

(Dystrybucja: BECKMAN COULTER, wyłącznie do użytku profesjonalnego, na platformach BECKMAN COULTER AU (AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500** oraz DxC 700 AU))



Axis-Shield Diagnostics Ltd.
The Technology Park
Dundee DD2 1XA
Wielka Brytania
Tel.: +44 (0) 1382 422000
Faks: +44 (0) 1382 422088



POLSKI:

PRZEZNACZENIE

Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent to stabilny płynny 2-składnikowy odczynnik do oznaczania homocysteiny przeznaczony do ilościowego oznaczania całkowitego stężenia homocysteiny w ludzkiej surowicy i osoczu w warunkach *in vitro*. Produkt wspomaga diagnostykę i leczenie pacjentów, u których podejrzewana jest hiperhomocysteinemia oraz homocystynuria. Wyłącznie do użytku profesjonalnego.

OSTRZEŻENIE: Próbkę pobraną od pacjentów przyjmujących leki angażujące S-adenozylometioninę mogą wykazywać fałszywie podwyższone poziomy homocysteiny. Pacjenci przyjmujący metotreksat, karbamazepinę, fenytoinę, podtlenek azotu, leki przeciwdrgawkowe lub trójoctan 6-azaurydyny mogą mieć podwyższone poziomy homocysteiny z powodu ich wpływu na szlak. Patrz punkt OGRANICZENIA ZASTOSOWANIA w niniejszej ulotce informacyjnej oznaczenia.

STRESZCZENIE I OBJAŚNIENIE TESTU

Homocysteina (HCY) jest aminokwasem zawierającym grupę tiolową, powstającym na drodze wewnątrzkomórkowej demetylacji metioniny. Homocysteina jest eksportowana do osocza, gdzie krąży, przeważnie w postaci utlenionej, związanej z białkami osocza jako mieszaniny disulfid białko-HCY z albuminą (białko-SS-HCY)¹⁻⁵. Obecne są mniejsze ilości zredukowanej homocysteiny i disulfidu homocystyny (HCY-SS-HCY). Homocysteina całkowita (tHCY) stanowi sumę wszystkich rodzajów HCY obecnych w surowicy lub osoczu (w postaci wolnej i związanej z białkami). Homocysteina jest metabolizowana do cysteiny lub metioniny. Na drodze transsulfuracji z udziałem witaminy B6 homocysteina jest nieodwracalnie katabolizowana do cysteiny. Większa część homocysteiny ulega remetylacji do metioniny, głównie przez folian i zależny od kobalaminy enzym zwany syntazą metioninową. Homocysteina ulega gromadzeniu i wydzielaniu do krwi w przypadku zakłócenia wspomnianych reakcji^{3,5}. Poważnie podwyższone stężenia homocysteiny całkowitej są oznaczane u osób z homocystynurią (rzadkim zaburzeniem genetycznym enzymów zaangażowanych w metabolizm homocysteiny). U pacjentów z homocystynurią występuje niedorozwój umysłowy, wczesna arterioskleroza oraz tętnicza i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa^{2,6}. Stwierdzane są również inne mniej poważne wady genetyczne, które prowadzą do umiarkowanie podwyższonych poziomów homocysteiny całkowitej⁷⁻⁹.

W badaniach epidemiologicznych zajmowano się związkiem między podwyższonymi poziomami homocysteiny a chorobą układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular disease, CVD). Metaanaliza 27 z tych badań, obejmujących ponad 4000 pacjentów, wykazała, że zwiększenie o 5 µmol/l stężenia homocysteiny całkowitej było związane z ilorazem szans wystąpienia choroby wieńcowej (CAD) wynoszącym 1,6 (95% przedział ufności [CI]: 1,4 do 1,7) dla mężczyzn i 1,8 (95% CI: 1,3 do 1,9) dla kobiet; iloraz szans dla choroby naczyniowo-mózgowej wynosił 1,5 (95% CI: 1,3 do 1,9). Ryzyko związane ze zwiększeniem o 5 µmol/l stężenia homocysteiny całkowitej było takie samo, jak w przypadku zwiększenia o 0,5 mmol/l (20 mg/dl) stężenia cholesterolu. Również w przypadku choroby tętnic obwodowych wykazano silny związek¹⁰.

Hiperhomocysteinemia (podwyższone poziomy homocysteiny) może być powiązana ze zwiększonym ryzykiem CVD. Istnieje wiele opublikowanych raportów z badań prospektywnych dotyczących związku między hiperhomocysteinemią a ryzykiem CVD u mężczyzn i kobiet, którzy byli początkowo zdrowi. Punkty końcowe były oparte na zdarzeniu sercowo-naczyniowym, takim jak ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, CAD lub umieralność. Wyniki jedenastu z tych zagnieżdżonych badań kliniczno-kontrolnych omówione przez Cattaneo¹¹ były niejednoznaczne, przy czym pięć z tych badań potwierdza związek z ryzykiem, a sześć nie. Bardziej aktualnie stężenia homocysteiny oznaczano w badaniu prospektywnym kobiet po menopauzie uczestniczących w badaniu Women's Health Study. Próbkę od 122 kobiet, u których później wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe, były badane pod kątem homocysteiny i porównane z grupą kontrolną 244 kobiet, dopasowanych pod względem wieku i palenia tytoniu. U kobiet z grupy kontrolnej choroba się nie rozwinęła w czasie trzyletniego okresu obserwacji. Wyniki wykazały, że kobiety po menopauzie, u których wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe, miały istotnie podwyższone wartości wyjściowe homocysteiny. Kobiety z poziomami w najwyższym kwartylu miały dwukrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. Wykazano, że podwyższone wyjściowe poziomy homocysteiny są niezależnym czynnikiem ryzyka¹². Poziomy homocysteiny oznaczono również u 1933 mężczyzn i kobiet w podeszłym wieku w kohorcie badania Framingham Heart Study i wykazano, że podwyższone poziomy homocysteiny są niezależnie powiązane ze zwiększoną umieralnością ze wszystkich przyczyn i wskutek CVD¹³.

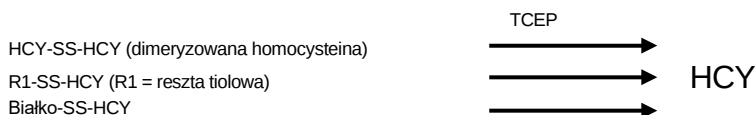
U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek występuje większa chorobowość i umieralność wskutek CVD na tle miażdżycy. We krwi tych pacjentów często obserwowane jest podwyższone stężenie homocysteiny. Chociaż u tych pacjentów występuje brak niektórych witamin zaangażowanych w metabolizm homocysteiny, podwyższone poziomy HCY są głównie spowodowane zaburzeniami usuwania HCY z krwi przez nerki^{14,15}.

Takie leki jak metotreksat, karbamazepina, fenytoina, podtlenek azotu i trójoctan 6-azaurydyny zakłócają metabolizm HCY i mogą powodować zwiększenie poziomów HCY¹⁶.

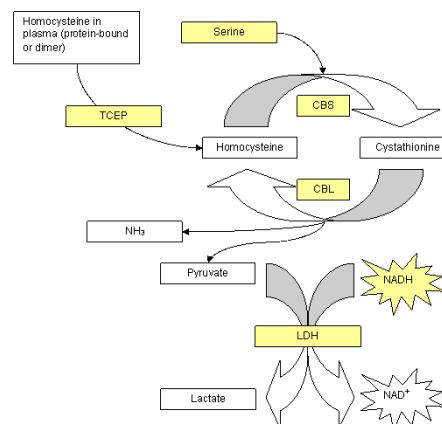
ZASADA OZNACZENIA

Związana lub dimeryzowana homocysteina (w postaci utlenionej) jest redukowana do wolnej homocysteiny, która następnie reaguje z seryną katalizowaną przez beta-syntazę cystationinową (CBS), tworząc cystationinę. Z kolei cystationina jest rozkładana przez liazę beta-cystationinową (CBL), tworząc homocysteinę, pirogronian i amoniak. Pirogronian jest następnie przekształcany przez dehydrogenazę mleczanową (LDH) w mleczan z dinukleotydem nikotynoamidoadeninowym (NADH) jako koenzymem. Współczynnik konwersji NADH w NAD⁺ jest bezpośrednio proporcjonalny do stężenia homocysteiny (D A340 nm).

Redukcja: Dimeryzowana homocysteina, mieszaniny dwusiarczek i postaci HCY związane z białkami w próbce są redukowane do wolnej HCY poprzez zastosowanie tris[2-karboksyetylo]fosfiny (TCEP).



Konwersja enzymatyczna: Wolna HCY jest przekształcana w cystationinę poprzez zastosowanie beta-syntazy cystationinowej i nadmiaru seryny. Cystationina jest następnie rozkładana do homocysteiny, pirogronianu i amoniaku. Pirogronian jest przekształcany w mleczan przez dehydrogenazę mleczanową z NADH jako koenzymem. Współczynnik konwersji NADH w NAD⁺ (Δ A340 nm) jest bezpośrednio proporcjonalny do stężenia homocysteiny.



DODATKOWE INFORMACJE

Ponieważ firma Beckman Coulter nie wytwarza odczynnika ani nie przeprowadza kontroli jakości ani innych testów poszczególnych serii, firma Beckman Coulter nie może być odpowiedzialna za jakość uzyskanych danych będącą wynikiem charakterystyki odczynnika, zmienności między seriami odczynników lub zmianami protokołu dokonanymi przez producenta.

WSPARCIE TECHNICZNE

- W celu uzyskania wsparcia technicznego należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem firmy Beckman Coulter.
- Szkody wynikające z transportu – należy powiadomić dział wsparcia klinicznego Beckman Coulter Clinical Support Center, jeśli otrzymano uszkodzony produkt.
- Instrukcje użycia (wraz z tłumaczeniami i parametrami unikania zanieczyszczenia krzyżowego) można znaleźć na stronie www.homocysteine.org.uk/BCI.

INFORMACJE DOTYCZĄCE ZAMÓWIEŃ I ELEMENTY ZESTAWU

W celu ponownego zamówienia materiałów od lokalnego przedstawiciela firmy Beckman Coulter można się posługiwać następującymi kodami:

Kod produktu	Opis	Skład	Zagrożenie
B08176	REAG 1 – 1 × 30 ml Bezbarwny, bezzapachowy płyn	NADH (0,47 mM), LDH (38 kJ/l), seryna (0,76 mM), zasada Trizma o stężeniu 1–10%, chlorowodorek Trizma o stężeniu 1–10%, azydek sodu <1%. Reduktor (TCEP: 2,9 mM) Gotowe do użycia	  
	REAG 2 – 1 × 5 ml Bładożółty, bezzapachowy płyn	Enzymy cykliczne CBS (0,748 kJ/l) i CBL (16,4 kJ/l) Azydek sodu o stężeniu <1%. Gotowe do użycia	
	CAL 0 μM – 1 × 3,0 ml (niebieska zatyczka), bezbarwny, bezzapachowy płyn	Roztwór wodny niezawierający homocysteiny (0 μmol/l). Gotowe do użycia	
	CAL 28 μM – 1 × 3,0 ml (czerwona zatyczka), bezbarwny, bezzapachowy płyn	Roztwór wodny homocysteiny (28 μmol/l). Gotowe do użycia	

Kalibratory są przygotowane grawimetrycznie i dają się odtworzyć do roztworu wzorcowego SRM 1955 NIST, co jest potwierdzone wyznaczoną metodą pomiarową (HPLC). Wyznaczone wartości są wydrukowane na etykietach (0 μmol/l i 28 μmol/l).

Zestaw kontrolny homocysteiny Homocysteine Control Kit (**kod produktu: B08177**), zawierający kontrole o niskim, średnim i wysokim stężeniu, jest również dostępny w firmie Beckman Coulter do zastosowania z odczynnikami Liquid Stable (LS) 2-part Homocysteine Reagent.

PRZECHOWYWANIE I TRANSPORT ODCZYNNIKÓW

- 
- Elementy zestawu przechowywać w temperaturze 2–8°C i stosować do daty ważności podanej na etykietach. Nie używać odczynników po upływie daty ważności.
 - Należy powiadomić dział wsparcia technicznego Beckman Coulter Technical Support Center, jeśli otrzymano uszkodzony produkt.
 - Odczynniki można stosować wielokrotnie do daty ważności podanej na etykietach. Odczynniki **muszą** być przechowywane w temperaturze 2–8°C między zastosowaniami.
 - Nie mieszać odczynników pochodzących z zestawów o różnych numerach partii.
 - NIE ZAMRAŻAĆ ODCZYNNIKÓW.**
 - Nie wystawiać odczynników na działanie światła.
 - Unikać zanieczyszczenia odczynników. Do pobrania każdego odczynnika lub próbki stosować nową jednorazową końcówkę pipety.
 - Przechowywanie w analizatorze. Odczynniki można przechowywać przez 30 dni w analizatorze na wszystkich platformach AU (AU400, AU480, AU680, AU5800, Dx C 500 AU oraz Dx C 700 AU).
 - Odczynniki nie powinny zawierać cząstek stałych. Należy je wyrzucić, jeśli staną się mętne.

PROCEDURA OZNACZANIA

- Zaprogramowywać analizator za pomocą odpowiednich protokołów.
- Ładować odczynniki i próbki do analizatora w sposób zgodny z instrukcjami.
- Uruchomić oznaczenie.

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Wyłącznie do użytku w diagnostyce in vitro

1. Bezwzględnie przestrzegać instrukcji w niniejszej ulotce, zwłaszcza odnośnie warunków użytkowania i przechowywania.
2. Odczynnik 1 i odczynnik 2 zawierają azydek sodu, który może wchodzić w reakcje z rurami ołowianymi lub miedzianymi, tworząc wysokowybuchowe azydki metali. Podczas usuwania przepłukać dużą ilością wody w celu zapobiegnięcia gromadzeniu się azydki.
3. Karty charakterystyki substancji niebezpiecznych dla wszystkich niebezpiecznych składników zawartych w niniejszym zestawie są dostępne na żądanie u producenta produktu, firmy Axis-Shield Diagnostics Ltd.

Przeostrożenie: W przypadku właściwego produktu w Stanach Zjednoczonych prawo federalne przewiduje możliwość sprzedaży tego wyrobu wyłącznie przez lekarza lub na jego zamówienie.

Identyfikator produktu: FHRW110	Nazwa handlowa	REAG 1
	Substancja niebezpieczna	AZYDEK SODU (nr EINECS: 247-852-1, nr CAS: 26628-22-8) ETANOL (nr CAS: 64-17-5)
Klasyfikacja		Flam. Liq. 3 H226 Łatwopalna ciecz i pary
Piktogram zagrożenia		
Hasło ostrzegawcze		OSTRZEŻENIE
Zwrot wskazujący rodzaj zagrożenia		EUH032: W kontakcie z kwasami uwalnia bardzo toksyczne gazy. H226 Łatwopalna ciecz i pary.
Zwroty wskazujące środki ostrożności		
Zapobieganie		P210 Przechowywać z dala od źródeł ciepła/iskżenia/otwartego ognia/gorących powierzchni. Palenie wzbronione. P233 Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty. P240 Uziemić/połączyć pojemnik i sprzęt odbiorczy. P241 Używać elektrycznego/wentylującego/oświetleniowego przeciwwybuchowego sprzętu. P242 Używać wyłącznie nieiskrzących narzędzi. P243 Przedsięwziąć środki ostrożności zapobiegające statycznemu rozładowaniu. P273 Unikać uwolnienia do środowiska. P280 Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy. P403 + P235 Przechowywać w dobrze wentylowanym miejscu. Przechowywać w chłodnym miejscu.
Postępowanie		P303 + P361 + P353 W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): Natychmiast zdjąć całą zanieczyszczoną odzież. Spłukać skórę pod strumieniem wody/prysznicem. P370 + P378 W przypadku pożaru: Użyć rozpylacza CO2, proszku lub wody do gaszenia.
Utylizacja		P501 Materiał i jego pojemnik muszą być usuwane w bezpieczny sposób.

Identyfikator produktu: FHRW130	Nazwa handlowa	REAG 2
	Substancja niebezpieczna	AZYDEK SODU (nr EINECS: 247-852-1, nr CAS: 26628-22-8)
Klasyfikacja		Nie sklasyfikowano
Piktogram zagrożenia		Brak
Hasło ostrzegawcze		Brak
Zwrot wskazujący rodzaj zagrożenia		EUH032: W kontakcie z kwasami uwalnia bardzo toksyczne gazy.
Zwroty wskazujące środki ostrożności		
Zapobieganie		Brak
Postępowanie		Brak
Utylizacja		Brak

POBIERANIE I OBSŁUGIWANIE PRÓBEK

1. Do pomiaru stężenia homocysteiny można stosować surowicę (pobraną do próbek na surowicę lub próbek z separatorem surowicy) i osocze (pobrane do próbek z solą potasową EDTA lub z heparyną litową). Nie jest jednak zalecane wykorzystywanie wyników indywidualnego pacjenta otrzymanych na przemian z surowicy, heparynizowanego osocza i osocza z EDTA²⁶. Dodatkowo zgłaszano różnice matryc między próbkami na surowicę i próbkami z separatorem surowicy oraz próbkami na osocze¹⁸. W celu zminimalizowania wzrostu stężenia homocysteiny wskutek syntezy przez krwinki czerwone należy postępować w następujący sposób z próbkami:
 - Wszystkie próbki (surowice i osocze) umieścić na lodzie po pobraniu, a przed przetwarzaniem. Surowica może wolniej tworzyć skrzepy i objętość może być zredukowana¹⁶.
 - Wszystkie próbki można trzymać na lodzie przez okres do 6 godzin przed oddzieleniem przez odwirowanie¹⁶.
 - Oddzielić krwinki czerwone od surowicy lub osocza poprzez odwirowanie i przenieść do pojemnika na próbkę lub innego czystego pojemnika.

Uwaga: Probki, które nie były niezwłocznie umieszczone na lodzie, mogą wykazywać wzrost stężenia homocysteiny o 10–20%¹⁷.
2. Jeśli oznaczenie będzie wykonane w ciągu 2 tygodni od pobrania, próbkę należy przechowywać w temperaturze 2–8°C. Jeśli test będzie wykonany później niż w ciągu 2 tygodni, próbkę należy przechowywać zamrożoną w temperaturze -20°C lub niższej. Wykazano stabilność próbek w temperaturze -20°C przez 8 miesięcy^{16,18}.
3. Operator jest odpowiedzialny za weryfikację prawidłowego rodzaju próbek używanych do oznaczenia Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay.
4. Sprawdzić wszystkie próbki (próbki, kalibratory i kontrole) pod kątem obecności pęcherzyków. Przed analizą usunąć pęcherzyki.
5. Próbek zawierających cząstki stałe (fibrynę, krwinki czerwone lub inne cząstki) i próbek widocznie lipemicznych nie należy stosować do tego oznaczenia. Wyniki uzyskane dla takich próbek mogą być niedokładne.
6. Probki **dokładnie** wymieszać po rozmrożeniu poprzez wirowanie z małą prędkością lub delikatne odwracanie w celu zapewnienia spójności wyników. Unikać wielokrotnego zamrażania i rozmrażania. Probki z cząstkami stałymi, erytrocytami lub mętne należy odwirować przed wykonaniem testu.

WYNIKI

Wyniki są podawane w $\mu\text{mol/l}$. Próbkę o stężeniu $>44 \mu\text{mol/l}$ należy odpowiednio rozcieńczyć w stosunku 1 część próbki do 2 części kalibratora o stężeniu $0 \mu\text{mol/l}$ lub 1 część próbki do 9 części kalibratora o stężeniu $0 \mu\text{mol/l}$. Upewnić się, że wyniki są pomnożone przez właściwy współczynnik rozcieńczenia.

WARTOŚCI OCZEKIWANE

Zakres referencyjny: Zakres referencyjny powinien być ustalony przez każde laboratorium w celu potwierdzenia charakterystyki badanej populacji. Jako punkt odniesienia można wykorzystywać poniższe dane aż do przeanalizowania przez laboratorium wystarczającej liczby próbek do ustalenia własnego zakresu referencyjnego. Stężenie HCY w osoczu lub surowicy zdrowych osób jest różne w zależności od wieku, płci, obszaru geograficznego i czynników genetycznych. Według piśmiennictwa naukowego wartości referencyjne dla dorosłych mężczyzn i kobiet wynoszą od 5 do $15 \mu\text{mol/l}$, u mężczyzn wartości są wyższe niż u kobiet, a u kobiet po menopauzie wartości stężenia homocysteiny są wyższe niż u kobiet przed menopauzą^{16,19,20}. Wartości stężenia HCY fizjologicznie zwiększają się wraz z wiekiem, dlatego zakres referencyjny w populacji osób w podeszłym wieku (>60 lat) wynosi $5\text{--}20 \mu\text{mol/l}$ ²¹. W krajach prowadzących programy wzbogacania żywności w kwas foliowy mogą być obserwowane zmniejszone poziomy HCY^{22,23}.

Zakres pomiarowy: Zakres pomiarowy oznaczenia Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay wynosi $2\text{--}44 \mu\text{mol/l}$.

OGRANICZENIA ZASTOSOWANIA

- Do stosowania w diagnostyce in vitro. Wyłącznie do użytku profesjonalnego.
- Zakres liniowy oznaczenia Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay w przypadku użycia zgodnie z instrukcją wynosi $2\text{--}44 \mu\text{mol/l}$ dla platform AU. Próbkę o stężeniu $>44 \mu\text{mol/l}$ należy odpowiednio rozcieńczyć w stosunku 1 część próbki do 2 części kalibratora o stężeniu $0 \mu\text{mol/l}$ lub 1 część próbki do 9 części kalibratora o stężeniu $0 \mu\text{mol/l}$.
- Odczynniki powinny być klarowne. Wyrzucić, jeśli są mętne.
- Cystationina jest mierzona z homocysteiną, ale w populacji ogólnej poziom cystationiny ($0,065$ do $0,3 \mu\text{mol/l}$) ma nieistotny wpływ. W bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentów z końcowym stadium niewydolności nerek i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi, poziomy cystationiny mogą gwałtownie wzrastać i w ciężkich przypadkach powodować zakłócenia większe niż 20% ^{24,25}.
- Karbamazepina, metotreksat, fenytoina, podtlenek azotu lub trójoctan 6-azaurydyny mogą wpływać na stężenie homocysteiny¹⁶.
- Uwaga: Próbkę pobraną od pacjentów przyjmujących leki angażujące S-adenozylometioninę mogą wykazywać fałszywie podwyższone poziomy homocysteiny. Pacjenci przyjmujący metotreksat, karbamazepinę, fenytoinę, podtlenek azotu, leki przeciwdrgawkowe lub trójoctan 6-azaurydyny mogą mieć podwyższone poziomy homocysteiny z powodu ich wpływu na szlak.
- Próbek zawierających cząstki stałe (fibrynę, krwinki czerwone lub inne cząstki) i próbek widocznie lipemicznych nie należy stosować do tego oznaczenia. Wyniki uzyskane dla takich próbek mogą być niedokładne.
- Ograniczenia: Hydroksyloamina, obecna w różnych odczynnikach żelaza, może powodować efekt przeniesienia (poprzez sondę/mieszalnik odczynników lub kuwetę reakcyjną) i tym samym fałszywie niskie wyniki. Rutynowe procedury płukania nie są w większości przypadków wystarczające do usunięcia tego problemu (w tym zastosowanie odczynnika Beckman Coulters UIBC (P/N OSR1205), zawierającego hydroksyloaminę). Informacje o zapobieganiu efektowi przeniesienia w systemach AU, patrz protokół unikania zanieczyszczenia dostarczony przez firmę Axis Shield. Należy zapewnić stosowanie odpowiednich parametrów unikania zanieczyszczenia. Parametry unikania zanieczyszczenia dla poszczególnych analizatorów są dostępne w dziale obsługi klienta firmy Axis-Shield.
- Z odczynnika homocysteiny **REAG 1** umieszczonego na pokładzie karuzeli odczynnikowej analizatorów serii BECKMAN COULTER AU mogą być uwalniane pary etanolu. Należy unikać stosowania odczynników etanolowych razem z homocysteiną w celu uniknięcia potencjalnego zanieczyszczenia drogą atmosferyczną.
- Nie badano stosowania u dzieci.

DANE NA TEMAT DZIAŁANIA

NA PODSTAWIE POMIARÓW PRZEPROWADZONYCH NA PLATFORMACH BECKMAN COULTER AU: AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500*** ORAZ DxC 700 AU

Dokładność

Przeprowadzono badanie korelacji z użyciem próbek osocza pobranych od zdrowych osób dorosłych. Wszystkie próbki analizowano za pomocą odczynnika Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent zgodnie z dokumentem EP9-A2²⁷ lub EP9-A3³¹ wydanym przez CLSI (formalnie NCCLS). Wszystkie wyniki opisano, stosując 95% przedział ufności. Otrzymano następujące zakresy i wyniki próbek:

Metoda porównawcza	Beckman Coulter AU400 w porównaniu z Catch Liquid Stable	Beckman Coulter AU480 w porównaniu z AU400	Beckman Coulter AU680 w porównaniu z AU400	Beckman Coulter AU5800 w porównaniu z AU400	Beckman Coulter DxC 500 w porównaniu z AU480	Beckman Coulter DxC 700 AU w porównaniu z AU400
Zastosowany dokument CLSI	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A3	EP9-A2
Liczba próbek	94	99	98	99	105	94
Współczynnik kierunkowy prostej regresji	0,99	0,97	0,97	0,98	0,98	0,99
Punkt przecięcia z osią Y	0,17	-0,68	-0,22	-0,75	0,40	0,67
Współczynnik korelacji	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98	1,00
Zakres próbek	6,5–49,0	8,5–45,1	8,5–45,1	8,5–45,1	3,1–41,3	5,8–45,9

* Wydajność systemu Beckman Coulter DxC 500 (DxC 500 AU oraz DxC500i) ustalono na platformie DxC 500 AU, jak wskazano, uzyskując dane reprezentatywne.

Precyzja

Badania nad platformami AU (AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500** i DxC 700 AU) zostały wykonane zgodnie z wytycznymi podanymi w dokumencie CLSI (formalnie NCCLS) EP5-A2²⁸ lub dokumencie CLSI EP5-A3³². W przypadku każdego analizatora wykonywano test trzech kontroli homocysteinu i trzech próbek osocza ludzkiego przy użyciu dwóch partii odczynników, w powtórzeniach po dwa, w dwóch różnych porach dnia przez co najmniej 5 dni. Wyniki podsumowano poniżej:

Beckman Coulter AU400

Próbka	n	Partia odczynnika	Średnia	W trakcie przebiegu		Między przebiegami		Łącznie	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Kontrola o niskim stężeniu	80	1	6,28	0,17	2,6	0,11	1,7	0,28	4,4
	80	2	6,29	0,13	2,1	0,11	1,7	0,26	4,1
Kontrola o średnim stężeniu	80	1	12,33	0,18	1,5	0,15	1,2	0,37	3,0
	80	2	12,24	0,16	1,3	0,16	1,3	0,39	3,2
Kontrola o wysokim stężeniu	80	1	25,53	0,38	1,5	0,35	1,4	0,65	2,5
	80	2	25,26	0,41	1,6	0,00	0,0	0,73	2,9
Próbka P1	80	1	6,97	0,13	1,9	0,00	0,0	0,23	3,3
	80	2	6,97	0,15	2,2	0,00	0,0	0,31	4,4
Próbka P2	80	1	35,96	0,46	1,3	0,40	1,1	0,89	2,5
	80	2	35,53	0,40	1,1	0,23	0,7	0,82	2,3
Próbka P3	80	1	48,31	0,53	1,1	0,42	0,9	0,97	2,0
	80	2	47,66	0,47	1,0	0,38	0,8	1,07	2,2

Beckman Coulter AU480

Próbka	n	Partia odczynnika	Średnia	W trakcie przebiegu		Między przebiegami		Łącznie	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Kontrola o niskim stężeniu	20	1	6,73	0,07	1,1	0,17	2,6	0,21	3,1
	20	2	6,51	0,17	2,5	0,11	1,7	0,22	3,4
Kontrola o średnim stężeniu	20	1	12,74	0,18	1,4	0,13	1,0	0,24	1,9
	20	2	12,43	0,22	1,8	0,17	1,3	0,30	2,4
Kontrola o wysokim stężeniu	20	1	26,13	0,24	0,9	0,11	0,4	0,46	1,8
	20	2	25,66	0,17	0,7	0,12	0,5	0,47	1,8
Próbka P1	20	1	10,54	0,33	3,1	0,00	0,0	0,37	3,5
	20	2	11,00	0,71	6,5	0,00	0,0	0,92	8,4
Próbka P2	20	1	28,71	0,24	0,9	0,18	0,6	0,58	2,0
	20	2	28,20	0,18	0,6	0,12	0,4	0,60	2,1
Próbka P3	20	1	37,63	0,32	0,9	0,18	0,5	0,97	2,6
	20	2	36,98	0,21	0,6	0,18	0,5	0,91	2,5

Beckman Coulter AU680

Próbka	n	Partia odczynnika	Średnia	W trakcie przebiegu		Między przebiegami		Łącznie	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Kontrola o niskim stężeniu	20	1	6,96	0,16	2,4	0,00	0,0	0,16	2,4
	20	2	6,79	0,16	2,3	0,02	0,3	0,21	3,1
Kontrola o średnim stężeniu	20	1	13,03	0,12	1,0	0,15	1,2	0,20	1,5
	20	2	12,76	0,20	1,6	0,05	0,4	0,22	1,7
Kontrola o wysokim stężeniu	20	1	26,38	0,23	0,9	0,28	1,0	0,41	1,6
	20	2	26,19	0,31	1,2	0,24	0,9	0,40	1,5
Próbka P1	20	1	10,76	0,30	2,8	0,00	0,0	0,32	3,0
	20	2	10,65	0,32	3,0	0,00	0,0	0,39	3,6
Próbka P2	20	1	28,90	0,34	1,2	0,15	0,5	0,48	1,6
	20	2	28,67	0,42	1,5	0,06	0,2	0,73	2,5
Próbka P3	20	1	37,78	0,28	0,7	0,16	0,4	0,51	1,4
	20	2	37,90	0,28	0,7	0,11	0,3	0,67	1,8

Beckman Coulter AU5800

Próbka	n	Partia odczynnika	Średnia	W trakcie przebiegu		Między przebiegami		Łącznie	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Kontrola o niskim stężeniu	20	1	6,49	0,24	3,6	0,00	0,0	0,30	4,7
	20	2	6,70	0,13	2,2	0,07	1,1	0,16	2,7
Kontrola o średnim stężeniu	20	1	12,52	0,23	1,8	0,00	0,0	0,23	1,8
	20	2	12,57	0,17	1,4	0,19	1,5	0,26	2,1
Kontrola o wysokim stężeniu	20	1	25,87	0,26	1,0	0,32	1,2	0,41	1,6
	20	2	25,69	0,30	1,2	0,16	0,6	0,34	1,3
Próbka P1	20	1	10,53	0,16	1,5	0,00	0,0	0,35	3,3
	20	2	10,53	0,27	2,6	0,00	0,0	0,34	3,2
Próbka P2	20	1	28,58	0,22	0,8	0,24	0,8	0,52	1,8
	20	2	28,42	0,29	1,0	0,07	0,3	0,49	1,7
Próbka P3	20	1	37,67	0,35	0,9	0,27	0,7	0,79	2,1
	20	2	37,55	0,29	0,8	0,26	0,7	0,55	1,5

Beckman Coulter DxC 500

Próbka	n	Partia odczynnika	Średnia	W trakcie przebiegu		Między przebiegami		Łącznie	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Kontrola o niskim stężeniu	80	1	5,83	0,14	2,3%	0,29	5,0%	0,29	4,9%
	80	2	6,46	0,15	2,3%	0,38	5,9%	0,38	5,8%
Kontrola o średnim stężeniu	80	1	11,60	0,14	1,2%	0,54	4,7%	0,53	4,6%
	80	2	11,92	0,21	1,7%	0,51	4,2%	0,48	4,1%
Kontrola o wysokim stężeniu	80	1	23,59	0,24	1,0%	0,63	2,7%	0,62	2,6%
	80	2	24,24	0,24	1,0%	0,75	3,1%	0,74	3,0%
Próbka P1	80	1	9,63	0,36	3,7%	0,49	5,1%	0,44	4,5%
	80	2	9,39	0,18	2,0%	0,46	4,9%	0,45	4,8%
Próbka P2	80	1	30,01	0,63	2,1%	1,01	3,3%	0,94	3,1%
	80	2	28,09	0,28	1,0%	0,87	3,1%	0,86	3,1%
Próbka P3	80	1	40,53	1,14	2,8%	1,61	4,0%	1,44	3,6%
	80	2	37,18	0,33	0,9%	1,13	3,0%	1,11	3,0%

Beckman Coulter DxC 700 AU

Próbka	n	Partia odczynnika	Średnia	W trakcie przebiegu		Między przebiegami		Łącznie	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Kontrola o niskim stężeniu	80	1	5,77	0,1	1,7	0,0	0,0	0,3	5,1
	80	2	5,83	0,1	2,1	0,1	1,6	0,3	4,8
Kontrola o średnim stężeniu	80	1	11,72	0,1	1,1	0,0	0,0	0,4	3,0
	80	2	11,72	0,2	1,4	0,0	0,0	0,4	3,6
Kontrola o wysokim stężeniu	80	1	23,34	0,2	0,9	0,0	0,0	0,6	2,4
	80	2	23,45	0,2	0,8	0,1	0,5	0,6	2,7
Próbka P1	80	1	10,54	0,2	2,2	0,2	1,7	0,4	3,9
	80	2	10,63	0,2	2,2	0,2	2,2	0,4	4,1
Próbka P2	80	1	29,16	0,5	1,5	0,2	0,6	0,7	2,5
	80	2	29,12	0,5	1,6	0,3	1,1	0,8	2,8
Próbka P3	80	1	38,20	0,5	1,2	0,2	0,6	0,9	2,2
	80	2	38,16	0,6	1,5	0,0	0,0	1,0	2,6

Liniowość rozcieńczenia

Liniowość rozcieńczenia oznaczenia Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay na platformach Beckman AU wykazuje % zakres odzysku wynoszący 100% $\pm$ 10% dla wszystkich próbek przez cały zakres wyników uzyskiwanych przy użyciu oznaczenia. Próbkę o stężeniu >44 μ mol/l wykazują średni odzysk 100% $\pm$ 11% wszystkich oczekiwanych wyników w przypadku rozcieńczenia do przedziału oznaczenia.

Granica wykrywalności

Granice wykrywalności (LOD) każdego systemu ustalono zgodnie z dokumentami CLSI (oficjalnie NCCLS) EP17-A²⁹ lub EP17-A2³³. Wartości LOD (μ mol/l) podano w poniższej tabeli:

Beckman Coulter AU400	Beckman Coulter AU480	Beckman Coulter AU680	Beckman Coulter AU5800	Beckman Coulter DxC 500 [®]	Beckman Coulter DxC 700 AU
0,33	0,39	0,54	0,59	0,89	1,04

[®] Dokument CLSI EP17-A2

Swoistość analityczna

Oceny swoistości analitycznej dokonano jedynie na platformie Beckman Coulter AU400 na podstawie wytycznych dokumentu CLSI EP7-A2³⁰ dla substancji zakłócających wymienionych w poniższej tabeli:

Substancje zakłócające	Stężenie substancji zakłócającej	% zakłóceń
Bilirubina	20 mg/dl	$\leq$ +10
Hemoglobina	500 mg/dl	$\leq$ +10
Krwinki czerwone	0,4%	$\leq$ +10
Trójglicerydy	500 mg/dl	$\leq$ +10
Glutation	1000 μ mol/l	$\leq$ +10
Metionina	800 μ mol/l	$\leq$ +10
L-cysteina	200 μ mol/l	$\leq$ +10
Pirogronian	1250 μ mol/l	$\leq$ +10

Żadna z tych substancji nie zakłócała istotnie oznaczenia.

Próbki z podwyższonym stężeniem białka wykazują różnicę >10% w porównaniu z wynikami uzyskanymi z normalnych próbek i dlatego należy ich unikać. Możliwe zakłócenia spowodowane lekami, chorobami lub zmiennymi przedanalizycznymi – patrz punkt 16 w rozdziale „Piśmiennictwo” niniejszej ulotki.

Efekt przeniesienia próbek

Badania efektu przeniesienia próbek na wszystkich badanych platformach AU wykazały, że przeniesienie jest mniejsze niż granica wykrywalności oznaczenia.

Stabilność odczynników w analizatorze

Odczynniki są stabilne przez 30 dni na wszystkich platformach AU.

Stabilność kalibracji

Test krzywej kalibracji wykazał jej stabilność do 30 dni, co zweryfikowano na platformie Beckman Coulter AU400 oraz do 14 dni, co zweryfikowano na platformach Beckman Coulter AU5800, **DxC 500** i DxC 700 AU.

Rodzaje próbek

Probówki do pobierania próbek poddane weryfikacji do stosowania to probówki na osocze z EDTA i heparyną litową, probówki do surowicy i z separatorem surowicy. Nie testowano innych probówek do pobierania próbek.

Do pomiaru stężenia homocysteiny można stosować surowicę (pobraną do probówek na surowicę lub probówek z separatorem surowicy) i osocze (pobrane do probówek z solą potasową EDTA lub z heparyną litową). Operator jest odpowiedzialny za weryfikację prawidłowych rodzajów próbek. Nie jest jednak zalecane wykorzystywanie wyników indywidualnego pacjenta otrzymanych na przemian z surowicy, heparynizowanego osocza i osocza z EDTA²⁶. Dodatkowo zgłaszano różnice matryc między probówkami na surowicę i probówkami z separatorem surowicy oraz probówkami na osocze¹⁸.

PROTOKOŁY Z OZNACZEŃ WYKONANYCH NA PLATFORMACH AU – AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500 i DxC 700 AU**

Należy upewnić się, że parametry oznaczenia dokładnie odpowiadają parametrom wymienionym poniżej.

AU400 – PARAMETRY PROCEDUR

Nr testu [*]	Nazwa [HCY]	Rodzaj [Ser.]	
Objętość próbki:	[16,5] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Współczynnik wstępnego rozcieńczania:	[1]		
Objętość odczynnika 1:	[250] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Objętość odczynnika 2:	[25] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Pierwszorzędowa długość fali:	[340] nm		
Drugorzędowa długość fali:	[380] nm		
Metoda reakcji:	RATE1		
Współczynnik kierunkowy reakcji	[-]		
Punkt 1	Pierwszy [15]		
	Ostatni [27]		
Punkt 2	Pierwszy []		
	Ostatni []		
Liniowość	[100]%		
Czas bez opóźnienia	[Nie]		
Min. gęstość optyczna (OD)		Maks. gęstość optyczna (OD)	
L [-2,0]		H [2,5]	
Granica OD odczynnika	Pierwszy L []	Pierwszy H []	
	Ostatni L []	Ostatni H []	
Zakres dynamiczny:	L [2,0]	H [44,0]	
Współczynnik korelacji:	A [1,0]	B [0,0]	
Okres stabilności w analizatorze:		[30]	
Charakterystyka kalibracji:			
	Punkt	gęstość optyczna (OD)	Stężenie
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Rodzaj kalibracji:		[AA]
	Wzór:	[Y = AX + B]	

* Zdefiniowane przez użytkownika ** Wprowadzić wartości na fiolkach kalibratora

AU480/AU680 – PARAMETRY PROCEDUR

Nr testu [*]	Nazwa [HCY]	Rodzaj [Ser.]	
Objętość próbki:	[10] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Współczynnik wstępnego rozcieńczania:	[1]		
Objętość odczynnika 1:	[155] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Objętość odczynnika 2:	[16] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Pierwszorzędowa długość fali:	[340] nm		
Drugorzędowa długość fali:	[380] nm		
Metoda reakcji:	RATE1		
Współczynnik kierunkowy reakcji	[-]		
Punkt 1	Pierwszy [15]		
	Ostatni [27]		
Punkt 2	Pierwszy []		
	Ostatni []		
Liniowość	[25]%		
Czas bez opóźnienia	[Tak]		
Min. gęstość optyczna (OD)		Maks. gęstość optyczna (OD)	
L [...]		H [...]	
Granica OD odczynnika	Pierwszy L [-2,0]	Pierwszy H [2,5]	
	Ostatni L [-2,0]	Ostatni H [2,5]	
Zakres dynamiczny:	L [2,0]	H [44,0]	
Współczynnik korelacji:	A [1,0]	B [0,0]	
Okres stabilności w analizatorze:		[30]	
Próba wpływu LIH (lipemia, żółtaczka, hemoliza)		[Nie]	
Charakterystyka kalibracji:			
	Punkt	gęstość optyczna (OD)	Stężenie
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Rodzaj kalibracji:		[AA]
	Wzór:	[Y = AX + B]	
Stabilność	Ślepa próba, dzień [30]	Kalibracja, dzień [14]	

* Zdefiniowane przez użytkownika ** Wprowadzić wartości na fiolkach kalibratora

AU5800 – PARAMETRY PROCEDUR

Nr testu [*]	Nazwa [HCY]	Rodzaj [Ser.]	
Objętość próbki:	[7,5] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Współczynnik wstępnego rozcieńczania:	[1]		
Objętość odczynnika 1:	[115] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Objętość odczynnika 2:	[12] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Pierwszorzędowa długość fali:	[340] nm		
Drugorzędowa długość fali:	[380] nm		
Metoda reakcji:	RATE1		
Współczynnik kierunkowy reakcji	[-]		
Punkt 1	Pierwszy [15]		
	Ostatni [27]		
Punkt 2	Pierwszy []		
	Ostatni []		
Liniowość	[25]%		
Czas bez opóźnienia	[Tak]		
Min. gęstość optyczna (OD)		Maks. gęstość optyczna (OD)	
L []		H []	
Granica OD odczynnika	Pierwszy L [-2,0]	Pierwszy H [2,5]	
	Ostatni L [-2,0]	Ostatni H [2,5]	
Zakres dynamiczny:	L [2,0]	H [44,0]	
Współczynnik korelacji:	A [1,0]	B [0,0]	
Okres stabilności w analizatorze:		[30]	
Próba wpływu LIH (lipemia, żółtaczka, hemoliza)		[Nie]	
Charakterystyka kalibracji:			
	Punkt	gęstość optyczna (OD)	Stężenie
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Rodzaj kalibracji:		[AA]
	Wzór:	[Y = AX + B]	
Stabilność	Ślepa próba, dzień [30]	Kalibracja, dzień [14]	

* Zdefiniowane przez użytkownika ** Wprowadzić wartości na fiolkach kalibratora

DxC 500 – PARAMETRY PROCEDUR

Nr testu [*]	Nazwa [HCY]	Rodzaj [Ser.]	
Objętość próbki:	[10] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Współczynnik wstępnego rozcieńczania:	[1]		
Objętość odczynnika 1:	[155] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Objętość odczynnika 2:	[16] µl	Objętość rozcieńczalnika:	[0,0] µl
Pierwszorzędowa długość fali:	[340] nm		
Drugorzędowa długość fali:	[380] nm		
Metoda reakcji:	RATE1		
Współczynnik kierunkowy reakcji	[-]		
Punkt 1	Pierwszy [15]		
	Ostatni [27]		
Punkt 2	Pierwszy []		
	Ostatni []		
Liniowość	[25]%		
Czas bez opóźnienia	[Tak]		
Min. gęstość optyczna (OD)		Maks. gęstość optyczna (OD)	
L [-2,0]		H [2,5]	
Granica OD odczynnika	Pierwszy L [-2,0]	Pierwszy H [2,5]	
	Ostatni L [-2,0]	Ostatni H [2,5]	
Zakres dynamiczny:	L [2,0]	H [44,0]	
Współczynnik korelacji:	A [1,0]	B [0,0]	
Okres stabilności w analizatorze:		[30]	
Próba wpływu LIH (lipemia, żółtaczka, hemoliza)		[Nie]	
Charakterystyka kalibracji:			
	Punkt	gęstość optyczna (OD)	Stężenie
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[28]
	Rodzaj kalibracji:		[AA]
	Wzór:	[Y = AX + B]	
Stabilność	Ślepa próba, dzień [30]	Kalibracja, dzień [14]	

Wartości ustawione do pracy w µmol * Zdefiniowane przez użytkownika

DxC 700 AU – PARAMETRY PROCEDUR OZNACZENIA

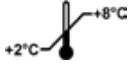
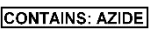
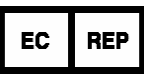
Nazwa testu.	Nazwa [HCY1G]	ID odczynnika [225]	
Objętość próbki:	[10] µl	Rozcieńczalnik	[0,0] µl
Współczynnik wstępnego rozcieńczania:	[1]		
Objętość odczynnika 1 (R1):	[155] µl	Rozcieńczalnik	[0,0] µl
Objętość odczynnika 2 (R2):	[16] µl	Rozcieńczalnik	[0,0] µl
Pierwszorzędowa długość fali:	[340] nm		
Drugorzędowa długość fali:	[380] nm		
Metoda reakcji:	RATE1		
Współczynnik kierunkowy reakcji	[-]		
Punkt pomiarowy-1	Pierwszy [15]	Ostatni [27]	
Punkt pomiarowy-2	Pierwszy []	Ostatni []	
Liniowość	[25]%		
Kontrola czasu opóźnienia	[Tak]		
Min. gęstość optyczna (OD)	[-2,0]	Maks. gęstość optyczna (OD)	[3,0]
Granica OD odczynnika	Pierwszy C [-2,0]	C [2,5]	
	Ostatni L [-2,0]	C [2,5]	
Analityczny zakres pomiarowy	C* [2,0]	C* [44,0]	
Współczynnik korelacji:	A [1]	B [0]	
Okres stabilności w analizatorze:		[30]	
Próba wpływu LIH (lipemia, żółtaczka, hemoliza):		[Nie]	
Wartość/flaga	[Wartość]		
Niska	[-9999999]	Wysoka	[9999999]
Limity krytyczne	Niski [-9999999]	Wysoki [9999999]	Jednostka [µmol/l]
Miejsca dziesiętne	[1]		
Nazwa testu:	[HCY1G]	[HCY1G]	[Surowica]
Rodzaj kalibracji	[AA]	Wzór	[Y = AX + B]
Liczniki	[2]		
Punkt-1	[Kal0]	Stężenie [0]	Niskie [9999999]
			Wysokie [9999999]
Punkt-1	[Kal28]	Stężenie [28]	Niskie [9999999]
			Wysokie [9999999]
Kontrola nachylenia	[Brak]	Zaawansowana operacja kalibracji	[Nie]
Ślepa próba stabilności	Dzień [30]	Godz. [0]	

* Wartości ustawione do pracy w µmol

1. McCully KS. Vascular Pathology of Homocysteinemia: Implications for the Pathogenesis of Arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-122
2. Malinow MR. Plasma Homocyst(e)ine and Arterial Occlusive Diseases: A Mini-Review. *Clin Chem* 1995;41:173-176
3. Ueland PM. Homocysteine Species as Components of Plasma Redox Thiol Status. *Clin Chem* 1995;41:340-342
4. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, *i in.* Prospective Study of Serum Total Homocysteine Concentration and Risk of Stroke in Middle-aged British Men. *The Lancet* 1995;346:1395-1398
5. Finkelstein JD. Methionine Metabolism in Mammals. *J Nutr Biochem* 1990;1:228-237
6. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of Transsulfuration. w: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, *i in.*, eds *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1995;1279-1327
7. Clarke R, Daly L, Robinson K, *i in.* Hyperhomocysteinemia: An Independent Risk Factor for Vascular Disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155
8. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, *i in.* Common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Circulation* 1996;94:3074-3078
9. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, *i in.* Genetic Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase and Myocardial Infarction. *Circulation* 1996;94:1812-1814
10. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, *i in.* A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. *JAMA* 1995;274:1049-1057
11. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, Artherosclerosis and Thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:165-176
12. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, *i in.* Homocysteine and Risk of Cardiovascular Disease Among Postmenopausal Women. *JAMA* 1999;281:1817-1821
13. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, *i in.* Nonfasting Plasma Total Homocysteine Levels and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Elderly Framingham Men and Women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-1080
14. Guttormsen AB, Svarstad E, Ueland PM, *i in.* Elimination of Homocysteine from Plasma in Subjects with Endstage Renal Failure. *Irish J Med Sci* 1995;164 (Suppl. 15):8-9
15. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in End-stage Renal Disease: Prevalence, Etiology, and Potential Relationship to Arteriosclerotic Outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20
16. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, *i in.* Total Homocysteine in Plasma or Serum: Methods and Clinical Applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779
17. Ueland PM, Refsum H. Plasma Homocysteine, A Risk Factor for Vascular Disease: Plasma Levels in Health, Disease, and Drug Therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-501
18. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, *i in.* Homocysteine and Other Thiols in Plasma and Urine: Automated Determination and Sample Stability. *Clin Chem* 1993;39:263-271
19. Nehler MR, Taylor LM Jr, Porter JM. Homocysteinemia as a Risk Factor for Atherosclerosis: A Review. *Cardiovascular Pathol* 1997;6:1-9
20. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, *i in.* Plasma Total Homocysteine in Healthy Subjects: Sex-Specific Relation with Biological Traits. *Am J Clin Nutr* 1996;64:587-593
21. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, *i in.* Variability and Determinants of Total Homocysteine Concentrations in Plasma in an Elderly Population. *Clin Chem* 1998;44:102-107
22. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, *i in.* The Effect of Folic Acid Fortification on Plasma Folate and Total Homocysteine Concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-1454
23. Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M and Umekubo MA. Trends in Serum Folate after Food Fortification. *The Lancet* 1999;354:915-916
24. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, *i in.* Disturbed Homocysteine and Methionine Cycle Intermediates S-adenosylhomocysteine and S-adenosylmethionine are Related to Degree of Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes. *Clin Chem* 2005;51:1-7
25. Obeid R, Kuhlmann MK, Kohler H, *i in.* Response of Homocysteine, Cystathionine, and Methylmalonic Acid to Vitamin Treatment in Dialysis Patients. *Clin Chem* 2005;51:196-201
26. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, *i in.* Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3-32
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Method Comparison and Bias Estimation using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS document EP9-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2002
28. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2, Wayne, PA: NCCLS, 2004
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for the Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; zatwierdzona wytyczna*. NCCLS Document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
30. Clinical Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI, 2005.
31. Clinical Laboratory Standards Institute. *Measurement Procedure Comparison And Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP9-A3. Wayne, PA: CLSI, 2013.
32. Clinical Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP5- A3, Wayne, PA: CLSI, 2014
33. Clinical Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline - 2nd Edition*. CLSI Document EP17-A2, Wayne, PA: CLSI, 2012

POWAŻNE ZDARZENIE / ZAWIADOMIENIE O ZDARZENIU NIEPOŻĄDANYM

Należy skontaktować się z firmą Axis-Shield Diagnostics Ltd, upoważnionym przedstawicielem we Wspólnocie Europejskiej oraz właściwym organem państwa członkowskiego, w którym zdarzenie miało miejsce.

	Wyrób medyczny do diagnostyki <i>in vitro</i>		Przechowywać w temperaturze 2–8°C.
	Numer katalogowy		Wytwórca
	Partia / kod serii		Chronić przed światłem
	Zawiera ilość wystarczającą do wykonania 100 testów		Odczynnik 1, 2
	Sprawdzić w instrukcji użycia (www.homocysteine.org.uk/BCI)		Kalibrator 0 µmol/l, kalibrator 28 µmol/l
	Data ważności		Wytwórca
Rx Only	Wyłącznie na receptę		Niepowtarzalny identyfikator urządzenia
	Zawiera azyd sodu		Zawiera materiał biologiczny pochodzenia zwierzęcego
	Importer		Upoważniony przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej

Beckman Coulter i AU są znakami towarowymi firmy Beckman Coulter, Inc. i są zarejestrowane w USPTO. Inne znaki towarowe są własnością ich odpowiednich właścicieli.



Axis-Shield Diagnostics Ltd.
The Technology Park
Dundee DD2 1XA
Wielka Brytania
Tel.: +44 (0) 1382 422000
Faks: +44 (0) 1382 422088



Importer Beckman Coulter w WE:
BC Distribution B.V.
Pelmolenlaan 15
3447 GW Woerden
Holandia



Upoważniony przedstawiciel w WE:
Abbott Rapid Dx International Limited
Parkmore East Business Park,
Ballybrit,
Co. Galway, H91 VK7E,
Irlandia
Tel.: +(353) 91 429 900

Wer.: 2025/04
RPBL1068/R9