Elecsys Cyclosporine

cobas®

REF		Σ	SYSTEM
			cobas e 411
05889014190	05889014500	100	**cobas e** 601
			cobas e 602

Tiếng Việt

Thông tin hệ thống

Cho máy phân tích **cobas e** 411: mã số xét nghiệm 1160
Cho máy phân tích **cobas e** 601 và **cobas e** 602: Mã số ứng dụng 705

Mục đích sử dụng

Xét nghiệm miễn dịch in vitro dùng để định lượng cyclosporine trong máu toàn phần người. Xét nghiệm được dùng để hỗ trợ theo dõi bệnh nhân cấy ghép tim, gan, thận, phổi và tủy xương được điều trị cyclosporine.

Xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang "ECLIA" được dùng cho các máy xét nghiệm miễn dịch Elecsys và **cobas e**.

Tóm tắt

Cyclosporine là một undecapeptide mạch vòng có nguồn gốc từ nấm và là một chất ức chế miễn dịch mạnh. Việc đưa cyclosporine vào quá trình ghép thận người vào những năm cuối thập niên 1970 là một bước tiến lớn trong y học cấy ghép, và đã cải thiện đáng kể tỷ lệ sống của bệnh nhân và cơ quan cấy ghép ở bệnh nhân tiếp nhận, chẳng hạn như ghép tim, thận, gan, tụy, phổi hoặc tủy xương.[1,2,3]

Cyclosporine là thuốc đầu tiên được xác định là ức chế đặc hiệu và thuận nghịch quá trình hoạt hóa và gia tăng của các tế bào lympho và tiêu biểu cho nguyên mẫu của một nhóm thuốc được gọi là chất ức chế calcineurin.[4]

Cơ chế chính mà qua đó cyclosporine gây tác dụng ức chế miễn dịch được cho là ức chế hoạt hóa và gia tăng tế bào T. Cyclosporine nội bào liên kết với cả cyclophilin A và B và sau đó các phức hợp này ức chế hoạt tính men của calcineurin.[3,5,6]

Việc ức chế calcineurin hạn chế quá trình khử phosphate và hoán vị nhân của yếu tố nhân của các tế bào T đã hoạt hóa (NFAT), quá trình này điều hòa sự phiên mã của một số cytokine, bao gồm IL-2, IL-4, TNF-α, và interferon-γ, và do đó giới hạn sự hoạt hóa và gia tăng tế bào lympho.[7,8,9,10,11,12]

Cyclosporine có tính thân dầu cao và sự hấp thụ từ đường tiêu hóa không hoàn toàn và có thể thay đổi. Khoảng 90 % cyclosporine trong huyết tương liên kết với các protein.[13]

Khả dụng sinh học và sự chuyển hóa của cyclosporine chủ yếu chịu ảnh hưởng bởi hoạt tính của cytochrome P450 isozyme CYP3A4 và CYP3A5, cũng như p-glycoprotein bơm đẩy, thể hiện độ biến thiên đáng kể giữa các cá thể và nội trong cá thể về biểu hiện và chức năng.[14,15,16]

Cyclosporine thể hiện tính biến thiên dược động học đáng kể giữa các bệnh nhân và nội trong bệnh nhân, cũng như các tác dụng phụ nghiêm trọng tiềm tàng do các liều hoặc quá thấp hoặc quá cao. Nồng độ cyclosporine không thích hợp có thể dẫn đến việc thải loại cơ quan được ghép. Nồng độ cao có thể dẫn đến các tác dụng bất lợi nghiêm trọng. Tác dụng phụ đáng kể nhất và được công nhận của liệu pháp điều trị với cyclosporine là tính độc thận, có thể biểu hiện dưới cả hai dạng, cấp tính thuận nghịch và mạn tính không thuận nghịch.[3,17] Sử dụng cyclosporine cũng đi kèm với rối loạn chức năng thận, chứng run rẩy, chứng rậm lông, cao huyết áp và tăng sản nướu.[13]

Do đó, việc áp dụng theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu (TDM) và xác định liều lượng với nồng độ có kiểm soát để duy trì sự tiếp xúc của từng bệnh nhân với thuốc trong phạm vi cửa sổ điều trị hẹp rõ ràng là cần thiết và là một phần của thực hành lâm sàng tiêu chuẩn trong nhiều năm.[18,19,20]

Việc theo dõi hiệu quả nhất khi có một phép đo là đại diện cho sự tiếp xúc thuốc tổng cộng (được đo dưới dạng diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian AUC 0-12). Các ưu điểm của việc theo dõi nồng độ cyclosporine dựa trên nồng độ đáy trước liều (C0) so với hai giờ sau khi dùng thuốc (C2) vẫn còn đang được bàn cãi và cần có nhiều nghiên cứu đa trung tâm nữa để chứng minh lợi ích lâm sàng của việc theo dõi C2.[18,21]

Nguyên lý xét nghiệm

Kết tủa thủ công:

Trước khi xét nghiệm với xét nghiệm Elecsys Cyclosporine, các mẫu, mẫu chuẩn và mẫu chứng phải được **tiền xử lý** với Elecsys ISD Sample Pretreatment.

Thuốc thử ly giải các tế bào, tách chiết cyclosporine, và kết tủa hầu hết các protein trong máu. Các mẫu đã **tiền xử lý** được ly tâm, và sau đó một phần của lớp dung dịch phía trên tạo thành chứa cyclosporine được xét nghiệm với xét nghiệm Elecsys Cyclosporine.

Nguyên lý cạnh tranh. Tổng thời gian xét nghiệm: 18 phút.

- Thời kỳ ủ đầu tiên: 20 µL mẫu tiền xử lý được ủ với kháng thể đặc hiệu kháng cyclosporine đánh dấu biotin và dẫn xuất cyclosporine đánh dấu phức hợp ruthenium[a)]. Tùy thuộc vào nồng độ của chất phân tích trong mẫu thử và sự tạo thành phức hợp miễn dịch tương ứng, vị trí gắn kết trên kháng thể đánh dấu bị chiếm giữ một phần bởi chất phân tích có trong mẫu thử và một phần bởi hapten đánh dấu ruthenium.
- Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.
- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ProCell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.
- Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2-điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử hoặc mã vạch điện tử.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Thuốc thử - dung dịch tham gia xét nghiệm

Bộ thuốc thử được dán nhãn CSA.

M Vi hạt phủ Streptavidin (nắp trong), 1 chai, 6.5 mL:
Vi hạt phủ Streptavidin 0.72 mg/mL; chất bảo quản.

R1 Anti-cyclosporine Ab~biotin (nắp xám), 1 chai, 9 mL:
Kháng thể đơn dòng kháng cyclosporine đánh dấu biotin (chuột) 25 µg/L; đệm phosphate 50 mmol/L, pH 6.0; chất bảo quản.

R2 Cyclosporine~$Ru(bpy)_3^{2+}$ (nắp đen), 1 chai, 9 mL:
Cyclosporine đánh dấu phức hợp ruthenium 5 µg/L; đệm phosphate 50 mmol/L, pH 6.0; chất bảo quản.

Thận trọng và cảnh báo

Sử dụng bởi chuyên viên y tế trong chẩn đoán in vitro. Áp dụng các cảnh báo thông thường cần thiết cho việc xử lý các loại thuốc thử phòng thí nghiệm.

Chất thải lây nhiễm hoặc nhiễm khuẩn:
Cảnh báo: xử lý chất thải như vật liệu có tiềm năng nguy hiểm về mặt sinh học. Loại bỏ chất thải tuân theo hướng dẫn và quy trình đã được chấp thuận của phòng xét nghiệm.

Tác hại môi trường:
Áp dụng tất cả quy định xử lý phù hợp của địa phương để xác định cách loại bỏ an toàn.

Bảng dữ liệu an toàn hóa chất có sẵn để cung cấp cho chuyên viên sử dụng khi có yêu cầu.

Elecsys Cyclosporine

cobas®

Hộp này chứa các thành phần được xếp loại theo Quy định (EC) Số 1272/2008:

Cảnh báo

H317 Có thể gây phản ứng dị ứng da.

Phòng tránh:

P261 Tránh hít bụi/hơi khói/khí/sương mù/hơi/bụi phun.

P272 Quần áo làm việc bị nhiễm không được phép mang ra khỏi nơi làm việc.

P280 Đeo găng tay bảo vệ.

Xử trí:

P333 + P313 Nếu bị kích ứng da hoặc phát ban: Tìm tư vấn y tế/chăm sóc y tế.

P362 + P364 Cởi bỏ trang phục bị nhiễm và giặt rửa trước khi sử dụng lại.

Xử lý:

P501 Xử lý các thành phần/dụng cụ chứa ở một nhà máy xử lý chất thải đã được chấp thuận.

Nhãn an toàn sản phẩm theo hướng dẫn của GHS Châu Âu.

Số điện thoại liên lạc: tất cả quốc gia: +49-621-7590

Tránh để các dung dịch thuốc thử và các mẫu (mẫu xét nghiệm, mẫu chuẩn và mẫu chứng) bị tạo bọt.

Sử dụng thuốc thử

Các thuốc thử trong hộp được đựng trong một bộ các chai sẵn sàng để sử dụng và không thể tách riêng.

Máy phân tích tự động đọc mã vạch trên nhãn thuốc thử và ghi nhận tất cả thông tin cần thiết cho việc chạy thuốc thử.

Bảo quản và độ ổn định

Bảo quản ở 2-8 °C.

Không trữ đông.

Đặt hộp thuốc thử Elecsys theo **hướng thẳng đứng** nhằm đảm bảo tính hữu dụng của toàn bộ các vi hạt trong khi trộn tự động trước khi sử dụng.

Độ ổn định:	
chưa mở nắp ở 2-8 °C	đến ngày hết hạn sử dụng
sau khi mở và để ở 2-8 °C	84 ngày
trên máy phân tích	56 ngày

Lấy và chuẩn bị mẫu

Chỉ những mẫu được liệt kê dưới đây đã được thử nghiệm và được chấp nhận.

Máu toàn phần chống đông bằng K_2- và K_3-EDTA.

Mẫu thử lấy bằng các ống EDTA có thể bảo quản đến 5 ngày ở 15-25 °C hoặc 7 ngày ở 2-8 °C trước khi xét nghiệm. Nếu xét nghiệm bị hoãn hơn 7 ngày, bảo quản đông lạnh ở -20 °C (± 5 °C) hoặc thấp hơn đến 6 tháng. Chỉ đông lạnh một lần. Mẫu thử phải được trộn đều sau khi rã đông để đảm bảo sự nhất quán của kết quả.

Các loại mẫu phẩm được liệt kê đã được thử nghiệm cùng với bộ các ống nghiệm lấy mẫu chọn lọc, có bán trên thị trường vào thời điểm xét nghiệm, nghĩa là không phải tất cả các ống lấy mẫu của các nhà sản xuất đều được thử nghiệm. Các bộ ống chứa mẫu của các nhà sản xuất khác nhau có thể làm từ những vật liệu khác nhau có khả năng ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm trong một số trường hợp. Khi xử lý mẫu trong các ống chính (ống chứa mẫu), phải tuân theo hướng dẫn của nhà sản xuất ống.

Trộn mẫu đã rã đông kỹ bằng tay hoặc trên một máy trộn lăn hay máy lắc. Kiểm tra mẫu bằng mắt. Nếu quan sát thấy bị tách lớp hoặc phân tầng, tiếp tục trộn cho đến khi mẫu đồng nhất rõ ràng.

Không sử dụng các mẫu bị bất hoạt bởi nhiệt.

Không sử dụng mẫu thử và mẫu chứng được ổn định bằng azide.

Đảm bảo nhiệt độ của các mẫu bệnh phẩm, mẫu chuẩn và mẫu chứng ở 20-25 °C trước khi tiền xử lý.

Thận trọng khi xử lý mẫu bệnh phẩm để tránh nhiễm chéo. Nên sử dụng pipette hoặc đầu pipette dùng một lần.

Mẫu tiền xử lý có thể bảo quản trong ống đậy kín đến 4 giờ ở 20-25 °C.

Do các hiệu ứng bay hơi, các mẫu tiền xử lý phải được phân tích/đo trong vòng 30 phút sau khi mở lọ và nạp mẫu lên máy phân tích. Tránh trì hoãn thời gian giữa việc nạp mẫu và đo mẫu để đảm bảo độ ổn định 30 phút của mẫu tiền xử lý.

Một đợt chạy lại đòi hỏi lặp lại quy trình tiền xử lý thủ công.

Vật liệu cung cấp

Xem phần "Thuốc thử – dung dịch tham gia xét nghiệm" mục thuốc thử.

Vật liệu cần thiết (không cung cấp sẵn)

- REF 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 mL
- REF 05889022190, Cyclosporine CalSet, 6 x 1.0 mL
- REF 05889081190, PreciControl ISD, 3 x 3.0 mL
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL dung dịch pha loãng mẫu hoặc
  REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL dung dịch pha loãng mẫu
- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 chai trống có nắp bật
- Trang thiết bị thông thường của phòng thí nghiệm
- Pipette chính xác (chỉ sử dụng pipette piston dùng một lần để xử lý thuốc thử ISD Sample Pretreatment)
- Ống vi ly tâm (dung tích 2.0 mL)
- Máy vi ly tâm (ít nhất 10000 g)
- Máy trộn xoáy
- Máy trộn trục lăn hoặc máy lắc
- Máy phân tích **cobas e**

Các phụ kiện cho máy phân tích **cobas e** 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL dung dịch đệm
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL dung dịch rửa buồng đo
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL hóa chất rửa pha với nước
- REF 11933159001, Adapter cho SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cốc phản ứng
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 đầu pipette
- REF 11800507001, Clean-Liner

Các phụ kiện yêu cầu cho máy phân tích **cobas e** 601 và **cobas e** 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L dung dịch đệm
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L dung dịch rửa buồng đo
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 cốc để làm ấm ProCell M và CleanCell M trước khi sử dụng
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL dung dịch rửa dùng sau khi chạy mẫu xong và khi thay đổi thuốc thử
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL dung dịch rửa hỗn hợp phản ứng

Elecsys Cyclosporine

cobas®

- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 khay x 84 cốc phản ứng hay đầu pipette, túi đựng rác
- REF 03023150001, WasteLiner, túi đựng rác
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Các vật liệu yêu cầu cho tất cả các máy phân tích:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL dung dịch rửa hệ thống

Tiền xử lý mẫu thủ công

Thực hiện theo các bước được liệt kê dưới đây để tiền xử lý các mẫu chuẩn, mẫu chứng và/hoặc mẫu thử. **Các ghi chú kỹ thuật là một phần thiết yếu của hướng dẫn và phải được đọc kỹ trước khi hoàn thành từng bước.** Thực hiện theo các bước từ 1 đến 7 để tiền xử lý các mẫu chuẩn, mẫu chứng và/hoặc mẫu thử.

Bước	Ghi chú kỹ thuật
1. Cân bằng tất cả thuốc thử, mẫu chuẩn, mẫu chứng và mẫu thử về 20-25 °C. Trộn tất cả mẫu chuẩn, mẫu chứng và mẫu thử một cách nhẹ nhàng nhưng kỹ càng ngay trước khi sử dụng.	Không trộn xoáy. Các chất lỏng có thể trộn thủ công hoặc trên máy trộn trục lăn hoặc máy lắc. Các mẫu chuẩn và mẫu chứng là mẫu ly huyết của máu toàn phần và có thể hơi khác biệt về vẻ ngoài so với mẫu máu toàn phần.
2. Dán nhãn một ống vi ly tâm cho mỗi mẫu chuẩn, mẫu chứng và/hoặc mẫu thử sẽ được tiền xử lý.	không
3. Sử dụng một pipette chính xác, chuyển 300 µL mỗi mẫu chuẩn, mẫu chứng và/hoặc mẫu thử vào ống vi ly tâm đã dán nhãn thích hợp.	Sử dụng đầu pipette mới cho mỗi mẫu chuẩn, mẫu chứng và/hoặc mẫu thử.
4. Sử dụng một pipette chính xác, thêm 300 µL thuốc thử ISD Sample Pretreatment vào mỗi ống vi ly tâm. Lập tức đậy nắp mỗi ống và lập tức thực hiện bước 5.	Lưu ý: ISD Sample Pretreatment rất dễ bay hơi. Đóng chặt nắp khi không sử dụng để tránh bay hơi.
5. Trộn xoáy từng ống vi ly tâm trong ít nhất 10 giây. Không thực hiện được bước này có thể dẫn đến dung dịch phía trên xuất hiện màu đỏ. Xem Bước 6, ghi chú kỹ thuật.	Lưu ý: Không trộn xoáy từng ống ngay sau khi thêm thuốc thử ISD Sample Pretreatment sẽ dẫn đến kết quả xét nghiệm sai. Hỗn hợp mẫu và thuốc thử phải hoàn toàn đồng nhất ngay sau khi trộn xoáy. Cần kiểm tra bằng mắt thường.
6. Ly tâm các mẫu trong ít nhất 4 phút trong máy vi ly tâm (≥ 10000 g).	Các mẫu đã ly tâm phải có các hạt hình dạng rõ ràng và dung dịch phía trên trong suốt. Dung dịch phía trên không được mờ đục hoặc đỏ. Nếu dung dịch phía trên có màu đỏ, loại bỏ và thay thế bằng một mẫu mới tách chiết.
7. Chuyển từng phần dung dịch phía trên trực tiếp vào lọ thích hợp và lập tức đóng nắp từng lọ. Các mẫu đã sẵn sàng để xét nghiệm.	Mẫu tiền xử lý có thể bảo quản trong ống đậy kín đến 4 giờ ở 20-25 °C. **Xin lưu ý:** **Do các hiệu ứng bay hơi, các mẫu tiền xử lý phải được phân tích/đo trong vòng 30 phút sau khi mở lọ và nạp mẫu lên hệ thống. Tránh trì hoãn thời gian giữa việc nạp mẫu và đo mẫu để đảm bảo độ ổn định 30 phút của mẫu tiền xử lý.** **Điều này được hỗ trợ bằng cách chạy các mẫu cyclosporine theo từng đợt:** **Dựa trên thời gian xử lý mẫu trung bình của hệ thống, có thể nạp không quá 35 mẫu cyclosporine đồng thời lên máy phân tích cho mỗi buồng đo đã chuẩn.**

Xét nghiệm

Để tối ưu hiệu năng xét nghiệm, nên tuân theo hướng dẫn trong tài liệu này cho các máy tương ứng. Tham khảo hướng dẫn vận hành cho từng xét nghiệm đặc hiệu tương ứng.

Thiết bị tự động trộn các vi hạt trước khi sử dụng. Máy đọc thông số đặc hiệu của xét nghiệm trên mã vạch của thuốc thử. Trong trường hợp ngoại lệ nếu máy không đọc được mã vạch, hãy nhập chuỗi 15 con số vào.

Máy phân tích **cobas e** 601 và **cobas e** 602: Cần có dung dịch PreClean M.

Đưa thuốc thử đang lạnh về khoảng 20 °C và đặt vào khay chứa thuốc thử (20 °C) trên máy phân tích. Tránh tạo bọt. Hệ thống sẽ tự động điều hòa nhiệt độ của thuốc thử và đóng/mở nắp chai.

Chuẩn

Thông tin ghi nhận dữ liệu: Phương pháp này đã được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn tham chiếu có thể truy nguyên theo chất chuẩn tham chiếu cyclosporine theo khối lượng.

Nhãn của từng hộp thuốc thử Elecsys có mã vạch chứa các thông tin đặc hiệu để chuẩn cho từng lô thuốc thử riêng biệt. Đường chuẩn chính đã được xác định trước sẽ được tái lập trên máy phân tích bằng cách dùng chất chuẩn CalSet có liên quan.

Cyclosporine CalSet phải được tiền xử lý ngay trước khi chuẩn.

Tần suất chuẩn định: Cần thực hiện chuẩn mỗi lô thuốc thử với hộp thuốc thử mới (nghĩa là không quá 24 giờ từ khi hộp thuốc thử được đăng ký trên máy phân tích).

Tần suất chuẩn định có thể kéo dài dựa trên việc thẩm định quy trình chuẩn đã được chấp thuận bởi phòng thí nghiệm.

Thực hiện chuẩn lại khi:

- sau 1 tháng (28 ngày) nếu sử dụng các hộp thuốc thử cùng lô
- sau 7 ngày (nếu sử dụng cùng hộp thuốc thử đó)
- khi cần thiết: ví dụ: khi kết quả mẫu chứng nằm ngoài thang

Kiểm tra chất lượng

Để kiểm tra chất lượng, sử dụng PreciControl ISD.

PreciControl ISD phải được tiền xử lý ngay trước khi đo.

Các loại mẫu chứng thích hợp khác cũng có thể được sử dụng.

Chạy các mẫu chứng với nồng độ khác nhau tối thiểu là một lần cho mỗi 24 giờ khi xét nghiệm vẫn đang sử dụng, một lần với mỗi hộp thuốc thử và sau mỗi lần chuẩn.

Khoảng cách giữa các lần chạy mẫu chứng và giá trị giới hạn nên tùy thuộc vào yêu cầu riêng của từng phòng thí nghiệm. Kết quả mẫu chứng phải nằm trong thang. Mỗi phòng xét nghiệm nên thiết lập các biện pháp hiệu chỉnh nếu các giá trị mẫu chứng nằm ngoài thang đo.

Elecsys Cyclosporine

cobas®

Nếu cần, tiến hành đo lại các mẫu có liên quan.

Tuân thủ các quy định chính phủ và hướng dẫn của địa phương về kiểm tra chất lượng.

Tính toán

Máy phân tích tự động tính toán nồng độ chất phân tích trong mỗi mẫu đo (dưới dạng ng/mL, nmol/L, µg/L).

Hệ số chuyển đổi: ng/mL x 1.0 = µg/L

ng/mL x 0.832 = nmol/L

Yếu tố hạn chế - ảnh hưởng

Sự ảnh hưởng của các chất nội sinh, hợp chất dược phẩm và các tình trạng lâm sàng sau đây lên hiệu năng xét nghiệm đã được thử nghiệm. Nhiễu đã được thử nghiệm lên đến nồng độ được liệt kê và quan sát thấy không có ảnh hưởng nào đến kết quả.

Tiêu chuẩn: Độ phục hồi nằm trong khoảng ± 18.0 ng/mL (khoảng nồng độ ≤ 90.0 ng/mL) hoặc trong khoảng ± 20 % (khoảng nồng độ > 90.0 ng/mL) giá trị ban đầu.

Các chất nội sinh:

Hợp chất	Nồng độ thử nghiệm
Albumin	≤ 12.0 g/dL
Bilirubin	≤ 1026 µmol/L hoặc ≤ 60.0 mg/dL
Biotin	< 30.0 ng/mL hoặc < 123 nmol/L
Cholesterol	≤ 500 mg/dL
HAMA	≤ 50.0 µg/mL
Hematocrit	15-60 %
IgG	≤ 12.0 g/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Các yếu tố thấp khớp	lên đến 500 IU/mL
Uric acid	≤ 20.0 mg/dL

Ở bệnh nhân dùng liều cao biotin (nghĩa là > 5 mg/ngày), không nên lấy mẫu cho đến ít nhất 8 giờ sau khi dùng liều biotin cuối.

Hợp chất dược phẩm:

Thử nghiệm in vitro được tiến hành trên 16 hợp chất dược phẩm thường sử dụng. Không có hiện tượng nhiễu tới xét nghiệm.

Tiêu chuẩn: Độ phục hồi nằm trong khoảng ± 18.0 ng/mL (khoảng nồng độ ≤ 90.0 ng/mL) hoặc trong khoảng ± 20 % (khoảng nồng độ > 90.0 ng/mL) giá trị ban đầu.

26 loại thuốc đặc trị đã được thử nghiệm. Tương tác với Itraconazole (INN tên chung quốc tế, WHO) đã được ghi nhận. Không sử dụng các mẫu từ bệnh nhân đang điều trị Itraconazole.

Thuốc	Nồng độ thử nghiệm
Acyclovir	3.2 µg/mL
Amphotericin B	5.8 µg/mL
Ciprofloxacin	7.4 µg/mL
K_2-EDTA	6 mg/mL
K_3-EDTA	6 mg/mL
Erythromycin	20 mg/dL
Everolimus	60 ng/mL
Fluconazile	30 µg/mL
Flucytosine	40 µg/mL
Gancyclovir	1000 µg/mL
Gentamicin	12 mg/dL
Itraconazole	50 µg/mL
Kanamycin	100 µg/mL
Ketoconazole	50 µg/mL
Lidocaine	6 mg/dL
MPA (mycophenolic acid) glucuronide	1800 µg/mL
Mycophenolic acid	500 µg/mL
Nitrofurantoin	6 µg/mL
Phenobarbital	15 mg/dL
Sirolimus	60 ng/mL
Spectinomycin	100 µg/mL
Sulfomethoxazole	200 µg/mL
Tacrolimus	60 ng/mL
Tobramycin	2 mg/dL
Trimethoprim	40 µg/mL
Vancomycin	6 mg/dL

Trong một số hiếm trường hợp, nhiễu có thể xảy ra do nồng độ kháng thể kháng kháng thể đặc hiệu kháng chất phân tích, kháng streptavidin hay ruthenium quá cao của mẫu phẩm phân tích. Xét nghiệm đã được thiết kế phù hợp để giảm thiểu các hiệu ứng này.

Với mục tiêu chẩn đoán, kết quả xét nghiệm cần được đánh giá kèm theo bệnh sử, thăm khám lâm sàng và các phát hiện khác.

Giới hạn đo và khoảng đo

Khoảng đo

30.0-2000 ng/mL (được xác định bằng giới hạn phát hiện và mức tối đa của đường chuẩn). Giá trị dưới giới hạn phát hiện được ghi nhận là < 30.0 ng/mL. Giá trị trên khoảng đo được ghi nhận là > 2000 ng/mL.

Giới hạn dưới của phương pháp đo

Giới hạn mẫu trắng, Giới hạn phát hiện và Giới hạn định lượng

Giới hạn mẫu trắng = 20.0 ng/mL

Giới hạn phát hiện = 30.0 ng/mL

Giới hạn định lượng = 50.0 ng/mL

Giới hạn mẫu trắng, Giới hạn phát hiện và Giới hạn định lượng được xác định theo quy định EP17-A của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute: Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng thí nghiệm).

Giới hạn mẫu trắng là giá trị ở phân vị thứ 95 thu được từ việc đo số mẫu n ≥ 60 mẫu không chứa chất phân tích, được xác định qua một số loạt chạy độc lập. Giới hạn mẫu trắng tương ứng với nồng độ mà dưới khoảng đó mẫu không chứa chất phân tích được phát hiện với xác suất 95 %.

Giới hạn phát hiện được xác định dựa trên giới hạn mẫu trắng và độ lệch chuẩn của những mẫu thử có nồng độ thấp. Giới hạn phát hiện tương ứng với nồng độ chất phân tích thấp nhất có thể phát hiện được (giá trị lớn hơn giới hạn mẫu trắng với xác suất 95 %).

Giới hạn định lượng là nồng độ chất phân tích thấp nhất trong mẫu có thể định lượng được chính xác với sai số chấp nhận được là ≤ 20 %.

Pha loãng

Mẫu có nồng độ cyclosporine trên khoảng đo có thể được pha loãng thủ công theo tỷ lệ 1:3 với Diluent Universal trước khi tiến hành tiền xử lý mẫu thủ công. Nồng độ mẫu sau pha loãng phải > 500 ng/mL.

Sau khi pha loãng thủ công, nhân kết quả với hệ số pha loãng.

Giá trị sinh học

Không có khoảng trị liệu nhất định nào đối với cyclosporine trong máu toàn phần. Tính phức tạp của tình trạng lâm sàng, sự khác biệt cá nhân về sự nhạy cảm đối với tác dụng ức chế miễn dịch và tính độc thận của cyclosporine, sử dụng đồng thời các chất ức chế miễn dịch khác, dạng cấy ghép, thời gian sau cấy ghép, và nhiều yếu tố khác góp phần tạo ra nhu cầu khác nhau đối với nồng độ tối ưu của cyclosporine trong máu. Các giá trị cyclosporine riêng lẻ không thể được sử dụng làm chỉ thị duy nhất để tiến hành thay đổi chế độ điều trị. Mỗi bệnh nhân cần được đánh giá lâm sàng một cách kỹ lưỡng trước khi tiến hành điều chỉnh chế độ trị liệu, và mỗi một người sử dụng xét nghiệm

Elecsys Cyclosporine

cobas®

phải thiết lập khoảng giá trị của bệnh nhân dựa trên kinh nghiệm lâm sàng.

Các khoảng này sẽ thay đổi theo xét nghiệm chẩn đoán in vitro trên thị trường được sử dụng. Các khoảng phải được thiết lập cho từng xét nghiệm được sử dụng trên thị trường.

Dữ liệu đặc hiệu về hiệu năng

Dữ liệu hiệu năng trên các máy phân tích được trình bày dưới đây. Kết quả thực hiện ở các phòng thí nghiệm khác nhau có thể khác nhau.

Độ chính xác

Độ chính xác được xác định với việc sử dụng thuốc thử Elecsys, các mẫu và mẫu chứng theo đề cương (EP5-A2) của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute - Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng thí nghiệm): 2 xét nghiệm cho mỗi mẫu trong một lần chạy, 2 lần chạy mỗi ngày, trong 21 ngày (n = 84). Kết quả thu được trình bày dưới đây:

Máy phân tích **cobas e** 411					
		Độ lặp lại		**Độ chính xác trung gian**	
Mẫu	Trung bình ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
HSP[b)] 1	63.3	2.45	3.9	5.80	9.2
HSP 2	146	4.57	3.1	10.2	7.0
HSP 3	391	13.9	3.5	23.3	6.0
HSP 4	951	29.4	3.1	44.8	4.7
HSP 5	1830	59.1	3.2	89.9	4.9
PC[c)] ISD1	65.0	1.96	3.0	4.87	7.5
PC ISD2	317	7.81	2.5	13.3	4.2
PC ISD3	1210	39.2	3.2	53.8	4.4

b) HSP = Mẫu gộp từ người

c) PC = PreciControl

Máy phân tích **cobas e** 601 và **cobas e** 602					
		Độ lặp lại		**Độ chính xác trung gian**	
Mẫu	Trung bình ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
HSP 1	64.0	2.75	4.3	4.12	6.4
HSP 2	146	4.36	3.0	7.29	5.0
HSP 3	400	12.5	3.1	19.1	4.8
HSP 4	973	23.0	2.4	40.4	4.2
HSP 5	1820	48.2	2.6	105	5.8
PC ISD1	69.0	2.82	4.1	3.63	5.3
PC ISD2	326	6.45	2.0	10.1	3.1
PC ISD3	1230	38.3	3.1	53.8	4.4

So sánh phương pháp

a) So sánh xét nghiệm Elecsys Cyclosporine (y) với một xét nghiệm miễn dịch tự động (x) sử dụng mẫu lâm sàng cho các mối tương quan sau:

Số lượng mẫu đo: 339

Passing/Bablok[22]	Hồi quy tuyến tính có trọng số
y = 1.01x - 15.5	y = 0.946x - 8.95
τ = 0.857	r = 0.977

Nồng độ mẫu trong khoảng 30.7 và 1770 ng/mL.

b) So sánh xét nghiệm Elecsys Cyclosporine (y) với một phương pháp LC-MS-MS (x) sử dụng mẫu lâm sàng cho các mối tương quan sau:

Số lượng mẫu đo: 352

Passing/Bablok[22]	Hồi quy tuyến tính có trọng số
y = 1.091x + 2.08	y = 1.092x + 1.87
τ = 0.900	r = 0.997

Nồng độ mẫu trong khoảng 30.7 và 1912 ng/mL.

Độ đặc hiệu phân tích

Một nghiên cứu đã được tiến hành với xét nghiệm Elecsys Cyclosporine dựa trên hướng dẫn từ tài liệu EP7-A2 của CLSI.

Chất chuyển hóa	Nồng độ tối đa của chất chuyển hóa thêm vào ng/mL	Phản ứng chéo %
AM1	2000	2
AM19	2000	n. d.[d)]
AM1c	2000	n. d.
AM1c9	2000	n. d.
AM4n	2000	2
AM9	2000	6

d) n. d. = không phát hiện

Phản ứng chéo đã được chỉ định là „không phát hiện“ nếu giá trị thu được nhỏ hơn độ nhạy của xét nghiệm.

Tài liệu tham khảo

1 Kahan BD. Cyclosporine. New Engl J Med 1989:321;1725-1738.

2 Kahan BD. Cyclosporine: a revolution in transplantation. Transplant Proc 1999:31(1-2A);14S-15S.

3 Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009:4;481-508.

4 Borel JF, Feurer C, Gubler HU, et al. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocytic agent.1976. Agents Actions 1994;6:468-475.

5 Takahashi N, Hayano T, Suzuki M. Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporine A-binding protein cyclophilin. Nature 1989;337:473-475.

6 Fischer G, Wittmann-Liebold B, Lang K, et al. Cyclophilin and peptidyl-prolyl cis-trans isomerase are probably identical proteins. Nature 1989;337:476-478.

7 Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, et al. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. Nature 1991;352:803-807.

8 Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, et al. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. Nature 1993;365:352-355.

9 Shaw KT, Ho AM, Raghavan A, et al. Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:11205-11209.

10 Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. Nature 1992;357:695-697.

11 O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, et al. FK-506 and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promotor by calcineurin. Nature 1992;357:692-694.

12 Emmel EA, Verweij CL, Durand DB, et al. Cyclosporin A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T cell activation. Science 1989;246:1617-1620.

13 Novartis. Sandimmune Package Insert. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050625s048,050573s034,050574s042lbl.pdf [Last accessed 01/03/2012].

Elecsys Cyclosporine

14 Cummins CL, Jacobsen W, Benet LZ. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:1036-1045.

15 Benet LZ, Cummins CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between intestinal efflux transporters and metabolic enzymes. Int J Pharm 2004;277:3-9.

16 Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, et al. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. Pharmacogenomics 2007;8(7):835-849.

17 Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. N Engl J Med 1984;311(11):699-705.

18 Oellerich M, Armstrong VW, Schütz E, et al. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporine and tacrolimus. Clin Biochem 1998;31:309-316.

19 Kahan, BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. Transplant Proc 2004;36,378S-391S.

20 Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:374-384.

21 Zhang Y, Zhang XD, Wang Y. Efficacy and safety of changing from cyclosporine C0 to C2 monitoring in stable recipients following renal transplantation: a prospective cohort study. Transplant Proc 2011;43(10):3697-3701.

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.

Để biết thêm thông tin, xin xem thêm hướng dẫn vận hành máy phân tích, tài liệu hướng dẫn sử dụng tương ứng, thông tin sản phẩm và tờ hướng dẫn về các thành phần cần thiết (nếu có ở nước của bạn).

Luôn sử dụng một dấu chấm (dấu chấm câu/dấu chấm hết) trong tờ hướng dẫn sử dụng để ngăn cách phần nguyên và phần thập phân của một số thập phân. Không sử dụng dấu phân cách cho hàng nghìn.

Bất kỳ sự cố nghiêm trọng nào xảy ra có liên quan đến thiết bị phải được báo cáo cho nhà sản xuất và cơ quan có thẩm quyền tại địa phương mà người sử dụng và/hoặc bệnh nhân đặt trụ sở hoặc cư trú.

Đọc thêm về Tóm tắt An toàn và Báo cáo Hiệu năng tại: https://ec.europa.eu/tools/eudamed

Ký hiệu

Roche Diagnostics sử dụng các ký hiệu và dấu hiệu sau cùng với các ký hiệu đã liệt kê trong tiêu chuẩn ISO 15223-1 (cho Mỹ: xem dialog.roche.com để biết định nghĩa của các ký hiệu được sử dụng):

CONTENT	Thành phần hộp thuốc thử
SYSTEM	Thuốc thử có thể được sử dụng trên các máy phân tích/thiết bị
REAGENT	Thuốc thử
CALIBRATOR	Mẫu chuẩn
→	Thể tích sau khi hoàn nguyên hoặc trộn
GTIN	Mã thương phẩm toàn cầu

Những bổ sung, xóa hoặc thay đổi được thể hiện bằng vạch thay đổi ở phần lề.

© 2020, Roche Diagnostics

CE 0123

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