



BÜHLMANN ACE kinetic

Angiotensiini muundav ensüüm

In vitro diagnostikaks

KK-ACK	26 mL substraat
KK-ACK2	2 x 13 mL substraat
KK-ACK4	4 x 26 mL substraat
KK-ACKX	3 x 100 mL substraat

Välja antud: 2022-10-21
Versioon A1



BÜHLMANN Laboratories AG
Baselstrasse 55
4124 Schönenbuch, Šveits
Tel.: +41 61 487 1212
Faks: +41 61 487 1234
info@buhlmannlabs.ch

KASUTUSVALDKOND

BÜHLMANN ACE kinetic on biokeemiline *in vitro* diagnostiline test angiotensiini muundava ensüümi (*angiotensin converting enzyme*, ACE) kvantitatiivseks määramiseks seerumi-proovidest. Test on abivahendiks sarkoidoosiga patsientide haiguse aktiivsuse hindamisel koos muude kliiniliste ja laboratoorse te leidudega.

Ainult laboratoorseks kasutamiseks.

TESTI PÕHIMÕTE

Test on kvantitatiivne ensüümtest, mida saab hõlpsasti kasutada kliinilise keemia analüsaatoritel või teha manuaalsel meetodil. ACE katalüüsib angiotensiin I ülemineku angiotensiin II-ks. Ensüüm vahendab ka sünteetilise substraadi furüül-akrüloüül-fenüül-alanüül-glütsüül-glütsiini (FAPGG) lõustumist aminohappe derivaadiks furüül-akrüloüül-fenüülalaniiniks (FAP) ja dipeptiidiks glütsüülglütsiiniks (GG). Selle lõustumisreaktsiooni lineaarset kineetikat mõõdetakse absorptsiooni vähenemise alusel 340 nm juures (viited 1, 2). Lõplik ACE aktiivsus (ühikutes U/L) patsiendiproovis määratakse mõõdetud kalibreerimisväärtusest saadud kalibreerimiskõvera alusel.

Ainult laboratoorseks kasutamiseks.

KOMPLEKTI REAKTIIVID

Reaktiivid	Kogus			Tootekood	Valmis-tamine
	KK-ACK/ KK-ACK4	KK-ACK2	KK-ACKX		
Substraat	1 viaal/ 4 viaali 26 mL	2 viaali 13 mL	3 viaali 100 mL	B-ACK-SUB B-ACK2-SUB ¹ B-ACKX-SUB ²	kasutus- valmis
Kalibraator³	1 viaal/ 2 viaali	2 viaali	3 viaali	B-ACK-CA	lisada 2 mL de- ioniseeritud vet
Kontrollid⁴ Normal, High	1x2 viaali/ 2x2 viaali	2x2 viaali	3x2 viaali	B-ACK- CONSET	lisada 2 mL de- ioniseeritud vett

Tabel 1

¹ Tootekoodid KK-ACK2 jaoks.

² Tootekoodid KK-ACKX jaoks.

³ Lüofiliseeritud ACE kalibraator tootespetsiifilise aktiivsusega proteiini seerumi maatriksis. Pärast valmistamist jätta 15 minutiks seisma temperatuurile 18-28 °C ja enne kasutamist hoolikalt segada.

⁴ Lüofiliseeritud ACE Normal ja High kontrollid partiipspetsiifilise aktiivsusega proteiini seerumi maatriksis. Pärast valmistamist jätta 15 minutiks seisma temperatuurile 18-28 °C ja enne kasutamist hoolikalt segada.

REAKTIIVIDE JA TÖÖLAHUSTE SÄILITAMINE
JA STABIILSUS

Avamata reaktiivid	
Säilitada temperatuuril 2-8 °C. Mitte kasutada komplekti pärast etiketil näidatud aegumistähtaega.	
Avatud / valmissegatud reaktiivid	
Substraat	Säilitada kuni 6 kuud temperatuuril 2-8 °C.
Kalibraator	
Kontrollid	
Stabiilsus kliinilise keemia analüsaatorisse laadituna	
Säilitada kuni 73 päeva temperatuuril ≤ 15 °C	

Tabel 2

VAJALIKUD LISAVAHENDID (EI SISALDU
KOMPLEKTIS)

- Kliinilise keemia analüsaator 340 nm filtriga.
- Ainult manuaalse meetodi jaoks:
 - vesivann, reguleeritud temperatuurile 37°C
 - täppispipetid 25 µL, 100 µL ja 1 mL pipettimiseks
 - spektrofotomeeter, inkubeerimisega 37 °C juures

HOIATUSED JA OHUTUSMEETMED

- Test on mõeldud ainult *in vitro* diagnostikaks.
- Testi käitlejad peavad olema vastava väljaõppega ning järgima häid laboritavasid.

Ohutusmeetmed

- Kasutamata lahused likvideerida vastavalt riiklikele ja kohalikele nõuetele.

Tehnilised ohutusmeetmed

- Lugege enne testi tegemist kogu kasutusjuhend läbi. Reaktiivide vale lahjendamine, käsitlemine või hoidmine tingimustes, mis ei vasta juhendis väljatoodule, võib mõjutada testi tulemusi.
- Ärge kasutage tooteid pärast toodete etiketidel näidatud aegumistähtaega.
- Ärge segage omavahel erinevatest partiidest reaktiive.
- Veenduge enne testi tegemist, et proovides ei ole mulle.
- Enne testimist peavad reaktiivid, kontrollid, kalibraatorid ja proovid olema analüsaatoriga ühel temperatuuril või manuaalse meetodi kasutamise puhul toatemperatuuril. Valmistage lüofiliseeritud reaktiivid ette juhendis näidatud viisil. Enne kasutamist segage valmistatud reaktiive hoolikalt.
- Vältige kontrollide aurustumist.

PROOVIDE VÕTMINE JA SÄILITAMINE

Koguge vereproov standardsetesse seerumi kogumiskatsutitesse, vältides hemolüüsi. Lipeemilise seerumi vältimiseks koguge patsientidelt paastuveri. Valmistage seerum ette vastavalt labori standardprotseduurile.

Seerumi ettevalmistamiseks võib kasutada ka geel-separaatoriga katsuteid (SST).

Testimiseks soovitatakse koguda vähemalt 200 µL seerumi-proovi. Täpse vajamineva mahu teadasaamiseks - vt seadme kasutamise juhiseid.

Säilitamine: seerumiproove võib hoida väljaspool külmikut (kuni 28 °C juures) või temperatuuril 2-8 °C kuni 10 päeva. Pikemaajaliseks säilitamiseks hoidke proove temperatuuril ≤-20 °C. ≤-20 °C juures säilitatult on proovid stabiilsed vähemalt 7 kuud. Lubatud on kuni neli (4) külmutus-/sulatustsükli.

TESTPROTSEDUUR

Rakendamine / testi installeerimine

BÜHLMANN ACE kinetic testi tegemiseks on töötatud välja protseduurid erinevate kliinilise keemia analüsaatorite jaoks. Kliendi soovi korral saadab BÜHLMANN spetsiifilisel seadmel analüüsi ettevalmistamise ja tegemise kohta täpsemad juhised. Tutvuge ka kasutatava seadme kasutusjuhendis oleva teabega seadme seadistuse, hoolduse, kasutamise ja ohutuse kohta.

BÜHLMANN ACE kinetic testi saab teha ka manuaalmeetodil. Kliendi soovi korral saadab BÜHLMANN protseduuri kirjelduse.

Reaktiivide ettevalmistamine

Substraat on kasutusvalmis. Viige vajalik kogus substraati analüsaatori-spetsiifilistesse pudelitesse/ kassetitesse.

Kalibreerimiskurvi leidmine

Komplektis olevat kalibraatorit kasutatakse vastavalt seadme kasutusjuhendile kahepunktilise kalibreerimiskõvera saamiseks. Kalibraatori väärtused on partiispetsiifilised. Iga uue partii puhul peab tegema uue kalibreerimise; lisaks peab tegema perioodilisi kalibreerimisi vastavalt kasutatava seadme kasutusjuhendile. Kalibreerimisväärtusi vt BÜHLMANN ACE kinetic komplektis olevalt kvaliteedikontrolli andmelehel (QC-data sheet). Kui kalibreerimisel tekivad vead, võtke ühendust BÜHLMANNi klienditoega.

Kvaliteedikontrollid

Kalibreerimiskõvera valideerimiseks peab komplektis olevaid kontrole kasutama iga päev enne patsiendiproovide testimist. Selleks, et patsiendiproovide testitulemusi saaks kehtivaks lugeda, peavad kontrollide väärtused jääma QC andmelehel näidatud vahemikku. Kui see nii ei ole, korrake mõõtmist uute kontrollidega. Kui kontrolliväärtused ei jää ka uute kontrollidega normi piiridesse, rek calibreerige test. Kui ka sel juhul ei saada õigeid väärtusi, võtke ühendust BÜHLMANNi klienditoega.

Tulemused

Kliinilise keemia analüsaator arvutab automaatsel tulemused ning esitab need ühikutes U/L.

STANDARDISEERIMINE

- BÜHLMANN ACE kinetic kalibraatori kasutamisel luuakse kahepunktiline kalibreerimiskõver. Kalibraatori väärtuste saamisel kasutatakse UV/VIS spektrofotomeetrilist meetodit ning FAPGG substraadi jaoks määratud $\Delta\epsilon$. Väärtused esitatakse QC andmelehel. Kalibraatoris on ACE närlise seerumist puhvermaatriksis. Kalibraatori kombineeritud määramatuse 95% usaldusintervall on väiksem kui 5,0%.

- ACE kineetilise testi analüütiline mõõtevahemik, määratuna Roche cobas® 6000 c501 seadmega, on 11,3 - 200 U/L ning see võib ulatuda kuni 500 U/L, kasutades kliinilise keemia analüsaatoritel olevaid automaatseid kordustsükli programme.

PIIRANGUD

- Testi tulemuste interpreteerimisel peab arvesse võtma patsiendi kliinilisel hindamisel ja muudel diagnostilistel protseduuridel saadud teavet.
- Seerumi ACE aktiivsus sõltub suuresti uuritava patsiendi genotüübist (viide 3). Saadud tulemuste puhul võtke arvesse eelmiste BÜHLMANN ACE kinetic testide tulemusi selle patsiendi kohta.
- ACE aktiivust ei testita patsientidel, kes saavad hüpertensiooni ravi ACE inhibiitoritega, nagu nt benasepriil (Lotensin), kaptopriil, enalapriil (Vasotec). Interferentsi ei täheldatud hüpertensiooni vastaste ravimitega, mis sisaldasid angiotensiin II retseptori blokeerijaid (AT1-antagonistid) losartaani ja eprosartaani.
- Hemolüüs, bilirubineemia ja lipeemia põhjustavad interferentsi. Seerumi indeksid - vt osa "Interferentsi põhjustavad ained".
- BÜHLMANN ACE kinetic test on valideeritud ainult seerumiproovide testimiseks. Seda, kas valesti liitiumhepariiniga või tsitraadiga katsutitesse võetud proove töödelda või mitte, peab labor ise otsustama (täpsemalt vt osast, mis puudutab plasmaproove).
- EDTA inhibeerib ACE aktiivsust. EDTA plasmat ei saa BÜHLMANN ACE kinetic testi tegemiseks kasutada.

REFERENTSVAAHEMIKUD

Täiskasvanud: BÜHLMANN ACE kinetic testi jaoks määrati järgmine referentsvahemik, mis saadi täiskasvanud tervete osalejate 2,5 - 97,5 protsentiili väärtuste alusel, uuringute põhjal, mis viidi läbi kolmes sõltumatus testimiskohas: Šveitsis (n=80, vanus: 20 - 70), Saksamaal (n=159, vanus: 18 - 64, viide 3) ja USA-s (n= 327, vanus 16 - 77, viide 4):

20 – 70 U/L

Lapsed: BÜHLMANN ACE kinetic testi jaoks määrati järgmine referentsvahemik, mis saadi pediaatriliste tervete osalejate 2,5 - 97,5 protsentiili väärtuste alusel uuringus, mis viidi läbi ühes testimiskohas Saksamaal (n=84, vanus: 0,5 - 18):

33 – 112 U/L

TESTI ISELOOMUSTAVAD ANDMED

Kõik testi iseloomustavad andmed saadi Roche cobas® 6000 c501 seadmega, kui seda ei ole märgitud teisiti. Testi kasutamise andmed teistel analüsaatoritel - vt märkusi testi kasutamise kohta teistel kliinilise keemia analüsaatoritel.

Reprodutseeritavus: 6,3 - 9,1% CV

Reprodutseeritavus määrati kindlaks vastavalt CLSI juhendmaterjalile EP05-A3, uuringumudeliga 3 seadet/partiid x 5 päeva x 5 replikaati. Rakendatud aktsepteerimiskriteeriumid olid 15% CV ja 20% CV

vastavalt proovidele ülalpool 40 U/L ja allpool 40 U/L. Testiti kahes laboris, kasutades seadmeid Roche c501, Roche c702 ja Beckmann Coulter AU. Testiti kuut (6) seerumiproovi. Tulemus on välja toodud tabelis 3.

Korratavus: 0,8 - 3,0% CV

Laborisisene kordustäpsus: 1,7 - 3,7% CV

Korratavus ja laborisisene kordustäpsus määrati kindlaks vastavalt CLSI juhendmaterjalile EP05-A3, kasutades standardiseeritud uuringumudelit 20 päeva x 2 töötsükli x 2 replikaati. Rakendatud aktsepteerimiskriteeriumid olid 10% CV ja 15% CV vastavalt korratavuse ja laborisisese kordustäpsuse jaoks proovidele ülalpool 40 U/L. Proovide jaoks, mis jäid alla 40 U/L, oli aktsepteerimiskriteeriumiks 20% CV. Testiti kuut (6) seerumiproovi. Tulemused on välja toodud tabelis 4.

Mõõtmistäpsus / saagis: 92,0 - 112,8%

Kuuele (6) seerumiproovile, mille ACE aktiivsuse väärtused jäid BÜHLMANN ACE kinetic testi mõõteväärtuse piiridesse, lisati kunstlikult (piigiti) 20,5 U/L ACE-d, mis saadi kalibraatorimaterjalist. ACE-d lisati 10% proovi mahust. "Baasjoone" proovidele lisati vastavas mahus 0,9% NaCl. "Baasjoone" ja "baasjoone + lisatud ainega" proove mõõdeti neljas (4) replikaadis. Tulemused on välja toodud tabelis 5.

Proovide ülekandumine

Proovide ülekandumise hindamisel lähtuti CLSI juhendmaterjalist EP10-A2. ACE kinetic testi tegemisel seadmega Roche cobas® 6000 c501 ei täheldatud statistiliselt olulist ülekandumist.

Avastamispiir (*limit of detection, LoD*): 6,8 U/L

LoD määramisel lähtuti CLSI juhendmaterjalist EP17-A2, kasutades klassikalist lähenemist, parameetri analüüsi ja LoB-d (tühikatses piiri) 4,3 U/L mis saadi mitteparameetrilise analüüsiga.

Kvantifitseerimispiir (*limit of quantification, LoQ*): 11,3 U/L

LoQ määramisel lähtuti CLSI juhendmaterjalist EP17-A2, võttes aluseks 60 määramist ning kordustäpsuse jaoks seatud eesmärgi 20% CV.

Lineaarsusvahemik: 4,3 - 534,9 U/L

BÜHLMANN ACE kinetic lineaarsusvahemiku määramisel lähtuti CLSI juhendmaterjalist EP06-A. Proovide puhul, mille aktiivsus oli suurem kui 150 U/L, tehti automaatne kordusanalüüs vähendatud proovimahuga. Lubatud lineaarsuse maksimumhälbek oli ± 4 U/L või $\pm 10\%$.

Turvatsoon

Proove, mille teoreetiline ACE aktiivsus on kuni 541,2 U/L, võib mõõta ilma analüüsi mõõtevahemikku piiramata.

INTERFERENTSI ANDVAD AINED

BÜHLMANN ACE kinetic testi hinnati tundlikkust interferentsi anda võivate ainete suhtes, lähtudes CLSI juhendmaterjalist EP07-A2. Interferentsiks loeti tulemusi, kus süstemaatiline viga oli suurem kui 20%.

Suukaudsed ravimid

Interferentsi ei täheldatud järgmiste ainete suhtes: aspiriin (0,65 mg/mL), asatiopriin (3,0 µg/mL), kloorambutsiil (7,2 µg/mL), tsüklofosfamiid (0,375 mg/mL), eprosartaan (0,36 mg/mL), hüdroksüklorokviin (kuni 0,06 mg/mL), ibuprofeen (0,5 mg/mL), losartaan (0,09 mg/mL), metotreksaat (2,0 µg/mL), prednisoon (0,3 µg/mL).

Seerumi indeksid

Interferentsi täheldati järgmiste ainete järgmistes kontsentratsioonides: triglütseriidid (2,24 mg/mL), konjugeeritud bilirubiin (0,06 mg/mL), konjugeerimata bilirubiin (0,047 mg/mL) ja hemoglobiin (1,19 mg/mL). Ei täheldatud interferentsi triglütseriididega pärast seda, kui turbiidseid proove lühiajaliselt tsentrifuugiti (10 min / 12 000 x g) ja lipiide sisaldav supernatant eemaldati.

Plasmaproovid

Võrreldi tervetelt veredoonoritelt liitiumhepariiniga ja tsitraadiga katsutitesse võetud proove ja samade doonorite seerumiproove, mis võeti vastavalt kasutusjuhendile. Määrati süstemaatiline viga, kasutades Passing-Babloki lineaarset regressiooni ja Bland-Altmani analüüsi. Tulemused on kokku võetud tabelis 6.

TABELID JA NÄITAJAD

Reprodutseeritavus

ID	Keskm ine ACE aktiiv sus [U/L]	n	Tsükklisene		Päevade- vaheline		Partii/ seadme vaheline		Kokku	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
12400	29,6	75	1,9	6,3%	0,0	0,0%	2,0	6,6%	2,7	9,1%
12401	46,9	75	1,5	3,3%	0,0	0,0%	3,3	7,1%	3,7	7,8%
12402	73,5	75	2,2	3,0%	0,0	0,0%	4,5	6,1%	5,0	6,8%
12403	121,5	75	4,0	3,3%	2,5	2,0%	6,1	5,0%	7,7	6,3%
12404	217,2	75	6,7	3,1%	5,6	2,6%	13,0	6,0%	15,7	7,2%
12405	310,3	75	13,6	4,4%	11,9	3,8%	11,4	3,7%	21,3	6,9%

Tabel 3

Laborisisene kordustäpsus

ID	Keskm ine ACE aktiiv sus [U/L]	n	Tsükli- sine		Tsükli- vaheline		Päevade- vaheline		Kokku	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
12850	28,2	80	0,9	3,0%	0,5	1,6%	0,4	1,3%	1,0	3,7%
12851	44,2	80	1,0	2,3%	0,3	0,8%	0,3	0,7%	1,1	2,5%
12852	68,5	80	1,0	1,5%	0,8	1,2%	0,7	1,0%	1,5	2,1%
12853	119,4	80	1,0	0,8%	1,4	1,1%	1,2	1,0%	2,0	1,7%
12854	213,9	80	3,0	1,4%	3,4	1,6%	2,3	1,1%	5,1	2,4%
12855	364,8	80	3,7	1,0%	5,2	1,4%	3,8	1,1%	7,4	2,0%

Tabel 4

Saagis

Proovi ID	12615	12618	12614	12558	3198532	3190624
Baasväärtus [U/L]	19,8	34,6	59,0	69,8	75,8	104,6
Piikväärtus [U/L]	20,5	20,5	20,5	20,5	20,5	20,5
Eeldatud väärtus [U/L]	40,3	55,1	79,5	90,3	96,3	125,1
Saadud väärtus [U/L]	37,1	56,9	80,8	89,8	108,7	130,0
Kokku saagis [%]	92,0	103,3	101,7	99,4	112,8	103,9

Tabel 5

Plasmaproovid

Maatriks	N	Bland-Altmani analüüs			Passing-Babloki regressiooni analüüs		
		Keskmine hälve (95 % CI)	Ülemine LoA (95 % CI)	Alumine LoA (95 % CI)	Kalle (95 % CI)	Sirglõik (95 % CI)	r
Liitium- hepariin- plasma	38	-1,1% (-4,5 kuni 2,3)	20,7% (14,9 kuni 26,6)	-23,0% (-28,8 kuni -17,1)	0,9 (0,8 kuni 1,0)	2,5 (0,2 kuni 5,4)	0,975
Tsitraat- plasma	44	-10,8% (-13,9 kuni -7,6)	8,1% (2,6 kuni 13,5)	-29,6% (-35,0 kuni -24,2)	0,8 (0,8 kuni 0,9)	1,7 (-0,7 kuni 4,4)	0,990

Tabel 6

VIITED

1. Ronca-Testoni S.: Direct spectrophotometric assay for angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 29, 1093-1096 (1983).
2. Bénéteau B. and Baudin B. et al.: Automated kinetic assay of angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 32, 884-886 (1986).
3. Biller H, Zissel G, Müller-Quernheim J et al.: Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme. *Eur Respir J* 28, 1085-90 (2006).
4. Chen, S. X., Hermelin, D. & Weintraub, S. J. Possible donor-dependent differences in efficacy of fresh frozen plasma for treatment of ACE inhibitor–induced angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **7**, 2087–2088 (2019).

OHUJUHTUMIST TEAVITAMINE EL LIIKMESRIIKIDES

Selle seadmega seotud tõsise ohujuhtumi puhul teavitage sellest kohe tootjat ja oma riigi pädevat asutust.

TRANSPORDIKAHJUSTUS

Kui toode on kättesaamisel kahjustunud, andke sellest teada kohalikule edasimüüjale.

SÜMBOLID

BÜHLMANN kasutab ISO 15223-1 standardis kirjeldatud sümboleid ja märgistusi. Lisaks kasutatakse järgmiseid sümboleid:

Sümbol	Tähendus
Control N	Normaaltaseme kontroll „Normal“
Control H	Kõrge taseme kontroll „High“
CAL	Kalibraator
SUBS	Substraat

