % CI^(b)) wyniosły 2.5 i 97.5 percentyla:

2.5 percentyl	95 % CI 2.5 percentyla	97.5 percentyl	95 % CI 97.5 percentyla	Jednostka
11.9	10.4-12.3	21.6	19.4-25.8	pmol/L

2.5 percentyl	95 % CI 2.5 percentyla	97.5 percentyl	95 % CI 97.5 percentyla	Jednostka
0.92	0.81-0.96	1.68	1.51-2.00	ng/dL

Szczegółowe informacje dotyczące zakresów referencyjnych dla dzieci, młodzieży i kobiet ciężarnych znajdują się w broszurze "Reference Intervals for Children and Adults" dla wersji w języku angielskim: [REF] 04640292.

Broszura ta zawiera również szczegółowe wyniki badań oceniających wpływ różnych czynników na stan hormonów tarczycy, przeprowadzonych w wyselekcjonowanych grupach osób dorosłych. Zastosowano w nich różne kryteria oceniające funkcję tarczycy (np. wynik USG, objętość i gęstość tarczycy), jak również wskazówki National Academy of Clinical Biochemistry - NACB.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

b) CI = przedział ufności

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia pmol/L	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS pmol/L	WZ %	OS pmol/L	WZ %
Surowica ludzka 1	1.59	0.040	2.5	0.089	5.6
Surowica ludzka 2	12.6	0.133	1.1	0.248	2.0
Surowica ludzka 3	23.4	0.222	1.0	0.402	1.7
Surowica ludzka 4	54.8	0.705	1.3	1.31	2.4
Surowica ludzka 5	97.6	1.53	1.6	2.75	2.8
PC ^{c)} Universal 1	15.1	0.131	0.9	0.265	1.7
PC Universal 2	39.8	0.482	1.2	0.824	2.1

c) PC = PreciControl

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia pmol/L	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS pmol/L	WZ %	OS pmol/L	WZ %
Surowica ludzka 1	1.86	0.077	4.1	0.100	5.4
Surowica ludzka 2	12.5	0.171	1.4	0.223	1.8
Surowica ludzka 3	22.9	0.241	1.1	0.361	1.6
Surowica ludzka 4	53.6	0.489	0.9	1.00	1.9
Surowica ludzka 5	95.7	1.79	1.9	2.84	3.0
PC Universal 1	15.0	0.205	1.4	0.244	1.6
PC Universal 2	39.0	0.437	1.1	0.742	1.9

Porównanie metod

Porównanie testu Elecsys FT4 IV, [REF] 09043276190 (analizator **cobas e 601**; y) z testem Elecsys FT4 III, [REF] 07976836190 (analizator **cobas e 601**; x) dało następujące zależności (pmol/L):

Liczba oznaczonych próbek: 121

Passing/Bablok¹³

$y = 1.013x - 0.062$

Regresja liniowa

$y = 0.972x + 0.785$

$r = 0.961$

$r = 0.998$

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 1.40 i 97.0 pmol/L.

Swoistość analityczna

Przy stężeniu FT4 wynoszącym około 19.4 pmol/L i 64.5 pmol/L zauważono następujące reakcje krzyżowe:

Reaktant krzyżowy	Badane stężenie ng/dL	Reakcje krzyżowe %
L-T3	50000	0.005
D-T3	50000	0.003
rT3	190000	0.002
3-jodo-L-tyrozyna	10000000	0.000
3,5-dijodo-L-tyrozyna	10000000	0.000
Kwas 3,3',5-trijodotyreoctowy	100000	0.000
Kwas 3,3',5,5-tetrajodotyreoctowy	100000	0.003

Literatura

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 12th edition, 2011, chapter 10, p. 301-311.
- Robbins J, Rall JE. The interaction of thyroid hormones and protein in biological fluids. Recent Prog Horm Res 1957;13:161-208.
- Oppenheimer JH. Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. N Engl J Med 1968;278(21):1153-1162.
- DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. Transport of thyroid hormone and cell uptake. The thyroid and its diseases. Wiley and Sons, New York, 1984:62-65.
- Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. Endocr Rev 1990;11(1):5-46.
- Wu AHB. Tietz Clinical Guide To Laboratory Tests. Saunders Elsevier, Philadelphia, 4th edition, 2006, section II, p. 1046-1048.
- Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1st edition, 2010, chapter 5, p. 86-101.
- Ekins RP, Ellis SM. The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In Robbins J, Braverman LE (eds). Thyroid research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston. Amsterdam, Excerpta Medica 1975:597.
- Wada N, Chiba H, Shimizu C, et al. A novel missense mutation in codon 218 of the albumin gene in a distinct phenotype of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a Japanese kindred. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(10):3246-3250.
- Arevalo G. Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples received for thyroid testing. Clin Chem 1991;37(8):1430-1431.
- Bantle JP, Hunninghake DB, Frantz ID, et al. Comparison of effectiveness of thyrotropin-suppressive doses of D- and L-thyroxine in treatment of hypercholesterolemia. Am J Med 1984;77(3):475-481.
- Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. Endocrine 2017;55(1):6-18.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.







W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbol

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość do rekonstytucji
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF



03271749190

03271749500



SYSTEM

100

cobas e 411
cobas e 601
cobas e 602**Polski****Informacja o aplikacjach**Analizator **cobas e 411**: numer testu 761Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 148**Uwaga**

Stężenie białka hCG w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą zastosowanej metody. Nie można porównywać wartości hCG uzyskanych różnymi metodami, gdyż mogłoby prowadzić do błędów w interpretacji wyników.

W przypadku zmiany metody oznaczania hCG w trakcie trwania terapii, należy zastosować oznaczenia równoległe przy użyciu obu metod.

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) plus podjednostki β w surowicy ludzkiej i osoczu.

Test służy do:

- Wczesnego wykrycia oraz monitorowania ciąży. Test przeznaczony jest również, w połączeniu z innymi parametrami, do oceny ryzyka trisomii 21 pary chromosomów (zespół Downa). W celu rozpoznania aberracji chromosomalnych należy przeprowadzić dalsze badania.
- Do monitorowania pacjentów z chorobami trofoblastycznymi. Test znajduje również zastosowanie w wykryciu i monitorowaniu produkujących hCG komórek nowotworowych w jajnikach, łożysku lub jądrach.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Podobnie jak LH, (hormon luteinizujący) FSH (hormon folikulotropowy) i TSH (hormon tyreotropowy) ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) należy do rodziny glikoprotein i składa się z 2 podjednostek (łańcuchów α i β), które powiązane są z hormonem natywnym.¹ Łańcuchy α są identyczne we wszystkich czterech hormonach. Struktury łańcuchów β znacznie się od siebie różnią i są odpowiedzialne za poszczególne funkcje hormonalne.²

hCG wytwarzane jest podczas ciąży w łożysku. U kobiet nie będących w ciąży hCG może być wytwarzane przez guzy trofoblastów, guzy drobnokomórkowe z elementami trofoblastycznymi oraz niektóre guzy netrofoblastyczne.³

Ludzka gonadotropina kosmówkowa składa się z izohormonów⁴ o różnej wielkości cząsteczek. Biologiczne działanie hCG ma na celu podtrzymanie ciała żółtego podczas ciąży. Ma również wpływ na wytwarzanie sterydów. W surowicy kobiet ciężarnych występuje głównie hCG natywne.⁵

Podwyższone wartości wskazują tu na nowotwór kosmówki, zażniad groniasty lub ciążę mnogą.

Obniżone wartości wskazują na niebezpieczeństwo poronienia, poronienie chybione,⁶ ciążę pozamaciczną, gestozę lub obumarcie płodu wewnątrz macicy.

Oznaczenie hCG+β jest również częścią oceny ryzyka trisomii 21 (Zespołu Downa) w drugim trymestrze ciąży, razem z AFP (alfa-fetoproteina) i innymi parametrami, takimi jak dokładny wiek ciążowy i waga matki. W ciąży dotkniętej trisomią 21 stężenie AFP w surowicy matki jest obniżone, podczas gdy stężenie hCG+β jest ok. dwukrotnie większe od mediany prawidłowej.⁷ Ryzyko wystąpienia trisomii 21 w drugim trymestrze ciąży obliczyć można przy zastosowaniu odpowiedniego oprogramowania (zob. część "Materiały wymagane, ale nie dostarczone") przy zastosowaniu algorytmu opisanego przez Walda⁸ oraz przy pomocy swoistych dla testu parametrów.^{7,8,9,10,11,12,13,14}

Nie powiązane z ciążą, podwyższone stężenie hCG występuje u pacjentów z nowotworami drobnokomórkowymi, nowotworami jajników, pęcherza, trzustki, żołądka, płuc i wątroby.^{2,15}

Podwyższone wartości hCG + hCG+β (w %) występują w następujących nowotworach złośliwych: Choriokarcinoma jądra lub łożyska (100), zażniad groniasty (97), nasieniak nierozsiewny (48-86), nasieniak (10-22), rak trzustki (adenokarcinoma (11-80) i rak komórek wysepkowych (22-50)), rak żołądka (0-52), rak jajnika, nabłonkowy (18-41), rak okrężnicy (0-37), rak płuca (0-36), rak piersi (7-25), hepatoma, rak wątroby (17-21), guzy jelita cienkiego (13) i rak nerki (10).^{14,16}

Testy na wykrycie natywnego hCG i wolnej podjednostki β są uznanymi markerami wspomagającymi monitorowanie pacjentów z nowotworami trofoblastycznymi jak również¹⁶, wraz z AFP, pacjentów z nowotworami jąder i innymi nowotworami wywodzącymi się z komórek zarodkowych.¹⁷

Połączenie swoistych przeciwciał monoklonalnych zastosowanych w teście Elecsys HCG+β umożliwi rozpoznanie holo-hormonu, "naruszonych" form hCG, fragmentu rdzenia β oraz wolnej podjednostki β. Zastosowane w teście przeciwciała znakowane rutenem i przeciwciała biotynylowane skierowane są przeciwko różnym epitopom molekuly hCG.

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas trwania testu: 18 minut.

- 1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się 10 μL próbki, biotynylowane przeciwciało monoklonalne swoiste dla hCG oraz przeciwciało monoklonalne swoiste dla hCG znakowane kompleksem rutenu.^{a)}
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikiem oznakowany jest jako HCG-BETA.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-hCG znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 9 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anti-hCG (mysie) 2.6 mg/L; bufor fosforanowy 40 mmol/L; pH 7.5; konserwant
- R2 Przeciwciała anti-hCG znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Monoklonalne przeciwciała (mysie) anti-hCG, znakowane kompleksem rutenu 4.6 mg/L; bufor fosforanowy 40 mmol/L, pH 6.5; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Przeznaczone wyłącznie do celów diagnostyki in vitro. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnnikami. Wszelkie odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. Karta charakterystyki produktu dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

3-jedno-chlorowodorek 2-metylo-2H-izotiazolu

EUH 208 Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tygodnie
w analizatorze	4 tygodnie

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Można używać osocza pobranego do probówek zawierających żel separujący.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + , współczynnik korelacji ≥ 0.95 (Pearsona).

Materiał trwały 3 dni w temp. 2-8 °C, 12 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- [REF] 03302652190, HCG+β CalSet, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- [REF] 11731416190, PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3.0 mL lub [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnika lub [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnika
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Do wyliczeń ryzyka trisomii 21:

- Odpowiednie oprogramowanie, np.

[REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 lub późniejsza), licencja dla pojedynczego użytkownika

[REF] 05195047, SsdwLab (V5.0 lub późniejsza), licencja dla wielu użytkowników

- [REF] 04481798190, Elecsys AFP, 100 testów

- [REF] 04491742190, Elecsys AFP, 200 testów

- [REF] 04487761190, AFP CalSet II, do sporządzenia 4 x 1 mL

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy

- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący

- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia

- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean

- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne

- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet

- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy

- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową

- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem

- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika

- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący

- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały

- [REF] 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady

- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec czwartego międzynarodowego standardu dla gonadotropiny kosmówkowej (4th International Standard for Chorionic Gonadotropin) NISBC (National Institute for Biological Standards and Control), kod 75/589.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykietach w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczytnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczytnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy zastosować PreciControl Universal lub PreciControl Tumor Marker.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczytnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator automatycznie dokonuje obliczenia stężenia badanej substancji w materiale (i podaje wynik w mIU/mL lub IU/L).

Ograniczenia - substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczka (bilirubina < 410 μmol/L lub < 24 mg/dL), hemoliza (Hb < 0.621 mmol/L lub < 1.0 g/dL), lipemia (Intralipid < 1400 mg/dL) i biotyna (< 327 nmol/L lub < 80 ng/mL).

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Nie stwierdzono interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 3400 IU/mL oraz w próbkach od pacjentów dializowanych.

Nie występuje efekt nadmiaru antygenu przy stężeniach hCG do 750000 mIU/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 16 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.100-10000 mIU/mL (wyznaczone przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.100 mIU/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 10000 mIU/mL (lub do 1000000 mIU/mL dla 100. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Dolna granica wykrywalności testu

Dolna granica wykrywalności: ≤ 0.100 mIU/mL

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako wartość powyżej dwóch odchyłeń standardowych najniższego wzorca (kalibrator wzorcowy, wzorzec 1 + 2 OS, badanie powtarzalności, n = 21).

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu hCG powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:100 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 100 mIU/mL.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

Wyniki badań przeprowadzonych równocześnie w laboratoriach w Belgii, Francji i Niemczech przy zastosowaniu testu Elecsys HCG+β (REF 03271749190) podano poniżej (badanie numer B01P019).

Surowica pochodząca od osób zdrowych:

- ≤ 1 mIU/mL hCG dla 97.5 % wartości uzyskanych u 181 zdrowych kobiet przed menopauzą, nie będących w ciąży. Odpowiadająca górna wartość przedziału ufności 95 % dochodzi do 5.3 mIU/mL.
- ≤ 7 mIU/mL hCG dla 97.5 % wartości uzyskanych u 143 zdrowych kobiet po menopauzie. Odpowiadająca górna wartość przedziału ufności 95 % dochodzi do 8.3 mIU/mL.
- < 2 mIU/mL hCG dla 97.5 % wartości uzyskanych u 290 mężczyzn. Odpowiadająca górna wartość przedziału ufności 95 % dochodzi do 2.6 mIU/mL.
- U kobiet w ciąży (tygodnie ciąży zdefiniowane jako pełne tygodnie ciąży licząc od początku ostatniego okresu miesięczkowego) uzyskano następujące wartości:

Dane tylko dla tygodni ciąży, w których liczba przypadków (n) była większa niż 10.

Tydzień ciąży	N	HCG mIU/mL	
		Mediana	(5-95. percentyl)
3	25	17.5	5.8-71.2
4	43	141	9.5-750
5	23	1398	217-7138
6	19	3339	158-31795
7	13	39759	3697-163563
8	23	90084	32065-149571
9	23	106257	63803-151410
10	20	85172	46509-186977
12	17	66676	27832-210612
14*	67	34440	13950-62530
15*	666	28962	12039-70971
16*	766	23930	9040-56451
17*	190	20860	8175-55868
18*	64	19817	8099-58176

* dla 14 - 18 tygodnia ciąży, stanowiących odpowiedni okres do oceny ryzyka trisomii 21 pary, wartości w próbkach surowicy pobranych w sumie od 1753 ciężarnych uzyskano w 5 ośrodkach klinicznych, przy pomocy testu Elecsys HCG+β i Elecsys AFP.

Przy każdej próbce podano wiek i wagę matki oraz wiek ciąży w dniach.

Poszczególne wyniki analizowano dla prawidłowej dystrybucji wartości MoM (Multiple of Median). Odchylenie standardowe wartości MoM jest porównywalne do opublikowanych danych.

Wartości mediany oraz 5-go i 95-go percentyla obliczono dla pełnych tygodni ciąży - patrz tabela powyżej.

Rozkład wyników testu Elecsys HCG+β u osób zdrowych oraz pacjentów z nowotworami niezłośliwymi i złośliwymi:

wyniki uzyskane u pacjentów z nowotworami niezłośliwymi i złośliwymi stanowią podsumowanie oznaczeń wykonanych przy pomocy testów Elecsys HCG+β (REF 03271749190) i Elecsys HCG+β (REF 11973193122).

Stężenie mIU/mL	N	Procent (%)				
		≤ 2	> 2 - ≤ 7	> 7 - ≤ 100	> 100	> 1000
Osoby zdrowe	614					
Mężczyźni	290	97.9	2.1	0	0	0

Stężenie mIU/mL	N	Procent (%)				
		≤ 2	> 2 - ≤ 7	> 7 - ≤ 100	> 100	> 1000
Kobiety przed menopauzą	181	98.9	1.1	0	0	0
Kobiety po menopauzie	143	53.1	46.2	0.7	0	0
Nowotwory złośliwe	839					
Nowotwór kosmówki	64	10.9	10.9	21.9	10.9	45.3
Nasieniak	29	89.7	3.4	6.9	0	0
Guz drobnokomórkowy	109	78.0	3.7	0.9	5.5	11.9
Guz pęcherza żółtkowego	45	20.0	6.7	22.2	8.9	42.2
Rak jajnika	38	76.3	18.4	5.3	0	0
Ciążowe schorzenia trofoblastyczne	169	19.5	10.7	29.6	20.1	20.1
Zaśnład	72	1.4	4.2	26.4	27.8	40.3
Inne	313	52.7	13.1	8.6	11.8	13.7

Uwaga: Do badań prenatalnych zaleca się ocenę wartości mediany co 1-3 lata oraz w przypadku zmiany metodologii.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, zlewkową surowicę ludzką oraz próbki kontrolne zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (EP5-A) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 razy dziennie przez 10 dni (n = 60); powtarzalność w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia mIU/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS mIU/mL	WZ %	OS mIU/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	4.36	0.21	4.9	0.26	5.9
Surowica ludzka 2	822	13.0	1.6	15.6	1.9
Surowica ludzka 3	7040	133	1.9	189	2.7
PreciControl U ^{b)} 1	8.17	0.16	1.9	0.24	2.9
PreciControl U2	21.5	0.71	3.3	0.78	3.6
PreciControl TM ^{c)} 1	23.1	0.52	2.3	0.68	2.9
PreciControl TM2	2150	28.9	1.3	44.1	2.1

b) U = Universal

c) TM = Tumor Marker

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia mIU/mL	OS mIU/mL	WZ %	Średnia mIU/mL	OS mIU/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	8.52	0.24	2.8	4.73	0.35	7.4
Surowica ludzka 2	796	13.6	1.7	899	29.4	3.3
Surowica ludzka 3	7012	188	2.7	8082	344	4.3
PreciControl U1	7.20	0.18	2.5	8.49	0.29	3.4
PreciControl U2	19.6	0.55	2.8	22.5	1.05	4.6
PreciControl TM1	21.4	0.39	1.8	24.2	1.11	4.6
PreciControl TM2	2012	47.0	2.3	2316	84.2	3.6

Porównanie metod

W wyniku porównania metody Elecsys HCG+β (y) z metodą Elecsys HCG STAT (x) przy zastosowaniu surowicy ludzkiej uzyskano następującą korelację:

Liczba oznaczonych próbek: 81

Passing/Bablok¹⁸

y = 1.00x + 7.40

τ = 0.986

Regresja liniowa

y = 0.95x + 53.4

r = 0.999

Stężenia próbek mieściły się w zakresie od 3 do 8550 mIU/mL.

Swoistość analityczna

Wykryto następujące reakcje krzyżowe dla zastosowanych przeciwciał monoklonalnych:

Substancja	Stężenie dodanej substancji mIU/mL	Reakcje krzyżowe %
LH	4000	n. w. ^{d)}
FSH	4000	0.1
TSH	2000	n. w.

d) n. w. = niewykrywalny

Czułość funkcjonalna

< 0.6 mIU/mL

Czułość funkcjonalna to najniższe stężenie oznaczanej substancji, mierzone w powtórnych oznaczeniach ze współczynnikiem zmienności precyzji pośredniej pomiędzy seriami CV wynoszącym 20 %.

Literatura

- Schwarz S, Berger P, Wick G. The Antigenic Surface of Human Chorionic Gonadotropin as Mapped by Murine Monoclonal Antibodies. *Endocrinology* 1986;118(1):189-197.
- Sturgeon CM, McAllister EJ. Analysis of hCG: clinical applications and assay requirements. *Ann Clin Biochem* 1998;35:460-491.
- Hoermann R, Berger P, Spoettl G, et al. Immunological Recognition and Clinical Significance of Nicked Human Chorionic Gonadotropin in Testicular Cancer. *Clin Chem* 1994;40(12):2306-2312.
- Choi J, Schmitz J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: Origins of difference. *Mol Cell Endocrinology*. 2014;383:203-213.
- Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 1997;43(12):2233-2243.
- Thomas CMG, Reijnders FJL, Segers MFG, et al. Human Choriogonadotropin (HCG): Comparisons between Determinations of Intact HCG, Free HCG β-Subunit, and "Total" HCG + β in Serum during the First Half of High-Risk Pregnancy. *Clinical Chemistry* 1990;36(4):651-655.
- Schlebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). *Clinical Laboratory Diagnosis*, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125, deutsche Auflage 1998:1149-1150.







- 8 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- 9 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- 10 Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.
- 11 Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be estimated and what factors influence their value? Statistics Medicine 1997;16:1481-1495.
- 12 Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. Hum Genet Vol 1981;59:232-234.
- 13 Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995;15:1057-1065.
- 14 Thomas L. Human chorionic gonadotropin (hCG). In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1119-1121, 8th German edition 2012:11876-1877.
- 15 Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, et al. Free Human Chorionic Gonadotropin β Subunit in Gonadal and Nongonadal Neoplasms. Cancer Res 1992;52:3901-3907.
- 16 Mann K, Hörmann R. hCG (human chorionic gonadotropin). In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:971-976, 8th German edition 2012:1668-1669.
- 17 Sturgeon C. Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic. Clin Chem 2002;48(8):1151-1159.
- 18 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Symbole


Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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



REF	Σ	SYSTEM
05950929 190*	100	MODULAR ANALYTICS E170
05950929 214*		cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

* Niektóre zestawy odczynnikowe mogą być niedostępne w poszczególnych krajach.

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 1000
 Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**:
 Numer Kodu Aplikacji 281

Uwaga

Stężenie HE4 w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany dla HE4 wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą zastosowanej metody. Porównywanie wartości HE4 uzyskanych różnymi metodami mogłoby prowadzić do błędów w interpretacji wyników. W przypadku zmiany metody oznaczenia HE4 w trakcie trwania terapii należy zastosować oznaczenia równoległe HE4 przy użyciu obu metod.

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczenia HE4 w surowicy ludzkiej lub osoczu. Test jest testem pomocniczym w monitorowaniu nawrotów lub postępu choroby u pacjentek z rakiem jajnika. Seryjne oznaczanie wartości HE4 u pacjentki powinno być prowadzone w połączeniu z innymi metodami stosowanymi w monitorowaniu raka jajnika.

Zaleca się jego stosowanie w połączeniu z testem Elecsys CA 125 II jako testu pomocniczego w ocenie zagrożenia rakiem jajnika u kobiet przed i po menopauzie, u których obecny jest guz wewnątrzmiędrzycy. Wyniki należy interpretować w połączeniu z wynikami uzyskanymi za pomocą innych metod, zgodnie z zasadami standardowej opieki klinicznej.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Ludzkie białko komórek nabłonkowych najądrza 4 (HE4, znane również jako WFDC2) należy do rodziny podejrzewanych o działanie hamujące trypsynę kwaśnych białek serwatkowych o rdzeniu cztero-dwusiarczkowym (WFDC).^{1,2} W dojrzałej glikozylowanej postaci białko ma masę cząsteczkową wynoszącą ok. 20-25 kD i składa się z pojedynczego łańcucha peptydowego zawierającego dwie domeny WFDC.^{3,4}

Ekspresję HE4 określano pierwotnie jako swoistą dla najądrza.^{4,5} Wykazuje ono niską ekspresję w nabłonkach układu oddechowego i rozrodczego, ale dużą ekspresję w tkance raka jajnika.⁶ Wysokie stężenie występuje również w surowicy pacjentek z rakiem jajnika.⁷

Rak jajnika jest siódmą w kolejności najczęstszą przyczyną spowodowanej chorobą nowotworową śmierci wśród kobiet na całym świecie.⁸ Jest on najbardziej letalną postacią raka dróg rodnych, ale w razie wczesnego wykrycia możliwy do wyleczenia⁹ przez chirurga onkologa.^{9,10} Niemniej objawy raka jajnika związane są z obecnością guzów przydatków oraz często są niejednoznaczne i nieswoiste. W związku z tym większość przypadków raka jajnika wykrywanych jest w późnym stadium, a przeżywalność pacjentek z 5. letnim rakiem spada z 90 % w fazie I poniżej 20 % w fazie IV.¹¹

Jako pojedynczy marker nowotworowy, HE4 posiada wysoką czułość wykrywania raka jajnika, szczególnie w I fazie choroby, w jego wczesnym etapie bezobjawowym. W połączeniu, CA 125 i HE4 wykazują największą czułość wynoszącą 76.4 %, przy swoistości wynoszącej 95 %.^{12,13}

W połączeniu z innymi markerami, jak np. CA 125, HE4 pomaga u kobiet w wieku przed i po menopauzalnym w określeniu, czy guz wewnątrzmiędrzycy jest guzem łagodnym, czy złośliwym. Wynik zastosowania połączenia tych dwóch markerów CA 125 i HE4 jest dokładniejszym czynnikiem predykcyjnym niż w wypadku zastosowania każdego z nich osobno.¹² W odróżnieniu raka jajnika od cysty endometrium Huhtinen i wsp. określa czułość na 78.6 % przy 95 % swoistości.¹⁴ Moore ei wsp. podają, że łącząc

CA 125 i HE4 w tzw. algorytmie ROMA (algorytm zagrożenia rakiem jajnika) uzyskali 94 % dokładność w rozróżnianiu złośliwych od niezłośliwych guzów miednicy.¹⁵

Stężenie HE4 koreluje z odpowiedzią kliniczną na leczenie i stanem nawrotowym u kobiet, u których raka jajnika zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej (CT). Z tego powodu HE4 może być istotnym wczesnym wskaźnikiem wznowy.¹⁶

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 18 minut.

- 1. inkubacja: 10 µL próbki tworzy kompleks immunologiczny typu sandwich z biotynylowanymi przeciwciałami monoklonalnymi swoistymi dla HE4 oraz monoklonalnymi przeciwciałami swoistymi dla HE4 znakowanymi kompleksem rutenu^{a)}.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszana reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako HE4.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6.5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-HE4 znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anti-HE4 (mysie) 0.75 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L; pH 6.5; konserwant
- R2 Przeciwciała anti-HE4 znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Monoklonalne przeciwciała (mysie) anti-HE4, znakowane kompleksem rutenu 1.5 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.4; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytoczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wyносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane przechowywać w temp. 2-8 °C	do daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
na pokładzie analizatora	28 dni

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze pobrane na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA oraz do próbek zawierających żel separujący dla osocza pobranego na heparynę litową.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + przesunięcie \pm 10 pmol/L, współczynnik korelacji \geq 0.95.

Materiał trwały 48 godz. w temperaturze 2-8 °C, 5 godz. w temp. 15-25 °C, 12 tyg. w temp. -20 °C (\pm 5 °C). próbki można zamrażać 2. krotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych

przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- [REF] 05950945190, HE4 CalSet, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
 - [REF] 05950953190, PreciControl HE4, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
 - [REF] 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL rozcieńczalnika
 - Ogólne wyposażenie laboratoryjne
 - Analizator MODULAR ANALYTICS E170 lub **cobas e**
- Do oceny zagrożenia wystąpienia raka jajnika tzw. algorytmem ROMA (algorytm zagrożenia rakiem jajnika):
- [REF] 11776223190, Elecsys CA 125 II, 100 testów
 - [REF] 07030207190, CA 125 II CalSet II, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
 - [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
 - [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub rozcieńczalnik do próbek
 - [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL

Wyposażenie dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Akcesoria do analizatorów MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący
 - [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
 - [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
 - [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, torby na zużyte materiały
 - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M
- Akcesoria do wszystkich analizatorów:
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn czyszczący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z

kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu (oprócz analizatora **cobas e 602**).

Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**: Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Niniejszą metodę wystandaryzowano wobec metody HE4 EIA firmy Fujirebio Diagnostics, Inc.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykietach w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 12 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do przeprowadzenia kontroli jakości należy używać PreciControl HE4.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator automatycznie wylicza stężenie oznaczanej substancji w każdej próbce w pmol/L.

Ograniczenia - substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczka (bilirubina < 1130 µmol/L lub < 66 mg/dL), hemoliza (Hb < 0.621 mmol/L lub < 1.0 g/dL), lipemia (Intralipid < 2000 mg/dL) i biotylna (< 491 nmol/L lub < 120 ng/mL).

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 1500 IU/mL.

Nie występuje efekt nadmiaru antygenu przy stężeniu HE4 do 40000 pmol/L.

Przeprowadzono testy in vitro dla 18 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

Przebadano leki onkologiczne w stężeniach podanych w poniższej tabeli. Nie stwierdzono interferencji.

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Substancja	Stężenie (µg/mL)
Karboplatyna	600

Substancja	Stężenie (µg/mL)
Cisplatyna	180
Cyklofosfamid	500
Deksametazon	20
Doksorubicyna	120
Leukoworyna	750
Melfalan	15
Disodek-metotreksatu	150
Paklitaksel	265
Fluorouracyl	900
Bewacizumab (Avastin)	750
Erlotinib (Tarceva)	150
Rituksimab (MabThera)	750
Trastuzumab (Herceptin)	600

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

15.0-1500 pmol/L (wyznaczone przez granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 15.0 pmol/L. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 1500 pmol/L (lub do 30000 pmol/L dla 20. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica dla próby ślepej = 5.00 pmol/L

Granica wykrywalności = 15.0 pmol/L

Granica oznaczalności = 20.0 pmol/L

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdują się z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granice oznaczalności definiuje się najmniejszą ilość badanej substancji w próbce, którą to ilość można dokładnie oznaczyć przy całkowitym dopuszczalnym błędzie wynoszącym $\leq 30\%$.

Przeprowadzono badanie z użyciem 5 próbek surowicy końskiej i rozcieńczonych próbek surowicy ludzkiej, każdej odpowiednio dla Granicy próby ślepej i Granicy wykrywalności. Probki oznaczono w 6 seriach w ciągu 3 dni w 2 analizatorach uzyskując $n = 60$ wyników. Granicę próby ślepej i Granicę wykrywalności wyliczono odpowiednio jako 0.358 pmol/L i 0.661 pmol/L. Dla Granicy oznaczalności 3 próbki surowicy ludzkiej rozcieńczono i oznaczono w 6 seriach w ciągu 3 dni w 2 analizatorach. Przy całkowitym dopuszczalnym błędzie $\leq 30\%$ Granica oznaczalności wyniosła 4.42 pmol/L.

Liniowość

Test Elecsys HE4 w zakresie pomiarowym pomiędzy 15.0-1500 pmol/L ma charakter liniowy. Próbkę przygotowano zgodnie z CLSI EP6-A, rozcieńczając 3 próbki surowicy i 3 próbki osocza za pomocą Diluent MultiAssay w kilku etapach, rozpoczynając od > 1500 pmol/L i zmniejszając do Granicy próby ślepej.

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu HE4 powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent MultiAssay. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:20 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 75 pmol/L.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

Badanie kliniczne przeprowadzone w 1 ośrodku w Niemczech z użyciem testu Elecsys HE4 na surowicach pobranych od uznanych za zdrowe 358 kobiet dało następujące wyniki:

Wiek (lata)	N	HE4 (pmol/L)	
		Mediana	95. percentyl
< 40	127	42.0	60.5
40-49	65	44.3	76.2
50-59	60	47.9	74.3
60-69	60	55.0	82.9
≥ 70	46	62.1	104

W poniższej tabeli podsumowano rozkład procentowy (%) wyników testu HE4 uzyskanych w 2 ośrodkach klinicznych w Hiszpanii i w Niemczech z użyciem testu Elecsys HE4 na 896 próbkach pobranych od kobiet:

		Wyniki Elecsys HE4 (pmol/L)				
		0.0-70.0	70.1-140	140.1-500	500.1-1500	> 1500
N (rozkład procentowy)						
Uznani za zdrowych						
Przed menopauzą	90	76 (84.4 %)	13 (14.4 %)	1 (1.1 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Po menopauzie	106	63 (59.4 %)	40 (37.7 %)	3 (2.8 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Zmiany łagodne						
Przed menopauzą	177	160 (90.4 %)	16 (9.0 %)	1 (0.6 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Po menopauzie	102	62 (60.8 %)	31 (30.4 %)	9 (8.8 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Ciąża	50	50 (100 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Choroba nieginekologiczna	35	16 (45.7 %)	6 (17.1 %)	6 (17.1 %)	7 (20.0 %)	0 (0.0 %)
CHF ^{b)}	23	9 (39.1 %)	11 (47.8 %)	3 (13.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Rak						
Nowotwór jajników Przed menopauzą	39	12 (30.8 %)	7 (17.9 %)	13 (33.3 %)	5 (12.8 %)	2 (5.1 %)
Nowotwór jajników Po menopauzie	97	10 (10.3 %)	19 (19.6 %)	34 (35.1 %)	28 (28.9 %)	6 (6.2 %)
Rak trzonu macicy (endometrium)	49	18 (36.7 %)	20 (40.8 %)	9 (18.4 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Rak piersi	47	22 (46.8 %)	19 (40.4 %)	5 (10.6 %)	1 (2.1 %)	0 (0.0 %)

		Wyniki Elecsys HE4 (pmol/L)				
		0.0-70.0	70.1-140	140.1-500	500.1-1500	> 1500
N (rozkład procentowy)						
Rak żołądka i jelit	46	19 (41.3 %)	20 (43.5 %)	6 (13.0 %)	1 (2.2 %)	0 (0.0 %)
Rak płuca	23	5 (21.7 %)	7 (30.4 %)	10 (43.5 %)	1 (4.3 %)	0 (0.0 %)
Rak pęcherza moczowego	12	3 (25.0 %)	4 (33.3 %)	4 (33.3 %)	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)

b) CHF = przewlekła niewydolność krążenia

W tym badaniu 84 % zdrowych kobiet przed menopauzą uzyskało wynik testu Elecsys HE4 na poziomie lub poniżej 70 pmol/L i 97 % zdrowych kobiet po menopauzie uzyskało wynik testu Elecsys HE4 na poziomie lub poniżej 140 pmol/L.

W tym badaniu 95. percentyl zdrowych kobiet przed i po menopauzie (w każdym wieku) uzyskał odpowiednio 92.1 pmol/L i 121 pmol/L.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Monitorowanie stanu choroby u pacjentek z rozpoznaniem rakiem jajnika

Skuteczność testu Elecsys HE4 jako testu pomocniczego w monitorowaniu przebiegu raka jajnika określono oznaczając zmiany w stężeniu HE4 w serii próbek surowicy pochodzących od 100 pacjentek w porównaniu do zmian w przebiegu choroby. Przeprowadzono badanie (ogółem) 375 par obserwacji przy ≥ 3 ilości pobranych krwi od pacjentek. Dodatnią zmianę HE4 zdefiniowano jako wzrost wartości o co najmniej 20 % więcej od wartości uzyskanej poprzednio. 58.0 % (29/50) próbek wykazujących zmiany dodatnie korelowało z postępem choroby, podczas gdy 84.0 % (273/325) seryjnych próbek nie wykazujących zmian w wartości HE4 korelowało z brakiem postępu choroby. Całkowita zgodność wyniosła 80.5 % (302/375). W poniższej tabeli przedstawiono dane w formacie 2 x 2.

Zmiany w postępie choroby przypadające na jedną parę sekwencji			
Wzrost stężenia HE4	Postęp	Brak postępu	Razem
> 20 %	29	52	81
≤ 20 %	21	273	294
Razem	50	325	375

Ocena zagrożenia u pacjentek z guzem wewnątrzmiędnym

Skuteczność testu Elecsys HE4 w połączeniu z testem Elecsys CA 125 II w ocenie zagrożenia rakiem jajnika u pacjentek z obecnym guzem wewnątrzmiędnym określono w wielośrodkowym badaniu klinicznym z użyciem zebranych wcześniej próbek. Do oceny zagrożenia rakiem jajnika użyto algorytmu ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). W algorytmie brane są pod uwagę wyniki oznaczeń testem HE4 i CA 125 oraz menopauzalny status pacjentki. Za pomocą algorytmu wylicza się predyktywne prawdopodobieństwo wykrycia raka jajnika podczas zabiegu chirurgicznego.

Wyliczenie wskaźnika predyktywnego (PI)¹⁷

Wskaźnik predyktywny wyliczany jest oddzielnie dla pacjentek przed i po menopauzie za pomocą poniższego równania (1) i (2). Aby wyliczyć wskaźnik predyktywny (PI), wyniki uzyskane za pomocą testu Elecsys HE4 i Elecsys CA 125 II, w zależności od statusu menopauzalnego kobiet wprowadzono do poniższych równań.

(1) Przed menopauzą:

$$PI = -12.0 + 2.38 \cdot \ln[HE4] + 0.0626 \cdot \ln[CA125]$$

(2) Po menopauzie:

$$PI = -8.09 + 1.04 \cdot \ln[HE4] + 0.732 \cdot \ln[CA125]$$

gdzie LN = logarytm naturalny. Nie używać LOG = Log₁₀.

Wyliczenie wartości ROMA¹⁷

Aby wyliczyć wartość ROMA (tj. prawdopodobieństwo predyktywne) należy wprowadzić wartość wyliczoną dla PI do równania (3):

(3) Wartość ROMA (%) = oczekiwane (PI) / [1 + exp(PI)] * 100 gdzie oczekiwane (PI) = e^{PI}

UWAGA: Za pomocą powyższych równań wyliczono wartości ROMA za pomocą testu Elecsys HE4 od 28.8-3847 pmol/L i za pomocą testu Elecsys CA 125 II od 6.42-5000 U/mL.

Poniższe przykłady należy użyć do walidacji wyliczeń PI i ROMA przed zatwierdzeniem wyników pacjentki:

Status menopauzalny	Wyniki Elecsys		Wyliczenie PI	PI	ROMA %
	HE4 (pmol/L)	CA 125 II (U/mL)			
Przed menopauzą	37.5	74.9	-12.0 + (2.38*3.624) + (0.0626*4.316)	-3.10388	4.29
	387	21.8	-12.0 + (2.38*5.957) + (0.0626*3.082)	2.371517	91.5
Po menopauzie	66.7	11.3	-8.09 + (1.04*4.200) + (0.732*2.425)	-1.94683	12.5
	383	22.7	-8.09 + (1.04*5.948) + (0.732*3.122)	0.381799	59.4

Stratyfikacja w grupach niskiego i wysokiego ryzyka

W badaniu do oznaczenia prawdopodobieństwa predykcyjnego raka jajnika oraz możliwości oddzielenia grup wysokiego i niskiego ryzyka z użyciem wyników algorytmu ROMA użyto ogółem 384 próbek.

Do stratyfikacji kobiet na grupy ryzyka odnoszącego się do wykrycia raka jajnika użyto algorytmu ryzyka złośliwego raka jajnika (ROMA). W kombinacji testów Elecsys HE4 i Elecsys CA 125 II użyto w celu uzyskania poziomu swoistości 75 % przedstawionych poniżej punktów odcięcia:

Kobiety przed menopauzą

Wartość ROMA ≥ 11.4 % = wysokie ryzyko wystąpienia raka jajnika

Wartość ROMA < 11.4 % = niskie ryzyko wystąpienia raka jajnika

Kobiety po menopauzie

Wartość ROMA ≥ 29.9 % = wysokie ryzyko wystąpienia raka jajnika

Wartość ROMA < 29.9 % = niskie ryzyko wystąpienia raka jajnika

W poniższej tabeli pokazano stratyfikację ryzyka wszystkich 384 pacjentek (194 przed i 190 po menopauzie) z obecnym guzem wewnątrzmiędnym przy użyciu wyników ROMA uzyskanych po przeprowadzeniu testów Elecsys HE4 i Elecsys CA 125 II:

Grupy pacjentek z guzem wewnątrzmiędnym	Pacjentki przed menopauzą			Pacjentki po menopauzie		
	N	ROMA < 11.4 %	ROMA ≥ 11.4 %	N	ROMA < 29.9 %	ROMA ≥ 29.9 %
Faza I-II EOC ^{c)}	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)
Faza I-IIIC EOC ^{d)}	21	7 (33.3 %)	14 (66.7 %)	34	9 (26.5 %)	25 (73.5 %)
Faza I-IV EOC	25	7 (28.0 %)	18 (72.0 %)	53	10 (18.9 %)	43 (81.1 %)
Faza III-IV EOC	9	1 (11.1 %)	8 (88.9 %)	37	4 (10.8 %)	33 (89.2 %)
Nieokreślona faza EOC	12	2 (16.7 %)	10 (83.3 %)	44	2 (4.5 %)	42 (95.5 %)
Łagodny	157	118 (75.2 %)	39 (24.8 %)	93	71 (76.3 %)	22 (23.7 %)

c) EOC = epithelial ovarian cancer (rak jajnika)

d) Faza I-IIIB i Faza I-IIIC (sieć ujemna, węzeł chłonny dodatni) EOC

Zużość stratyfikacji pacjentek z fazą I-IV raka jajnika do grupy wysokiego ryzyka wynosiła 84.3 % przy swoistości określonej na 75 %, w związku z czym 75.6 % kobiet z łagodnym guzem wewnątrzmiędnym zaklasyfikowano do grupy niskiego ryzyka. Dodatkowo i ujemne wartości predykcyjne wyniosły odpowiednio 64.9 % i 90 %.

AUC (95 % CI):

Kobiety przed menopauzą = 0.858 (0.779-0.937)

Kobiety po menopauzie = 0.923 (0.885-0.962)

Pod uwagę należy wziąć następujące czynniki

- Stężenia HE4 nie można interpretować jako absolutnego dowodu obecności lub nieobecności nowotworu złośliwego, a testu Elecsys HE4 nie można używać do badań przesiewowych.
- Wyniki testu Elecsys HE4 należy interpretować łącznie z innymi danymi klinicznymi, jak np. objawy, historia choroby itp.
- Jeśli wyniki testu Elecsys HE4 są niespójne z obrazem klinicznym, do potwierdzenia wyników zaleca się wykonanie dodatkowych oznaczeń.
- Wyników testu Elecsys HE4 nie należy używać zamiennie z testami do oznaczania HE4 innych producentów.
- Przy wyliczaniu ROMA wyników testu Elecsys CA 125 II nie należy używać wymiennie z testami do oznaczania CA 125 innych producentów.
- U pacjentek z potwierdzonym rakiem jajnika wyniki testu Elecsys HE4 mogą znajdować się w zakresie występującym u kobiet zdrowych. Niektóre histologiczne odmiany raka jajnika (np. guzy śluzowe lub guzy zarodkowe) rzadko wykształcają antygen HE4, w związku z czym użycie testu Elecsys HE4 do monitorowania pacjentek, u których występuje śluzowata lub zarodkowa postać raka jajnika nie jest zalecana.⁶ Przeciwnie, podwyższone stężenie antygenu HE4 może występować u poszczególnych pacjentek z potwierdzoną chorobą nerek, wątroby czy nowotworem niezłośliwym.
- Algorytm ROMA nie został walidowany dla następujących grup pacjentek: pacjentki wcześniej leczone przeciw nowotworom złośliwym, pacjentki aktualnie poddawane chemioterapii i pacjentki poniżej 18 roku życia. Niepowodzenie w przeprowadzeniu testu Elecsys HE4 i/lub testu Elecsys CA 125 II lub błąd w wyliczeniu wyników może spowodować niewłaściwą ocenę zagrożenia i wdrożenie niewłaściwego leczenia. Szczególnie fałszywie niski wynik testu może prowadzić do wniosku, że pacjentka znajduje się w grupie niskiego ryzyka raka jajnika i w efekcie do nie wdrożenia właściwego leczenia specjalistycznego.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP5-A2) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia pmol/L	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS pmol/L	WZ %	OS pmol/L	WZ %
Surowica ludzka 1	25.3	0.450	1.8	0.945	3.7
Surowica ludzka 2	53.7	0.988	1.8	2.28	4.2
Surowica ludzka 3	142	2.33	1.6	6.11	4.3
Surowica ludzka 4	779	11.3	1.5	32.6	4.2
Surowica ludzka 5	1437	18.9	1.3	39.4	2.7
PreciControl HE4 1	45.7	0.661	1.4	1.92	4.2
PreciControl HE4 2	345	5.67	1.6	11.8	3.4

Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia pmol/L	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS pmol/L	WZ %	OS pmol/L	WZ %
Surowica ludzka 1	27.4	0.481	1.8	0.798	2.9
Surowica ludzka 2	57.7	1.06	1.8	1.59	2.8

Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 i cobas e 602					
		Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
Próbka	Średnia pmol/L	OS pmol/L	WZ %	OS pmol/L	WZ %
Surowica ludzka 3	155	2.28	1.5	3.95	2.6
Surowica ludzka 4	852	13.5	1.6	25.2	3.0
Surowica ludzka 5	1390	26.9	1.9	44.9	3.2
PreciControl HE4 1	45.2	0.670	1.5	1.52	3.4
PreciControl HE4 2	345	6.06	1.8	11.2	3.2

Porównanie metod

W wyniku porównania metody Elecsys HE4 (y) z metodą manualną HE4 (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych uzyskano następującą korelację:

Liczba oznaczonych próbek: 1502

Passing/Bablok¹⁸ Regresja liniowa

$$y = 1.018x + 5.52$$

$$y = 1.10x + 1.64$$

$$\tau = 0.808$$

$$r = 0.978$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 22 i 1150 pmol/L.

W wyniku porównania metody Elecsys HE4 (y) ze zautomatyzowaną manualną HE4 (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych uzyskano następującą korelację:

Liczba oznaczonych próbek: 703

Passing/Bablok¹⁸ Regresja liniowa

$$y = 0.900x + 6.41$$

$$y = 0.875x + 11.0$$

$$\tau = 0.836$$

$$r = 0.985$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 20 i 1400 pmol/L.

Swoistość analityczna

Przy stężeniu HE4 wynoszącym 65 i 155 pmol/L zauważono następujące reakcje krzyżowe:

Proteins (rodzina WFDC)	Badane stężenia pmol/L	Reakcje krzyżowe %
Elafina ^{e)} /SKALP ^{f)}	54500	0.025
SLPI ^{g)}	20833	0.088

e) Elafina = swoisty inhibitor elastazy

f) SKALP = antyleukoproteinaza skórna

g) SLPI = wydzielniczy inhibitor proteazy leukocytarnej

Literatura

- Israeli O, Goldring-Avram A, Rienstein S, et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression patterns in ovarian cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;160:35-42.
- Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:167-174.
- Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2773.
- Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
- Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-357.
- Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-2169.
- Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-3700.

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180.
- Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:589-598.
- Clarke-Pearson, DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *NEJM* 2009;361(2):170-177.
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408.
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2008;110:196-201.
- Huhtinen K, Suviö P, Hlissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100:1315-1319.
- Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. *Obstet Gynecol* 2011;118(2,Part1):280-288.
- Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol* 2010;31:113-119.
- Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;111:40-46.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnej ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.



ROMA jest zarejestrowanym znakiem handlowym firmy Fujirebio Diagnostics, Inc.

Antygeny i przeciwciała przeciwko HE4 zastosowane w wyrobach Roche HE4 podlegają licencji firmy Fujirebio Diagnostics, Inc.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu dotyczącego bezpieczeństwa i działania można znaleźć tutaj: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
SYSTEM	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynnik
REAGENT	Odczynnik
CALIBRATOR	Kalibrator

Elecsys HE4

cobas®



Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu

GTIN

Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
08924163190	08924163500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 2250

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 225

Zastosowanie

Zestaw do jakościowego oznaczania in vitro stężenia antygenu HIV-1 p24 oraz przeciwciał przeciwko HIV-1, łącznie z grupą O oraz HIV-2 w surowicy i osoczu ludzkim.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach **cobas e**.

Aprobata odnośnych władz

Test zgodnie z dyrektywą 98/79/EC został oznaczony znakiem CE. Wiarygodność testu sprawdzono i potwierdzono za pośrednictwem jednostki notyfikowanej zgodnie ze wspólnymi specyfikacjami technicznymi (CTS) pod kątem potrzeb diagnostycznych oraz do badań przesiewowych krwi pobranej od dawców krwi, ponadto - zgodnie z zaleceniami Instytutu Paula-Ehrlicha (PEI),¹ do badania próbek krwi pobranych ze zwłok (próbki pobrane pośmiertnie, po zatrzymaniu pracy serca).

Podsumowanie

Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV), będący czynnikiem powodującym zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS), należy do rodziny retrovirusów. HIV przenoszony jest przez kontakty seksualne, zakażoną krew oraz produkty krwiopochodne, jak również może być przekazany dziecku od zakażonej matki, przed porodem, w jego trakcie lub po porodzie.

Dotychczas rozpoznano dwa rodzaje HIV, HIV-1 i HIV-2.^{2,3,4,5} HIV-1 można podzielić na 4 dalece różniące się grupy: grupę M (main- główną), grupę N (non-M, non-O), grupę O (outlier) i grupę P.^{6,7,8} W obrębie grupy M HIV-1, opierając się o genetyczne pokrewieństwo zidentyfikowano 9 różnych podtypów (A do D, F do H, J, K), jak i kilka krążących postaci rekombinowanych (CRFs).⁹ Przeważająca większość zakażeń HIV-1 spowodowana jest wirusami należącymi do grupy M, podczas gdy geograficzne rozmieszczenie podtypów i postaci CRFs w ramach tej grupy znacznie się różni.¹⁰ Ze względu na różnice w sekwencji epitopów immunodominujących, a szczególnie białek otoczkowych HIV-1 grupy M, HIV-1 grupy O i HIV-2, niezbędne jest stosowanie swoistych antygenów, by nie przeoczyć istniejącego zakażenia HIV wykonując oznaczenia metodami immunologicznymi.^{11,12}

Obecny w próbkach krwi niedawno zakażonych pacjentów antygen HIV p24 można wykryć już 2-3 tygodnie po zakażeniu.^{13,14} Przeciwciała anty-HIV można wykryć w surowicy po upływie około 4 tygodni od zakażenia.^{13,15} Połączona metoda jednoczesnego wykrywania antygenu HIV p24 i przeciwciał anty-HIV w testach przesiewowych HIV 4. generacji wpłynęła na poprawienie czułości i skróciła okienko diagnostyczne w porównaniu do tradycyjnych testów anty-HIV.^{16,17}

Test Elecsys HIV combi PT pozwala na jednoczesne wykrycie antygenu HIV-1 p24 oraz przeciwciał przeciwko HIV-1 i HIV-2. W celu oznaczenia przeciwciał swoistych dla HIV, w teście zastosowano rekombinowane antygeny pochodzące z regionu *env* (otoczki) - i *pol* (polimerazy)- HIV-1 (łącznie z grupą O) oraz HIV-2. W celu oznaczenia antygenu p24 HIV-1 zastosowano swoiste przeciwciała monoklonalne. Próbkę powtarzalnie reaktywne należy oznaczyć testami potwierdzenia zgodnie z zalecanymi algorytmami. Testy potwierdzające to między innymi Western Blot i HIV RNA.

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 27 min.

- 1. inkubacja: Wstępne traktowanie 40 µL próbki detergentem.
- 2. inkubacja: Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anty-p24/ rekombinowane antygeny swoiste dla HIV/peptydy swoiste dla HIV i monoklonalne przeciwciała anty-p24/swoiste rekombinowane antygeny HIV/swoiste peptydy HIV znakowane kompleksem rutenu^{a)} reagują tworząc kompleks typu sandwich.

- 3. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki wyliczane są automatycznie przy użyciu oprogramowania Elecsys, poprzez porównanie sygnału elektrochemiluminescencyjnego próbki z wartością sygnału odcięcia otrzymaną uprzednio poprzez kalibrację.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami (M, R0, R1, R2) jest oznakowany jako HIVCOMPT.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6.5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną, 0.72 mg/mL; konserwant.
- R0 Bufor MES^{b)} 50 mmol/L, pH 5.5; 1.5 % Nonidet P40; konserwant (biała nakrętka), 1 butelka, 4 mL.
- R1 Przeciwciała anty-HIV p24-, swoiste rekombinowane antygeny HIV-1/-2 (E. coli), swoiste peptydy HIV-1/2 znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 7 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anty-p24 (mysie), biotynylowane swoiste rekombinowane antygeny HIV-1/2 (E. coli), biotynylowane swoiste peptydy HIV-1/2 > 1.3 mg/L; bufor TRIS^{c)} 50 mmol/L, pH 7.5; konserwant.
- R2 Przeciwciała anty-HIV p24-, swoiste antygeny rekombinowane HIV-1/-2 (E. coli), swoiste peptydy HIV-1/-2 znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 7 mL:
Monoklonalne przeciwciała anty-p24 (mysie), swoiste rekombinowane antygeny HIV-1/2, swoiste, znakowane kompleksem rutenu peptydy HIV-1/2 > 1.5 mg/L; bufor TRIS 50 mmol/L, pH 7.5; konserwant.

b) MES = kwas 2-morfolino-etanosiarkowy

c) TRIS = Tris(hydroksymetylo)-aminometan

- HIVCOMPT Cal1 Kalibrator ujemny (biały korek, liofilizat), 2 fiołki do sporządzenia 1.0 mL:
Surowica ludzka niereagująca z przeciwciałami anty-HIV-1 i anty-HIV-2.
- HIVCOMPT Cal2 Kalibrator dodatni (czarny korek, liofilizat), 2 fiołki do sporządzenia 1.0 mL:
Surowica ludzka dodatnia dla przeciwciał anty-HIV-1 (inaktywowana) w surowicy ludzkiej ujemnej dla przeciwciał anty-HIV-1 i anty-HIV-2.

Zalecenia i środki ostrożności

Przeznaczone wyłącznie do celów diagnostyki in vitro. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami. Wszelkie odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. Karta charakterystyki produktu dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

3-jedno-chlorowodorek 2-metylo-2H-izotiazolu

EUH 208 Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.



Ostrzeżenie

- H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.
- H319 Działa drażniąco na oczy.
- H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

- P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.
- P273 Unikać uwolnienia do środowiska.
- P280 Należy nosić rękawice ochronne/ okulary/ zabezpieczenie twarzy.

W razie kontaktu:

- P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.
- P337 + P313 W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.
- P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Wszystkie produkty pochodzenia ludzkiego powinny być uważane za potencjalnie zakaźne.

Kalibrator ujemny (HIVCOMPT Cal1) został przygotowany wyłącznie z krwi dawców, u których indywidualne badania na obecność HBsAg i przeciwciał przeciwko HCV i HIV dały wynik ujemny.

Metody zastosowane do tych badań zostały zatwierdzone przez FDA lub została potwierdzona ich zgodność z wytycznymi Dyrektywy Europejskiej 98/79/EC, Aneks II, Lista A.

Surowica zawierająca przeciwciała anti-HIV-1 (HIVCOMPT Cal2) została inaktywowana za pomocą β -propiolaktonu i promieniowania UV.

Ze względu na to, że żaden test nie może wykluczyć ryzyka infekcji z absolutną pewnością, wszelkie materiały należy traktować z taką samą ostrożnością, jak próbki pobrane od pacjentów. W przypadku bezpośredniego kontaktu należy stosować się do wytycznych opracowanych przez odpowiednie działy służby zdrowia.^{18,19}

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki (M, R0, R1, R2) znajdujące się w zestawie są gotowe do użycia i dostarczane są w postaci kompatybilnych z systemem fiolek.

Kalibratory: Ostrożnie rozpuścić zawartość 1 butelki poprzez dodanie dokładnie 1.0 mL wody destylowanej lub dejonizowanej i odstawić w zamkniętej butelce na 15 min. do rozpuszczenia. Ostrożnie wymieszać, unikając tworzenia się piany.

Przeniesienie rekonstruowanego kalibratora do zawartych w zestawie pustych fiolek z korkiem-zatyczką, z naklejoną etykietą.

Analizator **cobas e 411**: Rekonstruowane kalibratory można pozostawiać w analizatorze jedynie podczas kalibracji w temp. 20-25 °C. Po użyciu należy je jak najszybciej zamknąć i przechowywać w pozycji pionowej w temperaturze 2-8 °C.

Z powodu możliwości parowania nie należy wykonywać więcej niż 5 kalibracji przy użyciu jednego zestawu fiolek.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Jeżeli cała zawartość butelki nie jest niezbędna do kalibracji w analizatorze, należy przelać odpowiednią

objętość rekonstruowanego kalibratora do pustych fiolek zamykanych korkiem (fiolki CalSet Vials). Nakleić etykiety na te fiołki. Przechowywać do późniejszego użycia w temperaturze 2-8 °C.

Wykonać **tylko jedną** procedurę kalibracji na każdą porcję (aliquot).

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Uwaga: Zarówno etykieta na fiołce, jak i etykiety dodatkowe (jeśli są dostępne) zawierają 2 różne kody kreskowe. Kod kreskowy pomiędzy żółtymi oznakowaniami przeznaczony jest wyłącznie dla systemów **cobas 8000**. W wypadku pracy z systemem **cobas 8000**, należy przekręcić zakrętkę fiołki o 180° do pozycji prawidłowej, w której kod kreskowy może być odczytany przez system. Fiołkę należy umieścić w zwykły sposób.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność odczynników	
zamknięte przechowywać w temp. 2-8 °C:	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tygodni
w analizatorze	28 dni

Stabilność kalibratorów	
liofilizowane	do podanej daty ważności
rekonstruowane w temp. 2-8 °C:	12 tygodni
w cobas e 411 w temp. 20-25 °C	do 5 godzin
w analizatorach cobas e 601 i cobas e 602 w temp. 20-25 °C	tylko do jednokrotnego użycia

Kalibratory przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby zapobiec przedostawaniu się roztworu kalibratora do korka-zatyczki.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Można używać próbek pobranych od żywych pacjentów, dawców krwi lub poszczególnych dawców narządów, tkanek lub komórek, w tym próbek pobranych od dawców, u których nie ustała praca serca. Działanie testu w odniesieniu do próbek krwi pobranych od zmarłych (próbki pobrane pośmiertnie, po zatrzymaniu pracy serca) ustalono zgodnie z zaleceniem Instytutu Paula-Ehrlicha¹ z użyciem próbek pobranych w ciągu 24 godzin od momentu śmierci.²⁰ Nie zaobserwowano różnic jakościowych pomiędzy czystymi (niereaktywnymi) lub wzbogaconymi (reaktywnymi) próbkami pobranymi pośmiertnie w porównaniu próbek od żywych dawców.

Kryterium: Średnia wartość w próbkach pobranych pośmiertnie w porównaniu z próbkami pobranymi od żywych dawców odzysk wynoszący 75-125 %.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Heparyna litowa, Na-heparin, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA oraz cytrynian Na jak i osocze pobierane do próbek osoczkowych z heparyną litową zawierających żel separujący.

Kryterium: Prawidłowe przypisanie wyników ujemnych i dodatnich.

W próbkach do pobierania próbek zawierających płynny antykoagulant występuje efekt rozcieńczenia, którego skutkiem jest obniżenie wartości punktu odcięcia (COI) próbek pacjentów.

W celu zminimalizowania efektu rozcieńczenia konieczne jest całkowite napełnienie tego typu próbek zgodnie z instrukcją podaną przez producenta.

Stabilność:

Dla próbek pochodzących od osób żywych i dawców, u których nie ustała praca serca: Materiał trwały 7 dni w temperaturze 20-25 °C, 4 tyg. w temp. 2-8 °C, 3 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Probki można zamrażać 5.rotnie.

Próbki pobrane pośmiertnie: Materiał trwały 3 dni w temp. 20-25 °C, 7 dni w temp. 2-8 °C. Probki można zamrażać 3.rotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek czy systemów do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń producenta probówek/systemów pobierania.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z obecnością strąków oraz próbki rozmrożone.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Wiarygodności wyników testu Elecsys HIV combi PT nie badano w odniesieniu do próbek pobranych z płynów ciała innych niż surowica lub osocze.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

- 2 x 4 etykiety na butelki
- 4 puste fiołki zamykanych korkiem, z naklejonymi etykietami

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- [REF] 06924107190, PreciControl HIV Gen II, do sporządzenia 6 x 2.0 mL
- [REF] 06924115190, PreciControl HIV; HIV-2+GrpO, do sporządzenia 4 x 2.0 mL (użycie opcjonalne)
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 pustych fiołek zamykanych korkiem
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**
- Woda destylowana lub dejonizowana

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 44 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- [REF] 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibratory:

Umieścić rekonstruowane kalibratory w miejscu przeznaczonym na próbki.

Wszystkie informacje niezbędne do kalibracji testu są automatycznie wczytywane do analizatora.

Po przeprowadzeniu kalibracji kalibratory należy przechowywać w temperaturze 2-8 °C lub wyłączyć (analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**).

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Nie istnieje międzynarodowy standard posiadający akceptację dla anty-HIV-1 i anty-HIV-2.

Metoda standaryzowana wobec pierwszego międzynarodowego odczynnika referencyjnego (1st International Reference Reagent) 1992, posiadającego kod 90/636 antygenu p24 ludzkiego wirusa upośledzenia odporności typu 1 (antygen HIV-1 p24) dostępnego w NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control)

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy przeprowadzić zawsze dla nowej serii odczynnika używając HIVCOMPT Cal1, HIVCOMPT Cal2 oraz nowego odczynnika (nie później niż w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Zakres sygnałów elektrochemiluminescencyjnych dla kalibratorów:

Kalibrator ujemny (HIVCOMPT Cal1):
1200-3500 (analizatory **cobas e 411**),
550-2200, (analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**)

Kalibrator dodatni (HIVCOMPT Cal2):
17000-75000 (analizator **cobas e 411**)
14000-70000 (analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**)

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy stosować PreciControl HIV Gen II. Opcjonalnie można użyć PreciControl HIV; HIV-2+GrpO. Należy pamiętać, że wszystkie wyniki HIV kontrolowane są właściwie tylko w wypadku zastosowania PreciControl HIV Gen II.

Wszystkie kontrole powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Uwaga:

Wartości docelowe kontroli nie zawarte w kodzie kreskowym z przyczyn

technicznych muszą być wprowadzane manualnie i są wyznaczane wyłącznie dla pojedynczego odczynnika i zestawu kontrolnego we wszystkich analizatorach (oprócz analizatora **cobas e 602**). Aby upewnić się, że użyto poprawnych wartości, należy zawsze uwzględnić specyfikację dołączoną do odczynnika lub zestawu PreciControl.

W wypadku użycia nowej serii odczynnika lub zestawu kontrolnego analizator będzie używał oryginalnych wartości zawartych w kodach kreskowych kontroli.

Wyliczenie

Analizator automatycznie wylicza wartość odcięcia dla HIVCOMPT Cal1 i HIVCOMPT Cal2.

Wyniki próbek podawane są jako reaktywne lub niereaktywne jak również w postaci wskaźnika wartości odcięcia = COI (sygnał próbki/wartość odcięcia).

Interpretacja wyników

Próbki o punkcie odcięcia < 0.90 są uważane za niereaktywne w teście Elecsys HIV combi PT. Próbki te uznawane są za ujemne dla HIV-1 Ag i swoistych przeciwciał przeciwko HIV-1/2 i nie wymagają dalszego oznaczania. Próbki o punkcie odcięcia w zakresie ≥ 0.90 do < 1.0 uważane są w teście Elecsys HIV combi PT za próbki o wartościach granicznych.

Próbki o punkcie odcięcia ≥ 1.0 są uważane w teście Elecsys HIV combi PT za reaktywne.

Wszystkie próbki wstępnie reaktywne lub o wartościach granicznych powinno się ponownie oznaczyć w duplikacie testem Elecsys HIV combi PT. Jeśli wartość punktu odcięcia < 0.90 występuje w obu wypadkach, próbki uważa się za ujemne dla swoistych przeciwciał HIV-1 Ag i HIV-1/2.

Próbki wstępnie reaktywne lub o wartościach granicznych, dla których wskaźnik wartości odcięcia w ponownych oznaczeniach ≥ 0.90 , uważane są za próbki wykazujące powtórą reaktywność w teście. Próbki powtarzalnie reaktywne należy oznaczyć testami potwierdzenia zgodnie z zalecanymi algorytmami. Testy potwierdzające to między innymi Western Blot i HIV RNA.

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencje oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	$\leq 1026 \mu\text{mol/L}$ lub $\leq 60 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 0.310 \text{ mmol/L}$ lub $\leq 500 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotyna	$\leq 4912 \text{ nmol/L}$ lub $\leq 1200 \text{ ng/mL}$
Czynnik reumatoidalny	$\leq 1500 \text{ IU/mL}$

Kryterium: Prawidłowe przypisanie wyników ujemnych i dodatnich.

Nie wykazano wyników fałszywie ujemnych w teście Elecsys HIV combi PT, spowodowanych efektem nadmiaru antygeny.

Substancje farmaceutyczne

Przeprowadzono testy in vitro dla 18 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Ujemny wynik testu nie wyklucza całkowicie możliwości istnienia zakażenia wirusem HIV. Próbki surowicy lub osocza pobrane w bardzo wczesnej (przed serokonwersją) lub późnej fazie zakażenia HIV mogą czasami dawać wyniki ujemne. Nieznane dotychczas warianty HIV również mogą dawać ujemne wyniki. Obecność antygeny HIV lub przeciwciał przeciwko HIV nie jest równoznaczna z rozpoznaniem AIDS.

Granice i zakresy

Wykrycie antygeny

Granica wykrywalności: $\leq 2 \text{ IU/mL}$

Czułość analityczna testu wyznaczona została jako odczyt stężenia HIV Ag ze standardowej krzywej uzyskanej przez seryjne rozcieńczenie antygeny p-24 wirusa HIV-1 (1st International Reference Reagent) 1992, 90/636 w surowicy ludzkiej ujemnej dla HIV.

Wykrycie przeciwciał

Nie istnieje zaakceptowany międzynarodowy wzorzec wykrycia swoistych przeciwciał przeciwko HIV.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średni COI	Powtarzalność ^{d)}		Precyzja pośrednia ^{e)}	
		OS COI	WZ %	OS COI	WZ %
HS ^{f)} , ujemna	0.141	0.022	-	0.041	-
HS, dodatnia dla HIV Ag	1.65	0.040	2.4	0.058	3.5
HS, dodatnia dla anty-HIV-1	1.85	0.044	2.4	0.056	3.0
HS, dodatnia dla anty-HIV-1	41.7	0.602	1.4	0.861	2.1
HS, dodatnia dla anty-HIV-2	1.80	0.044	2.4	0.065	3.6
HS, dodatnia dla anty-HIV-1 grupy O	1.63	0.034	2.1	0.060	3.7
PreciControl HIV1	0.205	0.020	-	0.036	-
PreciControl HIV2	4.66	0.074	1.6	0.103	2.2
PreciControl HIV3	4.55	0.065	1.4	0.124	2.7
PreciControl HIV4	4.25	0.062	1.5	0.080	1.9
PreciControl HIV5	4.99	0.101	2.0	0.118	2.4

d) Powtarzalność = precyzja w serii

e) Precyzja pośrednia = pomiędzy oznaczeniami

f) HS = surowica ludzka

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średni COI	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS COI	WZ %	OS COI	WZ %
HS, ujemna	0.104	0.007	-	0.010	-
HS, dodatnia dla HIV Ag	1.65	0.037	2.2	0.047	2.9
HS, dodatnia dla anty-HIV-1	1.93	0.045	2.3	0.057	3.0
HS, dodatnia dla anty-HIV-1	46.0	0.762	1.7	0.995	2.2
HS, dodatnia dla anty-HIV-2	1.94	0.054	2.8	0.070	3.6
HS, dodatnia dla anty-HIV-1 grupy O	1.79	0.037	2.1	0.056	3.2
PreciControl HIV1	0.163	0.009	-	0.011	-
PreciControl HIV2	4.85	0.090	1.9	0.120	2.5
PreciControl HIV3	4.52	0.088	1.9	0.115	2.5
PreciControl HIV4	4.57	0.090	2.0	0.133	2.9
PreciControl HIV5	4.74	0.089	1.9	0.127	2.7

Swoistość analityczna

Testem Elecsys HIV combi PT przebadano 1182 próbki zawierające substancje mogące dawać interferencję:

- zawierające przeciwciała przeciwko HAV, HBV, HCV, HTLV, CMV, EBV, HSV, VZV, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, Borrelia, parwowirusowi B19
- zawierające autoprzeciwciała oraz podwyższone miano czynnika reumatoidalnego
- dotądnie dla Candida, E. coli, Plasmodium falciparum/vivax, Mycobacterium tuberculosis
- po szczepieniu przeciwko HAV, HBV i grypie
- od pacjentów z gammopatią monoklonalną oraz szpiczakiem mnogim

	N	Test Elecsys HIV combi PT		Western Blot ^{g)}	Swoistość analityczna
		IR ^{h)} COI ≥ 1	RR ⁱ⁾ COI ≥ 1		
Próbki zawierające substancje mogące interferować	1182	1 ^{j)}	1	0	99.92 % 95 % dolna granica przedziału ufności: 99.53 %

g) Potwierdzone Western Blot jako dodatnie/nieokreślone

h) IR = wstępnie reaktywne

i) RR = reaktywne w powtórzeniu

j) Pacjenci z gammopatią monoklonalną: 1 z 21

Czułość kliniczna

Z 179 próbek HIV pobranych w trakcie wczesnej fazy serokonwersji (według definicji CTS), 172 próbek oznaczono testem Elecsys HIV combi PT jako dodatnie.

Z 1532 próbek od pacjentów zakażonych HIV, pobranych w różnych stadiach choroby i zakażonych grupami M i O HIV-1 oraz HIV-2, oznaczenie testem Elecsys HIV combi PT dało wynik reaktywny we wszystkich 1532 próbkach. Czułość testu Elecsys HIV combi PT w tym badaniu wyniosła 100 %.

95 % dolna wartość przedziału ufności wyniosła 99.76 %.

Grupa	N	Reaktywne
Pacjenci zakażeni HIV-1, w różnych stadiach choroby	338	338
Zakażenie HIV-1 grupy M (podtypy A-J)	629	629
Zakażenie grupą O wirusa HIV-1	8	8
Zakażenie wirusem HIV-2	472	472
HIV Ag - próbki dodatnie	85	85

Przebadano 53 lizatów hodowli tkankowych, łącznie z różnymi podtypami grupy M wirusa HIV-1 (A-H), grupą O wirusa HIV-1, oraz HIV-2 i stwierdzono ich reaktywność w teście Elecsys HIV combi PT.

W 46 późniejszych oznaczeniach wczesnych zakażeń HIV, 100 ze 105 próbek oznaczono testem Elecsys HIV combi PT jako dodatnie.

Swoistość kliniczna

W grupie 7343 losowo wybranych dawców krwi z Europy i Azji swoistość testu Elecsys HIV combi PT wyniosła 99.88 % (RR). 95 % dolna wartość przedziału ufności wyniosła 99.77 %.

W grupie 4103 próbek z niewyselekcjonowanej porcji badań rutynowych, od pacjentów dializowanych i kobiet ciężarnych swoistość testu Elecsys HIV combi PT wyniosła 99.81 % (RR). 95 % dolna wartość przedziału ufności wyniosła 99.62 %.

	N	Test Elecsys HIV combi PT		Western Blot ^{k)}	Swoistość kliniczna (95 % dolna granica przedziału ufności)
		IR COI ≥ 1	RR COI ≥ 1		
Krwiodawcy	7343	13	11	1/1	99.88 % (99.77 %)
Niewyselekcjonowane próbki z porcji badań rutynowych	2721	33	33	26	99.74 % (99.47 %)
Pacjenci dializowani	251	1	1	0	99.60 % (97.80 %)
Kobiety ciężarne	1131	1	1	1	100 % (99.67 %)

k) Potwierdzone metodą Western Blot (WB) jako dodatnie/nieokreślone. Próbki z nieokreślonym WB wykluczono z obliczeń

Panel serokonwersji

Czułość serokonwersji testu Elecsys HIV combi PT wykazano poprzez przebadanie 102 rynkowych paneli serokonwersji w porównaniu z zarejestrowanymi testami HIV combi lub immunoenzymatycznymi metodami anty-HIV i/lub HIV Ag.

Literatura

- Proposal for the Validation of Anti-HIV-1/2 or HIV Ag/Ab Combination Assays, anti-HCV-Assays, HBsAg and Anti-HBc assays for Use with Cadaveric Samples; PEI 08/05/2014.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Science 1983;220:868-871.
- Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, Isolation and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. Science 1984;224:497-500.
- Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent Detection and Isolation of cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and RISK for AIDS. Science 1984;224:500-503.
- Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a New Human Retrovirus from West Africa Patients with AIDS. Science 1986;233:343-346.
- Guertler LG, Hauser PH, Eberle J, et al. A New Subtype of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MVP-5180) from Cameroon. J Virol 1994;68(3):1581-1585.
- Simon F, Maucière P, Roques P, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. Nature Medicine 1998;4(9):1032-1037.
- Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. Nature Medicine 2009;15(8):871-872.
- Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. HIV-1 nomenclature Proposal. Science 2000;288(5463):55-56.
- Taylor BS, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. N Engl J Med 2008;358:1590-1602.
- Guertler LG. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. Lancet 1996;348:176-179.
- Verdier M, Denis F, Leonard G, et al. Comparison of 10 Enzyme Immunoassays for Detection of Antibody to Human Immunodeficiency Virus Type 2 in West African Sera. J Clin Microbiol 1988;26:1000-1004.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS 2003;17(13):1871-1879.
- Busch MP, Lee LL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. Transfusion 1995;35:91-97.







- 15 Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997;102(5B):117-124.
- 16 Weber B, Fall EH, Berger A, et al. Reduction of Diagnostic Window by New Fourth-generation Human immunodeficiency Virus Screening Assays. *Clin Microbiol* 1998;36(8):2235-2239.
- 17 Guertler L, Mühlbacher A, Michl U, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *Journal of Virological Methods* 1998;75:27-38.
- 18 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). *Fed. Register*.
- 19 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 20 Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Symbole


Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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



REF	Σ	SYSTEM
04827031 190	100	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 630
 Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**:
 Numer Kodu Aplikacji 116

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia immunoglobuliny E w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Oznaczanie całkowitej IgE stosowane jest pomocniczo rozpoznawaniu chorób o podłożu alergicznym.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Immunoglobulina E (IgE) odgrywa istotną rolę w ochronie immunologicznej skierowanej przeciwko infekcjom pasożytniczym i w uczuleniach (typ 1 nadwrażliwości). Nadwrażliwość typu 1 charakteryzuje się występowaniem reakcji alergicznej natychmiast po reekspozycji na alergizujący antygen (alergen) jak np. występujący w zaburzeniach atopowych (np. astmie alergicznej), jad owadów, lateks czy niektóre alergeny pokarmowe. Związanie alergenu z uczulonymi komórkami tucznymi lub bazofilami krwi powoduje jednoczesne krzyżowe wiązanie IgE na błonie komórkowej. To z kolei powoduje degranulację i uwolnienie mediatorów zapalenia (np. histaminy, serotoniny, mediatorów lipidowych, proteaz i cytokin), które wywołują typowe objawy nadwrażliwości typu 1, nadmierną odpowiedź immunologiczną na obce antygeny, takie jak pyłki, roztocza i niektóre składniki żywniowe.^{1,2,3,4,5}

Prawidłowe stężenie IgE w surowicy jest bardzo niskie, ponieważ IgE są najrzadziej występującymi w surowicy przeciwciałami (0.05 % stężenia IgG). Stężenie IgE zależy od wieku. Najniższe występuje tuż po urodzeniu. Wzrasta ono stopniowo i stabilizuje się w wieku 5-7 lat, chociaż stężenia IgE znacznie różnią się w tych samych grupach wiekowych.^{1,6}

Wzrost stężenia IgE występuje u pacjentów z chorobami alergicznymi takimi jak katar sienny, atopowe zapalenie oskrzeli i zapalenie skóry.⁴ Niemniej prawidłowe stężenie IgE nie oznacza, że można całkowicie wykluczyć chorobę alergiczną. Z tego powodu ilościowe oznaczanie IgE w surowicy przydatne jest w klinicznej diagnostyce różnicowej chorób atopowych (tj. predyspozycji do nadmiernej reakcji IgE) i nieatopowych (bez mediacji IgE) wyłącznie w połączeniu z innymi wynikami innych badań.^{1,6,7}

Do wzrostu stężenia IgE w surowicy może dojść również w chorobach niealergiczych, np. we wrodzonym zespole niedoboru odporności, w zakażeniu HIV, przy próbach odrzucenia przeszczepu, ciężkich obrażeniach i chorobach pasożytniczych.⁴

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 18 min.

- 1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się antygen próbki (10 µL), biotylowane monoklonalne przeciwciało swoiste dla IgE oraz monoklonalne przeciwciało swoiste dla IgE znakowane kompleksem rutenu^{a)}.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.

- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczynnika.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako IGE II.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6.5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-IgE znakowane Ab~biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anti-IgE (mysie) 2.5 mg/L; bufor fosforanowy 85 mmol/L; pH 6.5; konserwant
- R2 Przeciwciała anti-IgE-Ab~Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Monoklonalne przeciwciała (mysie) anti-IgE, znakowane kompleksem rutenu 5.5 mg/L; bufor fosforanowy 85 mmol/L, pH 6.5; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wynosić poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki:
Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym
użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego
przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.
Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA:
1-800-428-2336

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów,
kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich
rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane
są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej**
tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były
wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane przechowywać w temp. 2-8 °C	do daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
na pokładzie analizatora	8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów
biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek
zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, heparynę sodową, K₃-EDTA lub
cytrynian sodowy. Przy zastosowaniu cytrynianu sodowego uzyskany wynik
należy skorygować o + 10 %.

Kryterium: Odzysk w granicach 90-110 % wartości surowicy lub nachylenie
krzywej 0.9-1.1 + przesunięcie $\pm 2x$ czułość analityczna (LDL) +
współczynnik korelacji > 0.95.

Wyniki uzyskane w osoczu krwi pobranej na fluorek sodowy/cytrynian
sodowy są około 18 % niższe od wyników uzyskanych w surowicy.

Materiał trwały 7 dni w temp. 2-8 °C, 6 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C).⁸
Próbki można zamrażać 5 krotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do
pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania
oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich
producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych
producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych
przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku
stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle
przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub
obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole
doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne
umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаarczone w zestawie)

- [REF] 11930427122, IgE CalSet, 4 x 1.0 mL
- [REF] 11731416190, PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- [REF] 11731416160, PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
(dla USA)
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnika lub
[REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnika

▪ Ogólne wyposażenie laboratoryjne

▪ Analizator MODULAR ANALYTICS E170 lub **cobas e**

Wyposażenie dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody
przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Aksesoria do analizatorów MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i
cobas e 602:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego
podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do
płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84
naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- [REF] 03023150001, WasteLiner, torby na zużyte materiały
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Aksesoria do wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean,
5 x 100 mL systemowy płyn czyszczący
- [REF] 11298500160, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean,
5 x 100 mL systemowy płyn czyszczący (dla USA)

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń
zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy
postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora,
uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem.

Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z
kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu
kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na
opakowaniu testu (oprócz analizatora **cobas e 602**).

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i
umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać
tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę
odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec
2. IRP WHO Reference Standard 75/502.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na
etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest
dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu
CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej
serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o
przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do przeprowadzenia kontroli jakości należy używać PreciControl Universal. Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w IU/mL lub ng/mL.

Współczynniki przeliczeniowe: IU/mL x 2.40 = ng/mL
ng/mL x 0.42 = IU/mL

Ograniczenia - substancje interferujące

na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczka (bilirubina < 633 µmol/L lub < 37 mg/dL), hemoliza (Hb < 0.062 mmol/L lub < 0.1 g/dL); nie należy używać próbek z widocznymi śladami hemolizy, lipemia (triglicerydy < 30.8 mmol/L lub < 2200 mg/dL) i biotyna (< 409 nmol/L lub < 100 ng/mL).

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Nie stwierdzono interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 6000 IU/mL (porównanie metod: Elecsys IgE oraz dostępna na rynku metoda IgE w 50 próbkach).

Nie występuje efekt nadmiaru antygenu przy stężeniach IgE do 50000 IU/mL (120000 ng/mL).

Przeprowadzono testy in vitro dla 37 najczęściej stosowanych leków. Wszystkie interferencje wykryte zostały u pacjentów leczonych lekiem Xolair (omalizumab). Nie należy oznaczać próbek pacjentów leczonych lekiem Xolair (omalizumab) czy podobnymi, zawierającymi przeciwciała anti-IgE.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.100-2500 IU/mL lub 0.240-6000 ng/mL (wyznaczone przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.100 IU/mL lub < 0.240 ng/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 2500 IU/mL lub > 6000 ng/mL (lub do 50000 IU/mL lub 120000 ng/mL dla 20-krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Dolny zakres wykrywalności testu

Dolna granica wykrywalności: 0.100 IU/mL (0.240 ng/mL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako

wartość powyżej dwóch odchyień standardowych najniższego wzorca (kalibrator wzorcowy, wzorec 1 + 2 OS, badanie powtarzalności, n = 21).

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu IgE powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:20 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 125 IU/mL (> 300 ng/mL).

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględnia rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

Stężenie IgE u osób zdrowych, bez chorób atopowych, w dużej mierze zależy od wieku. Najniższe wartości występują u noworodków. Wartości prawidłowe osiągają najwyższy poziom w grupie wiekowej 9-13 lat, a u dorosłych obniżają się.^{9,10,11} Zalecane wartości graniczne:¹¹

Grupa wiekowa	IU/mL	ng/mL
Noworodki	1.5	3.6
Niemowlęta w 1. roku życia	15	36
Dzieci w wieku 1-5 lat	60	144
Dzieci w wieku 6-9 lat	90	216
Dzieci w wieku 10-15 lat	200	480
Dorośli	100	240

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, zlewkową surowicę ludzką oraz próbki kontrolne zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (EP5-A) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 razy dziennie przez 10 dni (n = 60); powtarzalność w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411 :					
Próbka	Powtarzalność				
	Średnia		OS		
	IU/mL	ng/mL	IU/mL	ng/mL	%
Surowica ludzka 1	32.7	78.5	1.3	3.12	4.1
Surowica ludzka 2	265	636	6.3	15.1	2.4
Surowica ludzka 3	1295	3108	34	81.6	2.6
PreciControl U ^{b)} 1	82.3	198	1.6	3.84	2.0
PreciControl U2	340	815	7.7	18.5	2.3

b) U = Universal

Analizator cobas e 411 :					
Próbka	Precyzja pośrednia				
	Średnia		OS		
	IU/mL	ng/mL	IU/mL	ng/mL	%
Surowica ludzka 1	32.7	78.5	1.7	4.1	5.1
Surowica ludzka 2	265	636	10	24	3.8
Surowica ludzka 3	1295	3108	50.4	121	3.9
PreciControl U1	82.3	198	3.1	7.4	3.7
PreciControl U2	340	815	13.4	32.2	4.0

Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Powtarzalność				
	Średnia		OS		WZ
	IU/mL	ng/mL	IU/mL	ng/mL	%
Surowica ludzka 1	4.4	10.6	0.06	0.14	1.4
Surowica ludzka 2	261	628	1.92	4.61	0.7
Surowica ludzka 3	1018	2444	9.71	23.3	1.0
PreciControl U1	78.1	188	0.49	1.18	0.6
PreciControl U2	340	817	2.4	5.76	0.7

Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Precyzja pośrednia				
	Średnia		OS		WZ
	IU/mL	ng/mL	IU/mL	ng/mL	%
Surowica ludzka 1	30.2	72.5	0.83	1.99	2.7
Surowica ludzka 2	245	588	6.88	16.5	2.8
Surowica ludzka 3	1207	2899	41.3	99.1	3.4
PreciControl U1	78.1	187	2.8	6.7	3.6
PreciControl U2	328	787	11.5	27.6	3.6

Porównanie metod

W wyniku porównania metody Elecsys IgE II (y) z metodą Elecsys IgE (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych uzyskano następującą korelację (IU/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 72

Passing/Bablok¹² Regresja liniowa

$$y = 0.93x + 0.14$$

$$y = 0.95x - 2.35$$

$$r = 0.985$$

$$r = 0.998$$

Stężenie próbek zawierało się pomiędzy około 3 i 1755 IU/mL (około 7.2 i 4212 ng/mL).

Swoistość analityczna

Zastosowane w teście przeciwciała monoklonalne są wysoce swoiste dla immunoglobuliny E.

Nie wykryto reakcji krzyżowych z immunoglobulinami G, A i M.

Czułość funkcjonalna

0.500 IU/mL (1.20 ng/mL)

Czułość funkcjonalna to najniższe stężenie oznaczanej substancji, mierzone w powtórnych oznaczeniach ze współczynnikiem zmienności precyzji pośredniej pomiędzy seriami WZ < 20 %.

Literatura

- Winter WE, Hardt NS, Fuhrman S. Immunoglobulin E: importance in parasitic infections and hypersensitivity responses. Arch Pathol Lab Med. 2000 Sep;124(9):1382-1385.
- Kasper D, Fauci A, Hauser S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th edition, Chapter 376: Allergies, Anaphylaxis, and Systemic Mastocytosis. Link: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=79749806&bookid=1130&jumpsectionID=98729326&ResultClick=2> (last accessed on June 27, 2016).
- Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. Annu Rev Immunol. 2003;21:579-628.
- Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results; 1st Edition, Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998:774-785.
- Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. Nat Rev Immunol 2014;14(4):247-259.
- Homburger HA. The Laboratory Evaluation of Allergic Diseases: Part I: Measurement Methods for IgE Protein. Lab med 1991;22:780-782.

- Pien GC, Orange JS. Evaluation and clinical interpretation of hypergammaglobulinemia E: differentiating atopy from immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(4):392-395.
- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, et al. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. GIT-Verlag, Darmstadt 1996:16-17. ISBN 3-928865-22-6.
- Kjellman NIM, Johansson SGO, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin All 1976;6:51-59.
- Ringel KP, Dati F, Buchholz E. IgE-Normalwerte bei Kindern. Laboratoriumsblätter 1982;32:26-34.
- Dati F, Ringel KP. Reference values for serum IgE in healthy non-atopic children and adults. Clin Chem 1982;28(7):1556.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim

www.roche.com



+800 5505 6606



Dystrybucka w USA:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN

US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF			SYSTEM
09315268190	09315268500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 2570

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 574

Zastosowanie

Test immunochemiczny do ilościowego oznaczania in vitro stężenia N-końcowego peptydu natriuretycznego (NT-pro BNP) w surowicy ludzkiej lub osoczu. Test jest testem pomocniczym w rozpoznawaniu zastoinowej choroby serca oraz łagodnych dysfunkcji mięśnia sercowego.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Może być także pomocny w ocenie stopnia zaawansowania niewydolności serca u pacjentów z rozpoznaną zastoinową chorobą serca.^{9,10}

Test ten jest wskazany w celu stratyfikacji ryzyka pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym^{11,12,13,14,15} i zastoinową niewydolnością serca, a także może być stosowany do monitorowania leczenia u pacjentów z dysfunkcją lewej komory.^{1,2,16,17,18,19,20}

Test może pomóc w ocenie zagrożenia sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2.^{21,22,23,24,25,26,27,28,29} Test jest ponadto wskazany jako pomoc w identyfikacji ryzyka u pacjentów z cukrzycą typu 2, bez znanej historii choroby sercowo-naczyniowej, w celu optymalizacji leczenia kardioprotekcyjnego.³⁰

Test ten można wykorzystać do identyfikacji osób starszych z wysokim ryzykiem migotania przedsionków.³¹

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach **cobas e**.

Podsumowanie

Biologia peptydów natriuretycznych

Wykazano przydatność oznaczeń peptydów natriuretycznych w ocenie funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego. Opisano następujące peptydy natriuretyczne: natriuretyczny peptyd przedsionkowy (ANP), natriuretyczny peptyd typu B (BNP), i natriuretyczny peptyd typu C.^{32,33}

ANP i BNP dzięki właściwościom natriuretycznym i diuretycznym oraz dzięki funkcji antagonisty układu renina-angiotensyna-aldosteron, wpływają na równowagę wodno-elektrolitową organizmu.^{34,35,36}

Definicja niewydolności serca

Niewydolność serca (HF) jest zespołem klinicznym charakteryzującym się perfuzją systemową niewystarczającą w odniesieniu do wymogów metabolicznych organizmu i która wynika ze strukturalnych i/lub funkcjonalnych anomalii serca, a w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia pojemności wyrzutowej serca i / lub podwyższenia ciśnienia wewnątrzsercowego podczas spoczynku lub podczas stresu.^{1,2,3} Dysfunkcja lewokomorowa może być jednym z prekursorów funkcjonalnych poprzedzających HF serca.^{1,2}

HF jest chorobą postępującą, w której zarówno wśród pacjentów hospitalizowanych jak i ambulatoryjnych, większość zgonów wynika z przyczyn sercowo-naczyniowych, głównie nagłej śmierci i pogorszenia HF.^{1,2}

Typowa terminologia stosowana do opisu HF oparta jest na pomiarze frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Według najnowszych wytycznych ESC, HF dotyczy szerokiego zakresu pacjentów, począwszy od pacjentów z prawidłową LVEF [zazwyczaj uważaną za $\geq 50\%$; HF z zachowaną EF (HFPEF)] dla osób o zmniejszonej LVEF [zazwyczaj uważaną za $< 40\%$; HF z obniżoną EF (HFmrEF)]. Pacjenci z LVEF w zakresie 40-49% stanowią "szarą strefę", którą obecnie definiuje się jako HF z pośrednią frakcją wyrzutową (HFmrEF).^{1,2,3} Do potwierdzenia rozpoznania HF serca służą informacje kliniczne oraz badania obrazowe.^{1,2,3}

Na podstawie objawów, sklasyfikowano stopnie zaawansowania HF (klasyfikacja New York Heart Association [NYHA] I-IV).^{1,2}

Objawy HF często są nieswoiste i nie przyczyniają się do rozróżnienia pomiędzy niewydolnością serca, a innymi chorobami, takimi jak (niekardiogenne) obrzęk płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), zapalenie płuc i posocznica.^{1,2}

Znaczenie kliniczne NT-proBNP w niewydolności serca

U osób z dysfunkcją lewej komory wzrasta stężenie BNP w surowicy i osoczu, podobnie jak stężenie przypuszczalnie nieaktywnego fragmentu końca aminowego NT-proBNP. Część cząsteczka proBNP, złożona ze 108 aminokwasów jest wydzielana głównie przez komory serca, a w krążeniu rozpada się do fizjologicznie aktywnego BNP (77-108) oraz N-końcowego fragmentu NT-proBNP (1-76).^{33,34}

Liczne badania wykazały znaczącą rolę, jaką ma oznaczanie peptydów natriuretycznych, w tym NT-proBNP, w postępowaniu z HF od momentu jej rozpoznania poprzez jej monitorowanie; ich wykorzystanie w praktyce klinicznej zalecają głównie wytyczne międzynarodowe, często o najwyższym poziomie wiarygodności i rekomendacji.^{1,2,3}

NT-proBNP w diagnostyce HF

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące HF zalecają oznaczanie peptydów natriuretycznych, w tym NT-proBNP, na zasadzie wstępnego testu diagnostycznego.¹

U pacjentów, u których NT-proBNP znajduje się poniżej zalecanego punktu odcięcia NT-proBNP dla nieostrych i ostrych epizodów, niewydolność serca jest mało prawdopodobna i w związku z tym pacjenci tacy nie wymagają badania echokardiograficznego, zaś podwyższony poziom NT-proBNP umożliwia identyfikację pacjentów, którzy wymagają dalszego postępowania diagnostycznego.¹

U pacjentów zgrupowanych wg klas NYHA stężenie NT-proBNP wzrasta wraz z przynależnością do wyższej klasy NYHA, a zatem odzwierciedla stopień zaawansowania niewydolności.¹⁰

Test jest również przydatny we wczesnych stadiach niewydolności serca, kiedy objawy pojawiają się raczej okresowo niż występują stale.³ Wysoka czułość NT-proBNP umożliwia również wykrycie łagodnych postaci dysfunkcji mięśnia sercowego u pacjentów bez objawów niewydolności, ze strukturalną chorobą serca.^{4,5,6,7,8}

NT-proBNP w terapii HF u pacjentów hospitalizowanych

U pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej nieskompensowanej HF, oznaczenie peptydów natriuretycznych przed wypisaniem ze szpitala umożliwia podczas wypisu zaklasyfikowanie pacjenta do określonej kategorii ryzyka.^{1,16} Zmiany poziomu NT-proBNP w trakcie hospitalizacji okazują się być silnym czynnikiem predykcyjnym następstw.^{16,37,38,39,40} Spadek wartości NT-proBNP wynoszący $\geq 30\%$ wiąże się z korzystnym wynikiem, podczas gdy wzrost wartości NT-proBNP powyżej $> 30\%$ koreluje z 6.6 razy większym ryzykiem ponownej hospitalizacji lub śmierci w ciągu 6 miesięcy.¹⁶

NT-proBNP w terapii HF u pacjentów niehospitalizowanych

W przewlekłej niewydolności serca (CHF), seryjne oznaczenie stężenia NT-proBNP może być wykorzystane do monitorowania postępu choroby, do przewidywania następstw i oceny wyników leczenia.^{1,2,17,18,20,41,42}

Podwyższone wartości NT-proBNP są silnym czynnikiem predykcyjnym niepożądanych następstw, a wzrost tych wartości służy do oceny ryzyka, podczas gdy znaczące obniżenie wartości NT-proBNP oznacza poprawę i lepszą prognozę dla przebiegu choroby.^{1,2,17,43} Gdy poziomy NT-proBNP podczas leczenia przewlekłej HF zmieniają się, ulegając obniżeniu w trakcie przebiegu choroby, koreluje to z poprawą wyników klinicznych.^{1,2,18,20} Taka interpretacja wyników NT-proBNP pozostaje niezmienną również w wypadku zastosowania nowego leku z klasy receptor angiotensyny - inhibitor neprylizyny^{1,2} (ARNI, e.g. sacubitril-valsartan): W przeciwieństwie do BNP, degradacja NT-proBNP nie jest hamowana pod wpływem leku, w związku z czym wyniki NT-proBNP nie ulegają podwyższeniu pod wpływem leku.^{19,44,45} U pacjentów leczonych sakubitrilem-walsartanem zaobserwowano szybkie i trwałe zmniejszenie stężenia NT-proBNP, odzwierciedlające zmniejszone obciążenie ściany³⁴ i korzyści z zastosowania leku korelujące z niższym odsetkiem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF.²⁰

NT-proBNP u pacjentów z cukrzycą typu 2

W kilku badaniach klinicznych konsekwentnie wykazano stopniową zależność pomiędzy stężeniem NT-proBNP we krwi a zagrożeniem sercowo-naczyniowym: zarówno pojedyncze oznaczenia, jak i zmiany w czasie pozwalają przewidzieć wystąpienie kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych.^{21,22,23,24,25,26,27,28,29}

Elecsys proBNP II

W badaniu PONTIAC³⁰ pacjenci wysokiego ryzyka z współistniejącą cukrzycą typu 2, ale bez znanej historii choroby sercowo-naczyniowej, zostali zidentyfikowani na podstawie oznaczeń NT-proBNP > 125 pg/mL. Pacjenci ci poddani zostali zintensyfikowanej strategii kardioterapeutycznej polegającej na zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna i beta-adrenolityków do maksymalnych tolerowanych dawek. W ciągu 2 lat obserwacji strategia ta doprowadziła do zmniejszenia częstości hospitalizacji lub zgonów z powodu chorób serca o 65%.

NT-proBNP u pacjentów z migotaniem przedsionków

Wartości NT-proBNP są niezależnym czynnikiem predykcyjnym zaburzeń sercowo-naczyniowych, między innymi takich jak wystąpienie, czy nawrót migotania przedsionków (AF).⁴⁶

W populacji w wieku 65 lat i więcej stężenie NT-proBNP jest silnie związane z częstym migotaniem przedsionków.^{47,48}

W badaniu STROKESTOP II,³¹ wszyscy uczestnicy badania w wieku 75/76 lat zamieszkałe w regionie Sztokholmu (n = 28712) zostały losowo przydzielone w układzie 1:1 do udziału w programie przesiewowym w kierunku migotania przedsionków lub do grupy kontrolnej. Wśród 6868 osób, które przyjęły zaproszenie do badania przesiewowego, wykonano EKG indeksowe (30. sekundowe EKG) za pomocą ręcznego urządzenia jednoprzewodowego, a NT-proBNP przeanalizowano u 6315 uczestników bez rozpoznanego migotania przedsionków. Uczestnicy zostali podzieleni na grupę niskiego ryzyka z NT-proBNP < 125 pg/mL i grupę wysokiego ryzyka z NT-proBNP ≥ 125 pg/mL. Uczestnikom grupy wysokiego ryzyka (n = 3766) z indeksowym EKG wykazującym rytm zatokowy zaproponowano rozszerzone badanie EKG (2. tygodniowe przerywane ambulatoryjne manualne zapisy EKG, cztery razy dziennie). Takie etapowe badanie przesiewowe pozwoliło zidentyfikować 4.4 % uczestników wysokiego ryzyka z nieznanym migotaniem przedsionków.

Ponadto NT-proBNP uwzględniono w „skali ryzyka udaru ABC”, biorąc pod uwagę wiek, biomarkery (cTnT hs i NT-proBNP) oraz historię wcześniejszego udaru/przebiegu napadu niedokrwinnego. Wykazano, że w porównaniu z powszechnie stosowaną skalą CHA₂DS₂-VASc, skala zagrożenia udarem ABC znacząco poprawia przewidywanie udaru u pacjentów z AF.⁴⁹ Wyniki badania ENGAGE AF TIMI 48 oceniającego skalę ABC ryzyka udaru i skalę ABC ryzyka krwawienia (biorąc pod uwagę wiek, biomarkery GDF-15, cTnT-hs i hemoglobinę oraz historię krwawień) potwierdziły, że zastosowanie tych skal może pomóc w identyfikacji pacjentów z AF, którzy najbardziej skorzystają na leczeniu doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (NOAC) nie zawierającymi witaminy K.⁵⁰

NT-proBNP w innych populacjach zagrożonych CVD/HF

Oznaczenie NT-proBNP można również wykorzystać w aplikacjach prognostycznych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. W badaniach GUSTO IV, które objęły ponad 6800 pacjentów wykazano, że u osób z ostrym zespołem wieńcowym NT-proBNP jest najsilniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym śmierci w ciągu 1 roku.¹⁵

Test NT-proBNP można stosować do identyfikacji pacjentów z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym otrzymujących leczenie inne niż sercowo-naczyniowe. Może być on pomocny w monitorowaniu stosowania i dawkowania leków przeciwnowotworowych⁵¹ lub interwencji powodujących zatrzymanie płynów lub przeciążenie objętościowe (np. inhibitory COX-2, niesteroidowe leki przeciwzapalne).^{52,53,54,55,56} Test NT-proBNP może być stosowany przed zabiegami niekardiologicznymi w celu oceny okołoperacyjnego ryzyka sercowego u pacjentów.⁵⁷

W metaanalizie, w której uwzględniono 95617 pacjentów bez chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie, stężenie NT-proBNP było silnym czynnikiem prognostycznym pierwszego epizodu HF, zwiększenia przewidywalności przewlekłej HF i udaru, co sugeruje, że NT-proBNP może służyć jako biomarker w nowym podejściu terapeutycznym, które obejmuje niewydolność serca we wczesnym zapobieganiu chorobom układu krążenia.⁵⁸

Test Elecsys proBNP II zawiera 2 przeciwciała monoklonalne, które rozpoznają epitopy (1-76) zlokalizowane w części N-końcowej cząsteczki proBNP (1-108).

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 18 min.

- 1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się antygen (15 µL), biotynylowane przeciwciała monoklonalne swoiste dla NT-proBNP oraz przeciwciała monoklonalne swoiste dla NT-proBNP znakowane kompleksem rutenu^{a)}.

- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnezu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)rutheno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako PBNPX.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6.5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną, 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-NT-proBNP znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 9 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała (mysie/ludzkie) anti-NT-proBNP 1.1 µg/mL; bufor fosforanowy 40 mmol/L, pH 5.8; konserwant.
- R2 Przeciwciała anti-NT-proBNP-znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 9 mL:
Monoklonalne przeciwciała (owcze) anti-NT-proBNP znakowane kompleksem rutenu 1.1 µg/mL; bufor fosforanowy 40 mmol/L, pH 5.8; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wynosić poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

Elecsys proBNP II

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane przechowywać w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
na pokładzie analizatora	8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Można używać osocza pobranego do probówek zawierających żel separujący.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + przesunięcie $\leq \pm 10$ pg/mL + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 3 dni w temp. 20-25 °C, 6 dni w temp. 2-8 °C, 24 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- REF 09315292190, proBNP II CalSet, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- REF 04917049190, PreciControl Cardiac II, do sporządzenia 4 x 2.0 mL
- REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL rozcieńczalnika próbki
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne

Analizator cobas e

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- REF 11933159001, Adapter dla SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- REF 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- REF 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec metody Elecsys proBNP (REF 03121640122). Ten z kolei wystandaryzowano wagowo wobec czystego syntetycznego NT-proBNP (1-76).

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykietce w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 12 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach, jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości stosować PreciControl Cardiac II.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w pmol/L lub pg/mL.

Współczynniki przeliczeniowe: pmol/L x 8.457 = pg/mL
pg/mL x 0.118 = pmol/L

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencje oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	≤ 428 μmol/L lub ≤ 25 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L lub ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotyna	≤ 14326 nmol/L lub ≤ 3500 ng/mL
Czynnik reumatoidalny	≤ 1500 IU/mL
IgG	≤ 6.0 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL

Kryterium: Odzysk w ± 10 pg/mL wartości początkowej ≤ 100 pg/mL i ± 10 % wartości początkowej > 100 pg/mL.

Nie występuje efekt nadmiaru antygeny przy stężeniu NT-proBNP do 35400 pmol/L (300000 pg/mL).

Przeprowadzono testy in vitro dla 51 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji z testem.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

W krańcowo rzadkich przypadkach (skala globalna: < 1 na 10 milionów), w wypadku oznaczania testem u pacjentów mogą wystąpić wyniki rozbieżne (wartości < dolna granica wykrywalności) w związku z genetycznym wariantem NT-proBNP.

Moduły cobas e 601 i cobas e 602

Uwaga: Wymagane tylko jeśli test Elecsys proBNP II przeprowadzany jest w tym samym module analizatora co test Elecsys Troponin I/ Troponin II STAT.

Należy upewnić się, że w na liście specjalnego mycia (Screen → Utility → Special Wash → Immune) test Elecsys proBNP II jest połączony ze wszystkimi wykonywanymi w analizatorze testami:

Z testu	Etap	Na test	Etap 0	Etap 1	Etap 2
Elecsys proBNP II	1	wszystkie elementy	X	X	X

Opisane dodatki do listy specjalnego mycia należy wprowadzić manualnie. Szczegółowe informacje znajdują się w Instrukcji Obsługi.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

10-35000 pg/mL lub 1.18-4130 pmol/L (wyznaczone przez granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 10 pg/mL (< 1.18 pmol/L). Wartości powyżej zakresu pomiarowego podawane są jako > 35000 pg/mL (> 4130 pmol/L) lub do 70000 pg/mL (8260 pmol/L) dla 2. krotnie rozcieńczonych próbek.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 8 pg/mL (0.944 pmol/L)

Granica wykrywalności = 10 pg/mL (1.18 pmol/L)

Granica oznaczalności = 50 pg/mL (5.9 pmol/L)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z n ≥ 60 pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica oznaczalności to najniższe stężenie oznaczanej substancji, jakie może być powtarzalnie zmierzone z precyzją pośrednią wyrażoną WZ ≤ 20 %.

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu NT-proBNP powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal.2. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:2 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 1770 pmol/L lub > 15000 pg/mL.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczeniu stężenia próbki.

Rozcieńczenie wyższe niż 1:10 może spowodować 25 % różnicę otrzymanego wyniku.

Dane kliniczne

Interpretacja wyników NT-proBNP

Postępująca z wiekiem miażdżycy oraz procesy starzenia się serca (np. zwłóknienie) prowadzą do zaburzeń jego czynności. Rozwój zaburzeń serca jest różny i we wczesnych stadiach przebiega bez objawów klinicznych.^{59,60} Stężenie NT-proBNP odzwierciedla funkcję serca. Wzrost stężenia NT-proBNP wraz z wiekiem, u osób pozornie zdrowych, odzwierciedla częstsze występowanie upośledzenia funkcji serca.

Dlatego wyniki NT-proBNP powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie (wyniki badań obrazowych, badania laboratoryjne, choroby towarzyszące, wpływ leczenia).

Wartości oczekiwane

Stężenie NT-proBNP w grupie referencyjnej przedstawiono w poniższych tabelach; odzwierciedlają one stężenie NT-proBNP u osób bez rozpoznanej choroby układu krążenia i nie powinny być stosowane do diagnostyki różnicowej HF.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Grupa referencyjna

Stężenie krążącego NT-proBNP oznaczono w próbkach od 4266 uczestników w wieku 35 i 74 lat zakwalifikowanych do prowadzonego w Niemczech Badania Zdrowia Gutenberg.⁶¹ Osoby te nie miały

Elecsys proBNP II

powszechnych chorób sercowo-naczyniowych, takich jak wcześniejszy udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych, przewlekła niewydolność serca lub migotanie przedsionków. Szczegółowe dane opisujące NT-proBNP (pg/mL) w grupie referencyjnej przedstawiono w tabeli poniżej:

Wiek (lata)	Mężczyźni				Kobiety			
	Mediana	95. percentyl	97.5. percentyl	99. percentyl	Mediana	95. percentyl	97.5. percentyl	99. percentyl
35-44	18.9	90.8	115	137	59.9	202	237	311
45-54	23.5	121	173	273	63.8	226	284	395
55-64	47.4	262	386	920	81.8	284	352	417
65-74	89.3	486	879	2346	133	470	623	784
Wszystkie	35.6	238	344	703	78.6	304	389	509

Stężenie krążącego NT-proBNP oznaczono również w próbkach od 2812 uczestników w wieku pomiędzy 20 i powyżej 70 lat zakwalifikowanych do prowadzonego w wysoko wyspecjalizowanym ośrodku medycznym w Tajpei na Tajwanie programie badań przesiewowych w zakresie zdrowia układu krążenia.⁶² Osoby te nie miały znanych chorób układu sercowo-naczyniowego ani współistniejących chorób układowych ani żadnych strukturalnych chorób serca. Szczegółowe dane opisujące NT-proBNP (pg/mL) w grupie referencyjnej przedstawiono w tabeli poniżej:

Wiek (lata)	Mężczyźni (N=1836)				Kobiety (N=976)			
	N	Mediana	25. percentyl	75. percentyl	N	Mediana	25. percentyl	75. percentyl
20-29	48	9	5.0	19.7	33	30.1	10.3	41.9
30-39	369	13.5	5.0	29.7	153	34.9	20.8	60.4
40-49	708	17	7.8	32.4	346	40.1	18.9	62.5
50-59	558	22.8	11.6	42.6	310	44.4	27.3	64.7
60-69	130	31.5	16.6	59.1	112	61.7	30.8	85.2
≥ 70	23	66.1	34.2	106.6	22	77.5	46.3	123.0

W populacji dziecięcej w wieku pomiędzy 1, a 18 lat, za pomocą testu Elecsys proBNP, [REF] 03121640122, uzyskano następujące wartości NT-proBNP:⁶³

Wiek (lata)	N	NT-proBNP (ng/L)	
		75. percentyl	97.5. percentyl
1-3	13	231	320
4-6	21	113	190
7-9	32	94	145
10	11	73	112
11	69	93	317
12	21	95	186
13	23	114	370
14	18	68	363
15	24	74	217
16	24	85	206
17	24	71	135
18	12	53	115

Zalecane punkty odcięcia u pacjentów w celu diagnostyki przewlekłej niewydolności serca o nieostym początku

Szereg badań i wytycznych ESC dotyczących diagnostyki HF o nieostym początku potwierdza próg decyzyjny dla NT-proBNP wynoszący 125 pg/mL.^{1,3,64,65,66,67,68} Wartości NT-proBNP <125 pg/mL wykluczają z wysokim poziomem pewności zaburzenia czynności serca u pacjentów z objawami sugerującymi niewydolność serca, np. z dusznością. Wartości NT-proBNP ≥ 125 pg/mL mogą wskazywać na zaburzenia czynności serca i są związane z podwyższonym ryzykiem powikłań kardiologicznych (zawał mięśnia sercowego, HF, śmierć). Wytyczne ESC stwierdzają, że przy wartości odcięcia peptydy natriuretycznej mają bardzo wysoką ujemną wartość predykcyjną (NPV) zawartą między 94% a 98%, a dodatnia wartość predykcyjną (PPV) zawiera się między 44% a 57%.¹

Pacjentów ze stabilną HF (n = 721), w tym pacjentów z bezobjawową dysfunkcją lewej komory (n = 176) oraz pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (n = 545) porównano z grupą referencyjną (n = 2264).

Analiza wykresu ROC przy wartości odcięcia wynoszącej 125 pg/mL wykazała czułość wynoszącą 90% i swoistość wynoszącą 93%.

Korelacja pomiędzy NT-proBNP a klasami NYHA u pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca.

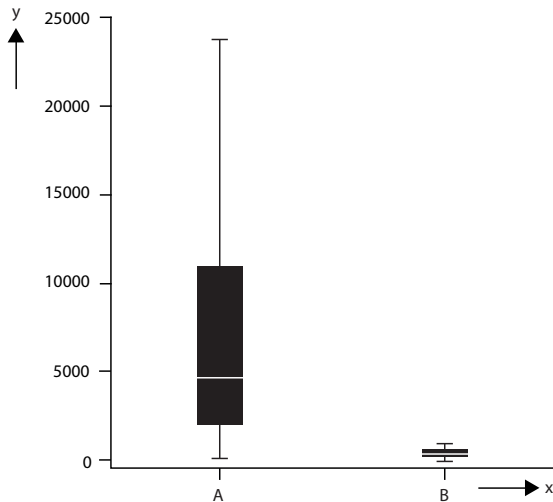
Stężenia NT-proBNP (pg/mL) u pacjentów z ograniczoną frakcją wyrzutową lewej komory (w większości leczonych).

	Funkcjonalna klasa NYHA			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N	182	250	234	35
Średnia	1016	1666	3029	3465
OS	1951	2035	4600	4453
Mediana	342	951	1571	1707
5. percentyl	32.9	103	126	148
95. percentyl	3410	6567	10449	12188
% > 125 pg/mL	78.6	94.0	95.3	97.1

Zalecane punkty odcięcia u pacjentów w celu diagnostyki przewlekłej niewydolności serca o ostrym początku

Badanie ICON (International Collaborative of NT-proBNP)¹⁰

Stężenie NT-proBNP oznaczono w próbkach zebranych w oddziałach ratunkowych z 4 szpitali od 1256 pacjentów ze stwierdzoną ostrą dusznością. W populacji tej byli również pacjenci mający w historii nadciśnienie, chorobę wieńcową, zawał serca, HF lub choroby płuc. U 720 pacjentów doszło do ostrego nasilenia HF, podczas gdy u pozostałych obecna duszność spowodowana była innymi przyczynami. Szczegółowe dane opisujące stężenia NT-proBNP (pg/mL) dla obu grup przedstawiono na poniższym rysunku zaadaptowanym z badania ICON:¹⁰



X --> A: Ostra HF (n = 720); B: Niostra HF (n = 536)

Y --> NT-proBNP (pg/mL)

Kategoria diagnostyczna	Mediana (IQR) NT-proBNP, pg/mL
Ostra HF	4639 (1882-10818)
Niostra HF	108 (37-381)

Obecnie, w nagłych przypadkach, używając optymalnego punktu odcięcia ustalonego w badaniu ICON i pokazanego w tabeli poniżej lekarze mogą zwiększyć swoistość i dokładność diagnozy HF.

Kategoria	Optymalny punkt odcięcia pg/mL	Czułość %	Swoistość %	PPV %	NPV %	Dokładność %
Potwierdzenie						
< 50 lat (n = 184)	450	97	93	76	99	94
50-75 lat (n = 537)	900	90	82	83	88	85
> 75 lat (n = 535)	1800	85	73	92	55	83
Wykluczenie						
Wszyscy pacjenci (n=1256)	300	99	60	77	98	83

Wiarygodność NT-proBNP w diagnostyce ostrej niewydolności serca w badaniach porównawczych azjatyckich i zachodnich.⁶⁹

Stężenie NT-proBNP oznaczono w próbkach pobranych od pacjentów ze stwierdzoną ostrą dusznością w oddziałach ratunkowych w Singapurze (n = 606) i w Nowej Zelandii (n = 500). W populacji tej byli również pacjenci mający w historii nadciśnienie, hiperlipidemię, chorobę wieńcową, zawał serca, HF lub choroby płuc. Stężenie NT-proBNP u pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem ostrej niewydolności serca wyniosło 4234 [2008-9799] pg/mL w Singapurze (mediana [25-75: percentyl], n = 148) i 4429 [2123-9479] pg/mL w Nowej Zelandii (n = 180).

Uzyskaną w badaniu ICON wiarygodność diagnostyczną NT-proBNP¹⁰ pokazano w poniższej tabeli dla obu populacji:

Kategoria	Optymalny punkt odcięcia pg/mL	Czułość %	Swoistość %	PPV %	NPV %	Dokładność %
Potwierdzenie						
< 50 lat						
Singapur (n = 196)	450	100	91	58	100	92
Nowa Zelandia (n = 41)		86	76	43	96	78
50-75 lat						
Singapur (n=350)	900	88	83	68	95	85
Nowa Zelandia (n = 236)		91	75	58	96	80
>75 lat						
Singapur (n = 60)	1800	79	81	73	85	80
Nowa Zelandia (n = 223)		87	63	69	84	75
Wykluczenie						
Wszyscy pacjenci						
Singapur (n = 606)	300	97	73	54	99	79
Nowa Zelandia (n = 500)		97	42	49	96	62

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, porcję surowicy ludzkiej oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) z CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Powtarzalność				
	Średnia		OS		WZ
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	
Surowica ludzka 1	12.3	1.45	1.70	0.201	13.9
Surowica ludzka 2	55.9	6.60	2.62	0.309	4.7
Surowica ludzka 3	129	15.2	3.07	0.362	2.4
Surowica ludzka 4	423	49.9	8.91	1.05	2.1
Surowica ludzka 5	925	109	23.0	2.71	2.5
Surowica ludzka 6	1924	227	43.8	5.17	2.3
Surowica ludzka 7	15620	1843	248	29.3	1.6
Surowica ludzka 8	33526	3956	778	91.8	2.3
PC CARDII ^{b)} 1	132	15.6	3.29	0.388	2.5
PC CARDII2	4477	528	135	15.9	3.0

b) PC CARDII = PreciControl Cardiac II

Analizator cobas e 411					
Precyzja pośrednia					
Próbka	Średnia		OS		WZ
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Surowica ludzka 1	12.3	1.45	2.95	0.348	24.0
Surowica ludzka 2	55.9	6.60	4.35	0.513	7.8
Surowica ludzka 3	129	15.2	7.40	0.873	5.7
Surowica ludzka 4	423	49.9	18.0	2.12	4.3
Surowica ludzka 5	925	109	44.3	5.23	4.8
Surowica ludzka 6	1924	227	88.8	10.5	4.6
Surowica ludzka 7	15620	1843	662	78.1	4.2
Surowica ludzka 8	33526	3956	1591	188	4.7
PC CARDII1	132	15.6	5.97	0.704	4.5
PC CARDII2	4477	528	216	25.5	4.8

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Powtarzalność					
Próbka	Średnia		OS		WZ
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Surowica ludzka 1	21.6	2.55	1.63	0.192	7.6
Surowica ludzka 2	68.3	8.06	1.96	0.231	2.9
Surowica ludzka 3	145	17.1	3.24	0.382	2.2
Surowica ludzka 4	467	55.1	12.8	1.51	2.7
Surowica ludzka 5	1004	118	20.0	2.36	2.0
Surowica ludzka 6	2075	245	38.9	4.59	1.9
Surowica ludzka 7	15985	1886	371	43.8	2.3
Surowica ludzka 8	34624	4086	609	71.9	1.8
PC CARDII1	140	16.5	2.48	0.293	1.8
PC CARDII2	4721	557	70.2	8.3	1.5

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Precyzja pośrednia					
Próbka	Średnia		OS		WZ
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Surowica ludzka 1	21.6	2.55	2.40	0.283	11.2
Surowica ludzka 2	68.3	8.06	3.26	0.385	4.8
Surowica ludzka 3	145	17.1	5.95	0.702	4.1
Surowica ludzka 4	467	55.1	17.6	2.08	3.8
Surowica ludzka 5	1004	118	34.6	4.08	3.5
Surowica ludzka 6	2075	245	68.6	8.09	3.3
Surowica ludzka 7	15985	1886	579	68.3	3.6
Surowica ludzka 8	34624	4086	1367	161	3.9
PC CARDII1	140	16.5	4.94	0.583	3.5
PC CARDII2	4721	557	156	18.4	3.3

Porównanie metod

Porównanie testu Elecsys proBNP II, [REF] 08836736190 / 09315268190 (analizator **cobas e 411**; y) z testem Elecsys proBNP II, [REF] 04842464190 (analizator **cobas e 411**; x) dało następujące zależności (pg/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 161

Passing/Bablok⁷⁰

$$y = 0.974x + 0.121$$

Regresja liniowa

$$y = 0.956x + 90.2$$

$\tau = 0.992$

$r = 1.00$

Stężenia w badanych próbkach mieściły się w granicach pomiędzy 26.6 i 32852 pg/mL (3.14 i 3877 pmol/L).

Swoistość analityczna

Test Elecsys proBNP II nie wykazuje znaczących reakcji krzyżowych z następującymi substancjami badanymi przy stężeniu NT-proBNP ok. 230 pg/mL i 2300 pg/mL (maksymalne badane stężenie):

Reaktant krzyżowy	Badane stężenie
Adrenomedulina	1.0 ng/mL
Aldosteron	0.6 ng/mL
Angiotensyna I	0.6 ng/mL
Angiotensyna II	0.6 ng/mL
Angiotensyna III	1.0 ng/mL
ANP ₂₈	3.1 µg/mL
Argo-wazopresyna	1.0 ng/mL
BNP ₃₂	3.5 µg/mL
CNP ₂₂	2.2 µg/mL
Endotelina	20 pg/mL
NT-proANP ₁₋₃₀ (preproANP ₂₆₋₅₅)	3.5 µg/mL
NT-proANP ₃₁₋₆₇ (preproANP ₅₆₋₉₂)	1.0 ng/mL
NT-proANP ₇₉₋₉₈ (preproANP ₁₀₄₋₁₂₃)	1.0 ng/mL
Renina	50 ng/mL
Urodylatyna	3.5 µg/mL

Literatura

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2016;18(8):891-975.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology. Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013 15;128(16):1810-1852.
- Taylor CJ, Rutten FH, Brouwer JR, et al. Practical guidance on heart failure diagnosis and management in primary care: recent EPCCS recommendations. Br J Gen Pract. 2017;67(660):326-327.
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. Clin Chim Acta 2004;341:41-48.
- McGrady M, Reid CM, Shiel L, et al. NT-proB natriuretic peptide, risk factors and asymptomatic left ventricular dysfunction: results of the SCReening Evaluation of the Evolution of New Heart Failure study (SCREEN-HF). Int J of Card 2013;169(2):133-138.
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006;47(2):345-353.
- O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. Journ of Card Fail 2005;11(5):9-14.
- Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy European Journal of Heart Failure 2013;15:1102-1112.
- Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. Clin Endocrinol 1997;47(3):287-296.

- 10 Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients The International Collaborative of NT-proBNP Study Euro Heart Journ 2006;27(3):330-337.
- 11 Richards AM, Nicholls GM, Yandle TG, et al. Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin: New Neurohormonal Predictors of Left Ventricular Function and Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 1998;97:1921-1929.
- 12 Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-333.
- 13 Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M, et al. Risk prediction in acute coronary syndrome from serial in-hospital measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Acute Card Care* 2008;10:159-166.
- 14 Dallmeier D, Pencina MJ, Rajman I, et al. Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary heart disease. *PLoS One* 2015;28;10(1):e0117143.
- 15 James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. NT proBNP and other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients with Unstable Coronary Artery Disease. GUSTO IV Substudy. *Circulation* 2003;108:275-281.
- 16 Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in. *Circulation* 2004;110(15):2168-2174.
- 17 Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;16;52(12):997-1003.
- 18 Januzzi JL, Throughton R. Are Serial BNP Measurements Useful in Heart Failure Management? Serial Natriuretic Peptide Measurements Are Useful in Heart Failure Management. *Circulation* 2013;127:500-508.
- 19 Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? 2016 12. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(4):321-328.
- 20 Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425-2436.
- 21 Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579-88.
- 22 Bergmark BA, Morrow DA, Bhatt DL, et al. Natriuretic peptides versus a clinical history of heart failure for risk prediction in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(19):681.
- 23 Bidadkosh A, Lambooy SPH, Heerspink HJ, et al. Predictive Properties of Biomarkers GDF-15, NTproBNP, and hs-TnT for Morbidity and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes With Nephropathy. *Diabetes Care*. 2017;40(6):784-792.
- 24 Hamano K, Nakadaira I, Suzuki J, et al. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:585-589.
- 25 Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, et al. The relative and combined ability of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(1):295-303.
- 26 Bruno G, Landi A, Barutta F, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide is a stronger predictor of cardiovascular mortality than C-reactive protein and albumin excretion rate in elderly patients with type 2 diabetes: The Casale Monferrato population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2677-2682.
- 27 Neuhold S, Resl M, Huelsmann M, et al. Repeat measurements of glycated haemoglobin A(1c) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: divergent behaviour in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(12):1292-8.
- 28 Wolsk E, Claggett B, Diaz R, et al. Increases in Natriuretic Peptides Precede Heart Failure Hospitalization in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017;136(16):1560-1562.
- 29 Jarolim P, White WB, Cannon CP, et al. Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(7): 1510-1515.
- 30 Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1365-72.
- 31 Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *Europace* 2020;22(1):24-32.
- 32 De Bold AJ. Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. *Science* 1985;230:767-770.
- 33 Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999;134:437-444.
- 34 Clerico A, Passino C, Franzini M, et al. Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: Where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. *Clin Chimica Acta* 2015;443:17-24.
- 35 De Bold AJ, Boerenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
- 36 Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, et al. Relationship of Increased Plasma Atrial Natriuretic Factor and Renal Sodium Handling During Immersion-induced Central Hypervolemia in Normal Humans. *J Clin Invest* 1987;79:738-745.
- 37 Eurlings LW, Sanders-van Wijk S, van Kraaij DJ, et al. Risk stratification with the use of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements during admission and early after discharge in heart failure patients: post hoc analysis of the PRIMA study. *J Card Fail* 2014;20(12):881-890.
- 38 Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart* 2014;100(2):115-125.
- 39 Stienen S, Salah K, Dickhoff C, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Measurements Until a 30% Reduction Is Attained During Acute Decompensated Heart Failure Admissions and Comparison With Discharge NT-proBNP Levels: Implications for In-Hospital Guidance of Treatment. *J Card Fail* 2015;21(11):930-934.
- 40 Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? *Eur J Heart Fail* 2015;17(9):936-944.
- 41 Savarese G, Musella F, D'Amore C, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2(2):148-158.
- 42 Sargento L, Satendra M, Longo S, et al. Early NT-proBNP decrease with ivabradine in ambulatory patients with systolic heart failure. *Clin Cardiol*. 2013;36(11):677-682.
- 43 Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-1538.
- 44 Packer M, McMurray JJV, Desai Akshay S, et al. Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation* 2015;6;131(1):54-61.

- 45 Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-1395.
- 46 Latini R, Masson S, Pirelli S, et al. Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-Atrial fibrillation trial. *J Intern Med* 2011;269(2):160-171.
- 47 Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009;120:1768-1774.
- 48 Seegers J, Zabel M, Gruter T, et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation. *Open Heart* 2015;2:e000182.
- 49 Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1582-90.
- 50 Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760-771.
- 51 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
- 52 Brune K, Katus HA, Moecks J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict the risk of cardiovascular adverse events from antiinflammatory drugs: apilot trial. *Clin Chem* 2008;54(7):1149-1157.
- 53 Bojunga J, Sarrazin C, Hess G, et al. Elevated plasma levels of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic hepatitis C during interferon-based antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2006;12(36):5875-5877.
- 54 Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug safety* 2006;29(7):567-586.
- 55 Giannitsis E. Rationale for testing the cardiovascular risk for patients with COX-2 inhibitors on the basis of biomarker NT-proBNP. *Clin Lab* 2005;51(1-2):63-83.
- 56 Häupl T, Burmester GR, Giannitsis E, et al. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide: a biomarker for detecting cardiovascular risks in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):838-839.
- 57 Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients undergoing noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32.
- 58 Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):840-849.
- 59 Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24,1710-1718.
- 60 Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea. *Eur J Heart Fail* 2004;6:63-70.
- 61 Tzikas S, Keller T, Wild PS, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population/insights from the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(5):1125-33.
- 62 Liao JN, Chao TF, Kuo JY, et al. Age, sex and blood pressure-related influences on reference values of left atrial deformation and mechanics from a large-scale Asian population. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):e006077.
- 63 Albers S, Mir TS, Haddad M, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(1):80-85.
- 64 Al-Barjas M, Nair D, Morris R, et al. How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study. *Eur J Heart Fail* 2004;3:51 Supplement 1.
- 65 Gustafsson F, Badskjær J, Hansen F, et al. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. *Heart Drug* 2003;3:141-146.
- 66 Zaphiriou A, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study.
- 67 Gustafsson F, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*. 2005 Jun;11(5 Suppl):S15-20.
- 68 Taylor CJ, et al. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract*. 2017 Feb;67(655):e94-e102.
- 69 Ibrahim I, Kuan WS, Frampton C, et al. Superior performance of N-terminal pro brain natriuretic peptide for diagnosis of acute decompensated heart failure in an Asian compared with a Western setting. *Eur J Heart Fail*. 2017 feb;19(2):209-217.
- 70 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamek dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu bezpieczeństwa i wiarygodności można znaleźć tutaj:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość do rekonstrukcji
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



REF		Σ	SYSTEM
03203093190*	03203093500	100	cobas e 411
03203093214*			cobas e 601 cobas e 602

* Niektóre zestawy odczynnikowe mogą być niedostępne w poszczególnych krajach.

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 131

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 014

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia prolaktyny w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Prolaktyna jest syntezowana w przednim płacie przysadki i wydzielana jest partiami. Składa się ze 198 aminokwasów, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 22-23 kD. Prolaktyna występuje w surowicy w trzech różnych formach. Przeważa biologicznie i immunologicznie aktywna forma monomeryczna ("mała") prolaktyny, następnie występuje nieaktywna biologicznie forma dimeryczna ("duża"), oraz forma tetrameryczna ("bardzo duża"), o niskiej aktywności biologicznej.^{1,2} Organem docelowym dla prolaktyny jest gruczoł mlekowy, którego rozwój i różnicowanie hormon ten wzmacnia. Wysokie stężenie prolaktyny hamuje sterydogenezę jajników oraz produkcję i wydzielanie gonadotropin przysadkowych. Stężenie prolaktyny w ciąży wzrasta pod wpływem wzmoczonej produkcji estrogenu i progesteronu. Stymulujące działanie prolaktyny na gruczoł mlekowy prowadzi do wystąpienia laktacji po porodzie. Prolaktyna ponadto ma wpływ na metabolizm glukozy i lipidów oraz może być przyczyną manifestacji oporności na insulinę.^{3,4,5}

Hiperprolaktynemia (u mężczyzn i kobiet) jest przyczyną zaburzeń płodności.⁶ Oznaczanie prolaktyny wykorzystywane jest w diagnostyce hiperprolaktynemii^{7,8} i endometriozy otrzewnowej.⁹

W teście Elecsys Prolactin II wykorzystano 2 przeciwciała monoklonalne skierowane swoiście przeciwko ludzkiej prolaktynie.¹⁰

Oba przeciwciała słabo reagują z większością form makroprolaktyny.

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 18 min.

1. inkubacja: 10 μ L próbki tworzy pierwszy kompleks z biotynylowanymi monoklonalnymi przeciwciałami przeciw prolaktynie
2. inkubacja: Po dodaniu przeciwciał monoklonalnych swoistych dla prolaktyny znakowanych kompleksem rutenu⁹³ oraz mikrocząstek znakowanych streptawidyną utworzony zostaje kompleks typu sandwich, który następnie wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczynnika.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Opakowanie z odczynnikiem oznakowane jest jako PRL II.

M Mikrocząstki optaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:

Mikrocząstki optaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.

R1 Przeciwciała przeciwko prolaktynie znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 10 mL:

Biotynylowane monoklonalne przeciwciała przeciwko prolaktynie (mysie) 0.7 mg/L; bufor fosforanowy 50 mmol/L; pH 7.0; konserwant

R2 Przeciwciała przeciwko prolaktynie znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 10 mL:

Monoklonalne przeciwciała przeciwko prolaktynie (mysie), znakowane kompleksem rutenu 0.35 mg/L; bufor fosforanowy 50 mmol/L, pH 7.0; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wynosić poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczonej odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane przechowywać w temp. 2-8 °C	do daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
na pokładzie analizatora	8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + przesunięcie $\pm 10 \mu\text{U/mL}$ + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 5 dni w temperaturze 20-25 °C, 14 dni w temp. 2-8 °C, 6 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Trwałość surowicy uzyskanej przy pomocy próbek zawierających żel separujący: 24 godz. w temp. 2-8 °C (należy uwzględnić dane podane przez producenta próbek).

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- REF 03277356190, Prolactin II CalSet, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- REF 11731416190, PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub
REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnik do próbek
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia

- REF 11933159001, Adapter dla SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- REF 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
- REF 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec trzeciego wzorca referencyjnego IRP WHO Reference Standard 84/500.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do przeprowadzenia kontroli jakości należy używać PreciControl Universal. Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w $\mu\text{IU/mL}$, ng/mL lub w mIU/L .

Współczynniki przeliczeniowe: $\mu\text{IU/mL (mIU/L)} \times 0.047 = \text{ng/mL}$
 $\text{ng/mL} \times 21.2 = \mu\text{IU/mL (mIU/L)}$

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencje oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	$\leq 513 \mu\text{mol/L}$ lub $\leq 30 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 0.932 \text{ mmol/L}$ lub $\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotyna	$\leq 164 \text{ nmol/L}$ lub $\leq 40 \text{ ng/mL}$
Czynnik reumatoidalny	$\leq 1100 \text{ IU/mL}$

Kryterium: Dla stężenia wynoszącego 1-50 $\mu\text{IU/mL}$ odchylenie wynosi $\leq \pm 10 \mu\text{IU/mL}$. Dla stężenia wynoszącego > 50-100 $\mu\text{IU/mL}$, odchylenie wynosi $\pm 20 \%$. Dla stężenia wynoszącego > 100 $\mu\text{IU/mL}$, odchylenie wynosi $\pm 15 \%$.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Nie występuje efekt nadmiaru antygeny przy stężeniach prolaktyny do 270000 $\mu\text{IU/mL}$ (12690 ng/mL).

Substancje farmaceutyczne

Przeprowadzono testy in vitro dla 16 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Podczas oznaczania prolaktyny należy pamiętać o tym, że jej stężenie zależne jest od pory pobrania materiału., ponieważ wydzielanie prolaktyny następuje partiami i jest zależne od 24. godzinnego cyklu (dobowego).^{11,12}

Uwalnianie prolaktyny hamuje dopamina, L-dopa oraz pochodne ergotaminy.

Liczne publikacje opisują obecność makroprolaktyny w surowicy pacjentek chorych na niektóre choroby tła endokrynologicznego lub kobiet będących w ciąży. Opisano również różniące się w zależności od użytego testu stopnie wykrywalności makroprolaktyny w surowicy w odniesieniu do prolaktyny monomerycznej (22-23 kDa). Może prowadzić to w zależności od użytego testu do postawienia błędnego rozpoznania hiperprolaktynemii.¹⁰

W przypadku uzyskania niespodziewanie wysokich wyników prolaktyny zalecana jest precipitacja za pomocą glikolu polietylenowego (PEG), mająca na celu określenie ilości biologicznie aktywnej prolaktyny monomerycznej.

Więcej szczegółów w części "Wstępne przygotowanie próbek poprzez precipitację z glikolem polietylenowym (PEG)".

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

1.00-10000 $\mu\text{IU/mL}$ lub 0.0470-470 ng/mL (wyznaczone przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 1 $\mu\text{IU/mL}$ lub < 0.0470 ng/mL . Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 10000 $\mu\text{IU/mL}$ lub > 470 ng/mL (lub do 100000 $\mu\text{IU/mL}$ lub 4700 ng/mL dla 10. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiaru

Dolny zakres wykrywalności testu

Dolna granica wykrywalności: 1.00 $\mu\text{IU/mL}$ (0.047 ng/mL)

Za dolną Granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe stężenie, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako wartość powyżej dwóch odchyień standardowych najniższego wzorca (kalibrator pierwotny, wzorzec 1 + 2 OS, badanie powtarzalności, n = 21).

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu prolaktyny powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:10 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 50 $\mu\text{IU/mL}$ lub > 2.4 ng/mL .

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

Przeprowadzono badanie dotyczące testu Elecsys Prolactin II z użyciem próbek od 300 osób dorosłych uważanych za zdrowe. Uzyskano następujące wyniki:

	N	Percentyle			
		$\mu\text{IU/mL}$		ng/mL	
		50.	2.5.-97.5.	50.	2.5.-97.5.
Mężczyźni	102	155	86-324	7.30	4.04-15.2
Kobiety (nie będące w ciąży)	198	225	102-496	10.6	4.79-23.3

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, porcje surowicy ludzkiej oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) z CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411								
Próbka	Średnia		Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
			OS		WZ	OS		WZ
		$\mu\text{IU/mL}$	ng/mL	$\mu\text{IU/mL}$	ng/mL	%	$\mu\text{IU/mL}$	ng/mL
HS ^{b)} 1	10.2	0.48	0.27	0.013	2.7	0.32	0.015	3.1
HS 2	74.9	3.52	1.82	0.086	2.4	2.17	0.10	2.9
HS 3	567	26.6	19.3	0.91	3.4	25.7	1.21	4.5
HS 4	5333	251	199	9.35	3.7	278	13.1	5.2
HS 5	8083	380	266	12.5	3.3	423	19.9	5.2
PC U ^{c)} 1	243	11.4	4.75	0.22	1.9	5.79	0.27	2.4
PC U2	859	40.4	18.2	0.86	2.1	27.3	1.28	3.2

b) HS = surowica ludzka

c) PC U = PreciControl Universal

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602								
Próbka	Średnia		Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
			OS		WZ	OS		WZ
		$\mu\text{IU/mL}$	ng/mL	$\mu\text{IU/mL}$	ng/mL	%	$\mu\text{IU/mL}$	ng/mL
HS 1	9.96	0.47	0.15	0.007	1.5	0.32	0.015	3.2
HS 2	71.6	3.37	0.91	0.043	1.3	1.73	0.081	2.4

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602								
Próbka			Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia		OS		WZ	OS		WZ
	μIU/mL	ng/mL	μIU/mL	ng/mL	%	μIU/mL	ng/mL	%
HS 3	5233	246	157	7.38	3.0	271	12.7	5.2
HS 4	529	24.9	14.4	0.68	2.7	23.4	1.10	4.4
HS 5	7524	354	180	8.46	2.4	394	18.5	5.2
PC U1	229	10.8	3.53	0.17	1.5	4.76	0.22	2.1
PC U2	806	37.9	10.7	0.50	1.3	15.0	0.71	1.9

Porównanie metod

W wyniku porównania metody Elecsys Prolactin II (y) z metodą Elecsys Prolactin (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych nie zawierających istotnej ilości makroprolaktyny uzyskano następującą korelację (μIU/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 227

Passing/Bablok¹³

$$y = 0.74x - 10.36$$

$$r = 0.942$$

Regresja liniowa

$$y = 0.76x - 21.21$$

$$r = 0.998$$

Stężenie próbek zawierało się pomiędzy 10 i 9063 μIU/mL (0.47 i 426 ng/mL).

Swoistość analityczna

Zastosowane w teście przeciwciała monoklonalne są wysoce swoiste wobec prolaktyny. Nie wykryto reakcji krzyżowych z hGH, hCG, hPL, TSH, FSH i LH.

Wstępne przygotowanie próbek poprzez precypitację z glikolem polietylenowym (PEG)

Zasada pomiaru

Makroprolaktyna i oligomery ulegają precypitacji przy zastosowaniu 25 % roztworu uwodnionego PEG (w stosunku 1+1). Po odwirowaniu supernatant zawierający prolaktynę monomeryczną oznaczany jest testem Elecsys Prolactin II w taki sam sposób jak próbka natywna. Podczas wyliczeń, należy uwzględnić rozcieńczenie próbki spowodowane dodaniem PEG.

Odczynniki (nie dostarczone w zestawie)

- Glikol polietylenowy 6000 (np. firmy Serva, Nr kat. 33137)
- Woda destylowana lub dejonizowana

Zalecenia i środki ostrożności

Patrz instrukcja producenta glikolu polietylenowego 6000.

Postępowanie z odczynnikami

Aby przygotować 25 % roztwór PEG należy rozpuścić 25 g glikolu polietylenowego 6000 w około 60 mL wody destylowanej lub dejonizowanej w temperaturze 18-25 °C (mieszadłem magnetycznym przez 15 minut) i dopełnić do objętości 100 mL.

Przechowywanie i trwałość

Oryginalną substancję należy przechowywać zgodnie ze wskazówkami producenta.

Roztwór 25 % PEG należy przechowywać w temp. 20-25 °C.

Stabilność roztworu: 7 dni.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- Mieszadło magnetyczne
- Mieszadło rotacyjne
- Wirówka (1500g do 10000g)

Oznaczenie

Wstępne przygotowanie próbki (18-25 °C):

- Wymieszać odpowiednią objętość próbki (co najmniej 180 μL) z roztworem PEG w stosunku 1 + 1
- Dokładnie wymieszać przez około 10 sekund na mieszadle rotacyjnym
- Odwirowywać przez 5 minut przy obrotach pomiędzy 1500 g a 10000 g (w ciągu 1-30 minut)

Oznaczyć supernatant w taki sam sposób, jak próbki natywne.

Wyliczenie

Około 14 % (zakres: 0-40 %) prolaktyny monomerycznej ulega wytrąceniu za pomocą PEG.¹⁴ Podczas wyliczeń należy uwzględnić koprecypitację monomerycznej prolaktyny oraz rozcieńczenie próbki spowodowane dodaniem PEG.

Po precypitacji z PEG, w oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Literatura

- Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-258.
- Fahie-Wilson MN, Brunson P, Surrey J, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys Prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. *Clin Chem* 2000;46:1993-1995.
- Ben Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocr Rev* 2008;29(1):1-41.
- Ben Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, et al. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(3):110-116.
- Diakonova M. Recent Advances in Prolactin Research. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015;846.
- Corona G, Wu FC, Lee DM, et al. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med* 2014;11:240-253.
- Whyte MB, Pramodh S, Srikugan L, et al. Importance of cannulated prolactin test in the definition of hyperprolactinaemia. *Pituitary* 2015;18:319-325.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273-288.
- Bilibio JP, Souza CA, Rodini GP, et al. Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78:45-52.
- Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: The macroprolactin problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:725-742.
- Roelfsema F, Pijl H, Keenan DM, et al. Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. *PLoS ONE* 2012;7(2):e31305.
- Aitkenhead H, Heales SJ. Establishment of paediatric age-related reference intervals for serum prolactin to aid in the diagnosis of neurometabolic conditions affecting dopamine metabolism. *Ann Clin Biochem* 2013;50:156-158.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- Sapin R, Gasser F, Grucker D. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin Chim Acta* 2002;316:33-41.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.







W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Elecsys Prolactin II

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
04618793190	04618793500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacje systemowe

Analizator **cobas e 411**: numer testu 540
 Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 105

Uwaga

Stężenie przeciwciał anti-Rubella IgG w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą zastosowanej metody oznaczania Rubella IgG.

Porównywanie wartości przeciwciał anti-Rubella IgG uzyskanych różnymi metodami prowadzi do błędów w interpretacji wyników.

W związku z tym, wyniki przekazywane lekarzowi z laboratorium powinny zawierać następujące zdanie:

"Poniższe wyniki uzyskano za pomocą oznaczenia testem Elecsys Rubella IgG. Wyniki uzyskane przy użyciu testów innych producentów nie są równoznaczne z wynikami uzyskanymi za pomocą tego testu."

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia przeciwciał IgG przeciwko wirusowi różyczki w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Wirus Rubella jest czynnikiem etiologicznym różyczki - częściej choroby wieku dziecięcego, przebiegającej z łagodną wysypką.^{1,2} Przenosi się ona w sposób kropelkowy poprzez drogi oddechowe.^{1,2,3,4} Zakażenie dziecka po urodzeniu przebiega zazwyczaj bez komplikacji.^{1,2}

Niemniej różyczka może być niebezpieczną chorobą, jeżeli zakażeniu ulegnie kobieta w ciąży, szczególnie w jej pierwszym trymestrze.^{1,2,3,4} Wirus różyczki przechodzi przez łożysko i może w ten sposób spowodować śmierć płodu lub jego poważne uszkodzenia, nazywane wspólnie zespołem różyczki wrodzonej (CRS).^{1,3} CRS może być przyczyną ślepoty, głuchoty, wrodzonej choroby serca i opóźnienia umysłowego.^{2,3,4}

Obecnie programy szczepień kobiet w wieku prokreacyjnym podatnych na zarażenie wirusem różyczki znacznie zredukowały ilość ostrych postaci choroby i występowania CRS.^{1,2,3,4}

Wykrywanie przeciwciał swoistych dla różyczki służy określeniu stanu odporności i jest pomocne w diagnozie ostrego zakażenia wirusem różyczki.⁴

Obecność przeciwciał IgG przeciw wirusowi różyczki wskazuje na wcześniejszą ekspozycję pacjenta na wirusa - albo w wyniku szczepienia albo zakażenia wirusem i jest czynnikiem prognostycznym odporności.⁵

Wykrycie przeciwciał IgM swoistych dla wirusa różyczki może wskazywać na ostre lub niedawne zakażenie tym wirusem.^{4,5} Serokonwersja przeciwciał swoistych dla wirusa różyczki lub znaczny wzrost miana przeciwciał IgG pomiędzy pierwszą a drugą próbką potwierdza diagnozę ostrej postaci tej choroby.

Udowodniono możliwość zastąpienia w testach diagnostycznych antygeny prawdziwego wirusa różyczki rekombinowanymi cząstkami różyczkopodobnymi (RLP). Do suplementacji testu użyto części rekombinowanej białka E1 (koperta 1) wirusa różyczki.

Ilościowe oznaczanie przeciwciał anti-Rubella IgG służy do określania stanu immunologicznego i diagnozy ostrego zakażenia różyczką.

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas trwania testu: 18 minut.

- 1. inkubacja: 10 µL próbki jest inkubowane z biotynylowanym monoklonalnym przeciwciałem przeciw ludzkiemu IgG, z RLP (cząstki różyczkopodobne) i znakowanymi rutenem monoklonalnymi fragmentami przeciwciał przeciw wirusowi różyczki. Dodatkowo biotynylowany, rekombinowany, swoisty dla wirusa różyczki antygen E1 (E. coli) i E1 znakowany kompleksem rutenu^{a)} reaguje z anti-Rubella IgG z próbki i tworzy kompleks typu sandwich.
- 2. inkubacja: Dodanie mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną.
- Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruten(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikiem (M, R1, R2) jest oznakowany jako RUBIGG.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:
 Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-h IgG znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 10 mL:
 Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anti-h IgG (mysie), cząstki różyczkopodobne (RLP), bufor fosforanowy pH 6.8; konserwant.
- R2 Anti-Rubella-Ab-fragment~Ru(bpy)₃²⁺, rekombinowana E1~biotyna, rekombinowana E1~Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 butelka, 10 mL:
 znakowane rutenem monoklonalne fragmenty przeciwciał anti-Rubella; biotynylowany rekombinant E1, znakowany rutenem rekombinant E1, bufor fosforanowy pH 6.8; konserwant.

RUBIGG Cal1 Kalibrator ujemny 1 (biały korek), 2 fiołki x 1.0 mL:

Surowica ludzka ujemna dla przeciwciał IgG przeciw wirusowi różyczki; konserwant.

RUBIGG Cal2 Kalibrator dodatni 2 (czarny korek), 2 fiołki x 1.0 mL:

anti-Rubella IgG około 400 IU/mL w surowicy ludzkiej; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikiemami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Wszystkie produkty pochodzenia ludzkiego powinny być uważane za potencjalnie zakaźne. Ludzki materiał krwiopochodny użyty w niniejszym wyrobie został przygotowany wyłącznie z krwi dawców, u których indywidualne badania na obecność HBsAg i przeciwciał przeciwko HCV i HIV dały wynik ujemny. Metody badawcze wykorzystują testy zatwierdzone przez FDA lub zgodne z regulacjami prawnymi mającymi zastosowanie do wprowadzania wyrobów medycznych służących do diagnostyki in vitro do stosowania u ludzi na rynku w Unii Europejskiej.

Ze względu na to, że żaden test nie może wykluczyć ryzyka infekcji z absolutną pewnością, wszelkie materiały należy traktować z taką samą ostrożnością, jak próbki pobrane od pacjentów. W przypadku bezpośredniego kontaktu należy stosować się do wytycznych opracowanych przez odpowiednie działy służby zdrowia.^{6,7}

Kalibrator ujemny (RUBIGG Cal1) został przygotowany wyłącznie z krwi dawców, u których indywidualne badania na obecność HBsAg i przeciwciał przeciwko HCV i HIV dały wynik ujemny.

Kalibrator dodatni (RUBIGG Cal2): materiały pochodzenia ludzkiego zostały przebadane na obecność HIV i WZW typu C, z wynikiem ujemnym.

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki zawarte w zestawie są gotowe do użycia i kompatybilne z systemem.

Analizator **cobas e 411**: Kalibratory można pozostawiać na pokładzie analizatora jedynie podczas kalibracji w temp. 20-25 °C. Po użyciu należy je jak najszybciej zamknąć i przechowywać pionowo w temp. 2-8 °C.

Z powodu możliwości parowania nie należy wykonywać więcej niż 5 kalibracji przy użyciu jednego zestawu fiolek.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Jeżeli cała objętość kalibratora nie jest niezbędna do kalibracji w analizatorze, należy przelać odpowiednią ilość gotowego-do-użycia kalibratora do pustych fiolek zamykanych korkiem (fiołki CalSet Vials). Nakleić etykiety na te fiołki. Przechowywać do późniejszego użycia w temperaturze 2-8 °C.

Wykonać **tylko jedną** procedurę kalibracji na każdą porcję (aliquot).

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Uwaga: Zarówno etykieta na fiołce, jak i etykiety dodatkowe (jeśli są dostępne) zawierają 2 różne kody kreskowe. Kod kreskowy pomiędzy żółtymi oznakowaniami przeznaczony jest wyłącznie dla systemów

cobas 8000. W wypadku pracy z systemem **cobas 8000**, należy przekręcić zakrętkę fiołki o 180° do pozycji prawidłowej, w której kod kreskowy może być odczytany przez system. Fiołkę należy umieścić w zwykły sposób.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność odczynników	
zamknięte przechowywać w temp. 2-8 °C:	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tygodni
w analizatorze	2 tyg. lub 12 tyg. jeśli przechowywany na przemian w analizatorze lub lodówce (do 84 godz.)

Stabilność kalibratorów	
nieotwierane w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	8 tygodni
w cobas e 411 w temp. 20-25 °C	do 5 godz.
w analizatorach cobas e 601 i cobas e 602 w temp. 20-25 °C	tylko do jednokrotnego użycia

Kalibratory przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby zapobiec przedostawaniu się roztworu kalibratora do korka-zatyczki.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, heparynę sodową, K₂-EDTA, K₃-EDTA i cytrynian sodu.

Można używać osocza pobranego do probówek zawierających żel separujący.

Kryterium: Średni odzysk próbek dodatnich w granicach 80-120 % wartości surowicy.

W urządzeniach do pobierania próbek zawierających płynny antykoagulant występuje efekt rozcieńczenia, którego skutkiem jest obniżenie wartości (IU/mL) pojedynczych próbek pacjenta. W celu zminimalizowania efektu rozcieńczenia konieczne jest całkowite napełnienie tego typu probówek zgodnie z instrukcją podaną przez producenta.

Materiał trwały 21 dni w temperaturze 2-8 °C, 7 dni w temp. 20-25 °C, 3 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Próbkę można zamrażać 5. krotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Aby uniknąć błędnych odczytów, próbki nie powinny być poddawane zmianom będącym wynikiem działania substancji dodatkowych (biocydów, antyoksydantów lub substancji mających wpływ na pH próbki).

Próbki pulowane lub inne sztuczne materiały dodawane do materiału badanego mogą dawać różne efekty w różnych oznaczeniach, co może prowadzić do uzyskania rozbieżnych wyników.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z obecnością strąków oraz próbki rozmrożone.

Można używać próbek i kontroli stabilizowanych azydkiem (do 1 %).

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Elecsys Rubella IgG

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbek kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

- 2 x 6 etykiety na fiolki

Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаarczone w zestawie)

- [REF](#) 04618807190, PreciControl Rubella IgG, 16 x 1.0 mL
- [REF](#) 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub [REF](#) 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnik do próbek
- [REF](#) 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 pustych fiolek zamykanych korkiem
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF](#) 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF](#) 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF](#) 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF](#) 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF](#) 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF](#) 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF](#) 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF](#) 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF](#) 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- [REF](#) 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF](#) 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF](#) 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
- [REF](#) 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- [REF](#) 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF](#) 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Umieścić kalibratory w miejscu przeznaczonym na próbki.

Wszystkie informacje niezbędne do kalibracji testu są automatycznie wczytywane do analizatora.

Po przeprowadzeniu kalibracji kalibratory należy przechowywać w temperaturze 2-8 °C lub wyłączyć (analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**).

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec pierwszego międzynarodowego standardu dla immunoglobulin ludzkich przeciw wirusowi różyczki, kod RUBI-1-94, z National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), Hertfordshire, Wielka Brytania, wcześniej odnosząc się jak proponowano do 3 WHO Reference Standard Preparation.

Wszystkie dane kalibracyjne odczynnika Elecsys Rubella IgG umieszczone są w każdym zestawie w postaci kodu kreskowego. Wzorcową krzywą kalibracyjną jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu RUBIGG Cal1 i RUBIGG Cal2.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy przeprowadzić zawsze dla nowej serii odczynnika używając RUBIGG Cal1, RUBIGG Cal2 oraz nowego odczynnika (nie później niż w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy
- częściej, jeżeli jest to wymagane przepisami

Kontrola jakości

Do kontroli jakości stosować PreciControl Rubella IgG.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator automatycznie wylczy stężenie oznaczanej substancji w każdej próbce w IU/mL.

Interpretacja wyników

Wynik numeryczny	Komunikat wyniku	Interpretacja/ dalsze czynności
< 10 IU/mL	Niereaktywna	Ujemna dla przeciwciał anty-Rubella IgG
≥ 10 IU/mL	Reaktywna	Dodatnia dla przeciwciał anty-Rubella IgG.* Obecność przeciwciał IgG przeciw wirusowi różyczki wskazuje na wcześniejszą ekspozycję na wirus - poprzez zakażenie lub szczepienie profilaktyczne.

* Podkomitet NCCLS ds. serologii różyczki jako punkt odcięcia zaleca 10 IU/mL.⁸

Wyniki przeciwciał IgG przeciw wirusowi różyczki w danej próbce mogą różnić się przy oznaczaniu odczynnikami pochodzącymi od różnych producentów lub różniących się użytą metodą.

W związku z tym, wyniki przekazywane lekarzowi przez laboratorium powinny zawierać następujące zdanie: "Poniższe wyniki uzyskano za pomocą oznaczenia testem Elecsys Rubella IgG. Wyniki uzyskane przy użyciu testów innych producentów nie są równoznaczne z wynikami uzyskanymi za pomocą tego testu."

Pacjenci u których podejrzewa się ostre zakażenie wirusem opryszczki powinni zostać poddani badaniu na obecność przeciwciał IgM swoistych dla różyczki. Diagnoza ostrego zakażenia wirusem różyczki może być potwierdzona znacznym wzrostem miana przeciwciał IgG przeciwko wirusowi różyczki pomiędzy pierwszą a drugą próbką.

Ograniczenia - substancje interferujące

Wynik < 10 IU/mL nie wyklucza całkowicie możliwości ostrego zakażenia wirusem różyczki. Próbkę pobraną bardzo wcześnie w ostrej fazie zakażenia mogą nie zawierać dającej się wykryć ilości przeciwciał IgG albo ich stężenie może być < 10 IU/mL.

Obecność przeciwciał IgG w pojedynczej próbce nie jest wystarczająca do odróżnienia infekcji ostrej od przebytej.

Brak znaczącego wzrostu miana przeciwciał IgG (np. w ciągu 3-4 tyg.) nie może całkowicie wykluczyć ostrej infekcji.

W trakcie monitorowania miana IgG swoistych dla wirusa różyczki zaleca się pomiary równoległe próbek seryjnych.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, pacjentów poddanych terapii immunosupresyjnej lub pacjentów, u których istnieją inne czynniki obniżające odporność wyniki powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.

Próbki od noworodków, krew pępowinowa, próbki od pacjentów przed przeszczepem lub płyny z jam ciała inne niż surowica lub osocze, takie jak mocz, ślina lub płyn owodniowy, nie były sprawdzane.

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczkę (bilirubina ≤ 513 μmol/L lub ≤ 30 mg/dL), hemoliza (Hb ≤ 3.47 mmol/L lub ≤ 5.6 g/dL), lipemia (Intralipid ≤ 1500 mg/dL), biotyna (≤ 205 nmol/L lub ≤ 50 ng/mL), albumina ≤ 7 g/dL, IgA ≤ 1.6 g/dL i IgM ≤ 0.4 g/dL.

Kryterium: Odzysk próbek dodatnich ± 20 % wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Przeprowadzono testy in vitro z 18 najczęściej przepisywanymi lekami oraz kwasem foliowym. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.17-500 IU/mL (wyznaczone przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.17 IU/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 500 IU/mL (lub do 10000 IU/mL dla 20. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiaru

Granica wykrywalności

Granica wykrywalności: 0.17 IU/mL

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako dwa odchylenia standardowe powyżej kalibratora ujemnego (kalibrator ujemny + 2 SD, badanie powtarzalności, n = 21).

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu przeciwciał antz-Rubella powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:20 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 10 IU/mL.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględnia rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

W rozcieńczeniu manualnym można użyć surowicy ludzkiej, ujemnej dla IgG przeciw wirusowi różyczki.

Uwaga: Przeciwciała przeciwko wirusowi różyczki są heterogenne. Często daje się zaobserwować zachowanie charakterystyczne dla rozcieńczeń nieliniowych.

Wykazano podobne zachowanie rozcieńczeń w zakresie pomiarowym przy rozcieńczeniu serii próbek od tego samego pacjenta. Oznaczono próbki seryjne od n = 12 pacjentów. W panelu składającym się z 33 próbek o stężeniu zawartym w zakresie pomiarowym nie wykryto przed rozcieńczeniem wyższych wartości Elecsys Rubella IgG (jeśli nie brać pod uwagę współczynnika rozcieńczenia).

Wartości oczekiwane

Testem Elecsys Rubella IgG oznaczono 560 próbek rutynowych we Francji (ośrodek 1) i 1000 próbek rutynowych w Niemczech (ośrodek 2). Rozkład tych wartości znajduje się w poniższej tabeli.

IU/mL	Ośrodek 1, Francja, n = 560		Ośrodek 2, Niemcy, n = 1000	
	N	% całości	N	% całości
< 5	32	5.7	19	1.9
5-< 10	5	0.9	2	0.2
10-< 20	13	2.3	12	1.2
20-< 50	34	6.1	47	4.7
50-< 100	56	10.0	82	8.2
100-< 300	244	43.6	541	54.1
300-< 500	105	18.8	151	15.1
> 500	71	12.7	146	14.6

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, surowice ludzkie oraz próbki kontrolne (powtarzalność n = 21, precyzja pośrednia n = 10); precyzja całkowita w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170 określona została zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (EP5-A) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 razy dziennie przez 10 dni (n = 60). Otrzymano następujące wyniki:

Próbka	Analizator cobas e 411					
	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %
HS ^{b)} , ujemna	0.000	-	-	0.000	-	-
HS, słabo dodatnia	72.9	1.40	1.9	68.5	2.61	3.8
HS, dodatnia	476	12.0	2.5	458	15.4	3.4
PC ^{c)} Rubella IgG 1	3.75	0.112	3.0	3.62	0.232	6.4
PC Rubella IgG 2	67.7	2.00	3.0	69.0	2.49	3.6

b) HS = surowica ludzka

c) PC = PreciControl

Próbka	Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %
HS, ujemna	0.000	-	-	0.000	-	-
HS, słabo dodatnia	62.8	1.64	2.6	68.7	2.28	3.3

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %	Średnia IU/mL	OS IU/mL	WZ %
HS, dodatnia	427	4.82	1.1	485	15.5	3.2
PC Rubella IgG 1	3.61	0.074	2.1	3.54	0.153	4.3
PC Rubella IgG 2	66.0	0.772	1.2	67.7	2.21	3.3

Czułość kliniczna

Ostre zakażenie wirusem różyczki

Z 111 próbek od 76 pacjentów z różyczką pierwotną (włączając w to wczesną i późną fazę ostrą), 73 próbek oznaczono testem Elecsys Rubella IgG jako dodatnie, a 38 jako ujemne.

Szczepienie przeciw różyczce

234 próbki od 61 osób szczepionych przeciw różyczce sprawdzono testem Elecsys Rubella IgG oraz testem porównawczym. Przeciętny okres do pierwszego dodatniego oznaczenia wyniósł 11.7 dni dla testu Elecsys Rubella IgG i 16.4 dni dla testu porównawczego w podgrupie 10 obserwacji po szczepieniu.

Porównanie metod

Ogółem 1559 świeżych próbek klinicznych (prenatalne badania przesiewowe) i 989 wybranych wstępnie zamrożonych próbek oznaczono w 4 różnych ośrodkach, porównując wyniki do wyników uzyskanych za pomocą innych dostępnych na rynku testów Rubella IgG. Probki z wynikiem wątpliwym oznaczono powtórnie trzecim dostępnym na rynku testem Rubella IgG.

10 próbek z wynikiem wątpliwym oznaczonych jednym z testów i 3 próbki które nie mogły zostać oznaczone ponownie wykluczono z końcowych obliczeń czułości i swoistości (7 próbek w ośrodku 1, 4 próbki w ośrodku 2 i 2 próbki w ośrodku 3).

Względna czułość i swoistość po odrzuceniu:

Ośrodek	N	Czułość względna (%)	Dolna granica ufności (%)	Swoistość względna (%)	Dolna granica ufności (%)
1	552	100 (514/514)	99.4	97.4 (37/38)	-
2	996	99.9 (977/978)	99.5	100 (18/18)	-
3	198	100 (120/120)	97.5	100 (78/78)	96.2
4	789	100 (20/20)	-	100 (769/769)	99.6

Ośrodek 1: z 17 próbek oznaczonych testem Elecsys Rubella IgG początkowo jako wątpliwie dodatnie, 9 oznaczono jako dodatnie za pomocą trzeciego testu Rubella IgG dostępnego na rynku, 6 próbek zostało oznaczonych jako graniczne, 1 próbka została uznana za ujemną a 1 próbka nie mogła być ponownie oznaczona.

Ośrodek 2: z 2 próbek oznaczonych testem Elecsys Rubella IgG początkowo jako wątpliwie ujemne, 1 za pomocą dostępnego na rynku trzeciego testu Rubella IgG oznaczona została jako dodatnia a 1 próbka oznaczona została jako ujemna.

Ośrodek 4: z 20 próbek oznaczonych testem Elecsys Rubella IgG początkowo jako wątpliwie dodatnie, 20 oznaczono jako dodatnie za pomocą trzeciego testu Rubella IgG dostępnego na rynku.

Literatura

- Edlich RF, Winters KL, Long WB 3rd, et al. Rubella and congenital rubella (German measles). J Long Term Eff Med Implants 2005;15:319-328.
- Best JM. Rubella. Semin Fetal Neonatal Med 2007;12:182-192.
- Duszak RS. Congenital rubella syndrome--major review. Optometry 2009;80:36-43.

- De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, et al. Rubella infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006;21:390-398.
- Tipples GA. Rubella diagnostic issues in Canada. J Infect Dis 2011;204(Suppl2):659-663.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Detection and Quantitation of Rubella IgG Antibody: Evaluation and Performance Criteria for Multiple Component Test Products, Specimen Handling, and Use of Test Products in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. NCCLS document I/LA6-A (ISBN) 1-56238-335-3. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 1997.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu dotyczącego bezpieczeństwa i działania można znaleźć tutaj:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
04618831190	04618831500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacje systemowe

Analizator **cobas e 411**: numer testu 550

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 106

Uwaga

Stężenie przeciwciał anti-Rubella IgM w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą zastosowanej metody oznaczania Rubella IgM.

Porównywanie wartości przeciwciał anti-Rubella IgM uzyskanych różnymi metodami mogłoby prowadzić do błędów w interpretacji wyników.

W związku z tym, wyniki przekazywane lekarzowi przez laboratorium powinny zawierać następujące zdanie:

"Poniższe wyniki uzyskano za pomocą oznaczenia testem Elecsys Rubella IgM. Wyniki uzyskane przy użyciu testów innych producentów nie są równoznaczne z wynikami uzyskanymi za pomocą tego testu."

Zastosowanie

Zestaw do jakościowego oznaczania in vitro stężenia przeciwciał IgM przeciwko wirusowi różyczki w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Wirus Rubella jest czynnikiem etiologicznym różyczki - częściej choroby wieku dziecięcego, przebiegającej z łagodną wysypką.^{1,2} Przenosi się ona w sposób kropelkowy poprzez drogi oddechowe.^{1,2,3,4} Zakażenie dziecka po urodzeniu przebiega zazwyczaj bez komplikacji.^{1,2}

Niemniej różyczka może być niebezpieczną chorobą, jeżeli zakażeniu ulegnie kobieta w ciąży, szczególnie w jej pierwszym trymestrze.^{1,2,3,4} Wirus różyczki przechodzi przez łożysko i może w ten sposób spowodować śmierć płodu lub jego poważne uszkodzenia, nazywane wspólnie zespołem różyczki wrodzonej (CRS).^{1,3} CRS może być przyczyną ślepoty, głuchoty, wrodzonej choroby serca i opóźnienia umysłowego.^{2,3,4}

Obecnie programy szczepień kobiet w wieku prokreacyjnym podatnych na zarażenie wirusem różyczki znacznie zredukowały ilość ostrych postaci choroby i występowania CRS.^{1,2,3,4}

Wykrywanie przeciwciał swoistych dla różyczki służy określeniu stanu odporności i jest pomocne w diagnozie ostrego zakażenia wirusem różyczki.⁴

Obecność przeciwciał IgG przeciw wirusowi różyczki wskazuje na wcześniejszą ekspozycję pacjenta na wirus - albo w wyniku szczepienia albo zarażenia wirusem i świadczy o odporności.⁵

Wykrycie przeciwciał IgM swoistych dla wirusa różyczki może wskazywać na ostre lub niedawne zakażenie tym wirusem.^{4,5} Serokonwersja przeciwciał swoistych dla wirusa różyczki lub znaczny wzrost miana przeciwciał IgG pomiędzy pierwszą, a drugą próbką potwierdza diagnozę ostrej postaci tej choroby.

Udowodniono możliwość zastąpienia w testach diagnostycznych antygeny prawdziwego wirusa różyczki rekombinowanymi cząstkami różyczkopodobnymi (RLP).

Zasada pomiaru

Zasada pomiaru μ -Capture Całkowity czas oznaczenia: 18 minut.

- 1. inkubacja: 10 μ L próbki jest automatycznie wstępnie rozcieńczane w stosunku 1:20 rozcieniaczalnikiem Diluent Universal. Do ludzkich przeciwciał IgM przeciw wirusowi różyczki zawartych w próbce dodaje się biotynylowane monoklonalne przeciwciała przeciw swoistym IgM i rekombinowany antygen swoisty dla wirusa różyczki w celu utworzenia kompleksu.

- 2. inkubacja: Po dodaniu znakowanych rutenem^{a)} przeciwciał swoistych dla wirusa różyczki i mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, powstały kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.
- Wyniki wyliczane są automatycznie przy użyciu oprogramowania Elecsys, poprzez porównanie sygnału elektrochemiluminescencyjnego próbki z wartością sygnału odczytu otrzymaną uprzednio poprzez kalibrację.

a) Tris(2,2'-bipyridylo)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikiem (M, R1, R2) jest oznakowany jako RUBIGM.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała anti-h IgM-Ab znakowane biotyną; rekombinowany antygen swoisty dla wirusa różyczki (szary korek), 1 butelka, 10 mL:
biotynylowane przeciwciało monoklonalne anti-h IgM (mysie) > 500 ng/mL, cząstki różyczkopodobne (RLP) ok. 0.1 U/mL; bufor fosforanowo-sodowy pH 7.7; konserwant.
- R2 Przeciwciała przeciw wirusowi różyczki~Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 10 mL:
przeciwciała przeciw wirusowi różyczki znakowane kompleksem rutenu > 400 ng/mL; bufor fosforanowo-sodowy pH 7.7; konserwant.

RUBIGM Cal1 Kalibrator ujemny 1 (biały korek), 2 fiołki x 1.0 mL:
Surowica ludzka ujemna dla przeciwciał IgM przeciw wirusowi różyczki; konserwant.

RUBIGM Cal2 Kalibrator dodatni 2 (czarny korek), 2 fiołki x 1.0 mL:
Anti-Rubella IgM ok. 700 U/mL (jednostki Roche) w buforze; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Przeznaczone wyłącznie do celów diagnostyki in vitro. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikiem. Wszelkie odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. Karta charakterystyki produktu dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:
3-jedno-chlorowodorek 2-metylo-2H-izotiazolu

EUH 208 Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS. Wszystkie produkty pochodzenia ludzkiego powinny być uważane za potencjalnie zakaźne.

Kalibrator ujemny (RUBIGM Cal1) został przygotowany wyłącznie z krwi dawców, u których indywidualne badania na obecność HBsAg i przeciwciał przeciwko HCV i HIV dały wynik ujemny.

Elecsys Rubella IgM

Kalibrator dodatni (RUBIGM Cal2): materiały pochodzenia ludzkiego zostały przebadane na obecność HIV i WZW typu C, z wynikiem ujemnym.

Metody zastosowane do tych badań zostały zatwierdzone przez FDA lub została potwierdzona ich zgodność z wytycznymi Dyrektywy Europejskiej 98/79/EC, Aneks II, Lista A.

Ze względu na to, że żaden test nie może wykluczyć ryzyka infekcji z absolutną pewnością, wszelkie materiały należy traktować z taką samą ostrożnością, jak próbki pobrane od pacjentów. W przypadku bezpośredniego kontaktu należy stosować się do wytycznych opracowanych przez odpowiednie działy służby zdrowia.^{6,7}

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki zawarte w zestawie są gotowe do użycia i kompatybilne z systemem.

Analizator **cobas e 411**: Kalibratory można pozostawiać na pokładzie analizatora jedynie podczas kalibracji w temp. 20-25 °C. Po użyciu należy je jak najszybciej zamknąć i przechowywać pionowo w temp. 2-8 °C.

Z powodu możliwości parowania nie należy wykonywać więcej niż 5 kalibracji przy użyciu jednego zestawu fiolek.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Jeżeli cała objętość kalibratora nie jest niezbędna do kalibracji w analizatorze, należy przelać odpowiednią ilość gotowego-do-użycia kalibratora do pustych fiolek zamykanych korkiem (fiolki CalSet Vials). Nakleić etykiety na te fiołki. Przechowywać do późniejszego użycia w temperaturze 2-8 °C.

Wykonać **tylko jedną** procedurę kalibracji na każdą porcję (aliquot).

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Uwaga: Zarówno etykieta na fiołce, jak i etykiety dodatkowe (jeśli są dostępne) zawierają 2 różne kody kreskowe. Kod kreskowy pomiędzy żółtymi oznakowaniami przeznaczony jest wyłącznie dla systemów **cobas 8000**. W wypadku pracy z systemem **cobas 8000**, należy przekręcić zakrętkę fiołki o 180° do pozycji prawidłowej, w której kod kreskowy może być odczytany przez system. Fiołkę należy umieścić w zwykły sposób.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność odczynników	
zamknięte przechowywać w temp. 2-8 °C:	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
w analizatorze	2 tyg. lub 12 tyg. jeśli przechowywany na przemian w analizatorze lub lodówce (do 84 godz.)

Stabilność kalibratorów	
nietwierane w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	8 tyg.
w cobas e 411 w temp. 20-25 °C	do 5 godzin
w analizatorach cobas e 601 i cobas e 602 w temp. 20-25 °C	tylko do jednokrotnego użycia

Kalibratory przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby zapobiec przedostawaniu się roztworu kalibratora do korka-zatyczki.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, heparynę sodową, K₂-EDTA, K₃-EDTA i cytrynian sodu.

Można używać osocza pobranego do próbek zawierających żel separujący.

Kryterium: Średni odzysk próbek dodatnich w granicach 80-120 % wartości surowicy.

W urządzeniach do pobierania próbek zawierających płynny antykoagulant występuje efekt rozcieńczenia, którego skutkiem jest obniżenie wartości (COI^b) pojedynczych próbek pacjenta. W celu zminimalizowania efektu rozcieńczenia konieczne jest całkowite napełnienie tego typu próbek zgodnie z instrukcją podaną przez producenta.

Materiał trwały 21 dni w temperaturze 2-8 °C, 3 dni w temp. 20-25 °C, 3 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Próbki można zamrażać 6. krotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Aby uniknąć błędnych odczytów, próbki nie powinny być poddawane zmianom będącym wynikiem działania substancji dodatkowych (biocydów, antyoksydantów lub substancji mających wpływ na pH próbki).

Próbki pulowane lub inny sztuczny materiał do badań mogą dawać różne rezultaty w różnych oznaczeniach, co w efekcie prowadzi do uzyskania rozbieżnych wyników.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z obecnością strąków oraz próbki rozmrożone.

Można używać próbek i kontroli stabilizowanych azydkiem (do 1 %).

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

b) COI = współczynnik odciążenia

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

- 2 x 6 etykiety na fiołki

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- [REF] 04618840190, PreciControl Rubella IgM, 8 x 1.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnika lub [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnika
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 pustych fiolek zamykanych korkiem
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**
- Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:
 - [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
 - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
 - [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
 - [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
 - [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
 - [REF] 11800507001, Clean-Liner
- Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:
 - [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
 - [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem

Elecsys Rubella IgM

- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
- [REF] 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Umieścić kalibratory w miejscu przeznaczonym na próbki.

Wszystkie informacje niezbędne do kalibracji testu są automatycznie wczytywane do analizatora.

Po przeprowadzeniu kalibracji kalibratory należy przechowywać w temperaturze 2-8 °C lub wyłączyć (analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**).

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec standardów firmy Roche. Wybrano jednostki umowne.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy przeprowadzić zawsze dla nowej serii odczynników używając RUBIGM Cal1, RUBIGM Cal2 oraz nowego odczynnika (nie później niż w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynników
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy
- częściej, jeżeli jest to wymagane przepisami

Zakres sygnałów elektrochemiluminescencji (zliczeń) dla kalibratorów:

Kalibrator ujemny (RUBIGM Cal1): 500-2700

Kalibrator dodatni (RUBIGM Cal2): 5500-30000

Kontrola jakości

Do kontroli jakości stosować PreciControl Rubella IgM.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Uwaga:

Wartości docelowe kontroli nie zawarte w kodzie kreskowym z przyczyn technicznych muszą być wprowadzane manualnie i są wyznaczane wyłącznie dla pojedynczego odczynnika i zestawu kontrolnego we

wszystkich analizatorach (oprócz analizatora **cobas e 602**). Aby upewnić się, że użyto poprawnych wartości, należy zawsze uwzględnić specyfikację dołączoną do odczynnika lub zestawu PreciControl.

W wypadku użycia nowej serii odczynników lub zestawu kontrolnego analizator będzie używał oryginalnych wartości zawartych w kodach kreskowych kontroli.

Wyliczenie

Analizator automatycznie wylicza wartość odcięcia dla RUBIGM Cal1 i RUBIGM Cal2. Wyniki próbek podawane są jako reaktywne lub niereaktywne jak również w postaci wskaźnika wartości odcięcia = COI (sygnał próbki/wartość odcięcia).

Interpretacja wyników

Wynik numeryczny	Komunikat wyniku	Interpretacja/ dalsze czynności
COI < 0.8	Niereaktywny	Ujemna dla przeciwciał anty-Rubella IgM
COI ≥ 0.8 do < 1.0	Graniczny	Próbkę należy oznaczyć ponownie. Jeżeli wyniki są cały czas wynikami granicznymi, należy pobrać drugą próbkę (np. w ciągu 1 tyg.) i powtórzyć oznaczenie.
COI ≥ 1.0	Reaktywny	Dotadnie dla przeciwciał anty-Rubella IgM.

Znaczny wzrost miana przeciwciał IgG przeciw wirusowi różyczki pomiędzy pierwszą a drugą próbką potwierdza diagnozę ostrej postaci tej choroby.

Wyniki powyżej punktu odcięcia nie odzwierciedlają całkowitej ilości przeciwciał w próbce.

Wyniki przeciwciał IgM przeciw wirusowi różyczki w danej próbce mogą różnić się przy oznaczaniu odczynnikami pochodzącymi od różnych producentów lub różniących się użytą metodą.

Ograniczenia - substancje interferujące

Wynik ujemny testu Rubella IgM, szczególnie gdy wynik testu Rubella IgG jest dodatni, nie wyklucza całkowicie możliwości ostrego zakażenia wirusem różyczki:

- Materiał od pacjentów pobrany we wczesnej, ostrej fazie zakażenia może nie zawierać dającej się wykryć ilości przeciwciał IgM przeciw wirusowi różyczki.
- Odpowiedź immunologiczna po zakażeniu wirusem różyczki znacznie się różni. Zazwyczaj w późnej fazie ostrego zakażenia przy oznaczeniach testem Elecsys Rubella IgM wyniki mogą być niereaktywne.

Wykrycie przeciwciał IgM przeciw wirusowi różyczki w pojedynczej próbce nie wystarcza do postawienia diagnozy ostrego zakażenia. Podwyższony poziom przeciwciał IgM zarówno po naturalnym zakażeniu jak i po szczepieniu może utrzymywać się przez różny okres czasu. Dla postawienia diagnozy należy przeprowadzić dalsze testy lub ich kombinacje. Diagnoza ostrego zakażenia wirusem różyczki może być potwierdzona znacznym wzrostem miana przeciwciał IgG przeciwko wirusowi różyczki pomiędzy pierwszą a drugą próbką.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, pacjentów poddanych terapii immunosupresyjnej lub pacjentów, u których istnieją inne czynniki obniżające odporność wyniki powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.

Próbki od noworodków, krew pępowinowa, próbki od pacjentów przed przeszczepem lub płyny z jam ciała inne niż surowica lub osocze, takie jak mocz, ślina lub płyn owodniowy, nie były sprawdzane.

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczkę (bilirubina ≤ 428 µmol/L lub ≤ 25 mg/dL), hemoliza (Hb ≤ 1.49 mmol/L lub ≤ 2.4 g/dL), lipemia (Intralipid ≤ 2000 mg/dL) i biotyna (≤ 205 nmol/L lub ≤ 50 ng/mL) i albumina ≤ 7 g/dL.

Kryterium: Odzysk próbek dodatnich ± 20 % wartości początkowej.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 6210 IU/mL.

Nie wykazano wyników fałszywie ujemnych w teście Elecsys Rubella IgM spowodowanych efektem "nadmiaru antygenu".

Przeprowadzono testy in vitro z 18 najczęściej przepisywanymi lekami oraz kwasem foliowym. Nie stwierdzono interferencji.

Jak w wielu testach typu "μ-capture" obserwuje się interferencję ze strony nieswoistych IgM ludzkich. Wzrost poziomu nieswoistych ludzkich IgM może spowodować zmniejszenie odzysku w próbkach oznaczonych w teście Elecsys Rubella IgM jako dodatnie.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, surowice ludzkie oraz próbki kontrolne (powtarzalność $n = 21$, precyzja pośrednia $n = 10$); precyzja całkowita w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170 określona została zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (EP5-A) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 razy dziennie przez 10 dni ($n = 60$). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średni COI	OS COI	WZ %	Średni COI	OS COI	WZ %
HS ^{c)} , ujemna	0.198	0.005	2.4	0.20	0.006	3.0
HS, słabo dodatnia	1.29	0.016	1.2	1.31	0.024	1.9
HS, dodatnia	3.57	0.037	1.0	6.69	0.271	4.1
PC ^{d)} Rubella IgM 1	0.175	0.003	1.8	0.20	0.008	4.1
PC Rubella IgM 2	1.98	0.036	1.8	1.95	0.080	4.1

c) HS = surowica ludzka

d) PC = PreciControl

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średni COI	OS COI	WZ %	Średni COI	OS COI	WZ %
HS, ujemna	0.184	0.004	1.9	0.183	0.017	9.5
HS, słabo dodatnia	1.06	0.011	1.0	1.00	0.027	2.7
HS, dodatnia	4.12	0.049	1.2	3.96	0.108	2.7
PC Rubella IgM 1	0.211	0.003	1.6	0.180	0.020	10.9
PC Rubella IgM 2	1.52	0.033	2.2	1.59	0.053	3.4

Swoistość analityczna

392 próbek zawierających substancje potencjalnie interferujące oznaczono testem Elecsys Rubella IgM oraz dostępnymi na rynku testami porównawczymi dotyczącymi próbek:

- zawierających przeciwciała IgM przeciw HAV, HBcAg, CMV*, EBV, HSV, Parvo B19*, VZV, Toksoplazma gondii, śwince i odrze
- dodatnich dla HIV (wczesna infekcja), HCV (wczesna infekcja), krętka błędnego, rzeżączki i Chlamydia
- zawierających autoprzeciwciała (AMA, ANA*, SMA*) oraz podwyższone miano czynnika reumatoidalnego*
- po szczepieniu przeciwko HBV i grypie

Wyniki dodatnie lub graniczne zweryfikowano testem na awidność Rubella IgG albo będącym w sprzedaży trzecim testem Rubella IgM. Testem Elecsys Rubella IgM oznaczono 8 wyników fałszywie dodatnich i 5 granicznych. Swoistość ($COI \geq 0.8$) w tej grupie określono na 96.7% i 98.0% ($COI \geq 1.0$). Dolną granicę przedziału ufności określono na 94.8% ($COI \geq 0.8$) i 96.4% ($COI \geq 1.0$).

*CMV IgM: 1 wynik fałszywie dodatni i 1 graniczny na 29 próbek, Parvo B19 IgM: 2 wyniki graniczne na 30 próbek; pacjenci z autoprzeciwciałami: ANA: 2 wyniki fałszywie dodatnie i 2 graniczne na 47 próbek; SMA: 1 wynik fałszywie dodatni na 12 próbek; RF: 4 wyniki fałszywie dodatnie na 58 próbek.

Czułość kliniczna

Ostre zakażenie wirusem różyczki

Na 109 próbek pochodzących od pacjentów we wczesnej fazie ostrego zakażenia wirusem różyczki (< 30 dni od wystąpienia objawów) badanych w dwóch ośrodkach, 87 próbek oznaczono testem Elecsys Rubella IgM jako dodatnie. 4 próbki jako graniczne (reaktywne) i 18 próbek jako ujemne.

Czułość we wczesnych zakażeniach wirusem różyczki (< 30 dni)

Ośrodek	N	Czułość Elecsys Rubella IgM (%) COI ≥ 0.8	Czułość Testy porównawcze Rubella IgM (%)
1	84	80 % (67/84)	85 % (71/84)
2	25	96 % (24/25)	96 % (24/25)

Po oznaczeniu 17 próbek pobranych w czasie późnej ostrej fazy (≥ 30 dni), 6 próbek oznaczono testem Elecsys Rubella IgM jako dodatnie, 1 próbkę jako graniczną (reaktywną) i 10 próbek jako ujemne.

Czułość w późnych zakażeniach wirusem różyczki (≥ 30 dni)

Ośrodek	N	Czułość Elecsys Rubella IgM Liczba próbek wykrytych/ oznaczonych COI ≥ 0.8	Czułość Porównanie testów Rubella IgM Liczba próbek wykrytych/ oznaczonych
1	14	6/14	10/14
2	3	1/3	3/3

Przetrwala obecność IgM po zakażeniu wirusem różyczki

Po oznaczeniu 91 próbek od zarażonych wcześniej ciężarnych kobiet, gdzie wykluczono ostrą infekcję w czasie krwawienia, 66 próbek oznaczono testem Elecsys Rubella IgM jako ujemne, 10 jako graniczne (reaktywne) i 15 jako dodatnie.

Szczepienie przeciw różyczce

Od 67 szczepionych przeciw różyczce osób pobrano 265 próbek; przeciwciała IgM przeciw wirusowi różyczki wykryto testem Elecsys Rubella IgM po 60-90 dniach.

Swoistość kliniczna

Wstępnie wybrane próbki ujemne

W 311 wstępnie wybranych próbkach nie zawierających IgM przeciw wirusowi różyczki, testem Elecsys Rubella IgM oznaczono 2 próbki jako wątpliwie dodatnie i 3 jako graniczne.

Próbki rutynowe (prenatalne badania przesiewowe)

Ogółem 1556 świeżych próbek klinicznych (prenatalne badania przesiewowe) oznaczono w 2 różnych ośrodkach w porównaniu z dostępnymi na rynku testami Rubella IgM. Próbki reaktywne lub graniczne zostały oznaczone ponownie trzecim dostępnym na rynku testem Rubella IgM w ośrodku 1 i ośrodku 2 oraz dodatkowo testem na awidność Rubella IgG w ośrodku 2.

Swoistość względna po rozstrzygnięciu

Ośrodek	N	Swoistość relatywna (%) COI < 0.8	Dolna granica ufności (%)
1	557	98.74 (547/554)	97.65
2	999	98.99 (983/993)	98.30

Ośrodek 1: 7 próbek oznaczonych testem Elecsys Rubella IgM jako dodatnie lub graniczne, oznaczono testem porównawczym jako ujemne. 3

Elecsys Rubella IgM

próbki oznaczono jako reaktywne wszystkimi testami porównawczymi pomimo braku objawów związanych z różyczką i w związku z tym wyłączonych z obliczeń swoistości.

Ośrodek 2: Z 16 próbek oznaczonych testem Elecsys Rubella IgM jako dodatnie lub graniczne, w 10 wykluczono testem awidności Rubella IgG ostre zakażenie wirusem różyczki (indeks > 60 %). 3 próbki oznaczone testem awidności Rubella IgG jako niejednoznaczne, oraz 3 próbki których nie można było dalej oznaczać wykluczono z obliczeń swoistości.

Literatura







- 1 Edlich RF, Winters KL, Long WB 3rd, et al. Rubella and congenital rubella (German measles). J Long Term Eff Med Implants 2005;15:319-328.
- 2 Best JM. Rubella. Semin Fetal Neonatal Med 2007;12:182-192.
- 3 Duszak RS. Congenital rubella syndrome--major review. Optometry 2009;80:36-43.
- 4 De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, et al. Rubella infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006;21:390-398.
- 5 Tipples GA. Rubella diagnostic issues in Canada. J Infect Dis 2011;204(Suppl2):659-663.
- 6 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 7 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Symbole


Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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



REF			SYSTEM
08791686190	08791686500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 2120

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 499

Uwaga

Stężenie białka tPSA w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą zastosowanej metody. Nie można porównywać wartości tPSA uzyskanych różnymi metodami, gdyż mogłoby to prowadzić do błędów w interpretacji wyników. W przypadku zmiany metody oznaczania tPSA w trakcie trwania terapii należy zastosować oznaczenia równoległe przy użyciu obu metod.

Zastosowanie

Niniejszy test jest metodą ilościowego oznaczania całkowitego (wolnego i związanego) antygenu gruczołu krokowego (tPSA) w surowicy ludzkiej i osoczu. Metoda przeznaczona jest do oznaczania całkowitego PSA w połączeniu z badaniem przez odbytu (DRE) jako wspomaganie wykrycia nowotworu gruczołu krokowego u mężczyzn powyżej 50 roku życia. Dla wykrycia nowotworu niezbędna jest biopsja gruczołu krokowego. Kolejnym wskazaniem do przeprowadzenia testu jest oznaczanie tPSA podczas leczenia u pacjentów z nowotworami.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach **cobas e**.

Podsumowanie

Antygen gruczołu krokowego (PSA) jest glikoproteiną (masa cząsteczkowa 30000-34000 daltonów) o podobnej strukturze do białek z rodziny kallikrein znajdujących się w gruczołach. Spełnia funkcję proteiny serynowej.¹

Aktywność proteolityczną PSA we krwi hamuje nieodwracalne tworzenie się kompleksów z inhibitorami proteazy, takich jak alfa-1-antychymotrypsyna (ACT) oraz alfa-2-makroglobulina.^{2,3} Oprócz tych kompleksów, około 10-30 % PSA obecnego we krwi występuje w postaci wolnej, lecz nieaktywnej proteolitycznie.³

Badania sekcyjne wykazują, że występowanie raka prostaty jest stosunkowo częste. Wśród mężczyzn w wieku 70-79 lat częstotliwość ta wynosi 36-51 %. Większość z tych raków przebiega bezobjawowo, tzn. niezauważalnie i w sposób relatywnie łagodny.⁴ Jeśli po oznaczeniu PSA okazuje się, że wyniki uległy podwyższeniu, to podczas podejmowania decyzji w sprawie dalszego postępowania należy wziąć pod uwagę możliwość łagodnego przebiegu schorzenia. Niemniej okazało się, że badania przesiewowe w kierunku PSA spowodowały zmniejszenie związanej z rakiem prostaty śmiertelności.⁵ W celu udoskonalenia dokładności predykcyjnej oznaczeń PSA proponuje się różne metody.⁶

Ponieważ PSA występuje również w gruczołach cewki moczowej oraz odbytu, w gruczołach piersiowych oraz w przypadku nowotworu piersi, jego niskie stężenie można również wykryć u kobiet. PSA może być wykrywane nawet po całkowitym usunięciu gruczołu krokowego.

Oznaczenia PSA wykorzystywane są głównie w monitorowaniu progresji choroby oraz skuteczności leczenia u pacjentów z nowotworem gruczołu krokowego lub poddanych terapii hormonalnej.^{7,8}

Szybkość obniżania się stężenia PSA do poziomu niewykrywalnego po radioterapii, terapii hormonalnej lub całkowitemu chirurgicznemu usunięciu gruczołu krokowego pozwala ocenić skuteczność leczenia.⁸

Zapalenie lub uraz gruczołu krokowego (np. w przypadku zatrzymania moczu lub w wyniku badania przez odbytnicę, cytoskopii, kolonoskopii, biopsji cewkowej, zabiegów laserowych lub ergometrii) może spowodować wzrost stężenia PSA o różnym natężeniu i czasie trwania.

Dwa przeciwciała monoklonalne użyte w teście Elecsys total PSA rozpoznają niezwiązane PSA i PSA-ACT na zasadzie równomolarniej w zakresie 10-50 % stosunku wolnego PSA do całkowitego PSA będącego wskaźnikiem wolnego PSA, co znajduje potwierdzenie w praktyce klinicznej.⁹

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 18 minut.

1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się 20 µL próbki, biotynylowane przeciwciało monoklonalne swoiste dla PSA oraz przeciwciało monoklonalne swoiste dla PSA znakowane kompleksem rutenu.^{a)}
2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnezu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris (2,2'-bipyridyl)ruten(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki – roztwory robocze

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako tPSA.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała przeciwko PSA znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anti-PSA (mysie) 1.5 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L; pH 6.0; konserwant
- R2 Przeciwciała przeciwko PSA znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Monoklonalne przeciwciała (mysie) anti-PSA, znakowane kompleksem rutenu 1.0 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 6.0; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Przeznaczone wyłącznie do celów diagnostyki in vitro. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami. Wszelkie odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. Karta charakterystyki produktu dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

3-jedno-chlorowodorek 2-metylo-2H-izotiazolu

EUH 208 Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczytnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać w pozycji pionowej tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierany w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
w cobas e 411 i cobas e 601	8 tyg.
w analizatorze cobas e 602	4 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Można używać osocza pobranego do próbek zawierających żel separujący.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.9-1.1 + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 24 godziny w temperaturze 20-25 °C, 5 dni w temperaturze 2-8 °C, 24 tyg. w temperaturze -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- [REF] 08838534190, total PSA CalSet II, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, do sporządzenia 4 x 3.0 mL lub [REF] 11731416190, PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub rozcieńczalnik do próbek [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjna
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem

- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
 - [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
 - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M
- Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda Elecsys total PSA została wystandaryzowana wobec Stanford Reference Standard WHO 96/670 (90 % PSA-ACT + 10 % wolnej formy PSA).¹⁰

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 12 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy zastosować PreciControl Tumor Marker lub PreciControl Universal. Zastosowanie PreciControl Universal w niniejszym teście nie zostało zautomatyzowane. W celu uzyskania informacji dotyczących jego obsługi, należy odnieść się do właściwej ulotki metodycznej PreciControl

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki (wyrażone w ng/mL lub µg/L).

Ograniczenia – substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczkę (bilirubina < 1112 µmol/L lub < 65 mg/dL), hemoliza (Hb < 1.4 mmol/L lub < 2.2 g/dL), lipemia (Intralipid < 1500 mg/dL) i biotyna < 4912 nmol/L lub < 1200 ng/mL.

Kryterium: Odzysk ± 0.1 ng/mL wartości początkowej ≤ 1 ng/mL i ± 10 % wartości początkowej > 1 ng/mL.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 1500 IU/mL.

Nie występuje efekt nadmiaru antygenu przy stężeniach tPSA do 17000 ng/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 28 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

W rzadkich przypadkach mogą występować izoformy PSA, które można oznaczyć innymi testami na obecność PSA. Informacje takie zawarte są w niektórych testach do oznaczania PSA pochodzących od różnych producentów.^{11,12,13}

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

0.006-100 ng/mL (wyznaczony przez granicę próby ślepej oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy próby ślepej podaje się jako < 0.006 ng/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 100 ng/mL (lub do 5000 ng/mL dla 50. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 0.006 ng/mL

Granica wykrywalności = 0.010 ng/mL

Granica oznaczalności = 0.014 ng/mL

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z n ≥ 60 pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności to najniższe stężenie oznaczanej substancji, jakie może być powtarzalnie zmierzone z precyzją pośrednią wyrażoną WZ ≤ 20 %.

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu tPSA powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:50 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 2 ng/mL.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

Wartości oczekiwane u zdrowych mężczyzn

a) Badania testem Elecsys total PSA przeprowadzone w dwóch centrach klinicznych w Holandii i Niemczech na surowicach od 244 zdrowych mężczyzn w różnych grupach wiekowych dały następujące wyniki:

Wiek (lata)	N	tPSA (ng/mL)	
		Mediana	95. percentyl
< 40	45	0.57	1.4
40-49	42	0.59	2.0
50-59	107	0.75	3.1
60-69	41	1.65	4.1
≥ 70	9	1.73	4.4

b) Rozkład wyników tPSA wyznaczono w grupie 395 zdrowych mężczyzn w wieku 50-94 lata (badania przeprowadzono w USA).

Poniższa tabela przedstawia wyniki tPSA uzyskane na analizatorze Elecsys 2010.

Wiek (lata)	N	tPSA (ng/mL)	
		Mediana	95. percentyl
50-59	154	0.81	3.89
60-69	131	0.95	5.40
≥ 70	110	1.11	6.22

Wartości tPSA w wykryciu nowotworu gruczołu krokowego

Badanie przeprowadzone w wielu laboratoriach miało na celu pokazanie skuteczności testu Elecsys total PSA stosowanego w połączeniu z badaniem przez odbyty (DRE) jako wspomaganie wykrycia nowotworu gruczołu krokowego u mężczyzn w wieku powyżej 50 lat.

W badaniu wzięło udział 1121 mężczyzn w wieku co najmniej 50 lat. Średnia wieku badanej grupy wynosiła 66.4 lata (95 % przedział ufności = 65.9 do 66.8 lat).

Rozkład wartości tPSA według wyników biopsji i badania przez odbyty

Wyniki biopsji prostaty: łagodne

Wynik badania przez odbyty	N	tPSA (ng/mL)		
		Mediana	Minimum	Maksimum
Prawidłowa	375	5.8	0.4	75.8
Patologiczna	355	4.9	0.3	29.6
Ogółem	730	5.4	0.3	75.8

Wyniki biopsji prostaty: złośliwe

Wynik badania przez odbyty	N	tPSA (ng/mL)		
		Mediana	Minimum	Maksimum
Prawidłowa	146	7.2	2.5	122.1
Patologiczna	245	7.8	0.5	778.5
Ogółem	391	7.4	0.5	778.5

Przydatność tPSA w wykrywaniu nowotworu gruczołu krokowego

Jak pokazuje poniższa tabela wśród 1121 mężczyzn u 391 (34.9 %) nowotwór gruczołu krokowego wykryto w wyniku biopsji. Wynik badania palpacyjnego (DRE) wskazujący na nowotwór odnotowano u 245 (62.7 %) z 391 pacjentów z nowotworem gruczołu krokowego, podczas gdy stężenie tPSA przekraczające 4 ng/mL wykryto u 336 (85.9 %) osób przebadanych przy pomocy analizatora Elecsys 2010. Z 391 mężczyzn z rozpoznany nowotworem u 379 (96.9 %) wystąpił nieprawidłowy wynik badania przez odbyty lub stężenie tPSA powyżej 4.0 ng/mL.

Dodatnia wartość predykcyjna dla testu Elecsys total PSA na analizatorze Elecsys 2010 wyniosła 0.390 przy punkcie odcięcia 4.0 ng/mL (wynik biopsji wskazujący na nowotwór złośliwy + tPSA > 4.0 ng/mL: n = 336 / tPSA > 4.0 ng/mL: n = 862).

Wyniki badania przez odbyty i tPSA odniesiono do przypadków nowotworu gruczołu krokowego wykrytych w wyniku biopsji w grupie:

1121 mężczyzn w wieku co najmniej 50 lat skierowanych do urologa na badanie

Elecsys total PSA

	Ogółem	DRE+b)	PSA+c)	PSA+ lub DRE+	PSA+ oraz DRE+	PSA+ i DRE-d)	PSA- i DRE+e)
Całkowita liczba	1121	600	862	1037	425	437	175
Ilość biopsji prostaty wskazujących na nowotwór złośliwy	391	245	336	379	202	134	43
% biopsji dodatnich	34.9	40.8	39.0	36.5	47.5	30.7	24.6

b) nieprawidłowe DRE

c) wartość tPSA > 4 ng/mL

d) prawidłowe DRE

e) wartość tPSA < 4 ng/mL

Analizę wartości tPSA przeprowadzono z użyciem analizatora Elecsys 2010.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, porcję surowicy ludzkiej oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) z CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	0.021	0.001	6.9	0.002	11.6
Surowica ludzka 2	0.739	0.016	2.2	0.022	2.9
Surowica ludzka 3	4.09	0.086	2.1	0.112	2.7
Surowica ludzka 4	10.9	0.166	1.5	0.241	2.2
Surowica ludzka 5	51.2	1.26	2.5	1.53	3.0
Surowica ludzka 6	87.0	1.66	1.9	2.51	2.9
Surowica ludzka 7	92.9	3.03	3.3	3.59	3.9
PreciControl TM [®] 1	3.91	0.081	2.1	0.123	3.1
PreciControl TM2	35.6	0.660	1.9	1.01	2.8
PreciControl U [®] 1	1.00	0.019	1.9	0.029	2.9
PreciControl U2	41.2	0.765	1.9	1.20	2.9

f) TM = Tumor Marker

g) U = Universal

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	0.021	0.0008	4.0	0.001	6.8
Surowica ludzka 2	0.750	0.013	1.7	0.016	2.2
Surowica ludzka 3	4.06	0.065	1.6	0.088	2.2
Surowica ludzka 4	10.7	0.089	0.8	0.211	2.0
Surowica ludzka 5	50.5	0.460	0.9	0.905	1.8
Surowica ludzka 6	87.4	0.803	0.9	1.64	1.9
Surowica ludzka 7	93.9	3.56	3.8	3.88	4.1

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia ng/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/mL	WZ %	OS ng/mL	WZ %
PreciControl TM [®] 1	3.99	0.045	1.1	0.080	2.0
PreciControl TM2	35.8	0.351	1.0	0.693	1.9
PreciControl U [®] 1	0.977	0.010	1.1	0.019	1.9
PreciControl U2	39.7	0.388	1.0	0.800	2.0

Porównanie metod

Porównanie testu Elecsys total PSA, [REF] 08791686190 (analizator **cobas e 601**; y) z testem Elecsys total PSA, [REF] 04641655190 (analizator **cobas e 601**; x) z użyciem próbek ludzkich dało następujące zależności:

Liczba oznaczonych próbek: 189

Passing/Bablok¹⁴

Regresja liniowa

$y = 0.97x + 0.005$

$y = 0.96x + 0.107$

$r = 0.995$

$r = 1.000$

Stężenia w próbkach wahały się w granicach pomiędzy 0.007 i 98.0 ng/mL.

Swoistość analityczna

Dla użytych przeciwciał monoklonalnych określono następujące reakcje krzyżowe:

PAP i ACT: brak; PSA i PSA-ACT rozpoznano na zasadzie równomolarnej.¹⁵

Literatura

- Henttu P, Vihko P. Prostate-specific Antigen and Human Glandular Kallikrein: Two Kallikreins of the Human Prostate. *Ann Med* 1994;26:157-164.
- Tewari PC, Bluestein BI. Multiple forms of prostate specific antigen and the influences of immunoassay design on their measurement in patient serum. *J Clin Ligand Assay*, 18 1995;3:186-196.
- Balk SP, Yoo-Joung K, Bublely GJ. Biology of Prostate-Specific Antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-391.
- Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer* 2015;137:2795-2802
- Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384:2027-2035.
- Louie KA, Seigneurin A, Cathcart P, et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis *Ann Oncol* 2015;26(5):848-864.
- Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1566-1572.
- Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Serum PSA after anatomical radical prostatectomy. The Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 1993;20:713-725.
- Roddam AW, Rimmer J, Nickerson C, et al. Prostate-specific antigen: bias and molarity of commercial assays for PSA in use in England. *Ann Clin Biochem* 2006;43:35-48.
- WHO Technical Report Series, No. 904, 2002.
- Van Duijnhoven HLP, Perquieriaz NCV, van Zon JPHM, et al. Large discrepancy between prostate specific antigen results from different assays during longitudinal follow-up of a prostate cancer patient. *Clin Chem* 1996;42:637-641.
- Wiens FH. The "Correct" PSA Concentration. *Clin Chem* 1996;42:1882-1885.

Elecsys total PSA







- 13 Cohen RJ, Haffejee Z, Steele GS, et al. Advanced Prostate Cancer With Normal Serum Prostate-Specific Antigen Values. Arch Pathol Lab Med 1994;118:1123-1126.
- 14 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.
- 15 Fornara and Semjonow. PSA:Der Weg zum Befund, W. Zuckschwerdt Verlag, ISBN 3-88603 2002;790-798.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcji lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Symbole


Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny



Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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



REF			SYSTEM
04618815190	04618815500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski**Informacje systemowe**

Analizator **cobas e 411**: numer testu 520

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: numer kodu aplikacji 98

Uwaga

Stężenie przeciwciał anti-Toxo IgG w próbce może różnić się w zależności od stosowanej metody. Uzyskany wynik musi zawsze być opatrzony informacją dotyczącą metody oznaczania IgG przeciw Toksoplazmie. Porównywanie wartości przeciwciał anti-Toxo IgG uzyskanych różnymi metodami mogłoby prowadzić do błędów w interpretacji wyników.

W związku z tym, wyniki przekazywane lekarzowi z laboratorium powinny zawierać następujące zdanie: "Poniższe wyniki uzyskano za pomocą oznaczenia testem Elecsys Toxo IgG. Wyniki uzyskane przy użyciu testów innych producentów nie są równoznaczne z wynikami uzyskanymi za pomocą tego testu."

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania *in vitro* stężenia przeciwciał IgG przeciwko *Toxoplasma gondii* w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Toksoplazmoza jest występującym relatywnie często zarażeniem spowodowanym przez pasożytniczego pierwotniaka *Toxoplasma gondii*.

Do zarażenia dochodzi zazwyczaj po spożyciu pokarmu lub wody zanieczyszczonych dojrzałymi oocystami roznoszonymi przez koty lub niedogotowanego mięsa zawierającego cysty.^{1,2,3,4} Do zarażenia może dojść także w czasie ciąży, jeśli kobieta została zarażona w trakcie ciąży lub bezpośrednio przed nią lub w przypadku przeszczepu organów czy transfuzji krwi pochodzących od zarażonego dawcy.⁴

Początkowo ostre zarażenie przebiega bez wyraźnych objawów klinicznych lub nawet subklinicznie i przechodzi w dożywniową postać utajoną.^{3,4} Do zaostrenia postaci utajonej toksoplazmozy dochodzi w wyniku immunosupresji (np. biorcy organów po przeszczepach, chorzy na choroby nowotworowe czy AIDS) czemu towarzyszy duża zachorowalność i śmiertelność.^{3,4} Reaktywacja choroby u osób z obniżoną odpornością prowadzi często do uszkodzenia mózgu, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym obniżeniem odporności z powodu HIV.^{3,4,5}

Zarażenie pierwotne Toksoplazmą w trakcie ciąży może prowadzić do uszkodzeń płodu, ponieważ pasożyt przechodzi przez łożysko.^{3,6} Większość noworodków z wrodzoną toksoplazmą nie wykazuje objawów klinicznych w momencie porodu, ale później mogą rozwinąć się u nich ciężkie powikłania, takie jak opóźnienie rozwoju umysłowego i psychomotorycznego, uszkodzenie siatkówki lub utrata słuchu.^{3,6,7,8} Współczynnik zarażeń płodów wzrasta z wiekiem ciąży, ale zagrożenie ciężkimi powikłaniami klinicznymi jest wyższe gdy do zarażenia ciężarnej dojdzie we wczesnym okresie ciąży.^{3,6,7,8}

Wczesna terapia lekowa w ostrym zarażeniu w trakcie ciąży może zapobiec wrodzonym uszkodzeniom płodu lub przynajmniej złagodzić nasilenie objawów klinicznych.^{6,7}

Diagnoza zarażenia Toksoplazmą stawiana jest najczęściej po wykryciu swoistych przeciwciał IgG i IgM przeciwko *T. gondii*.^{3,4,9}

Oznaczenie przeciwciał IgG przeciw Toksoplazmie służy do ustalenia statusu serologicznego zarażenia *T. gondii*, a obecność tych przeciwciał wskazuje, czy zarażenie znajduje się w stanie utajonym, czy ostrym.^{4,9}

Wykrycie przeciwciał IgM przeciw Toksoplazmie może wskazywać na ostre lub niedawne zarażenie Toksoplazmą.^{3,4,9}

Diagnoza ostrego, nabytego zarażenia w trakcie ciąży stawiana jest na podstawie serokonwersji lub znacznego wzrostu miana przeciwciał (IgG i/lub IgM) w kolejnych próbkach.^{8,9}

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas trwania testu: 18 minut.

1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się 10 µL próbki, biotylowany rekombinowany antygen swoisty dla *T. gondii* oraz rekombinowany antygen swoisty dla *T. gondii* znakowany kompleksem rutenu^{a)})
2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukując reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-kompleks (Ru(bpy)₃)³⁺

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami (M, R1, R2) jest oznakowany jako TOXIGG.

M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:

Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.

R1 Antygen Toksoplazmy znakowany biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 9 mL:

Biotylowany antygen swoisty *T. gondii* (rekombinowany, *E. coli*), > 400 µg/L, bufor TRIS 50 mmol/L, pH 7.5; konserwant.

R2 Antygen Toksoplazmy znakowany Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 pojemnik, 9 mL:

Antygen swoisty *T. gondii* (rekombinowany, *E. coli*) znakowany kompleksem rutenu, > 400 µg/L, bufor TRIS 50 mmol/L, pH 7.5; konserwant.

TOXIGG Cal1 Kalibrator ujemny 1 (biały korek), 2 fiołki x 1.0 mL:

Surowica ludzka ujemna dla przeciwciał IgG przeciwko toksoplazmie; bufor; konserwant.

TOXIGG Cal2 Kalibrator dodatni 2 (czarny korek), 2 fiołki x 1.0 mL:

Surowica ludzka, dodatnia dla przeciwciał IgG przeciwko toksoplazmie (około 100 IU/mL); bufor; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Przeznaczone wyłącznie do celów diagnostyki *in vitro*. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami. Wszelkie odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. Karta charakterystyki produktu dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Wszystkie produkty pochodzenia ludzkiego powinny być uważane za potencjalnie zakaźne.

Kalibratory (TOXIGG Cal1, TOXIGG Cal2) przygotowano wyłącznie z krwi dawców, u których osobne badania na obecność HBsAg i przeciwciał przeciwko wirusom HCV i HIV dały wynik ujemny.

Surowica zawierająca przeciwciała IgG przeciwko toksoplazmie (TOXIGG Cal2) została wysterylizowana metodą filtracji.

Metody zastosowane do tych badań zostały zatwierdzone przez FDA lub została potwierdzona ich zgodność z wytycznymi Dyrektywy Europejskiej 98/79/EC, Aneks II, Lista A.

Ze względu na to, że żaden test nie może wykluczyć ryzyka infekcji z absolutną pewnością, wszelkie materiały należy traktować z taką samą ostrożnością, jak próbki pobrane od pacjentów. W przypadku bezpośredniego kontaktu należy stosować się do wytycznych opracowanych przez odpowiednie działy służby zdrowia.^{10,11}

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki zawarte w zestawie są gotowe do użycia i kompatybilne z systemem.

Analizator **cobas e 411**: Kalibratory można pozostawiać na pokładzie analizatora jedynie podczas kalibracji w temp. 20-25 °C. Po użyciu należy je jak najszybciej zamknąć i przechowywać pionowo w temp. 2-8 °C.

Z powodu możliwości parowania przy użyciu jednego zestawu butelek nie należy wykonywać więcej niż 5 kalibracji.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Jeżeli cała objętość kalibratora nie jest niezbędna do kalibracji w analizatorze, należy przelać równe porcje gotowego do użycia kalibratora do pustych butelek (CalSet Vials) zamykanych korkiem zatrzaskowym. Na te dodatkowe butelki należy nakleić dostarczone etykiety. Porcje przechowywać do późniejszego użycia w temperaturze 2-8 °C.

Wykonać **tylko jedną** procedurę kalibracji na każdą porcję (aliquot).

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Należy pamiętać, że w przypadku analizatorów **cobas e 602**: Zarówno etykieta na fiolce, jak i etykiety dodatkowe (jeśli są dostępne) zawierają 2 różne kody kreskowe. Korek fiolki należy przekręcić o 180° do pozycji prawidłowej, w której znajdujący się pomiędzy żółtymi oznakowaniami kod kreskowy może być odczytany przez system. Fiolkę należy umieścić w analizatorze w zwykły sposób.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

<i>Stabilność odczynników</i>	
nieotwarte w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tygodni
w analizatorach	2 tygodnie lub 12 tygodni, jeśli przechowywane na przemian w lodówce lub w analizatorach (do 84 godzin)

<i>Stabilność kalibratorów</i>	
nieotwarte w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	8 tygodni
w analizatorze cobas e 411 w temp. 20-25 °C	do 5 godzin
w analizatorach cobas e 601 i cobas e 602 w temp. 20-25 °C	tylko do jednokrotnego użycia

Kalibratory przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby zapobiec przedostawaniu się roztworu kalibratora do korka-zatyczki.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Można używać próbek pobranych od żywych pacjentów, dawców krwi lub poszczególnych dawców narządów, tkanek lub komórek, w tym próbek pobranych od dawców, u których nie ustała praca serca. Działanie testu w odniesieniu do próbek krwi pobranych od zmarłych (próbki pobrane pośmiertnie, po zatrzymaniu pracy serca) ustalono zgodnie z zaleceniem Instytutu Paula-Ehrlicha¹² z użyciem próbek pobranych w ciągu 24 godzin od momentu śmierci.¹³ Nie zaobserwowano różnic jakościowych pomiędzy czystymi (niereaktywnymi) lub wzbogaconymi (reaktywnymi) próbkami pobranymi pośmiertnie w porównaniu do próbek od żywych dawców.

Kryterium: Średnia wartość w próbkach pobranych pośmiertnie w porównaniu z próbkami pobranymi od żywych dawców przy odzysku w granicach 75-125 %.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA, K₃-EDTA i cytrynian sodu.

Kryterium: Średni odzysk próbek dodatnich w granicach 80-120 % wartości surowicy.

Stabilność:

Dla próbek pochodzących od osób żywych i dawców, u których nie ustała praca serca: Materiał trwały 3 dni w temperaturze 20-25 °C, 21 dni w temperaturze 2-8 °C, 3 miesiące w temperaturze -20 °C (± 5 °C). Próbkę można zamrażać 6-krotnie.

Próbki pobrane pośmiertnie: Materiał trwały 1 dzień w temperaturze 20-25 °C, 7 dni w temperaturze 2-8 °C. Próbkę można zamrażać 3-krotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Aby uniknąć błędnych odczytów, próbki nie powinny być poddawane zmianom będącym wynikiem działania substancji dodatkowych (np. biocydów, antyoksydantów lub substancji mających wpływ na pH lub siłę jonową próbki).

Przed oznaczeniem odwirować próbki z obecnością strąków oraz próbki rozmrożone.

Można używać próbek liofilizowanych, inaktywowanych wysoką temperaturą oraz próbek i kontroli stabilizowanych azydkiem (do 0.1 %).

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- [REF] 04618823190, PreciControl Toxo IgG, 16 x 1.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub
[REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnik do próbek
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 pustych fiolek zamykanych korkiem
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
- [REF] 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wyczytane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Umieścić kalibratory w miejscu przeznaczonym na próbki.

Wszystkie informacje niezbędne do kalibracji testu są automatycznie wyczytane do analizatora.

Po przeprowadzeniu kalibracji kalibratory należy przechowywać w temperaturze 2-8 °C lub wyłączyć (analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**).

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda jest standaryzowana wobec 3-go Międzynarodowego Standardu dla surowicy zawierającej przeciwciała przeciwko toksoplazmie (TOXM) z NIBSC, Wlk. Bryt.

Wszystkie dane dotyczące kalibracji odczynnik Elecsys Toxo IgG umieszczone są w każdym zestawie w postaci kodu kreskowego.

Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu kalibratorów TOXIGG Cal1 i TOXIGG Cal2.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy przeprowadzić raz na serię odczynników, używając kalibratorów TOXIGG Cal1, TOXIGG Cal2 oraz świeżego odczynnika (tj. nie później niż w ciągu 24 godzin od umieszczenia zestawu odczynnikowego w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację zaleca się:

- po 1 miesiącu (28 dniach), jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika;
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy);
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy;
- częściej, jeżeli jest to wymagane przepisami.

Kontrola jakości

Do kontroli jakości stosować PreciControl Toxo IgG.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator automatycznie wylczy stężenie oznaczanej substancji w każdej próbce w IU/mL.

Interpretacja wyników

Wyniki uzyskane za pomocą testu Elecsys Toxo IgG powinny być interpretowane w sposób podany poniżej, biorąc pod uwagę odpowiedni algorytm używany w badaniach przesiewowych w kierunku toksoplazmozy kobiet ciężarnych według lokalnych zaleceń i wytycznych.

1. *Toxo IgG używany jest jako test pierwszego rzutu.*

Niereaktywne: < 1 IU/mL

Niejednoznaczne: ≥ 1-< 3 IU/mL

Reaktywne: ≥ 3 IU/mL

Próbki o stężeniach < 1 IU/mL uważa się za niereaktywne w teście Elecsys Toxo IgG.

Próbki o stężeniu ≥ 3 IU/mL uważane są za dodatnie dla IgG przeciw T. gondii i wskazują na ostre lub utajone zakażenie.

Aby wykluczyć wczesne zakażenie Toksoplazmą, wszystkie próbki o stężeniu ≥ 3 IU/mL należy dodatkowo oznaczyć testem Toxo IgM.

Próbki o stężeniu ≥ 3-< 30 IU/mL i ujemnym wyniku testu IgM: Należy pobrać drugą próbkę, np. w ciągu 3 tyg., aby wykluczyć wczesne zakażenie Toksoplazmą objawiające się znacznym wzrostem miana przeciwciał Toxo IgG.

Próbki o stężeniu pomiędzy 1 IU/mL i < 3 IU/mL uważane są za niejednoznaczne. Próbkę należy oznaczyć ponownie. Jeżeli wyniki są cały czas trudne do rozstrzygnięcia, należy pobrać drugą próbkę w ciągu 3 tygodni.

2. *Testy Toxo IgG i Toxo IgM przeprowadza się równolegle we wszystkich próbkach.*

Niereaktywne: < 1 IU/mL

Niejednoznaczne: ≥ 1-< 30 IU/mL

Reaktywne: ≥ 30 IU/mL

Próbki o stężeniach < 1 IU/mL uważa się za niereaktywne w teście Elecsys Toxo IgG.

Próbki o stężeniu pomiędzy 1 IU/mL i < 30 IU/mL uważane są za niejednoznaczne. Próbkę należy oznaczyć ponownie. Jeżeli wyniki są cały

Elecsys Toxo IgG

czas trudne do rozstrzygnięcia, należy pobrać drugą próbkę w ciągu 3 tygodni. Stale otrzymywane wyniki, w których stężenie znajduje się pomiędzy 1 IU/mL a < 30 IU/mL powinno być uważane jako niejednoznaczne i w stosunku do takich pacjentów powinno się przeprowadzić dalsze badania serologiczne.

Próbki o stężeniu ≥ 30 IU/mL uważane są za dodatnie dla IgG przeciw *T. gondii* i wskazują na ostre lub utajone zakażenie.

Diagnoza ostrego zakażenia *Toksoplazmą* może zostać potwierdzona znacznym wzrostem miana przeciwciał IgG przeciw *Toksoplazmie* (również w zakresie 1 IU/mL i < 30 IU/mL) w drugiej próbce pobranej w ciągu 3 tygodni po pobraniu pierwszej i poprzez pojawienie się przeciwciał IgM przeciw *Toksoplazmie*.

Uwaga:

Niejednoznaczne lub niskie wyniki dodatnie mogą wskazywać na wczesne ostre zakażenie Toksoplazmą (także w wypadku braku przeciwciał IgM przeciw Toksoplazmie).

Wyniki przeciwciał IgG przeciwko toksoplazmie w danej próbce mogą różnić się przy oznaczaniu odczynnikami pochodzącymi od różnych producentów lub różniących się użytą metodą. W związku z tym, wyniki przekazywane lekarzowi przez laboratorium powinny zawierać następujące zdanie: "Poniższe wyniki uzyskano za pomocą oznaczenia testem Elecsys Toxo IgG. Wyniki uzyskane przy użyciu testów innych producentów nie są równoznaczne z wynikami uzyskanymi za pomocą tego testu."

Ograniczenia - substancje interferujące

Ujemny wynik testu nie wyklucza całkowicie możliwości istnienia zakażenia *T. gondii*. Pacjenci we wczesnych stadiach choroby mogą nie wykazywać dającego się oznaczyć poziomu IgG.

Wykrycie w pojedynczej próbce przeciwciał IgG swoistych dla *Toksoplazmy* wskazuje na wcześniejszą ekspozycję na *T. gondii*, ale nie jest wystarczające do rozróżnienia pomiędzy zakażeniem ostrym, a utajonym (bez względu na poziom miana IgG).

W monitorowaniu miana przeciwciał IgG swoistych dla *Toksoplazmy* zalecane jest równoległe oznaczenie próbek pobranych seryjnie.

Przy wczesnie podjętym leczeniu produkcja przeciwciał może się nie zwiększać. Poziom IgG i IgM może być niski i utrzymywać się na tym poziomie przez lata.

Wyniki testu Elecsys Toxo IgG powinny być oceniane łącznie z historią choroby pacjenta, objawami klinicznymi i innymi testami, np. oznaczeniem przeciwciał IgM swoistych dla *Toksoplazmy*, wyników awidności dla *Toksoplazmy*.

Wyniki pacjentów z wirusem HIV, pacjentów poddanych terapii immunosupresyjnej lub pacjentów u których istnieją inne czynniki obniżające odporność powinny być interpretowane ostrożnie.

Próbki od noworodków, krew pępowinowa, próbki od pacjentów przed przeszczepem lub płyny z jam ciała inne niż surowica lub osocze, takie jak ślina lub płyn owodniowy, nie były sprawdzane.

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczkę (bilirubina < 684 μ mol/L lub < 40 mg/dL), hemoliza (Hb < 1.24 mmol/L lub < 2 g/dL), lipemia (Intralipid < 2000 mg/dL) i biotylna (< 246 nmol/L lub < 60 ng/mL).

Kryterium: Odzysk próbek dodatnich ± 20 % wartości.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotylny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotylny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 6210 IU/mL.

Przeprowadzono testy in vitro z 18 najczęściej przepisywanymi lekami oraz ze spiramycyną, sulfadiazyną, kwasem foliowym i pirymetaminą. Nie stwierdzono interferencji.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał przeciw składnikom immunologicznym, streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy Zakres pomiarowy

0.13-650 IU/mL (wyznaczone przez dolną granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 0.13 IU/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako > 650 IU/mL (lub do 13000 IU/mL dla 20-krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Dolna granica wykrywalności testu

Dolna granica wykrywalności: 0.13 IU/mL

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako wartość powyżej dwóch odchyłań standardowych najniższego wzorca (kalibrator pierwotny, wzorzec 1 + 2 OS, badanie powtarzalności, n = 21).

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu przeciwciał IgG przeciwko toksoplazmie powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent Universal. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:20 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być ≥ 3 IU/mL.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Próbki można również rozcieńczyć manualnie surowicą ludzką ujemną dla IgG przeciw *Toxoplazmie*.

Uwaga: Przeciwciała przeciw *Toxoplasma gondii* są heterogenne. Doprowadzić to może do wystąpienia objawów nieliniowego rozcieńczenia.

Wykazano podobne zachowanie rozcieńczeń w zakresie pomiarowym przy rozcieńczeniu serii próbek od tego samego pacjenta. Oznaczono próbki w parach w serii n = 12. W panelu składającym się z 30 próbek o stężeniu zawartym w zakresie pomiarowym nie wykryto przed rozcieńczeniem wyższych wartości Toxo IgG (jeśli współczynnik rozcieńczenia nie został wzięty pod uwagę).

Wartości oczekiwane

Występowanie przeciwciał IgG przeciwko *T. gondii* zależy od wieku badanej populacji i zmienia się w zależności od położenia geograficznego.

Testu Elecsys Toxo IgG użyto do oznaczenia 996 próbek rutynowych we Francji (ośrodek 1) i 1001 próbek rutynowych w Niemczech (ośrodek 2). Z tego, za pomocą testu Elecsys Toxo IgG, 231 (23.2 %, Francja) i 376 (37.6 %, Niemcy) oznaczono jako dodatnie lub nieokreślone.

Rozkład tych wartości znajduje się w poniższej tabeli:

IU/mL	Ośrodek 1, Francja, n = 996		Ośrodek 2, Niemcy, n = 1001	
	N	% całości	N	% całości
< 1	765	76.8	625	62.5
1-< 3	1	0.1	9	0.9
3-<10	1	0.1	3	0.3
10-< 100	26	2.61	46	4.6
100-< 300	79	7.93	158	15.8
300-< 650	83	8.33	99	9.9
> 650	41	4.12	61	6.1

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, surowice ludzkie oraz próbki kontrolne (powtarzalność n = 21, precyzja pośrednia n = 10); precyzja pośrednia w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170 określona została zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (EP5-A) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 razy dziennie przez 10 dni (n = 60). Otrzymało następujące wyniki:

Analizator cobas e 411						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia IU/mL	SD IU/mL	CV %	Średnia IU/mL	SD IU/mL	CV %
HS ^{b)} , ujemna	0	-	-	0.046	-	-
HS, dodatnia	22.2	0.414	1.9	21.2	0.854	4.0
HS, dodatnia	316	5.03	1.6	296	10.7	3.6
PC ^{c)} Toxo IgG 1	0.767	0.019	2.5	0.821	0.022	2.7
PC Toxo IgG 2	48.6	0.774	1.6	50.5	1.53	3.0

b) HS = surowica ludzka

c) PC = PreciControl

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia IU/mL	SD IU/mL	CV %	Średnia IU/mL	SD IU/mL	CV %
HS, ujemna	0.019	-	-	0.013	-	-
HS, dodatnia	21.7	0.335	1.5	22.8	0.969	4.2
HS, dodatnia	299	3.74	1.3	327	17.4	5.3
PC Toxo IgG 1	0.879	0.014	1.6	0.836	0.047	5.7
PC Toxo IgG 2	50.2	1.06	2.1	49.9	1.49	3.0

Swoistość analityczna

232 potencjalnie reagujące krzyżowo próbki oznaczone testem Elecsys Toxo IgG i testem porównawczym Toxo IgG z próbkami zawierającymi:

- przeciwciała przeciw wirusom HBV, HCV, HIV**, CMV, EBV, HSV, VZV**, Parvo B19, różyczki, oraz Krętkowi blademu, malarii*, amebiazie, chlamydii i gonorrhii.
- zawierającymi autoprzeciwciała (AMA, ANA)
- po szczepieniu przeciwko HBV i grypie

Wykazano zgodność 97.8 % (221/226) próbek oznaczonych testem Elecsys Toxo IgG i testem porównawczym. 127 próbek było w obu testach ujemne, a 94 próbek dodatnie. 6 próbek okazało się nieokreślonych zarówno w teście Elecsys Toxo IgG jak i w teście porównawczym.

* Malaria: 3 próbki oznaczone za pomocą testu Elecsys Toxo IgG jako wątpliwie dodatnie, zostały potwierdzone jako dodatnie metodą bezpośredniej aglutynacji.

**VZV: 1 wątpliwie dodatnia próbka; HIV: 1 wątpliwie ujemna próbka oznaczona testem Elecsys Toxo IgG

Porównanie metod

Ogółem 2225 świeżych oraz mrożonych próbek badanych za pomocą dostępnych na rynku testów Toxoplasma IgG oznaczono testem Elecsys Toxo IgG w 4 ośrodkach. Wszystkie próbki, których wyniki były wątpliwe, oznaczono ponownie.

Rozstrzygnięcia próbek o powtarzających się wynikach wątpliwych dokonano za pomocą drugiego dostępnego na rynku testu Toxoplasma IgG w ośrodku 2 oraz testem bezpośredniej aglutynacji lub testem swoistej immunofluorescencji dla przeciwciał IgG przeciw toksoplazmie w ośrodku 3, 4 i 5.

23 próbki z wynikiem nieokreślonym w jednym z tych testów wyłączono z końcowych obliczeń względnej czułości i swoistości.

Względna czułość i swoistość po odrzuceniu:

Ośrodek	N	Czułość względna (%)	Dolna granica ufności (%)	Swoistość względna (%)	Dolna granica ufności (%)
2	992	100 (317/317)	99.1	99.8 (625/626)	99.2
3	439	99.5 (191/192)	97.6	98.8 (239/242)	96.8
4	380	100 (220/220)	98.7	100 (159/159)	98.1

Ośrodek	N	Czułość względna (%)	Dolna granica ufności (%)	Swoistość względna (%)	Dolna granica ufności (%)
5	391	100 (188/188)	98.4	99.0 (200/202)	96.9

Ośrodek 2: Spośród 50 próbek oznaczonych testem Elecsys Toxo IgG początkowo jako niezgodnie dodatnie, 49 oznaczono jako dodatnie za pomocą drugiego testu Toxo IgG dostępnego na rynku.

Ośrodek 3: Spośród 8 próbek oznaczonych testem Elecsys Toxo IgG początkowo jako niezgodnie dodatnie, 5 oznaczono jako dodatnie za pomocą metody bezpośredniej aglutynacji.

Ośrodek 4: 1 próbka oznaczona testem Elecsys Toxo IgG początkowo jako niezgodnie dodatnia, została oznaczona jako dodatnia za pomocą metody bezpośredniej aglutynacji.

Ośrodek 5: Spośród 3 próbek oznaczonych testem Elecsys Toxo IgG początkowo jako niezgodnie dodatnie, 1 została oznaczona jako dodatnia za pomocą immunofluorescencyjnej metody oznaczania przeciwciał IgG.

Panel serokonwersji

W dwóch badaniach próbki z serokonwersją uzyskane podczas badań przesiewowych kobiet w ciąży oznaczono za pomocą testu Elecsys Toxo IgG w porównaniu z dwoma innymi dostępnymi na rynku testami do oznaczania IgG przeciw Toksoplazmie.

W 24 próbach serokonwersji składających się z 85 próbek, w pierwszym ośrodku testem Elecsys Toxo IgG oznaczono 63 próbki jako dodatnie lub trudne do rozstrzygnięcia.

55 próbek oznaczono za pomocą porównywalnego testu jako dodatnie lub trudne do rozstrzygnięcia.

W 29 próbach serokonwersji łącznie z 92 próbkami w ośrodku drugim, za pomocą testu Elecsys Toxo IgG oznaczono 61 próbek jako dodatnie lub trudne do rozstrzygnięcia, podczas gdy za pomocą porównywalnego testu, jako dodatnie lub trudne do rozstrzygnięcia oznaczono 45 próbek.

Literatura

- 1 Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004;363:1965-1976.
- 2 Jones JL, Dubey JP. Foodborne toxoplasmosis. Clin Infect Dis 2012;55:845-851.
- 3 Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. Handb Clin Neurol 2013;114:125-145.
- 4 Jones JL, Parise ME, Fiore AE. Neglected parasitic infections in the United States: toxoplasmosis. Am J Trop Med Hyg 2014;90:794-799.
- 5 Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis 1992;15:211-222.
- 6 Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. Handb Clin Neurol 2013;112:1099-1101.
- 7 Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther 2012;10:815-828.
- 8 Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev 2012;25:264-296.
- 9 Murat JB, Hidalgo HF, Brenier-Pinchart MP, et al. Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations? Expert Rev Anti Infect Ther 2013;11:943-956.
- 10 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 11 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 12 Proposal for the Validation of Anti-HIV-1/2 or HIV Ag/Ab Combination Assays, anti-HCV-Assays, HBsAg and Anti-HBc assays for Use with Cadaveric Samples; PEI 08/05/2014.
- 13 Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.


Elecsys Toxo IgG

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
SYSTEM	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
REAGENT	Odczynnik
CALIBRATOR	Kalibrator
	Objętość do rekonstytucji
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123



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



REF			SYSTEM
04618858190	04618858500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacje systemowe

Analizator **cobas e 411**: numer testu 530
 Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer kodu aplikacji: 95

Zastosowanie

Zestaw do jakościowego oznaczania in vitro stężenia przeciwciał IgM przeciwko *Toxoplasma gondii* w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Toksoplazmoza jest występującym relatywnie często zarażeniem spowodowanym przez pasożytniczego pierwotniaka *Toxoplasma gondii*.

Do zarażenia dochodzi zazwyczaj po spożyciu pokarmu lub wody zanieczyszczonych dojrzałymi oocystami roznoszonymi przez koty lub niedogotowanego mięsa zawierającego cysty.^{1,2,3,4} Do zarażenia dziecka może dojść również w czasie ciąży, jeśli kobieta została zarażona w trakcie ciąży lub bezpośrednio przed nią lub w wypadku przeszczepu organów czy transfuzji krwi pochodzących od zarażonego dawcy.⁴

Początkowo ostre zarażenie przebiega bez wyraźnych objawów klinicznych lub nawet subklinicznie i przechodzi w dożywną postać utajoną.^{3,4} Do zaostrzenia postaci utajonej toksoplazmozy dochodzi w wyniku immunosupresji (np. biorcy organów po przeszczepach, chorzy na choroby nowotworowe czy AIDS) czemu towarzyszy duża zachorowalność i śmiertelność.^{3,4} Reaktywacja choroby u osób z obniżoną odpornością często prowadzi do uszkodzenia mózgu, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym obniżeniem odporności z powodu HIV.^{3,4,5}

Zarażenie pierwotne Toksoplazmą w trakcie ciąży może prowadzić do uszkodzeń płodu, ponieważ pasożyt przechodzi przez łożysko.^{3,6} Większość noworodków z wrodzoną toksoplazmą nie wykazuje objawów klinicznych w momencie porodu, ale później mogą rozwinąć się u nich ciężkie powikłania, takie jak opóźnienie rozwoju umysłowego i psychomotorycznego, zapalenie kosmówki i siatkówki lub zaburzenia słuchu.^{3,6,7,8} Współczynnik zarażeń płodów wzrasta z wiekiem ciąży, ale zagrożenie ciężkimi powikłaniami klinicznymi jest wyższe gdy do zarażenia ciężarnej dojdzie we wczesnym okresie ciąży.^{3,6,7,8}

Wczesna terapia lekowa w ostrym zarażeniu w trakcie ciąży może zapobiec wrodzonym uszkodzeniom płodu lub przynajmniej złagodzić nasilenie objawów klinicznych.^{6,7}

Diagnoza zarażenia Toksoplazmą stawiana jest najczęściej po wykryciu swoistych przeciwciał IgG i IgM przeciwko *T. gondii*.^{3,4,9}

Wykrycie przeciwciał IgM przeciw Toksoplazmie może wskazywać na ostre lub niedawne zarażenie Toksoplazmą.^{3,4,9}

Oznaczenie przeciwciał IgG przeciw Toksoplazmie służy do ustalenia statusu serologicznego zarażenia *T. gondii*, a obecność tych przeciwciał wskazuje, czy zarażenie znajduje się w stanie utajonym, czy ostrym.^{4,9}

Diagnoza ostrego, nabytego zarażenia w trakcie ciąży stawiana jest na podstawie serokonwersji lub znacznego wzrostu miana przeciwciał (IgG i/lub IgM) w kolejnych próbkach.^{8,9}

Zasada pomiaru

Zasada pomiaru μ -Capture. Całkowity czas oznaczenia: 18 min.

1. inkubacja: 10 μ L próbki jest automatycznie rozcieńczane w stosunku 1:20 rozcieńczalnikiem Diluent Universal. Następnie dodaje się swoisty rekombinowany antygen *T. gondii* znakowany rutenem^{a)}. Obecne w próbce przeciwciała IgM przeciwko Toksoplazmie reagują ze znakowanym rutenem swoistym rekombinowanym antygenem *T. gondii*.
2. inkubacja: Dodanie biotynylowanych monoklonalnych swoistych przeciwciał h-IgM i mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną. Kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.

- Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki wyliczane są automatycznie przy użyciu oprogramowania Elecsys, poprzez porównanie sygnału elektrochemiluminescencyjnego próbki z wartością sygnału odcięcia otrzymaną uprzednio poprzez kalibrację.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruten(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Opakowanie z odczynnikiem (M, R1, R2) jest oznakowane jako TOXIGM.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Antygen Toksoplazmy znakowany Ru(bpy)₃²⁺ (szary korek), 1 pojemnik, 9 mL:
Antygeny Toksoplazmy znakowane kompleksem rutenu > 1 mg/L; bufor MES^{b)} 50 mmol/L, pH 6.0; konserwant.
- R2 Przeciwciała anti-h-IgM znakowane Ab-biotyną (czarny korek), 1 pojemnik, 9 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała (mysie) anti-h-IgM > 500 μ g/L; bufor HEPES^{c)} 50 mmol/L, pH 7.2; konserwant.

b) MES = kwas 2-morfolino-etanosulfonowy

c) HEPES = kwas [4-(2-hydroksyetyleno)-piperazyńlo]-etanosulfonowy

- TOXIGM Ca1 Kalibrator ujemny 1 (biały korek), 2 fiołki x 0.67 mL:
Surowica ludzka ujemna dla przeciwciał anti-Toxo IgM; konserwant.
- TOXIGM Ca2 Kalibrator dodatni 2 (czarny korek), 2 fiołki x 0.67 mL:
Ludzkie przeciwciała IgM przeciwko toksoplazmie, około 130 U/mL (jednostki Roche) w surowicy ludzkiej; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Przeznaczone wyłącznie do celów diagnostyki in vitro. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikiem. Wszelkie odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. Karta charakterystyki produktu dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

- P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.
- P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Wszystkie produkty pochodzenia ludzkiego powinny być uważane za potencjalnie zakaźne.

Wszystkie produkty pochodzące z krwi ludzkiej (TOXIGM Cal1, TOXIGM Cal2) są przygotowywane wyłącznie z krwi dawców, która została indywidualnie przebadana i wykazano, że nie zawiera antygenu HBsAg ani przeciwciał przeciwko wirusom HCV i HIV.

Surowica zawierająca przeciwciała IgM przeciwko toksoplazmie (TOXIGM Cal2) została wysterylizowana metodą filtracji.

Metody zastosowane do tych badań zostały zatwierdzone przez FDA lub została potwierdzona ich zgodność z wytycznymi Dyrektywy Europejskiej 98/79/EC, Aneks II, Lista A.

Ze względu na to, że żaden test nie może wykluczyć ryzyka infekcji z absolutną pewnością, wszelkie materiały należy traktować z taką samą ostrożnością, jak próbki pobrane od pacjentów. W przypadku bezpośredniego kontaktu należy stosować się do wytycznych opracowanych przez odpowiednie działy służby zdrowia.^{10,11}

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki zawarte w zestawie są gotowe do użycia i kompatybilne z systemem.

Analizator **cobas e 411**: Kalibratory można pozostawiać na pokładzie analizatora jedynie podczas kalibracji w temp. 20-25 °C. Po użyciu należy je jak najszybciej zamknąć i przechowywać pionowo w temp. 2-8 °C.

Z powodu możliwości parowania nie należy wykonywać więcej niż 5 kalibracji przy użyciu jednego zestawu butelek.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Jeżeli cała objętość kalibratora nie jest niezbędna do kalibracji w analizatorze, należy przelać równą porcję gotowego do użycia kalibratora do pustych fiolek zamykanych korkiem (fiolek CalSet Vials). Na te dodatkowe butelki należy nakleić dostarczone etykiety. Przechowywać do późniejszego użycia w temp. 2-8 °C.

Wykonać **tylko jedną** procedurę kalibracji na każdą porcję (aliquot).

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Należy pamiętać, że w przypadku analizatorów **cobas e 602**: Zarówno etykieta na fiołce, jak i etykiety dodatkowe (jeśli są dostępne) zawierają 2 różne kody kreskowe. Korek fiołki należy przekręcić o 180° do pozycji prawidłowej, w której znajdują się pomiędzy żółtymi oznakowaniami kod kreskowy może być odczytany przez system. Fiolkę należy umieścić w analizatorze w zwykły sposób.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynników Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność zestawów odczynników	
nieotwarty w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tygodni

Stabilność zestawów odczynników	
w analizatorach	2 tyg. lub 12 tyg., jeśli przechowywany na przemian w lodówce lub w analizatorach (do 84 godz.)

Stabilność kalibratorów	
nieotwarty w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	8 tygodni
w analizatorze cobas e 411 w temp. 20-25 °C	do 5 godzin
w analizatorach cobas e 601 i cobas e 602 w temp. 20-25 °C	tylko do jednokrotnego użycia

Kalibratory przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby zapobiec przedostawaniu się roztworu kalibratora do korka-zatyczki.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze pobrane na heparynę litową, K₃-EDTA lub cytrynian sodowy.

Kryterium: Średni odzysk próbek dodatnich w granicach 80-120 % wartości surowicy.

Materiał stabilny przez 3 tygodnie w temp. 2-8 °C, 3 dni w temp. 25 °C, 3 miesiące w temp. -20 °C (± 5 °C). Próbkę można zamrażać 6-krotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Aby uniknąć błędnych odczytów, próbki nie powinny być poddawane zmianom będącym wynikiem działania substancji dodatkowych (np. biocydów, antyoksydantów lub substancji mających wpływ na pH lub siłę jonową próbki).

Próbki pulowane lub inne sztuczne substancje dodawane do materiału badanego mogą w rozmaity sposób wpływać na różne metody, co może prowadzić do uzyskania rozbieżnych wyników.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z obecnością strąków oraz próbki rozmrożone.

Można używać próbek liofilizowanych, inaktywowanych wysoką temperaturą oraz próbek i kontroli stabilizowanych azydkiem (do 1 %).

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbek kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

- 2 x 2 etykiety na fiołki

Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаarczone w zestawie)

- [REF] 04618866190, PreciControl Toxo IgM, 16 x 0.67 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnik do próbek
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 pustych fiolek zamykanych korkiem
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator **cobas e**

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

Elecsys Toxo IgM

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
- [REF] 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Umieścić kalibratory w miejscu przeznaczonym na próbki.

Wszystkie informacje niezbędne do kalibracji testu są automatycznie wczytywane do analizatora.

Po przeprowadzeniu kalibracji kalibratory należy przechowywać w temperaturze 2-8 °C lub wyłączyć (analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**).

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec standardów firmy Roche. Wybrano jednostki umowne.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy przeprowadzić zawsze dla nowej serii odczynnika TOXIGM Cal1, TOXIGM Cal2 oraz nowego odczynnika (nie później niż w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy
- częściej, jeżeli jest to wymagane przepisami

Zakres sygnałów elektrochemiluminescencji (zliczeń) dla kalibratorów:
Kalibrator ujemny (TOXIGM Cal1): 400-2500
Kalibrator dodatni (TOXIGM Cal2): 4500-35000

Kontrola jakości

Do kontroli jakości stosować PreciControl Toxo IgM.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Uwaga:

Wartości docelowe kontroli nie zawarte w kodzie kreskowym z przyczyn technicznych muszą być wprowadzane manualnie i są wyznaczone wyłącznie dla pojedynczego odczynnika i zestawu kontrolnego we wszystkich analizatorach (oprócz analizatora **cobas e 602**). Aby upewnić się, że użyto poprawnych wartości, należy zawsze uwzględnić specyfikację dołączoną do odczynnika lub zestawu PreciControl.

W wypadku użycia nowej serii odczynnika lub zestawu kontrolnego analizator będzie używał oryginalnych wartości zawartych w kodach kreskowych kontroli.

Wyliczenie

Analizator automatycznie wylicza wartość odcięcia dla TOXIGM Cal1 i TOXIGM Cal2. Wyniki próbek podawane są jako reaktywne lub niereaktywne jak również w postaci wskaźnika wartości odcięcia = COI (sygnał próbki/wartość odcięcia).

Interpretacja wyników

Wyniki uzyskane za pomocą testu Elecsys Toxo IgM mogą być interpretowane w następujący sposób:

Niereaktywne: < 0.8 COI

Niejednoznaczne: ≥ 0.8 - < 1.0 COI

Reaktywne: ≥ 1.0 COI

Próbki o wskaźniku wartości odcięcia < 0.8 są niereaktywne w teście Elecsys Toxo IgM.

Próbki o wskaźniku wartości odcięcia pomiędzy ≥ 0.8 i < 1.0 uważane są za niejednoznaczne. Próbkę należy oznaczyć ponownie. Jeżeli wyniki są cały czas trudne do rozstrzygnięcia, należy oznaczyć drugą próbkę w ciągu 2-3 tygodni. Próbki o wskaźniku wartości odcięcia ≥ 1.0 są reaktywne w teście Elecsys Toxo IgM.

Wyniki powyżej punktu odcięcia nie odzwierciedlają ogólnej ilości przeciwciał w próbce.

Wyniki przeciwciał IgM przeciw Toksoplazmie w danej próbce mogą różnić się przy oznaczaniu odczynnikami pochodzącymi od różnych producentów lub różniących się użytą metodą.

Ograniczenia - substancje interferujące

Ujemny wynik testu Toxo IgM, szczególnie w połączeniu z dodatnim wynikiem testu Toxo IgG, nie wyklucza całkowicie możliwości ostrego zakażenia *Toxoplasma gondii*:

- Osoby we wczesnym stadium ostrego zakażenia mogą nie wykazywać dającego się oznaczyć miana przeciwciał Toxo IgM. U niektórych z tych osób wyniki testu Elecsys Toxo IgG mogą być nieokreślone lub słabo dodatnie, co wskazywałoby na wczesne ostre zakażenie. W takim przypadku należy wykonać oznaczenie drugiej próbki np. w ciągu 2 tygodni. Wykrycie przeciwciał w teście Toxo IgM i/lub widoczny wzrost miana przeciwciał w teście Elecsys Toxo IgG w drugiej próbce potwierdza rozpoznanie ostrego zakażenia toksoplazmą.
- U niektórych osób miano swoistych przeciwciał IgM przeciw toksoplazmie może obniżyć się do poziomu niewykrywalnego w ciągu kilku tygodni po zakażeniu *T. gondii*.

Dodatni wynik testu Toxo IgM w pojedynczej próbce, również w połączeniu z ujemnym wynikiem testu Toxo IgG, nie jest wystarczającym dowodem na potwierdzenie ostrego zakażenia *Toxoplasma gondii*:

- Podwyższone miano przeciwciał IgM mogą utrzymywać się nawet przez lata po pierwotnym zakażeniu.^{12,13} W celu uzyskania jednoznacznej diagnozy należy przeprowadzić dalsze oznaczenia lub wykorzystać połączenie kilku metod oznaczania.^{1,13,14,15}

- W bardzo rzadkich przypadkach można uzyskać fałszywie dodatnie wyniki testu Toxo IgM. Jeśli wyniki testu Toxo IgM są niespójne z obrazem klinicznym, do potwierdzenia wyników zaleca się wykonanie dodatkowych oznaczeń. Do celów diagnostycznych wyniki należy rozpatrywać w połączeniu z innymi danymi (np. wynikami innych testów, takich jak Toxo IgG i Toxo IgG Avidity) oraz z obserwacjami klinicznymi, które jednak mogą być nieswoiste.
- W diagnostyce zakażenia toksoplazmą, zwłaszcza u kobiet w ciąży, jeśli decyzje terapeutyczne zależą od diagnozy, należy kierować się aktualnymi lokalnymi lub, jeśli nie są dostępne, ogólnymi wytycznymi medycznymi dostarczonymi przez specjalistyczne towarzystwa medyczne.

Wczesne leczenie może zapobiec wzrostowi produkcji przeciwciał. Miana przeciwciał IgG i IgM mogą pozostać niskie i stan ten może utrzymywać się przez lata.

Wyniki pacjentów zakażonych wirusem HIV, pacjentów poddanych terapii immunosupresyjnej lub pacjentów z innymi zaburzeniami obniżającymi odporność powinny być interpretowane ostrożnie.

Nie testowano próbek od noworodków, krwi pępowinowej, próbek od pacjentów przed przeszczepem ani płynów ustrojowych innych niż surowica lub osocze, takich jak mocz, ślina lub płyn owodniowy.

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczkę (bilirubina < 684 $\mu\text{mol/L}$ lub < 40 mg/dL), hemoliza (Hb < 1.24 mmol/L lub < 2 g/dL), lipemia (intralipid < 2000 mg/dL) ani biotyna (< 246 nmol/L lub < 60 ng/mL).

Kryterium: Średni odzysk próbek dodatnich w granicach $\pm 20\%$ wartości surowicy.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Nie zaobserwowano interferencji ze strony czynników reumatoidalnych do wartości stężenia 3720 IU/mL.

W teście Elecsys Toxo IgM nie wykazano wyników fałszywie ujemnych spowodowanych „efektem haka”, który może wystąpić w przypadku wysokiej zawartości analitu.

Przeprowadzono testy in vitro z 18 najczęściej przepisywanymi lekami oraz dodatkowo ze spiramycyną, sulfadiazyną, kwasem foliowym oraz pirymetaminą. Nie stwierdzono interferencji z oznaczeniem.

Jak w wielu testach typu „ μ -capture” obserwuje się interferencję ze strony nieswoistych przeciwciał IgM. Wzrost miana nieswoistych przeciwciał IgM może doprowadzić do spadku w odzysku próbek oznaczonych w teście Elecsys Toxo IgM jako dodatnie.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał przeciw składnikom immunologicznym, streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, surowice ludzkie oraz próbki kontrolne (powtarzalność $n = 21$, precyzja pośrednia $n = 10$); precyzja pośrednia w analizatorze MODULAR ANALYTICS E170 określona została zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem (EP5-A) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 razy dziennie przez 10 dni ($n = 60$). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średnia COI ^{d)}	SD COI	CV %	Średni COI	SD COI	CV %
HS ^{e)} , ujemna	0.109	0.002	2.2	0.103	0.006	5.4
HS dodatnia	1.37	0.021	1.5	1.33	0.034	2.5
HS dodatnia	3.78	0.067	1.8	3.70	0.171	4.6
PC ^{f)} Toxo IgM 1	0.120	0.002	1.6	0.118	0.005	4.1
PC Toxo IgM 2	1.35	0.015	1.1	1.29	0.043	3.3

d) COI = wskaźnik odcięcia

e) HS = surowica ludzka

f) PC = PreciControl

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602						
Próbka	Powtarzalność			Precyzja pośrednia		
	Średni COI	SD COI	CV %	Średni COI	SD COI	CV %
HS ujemna	0.107	0.002	1.8	0.103	0.002	1.9
HS dodatnia	1.33	0.011	0.9	1.36	0.023	1.7
HS dodatnia	3.86	0.034	0.9	3.83	0.061	1.6
PC Toxo IgM 1	0.116	0.002	1.6	0.117	0.002	1.7
PC Toxo IgM 2	1.30	0.015	1.2	1.31	0.032	2.4

Porównanie metod

W badaniu 1 sprawdzono działanie testu Elecsys Toxo IgM, oznaczając 826 świeżych albo zamrożonych próbek w dwóch ośrodkach w porównaniu z innym dostępnym na rynku testem Toxoplasma IgM.

W badaniu 2 test Elecsys Toxo IgM porównano z innym dostępnym na rynku testem Toxoplasma IgM, oznaczając 400 świeżych albo zamrożonych próbek. W obu badaniach wszystkie próbki, których pierwotne wyniki były wątpliwe, oznaczono powtórnie. Rozstrzygnięcia w przypadku próbek powtórnie wątpliwych dokonano, badając awidność przeciwciał. 51 próbek z wynikiem nieokreślonym w jednym z tych oznaczeń wyłączono z końcowych obliczeń względnej czułości i swoistości.

Względna czułość i swoistość po rozstrzygnięciu wyników:

Badanie	N	Względna czułość %	Dolna granica przedziału ufności %	Względna swoistość %	Dolna granica przedziału ufności %
1	785	95.3 (162/170)	91.7	98.8 (595/602)	97.8
2	390	98.8 (83/84)	94.5	99.7 (294/295)	98.4

Badanie 1: Spośród 21 próbek oznaczonych wstępnie za pomocą testu Elecsys Toxo IgM jako wątpliwie ujemne 11 próbek wykazało wysoki wynik awidności, a dla 2 próbek uzyskano wyniki ujemne w teście Toxo ISAGA IgM. 7 wątpliwie ujemnych próbek wykazało niski wynik awidności, a dla 1 próbki uzyskano wynik dodatni w teście Toxo ISAGA IgM. 5 próbek oznaczonych za pomocą testu Elecsys Toxo IgM jako wątpliwie dodatnie wykazało wysoki poziom awidności; 2 próbki pochodziły od osób niezakażonych toksoplazmą.

Badanie 2: Spośród 12 próbek oznaczonych wstępnie za pomocą testu Elecsys Toxo IgM jako wątpliwie ujemne 11 próbek wykazało wysoki poziom awidności. W 1 próbce poziom awidności był niski. 1 próbka oznaczona za pomocą testu Elecsys Toxo IgM jako wątpliwie dodatnia pochodziła od osoby niezakażonej toksoplazmą.

Swoistość analityczna

455 potencjalnie reagujących krzyżowo próbek przebadano za pomocą testu Elecsys Toxo IgM i testu porównawczego Toxo IgM obejmującego próbki:

- zawierające przeciwciała przeciw wirusom HAV, HBV*, HCV, HIV, CMV, EBV*, HSV, VZV, wirusowi różyczki oraz krętkowi blademu, zarodźcowi malarii**, pelzakowi czerwoni, bakteriom z grupy chlamydii i dwoince rzeżączki;
- zawierające przeciwciała przeciwmitchondrialne (AMA*), przeciwciała przeciwjadrowe (ANA) oraz podwyższone miana czynników reumatoidalnych;
- od pacjentów po szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i grypie.

Wykazano całkowitą zgodność wyników uzyskanych dla próbek oznaczonych za pomocą testu Elecsys Toxo IgM i testu porównawczego na poziomie 98.9% (446/451). W obu testach dla 444 próbek uzyskano wyniki ujemne, natomiast dla 2 próbek uzyskano wynik dodatni. Dla 4 próbek

Elecsys Toxo IgM



uzyskano wyniki nieokreślone zarówno w oznaczeniu za pomocą testu Elecsys Toxo IgM, jak i w teście porównawczym.

* 1 próbka wątpliwa w każdej z tych grup

** 2 próbki wątpliwe

Panel serokonwersji

W 2 badaniach próbek z serokonwersją uzyskane podczas badań przesiewowych kobiet w ciąży oznaczono za pomocą testu Elecsys Toxo IgM w porównaniu z dwoma innymi dostępnymi na rynku testami do oznaczania IgM przeciw Toksoplazmie.

W 24 próbach serokonwersji dotyczących 83 próbek w 1 ośrodku, za pomocą testu Elecsys Toxo IgM wykryto 64 z 66 próbek oznaczonych za pomocą innego testu jako dodatnie. W przypadku 2 surowic oznaczonych jako wątpliwie ujemne, pobranych we wczesnym okresie zakażenia jako wątpliwie ujemne pobrano następane próbki, po 8 tygodniach od zakażenia.

W 29 próbach serokonwersji dotyczących 92 próbek w 2 ośrodku, za pomocą testu Elecsys Toxo IgM wykryto 67 z 74 próbek oznaczonych za pomocą drugiego testu jako dodatnie. W przypadku 2 surowic oznaczonych jako wątpliwie ujemne, pobranych we wczesnym okresie zakażenia oznaczono za pomocą innego testu również jako ujemne. W 2 próbach (dotyczących 3 i 2 seryjnych pobrań krwi od osób we wczesnym stadium zakażenia) nie wykryto IgM, chociaż wykazano za pomocą testu Elecsys Toxo IgG serokonwersję.

W obu próbach, za pomocą innych testów Toxoplasma IgM kilka próbek oznaczono jako wątpliwie ujemne.

Literatura







- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965-1976.
- Jones JL, Dubey JP. Foodborne toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2012;55:845-851.
- Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol* 2013;114:125-145.
- Jones JL, Parise ME, Fiore AE. Neglected parasitic infections in the United States: toxoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90:794-799.
- Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:211-222.
- Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol* 2013;112:1099-1101.
- Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:815-828.
- Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:264-296.
- Murat JB, Hidalgo HF, Brenier-Pinchart MP, et al. Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:943-956.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Meek B, van Gool T, Gillis H, et al. Dissecting the IgM antibody response during the acute and latent phase of toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41:131-137.
- Bobic B, Sibalic D, Djurkovic-Djakovic O. High levels of IgM Antibodies Specific for *Toxoplasma gondii* in Pregnancy 12 Years after Primary *Toxoplasma* Infection. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31:182-184.
- Remington JS, McLeod R & Desmonts G 2001, Toxoplasmosis, 205-346, in J.S. Remington & J.O. Klein (ed.), *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 5th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, Pa.
- Thulliez P. Maternal and foetal infection: in *Toxoplasmosis* (eds D.H.M. Joynson, T.G. Wreghitt) Cambridge University Press, 2001:193-213 ISBN 0521 44328 8.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Symbole


Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość do rekonstrukcji
	Globalny Numer Jednostki Handlowej



Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123

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



REF			SYSTEM
09315349190	09315349500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski**Informacja o aplikacjach**

Analizator **cobas e 411**: numer testu 2600

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 577

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia troponiny sercowej T w surowicy ludzkiej lub osoczu. Niniejszy test może być stosowany pomocniczo w diagnostyce różnicowej ostrego zespołu wieńcowego w celu wykrycia martwicy, np. ostrego zawału mięśnia sercowego (AMI) oraz jako test pomocniczy przeprowadzany przy wczesnym wypisie i leczeniu ambulatoryjnym u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Wskazaniem do wykonania testu może być także stratyfikacja ryzyka u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym oraz stratyfikacja ryzyka chorób serca u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Test może być również pomocny w podjęciu decyzji o intensywniejszej terapii oraz interwencji u pacjentów z podwyższonym poziomem sercowej troponiny T (cTnT).

Ponadto test ten można stosować w odniesieniu do operacji niekardiologicznych, w celu przewidywania okołooperacyjnego ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych oraz w diagnostyce okołooperacyjnego zawału mięśnia sercowego (PMI) i urazów mięśnia sercowego po operacjach niekardiologicznych (MINS).

Wartości cTnT-hs można również wykorzystać w połączeniu z wynikami klinicznymi i diagnostycznymi do pomocy w stratyfikacji długoterminowego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, rewaskularyzacji wieńcowej, niewydolności serca lub udaru niedokrwiennego oraz śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny u osób bezobjawowych.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach **cobas e**.

Podsumowanie

Troponina T (TnT) wchodzi w skład aparatu kurczliwego mięśni prążkowanych. Jej funkcja jest taka sama we wszystkich rodzajach mięśni prążkowanych, jednak TnT pochodząca z mięśnia sercowego (sercowa TnT, masa cząsteczkowa 39,7 kDa) wyraźnie różni się od TnT pochodzącej z mięśni szkieletowych. Wysoka swoistość tkankowa sprawia, że cTnT jest swoistym, wysoce czułym markerem uszkodzenia mięśnia sercowego. Sercowa troponina T wzrasta szybko po ostrym zawale mięśnia sercowego (AMI) i jej poziom może utrzymywać się przez następne 2 tygodnie.^{1,2,3} Wczesna wykrywalność wzrostu cTn we krwi zależy od czułości analitycznej swobodnego testu; wysokoczuły test do wykrywania sercowej troponiny T (cTnT-hs) umożliwił zredukowanie czasu obserwacji z 6 do 3 godzin w porównaniu do konwencjonalnych testów do oznaczania troponiny (cTn), jak sugerują to wyniki kilku badań klinicznych^{4,5,6} oraz zalecenia wytycznych - 2011 ESC i 2014 NICE, dotyczących zawału mięśnia sercowego bez uniesienia załamka ST (NSTEMI).^{7,8} Wytyczne 2015 i 2020 ESC dotyczące NSTEMI proponują dalsze skrócenie czasu obserwacji do 0/1 godz. Takie przyspieszone podejście potwierdzające lub wykluczające AMI w czasie do 0/1 godziny należy zastosować razem z wysokoczułymi testami do wykrywania troponiny sercowej (hs-cTn), stosując w połączeniu informacje pochodzące z historii choroby pacjenta oraz wyniki badań klinicznych, EKG, i dodatkowe informacje uzyskane za pomocą badań laboratoryjnych i obrazowych.^{9,10,11,12} Swoiste wartości algorytmu dla cTnT-hs zwalidowano w trzech badaniach, APACE, APACE-2015 i 2020 TRAPID-AMI jak i dodatkowych badaniach prospektywnych.^{13,14,15,16,17,18,19,20} Rozwinięto również alternatywne podejścia z użyciem cTnT-hs w celu wykluczenia lub potwierdzenia AMI w ciągu 2 godzin, z lub bez oceny ryzyka.^{9,21,22,23,24,25,26}

W przeciwieństwie do zawału mięśnia sercowego z uniesieniem załamka ST (STEMI), rozpoznanie NSTEMI w dużej mierze zależy od wyników oznaczenia cTn. Zgodnie z nową, ujednoliconą definicją zawału mięśnia sercowego, diagnozę wystąpienia MI stawia się w wypadku, gdy poziom cTn we krwi przekracza 99. percentyl zakresu referencyjnego (zdrowej populacji) łącznie z objawami niedotlenienia mięśnia sercowego (objawy, zmiany w elektrokardiogramie (EKG), diagnostyka obrazowa). Dla potrzeb takiej diagnozy wymagane są testy do oznaczania cTn o precyzji

(współczynnika zmienności) na poziomie 99. percentyla mniejszego lub równego 10 %.²⁷

cTnT jest niezależnym markerem pozwalającym przewidzieć krótko-, średnio- a nawet długoterminowe rokowanie u pacjentów z ACS.^{28,29,30,31}

Dodatkowo, w badaniach przeprowadzanych w 4 ośrodkach klinicznych na ponad 7000 pacjentów wykazano, że cTn jest również przydatna w wyznaczeniu grup pacjentów kwalifikujących się do terapii przeciwzakrzepowej (inhibitory GPIIb/IIIa, heparyna o niskiej masie cząsteczkowej).^{32,33,34,35,36}

Wyniki badania dodatkowego PLATO, w którym udział wzięło 9946 pacjentów hospitalizowanych z powodu NSTEMI-ACS, również potwierdzają zasadność oznaczania cTnT-hs w celu identyfikacji tych pacjentów z NSTEMI-ACS, którzy najbardziej skorzystają z strategii agresywnej terapii przeciwkrwotocznej.³⁷

Zastosowanie troponiny sercowej jako preferowanego markera w oznaczaniu uszkodzenia mięśnia sercowego zostało ponownie potwierdzone w nowych wytycznych dotyczących diagnostyki i terapii zawału mięśnia sercowego przebiegającego bez uniesienia załamka ST (NSTEMI).^{3,38}

Troponiny sercowe są uwalniane w trakcie procesu nekrozy miocytów. Chociaż są swoiste dla mięśnia sercowego, to nie są swoiste wyłącznie dla MI. W celu odróżnienia ostrego i przewlekłego zwiększenia poziomu cTn, uniwersalna definicja AMI wymaga oznaczenia serii próbek, co umożliwi zaobserwowanie wzrostu i/lub spadku cTn z co najmniej jedną wartością powyżej 99. percentyla górnej granicy referencyjnej. W porównaniu do zmian względnych, zmiany bezwzględne cTn wydają się mieć większą dokładność diagnostyczną AMI.^{27,39} Interpretację wyników należy przeprowadzić biorąc pod uwagę ocenę kliniczną, z uwzględnieniem objawów niedotlenienia i zmian w EKG.

Uniwersalna definicja AMI uwzględnia to, że występujący w ciągu ostatnich lat wzrost czułości testów stosowanych do oznaczania cTn umożliwił wykrywanie uszkodzeń mięśnia sercowego o innej etiologii.²⁷ Przewlekły wzrost poziomu cTn wykrywany jest u klinicznie stabilnych pacjentów, takich jak pacjenci z niedokrwinną lub nie niedokrwinną niewydolnością serca,^{40,41,42} u pacjentów z różnymi postaciami kardiomiopatii,⁴³ niewydolnością nerek,^{44,45,46,47,48,49} sepsą⁵⁰ i cukrzycą.^{51,52}

Podwyższone stężenie cTnT koreluje ze stopniem ciężkości choroby tętnic wieńcowych i słabo rokuje, niezależnie od stężenia peptydu natriuretycznego (NT-proBNP lub BNP).^{53,54}

Wytyczne ESC z 2016 r. dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca oraz czwarta definicja ostrego zawału serca biorą pod uwagę rolę cTn w stratyfikacji ryzyka i podejmowaniu decyzji u pacjentów z ostrą niewydolnością serca (AHF). Niniejsze wytyczne zalecają w celu pomocy w różnicowaniu AHF od niekardiogennych przyczyn ostrej duszności lub w celu wykluczenia uszkodzenia mięśnia sercowego lub AMI typu 1, by u wszystkich pacjentów z ostrą dusznością i podejrzeniem AHF podczas badania pacjenta oprócz oznaczenia peptydów natriuretycznych typu B przeprowadzano oznaczenia cTn.^{55,27}

Wartości troponiny sercowej T są niezależnym czynnikiem prognostycznym zaburzeń sercowo-naczyniowych, między innymi takich jak wystąpienie, czy nawrót migotania przedsionków (AF).⁵⁶

Ostatnio, biorąc pod uwagę wiek, biomarkery (GDF-15, cTnT-hs i hemoglobinę) i historię krwawienia, cTnT-hs włączono również do "skali krwawienia ABC" oraz biorąc pod uwagę wiek, NT-proBNP, cTnT-hs i przed udarem/przejęciowym atakiem niedokrwinnym, do "skali ryzyka udaru ABC". Wykazano, że stosowanie skali ryzyka krwawienia ABC znacząco poprawia przewidywalność krwawień u pacjentów z AF.⁵⁷ Skala ryzyka krwawienia ABC może być w związku z tym cennym narzędziem wspomagającym decyzje dotyczące wskazania i wyboru leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi u pacjentów z AF.⁵⁸ Wyniki badania ENGAGE AF-TIMI 48 oceniającego skalę ABC ryzyka udaru i skalę ABC ryzyka krwawienia potwierdziły, że wyniki tych skal mogą pomóc w identyfikacji pacjentów z AF, którzy najbardziej skorzystają na leczeniu doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (NOAC) nie zawierającymi witaminy K.⁵⁸

Uszkodzenie komórek mięśnia sercowego prowadzące do wzrostu stężenia cTnT we krwi możliwe jest również w innych stanach klinicznych, takich jak zapalenie mięśnia sercowego,⁵⁹ stłuczenie serca,⁶⁰ zakrzepica płucna,⁶¹ Choroby nerek⁶² oraz może zostać wywołane kardiotoksycznym działaniem niektórych leków.⁶³ U pacjentów z COVID-19 w momencie przyjęcia do szpitala i w trakcie trwania choroby często zgłaszany był poziom cTnT powyżej 99. percentyla górnej granicy referencyjnej.^{64,65,66,67} Podwyższony poziom cTnT wskazuje na uszkodzenie mięśnia sercowego i może być wskazaniem do przyjęcia na oddział intensywnej terapii, do inwazyjnej wentylacji i być czynnikiem predykcyjnym zejścia śmiertelnego.^{65,66,67,68,69}

Kilka badań przeprowadzonych na populacji ogólnej wykazało, że podniesienie cTnT-hs powyżej 99. percentyla górnej granicy referencyjnej (URL) może mieć wartość prognostyczną dla zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Skojarzenie to było najsilniejsze w przypadku śmiertelnej CVD i dotyczyło zarówno choroby niedokrwiennej serca (CHD), jak i udaru oraz utrzymywało się po dostosowaniu do konwencjonalnych czynników ryzyka.^{70,71,72,73,74,75,76}

Inne testy diagnostyczne, takie jak NT-proBNP lub GDF-15, mogą uzupełniać diagnostyczne i prognostyczne informacje o cTnT-hs u pacjentów z niewydolnością serca i dysfunkcją nerek.^{77,78} Wyniki badania FRISC-II sugerują, że u pacjentów z ACS bez uniesienia załamka ST, priorytetyzacja w zakresie wczesnych procedur inwazyjnych może być łatwiejsza dzięki zastosowaniu biomarkerów, takich jak cTnT-hs i GDF-15.⁷⁸

Oznaczeń cTnT-hs przeprowadzanych przed operacjami niekardiologicznymi można użyć do przewidywania okołooperacyjnego ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE), takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI⁷⁹ oraz do okołooperacyjnej diagnostyki uszkodzenia mięśnia sercowego po operacji niekardiologicznej (MINS)⁸⁰ oraz w przypadku okołooperacyjnego uszkodzenia/zawału mięśnia sercowego (PMI).⁸¹ Zmiany poziomu troponiny sercowej podczas zabiegu chirurgicznego i podwyższenie szczytu cTn w ciągu pierwszych 3 dni po zabiegu mogą służyć do przewidywania MACE oraz do diagnozowania MINS, PMI lub MI.^{27,82,83,84}

W teście Elecsys Troponin T hs zastosowano dwa przeciwciała monoklonalne skierowane swoście przeciwko ludzkiej cTnT.^{85,86} Przeciwciała te rozpoznają dwa epitopy (pozycje aminokwasów 125-131 i 136-147) zlokalizowane w środkowej części białka cTnT, która składa się z 288 aminokwasów.

Kalibrator Troponin T hs (Troponin T hs CalSet) zawiera rekombinowaną ludzką sercową troponinę T (hcTnT). Rekombinowana ludzka sercowa TnT jest wyodrębniana z hodowli tkankowej E.coli BL21 zawierającej wektor pET z 3 genem izoformy ludzkiej cTnT. Po fermentacji komórki są rozdzielane na drodze sonikacji, a rekombinowana hcTnT oczyszczana jest metodą chromatografii jonowymiennnej. Oczyszczona rekombinowana hcTnT jest następnie charakteryzowana przez SDS PAGE, Western blotting, aktywność immunologiczną i zawartość białka.⁸⁷

Międzynarodowa Federacja Chemii Klinicznej (IFCC) przypisała termin „Wysokoczuły (hs)” tym testom cTn, które mają CV ≤ 10 % przy wartości 99. percentyla i ≥ 50 % wykrywalności wartości powyżej granicy wykrywalności w zdrowej populacji referencyjnej obu płci.⁸⁸ Zgodność z tymi 2 kryteriami została potwierdzona zewnętrznie.⁸⁹

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 9 minut.

Analizator **cobas e 411**:

- 1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się antygen z 50 μL próbki, biotynylowane przeciwciało monoklonalne swoiste dla troponiny sercowej T oraz przeciwciało monoklonalne swoiste dla troponiny sercowej T znakowane kompleksem rutenu⁹¹.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**

- Podczas 9 minutowej inkubacji antygen w próbce (50 μL), biotynylowane monoklonalne przeciwciała swoiste dla troponiny sercowej T, monoklonalne, swoiste dla troponiny sercowej T przeciwciała znakowane rutenem i mikrocząstki opłaszczone streptawidyną tworzą kompleks typu sandwich, który wiąże się z fazą stałą.

Wszystkie analizatory:

- Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruten(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Odczynniki - roztwory robocze

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako TNGTHSSTX.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6,5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną, 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Przeciwciała przeciwko troponinie T znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 8 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała przeciwko troponinie sercowej T (mysie) 2.5 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 6.0; konserwant.; inhibitory.
- R2 Przeciwciała przeciwko troponinie T znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (czarny korek), 1 butelka, 8 mL:
Monoklonalne przeciwciała troponinie sercowej T (mysie) znakowane kompleksem rutenu 2.5 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 6.0; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytchną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
zamknięte przechowywać w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
na pokładzie analizatora	4 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na K₂-EDTA, K₃-EDTA i heparynę litową.

Można używać osocza pobranego do probówek z żel separującym.

Nie powinno używać się naprzemiennie próbek osocza pobranych na EDTA, heparynę i próbek surowicy.

Kryterium: Krzywa nachylenia 0.90-1.10 + współczynnik korelacji ≥ 0.95 .

Materiał trwały 24 godz. w temperaturze 2-8 °C, 12 miesiące w temperaturze -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- REF 09315381190, Troponin T hs STAT CalSet, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- REF 05095107190, PreciControl Troponin, do sporządzenia 4 x 2.0 mL
- REF 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL rozcieńczalnika
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne

Analizator cobas e

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- REF 11933159001, Adapter dla SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- REF 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- REF 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Wymieszanie mikrocząsteczek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia są czytywane z kodu kreskowego odczynnika. Nie trzeba wprowadzać danych ręcznie. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15-cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Test Elecsys Troponin T hs STAT (REF 08469814190 / 09315349190) został wystandaryzowany wobec testu Troponin T STAT (REF 04660307190). Ten z kolei jest standaryzowany wobec metody Enzymun-Test Troponin T (CARDIAC T).

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 12 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do przeprowadzenia kontroli jakości należy używać PreciControl Troponin.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w próbce i podają wyniki wyrażone w pg/mL, ng/L, ng/mL, µg/L (analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**) lub w pg/mL, ng/mL, µg/L (analizator **cobas e 411**).

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencje oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	≤ 428 µmol/L lub ≤ 25 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.062 mmol/L lub ≤ 100 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotyna	≤ 4.92 µmol/L lub ≤ 1200 ng/mL
Czynnik reumatoidalny	≤ 1200 IU/mL
Albumina	≤ 7 g/dL

Kryterium: Odzysk ± 2.8 pg/mL wartości początkowej < 14 pg/mL, ± 20 % wartości początkowej 14-100 pg/mL i ± 10 % wartości początkowej > 100 pg/mL.

Fałszywie zaniżone wyniki uzyskuje się w przypadku użycia próbek o stężeniu hemoglobiny > 0.1 g/dL.

Nie stwierdzono efektu nadmiaru antygenu przy stężeniu troponiny T do 100000 ng/L (pg/mL).

Substancje farmaceutyczne

Przeprowadzono testy in vitro dla 17 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

Dodatkowo przetestowano poniższe specjalistyczne leki kardiologiczne. Nie stwierdzono interferencji.

Specjalistyczne leki kardiologiczne

Lek	Badane stężenie mg/L
Karwedilol	37.5
Klopidogrel	75
Digoksyna	0.25
Epinefryna	0.5
Insulina aspart	1.6
Lidokaina	80
Lizinopryl	10
Metyloprednizolon (Urbason)	7.5
Metoprolol	150
Nifedypina	30
Fenpropakumon	3
Propafenon	300

Lek	Badane stężenie mg/L
Reteplaza	33.3
Symwastatyna	30
Spironolakton	75
Tolbutamid (Glibenklamid)	1500
Tortasemid	15
Werapamil	240
Walsartan	206
Sakubitryl	194
Dabigatran	300
Riwaroksaban	40

Interferencje leków oznaczane są na podstawie zaleceń podanych w wytycznych CLSI EP07 i EP37 i innej opublikowanej literaturze. Nie scharakteryzowano skutków stężeń przekraczających te zalecenia.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

3-10000 ng/L lub pg/mL (wyznaczone przez dolną granicę próby ślepej oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej granicy próby ślepej podaje się jako < 3 ng/L lub pg/mL. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podawane są jako > 10000 ng/L lub pg/mL (lub do 100000 ng/L lub pg/mL dla 10. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 3 ng/L (pg/mL)

Granica wykrywalności = 5 ng/L (pg/mL)

Granica oznaczalności = 13 ng/L (pg/mL)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdują się z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności (czułość funkcjonalna) to najniższe stężenie oznaczanej substancji, mierzone w powtórnych oznaczeniach przy współczynniku precyzji pośredniej WZ ≤ 10 %.

W oparciu o wytyczne CLSI, protokół EP17-A2, przeprowadzono badanie wewnętrzne. Granicę próby ślepej, Granicę wykrywalności i Granicę oznaczalności oznaczono jako następujące - zob. tabela poniżej. Dodatkowo, dla stężeń oznaczanej substancji, mierzonego w powtórnych oznaczeniach ze współczynnikiem zmienności precyzji pośredniej pomiędzy seriami WZ wynoszącym ≤ 20 %, uzyskano następujące wyniki:

	Analizator cobas e 411	Analizatory cobas e 601 i cobas e 602
Granica dla próby ślepej (ng/L = pg/mL)	2.14	2.36

Elecsys Troponin T hs STAT

Granica wykrywalności (ng/L = pg/mL)	3.25	2.85
Granica oznaczalności 10 % pośredni WZ (ng/L = pg/mL)	6.74	2.92
20 % pośredni WZ (ng/L = pg/mL)	2.88	1.21

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu cTnT powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent MultiAssay. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:10 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 1000 ng/L (pg/mL).

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

W badaniach przeprowadzonych za pomocą testów Elecsys Troponin T hs, w których udział wzięto 533 zdrowych ochotników (zakres wieku: 20-71 lat), górna granica odniesienia (URL) (99.百分yl) dla troponiny T wynosiła 14 ng/L (pg/mL), a 95. % przedział ufności 12.7-24.9 ng/L (pg/mL).⁹⁰ Za pomocą dostępu nieparametrycznego badanie to zdefiniowało również 99.百分yl URL przy 9.0 ng/L (pg/mL) dla kobiet (n = 265) i 16.8 ng/L (pg/mL) dla mężczyzn (n = 268). Wśród 533 ochotników, 306 (57.4 %) miało wartość cTn powyżej 3 ng/L (pg/mL).⁹⁰ Niektóre publikacje podają, że w porównaniu do jednej wartości odcięcia, użycie cTnT-hs swoistych dla płci nie dodaje żadnej wartości klinicznej.^{91,92,93,94,95,96,97}

W oparciu o kryteria WHO dotyczące AMI⁹⁸ z 1970 r., wartość punktu odcięcia (dla potrzeb różnicowania klinicznego) dla troponiny T wynosi 0.1 µg/L (ng/mL)/100 ng/L (pg/mL), jak oznaczono z analizy ROC za pomocą wcześniejszej generacji testu Elecsys Troponin T.^{99,100}

Definicja WHO dotycząca AMI została ostatnio zaktualizowana w ten sposób, że uwzględnia definicję ESC/ACCF/AHA/WHF zalecającą w wypadku klinicznego podejrzenia niedotlenienia mięśnia sercowego oznaczanie wzrostu i/lub spadku poziomu troponiny sercowej z użyciem punktu odcięcia dla troponiny na poziomie 99.百分yla.¹⁰¹

W związku z kinetyką uwalniania cTnT, wstępne wyniki testu < 99.百分yla uzyskane w ciągu pierwszych godzin od momentu wystąpienia objawów nie wykluczają MI u wszystkich pacjentów. W związku z tym w celu natychmiastowego wykluczenia zaproponowano niższe punkty odcięcia, jak i określony przyrost stężenia dla algorytmów 0 h/1 h.⁹ Dodatkowe oznaczanie w określonych przedziałach czasowych wskazane jest w wypadku, gdy pierwsze oznaczenia uniemożliwiają wyciągnięcie konkretnych wniosków, natomiast stan kliniczny pacjenta sugeruje ACS.⁹ Wartości cTn należy zawsze oceniać w kontekście pełnej oceny klinicznej (z uwzględnieniem obecności bólu w klatce piersiowej i EKG).

Algorytm diagnostyczny potwierdzenia i wykluczenia ESC 0 h/1 h z wykorzystaniem testu cTnT-hs u pacjentów zgłaszających się na oddział ratunkowy z podejrzeniem NSTEMI.⁹

Wartości cTnT-hs u pacjentów z podejrzeniem NSTEMI				
Stężenie cTnT-hs (ng/L lub pg/mL)	0 godz. < 5 *	0 godz. < 12 i Δ 0-1 godz. < 3	pozostałe	0 godz. ≥ 52 lub Δ 0-1 godz. ≥ 5
Wytyczne w diagnostyce AMI	Wykluczenie	Wykluczenie	Obserwacja	Potwierdzenie

0 godz. i 1 godz.h odnoszą się do upływu czasu od przeprowadzenia pierwszego badania krwi.

* Ma zastosowanie tylko w przypadku pojawienia się bólu w klatce piersiowej > 3 godz.

Oprócz cTn, do rozpoznania AMI wymagane są kliniczne dowody niedokrwienia mięśnia sercowego, ponadto zalecana jest ostrożność w kontaktach z podgrupami pacjentów takimi jak osoby w podeszłym wieku, krytycznie chorzy z posocznicią lub schyłkową niewydolnością nerek, osoby z nietypowymi objawami i osoby zgłaszające bardzo wcześnie po wystąpieniu objawów.

Zgodnie z zaleceniami ESC ważne jest, aby uzyskać pełną historię i precyzyjny opis objawów. Wymagane jest dodatkowe badanie fizyczne z położeniem szczególnego nacisku na objawy stłuczenia serca, przewlekłej lub ostrej niewydolności serca, rozwarstwienia ściany aorty, choroby

zastawki aorty, kardiomiopatii przerostowej, tachykardii lub bradykardii, zespołu balotującego koniuszka, rhabdomyolizy spowodowanej urazem serca, zakrzepicy płucnej, ciężkiego nadciśnienia płucnego, ostrej postaci choroby neurologicznej, chorób naciekających, toksyczności leków, niewydolności oddechowej, sepsy i oparzeń i innych.^{9,27}

W celu odróżnienia pacjentów z lub bez zmian załamka ST, należy przeprowadzić badanie EKG.

Ocena laboratoryjna pacjentów z podejrzeniem ACS powinna uwzględniać markery uszkodzenia mięśnia sercowego, najlepiej cTn.⁹ Wzrost stężenia cTn lub enzymów sercowych oznacza nieodwracalne uszkodzenie miocytów; tacy pacjenci muszą być uważani za pacjentów, u których nastąpiło uszkodzenie mięśnia sercowego.

Czynniki związane z podwyższonym stężeniem^{27,59,102,103,104,105}

W opublikowanych badaniach klinicznych wykazano wzrost stężenia cTn u pacjentów z uszkodzeniem mięśnia sercowego w przypadku duszniczy bolesnej, urazu serca i po przeszczepach serca. Podwyższony poziom zaobserwowano również u pacjentów z rhabdomyolizą oraz zapaleniem wielomięśniowym.

Wytyczne ESC oraz AHA/ACC Uniwersalnej Definicji MI zalecają w wypadku wzrostu lub spadku cTn, w celu odróżnienia pomiędzy ostrym, a przewlekłym zwiększeniem poziomu cTn, seryjne oznaczenia próbek cTn. Wyniki należy interpretować w połączeniu z obrazem klinicznym uwzględniającym historię choroby, oznaki i symptomy, dane ECG oraz stężenie biomarkerów.^{9,27,38}

W przypadku okołoperacyjnego uszkodzenia/zawału mięśnia sercowego po operacjach niekardiologicznych (MINS/PMI)

Według Devereaux JP i wsp.^{106,107} za kryteria diagnostyczne MINS uznano szczytowe operacyjne wartości cTnT-hs ≥ 20 ng/L z bezwzględną zmianą delta pomiędzy dwoma pomiarami ≥ 5 ng/L (pg/mL) lub wartości bezwzględne ≥ 65 ng/L (pg/mL) wynikające z niedokrwienia mięśnia sercowego (tj. braku dowodów na etiologię niedokrwinną) w ciągu 30 dni po operacji niekardiologicznej i bez wymogu cechy niedokrwienia (np. objawu niedokrwienia, wyniku ekg potwierdzającego niedokrwienie).¹⁰⁶

Patofizjologia MINS u pacjentów chirurgicznych różni się od patofizjologii MI u pacjentów medycznych (niechirurgicznych).¹⁰⁸ Według Puelacher C i wsp.⁵¹ kryteria diagnostyczne dla PMI definiuje się jako bezwzględny wzrost TnT-hs wynoszący ≥ 14 ng/L (pg/mL) pomiędzy przedoperacyjnymi a szczytowymi wartościami pooperacyjnymi (lub między 2 wartościami pooperacyjnymi, jeśli nie było wartości przedoperacyjnej) w ciągu 7 dni od zabiegu.⁵¹ Wytyczne kliniczne zalecają rozważenie okołoperacyjnych testów cTn przed i 48-72 godziny po dużych operacjach niekardiologicznych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka chorób układu krążenia, takich jak pacjenci w wieku > 45 lat ze znaną chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie i/lub pacjenci ≥ 65 lat.^{82,83} W celu uzyskania dodatkowych informacji, zob. część Wyniki.

Wartości oczekiwane u osób bezobjawowych

Zgodnie z analizą głównych publikacji, poniższego zakresu stężeń można użyć do pomocy w stratyfikacji długoterminowego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u osób bezobjawowych.^{72,74,109,110,111}

Proponowane zakresy/wartości odcięcia do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u osób bezobjawowych

Zakres cTnT-hs (ng/L lub pg/mL)	< 5	5 - < 10	≥ 10
Kategoria ryzyka	Niskie	Pośrednie	Wysokie

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia ng/L (pg/mL)	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/L (pg/mL)	WZ %	OS ng/L (pg/mL)	WZ %
Surowica ludzka 1	7.99	0.638	8.0	0.867	10.8
Surowica ludzka 2	13.6	0.542	4.0	0.745	5.5
Surowica ludzka 3	18.0	0.449	2.5	0.768	4.3
Surowica ludzka 4	144	3.36	2.3	4.17	2.9
Surowica ludzka 5	4709	93.2	2.0	125	2.7
Surowica ludzka 6	8824	199	2.3	258	2.9
PreciControl TN1	23.1	0.705	3.1	1.07	4.7
PreciControl TN2	1784	22.3	1.2	46.0	2.6

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia ng/L (pg/mL)	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS ng/L (pg/mL)	WZ %	OS ng/L (pg/mL)	WZ %
Surowica ludzka 1	9.18	0.187	2.0	0.338	3.7
Surowica ludzka 2	15.1	0.256	1.7	0.404	2.7
Surowica ludzka 3	20.4	0.381	1.9	0.560	2.7
Surowica ludzka 4	148	2.29	1.6	3.32	2.2
Surowica ludzka 5	4794	40.9	0.9	123	2.6
Surowica ludzka 6	8961	211	2.4	254	2.8
PreciControl TN1	25.9	0.348	1.3	0.641	2.5
PreciControl TN2	1883	13.8	0.7	27.7	1.5

Porównanie metod

a) Porównanie testu Elecsys Troponin T hs STAT, [REF] 08469814190 / 09315349190 (analizator **cobas e 601**; y) z testem Elecsys Troponin T hs, [REF] 05092744190 (analizator **cobas e 601**; x) z użyciem próbek klinicznych dało następujące zależności (ng/L lub pg/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 156

Passing/Bablok¹² Regresja liniowa
 $y = 0.975x + 1.22$ $y = 0.978x + 5.56$
 $r = 0.966$ $r = 1.00$

Stężenie próbek wahało się pomiędzy 3 i 9300 ng/L (pg/mL).

b) Porównanie testu Elecsys Troponin T hs STAT, [REF] 08469814190 / 09315349190 (analizator **cobas e 411**; y) z testem Elecsys Troponin T hs STAT, [REF] 08469814190 / 09315349190 (analizator **cobas e 601**; x) z użyciem próbek klinicznych dało następujące zależności (ng/L lub pg/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 158

Passing/Bablok¹² Regresja liniowa
 $y = 1.05x - 0.852$ $y = 1.06x - 5.65$
 $r = 0.956$ $r = 0.999$

Stężenie próbek wahało się pomiędzy 3 i 9300 ng/L (pg/mL).

Swoistość analityczna

Test Elecsys Troponin T hs STAT nie wykazał znaczących reakcji krzyżowych z podanymi poniżej substancjami (oznaczane przy stężeniu TnT ok. 18 ng/L (pg/mL); stężenie substancji reagujących krzyżowo wynosiło 500 ng/mL):

Troponina T h-mięśni szkieletowych 0.066 %, troponina I h-sercowa 0.017 %, troponina I h-mięśni szkieletowych 0.006 %, ludzka troponina C 0.0003 %.

Czułość i swoistość diagnostyczna

Jeden ośrodek kliniczny w Niemczech, jeden w Indiach, jeden w Szwajcarii i dwa ośrodki w USA wzięły udział w badaniach prospektywnych pacjentów, u których na Izbie Przyjęć stwierdzono ból w klatce piersiowej. Do wyliczenia czułości i swoistości wybrano według poniższych kryteriów 507 pacjentów: Ból w klatce piersiowej > 20 minut, ocena za pomocą ECG przy 12 odprowadzeniach, wiek > 20 lat, w wypadku kobiet pacjentki nie będące w ciąży, brak wcześniejszych epizodów MI w ciągu ostatnich 3 tygodni przed hospitalizacją i minimum 2 pobrania krwi. Diagnoza ostrego MI została postawiona za pomocą:

1. Kryteriów WHO⁹⁸, takich jak zmiany w EKG, objawy charakterystyczne dla ACS, podniesienie stężenia cTn i
2. Kryteriów zdefiniowanych przez komisję łączoną ESC/ACCF/AHA/WHF.¹¹³

Czułość i swoistość wyliczone dla AMI definiowanego zgodnie z wytycznymi ESC/ACCF/AHA/WHF

Pacjenci z AMI byli definiowani za pomocą kryteriów rutynowych wartości cTn powyżej 99. percentyla/z 10 % WZ i obecności bólu w klatce piersiowej lub zmian w zapisie EKG. Czułość i swoistość w szczycie stężenia cTnT-hs, wartości wysokiej czułości wyliczono na 99. percentyl 14 ng/L (pg/mL).

Czułość %	N	95 % przedział ufności (%)	Swoistość %	N	95 % przedział ufności (%)
100	112/112	97-100	75	297/395	71-79

Czułość i swoistość testu Elecsys Troponin T hs wyliczono dla różnych stężeń cTnT-hs.

cTnT-hs pg/mL	Czułość %	LCI ^{b)} %	UCI ^{c)} %	Swoistość %	LCI %	UCI %
30	98	93.7	99.5	93	90.0	95.1
50	95	88.8	97.5	98	96.1	99.0
70	84	76.0	89.6	99	98.2	99.9
100	75	66.2	82.1	99	98.2	99.9

b) LCI = dolny przedział ufności

c) UCI = górny przedział ufności

Dodatkowo wyliczono w różnych odstępach czasowych od momentu hospitalizacji kryteria takie, jak czułość i swoistość w 99. percentyli (test Elecsys Troponin T hs)/10 % CV (test Elecsys Troponin T, 4. gen.; 0.03 ng/mL):

Czas od momentu hospitalizacji (godz.)	Generacja testu cTnT	Czułość %	N	95 % CI ^{d)} (%)	Swoistość %	N	95 % przedział ufności (%)
0	4 gen.	71	40/56	58-83	99	142/143	96-100
	Troponin T hs	93	52/56	83-98	76	109/143	68-83
0-3	4 gen.	81	75/93	71-88	99	356/359	98-100
	Troponin T hs	98	91/93	93-100	79	282/359	74-83
3-6	4 gen.	83	53/64	71-91	100	300/301	98-100
	Troponin T hs	100	64/64	94-100	77	232/301	72-82
6-9	4 gen.	86	42/49	73-94	99	201/203	97-100
	Troponin T hs	98	48/49	89-100	76	155/203	70-82
9-12	4 gen.	83	15/18	59-96	100	43/43	92-100
	Troponin T hs	94	17/18	73-100	72	31/43	56-85
> 12	4 gen.	83	25/30	65-94	98	56/57	91-100
	Troponin T hs	100	30/30	88-100	60	34/57	46-72

d) przedział ufności

Wyniki przy użyciu algorytmu cTnT-hs 0 h/1 h zalecanego przez wytyczne ESC dla pacjentów z OZW bez trwałego uniesienia odcinka ST

W celu przypisania pacjentów wypisanych z SOR do strefy wykluczenia, w poniższej tabeli przedstawiono ujemne wartości predykcyjne (NPV) z badań prospektywnych z zastosowaniem algorytmu diagnostycznego cTnT-hs 0 h/1 h zalecanego przez wytyczne 2020 dla pacjentów zgłaszających się na SOR z podejrzeniem NSTEMI.^{9,13,14,15,16,17,18,19}

Publikacje i badania	Zastosowanie wartości cTnT-hs w celu przypisania pacjentów do strefy wykluczenia: 0 godz. < 12 ng/L i Δ 1 godz. < 3 ng/L	
	Ujemna wartość predykcyjna (NPV)	Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny lub MACE w wykluczeniu
APACE ¹³	100 %	30. dniowa śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny: 0.2 % Śmiertelność z dowolnej przyczyny w ciągu 2 lat: 1.9 %
APACE ¹⁴	99.9 % (95 % CI: 99.3-100 %)	30. dniowa śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny: 0 % Śmiertelność z dowolnej przyczyny w ciągu 2 lat: 1.1 %
TRAPID-AMI ¹⁵	99.1% (95 % CI: 98.2-99.7 %)	30. dniowa śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny: 0.1 % Śmiertelność z dowolnej przyczyny w ciągu 2 lat: 0.7 %
Mokhtari i wsp. ¹⁶	NPV dla 30 dni MACE: 97.8 % (95 % CI: 98.6-99.9 %) z użyciem rozszerzonego algorytmu (+ EKG bez niedokrwienia + brak historii wysokiego ryzyka)	30 dni MACE: 2.2 % 30 dni MACE z rozszerzonym algorytmem: 0.5 % (0 % bez niestabilnej dławicy)
Zastosowanie wartości cTnT-hs w celu przypisania pacjentów do strefy wykluczenia: 0 godz. < 5 ng/L lub 0 godz. < 12 ng/L i Δ 1 godz. < 3 ng/L		
APACE ¹⁹	100 %	30 dni i 1 rok śmiertelności z wszystkich przyczyn: 0.2 %
RAPID-TnT ¹⁸	99.6 % (95 % CI: 99.0-99.9 %) przez 30 dni śmierć lub MI	30 dniowa śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i MI: 0.4 %
Shiozaki i wsp. ¹⁷	100 % (95 % CI: 96.8-100 %)	30. dniowa śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny: 0 %

Wyniki dużych badań wykorzystujących cTnT-hs do pomocy w diagnozowaniu i prognozowaniu MINS i PMI po operacjach niekardiologicznych

Dane z ogólnosiłowego, wieloośrodkowego badania VISION (ocena zdarzeń naczyniowych w kohorcie pacjentów nieoperacyjnych)¹⁰⁶

Badanie VISION było ogólnosiłowym, prospektywnym, wieloośrodkowym badaniem kohortowym, w którym wzięło udział 21848 hospitalizowanych pacjentów w wieku ≥ 45 lat poddawanych operacjom niekardiologicznym. Określono związek między okołoperacyjnymi (przed-, po- i bezwzględny) zmianami okołoperacyjnymi stężeniami cTnT-hs i 30. dniową śmiertelnością, a także potencjalnymi kryteriami diagnostycznymi dla MINS. W poniższych tabelach przedstawiono statystyki opisowe dla określonych poziomów w okresie okołoperacyjnym.

Okołoperacyjne poziomy cTnT-hs (1 dzień przed zabiegiem u większości pacjentów) z przypisanymi współczynnikami ryzyka (HR) dla różnych niekorzystnych następstw sercowo-naczyniowych 30 dni po operacji.

cTnT-hs (ng/L lub pg/mL)	Nieskorygowane HR (95 % CI)				N (%)
	MINS / śmierć naczyniowa	Śmierć	MI	MI / śmierć	
< 14	1 (populacja referencyjna)				78.4

≥ 14 do < 28	Nieskorygowane HR (95 % CI)				14.5
	5.97 (5.34, 6.67)	2.46 (1.53, 3.95)	2.70 (2.13, 3.43)	2.74 (2.20, 3.40)	
≥ 28	7.93 (6.96, 9.04)	7.49 (4.94, 11.36)	5.09 (3.98, 6.53)	5.49 (4.40, 6.84)	7.2

Dodatkowo, w celu określenia szczytowych pooperacyjnych poziomów cTnT-hs, które zostały przeanalizowane w celu oszacowania 30 dni po operacji. Śmiertelność, oznaczono poziomy cTnT-hs 6-12 godzin po operacji, a także 1, 2 i 3 dnia po operacji. Wykrywanie podwyższonego poziomu cTnT-hs w okresie pooperacyjnym okazało się najsilniejszym predyktorem 30. dniowej śmiertelności.¹⁰⁶

cTnT-hs (ng/L lub pg/mL)	Skorygowane HR	95 % CI (%)	N (%)
≥ 1000	227.01	87.35 - 589.92	0.2
≥ 65 do < 1000	70.34	30.60 - 161.71	5.1
≥ 20 do < 65	23.63	10.32 - 54.09	18.6
≥ 14 do < 20	9.11	3.76 - 22.09	11.6
≥ 5 do < 14	3.73	1.58 - 8.82	40.1
< 5	1 (referencyjni)		24.4

Ponadto przeanalizowano bezwzględne zmiany cTnT-hs pomiędzy różnymi kombinacjami oznaczeń przed- i pooperacyjnych w ciągu 6-12 godz., 1 dnia, 2 dni lub 3 dni po operacji pod kątem śmiertelności po 30 dniach.¹⁰⁶

cTnT-hs (ng/L lub pg/mL)	Skorygowane HR (95 % CI)					
	Przed - w odniesieniu do pooperacyjnej cTnT-hs (n = 7857)	N (%)	Pomiędzy dwoma pooperacyjnymi cTnT-hs (n = 18023)	N (%)	Pomiędzy jakimikolwiek dwoma oznaczeniami TnT-hs (n = 19373)	N (%)
< 5	1 (referencyjni)	65.1	1 (referencyjni)	64.0	1 (referencyjni)	61.7
≥ 5	4.53 (2.77-7.39)	34.9	5.24 (3.92-7.01)	36.0	4.69 (3.52-6.25)	38.3

W badaniu BASEL-PMI (jednoośrodkowym z udziałem 2028 pacjentów), Puelacher C. i wsp. zdefiniowali PMI jako bezwzględny wzrost cTnT-hs wynoszący ≥ 14 ng/L pomiędzy pedoperacyjnymi a szczytowymi wartościami pooperacyjnymi (lub pomiędzy 2 wartościami pooperacyjnymi w przypadku braku wartości przedoperacyjnej) w ciągu 7 dni od zabiegu. Zgodnie z tymi kryteriami pacjenci z PMI mieli skorygowane HR wynoszące 2.7 dla 30. dniowej śmiertelności w porównaniu z pacjentami bez PMI.⁸¹

Wyniki z wykorzystaniem cTnT-hs do długoterminowej stratyfikacji ryzyka u osób bezobjawowych

Wyniki badania populacji zagrożonej arteriosklerozą (ARIC) uzyskane w celu przewidywania choroby niedokrwiennej serca, śmiertelnej choroby wieńcowej serca i zawału mięśnia sercowego, śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizacji z powodu niewydolności serca przy wzrastających wartościach cTnT-hs.⁷²

Grupa	Skorygowane HR (95 % CI)				
	< 3 (ng/L lub pg/mL)	3-5 (ng/L lub pg/mL)	6-8 (ng/L lub pg/mL)	9-13 (ng/L lub pg/mL)	≥ 14 (ng/L lub pg/mL)
Całkowita liczba osób z CHD	3258	2500	1971	1254	715
Wszystkie przypadki CHD	214	205	221	171	172
Model 1 ^{e)}	1 (referencyjni)	1.06 (0.88-1.29)	1.33 (1.09-1.62)	1.50 (1.21-1.86)	2.97 (2.38-3.71)
Model 2 ^{f)}	1 (referencyjni)	1.08 (0.89-1.31)	1.31 (1.07-1.59)	1.37 (1.10-1.71)	2.46 (1.96-3.08)
Model 3 ^{g)}	1 (referencyjni)	1.07 (0.88-1.30)	1.29 (1.06-1.58)	1.34 (1.07-1.67)	2.29 (1.81-2.89)

	Skorygowane HR (95 % CI)				
Hard CHD (śmiertelne CHD + MI)	3258	2500	1971	1254	715
Ciężki CHF, zdarzenia	118	104	107	81	117
Model 1	1 (referencyjny)	1.02 (0.78-1.33)	1.22 (0.93-1.60)	1.34 (0.99-1.82)	3.74 (2.81-4.99)
Model 2	1 (referencyjny)	1.06 (0.81-1.39)	1.26 (0.96-1.67)	1.31 (0.96-1.78)	3.28 (2.44-4.42)
Model 3	1 (referencyjny)	1.05 (0.80-1.38)	1.23 (0.93-1.62)	1.23 (0.90-1.68)	2.84 (2.09-3.86)
Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny	3258	2500	1971	1254	715
Zdarzenia śmiertelne z jakiegokolwiek przyczyny	217	246	248	234	265
Model 1	1 (referencyjny)	1.27 (1.05-1.52)	1.45 (1.20-1.76)	1.94 (1.59-2.37)	4.34 (3.55-5.29)
Model 2	1 (referencyjny)	1.39 (1.15-1.67)	1.64 (1.35-1.98)	2.13 (1.74-2.60)	4.43 (3.61-5.44)
Model 3	1 (referencyjny)	1.37 (1.14-1.65)	1.60 (1.32-1.94)	2.05 (1.68-2.51)	3.96 (3.21-4.88)
HF w trakcie hospitalizacji	3158	2413	1877	1188	640
Zdarzenia HF w trakcie hospitalizacji	105	124	147	130	159
Model 1	1 (referencyjny)	1.45 (1.12-1.88)	2.21 (1.71-2.86)	3.07 (2.34-4.04)	8.61 (6.57-11.28)
Model 2	1 (referencyjny)	1.51 (1.16-1.96)	2.24 (1.73-2.90)	2.84 (2.16-3.74)	7.00 (5.29-9.25)
Model 3	1 (referencyjny)	1.46 (1.14-1.92)	2.17 (1.67-2.81)	2.68 (2.03-3.53)	5.95 (4.47-7.92)

e) Model 1: dostosowany do wieku, płci, rasy.

f) Model 2: dostosowany do modelu 1 + wartości początkowe wskaźnika masy ciała, status palenia i ilości, cukrzycy, skurczowe ciśnienie krwi, stosowanie leków hipotensyjnych, cholesterol lipoprotein o dużej gęstości, cholesterol całkowity, stosowanie leków lipidowych, fosfolipaza A₂ związana z lipoproteinami (Lp-PLA₂), częste migotanie przedsionków, choroba wieńcowa i niewydolność serca.

g) Model 3: dostosowany tak samo jak model 2, z wyjątkiem przypadkowego migotania przedsionków, choroby niedokrwiennej serca i niewydolności serca traktowanych jako zależne od czasu zmienne towarzyszące.

Związek HR z udarem ze wzrostem wartości cTnT-hs z badania ARIC.⁷⁴

	Grupa cTnT-hs (ng/L lub pg/mL)					
Model udarowy	< 3	3-5	6-8	9-13	≥ 14	Trend P
Liczba dla modelu 1	3492	2715	2214	1493	988	
Liczba dla modelu 1 i 3	3317	2605	2105	1411	912	
Całkowita liczba udarów						
Ilość/1000 osób-w roku	2.79	3.18	3.20	4.93	7.71	
Liczba udarów	109	106	95	103	94	
Model 1	1 (referencyjny)	1.14 (0.97-1.50)	1.16 (0.87-1.54)	1.80 (1.34-2.40)	2.87 (2.11-3.91)	< 0.0001
Model 2	1 (referencyjny)	1.25 (0.94-1.65)	1.13 (0.84-1.53)	1.60 (1.17-2.18)	2.04 (1.45-2.87)	< 0.0001
Model 3	1 (referencyjny)	1.23 (0.93-1.63)	1.09 (0.81-1.48)	1.51 (1.11-2.06)	1.85 (1.31-2.61)	0.001

Aby zapoznać się z definicją modelu, zob. poprzednia tabela.

Literatura

- Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Mol Cell Cardiol* 1989;21(12):1349-1353.
- Liebetrau C, Mollmann H, Nef H, et al. Release kinetics of biomarkers in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy. *Clin Chem* 2012;58(6):1049-1054.
- Katus HA, Scheffold T, Remppis A, et al. Proteins of the troponin complex. *Laboratory Medicine* 1992;23(5):311-317.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *NEJM* 2009;361(9):858-867.
- Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin result on presentation. *Clin Chem* 2010;56(4):642-650.
- Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56(2):254-261.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndrome (ACS) in patient presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
- NICE (2014) Myocardial infarction (acute): Early rule out using high-sensitivity troponin tests (Elecsys Troponin T high-sensitive, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I and AccuTnI+3 assays). NICE diagnostics guidance DG15. Available at www.nice.org.uk/dg15 [NICE guideline]
- 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020. PMID 32860058.
- Bandstein N, Ljung R, Johansson M, et al. Undetectable high sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Card* 2014;63:2569-2578.
- Body R, Burrows G, Carley S, et al. High-sensitivity cardiac troponin T concentrations below the limit of detection to exclude acute myocardial infarction: A prospective evaluation. *Clin Chem* 2015;61(7):983-989.
- Rubini Gimenez M, Reichlin T, Zellweger C. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3896-3901.
- Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172(16):1211-1218.
- Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* 2015;187(8):E243-252.
- Mueller C, Giannitsis E, Christ M, et al. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 2016; 68(1):76-87.
- Mokhtari A, Borna C, Gilje P, et al. A 1-h combination algorithm allows fast rule-out and rule-in of major adverse cardiac events *J Am Coll Cardiol* 2016;67(13):1531-1540.
- Shiozaki M, Inoue K, Sua S, et al. Utility of the 0-hour/1-hour high-sensitivity cardiac troponin T algorithm in Asian patients with suspected non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2017; 249:32-35.
- Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A randomized trial of a 1-hour troponin protocol in suspected acute coronary syndromes: The Rapid Assessment of Possible ACS in the Emergency Department with High Sensitivity Troponin T (RAPID-TnT) study. *Circulation* 2019;140(19):1543-1556.
- Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, et al. Outcome of applying the ESC 0/1-hour algorithm in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(4):483-494.

- 20 Stoyanov KM, Hund H, Biener M et al. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;9(1):39-51.
- 21 Parsonage W, Greenslade J, Hammett C, et al. Validation of an accelerated high-sensitivity troponin T assay protocol in an Australian cohort with chest pain. *Med J Aust* 2014;200:161-165.
- 22 Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA, et al. Two hour algorithm for triage towards rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac Troponin T. *Am J Med* 2015;128:369-79.
- 23 Meller B, Cullen L, Parsonage WA, et al. Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients. *Int J Cardiol*. 2015;184:208-15.
- 24 McRae AD, Innes G, Graham M, et al. Comparative Evaluation of 2-Hour Rapid Diagnostic Algorithms for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1006-1012.
- 25 Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, et al. Direct comparison of 2 rule-out strategies for acute myocardial infarction: 2-h accelerated diagnostic protocol vs 2-h algorithm. *Clin Chem*. 2017;63(7):1227-1236.
- 26 Than MP, Pickering JW, Dryden JM, et al. ICare-ACS (Improving Care processes for patients with suspected acute coronary syndrome): a study of cross-system implementation of a national clinical pathway. *Circulation* 2018;137(4):354-363.
- 27 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;30:72(18):2231-2264.
- 28 Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-2052.
- 29 Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2010;160:224-229.
- 30 Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014;35(6):365-375.
- 31 Bjurman C, Larsson M, Johanson P, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with Non-ST-elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol* 2014;62(14):1231-1238.
- 32 Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T Identifies Patients With Unstable Coronary Artery Disease Who Benefit From Long-Term Antithrombotic Protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):43-48.
- 33 Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340(21):1623-1629.
- 34 Heeschen C, Hamm CW, Goldmann BU, et al. for PRISM study investigators. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354:1757-1762.
- 35 Lindahl B, Diderholm E, Lagerquist B, et al. Effects on mortality of long-term treatment with l.m.w. heparin in relation to troponin T level and ECG findings - a FRISC 2 substudy. *Eur Heart J* 2000;21(Suppl.):521.
- 36 Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, et al. Benefit of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndromes and Troponin T-Positive Status: The PARAGON-B Troponin T Substudy. *Circulation* 2001;103:2891-2896.
- 37 Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, et al. Biomarkers in relation to the effects of Ticagrelor compared with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a Substudy from the prospective randomized Platelet inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2014;129(3):293-303.
- 38 Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130(25):e344-426.
- 39 Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(2):136-145.
- 40 Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from two large randomized clinical trials. *Circulation* 2012;125(2):280-288.
- 41 Nambi V, Liu X, Chambless LE, et al. Troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker approach to predict heart failure risk: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Clin Chem* 2013;59(12):1802-1810.
- 42 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240-327.
- 43 Cramer G, Bakker J, Gommans F, et al. Relation of highly sensitive cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy to left ventricular mass and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2014;113(7):1240-1245.
- 44 McGill D, Talaulikar G, Potter JM, et al. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2010;411(13-14):936-939.
- 45 K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45 (4 Suppl 3):S1-153.
- 46 Artunc F, Mueller C, Breidhardt T, et al. Sensitive troponins- which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction for mortality. *PLoS One*. 2012;7(10):e47610.
- 47 Wolley M, Steward R, Curry E, et al. Variation in and prognostic importance of troponin T measured using a high-sensitivity assay in clinically stable haemodialysis patients. *Clin Kidney J*. 2013;6(4):402-409.
- 48 Honneger Bloch S, Semple D, Sidhu K, et al. Prognostic value and long-term variation of high sensitivity troponin T in clinically stable haemodialysis patients. *N Z Med J*. 2014;127(1402):97-109.
- 49 Twerenbold R, Wildi K, Jeger C, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;131(23):2041-2050.
- 50 Landeberg G, Jaffe AS, Gilon D, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med* 2014;42(4):790-800.
- 51 Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, et al. The relative and combined ability of high sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-BNP to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(1):295-303.
- 52 Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(7):610-620.
- 53 Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients with Stable Chronic Heart Failure. *Circulation* 2007;116:1242-1249.
- 54 Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-2547.
- 55 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
- 56 Latini R, Masson S, Pirelli S, et al. On the behalf of the GISSI-AF Investigators. Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-Atrial fibrillation trial. *J Intern Med* 2011;269(2):160-171.
- 57 Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387:2302-2311.

- 58 Berg DD, Ruff C, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312>.
- 59 Lewandowski K. Special topics: cardiac markers in myocarditis. Cardiac transplant rejection and conditions other than acute coronary syndrome. *Clin Lab Med* 2014;34:129-135.
- 60 Swaanenburg JC, Klaase JM, DeJongste M, et al. Troponin I, troponin T, CK-MB-activity and CK-MB mass as markers for the detection of myocardial contusion in patients who experienced blunt trauma. *Clin Chim Acta* 1998;272:171-181.
- 61 Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic value of troponins in acute noninvasive pulmonary embolism. A meta-analysis. *Heart Lung* 2015;44(4):327-334.
- 62 Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol* 2013;14(1):229.
- 63 Newby LK, Rodriguez I, Finkle J, et al. Troponin measurements during drug development—considerations for monitoring and management of potential cardiotoxicity. An educational collaboration among the Cardiac Safety Research Consortium, the Duke Clinical Research Institute, and the US Food and Drug Administration. *Am Heart J* 2011;162(1):64-73.
- 64 Perrone MA, Spolaore F, Ammirabile M, et al. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19: A multicenter study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;32:100715.
- 65 Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818.
- 66 Wei JF, Huang FY, Xiong TY, et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart.* 2020;106(15):1154-1159.
- 67 De Michieli L, Ola O, Knott JD, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and Risk Stratification in COVID-19. *Clin Chem.* 2021.
- 68 Poterucha TJ, Elias P, Jain SS, et al. Admission Cardiac Diagnostic Testing with Electrocardiography and Troponin Measurement Prognosticates Increased 30-Day Mortality in COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e018476.
- 69 Calvo-Fernandez A, Izquierdo A, Subirana I, et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020.
- 70 Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(5):558-568.
- 71 deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304(22):2494-502.
- 72 Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011;123(13):1367-1376.
- 73 Oluleye OW, Folsom AR, Nambi V, Lutsey PL, Ballantyne CM. Troponin T, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and cause-specific mortality. *Ann Epidemiol* 2013;23(2):66-73.
- 74 Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, et al. Troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2013;44(4):961-967.
- 75 Eggers KM, Al-Shakarchi J, Berglund L, et al. High-sensitive cardiac troponin T and its relations to cardiovascular risk factors, morbidity, and mortality in elderly men. *Am Heart J* 2013;166(3):541-548.
- 76 Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(10):840-849.
- 77 Bosselmann H, Egstrup M, Rossing K, et al. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: a long term follow-up study *Int J Cardiol* 2013;170(2):202-207.
- 78 Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al. Early invasive versus noninvasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;388(10054):1903-1911.
- 79 Gillmann HJ, Meinders A, Grohennig A, et al. Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients. *Crit Care Med* 2014;42(6):1498-1506.
- 80 Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014; 120(3):564-78.
- 81 Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation.* 2018; 137(12):1221-1232.
- 82 Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35(35):2383-431.
- 83 Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients undergoing noncardiac surgery. *Canadian Journal of Cardiology Can J Cardiol.* 2017;33(1):17-32.
- 84 Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, et al. 3rd Guideline for perioperative cardiovascular evaluation of the Brazilian society of cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2017;109:1-104.
- 85 Davis GK, Labugger R, Van Eyk JE, et al. Cardiac troponin T is not detected in western blots of diseased renal tissue. *Clin Chem* 2001;47(4):782-783.
- 86 Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac Troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by the second generation cTnT assay by Boehringer Mannheim; *Clin Chem* 1998;44(9):1919-1924.
- 87 Hallermayer K, Klenner D, Vogel R. Use of recombinant human cardiac troponin T for standardization of third generation troponin T methods. *Scand J Clin Invest* 1999;59(Suppl 230):128-131.
- 88 Wu AHB, Christenson RH, Greene DN et al. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2018; 64(4):645-655.
- 89 Giannitsis E, Mueller-Hennessen M, Zeller T et al. Gender-specific reference values for high-sensitivity cardiac troponin T and I in well-phenotyped healthy individuals and validity of high-sensitivity assay designation. *Clin Biochem* 2020; 78:18-24.
- 90 Saenger AK, Beyrau R, Braun S, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011;412(9-10):748-754.
- 91 Rubini Giménez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T et al. Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 2016;1(8):912-920.
- 92 Giannitsis E. Sex-specific troponin measures for diagnosis of acute coronary syndrome. *Heart* 2016; 102(2):91-92.
- 93 Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E et al. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - Sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol.* 2016;209:26-33.

- 94 Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Prognostic importance of sex-specific cardiac troponin T 99(th) percentiles in suspected acute coronary syndrome. *Am J Med* 2016; 129 (8): 880.e1-880.e12.
- 95 Mueller-Hennessen M, Giannitsis E. Do we need to consider age and gender for accurate diagnosis of myocardial infarction?. *Diagnosis (Berl.)* 2016; 3(4):175-181.
- 96 Giannitsis E. Counterpoint: Potential Concerns Regarding the Use of Sex-Specific Cutpoints for High-Sensitivity Troponin Assays. *Clin Chem*. 2017; 63(1):264-266.
- 97 Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):996-1012.
- 98 World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-609.
- 99 Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical validation. *Clin Chem* 1997;43(3):458-466.
- 100 Klein G, Kampmann M, Baum H, et al. Clinical performance of the new cardiac markers troponin T and CK-MB on the Elecsys 2010. A multicenter evaluation. *Wien Klin Wochenschr*. 1998;110(Suppl3):40-51.
- 101 Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40(1):139-146.
- 102 Ferjani M, Droc G, Dreux S, et al. Circulating cardiac troponin T in myocardial contusion. *Chest* 1997;111(2):427-433.
- 103 Erbel C, Taskin R, Doesch A, et al. High-sensitive troponin T measurements early after heart transplantation predict short- and long-term survival. *Transpl Int* 2013;26(3):267-272.
- 104 Li SF, Zapata J, Tillem E. The prevalence of false-positive cardiac troponin I in ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 2005;23(7):860-863.
- 105 Zhang L, Wang GC, Ma L, et al. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review *Clin Cardiol* 2012;35(11):686-691.
- 106 Writing committee for the VISION study investigators, Devereaux JP, Biccard BM, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017; 317(16):1642-1651.
- 107 Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. *Eur Heart J* 2020;41(32):3083-3091.
- 108 Biccard BM, Rodseth RN. The pathophysiology of peri-operative myocardial infarction. *Anaesthesia* 2010;65(7):733-741.
- 109 DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort *Ann Intern Med* 2015;162:266-275.
- 110 Andersson C, Enserro D, Larson MG et al. Implications of the US cholesterol guidelines on eligibility for statin therapy in the community: comparison of observed and predicted risks in the Framingham Heart Study Offspring Cohort. *J Am Heart Assoc* 2015;4(4):e001888.
- 111 Wolfson J, Vock DM, Bandyopadhyay S et al. Use and customization of risk scores for predicting cardiovascular events using electronic health record data. *J Am Heart Assoc* 2017;6(4):e003670.
- 112 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- 113 The Task Force for the diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007;28:1598-1660.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.







Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu bezpieczeństwa i wiarygodności można znaleźć tutaj:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość do rekonstytucji
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123



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

+800 5505 6606



REF	Σ	SYSTEM
08429324 190	200	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski**Informacje systemowe**

Analizator **cobas e 411**: numer testu 1820

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 627

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia tyreotropiny w surowicy ludzkiej lub osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach **cobas e**.

Podsumowanie

Hormon stymulujący pracę tarczycy (TSH, tyreotropina) jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 30000 daltonów. Składa się z dwóch podjednostek. W podjednostce β zawarte są informacje immunologiczne i biologiczne swoiste dla TSH. Łańcuch α zawiera informacje swoiste dla rodzaju i posiada taką samą sekwencję aminokwasów jak łańcuchy α LH, FSH i hCG.¹

TSH powstaje w swoistych bazofilach przedniego płata przysadki mózgowej, a jego wydzielanie następuje w sekwencjach dobowych. Wydzielanie TSH (hormonu tyreotropowego) przez przysadkę stanowi centralny mechanizm regulujący biologiczne działanie hormonów tarczycy. TSH ma działanie stymulujące na wszystkich stadiach wytwarzania i wydzielania hormonów tarczycy; ma również działanie proliferacyjne.¹

Oznaczenie stężenia TSH jest wstępnym testem w rozpoznaniu chorób tarczycy. Nawet niewielkie zmiany stężenia wolnych hormonów tarczycy wywołują znaczące, odwrotne zmiany stężenia TSH. TSH jest bardzo czułym i swoistym parametrem pozwalającym ocenić czynność tarczycy, szczególnie zaś służy wczesnemu rozpoznaniu lub wykluczeniu zaburzeń osi regulacyjnej pomiędzy podwzgórzem, przysadką i tarczycą.^{2,3,4,5,6}

Metoda Elecsys TSH wykorzystuje przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko ludzkiemu TSH. Przeciwciała znakowane kompleksem rutenu^{a)} mają budowę chimeryczną, w skład której wchodzi składniki ludzkie oraz swoiste dla myszy. Dzięki temu znacznie ograniczono interferencję spowodowaną ludzkimi przeciwciałami przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA - human anti-mouse antibodies).

a) Tris(2,2'-bipyridylo)rutenium(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Zasada pomiaru

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczenia: 18 minut.

- 1 inkubacja: Antygen próbki (50 μL), biotynylowane monoklonalne przeciwciała swoiste dla TSH oraz monoklonalne przeciwciała swoiste dla TSH znakowane kompleksem rutenu, tworzą kompleks sandwich.
- 2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.
- Mieszana reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczytnika.

Odczynniki - roztwory robocze

Opakowanie z odczynnikiem oznakowane jest jako TSH.

- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 12 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną, 0.72 mg/mL; konserwant.

- R1 Przeciwciała anti-TSH (szary korek) znakowane biotyną, 1 pojemnik, 14 mL:
Biotynylowane monoklonalne przeciwciała (mysie) anti-TSH 2.0 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.2; konserwant.
- R2 Przeciwciała anti-TSH (czarny korek) znakowane Ru(bpy)₃²⁺, 1 butelka, 12 mL:
Monoklonalne przeciwciała (mysie/ludzkie) anti-TSH, znakowane kompleksem rutenu 1.5 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7.2; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Ostrzeżenie**

- H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

- P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.
- P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy.
- P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

- P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.
- P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

- P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierany w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	12 tyg.
w cobas e 601 i cobas e 602	6 tyg.
w analizatorze cobas e 411	8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂-EDTA i K₃-EDTA.

Można używać osocza pobranego do próbek zawierających żel separujący.

Kryterium: Nachylenie 0.9-1.1 + współczynnik korelacji ≥ 0.95 z przesunięciem $\leq 10\%$ w decyzyjnych punktach medycznych (0.27 $\mu\text{IU/mL}$ i 4.2 $\mu\text{IU/mL}$).

Materiał trwały 8 dni w temp. 20-25 °C, 14 dni w temp. 2-8 °C, 24 mies. w temp. -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- [REF 08443459190](#), TSH CalSet, 4 x 1.3 mL
 - [REF 11731416190](#), PreciControl Universal, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
 - [REF 06445918190](#), PreciControl Thyro Sensitive, do sporządzenia 4 x 2.0 mL
 - [REF 03609987190](#), Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL rozcieńczalnik próbek
 - Ogólne wyposażenie laboratoryjne
 - Analizator **cobas e**
- Wyposażenie dla analizatora **cobas e 411**:
- [REF 11662988122](#), ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
 - [REF 11662970122](#), CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
 - [REF 11930346122](#), Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
 - [REF 11933159001](#), Adapter dla SysClean
 - [REF 11706802001](#), AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
 - [REF 11706799001](#), AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet

▪ [REF 11800507001](#), Clean-Liner
Akcesoria do analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF 04880340190](#), ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
 - [REF 04880293190](#), CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
 - [REF 03023141001](#), PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
 - [REF 03005712190](#), ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
 - [REF 12102137001](#), AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne i końcówki
 - [REF 03023150001](#), WasteLiner, pojemniki na odpady
 - [REF 03027651001](#), SysClean Adapter M
- Akcesoria do wszystkich analizatorów:
- [REF 11298500316](#), ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn czyszczący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu (oprócz analizatora **cobas e 602**).

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec 2 IRP WHO Reference Standard 80/558.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 8 tyg., jeśli używana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach, jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości należy zastosować PreciControl Universal lub PreciControl Thyro Sensitive.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w $\mu\text{IU/mL}$ lub mIU/L (do wyboru).

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencje oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	$\leq 701 \mu\text{mol/L}$ lub $\leq 41 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ lub $\leq 1000 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotyna	$\leq 4912 \text{ nmol/L}$ lub $\leq 1200 \text{ ng/mL}$
Czynnik reumatoidalny	$\leq 1500 \text{ IU/mL}$
IgG	$\leq 2 \text{ g/dL}$
IgM	$\leq 0.5 \text{ g/dL}$

Kryterium: Dla stężenia wynoszącego $\leq 0.2 \mu\text{IU/mL}$ odchylenie wynosi $\leq 0.02 \mu\text{IU/mL}$. Dla stężenia wynoszącego $> 0.2 \mu\text{IU/mL}$, odchylenie wynosi $\leq 10\%$.

Nie występuje efekt nadmiaru antygeny Przy stężeniach TSH do $1000 \mu\text{IU/mL}$.

Substancje farmaceutyczne

Przeprowadzono testy in vitro dla 17 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

Dodatkowo sprawdzono poniższe leki specjalistyczne. Nie stwierdzono interferencji.

Leki specjalistyczne

Lek	Badane stężenie mg/L
Jodek	0.2
Karbimazol	30
Metymazol	80
Propylotiouracyl	60
Nadchloran	2000
Propranolol	240
Amiodaron	200
Prednizon	100
Hydrokortyzon	200
Fluokortolon	100
Oktreotyd	0.3
Lewotyroksyna	0.25
Liotyronina	0.015

Interferencje leków oznaczane są na podstawie zaleceń podanych w wytycznych CLSI EP07 i EP37 i innej opublikowanej literaturze. Nie scharakteryzowano skutków stężeń przekraczających te zalecenia.

Obecność przeciwciał może spowodować wysoki ciężar molekularny cząsteczki (makro-TSH), co może doprowadzić do uzyskania nieoczekiwane wysokich wyników TSH.⁷

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

$0.005\text{-}100 \mu\text{IU/mL}$ (wyznaczone przez granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej granicy wykrywalności podaje się jako $< 0.005 \mu\text{IU/mL}$. Wartości powyżej zakresu pomiarowego podaje się jako $> 100 \mu\text{IU/mL}$ (lub do $1000 \mu\text{IU/mL}$ dla 10. krotnie rozcieńczonych próbek).

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica dla próby ślepej = $0.0025 \mu\text{IU/mL}$

Granica wykrywalności = $0.005 \mu\text{IU/mL}$

Granica oznaczalności = $0.005 \mu\text{IU/mL}$

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności to najniższe stężenie oznaczanej substancji, jakie może być powtarzalnie zmierzone z precyzją pośrednią wyrażoną WZ $\leq 20\%$.

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu TSH powyżej zakresu pomiarowego można rozcieńczyć za pomocą Diluent MultiAssay. Zalecane proporcje rozcieńczenia to 1:10 (automatycznie w analizatorze lub manualnie). Stężenie rozcieńczonej próbki musi być $\geq 10 \mu\text{IU/mL}$.

Po rozcieńczeniu manualnym uzyskany wynik należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia.

Przy rozcieńczaniu przez analizator, oprogramowanie automatycznie uwzględni rozcieńczenie przy wyliczaniu stężenia próbki.

Wartości oczekiwane

$0.270\text{-}4.20 \mu\text{IU/mL}$ ⁸

Wartości te odpowiadają 2.5 i 97.5 percentylowi wyników uzyskanych na przebadanych próbkach pobranych od 516 zdrowych osób.

Szczegółowe informacje dotyczące zakresów referencyjnych dla dzieci, młodzieży i kobiet ciężarnych znajdują się w broszurze "Reference Intervals for Children and Adults" dla wersji w języku angielskim: [REF] 04640292.

Broszura ta zawiera również szczegółowe wyniki badań oceniających wpływ różnych czynników na stan hormonów tarczycy, przeprowadzonych w wyselekcjonowanych grupach osób dorosłych. Zastosowano w nich różne kryteria oceniające funkcję tarczycy (np. wynik USG, objętość i gęstość tarczycy), jak również wskazówki National Academy of Clinical Biochemistry - NACB.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni ($n = 84$). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia $\mu\text{IU/mL}$	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS $\mu\text{IU/mL}$	WZ %	OS $\mu\text{IU/mL}$	WZ %
Surowica ludzka 1	0.016	0.001	4.2	0.001	6.3

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia μIU/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS μIU/mL	WZ %	OS μIU/mL	WZ %
Surowica ludzka 2	0.277	0.004	1.5	0.013	4.7
Surowica ludzka 3	3.82	0.056	1.5	0.177	4.6
Surowica ludzka 4	53.8	0.807	1.5	2.18	4.0
Surowica ludzka 5	93.6	1.62	1.7	2.23	2.4
PC ^{b)} Universal 1	1.42	0.016	1.2	0.058	4.1
PC Universal 2	7.97	0.137	1.7	0.307	3.8
PC Thyro Sensitive	0.179	0.003	1.5	0.009	5.2

b) PC = PreciControl

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia μIU/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS μIU/mL	WZ %	OS μIU/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	0.014	0.002	11.1	0.002	11.9
Surowica ludzka 2	0.283	0.006	2.0	0.008	2.7
Surowica ludzka 3	3.91	0.052	1.3	0.089	2.3
Surowica ludzka 4	57.8	1.03	1.8	1.56	2.7
Surowica ludzka 5	95.8	2.09	2.2	2.38	2.5
PC Universal 1	1.45	0.023	1.6	0.034	2.4
PC Universal 2	8.13	0.124	1.5	0.165	2.0
PC Thyro Sensitive	0.184	0.004	2.1	0.005	2.9

Porównanie metod

Porównanie testu Elecsys TSH, [REF] 08429324190 (analizator **cobas e 601**; y) z testem Elecsys TSH, [REF] 11731459122 (analizator **cobas e 601**; x) dało następujące zależności (μIU/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 134

Passing/Bablok⁹ Regresja liniowa
 $y = 1.00x + 0.004$ $y = 0.965x + 0.107$
 $r = 0.966$ $r = 0.999$

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 0.005, a 94.1 μIU/mL.

Swoistość analityczna

Przy stężeniu TSH wynoszącym około 0.35 μIU/mL zauważono następujące reakcje krzyżowe:

Reaktant krzyżowy	Stężenie badane mU/mL	Reakcje krzyżowe %
LH	10000	0.000
FSH	10000	0.000
hGH	1000	n. w. ^{c)}
hCG	50000	n. w.

c) n. w. = niewykrywalny

Literatura

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 12th edition, 2011, chapter 10, p. 301-318.
- Wu AHB. Tietz Clinical Guide To Laboratory Tests. Saunders Elsevier, Philadelphia, 4th edition, 2006, section II, p. 1040-1043.

- Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, et al. American Thyroid Association Guidelines for the Use of Laboratory Tests in Thyroid Disorders. JAMA 1990;263:1529-1532.
- Keffer JH. Preanalytical Considerations in Testing Thyroid Function. Clin Chem 1996;42(1):125-135.
- Ladenson PW. Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter and thyroid cancer. Clin Chem 1996;42(1):183-187.
- Nicoloff JT, Spencer CA. The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. J Clin Endocr Metab 1990;71:553-558.
- Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely Elevated Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Level Due to Macro-TSH. Endocr J 2009;56(3):435-440.
- Ebert C, Bieglmayer C, Igari J, et al. Elecsys TSH, FT4, T4, T-uptake, FT3 and T3. Clinical results of a multicentre study. Wien Klin Wochenschr 1998;110 Suppl 3:27-40.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
 www.roche.com
 +800 5505 6606



Elecsys Vitamin B12 II

REF	Σ	SYSTEM
07212771 190	100	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 1410
 Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**:
 Numer Kodu Aplikacji 224

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro stężenia witaminy B12 w surowicy ludzkiej i osoczu.

Metoda elektrochemiluminescencji "ECLIA" przeznaczona jest do zastosowania w analizatorach Elecsys i **cobas e**.

Podsumowanie

Witamina B12, znana również pod nazwą kobalaminy jest złożonym związkami metaloorganicznym, w którym atom kobaltu znajduje się wewnątrz układu korynowego. Witamina ta jest związkiem rozpuszczalnym w wodzie, a syntetyzowana jest przez drobnoustroje. Organizm ludzki nie jest w stanie jej syntetyzować, a jej występowanie w produktach roślinnych jest niezwykle rzadkie. Głównym źródłem witaminy B12 jest mięso, ryby, jaja i nabiał.¹ Wchłanianie w przewodzie pokarmowym zależy w głównej mierze od czynnika syntetyzowanego w komórkach śluzowych żołądka oraz znajdujących się w końcowej części jelita cienkiego receptorów cubam. Najczęstszą przyczyną ostrego niedoboru witaminy B12 jest brak czynnika wewnętrznego spowodowany atroficznym zapaleniem żołądka na tle immunologicznym. Choroba ma swoją nazwę historyczną "anemia złośliwa" mimo tego, że u wielu pacjentów dominują objawy neurologiczne. Inne przyczyny niedoboru witaminy B12 to związane z wycięciem żołądka spadek wchłaniania, choroby jelit przebiegające z zapaleniem czy niedobory pokarmowe, np u rygorystycznych wegetarian (wegan).²

Witamina B12 jest kofaktorem dwóch enzymów, syntazy metioninowej i mutazy metylomalonylowej-CoA.^{2,3} Znajdująca się w cytoplazmie syntaza metioninowa wymaga witaminy B12 w postaci metylokobalaminy; katalizuje ona reakcję konwersji homocysteiny do podstawowego aminokwasu - metioniny. Na tym etapie grupa metylowa przenoszona jest z metylotetrahydrofolianu na aminokwas.³ Enzym łączy ścieżkę metylacji polegającej na syntezie donora metylowego, jakim jest S-adenozylometionina ze ścieżką, na której w drodze tworzenia tetrahydrofolianów syntetyzowane są puryny i pirymidyny.³ W postaci 5'-dezoksyadenozylkobalaminy, witamina B12 pobierana jest przez enzym mitochondrialny, jakim jest mutaza metylomalonylo-CoA, konwertująca metylomalonylo-CoA do sukcylnylo-CoA. Jest to etap utleniania kwasów tłuszczowych o nieparzystej liczbie atomów węgla i katabolizmu aminokwasów ketogennych.³ Konkludując, witamina B12 bierze ważny udział w syntezie DNA podczas regeneracji metioniny na potrzeby syntezy i metylacji białka oraz podczas wstępnej mielinizacji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jak i utrzymywania prawidłowego funkcjonowania OUN.^{2,3}

Niedobory witaminy B12 występują w krajach bogatych częściej u osób starszych; są o wiele częstsze w krajach biednych. Ogółem występowanie niedoborów wzrasta wraz z wiekiem.^{4,5}

Niedobór witaminy B12 ma wpływ na syntezę erytrocytów powodując wynikającą z nieprawidłowej syntezy DNA anemię megaloblastyczną.³ Dodatkowo niedobór powoduje zaburzenia funkcji neurologicznych, powodując wynikającą z nieprawidłowej metylacji demielinizację włókien nerwowych, co z kolei prowadzi do neuropatii nerwów obwodowych, demencji, osłabienia funkcji poznawczych i depresji.³ Inne skutki niedoboru lub wyczerpania zasobów witaminy B12, to wzrost ryzyka uszkodzenia cewy nerwowej, osteoporoza, choroby krążenia mózgowego i choroby układu krążenia.³ Wczesne rozpoznanie jest bardzo istotne z powodu utajonego charakteru tej nieprawidłowości i zagrożenia związanego z trwałym uszkodzeniem struktur nerwowych.^{3,5}

Podstawowym testem służącym do potwierdzenia rozpoznania niedoboru witaminy B12 jest zazwyczaj oznaczenie poziomu witaminy B12 w surowicy.² Najnowsze publikacje sugerują, że w celu ulepszenia swoistości takiego rozpoznania przydatne jest dodatkowe oznaczenie następujących

biomarkerów: folianów, kwasu metylomalonowego (MMA), homocysteiny i holotranskobalaminy.^{2,5,6,7}

Metoda Elecsys Vitamin B12 II oparta jest na zasadzie kompetycyjnej z zastosowaniem czynnika wewnętrznego swoistego dla witaminy B12. Witamina B12 obecna w próbce konkuruje z dodawaną biotynylowaną witaminą B12 o miejsca wiązania na znakowanym rutenem kompleksie czynnika wewnętrznego^{a)}.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruten(II)-kompleks (Ru(bpy)₃)²⁺

Zasada pomiaru

Metoda kompetycyjna. Całkowity czas oznaczenia: 27 min.

- 1. inkubacja: W czasie inkubacji próbki (15 µL) z odczynnikiem przygotowującym 1 i 2 uwalniana jest związana witamina B12.
- 2. inkubacja: W czasie inkubacji wstępnie przygotowanej próbki z czynnikiem wewnętrznym znakowanym rutenem, powstaje kompleks białkowy wiążący witaminę B12; jego ilość zależy od stężenia oznaczanej substancji w próbce.
- 3. inkubacja: Po dodaniu mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną oraz biotynylowanej witaminy B12, dotychczas wolne miejsca znakowanego rutenem czynnika wewnętrznego są zajmowane, z utworzeniem znakowanego rutenem biotynylowanego kompleksu czynnika wewnętrznego - witamina B12. Cały kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki reakcji biotyny ze streptawidyną.
- Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukując reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczynnika.

Odczynniki - roztwory robocze

Zestaw odczynnikowy (M, R1, R2) i odczynniki wstępne (PT1, PT2) oznakowane są jako B12 II.

- PT1 Odczynnik 1 do wstępnego przygotowania próbki (biały korek), 1 butelka, 4 mL:
Ditiotriitol 1.028 g/L; stabilizator, pH 5.5.
- PT2 Odczynnik 2 do wstępnego przygotowania próbki (szary korek), 1 butelka, 4 mL:
Wodorotlenek sodu 40 g/L; cyjanek sodu 2.205 g/L.
- M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6.5 mL:
Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.
- R1 Czynniki wewnętrzne znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (szary korek), 1 pojemnik, 10 mL:
Znakowany rutenem rekombinowany wieprzowy czynnik wewnętrzny 4 µg/L, dwucjanek kobinamidu 15 µg/L, stabilizator, albumina surowicy ludzkiej, bufor fosforanowy, pH 5.5, konserwant.
- R2 Witamina B12 znakowana biotyną (czarny korek), 1 pojemnik, 8.5 mL:
Biotynylowana witamina B12 25 µg/L; biotyna 3 µg/L; bufor fosforanowy, pH 7.0; konserwant

Elecsys Vitamin B12 II

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Niebezpieczeństwo

H290	Może powodować korozję metali.
H314	Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.
H317	Może powodować reakcję alergiczną skóry.
H412	Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P261	Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.
P273	Unikać uwolnienia do środowiska.
P280	Należy nosić rękawice ochronne/ odzież ochronną/ okulary/zabezpieczenie twarzy/ zabezpieczenie słuchu.

W razie kontaktu:

P303 + P361 + P353	JEŚLI NA SKÓRĘ (lub włosy): Natychmiast zdjąć zanieczyszczoną odzież. Spłukać ręce wodą.
P304 + P340 + P310	W PRZYPADKU WDYCHANIA: Osobę zatrutą należy wyprowadzić na świeże powietrze i ułatwić jej oddychanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUĆ lub z lekarzem.
P305 + P351 + P338 + P310	JEŚLI ZANIECZYSZCZENIE DOTYCZY OCZU: Ostrożnie przemywać wodą przez kilka minut. Jeśli obecne i można to wykonać, wyjąć soczewki kontaktowe. Kontynuować przemywanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUĆ lub z lekarzem.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Wszystkie produkty pochodzenia ludzkiego powinny być uważane za potencjalnie zakaźne. Ludzki materiał krwiopochodny użyty w niniejszym wyrobie został przygotowany wyłącznie z krwi dawców, u których indywidualne badania na obecność HBsAg i przeciwciał przeciwko HCV i HIV dały wynik ujemny. Metody badawcze wykorzystują testy zatwierdzone przez FDA lub zgodne z regulacjami prawnymi mającymi zastosowanie do wprowadzania wyrobów medycznych służących do diagnostyki in vitro do stosowania u ludzi na rynku w Unii Europejskiej.

Ze względu na to, że żaden test nie może wykluczyć ryzyka infekcji z absolutną pewnością, wszelkie materiały należy traktować z taką samą ostrożnością, jak próbki pobrane od pacjentów. W przypadku

bezpośredniego kontaktu należy stosować się do wytycznych opracowanych przez odpowiednie działy służby zdrowia.^{8,9}

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	84 dni (12 tyg.)
na pokładzie analizatora	35 dni (5 tyg.) na pokładzie analizatora lub 60 dni, jeśli przechowywane zamiennie w chłodziarce i w analizatorze, przy całkowitym czasie przechowywania w analizatorze nie przekraczającym 10 x 8 godz.

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący.

Osocza krwi pobranej na heparynę litową, heparynę sodową, K₂-EDTA i K₃-EDTA Można używać osocza pobranego na heparynę litową do probówek zawierających żel separujący.

Kryterium: Nachylenie krzywej 0.9-1.1 + przesunięcie < ± 2x granica próby ślepej + współczynnik korelacji ≥ 0.95.

Materiał trwały 2 godziny w temperaturze 15-25 °C, 48 godz. w temperaturze 2-8 °C, 56 dni w temperaturze -20 °C (± 5 °C). Zamrażać jednokrotnie.

Trwałość surowicy uzyskanej przy pomocy probówek zawierających żel separujący: 24 godz. w temp. 2-8 °C (należy uwzględnić dane podane przez producenta probówek).

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie dopuścić do hemolizy.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Oznaczenia witaminy B12 należy wykonywać w surowicy lub osoczu krwi pobranej od pacjentów na czczo.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Elecsys Vitamin B12 II



Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

- [REF] 07212780190, Vitamin B12 II CalSet, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, do sporządzenia 4 x 3.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnik do próbek lub rozcieńczalnik do próbek
[REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne
- Analizator MODULAR ANALYTICS E170 lub **cobas e**

Wyposażenie dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Akcesoria do analizatorów MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczynnika
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 44 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- [REF] 03023150001, WasteLiner, torby na zużyte materiały
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Akcesoria do wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn czyszczący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczynnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu (oprócz analizatora **cobas e 602**).

Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** i **cobas e 602**:
Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczynniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczynnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczynników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec wyników testu Elecsys Vitamin B12 ([REF] 04745736190).

Dokładność wobec Standardu WHO 03/178: Przeprowadzono badanie mające na celu ocenę dokładności testu Elecsys Vitamin B12 II używając w nim Międzynarodowego Standardu 03/178 Witaminy B12 Światowej Organizacji Zdrowia.¹⁰ Użyto dwóch serii odczynnika w 16 aparatach. Średni odzysk wartości docelowej dla WHO IS 03/178 (480 pg/mL) wyniósł 102 %.

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczynnika Elecsys zapisane są na etykietce w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest

dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczynnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 1 miesiącu (28 dni) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczynnika
- po 7 dniach (jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczynnikowy)
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do przeprowadzenia kontroli jakości należy używać PreciControl Varia.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równolegle do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczynnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w pmol/L lub pg/mL.

Współczynniki przeliczeniowe: pmol/L x 1.36 = pg/mL

pg/mL x 0.738 = pmol/L

Ograniczenia – substancje interferujące

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczka (bilirubina ≤ 1112 µmol/L lub ≤ 65 mg/dL), hemoliza (Hb ≤ 0.025 mmol/L lub ≤ 0.04 g/dL), lipemia (Intralipid ≤ 17.1 mmol/L lub ≤ 1500 mg/dL), biotyna (≤ 205 nmol/L lub ≤ 50 ng/mL), IgG ≤ 28 g/L, IgA ≤ 16 g/L i IgM ≤ 10 g/L.

Kryterium: Odzysk w ± 10 % wartości początkowej dla próbek > 200 pg/mL i ± 20 pg/mL dla próbek ≤ 200 pg/mL.

Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. > 5 mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.

Brak interferencji ze strony czynnika reumatoidalnego do stężenia 1500 IU/mL.

Przeprowadzono testy in vitro dla 16 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

Próbki o krańcowo wysokim stężeniu białka (hiperproteinemia) nie nadają się do oznaczenia niniejszym testem. Hiperproteinemia może być spowodowana, choć nie tylko, niższymi stanami chorobowymi: Lymphoma^{11,12}, chorobami szpiku kostnego, takimi jak szpiczak mnogi, gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), makroglobulinemia Waldenströma, plazmocytoma^{11,12,13,14,15,16,17}, Amyloidoza^{17,18}. Odnośne próbki mogą prowadzić do tworzenia się w naczynku testowym żelu białkowego, który może spowodować przerwanie oznaczania. Stężenie krytyczne białka całkowitego zależy od indywidualnego składu próbki.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

W związku z tym, że czynnik wewnętrzny używany jest zazwyczaj w testach do oznaczania znajdującej się w surowicy witaminy B12 jako białko wiążące, skierowane przeciwko niemu przeciwciała (obecne w anemii żółtawej) mogą prowadzić do zawyżenia uzyskanych wyników.^{2,19,20} Test Elecsys Vitamin B12 II został zaprojektowany tak, by nie miały na niego

Elecsys Vitamin B12 II

wplywu interferencji związane z przeciwciałami skierowanymi przeciwko czynnikowi wewnętrznemu.²¹

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Uwaga: Obecność kompleksów immunoglobulina - witamina B12 może spowodować uzyskanie niespodziewanie wysokich wyników witaminy B12.^{22,23}

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

50.0-2000 pg/mL lub 36.9-1476 pmol/L (wyznaczone przez granicę próby ślepej oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy próby ślepej podaje się jako < 50.0 pg/mL lub < 36.9 pmol/L. Wartości powyżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako > 2000 pg/mL lub > 1476 pmol/L.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 50 pg/mL (36.9 pmol/L)

Granica wykrywalności = 100 pg/mL (73.8 pmol/L)

Granica oznaczalności = 150 pg/mL (111 pmol/L)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdują się z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczenia ilościowego definiuje się najmniejszą ilość badanej substancji w próbce, którą to ilość można dokładnie oznaczyć przy dopuszczalnej precyzji pośredniej wynoszącej ≤ 20 %.

Została ona wyliczona przez oznaczenie próbek o niskich stężeniach witaminy B12.

Rozcieńczenie

Próbki o stężeniu witaminy B12 powyżej zakresu pomiarowego można manualnie rozcieńczyć w stosunku 1:2 rozcieńczalnikiem Diluent Universal. Stężenie rozcieńczonej próbki musi być > 738 pmol/L lub > 1000 pg/mL. Uzyskane wyniki należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia 2.

Uwaga: Zależna od próbki nieliniowość przy rozcieńczeniu może wystąpić w próbkach, w których stężenie oznaczanej substancji przekracza zakres pomiarowy. Ponieważ Diluent Universal może zawierać niewielkie stężenie endogennej witaminy B12, zaleca się przeprowadzenie badania liniowości przy zastosowaniu zlewek surowicy zawierających niskie stężenie oznaczanej substancji. Próbki o stężeniu wykraczającym poza zakres pomiarowy można rozcieńczyć w stosunku 1:2 rozcieńczalnikiem Diluent Universal; przy takich stężeniach wpływ endogennej witaminy B12 jest nieistotny.

Wartości oczekiwane

Z powodu możliwości występowania różnic w zależności od populacji i rodzaju diety, zaleca się wyznaczenie przez każde laboratorium zakresów prawidłowych w odpowiednim okresie czasu i w oparciu o odpowiednią dla celów statystycznych ilość wykonanych oznaczeń przed nadaniem wynikiom znaczenia klinicznego.

Wartości pokazane poniżej uzyskano metodą Elecsys Vitamin B12 II z próbek od populacji uważanej za zdrową. Wyliczenia oparto na 135 próbkach surowicy (68 mężczyzn, 67 kobiet). Dawcy byli w wieku pomiędzy 20 a 78 lat. Kobiety ciężarne były wykluczone. Populacja referencyjna została wybrana z prawidłowymi wartościami dla homocysteiny.

N	Mediana		Zakres (2.5.-97.5. percentyl)	
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L
135	425	314	197-771	145-569

Poniższe wartości są jedynie wytycznymi.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, porcję surowicy ludzkiej oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP5-A2) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni ($n = 84$). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia pg/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS pg/mL	WZ %	OS pg/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	176	8.86	5.0	12.7	7.2
Surowica ludzka 2	405	13.0	3.2	17.5	4.3
Surowica ludzka 3	960	19.7	2.1	31.0	3.2
Surowica ludzka 4	1230	27.4	2.2	46.4	3.8
Surowica ludzka 5	1940	40.9	2.1	72.6	3.7
PreciControl Varia1	447	12.2	2.7	18.6	4.2
PreciControl Varia2	934	20.2	2.2	38.4	4.1

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia pmol/L	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS pmol/L	WZ %	OS pmol/L	WZ %
Surowica ludzka 1	130	6.54	5.0	9.37	7.2
Surowica ludzka 2	299	9.59	3.2	12.9	4.3
Surowica ludzka 3	708	14.5	2.1	22.9	3.2
Surowica ludzka 4	908	20.2	2.2	34.2	3.8
Surowica ludzka 5	1432	30.2	2.1	53.6	3.7
PreciControl Varia1	330	9.00	2.7	13.7	4.2
PreciControl Varia2	689	14.9	2.2	28.3	4.1

Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia pg/mL	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS pg/mL	WZ %	OS pg/mL	WZ %
Surowica ludzka 1	176	5.84	3.3	9.14	5.2
Surowica ludzka 2	407	8.24	2.0	12.7	3.1
Surowica ludzka 3	1010	13.2	1.3	21.1	2.1
Surowica ludzka 4	1230	19.8	1.6	28.8	2.3
Surowica ludzka 5	1890	29.8	1.6	41.5	2.2
PreciControl Varia1	448	7.16	1.6	15.3	3.4
PreciControl Varia2	917	12.0	1.3	27.8	3.0

Analizatory MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia pmol/L	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
		OS	WZ	OS	WZ
		pmol/L	%	pmol/L	%
Surowica ludzka 1	130	4.31	3.3	6.75	5.2
Surowica ludzka 2	300	6.08	2.0	9.37	3.1
Surowica ludzka 3	745	9.74	1.3	15.6	2.1
Surowica ludzka 4	908	14.6	1.6	21.3	2.3
Surowica ludzka 5	1395	22.0	1.6	30.6	2.2
PreciControl Varia1	331	5.28	1.6	11.3	3.4
PreciControl Varia2	677	8.86	1.3	20.5	3.0

Porównanie metod

a) Porównanie testu Elecsys Vitamin B12 (kalibrowanego za pomocą Vitamin B12 CalSet II; x) i testu Elecsys Vitamin B12 II (kalibrowanego za pomocą Vitamin B12 II CalSet; y) z użyciem próbek klinicznych dało następujące korelacje (pg/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 100

Passing/Bablok²⁴

$$y = 0.952x + 15.1$$

$$\tau = 0.977$$

Regresja liniowa

$$y = 0.957x + 11.6$$

$$r = 0.999$$

Stężenia w badanych próbkach mieściły się w granicach pomiędzy 69 i 1890 pg/mL (51 i 1395 pmol/L).

b) W wyniku porównania metody Elecsys Vitamin B12 II (y) z dostępną na rynku metodą do oznaczania witaminy B12 (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych uzyskano następujące korelacje (pg/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 106

Passing/Bablok²⁴

$$y = 0.923x + 4.90$$

$$\tau = 0.952$$

Regresja liniowa

$$y = 0.881x + 27.6$$

$$r = 0.993$$

Stężenia w badanych próbkach mieściły się w granicach pomiędzy 182 i 1797 pg/mL (134 i 1326 pmol/L).

c) W wyniku porównania metody Elecsys Vitamin B12 II w analizatorze **cobas e 601** (y) z metodą Elecsys Vitamin B12 II w analizatorze **cobas e 411** (x) przy zastosowaniu próbek klinicznych uzyskano następującą korelację (pg/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 117

Passing/Bablok²⁴

$$y = 1.01x - 2.77$$

$$\tau = 0.933$$

Regresja liniowa

$$y = 1.01x + 3.22$$

$$r = 0.995$$

Stężenia w badanych próbkach mieściły się w granicach pomiędzy 56 i 1887 pg/mL (41 i 1393 pmol/L).

Swoistość analityczna

Przy stężeniu witaminy B12 wynoszącym 129 pg/mL i 550 pg/mL zauważono następujące reakcje krzyżowe:

Czynniki powodujące reakcję krzyżową	Maks. oznaczone stężenie ng/mL	Reaktywność krzyżowa %
Dwucjanek kobinamidu	210	0.003

Literatura

- 1 Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results; 1st Edition, Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998:424-431.
- 2 Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368:149-160.

- 3 Allen LH. Vitamin B-12. Adv Nutr 2012;3(1):54-55. doi: 10.3945/an.111.001370. Epub 2012 Jan 5.
- 4 Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? Am J Clin Nutr 2009;89(2):693S-696S. Epub 2008 Dec 30.
- 5 Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application. J Nutr Health Aging 2011 Mar;15(3):227-313.
- 6 Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, et al., Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. Am J Clin Nutr 2011 Jul;94(1):313S-321S.
- 7 Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency - an update. Haematologica 2006;91(11):1506-1512.
- 8 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 9 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 10 Thorpe SJ, Heath A, Blackmore S, et al. International Standard for serum vitamin B12 and serum folate: international collaborative study to evaluate a batch of lyophilised serum for B12 and folate content. Clin Chem Lab Med 2007;45(3):380-386.
- 11 Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006:608-609, 916-917.
- 12 Paricaud K, Moulis G, Combis MS, et al. Causes of prothrombin above 100 g/L. Eur J Intern Med 2014;25:e123.
- 13 Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F, et al. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. Eur J Intern Med 2016;29:22-25.
- 14 Mailankody S, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and Waldenström's macroglobulinemia. Best Pract Res Clin Haematol 2016;29:187-193.
- 15 Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009;113:4163-4170.
- 16 Rajkumar SV. Multiple Myeloma. Curr Probl Cancer 2009;33:7-64.
- 17 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2016;91:947-956.
- 18 Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006: 916-917, 925.
- 19 Yang DT, Cook RJ. Spurious elevations of vitamin B12 with pernicious anemia. N Engl J Med 2012;366:1742-1743.
- 20 Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. N Engl J Med 2012;367:385-386. [Erratum, N Engl J Med 2012;367:976.]
- 21 Schilling KA, Wiesgigl M. The Elecsys® Vitamin B12 assay is not affected by anti-intrinsic factor antibodies. Clin Chem Lab Med 2013 Jun 29;51(11):e251-e252.
- 22 Jeffery J, Millar H, MacKenzie P, et al. An IgG complexed form of vitamin B12 is a common cause of elevated serum concentrations. Clin Biochem 2010 Jan;43(1-2):82-88. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.08.022. Epub 2009 Sep 8.
- 23 Bowen RA, Drake SK, Vanjani R, et al. Markedly increased vitamin B12 concentrations attributable to IgG-IgM-vitamin B12 immune complexes. Clin Chem 2006;52(11):2107-2114.
- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcie lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnej ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.







Elecsys Vitamin B12 II

cobas[®]

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF		Σ	SYSTEM
09038078190	09038078500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Polski

Informacja o aplikacjach

Analizator **cobas e 411**: numer testu 2200
 Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602**: Numer Kodu Aplikacji 800

Zastosowanie

Zestaw do ilościowego oznaczania in vitro całkowitej 25-hydroksywitamiны D w surowicy ludzkiej i osoczu. Test ten jest testem pomocniczym, stosowanym w ocenie niedoboru witamiны D.

Test wykorzystujący metodę elektrochemiluminescencji przeznaczony do użytku w analizatorach immunologicznych **cobas e**.

Podsumowanie

Witamina D jest rozpuszczalnym w tłuszczach, produkowanym głównie w skórze pod wpływem promieni słonecznych prekursorem hormonów sterydowych. Witamina D jest biologicznie nieaktywna i aby stać się w pełni aktywną biologicznie 1,25-dihydroksywitaminą D, musi być poddana dwóm kolejnym hydroksylacjom w wątrobie i w nerce.¹

Dwie najważniejsze formy witamiны D to witamina D₃ (cholecalciferol) i witamina D₂ (ergocalciferol). W odróżnieniu od witamiны D₃, ludzki organizm nie produkuje witamiны D₂, którą musi przyjmować z wzbogaconym posiłkiem lub suplementami diety. We krwi witamiны D₃ i D₂ związane są ze znajdującym się w osoczu białkiem wiążącym witaminę D (VDBP) i transportowane do wątroby, gdzie obie formy hydroksylowane są w pozycji 25, tworząc 25-hydroksywitaminę D. Powszechnie uważa się, że 25-hydroksywitamina D jest tym metabolitem, którego całkowity poziom powinien być mierzony we krwi, ponieważ jest to główna forma magazynowania witamiны D w ludzkim organizmie. Ta pierwotna forma krążącej witamiны D jest biologicznie nieaktywna, a jej stężenie jest około 1000 razy wyższe niż stężenie krążącej 1,25-dihydroksywitamiны D. Okres półtrwania krążącej 25-hydroksywitamiны D wynosi 2-3 tygodnie.

Większość mierzonej w krwi krążącej 25-hydroksywitamiны D to 25-hydroksywitamina D₃, podczas gdy 25-hydroksywitamina D₂ osiąga dający oznaczyć się poziom wyłącznie u pacjentów poddanych suplementacji 25-hydroksywitaminą D₂.^{2,3,4} Uważa się, że witamina D₂ jest mniej skuteczna.⁵

Występującym w największej ilości produktem katabolizmu 25-hydroksywitamiны D przeprowadzanego przez 24-hydroksylazę (CYP24A1) jest 24,25-dihydroksywitamina D.⁶ Stanowi ona 2-20 % całkowitej krążącej 25-hydroksywitamiны D, jej czas półtrwania wynosi około 7 dni, a stężenie we krwi krążącej wynosi około 10 nmol/L.^{6,7,8}

Witamina D jest niezbędna do prawidłowego metabolizmu kości. Poważny niedobór u dzieci prowadzi do zniekształcenia kości w postaci krzywicy. Łagodniejszy stopień niedoboru prawdopodobnie prowadzi do zmniejszonej skuteczności utylizacji przyjmowanego z pokarmem wapnia.⁹ Niedobór witamiны D powoduje u ludzi starszych osłabienie mięśni; występujące u ludzi starszych częstsze wypadki przewracania się przypisuje się działaniu witamiны D na funkcję mięśni.¹⁰ Niedobór witamiны D jest częstą przyczyną wtórnego hiperparatyreoidyzmu.^{11,12} Podwyższony poziom parathormonu, szczególnie u starszych pacjentów z niedoborem witamiны D może prowadzić do osteomalacji, wzmożonego obrotu kostnego, redukcji masy kości i częstszych ich złamań.¹³ Niskie stężenie 25-hydroksywitamiны D związane jest również z mniejszą gęstością mineralną kości.¹⁴ Uzyskane wyniki razem z innymi danymi dotyczącymi stanu klinicznego pacjenta mogą służyć jako dodatkowa pomoc w ocenie metabolizmu kostnego.

Do dnia dzisiejszego wykazano wpływ witamiны D na ekspresję ponad 200 różnych genów. Niedobory łączy się z cukrzycą, różnymi postaciami choroby nowotworowej, chorobami układu krążenia, chorobami autoimmunologicznymi, chorobami układu oddechowego i chorobami przebiegającymi z zaburzeniami odporności.²

Test Elecsys Vitamin D total III wykorzystuje^{a)} do wiązania 25-hydroksywitamiны D₃ i 25-hydroksywitamiны D₂ znakowane kompleksem rutenu białko wiążące witaminę D. Reakcje krzyżowe z 24,25-dihydroksywitaminą D blokowane są za pomocą swoistych przeciwciał monoklonalnych.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruteno(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Zasada pomiaru

Metoda kompetycyjna. Całkowity czas oznaczenia: 27 minut.

1. inkubacja: Poprzez inkubację próbki (15 µL) z odczynnikiem 1 i 2 do wstępnego przygotowywania próbki związana 25-hydroksywitamina D uwalniana jest z VDBP.
2. inkubacja: W trakcie inkubacji wstępnie przetworzonej próbki ze znakowanym rutenem białkiem wiążącym witaminę D, tworzy się kompleks pomiędzy 25-hydroksywitaminą D, a znakowanym rutenem VDBP. Swoiste, nieznakowane przeciwciała wiążą obecną w próbce 24,25-dihydroksywitaminę D i hamują reakcje krzyżowe tego metabolitu witamiны D.
3. inkubacja: Po dodaniu cząstek opłaszczonych streptawidyną i znakowanej biotyną 25-hydroksywitamiны D, zajęte zostaje niezwiązane, znakowane rutenem białko łączące witaminę D. Tworzy się kompleks składający się ze znakowanego rutenem białka wiążącego witaminę D i biotynylowanej 25-hydroksywitamiны D, który z kolei wiąże się z fazą stałą poprzez interakcję biotyny i streptawidyny.
- Mieszana reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnezu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.
- Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2. punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym lub e-kodzie odczynnika.

Odczynniki - roztwory robocze

Zestaw odczynnikowy (M, R1, R2) i odczynniki wstępne (PT1, PT2) oznakowane są jako VITDT 3.

PT1 Odczynnik 1 do wstępnego przygotowania próbki (biały korek), 1 butelka, 4 mL:

Dithiothreitol 1 g/L, pH 5.5.

PT2 Odczynnik 2 do wstępnego przygotowania próbki (szary korek), 1 butelka, 4 mL:

wodorotlenek sodu 57.5 g/L.

M Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik, 6.5 mL:

Mikrocząstki opłaszczone streptawidyną 0.72 mg/mL; konserwant.

R1 Białko wiążące witaminę D znakowane Ru(bpy)₃²⁺ (szary korek), 1 pojemnik, 9 mL:

Znakowane rutenem białko wiążące witaminę D (150 µg/L); bufor bis-tris propan 200 mmol/L; albumina (ludzka) 25 g/L; pH 7.5; konserwant.

R2 Znakowana biotyną 25-hydroksywitamina D (czarny korek), 1 pojemnik, 8.5 mL:

Biotynylowana 25-hydroksywitamina D (20 µg/L); bufor propanowy bis-tris 200 mmol/L; pH 8.6; konserwant.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Elecsys Vitamin D total III

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Niebezpieczeństwo

- H290 Może powodować korozję metali.
- H314 Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.
- H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

- P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.
- P280 Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy.

W razie kontaktu:

- P301 + P330 W PRZYPADKU POŁKNIECIA: Wypłukać usta. NIE + P331 wywoływać wymiotów.
- P303 + P361 JEŚLI NA SKÓRĘ (lub włosy): Natychmiast zdjąć zanieczyszczoną odzież. Splukać ręce wodą.
- P304 + P340 W PRZYPADKU WDYCHANIA: Osobę zatrutą należy wyprowadzić na świeże powietrze i ułatwić jej oddychanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUC lub z lekarzem.
- P305 + P351 JEŚLI ZANIECZYSZCZENIE DOTYCZY OCZU: Ostrożnie przemywać wodą przez kilka minut. Jeśli obecne i można to wykonać, wyjąć soczewki kontaktowe. Kontynuować przemywanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUC lub z lekarzem.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Wszystkie produkty pochodzenia ludzkiego powinny być uważane za potencjalnie zakaźne. Ludzki materiał krwiopochodny użyty w niniejszym wyrobie został przygotowany wyłącznie z krwi dawców, u których indywidualne badania na obecność HBsAg i przeciwciał przeciwko HCV i HIV dały wynik ujemny. Metody badawcze wykorzystują testy zatwierdzone przez FDA lub zgodne z regulacjami prawnymi mającymi zastosowanie do wprowadzania wyrobów medycznych służących do diagnostyki in vitro do stosowania u ludzi na rynku w Unii Europejskiej.

Ze względu na to, że żaden test nie może wykluczyć ryzyka infekcji z absolutną pewnością, wszelkie materiały należy traktować z taką samą ostrożnością, jak próbki pobrane od pacjentów. W przypadku bezpośredniego kontaktu należy stosować się do wytycznych opracowanych przez odpowiednie działy służby zdrowia.^{15,16}

Unikać spienienia odczynników i próbek (materiału od pacjentów, kalibratorów i kontroli).

Postępowanie z odczynnikami

Odczynniki w zestawie stanowią gotową do użycia całość i nie można ich rozdzielać.

Wszystkie informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia zapisane są w postaci kodów kreskowych dla danego odczynnika.

Przechowywanie i trwałość

Przechowywać w temperaturze 2-8 °C.

Nie zamrażać.

Zestaw odczynnikowy Elecsys należy przechowywać **w pozycji pionowej** tak, aby podczas automatycznego mieszania przed użyciem dostępne były wszystkie mikrocząstki.

Stabilność:	
nieotwierane w temp. 2-8 °C	do podanej daty ważności
po otwarciu w temp. 2-8 °C	56 dni (8 tyg.)
w analizatorze	28 dni (4 tyg.)

Pobieranie i przygotowanie materiału

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica pobrana przy użyciu standardowych próbek lub próbek zawierających żel separujący.

Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂- i K₃-EDTA

Można używać osocza pobranego do próbek z żelem separującym.

Kryterium: Nachylenie 0.9-1.1 + współczynnik korelacji ≥ 0.95 z przesunięciem $\leq \pm 15\%$ w decyzyjnym punkcie medycznym (30 ng/mL).

Materiał trwa 8 godz. w temperaturze 20-25 °C, 4 dni w temperaturze 2-8 °C, 24 tyg. w temperaturze -20 °C (± 5 °C).

Zamrażać jednokrotnie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania

oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych

przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Jeśli konieczne, zastosować protokół preanalityczny.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Nie używać próbek inaktywowanych gorącem.

Nie używać próbek ani surowic kontrolnych stabilizowanych azydkiem.

Przed oznaczeniem należy upewnić się, że próbki, kalibratory i kontrole doprowadzone zostały do temperatury 20-25 °C.

Z powodu możliwości parowania próbki kalibratory oraz surowice kontrolne umieszczone w analizatorze należy oznaczyć w ciągu 2 godzin.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- [REF] 09038116190, CalSet Vitamin D total III, do sporządzenia 4 x 1.0 mL
- [REF] 09038124190, PreciControl Vitamin D total III, do sporządzenia 6 x 1.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL rozcieńczalnika lub [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL rozcieńczalnika
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne

Analizator cobas e

Materiały dodatkowe dla analizatora **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL bufor systemowy
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL płyn płuczący
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL dodatek do wody przeznaczonej do mycia
- [REF] 11933159001, Adapter dla SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 naczynka reakcyjne
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 końcówki pipet
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiały dodatkowe dla analizatorów **cobas e 601** i **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L bufor systemowy
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L płyn płuczący komorę pomiarową
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 pojemników do wstępnego podgrzania ProCell M i CleanCell M przed użyciem
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL roztwór myjący do płukania podczas finalizacji i zmiany odczytnika
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL płyn myjący
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magazynków x 84 naczynka reakcyjne lub końcówki, torby na zużyte materiały
- [REF] 03023150001, WasteLiner, pojemniki na odpady
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiały dodatkowe dla wszystkich analizatorów:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL systemowy płyn myjący

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Mieszanie mikrocząstek odbywa się automatycznie przed użyciem. Informacje niezbędne do przeprowadzenia oznaczenia wczytywane są z kodu kreskowego odczytnika. W przypadku trudności z odczytem kodu kreskowego należy wprowadzić manualnie 15. cyfrowy numer podany na opakowaniu testu.

Analizatory **cobas e 601** i **cobas e 602** Niezbędny jest roztwór PreClean M.

Odczytniki wyjęte z lodówki należy doprowadzić do temp. ok. 20 °C i umieścić je w rotorze odczytnikowym analizatora (w temp. 20 °C). Unikać tworzenia się piany. Analizator automatycznie kontroluje temperaturę odczytników oraz ich otwieranie i zamykanie.

Kalibracja

Spójność pomiarowa: Metoda ta została wystandaryzowana wobec standardów wewnętrznych spójnych z Referencyjną Metodą Pomiarową ID-LC-MS/MS dla 25-hydroksywitaminy D.^{17,18} Procedura ID-LC-MS/MS jest spójna ze Standardowym Materiałem Referencyjnym 2972 Krajowego Instytutu Standardów i Technologii¹⁹

Wszystkie dane kalibracyjne danej serii odczytnika Elecsys zapisane są na etykiecie w postaci kodu kreskowego. Wzorcowa krzywa kalibracyjna jest dostosowywana do danego analizatora przy użyciu właściwego zestawu CalSet.

Częstotliwość kalibracji: Kalibrację należy wykonywać zawsze dla nowej serii odczytnika (w ciągu 24 godz. od umieszczenia go w analizatorze).

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Ponowną kalibrację sugeruje się:

- po 3 mies. (12 tyg.) jeżeli stosowana jest ta sama seria odczytnika
- po 7 dniach, jeżeli w analizatorze stosowany jest ten sam zestaw odczytnikowy
- gdy jest to wymagane: np. wyniki kontroli jakości wykraczają poza ustalone zakresy

Kontrola jakości

Do kontroli jakości stosować PreciControl Vitamin D total III.

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Kontrole dla różnych zakresów stężeń powinny być oznaczane równoległe do próbek badanych, co najmniej co 24 godziny, raz dla każdego zestawu odczytnikowego oraz po każdej kalibracji.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie oznaczyć badane próbki.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory automatycznie dokonują obliczenia stężenia badanej substancji w materiale i podają wyniki wyrażone w ng/mL lub nmol/L.

Współczynniki przeliczeniowe: nmol/L x 0.40 = ng/mL
ng/mL x 2.50 = nmol/L

Ograniczenia - substancje interferujące

Zbadano wpływ na test poniższych substancji endogennych i substancji farmakologicznych. Interferencje oznaczono do podanych stężeń i nie stwierdzono wpływu na wynik.

Substancje endogenne

Związek	Badane stężenie
Bilirubina	≤ 1129 µmol/L lub ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.373 mmol/L lub ≤ 600 mg/dL
Intralipid	≤ 300 mg/dL
Biotyna	≤ 2456 nmol/L lub ≤ 600 ng/mL
Czynnik reumatoidalny	≤ 1200 IU/mL

Kryterium: ± 2.5 ng/mL wartości początkowej dla próbek ≤ 20.0 ng/mL, w ± 10 % wartości początkowej dla próbek > 20.0 ng/mL do 50.0 ng/mL i w ± 15 % wartości początkowej dla próbek > 50.0 ng/mL.

Na wyniki testu nie ma wpływu stężenie biotyny w próbkach wynoszące do 600 ng/mL (2456 nmol/L). Niektóre badania wykazały, że u osób spożywających suplementy w dawce 20 mg biotyny dziennie, stężenie biotyny w surowicy w ciągu pierwszej godziny po spożyciu biotyny może osiągnąć 355 ng/mL.²⁰ Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg biotyny w kontrolowanych warunkach opisano stężenia do 1160 ng/mL.²¹

Jeśli próg biotyny dla testu zostanie przekroczony, wynik będzie miał odchylenie dodatnie (np. 2.63 ng/mL przy 930 ng/mL).

Substancje farmaceutyczne

Przeprowadzono testy in vitro dla 17 najczęściej stosowanych leków. Nie stwierdzono interferencji.

Dodatkowo sprawdzono poniższe leki specjalistyczne. Nie stwierdzono interferencji.

Leki specjalistyczne

Lek	Badane stężenie mg/L
EinsAlpha (alfakalcydol)	0.0018
ZEMPLAR (parykalcytol)	0.0012
Rocaltrol (Kalcyltriol)	0.0010

Interferencje leków oznaczane są na podstawie zaleceń podanych w wytycznych CLSI EP07 i EP37 i innej opublikowanej literaturze. Nie scharakteryzowano skutków stężeń przekraczających te zalecenia.

W rzadkich przypadkach może wystąpić interferencja spowodowana bardzo wysokim mianem przeciwciał swoistych dla substancji oznaczanej przeciw streptawidynie lub rutenowi. Test został przygotowany w taki sposób, aby efekt ten zminimalizować.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

3.00-120 ng/mL lub 7.50-300 nmol/L (wyznaczone przez granicę wykrywalności oraz najwyższy punkt krzywej wzorcowej). Wartości poniżej dolnej granicy wykrywalności podaje się jako < 3.00 ng/mL (< 7.50 nmol/L). Wartości powyżej zakresu pomiarowego podawane są jako > 120 ng/mL (> 300 nmol/L) lub do 240 ng/mL (600 nmol/L) dla 2. krotnie rozcieńczonych próbek.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 2.0 ng/mL (5.0 nmol/L)

Granica wykrywalności = 3.0 ng/mL (7.5 nmol/L)

Granica oznaczalności = 6.0 ng/mL (15.0 nmol/L)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu. Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności to najniższe stężenie oznaczanej substancji, jakie może być powtarzalnie zmierzone z precyzją pośrednią wyrażoną WZ ≤ 20 %.

Rozcieńczenie

Jeżeli jest to konieczne, próbki o stężeniu 25-hydroksywitminy D powyżej zakresu pomiarowego należy manualnie rozcieńczyć Diluent Universal lub surowicą ludzką o niskim stężeniu oznaczanej substancji. Zaleca się proporcje rozcieńczenia 1:2. Stężenie rozcieńczonej próbki musi być ≥ 40 ng/mL (≥ 100 nmol/L). Uzyskane wyniki należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia 2. Pod uwagę należy wziąć użyte do rozcieńczenia endogenne stężenie analitu w surowicy ludzkiej.

Wartości oczekiwane

W związku z różnicami dotyczącymi standaryzacji pomiędzy metodami mogą wystąpić różnice w wynikach.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Podczas interpretacji wyników należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta. Należy wziąć pod uwagę, że mogące wystąpić różnice w poziomie 25-hydroksywitminy D zależą od płci, wieku, pory roku, szerokości geograficznej i przynależności do grupy etnicznej.^{22,23}

Obecnie brak jest standardowej definicji optymalnego poziomu witminy D. Większość ekspertów zgadza się, że niedobór witminy D należy definiować jako stężenie 25-hydroksywitminy D ≤ 20 ng/mL (≤ 50 nmol/L).²² Za niewystarczający poziom witminy D uważa się jej stężenie 21-29 ng/mL.²² Również Amerykańska Narodowa Fundacja Chorób Nerek uważa stężenie < 30 ng/mL jako niewystarczające lub niedostateczne.²⁴ Preferowane obecnie przez ekspertów stężenie 25-hydroksywitminy D zalecane jest na poziomie ≥ 30 ng/mL (≥ 75 nmol/L).^{22,23,25,26} Pozostałe doniesienia kliniczne mogą podawać inne wartości.

Wyznaczenie zakresów referencyjnych przeprowadzono z użyciem próbek pobranych od zdrowych dawców z USA. próbki pobrano w południowej, środkowej i północnej części USA w lecie i w zimie. Liczba kobiet i mężczyzn była mniej więcej taka sama, a około 30 % dawców miało ciemną karnację. Zakres wieku wynosił od 22 do 79 lat.

Podane wyniki służą wyłącznie do celów informacyjnych i mogą różnić się od innych publikowanych danych.

	Pora roku					
	Wszystkie (n = 463)		Lato (n = 245)		Zima (n = 218)	
Jednostka	ng/mL	nmol/L	ng/mL	nmol/L	ng/mL	nmol/L
Średnia	26.6	66.5	29.2	73.1	23.6	59.1
Mediana	25.7	64.1	27.7	69.2	22.8	57.1
2.5. percentyl	10.2	25.4	12.5	31.3	9.38	23.5
97.5. percentyl	49.4	123	52.4	131	44.1	110

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję określono w oparciu o odczynnik Elecsys, próbki oraz próbki kontrolne zgodnie z protokołem (EP05-A3) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 oznaczenia dziennie w duplikacie, każdy przez 21 dni (n = 84). Otrzymano następujące wyniki:

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia		Powtarzalność		
			OS		WZ
	ng/mL	nmol/L	ng/mL	nmol/L	%
HS ^{b)} 1	14.7	36.8	1.10	2.75	7.5
HS 2	22.2	55.5	1.19	2.98	5.4
HS 3	35.8	89.5	1.73	4.33	4.8
HS 4	59.3	148	2.28	5.70	3.8
HS 5	109	273	2.59	6.48	2.4
PC ^{c)} Vitamin D total III 1	23.7	59.3	1.29	3.23	5.4
PC Vitamin D total III 2	42.9	107	1.68	4.20	3.9

b) HS = surowica ludzka

c) PC = PreciControl

Analizator cobas e 411					
Próbka	Średnia		Precyzja pośrednia		
			OS		WZ
	ng/mL	nmol/L	ng/mL	nmol/L	%
HS 1	14.7	36.8	1.25	3.13	8.5
HS 2	22.2	55.5	1.31	3.28	5.9
HS 3	35.8	89.5	1.88	4.70	5.2
HS 4	59.3	148	2.28	5.70	3.8
HS 5	109	273	2.77	6.93	2.5
PC Vitamin D total III 1	23.7	59.3	1.34	3.35	5.7
PC Vitamin D total III 2	42.9	107	1.99	4.98	4.6

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia		Powtarzalność		
			OS		WZ
	ng/mL	nmol/L	ng/mL	nmol/L	%
HS 1	12.3	30.8	0.905	2.26	7.4
HS 2	28.7	71.8	1.28	3.20	4.4
HS 3	33.0	82.5	1.39	3.48	4.2
HS 4	61.0	153	1.39	3.48	2.3
HS 5	112	280	3.37	8.43	3.0
PC Vitamin D total III 1	23.0	57.5	1.27	3.18	5.5
PC Vitamin D total III 2	41.9	105	1.52	3.80	3.6

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Średnia		Precyzja pośrednia		
			OS		WZ
	ng/mL	nmol/L	ng/mL	nmol/L	%
HS 1	12.3	30.8	1.20	3.00	9.8
HS 2	28.7	71.8	1.74	4.35	6.0
HS 3	33.0	82.5	1.85	4.63	5.6

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602					
Próbka	Precyzja pośrednia				
	Średnia		OS		WZ
	ng/mL	nmol/L	ng/mL	nmol/L	%
HS 4	61.0	153	2.23	5.58	3.7
HS 5	112	280	3.65	9.13	3.3
PC Vitamin D total III 1	23.0	57.5	1.49	3.73	6.5
PC Vitamin D total III 2	41.9	105	1.87	4.68	4.5

Porównanie metod

Porównanie testu Elecsys Vitamin D total III (y) z użyciem próbek CDC Verification Samples o stężeniach przypisanych przez CDC Vitamin D Reference Laboratory by ID-LC-MS/MS (x) dało następujące stężenia (ng/mL):

Liczba oznaczonych próbek: 157

Deming^{27,28}

$$y = 0.981x + 0.795$$

$$r = 0.982$$

Passing Bablok²⁹

$$y = 0.979x + 0.675$$

$$\tau = 0.908$$

Stężenie próbki wahało się w granicach pomiędzy 5.64 ng/mL (14.1 nmol/L) i 118 ng/mL (295 nmol/L).

Swoistość analityczna

Przeprowadzono badanie w oparciu o wytyczne CLSI EP07-A2 mające na celu ocenę reakcji krzyżowych z innymi metabolitami witaminy D. Próbkę zawierającą czynniki reagujące krzyżowo przygotowano w trzech stężeniach 25-hydroksywitaminy D (25, 40 i 60 ng/mL). % reakcji krzyżowych wyliczono dla każdej próbki za pomocą podanego poniżej równania i następnie znormalizowano reakcje krzyżowe 25-hydroksywitaminy D₃.³⁰

$$\% \text{ reakcji krzyżowych} = \frac{(\text{średnie stężenie próbek wzbogaconych} - \text{średnie stężenie próbek niewzbogaconych})}{\text{Stężenie po wzbogaceniu}} \times 100 \%$$

Uśrednione wyniki tego badania podsumowano w poniższej tabeli:

Reaktant krzyżowy	Dodane stężenie ng/mL	Średnia reakcji krzyżowych %
25-hydroksywitamina D ₃	50	100
25-hydroksywitamina D ₂	50	103.3
24,25-dihydroksywitamina D ₃	100	8.1
3-epi-25-hydroksywitamina D ₃	50	121.6
3-epi-25-hydroksywitamina D ₂	50	102.7
1,25-dihydroksywitamina D ₃	100	n. w. ^{d)}
1,25-dihydroksywitamina D ₂	100	0.9
Witamina D ₃	1000	0.9
Witamina D ₂	1000	0.7

d) n. w. = niewykrywalny

Literatura

- Holick M. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9(1):87-98.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
- Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-697.
- Hart GR, Furniss JL, Laurie D, et al. Measurement of vitamin D Status: background, clinical use and methodologies. *Clin Lab* 2006;52(7-8):335-343.
- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than Vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5387-5391.
- Bosworth CR, Levin G, Robinson-Cohen C, et al. The serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentration, a marker of vitamin D catabolism, is reduced in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82(6):693-700.
- Glendenning P, Inderjeeth CA. Controversy and consensus regarding vitamin D: Recent methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53(1):13-28.
- Berg AH, Powe CE, Evans MK, et al. 24,25-Dihydroxyvitamin D₃ and vitamin D status of community-dwelling black and white Americans. *Clin Chem* 2015;61(6):877-884.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005 Nov 9;294(18):2336-2341.
- Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005;330:524-526.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001 Aug;22(4):447-501.
- Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, et al. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88(8):3501-3504.
- Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proceeding of the Nutrition Society* 2005;64:193-203.
- Kuchukk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009;24:693-701.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. The Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D Status as an International Issue: National Surveys and the Problem of Standardization. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72(Suppl 243):32-40.
- Thienpont LM, Stepman HCM, Vesper HW. Standardization of Measurements of 25-Hydroxyvitamin D₃ and D₂. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):41-49.
- Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):511-512.
- Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet* 2017;2:247-256, Future Science Ltd London, UK. cited 2018 Jan 1 Available from: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/ipk-2017-0013>.
- Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017 May 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/cclm-2016-1183.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-78.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709-715.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease. http://www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoqi/guidelines_pedbone/guide8.htm

Elecsys Vitamin D total III

- 25 Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
- 26 Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/mL). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):681-691.
- 27 Linnet K. Evaluation of Regression Procedures for Methods Comparison Studies. *Clin Chem* 1993;39(3):424-432.
- 28 Linnet K. Estimation of the Linear Relationship between the Measurements of two Methods with Proportional Errors. *Statistics in Medicine* 1990;9(12):1463-1473.
- 29 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- 30 Carter GD, Jones JC, Berry JL. The anomalous behaviour of exogenous 25-hydroxyvitamin D in competitive binding assays. *J Steroid Biochem* 2007;103(3-5): 480-482.







W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z dokumentacją dla danego analizatora, instrukcją obsługi, ulotką aplikacyjną, informacją o produkcji lub ulotkami produktowymi dołączonymi do opakowań.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole



Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Analizatory/aparaty, w których można zastosować odczynniki
	Odczynnik
	Kalibrator
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Informacja o odczynnikach

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
03183777 190	Ethanol Gen.2 (100 testów)	ID systemowe 07 6611 9	COBAS INTEGRA 400 plus
20751995 190	Ammonia/Ethanol/CO ₂ Calibrator (2 × 4 mL)	ID systemowe 07 5199 5	
20752401 190	Ammonia/Ethanol/CO ₂ Control Normal (5 × 4 mL)	ID systemowe 07 5240 1	
20753009 190	Ammonia/Ethanol/CO ₂ Control Abnormal (5 × 4 mL)	ID systemowe 07 5300 9	

Polski

Informacja o aplikacjach

Test ETOH2, ID testu 0-611 (surowica, osocze)

Test ETOU2, ID testu 0-511 (mocz)

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń etanolu w ludzkiej surowicy, osoczu i moczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie

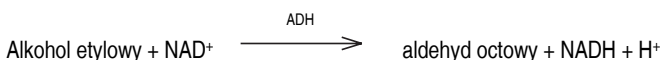
Oznaczenia alkoholu etylowego należą do najczęstszych analiz stosowanych w laboratoriach sądowych oraz w toksykologii klinicznej. Oznaczenie alkoholu etylowego stosowane jest w rozpoznaniu i leczeniu upojenia i zatrucia alkoholowego.

We wczesnych technikach służących do oznaczania alkoholu we krwi stosowano destylację, napowietrzanie lub dyfuzję w celu oddzielenia alkoholu od osocza. Destylowany alkohol był następnie mierzony poprzez jego utlenianie przez silne związki utleniające. Metody te nie były jednak swoiste, ponieważ inne składniki o właściwościach utleniających mogły również podlegać destylacji i reagować w mieszaninie reakcyjnej.¹ Chociaż istnieje wiele opublikowanych i powszechnie akceptowanych procedur, w tym metody chromatograficzne i osmometryczne, to opisana poniżej metoda enzymatyczna, oparta na danych Buchera i Redetskiego², jest dokładna i łatwa w wykonaniu.

Zasada pomiaru

Metoda enzymatyczna z użyciem dehydrogenazy alkoholowej

Alkohol etylowy i NAD są przekształcane przez ADH do aldehydu octowego i NADH.



Stężenie NADH utworzonego podczas reakcji, mierzone fotometrycznie jako szybkość zmian absorbancji, jest wprost proporcjonalne do stężenia alkoholu etylowego. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości 340 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Bufor, konserwanty**SR** NAD (drożdże) ≥ 3 mmol/L; ADH (EC 1.1.1.1; drożdże; 25 °C): ≥ 37 U/mL stabilizatory, konserwanty

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Należy przestrzegać wszelkich zaleceń oraz środków ostrożności zawartych w rozdziale 1, "Wstęp".

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c pack**

Na pokładzie w temp. 10-15 °C

4 tygodnie

Pobieranie i przygotowanie materiału^{3,4}

Nie używać alkoholu ani innych lotnych środków dezynfekujących w miejscu nakłucia. Można stosować uwodniony Zephiran (chlorek benzalkonium), uwodniony Mertiolan (timerozal) lub jodek powidonu.

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzone i zaakceptowane możliwości stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na Li-, Na-, NH₄⁺-heparynę i osocze krwi pobranej na K₂-, K₃-EDTA; osocze krwi pobranej na NaF/Na₂EDTA i szczawian-NaF/K.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Mocz: Przypadkowa porcja moczu.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strątw.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność w surowicy i osoczu krwi pobranej na Li-, Na-, NH ₄ ⁺ -heparynę i osocza krwi pobranej na K ₂ -, K ₃ -EDTA: ⁵	2 dni w temp. 25 °C 2 tyg. w temp. 5 °C 4 tyg. w temp. -15 °C
---	---

Stabilność osocza szczawianowego krwi pobranej na NaF/Na ₂ EDTA i NaF/K: ⁵	2 tyg. w temp. 25 °C 3 mies. w temp. 5 °C 6 mies. w temp. -15 °C
--	--

Stabilność w moczu: ⁶	30 dni w temp. 4 °C
----------------------------------	---------------------

Przechowywanie: Próbkę przechowywać w szczelnie zamkniętych pojemnikach.

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Z powodu parowania alkoholu powtórne oznaczenia muszą być wykonane z ponownie nalanej próbki.

W przypadku stosowania Ammonia/Ethanol/CO₂ Calibrator: Nie pozostawiać otwartych naczynek z kalibratorem dłużej niż 30 min. w temp. 15-25 °C.

W przypadku stosowania Ammonia/Ethanol/CO₂ Controls: Nie pozostawiać naczynek z kontrolami otwartych dłużej niż 1 godz. w temp. 15-25 °C.

Aplikacja dla surowicy, osocza i moczu

Definicja testu

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczna
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	340/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	44/54
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania

Surowica, osocze, moc		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	50 µL	-
Próbka	4 µL	16 µL
SR	50 µL	-
Objętość całkowita	120 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Ammonia/Ethanol/CO ₂ Calibrator
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Po zmianie zestawu cobas c pack oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec materiału referencyjnego zgodnego z NIST.

Kontrola jakości

Kontrola jakości	Ammonia/Ethanol/CO ₂ Control Normal i Abnormal
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 8 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy:⁷ mmol/L × 4.61 = mg/dL

Ograniczenia - substancje interferujące

podczas wykonywania testów na stanowisku pracy nie używać lotnych rozpuszczalników. Nie przygotowywać próbek na stanowisku pracy w bezpośredniej bliskości innych odczynników zawierających etanol. Lotne zanieczyszczenia odczynników mogą wpływać na trwałość kalibracji.

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Surowica/osocze

Żółtaczką:⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 µmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 621 µmol/L lub 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 1200. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{9,10}

W bardzo rzadkich przypadkach gammapatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹¹

LDH/kwas mlekowy (z użyciem krzywej dawka - odpowiedź z frakcjami oczyszczonych LDH dodanych do 30 mmol/L roztworu kwasu mlekowego): Brak istotnej interferencji do 2000 U/L LDH.

Mocz

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.¹⁰ Wyjątek: Brak istotnej interferencji do stężenia kwasu salicylomocznego wynoszącego 600 mg/L.

Podchloryn powoduje interferencję

Kryterium: Odzysk w ± 10 % wartości początkowej przy stężeniu etanolu 21.7 mmol/L (100 mg/dL)

Mocznik: Brak istotnej interferencji do stężenia mocznika wynoszącego 1800 mmol/L (10811 mg/dL).

z powodu fermentacji cukru do alkoholu, mocz zawierający cukry i zanieczyszczony mikroorganizmami może dawać fałszywie dodatnie wyniki.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

2.17-108 mmol/L (10.0-498 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:3. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 3.

Dolna granica pomiarowa

Dolna granica wykrywalności testu (surowica, osocze i moc): 2.17 mmol/L (10.0 mg/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 21).

Wartości oczekiwane⁷

10.9-21.7 mmol/L (50.2-100 mg/dL) Wypieki, spowolnienie czasu reakcji, zaburzenia ostrości widzenia

> 21.7 mmol/L (> 100 mg/dL)

Zaburzenia centralnego układu nerwowego

> 86.8 mmol/L (> 400 mg/dL)

Możliwość zgonu

Prawna definicja upojenia alkoholowego jest różna, w zależności od obowiązującego w danym kraju prawa. Każde laboratorium powinno opracować odpowiedni protokół oraz procedury raportowania wyników nieprawidłowych. Wyniki testów na oznaczenie alkoholu należy interpretować z uwzględnieniem klinicznego stanu pacjenta.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w analizatorze COBAS INTEGRA 700 w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 21 dni). Otrzymano następujące wyniki:

Surowica/osocze

Próbka	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
	Średnia mmol/L (mg/dL)	WZ %	Średnia mmol/L (mg/dL)	WZ %
Poziom 1	20.1 (93.0)	1.2	21.8 (100)	2.4
Poziom 2	42.0 (194)	1.1	42.8 (197)	3.9

Mocz

Próbka	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
	Średnia mmol/L (mg/dL)	WZ %	Średnia mmol/L (mg/dL)	WZ %
Poziom 1	20.1 (93.0)	1.2	24.0 (111)	3.6
Poziom 2	31.9 (147)	1.7	30.7 (142)	3.3

W analizatorze COBAS INTEGRA 400 przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 porcja w oznaczeniu, 1 oznaczenie na dzień, 10 dni) uzyskano następujące wyniki:

Surowica/osocze

Próbka	Powtarzalność		Precyzja pośrednia	
	Średnia mmol/L (mg/dL)	WZ %	Średnia mmol/L (mg/dL)	WZ %
Poziom 1	24.2 (111.6)	0.8	23.8 (109.7)	1.0
Poziom 2	51.5 (237.4)	0.7	51.5 (237.4)	1.0

Porównanie metod

Surowica/osocze

Wartości etanolu w ludzkiej surowicy i osoczu mierzone w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Ethanol Gen.2 (y) były porównywane z wartościami uzyskanymi przy użyciu podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x), oraz z uzyskanymi za pomocą poprzedniego odczynnika (ETOH) w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x).

Analizator Roche/Hitachi 917

Ilość próbek (n) = 52
 Passing/Bablok¹² Regresja liniowa
 $y = 0.958x + 0.242$ mmol/L $y = 0.964x + 0.053$ mmol/L
 $r = 0.970$ $r = 0.999$
 OS (md 95) = 2.40 $Sy.x = 1.06$

Wartości wahały się pomiędzy 8.51 i 105 mmol/L (39.2 i 484 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 700

Ilość próbek (n) = 51
 Passing/Bablok¹² Regresja liniowa

$y = 0.957x - 0.474$ mmol/L

$\tau = 0.969$

OS (md 95) = 1.81

Wartości wahały się pomiędzy 8.63 i 109 mmol/L (39.8 i 502 mg/dL).

Wartości etanolu w ludzkiej surowicy i osoczu mierzone w analizatorze COBAS INTEGRA 400 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Ethanol Gen.2 (y) były porównywane z wartościami uzyskanymi przy użyciu podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x), oraz z uzyskanymi za pomocą poprzedniego odczynnika (ETOH) w analizatorze COBAS INTEGRA 400 (x).

Analizator Roche/Hitachi 917

Ilość próbek (n) = 52
 Passing/Bablok¹² Regresja liniowa
 $y = 0.982x + 0.485$ mmol/L $y = 0.980x + 0.534$ mmol/L
 $r = 0.961$ $r = 0.998$
 OS (md 95) = 2.68 $Sy.x = 1.43$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 8.30 i 106 mmol/L (38.3 i 489 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 400

Ilość próbek (n) = 52
 Passing/Bablok¹² Regresja liniowa
 $y = 0.991x + 0.296$ mmol/L $y = 0.997x + 0.079$ mmol/L
 $r = 0.989$ $r = 1.000$
 OS (md 95) = 0.977 $Sy.x = 0.464$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 8.30 i 106 mmol/L (38.3 i 489 mg/dL).

Mocz

Wartości etanolu w moczu ludzkim mierzone w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Ethanol Gen.2 (y) były porównywane z wartościami uzyskanymi przy użyciu podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x), oraz z uzyskanymi za pomocą poprzedniego odczynnika (ETOH) w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x).

Analizator Roche/Hitachi 917

Ilość próbek (n) = 60
 Passing/Bablok¹² Regresja liniowa
 $y = 0.964x - 0.217$ mmol/L $y = 0.967x - 0.296$ mmol/L
 $r = 0.978$ $r = 0.999$
 OS (md 95) = 0.936 $Sy.x = 0.779$

Wartości wahały się pomiędzy 0.270 i 111 mmol/L (1.24 i 512 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 700

Ilość próbek (n) = 58
 Passing/Bablok¹² Regresja liniowa
 $y = 0.997x - 0.235$ mmol/L $y = 0.993x - 0.245$ mmol/L
 $r = 0.979$ $r = 0.999$
 OS (md 95) = 1.74 $Sy.x = 0.699$

Wartości wahały się pomiędzy 0.270 i 108 mmol/L (1.24 i 498 mg/dL).

Wartości etanolu w moczu ludzkim uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 800 (y) za pomocą odczynnika Ethanol Gen.2 porównano z uzyskanymi za pomocą podobnego odczynnika w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus (x).

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus

Ilość próbek (n) = 65
 Passing/Bablok¹² Regresja liniowa
 $y = 0.979x - 2.20$ mmol/L $y = 0.986x - 2.48$ mmol/L
 $r = 0.974$ $r = 0.997$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.24 i 105.1 mmol/L (1.11 i 485 mg/dL).

Swoistość analityczna

Odczynnik COBAS INTEGRA Ethanol Gen.2 jest swoisty dla alkoholu etylowego. Wykonano oznaczenie reakcji krzyżowych dla następujących substancji w stężeniu 2000 mg/dL.

Związek	% Reakcji krzyżowych (mocz)
Aldehyd octowy	-1.6
Aceton	0.0
n-Butanol	0.1
Glikol etylenowy	0.1
Izopropanol	0.3
Metanol	0.0
n-Propanol	6.0

$$R. \text{ krzyżowa (\%)} = \frac{100 \times (\text{wynik pomiaru} - \text{stęż. bad. substancji})}{\text{stęż. substancji interferującej}}$$




Literatura

- Kaplan LA, Pesce AJ. Clinical Chemistry, Theory, Analysis and Correlation. Ladig D, Kasper R (ed), St Louis, CV Mosby Co 1984;1332-1334.
- Bucher T, Redetzki H. Specific photometric determination of ethyl alcohol based on an enzymatic reaction. Klin Wschr 1951;29:615-616.
- Proposed guidelines NCCLS: Blood Alcohol Testing in the Clinical Laboratory. NCCLS Vol. 8 No. 10. December 1988.
- Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunder 1987;890.
- Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 2006;1344-1346.
- Levine B, Smith ML. Stability of drugs of abuse in biological specimens. Forensic Sci Rev 1990;2:148-156.
- Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1995:224-225.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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

Dystrybucja w USA:
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
 US Customer Technical Support 1-800-428-2336



Informacja o odczynnikach

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
03002721 122	γ-Glutamyltransferase ver.2 (400 testów)	ID systemowe 07 6598 8	COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 × 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
10171743 122	Precinorm U (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7997 0	
10171735 122	Precinorm U (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7997 0	
10171778 122	Precipath U (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7998 9	
10171760 122	Precipath U (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7998 9	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski

Informacja o aplikacjach

Test GGT12, ID testu 0-498, standaryzowane według IFCC.

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania aktywności katalitycznej GGT (EC 2.3.2.2; γ-glutamylpeptyd: amino acid γ-glutamyltransferaza aminokwasowa) w surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5}

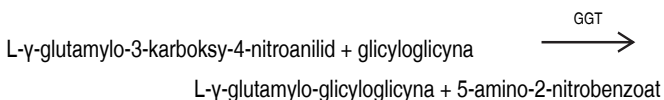
Gamma-glutamyltransferaza stosowana jest w rozpoznawaniu i monitorowaniu chorób wątroby i dróg żółciowych. Enzymatyczna aktywność GGT jest często jedynym wskaźnikiem toczącego się procesu chorobowego w obrębie w/w narządów. Jest ona również wskaźnikiem o najwyższym stopniu czułości. Gamma-glutamyltransferaza jest również czułym testem przesiewowym w kierunku utajonego alkoholizmu. Wzrost aktywności GGT obserwuje się także w surowicy pacjentów długotrwale leczonych fenobarbitaliem i fenytoiną.

W 1969 Szasz opublikował pierwszą kinetyczną metodę oznaczania GGT w surowicy. W 1983 Międzynarodowa Federacja Chemii Klinicznej (IFCC) zarekomendowała standaryzowaną metodę oznaczania aktywności GGT, w której zastosowano optymalizację stężenia substratu, NaOH, buforu glicyloglicynowego i próbki rozpoczynającej reakcję. W roku 2002 IFCC potwierdziło zalecenia i rozszerzyło je na 37 °C.⁶

Zasada pomiaru⁷

Metoda enzymatyczno-kolorymetryczna

Gamma-glutamyltransferaza przenosi grupę γ-glutamylową L-γ-glutamilo-3-carboksy-4-nitroanilidu do glicyloglicyny.



Ilość uwolnionego podczas reakcji 5-amino-2-nitrobenzoenu jest proporcjonalna do aktywności GGT w próbce. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości 409 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 TRIS: 492 mmol/L, pH 8.25; glicyloglicyna: 492 mmol/L; konserwant; dodatki

SR L-γ-glutamilo-3-karboksy-4-nitroanilid: 22.5 mmol/L; octan: 10 mmol/L, pH 4.5; konserwant; stabilizator.

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytchną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261	Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.
P272	Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wynosić poza miejsce pracy.
P280	Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313	W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.
P362 + P364	Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501	Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.
------	--

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.
Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C	Do daty ważności na etykiecie cobas c pack
System COBAS INTEGRA 400 plus	
W analizatorze w temperaturze 10-15 °C	12 tyg.
System COBAS INTEGRA 800	
W analizatorze w temp. 8 °C	12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica: W celu uzyskania surowicy, krew pobrać do standardowych próbek.

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę (Li-, Na-, NH₄⁺-) lub EDTA (K₂-, K₃-) Wartości uzyskane w próbkach osocza krwi pobranej na K₃-EDTA są około 6 % niższe od wartości uzyskanych w surowicy.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Stabilność:	7 dni w temp. 15-25 °C ⁸
	7 dni w temp. 2-8 °C ⁸
	1 rok w temp. (-15)-(-25) °C ⁹

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu COBAS INTEGRA 400 plus**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczna
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	409/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	50/69
Jednostka	U/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	25 µL	35 µL
Próbka	3 µL	20 µL
SR	20 µL	20 µL
Całkowita objętość	123 µL	

Definicja testu COBAS INTEGRA 800

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczna
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	409/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	73/98
Jednostka	U/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	25 µL	35 µL
Próbka	3 µL	20 µL
SR	20 µL	20 µL
Całkowita objętość	123 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s.
	System COBAS INTEGRA 400 plus: STD-2 jest zdefiniowany poprzez wartość ustaloną.
	System COBAS INTEGRA 800: STD-2 jest zdefiniowany poprzez rozcieńczenie 1:100 standardu STD-1, wykonywane automatycznie przez analizatory.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenia kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Po zmianie każdej serii

Spójność pomiarowa: Metodę wystandaryzowano wobec oryginalnej formułacji i procedur opublikowanych przez IFCC.⁶ Należy stosować ustaloną wartość kalibratora przypisaną dla odczynnika płynnego GGT, standaryzowaną wg. IFCC.

Kontrola jakości

Zakresy referencyjne	Precinorm U, Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U, Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizatory COBAS INTEGRA automatycznie obliczają aktywność oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help (analizatory COBAS INTEGRA 400 plus/800).

Współczynnik przeliczeniowy: U/L × 0.0167 = µkat/L

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Żółtaczka:¹⁰ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I = 48 dla niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny niezwiązanej: 821 µmol/L lub 48 mg/dL). Brak istotnej interferencji ze strony bilirubiny związanej.

Hemoliza:¹⁰ Brak istotnej interferencji do wartości indeksu H wynoszącego 550 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 0.34 mmol/L lub 550 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁰ Brak istotnej interferencji.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{11,12}

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹³

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

3-1200 U/L (0.05-20 µkat/L)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Ponów są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiaru

Dolna granica wykrywalności:
3 U/L (0.05 µkat/L)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 21).

Wartości oczekiwane

Badanie zakresu referencyjnego w temp. 37 °C (poprawione w 2005 r.)^{14,15}

Mczyźni (n = 216)	10-71 U/L	(0.17-1.19 µkat/L)
Kobiety (n = 228)	6-42 U/L	(0.10-0.70 µkat/L)

Uzgodnione wartości¹⁶

Mężczyźni	< 60 U/L	(< 1.00 µkat/L)
Kobiety	< 40 U/L	(< 0.67 µkat/L)

Współczynniki przeliczeniowe dla innych temperatur były publikowane¹⁷, jednak nie były sprawdzane przez firmę Roche dla tego odczynnika.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z typowy zakres pomiarowy z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 21 dni). Uzyskano następujące wyniki:

	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	42.0 U/L (0.701 µkat/L)	230 U/L (3.84 µkat/L)
Powtarzalność WZ	1.8 %	1.0 %

	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	42.6 U/L (0.711 µkat/L)	221 U/L (3.69 µkat/L)
Wartość średnia precyzji WZ	1.8 %	1.3 %

Porównanie metod

Wartości GGT w próbkach surowicy i osocza ludzkiego otrzymane w analizatorze COBAS INTEGRA 800 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA γ-Glutamyltransferase ver.2 (GGT-2) (y) oraz aplikacją GGT12 porównano z danymi otrzymanymi przy użyciu podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x).

Ilość próbek (n) = 65

Analizator Roche/Hitachi 917

Passing/Bablok ¹⁸	Regresja liniowa
y = 1.008x - 1.26 U/L	y = 1.007x - 0.939 U/L
τ = 0.992	r = 1.00
OS (md 95) = 6.33	Sy.x = 2.83

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 40.7 i 919 U/L (0.680 i 15.4 µkat/L).

Literatura

- 1 Thomas L, ed. Labor und Diagnose, 4th ed. Marburg: Die Medizinische Verlagsgesellschaft 1992.
- 2 Shaw LM. Keeping pace with a popular enzyme GGT. Diagnostic Medicine May/June 1982;1-8.
- 3 Szasz G. A kinetic photometric method for serum γ-glutamyltransferase. J Clin Chem 1969;15:124-136.
- 4 Shaw LM, Stromme JH, London JL, et al. Approved recommendation (1983) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 4. IFCC method for gamma-glutamyltransferase. J Clin Chem Clin Biochem 1983;21:633-646.
- 5 Klauke R, Schmidt E, Lorentz K. Recommendations for carrying out standard ECCLS procedures (1988) for the catalytic concentrations of creatine kinase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and γ-glutamyltransferase at 37 °C. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993;31:907-909.

- 6 Schumann G, Bonora R, Ceriottiet F et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 6. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of gamma-glutamyltransferase. Clin Chem Lab Med 2002;40(7):734-738.
- 7 Szasz G, Weimann G, Stähler F, et al. New Substrates for measuring gamma-glutamyl-transpeptidase activity. Z Klin Chem Klin Biochem 1974;12:228-233.
- 8 Szasz G. Methods of Enzymatic Analysis. 2nd English ed. New York. Academic Press, Inc 1974;717.
- 9 Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia PA: WB Saunders Company 1995;286.
- 10 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 11 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 12 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 13 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 14 Abicht K, El-Samalouti V, Junge W, et al. Multicenter evaluation of new GGT and ALP reagents with new reference standardization and determination of 37 °C reference intervals. Clin Chem Lab Med 2001;39:Special Supplement pp S 346.
- 15 Kytzia H-J. Reference intervals for GGT according to the new IFCC 37°C reference procedure. Clin Chem Lab Med 2005;43:A69 [abstract].
- 16 Thomas L, Müller M, Schumann G, et al. Consensus of DGKL and VDGH for interim reference intervals on enzymes in serum. J Lab Med 2005; 29(5):301-308.
- 17 Zawta B, Klein G, Bablok W. Temperature Conversion in Clinical Enzymology? Klin Lab 1994;40:33-42.
- 18 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole


Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
→	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
GTIN	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123

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

+800 5505 6606



Informacja o odczynnikach

REF	CONTENT	ID systemowe	Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
04404483 190	Glucose HK Gen.3 (800 testów)	ID systemowe 07 6831 6	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаrczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 × 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski

Informacja o aplikacjach

Test GLUC3, ID testu 0-031 (surowica, osocze);
 Test GLU3U, ID testu 0-141 (mocz);
 Test GLU3C, ID testu 0-051 (PMR);
 Test SGLU3, ID testu 0-231 (surowica, osocze STAT);
 Test SGL3U, ID testu 0-241 (mocz STAT);
 Test SGL3C, ID testu 0-251 (PMR STAT)

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń glukozy w surowicy, osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) w analizatorach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3}

Glukoza jest głównym węglowodanem obecnym we krwi obwodowej. Utlenianie glukozy jest podstawowym źródłem energii komórkowej w organizmie. Glukoza pochodząca ze składników pokarmowych ulega przemianom do glikogenu (który magazynowany jest w wątrobie) lub przemianom do kwasów tłuszczowych magazynowanych w tkance tłuszczowej. Stężenie glukozy we krwi kontrolowane jest w wąskich zakresach przez hormony, z których najważniejsze produkowane są przez trzustkę.

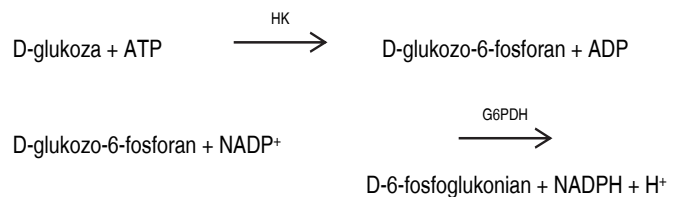
Najczęstszą przyczyną hiperglikemii jest cukrzyca spowodowana niedoborem insuliny lub jej dysfunkcją. Istnieje też cały szereg czynników wtórnych powodujących podwyższony poziom glukozy. Są to między innymi: ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, choroby tarczycy, wątroby i uszkodzenie nerek.

Hipoglikemia nie jest tak częstym zjawiskiem. Niski poziom cukru we krwi może być spowodowany przez czynniki takie jak: insulinoma, niedoczynność przysadki lub nadmiar insuliny. Pomiar glukozy są wykorzystywane do diagnostyki i leczenia zaburzeń metabolizmu węglowodanów, w tym cukrzycy i hipoglikemii idiopatycznej. Pomiar stężenia glukozy w moczu jest wykorzystywany w badaniach przesiewowych w cukrzycy, jak również w ocenie wydalania glukozy z moczem, wykryciu uszkodzeń kanalików nerkowych oraz monitorowaniu leczenia cukrzycy. Pomiar glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym służy do różnicowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych pochodzenia bakteryjnego od wirusowego, jak i wykrywania zmian nowotworowych tocących się mózgu oraz innych schorzeń neurologicznych.

Zasada pomiaru

Referencyjna metoda enzymatyczna z heksokinazą.^{4,5}

Heksokinaza (HK) katalizuje reakcję fosforylacji glukozy przy udziale ATP do glukozy-6-fosforanu i ADP. W drugim etapie oznaczenia przebiega reakcja katalizowana przez dehydrogenazę glukozy-6-fosforanową (G6PDH). Następuje utlenianie glukozy-6-fosforanu pod wpływem NADP⁺ z utworzeniem NADPH.



Stężenie NADPH jest wprost proporcjonalne do stężenia glukozy. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorpcji przy długości 340 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

- R1** Bufor MES: 5.0 mmol/L; pH 6.0; Mg²⁺: 24 mmol/L;
ATP: ≥ 4.5 mmol/L; NADP⁺: ≥ 7.0 mmol/L
- SR** Bufor HEPES: 200 mmol/L; pH 8.0; Mg²⁺: 4 mmol/L; HK (drożdże):
≥ 300 µkat/L; G6PDH (mikroorg.): ≥ 300 µkat/L

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności na etykiecie **cobas c pack**

Na pokładzie w temp. 10-15 °C

8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze i surowica bez konserwantów (NaF) powinny być oddzielone od elementów morfotycznych w ciągu pół godziny od pobrania. W przypadku gdy pobrana krew wykrzepia się i pozostaje nieodwirowana w temperaturze pokojowej, dochodzi do obniżenia stężenia glukozy w surowicy o około 7 % (w ciągu 1 godziny 0.28-0.56 mmol/L; 5-10 mg/dL). Spadek ten jest wynikiem glikolizy. Glikoliza może być zahamowana poprzez zastosowanie próbek z fluorkiem.¹

Trwałość glukozy w próbkach uzależniona jest od temperatury przechowywania materiału, zanieczyszczenia bakteriologicznego i glikolizy. Osocze i surowica bez konserwantów (NaF) powinny być oddzielone od elementów morfotycznych w ciągu pół godziny od pobrania. W przypadku gdy pobrana krew wykrzepia się i pozostaje nieodwirowana w temperaturze pokojowej, dochodzi do obniżenia stężenia glukozy w surowicy o około 7 % (w ciągu 1 godziny 0.28-0.56 mmol/L; 5-10 mg/dL). Spadek ten jest wynikiem glikolizy. Glikoliza może być zahamowana poprzez zastosowanie próbek z fluorkiem.¹

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Trwałość (bez hemolizy):⁵ 8 godz. w temp. 15-25 °C
72 godz. w temp. 2-8 °C

Trwałość w osoczu krwi pobranej na fluorek:⁶ 3 dni w temp. 15-25 °C

Mocz

Mocz należy zbierać do ciemnej butelki. Dobową (24. godz.) zbiórkę moczu należy konserwować przez dodanie do zbiornika 5 mL lodowatego kwasu octowego przed rozpoczęciem zbiórki. W niezakonserwowanych próbkach moczu utrata glukozy może dochodzić do 40 % po 24. godzinnym przechowywaniu w temperaturze pokojowej.³ Dlatego zaleca się przechowywanie próbek w lodzie podczas zbiórki.⁵

PMR

Płyn mózgowo-rdzeniowy może być zanieczyszczony florą bakteryjną. Często również zawiera różne elementy morfotyczne. Próbkę PMR powinny w związku z tym być analizowane natychmiast, lub przechowywane w temp. 4 °C lub -20 °C.^{3,5}

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacje dla surowicy, osocza, moczu oraz PMR.

Definicja testu

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	340/652 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	
ID testu 0-031, 0-141, 0-051	33/69
ID testu 0-231, 0-241, 0-251	33/46
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	28 µL	125 µL
Próbka	2 µL	16 µL
SR	10 µL	20 µL
Objętość całkowita	201 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda wystandaryzowana wobec ID-MS^{a)}.

a) Isotope Dilution Mass Spectrometry

Kontrola jakości

Kontrola jakości surowica/osocze	
Zakres referencyjny	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Mocz do kontroli jakości	W celu rutynowej kontroli jakości zaleca się ilościowe kontrole dla moczu.
Kontrola jakości PMR	W celu rutynowej kontroli jakości zaleca się ilościowe kontrole PMR.
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: mmol/L × 18.02 = mg/dL

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Surowica/osocze

Żółtaczka:⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 µmol/L lub 60 mg/dL)^{b)}.

Hemoliza:⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1200 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 744 µmol/L lub 1200 mg/dL)^{b)}.

Lipemia (Intralipid):⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 1900. Brak istotnej zależności pomiędzy wskaźnikiem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów^{b)}.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{8,9}

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹⁰

Mocz

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.⁹

Tetracyklina w stężeniu leczniczym w próbkach moczu powoduje wystąpienie fałszywie niskich wyników.

Kryterium: Odzysk w ±10 % wartości początkowej przy stężeniu glukozy 1.1 mmol/L (19.8 mg/dL).

Mocznik: Brak istotnej interferencji do stężenia mocznika wynoszącego 1800 mmol/L (10811 mg/dL).

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

b) mierzone w stężeniu glukozy 3.5 mmol/L z użyciem testu GLUC3

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczytnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

Aplikacje standardowe (ID testu 0-031, 0-141, 0-051)

0.24-40 mmol/L (4.32-720 mg/dL)

Aplikacje STAT (ID testu 0-231, 0-241, 0-251)

0.24-30 mmol/L (4.32-541 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiarowa

Dolny zakres wykrywalności testu:

Aplikacje standardowe (ID testu 0-031, 0-141, 0-051)

Aplikacje STAT (ID testu 0-231, 0-241, 0-251)

Granica próby ślepej i Granica wykrywalności

Granica próby ślepej 0.12 mmol/L (2.16 mg/dL)

Granica wykrywalności 0.24 mmol/L (4.32 mg/dL)

Granice próby ślepej i wykrywalności określono zgodnie z wymogami EP17-A CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu.

Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Wartości oczekiwane**Osocze¹⁾**

Na czczo 4.11-6.05 mmol/L (74-109 mg/dL)

Mocz¹²⁾

1. mocz poranny 0.3-1.1 mmol/L (6-20 mg/dL)

Mocz z dobowej (24godz.) zbiórki 0.3-0.96 mmol/L (6-17 mg/dL)
(około 1350 mL moczu/24 h)

Według Tietz'a:⁵⁾**Surowica/osocze**

Dorośli 4.11-5.89 mmol/L (74-106 mg/dL)

60-90 lat 4.56-6.38 mmol/L (82-115 mg/dL)

> 90 lat 4.16-6.72 mmol/L (75-121 mg/dL)

Dzieci 3.33-5.55 mmol/L (60-100 mg/dL)

Noworodki (1 dzień) 2.22-3.33 mmol/L (40-60 mg/dL)

Noworodki (> 1 dzień) 2.78-4.44 mmol/L (50-80 mg/dL)

Mocz

Mocz z dobowej (24godz.) zbiórki < 2.78 mmol/24 h (< 0.5 g/24 h)

Mocz przypadkowy 0.06-0.83 mmol/L (1-15 mg/dL)

PMR

Dzieci 3.33-4.44 mmol/L (60-80 mg/dL)

Dorośli 2.22-3.89 mmol/L (40-70 mg/dL)

Stężenie glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym powinno stanowić ok. 60 % stężenia w osoczu i zawsze musi być porównywane z równoległym pomiarem w osoczu w celu właściwej interpretacji klinicznej.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja**Surowica/osocze**

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 84) i precyzji pośredniej (2 porcje w oznaczeniu, 2 ozn. na dzień, przez 21 dni).

W teście **GLUC3** (ID testu 0-031) uzyskano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Surowica ludzka 1	3.57 (64.3)	0.03 (0.5)	0.7
Surowica ludzka 2	6.65 (120)	0.05 (1)	0.8
Surowica ludzka 3	36.9 (665)	0.3 (5)	0.7
Precinorm U	5.04 (90.8)	0.03 (0.5)	0.6
Precipath U	13.7 (247)	0.1 (1)	0.6

Precyzja pośrednia	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Surowica ludzka 1	3.57 (64.3)	0.05 (0.8)	1.3
Surowica ludzka 2	6.65 (120)	0.09 (2)	1.4
Surowica ludzka 3	36.9 (665)	0.5 (9)	1.3
Precinorm U	5.04 (90.8)	0.06 (1.1)	1.2
Precipath U	13.7 (247)	0.2 (3)	1.2

W teście **SGLU3** (ID testu 0-231) uzyskano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Surowica ludzka 1	3.59 (64.7)	0.02 (0.4)	0.6
Surowica ludzka 2	6.69 (121)	0.05 (1)	0.7
Surowica ludzka 3	27.0 (487)	0.2 (4)	0.7
Precinorm U	5.07 (91.4)	0.03 (0.5)	0.6
Precipath U	13.8 (249)	0.1 (1)	0.6

Precyzja pośrednia	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Surowica ludzka 1	3.59 (64.7)	0.04 (0.7)	1.1
Surowica ludzka 2	6.69 (121)	0.09 (2)	1.4
Surowica ludzka 3	27.0 (487)	0.3 (5)	1.1
Precinorm U	5.07 (91.4)	0.06 (1.1)	1.2
Precipath U	13.8 (249)	0.1 (3)	1.1

Mocz

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 84) i precyzji pośredniej (2 porcje w oznaczeniu, 2 ozn. na dzień, przez 21 dni).

W teście **GLU3U** (ID testu 0-141) uzyskano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Mocz ludzki 1	0.480 (8.65)	0.011 (0.20)	2.3
Mocz ludzki 2	0.962 (17.3)	0.010 (0.2)	1.1
Mocz ludzki 3	37.3 (672)	0.2 (4)	0.5
Precinorm U	5.04 (90.8)	0.03 (0.5)	0.6
Precipath U	13.7 (247)	0.1 (1)	0.6

Precyzja pośrednia	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Mocz ludzki 1	0.480 (8.65)	0.014 (0.25)	2.8
Mocz ludzki 2	0.962 (17.3)	0.013 (0.2)	1.4
Mocz ludzki 3	37.3 (672)	0.4 (7)	1.0
Precinorm U	5.04 (90.8)	0.06 (1.1)	1.2
Precipath U	13.7 (247)	0.2 (3)	1.2

W teście **SGL3U** (ID testu 0-241) uzyskano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Mocz ludzki 1	0.476 (8.58)	0.013 (0.23)	2.7
Mocz ludzki 2	0.965 (17.4)	0.011 (0.2)	1.2
Mocz ludzki 3	26.4 (476)	0.2 (3)	0.6
Precinorm U	5.07 (91.4)	0.03 (0.5)	0.6
Precipath U	13.8 (249)	0.1 (1)	0.6

Precyzja pośrednia	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Mocz ludzki 1	0.476 (8.58)	0.015 (0.27)	3.2
Mocz ludzki 2	0.965 (17.4)	0.016 (0.3)	1.7
Mocz ludzki 3	26.4 (476)	0.3 (5)	1.1
Precinorm U	5.07 (91.4)	0.06 (1.1)	1.2
Precipath U	13.8 (249)	0.1 (3)	1.1

PMR

Precyzję obliczono przy użyciu materiału ludzkiego i próbek kontrolnych w ramach protokołu zewnętrznego (powtarzalność n = 21).

W teście **GLU3C** (ID testu 0-051) uzyskano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
PMR ludzki 1	3.20 (57.7)	0.04 (0.6)	1.1
PMR ludzki 2	9.31 (168)	0.14 (3)	1.5
Precinorm U	5.12 (92.3)	0.02 (0.4)	0.4
Precipath U	13.3 (240)	0.1 (1)	0.5

W teście **SGL3C** (ID testu 0-251) uzyskano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
PMR ludzki 1	2.20 (39.6)	0.01 (0.2)	0.6
PMR ludzki 2	15.7 (283)	0.1 (1)	0.4
PMR ludzki 3	28.7 (517)	0.2 (3)	0.5
Precinorm U plus	5.13 (92.4)	0.03 (0.5)	0.5
Precipath U plus	13.3 (240)	0.1 (1)	0.4

Porównanie metod**Surowica/osocze**

Wartości glukozy uzyskane w próbkach surowicy ludzkiej w analizatorze COBAS INTEGRA 800 z testem COBAS INTEGRA Glucose HK Gen. 3 (GLUC3) (y) porównano z uzyskanymi z użyciem GC ID-MS (x). Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach. Ilość próbek (n) = 56

Analizator COBAS INTEGRA 800

Passing/Bablok¹³

$$y = 0.974x + 0.132 \text{ mmol/L}$$

$$r = 0.951$$

$$OS \text{ (md 95)} = 0.215$$

Regresja liniowa

$$y = 0.974x + 0.121 \text{ mmol/L}$$

$$r = 1.00$$

$$Sy.x = 0.107$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 3.63 i 31.1 mmol/L (65.4 i 560 mg/dL).

Wartości glukozy uzyskane w próbkach surowicy ludzkiej w analizatorze COBAS INTEGRA 800 z testem COBAS INTEGRA Glucose HK Gen.3 (GLUC3) (y) porównano z uzyskanymi za pomocą testu COBAS INTEGRA Glucose HK Liquid (GLUCL) w analizatorze COBAS INTEGRA 800 (x). Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach. Ilość próbek (n) = 59

Analizator COBAS INTEGRA 800

Passing/Bablok¹³

$$y = 0.971x + 0.188 \text{ mmol/L}$$

$$r = 0.986$$

$$OS \text{ (md 95)} = 0.101$$

Regresja liniowa

$$y = 0.969x + 0.211 \text{ mmol/L}$$

$$r = 1.00$$

$$Sy.x = 0.046$$

Stężenie w próbce wahało się pomiędzy 3.61 i 11.3 mmol/L (65.1 i 204 mg/dL).

Wartości glukozy uzyskane dla próbek surowicy ludzkiej w analizatorze COBAS INTEGRA 800 przy użyciu odczynnika COBAS INTEGRA Glucose HK Gen.3 (GLUC3) z testu GLUC3 (aplikacja standardowa, ID testu 0-031) (y) porównano z uzyskanymi za pomocą podobnego odczynnika, ale testu SGLU3 (aplikacja STAT, ID testu 0-231) w tym samym analizatorze. Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach. Ilość próbek (n) = 79

Analizator COBAS INTEGRA 800

Passing/Bablok¹³

Regresja liniowa

$$y = 0.997x + 0.033 \text{ mmol/L}$$

$$\tau = 0.999$$

$$\text{OS (md 95)} = 0.067$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 1.92 i 29.5 mmol/L (34.6 i 532 mg/dL).

Mocz

Wartości glukozy uzyskane w próbkach moczu ludzkiego w analizatorze COBAS INTEGRA 800 z testem COBAS INTEGRA Glucose HK Gen. 3 (GLUC3) (y) porównano z uzyskanymi z użyciem GC ID-MS (x). Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach. Ilość próbek (n) = 64

Analizator COBAS INTEGRA 800

Passing/Bablok¹³

$$y = 0.998x + 0.013 \text{ mmol/L}$$

$$\tau = 0.951$$

$$\text{OS (md 95)} = 0.282$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.027 i 38.5 mmol/L (0.487 i 694 mg/dL).

Wartości glukozy uzyskane dla próbek moczu ludzkiego w analizatorze COBAS INTEGRA 800 przy użyciu odczynnika COBAS INTEGRA Glucose HK Gen.3 (GLUC3) z testu GLU3U (aplikacja standardowa, ID testu 0-141) (y) porównano z uzyskanymi za pomocą podobnego odczynnika, ale testu SGL3U (aplikacja STAT, ID testu 0-241) w tym samym analizatorze (x). Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach.

Ilość próbek (n) = 50

Analizator COBAS INTEGRA 800

Passing/Bablok¹³

$$y = 1.003x - 0.002 \text{ mmol/L}$$

$$\tau = 0.996$$

$$\text{OS (md 95)} = 0.082$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.271 i 29.8 mmol/L (4.88 i 536 mg/dL).

PMR

Wartości glukozy uzyskane dla próbek ludzkiego PMR w analizatorze COBAS INTEGRA 800 z testem COBAS INTEGRA Glucose HK Gen.3 (GLUC3) (y) porównano z uzyskanymi przy pomocy odczynnika poprzedniej generacji COBAS INTEGRA Glucose HK *New Formulation* (GLUC2) (x). Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach. Ilość próbek (n) = 79

Analizator COBAS INTEGRA 800

Passing/Bablok¹³

$$y = 0.999x + 0.009 \text{ mmol/L}$$

$$\tau = 0.931$$

$$\text{OS (md 95)} = 0.156$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 1.25 i 11.3 mmol/L (22.5 i 203 mg/dL).

Literatura

- 1 Sacks DB. Carbohydrates. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1996;351-374.
- 2 Knudson PE, Weinstock RS. Carbohydrates. In: Henry JB, ed. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders 2001;211-223.
- 3 Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1999;750-785.
- 4 Kunst A, Draeger B, Ziegenhorn J. In: Bergmeyer. Methods of Enzymatic Analysis, 3rd ed. Volume VI, Metabolites 1: Carbohydrates 1984;163-172.

$$y = 0.997x + 0.032 \text{ mmol/L}$$

$$r = 1.00$$

$$\text{Sy.x} = 0.032$$

- 5 Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2006;444-451.
- 6 Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th ed. Saunders Elsevier 2008;389.
- 7 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 8 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 9 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 10 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 11 Thomas L, ed. Blutglucose. In: Thomas L, ed. Labor und Diagnose, 6th ed. Frankfurt/Main: TH-Books 2005;193-199.
- 12 Krieg M, Gunsser KJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Vergleichende quantitative Analytik klinisch-chemischer Kenngrößen im 24-Stunden-Urin und Morgenurin. J Clin Chem Clin Biochem 1986 Nov;24(11):863-869.
- 13 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT

Zawartość zestawu



Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu

GTIN

Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim

www.roche.com

+800 5505 6606



REF	CONTENT	ID systemowe	Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
07528566 190	HDL-Cholesterol Gen.4 (350 testów)	07 7589 4	Roche/Hitachi cobas c 311 , cobas c 501/502
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
12172623 122	Calibrator f.a.s. Lipids (3 x 1 mL)	Kod 424	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	Kod 391	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	Kod 391	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	Kod 392	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	Kod 392	
04489357 190	Diluent NaCl 9 % (50 mL)	ID systemowe 07 6869 3	

Polski**Informacja o aplikacjach**Analizatory **cobas c 311/501**:**HDLC4**: ACN 454Analizatory **cobas c 502**:**HDLC4**: ACN 8454**Zastosowanie**

Diagnostyczny test in vitro do ilościowego oznaczania stężenia cholesterolu HDL w surowicy ludzkiej i osoczu w systemach Roche/Hitachi **cobas c**.

Podsumowanie

Cholesterol frakcji HDL jest odpowiedzialny za zwrotny transport cholesterolu z komórek tkanek obwodowych do wątroby. W wątrobie cholesterol jest przekształcany w kwasy żółciowe i następnie wydalany przewodem żółciowym do jelit. Monitorowanie stężenia cholesterolu HDL jest bardzo istotne, ponieważ istnieje odwrotna korelacja pomiędzy stężeniem cholesterolu HDL, a ryzykiem wystąpienia miażdżycy. Podwyższone stężenie cholesterolu HDL chroni przed wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca (ChNS), natomiast stężenie obniżone, zwłaszcza w połączeniu z podwyższonym stężeniem triglicerydów, powoduje zwiększenie ryzyka choroby wieńcowej.¹ Ostatnio zainteresowanie wzbudzają mające wartość predykcyjną w chorobach układu krążenia dwie związane z cholesterolem zmienne. Są to cholesterol nie-HDL^{2,3,4} (= cholesterol - cholesterol HDL), oraz tempo przechodzenia cholesterolu z makrofagów do HDL, opisywane również jako zdolność transportu zwrotnego cholesterolu.⁵ Chociaż obecnie zarówno cholesterol, jak i cholesterol HDL można oznaczać z wysoką dokładnością, cholesterol nie-HDL jawi się jako parametr najbardziej przydatny w leczeniu pacjenta.

Do oznaczania cholesterolu HDL istnieje wiele metod, takich jak np. ultrawierowanie (metoda referencyjna w połączeniu z oznaczeniami metodą Abella-Kendalla), elektroforeza, HPLC, precypitacja i metody bezpośrednie.⁶ Te ostatnie są rutynowo stosowane w diagnostyce. Metoda Roche HDLC4 również jest metodą bezpośrednią. Do uzyskania mierzonego optycznie barwnego pigmentu, zautomatyzowany test HDLC4 wykorzystuje detergenty, esterazę cholesterolową (CHER), oksydazę cholesterolową (CHOD) i peroksydazę.^{7,8}

Test HDLC4 do oznaczania cholesterolu frakcji HDL metodą bezpośrednią spełnia wymagania wyznaczone w 1998 roku przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH) / Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej (NCEP) dla precyzji i dokładności.^{9,10}

Zasada pomiaru^{7,8}

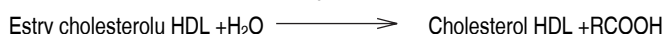
Jednorodna kolorymetryczna metoda enzymatyczna.

Lipoproteiny nie-HDL, takie jak LDL, VLDL i chylomikrony łączone są z polianionami, tworząc związki rozpuszczalne w wodzie. W związkach tych zablokowana zostaje reakcja enzymatyczna CHER i CHOD z udziałem lipoprotein nie-HDL.

Ostatecznie z CHER i CHOD reagować mogą tylko cząstki HDL. Stężenie cholesterolu HDL oznaczane jest enzymatycznie za pomocą CHER i CHOD.

Estry cholesterolu ulegają ilościowemu rozpadowi do dowolnego cholesterolu i kwasów tłuszczowych pod wpływem CHER.

CHER



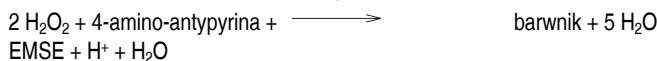
W obecności tlenu cholesterol jest utleniany przez oksydazę do Δ^4 -cholestenonu i nadtlenu wodoru.

CHOD



Powstały nadtlenek wodoru w obecności peroksydazy reaguje z 4-amino-antypiryną i EMSE^{a)}, powstaje barwny związek. Intensywność zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu i jest mierzona fotometrycznie.

Peroksydaza



a) N-etylo-N-(3-metylfenilo)-N'-sukcynyloetylenodiamina

Odczynniki - roztwory robocze

- R1** Bufor TAPSO^{b)}: 62.1 mmol/L, pH 7.77; polianion: 1.25 g/L; EMSE: 1.08 mmol/L; oksydaza askorbinianowa (dynia): $\geq 50 \mu\text{kat/L}$; peroksydaza (chrzan): $\geq 166.7 \mu\text{kat/L}$; detergent; BSA: 2.0 g/L; konserwant
- R2** Bufor TRIS^{b)}: 20.1 mmol/L, pH 6.70; esteraza cholesterolowa (drobnoustrojowa): $\geq 7.5 \mu\text{kat/L}$; oksydaza cholesterolowa (rekombinowana E. coli): $\geq 7.17 \mu\text{kat/L}$; oksydaza cholesterolowa (drobnoustrojowa): $\geq 76.7 \mu\text{kat/L}$; peroksydaza (chrzan): $\geq 333 \mu\text{kat/L}$; 4-amino-antypiryna: 1.48 mmol/L; BSA: 3.0 g/L; detergent; konserwant

b) Kwas 2-Hydroksy-N-tris(hydroksymetylo)metylo-3-aminopropanosiarokowy

c) Bis(2-hydroksyetylo)iminitris(hydroksymetylo)metan

R1 jest w pozycji B, a R2 jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Własny kolor odczynnika nie interferuje w oznaczeniu.

Przechowywanie i trwałość**HDLC4**

Czas przechowywania w temp. 2-8 °C Do daty ważności na etykiecie **cobas c** pack.

Używany i schłodzony w analizatorze: 12 tyg.

Diluent NaCl 9 %

Czas przechowywania w temp. 2-8 °C Do daty ważności na etykiecie **cobas c** pack.

Używany i schłodzony w analizatorze: 12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica.

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂- i K₃-EDTA

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Krew pobierać przy użyciu systemu zamkniętego lub strzykawki. W miarę możliwości materiał powinien być analizowany w dniu pobrania.

Cholesterol można oznaczać zarówno we krwi pobranej na czczo jak i po jedzeniu.^{11,12}

Trwałość w surowicy:	72 godz. w temp. 15-25 °C
	7 dni w temp. 2-8 °C
	12 mies. w temp. -20 °C ¹³
	24 mies. w temp. -70 °C ¹⁴

Stabilność w osoczu krwi pobranej na nierozcieńczonej heparynie litowej, K ₂ - i K ₃ -EDTA	72 godz. w temp. 15-25 °C
	7 dni w temp. 2-8 °C
	3 mies. w temp. (-15)-(-25) °C
	18 mies. w temp. -70 °C
	18 mies. w temp. -80 °C ¹⁵

Istnieją doniesienia, że EDTA stabilizuje lipoproteiny.¹⁶

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- Zob. część "Informacje o odczynnikach"
- Ogólne wyposażenie laboratoryjne

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Wszelkie zmiany w aplikacji nie zatwierdzone przez firmę Roche nie podlegają gwarancji i muszą być zdefiniowane przez użytkownika.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu cobas c 311**

Rodzaj pomiaru	2 do punktu końcowego
Czas reakcji/Punkty pomiaru	10/6-33
Długość fali (odniesienia/pomiarowej)	700/600 nm
Kierunek reakcji	Rosnący
Jednostki	mmol/L (mg/dL)
Pipetowanie odczynnika	Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	120 µL –
R2	40 µL –

Objętości próbki	Próbka	Rozcieńczenie próbki	
		Próbka	Rozcieńczalnik (NaCl)
Prawidłowy	2.4 µL	–	–
Malejący	12 µL	15 µL	135 µL
Rosnący	2.4 µL	–	–

Definicja testu cobas c 501/502

Rodzaj pomiaru	2 do punktu końcowego
Czas reakcji/Punkty pomiaru	10/10-47
Długość fali (odniesienia/pomiarowej)	700/600 nm
Kierunek reakcji	Rosnący
Jednostki	mmol/L (mg/dL)
Pipetowanie odczynnika	Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	120 µL –
R2	40 µL –

Objętości próbki	Próbka	Rozcieńczenie próbki	
		Próbka	Rozcieńczalnik (NaCl)
Prawidłowy	2.4 µL	–	–
Malejący	12 µL	15 µL	135 µL
Rosnący	2.4 µL	–	–

Kalibracja

Kalibratory	S1: H ₂ O S2: C.f.a.s. Lipids
Tryb kalibracji	Liniowa
Częstotliwość kalibracji	Zalecana jest kalibracja 2. punktowa <ul style="list-style-type: none"> • po zmianie serii odczynnika • jeśli wymagają tego procedury kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec wyznaczonej metody referencyjnej CDC (metoda ultrawierowania).⁹ Standaryzacja spełnia wymogi "Protokołu oceny metod oznaczeń cholesterolu HDL dla Producentów" opracowanego przez US NRCS (Narodowy System Referencyjny dla Cholesterolu), CRMLN (Cholesterol Reference Method Laboratory Network), listopad 1994.

Kontrola jakości

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczytnikach".

Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Materiały do kontroli jakości są przeznaczone tylko do monitorowania dokładności i precyzji.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Systemy Roche/Hitachi **cobas c** automatycznie obliczają stężenie substancji dla każdej próbki.

Współczynniki przeliczeniowe: $\text{mmol/L} \times 38.66 = \text{mg/dL}$
 $\text{mg/dL} \times 0.0259 = \text{mmol/L}$

Ograniczenia – substancje interferujące¹⁷

Kryterium: Odzysk w $\pm 10\%$ wartości początkowej przy stężeniu cholesterolu HDL wynoszącym 1 mmol/L (38.7 mg/dL).

Żółtaczka:¹⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przeciętne stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 $\mu\text{mol/L}$ lub 60 mg/dL).

Hemoliza:¹⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1200 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 745 $\mu\text{mol/L}$ lub 1200 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Brak istotnej interferencji z natywnymi triglicerydami do poziomu 13.7 mmol/L lub 1200 mg/dL. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Pozostałe: podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i zdenaturowane proteiny mogą fałszywie podwyższać wyniki cholesterolu HDL.

Kwas askorbinowy do 2.84 mmol/L (50 mg/dL) nie interferuje.

Upośledzona funkcja wątroby wpływa na metabolizm lipidów; w konsekwencji wyniki HDL i LDL mają ograniczoną wartość diagnostyczną. U niektórych pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby, z powodu będącej skutkiem nieprawidłowej dystrybucji lipidów obecności lipoprotein, wyniki cholesterolu HDL mogą istotnie różnić się w porównaniu z wynikami metody porównawczej DCM.¹⁹

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{20,21}

Statyny (Simvastatin) i fibryny (Bezafibrate) przebadane w zakresie stężeń terapeutycznych nie interferują.

N-acetylocysteina: Brak istotnej interferencji do stężenia N-acetylocysteiny wynoszącego 2.76 mmol/L (450 mg/L).

Zatrucia paracetamolem leczy się zazwyczaj podając N-acetylocysteinę. N-acetylocysteina użyta w stężeniu terapeutycznym jako antidotum oraz metabolit paracetamolu N-acetylo-p-benzochinoina (NAPQI) mogą niezależnie prowadzić do uzyskania fałszywie niskich wyników cholesterolu HDL.

Metamizol: Naktucie żyły należy przeprowadzić przed podaniem metamizolu. Naktucie żyły wykonane bezpośrednio w trakcie lub po zakończeniu podawania metamizolu może doprowadzić do uzyskania wyników fałszywie niskich.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.²²

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Zaprogramowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w systemach Roche/Hitachi **cobas c** wymaga się stosowania specjalnych cykli mycia.

Ostatnia wersja listy dotyczącej kombinacji testów, w których wymagane są specjalne cykle mycia mające na celu wyeliminowanie efektu przeniesienia, znajduje się w ułotkach metodycznych NaOHD-SMS-SmpCln1+2-SCCS. W celu uzyskania dodatkowych instrukcji należy odnieść się do Instrukcji Obsługi analizatora Analizator **cobas c** 502: Specjalne oprogramowanie niezbędne do przeprowadzenia dodatkowego cyklu mycia w celu uniknięcia efektu przeniesienia dostępne jest poprzez **cobas** link; wprowadzanie manualne nie jest konieczne.

Tam, gdzie to niezbędne, aby uniknąć efektu przeniesienia, przed wykonaniem testu należy zaprogramować dodatkowe, specjalne cykle mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

0.08-3.88 mmol/L (3.09-150 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:2. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 2.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 0.08 mmol/L (3.09 mg/dL)

Granica wykrywalności = 0.08 mmol/L (3.09 mg/dL)

Granica oznaczalności = 0.08 mmol/L (3.09 mg/dL)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granic ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdują się z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu.

Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności ilościowej to najniższe stężenie substancji analizowanej, mierzone w sposób powtarzalny przy precyzji wynoszącej $\leq 30\%$ WZ. Została wyliczona przez oznaczenia próbek o niskim stężeniu cholesterolu HDL.

Wartości oczekiwane

	Brak ryzyka	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
Kobiety ^{23,24,25}	> 1.68 mmol/L (> 65 mg/dL)	1.15-1.68 mmol/L (45-65 mg/dL)	< 1.15 mmol/L (< 45 mg/dL)
Mężczyźni ^{23,24,25}	> 1.45 mmol/L (> 55 mg/dL)	0.90-1.45 mmol/L (35-55 mg/dL)	< 0.90 mmol/L (< 35 mg/dL)

Wytyczne Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (NCEP):²⁶

< 40 mg/dL: Niskie stężenie cholesterolu HDL (wysokie ryzyko choroby niedokrwiennej serca)

≥ 60 mg/dL: Wysokie stężenie cholesterolu HDL ("ujemny" czynnik zagrożenia wystąpienia choroby niedokrwiennej serca)

Na stężenie cholesterolu HDL ma wpływ wiele czynników m. in. palenie tytoniu, aktywność fizyczna, hormony, płeć i wiek.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Wytyczne Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (NCEP) oparte są na wartościach w surowicy. Podczas klasyfikacji pacjentów należy stosować wartości dla surowicy lub odpowiedników surowicy. Do przeliczenia wartości osocza krwi pobranej na EDTA na wartości surowicy, NCEP zaleca użycie współczynnika 1.03. Ostatnie badania wykazują, że stężenie w osoczu krwi pobranej na EDTA jest 4.7 % niższe od stężenia w surowicy.²⁷ Dla zachowania zgodności z wartościami docelowymi wyznaczonymi w 1998 roku przez NCEP, dotyczącym błędu dokładności

< 5 % zaleca się, aby każde laboratorium sprawdziło ten współczynnik przeliczeniowy i wprowadziło go do parametrów testu cholesterolu HDL.²⁸

Zaproponowano osiągnięcie docelowych wartości dla cholesterolu nie-HDL.²

	NCEP ATP III	Wytyczne ADA/AHA dla pacjentów o zwiększonym ryzyku kardiometabolicznym:
--	--------------	--

Opcjonalnie docelowe wartości dla pacjentów bardzo wysokiego/najwyższego ryzyka (obciążonych chorobami układu krążenia, cukrzycą o podwyższonym ryzyku)	< 3.37 mmol/L (< 130 mg/dL)	< 2.59 mmol/L (< 100 mg/dL)
---	--------------------------------	--------------------------------

Opcjonalnie docelowe wartości dla pacjentów z rozpoznanymi chorobami układu krążenia i dodatkowymi kilkoma głównymi czynnikami zagrożenia	< 2.59 mmol/L (< 100 mg/dL)	
---	--------------------------------	--

Opcjonalnie docelowe wartości dla pacjentów wysokiego ryzyka, z ekwiwalentem choroby układu krążenia (10. letnia skala zagrożenia Framingham > 20 %/10 lat cukrzyca bez innych głównych czynników zagrożenia)	< 3.37 mmol/L (< 130 mg/dL)	< 3.37 mmol/L (< 130 mg/dL)
---	--------------------------------	--------------------------------

Opcjonalnie docelowe wartości dla pacjentów średniowysokiego/pośredniego ryzyka (≥ 2 główne czynniki zagrożenia ChUK, 10. letnia skala zagrożenia Framingham od 10-20 %)	< 4.14 mmol/L (< 160 mg/dL)	< 3.37 mmol/L (< 130 mg/dL)
--	--------------------------------	--------------------------------

Opcjonalnie docelowe wartości dla pacjentów wysokiego ryzyka, z ekwiwalentem choroby układu krążenia (10. letnia skala zagrożenia Framingham > 20 %/10 lat cukrzyca bez innych głównych czynników zagrożenia)	< 3.37 mmol/L (< 130 mg/dL)	
---	--------------------------------	--

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Powtarzalność i precyzję pośrednią oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z wymogami CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 (4 próbki w serii, 1 serie na dzień, przez 21 dni). Otrzymano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
PCCC Multi 1	0.73 (28.2)	0.004 (0.15)	0.6
PCCC Multi 2	1.76 (68.0)	0.01 (0.39)	0.6
Surowica ludzka 1	0.25 (9.67)	0.004 (0.15)	1.8
Surowica ludzka 2	1.05 (40.6)	0.01 (0.39)	0.7
Surowica ludzka 3	1.53 (59.1)	0.01 (0.39)	0.5
Surowica ludzka 4	2.05 (79.3)	0.01 (0.39)	0.6

Surowica ludzka 5	3.66 (141)	0.02 (0.77)	0.6
Precyzja pośrednia	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
PCCC Multi 1	0.73 (28.2)	0.01 (0.27)	1.0
PCCC Multi 2	1.72 (66.5)	0.02 (0.77)	1.4
Surowica ludzka 1	0.25 (9.67)	0.01 (0.19)	2.2
Surowica ludzka 2	1.05 (40.6)	0.01 (0.39)	0.8
Surowica ludzka 3	1.53 (59.1)	0.01 (0.39)	0.7
Surowica ludzka 4	2.05 (79.3)	0.02 (0.77)	0.8
Surowica ludzka 5	3.66 (141)	0.03 (1.16)	0.8

PCCC = PreciControl ClinChem

Dane uzyskane w analizatorach **cobas c 501** są reprezentatywne dla analizatorów **cobas c 311**.

Porównanie metod

Wartości cholesterolu HDL w surowicy ludzkiej i osoczu uzyskane w analizatorze Roche/Hitachi **cobas c 701** (y) porównano z uzyskanymi za pomocą podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Ilość próbek (n) = 59

Passing/Bablok ²⁹	Regresja liniowa
$y = 1.006x + 0.032$ mmol/L	$y = 1.012x + 0.021$ mmol/L
$\tau = 0.994$	$r = 1.000$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.11 i 3.69 mmol/L (4.25 i 143 mg/dL).

Wartości cholesterolu HDL w ludzkiej surowicy uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus (y) porównano z uzyskanymi za pomocą podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Ilość próbek (n) = 118

Passing/Bablok ²⁹	Regresja liniowa
$y = 0.980x + 0.013$ mmol/L	$y = 0.988x + 0.001$ mmol/L
$\tau = 0.973$	$r = 0.998$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.08 i 3.83 mmol/L (3.09 i 148 mg/dL).

Wartości cholesterolu HDL w surowicy ludzkiej uzyskane w analizatorze Roche/Hitachi **cobas c 501** (y) porównano z uzyskanymi za pomocą odczynnika HDL Ultra Cholesterol Reagent w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x).

Ilość próbek (n) = 111

Passing/Bablok ²⁹	Regresja liniowa
$y = 0.957x - 0.024$ mmol/L	$y = 0.961x - 0.033$ mmol/L
$\tau = 0.944$	$r = 0.995$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.13 i 3.86 mmol/L (5.03 i 149 mg/dL).

Dane uzyskane w analizatorach **cobas c 501** są reprezentatywne dla analizatorów **cobas c 311**.

Literatura

- Dominiczak M, McNamara J. The system of Cardiovascular prevention. 103.125; Nauk M, Wiebe D, Warnick G. Measurement of High-Density-Lipoprotein Cholesterol. 221.244. In: Handbook of Lipoprotein Testing (eds. Rifai, Warnick and Dominiczak), 2nd edition.
- Blaha MJ, Blumenthal RS, Brinton EA, et al. The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. J Clin Lipidol 2008 Aug;2(4):267-73.

- 3 Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012 Mar 28;307(12):1302-9.
- 4 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-2934.
- 5 Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014 Dec 18;371(25):2383-93.
- 6 Langlois MR, Bleton VH. Historical milestones in measurement of HDL-cholesterol: Impact on clinical and laboratory practice. *Clin Chimica Acta* 2006;369:168-178.
- 7 Miida T, Nishimura K, Okamura T, et al. Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. *Atherosclerosis* 2014;233(1):253-9.
- 8 Katayama Y, Soya H, Fujinaka M, et al. Evaluation of New Homogeneous Assay Kit to Determine HDL-C with a High Reactivity with Cholesterol in Various Types of HDL. *AACC Meeting 2009, Poster Abstract B-103*.
- 9 Kimberly M, Leary E, Cole T, et al. Selection, Validation, Standardization and Performance of a Designated Comparison Method for HDL-Cholesterol for Use in the Cholesterol Reference Method Laboratory Network. *Clin Chem* 1999;45:1803-1812.
- 10 Saraf S, Ray KK. Guidelines in the USA, a viewpoint contrary to those guidelines in Europe, Canada, Britain and the International Atherosclerosis Society. *Curr Opin Lipidol* 2014 Dec;25(6):413-7.
- 11 Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: A cross sectional study. *Arch. Intern. Med.* Dec 10, 2012; 172(22):1707-10.
- 12 Ontario Community Laboratory Guideline for Adult Lipid Testing (CLP017) 2013.
- 13 Jansen EHL, Beekhof PK, Schenk E. Long Term Stability of Lipid Metabolism in Frozen Human Serum: Triglycerides, Free Fatty Acids, Total-, HDL- and LDL-cholesterol, Apolipoprotein-A1 and B. *J Mol Biomark Diagn* 2014;5:4.
- 14 Shih WJ, Bachorik PS, Haga JA, et al. Estimating the Long-Term Effects of Storage at -70°C on Cholesterol, Triglyceride, and HDL-Cholesterol Measurements in Stored Sera. *Clin Chem* 2000 Mar;46(3):351-64.
- 15 Kronenberg F, Lobentanz EM, König P, et al. Effect of sample storage on the measurement of lipoprotein[a], apolipoproteins B and A-IV, total and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *J Lipid Res.* 1994 Jul;35(7):1318-28.
- 16 Cooper GR, Myers GL, Smith SJ, et al. Standardization of Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Measurements. *Clin Chem* 1988;34(8B):B95-B105.
- 17 Kadri N, Douville P, Lachance P. Letter to editor. *Clin Chem* 2002;48:964.
- 18 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 19 Dati F, Metzmann E. *Proteins Laboratory Testing and Clinical Use*, Verlag: DiaSys; 1. Auflage (September 2005), page 242-243; ISBN-10: 3000171665.
- 20 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- 21 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- 22 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- 23 Thomas L, ed. *Labor und Diagnose*, 4th ed. Marburg: Die Medizinische Verlagsgesellschaft 1992;208.
- 24 Assmann G. At what levels of total low- or high-density lipoprotein cholesterol should diet/drug therapy be initiated? *European guidelines. Amer J Cardiol* 1990;65:11F.
- 25 Assmann G, Schriewer H, Schmitz G, et al. Quantification of high-density-lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/MgCl₂. *Clin Chem* 1983;29(12):2026-2030.
- 26 Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No 01-3670; May 2001.
- 27 Cloey T, Bachorik PS, Becker D, et al. Reevaluation of Serum-Plasma Differences in Total Cholesterol Concentration. *JAMA* 1990 May 23-30;263(20):2788-9.
- 28 National Cholesterol Education Program Recommendations for Measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol: Executive Summary. *Clin Chem* 1995;41:1427-1433.
- 29 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
→	Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+800 5505 6606



Informacja o odczynnikach

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane odczynniki cobas c pack
03183696 122	Iron Gen.2 (200 testów)	ID systemowe 07 6596 1	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski

Informacja o aplikacjach

Test IRON2, test ID 0-596

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń żelaza w ludzkiej surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5}

Żelazo pobrane z pokarmem wchłaniane jest głównie w formie Fe^{2+} w dwunastnicy i w górnej części jelita cienkiego. Zawarte w pokarmie żelazo trójwartościowe i związane z hemem Fe^{3+} musi zostać zredukowane przez witaminę C. Dziennie przyswajane jest około 1 mg żelaza. Po dotarciu do komórek śluzówki, jony Fe^{2+} wiążą się z substancjami transportującymi. Przed przejściem do osocza jony utleniają się przez ceruloplazminę do Fe^{3+} i w tej formie wiążą z transferyną. Transport jonów Fe w osoczu odbywa się w formie kompleksów transferyna-żelazo. Jedną cząsteczką białka może transportować maksymalnie 2 jony Fe^{3+} . Żelazo w surowicy jest prawie całkowicie związane z transferyną.

Oznaczenia żelaza (nie związanego z hemem) przeprowadza się w celu diagnozy i leczenia chorób takich jak: anemia z niedoboru żelaza, hemochromatoza (choroba związana z odkładaniem się w tkankach barwników zawierających żelazo - hemosyderyny i hemofuscyny, charakteryzująca się pigmentacją skóry) i przewlekła niewydolność nerek.

Oznaczenia wykonuje się także w celu diagnostyki i monitorowania: anemii mikrocytarnej (np. związanej z nieprawidłowościami w metabolizmie żelaza i hemoglobinopatii), anemii makrocytarnej (np. związanej z niedoborem wit. B12, niedoborem kwasu foliowego i wywołanych podawaniem leków, zaburzeń metabolizmu o nieznanej etiologii), jak również w anemii normocytarnej, takiej jak anemia nerkowa (niedobór erytropoetyny), anemii hemolitycznej, hemoglobinopatii, chorób i toksycznych uszkodzeń szpiku.

Istnieje wiele metod fotometrycznych do oznaczania żelaza. Wszystkie te metody mają wspólną cechę:

- Uwolnienie jonów Fe^{3+} z kompleksów żelazo-transferyna za pomocą kwasów lub detergentów.
- Redukcja jonów Fe^{3+} do jonów Fe^{2+} .
- Reakcja jonów Fe^{2+} w celu uzyskania barwnego kompleksu.

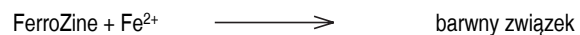
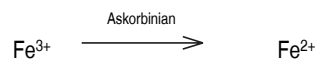
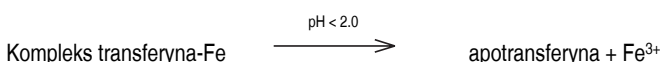
Metoda tu opisana oparta jest na metodzie z ferrozyną bez odbiarcia.

Zasada pomiaru

Metoda z ferrozyną

W środowisku kwaśnym żelazo jest uwalniane z połączenia z transferyną. Próbkę zawierającą tłuszcz oczyszczane są za pomocą detergentu.

Askorbinian redukuje uwolnione jony Fe^{3+} do jonów Fe^{2+} , które następnie reagują z ferrozyną tworząc barwny kompleks.



Intensywność powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia żelaza. Oznaczane jest ono przez ocenę wzrostu absorpcji przy długości fali równej 552 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Kwas cytrynowy: 200 mmol/L; tiomocznik: 115 mmol/L; niereaktywny surfaktant

SR Askorbinian sodu: 150 mmol/L; ferrozyna: 6 mmol/L; konserwant

R1 jest w pozycji A, a SR jest w pozycji B.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytoczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

EUH 208 Zawiera 1-[1,3-bis(hydroksymetylo)-2,5-dioksimidazolidyno-4-yl]-1,3-bis(hydroksymetylo)mocznik. Może powodować alergiczne reakcje skórne.



Niebezpieczeństwo

H314 Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

Zapobieganie:

P280 Należy nosić rękawice ochronne/ odzież ochronną/ okulary/zabezpieczenie twarzy/ zabezpieczenie słuchu.

W razie kontaktu:

P301 + P330 W PRZYPADKU POŁKNIĘCIA: Wypłukać usta. NIE + P331 wywoływać wymiotów.

P303 + P361 JEŚLI NA SKÓRĘ (lub włosy): Natychmiast zdjąć + P353 zanieczyszczoną odzież. Splukać ręce wodą.

P304 + P340 W PRZYPADKU WDYCHANIA: Osobę zatrutą należy + P310 wyprowadzić na świeże powietrze i ułatwić jej oddychanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUĆ lub z lekarzem.

P305 + P351 JEŚLI ZANIECZYSZCZENIE DOTYCZY OCZU: Ostrożnie + P338 przemywać wodą przez kilka minut. Jeśli obecne i można to + P310 wykonać, wyjąć soczewki kontaktowe. Kontynuować przemywanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUĆ lub z lekarzem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS. Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C Do daty ważności na etykiecie **cobas c pack**

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 6 tyg.

Po wyjęciu kasety **cobas c pack** z aparatu należy ją natychmiast umieścić w temp. 2-8 °C.

Unikać spienienia i nie potrząsać kasetą **cobas c pack**.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzone i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową

Nie używać EDTA ani osocza krwi pobranej na szczawiany.

Oddzielić osocze lub surowicę od skrzepów i komórek w ciągu 1 godz.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbek, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność:⁶ 7 dni w temp. 15-25 °C
3 tyg. w temp. 2-8 °C
kilka lat w temp. (-15)-(-25) °C

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S- -SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	552/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	49/55
Jednostka	µmol/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	100 µL	
Próbka	8.5 µL	11.5 µL
SR	20 µL	20 µL
Objętość całkowita	160 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej kasety cobas c pack oraz co 7 dni, jak również zgodnie z procedurami kontroli jakości.

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa:⁷ metoda standaryzowana wobec metody wewnętrznej zgodnej z pierwotnym materiałem referencyjnym (SRM937).

Kontrola jakości

Zakresy referencyjne	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: $\mu\text{mol/L} \times 5.59 = \mu\text{g/dL}$

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach $\pm 10\%$ wartości początkowej.

Żółtaczka:⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 $\mu\text{mol/L}$ lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 200 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 124 $\mu\text{mol/L}$ lub 200 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

γ -Globulina: Brak istotnej interferencji do stężenia γ -globuliny wynoszącego 4 g/dL .

Antykoagulanty: Nie stosować antykoagulantów kompleksujących, takich jak: EDTA, szczawiany i cytryniany.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{9,10}

U pacjentów przyjmujących suplementację żelazem lub leki wiążące metale, żelazo związane z lekami może nie wykazać prawidłowej reakcji w teście, powodując fałszywie niskie wyniki oznaczeń.

W wypadku wysokiego stężenia ferrytyny wynoszącego $>1200 \mu\text{g/L}$ założenie, że żelazo surowicy jest prawie całkowicie związane z transferyną nie jest już uzasadnione. W związku z tym nie powinno się używać takich wyników żelaza do wylczenia całkowitej zdolności wiązania żelaza (Total Iron Binding Capacity - TIBC) lub procentu wysycenia transferyny (% SAT).¹¹

W bardzo rzadkich przypadkach gammapatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹²

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**pomiarowy**

0.9-179 $\mu\text{mol/L}$ (5-1000 $\mu\text{g/dL}$)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:5. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Ponów są automatycznie mnożone przez współczynnik 5.

Dolna granica pomiarowa

Dolna granica pomiaru testu:
0.9 $\mu\text{mol/L}$ (5.00 $\mu\text{g/dL}$)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się ją jako 3 odchylenia standardowe najniższego standardu (standard 1 + 3 OS, powtarzalność, $n = 21$).

Wartości oczekiwane

Dorośli: 5.83-34.5 $\mu\text{mol/L}$ (33-193 $\mu\text{g/dL}$)¹³

Stężenie żelaza w surowicy/osoczu jest zależne od wchłaniania żelaza i może podlegać wahaniom okołodobowym.¹⁴

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności ($n = 21$) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 21 dni). Uzyskano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia $\mu\text{mol/L}$ ($\mu\text{g/dL}$)	OS $\mu\text{mol/L}$ ($\mu\text{g/dL}$)	WZ %
Precinorm U	19.6 (110)	0.2 (1)	0.9
Precipath U	30.4 (170)	0.2 (1)	0.5
Surowica o niskim stężeniu	18.2 (102)	0.2 (1)	1.0

Precyzja pośrednia	Średnia $\mu\text{mol/L}$ ($\mu\text{g/dL}$)	OS $\mu\text{mol/L}$ ($\mu\text{g/dL}$)	WZ %
Precinorm U	19.9 (111)	0.3 (1)	1.3
Precipath U	30.7 (172)	0.4 (2)	1.3
Surowica o niskim stężeniu	11.2 (62.6)	0.3 (1.4)	2.3

Porównanie metod

Wartości żelaza w ludzkiej surowicy i osoczu mierzone w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Iron Gen. 2 (y) były porównywane z wartościami uzyskanymi przy użyciu tego samego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x), oraz z poprzednim odczynnikiem (IRON) w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x).

Analizator Roche/Hitachi 917 Ilość próbek (n) = 60
 Passing/Bablok¹⁵ Regresja liniowa
 $y = 1.019x - 0.094 \mu\text{mol/L}$ $y = 1.027x - 0.256 \mu\text{mol/L}$
 $\tau = 0.988$ $r = 1.00$
 OS (md 95) = 0.714 $Sy.x = 0.320$
 Stężenia próbek mieściły się w zakresie od 2.00 i 173 $\mu\text{mol/L}$ (11.2 i 967 $\mu\text{g/dL}$).

Analizator COBAS INTEGRA 700 Ilość próbek (n) = 59
 Passing/Bablok¹⁵ Regresja liniowa
 $y = 0.997x + 0.134 \mu\text{mol/L}$ $y = 1.041x - 0.559 \mu\text{mol/L}$
 $\tau = 0.980$ $r = 0.999$
 OS (md 95) = 3.86 $Sy.x = 1.47$
 Stężenia próbek mieściły się w zakresie od 1.81 i 144 $\mu\text{mol/L}$ (10.1 i 805 $\mu\text{g/dL}$).

Literatura

- 1 Wick M, Pinggera W, Lehmann P, ed. Eisenstoffwechsel, Diagnostik und Therapie der Anämien. 3rd ed. Wien/New York: Springer Verlag 1996.
- 2 Bernat I. Eisenresorption. In: Bernat I ed. Eisenstoffwechsel. Stuttgart/New York: Gustav Fischer 1981;68-84.
- 3 Bernat I. Eisenresorption. In: Bernat I ed. Eisenstoffwechsel. Stuttgart/New York: Gustav Fischer 1981;36-37.
- 4 De Jong G, von Dijk IP, van Eijk HG. The biology of transferrin. Clin Chim Acta 1990;190:1-46.
- 5 Siedel J, Wahlefeld AW, Ziegenhorn J. A new iron ferrozine reagent without deproteinization. Clin Chem 1984;30:975 (AACC -Meeting Abstract).

- 6 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- 7 Standard Reference Materials from NIST (National Institute of Standards and Technology).
- 8 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 9 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 10 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 11 Tietz NW, Rinker AD, Morrison SR. When Is a Serum Iron Really a Serum Iron? A Follow-up Study on the Status of Iron Measurements in Serum. Clin Chem 1996;42(1):109-111.
- 12 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 13 Löhner B, El-Samoulou V, Junge W, et al. Reference Range Study for Various Parameters on Roche Clinical Chemistry Analyzers. Clin Lab 2009;55:465-471.
- 14 Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds.). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. St Louis, Missouri; Elsevier Saunders 2006;1190.
- 15 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
→	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Polski**Kalibratory ISE CALIBRATORS - Przeznaczenie**

Roztwory ISE Solutions 1, 2, 3, oraz kalibratory ISE Calibrators Direct i ISE Calibrators Indirect/Urine są kalibratorami diagnostycznymi in vitro przeznaczonymi do kalibracji modułów COBAS INTEGRA ISE w celu ilościowych oznaczeń sodu, potasu i chlorków.

Składniki aktywne**ISE Solution 1**

150 mmol/L sodu, 5 mmol/L potasu, 115 mmol/L chlorków, 0.3 mmol/L litu.

ISE Solution 2

110 mmol/L sodu, 1.8 mmol/L potasu, 72 mmol/L chlorków, 0.3 mmol/L litu.

ISE Solution 3

150 mmol/L sodu, 5 mmol/L potasu, 115 mmol/L chlorków, 1.4 mmol/L litu.

ISE Calibrator Direct

150 mmol/L sodu, 5 mmol/L potasu, 115 mmol/L chlorków, 0.3 mmol/L litu.

ISE Calibrator Indirect/Urine

25 mmol/L sodu, 0.8 mmol/L potasu, 19 mmol/L chlorków, 0.05 mmol/L litu.

Trwałość nieotwartego zestawu

Wszystkie kalibratory ISE należy przechowywać w temp. 15-25 °C. Data ważności podana jest na etykiecie.

Trwałość w analizatorze

Roztwory ISE Solution 1, 2, i 3	2 tyg.
ISE Calibrator Direct	8 tyg.
ISE Calibrator Indirect/Urine	8 tyg.

Odczynniki dodatkowe ISE - Przeznaczenie

Elektrolit ISE Reference Electrolyte jest diagnostycznym roztworem in vitro, zapewniającym trwałą jonowy potencjał referencyjny w elektrodzie referencyjnej niezbędny dla oznaczenia sodu, potasu i chlorków.

Roztwór odbiałczający ISE Deproteinizer i trawiący ISE Etcher są roztworami myjącymi przeznaczonymi do płukania elektrod jonoselektywnych w module ISE analizatora COBAS INTEGRA.

Aktywator jest dodatkowym odczynnikiem do wykonywania czynności serwisowych modułu ISE, wężyków i igieł podczas codziennej pracy.

Składniki aktywne

ISE Reference Electrolyte	3.5 mol/L chlorku potasu.
ISE Deproteinizer	Około 1.2 % podchlorynu sodu (NaOCl).
ISE Etcher	100 mmol/L wodorodwulforku amonowego [(NH ₄)HF ₂].

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla ISE Deproteinizer i dla ISE Etcher:

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Ostrzeżenie**

H315 Działa drażniąco na skórę.

H319 Działa drażniąco na oczy.

Zapobieganie:

P264 Po użyciu dokładnie umyć ręce.

P280 Należy nosić rękawice ochronne/ okulary/ zabezpieczenie twarzy.

W razie kontaktu:

P302 + P352 JEŚLI DOSTANIE SIĘ NA SKÓRĘ: Zmyć dużą ilością wody.

P332 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P337 + P313 W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Trwałość nieotwartego zestawu

Elektrolit referencyjny ISE Reference Electrolyte oraz roztwór trawiący ISE Etcher należy przechowywać w temp. 15-25 °C. Data ważności podana jest na etykiecie.

Roztwór odbiałczający ISE Deproteinizer należy przechowywać w temp. 2-8 °C. Data ważności podana jest na etykiecie.

Warunki przechowywania aktywatora zawarte są w ulocie produktowej. Data ważności znajduje się na etykiecie.

Trwałość w analizatorze

ISE Reference Electrolyte	8 tyg.
ISE Deproteinizer	4 tygodni*
ISE Etcher	8 tygodni*
Activator	4 dni*

*Wymienić butelkę po sygnale z analizatora. Usunąć pozostałości roztworu.

Activator

W celu aktywacji ISE należy zastosować przefiltrowane zlewki surowicy ludzkiej dostarczonej w formie liofilizatu ([REF] 04663632190). Aktywator należy umieścić w otwartej butelce, we właściwej pozycji w statywie ISE.

ELEKTRODY - trwałość elektrod

Po instalacji elektrody zachowują trwałość przez następujący okres:

Elektroda sodowa	6 miesiące
Elektroda potasowa	6 mies.
Elektroda referencyjna	2 lata
Elektroda chlorkowa ([REF] 03003523001)	3 mies.

Uwaga: Stosowanie próbek osocza może skrócić trwałość elektrody chlorkowej. Powyższa trwałość odnosi się jedynie do oznaczeń próbek surowicy

W wypadku, gdy próbki osocza stanowią przeważającą ilość, zaleca się użycie następującej elektrody chlorkowej:

Elektroda chlorkowa ([REF] 04581008001)	2 tygodnie lub 2000 próbek
--	----------------------------

Elektrody po upływie tego czasu należy wymienić. Tak więc należy odpowiednio dostosować czas czynności serwisowych.

Zakresy nachylenia

Elektroda sodowa	54 do 63 mV/dec
Elektroda potasowa	54 do 62 mV/dec
Elektroda chlorkowa (REF) 03003523001)	-46 do -56 mV/dec
Elektroda chlorkowa (REF) 04581008001)	-35 do -56 mV/dec w trybie bezpośrednim
	-38 do -56 mV/dec w trybie pośrednim

Uwaga

Nachylenie dla nowo zainstalowanych elektrod powinno zawierać się w górnej połowie zalecanego zakresu.

Roztwory ISE - podsumowanie**Roztwór ISE Solution 1 - Lokalizacja: Statyw ISE**

Dwupunktowa kalibracja sodu, chlorków i potasu.

Inicjalizacja modułu ISE.

Roztwór ISE Solution 2 - Lokalizacja: Statyw ISE

Dwupunktowa kalibracja sodu, chlorków i potasu.

Roztwór ISE Solution 3 - Lokalizacja: Statyw ISE**Kalibrator bezpośredni ISE Calibrator Direct - Lokalizacja: Moduł ISE**

Jednopunktowa kalibracja po każdorazowym bezpośrednim pomiarze ISE przeprowadzanym jednorazowo w każdym cyklu ISE gdy moduł ISE jest w trybie bezpośrednim.

Wykorzystywany jest również w przypadku pozostawiania analizatora w stanie czuwania, jak również do celów konserwacji.

Kalibrator pośredni ISE Calibrator Indirect/Urine - Lokalizacja: Moduł ISE

Kalibracja jednopunktowa lub kalibracja moczu ISE przeprowadzana jednokrotnie w każdym cyklu ISE w trybie pośrednim lub w trybie moczu.

Elektrolit ISE Reference Electrolyte - Lokalizacja: Moduł ISE

We wszystkich oznaczeniach ISE sodu, potasu i chlorków. Znajduje się w specjalnej butelce, ustawionej z przodu modułu ISE. Butelka jest połączona bezpośrednio do elektrody referencyjnej za pomocą drenu.

Roztwór trawiący ISE Etcher - Lokalizacja: Statyw ISE

Roztwór myjący przeznaczony do stosowania z modułem ISE do mycia elektrody sodowej podczas serwisu ISE.

Roztwór odbiałczający ISE Deproteinizer - Lokalizacja: Statyw ISE

Roztwór myjący przeznaczony do stosowania z modułem ISE służy do mycia elektrod jonoselektywnych, wieżyczki ISE i drenów podczas serwisu ISE.

Aktywator- Lokalizacja: Statyw ISE

Aktywuje elektrody ISE podczas ich konserwacji. Stosowany jest również w inicjalizacji modułu ISE. Aktywator należy umieścić w otwartej butelce, we właściwej pozycji w statywie ISE.

Informacje o odczynnikach

Rodzaj	Nazwa	Nr kat.	Opakowanie
Elektrody	Sodium	21029371 001	1
	Potassium	21029355 001	1
	Chloride	03003523 001	1
	Chloride Gen.2	04581008 001	1
	Reference	21029398 001	1
Kalibratory ISE	ISE Solution 1	20738050 122	6 x 17.5 mL
	ISE Solution 2	20738069 122	6 x 9.5 mL
	ISE Solution 3	20738077 122	6 x 9.5 mL
	ISE Calibrator Direct	20763055 122	1 x 250 mL
	ISE Calibrator Indirect/Urine	20763063 122	1 x 250 mL

Kontrolne ISE	PreciControl ClinChem Multi 1	05117003 190	20 x 5 mL
	PreciControl ClinChem Multi 2	05117216 190	20 x 5 mL
	PreciControl ClinChem Multi 1	05947626 190	4 x 5 mL
	PreciControl ClinChem Multi 2	05947774 190	4 x 5 mL
	Precinorm U Plus	12149435 122	10 x 3 mL
	Precipath U Plus	12149443 122	10 x 3 mL
Odczynniki pomocnicze ISE	ISE Reference Electrolyte	20738085 122	1 x 250 mL
	ISE Deproteinizer	20763071 122	6 x 21 mL
	ISE Etcher	20763098 122	6 x 11 mL
	Activator	04663632 190	9 x 12 mL
Butelki (puste)	Activator Bottle Set	04745086 190	50 x 11 mL
Dreny	COBAS INTEGRA 400 Tubing Set	28144672 001	

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT

Zawartość zestawu



Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu

GTIN

Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



Polski**Kalibratory ISE CALIBRATORS - Przeznaczenie**

Roztwory ISE Solutions 1, 2, 3, oraz kalibratory ISE Calibrators Direct i ISE Calibrators Indirect/Urine są kalibratorami diagnostycznymi in vitro przeznaczonymi do kalibracji modułów COBAS INTEGRA ISE w celu ilościowych oznaczeń sodu, potasu i chlorków.

Składniki aktywne**ISE Solution 1**

150 mmol/L sodu, 5 mmol/L potasu, 115 mmol/L chlorków, 0.3 mmol/L litu.

ISE Solution 2

110 mmol/L sodu, 1.8 mmol/L potasu, 72 mmol/L chlorków, 0.3 mmol/L litu.

ISE Solution 3

150 mmol/L sodu, 5 mmol/L potasu, 115 mmol/L chlorków, 1.4 mmol/L litu.

ISE Calibrator Direct

150 mmol/L sodu, 5 mmol/L potasu, 115 mmol/L chlorków, 0.3 mmol/L litu.

ISE Calibrator Indirect/Urine

25 mmol/L sodu, 0.8 mmol/L potasu, 19 mmol/L chlorków, 0.05 mmol/L litu.

Trwałość nieotwartego zestawu

Wszystkie kalibratory ISE należy przechowywać w temp. 15-25 °C. Data ważności podana jest na etykiecie.

Trwałość w analizatorze

Roztwory ISE Solution 1, 2, i 3	2 tyg.
ISE Calibrator Direct	8 tyg.
ISE Calibrator Indirect/Urine	8 tyg.

Odczynniki dodatkowe ISE - Przeznaczenie

Elektrolit ISE Reference Electrolyte jest diagnostycznym roztworem in vitro, zapewniającym trwały jonowy potencjał referencyjny w elektrodzie referencyjnej niezbędny dla oznaczenia sodu, potasu i chlorków.

Roztwór odbiałczający ISE Deproteinizer i trawiący ISE Etcher są roztworami myjącymi przeznaczonymi do płukania elektrod jonoselektywnych w module ISE analizatora COBAS INTEGRA.

Aktywator jest dodatkowym odczynnikiem do wykonywania czynności serwisowych modułu ISE, wężyków i igieł podczas codziennej pracy.

Składniki aktywne

ISE Reference Electrolyte	3.5 mol/L chlorku potasu.
ISE Deproteinizer	Okolo 1.2 % podchlorynu sodu (NaOCl).
ISE Etcher	100 mmol/L wodorodwulforku amonowego [(NH ₄)HF ₂].

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla ISE Deproteinizer i dla ISE Etcher:

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H315 Działa drażniąco na skórę.

H319 Działa drażniąco na oczy.

Zapobieganie:

P264 Po użyciu dokładnie umyć ręce.

P280 Należy nosić rękawice ochronne/ okulary/ zabezpieczenie twarzy.

W razie kontaktu:

P302 + P352 JEŚLI DOSTANIE SIĘ NA SKÓRĘ: Zmyć dużą ilością wody.

P332 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P337 + P313 W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Trwałość nieotwartego zestawu

Elektrolit referencyjny ISE Reference Electrolyte oraz roztwór trawiący ISE Etcher należy przechowywać w temp. 15-25 °C. Data ważności podana jest na etykiecie.

Roztwór odbiałczający ISE Deproteinizer należy przechowywać w temp. 2-8 °C. Data ważności podana jest na etykiecie.

Warunki przechowywania aktywatora zawarte są w ulotce produktowej. Data ważności znajduje się na etykiecie.

Trwałość w analizatorze

ISE Reference Electrolyte	8 tyg.
ISE Deproteinizer	4 tygodni*
ISE Etcher	8 tygodni*
Activator	4 dni*

*Wymienić butelkę po sygnale z analizatora. Usunąć pozostałości roztworu.

Activator

W celu aktywacji ISE należy zastosować przefiltrowane zlewki surowicy ludzkiej dostarczonej w formie liofilizatu ([REF] 04663632190). Aktywator należy umieścić w otwartej butelce, we właściwej pozycji w statywie ISE.

ELEKTRODY - trwałość elektrod

Po instalacji elektrody zachowują trwałość przez następujący okres:

Elektroda sodowa	6 miesiące
Elektroda potasowa	6 mies.
Elektroda referencyjna	2 lata
Elektroda chlorkowa ([REF] 03003523001)	3 mies.

Uwaga: Stosowanie próbek osocza może skrócić trwałość elektrody chlorkowej. Powyższa trwałość odnosi się jedynie do oznaczeń próbek surowicy

W wypadku, gdy próbki osocza stanowią przeważającą ilość, zaleca się użycie następującej elektrody chlorkowej:

Elektroda chlorkowa ([REF] 04581008001)	2 tygodnie lub 2000 próbek
--	----------------------------

Elektrody po upływie tego czasu należy wymienić. Tak więc należy odpowiednio dostosować czas czynności serwisowych.

Zakresy nachylenia

Elektroda sodowa	54 do 63 mV/dec
Elektroda potasowa	54 do 62 mV/dec
Elektroda chlorkowa (REF) 03003523001)	-46 do -56 mV/dec
Elektroda chlorkowa (REF) 04581008001)	-35 do -56 mV/dec w trybie bezpośrednim
	-38 do -56 mV/dec w trybie pośrednim

Uwaga

Nachylenie dla nowo zainstalowanych elektrod powinno zawierać się w górnej połowie zalecanego zakresu.

Roztwory ISE - podsumowanie**Roztwór ISE Solution 1 - Lokalizacja: Statyw ISE**

Dwupunktowa kalibracja sodu, chlorków i potasu.

Inicjalizacja modułu ISE.

Roztwór ISE Solution 2 - Lokalizacja: Statyw ISE

Dwupunktowa kalibracja sodu, chlorków i potasu.

Roztwór ISE Solution 3 - Lokalizacja: Statyw ISE**Kalibrator bezpośredni ISE Calibrator Direct - Lokalizacja: Moduł ISE**

Jednopunktowa kalibracja po każdorazowym bezpośrednim pomiarze ISE przeprowadzanym jednorazowo w każdym cyklu ISE gdy moduł ISE jest w trybie bezpośrednim.

Wykorzystywany jest również w przypadku pozostawiania analizatora w stanie czuwania, jak również do celów konserwacji.

Kalibrator pośredni ISE Calibrator Indirect/Urine - Lokalizacja: Moduł ISE

Kalibracja jednopunktowa lub kalibracja moczu ISE przeprowadzana jednokrotnie w każdym cyklu ISE w trybie pośrednim lub w trybie moczu.

Elektrolit ISE Reference Electrolyte - Lokalizacja: Moduł ISE

We wszystkich oznaczeniach ISE sodu, potasu i chlorków. Znajduje się w specjalnej butelce, ustawionej z przodu modułu ISE. Butelka jest połączona bezpośrednio do elektrody referencyjnej za pomocą drenu.

Roztwór trawiący ISE Etcher - Lokalizacja: Statyw ISE

Roztwór myjący przeznaczony do stosowania z modułem ISE do mycia elektrody sodowej podczas serwisu ISE.

Roztwór odbiałczący ISE Deproteinizer - Lokalizacja: Statyw ISE

Roztwór myjący przeznaczony do stosowania z modułem ISE służy do mycia elektrod jonoselektywnych, wieżyczki ISE i drenów podczas serwisu ISE.

Aktywator- Lokalizacja: Statyw ISE

Aktywuje elektrody ISE podczas ich konserwacji. Stosowany jest również w inicjalizacji modułu ISE. Aktywator należy umieścić w otwartej butelce, we właściwej pozycji w statywie ISE.

Informacje o odczynnikach

Rodzaj	Nazwa	Nr kat.	Opakowanie
Elektrody	Sodium	21029371 001	1
	Potassium	21029355 001	1
	Chloride	03003523 001	1
	Chloride Gen.2	04581008 001	1
	Reference	21029398 001	1
Kalibratory ISE	ISE Solution 1	20738050 122	6 x 17.5 mL
	ISE Solution 2	20738069 122	6 x 9.5 mL
	ISE Solution 3	20738077 122	6 x 9.5 mL
	ISE Calibrator Direct	20763055 122	1 x 250 mL
	ISE Calibrator Indirect/Urine	20763063 122	1 x 250 mL

Kontrolne ISE	PreciControl ClinChem Multi 1	05117003 190	20 x 5 mL
	PreciControl ClinChem Multi 2	05117216 190	20 x 5 mL
	PreciControl ClinChem Multi 1	05947626 190	4 x 5 mL
	PreciControl ClinChem Multi 2	05947774 190	4 x 5 mL
	Precinorm U Plus	12149435 122	10 x 3 mL
	Precipath U Plus	12149443 122	10 x 3 mL
Odczynniki pomocnicze ISE	ISE Reference Electrolyte	20738085 122	1 x 250 mL
	ISE Deproteinizer	20763071 122	6 x 21 mL
	ISE Etcher	20763098 122	6 x 11 mL
	Activator	04663632 190	9 x 12 mL
	Butelki (puste)	Activator Bottle Set	04745086 190
Dreny	COBAS INTEGRA 400 Tubing Set	28144672 001	

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamek dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbol

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT

Zawartość zestawu



Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu

GTIN

Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim

www.roche.com

+800 5505 6606



Polski**Zastosowanie**

Moduł ISE wykorzystywany w analizatorach COBAS INTEGRA służy do ilościowego oznaczania stężenia sodu, potasu i chlorku w rozcieńczonej surowicy i osoczu za pomocą jonoselektywnych elektrod.

Podsumowanie¹

Elektrolity biorą udział w większości głównych procesów metabolicznych organizmu. Sód, potas i chlorki są jednymi z najczęściej oznaczanych elektrolitów, gdyż uważa się je za jedne z najważniejszych fizjologicznie jonów. Są one dostarczane organizmowi wraz z pożywieniem, wchłanianie w przewodzie pokarmowym, a następnie wydalane przez nerki.

Jon sodowy to główny kation pozakomórkowy, którego zadaniem jest zapewnienie prawidłowej dystrybucji płynów i zachowanie właściwego ciśnienia osmotycznego w ustroju. Niektóre z przyczyn obniżonego poziomu sodu to wymioty, biegunka, zmniejszona reabsorpcja nerkowa oraz nadmierne zatrzymywanie płynów. Najczęstsze z przyczyn podwyższonego poziomu sodu to: nadmierna utrata płynów z ustroju, spożycie dużej ilości soli oraz zwiększenie wchłaniania zwrotnego w nerkach.

Jon potasowy to główny kation wewnątrzkomórkowy, niezbędny do prawidłowej aktywności komórek nerwowych i mięśniowych. Powodem obniżenia poziomu potasu w organizmie mogą być m.in. mniejsze spożycie potasu spowodowane małą jego zawartością w diecie lub też nadmierna jego utrata z organizmu, wywołana długotrwałymi wymiotami lub biegunką, czy też zwiększonym wydalaniem nerkowym. Podwyższony poziom potasu może być spowodowany odwodnieniem, wstrząsem, rozległymi oparzeniami, kwasica ketonową w cukrzycy oraz zatrzymywaniem potasu przez nerki.

Jon chlorkowy jest głównym anionem pozakomórkowym, odpowiedzialnym za prawidłową dystrybucję płynu pozakomórkowego. Podobnie, jak w przypadku pozostałych jonów, najczęstsze przyczyny obniżenia poziomu jonów chlorkowych w ustroju to zbyt mały pobór z pożywienia, długotrwałe wymioty, zmniejszenie wchłaniania zwrotnego w nerkach, jak również pewne formy kwasicy czy też zasadowicy. Podwyższone stężenie jonów chlorkowych występuje w przypadku: odwodnienia, niewydolności nerek, pewnych postaci kwasicy, nadmiernego spożywania chlorków z pokarmem lub dostarczania go do organizmu drogą pozajelitową oraz w przypadku zatrucia salicylanami.

Zasada pomiaru

Elektrody jonoselektywne, przy użyciu automatycznie rozcieńczonych próbek (ISE metoda pośrednia).

Zalecenia i środki ostrożności

Należy przestrzegać wszelkich zaleceń oraz środków ostrożności zawartych w rozdziale 1, "Wstęp".

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów wymienionych poniżej.

Surowica.

Osocze.

Jedynymi dopuszczalnymi antykoagulantami są heparyna litowa lub amonowa.

Preferowanym materiałem stosowanym do oznaczania poziomu sodu i chlorków jest surowica. W przypadku oznaczania poziomu potasu zaleca się użycie osocza, ponieważ uwolnienie płytek krwi podczas procesu krzepnięcia pociąga za sobą zwiększenie stężenia jonów potasowych w surowicy w porównaniu z osoczem.

W przypadku oznaczeń w osoczu należy stosować tylko heparynę litową lub amonową.

Jeśli używane jest osocze heparynizowane, należy upewnić się, że próbki do pobierania materiału zawierają prawidłową objętość krwi. Zbyt mała objętość krwi w próbkach z heparyną prowadzi do wzrostu stężenia heparyny w próbce, co w efekcie powoduje niewielkie, lecz znaczące

niedoszacowanie ilości jonów sodowych podczas pomiaru metodą potencjometryczną.²

Wysokie stężenie heparyny litowej może spowodować interferencje i zaniżenie wyniku podczas oznaczania sodu.

Nie zaleca się używania próbek pierwotnych, w których stężenie heparyny litowej jest wyższe niż w dostępnych próbkach standardowych dla dorosłych. Przebadane próbki standardowe z heparyną litową miały stężenie heparyny litowej wynoszące 17 IU/mL (14.3 USP/mL) i podczas oznaczeń sodu nie wykazywały interferencji na wynik. Zaniżenie wyniku prawdopodobne jest w wypadku, gdy stężenie heparyny litowej jest wyższe dwukrotnie lub więcej.

Potas: W przypadku niektórych rodzajów nowotworów hematologicznych z zastosowaniem próbek heparyny litowej opisywano (ciężką) pseudohiperkaliemię.^{3,4,5}

Podane rodzaje próbek pobrano przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału, zawierających heparynę litową, dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różne stężenia heparyny litowej, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń.

Należy postępować zgodnie z zaleceniami producenta próbek dotyczącymi poziomu napełnienia i postępowania z próbkami po pobraniu krwi, zapewniającymi, że nie mają one wpływu na oznaczanie sodu.

W przypadku wykonywania oznaczeń w osoczu okres przydatności do użytku elektrody chlorkowej może ulec skróceniu. Dodatkowo wyniki oznaczeń u pacjentów mogą być zawyżone. W związku z tym należy wyniki oznaczeń w osoczu poddać dokładnej ocenie.

Po pobraniu materiału należy niezwłocznie oddzielić go od skrzepu lub krwinek. próbki wysoce lipemiczne należy oczyścić metodą ultrawierwienia lub ultrafiltracji.

Analizator automatycznie rozcieńcza badany materiał w proporcjach 1:6 (1 + 5).

Uwaga

Do pobierania krwi można używać próbek z żelem separującym surowicę, z zawartością akrylu, estru, styrenu, uretanu lub olefiny pod warunkiem przestrzegania zaleceń producenta. Szczególnie istotne jest odpowiednie mieszanie i pozostawienie materiału na czas wymagany do utworzenia skrzepu, wirowanie próbek przy właściwych obrotach w dostatecznie długim czasie. Należy również zapewnić prawidłową objętość próbki i pamiętać, że jej poziom był o 1 cm ponad poziomem żelu. Niezastosowanie się do tych zaleceń może spowodować zablokowanie igieł pobierających, układu wężyków lub wieżyczki ISE przez żel lub skrzepy. Niedokładne wymieszanie próbek z osoczem może spowodować interferencje spowodowaną mikroskrzepami fibryny.

W celu uniknięcia zanieczyszczeń olejem silikonowym, zaleca się unikania próbek z żelem silikonowym. Ponadto próbek, w których po wirowaniu jest widoczna warstwa przezroczystego płynu, unoszącego się na powierzchni surowicy, nie powinno się stosować do bezpośredniej aspiracji. W przeciwnym razie może dojść do pokrywania się pipetorów warstwą żelu i interferowania z systemem ISE.

Niezastosowanie się do tych zaleceń może spowodować zablokowanie igieł pobierających, układu wężyków lub wieżyczki ISE przez żel lub skrzepy.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbek, zob. część Ogólna i substancje interferencje.

Trwałość elektrolitów w materiale (surowicy lub osoczu) przechowywanym w dokładnie zamkniętych próbkach jest podana w tabeli poniżej:⁶

	15-25 °C	2-8 °C	(-15)-(-25) °C
Sód	14 dni	14 dni	trwała
Potas	14 dni	14 dni	trwała
Chlorki	7 dni	7 dni	trwała

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów

referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Aplikacja dla surowicy i osocza

Definicja testu

Tryb pomiaru	ISE
Zakres testu	<i>Sód</i> 20-250 mmol/L
	<i>Potas</i> 0.2-30 mmol/L
	<i>Chlorki</i> 20-250 mmol/L
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania

Próbka	20 µL
Rozcieńczalnik (H ₂ O)	100 µL

Kalibracja

Kalibratory	ISE Solutions 1, 2 ISE Calibrator Indirect/Urine
Powtórzenie kalibracji	Pojedyncza
Częstotliwość kalibracji	Pięć godzin (kalibracja główna) Po każdej próbce (kalibracja jednopunktowa)

Po otwarciu ISE Solution 1 i 2 na pokładzie analizatora zachowują trwałość do 2 tygodni.

Po otwarciu ISE Calibrator Indirect/Urine na pokładzie analizatora zachowuje trwałość do 8 tygodni.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec kalibratorów pierwotnych otrzymanych metodą grawimetryczną z oczyszczonych soli.

Uwaga

Jakakolwiek zmiana sposobu pomiaru ISE (pomiędzy pośrednim, bezpośrednim lub w moczu) jest rozpoczynana poprzez użycie ISE Solution 1 jako próbki ślepej we właściwym rozcieńczeniu.

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1*
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2*
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 5 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

*nie do użycia w USA

Do kontroli jakości badań należy stosować materiały kontrolne wymienione powyżej. Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyluczenie

Należy postępować zgodnie z rozdziałem Zasada Oznaczeń w ogólnym opisie "Modułu Potencjometrycznego".

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Surowica, osocze

Hemoliza: Nie używać próbek ze śladami hemolizy.

Sód i chlorki: Brak istotnej interferencji do poziomu hemoglobiny 10 g/L.

Potas: Stężenie potasu w krwinkach czerwonych jest 25-krotnie wyższe niż w prawidłowym osoczu. Poziom interferencji może być zmienny i ściśle zależny od ilości erytrocytów. Indeks H ≤ 20 równa się wzrostowi stężenia potasu o ≤ 0.1 mmol/L.⁷

Żółtaczka: Brak istotnej interferencji.

Lipemia: Brak istotnej interferencji.

Sód: Zmienione poziomy białka/ lipidów mogą fałszywie przesunąć wyniki sodu w przeciwnym kierunku; tj. podwyższony poziom białka = pseudohiponatremia, obniżony poziom białka = pseudohiperpatremia.^{8,9}

Leki: Interferencje powodowane przez leki oznaczono zgodnie z zaleceniami VDGH⁹. Nie wykryto interferencji.

Wyjątki:

Chlorki

Kwas acetylosalicylowy powoduje sztucznie wysokie stężenie chlorków. Oprócz zestawu testowanych leków oznaczono także kwas salicylowy. Nie stwierdzono istotnej interferencji, również w przypadku najwyższego stężenia (3 mmol/L). Fałszywie wysokie wartości chlorków stwierdzono u pacjentów poddanych terapii perchloratem. Spowodowane jest to interferencją jonów perchloratu podczas oznaczeń chlorków metodą ISE.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

a) Verband der Diagnostica und Diagnostica Geräte Hersteller. Wykaz testowanych leków oraz ich stężeń można znaleźć w części 1 / Wstęp niniejszej ulotki.

Wartości oczekiwane¹⁰

Pomiary metodą fotometrii płomieniowej i ISE metodą pośrednią

Surowica (dorośli)	<i>Sód</i>	136-145 mmol/L
	<i>Potas</i>	3.5-5.1 mmol/L
	<i>Chlorki</i>	98-107 mmol/L
Osocze (dorośli)	<i>Sód</i>	136-145 mmol/L
	<i>Potas</i>	3.4-4.5 mmol/L
	<i>Chlorki</i>	98-107 mmol/L

Stężenie potasu w osoczu jest niższe niż w surowicy.¹

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności i precyzji pośredniej (2 próbki w oznaczeniu, 2 ozn. na dzień, przez 20 dni). Uzyskano następujące wyniki:

	Poziom 1	Poziom 2
<i>Sód</i>		
Średnia	112 mmol/L	138 mmol/L
Powtarzalność WZ	0.3 %	0.2 %
Wartość średnia precyzji WZ	1.0 %	0.6 %
<i>Potas</i>		
Średnia	4.25 mmol/L	6.92 mmol/L
Powtarzalność WZ	0.4 %	0.3 %
Wartość średnia precyzji WZ	0.8 %	0.8 %
<i>Chlorki</i>		
Średnia	101 mmol/L	86.7 mmol/L
Powtarzalność WZ	0.7 %	0.8 %
Wartość średnia precyzji WZ	1.2 %	1.5 %

Porównanie metod

Oznaczenia sodu i potasu w próbkach surowicy ludzkiej, otrzymane za pomocą modułu COBAS INTEGRA 700 ISE (y) porównano z wynikami otrzymanymi w analizatorze COBAS MIRA (x) oraz w systemie innej firmy (x).

Oznaczenia chlorków w próbkach surowicy ludzkiej, otrzymane za pomocą modułu ISE w analizatorze COBAS INTEGRA 700 ISE (y) porównano z wynikami otrzymanymi w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (poprzednia elektroda chlorkowa) (x).

Próbki oznaczano podwójnie. Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach.

Sód

Metoda		Analizator COBAS MIRA ISE metodą bezpośrednią
Ilość pobranego materiału	(n)	208
Współczynnik korelacji	(r)	0.985
	(r _s)	0.976
Regresja liniowa		$y = 1.021x - 8.7$ mmol/L
Passing/Bablok ¹¹		$y = 1.022x - 9.0$ mmol/L
Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 116 i 174 mmol/L.		

Metoda		System alternatywny ISE metodą pośrednią
Ilość pobranego materiału	(n)	208
Współczynnik korelacji	(r)	0.994
	(r _s)	0.980
Regresja liniowa		$y = 0.964x + 1.2$ mmol/L
Passing/Bablok ¹¹		$y = 0.948x + 3.5$ mmol/L
Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 116 i 176 mmol/L.		

Potas

Metoda		Analizator COBAS MIRA ISE metodą bezpośrednią
Ilość pobranego materiału	(n)	208
Współczynnik korelacji	(r)	0.996
	(r _s)	0.996
Regresja liniowa		$y = 0.968x - 0.07$ mmol/L
Passing/Bablok ¹¹		$y = 0.958x - 0.03$ mmol/L
Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 3.96 i 7.60 mmol/L.		

Metoda		System alternatywny ISE metodą pośrednią
Ilość pobranego materiału	(n)	208
Współczynnik korelacji	(r)	0.999
	(r _s)	0.998
Regresja liniowa		$y = 0.999x - 0.09$ mmol/L
Passing/Bablok ¹¹		$y = 0.996x - 0.08$ mmol/L
Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 3.96 i 7.45 mmol/L.		

Chlorki

Metoda		Analizator COBAS INTEGRA 700 ISE metodą pośrednią
Ilość pobranego materiału	(n)	100
Współczynnik korelacji	(r)	0.988
	(r _s)	0.967

Regresja liniowa $y = 0.988x - 0.05$ mmol/L

Passing/Bablok¹¹ $y = 1.000x - 1.01$ mmol/L

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 85 i 117 mmol/L.




Literatura

- Tietz NW, Pruden EL, Siggaard-Andersen O. Electrolytes. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1994;1354-1374.
- Mann SW, Green A. Interference from heparin in commercial heparinised tubes in the measurement of plasma sodium by ion selective electrode: a note of caution. Ann Clin Biochem 1986;23:355-356.
- Yu HYE, Kellogg M. Hyperkalemia or Hypokalemia? Clinical Chemistry 2009;55:11-2068.
- Gao J, Karger AB. Critically evaluated potassium in a 55-year-old female with chronic lymphocytic leukemia. Laboratory Medicine 2018;49:3:280-283.
- Theparee T, Benirschke RC, Lee HK. Variable potassium concentrations: Which is right and which is wrong? Laboratory Medicine 2017;48:2:183-187.
- Young DS. Storage of specimen. In: Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests. 1st ed. Washington: AACCC Press 1993;4:269-278.
- Martinez-Morillo E, Alvarez FV. Management of potassium results in haemolysed plasma samples at the emergency department laboratory. Clin Chem Lab Med 2019;57(11):e271-e273.
- Virk MS, Dean NP, Wong ECC. Severe Underestimation of Serum Na following IVIG Treatment. Laboratory Medicine 2018;49:4:372-376.
- Stove V, Slabbinck A, Vanoverschelde L, et al. How to Solve the Underestimated Problem of Overestimated Sodium Results in the Hypoproteinemic Patient. Crit Care Med 2016;44 (2):e83-e88.
- Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995;124-127(chloride), 840-841 (lithium), 502-507 (potassium), 562-565 (sodium).
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Symbole


Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość do rekonstytucji
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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

Dystrybucja w USA by:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336



REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
03183700 190	Lactate Gen.2 (100 testów)	ID systemowe 07 6606 2	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test LACT2, ID testu 0-606 (osocze)

Test LACC2, ID testu 0-506 (PMR)

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń stężenia mleczanów w ludzkim osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie

Glikoliza beztlenowa wpływa na znaczny wzrost stężenia mleczanów we krwi i powoduje pewien wzrost poziomu pirogronianu, szczególnie po długotrwałych ćwiczeniach fizycznych. Częstą przyczyną podwyższonego stężenia mleczanów i pirogronianu we krwi jest anoksja będąca wynikiem wstrząsu, zapalenia płuc lub zastoinowej niewydolności serca. Kwasica mleczanowa może również wystąpić w wyniku niewydolności nerek i białaczki. Niedobór tiaminy oraz kwasica ketonowa w cukrzycy również mają związek z podwyższonym stężeniem mleczanów i pirogronianu.

Poziom mleczanów w płynie mózgowo-rdzeniowym wzrasta w bakteryjnym zapaleniu opon mózgowych. Podwyższone stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym występuje również w hypokapni, wodogłowie, ropniu mózgu, niedokrwieniu mózgu i wszystkich stanach klinicznych powiązanych z niedotlenieniem mózgu i/lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

Oznaczenia mleczanów służące ocenie równowagi kwasowo-zasadowej stosowane są w rozpoznaniu i leczeniu kwasicy mleczanowej (patologicznie wysokiej kwasowości we krwi).

W ostatnich latach przewagę nad metodami kolorymetrycznymi i miareczkowymi zyskały testy enzymatyczne. Są one proste w użyciu i zapewniają większą swoistość, dokładność i powtarzalność.

Pierwsza opisana enzymatyczna metoda oznaczania mleczanów oparta była na reakcji przeniesienia wodoru z mleczanu na żelazocyjanek potasu

przez dehydrogenazę mleczanową. Jednak procedura ta była uciążliwa i nie zyskała szerokiej akceptacji.

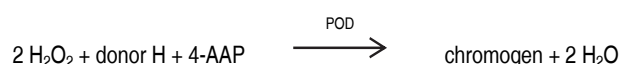
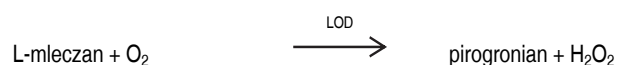
W kolejnych metodach mierzono w zakresie UV powstawanie NADH. W 1974 roku, Gutmann i Wahlefeld¹ opisali metodę, w której oznacza się NADH powstały w wyniku reakcji utleniania mleczanu katalizowanej przez LD, przy zastosowaniu hydrazyny jako czynnika wiążącego pirogronian. Metoda opisana przez Nolla² również wykorzystuje katalityczną reakcję LD lecz w mieszaninie reakcyjnej zawarte jest również ALT, co ma na celu szybsze usuwanie pirogronianu powstałego w wyniku przekształcenia mleczanu.

W metodzie opisanej w niniejszej ulotce zastosowano reakcję enzymatyczną, w wyniku której mleczan jest przekształcany w pirogronian. Nadtlenek wodoru powstały w tej reakcji, bierze następnie udział w reakcji enzymatycznej, w wyniku której powstaje barwnik.^{3,4} Metoda ta zapewnia dłuższą trwałość odczynników w porównaniu z wcześniejszymi metodami enzymatycznymi UV.

Zasada pomiaru

Metoda enzymatyczno-kolorymetryczna.

L-mleczan pod wpływem swoistej oksydazy mleczanowej (LOD) ulega utlenieniu do pirogronianu. W obecności peroksydazy (POD) nadtlenek wodoru powstały w pierwszej reakcji, reaguje z utworzeniem czerwonego barwnika chinonoinimowego.^{3,4}



Natężenie powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalne do stężenia L-mleczanu w próbce. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości 552 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

- R1** Donor wodoru: 1.75 mmol/L; oksydaza askorbinianowa (ogórek): 501 µkat/L; stabilizator; konserwanty
- SR** 4-aminoantypiryna: 5 mmol/L; oksydaza mleczanowa (drobnoustrojowa): 251 µkat/L; peroksydaza (chrzan): 401 µkat/L; stabilizator; konserwanty

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c pack**

Na pokładzie w temp. 10-15 °C

12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego probówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej:

Osocze: Krew pobierana na fluorek sodu/szczawian potasu i fluorek sodu/heparynę sodową.

Odwirować w ciągu 15 minut od pobrania materiału.

PMR: Można stosować w formie, w jakiej został pobrany.

Nie używać próbek surowicy.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Uwaga

- Poziom mleczanów gwałtownie wzrasta podczas ćwiczeń fizycznych. Czas powrotu do poziomu wyjściowego zależy od kondycji danej osoby. Zazwyczaj wystarcza trzydzieści minut odpoczynku.
- Próbki należy pobierać z żyły bez ucisku. Jednak nieznaczny zastój krwi (poniżej 30 sekund) nie ma wpływu na stężenie mleczanów. Jeżeli to możliwe, nie należy stosować opaski uciskowej.⁵
- Glikoliza w próbkach krwi może wpłynąć na gwałtowny wzrost stężenia mleczanu. Komórki przyczyniają się do glikolizy, więc ich szybkie usunięcie jest niezbędne do otrzymania prawidłowego wyniku mleczanów.⁶ Osocze heparynizowane może być stosowane, pod warunkiem zahamowania glikolizy poprzez przechowywanie próbki krwi w lodzie, a następnie oddzielenie osocza od komórek w ciągu 15 minut od momentu pobrania.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencji.

Trwałość w osoczu (oddzielnym): ⁷	8 godz. w temperaturze 15-25 °C 14 dni w temp. 2-8 °C
Trwałość w osoczu (heparynizowanym): ⁸	38 dni w temp. -20 °C
Trwałość w PMR: ⁹	3 godz. w temp. 15 - 25 °C 24 godz. w temp. 2-8 °C 2 mies. w temp. (-15)-(-25) °C

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla osocza i PMR**Definicja testu**

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnąca
Długość fali A/B	552/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/49
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania

Osocze, PMR	Rozcieńczalnik (H ₂ O)	
R1	125 µL	
Próbka	2 µL	20 µL
SR	25 µL	20 µL
Objętość całkowita	192 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s.
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Po zmianie każdej serii
	Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.
	Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec wzorca pierwotnego.

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.

Sekwencja kontroli Definiowana przez użytkownika

Kontrola po kalibracji Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: mmol/L × 9.009 = mg/dL

Ograniczenia - substancje interferujące

Ostrożnie postępować z próbkami. Pot zawiera znaczne ilości mleczanu.

Osocze

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Żółtaczka:¹⁰ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 18 dla bilirubiny związanej, a 60 dla bilirubiny niezwiązanej (przybliżone stężenie bilirubiny związanej: 308 μmol/L lub 18 mg/dL; przybliżone stężenie bilirubiny niezwiązanej: 1026 μmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:¹⁰ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 621 μmol/L lub 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁰ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Kwas askorbinowy: Brak istotnej interferencji do poziomu kwasu askorbinowego 1.7 mmol/L (30 mg/dL).

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{11,12} Wyjątki: dobecylan wapnia (np. Dexium) w stężeniach terapeutycznych interferują w teście, fałszywie zaniżając wyniki oznaczeń.

Zatrucia paracetamolem leczy się zazwyczaj podając N-Acetylocysteinę. N-Acetylcysteina w stężeniu osoczym ponad 998 mg/L oraz metabolit paracetamolu N-acetylo-p-benzochinonimina (NAPQI) mogą niezależnie prowadzić do uzyskania fałszywie niskich wyników.

Nakłucie żyły należy przeprowadzić przed podaniem metamizolu. Nakłucie żyły wykonane bezpośrednio w trakcie lub po zakończeniu podawania metamizolu może doprowadzić do uzyskania wyników fałszywie niskich. Znaczące interferencje mogą wystąpić w wypadku, gdy stężenie osocze metamizolu będzie powyżej 0.1 mg/mL.

Metabolity glikolu etylowego powodują dodatnią interferencję, która różni się w zależności od serii odczynnika.

Dicynono (etamsylat) w stężeniu terapeutycznym może prowadzić do uzyskania wyników fałszywie niskich.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹³

PMR

Kryterium: Odzysk w ± 10 % wartości początkowej przy stężeniu mleczanów 2.2 mmol/L (19.8 mg/dL).

Ditaurobilirubina: Brak istotnej interferencji do stężenia ditaurobilirubiny wynoszącego około 102 μmol/L (6 mg/dL).

Znaczniki 'EP UNSTAB' (niestabilny punkt końcowy) oraz 'HIGH ACT' (wysoka aktywność) wskazują na krańcowo wysokie stężenie mleczanów w próbce. Takie wysokie stężenia mleczanów mogą spowodować fałszywie zaniżone wyniki związane z niedoborem tlenu. Znacznik 'EP UNSTAB' może pojawić się również w wypadku użycia odczynnika przechowywanego w nieprawidłowej temperaturze.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy dla osocza i PMR

0.2-15.5 mmol/L (1.8-140 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiaru

Dolny zakres wykrywalności testu:

0.2 mmol/L (1.8 mg/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 21).

Wartości oczekiwane⁵

Osocze	Żylne	0.5-2.2 mmol/L	(4.5-19.8 mg/dL)
	Tętnicze	0.5-1.6 mmol/L	(4.5-14.4 mg/dL)
PMR	Noworodki	1.1-6.7 mmol/L	(10-60 mg/dL)
	3-10 dni	1.1-4.4 mmol/L	(10-40 mg/dL)
	> 10 dni	1.1-2.8 mmol/L	(10-25 mg/dL)
	Dorośli	1.1-2.4 mmol/L	(10-22 mg/dL)

Firma Roche nie dokonała oznaczeń zakresów referencyjnych w populacji pediatrycznej.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 21 dni). Otrzymało następujące wyniki.

Osocze

Powtarzalność	Średnia		WZ
	mmol/L	mg/dL	%
Poziom 1	1.58	14.2	0.7
Poziom 2	3.09	27.8	0.8

Precyzja pośrednia	Średnia		WZ
	mmol/L	mg/dL	%
Poziom 1	1.57	14.1	1.1
Poziom 2	3.07	27.7	1.1

PMR

Powtarzalność	Średnia		WZ
	mmol/L	mg/dL	%
Poziom 1	1.79	16.1	0.9
Poziom 2	3.95	35.6	0.6

Precyzja pośrednia	Średnia		WZ
	mmol/L	mg/dL	%
Poziom 1	1.55	14.0	1.0
Poziom 2	3.77	34.0	0.8

Porównanie metod**Osocze**

Wartości mleczanów w ludzkim osoczu mierzone w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Lactate Gen.2 (y) były porównywane z wartościami uzyskanymi przy użyciu podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x), oraz z poprzednim odczynnikiem (LACT) w analizatorze COBAS INTEGRA 700. (x).
Ilość próbek (n) = 72

Analizator Roche/Hitachi 917

Passing/Bablok ¹⁴	Regresja liniowa
$y = 1.03x + 0.02$ mmol/L	$y = 1.03x + 0.012$ mmol/L
$r = 0.9879$	$r = 0.9999$
OS (md 95) = 0.041	$Sy.x = 0.02$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.4 i 11.4 mmol/L (3.6 i 103 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 700

Passing/Bablok ¹⁴	Regresja liniowa
$y = 1.00x + 0.12$ mmol/L	$y = 0.98x + 0.16$ mmol/L
$r = 0.9804$	$r = 0.9998$
OS (md 95) = 0.10	$Sy.x = 0.05$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.4 i 11.8 mmol/L (3.6 i 106 mg/dL).

PMR

Wartości mleczanów w ludzkim PMR mierzone w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Lactate Gen.2 (y) były porównywane z wartościami uzyskanymi przy użyciu podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x), oraz z poprzednim odczynnikiem (LACT) w analizatorze COBAS INTEGRA 700. (x).
Ilość próbek (n) = 47

Analizator Roche/Hitachi 917

Passing/Bablok ¹⁴	Regresja liniowa
$y = 1.00x - 0.002$ mmol/L	$y = 0.98x + 0.05$ mmol/L
$r = 0.9223$	$r = 0.9969$
OS (md 95) = 0.195	$Sy.x = 0.09$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.4 i 9.3 mmol/L (3.6 i 83.8 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 700

Passing/Bablok ¹⁴	Regresja liniowa
$y = 0.99x + 0.06$ mmol/L	$y = 0.96x + 0.11$ mmol/L
$r = 0.9167$	$r = 0.9969$
OS (md 95) = 0.215	$Sy.x = 0.09$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.3 i 9.7 mmol/L (2.7 i 87.4 mg/dL).

Literatura

- Gutmann I, Wahlefeld A. Methods of Enzymatic Analysis. 2nd ed. Bergmeyer HU, ed. New York, NY: Academic Press Inc 1974:1464.
- Noll F. Methods of Enzymatic Analysis. 2nd ed. Bergmeyer HU (ed), New York, NY: Academic Press Inc 1974:1475.
- Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem 1969;6:24-27.




- Barhan D, Trinder P. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. Analyst 1972;97:142.
- Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia PA: WB Saunders Company 1995;382-383.
- Burtis CA, Ashwood ER, (eds.). Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Pa: WB Saunders Co 1994;976.
- Westgard JO, Lahmeyer BL, Birnbaum ML. Clin Chem 1972;18:1334-1338.
- Nelson SR and Kugler KK. Comparison of Lactate Levels in Acid-Treated and Untreated Blood and Spinal Fluid. Biochemical Medicine 1969;2(4):325-332.
- Kleine TO. Nervensysteme. In: Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie Stuttgart: Schattauer 1987;859-893.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole



Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Dystrybucka w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

Informacja o odczynnikach

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
03004732 122	Lactate Dehydrogenase acc. to IFCC ver.2 (300 testów)	ID systemowe 07 6607 0	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 × 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 × 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 × 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 × 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 × 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 × 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski

Informacja o aplikacjach

Test LDHI2, ID testu 0-607

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania aktywności katalitycznej LDH (EC 1.1.1.27; L-mleczanu: NAD⁺ oksydoreduktaza) w surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3,4}

Dehydrogenaza mleczanowa (LDH) jest enzymem szeroko rozpowszechnionym w tkankach organizmu, szczególnie w sercu, wątrobie, mięśniach i nerkach. W oparciu o ruchliwość elektroforetyczną z LDH surowicy wyodrębniono pięć izoenzymów. Każdy z izoenzymów jest tetramerem złożonym z dwóch różnych podjednostek. W oparciu o budowę łańcucha polipeptydowego wyróżnia się podjednostkę sercową i mięśniową. Istnieją dwa homotetramery: LDH-1 (sercowy) i LDH-5 (mięśniowy), oraz trzy izoenzymy heterotetrameryczne.

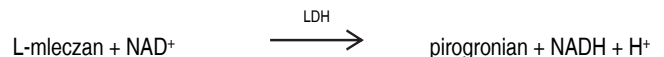
Podwyższoną aktywność LDH w surowicy obserwuje się w różnych stanach chorobowych. Najwyższy poziom występuje u pacjentów z niedokrwistością megaloblastyczną, rozszianym nowotworem i we wstrząsie. Średni wzrost występuje w schorzeniach mięśni, zespole nerczycowym i marskości. Łagodny wzrost aktywności LDH odnotowano w przypadku zawału mięśnia sercowego lub płuc, białaczki, niedokrwistości hemolitycznej i niewirusowego zapalenia wątroby.

Niniejsza metoda jest zgodna z zaleceniami Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej (International Federation of Clinical Chemistry - IFCC).⁵

Zasada pomiaru

Próba UV

Dehydrogenaza mleczanowa katalizuje utworzenie pirogronianu z L-mleczanu; podczas tego procesu NAD⁺ ulega redukcji do NADH.



Ilość powstałego NADH jest wprost proporcjonalna do aktywności katalitycznej LDH. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości 340 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 N-Metylo-D-glukamina: 400 mmol/L, pH 9.4 (37 °C); mleczan litu: 62 mmol/L; stabilizatory

SR NAD: 62 mmol/L; stabilizatory; konserwanty;

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Ostrzeżenie**

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wynosić poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA: 1-800-428-2336

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C Do daty ważności na etykiecie **cobas c pack**

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę (Li-, Na- lub NH₄⁺-)

Nie stosować innych antykoagulantów. Należy unikać zanieczyszczenia osocza płytkami krwi, które charakteryzują się wysoką aktywnością dehydrogenazy mleczanowej.^{6,7} Dla laboratoriów uzyskujących niemiarodajne wyniki spowodowane gradientem dehydrogenazy mleczanowej w próbkach pierwotnych z osoczem, dostępna jest aplikacja LDIP2 (0-507; nie dostępna w USA).

Oddzielić surowicę lub osocze od krwinek i niezwłocznie oznaczyć.⁸

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność:⁹

7 dni w temp. 15-25 °C. Próbkę można przechowywać przez 4 dni w temp. 2-8 °C lub 6 tyg. w temp. -20 °C. W wypadku połączenia z niektórymi chorobami (np. hepatopatie, choroby mięśni szkieletowych, guzy złośliwe) następuje wzrost porcji izoenzymów LDH-4 i LDH-5; są one niestabilne w schłodzonych lub zamrożonych próbkach; może to prowadzić do uzyskania nieprawidłowych wartości LDH w próbkach pobranych od pacjentów chorych na powyższe choroby.

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczna
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	340/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	48/64
Jednostka	U/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	100 µL	
Próbka	4 µL	4 µL
SR	20 µL	10 µL
Objętość całkowita	138 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s.
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: metoda standaryzowana manualnie wobec oryginalnej formuły IFCC (2002).

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
---------------------	--

Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczonej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: U/L × 0.0167 = µkat/L

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Surowica/osocze

Żółtaczka:¹⁰ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 µmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:¹⁰ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 10 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 6 µmol/L lub 10 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁰ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Brak istotnej zależności pomiędzy wskaźnikiem L (odnosi się do zmętnienia), a stężeniem triglicerydów.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{11,12}

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiarodajne.¹³

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

10-1000 U/L (0.167-16.7 µkat/L)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Ponów są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiaru

Dolna granica wykrywalności:
10 U/L (0.167 µkat/L)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczonej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 21).

Wartości oczekiwane

Zgodnie z IFCC mierzone w temp. 37 °C:¹⁴

Kobiety	135-214 U/L	(2.25-3.55 µkat/L)
Mężczyźni	135-225 U/L	(2.25-3.75 µkat/L)
Dzieci (2-15 lat)	120-300 U/L	(2.00-5.00 µkat/L)
Noworodki (4-20 dni)	225-600 U/L	(3.75-10.0 µkat/L)

Wartości uzgodnione:¹⁵

Mężczyźni i kobiety do 250 U/L (do 4.2 µkat/L)

Firma Roche nie dokonała oznaczeń zakresów referencyjnych w populacji pediatrycznej.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 21 dni). Otrzymano następujące wyniki.

Powtarzalność	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	149 U/L (2.5 µkat/L)	236 U/L (3.9 µkat/L)
WZ	1.0 %	0.6 %

Precyzja pośrednia	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	155 U/L (2.6 µkat/L)	246 U/L (4.1 µkat/L)
WZ	1.1 %	1.1 %

Porównanie metod

Wartości LDH w surowicy ludzkiej i osoczu oznaczone w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Lactate Dehydrogenase acc. to IFCC ver.2 (LDHI2) (y) porównano z wartościami uzyskanymi przy użyciu podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x), oraz poprzedniego odczynnika (LDHI) w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x).
Ilość próbek (n) = 69

Analizator Roche/Hitachi 917

Passing/Bablok ¹⁶	Regresja liniowa
y = 1.032x - 3.57 U/L	y = 0.995x + 6.86 U/L
τ = 0.969	r = 0.998
OS (md 95) = 20.1	Sy.x = 11.7

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 66 i 1465 U/L (1.10 i 24.5 µkat/L).

Analizator COBAS INTEGRA 700

Passing/Bablok ¹⁶	Regresja liniowa
y = 1.017x - 2.89 U/L	y = 1.003x - 0.316 U/L
τ = 0.985	r = 1.000
OS (md 95) = 8.45	Sy.x = 4.35

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 66 i 1419 U/L (1.10 i 23.7 µkat/L).

Literatura

- 1 Thomas L, ed. Labor und Diagnose, 4th ed. Marburg: Die Medizinische Verlagsgesellschaft 1992.

Dehydrogenaza mleczanowa według IFCC wersja 2.

- 2 Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF. Enzymes. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1987;346-421.
- 3 Zimmerman HJ, Henry JB In: Henry JB, ed. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 17th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1984;251-282.
- 4 Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia PA: WB Saunders Company 1995;251-282.
- 5 Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 3. Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Concentrations of Lactate Dehydrogenase. Clin Chem Lab Med 2002;40(6):643-648.
- 6 Bais R, Philcox M. Approved recommendations of IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 8. IFCC method for lactate dehydrogenase. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994;32(8):639-655.
- 7 Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed. Pa: WB Saunders Co 1999;669.
- 8 Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia PA: WB Saunders Company 1995;384-385.
- 9 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- 10 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 11 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 12 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 13 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 14 Lorentz K, Röhle G. Einführung der neuen Standardmethoden 1994 zur Bestimmung der katalytischen Enzymkonzentration bei 37 °C. Klin Chem Mitt 1995;26:290-293.
- 15 Thomas L, Müller M, Schumann G, et al. Consensus of DGKL and VDGH for interim reference intervals on enzymes in serum. J Lab Med 2005; 29(5):301-308.
- 16 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
→	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606



Dystrybucka w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF	CONTENT	ID systemowe	Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
07005717 190	LDL-Cholesterol Gen.3 (200 testów)	07 7565 7	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
12172623 122	C.f.a.s. Lipids (3 x 1 mL)	07 6570 8	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	07 7470 7	
20756350 322	NaCl Diluent 9 % (22 mL)	07 5635 0	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test LDLC3, test ID 0-452

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń cholesterolu LDL w ludzkiej surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie

Lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) odgrywają kluczową rolę w powstawaniu i rozwoju miażdżycy, a w szczególności miażdżycy naczyń wieńcowych.^{1,2} LDL, pochodne bogatych w triglicerydy VLDL (lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości), syntetyzowane są w wątrobie w wyniku działania różnych enzymów lipolitycznych. Usuwanie LDL z osocza odbywa się głównie poprzez swoiste dla LDL receptory w komórkach mięszu wątroby. Zwiększone stężenie i wydłużony czas przebywania LDL w łożysku naczyniowym w połączeniu z ich modyfikacją biologiczną prowadzi wtórnie do zniszczenia funkcji nabłonkowej i zwiększonego wychwytu cholesterolu LDL przez system monocytów/makrofagów oraz przez mięśnie gładkie ściany naczyń. Większość cholesterolu zmagazynowanego w płytkach miażdżycowych pochodzi z LDL. Wartość cholesterolu LDL ma wśród poszczególnych parametrów największą wartość predykcyjną w diagnostyce miażdżycy naczyń wieńcowych. Zatem terapie, które koncentrują się na redukcji lipidów głównie dotyczą obniżania stężenia cholesterolu LDL, co wyraża się poprawą funkcji śródbłonna, zapobiega powstawaniu, jak również spowalnia rozwój już istniejącej miażdżycy oraz zapobiega pęknięciu blaszki miażdżycowej.

Dostępne są różne metody oznaczania LDL-cholesterolu, takie jak: ultrawirowanie jako metoda referencyjna, elektroforeza lipoprotein i metoda precypitacji.^{3,4} W metodach precypitacji cząstki apolipoproteiny B zawierające LDL wytrącają się przy pomocy siarczanu poliwinylu, siarczanu dekstranu lub anionów policyklicznych. Zawartość LDL-cholesterolu jest zwykle obliczana na podstawie różnicy stężeń pomiędzy cholesterolom całkowitym a cholesterolom pozostałym w supernatancie (VLDL i HDL-cholesterol) po precypitacji siarczanem poliwinylu lub siarczanem dekstranu.⁵ Klinika Badań nad Lipidami (Lipid Research Clinics) zaleca kombinację metod ultrawirowania i precypitacji przy pomocy polianionów w obecności kationów dwuwartościowych. Metody precypitacji są czasochłonne, nie mogą być zautomatyzowane i są podatne na interferencje w surowicach lipemicznych, szczególnie przy wysokich stężeniach wolnych kwasów tłuszczowych. Nowsza metoda polega na oznaczaniu cholesterolu LDL po immunoadsorpcji i odwirowaniu próbek.⁶

Wylczenie stężenia cholesterolu LDL według równania Friedewalda opiera się na dwóch oznaczeniach cholesterolu (cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL) i oznaczeniu triglicerydów.⁷

Służące do wylczenia cholesterolu LDL-C równanie Friedewalda zakłada, że w próbkach krwi pobranej na czczo istnieje bezpośrednia zależność pomiędzy cholesterolom VLDL, a triglicerydami (cholesterol VLDL = Trigl./5 mg/dL, cholesterol VLDL = Trigl./2.2 mmol/L). Przesunięcie w wylczeniu LDL-C za pomocą tego założenia jest akceptowalne jedynie w

odniesieniu do próbek o stężeniu triglicerydów wynoszącym < 2.0 mmol/L (177 mg/dL).^{8,9} Nawet w obecności małych ilości chylomikronów czy nieprawidłowych lipoprotein równanie podwyższa sztucznie niskie wyniki cholesterolu LDL. Do wylczenia LDL-C nie można używać próbek pobranych po posiłku, ponieważ zawierają one wysokie stężenie chylomikronów i w wielu przypadkach powodują przekroczenie granicy akceptowalnego stężenia triglicerydów.

Z tego powodu opracowano prostą i wiarygodną metodę rutynowego oznaczania cholesterolu LDL, bez jakichkolwiek czynności przygotowawczych. Ta zautomatyzowana metoda bezpośredniego oznaczania cholesterolu LDL wykorzystuje wybiórcze micelarne rozpuszczenie cząstek cholesterolu LDL przez niejonowy detergent i oddziaływanie składnika cukrowego z lipoproteinami (VLDL i chylomikrony). Gdy w metodzie enzymatycznej oznaczania cholesterolu (sprzężona reakcja esterazy cholesterolowej i oksydazy cholesterolowej) bierze udział detergent, to względne reaktywności cholesterolu we frakcji lipoprotein wzrastają w następującym porządku: HDL < chylomikrony < VLDL < LDL.

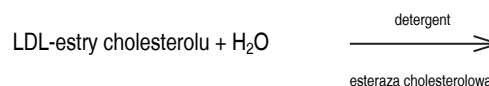
Kombinacja składnika cukrowego z detergentem pozwala na selektywne oznaczanie cholesterolu LDL w próbkach surowicy i osocza.

Wyniki w próbkach pobranych po posiłku są nieznacznie niższe niż w próbkach pobranych na czczo. Wyniki otrzymane metodą beta-ilościową, w próbkach pobranych po posiłku, były porównywalne.¹⁰ Ten bezpośredni test spełnia cele postawione przez 1995 NECP dla całkowitego WZ < 4 %, ≤ 4 % błędów dokładności względem metody referencyjnej i całkowitego błędów analitycznego ≤ 12 %.^{11,12,13}

Zasada pomiaru

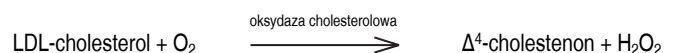
Jednorodna kolorymetryczna metoda enzymatyczna.

Estry cholesterolu oraz wolny cholesterol w LDL oznaczane są za pomocą metody enzymatycznej wykorzystującej esterazę cholesterolową i oksydazę cholesterolową w obecności surfaktantów, które wybiórczo umożliwiają rozpuszczanie tylko LDL. Reakcje enzymatyczne z lipoproteinami innymi niż LDL hamowane są przez surfaktanty i składnik cukrowy. Cholesterol zawarty w HDL, VLDL i chylomikronach nie jest oznaczany.

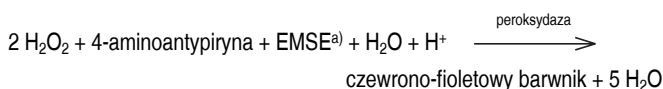


cholesterol + wolne kwasy tłuszczowe (wybiórcze micelarne rozpuszczanie cząstek)

Estry cholesterolu ulegają ilościowemu rozpadowi na wolny cholesterol i kwasy tłuszczowe pod wpływem esterazy cholesterolowej.



W obecności tlenu cholesterol jest utleniany przez oksydazę do Δ⁴-cholestenonu i nadtlenu wodoru.



a) N-etylo-N-(3-metylofenilo)-N-sukcynyloetylenodiamina

Powstały nadtlenek wodoru w obecności peroksydazy reaguje z 4-aminoantypiryną i EMSE, powstaje związek o czerwono-fioletowej barwie. Intensywność zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu i jest mierzona fotometrycznie.

Odczynniki - roztwory robocze

- R1** Bufor Bis-tris^{b)}: 20.1 mmol/L, pH 7.0; 4-aminoantypiryna: 0.98 mmol/L; oksydaza askorbinowa (AOD, gat. Acremonium): ≥ 66.7 μkat/L; peroksydaza (rekombinowana z Basidiomycetes): ≥ 166.7 μkat/L; BSA: 4.0 g/L; konserwant
- SR** Bufor MOPS^{c)}: 20.1 mmol/L, pH 7.0; EMSE: 2.16 mmol/L; esteraza cholesterolowa (Pseudomonas spec.): ≥ 33.3 μkat/L; oksydaza cholesterolowa (rekombinowana z E. coli): ≥ 31.7 μkat/L; peroksydaza (rekombinowana z Basidiomycetes): ≥ 333.3 μkat/L; BSA: 4.0 g/L; detergent; konserwant

b) bis(2-hydroksyetylo)-amino-tris-(hydroksymetylo)-metan

c) kwas 3-morfolinopropano-1-siarkowy

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikiemi.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytoczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

- H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.
- H319 Działa drażniąco na oczy.
- H411 Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

- P261 Unikać wdychania mgły lub oparów.
- P273 Unikać uwolnienia do środowiska.
- P280 Należy nosić rękawice ochronne/ okulary/ zabezpieczenie twarzy.

W razie kontaktu:

- P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

- P337 + P313 W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

- P391 Zebrać wyciek.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS. Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Postępowanie z odczynnikiemi

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

LDLC3

W temp. 2-8 °C Do daty ważności na etykiecie **cobas c** pack

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 12 tyg.

Diluent NaCl 9 %

W temp. 2-8 °C Do daty ważności na etykiecie **cobas c** pack

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 4 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzone i zaakceptowane możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową, K₂- i K₃-EDTA.

Do oznaczeń można używać próbek pobranych na czczo, jak i po posiłku.⁶

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbek, zob. część Ograniczenia i substancje interferencji.

Stabilność: ^{14,15}	7 dni w temp. 2-8 °C
	12 mies. w temp. -20 °C
	12 mies. w temp. -70 °C

Istnieją doniesienia, że EDTA stabilizuje lipoproteiny.¹³

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikiemi.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

NaCl Diluent 9 %, nr kat. 20756350322, ID systemowe 07 5635 0 do automatycznego rozcieńczenia. NaCl Diluent 9 % należy umieścić na wcześniej zdefiniowanej pozycji na odpowiednim statywie. W analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus pozostaje stabilny przez następne 4 tygodnie.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza

Definicja testu

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR

Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	583/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/69
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania

	Rozcieńczalnik (H ₂ O)	
R1	150 µL	
Próbka	2 µL	7 µL
SR	50 µL	
Objętość całkowita	209 µL	

Kalibracja

Kalibrator	C.f.a.s. Lipids	
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.	
Tryb kalibracji	Regresja liniowa	
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie	
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości	

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec metody referencyjnej z immunoseparacją (metoda beta ilościowa), zgodnie z zaleceniami protokołu certyfikacji metod LDL-cholesterolu dla ich producentów (LDL Cholesterol Method Certification Protocol for Manufacturers).¹⁶

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyczerpiecie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help (analizatory COBAS INTEGRA 400 plus).

Współczynniki przeliczeniowe:	mmol/L × 38.66 = mg/dL
	mmol/L × 0.3866 = g/L

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w ± 0.40 mmol/L wartości początkowych dla próbek ≤ 4.0 mmol/L oraz w ± 10 % dla próbek > 4.0 mmol/L.

Żółtaczka:¹⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej/niezwiązanej bilirubiny (przeciętne stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 µmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:¹⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 621 µmol/L lub 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 1000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Brak interferencji ze strony HDL-C (≤ 3.03 mmol/L lub ≤ 117 mg/dL), VLDL-C (≤ 3.63 mmol/L lub ≤ 140 mg/dL) lub chylomikronów (≤ 22.6 mmol/L lub ≤ 2000 mg/dL triglicerydów).

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{18,19}

Kwas nikotynowy (niacyna), statyny (Simvastatin) i fibryny (Clofibrate) przebadane w zakresie stężeń terapeutycznych nie interferują.

Zatrucia paracetamolem leczy się zazwyczaj podając N-acetylocysteinę. N-acetylocysteina użyta w stężeniu terapeutycznym jako antidotum oraz metabolit paracetamolu N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPQI) mogą niezależnie prowadzić do uzyskania fałszywie niskich wyników LDL-C. Naktucie żyły należy przeprowadzić przed podaniem metamizolu. Naktucie żyły wykonane bezpośrednio w trakcie lub po zakończeniu podawania metamizolu może doprowadzić do uzyskania wyników fałszywie niskich.

Kwas askorbinowy: Brak istotnej interferencji do stężenia kwasu askorbinowego wynoszącego 28.4 mmol/L (500 mg/dL).

Upośledzona funkcja wątroby wpływa na metabolizm lipidów; w konsekwencji wyniki HDL i LDL mają ograniczoną wartość diagnostyczną. U niektórych pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby, wyniki cholesterolu LDL są istotnie zaniżone w porównaniu z wynikami metody referencyjnej (beta ilościowa).

W osoczu EDTA uzyskane wartości mogą być niższe niż w surowicy.²⁰

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.²¹

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

0.10-14.2 mmol/L (3.87-549 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:2. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 2.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności

Granica próby ślepej = 0.10 mmol/L (3.87 mg/dL)

Granica wykrywalności = 0.10 mmol/L (3.87 mg/dL)

Granica oznaczalności = 0.10 mmol/L (3.87 mg/dL)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę oznaczalności określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu.

Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności LDL-C wynosi 0.10 mmol/L, jeśli jest oznaczana zgodnie z dokumentem EP17-A2 wytycznych CLSI, w oparciu o minimum 48 oznaczeń i założonym błędzie całkowitym wynoszącym 10 %, wyliczonym za pomocą modelu błędu RMS.

Wartości oczekiwane²²

Poziom w kontekście ryzyka choroby wieńcowej.

Dorośli:

Optymalny	< 2.59 mmol/L (< 100 mg/dL)
Bliski optymalnemu/wyższy	2.59-3.34 mmol/L (100-129 mg/dL)
Granicznie wysoki	3.37-4.12 mmol/L (130-159 mg/dL)
Wysoki	4.14-4.89 mmol/L (160-189 mg/dL)
Bardzo wysoki	≥ 4.92 mmol/L (≥ 190 mg/dL)

Klasyfikacja ryzyka dla pacjentów oraz terapie lekowe opisane zostały w międzynarodowych wytycznych.²³

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Powtarzalność i precyzję pośrednią oznaczono w oparciu o próbki ludzkie i kontrole zgodnie z wymogami CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 (4 próbki w serii, 1 serie na dzień, przez 21 dni). Otrzymano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Precinorm L	2.56 (99.0)	0.03 (1.2)	1.3
Precipath HDL/LDL-C	4.94 (191)	0.06 (2)	1.3
Surowica ludzka 1	0.313 (12.1)	0.008 (0.3)	2.7
Surowica ludzka 2	3.02 (117)	0.04 (2)	1.3
Surowica ludzka 3	3.65 (141)	0.04 (2)	1.2
Surowica ludzka 4	8.20 (317)	0.10 (4)	1.2
Surowica ludzka 5	14.0 (541)	0.2 (8)	1.4

Precyzja pośrednia	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Precinorm L	2.69 (104)	0.06 (2)	2.3
Precipath HDL/LDL-C	5.07 (196)	0.10 (4)	1.9
Surowica ludzka 1	0.294 (11.4)	0.010 (0.4)	3.3
Surowica ludzka 2	3.02 (117)	0.06 (2)	2.1
Surowica ludzka 3	3.71 (143)	0.07 (3)	2.0
Surowica ludzka 4	8.38 (324)	0.17 (7)	2.0
Surowica ludzka 5	14.0 (541)	0.3 (12)	2.1

Porównanie metod

Wartości cholesterolu LDL w ludzkiej surowicy uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus (y) porównano z uzyskanymi za pomocą podobnego odczytnika w analizatorze Roche/Hitachi **cobas c** 501 (x). Ilość próbek (n) = 169

Passing/Bablok ²⁴	Regresja liniowa
$y = 1.007x + 0.012$ mmol/L	$y = 1.000x + 0.057$ mmol/L
$r = 0.890$	$r = 0.999$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.179 i 14.2 mmol/L (6.92 i 549 mg/dL).

Literatura

- Rifai N, Warnick GR, McNamara JR, et al. Measurement of Low-Density-Lipoprotein Cholesterol in Serum: a Status Report. Clin Chem 1992;38:150-160.
- Naito HK, Strong JP, Scott MG, et al. Atherogenesis: current topics on etiology and risk factors. Clin Chem 1995;41:132-133.
- Wieland H, Seidel D. Quantitative Lipoprotein Electrophoresis. In: Handbook of Electrophoresis, Vol III, ed. Lewis A, Boca Raton: CRC Press 1983;83-102.
- Bachorik PS. Measurement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. In: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, eds. AACC Press 2000;12:245-263.
- Armstrong V, Seidel D. Evaluation of a Commercial Kit for the Determination of LDL-Cholesterol in Serum Based on Precipitation of LDL with Dextran Sulfate. Arztl Lab 1985;31:325-330.
- Pisani T, Gebski CP, Leary ET, et al. Accurate Direct Determination of Low-density Lipoprotein Cholesterol Using an Immunoseparation Reagent and Enzymatic Cholesterol Assay. Arch Pathol Lab Med 1995 Dec;119(12):1127-1135.
- Friedewald WF, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(6):499-502.
- van der Heul-Nieuwenhuijsen L, Stek S, Tax M, et al. Measuring LDL-cholesterol: are we doing it wrong? Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2012;37:221-222.
- Tighe DA, Ockene IS, Reed G, et al. Calculated low density lipoprotein cholesterol levels frequently underestimate directly measured low density lipoprotein cholesterol determinations in patients with serum triglyceride levels ≤ 4.52 mmol/l: An analysis comparing the LipiDirect[®] magnetic LDL assay with the Friedewald calculation. Clinica Chimica Acta 365 (2006):236-242.
- Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein Cholesterol Concentrations in the Plasma of Human Subjects as Measured in the Fed and Fasted States. Clin Chem 1988;34:2456-2459.
- National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). NIH Publication No. 93-3095 1993.
- Bachorik PS, Ross JW. National cholesterol education program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. Clin Chem 1995;41:1414-1420.
- Cooper GR, Myers GL, Smith SJ, et al. Standardization of Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Measurements. Clin Chem 1988;34(8B):B95-B105.
- WHO Publication: Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations, WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2:Jan 2002.
- Jansen EHLM, Beekhof PK, Schenk E. Long Term Stability of Lipid Metabolism in Frozen Human Serum: Triglycerides, Free Fatty Acids, Total-, HDL- and LDL-cholesterol, Apolipoprotein-A1 and B. J Mol Biomark Diagn 2014;5:4.
- LDL Cholesterol Method Certification Protocol for Manufacturers. National Reference System for Cholesterol. Cholesterol Reference Method Laboratory Network 1997, October.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug Effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Rifai N, Dufour RD, Cooper GR. Preanalytical Variation in Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Testing. In: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, eds. Handbook of Lipoprotein Testing. 2nd ed. Washington, AACC Press; 2000. p. 161-176.




- 21 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 22 Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No 01-3670; May 2001.
- 23 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2889-2934.
- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole



Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2022, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



REF	CONTENT	ID systemowe	Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
06481647 190	Magnesium Gen.2 (250 testów)	07 7486 3	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	07 7470 7	
20756350 322	NaCl Diluent 9 % (6 x 22 mL)	07 5635 0	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test MG-2, ID testu 0-701; test MGU-2, ID testu 0-704

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania magnezu w surowicy ludzkiej, osoczu oraz moczu w systemach COBAS INTEGRA 400 plus.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5}

Magnez, obok potasu jest głównym wewnątrzkomórkowym kationem. Jon magnezowy (Mg^{2+}) jest kofaktorem wielu układów enzymatycznych, tak więc wszystkie reakcje zależne od ATP wymagają jonów Mg^{2+} jako kofaktora (kompleks ATP-magnez). Około 69 % magnezu odkłada się w kościach. Pozostała część bierze udział w metabolizmie pośrednim, z tego ok. 70 % występuje w formie wolnej, podczas gdy 30 % jest związana z białkami (większość z albuminą), cytrynianami, fosforanami lub występuje z innymi związkami tworzącymi połączenia kompleksowe. Stężenie Mg^{2+} w surowicy zawiera się w wąskim przedziale (0.65-1.05 mmol/L). Regulacja poziomu odbywa się głównie poprzez nerki, zwłaszcza w części wstępującej pętli Henlego.

Oznaczanie stężenia magnezu jest wykorzystywane do diagnostyki i monitorowania hipomagnezemia (niedobór magnezu) i hipermagnezemia (nadmiar magnezu). Wiele badań wykazało związek pomiędzy niedoborem magnezu a zmianami w homeostazie wapnia, potasu i fosforanów, kojarzonymi z chorobami serca, takimi jak nie poddająca się konwencjonalnemu leczeniu arytmia komorowa, wzrost wrażliwości na digoksynę, skurcz tętnic wieńcowych czy przypadki nagłego zgonu. Hipomagnezemia towarzyszą także objawy nerwowo-mięśniowe i neuropsychiatryczne. Hipermagnezemia występuje w ostrej i przewlekłej niewydolności nerek, jest konsekwencją uwolnienia magnezu z przestrzeni wewnątrzkomórkowej.

Oprócz spektrometrii atomowo absorpcyjnej (SAA), magnez może być także oznaczany metodami kompleksometrycznymi.

Poniższa metoda jest oparta na reakcji magnezu z błękitem ksylidylowym w środowisku alkalicznym zawierającym EGTA. Dodanie EGTA zabezpiecza przed interferencją wapnia.

Stężenie magnezu w moczu oznacza się metodami redukcji magnezu.

Zasada pomiaru⁵

Test kolorymetryczny do punktu końcowego

- Próbkę i dodanie R1
- Dodanie SR i rozpoczęcie reakcji:
W alkalicznym środowisku powstaje purpurowy kompleks magnezu z błękitem ksylidylowym oraz sól diazoniowa. Stężenie magnezu jest oznaczane fotometrycznie jako spadek absorbancji błękitu ksylidowego.

Odczynniki – roztwory robocze

R1 Bufor TRIS^{a)}/buforowany kwas 6-aminokapronowy: 500 mmol/L, pH 11.25; EGTA: 129 μ mol/L; konserwant

SR Błękit ksylidylowy: 0.28 mmol/L; detergent; konserwant

a) Tri(hydroksymetylo)-aminometan

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Ostrzeżenie**

H315 Działa drażniąco na skórę.

H319 Działa drażniąco na oczy.

Zapobieganie:

P264 Po użyciu dokładnie umyć ręce.

P280 Należy nosić rękawice ochronne/ okulary/ zabezpieczenie twarzy.

W razie kontaktu:

P302 + P352 JEŚLI DOSTANIE SIĘ NA SKÓRĘ: Zmyć dużą ilością wody.

P332 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P337 + P313 W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA: 1-800-428-2336

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 15-25 °C Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c pack**

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego probówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Nie powinno się stosować antykoagulantów chelatujących, takich jak: EDTA, fluorki i szczawiany. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strątw.

Mocz: Probki moczu powinny być zakwaszone do pH 1 stężonym HCl, w celu uniknięcia wytrącania się fosforanu amonowomagnezowego. Probki moczu powinny być zbierane do pojemników pozbawionych elementów metalowych.³ Probki moczu są wstępnie automatycznie rozcieńczane roztworem NaCl przez analizator w stosunku 1:5.5 (1+4.5).

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbek, zob. część Ograniczenia i substancje interferencji.

Stabilność w surowicy/osoczu:⁶

7 dni w temp. 15-25 °C
7 dni w temp. 2-8 °C
1 rok w temp. (-15)-(-25) °C

Stabilność w moczu:⁶

3 dni w temp. 15-25 °C
3 dni w temp. 2-8 °C
1 rok w temp. (-15)-(-25) °C

Oświadczenia dotyczące stabilności próbek oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

NaCl Diluent 9 %, nr kat. 20756350322, ID systemowe 07 5635 0 do automatycznego rozcieńczania. NaCl Diluent 9 % należy umieścić na wcześniej zdefiniowanej pozycji na odpowiednim statywie. W analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus pozostaje stabilny przez następne 4 tygodnie.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy, osocza i moczu**Definicja testu**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Kierunek reakcji	Malejąca
Długość fali A/B	629/520 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/46
Jednostka	mmol/L
Surowica, osocze	
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Mocz	
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Współczynnik rozcieńczenia wstępnego	5.5

Parametry pipetowania

Surowica, osocze i mocz.		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	97 µL	
Próbka	3 µL	20 µL
SR	97 µL	
Objętość całkowita	217 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Po zmianie serii oraz jako wymagana zgodnie z procedurami kontroli jakości.

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec spektrometrii atomowo-absorpcyjnej (SAA).

Dla użytkowników w USA metoda standaryzowana wobec SRM 956.

Kontrola Jakości

Kontrola jakości surowica, osocze	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1 Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Kontrola jakości moczu	W celu rutynowej kontroli jakości zaleca się ilościowe kontrole dla moczu.
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczonej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynniki przeliczeniowe: mmol/L \times 2.43 = mg/dL

Ograniczenia – substancje interferujące*Surowica/osocze*

Kryterium: Odzysk w ± 10 % wartości początkowej przy stężeniu magnezu 0.7 mmol/L (1.7 mg/dL).

Żółtaczka:⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 μ mol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 800 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 496 μ mol/L lub 800 mg/dL).

HHemoliza podwyższa wyniki w zależności od zawartości substancji badanej w erytrocytach, które uległy lizie.

Lipemia (Intralipid):⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicydów.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{8,9}

W bardzo rzadkich przypadkach gammapatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹⁰

Mocz

Kryterium: Odzysk w ± 10 % wartości początkowej przy stężeniu magnezu 1.7 mmol/L (4.13 mg/dL).

Mocznik: Brak istotnej interferencji do stężenia mocznika wynoszącego 1500 mmol/L (9009 mg/dL).

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.⁹

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy***Surowica/osocze*

0.10-2.0 mmol/L (0.243-4.86 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:2. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 2.

Mocz

0.56-11.0 mmol/L (1.36-26.7 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:2. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 2.

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej, Granica wykrywalności oraz Granica oznaczalności:

Surowica/osocze

Granica próby ślepej = 0.05 mmol/L (0.12 mg/dL)

Granica wykrywalności = 0.10 mmol/L (0.243 mg/dL)

Granica oznaczalności = 0.10 mmol/L (0.243 mg/dL)

Mocz

Granica próby ślepej = 0.28 mmol/L (0.68 mg/dL)

Granica wykrywalności = 0.56 mmol/L (1.36 mg/dL)

Granica oznaczalności = 0.56 mmol/L (1.36 mg/dL)

Granice próby ślepej, wykrywalności i granicę ilościową określono zgodnie z wymogami EP17-A2 CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdują się z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu.

Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Granica oznaczalności to najniższe stężenie substancji analizowanej, mierzone w sposób powtarzalny przy błędzie całkowitym wynoszącym 20 %. Została ona wyliczona przez oznaczenie próbek o niskim stężeniu magnezu.

Wartości oczekiwane¹¹

Surowica/osocze

Noworodki:	0.62-0.91 mmol/L	(1.5-2.2 mg/dL)
5 mies.-6 lat:	0.70-0.95 mmol/L	(1.7-2.3 mg/dL)
6-12 lata	0.70-0.86 mmol/L	(1.7-2.1 mg/dL)
12-20 lata	0.70-0.91 mmol/L	(1.7-2.2 mg/dL)
Dorośli:	0.66-1.07 mmol/L	(1.6-2.6 mg/dL)
60-90 lata	0.66-0.99 mmol/L	(1.6-2.4 mg/dL)
> 90 lat	0.70-0.95 mmol/L	(1.7-2.3 mg/dL)

Mocz (24 godz.) 3.0-5.0 mmol/d (72.9-121.5 mg/dL)

Firma Roche nie dokonała oznaczeń zakresów referencyjnych w populacji pediatrycznej.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z wymogami CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5-A3 dla powtarzalności (n = 84) i precyzji pośredniej (2 próbki w serii, 2 serie na dzień, przez 21 dni).

Otrzymano następujące wyniki:

Surowica/osocze

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
PCCC1 ^{b)}	0.877 (2.13)	0.011 (0.027)	1.3
PCCC2 ^{c)}	1.36 (3.30)	0.008 (0.019)	0.6
Surowica ludzka 1	0.318 (0.773)	0.009 (0.022)	2.8
Surowica ludzka 2	0.818 (1.99)	0.009 (0.022)	1.1
Surowica ludzka 3	1.12 (2.72)	0.011 (0.027)	0.9
Surowica ludzka 4	1.31 (3.18)	0.011 (0.027)	0.9
Surowica ludzka 5	1.67 (4.06)	0.025 (0.061)	1.5

Precyzja pośrednia	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
PCCC1 ^{b)}	0.877 (2.13)	0.015 (0.036)	1.7
PCCC2 ^{c)}	1.35 (3.28)	0.011 (0.027)	0.8
Surowica ludzka 1	0.318 (0.773)	0.012 (0.029)	3.8
Surowica ludzka 2	0.818 (1.99)	0.010 (0.024)	1.2
Surowica ludzka 3	1.12 (2.72)	0.011 (0.027)	0.9
Surowica ludzka 4	1.31 (3.18)	0.012 (0.029)	0.9
Surowica ludzka 5	1.67 (4.06)	0.026 (0.063)	1.5

b) PreciControl ClinChem Multi 1

c) PreciControl ClinChem Multi 2

Mocz

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Liquicheck 1	1.59 (3.86)	0.065 (0.158)	4.0
Liquicheck 2	3.70 (8.99)	0.062 (0.151)	1.7
Mocz ludzki 1	0.867 (2.11)	0.043 (0.104)	5.0
Mocz ludzki 2	1.25 (3.04)	0.054 (0.131)	4.3

Powtarzalność	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Mocz ludzki 3	3.97 (9.65)	0.050 (0.122)	1.3
Mocz ludzki 4	6.94 (16.9)	0.098 (0.238)	1.4
Mocz ludzki 5	8.79 (21.4)	0.161 (0.391)	1.8

Precyzja pośrednia	Średnia mmol/L (mg/dL)	OS mmol/L (mg/dL)	WZ %
Liquicheck 1	1.59 (3.86)	0.084 (0.204)	5.2
Liquicheck 2	3.71 (9.02)	0.105 (0.255)	2.8
Mocz ludzki 1	0.867 (2.11)	0.053 (0.124)	6.1
Mocz ludzki 2	1.25 (3.04)	0.058 (0.141)	4.6
Mocz ludzki 3	3.97 (9.65)	0.078 (0.190)	2.0
Mocz ludzki 4	6.94 (16.9)	0.163 (0.396)	2.3
Mocz ludzki 5	8.79 (21.8)	0.246 (0.598)	2.8

Porównanie metod

Wartości magnezu w surowicy ludzkiej, osoczu i moczu uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus (y) porównano z uzyskanymi za pomocą podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi cobas c 501 (x).

Surowica, osocze

Ilość próbek (n) = 57

Passing/Bablok¹²

$$y = 0.981x + 0.0416 \text{ mmol/L}$$

$$\tau = 0.976$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.130 i 1.86 mmol/L (0.316 i 4.52 mg/dL).

Mocz

Ilość próbek (n) = 52

Passing/Bablok¹²

$$y = 1.016x + 0.0115 \text{ mmol/L}$$

$$\tau = 0.970$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.610 i 10.8 mmol/L (1.48 i 26.2 mg/dL).

Literatura

- Külpmann WR, Stummvoll HK, Lehmann P, eds. Elektrolyte, Klinik und Labor, 2nd ed. Vienna/New York: Springer-Verlag 1997.
- Zumkley H, Spieker C, eds. Die Magnesiumfibel. Einhorn-Press-Verlag, Reinbek, 1991.
- Ehrhardt V, Paschen K, Vogt W, et al. Magnesium-Bestimmung im Serum und Urin mit einer verbesserten Xylidyl-Blau-Methode. Workshop Kaiserslautern. Workshop Report Magnesium 1989.
- Ehrhardt V, Appel W, Paschen K, et al. Evaluierung eines Xylidyl-Blau-Reagens zur Bestimmung von Magnesium. Wien Klin Wschr 1992;104:5-11.
- Mann CK, Yoe JH. Spectrophotometric determination of magnesium with sodium 1-azo-2-hydroxy-3-(2,4-dimethyl-carboxanilido)-naphthalene-1'-(2-hydroxy-benzene-5-sulfonate) Anal Chem 1956;28:202-205.
- Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.




- 9 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- 10 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- 11 Wu AHB, ed. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*, 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 2006:706-709.
- 12 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbolle



Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Dystrybucja w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

Informacja o odczynnikach

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane odczynniki cobas c pack
03183793 122	Phosphate (Inorganic) ver.2 (250 testów)	ID systemowe 07 6614 3	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski

Informacja o aplikacjach

Test PHOS2, ID testu 0-614 (surowica, osocze)

Test PHOU2, ID testu 0-514 (mocz)

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń stężenia fosforu nieorganicznego w ludzkiej surowicy, osoczu i moczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5}

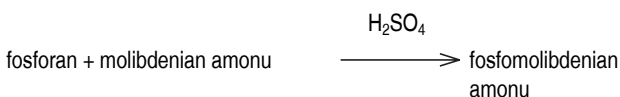
88 % fosforu jest odkładane w kościach w postaci apatytu $\text{Ca}^{2+}[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3^{2-}$. Pozostała część fosforu bierze udział w metabolizmie węglowodanów oraz występuje w fizjologicznie ważnych związkach, takich jak: fosfolipidy, kwasy nukleinowe i ATP. Fosfor występuje we krwi w postaci fosforanu nieorganicznego oraz w organicznie związanym kwasie fosforowym. Niewielka ilość pozakomórkowego fosforu organicznego występuje prawie wyłącznie w formie fosfolipidów.

Proporcja fosforanów do wapnia wynosi średnio 6:10. Wzrost stężenia fosforu powoduje spadek stężenia wapnia. Na ten mechanizm wywiera wpływ interakcja parathormonu i witaminy D. Niedoczynność przytarczyc, zatrucie witaminą D i niewydolność nerek ze spadkiem filtracji kłębuszkowej fosforanów mogą spowodować wystąpienie hiperfosfatemii. Hipofosfatemia występuje w krzywicy, nadczynności przytarczyc i zespole Fanconiego.

Zalecaną metodą oznaczania fosforu nieorganicznego jest metoda oparta na powstawaniu fosfomolibdenianu amonu, a następnie z redukcją do błękitu molibdenianowego. W tej metodzie często pojawia się problem stabilności. Poniższa metoda oparta jest na reakcji fosforanów z molibdenianem amonu z utworzeniem fosfomolibdenianu amonu bez etapu redukcji. Dodanie akceleratora przyspiesza reakcję, a wprowadzenie próby ślepej pozwala na uzyskanie dokładniejszych wyników.

Zasada pomiaru⁵

Metoda punktu końcowego z próbą ślepą.

W obecności kwasu siarkowego, fosforan nieorganiczny z molibdenianem amonu tworzy kompleks fosfomolibdenianu amonu $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_{12}]$.

Stężenie utworzonego fosfomolibdenianu jest wprost proporcjonalne do stężenia fosforanu nieorganicznego. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorpcji przy długości 340 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Kwas siarkowy 0.36 mol/L, detergent

SR Molibdenian amonu 3.5 mmol/L, kwas siarkowy 0.36 mol/L, chlorek sodu 150 mmol/L

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H290 Może powodować korozję metali.

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P234 Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

W razie kontaktu:

P390 Usunąć wyciek, aby zapobiec szkodom materialnym.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA: 1-800-428-2336

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności na etykiecie **cobas c pack**

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C

12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę (Li-, Na-, NH₄⁺-) lub osocze krwi pobranej na EDTA (K₂⁻, K₃⁻).

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Mocz: Mocz należy pobierać do pojemnika wypłukanego kwasem, bez detergentów. Po zbiórce mocz należy zakwaszyć kwasem solnym (pH < 3).^{6,7}

Próbki moczu są wstępnie automatycznie rozcieńczane wodą przez analizator w stosunku 1:11 (1+10).

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbek, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność w surowicy/osoczu:⁸

24 godz. w temp. 15-25 °C
4 dni w temp. 2-8 °C
1 rok w temp. (-15)-(-25) °C

Trwałość w moczu:^{6,7}

6 mies. w temp. 2-8 °C (jeśli zakwaszone).

Mocz z 24. godz. zbiórki:

w trakcie zbiórki materiał należy przechowywać w lodówce.

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy, osocza i moczu**Definicja testu**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	340/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/63
Jednostka	mmol/L

Surowica, osocze

Rodzaj reakcji R1-S-SR

Mocz

Rodzaj reakcji D-R1-S-SR

Współczynnik rozcieńczenia wstępnego 11

Parametry pipetowania

Surowica, osocze i mocz. Rozcieńczalnik (H₂O)

R1 90 μL

Próbka 2.5 μL 27.5 μL

SR 38 μL

Objętość całkowita 158 μL

Kalibracja

Surowica, osocze i mocz

Kalibrator Calibrator f.a.s.
Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.

Tryb kalibracji Regresja liniowa

Powtórzenie kalibracji Zalecana w duplikacie

Częstotliwość kalibracji Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec pierwotnego materiału referencyjnego (NERL).

Dla USA: Niniejsza metoda była standaryzowana wobec pierwotnego materiału referencyjnego NIST.

Kontrola jakości

Kontrola jakości - surowica, osocze PreciControl ClinChem Multi 1
Precinorm U plus

PreciControl ClinChem Multi 2
Precipath U plus

Mocz do kontroli jakości W celu rutynowej kontroli jakości zaleca się ilościowe kontrole dla moczu.

Częstotliwość kontroli Zalecana co 24 godz.

Sekwencja kontroli Definiowana przez użytkownika

Kontrola po kalibracji Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: mmol/L × 3.10 = mg/dL

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Surowica, osocze

Żółtaczka:⁹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 51 (przybliżone stężenie bilirubiny związanej: 872 µmol/L lub 51 mg/dL). Brak istotnej interferencji ze strony bilirubiny niezwiązanej.

Hemoliza:⁹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 420 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 261 µmol/L lub 420 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁹ Brak istotnej interferencji do poziomu Intralipidu 1000 mg/dL. Istnieje słaba korelacja pomiędzy zmętnieniem i stężeniem triglicerydów.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{10,11} **Wyjątek:** Fosfolipidy zawarte w lekach liposomalnych (np. AmBisome) mogą być hydrolyzowane w teście z powodu kwaśnego pH reakcji i w ten sposób prowadzić do podwyższenia wyników fosforanów.¹²

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹³

Mocz

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.¹¹

Kryterium: odzysk w ± 10 % wartości początkowej przy stężeniu fosforu 13 mmol/L (40.3 mg/dL).

Mocznik: Brak istotnej interferencji do stężenia mocznika wynoszącego 1500 mmol/L (9009 mg/dL).

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy***Surowica/osocze*

0.1-6.46 mmol/L (0.31-20 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Mocz

1.1-92 mmol/L (3.41-285 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:5. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 5.

Dolna granica pomiarowa*Surowica/osocze*

Dolny zakres wykrywalności testu:

0.1 mmol/L (0.31 mg/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się ją jako 3 odchylenia standardowe najniższego standardu (standard 1 + 3 OS, powtarzalność, n = 21).

Mocz

Dolny zakres wykrywalności testu:

1.1 mmol/L (3.41 mg/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się ją jako 3 odchylenia standardowe najniższego standardu (standard 1 + 3 OS, powtarzalność, n = 21).

Wartości oczekiwane*Surowica, osocze*

Dorośli¹⁴

0.81-1.45 mmol/L (2.5-4.5 mg/dL)

Dzieci¹⁵

Wiek	Mężczyźni mmol/L (mg/dL)	Kobiety mmol/L (mg/dL)
1-30 dni	1.25-2.25 (3.9-6.9)	1.40-2.50 (4.3-7.7)
1-12 mies.	1.15-2.15 (3.5-6.6)	1.20-2.10 (3.7-6.5)
1-3 lat	1.00-1.95 (3.1-6.0)	1.10-1.95 (3.4-6.0)
4-6 lat	1.05-1.80 (3.3-5.6)	1.05-1.80 (3.2-5.5)
7-9 lat	0.95-1.75 (3.0-5.4)	1.00-1.80 (3.1-5.5)
10-12 lat	1.05-1.85 (3.2-5.7)	1.05-1.70 (3.3-5.3)
13-15 lat	0.95-1.65 (2.9-5.1)	0.90-1.55 (2.8-4.8)
16-18 lat	0.85-1.60 (2.7-4.9)	0.80-1.55 (2.5-4.8)

Firma Roche nie dokonała oznaczeń zakresów referencyjnych w populacji pediatrycznej.

Mocz

1. mocz poranny¹⁶ 13-44 mmol/L (40-136 mg/dL)

Mocz z 24 godz. zbiórki⁶ 13-42 mmol/d (0.4-1.3 g/d)

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 21 dni). Uzyskano następujące wyniki:

Surowica i osocze

	Poz. 1	Poz. 2
Średnia	1.17 mmol/L (3.63 mg/dL)	2.01 mmol/L (6.23 mg/dL)
Powtarzalność WZ	1.3 %	1.4 %
Średnia	1.17 mmol/L (3.63 mg/dL)	2.00 mmol/L (6.20 mg/dL)
Wartość średnia precyzji WZ	2.5 %	2.4 %

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 10 dni). Uzyskano następujące wyniki:

Mocz

	Poz. 1	Poz. 2
Średnia	13.9 mmol/L (43.1 mg/dL)	27.6 mmol/L (85.6 mg/dL)
Powtarzalność WZ	1.0 %	0.7 %
Średnia	13.9 mmol/L (43.1 mg/dL)	27.7 mmol/L (85.9 mg/dL)
Wartość średnia precyzji WZ	1.7 %	1.1 %

Porównanie metod

Wartości fosforanu nieorganicznego uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 700 i z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Phosphate (Inorganic) ver.2 (y) porównano z wartościami uzyskanymi z

użyciem tego samego odczynnika (x) w analizatorze Roche/Hitachi 917 oraz poprzedniego odczynnika (PHOS) w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x).

Surowica i osocze

Analizator Roche/Hitachi 917	Ilość próbek (n) = 100
Passing/Bablok ¹⁷	Regresja liniowa
$y = 1.043x + 0.022$ mmol/L	$y = 1.040x + 0.025$ mmol/L
$r = 0.955$	$r = 1.000$
OS (md 95) = 0.040	Sy.x = 0.018

Stężenia próbek mieściły się w granicach od 0.572 do 5.69 mmol/L (1.77 do 17.7 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 700	Ilość próbek (n) = 96
Passing/Bablok ¹⁷	Regresja liniowa
$y = 1.029x - 0.047$ mmol/L	$y = 1.040x - 0.067$ mmol/L
$r = 0.942$	$r = 0.999$
OS (md 95) = 0.077	Sy.x = 0.032

Stężenia próbek mieściły się w granicach od 0.619 do 4.76 mmol/L (1.92 do 14.9 mg/dL).

Mocz

Analizator Roche/Hitachi 917	Ilość próbek (n) = 86
Passing/Bablok ¹⁷	Regresja liniowa
$y = 1.052x - 0.0235$ mmol/L	$y = 1.044x - 0.028$ mmol/L
$r = 0.983$	$r = 1.000$
OS (md 95) = 0.743	Sy.x = 0.349

Stężenia próbek mieściły się w granicach od 6.08 do 89.4 mmol/L (18.9 do 277 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 700	Ilość próbek (n) = 68
Passing/Bablok ¹⁷	Regresja liniowa
$y = 1.000x - 0.399$ mmol/L	$y = 1.002x - 0.405$ mmol/L
$r = 0.989$	$r = 1.000$
OS (md 95) = 0.396	Sy.x = 0.180

Stężenia próbek mieściły się w granicach od 6.08 do 44.8 mmol/L (18.9 do 139 mg/dL).

Literatura

- Külpmann WR, Stummvoll HK, Lehmann P. Elektrolyte, Klinik und Labor. Heidelberg: Verlag Klinisches Labor 1993.
- Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests. 2nd ed. Pa: WB Saunders Co 1976;901.
- Fiske CH, Subbarow Y. The colorimetric determination of phosphorus. J Biol Chem 1925;66:375-400.
- Taussky HH, Schoor EA. A microcolorimetric method for the determination of inorganic phosphorus. J Biol Chem 1953;202:675.
- Henry R ed. Clinical Chemistry: Principles and Technics, 2nd ed. New York, NY: Harper & Row 1974;723.
- Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th ed. Philadelphia. WB Saunders Co 2006;852-855.
- NCCLS GP-16A2, Urineanalysis and Collection, Transportation and Preservation of Urine specimens, 2nd edition 2001.
- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, et al. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. Darmstadt: GIT-Verlag 1996.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.




- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Lane JW, Rehak NN, Hortin GL, et al. Pseudohyperphosphatemia associated with high-dose liposomal amphotericin B therapy. Clin Chim Acta 2008;387:145-149.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds.). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th ed. St Louis, Missouri; Elsevier Saunders 2006;2290.
- Soldin JS, Brugnara C, Wong EC. Pediatric Reference Intervals. AACC Press. 2005, 5th ed., p. 153.
- Krieg M, Gunßler KJ. Vergleichende quantitative Analytik klinisch-chemischer Kenngrößen im 24-Stunden-Urin und Morgenurin. J Clin Chem Clin Biochem 1986;24:863-869.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole


Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606



Dystrybucja w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF	CONTENT	Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack	
20764574 322	Rheumatoid Factors II (100 testów)	ID systemowe 07 6457 4	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаrczone w zestawie):			
12172828 322	Preciset RF (5 x 1 mL)	ID systemowe 07 7995 4	
03005496 122	RF Control Set Level I (2 x 1 mL) Level II (2 x 1 mL)	ID systemowe 07 8040 5 ID systemowe 07 9007 9	
20756350 322	NaCl Diluent 9 % (6 x 22 mL)	ID systemowe 07 5635 0	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test RF-II, ID testu 0-757

Zastosowanie

Immunologiczny test in vitro do ilościowych oznaczeń czynnika reumatoidalnego w ludzkiej surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}

Czynniki reumatoidalne to heterogenna grupa przeciwciał skierowanych przeciwko determinantom antygenowym w rejonie Fc cząsteczek IgG. Są one ważne w diagnostyce reumatoidalnego zapalenia stawów, choć również występują w innych zapalnych chorobach reumatycznych i różnych chorobach niereumatycznych. Spotykane są również u osób zdrowych powyżej 60 roku życia. Pomimo tych ograniczeń, czynnik reumatoidalny jest uznanym kryterium diagnostycznym stosowanym do klasyfikacji reumatoidalnego zapalenia stawów, zgodnie z zaleceniami American College of Rheumatology. Autoprzeciwciała występują we wszystkich klasach immunoglobulin, chociaż zazwyczaj metody analityczne określają obecność czynnika reumatoidalnego w klasie IgM.

Klasykzna metoda oznaczania czynnika reumatoidalnego oparta jest na aglutynacji w wyniku reakcji z IgG opłaszczonymi na erytrocytach owczych lub cząstkach lateksu. Wadą metod półilościowych jest niska precyzja i niemożność porównywania wyników z różnych laboratoriów. Istnieją też problemy ze standaryzacją. Z tych powodów opracowano nowe metody oznaczeń takie jak nefelometria, turbidymetria, testy immunoenzymatyczne i radioimmunologiczne. Test RF firmy Roche oparty jest na reakcji immunologicznej aglutynacji ze wzmocnieniem cząstkami lateksu.

Zasada pomiaru^{4,5,6}

Test immunoturbidymetryczny

Związane z lateksem inaktywowane termicznie IgG (antygen) aglutynują z przeciwciałami przeciw RF obecnymi w próbce tworząc kompleksy antygen/przeciwciała, które następnie są mierzone turbidymetrycznie.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Bufor reakcyjny
Bufor glicynowy: 170 mmol/L, pH 8.0; glikol polietylenowy 0.05 %; albumina surowicy wołowej; konserwanty i stabilizatory

SR Cząstki lateksu opłaszczone ludzkim IgG; bufor glicynowy: 170 mmol/L; pH 7.3; konserwanty i stabilizatory

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:
Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy

zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Ostrzeżenie**

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wyносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA: 1-800-428-2336

Wszystkie produkty pochodzenia ludzkiego powinny być uważane za potencjalnie zakaźne. Ludzki materiał krwiopochodny użyty w niniejszym wyrobie został przygotowany wyłącznie z krwi dawców, u których indywidualne badania na obecność HBsAg i przeciwciał przeciwko HCV i HIV dały wynik ujemny. Metody badawcze wykorzystują testy zatwierdzone przez FDA lub zgodnie z regulacjami prawnymi mającymi zastosowanie do wprowadzania wyrobów medycznych służących do diagnostyki in vitro do stosowania u ludzi na rynku w Unii Europejskiej. Ze względu na to, że żaden test nie może wykluczyć ryzyka infekcji z absolutną pewnością, wszelkie materiały należy traktować z taką samą ostrożnością, jak próbki pobrane od pacjentów. W przypadku

Czynnik reumatoidalny II

bezpośredniego kontaktu należy stosować się do wytycznych opracowanych przez odpowiednie działy służby zdrowia.^{11,12}

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c pack**

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę (Li-, Na-) lub EDTA (Na₂-, K₂-).

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność:¹³
1 dzień w temp. 20-25 °C
8 dni w temp. 4-8 °C
3 mies. w temp. -20 °C

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie)

- NaCl Diluent 9 %, nr kat. 20756350322, ID systemowe 07 5635 0 do automatycznego rozcieńczania. NaCl Diluent 9 % należy umieścić na wcześniej zdefiniowanej pozycji na odpowiednim statywie, w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus pozostaje stabilny przez następne 4 tygodnie.
- NaCl 0.9 % (izotoniczny roztwór soli) do kalibracji.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A	583 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	35/48

Efekt nadmiaru antygeny	> 600 IU/mL
Kontrola nadmiaru antygeny	Tak*
Jednostka	IU/mL

Parametry pipetowania

	Rozcieńczalnik (H ₂ O)	
R1	90 µL	
SR	30 µL	10 µL
Próbka	3 µL	10 µL
Objętość całkowita	143 µL	

* Próbkę o stężeniu > 130 IU/mL oznaczona są albo ">TEST RING" albo "HIGH ACT". Próbkę należy ponownie oznaczyć po rozcieńczeniu, lub jeżeli próbka była już rozcieńczona przed oznaczeniem, oznaczyć ją z wyższym współczynnikiem rozcieńczenia.

Kalibracja

Kalibrator	Preciset RF
stężenie RF	Wartości swoiste-serii. Wartości kalibratora podano w dołączonym do zestawu Preciset RF arkuszu wartości i arkuszu kodów kreskowych.
Tryb kalibracji	Logit/log 5
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz co 180 dni, jak również zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Kalibratory należy umieścić w statywie CAL/QC według gradientu stężeń, od najwyższego do najniższego. Kalibrator 0 IU/mL nie jest zawarty w zestawie Preciset RF. W tym celu należy użyć 0.9 % roztworu NaCl.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec preparatu referencyjnego WHO dla czynnika reumatoidalnego (1. przygotowanie, 1970).¹⁴

Kontrola jakości

Kontrola jakości	RF Control Set
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach \pm 10 % wartości początkowej.

Żółtaczka:¹⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 µmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:¹⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 0.621 μmol/L lub 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

γ-Globulina: Ze względu na wiązanie RF do części Fc immunoglobuliny IgG, patologicznie wysokie stężenie γ-globulin (25 g/L) powoduje znaczne obniżenie stężenia RF.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{16,17}

W bardzo rzadkich przypadkach gammapatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹⁸

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

10-130 IU/mL

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:5. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 5.

Dolna granica pomiaru

Dolna granica wykrywalności testu:
10.00 IU/mL

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 30).

Wartości oczekiwane

W badaniu na 540 osobach uznanych za zdrowe, spodziewany zakres referencyjny dla RF był mniejszy od 14 IU/mL.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie typowy zakres pomiarowy z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 21 dni). Uzyskano następujące wyniki:

	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	17 IU/mL	56 IU/mL
Powtarzalność WZ	2.3 %	1.3 %
Wartość średnia precyzji WZ	4.4 %	2.1 %

Porównanie metod

Wartości RF w surowicy i osoczu ludzkim uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 400 z odczynnikiem COBAS INTEGRA Rheumatoid Factors II (y) porównano z wartościami oznaczonymi przy pomocy tego samego odczynnika w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x) i Roche/Hitachi 917 (x).

Analizator COBAS INTEGRA 700

Ilość próbek (n) = 50

Passing/Bablok¹⁹ Regresja liniowa

y = 1.04x + 0.96

y = 1.02x + 1.69

τ = 0.953

r = 0.996

OS (md 95) = 3.601

Sy.x = 1.878

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 2.10 i 109.60 IU/mL.

Analizator Roche/Hitachi 917

Ilość próbek (n) = 50

Passing/Bablok¹⁹

Regresja liniowa

y = 1.09x - 2.69

y = 1.08x - 2.45

τ = 0.958

r = 0.998

OS (md 95) = 3.009

Sy.x = 1.577

Stężenia próbek mieściły się w granicach pomiędzy 2.10 i 115.90 IU/mL.

Literatura

- Borque L, Barozzi D, Ferrari L, et al. The Determination of Rheumatoid Factors by an Immunoturbidimetric Assay on Boehringer Mannheim/Hitachi Analysis Systems. *Klin Lab* 1994;40:445-453.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
- Bartfield H. Distribution of rheumatoid factor activity in non-rheumatoid states. *Ann NY Acad Sci* 1969;168:30-40.
- Waalder E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940;17:172-178.
- Moore TL, Dorner RN. Rheumatoid factors. *Clin Biochem* 1993;26:75-84.
- Roberts-Thomson PJ, McEvoy R, Langhans T, et al. *Ann Rheum Dis* 1985;44:379-383.
- Borque L, Yago M, Mar C, et al. *Clin Chem* 1986;32:124-129.
- Bampton JL, Cawston TE, Kyle MV, et al. *Ann Rheum Dis* 1985;44:379-383.
- Koopman WJ, Schrotenloker RE. *Arthritis Rheum* 1980;23:302-308.
- Jaspers JP, Van Oers RJM, Leerkes B. Nine Rheumatoid Factor Assays Compared. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:863-871.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). *Fed. Register*.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- Anderson SG, Bentzon MW, Houba V, et al. International reference preparation of rheumatoid arthritis serum. *Bull Wld Hlth Org* 1970;42:311-318.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug Effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

RF-II




Czynnik reumatoidalny II

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole



Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Dystrybucka w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

Informacja o odczynnikach

REF	CONTENT	ID systemowe	Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
03183734 190	Total Protein Gen.2 (300 testów)	ID systemowe 07 6827 8	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 × 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
10557897 122	Precinorm Protein (3 × 1 mL)	ID systemowe 07 9105 9	
11333127 122	Precipath Protein (3 × 1 mL)	ID systemowe 07 9106 7	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test TP2M, ID testu 0-227

Aplikacja przeznaczona jest dla oznaczeń, gdzie z powodu zanieczyszczenia supernatantu osocza w probówkach pierwotnych agregatami komórkowymi uzyskane wyniki były niemiernodajne.

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń stężenia białka całkowitego w ludzkiej surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie¹

Białka osocza są syntezowane głównie w wątrobie, komórkach osocza, węzłach chłonnych, śledzionie i szpiku kostnym. W stanach chorobowych zarówno stężenie białka całkowitego, jak i profil białek specyficznych może ulegać znaczącym zmianom w stosunku do wartości normalnych.

Hipoproteinemia może być spowodowana takimi chorobami lub zaburzeniami jak: masywne krwawienia, zespół nerczycowy, rozległe oparzenia, zespół zatrzymania soli w organizmie i Kwashiorkor (ostra niedobór białkowy).

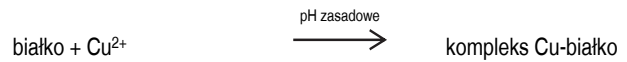
Hiperproteinemia może być spowodowana stanem odwodnienia i stanami chorobowymi takimi jak szpiczak mnogi. Zmiany w proporcji poszczególnych białek osocza mogą dotyczyć tylko jednej z wielu frakcji. Często w takich przypadkach nie obserwuje się zmian poziomu białka całkowitego. Proporcja albumina/globuliny jest powszechnie używanym wskaźnikiem rozdziału białek w obrębie frakcji albuminy i globulin.

Wskaźnik ten może być znacznie zmieniony w takich schorzeniach jak: marskość wątroby, kłębkowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, ostre zapalenie wątroby, układowy toczeń oraz w stanach ostrej i przewlekłych infekcji. Oznaczanie stężenia białka całkowitego jest wykorzystywane do diagnozy i leczenia różnych chorób wątroby, nerek lub szpiku, jak również w różnych zespołach metabolicznych i zaburzeniach odżywiania.

Zasada pomiaru²

Test kolorymetryczny

W środowisku alkalicznym wiązania peptydowe białka tworzą z jonami miedzi, zawartymi w odczynniku biuretowym, charakterystyczny fioletowo zabarwiony kompleks. Stabilizatorami odczynnika biuretowego są: winian sodowo-potasowy niedopuszczający do wytrącania się wodorotlenku miedzi oraz jodek potasu zapobiegający autoredukcji miedzi.



Intensywność powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia białka w próbce. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości 552 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

- R1** Wodorotlenek sodu: 400 mmol/L; winian potasowo-sodowy: 89 mmol/L; pH: 13.4
- SR** Wodorotlenek sodu: 400 mmol/L; winian potasowo-sodowy: 89 mmol/L; jodek potasu: 61 mmol/L; siarczan miedzi: 24.3 mmol/L; pH: 13.2

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H290

Może powodować korozję metali.

H315	Działa drażniąco na skórę.
H319	Działa drażniąco na oczy.
H411	Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P264	Po użyciu dokładnie umyć ręce.
P273	Unikać uwolnienia do środowiska.
P280	Należy nosić rękawice ochronne/ okulary/ zabezpieczenie twarzy.

W razie kontaktu:

P337 + P313	W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.
P390	Usunąć wyciek, aby zapobiec szkodom materialnym.
P391	Zebrać wyciek.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.
Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 15-25 °C	Do daty ważności na etykiecie cobas c pack
W analizatorze w temperaturze 10-15 °C	4 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzone i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na Li-heparynę lub K₃-EDTA.

Stężenie białka całkowitego jest od 0.4-0.8 g/dL niższe, gdy próbka jest pobierana od pacjenta przebywającego w pozycji leżącej, w porównaniu do pacjenta przebywającego w pozycji siedzącej.³

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbek, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność: ⁴	4 tyg. w temp. 4-8 °C
	6 dni w temp. 20-25 °C
	1 rok w temp. -20 °C

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A	552 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/52
Jednostka	g/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	90 µL	0 µL
Próbka	2 µL	28 µL
SR	32 µL	0 µL
Objętość całkowita	152 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s.
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec pierwotnego materiału referencyjnego SRM 927.

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm U plus, Precinorm Protein lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U plus, Precipath Protein lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: g/L × 0.1 = g/dL

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Surowica/osocze

Żółtaczką:⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 μmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 500 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 310 μmol/L lub 500 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Dekstran Brak istotnej interferencji do stężenia dekstranu wynoszącego 30 mg/mL.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{6,7}

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.⁸

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

2-120 g/L (0.2-12 g/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:5. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 5.

Dolna granica pomiarowa

Dolna granica pomiaru testu:
2 g/L (0.2 g/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbek zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 30).

Wartości oczekiwane

Wartości oczekiwane według Josephsona⁹

Dorośli 6.6-8.7 g/dL (66-87 g/L).

Wartości oczekiwane według Tietz'a¹⁰

Krew pępowinowa 4.8-8.0 g/dL

Wcześniejsi 3.6-6.0 g/dL

Noworodki 4.6-7.0 g/dL

1 tydzień 4.4-7.6 g/dL

7 mies. -1 rok 5.1-7.3 g/dL

1-2 lat 5.6-7.5 g/dL

> 3 lat 6.0-8.0 g/dL

Dorośli (ambulatoryjnie) 6.4-8.3 g/dL

Wartości oczekiwane

według Australijskiego Towarzystwa Biochemii Klinicznej¹¹

Dorośli 60-80 g/L (6.0-8.0 g/dL)

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 oznaczenie na dzień, przez 10 dni). Otrzymano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia g/L	OS g/L	WZ %
Surowica ludzka 1	55.6	0.4	0.7
Surowica ludzka 2	81.1	0.4	0.6
Precinorm U	65.2	0.3	0.5
Precipath U	48.4	0.5	0.7

Precyzja pośrednia	Średnia g/L	OS g/L	WZ %
Surowica ludzka 1	57.1	0.6	1.1
Surowica ludzka 2	81.9	0.6	0.7
Precinorm U	64.8	0.6	1.0
Precipath U	47.6	0.6	1.3

Porównanie metod

Wartości białka całkowitego dla surowicy ludzkiej otrzymane w analizatorze COBAS INTEGRA 700 za pomocą odczynnika COBAS INTEGRA Total Protein Gen.2 i aplikacji monochromatycznej TP2M (y) porównano z otrzymanymi za pomocą podobnego odczynnika i analizatora, ale przy użyciu aplikacji bichromatycznej TP2 (x) i do otrzymanych za pomocą podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x). Ilość próbek (n) = 65

Analizator COBAS INTEGRA 700 TP2 (bichromatyczny)

Passing/Bablok¹²

$$y = 0.970x - 0.450 \text{ g/L}$$

$$r = 0.952$$

$$OS \text{ (md 95)} = 0.078$$

Regresja liniowa

$$y = 0.971x - 0.412 \text{ g/L}$$

$$r = 0.999$$

$$Sy.x = 0.038$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 11.8 i 113 g/L (1.18 do 11.31 g/dL).

Analizator Roche/Hitachi 917

Passing/Bablok¹²

$$y = 0.964x + 0.107 \text{ g/L}$$

$$r = 0.964$$

$$OS \text{ (md 95)} = 0.093$$

Regresja liniowa

$$y = 0.967x + 0.067 \text{ g/L}$$

$$r = 0.999$$

$$Sy.x = 0.039$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 11.8 i 113 g/L (1.18 do 11.31 g/dL).

Literatura

- 1 Brobeck JR, ed. Physiological Basis of Medical Practice, 9th ed. Baltimore, MD: Wilkins and Wilkins 1973;4-7.
- 2 Weichselbaum TE. Amer J Clin Path 1946;16:40.
- 3 Koller A. Total serum protein. In: Kaplan LA, Pesce AJ, eds. Clinical Chemistry, theory, analysis, and correlation St. Louis: Mosby Company 1984;1316-1319.
- 4 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- 5 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 6 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.




- 7 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- 8 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- 9 Josephson B, Gyllenswärd C. The Development of the Protein Fractions and of Cholesterol Concentration in the Serum of Normal Infants and Children. *Scandinav J Clin Lab Investigation* 1957;9:29.
- 10 Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;518-523.
- 11 Tate JR, Sikaris KA, Jones GRD, et al. Harmonising adult and paediatric reference intervals in Australia and New Zealand: An evidence-based approach for establishing a first panel of chemistry analytes. *Clin Biochem Rev* 2014; Nov 35(4):213-35.
- 12 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole



Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
03333825 190	Total Protein Urine/CSF Gen.3 (150 testów)	ID systemowe 07 6763 8	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
03121305 122	C.f.a.s. PUC (5 x 1 mL)	ID systemowe 07 6755 7	
03121313 122	Precinorm PUC (4 x 3 mL)	ID systemowe 07 6756 5	
03121291 122	Precipath PUC (4 x 3 mL)	ID systemowe 07 6757 3	
20756350 322	NaCl Diluent 9 % (6 x 22 mL)	ID systemowe 07 5635 0	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test TPU3, ID testu 0-163 (moc)

Test TPC3, ID testu 0-263 (PMR)

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń stężenia całkowitego białka w moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym w systemach COBAS INTEGRA

Podsumowanie

Oznaczanie białka w moczu stosowane jest w diagnostyce i leczeniu chorób serca, nerek oraz w zaburzeniach pracy tarczycy, które charakteryzują się białkomoczem lub albuminurią.

Oznaczanie białka w PMR stosowane jest w diagnostyce i leczeniu takich schorzeń jak: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, nowotwory mózgu, infekcje centralnego układu nerwowego.¹

Mocz tworzony jest w procesie ultrafiltracji osocza poprzez kapilarną ścianę kłębków nerkowych. Białka o względnej masie cząsteczkowej > 40000 są prawie całkowicie zatrzymywane, podczas gdy substancje lżejsze z łatwością przedostają się do filtratu kłębkowego. Większość białek w PMR dyfunduje z osocza poprzez barierę krew-mózg. Podwyższone stężenie powodowane jest zwiększoną przepuszczalnością bariery krew-mózg lub wzmożoną miejscową syntezą immunoglobulin.

Stosowanie kwasu trichlorooctowego (TCA) lub sulfosalicylowego (SSA) w metodach turbidymetrycznych powoduje precipitację białek w zależności od ich wielkości; powstałe zmętnienie może być niestabilne i ulegać kląskowaniu. Odczynniki używane w metodach wiążących barwnik, jak np. błękit kumazyny i czerwien pirogalolowo-molibdenianowa reagują z białkami w zależności od ich budowy aminokwasowej, ale mogą pozostawiać plamy na szkle lub plastiku. W związku z ich mechanizmem reakcji, wszystkie metody - turbidymetryczna i kolorymetryczna wykazują różną czułość w stosunku do różnych białek, a w szczególności do fragmentów białek takich jak białka Bence Jonesa² oraz małych cząstek, jak np. α1-mikroglobulina.

Test Total Protein Urine/CSF Gen.3 firmy Roche Diagnostics oparty jest na metodzie opisanej przez Iwata i Nishikaze,³ zmodyfikowanej następnie przez Luxtona, Patela, Keira i Thompsona.⁴ W metodzie tej chlorek benzetonium reaguje z białkiem w środowisku zasadowym, dając zmętnienie bardziej stabilne i równomierniej rozproszone niż zmętnienie w metodach SSA lub TCA. Niniejszy test wykazuje odzysk γ-globulin zmniejszony o około 30 % w stosunku do albumin,⁵ oraz nie wykazuje interferencji ze strony jonów magnezu w związku z dodatkiem EDTA.

Zasada pomiaru

Metoda turbidymetryczna

Próbka podlega wstępnej inkubacji w zasadowym roztworze z dodatkiem EDTA, który powoduje denaturację białek oraz wyklucza interferencję ze strony jonów magnezu. Następnie dodawany jest chlorek benzetonium, który powoduje zmętnienie odczytywane przy długości fali 512 nm.

Odczynniki - roztwory robocze**R1** Wodorotlenek sodu: 677 mmol/L; EDTA-Na: 74 mmol/L**SR** Chlorek benzetoniny: 32 mmol/L

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:
Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Niebezpieczeństwo**

H290 Może powodować korozję metali.

H314 Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

P280 Należy nosić rękawice ochronne/ odzież ochronną/ okulary/zabezpieczenie twarzy/ zabezpieczenie słuchu.

W razie kontaktu:

P301 + P330 W PRZYPADKU POŁKNIĘCIA: Wypluć usta. NIE + P331 wywoływać wymiotów.

P303 + P361 JEŚLI NA SKÓRĘ (lub włosy): Natychmiast zdjąć zanieczyszczoną odzież. Spłukać ręce wodą. + P353

P304 + P340 W PRZYPADKU WDYCHANIA: Osobę zatrutą należy wyprowadzić na świeże powietrze i ułatwić jej oddychanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUĆ lub z lekarzem. + P310

P305 + P351 JEŚLI ZANIECZYSZCZENIE DOTYCZY OCZU: Ostrożnie przemywać wodą przez kilka minut. Jeśli obecne i można to wykonać, wyjąć soczewki kontaktowe. Kontynuować przemywanie. Natychmiast skontaktować się z CENTRUM ZATRUĆ lub z lekarzem.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.
Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 15-25 °C Do daty ważności na etykiecie **cobas c** pack

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzone i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej:

Mocz: Oznaczenia należy wykonywać w próbkach moczu przypadkowego lub z 24. godz. zbiórki. Nie stosować konserwantów. W trakcie zbiórki materiał należy przechowywać w lodówce.

Płyn Mózgowo-Rdzeniowy (PMR): Nie wymaga szczególnych dodatków. Obecność krwi w próbkach PMR unieważnia wartości oznaczeń białka.¹

Próbki do oznaczeń białka w moczu/PMR należy pobierać przed lub co najmniej 24 godziny po podaniu fluoresceiny.⁶

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Oznaczenie nieodwirowanych próbek może dać zawyżone wyniki.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność⁷

Mocz:	1 dzień w temp. 15-25 °C
	7 dni w temp. 2-8 °C
	1 mies. w temp. (-15)-(-25) °C
PMR:	1 dzień w temp. 15-25 °C
	6 dni w temp. 2-8 °C
	> 1 rok w temp. (-15)-(-25) °C

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

NaCl Diluent 9 %, nr kat. 20756350322, ID systemowe 07 5635 0 do automatycznego późniejszego rozcieńczania próbki i rozcieńczeń seryjnych kalibratora. NaCl Diluent 9 % należy umieścić na wcześniej zdefiniowanej pozycji na odpowiednim statywie. W analizatorze pozostaje stabilny przez następne 4 tygodnie.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla moczu i PMR

Definicja testu

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-R
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A	512 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/40
Jednostka	mg/L

Parametry pipetowania

R1	100 µL	Rozcieńczalnik (H ₂ O)
Próbka	10 µL	15 µL
SR	40 µL	
Objętość całkowita	165 µL	

Kalibracja

Kalibrator	C.f.a.s. PUC
Tryb kalibracji	logit/log 4
Współczynniki rozcieńczenia kalibratora	1:1, 1:4, 1:8, 1:20, 1:40, i 0 mg/L, automatycznie wykonywane przez analizator
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej kasety cobas c pack oraz co 43 dni, jak również zgodnie z procedurami kontroli jakości.

Należy wprowadzić swoją dla danej serii wartość białka całkowitego (mocz i/lub PMR) z nierozcieńczonego kalibratora, zgodnie z wartością podaną w ulotce kalibratora C.f.a.s. PUC.

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec metody wewnętrznej zgodnej z NIST.

Kontrola jakości

Zakresy referencyjne	Precinorm PUC
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath PUC
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: mg/L × 0.1 = mg/dL

Aby wyliczyć 24. godzinne wydzielanie białka w moczu:
mg/L × objętość całkowita (ilość litrów na 24 godz.) = mg/dzień

Ograniczenia - substancje interferujące**Mocz**

Kryterium: Odzysk w granicach $\pm 10\%$ wartości początkowej.

Żółtaczka: Brak istotnej interferencji do stężenia bilirubiny związanej 599 $\mu\text{mol/L}$ lub 35 mg/dL.

Hemoliza: Hemoglobina powoduje interferencję.⁸

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.⁹ Wyjątki: Lewodopa, metyldopa i cefoksytyna w stężeniach terapeutycznych interferują w teście (falszywie wysokie wyniki oznaczeń białka).

Próbki pacjentów zawierające > 6.4 g/L związków organicznych jodyny pochodzących ze środka kontrastowego (np. Hexabrix) mogą dawać wyniki fałszywie podwyższone.

Wysokie stężenie kwasu homogentyzynowego można spotkać w moczu pacjentów chorych na rzadko spotykaną chorobę genetyczną alkaptonurii.¹⁰ Kwas homogentyzynowy w moczu w stężeniu > 1.2 mmol/L może powodować uzyskanie fałszywych wyników.

Podawanie osoczopochodnych preparatów krwiozastępczych z zawartością żelatyny może spowodować wzrost wartości białka w moczu.

Nie występuje efekt nadmiaru antygenu przy stężeniach białka do 100 g/L.

W bardzo rzadkich przypadkach gammapatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹¹

Wykazano, że następujące substancje nie wywołują znaczącej interferencji po dodaniu do puli normalnego lub patologicznego moczu ludzkiego:

Chlorek amonu	187 mmol/L	(10 g/L)
Cytrynian	10 mmol/L	(190 mg/dL)
Kreatynina	53 mmol/L	(6 g/L)
Glukoza	194 mmol/L	(35 g/L)
Magnez	75 mmol/L	(1.8 g/L)
Szczawiany	10 mmol/L	(90 mg/dL)
Fosforan	39 mmol/L	(1.2 g/L)
Kwas moczowy	5 mmol/L	(85 mg/dL)

Kryterium: Odzysk w $\pm 10\%$ wartości początkowej przy stężeniu białka całkowitego 120 mg/L (12 mg/dL; 0.12 g/L).

Mocznik: Brak istotnej interferencji do stężenia mocznika wynoszącego 1300 mmol/L (7809 mg/dL).

PMR

Kryterium: Odzysk w $\pm 10\%$ wartości początkowej przy stężeniu białka całkowitego 450 mg/L.

Ditaurobilirubina: Brak istotnej interferencji do stężenia ditaurobilirubiny wynoszącego około 255 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL).

Hemoliza: Hemoglobina powoduje interferencję.⁸

Próbki o krańcowo wysokim stężeniu, znacznie poza zakresem pomiarowym mogą dać fałszywie niski wynik.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Zaprogramowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy (mocz i PMR)**

40-2000 mg/L (4-200 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:3. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Ponów są automatycznie mnożone przez współczynnik 3.

Dolna granica pomiarowa

Dolna granica pomiaru testu:

40 mg/L (4 mg/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczonej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbek zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 21).

Wartości oczekiwane

Mocz:¹² 24 godz.: < 140 mg/24 h*
przypadkowy: < 150 mg/L*

*wartości uzyskane z odwirowanych próbek

PMR:

wartości oczekiwane wg. Tietza:¹³ 150-450 mg/L (15-45 mg/dL)

wartości oczekiwane wg. Thomasa:¹⁴ 200-400 mg/L (20-40 mg/dL)

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 oznaczenie na dzień, przez 21 dni). Uzyskano następujące wyniki:

Mocz

<i>Powtarzalność</i>	<i>Średnia mg/L</i>	<i>OS mg/L</i>	<i>WZ %</i>
Precinorm PUC	245	1	0.5
Precipath PUC	789	3	0.3

<i>Precyzja pośrednia</i>	<i>Średnia mg/L</i>	<i>OS mg/L</i>	<i>WZ %</i>
Precinorm PUC	329	3	0.9
Precipath PUC	792	3	0.4

PMR

<i>Powtarzalność</i>	<i>Średnia mg/L</i>	<i>OS mg/L</i>	<i>WZ %</i>
Precinorm PUC	329	2	0.6
Precipath PUC	789	3	0.3

<i>Precyzja pośrednia</i>	<i>Średnia mg/L</i>	<i>OS mg/L</i>	<i>WZ %</i>
Precinorm PUC	329	3	0.9
Precipath PUC	792	3	0.4

Porównanie metod**Mocz**

Wartości białka całkowitego w moczu ludzkim uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 800 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Total Protein Urine/CSF Gen. 3 (y) porównano z wartościami oznaczonymi przy pomocy podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x)

oraz przy pomocy odczynnika poprzedniej generacji (TPU-C) w analizatorze COBAS INTEGRA 800 (x).

Analizator Roche/Hitachi 917

Ilość próbek (n) = 113

Passing/Bablok¹⁵

$$y = 0.981x + 6.61 \text{ mg/L}$$

$$r = 0.923$$

$$OS (\text{md } 95) = 56.4$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 40 i 1788 mg/L (4.0 i 178.8 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 800

Ilość próbek (n) = 137

Passing/Bablok¹⁵

$$y = 0.872x + 22.6 \text{ mg/L}$$

$$r = 0.762$$

$$OS (\text{md } 95) = 87.9$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 14 i 1675 mg/L (1.4 i 167.5 mg/dL).

PMR

Wartości białka całkowitego w PMR ludzkim uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 800 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Total Protein Urine/CSF Gen. 3 (y) porównano z wartościami oznaczonymi przy pomocy podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi MODULAR P (x) oraz przy pomocy odczynnika poprzedniej generacji (TPU-C) w analizatorze COBAS INTEGRA 800 (x).

Analizator Roche/Hitachi MODULAR P

Ilość próbek (n) = 28

Passing/Bablok¹⁵

$$y = 0.976x + 1.23 \text{ mg/L}$$

$$r = 0.979$$

$$OS (\text{md } 95) = 13.3$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 43 i 952 mg/L (4.3 i 95.2 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 800

Ilość próbek (n) = 24

Passing/Bablok¹⁵

$$y = 0.87x + 1.35 \text{ mg/L}$$

$$r = 0.935$$

$$OS (\text{md } 95) = 28.1$$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 171 i 1296 mg/L (17.1 i 129.6 mg/dL).

Literatura

- 1 Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1987:336,339-341.
- 2 Boege F. Bence Jones. Proteine. J Lab Med 1999;23:477-482.
- 3 Iwata J, Nishikaze O. New micro-turbidimetric method for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. Clin Chem 1979;25(7):1317-1319.
- 4 Luxton RW, Patel P, Keir G, et al. A micro-method for measuring total protein in cerebrospinal fluid by using benzethonium chloride in microtiter plate wells. Clin Chem 1989;35(8):1731-1734.
- 5 Hohnadel DC, Koller A. Urine protein total. In: Pesce AJ, Kaplan LA, editors. Methods in Clinical Chemistry, St. Louis: The C.W. Mosby Co., 1987:35-45.
- 6 Koumantakis G. Fluorescein Interference with Urinary Creatinine and Protein Measurements. Clin Chem 1991;37/10:1799.
- 7 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.

- 8 Yilmaz FM, Yücel D. Effect of Addition of Hemolysate on Urine and Cerebrospinal Fluid Assays for Protein. Clin Chem 2006;52:152-153.
- 9 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 10 Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, et al. Natural History of Alkaptonuria. N Engl J Med 2002;347(26):2111-2121.
- 11 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 12 Junge W, Wilke B, Halabi A, et al. Reference Intervals for Total Protein in Collected and Random Urine using the Benzethonium Chloride Method [Abstract]. Clin Chem 2006;52:157.
- 13 Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1995:520.
- 14 Thomas L, ed. Labor und Diagnose. 6th ed.: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH Frankfurt/Main 2005:930-934.
- 15 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

 CONTENT

Zawartość zestawu



Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu

 GTIN

Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane odczynniki cobas c pack
20767107 322	Triglycerides (250 testów)	ID systemowe 07 6710 7	COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
10171743 122	Precinorm U (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7997 0	
10171735 122	Precinorm U (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7997 0	
10171778 122	Precipath U (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7998 9	
10171760 122	Precipath U (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7998 9	
10781827 122	Precinorm L (4 x 3 mL)	ID systemowe 07 9026 5	
11285874 122	Precipath L (4 x 3 mL)	ID systemowe 07 9500 3	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test TRIGL, test ID 0-010

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń stężenia triglicerydów w ludzkiej surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5,6}

Triglicerydy są estrami glicerolu z 3 długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Częściowo syntezowane są w wątrobie a częściowo przyswajane z pokarmem.

Oznaczenie triglicerydów stosowane jest w rozpoznawaniu i leczeniu cukrzycy, nerczycy, zastoju żółci, zaburzeń metabolizmu lipidów oraz licznych schorzeń endokrynologicznych.

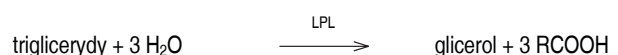
Test enzymatyczny do oznaczania triglicerydów opisany przez Eggsteina i Kreutza wymagał zmydlania wodorotlenkiem potasu. Podejmowano wiele prób zastąpienia metody zmydlania zasadowego metodą hydrolizy

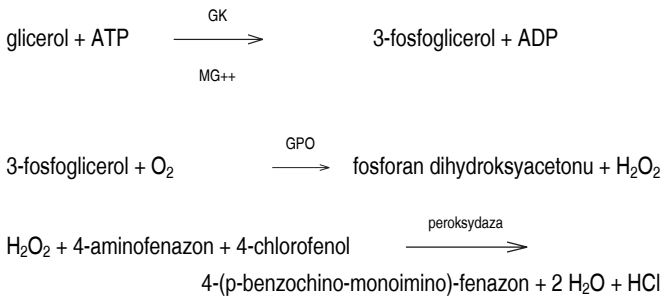
enzymatycznej z lipazą. Bucolo i David przeprowadzili próby z mieszaną lipazą/proteazą. Wahlefeld do hydrolizy zastosował esterazę wątrobową w połączeniu ze szczególnie efektywną lipazą z *Rhizopus arrhizus*.

Metoda niniejsza oparta jest na pracach Wahlefelda, który w celu uzyskania pełnej hydrolizy triglicerydów do glicerolu, zastosował lipazę lipoproteinową z mikroorganizmów, a następnie utlenianie do fosforanu dihydroksyacetonu i nadtlenu wodoru. Uzyskany nadtlenuk wodoru reaguje z 4-aminofenazonem i 4-chlorofenolem przy udziale peroksydazy, tworząc czerwony związek barwny (reakcja punktu końcowego Trinderera). Intensywność powstałego czerwonego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia triglicerydów i może być zmierzona fotometrycznie.

Zasada pomiaru⁶

Enzymatyczna metoda kolorymetryczna.



**Odczynniki - roztwory robocze**

R Bufor PIPES: 50 mmol/L, pH 6.8; Mg²⁺: 40 mmol/L; cholan sodu: 0.20 mmol/L; ATP: ≥ 1.4 mmol/L; 4-aminofenazon: ≥ 0.13 mmol/L; 4-chlorofenol: 4.7 mmol/L; LPL (mikroorg.): ≥ 83 μkat/L; GK (mikroorg.): ≥ 3 μkat/L; GPO (mikroorg.): ≥ 41 μkat/L; POD (chrzan): ≥ 1.6 μkat/L; konserwant, stabilizatory

R znajduje się w pozycji B.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA: 1-800-428-2336

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C Do daty ważności na etykiecie **cobas c pack**

System COBAS INTEGRA 400 plus

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 8 tyg.

System COBAS INTEGRA 800

W analizatorze w temp. 8 °C 8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Krwi pobranej na heparynę litową i na EDTA

Ilość materiału do próbek z EDTA należy pobrać zgodnie z zaleceniami producenta. Mniejsza objętość krwi w próbkach (mniej niż 1/2) może mieć negatywny wpływ na wynik oznaczenia.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Trwałość w surowicy: 2 dni w temp. 20-25 °C⁷
10 dni w temp. 4 °C⁸
3 mies. w temp. -20 °C⁹
kilka lat w temp. -70 °C⁹

Stabilność w osoczu: 2 dni w temp. 20-25 °C⁷
15 dni w temp. 4 °C¹⁰
3 mies. w temp. -20 °C⁹
kilka lat w temp. -70 °C⁹

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu COBAS INTEGRA 400 plus**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R-S
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	512/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	17/42
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
--	--	-----------------------------------

R	120 μL	
Próbka	2 μL	28 μL
Całkowita objętość	150 μL	

Definicja testu COBAS INTEGRA 800

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R-S
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	512/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	17/60

Jednostka mmol/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R	120 µL	
Próbka	2 µL	28 µL
Całkowita objętość	150 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec metody ID-MS^{a)}.

a) Isotope Dilution Mass Spectrometry

Kontrola jakości

Zakresy referencyjne	Precinorm U, Precinorm U plus, Precinorm L lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U, Precipath U plus, Precipath L lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizatory COBAS INTEGRA automatycznie obliczają stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help (analizatory COBAS INTEGRA 400 plus/800).

Współczynnik przeliczeniowy: mmol/L × 88.5 = mg/dL

Uwaga

Jeżeli uwzględniony ma być również wolny glicerol, od stężenia triglicerydów pacjenta należy odjąć 10 mg/dL (0.11 mmol/L).⁹

Ograniczenia - substancje interferujące

Endogeny niezestryfikowany glicerol obecny w próbce może fałszywie zawyżyć wyniki trójglicerydów w osoczu.

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Żółtaczką:¹¹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 5 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przeciętne stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 86 µmol/L lub 5 mg/dL).

Hemoliza:¹¹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 600 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 373 µmol/L lub 600 mg/dL).

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{12,13} Wyjątki: Dobecylan wapnia, L-α-metylodopa, lewodopa i fenylobutazon mogą powodować sztuczne zniżenie wyników oznaczeń triglicerydów. Dicynone (etamsylat) w stężeniu terapeutycznym może prowadzić do uzyskania wyników fałszywie niskich.¹⁴

Fizjologiczne stężenia kwasu askorbinowego nie interferują z testem. Poziom kwasu askorbinowego wyższy niż 114 µmol/L (2 mg/dL) powoduje znaczne obniżenie mierzonego poziomu triglicerydów.

Zatrucia paracetamolem leczy się zazwyczaj podając N-Acetylcysteinę. N-Acetylcysteina w stężeniu osoczym ponad 333 mg/L oraz metabolit paracetamolu N-acetylo-p-benzochinolina (NAPQI) mogą niezależnie prowadzić do uzyskania fałszywie niskich wyników.

Nakłucie żyły należy przeprowadzić przed podaniem metamizolu. Nakłucie żyły wykonane bezpośrednio w trakcie lub po zakończeniu podawania metamizolu może doprowadzić do uzyskania wyników fałszywie niskich. Znaczące interferencje mogą wystąpić w wypadku, gdy stężenie osocze metamizolu będzie powyżej 0.05 mg/mL.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹⁵

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

0.1-10 mmol/L (8.85-885 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiaru

Dolna granica pomiaru testu:

0.1 mmol/L (8.85 mg/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 30).

Wartości oczekiwane

Według NCEP¹⁶

Zakres prawidłowy: < 1.70 mmol/L (< 150 mg/dL)

Interpretacja kliniczna zgodnie z zaleceniami Europejskiego Stowarzyszenia Miażdżycowego (European Atherosclerosis Society):¹⁷

	mmol/L	mg/dL	Metaboliczne zaburzenia lipidowe
Cholesterol	< 5.18	< 200	Brak
Triglicerydy	< 2.26	< 200	
Cholesterol	5.22-7.77	200-300	Tak, jeżeli cholesterol HDL < 0.9 mmol/L (< 35 mg/dL)
Cholesterol	> 7.77	> 300	Tak
Triglicerydy	> 2.26	> 200	

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności i precyzji pośredniej (2 próbki w oznaczeniu, 2 ozn. na dzień, przez 20 dni). Uzyskano następujące wyniki:

	Poziom 1	Poziom 2
Wart. śr.	0.97 mmol/L (85.9 mg/dL)	1.63 mmol/L (144 mg/dL)
Powtarzalność WZ	1.6 %	1.6 %
Wartość średnia precyzji WZ	1.9 %	1.9 %

Porównanie metod

Porównano wyniki oznaczeń stężenia triglicerydów w surowicy i osoczu przy użyciu analizatora COBAS INTEGRA 700 i kasety COBAS INTEGRA Triglycerides (TRIGL) (y), z oznaczeniami wykonanymi przy użyciu dostępnych na rynku odczynników do oznaczania triglicerydów w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (COBAS INTEGRA TRIG) (x) lub w innych analizatorach chemii klinicznej (x). Próbki oznaczano podwójnie. Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach.

Stężenia próbek mieściły się w granicach 0.53 i 7.0 mmol/L (46.9 i 620 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 700		
Ilość pobranego materiału	(n)	222
Współczynnik korelacji	(r)	0.998
	(r _s)	0.994
Regresja liniowa		y = 1.038x - 0.065 mmol/L
Passing/Bablok ¹⁸		y = 1.013x - 0.030 mmol/L
Inny analizator		
Ilość pobranego materiału	(n)	200
Współczynnik korelacji	(r)	0.998
	(r _s)	0.996
Regresja liniowa		y = 1.002x + 0.039 mmol/L
Passing/Bablok ¹⁸		y = 1.012x + 0.007 mmol/L

Literatura

- Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer Verlag 1995.
- Eggstein M, Kreutz FH. A new determination of the neutral fats in blood serum and tissue. I. Principles, procedure, and discussion of the method. Klin Wschr 1966;44(5):262-267.
- Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem 1973;19(5):476-482.
- Wahlefeld AW, Bergmeyer HU, eds. Methods of Enzymatic Analysis. 2nd English ed. New York, NY: Academic Press Inc 1974;1831.
- Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem 1969;6:24-27.
- Siedel J, Schmuck R, Staepels J, et al. Long term stable, liquid ready-to-use monoreagent for the enzymatic assay of serum or plasma triglycerides (GPO-PAP method). AACC Meeting Abstract 34. Clin Chem 1993;39:1127.
- Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- Evans K, Mitcheson J, Laker M. Effect of Storage at 4 °C and -20 °C on Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Concentrations. Clin Chem. 1995;41:392-396.

- Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;610-611.
- Kronenberg F, Lobentanz EM, König P, et al. Effect of sample storage on the measurement of lipoprotein[a], apolipoproteins B and A-IV, total and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides. J Lipid Res. 1994 Jul;35(7):1318-28.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Dastych M, Wiewiorka O, Benovska M. Ethamsylate (Dicynone) Interference in Determination of Serum Creatinine, Uric Acid, Triglycerides, and Cholesterol in Assays Involving the Trinder Reaction; In Vivo and In Vitro. Clin Lab 2014;60:1373-1376.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Public Health Service, NIH Publication No. 01-3305, May 2001.
- Study Group, European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 1987;8:77-88.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT

Zawartość zestawu



Objętość po rekonstrukcji lub wymieszaniu

GTIN

Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim

www.roche.com

+800 5505 6606



Dystrybucka w USA:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN

US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF	CONTENT	ID systemowe	Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
03183807 190	Uric Acid ver.2 (400 testów)	ID systemowe 07 6615 1	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test UA2, test ID 0-615 (surowica, osocze)
Test UAU2, ID testu 0-515 (moczu)

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń stężenia kwasu moczowego w surowicy, osoczu i moczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14}

Kwas moczowy jest końcowym produktem przemian zasad purynowych. Oznaczenia stężenia kwasu moczowego stosowane są w diagnostyce i leczeniu wielu schorzeń nerek i zaburzeń metabolicznych, takich jak niewydolność nerek, artretyzm, białaczka, łuszczyca, niedożywienie oraz w innych stanach wyniszczenia, a także w trakcie leczenia cytostatykami.

Utlenianie kwasu moczowego stanowi podstawę dla dwóch różnych metod ilościowego oznaczania stężenia tego metabolitu. Jedną z nich wykorzystuje redukcję w środowisku alkalicznym kwasu fosfowolframowego do błękitu wolframowego, którego stężenie jest mierzone fotometrycznie. Jednakże metoda ta jest podatna na wpływ leków i środków o właściwościach redukcyjnych innych niż kwas moczowy.

Druga metoda opisana przez Praetorius`a i Poulson`a wykorzystuje enzym urykazę do utlenienia kwasu moczowego. W metodzie tej wyeliminowano wpływ czynników stale związanych z utlenianiem chemicznym. Urykaza może być stosowana w metodach wymagających pomiaru zużycia kwasu moczowego przy pomocy UV lub też w połączeniu z innymi enzymami w celu uzyskania kolorymetrycznego pomiaru.

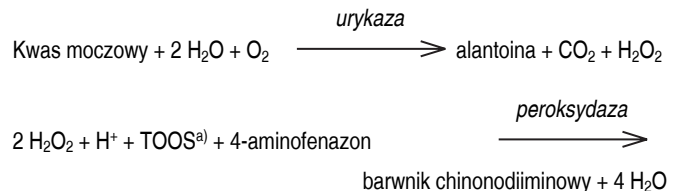
Inną metodą jest metoda kolorymetryczna opisana przez Town`a i wsp. Próbkę jest wstępnie inkubowana z mieszaniną odczynników zawierającą oksydazę askorbinianową i system oczyszczający. Jest ważne, aby kwas askorbinowy obecny w badanej próbce był eliminowany w reakcji wstępnej. Wyklucza to jego wpływ na późniejszą reakcję wskaźnikową z POD. Dodanie odczynnika startowego rozpoczyna reakcję utlenienia kwasu moczowego przez urykazę.

Test Roche jest niewielką modyfikacją metody opisanej powyżej. W reakcji tej nadtlenuk wodoru reaguje w obecności peroksydazy (POD), TOOS i 4-aminofenazonu tworząc czerwony barwnik chinoinimę. Natężenie zabarwienia jest wprost proporcjonalne do stężenia kwasu moczowego i jest mierzone fotometrycznie.

Zasada pomiaru

Enzymatyczna metoda kolorymetryczna.

Urykaza rozszczepia kwas moczowy, tworząc alantoinę oraz nadtlenuk wodoru.



a) N-etylo-N-(2-hydroksy-3-sulfopropylo)-3-metyloaniilina

Intensywność zabarwienia utworzonego chinonodiiiminowego jest wprost proporcjonalna do stężenia kwasu moczowego w próbce i jest oznaczana przez pomiar przyrostu absorbancji przy długości fali 552 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Bufor fosforanowy: 0.05 mol/L, pH 7.8; TOOS: 7 mmol/L; eter alkilowy glikolu polietylenowego: 4.8 %; oksydaza askorbinianowa (EC 1.10.3.3; kukinia) ≥ 83.5 μkat/L (25 °C); stabilizatory; konserwant

SR Bufor fosforanowy: 0.1 mol/L, pH 7.8; heksacyjanożelazyn potasu (II): 0.3 mmol/L; 4-aminofenazon \geq 3 mmol/L; urykaza (EC 1.7.3.3; *Arthrobacter protophormiae*) \geq 83.4 μ kat/L (25 °C); peroksydaza (POD) (EC 1.11.1.7; chrzan) \geq 50 μ kat/L (25 °C); stabilizatory; konserwant

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:
Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H319 Działa drażniąco na oczy.

H411 Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Zapobieganie:

P264 Po użyciu dokładnie umyć ręce.

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

P280 Należy nosić osłonę na oczy/twarz.

W razie kontaktu:

P337 + P313 W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P391 Zebrać wyciek.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590; USA: 1-800-428-2336

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C Do daty ważności na etykiecie **cobas c pack**

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 12 tyg.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę (Li-, Na-, NH₄⁺) lub osocze krwi pobranej na EDTA (K₂⁻, K₃⁻).

Wartości uzyskane w próbkach osocza krwi pobranych na EDTA są około 8 % niższe od wartości uzyskanych w surowicy.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Mocz: Kwas moczowy w próbce moczu należy oznaczać w jak najkrótszym czasie. Nie zamrażać. Aby nie dopuścić do wytrącania się moczanów w próbkach moczu, należy dodać roztworu wodorotlenku sodu, w celu utrzymania środowiska zasadowego przechowywanej próbki (pH > 8.0). Aby uzyskać trwałość kwasu moczowego, przed pobraniem próbki należy do pojemnika dodać NaOH.

Próbki moczu są wstępnie automatycznie rozcieńczane wodą przez analizator w stosunku 1:11 (1+10).

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencji.

Stabilność w *surowicy/osoczu*:¹⁵ 7 dni w temp. 4-8 °C
3 dni w temp. 20-25 °C
6 mies. w temp. -20 °C

Stabilność w *moczu*:¹⁵ 4 dni w temp. 20-25 °C
(po dodaniu NaOH):

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy, osocza i moczu

Definicja testu

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	552/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/39
Jednostka	μ mol/L
<i>Surowica, osocze</i>	
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
<i>Mocz</i>	
Rodzaj reakcji	D-R1-S-SR
Współczynnik rozcieńczenia wstępnego	11

Parametry pipetowania

<i>Surowica, osocze, moc</i>		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	72 µL	
Próbka	3 µL	45 µL
SR	14 µL	
Objętość całkowita	134 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Po zmianie zestawu cobas c pack, co każde 6 tyg. oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec ID-MS.

Kontrola jakości

Kontrola jakości <i>surowica, osocze</i>	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1 Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Kontrola jakości <i>moc</i>	W celu rutynowej kontroli jakości zaleca się ilościowe kontrole dla moczu.
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: µmol/L × 0.0168 = mg/dL

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Surowica, osocze

Żółtaczka:¹⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 39 dla bilirubiny związanej, a 33 dla bilirubiny niezwiązanej (przybliżone stężenie bilirubiny związanej: 667 µmol/L lub 39 mg/dL; przybliżone stężenie bilirubiny niezwiązanej: 564 µmol/L lub 33 mg/dL).

Hemoliza:¹⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 621 µmol/L lub 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Kwas askorbinowy: Brak istotnej interferencji do poziomu kwasu askorbinowego 1.7 mmol/L (30 mg/dL).

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{17,18} Wyjątki: Dobecylan wapnia (np. Dexium) w stężeniach terapeutycznych interferuje w teście (fałszywie zaniżając wyniki oznaczeń kwasu moczowego). Dicynone (etamsylat) w stężeniu terapeutycznym może prowadzić do uzyskania wyników fałszywie niskich.¹⁹

Zatrucia paracetamolem leczy się zazwyczaj podając N-Acetylocysteinę. N-acetylocysteina użyta w stężeniu terapeutycznym jako antidotum oraz metabolit paracetamolu N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPQI) mogą niezależnie prowadzić do uzyskania fałszywie niskich wyników.

Nakłucie żyły należy przeprowadzić przed podaniem metamizolu. Nakłucie żyły wykonane bezpośrednio w trakcie lub po zakończeniu podawania metamizolu może doprowadzić do uzyskania wyników fałszywie niskich.

Urykaza reaguje swoiście z kwasem moczowym. Inne pochodne purynowe mogą hamować reakcję z kwasem moczowym.

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiarodajne.²⁰

Mocz

Kwas askorbinowy: Brak istotnej interferencji do poziomu kwasu askorbinowego 1.7 mmol/L (30 mg/dL).

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.¹⁸ Wyjątki: Lewodopa i metyldopa w stężeniach terapeutycznych powodują sztucznie zaniżone wyniki kwasu moczowego). Dicynone (etamsylat) w stężeniu terapeutycznym może prowadzić do uzyskania wyników fałszywie niskich.

Paracetamol, acetylocysteina i metamizol metabolizowane są szybko. W związku z tym interferencje ze strony tych związków są mało prawdopodobne, ale nie można ich wykluczyć.

Wysokie stężenie kwasu homogenizytnowego prowadzi do uzyskania za fałszowanych wyników.

Kryterium: Odzysk w ± 10 % wartości początkowej przy stężeniu kwasu moczowego 5475 µmol/L (92 mg/dL).

Mocznik: Brak istotnej interferencji do stężenia mocznika wynoszącego 2100 mmol/L (12612 mg/dL).

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy*****Surowica/osocze***

11.9-1500 µmol/L (0.20-25 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Mocz

131-16000 µmol/L (2.20-269 mg/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Ponów wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiaru***Surowica/osocze***

Dolna granica pomiaru testu:

11.9 µmol/L (0.20 mg/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako

3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 21).

Mocz

Dolna granica pomiaru testu:
131 µmol/L (2.20 mg/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 21).

Wartości oczekiwane*Surowica, osocze*²¹

Mężczyźni	202.3-416.5 µmol/L	(3.4-7.0 mg/dL)
Kobiety	142.8-339.2 µmol/L	(2.4-5.7 mg/dL)

Mocz (zakres referencyjny wg Kriega i Colombo)

1. mocz poranny ²²	2200-5475 µmol/L	(37-92 mg/dL)
Mocz z 24 godz. zbiórki ²³	1200-5900 µmol/dzień	(200-1000 mg/dzień)
w odniesieniu do	773-3986 µmol/L ^{b)}	(13-67 mg/dL)

b) wyliczone z objętości moczu wynoszącej 1.5 L/24 godz.

*Mocz (zakres referencyjny wg Tietza)*²⁴

Przeciętna dieta 250-750 mg/24 godz.

Dieta niskopurynowa

Mężczyźni	< 480 mg/24 godz.
Kobiety	< 400 mg/24 godz.

Dieta wysokopurynowa < 1000 mg/24 godz.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 21 dni). Uzyskano następujące wyniki:

Surowica, osocze

Powtarzalność	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	257 µmol/L (4.32 mg/dL)	634 µmol/L (10.7 mg/dL)
WZ	1.1 %	1.0 %

Precyzja pośrednia	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	259 µmol/L (4.35 mg/dL)	658 µmol/L (11.1 mg/dL)
WZ	1.8 %	1.9 %

Mocz

Powtarzalność	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	807 µmol/L (13.6 mg/dL)	1506 µmol/L (25.3 mg/dL)
WZ	1.0 %	0.9 %

Precyzja pośrednia	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	728 µmol/L (12.2 mg/dL)	1381 µmol/L (23.2 mg/dL)

Precyzja pośrednia	Poziom 1	Poziom 2
Wartość średnia precyzji WZ	1.7 %	1.6 %

Porównanie metod

Wartości kwasu moczowego w surowicy, osoczu i moczu ludzkim uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 700 i z użyciem kasety COBAS INTEGRA Uric Acid ver.2 (UA2) (y) porównano z wartościami uzyskanymi przy pomocy podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x) oraz przy pomocy poprzedniego odczynnika (UA) w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x).

Surowica, osocze

Analizator Roche/Hitachi 917	Ilość próbek (n) = 55
Passing/Bablok ²⁵	Regresja liniowa
$y = 0.978x + 5.95 \mu\text{mol/L}$	$y = 0.962x + 10.7 \mu\text{mol/L}$
$r = 0.990$	$r = 1.00$
OS (md 95) = 20.5	Sy.x = 8.32

Stężenia próbek mieściły się w granicach 57 i 1548 µmol/L (0.958 i 26.0 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 700 Ilość próbek (n) = 43

Passing/Bablok ²⁵	Regresja liniowa
$y = 0.998x + 2.28 \mu\text{mol/L}$	$y = 0.989x + 3.96 \mu\text{mol/L}$
$r = 0.979$	$r = 1.00$
OS (md 95) = 6.14	Sy.x = 3.83

Stężenia próbek mieściły się w granicach 56 i 875 µmol/L (0.941 i 14.7 mg/dL).

Mocz

Analizator Roche/Hitachi 917	Ilość próbek (n) = 89
Passing/Bablok ²⁵	Regresja liniowa
$y = 0.960x - 0.339 \mu\text{mol/L}$	$y = 0.959x + 9.68 \mu\text{mol/L}$
$r = 0.968$	$r = 0.998$
OS (md 95) = 100.2	Sy.x = 46.9

Stężenia próbek mieściły się w granicach 45 i 3978 µmol/L (0.756 i 66.8 mg/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 700 Ilość próbek (n) = 54

Passing/Bablok ²⁵	Regresja liniowa
$y = 0.979x - 19.1 \mu\text{mol/L}$	$y = 0.977x - 19.3 \mu\text{mol/L}$
$r = 0.983$	$r = 1.00$
OS (md 95) = 34.9	Sy.x = 20.8

Stężenia próbek mieściły się w granicach 91 i 3802 µmol/L (1.53 i 63.9 mg/dL).

Literatura

- Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer Verlag 1995.
- Keller H, ed. Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis, 2nd ed. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1991.
- Rice EW, Gorgan BS. Clin Chem 1962;8:181.
- Kageyama N. A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system Clin Chim Acta 1971;31:421-426.
- DiGiorgio J, Henry RJ, et al. eds. Clinical Chemistry: Principles and Technics. 2nd ed. New York, NY: Harper and Row 1974:532.
- Kaiser E, et al. Wiener Klin Wschr 1972;84:217.
- Kim EK, Waddell LD, Sunderland MLE, et al. Observations on Diagnostic Kits for the Determination of Uric Acid. Clin Biochem 1971;4:279-286.

- 8 Elking SM, Kabat HF. Am Soc Hosp Pharm 1969;25:485.
- 9 Young DS, Thomas DW, Friedman RB, et al. Effects of drugs on clinical laboratory tests. Clin Chem 1972;18:1042.
- 10 Kueffer H. Therap Umschau 1971;28:669.
- 11 Haug HG. Diagnostik 1972;5:85.
- 12 Sing HP, Hebert MA, Gault MH. Effect of some drugs on clinical laboratory values as determined by the Technicon SMA. Clin Chem 1972;18:137-144.
- 13 Praetorius E, Poulsen H. Enzymatic determination of uric acid; with detailed directions. Scand J Clin Lab Invest 1953;5(3):273-280.
- 14 Town MH, Gehm S, Hammer B, et al. A sensitive colorimetric method for the enzymatic determination of uric acid. J Clin Chem Clin Biochem 1985;23:591.
- 15 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- 16 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 17 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 18 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 19 Dastych M, Wiewiorka O, Benovska M. Ethamsylate (Dicynone) Interference in Determination of Serum Creatinine, Uric Acid, Triglycerides, and Cholesterol in Assays Involving the Trinder Reaction; In Vivo and In Vitro. Clin Lab 2014;60:1373-1376.
- 20 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 21 Thefeld W, Hoffmeister H, Busch EW, et al. Normalwerte der Serumharnsäure in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht mit einem neuen enzymatischen Harnsäurefarbtest. Dtsch Med Wschr 1973;98:380-384.
- 22 Krieg M, Gunsser KJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Vergleichende quantitative Analytik klinisch-chemischer Kenngrößen im 24-Stunden-Urin und Morgenerin. J Clin Chem Clin Biochem 1986 Nov;24(11):863-869.
- 23 Colombo JP, ed. Klinisch-chemische Urindiagnostik. Rotkreuz: LABOLIFE-Verlagsgemeinschaft 1994:180.
- 24 Wu AHB, ed. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th edition. St. Louis (MO): Saunders Elsevier 2006;1098-1100.
- 25 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
→	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



Dystrybucka w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane odczynniki cobas c pack
04536355 190	Unsaturated Iron-Binding Capacity (100 testów)	ID systemowe 07 3763 1	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
12146401 216	Fe Standard (1 x 75 mL)	ID systemowe 07 7560 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski
Informacja o aplikacjach

Test UIBC, w systemach COBAS INTEGRA 400 plus ID testu 0-564

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania utajonej zdolności wiązania żelaza w ludzkiej surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

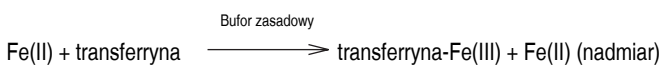
Podsumowanie^{1,2,3}

Kompleks żelaza z protoporfiryną IX (hem) jest grupą prostetyczną hemoglobiny, w której położone centralnie żelazo stabilizuje oksyhemoglobinę. Obecność żelaza wymagana jest dla działania licznych enzymów i koenzymów, np.: peroksydaz, katalaz i cytochromów (które są również białkami hemowymi), wielu enzymów cyklu Krebsa i monoaminooksydaz (które biorą udział w procesie neurotransmisji).

Całkowita ilość żelaza w organizmie wynosi około 3 do 3,5 g. Około 2,5 g znajduje się w erytrocytach i ich prekursorach w szpiku kostnym. Osocze zawiera jedynie 2,5 mg żelaza. Żelazo jest transportowane w formie Fe(III) związanej z białkiem osocza – apotransferyną. Transferyna to kompleks apotransferyna-Fe(III). Zazwyczaj tylko około 1/3 miejsc wiążących żelazo w transferynie jest zajęta przez Fe(III). Dodatkowa ilość żelaza, jaka może ulec wiązaniu, to niewysyciona (lub utajona) zdolność wiązania żelaza (UIBC). Suma żelaza w surowicy i UIBC stanowi całkowitą zdolność wiązania żelaza (TIBC). TIBC jest miarą maksymalnego stężenia żelaza, jakie może być wiązane przez transferynę.

TIBC w surowicy zmienia się pod wpływem zmian metabolizmu żelaza. W anemii związanej z niedoborem żelaza, poziom TIBC jest podwyższony, a wysycenie transferyny jest obniżone do 15 % lub poniżej. Niskie stężenie żelaza w surowicy związane z niską wartością TIBC, jest znamienne dla niedokrwistości chorób przewlekłych, nowotworów złośliwych i infekcji.

Zasada pomiaru

 Oznaczenie bezpośrednio z ferrozyną (FerroZine).^{4,5}


Intensywność zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia niezwiązanego nadmiaru żelaza i odwrotnie proporcjonalna do utajonej zdolności wiązania żelaza. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości 552 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Chlorek żelazawy: 62 μmol/L; wodorowęglan sodu: 75 mmol/L; bufor TRIS: 375 mmol/L, pH 8.4; konserwant

SR FerroZine: 20 mmol/L; hydroksyloamina: 160 mmol/L, pH 2.5

R1 jest w pozycji C a SR jest w pozycji B.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:


Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

H351 Podejrzewany o właściwości rakotwórcze.

Zapobieganie:

P201 Przed użyciem zapoznać się ze specjalnymi środkami ostrożności.

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P280 Należy nosić rękawice ochronne/ odzież ochronną/ okulary/zabezpieczenie twarzy/ zabezpieczenie słuchu.

W razie kontaktu:

P308 + P313 W PRZYPADKU narażenia lub styczności: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

Utajona zdolność wiązania żelaza - aplikacja dla standardu Fe

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki:
Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym
użyciem.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności
podanej na etykiecie
cobas c pack

Na pokładzie w temp. 10-15 °C

2 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie
przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów
wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową.

Nie można stosować osocza krwi pobranej na EDTA, szczawiany i
cytryniany, gdyż wiążą one jony żelaza, co uniemożliwia reakcję z
chromogenem.

Aby uniknąć zaniżenia wyników spowodowanych wahaniami dziennymi,
materiał powinien być pobrany rano.¹

Na wiązanie żelaza z transferyną silny wpływ mają aniony, w szczególności
diwęglanowe.⁶ Aby uniknąć odchylenia odzysku UIBC w próbkach w czasie
przeprowadzania oznaczenia, stężenie CO₂ w laboratorium, o ile to
możliwe, powinno utrzymywać się na tym samym poziomie.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do
pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania
oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich
producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych
producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych
przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku
stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle
przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub
obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob.
część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność:⁷ 4 dni w temp. 15-25 °C

7 dni w temp. 2-8 °C

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń
zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy
postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora,
uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	552/629 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/64
Jednostka	µmol/L

Parametry pipetowania

R1	80 µL	Rozcieńczalnik (H ₂ O)
Próbka	30 µL	20 µL
SR	25 µL	15 µL
Objętość całkowita	200 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Standard 1 (wysoki): woda dejonizowana (179 µmol/L lub 1000 µg/dL)*
	Standard 2 (niski): Fe Standard (89.5 µmol/L lub 500 µg/dL)
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

*Z powodów technicznych wirtualne stężenie 179 µmol/L (1000 µg/dL)
przypisane zostało do wody dejonizowanej, która używana jest jako
standard 1. To stężenie zostało odjęte od wyników uzyskanych dla
surowicy i osocza po użyciu przesunięcia korelacji laboratoryjnej
wynoszącej -179 (-1000).

Kalibratory należy umieścić w statywie CAL/QC, ze standardem 1
(wysokim, woda dejonizowana) jako pierwszym i standardem 2 (niskim,
standard FE) jako ostatnim.

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o
przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec pierwotnego
materiału referencyjnego (materiał ważony, oczyszczony) dla żelaza.

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części
"Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni
materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane
do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości
winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde
laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy
wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym
zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi
zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie
oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w
rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: µmol/L × 5.59 = µg/dL

Ograniczenia - substancje interferujące

W przypadku gdy ilość żelaza w surowicy przekracza zdolność wiązania
transferyny, wynik UIBC będzie ujemny.

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Żółtaczką:⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 $\mu\text{mol/L}$ lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 100 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 62.1 $\mu\text{mol/L}$ lub 100 mg/dL).

Nie używać próbek zhemolizowanych. Poziom hemoglobiny przewyższający 0.06 mmol/L (1.0 g/L) znacząco zwiększa pozorną wartość UIBC.

Lipemia (Intralipid):⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 200. Brak istotnej zależności pomiędzy wskaźnikiem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów. Próbkę lipemiczną mogą wywoływać negatywne odczyty i/lub pojawienie się znacznika: "wysoka absorbancja" (high absorbance). Rozcieńczyć próbki 0.9 % roztworem NaCl i oznaczyć ponownie. Wynik oznaczenia pomnożyć przez odpowiedni współczynnik rozcieńczenia.

Antykoagulanty: Nie stosować antykoagulantów kompleksujących, takich jak: EDTA, szczawiany i cytryniany.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{9,10} *Wyjątki:* Metylodopa i oksytetracyklina na testowanym poziomie leku powoduje sztucznie zawyżone wyniki UIBC. Fizjologiczną funkcją leków zawierających deferoksaminę jest wiązanie żelaza w celu ograniczenia jego wydalania z organizmu. W związku z tym każde stężenie deferoksaminy interferuje z testem UIBC.

Patologicznie wysokie stężenie albuminy (7 g/dL) powoduje znaczny pozorny spadek wartości UIBC.

W wypadku wysokiego stężenia ferrytyny wynoszącego > 1200 $\mu\text{g/L}$ założenie, że żelazo surowicy jest prawie całkowicie związane z transferyną nie jest już uzasadnione. W związku z tym nie powinno się używać takich wyników żelaza do wyliczenia całkowitej zdolności wiązania żelaza (Total Iron Binding Capacity - TIBC) lub procentu wysycenia transferyny (% SAT).¹¹

W bardzo rzadkich przypadkach gammatpii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹²

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

6.0-125 $\mu\text{mol/L}$ (33.5-700 $\mu\text{g/dL}$)

Dolna granica pomiaru

Dolny zakres wykrywalności testu:

6.0 $\mu\text{mol/L}$ (33.5 $\mu\text{g/dL}$)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność $n = 30$).

Wartości oczekiwane¹³

Kobiety: 24.2-70.1 $\mu\text{mol/L}$ (135-392 $\mu\text{g/dL}$)

Mężczyźni: 22.3-61.7 $\mu\text{mol/L}$ (125-345 $\mu\text{g/dL}$)

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzyja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności i precyzji pośredniej (2 próbki w oznaczeniu, 2 ozn. na dzień, przez 20 dni). Uzyskano następujące wyniki:

	Poz. 1	Poz. 2
Wart. śr.	25.0 $\mu\text{mol/L}$	43.4 $\mu\text{mol/L}$
	(140 $\mu\text{g/dL}$)	(242 $\mu\text{g/dL}$)
Powtarzalność WZ	1.6 %	0.8 %
Wartość średnia precyzji WZ	1.7 %	1.2 %

Porównanie metod

Wartości UIBC w ludzkiej surowicy i osoczu mierzone w analizatorze COBAS INTEGRA 400 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA UIBC (y) były porównywane z wartościami uzyskanymi przy użyciu podobnego odczynnika w analizatorze COBAS INTEGRA 800 (x), oraz z poprzednim odczynnikiem w analizatorze Roche/Hitachi MODULAR P (x).

Analizator COBAS INTEGRA 800	$n = 73$
Passing/Bablok ¹⁴	Regresja liniowa
$y = 0.981x - 0.349 \mu\text{mol/L}$	$y = 0.988x - 0.278 \mu\text{mol/L}$
$r = 0.940$	$r = 0.998$

Stężenia próbek mieściły się w zakresie od 9.71 i 121 $\mu\text{mol/L}$ (54.3 i 676 $\mu\text{g/dL}$).

Analizator Roche/Hitachi MODULAR P	$n = 69$
Passing/Bablok ¹⁴	Regresja liniowa
$y = 1.04x + 3.73 \mu\text{mol/L}$	$y = 1.057x + 2.98 \mu\text{mol/L}$
$r = 0.929$	$r = 0.994$

Stężenia próbek mieściły się w zakresie od 6.00 i 87.6 $\mu\text{mol/L}$ (33.5 i 490 $\mu\text{g/dL}$).

Literatura

- Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of hematology. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1987:789-824.
- Bauer JD. Hemoglobin, porphyrin, and iron metabolism. In: Kaplan LA, Pesce AJ, eds. Clinical Chemistry, theory, analysis, and correlation. St. Louis: Mosby Company 1984:611-655.
- Lauber K, Peheim E, Perritaz R, et al. Latente Eisenbindungskapazität und andere Eisenparameter im Plasma. GIT Labor Medizin 1991;14:95-96.
- Stokey LL. FerroZine - a new spectrophotometric reagent for iron. Anal Chem 1970;42:779-781.
- Persijn JP, Van der Slik W, Riethorst A. Determination of serum iron and latent iron-binding capacity (LIBC). Clin Chim Acta 1971;35:91-98.
- Harris WR. Thermodynamics of Anion Binding to Human Serum Transferrin. Biochemistry 1985;24:7412-7418.
- Weissman N, Pileggi VJ. Inorganic ions. In: Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW, eds. Clinical Chemistry, Principles and Technics. 2nd ed. Hagerstown: Harper & Row 1974:639-754.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug Effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Tietz NW, Rinker AD, Morrison SR. When Is a Serum Iron Really a Serum Iron? A Follow-up Study on the Status of Iron Measurements in Serum. Clin Chem 1996;42(1):109-111.

Utajona zdolność wiązania żelaza - aplikacja dla standardu Fe




- 12 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 13 Löhr B, El-Samalouti V, Junge W, et al. Reference Range Study for Various Parameters on Roche Clinical Chemistry Analyzers. Clin Lab 2009;55:465-471.
- 14 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiętnego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiętnego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole



Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
04460715 190	Urea/BUN (500 testów)	ID systemowe 07 6303 9	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test UREL, ID testu 0-003 dla surowicy i osocza

Test URELU, ID testu 0-004 dla moczu

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania stężenia urea/BUN (azot mocznika we krwi) w ludzkiej surowicy, osoczu i moczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie¹

Mocznik jest głównym końcowym produktem metabolizmu azotu białkowego. Jest on syntetyzowany w wątrobie w cyklu mocznikowym, z amoniaku pochodzącego z procesu deaminacji aminokwasów. Mocznik jest głównie wydalany przez nerki, lecz minimalne ilości są również wydalane z potem oraz rozkładane w jelitach przez bakterie jelitowe.

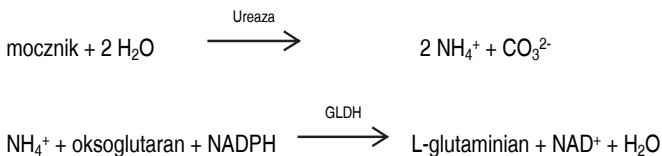
Oznaczanie azotu mocznika we krwi jest najbardziej rozpowszechnionym testem przesiewowym określającym funkcje nerek. W połączeniu z oznaczeniami kreatyniny mocznik może służyć do różnicowej diagnozy trzech typów azotemii: przednerkowej, nerkowej i zanerkowej.

Wzrost stężenia azotu mocznika spotyka się w: nieadekwatnej perfuzji nerek, wstrząsie, zmniejszonej objętości krwi krążącej (przyczyny przednerkowe), przewlekłym zapaleniu nerek, miażdżycy naczyń nerkowych, martwicy kanalików, kłębkowym zapaleniu nerek (przyczyny nerkowe), blokadzie przewodów moczowych (przyczyny pozanerkowe). Czasowe podwyższenie poziomu mocznika można również obserwować jako skutek zwiększonego spożycia białek. W chorobach wątroby poziom mocznika jest trudny do przewidzenia.

Zasada pomiaru

Metoda kinetyczna z ureazą i dehydrogenazą glutaminianową.^{2,3,4,5}

Mocznik jest hydrolizowany przez ureazę do amoniaku i węglanu. Następnie 2-oksoglutaran reaguje z amoniakiem w obecności dehydrogenazy glutaminianowej (GLDH) i koenzymu NADH i dochodzi do wytworzenia L-glutaminianu. W tej reakcji dwa mole NADH są utleniane do NAD⁺ na każdy mol hydrolizowanego mocznika.



Spadek stężenia NADH i jest wprost proporcjonalny do stężenia mocznika w próbce. Oznaczany jest przez pomiar absorbancji przy długości fali równej 340 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Bufor TRIS: 220 mmol/L; 2-oksoglutaran: 73 mmol/L;
NADH: 2.5 mmol/L; ADP: 6.5 mmol/L; ureaza (fasola Jaś):
≥ 300 μkat/L; GLDH (wołowa): ≥ 80 μkat/L; stabilizatory; pH 8.6

R1 znajduje się w pozycji B.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Opady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności
podanej na etykiecie
cobas c pack

Na pokładzie w temp. 10-15 °C

8 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową, EDTA lub fluorki. Nie stosować heparyny amonowej.

Mocz: Wzrost bakterii w materiale oraz wysokie stężenie amoniaku w atmosferze, jak również zanieczyszczenie jonami amonowymi może powodować fałszywie zawyżone wyniki.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność w	7 dni w temp. 15-25 °C
surowicy/osoczu: ⁶	7 dni w temp. 2-8 °C
	1 rok w temp. (-15)-(-25)°C

Stabilność w <i>moczu</i> : ⁶	2 dni w temp. 15-25 °C
	7 dni w temp. 2-8 °C
	1 mies. w temp. (-15)-(-25) °C

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy, osocza i moczu**Definicja testu**

Tryb pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczna
Kierunek reakcji	Malejący
Długość fali A/B	340/409 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	23/28
Jednostka	mmol/L

Surowica, osocze

Rodzaj reakcji	R-S
----------------	-----

Mocz

Rodzaj reakcji	D-R-S
Współczynnik rozcieńczenia wstępnego	50

Parametry pipetowania

<i>Surowica/osocze/mocz</i>		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	50 µL	95 µL
Próbka	2 µL	98 µL
Objętość całkowita	245 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Po zmianie zestawu cobas c pack, co każde 4 tyg. oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec ID-MS.

Kontrola jakości

Kontrola jakości - surowica, osocze	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1 Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Mocz do kontroli jakości	W celu rutynowej kontroli jakości zaleca się ilościowe kontrole dla moczu.
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika

Kontrola po kalibracji	Zalecana
------------------------	----------

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynniki przeliczeniowe:

mmol/L mocznika × 6.006 = mg/dL mocznika
mmol/L mocznika × 2.801 = mg/dL azotu mocznika
mmol/L mocznika = mmol/L azotu mocznika
mg/dL mocznika × 0.167 = mmol/L mocznika
mg/dL mocznika × 0.467 = mg/dL azotu mocznika
mg/dL azotu mocznika × 0.167 = mmol/L mocznika

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej przy stężeniu mocznika 8.3 mmol/L (49.8 mg/dL mocznika, 23.2 mg/dL azotu mocznika) w surowicy/osoczu i przy stężeniu mocznika 150 mmol/L (901 mg/dL mocznika, 421 mg/dL azotu mocznika) w moczu.

Surowica/osocze

Żółtaczka:⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 µmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 1000 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 621 µmol/L lub 1000 mg/dL).

Próbki hemolityczne mogą powodować pojawienie się flagi: "wysoka absorbancja". Należy wykonać powtórne oznaczenie po automatycznym rozcieńczeniu próbki.

Lipemia (Intralipid):⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Brak istotnej zależności pomiędzy wskaźnikiem L (odnosi się do zmętnienia), a stężeniem triglicerydów.

Próbki lipemiczne mogą powodować pojawienie się flagi "wysoka absorbancja". Należy wykonać powtórne oznaczenie po automatycznym rozcieńczeniu próbki.

Antykoagulanty: Nie stosować heparyny amonowej jako antykoagulantu.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{8,9}

Jony amonowe mogą powodować błędnie zawyżone wyniki.

W bardzo rzadkich przypadkach gammapatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹⁰

Mocz

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.⁹

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy***Surowica/osocze*

0.5-40 mmol/L (3.0-240 mg/dL mocznika lub 1.4-112 mg/dL azotu mocznika)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Mocz

1.0-2000 mmol/L (0.006-12 g/dL mocznika lub 2.8-5600 mg/dL azotu mocznika)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:3. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 3.

Próbki o niskich stężeniach należy oznaczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Dla próbek o stężeniach niższych niż 40 mmol/L, funkcja Rerun redukuje współczynnik rozcieńczenia próbki do 2 (stężenie końcowe 1 + 1). Wyniki są automatycznie mnożone przez zredukowany współczynnik rozcieńczenia.

Dolna granica pomiarowa*Surowica/osocze*

Mocz Dolna granica wykrywalności testu:

0.5 mmol/L (3.0 mg/dL mocznika, 1.4 mg/dL azotu mocznika)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 30).

Mocz

Dolna granica wykrywalności testu:

1.0 mmol/L (0.006 g/dL mocznika, 2.8 mg/dL azotu mocznika)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 30).

Wartości oczekiwane**Mocznik***Surowica, osocze*¹¹

Dorośli 2.76-8.07 mmol/L (16.6-48.5 mg/dL)

*Mocz*¹²

Mocz z 24 godz. zbiórki 428-714 mmol/24 h (25.7-42.9 g/24 h),
odpowiadające
286-595 mmol/L (1.71-3.57 g/dL)^{a)}

Azot mocznika (BUN):*Surowica/osocze*¹²

Dorośli (18-60 lat) 2.14-7.14 mmol/L (6-20 mg/dL)

Dorośli (60-90 lat) 2.86-8.21 mmol/L (8-23 mg/dL)

niemowlęta (< 1 rok) 1.43-6.78 mmol/L (4-19 mg/dL)

Niemowlęta/dzieci 1.79-6.43 mmol/L (5-18 mg/dL)

*Mocz*¹²

Mocz z 24 godz. zbiórki: 428-714 mmol/24 h (12-20 g/24 h),
odpowiadające
286-595 mmol/L (801-1666 mg/dL)^{a)}

a) W oparciu o średnią produkcję moczu w wysokości 1.2-1.5 L/24 godz.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności i precyzji pośredniej (2 próbki w oznaczeniu, 2 ozn. na dzień, przez 20 dni). Uzyskano następujące wyniki:

Surowica/osocze

	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	4.08 mmol/L (24.6 mg/dL)	31.0 mmol/L (186 mg/dL)
Powtarzalność WZ	2.3 %	0.9 %
Wartość średnia precyzji WZ	3.9 %	2.8 %

Mocz

	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	421 mmol/L (2.53 g/dL)	679 mmol/L (4.08 g/dL)
Powtarzalność WZ	1.3 %	1.2 %
Wartość średnia precyzji WZ	1.8 %	1.8 %

Porównanie metod*Surowica/osocze*

Porównano wyniki oznaczeń w próbkach ludzkich stężenia mocznika w surowicy i osoczu przy użyciu analizatora COBAS INTEGRA 700 i kasety COBAS INTEGRA Urea/BUN (y), z oznaczeniami wykonanymi przy użyciu dostępnych na rynku odczynników do oznaczania mocznika w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x) lub w innych analizatorach chemii klinicznej (x). Probki oznaczano podwójnie. Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach.

Analizator COBAS INTEGRA 700

Ilość pobranego materiału	(n)	236
Współczynnik korelacji	(r)	0.999
	(r _s)	0.999
Regresja liniowa		y = 1.004x + 0.071 mmol/L
Passing/Bablok ¹³		y = 1.001x + 0.014 mmol/L

Inny analizator

Ilość pobranego materiału	(n)	236
Współczynnik korelacji	(r)	0.999
	(r _s)	0.999
Regresja liniowa		y = 0.983x + 0.176 mmol/L
Passing/Bablok ¹³		y = 0.995x + 0.041 mmol/L

Stężenia próbek mieściły się w granicach 1.1 i 38.1 mmol/L (6.61 i 229 mg/dL).

Mocz

Porównano wyniki oznaczeń w próbkach ludzkich stężenia mocznika w próbkach moczu przy użyciu analizatora COBAS INTEGRA 700 z odczynnikami COBAS INTEGRA Urea/BUN (y) z oznaczeniami wykonanymi przy użyciu dostępnych na rynku odczynników do oznaczania mocznika w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x).

Analizator COBAS INTEGRA 700

Ilość pobranego materiału	(n)	120
Współczynnik korelacji	(r)	0.999
	(r _s)	0.998

Regresja liniowa $y = 1.000x + 1.30$ mmol/LPassing/Bablok¹³ $y = 0.999x + 3.47$ mmol/L

Stężenia próbek mieścić się w granicach 56.6 i 796 mmol/L (0.340 i 4.78 g/dL).

Literatura




- 1 Rock RC, Walker WG, Jennings CD. Nitrogen metabolites and renal function. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1987;669–704.
- 2 Richerich R, Colombo JP. Klinische Chemie. 4th ed. Basel: Karger S 1978;319-324.
- 3 Talke H, Schubert GA. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach Warburg. Klin Wochenschr 1965;43:174.
- 4 Tiffany TO, Jansen JM, Burtis CA, et al. Enzymatic kinetic rate and end-point analyses of substrate, by use of a GeMSAEC Fast Analyzer. Clin Chem 1972;18:829-840.
- 5 Sampson EJ, Baired MA, Burtis CA, et al. A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum: Optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. Clin Chem 1980;26:816-826.
- 6 Guder WG, Narayanan S, Wisser H, et al. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. Darmstadt: GIT-Verlag 1996.
- 7 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 8 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 9 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 10 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 11 Löhr B, El-Samallouti V, Junge W, et al. Reference Range Study for Various Parameters on Roche Clinical Chemistry Analyzers. Clin Lab 2009;55:465-471.
- 12 Wu AHB, ed. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th edition. St. Louis (MO): Saunders Elsevier 2006;1096.
- 13 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim

www.roche.com

+800 5505 6606



Tina quant Hemoglobina A1c generacja 3 - Aplikacja dla krwi pełnej - Standaryzacja IFCC z przeliczeniem według DCCT/NGSP**Informacja o odczynnikach**

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane odczynniki cobas c pack
05336163 190	Tina-quant Hemoglobin A1c Gen.3 (150 testów)	ID systemowe 07 7455 3	COBAS INTEGRA 400 plus

Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):

04528417 190	C.f.a.s. HbA1c (3 x 2 mL)	ID systemowe 07 6852 9	
05479207 190	PreciControl HbA1c norm (4 x 1 mL)	ID systemowe 07 7477 4	
05912504 190	PreciControl HbA1c path (4 x 1 mL)	ID systemowe 07 7478 2	
04528328 190	COBAS INTEGRA Hemolyzing Reagent Gen.2 (6 x 10 mL)	ID systemowe 07 6851 0	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Multitest A1CW3, ID testu 0-264

Test HB-W3, ID testu 0-265; test A1-W3, ID testu 0-266

Proporcja RWD3, ID testu 0-275 (% HbA1c zgodnie z DCCT/NGSP)

Proporcja RWI3, ID testu 0-274 (mmol/mol HbA1c zgodnie z IFCC)

Profil PA1W3, ID testu 0-273

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania hemoglobiny A1c (IFCC) w mmol/mol i hemoglobiny A1c (DCCT/NGSP) w % w pełnej krwi w analizatorach chemii klinicznej Roche. Oznaczanie HbA1c stosowane jest w monitorowaniu długoterminowej kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Ponadto test ten można zastosować jako test pomocniczy w diagnozie cukrzycy oraz identyfikacji pacjentów zagrożonych cukrzycą.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Hemoglobina (Hb) (składająca się z czterech podjednostek białkowych, z których każda zawiera grupę hemową) stanowi czerwony barwnik białkowy erytrocytów. Jej główną funkcją jest transport tlenu i dwutlenku węgla we krwi. Każda cząsteczka hemoglobiny jest zdolna do związania czterech cząsteczek tlenu. Hb składa się z różnych subfrakcji i pochodnych. Pośród tych heterogennych grup hemoglobin, HbA1c jest jedną z subfrakcji ulegającą glikacji, czyli procesowi przyłączenia różnorodnych cukrów do cząsteczki hemoglobiny. Tworzenie się HbA1c zachodzi dwustopniowo na drodze nieenzymatycznej reakcji glukozy z N-końcową grupą aminową łańcucha β -prawidłowej hemoglobiny dorosłych (HbA). Pierwsza reakcja jest odwracalna i prowadzi do powstania niestabilnej HbA1c. Następnie dochodzi do utworzenia stabilnej HbA1c w drugim etapie reakcji.

W erytrocytach względna ilość HbA przekształcaną w stabilną HbA1c rośnie wraz ze wzrostem średniego stężenia glukozy we krwi. Przemiana w stabilną HbA1c ograniczona jest długością życia erytrocytów wynoszącą około 100 do 120 dni. W wyniku tego HbA1c odzwierciedla średni poziom glukozy we krwi w ciągu ostatnich 2 do 3 miesięcy. Dzięki temu HbA1c umożliwia długoterminowe monitorowanie stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę. Największy wpływ na stężenie HbA1c ma stężenie glukozy bezpośrednio przed pomiarem HbA1c.¹

Przeprowadzono badania nad przybliżoną zależnością pomiędzy HbA1c i średnim poziomem glukozy we krwi z ostatnich 2 do 3 miesięcy. Uzyskano następującą korelację:

Standaryzacja IFCC (przeliczenie wg. poz. 8)

• Szacunkowe średnie stężenie glukozy [mmol/L] = $0.146 \times \text{HbA1c (mmol/mol)} + 0.834$
lub

• Szacunkowe średnie stężenie glukozy [mg/dL] = $2.64 \times \text{HbA1c (mmol/mol)} + 15.03$

Standaryzacja wg DCCT/NGSP¹

• Szacunkowe średnie stężenie glukozy [mmol/L] = $1.59 \times \text{HbA1c (\%)} - 2.59$
lub

• Szacunkowe średnie stężenie glukozy [mg/dL] = $28.7 \times \text{HbA1c (\%)} - 46.7$

Zła kontrola metaboliczna powoduje wzrost ryzyka wystąpienia powikłań cukrzycowych takich jak nefro- czy retinopatia cukrzycowa. W związku z tym, że HbA1c pełni rolę wskaźnika średniego stężenia glukozy we krwi, na jej podstawie przewidywać można rozwój powikłań cukrzycowych u pacjentów z cukrzycą.^{3,4}

W długoterminowym monitorowaniu glikemii wystarcza w zasadzie oznaczenie co 3 - 4 miesiące. W pewnych przypadkach klinicznych, jak np. w cukrzycy ciężarnych lub po istotnej zmianie terapii, może być pomocne oznaczenie HbA1c w odstępach 2 - 4 tygodniowych.⁶

Zasada pomiaru^{9,10,11}

Próbka krwi pełnej z dodatkiem antykoagulantu hemolizowana jest automatycznie w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus przy użyciu odczynnika hemolizującego COBAS INTEGRA Hemolyzing Reagent Gen.2. W niniejszej metodzie, celem wyeliminowania interferencji pochodzącej od leukocytów, jako detergent w odczynniku hemolizującym stosowany jest TTAB^{a)} (TTAB nie powoduje lizy leukocytów). Wstępne przygotowanie próbki mającej na celu usunięcie niestabilnej HbA1c nie jest konieczne.

Oznaczane są wszystkie warianty hemoglobin, które są glikowane przy N-końcowym łańcuchu β , gdzie znajdują się regiony rozpoznawalne przez przeciwciała identyczne z HbA1c. W związku z tym za pomocą testu można określić stan metaboliczny pacjenta z uremią lub najczęściej występującymi hemoglobinopatiami (HbAS, HbAC, HbAD, HbAE).^{12,13,14}

Hemoglobina A1c

Oznaczenia HbA1c wykonuje się turbidymetryczną metodą immunoinhibicyjną (turbidimetric inhibition immunoassay TINIA) w hemolizacie przygotowanym z krwi pełnej.

- Próbka z dodatkiem R1 (bufor/przeciwciała): Glikohemoglobina (HbA1c) w próbce reaguje z przeciwciałem anty-HbA1c, tworząc rozpuszczalny kompleks antygen-przeciwciała. Nie dochodzi do powstania kompleksu, ponieważ w cząsteczce HbA1c znajduje się tylko jedno miejsce dla swoistego przeciwciała HbA1c.
- Dodanie SR (bufor/polihapten) i rozpoczęcie reakcji: Polihapteny reagują z nadmiarem przeciwciał anty-HbA1c, tworząc dający się oznaczyć metodą turbidymetryczną nierozpuszczalny kompleks przeciwciała-polihapten.

Hemoglobina

Uwolniona w hemolizacie hemoglobina jest przekształcana w pochodną o charakterystycznym spektrum absorpcyjnym, które mierzy się bichromatycznie w trakcie preinkubacji (próbka + R1). Oddzielny odczynnik Hb nie jest potrzebny.

Wynik końcowy wyrażony jest w mmol/mol HbA1c lub % HbA1c. Oblicza się go z proporcji HbA1c/Hb w następujący sposób:

Protokół 1 (mmol/mol HbA1c według IFCC):
HbA1c (mmol/mol) = (HbA1c/Hb) × 1000

Protokół 2 (% HbA1c według DCCT/NGSP):
HbA1c (%) = (HbA1c/Hb) × 91.5 + 2.15

a) TTAB = Bromek tetracylotrimetyloamoni

Tina quant Hemoglobina A1c generacja 3 - Aplikacja dla krwi pełnej - Standaryzacja IFCC z przeliczeniem według DCCT/NGSP**Odczynniki - roztwory robocze**

R1 Odczynnik z przeciwciałami
Bufor MES^{b)}: 0.025 mol/L; bufor TRIS^{c)}: 0.015 mol/L, pH 6.2; przeciwciała przeciwko HbA1c (surowica owcza): ≥ 0.5 mg/mL; detergenty; stabilizatory, konserwant

SR Odczynnik z polihaptenami
Bufor MES: 0.025 mol/L; bufor TRIS: 0.015 mol/L pH 6.2; polihapten HbA1c: ≥ 8 μ g/mL; detergenty; stabilizatory, konserwant

b) MES = Kas 2-morfolinoetasulfonowy

c) TRIS = Tris(hydroksymetylo)-aminometan

R1 jest w pozycji A, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:
Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:
W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:

**Ostrzeżenie**

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wyносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS. Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość**Odczynnik**

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności na etykiecie **cobas c pack**

System COBAS INTEGRA 400 plus

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 4 tyg.

Odczynnika nie wolno zamrażać
W wypadku podejrzenia, że kasetę z odczynnikami mogła być zamrażana, należy przeprowadzić dla tej kasety oznaczenie kontroli.

Odczynnik hemolizujący

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności na etykiecie

System COBAS INTEGRA 400 plus

W analizatorze, statyw ISE butelki zamknięte 4 tyg.

W analizatorze, statyw uniwersalny butelki otwarte 2 dni

Przechowywany w temp. poniżej 3 °C odczynnik może zmętnieć. Nie ma to wpływu na jego właściwości, a zmętnienie znika w wyższych temperaturach. W związku z tym zaleca się pozostawić odczynnik w temp. pokojowej na 10 minut, a przed użyciem dokładnie wymieszać.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów wymienionych poniżej.

Krew żylna lub kapilarna pobrana na antykoagulanty.

Jedynymi akceptowanymi antykoagulantami są heparyna LI, K₂-EDTA, K₃-EDTA, F/Na₂-EDTA, heparyna sodowa i szczawian fluorowo/potasowy.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność: 3 dni w temp. 15-25 °C

7 dni w temp. 2-8 °C

6 mies. w temp. (-15)-(-25) °C

Odzysk wartości proporcji HbA1c z próbek poddanych sedymentacji, szczególnie w przypadku źle kontrolowanych pacjentów z cukrzycą może być nieznacznie podwyższony. W celu zminimalizowania tego efektu można przed oznaczeniem delikatnie wymieszać próbki.

Zamrażać jednokrotnie. Po rozmrożeniu próbki należy dokładnie wymieszać.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Niezbędne materiały dodatkowe (nie dostarczone w zestawie)

COBAS INTEGRA Hemolyzing Reagent Gen.2, nr kat. 04528328190, ID systemowe 07 6851 0.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

COBAS INTEGRA 400 plus - definicja testu Hb

Skrócona nazwa testu	HB-W3
Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S
Kierunek reakcji	Rosnący

Tina quant Hemoglobina A1c generacja 3 - Aplikacja dla krwi pełnej - Standaryzacja IFCC z przeliczeniem według DCCT/NGSP

Długość fali A/B	378/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	17/33
Współczynnik rozcieńczenia wstępnego	100
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania

<i>Hb</i>		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	120 µL	
Próbka	6 µL	0 µL
Objętość całkowita	126 µL	

COBAS INTEGRA 400 plus - definicja testu HbA1c

Skrócona nazwa testu	A1-W3
Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	340/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/57
Współczynnik rozcieńczenia wstępnego	100
Jednostka	mmol/L

Parametry pipetowania

<i>HbA1c</i>		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	120 µL	
Próbka	6 µL	0 µL
SR	24 µL	0 µL
Objętość całkowita	150 µL	

Definicja proporcji do wyliczenia mmol/mol HbA1c i % HbA1c**Protokół 1 (mmol/mol HbA1c według IFCC):**

Skrót nazwy proporcji	RWI3 (0-274)
Równanie	$(A1-W3/HB-W3) \times 1000$
Jednostka	mM/M

Protokół 2 (% HbA1c według DCCT/NGSP):

Skrót nazwy proporcji	RWD3 (0-275)
Równanie	$(A1-W3/HB-W3) \times 91.5 + 2.15$
Jednostka	%

Należy użyć zdefiniowanego profilu (PA1W3, 0-273) celem równoczesnego wprowadzania wyników Hb (HB-W3) i HbA1c (A1-W3) z tej samej próbki.

Proporcja dla HbA1c (mmol/mol HbA1c według IFCC i % HbA1c według DCCT/NGSP) zostanie automatycznie wyliczona po otrzymaniu wyników obu testów.

W celu umożliwienia raportowania obu jednostek mmol/mol HbA1c (IFCC) oraz jednostek w % HbA1c (DCCT/NGSP) należy upewnić się, że aktywne są oba współczynniki testu 0-274 (według IFCC) i 0-275 (według DCCT/NGSP).

Kalibracja

<i>Hb</i>	
Kalibrator	C.f.a.s. HbA1c

<i>HbA1c</i>	
Kalibrator	C.f.a.s. HbA1c
Współczynnik rozcieńczenia kalibratora	1:1, 1:1.5, 1:2.1, 1:3, 1:6, 1:15, automatycznie wykonywane przez analizator
Rozcieńczalnik do kalibratora	COBAS INTEGRA Hemolyzing Reagent Gen.2, nr kat. 04528328190
Tryb kalibracji	Spline
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz co 29 dni, jak również zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec zatwierdzonej metody referencyjnej IFCC do oznaczeń HbA1c we krwi ludzkiej^{15,16}, a wyniki oznaczeń mogą być także podawane wg. DCCT/NGSP, po zastosowaniu odpowiedniego wzoru.

Uwaga

Wprowadzić swoje dla serii i aplikacji wartości kalibratora. Należy stosować tylko właściwy kalibrator C.f.a.s. HbA1c. COBAS INTEGRA Hemolyzing Reagent Gen.2, 6 x 11 mL, nr kat. 04528328190, ID systemowe 07 6851 0 powinien znajdować się w analizatorze. W innym wypadku analizator nie przeprowadzi kalibracji.

Kontrola jakości

Kontrola jakości	PreciControl HbA1c norm PreciControl HbA1c path
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczytnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Uwaga

Kontrolę należy wstępnie przygotować w taki sam sposób jak próbki. Kontrole HbA1c są przeznaczone tylko dla oznaczeń mmol/mol HbA1c (IFCC) i % HbA1c (DCCT/NGSP). Nie są one przeznaczone dla oznaczeń stężeń Hb i HbA1c. W efekcie kontrole HbA1c są traktowane tak samo, jak próbki badane i nie mogą być włączone do programu kontroli jakości analizatorów COBAS INTEGRA.

Wyliczenie

Hb
Analizatory COBAS INTEGRA automatycznie obliczają stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help (analizatory COBAS INTEGRA 400 plus).

HbA1c
Analizatory COBAS INTEGRA automatycznie obliczają stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help (analizatory COBAS INTEGRA 400 plus).

Wyliczenie proporcji HbA1c

Do wyliczenia wartości mmol/mol HbA1c (IFCC) oraz wartości % HbA1c (DCCT/NGSP) należy odnieść się do części **Zasada testu** oraz **Wyliczenie**

Tina quant Hemoglobina A1c generacja 3 - Aplikacja dla krwi pełnej - Standaryzacja IFCC z przeliczeniem według DCCT/NGSP

definicji proporcji mmol/mol HbA1c i % HbA1c niniejszej ulotki produktowej.

Ograniczenia - substancje interferujące^{12,13,17,18,19,20,21,22,23,24}

1. Dla celów diagnostycznych wartości HbA1c w mmol/mol (IFCC) i w % HbA1c (DCCT/NGSP) należy stosować w zestawieniu z wynikami innych procedur diagnostycznych i badań klinicznych.
2. Niniejszy test przeznaczony jest wyłącznie do dokładnego i precyzyjnego oznaczania mmol/mol HbA1c (IFCC) i % HbA1c (DCCT/NGSP). Indywidualne wyniki stężeń Hb całkowitej i HbA1c nie powinny być odnotowywane.
3. Wyniki HbA1c otrzymane od pacjentów z wariantami Hb należy interpretować z wielką ostrożnością. Patologiczne hemoglobiny mogą wpłynąć na okres półtrwania czerwonych krwinek lub na tempo glikowania in vivo. W takich wypadkach nawet poprawne analitycznie wyniki nie odzwierciedlają takiego poziomu kontroli glikemii, jaki byłby oczekiwany u pacjentów z hemoglobiną prawidłową.²² Zawsze w wypadku podejrzenia obecności wariantu Hb (np. HbSS, HbCC lub HbSC) będzie to wpływać na korelację pomiędzy wartością HbA1c, a kontrolą glikemii, zatem HbA1c w tym wypadku nie wolno stosować w diagnozie cukrzycy.
4. Jakakolwiek przyczyna skracająca czas życia erytrocytów lub średnią przeżywania erytrocytów w konsekwencji będzie obniżać ich ekspozycję na glukozę, a tym samym obniżać wartości w mmol/mol HbA1c (IFCC) i % HbA1c (DCCT/NGSP), nawet jeśli średni poziom glukozy we krwi w tym czasie jest podwyższony. Wśród takich przyczyn wyróżnić można niedokrwistość hemolityczną i inne choroby hemolityczne, homozygotyczną postać anemii sierpowatej, ciążę, niedawno przebyte masywne krwotoki, jak i przewlekłą utratę krwi. Podobnie, przeprowadzona wcześniej transfuzja może zmienić wartości wyrażone w mmol/mol dla HbA1c (IFCC) i w % wartości HbA1c (DCCT/NGSP). Wyniki HbA1c takich pacjentów należy interpretować ostrożnie. W takich warunkach wyników HbA1c nie można brać pod uwagę przy diagnozie cukrzycy.
5. Glikowana HbF nie jest wykrywana, ponieważ nie zawiera glikowanych łańcuchów β charakterystycznych dla HbA1c. Niemniej HbF jest oznaczana testem Total Hb i w konsekwencji próbki zawierające wysokie stężenie HbF (> 10 %) mogą dać wynik niższy od oczekiwanego w mmol/mol HbA1c (IFCC) i % HbA1c (DCCT/NGSP).^{13,24}
6. W diagnostyce cukrzycy ciężowej wartości HbA1c wyrażonych w mmol/mol (IFCC) i wartości HbA1c wyrażonych w % (DCCT/NGSP) nie należy brać pod uwagę.²⁵
7. W bardzo rzadkich wypadkach szybko rozwijającej się cukrzycy typu 1 wzrost wartości HbA1c w porównaniu do nagłego wzrostu stężenia glukozy może być opóźniony. W takich warunkach cukrzycę diagnozuje się w oparciu o stężenie glukozy w osoczu i typowe objawy kliniczne.²⁵

Kryterium: Odzysk w granicach $\pm 10\%$ wartości początkowej.

Żółtaczka: Brak istotnej interferencji do stężenia bilirubiny związanej i niezwiązanej wynoszącego 1026 $\mu\text{mol/L}$ lub 60 mg/dL.

Lipemia (Intralipid): Brak istotnej interferencji do stężenia intralipidów 600 mg/dL. Istnieje mała zależność pomiędzy stężeniem triglicerydów, a zmętnieniem.

Glikemia: Brak istotnej interferencji do stężenia glukozy 55.5 mmol/L lub 1000 mg/dL. Nie jest konieczne pobieranie próbek na czczo.

Czynnik reumatoidalny: Brak istotnej interferencji do stężenia czynnika reumatoidalnego wynoszącego 750 IU/mL.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{26,27}

Pozostałe: Nie wykazano reakcji krzyżowych między HbA0, HbA1a, HbA1b, acetylohemoglobiną, karbamylhemoglobiną, glikowaną albuminą, HbA1c niestabilną a użytymi w zestawie przeciwciałami przeciwko anty-HbA1c.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy**Zakres pomiarowy**

Hb: 2.48-24.8 mmol/L (4-40 g/dL)

HbA1c: 0.186-1.61 mmol/L (0.3-2.6 g/dL)

Odpowiada to zakresowi pomiarowemu 23-196 mmol/mol HbA1c (IFCC) i 4.2-20.1 % HbA1c (DCCT/NGSP) w typowym stężeniu hemoglobiny wynoszącym 8.2 mmol/L (13.2 g/dL).

Dolna granica pomiarowa

Granica próby ślepej i Granica wykrywalności

Hb: Granica próby ślepej = 0.31 mmol/L (0.50 g/dL)

Granica wykrywalności = 0.62 mmol/L (1.00 g/dL)

HbA1c: Granica próby ślepej = 0.12 mmol/L (0.19 g/dL)

Granica wykrywalności = 0.18 mmol/L (0.29 g/dL)

Granice próby ślepej i wykrywalności określono zgodnie z wymogami EP17-A CLSI (Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych; dawniej NCCLS).

Granica próby ślepej jest 95. percentylem wartości z $n \geq 60$ pomiarów próbek nie zawierających analizowanych substancji w kilku niezależnych seriach. Granica dla próby ślepej jest równa stężeniu, poniżej którego próbki wolne od substancji badanej znajdowane są z prawdopodobieństwem 95 %.

Granica wykrywalności jest określona na podstawie granicy dla próby ślepej i odchylenia standardowego próbek o niskim stężeniu.

Granica wykrywalności odnosi się do najniższego dającego się oznaczyć stężenia substancji analizowanej (wartość ponad granicę próby ślepej z 95 % prawdopodobieństwem).

Wartości oczekiwane

Protokół 1 (mmol/mol HbA1c według IFCC): 29-42 mmol/mol HbA1c²⁸

Protokół 2 (% HbA1c według DCCT/NGSP): 4.8-5.9 % HbA1c²⁸

Taki zakres referencyjny otrzymano oznaczając próbki od 482 osobników niechorujących na cukrzycę. Poziom HbA1c przewyższający górną granicę wartości referencyjnych wskazuje na utrzymującą się przez okres poprzednich 2 do 3 miesięcy (a nawet dłużej) hiperglikemii. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Cukrzycowego (ADA), wyniki 48 mmol/mol HbA1c (IFCC) lub 6.5 % HbA1c (DCCT/NGSP) świadczą o istnieniu cukrzycy.^{25,29} U pacjentów, których wyniki znajdują się w zakresie 39-46 mmol/mol HbA1c (IFCC) lub 5.7-6.4 % HbA1c (DCCT/NGSP) istnieje zagrożenie zachorowania na cukrzycę.^{25,29}

Stężenie HbA1c może osiągnąć 195 mmol/mol (IFCC) lub 20 % (DCCT/NGSP), a w źle kontrolowanej cukrzycy nawet więcej. W stężeniu ponad 64 mmol/mol HbA1c (IFCC) lub 8 % HbA1c (DCCT/NGSP) sugeruje się podjęcie czynności terapeutycznych. Pacjenci cukrzycowi, u których stężenie HbA1c jest mniejsze od 53 mmol/mol HbA1c (IFCC) lub 7 % HbA1c (DCCT/NGSP) spełniają kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Cukrzycowego.^{19,20}

Poziom HbA1c poniżej ustalonego zakresu referencyjnego może wskazywać na ostatnio przebyte epizody hipoglikemiczne, obecność różnych wariantów hemoglobiny czy skróconego czasu życia erytrocytów.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Powtarzalność i precyzję pośrednią oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z wymogami CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 (2 próbki w serii, 2 serie na dzień, przez 21 dni). Uzyskano następujące wyniki (dane w oparciu o wartości DCCT/NGSP):

Tina quant Hemoglobina A1c generacja 3 - Aplikacja dla krwi pełnej - Standaryzacja IFCC z przeliczeniem według DCCT/NGSP

Powtarzalność	Średnia % HbA1c	OS % HbA1c	WZ %
PreciControl HbA1c norm	5.81	0.09	1.6
PreciControl HbA1c path	10.6	0.09	0.8
Próbka ludzka 1	5.37	0.09	1.7
Próbka ludzka 2	6.43	0.08	1.3
Próbka ludzka 3	7.50	0.10	1.4
Próbka ludzka 4	8.52	0.08	0.9
Próbka ludzka 5	10.9	0.09	0.8

Precyzja pośrednia	Średnia % HbA1c	OS % HbA1c	WZ %
PreciControl HbA1c norm	5.74	0.12	2.1
PreciControl HbA1c path	10.6	0.18	1.7
Próbka ludzka 1	5.35	0.12	2.3
Próbka ludzka 2	6.33	0.12	1.9
Próbka ludzka 3	7.50	0.14	1.8
Próbka ludzka 4	8.52	0.12	1.4
Próbka ludzka 5	10.7	0.21	1.9

Porównanie metod

Ocena danych uzyskanych z porównania metod jest zgodna z wcześniejszymi kryteriami certyfikowania NGSP. Podane są średnia różnica pomiędzy dwiema metodami oraz 95 % przedziały ufności dla tych różnic w zakresie 4-10 % (DCCT/NGSP). 95 % różnicy pomiędzy wartościami uzyskanymi dla pojedynczych próbek za pomocą obu metod mieszczą się w zakresie zdefiniowanym przez dolny i górny 95 % przedziały ufności tych różnic.

Wartości % HbA1c (DCCT/NGSP) dla próbek krwi ludzkiej uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 400 plus z użyciem odczynnika Tina-quant Hemoglobina A1c Gen.3 z aplikacją dla pełnej krwi (y) porównano z wartościami uzyskanymi z użyciem tego samego odczynnika z aplikacją dla pełnej krwi w analizatorze **cobas c 501 (x)**.

Ilość próbek (n) = 96

Średnia różnica: 0.03 % HbA1c

Dolny 95 % przedział ufności dla różnic: -0.45 % HbA1c

Górny 95 % przedział ufności dla różnic: 0.51 % HbA1c

Stężenie próbek zawarte było pomiędzy 4.30 i 11.7 % HbA1c (DCCT/NGSP).

Swoistość analityczna

pochodne Hb Nietwała HbA1c (pre-HbA1c), acetylohemoglobina i karbamylhemoglobina nie mają wpływu na wyniki oznaczeń.

warianty Hb Próbkę o wysokim stężeniu HbF (> 10 %) mogą w badaniach wykazywać niższe od oczekiwanych wyniki HbA1c.

Uwaga:

Zgodnie z oświadczeniem dotyczącym konsensusu, wydanym przez Amerykańskie Towarzystwo Cukrzycowe (ADA), Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (EASD), Międzynarodową Federację Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej (IFCC) oraz Międzynarodową Federację Cukrzycową (IDF), wyniki HbA1c należy raportować w sposób równoległy, zarazem w jednostkach mmol/mol HbA1c (IFCC), jak i % HbA1c (DCCT/NGSP).³⁰ Dodatkowo można raportować obliczone za pomocą wyczenia pochodnej średnie stężenie glukozy HbA1c, które wylicza się według równania podanego w podsumowaniu tej części niniejszej ulotki produktowej. Starszych wartości % HbA1c (IFCC) nie wolno używać z powodu niebezpieczeństwa ich pomieszenia / błędnej interpretacji z wartościami % HbA1c (DCCT/NGSP).

Literatura

- Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:896-909.
- Goldstein DE, Little RR. More than you ever wanted to know (but need to know) about glycohemoglobin testing. *Diabetes Care* 1994;17:938-939.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- Finke A, Kobold U, Hoelzel W, et al. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardization of HbA1c determinations. *Clin Chem Lab Med* 1998;36(5):299-308.
- Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications. *Clin Chem* 1986;32:B64-B70.
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-1478.
- Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science* 1978;200:21-27.
- Zander R, Lang W, Wolf HU. Alkaline haematin D-575, a new tool for the determination of haemoglobin as an alternative to the cyanhaemoglobin method. I. Description of the method. *Clin Chim Acta* 1984;136:83-93.
- Wolf HU, Lang W, Zander R. Alkaline haematin D-575, a new tool for the determination of haemoglobin as an alternative to the cyanhaemoglobin method. II. Standardization of the method using pure chlorohaemin. *Clin Chim Acta* 1984;136:95-104.
- Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, et al. Interlaboratory standardization of measurements of glycohemoglobins. *Clin Chem* 1992;38:2472-2478.
- Frank EL, Moulton L, Little RR, et al. Effects of hemoglobin C and S traits on seven glycated hemoglobin methods. *Clin Chem* 2000;46(6):864-867.
- Chang J, Hoke C, Ettinger B, et al. Evaluation and Interference Study of Hemoglobin A1c Measured by Turbidimetric Inhibition Immunoassay. *Am J Clin Pathol* 1998;109(3):274-278.
- Jaisson S, Leroy N, Gillery P, et al. Evaluation of the analytical performances of the Cobas c513 analyser for HbA1c assay. *Biochem Med* 2018;28(3):030708
- Kobold U, Jeppsson JO, Duelffer T, et al. Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clin Chem* 1997;43:1944-1951.
- Jeppsson JO, Kobold U, Finke A, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78-89.
- Martina WV, Martijn EG, van der Molen M, et al. β -N-terminal glycohemoglobins in subjects with common hemoglobinopathies: relation with fructosamine and mean erythrocyte age. *Clin Chem* 1993;39:2259-2265.
- Weykamp CW, Penders TJ, Muskiet FAJ, et al. Influence of hemoglobin variants and derivatives on glycohemoglobin determinations, as investigated by 102 laboratories using 16 methods. *Clin Chem* 1993;39:1717-1723.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care [Suppl.]* 1995;18(1):8-15.
- Sacks BW, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-472.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.

Tina quant Hemoglobina A1c generacja 3 - Aplikacja dla krwi pełnej - Standaryzacja IFCC z przeliczeniem według DCCT/NGSP

- 22 Miedema K. Influence of hemoglobin variants on the determination of glycated hemoglobin. *Klin Lab* 1993;39:1029-1032.
- 23 Niederau C, Coe A, Katayama Y. Interference of Non-glucose Adducts on the Determination of Glycated Hemoglobins. *Klin Lab* 1993;39:1015-1023.
- 24 Rohlfing C, Connolly S, England J, et al. Effect of elevated fetal hemoglobin on HbA1c measurements: four common assay methods compared to the IFCC reference method. *Clin Chem* 2006;52 Suppl 6:A108.
- 25 International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1327-1334.
- 26 Breuer J. Report on the Symposium "Drug Effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- 27 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- 28 Junge W, Wilke B, Halabi A, et al. Determination of reference intervals in adults for hemoglobin A1c (HbA1c). Poster presentation 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, 2003.
- 29 Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(1):62-69.
- 30 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and International Diabetes Federation Consensus Committee. *Diabetes Care* 2007;30:2399-2400.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Podsumowanie raportu dotyczącego bezpieczeństwa i działania można znaleźć tutaj:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
→	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
GTIN	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+800 5505 6606



REF	CONTENT	ID systemowe	Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
03183688 122	Albumin Gen.2 (300 testów)	ID systemowe 07 6592 9	COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
10171743 122	Precinorm U (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7997 0	
10171735 122	Precinorm U (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7997 0	
10171778 122	Precipath U (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7998 9	
10171760 122	Precipath U (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7998 9	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test ALB2, ID testu 0-592

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowych oznaczeń stężenia albuminy w ludzkiej surowicy i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2}

Albumina jest wolnym od węglowodanów białkiem, stanowiącym 55-65 % całkowitego białka osocza. Utrzymuje ona koloidalne ciśnienie onkotyczne osocza, uczestniczy w transporcie i magazynowaniu różnych związków oraz jest źródłem endogennych aminokwasów. Albumina wiąże i powoduje solubilizację różnych składników, wśród których są bilirubina, wapń i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Albumina wiąże również toksyczne metale ciężkie oraz wiele leków, co sprawia, że spadek albuminy we krwi może mieć poważne konsekwencje farmakokinetyczne.

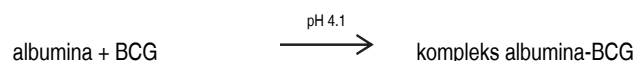
Hiperalbuminemia ma niewielkie znaczenie diagnostyczne. Wyjątek stanowi odwodnienie. Hipoalbuminemia jest stanem towarzyszącym wielu chorobom. Powodować ją mogą czynniki takie jak: zaburzona synteza białek, pierwotna - będąca wynikiem chorób wątroby, lub wtórna - powstała na skutek zmniejszonego wchłaniania białek; zwiększony katabolizm spowodowany uszkodzeniem tkanek (rozległe oparzenia) lub stanem zapalnym; zaburzona absorpcja aminokwasów (choroba Crohna);

białkomocz wywołany zespołem nerczycowym; utrata białek na skutek wydalania z kałem (choroba nowotworowa). W ostrej hipoalbuminemii poziom albuminy w osoczu nie przekracza 2.5 g/dL. Niskie ciśnienie osmotyczne umożliwia ucieczkę wody z naczyń włosowatych do tkanek (obrzęk). Oznaczanie stężeń albuminy umożliwia monitorowanie odpowiedzi pacjenta na żywienie pozajelitowe i jest użytecznym testem w ocenie funkcji wątroby.

Zasada pomiaru³

Test kolorymetryczny do punktu końcowego.

W pH 4.1, albumina ma ładunek na tyle dodatni, że może wiązać się z zielenią bromokrezolową (BCG), barwnikiem o ładunku ujemnym, tworząc niebiesko-zielony kompleks.



Natężenie barwy niebiesko-zielonej jest wprost proporcjonalne do stężenia albuminy w próbce. Oznaczane jest ono przez ocenę wzrostu absorbancji przy długości fali równej 583 nm.

Odczynniki - roztwory robocze**R1** Bufor cytrynianowy: 95 mmol/L, pH 4.1; konserwant; stabilizatory

SR Bufor cytrynianowy: 95 mmol/L, pH 4.1; zieleń bromokrezolowa: 0.66 mmol/L; konserwanty; stabilizatory

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Uwagi-ostrożenia

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Wyłącznie na osobne zalecenie

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 15-25 °C

Do daty ważności na etykiecie **cobas c pack**

System COBAS INTEGRA 400 plus

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 12 tyg.

System COBAS INTEGRA 800

W analizatorze w temp. 8 °C 12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę (Li-, Na-, NH₄⁺-) lub EDTA (K₂-, K₃-)

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Stabilność:⁴ 2.5 mies. w temp. 20-25 °C

5 mies. w temp. 4-8 °C

4 mies. w temp. -20 °C

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu COBAS INTEGRA 400 plus**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR

Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	583/512 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	33/35
Jednostka	g/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	100 µL	
Próbka	2 µL	20 µL
SR	20 µL	10 µL
Całkowita objętość	152 µL	

Definicja testu COBAS INTEGRA 800

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Punkt końcowy
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	583/512 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	44/46
Jednostka	g/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	100 µL	
Próbka	2 µL	20 µL
SR	20 µL	10 µL
Całkowita objętość	152 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s.
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenia kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	dla każdej kasety oraz co 4 tygodni, jak również zgodnie z procedurami kontroli jakości

Spójność pomiarowa: Niniejsza metoda była standaryzowana wobec preparatu referencyjnego CRM 470.

Kontrola jakości

Zakresy referencyjne	Precinorm U, Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U, Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde

laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdują się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizatory COBAS INTEGRA automatycznie obliczają stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help (analizatory COBAS INTEGRA 400 plus/800).

Współczynniki przeliczeniowe:

$$\text{g/L} \times 0.1 = \text{g/dL}$$

$$\text{g/dL} \times 10 = \text{g/L}$$

$$\text{g/L} \times 15.2 = \mu\text{mol/L}^5$$

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach $\pm 10\%$ wartości początkowej.

Żółtaczką:⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla związanej i niezwiązanej bilirubiny (przybliżone stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 $\mu\text{mol/L}$ lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 420 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 261 $\mu\text{mol/L}$ lub 420 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁶ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Brak istotnej zależności pomiędzy wskaźnikiem L (odnosi się do zmętnienia), a stężeniem triglicerydów.

γ -Globulina: Brak istotnej interferencji do stężenia 3 g/dL.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{7,8}

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiarodajne.⁹

W związku z interferencjami powodowanymi przez inne białka metody kolorymetryczne użyte do oznaczenia albuminy u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek lub ze zwykłą niewydolnością mogą prowadzić do uzyskania fałszywie wysokich wyników. Metody immunoturbidymetryczne są mniej wrażliwe.

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

2-60 g/L (30.4-912 $\mu\text{mol/L}$ lub 0.2-6 g/dL)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Ponów są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiaru

Dolna granica pomiaru testu:
2 g/L (30.4 $\mu\text{mol/L}$ lub 0.2 g/dL)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność $n = 21$).

Wartości oczekiwane

Badanie dotyczące zakresów referencyjnych¹⁰

Dorośli 39.7-49.5 g/L 603-752 $\mu\text{mol/L}$ 3.97-4.95 g/dL

Uzgodnione wartości¹¹

Dorośli 35-52 g/L 532-790 $\mu\text{mol/L}$ 3.5-5.2 g/dL

Zakresy referencyjne wg Tietza:¹²

Noworodki

0-4 dni 28-44 g/L 426-669 $\mu\text{mol/L}$ 2.8-4.4 g/dL

Dzieci

4 dni-14 lat 38-54 g/L 578-821 $\mu\text{mol/L}$ 3.8-5.4 g/dL

14-18 lat 32-45 g/L 486-684 $\mu\text{mol/L}$ 3.2-4.5 g/dL

Firma Roche nie dokonała oznaczeń zakresów referencyjnych w populacji pediatrycznej.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie typowy zakres pomiarowy z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności ($n = 21$) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 21 dni). Uzyskano następujące wyniki:

Powtarzalność	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	30.3 g/L (461 $\mu\text{mol/L}$ lub 3.03 g/dL)	31.4 g/L (477 $\mu\text{mol/L}$ lub 3.14 g/dL)
WZ	1.9 %	1.9 %

Precyzja pośrednia	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	30.3 g/L (461 $\mu\text{mol/L}$ lub 3.03 g/dL)	30.8 g/L (468 $\mu\text{mol/L}$ lub 3.08 g/dL)
WZ	2.3 %	2.6 %

Porównanie metod

Wartości albuminy w ludzkiej surowicy i osoczu mierzone w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA Albumin Gen.2 (y) były porównywane z wartościami uzyskanymi przy użyciu podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x), oraz z poprzednim odczynnikiem (ALB) w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x).

Analizator Roche/Hitachi 917

Ilość próbek (n) = 98

Passing/Bablok¹³ Regresja liniowa
 $y = 1.00x - 1.21$ g/L $y = 0.997x - 1.10$ g/L
 $\tau = 0.968$ $r = 0.999$
 OS (md 95) = 0.598 $Sy.x = 0.335$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 16.9 i 64.5 g/L (257-980 $\mu\text{mol/L}$ i 1.69-6.45 g/dL).

Analizator COBAS INTEGRA 700

Ilość próbek (n) = 96

Passing/Bablok¹³ Regresja liniowa
 $y = 0.921x + 1.17$ g/L $y = 0.916x + 1.31$ g/L
 $\tau = 0.971$ $r = 0.998$
 OS (md 95) = 0.775 $Sy.x = 0.415$

Stężenia próbek mieściły się w granicach 16.9 i 64.0 g/L (257-973 $\mu\text{mol/L}$ i 1.69-6.40 g/dL).

Literatura




- 1 Grant GH, Silverman LM, Christenson RH. Amino acids and proteins. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd edition Philadelphia, PA: WB Saunders 1987:328-330.
- 2 Marshall WJ, ed. Illustrated Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed. London: Gower Medical Publishing 1989;207-218.
- 3 Dumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. Clin Chim Acta 1971;31:87-96.
- 4 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- 5 Young DS. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 2nd edition, AACC Press 1997.
- 6 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 7 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 8 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 9 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 10 Junge W, Bossert-Reuther S, Klein G, et al. Reference Range Study for Serum Albumin using different methods. Clin Chem Lab Med (June 2007 Poster EUROMEDLAB) 2007;45 Suppl:194.
- 11 Dati F, Schumann G, Thomas L, et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470). Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:517-520.
- 12 Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th ed Philadelphia, PA: WB Saunders 2006;549.
- 13 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole

Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny handlowy numer identyfikacyjny

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



Dystrybucka w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane odczynniki cobas c pack
0333752 190	ALP IFCC Gen.2 Small (200 testów)	ID systemowe 07 6761 1	COBAS INTEGRA 400 plus
0333701 190	ALP IFCC Gen.2 Large (400 testów)	ID systemowe 07 6760 3	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 × 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

cobas c pack ALP2S, nr kat. 03333752190:
Test AP2SP, ID-testu 0-554

cobas c pack ALP2L, nr kat. 03333701190:
Test AP2LP, ID-testu 0-553

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania aktywności katalitycznej fosfatazy zasadowej (EC 3.1.3.1; ortofosforowy monoester fosfohydrolazy, zasada optymalna) w surowicy ludzkiej i osoczu w systemach COBAS INTEGRA. Obie aplikacje AP2SP i AP2LP są przeznaczone dla użytkowników uzyskujących nieprawidłowe wyniki fosfatazy alkalicznej spowodowane gradientem aktywności enzymu w osoczu w probówkach pierwotnych.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5,6}

Fosfataza zasadowa obecna w surowicy składa się z czterech genotypów strukturalnych: wątrobowo-kostno-nerkowego, jelitowego, łożyskowego oraz odmian pochodzących z komórek zarodka. Można ją również spotkać w osteoblastach, hepatocytach, leukocytach, nerkach, śledzionie, łożysku, gruczole krokowym i jelicie cienkim. Najistotniejszym podtypem jest podtyp wątrobowo-kostno-nerkowy.

Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej obserwuje się we wszystkich rodzajach cholestazy, a szczególnie w żółtacze zastoinowej. Wzrost aktywności enzymu występuje także w chorobach układu kostnego, takich jak: choroba Pageta, nadczynność przytarczyc, krzywica, osteomalacja, jak również w złamaniach i nowotworach złośliwych kości. Znaczny wzrost jej aktywności spotykany jest czasem u dzieci i młodzieży. Stan taki jest wynikiem wzmożonej aktywności osteoblastów w odpowiedzi na przyspieszony wzrost kości.

Metoda była po raz pierwszy opisana przez Kinga i Armstronga, zmodyfikowana została przez Ohmori, Bessey, Lowry i Brock'a i ulepszona przez Hausamen'a i wsp. W 2011 r., Dział Naukowy Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej (IFCC), Komitet ds. Systemów Referencyjnych dla Enzymów (C-RSE) zarekomendował procedurę referencyjną dla oznaczania fosfatazy alkalicznej przy użyciu zoptymalizowanego stężenia substratu i 2-amino-2-metylo-1-propanolu jako buforu plus kationów magnezowych i cynkowych w temp. 37 °C. Test ten jest zgodny z zaleceniami IFCC, ale został zoptymalizowany pod kątem wydajności i stabilności.

Zasada pomiaru⁶

Oznaczenie kolorymetryczne zgodne z metodą standaryzowaną. W obecności jonów magnezu i cynku fosforan p-nitrofenolu jest hydrolizowany przez ALP do p-nitrofenolu i fosforanu.



Ilość uwolnionego p-nitrofenolu jest wprost proporcjonalna do aktywności katalitycznej ALP. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości 409 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 2-amino-2-metylo-1-propanol: 1.724 mol/L, pH 10.44 (30 °C);
octan magnezu: 3.83 mmol/L; siarczan cynku: 0.766 mmol/L;
N-(2-hydroksyetylo)-etylenodiamina kwasu trichlorooctowego:
3.83 mmol/L

SR p-nitrofenilo fosforan: 132.8 mmol/L, pH 8.5 (25 °C);
konserwanty

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H315 Działa drażniąco na skórę.

H319 Działa drażniąco na oczy.

Zapobieganie:

P264 Po użyciu dokładnie umyć ręce.

P280 Należy nosić rękawice ochronne/ okulary/ zabezpieczenie twarzy.

W razie kontaktu:

P302 + P352 JEŚLI DOSTANIE SIĘ NA SKÓRĘ: Zmyć dużą ilością wody.

P332 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P337 + P313 W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Telefon kontaktowy dla wszystkich krajów: +49-621-7590

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałośćW temp. 2-8 °C Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c pack**

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 4 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego probówki lub pojemniki.

Sprawdzono i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica: W celu uzyskania surowicy, krew pobrać do standardowych probówek.

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę (Li-, Na-, NH₄⁺).

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych probówek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano probówek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania probówek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferujące.

Stabilność:⁷ 7 dni w temp. 20-25 °C

7 dni w temp. 4-8 °C

2 mies. w temp. -20 °C

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Rodzaj pomiaru Absorbancja

Model kalkulacyjny absorbancji Kinetyczna

Rodzaj reakcji D-R1-S-SR

Kierunek reakcji Rosnący

Długość fali A/B 409/659 nm

Odczyt pierwszy/ostatni 41/64

Współczynnik rozcieńczenia wstępnego 10

Jednostka U/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	75 µL	11 µL
Próbka	27.5 µL	
SR	17 µL	10 µL
Objętość całkowita	140.5 µL	

KalibracjaKalibrator Calibrator f.a.s.
Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.

Tryb kalibracji Regresja liniowa

Powtórzenie kalibracji Zalecana w duplikacie

Częstotliwość kalibracji Po zmianie każdej serii

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda została wystandaryzowana wobec metody IFCC (2011).⁶**Kontrola jakości**

Zakres referencyjny Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1

Zakresy wartości nieprawidłowych Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2

Częstotliwość kontroli Zalecana co 24 godz.

Sekwencja kontroli Definiowana przez użytkownika

Kontrola po kalibracji Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wylczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza aktywność oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: U/L × 0.0167 = µkat/L

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach ± 10 % wartości początkowej.

Żółtaczka:⁸ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 42 dla bilirubiny związanej, a 60 dla bilirubiny niezwiązanej (przybliżone stężenie bilirubiny związanej: 718 µmol/L lub 42 mg/dL; przybliżone stężenie bilirubiny niezwiązanej: 1026 µmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 250 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 155 µmol/L lub 250 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁹ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2000. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{9,10}

W bardzo rzadkich przypadkach gammopatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹¹

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

3.0-1200 U/L (0.05-20 µkat/L)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:5. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 5.

Dolna granica pomiaru

Dolna granica wykrywalności:
3.0 U/L (0.05 µkat/L)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 21).

Wartości oczekiwane

(pomiar w temperaturze 37 °C)

Dorośli¹²

Mężczyźni (n = 221)	40-129 U/L	(0.67-2.15 µkat/L)
Kobiety (n = 229)	35-104 U/L	(0.58-1.74 µkat/L)

Dzieci¹³ Wiek

Mężczyźni	0 – 14 dni	83-248 U/L	(1.39-4.14 µkat/L)
	15 dni - < 1 rok	122-469 U/L	(2.04-7.83 µkat/L)
	1 – < 10 lat	142-335 U/L	(2.37-5.59 µkat/L)
	10 – < 13 lat	129-417 U/L	(2.15-6.96 µkat/L)
	13 – < 15 lat	116-468 U/L	(1.94-7.82 µkat/L)
	15 – < 17 lat	82-331 U/L	(1.37-5.53 µkat/L)
	17 – < 19 lat	55-149 U/L	(0.92-2.49 µkat/L)
Kobiety	0 – 14 dni	83-248 U/L	(1.39-4.14 µkat/L)
	15 dni - < 1 rok	122-469 U/L	(2.04-7.83 µkat/L)
	1 – < 10 lat	142-335 U/L	(2.37-5.59 µkat/L)
	10 – < 13 lat	129-417 U/L	(2.15-6.96 µkat/L)
	13 – < 15 lat	57-254 U/L	(0.95-4.24 µkat/L)
	15 – < 17 lat	50-117 U/L	(0.84-1.95 µkat/L)

17 – < 19 lat

45-87 U/L (0.75-1.45 µkat/L)

Firma Roche nie dokonała oznaczeń zakresów referencyjnych w populacji pediatrycznej.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane uzyskane przy użyciu analizatorów podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z typowym zakresem pomiarowym z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 ozn. na dzień, przez 10 dni). Uzyskano następujące wyniki:

Powtarzalność	Średnia U/L (µkat/L)	OS U/L (µkat/L)	WZ %
Precinorm U	83.7 (1.40)	0.6 (0.01)	0.7
Precipath U	226 (3.77)	1 (0.02)	0.4
Surowica ludzka 1	84.4 (1.41)	0.3 (0.01)	0.4
Surowica ludzka 2	217 (3.62)	1 (0.02)	0.4

Precyzja pośrednia	Średnia U/L (µkat/L)	OS U/L (µkat/L)	WZ %
Precinorm U	84.0 (1.40)	1.8 (0.03)	2.1
Precipath U	227 (3.80)	4 (0.07)	1.7
Surowica ludzka 1	85.7 (1.43)	1.7 (0.03)	2.0
Surowica ludzka 2	218 (3.64)	5 (0.08)	2.2

Porównanie metod

Wartości ALP w surowicy i osoczu ludzkim uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA ALP IFCC Gen.2 (ALP2L) i aplikacji AP2LP (y) porównano z wartościami oznaczonymi przy pomocy tego samego odczynnika, lecz aplikacji ALP2Luzytej w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x) oraz tych oznaczonych za pomocą poprzednio stosowanego odczynnika stosując aplikację ALP6P w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x).

COBAS INTEGRA (ALP2L) Ilość próbek (n) = 54

Passing/Bablok¹⁴ Regresja liniowa
 $y = 1.003x - 0.195 \text{ U/L}$ $y = 0.999x + 2.11 \text{ U/L}$
 $\tau = 0.976$ $r = 1.00$
OS (md 95) = 9.19 $Sy.x = 4.06$

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 40 i 1010 U/L (0.668 i 16.9 µkat/L).

COBAS INTEGRA (ALP6P) Ilość próbek (n) = 67

Passing/Bablok¹⁴ Regresja liniowa
 $y = 0.991x + 0.808 \text{ U/L}$ $y = 0.997x - 1.35 \text{ U/L}$
 $\tau = 0.976$ $r = 1.00$
OS (md 95) = 7.16 $Sy.x = 3.39$

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 39 i 862 U/L (0.651 i 15.8 µkat/L).

Literatura

- Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer Verlag 1995.
- King EJ, Armstrong AR. A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. Can Med Assoc J 1934;31(4):376-381.
- Ohmori Y. Über die Phosphomonoesterase. Enzymologia 1937;4:217-231.

- 4 Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. J Biol Chem 1946;164:321-329.
- 5 Hausamen TU, Helger R, Rick W, et al. Optimal conditions for the determination of serum alkaline phosphatase by a new kinetic method. Clin Chim Acta 1967;15:241-245.
- 6 Schumann G, Klauke R, Canalias F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37° C. - Part 9. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. Clin Chem Lab Med 2011 Sep;49 (9):1439-46.
- 7 Guder WG, Narayanan S, Wisser H, et al. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. Darmstadt: GIT-Verlag 1996.
- 8 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 9 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 10 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 11 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 12 Abicht K, El-Samalouti V, Junge W, et al. Multicenter evaluation of new GGT and ALP reagents with new reference standardization and determination of 37 °C reference intervals. Clin Chem Lab Med 2001;39:Special Supplement pp S 346.
- 13 Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, et al. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: Direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. Clin Biochem 2013;46:1197-1219.
- 14 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole


Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

CONTENT	Zawartość zestawu
→	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606



REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
20764957 322	Alanine Aminotransferase (500 testów)	ID systemowe 07 6495 7	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (nieдостаarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test ALTL, ID testu 0-495

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania aktywności katalitycznej ALT (EC 2.6.1.2; L-alanina: Aminotransferaza 2-ketoglutaranowa) w surowicy ludzkiej i osoczu w systemach COBAS INTEGRA.

Niniejsza ulotka opisuje aplikację dla ALT bez aktywacji fosforanem pirydoksalu (test ALTL, 0-495). Aplikacja dla ALT aktywowanej fosforanem pirydoksalu jest opisana w ulotce metodycznej Alanine Aminotransferase *Pyridoxal Phosphate Activated*.

Podsumowanie^{1,2}

Aminotransferaza alaninowa (ALT) jest enzymem obecnym w różnych tkankach. Głównym źródłem aktywności ALT jest wątroba. Pomiar aktywności enzymu jest wykorzystywany do diagnostyki chorób tego narządu. Wzrost aktywności ALT obserwuje się w chorobach wątroby takich jak: zapalenie, marskość, nowotwory, żółtaczką zastoinową i uszkodzenie alkoholowe. W zawałe mięśnia sercowego przebiegającego bez powikłań wzrost ALT jest nieznaczny.

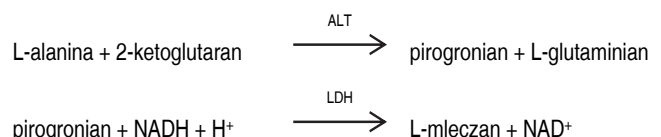
Pomimo tego, że zarówno aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) jak i ALT jest podwyższona, gdy proces chorobowy dotyczy naruszenia integralności hepatocytu, to ALT uważana jest za enzym bardziej wątrobowo-swoisty niż AST. Ponadto podwyższona aktywność ALT w takich przypadkach utrzymuje się dłużej od aktywności AST.

U pacjentów z niedoborem witaminy B₆, aktywność aminotransferazy w surowicy może być obniżona. Pozorny spadek aktywności aminotransferazy może być związany z obniżonym poziomem fosforanu pirydoksalu stanowiącego grupę prostetyczną aminotransferaz, skutkiem czego dochodzi do wzrostu proporcji apoenzymu do holoenzymu.

Zasada pomiaru

Metoda według Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej (IFCC) bez fosforanu pirydoksalu.^{3,4}

ALT katalizuje reakcję pomiędzy L-alaniną i 2-ketoglutaranem. Pirogronian jest redukowany przez NADH w reakcji katalizowanej przez dehydrogenazę mleczanową (LDH) do L-mleczanu i NAD⁺.



Stopień utlenienia NADH jest wprost proporcjonalny do aktywności katalitycznej ALT. Oznaczany jest przez pomiar spadku absorbancji przy długości fali równej 340 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 Bufor TRIS: 224 mmol/L, pH 7.3 (37 °C); L-alanina: 1120 mmol/L; albumina (wołowa): 0.25 %; LDH (mikroorg.): ≥ 45 µkat/L; stabilizatory; konserwant

SR 2-Ketoglutaran: 94 mmol/L; NADH: ≥ 1.7 mmol/L; konserwant

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C

Do daty ważności na etykiecie **cobas c pack**

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdź, czy zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę litową lub EDTA Nie stosować innych antykoagulantów.

Materiałem z wyboru jest niehemolizowana surowica.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbki, zob. część Ograniczenia i substancje interferencje.

Stabilność: ⁵	3 dni w temp. 20-25 °C
	7 dni w temp. 4-8 °C
	7 dni w temp. -20 °C

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy i osocza**Definicja testu**

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczny, poszukujący prostoliniowego odcinka krzywej
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Malejący
Długość fali A/B	340/378 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	39/64

Jednostka U/L

Parametry pipetowania

		Rozcieńczalnik (H ₂ O)
R1	59 µL	10 µL
Próbka	11 µL	26 µL
SR	17 µL	9 µL
Objętość całkowita	132 µL	

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s.
	Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec oryginalnej formuły zalecanej przez IFCC, lecz bez 5'-fosforanu pirydoksalu, z użyciem kalibrowanych pipet i manualnego fotometru, w wyniku której otrzymano wartości absolutne, jak również specyficzny dla substratu molowy współczynnik absorpcji ϵ .⁶

Kontrola jakości

Zakres referencyjny	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1
Zakresy wartości nieprawidłowych	Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza aktywność oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: $U/L \times 0.0167 = \mu\text{kat/L}$

Ograniczenia - substancje interferujące

Kryterium: Odzysk w granicach $\pm 10\%$ wartości początkowej.

Surowica, osocze

Żółtaczka:⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 60 dla przybliżonego stężenia związanej i niezwiązanej bilirubiny (przeciętne stężenie bilirubiny związanej i niezwiązanej: 1026 µmol/L lub 60 mg/dL).

Hemoliza:⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 130 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 81 µmol/L lub 130 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):⁷ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 150. Brak istotnej zależności pomiędzy wskaźnikiem L

(odnosi się do zmętnienia), a stężeniem triglicerydów.

Próbki lipemiczne mogą powodować pojawienie się znacznika > Abs. Należy wykonać powtórne oznaczenie po automatycznym rozcieńczeniu próbki.

Antykoagulanty: Cytryniany i fluorki są inhibitorami aktywności enzymu.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{8,9} Wyjątki: Dobecylan wapnia i chlorowodorek doksycyliny powodują sztuczne zaniżenie wyników oznaczeń ALT w testowanym zakresie stężeń leków. Hydroksokobalamina (Cyjanokit) może spowodować otrzymanie wyników fałszywie zaniżonych. Terapeutyczne stężenie sulfasalazyny lub sulfapyridyny w osoczu może spowodować zafałszowanie wyników.

W bardzo rzadkich przypadkach gammapatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiernodajne.¹⁰

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

2-700 U/L (0.03-11.7 µkat/L)

Próbki o zwiększonej aktywności należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Rerun wynosi 1:10. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Rerun są automatycznie mnożone przez współczynnik 10.

Dolna granica pomiarowa

Dolna granica wykrywalności:
2 U/L (0.03 µkat/L)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbek zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność n = 30).

Wartości oczekiwane¹¹

Zgodnie z optymizowaną metodą standardową (porównywalną z metodą IFCC bez aktywacji fosforanem pirydoksalu¹²):

Mężczyźni do 41 U/L (do 0.685 µkat/L)

Kobiety do 33 U/L (do 0.551 µkat/L)

Wartości wyliczone: do konwersji z 25 °C do 37 °C użyto współczynnika 1.85.¹³

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o surowice ludzkie i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności i precyzji pośredniej (2 próbki w oznaczeniu, 2 ozn. na dzień, przez 20 dni). Uzyskano następujące wyniki:

	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	34.9 U/L (0.583 µkat/L)	132 U/L (2.20 µkat/L)
Powtarzalność WZ	1.0 %	0.5 %
Wartość średnia precyzji WZ	1.5 %	1.9 %

Porównanie metod

Porównano wyniki oznaczeń aktywności ALT w surowicy i osoczu przy użyciu analizatora COBAS INTEGRA 700 i odczynnika COBAS INTEGRA Alanine Aminotransferase (ALTL) (y), z oznaczeniami wykonanymi przy użyciu dostępnych na rynku odczynników do oznaczania ALT w COBAS INTEGRA (x) lub w systemach chemii klinicznej innych producentów (x). Probki oznaczano podwójnie. Ilość próbek (n) oznacza wszystkie pomiary w duplikatach.

Analizator COBAS INTEGRA

Ilość próbek (n)		236
Współczynnik korelacji	(r)	1.00
	(r _s)	0.998
Regresja liniowa		y = 1.068x - 2.31 U/L
Passing/Bablok ¹⁴		y = 1.055x - 1.82 U/L

Inny analizator

Ilość próbek (n)		224
Współczynnik korelacji	(r)	1.00
	(r _s)	0.995
Regresja liniowa		y = 0.983x + 0.772 U/L
Passing/Bablok ¹⁴		y = 0.982x + 0.856 U/L

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 3.7 i 496 U/L (0.062 i 8.27 µkat/L).

Literatura

- Sherwin JE. Liver function. In: Kaplan LA, Pesce AJ, eds. Clinical Chemistry, theory, analysis, and correlation. St. Louis: Mosby 1984;420-438.
- Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF. Enzymes. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1987;346-421.
- Bergmeyer HU, Hørdler M, Rej R. Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase. J Clin Chem Clin Biochem 1986;24:481-495.
- ECCLS. Determination of the catalytic activity concentration in serum of L-alanine aminotransferase (EC 2.6.1.2, ALAT). Klin Chem Mitt 1989;20:204-211.
- WHO Publication: Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations, WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2:Jan 2002.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 4. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentration of Alanine Aminotransferase. Clin Chem Lab Med 2002;40(7):718-724.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Thefeld W, Hoffmeister H, Busch EW, et al. Referenzwerte für die Bestimmungen der Transaminasen GOT und GPT sowie der alkalischen Phosphatase im Serum mit optimierten Standardmethoden. Dtsch Med Wschr 1974;99(8):343-351.
- Klein G, Lehmann P, Michel E, et al. Vergleich der IFCC-Methoden für ALAT, ASAT und GGT bei 37 °C mit den eingeführten Standardmethoden bei 25 °C und 37 °C. Lab Med 1994;18:403-404.

Aminotransferaza alaninowa




- 13 Zawta B, Klein G, Bablok W. Temperaturumrechnung in der klinischen Enzymologie? Klin Lab 1994;40:23-32.
- 14 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiątych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole



Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2020, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Dystrybucka w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF	CONTENT		Analizatory, w których mogą być używane cobas c pack
03183742 122	α-Amylase EPS ver.2 (300 testów)	ID systemowe 07 6609 7	COBAS INTEGRA 400 plus
Niezbędne materiały dodatkowe (niedostarczone w zestawie):			
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 × 3 mL)	ID systemowe 07 3718 6	
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 × 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 3718 6	
12149435 122	Precinorm U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 7999 7	
12149435 160	Precinorm U plus (10 × 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7999 7	
12149443 122	Precipath U plus (10 × 3 mL)	ID systemowe 07 8000 6	
12149443 160	Precipath U plus (10 × 3 mL, dla USA)	ID systemowe 07 8000 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7469 3	
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 × 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 × 5 mL)	ID systemowe 07 7470 7	
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 × 5 mL, dla USA)	ID systemowe 07 7470 7	

Polski**Informacja o aplikacjach**

Test AMYL2, ID testu 0-609 (surowica, osocze)

Test AMYU2, ID testu 0-509 (mocz)

Zastosowanie

Test in vitro do ilościowego oznaczania aktywności α-amylazy (1,4-α-D-glukan: glukanohydrolaza; EC 3.2.1.1) w ludzkiej surowicy, osoczu i moczu w systemach COBAS INTEGRA.

Podsumowanie^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}

α-Amylaza (1,4-α-D-glukanohydrolaza, EC 3.2.1.1) jest enzymem katalizującym hydrolytyczny rozpad wiązań 1,4-α-glikozydowych polisacharydów takich jak skrobia, amylopektyny czy glikogen. W polisacharydach i oligosacharydach wiązania glikozydowe są hydrolizowane równocześnie. Maltotrioza, najmniejsza jednostka jest hydrolizowana do maltozy i glukozy, ale bardzo powoli. Występują dwa izoenzymy α-amylazy: pochodzenia trzustkowego (P) i śliniankowego (S). Izoenzym (P) jest charakterystyczny dla trzustki, natomiast izoenzym (S) pochodzi z wielu źródeł. Występuje w gruczołach ślinowych, łzach, pocie, mleku ludzkim, płynie owodniowym, płucach, jądrach, nabłonku jajowodów.

Z powodu mało charakterystycznych objawów klinicznych oznaczenie aktywności α-amylazy jest istotne w diagnostyce chorób trzustki. Wykorzystywane jest ono głównie do diagnozy i monitorowania ostrego zapalenia trzustki (OZT). Hiperamylazemia występuje nie tylko w OZT, ale także w zaostrzeniu przewlekłego zapalenia trzustki, chorobach nerek (upośledzona filtracja kłębuszkowa), nowotworach płuc lub jajnika, zapaleniach płuc, chorobach gruczołów ślinowych, cukrzycowej kwasicy ketonowej, urazach mózgu, zabiegach chirurgicznych i w przypadku makroamylazemii. W celu potwierdzenia pochodzenia enzymu, obok oznaczeń amylazy, zaleca się równoległe wykonywanie oznaczeń swoistych enzymów trzustki - lipazy lub α-amylazy trzustkowej.

Istnieje wiele metod oznaczania aktywności α-amylazy. Metody mogą być oparte na pomiarze ubytku stężenia substratów metodą wiskozymetryczną,

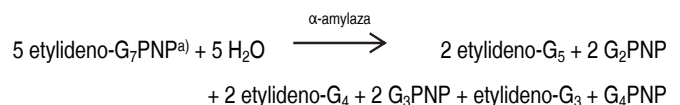
turbidymetryczną, nefelometryczną, i amyloklastyczną, bądź sacharogenicznym pomiarze powstałych produktów degradacji. Istnieją także metody kinetyczne, w których enzym katalizuje jeden z etapów reakcji. Zastosowana metoda kinetyczna jest oparta na rozszczepieniu wiązań 4,6-etylideno-(G₇)-1,4-nitrofenylo-(G₁)-α,D-maltoheptozy (EPS=substrat chroniony etylenem) przez α-amylazę oraz pośrednich produktów hydrolizy do o-nitrofenolu i produktów końcowych z udziałem α-glukozydazy (100 % uwolnienie barwnika). Wyniki uzyskane tą metodą korelują z wynikami uzyskanymi metodą HPLC.

Zasada pomiaru^{10,11}

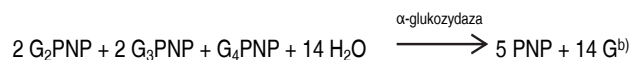
Enzymatycznie - kolorymetryczna metoda wg IFCC.

Określone oligosacharydy, takie jak: 4,6-etylideno-(G₇)-p-nitro-fenylo-(G₁)-α,D-maltoheptozy (etylideno-G₇PNP) są rozszczepiane w obecności α-amylazy. Powstałe fragmenty: G₂PNP, G₃PNP i G₄PNP są całkowicie hydrolizowane przez α-glukozydazę do p-nitrofenolu i glukozy.

Uproszczony schemat reakcji:



a) PNP = p-nitrofenol



b) G = Glukoza

Intensywność zabarwienia powstałego p-nitrofenolu jest wprost proporcjonalna do aktywności α-amylazy w próbce. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorbancji przy długości 409 nm.

Odczynniki - roztwory robocze

R1 HEPES: 52.4 mmol/L; chlorek sodu: 87 mmol/L; chlorek wapnia: 0.08 mmol/L; chlorek magnezu: 12.6 mmol/L; α -glukozydaza (drobnoustrojowa): $\geq 66.8 \mu\text{kat/L}$; pH 7.0 (37 °C); detergent; stabilizatory

SR HEPES: 52.4 mmol/L; etylideno-G₇-PNP: 22 mmol/L, pH 7.0 (37 °C); detergent; stabilizatory

R1 jest w pozycji B, a SR jest w pozycji C.

Zalecenia i środki ostrożności

Do diagnostyki in vitro prowadzonej przez pracowników służby zdrowia. Należy stosować standardowe procedury postępowania z odczynnikami.

Odpady zakaźne lub mikrobiologiczne:

Ostrzeżenie: postępować z odpadami jak z materiałem potencjalnie niebezpiecznym biologicznie. Usuwać odpady zgodnie z przyjętymi instrukcjami i procedurami laboratoryjnymi.

Zagrożenia środowiskowe:

W celu określenia bezpiecznego sposobu usuwania odpadów, należy zastosować się do wszystkich odnośnych lokalnych przepisów tego dotyczących.

Karta charakterystyki produktu dla użytkowników profesjonalnych dostępna na życzenie.

Dla USA: Uwaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż niniejszego urządzenia wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej.

Zestaw zawiera składniki sklasyfikowane zgodnie z Wytyczną (UE) nr 1272/2008, w następujący sposób:



Ostrzeżenie

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

Zapobieganie:

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy.

P280 Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

W razie kontaktu:

P333 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P362 + P364 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.

Utylizacja:

P501 Utylizacja zawartości/pojemnika tylko w miejscu do tego przeznaczonym.

Oznakowanie wyrobu dotyczące bezpieczeństwa wg. wytycznych EU GHS.

Postępowanie z odczynnikami

Gotowy do użycia

Przechowywanie i trwałość

W temp. 2-8 °C Do daty ważności podanej na etykiecie **cobas c pack**

W analizatorze w temperaturze 10-15 °C 12 tyg.

Pobieranie i przygotowanie materiału^{9,12}

W celu pobrania i przygotowania materiału należy stosować jedynie przeznaczone do tego próbki lub pojemniki.

Sprawdzone i zaakceptowano możliwość stosowania jedynie materiałów biologicznych wymienionych poniżej.

Surowica

Osocze: Osocze krwi pobranej na heparynę (Li-, Na-, NH₄⁺) lub osocze krwi pobranej na EDTA (K₂⁻, K₃⁻).

EDTA obniża aktywność enzymu w porównaniu do aktywności enzymu w surowicy o ok. 5-10 %.

Podane rodzaje próbek oznaczono przy użyciu wybranych próbek do pobierania materiału dostępnych na rynku w czasie wykonywania oznaczeń. Oznacza to, że nie przetestowano próbek od wszystkich producentów. Systemy pobierania próbek pochodzące od różnych producentów mogą zawierać różniące się materiały, co w pewnych przypadkach może mieć wpływ na wynik oznaczeń. W przypadku stosowania próbek pierwotnych (systemów pobierania krwi) należy ściśle przestrzegać zaleceń ich producenta.

Mocz: Zbiórkę moczu należy przeprowadzić bez dodatku konserwantów. α -amylaza jest niestabilna w kwaśnym moczu. Oznaczenie należy przeprowadzić w jak najkrótszym czasie lub próbki moczu należy zakalizować (nieco ponad pH 7) i przechowywać w temperaturze lodówki do czasu oznaczenia.¹³

Szczegółowe informacje dotyczące możliwych interferencji próbek, zob. część Ograniczenia i substancje interferencji.

Przed oznaczeniem odwirować próbki z widocznym zmętnieniem lub obecnością strąków.

Trwałość w surowicy:¹³ 7 dni w temp. 15-25 °C

1 mies. w temp. 2-8 °C

Stabilność w moczu:¹⁴ 2 dni w temp. 15-25 °C

10 dni w temp. 2-8 °C

Oświadczenia dotyczące stabilności próbki oparte są na danych eksperymentalnych uzyskanych przez producenta lub na literaturze referencyjnej i dotyczą wyłącznie przedstawionych w ulotce metodycznej ram temperaturowo/czasowych. Za zastosowanie do wyznaczenia określonych kryteriów stabilności wszystkich dostępnych materiałów referencyjnych i/lub własnych badań, całkowitą odpowiedzialność ponosi laboratorium.

Materiały dostarczone w zestawie

Patrz "Odczynniki - roztwory robocze" w części o odczynnikach.

Oznaczenie

W celu optymalnego działania testu należy stosować się do zaleceń zawartych w niniejszej ulotce dotyczących konkretnego analizatora. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją obsługi dla operatora, uwzględniając typ aparatu.

Aplikacja dla surowicy, osocza i moczu

Definicja testu

Rodzaj pomiaru	Absorbancja
Model kalkulacyjny absorbancji	Kinetyczna
Rodzaj reakcji	R1-S-SR
Kierunek reakcji	Rosnący
Długość fali A/B	409/659 nm
Odczyt pierwszy/ostatni	50/69
Jednostka	U/L

Parametry pipetowania

Surowica/osocze/mocz	Rozcieńczalnik (H ₂ O)	
R1	100 μL	
Próbka	4 μL	4 μL
SR	20 μL	

Objętość całkowita 128 µL

Kalibracja

Kalibrator	Calibrator f.a.s. Jako kalibratora zerowego należy użyć wody dejonizowanej.
Tryb kalibracji	Regresja liniowa
Powtórzenie kalibracji	Zalecana w duplikacie
Częstotliwość kalibracji	Dla każdej serii oraz zgodnie z procedurami kontroli jakości

Odstępy pomiędzy kalibracjami można wydłużyć w oparciu o przeprowadzoną przez laboratorium akceptację kalibracji.

Spójność pomiarowa: metoda standaryzowana manualnie przy użyciu odczynników Roche według zaleceń IFCC.

Kontrola jakości

Kontrola jakości - surowica, osocze	Precinorm U plus lub PreciControl ClinChem Multi 1 Precipath U plus lub PreciControl ClinChem Multi 2
Mocz do kontroli jakości	W celu rutynowej kontroli jakości zaleca się ilościowe kontrole dla moczu.
Częstotliwość kontroli	Zalecana co 24 godz.
Sekwencja kontroli	Definiowana przez użytkownika
Kontrola po kalibracji	Zalecana

Do kontroli należy używać materiałów wyszczególnionych w części "Informacja o odczynnikach". Można stosować również inny odpowiedni materiał kontrolny.

Częstotliwość i zakres przeprowadzania kontroli muszą być dostosowane do indywidualnych wymogów danego laboratorium. Uzyskane wartości winny zawierać się w wyznaczonych granicach. Wskazane jest, by każde laboratorium opracowało procedury naprawcze, które należy wdrożyć, gdy wyniki uzyskane dla materiałów kontrolnych znajdą się poza podanym zakresem.

Procedury kontroli jakości należy stosować zgodnie z właściwymi zaleceniami organów państwowych oraz lokalnymi wytycznymi.

Wyliczenie

Analizator COBAS INTEGRA 400 plus automatycznie oblicza stężenie oznaczanej substancji dla każdej próbki. Więcej informacji zawarto w rozdziale "Dane Analityczne" na stronie internetowej Online Help.

Współczynnik przeliczeniowy: $U/L \times 0.0167 = \mu\text{kat/L}$

Ograniczenia - substancje interferujące

Nie pipetować ustami, zabezpieczyć odczynniki przed kontaktem ze skórą. (Ślina i pot zawierają α -amylazę!)

Kryterium: Odzysk w granicach $\pm 10\%$ wartości początkowej.

Surowica/osocze

Żółtaczką:¹⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika I wynoszącego 52 dla bilirubiny związanej, a 76 dla bilirubiny niezwiązanej (przybliżone stężenie bilirubiny związanej: 889 µmol/L lub 52 mg/dL; przybliżone stężenie bilirubiny niezwiązanej: 1300 µmol/L lub 76 mg/dL).

Hemoliza:¹⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika H wynoszącego 260 (przybliżone stężenie hemoglobiny: 161 µmol/L lub 260 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁵ Brak istotnej interferencji do wartości wskaźnika L wynoszącego 2200. Istnieje słaba zależność pomiędzy indeksem L (odnosi się do zmętnienia) a stężeniem triglicerydów.

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.^{16,17} Wyjątki: Ikodekstryna, składnik wielu leków może prowadzić do sztucznego obniżenia wyników oznaczeń amylazy.¹⁸

Antykoagulanty: Wykryto interferencje pochodzące od cytrynianów i fluorków.¹²

W bardzo rzadkich przypadkach gammapatii, szczególnie typu IgM (makroglobulinemia Waldenströma), wyniki mogą być niemiarodajne.¹⁹

Mocz

Leki: Brak interferencji z najczęściej używanymi lekami w stężeniu terapeutycznym.¹⁷

Kryterium: Odzysk w $\pm 10\%$ wartości początkowej przy aktywności amylazy 460 U/L (7.68 µkat/L).

Hemoliza: Brak istotnej interferencji do stężenia hemoglobiny wynoszącego 311 µmol/L (500 mg/dL).

Fosforan: Brak istotnej interferencji do stężenia fosforanów wynoszącego 70 mmol/L (217 mg/dL).

Mocznik: Brak istotnej interferencji do stężenia mocznika wynoszącego 1500 mmol/L (9009 mg/dL).

Dla celów diagnostycznych wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem historii choroby, badań klinicznych oraz innych danych o pacjencie.

WYMAGANA CZYNNOŚĆ

Programowanie specjalnego cyklu mycia: W odniesieniu do pewnych kombinacji testów przeprowadzanych jednocześnie w analizatorach COBAS INTEGRA obowiązkowe jest stosowanie specjalnych cykli mycia. Dalsze instrukcje oraz najnowsza wersja Dodatkowych Cykli Mycia, zob. ulotka metodyczna odczynnika CLEAN.

Tam, gdzie to konieczne, przed podaniem wyników testu należy wprowadzić mający na celu uniknięcie efektu przeniesienia specjalny program dodatkowego cyklu mycia.

Granice i zakresy

Zakres pomiarowy

Surowica/osocze/mocz
3-2000 U/L (0.05-33 µkat/L)

Próbki o wartościach przekraczających liniowość reakcji należy rozcieńczać automatycznie przy użyciu funkcji Rerun. Rozcieńczenie próbek za pomocą funkcji Ponów wynosi 1:5. Wyniki próbek rozcieńczonych za pomocą funkcji Ponów są automatycznie mnożone przez współczynnik 5.

Dolna granica pomiaru

Dolna granica wykrywalności:
3 U/L (0.05 µkat/L)

Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie oznaczanej substancji, które można odróżnić od zera. Oblicza się je jako 3 odchylenia standardowe powyżej próbki zerowej (wzorzec zerowy + 3 OS, powtarzalność $n = 21$).

Wartości oczekiwane⁹

Surowica/osocze

Mężczyźni/kobiety 28-100 U/L (0.47-1.67 µkat/L)

Przypadkowa porcja moczu

Mężczyźni 16-491 U/L (0.27-8.20 µkat/L)

Kobiety 21-447 U/L (0.35-7.46 µkat/L)

Współczynnik α -amylaza trzustkowa/kreatynina

Mężczyźni 58-283 U/g (0.97-4.73 µkat/g)

Kobiety 75-390 U/g (1.25-6.51 µkat/g)

Współczynnik α -amylaza trzustkowa/kreatynina

Do obserwacji zmian aktywności α -amylazy w moczu pomocny jest współczynnik α -amylaza trzustkowa/kreatynina. W tym celu należy oznaczyć aktywność α -amylazy i stężenie kreatyniny w przypadkowej porcji moczu.

Współczynnik [U/g lub µkat/mmol] = $\frac{\alpha\text{-amylaza [U/L lub } \mu\text{kat/L]}}{\text{kreatynina [g/L lub mmol/L]}}$

Klirens amylaza/kreatynina (ACCR)¹³

Klirens amylaza/kreatynina wylicza się w oparciu o aktywność α -amylazy i stężenie kreatyniny. Obydwie próbki surowicy i moczu, powinny być pobrane w tym samym czasie.

$$\text{ACCR [\%]} = \frac{\text{amylaza w moczu [U/L]} \times \text{kreatynina w surowicy [mg/L]}}{\text{amylaza w surowicy [U/L]} \times \text{kreatynina w moczu [mg/L]}} \times 100$$

Prawidłowy klirens amylaza/kreatynina wynosi ok. 2-5 %.

W oparciu o populację pacjentów każde laboratorium powinno określić poziom wartości oczekiwanych lub wyznaczyć własne zakresy wartości referencyjnych.

Szczegółowe dane o teście

Dane wyznaczone przy użyciu analizatorów COBAS INTEGRA podano poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić.

Precyzja

Precyzję oznaczono w oparciu o próbki materiału pochodzące od ludzi i próbki kontrolne zgodnie z przyjętym protokołem wewnętrznym przy powtarzalności (n = 21) i precyzji pośredniej (1 próbki w oznaczeniu, 1 oznaczenie na dzień, przez 21 dni). Uzyskano następujące wyniki:

Surowica/osocze

Powtarzalność	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	76 U/L (1.3 µkat/L)	192 U/L (3.2 µkat/L)
WZ	1.4 %	1.2 %

Precyzja pośrednia	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	73 U/L (1.2 µkat/L)	181 U/L (3.0 µkat/L)
WZ	1.4 %	1.4 %

Mocz

Powtarzalność	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	39.4 U/L (0.66 µkat/L)	201 U/L (3.4 µkat/L)
WZ	0.8 %	0.4 %

Precyzja pośrednia	Poziom 1	Poziom 2
Średnia	36.7 U/L (0.61 µkat/L)	189 U/L (3.2 µkat/L)
WZ	1.0 %	1.0 %

Porównanie metod

Wartości α-amylazy w surowicy, osoczu i moczu ludzkim uzyskane w analizatorze COBAS INTEGRA 700 z użyciem odczynnika COBAS INTEGRA α-Amylase EPS ver.2 (AMYL2) (y) porównano z wartościami uzyskanymi przy pomocy podobnego odczynnika w analizatorze Roche/Hitachi 917 (x) oraz przy pomocy poprzedniego odczynnika (AMYL) w analizatorze COBAS INTEGRA 700 (x).

Surowica/osocze

<i>Analizator Roche/Hitachi 917</i>	Ilość próbek (n) = 64
Passing/Bablok ²⁰	Regresja liniowa
y = 0.98x + 0.51 U/L	y = 1.00x - 1.28 U/L
τ = 0.987	r = 1.000
OS (md 95) = 5.57	Sy.x = 5.59

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 22 i 1900 U/L (0.37 i 31.7 µkat/L).

<i>Analizator COBAS INTEGRA 700</i>	Ilość próbek (n) = 64
Passing/Bablok ²⁰	Regresja liniowa
y = 0.98x + 1.72 U/L	y = 0.97x + 3.01 U/L
τ = 0.982	r = 1.000
OS (md 95) = 12.22	Sy.x = 5.71

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 22 i 1930 U/L (0.37 i 32.2 µkat/L).

Mocz

<i>Analizator Roche/Hitachi 917</i>	Ilość próbek (n) = 59
Passing/Bablok ²⁰	Regresja liniowa
y = 0.98x - 0.32 U/L	y = 0.99x - 1.03 U/L
τ = 0.988	r = 1.000
OS (md 95) = 17.3	Sy.x = 6.54

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 0.66 i 1767 U/L (0.01 i 29.5 µkat/L).

<i>Analizator COBAS INTEGRA 700</i>	Ilość próbek (n) = 59
Passing/Bablok ²⁰	Regresja liniowa
y = 0.96x + 0.54 U/L	y = 0.95x + 1.92 U/L
τ = 0.991	r = 1.000
OS (md 95) = 18.6	Sy.x = 6.28

Aktywność w próbkach wahała się pomiędzy 0.64 i 1853 U/L (0.01 i 30.9 µkat/L).

Literatura

- Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer Verlag 1995.
- Keller H, ed. Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis, 2nd ed. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1991:354-361.
- Salt WB II, Schenker S. Amylase - its clinical significance: a review of the literature [Review]. Medicine 1976;55:269-281.
- Steinberg WM, Goldstein SS, Davies ND, et al. Diagnostic assays in acute pancreatitis [Review]. Ann Intern Med 1985;102:576-580.
- Tietz NW, Huang WY, Rauh DF et al. Laboratory tests in the differential diagnosis of hyperamylasemia. Clin Chem 1986;32:301-307.
- Junge W, Troge B, Klein G, et al. Evaluation of a New Assay for Pancreatic Amylase: Performance Characteristics and Estimation of Reference Intervals. Clin Biochem 1989;22:109-114.
- Rauscher E, von Bülow S, Hägele EO, et al. Ethylidene protected substrate for the assay of human α-amylase. Fresenius Z Anal Chem 1986;324:304-305.
- Kruse-Jarres JD, Hafkenschied JCM, Hohenwallner W, et al. Evaluation of a New α-Amylase Assay Using 4,6-Ethylidene-(G7)-1-4-nitrophenyl-(G1)-α-D-maltoheptaoside as Substrate. J Clin Chem Clin Biochem 1989;27:103-113.
- Junge W, Wortmann W, Wilke B, et al. Development and evaluation of assays for the determination of total and pancreatic amylase at 37°C according to the principle recommended by the IFCC. Clin Biochem 2001;34:607-615. Erratum Clin Biochem 2003;36:161.
- Lorentz K. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 9. IFCC Method for α-Amylase. (1,4-α-D-Glucan 4-Glucanohydrolase, EC 3.2.1.1). Clin Chem Lab Med 1998;36(3):185-203.
- Kurrle-Weittenhiller A, Hölzel W, Engel D, et al. Method for the determination of total and pancreatic α-amylase based on 100 % cleavage of the protected substrate ethylidene-4-nitrophenyl-maltoheptaoside. Clin Chem 1996;42(S6):S98.
- Young DS. Effects of Preclinical Variables on Clinical Laboratory Tests. AACC Press 1997, 2nd edition 1997.
- Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia PA: WB Saunders Company 1995;46-51.
- Hohenwallner W, Hägele EO, Scholer A, et al. Bestimmung von alpha-Amylase mit p-Nitrophenylmaltoheptaosid als Substrat. Ber Öster Ges Klin Chem 1983;6:101-112.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.

AMYL2

Alfa amylaza EPS, 2. wersja




- 17 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- 18 Gokal R, Moberly J, Lindholm B, et al. Metabolic and laboratory effects of icodextrin. *Kidney Int* 2002;62(81):62-71.
- 19 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- 20 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

W niniejszej ulotce metodycznej jako separatora dziesiątego, oddzielającego liczbę całkowitą od części dziesiętnych ułamka dziesiątego stosuje się zawsze kropkę. Separatorów oddzielających tysiące nie używa się.

Każde poważne zdarzenie, jakie miało miejsce w związku z wyrobem, należy zgłaszać producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym użytkownik i/lub pacjent mają siedzibę.

Symbole



Oprócz znaków zawartych w standardzie ISO 15223-1 (dla USA definicje używanych symboli, zob.: dialog.roche.com), firma Roche Diagnostics używa następujących symboli i znaków:

	Zawartość zestawu
	Objętość po rekonstytucji lub wymieszaniu
	Globalny Numer Jednostki Handlowej

Dodatki, usunięte fragmenty oraz zmiany zostały oznaczone na marginesie.

© 2021, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Dystrybucja w USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336