

Analytická a perianalytická automatizace a robotizace

Miroslava Beňovská

Laboratorní proces

- **Preanalytická fáze** - příprava vzorku k analýze
- **Analytická fáze** - stanovení jednotlivých parametrů
- **Postanalytická fáze** – uskladnění vzorků, interpretace výsledků

Mimolaboratorní proces

- Příprava pacienta
- Odběr biologického materiálu
- Elektronické zadání požadavků
- Označení vzorků
- Transport vzorku - PP, elektrická vozítka, výtahy, roboti (ultrazvukové mapování překážek)



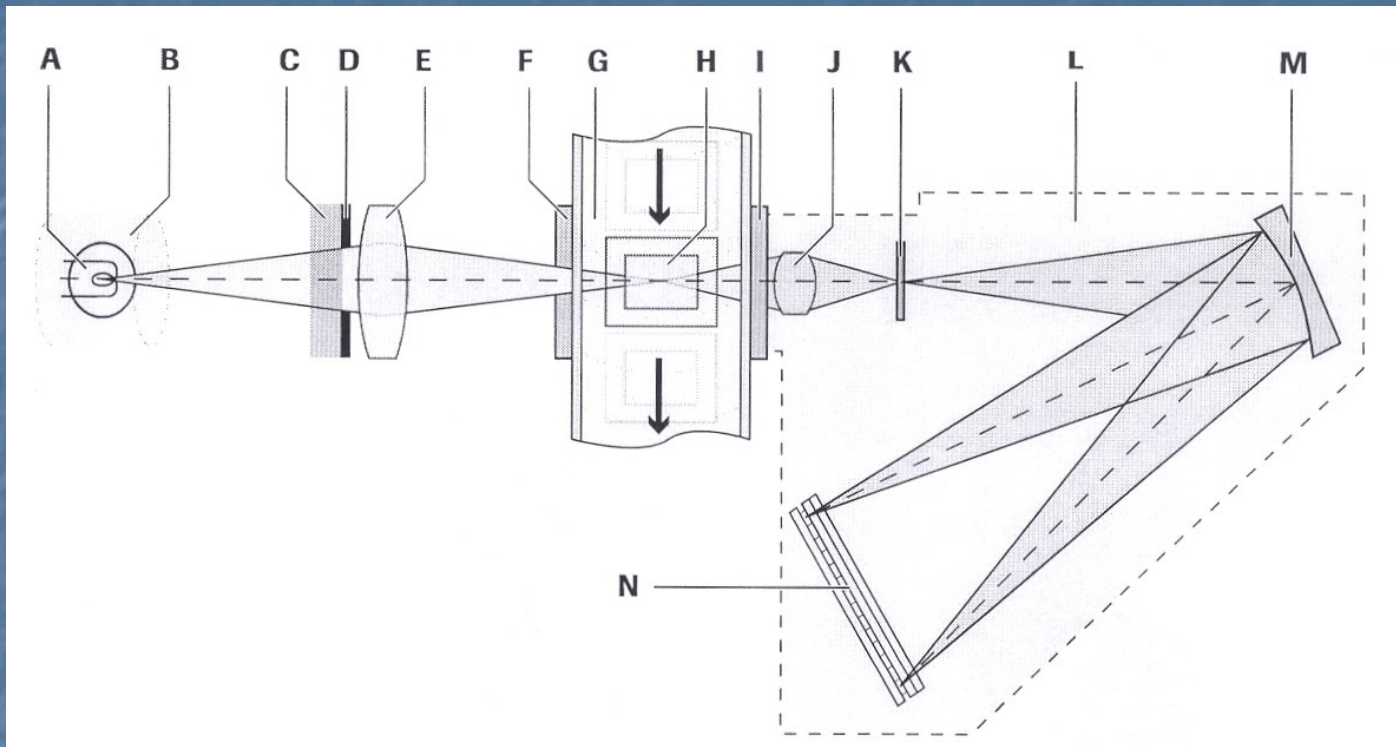
Automatické biochemické analyzátořy

- do praxe v 60.-70. letech minulého století
- prvky mechanizace - pístové pipety a dávkovače
- bez zásahu obsluhy - jednotlivé kroky analýzy dle naprogramovaného algoritmu
- transport vzorku, pipetování, dávkování reagensů, promíchání, inkubace, měření změn absorbance, výpočet koncentrace, zobrazení a tisk výsledku, případně jeho přenesení do LIS

Automatické biochemické analyzátory

Princip – fotometrie, (imuno)turbidimetrie
chemiluminiscence, fluorrescence
(<konc.)
potenciometrie (ISE)

Princip analyzátoru - fotometr



Obr.1 *Optická dráha fotometru modulu c501 systému Cobas 6000, Roche*

A Lampa fotometru
B Vodní plášť
C Filtr k eliminaci IČ
D Maska
E Čočky kondenzoru

F Štěrbina (vstupní)
G Reakční lázeň
H Reakční kyveta s obsahem
I Štěrbina (výstupní)
J Zobrazovací čočka

K Štěrbina
L Fotometr
M Mřížka
N Detektor
diod. pole

Princip analyzátoru - fotometr

Zdroj světelného záření-monochromátor-absorpční prostředí-detektor

- zdroj - halogenová lampa nebo xenonová výbojka
- Světelný paprsek spojitého spektra je po průchodu absorpčním prostředím (kyvetou) rozložen monochromátorem (optická mřížka)
- paprsky s definovanou vlnovou délkou (monochromatické záření)
- detektor - diodové pole (diode array)
- změny absorbance zaznamenány

Princip analyzátoru - Iontově selektivní modul

- Jednotlivé ISE elektrody
- Elektrody integrované - integrovaná chipová technologie

Automatické analyzátořy - diskrétní

- Napodobení jednotlivých kroků manuální analýzy
- Mezitím krátké zastavení
- První typy – po metodách
- V současnosti – diskrétní selektivní „random access“ analyzátořy – výběř z řady metod

Kontinuální analyzátořy - procesy kontinuálně v hadičkovém systému, oddělení vzorku a reagensů bublinami, v místě rozšíření hadičky smíchání a start reakce, měření v průtokové kyvetě, pouze po metodách – vývoj nepokračuje

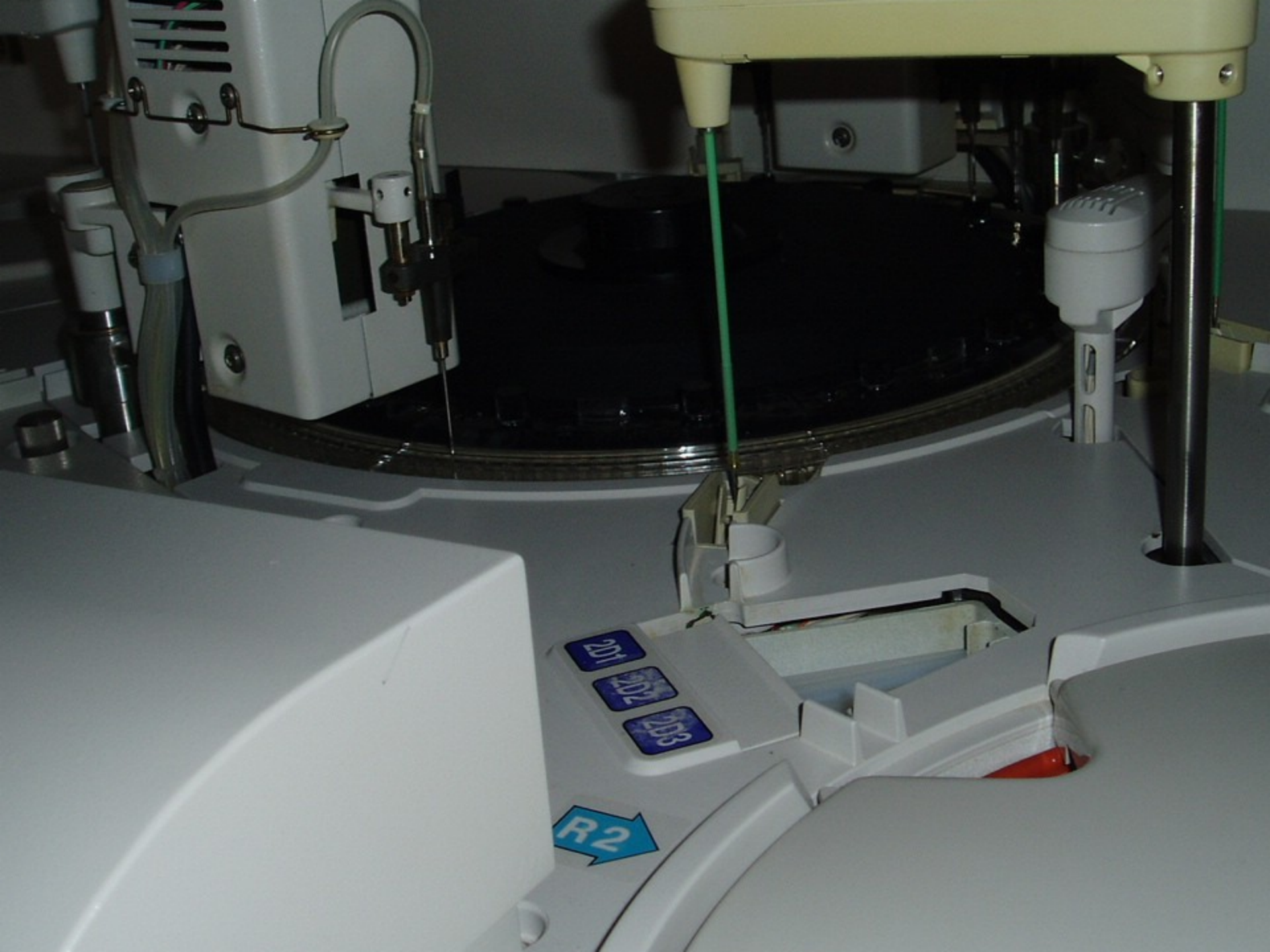
Hlavní součásti automatického analyzátoru

Transportní systém

- dopravuje vzorky ze vstupu analyzátoru do pracovního prostoru a na výstup z analyzátoru
- posun stojánků se vzorky lineárním nebo otáčivým pohybem
- na vstupu laserová čtečka čárových kódů

Pipetor vzorků

- zajišťuje pipetování vzorku do kyvety, je z inertního materiálu
- při kontaktu se vzorkem hladinový senzor zastaví pohyb pipetoru, nasátí vzorku těsně pod hladinou
pipetovací objemy 1-20 ul
- detekce sraženiny
při ucpání se zvýší podtlak - systém detekuje chybu pipetování
- Zabránění kontaminaci (carry over) – omytí pipetovací jehly zevně i vnitřně - pipetovací špičky





Hlavní součásti automatického analyzátoru

Inkubační lázeň

- umístěny reakční kyvety
- 37 °C s přesností $\pm 0,1$ °C (enzymy)
- teplotní prostředí zajišťuje cirkulující voda, olej nebo vzduch

Hlavní součásti automatického analyzátoru

Dávkovače reagensů

- pracují na stejném principu včetně hladinových senzorů a mycí stanice k zabránění vzájemné kontaminace reagensů.
- objemy např. 20-300 μl (reakční kyveta)
- Přesné odměřování objemu vzorku a dávkování reagensů zajišťují pístové dávkovače, s koncovými pipetory jsou spojeny hadičkami naplněnými vodou

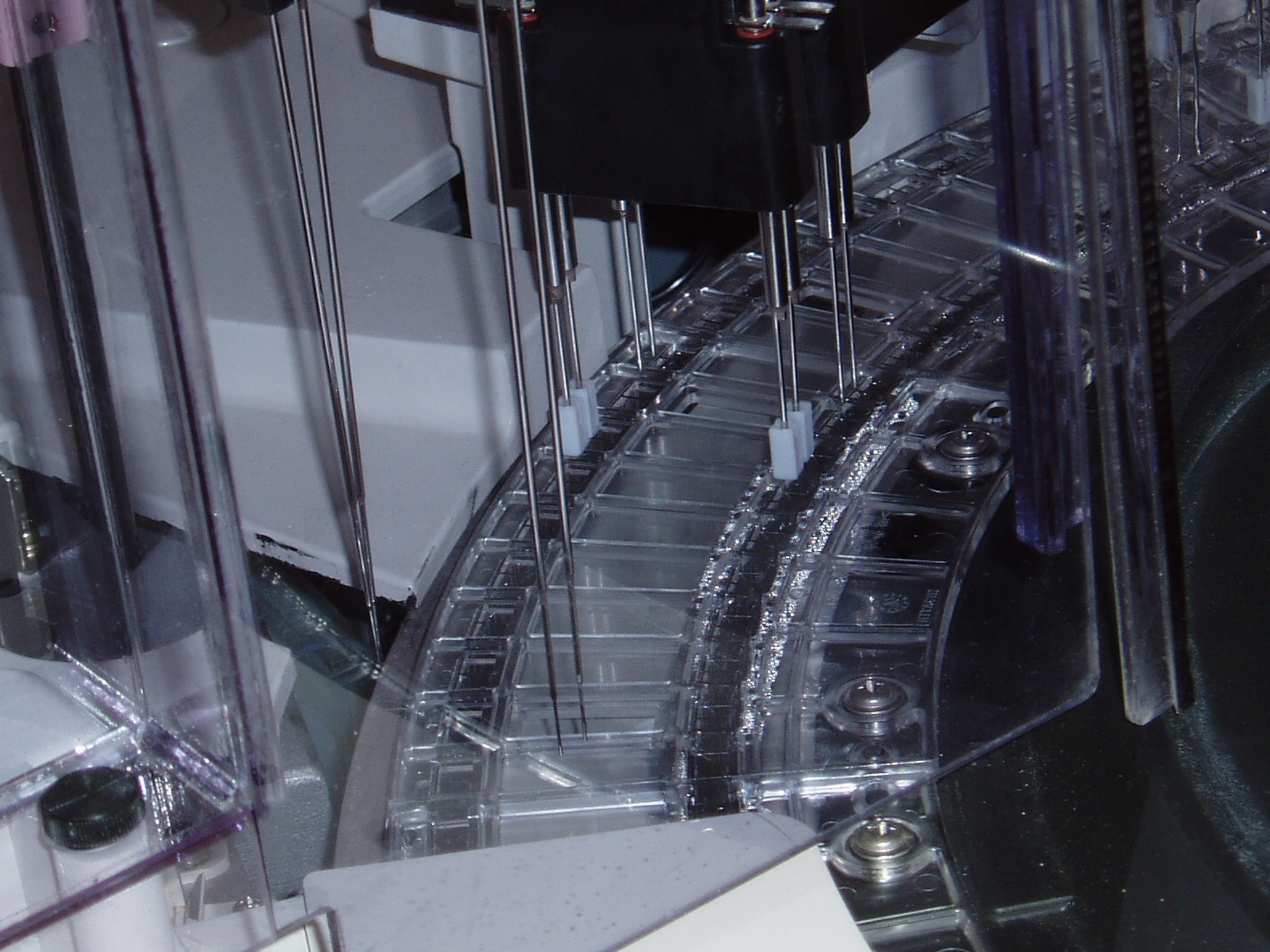
Reakční kyvety

- objem (cíl - méně než 100 μl)
- jednorázové
 - opakovaně používané po automatickém vymytí
- propustnost materiálu pro UV záření (340 nm)
syntetické materiály, křemenné sklo

Automatic
Analyzer V.E. 1141-0

HITACHI





Hlavní součásti automatického analyzátoru

Reagencie

- běžně dvě reagencie na jednu metodu (často v kazetě)
- tekuté (ready to use)
- chlazené (stabilita)
- označeny čarovým kódem - nezáleží na pozici v kruhu
- otáčení reag. kruhu před pipetováním

Míchadlo

- zajišťuje promíchání reakční směsi v kyvetě rotačním pohybem lopatky míchadla, ultrazvuk, pohyby kyvety, mechanické, probubláním vzduchovými bublinami aj.

Mycí stanice

- po měření odsává reakční směs, myje a suší kyvety



AK22
AK22

101 102 103

R1

201 202 203

Väljnings komrvr de
CB R1 R2
MG R1
KREA R1
CA R1

A CAUTION
Keep cover closed during operation

S LINE

WARNING
Do not operate this instrument unless you have been properly trained and instructed in its operation. Improper use may result in injury or damage to the instrument.

D EF IS

Hlavní součásti automatického analyzátoru

Parametry-definice metod

- způsob měření-end point & kinetika
- vlnové délky
- objem pipetovaného vzorku a dávkovaných reagensů
- měřící body - měření vzestupu nebo poklesu absorbance
- hodnoty pro opakování analýzy s větším nebo menším objemem

Zobrazení a přenos výsledků

- výsledky v databasi na obrazovce
- možnost tisku
- přenášeny do LIS a NIS do dokumentace pacienta

Hlavní součásti automatického analyzátoru

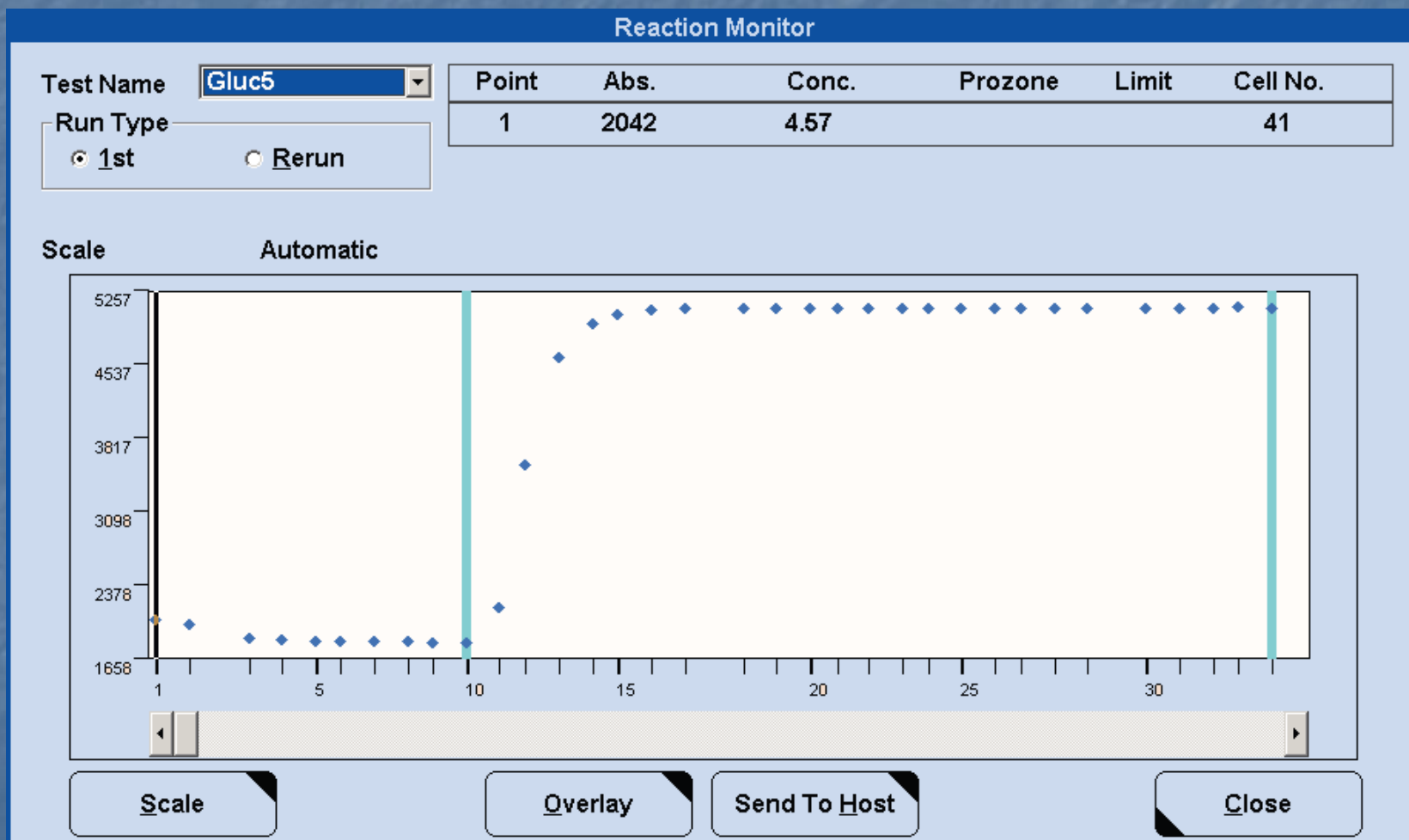
Průběh reakce

- Změny absorbance reakční směsi v kyvetě průběžně monitorovány a graficky zaznamenány (enzymy)

Chybová hlášení, autodiagnostika

- Všechny činnosti analyzátoru naprogramované v řídicím PC
- pohyb pohyblivých součástí zajišťují krokové motory
- funkce pohyblivých součástí - monitorována pomocí speciálních čidel -kontrola koncové polohy i času dosažení
- při nedodržení se analyzátor zastaví s chybovým hlášením

Reakční průběh



Hlavní součásti automatického analyzátoru

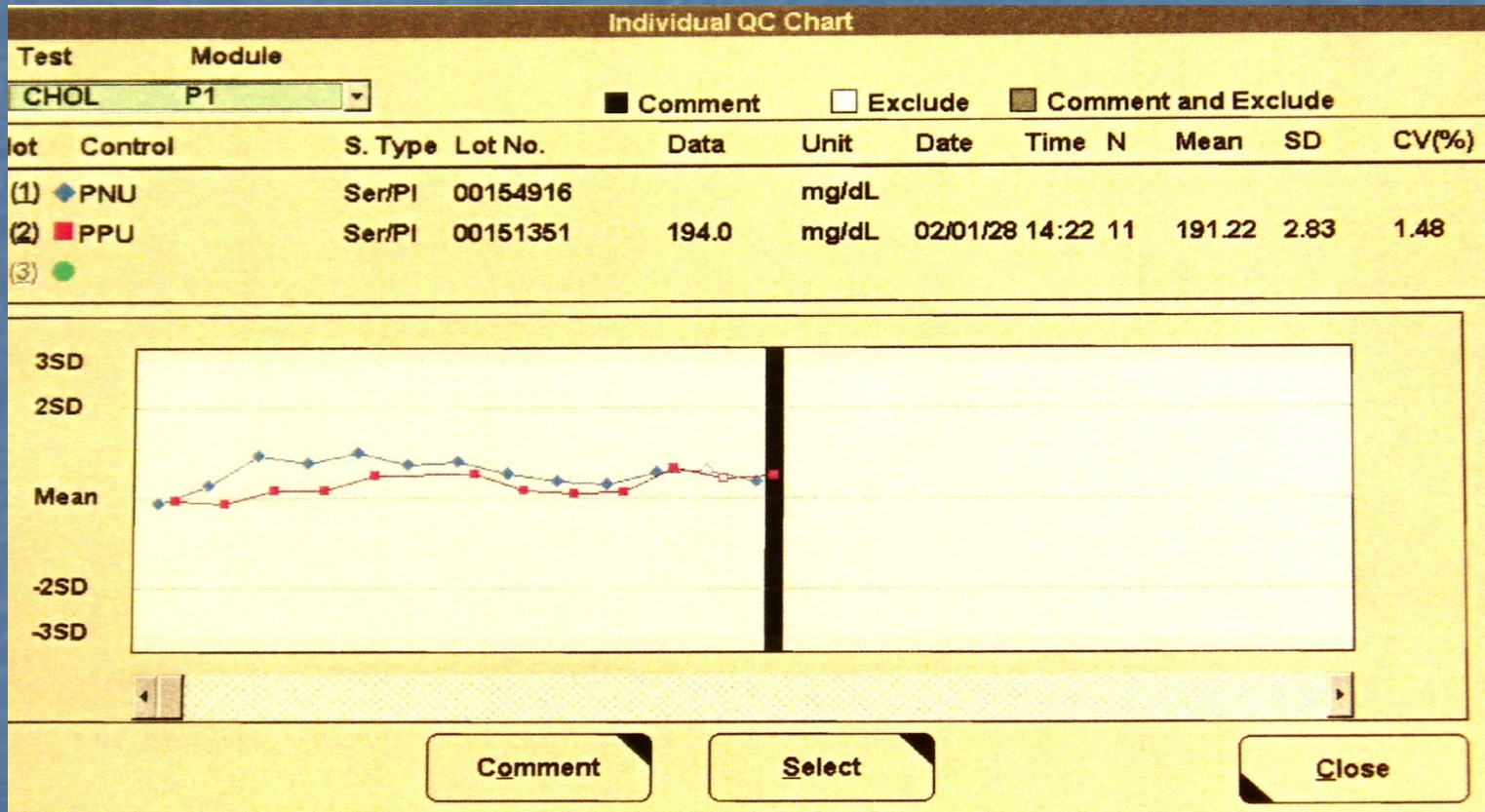
Interní kontrola kvality

- správnost kontrolována pravidelně
- kontrolní vzorky s deklarovanou hodnotou
- kontroly na dvou hladinách
- vyhovující výsledky ± 2 SD
- Grafické zobrazení - Yodenova grafu pro aktuální výsledky
Levey-Jenningově graf
- Westgardova pravidla

Validace výsledků (nálezu)

- tisíce analýz - nejprve tzv. elektronická validace
- výsledky v referenčním rozmezí bez chybových hlášení a delta checku - vydány automaticky
- ostatní nálezy k validaci supervizorovi – posouzení souladu s ostatními testy, předchozí vyšetření, diagnózou
- při pochybnostech o správnosti - opakované stanovení

Levey-Jenningův graf



Zavedení automatických analyzátorů do klinické laboratorní praxe umožnilo:

- Zvládnutí enormního nárůstu požadavků
- Zkrácení časové odezvy (TAT) - statim desítky minut, vysoce speciální metody hodiny
- Zajištění vyhovující přesnosti a správnosti analýz
- Snížení spotřeby reagensů - zavedení mikrometod - náklady, životní prostředí
- Snížení potřeby biologického materiálu
- Zvýšení hygienického standardu
- Elektronické zpracování získaných dat

Integrace

- Spojení přístrojů (modulů) pracujících na různém principu
- Nejčasteji přístroje (moduly) na klinickou chemii a imunochemii
- Spojení analytické a preanalytické techniky

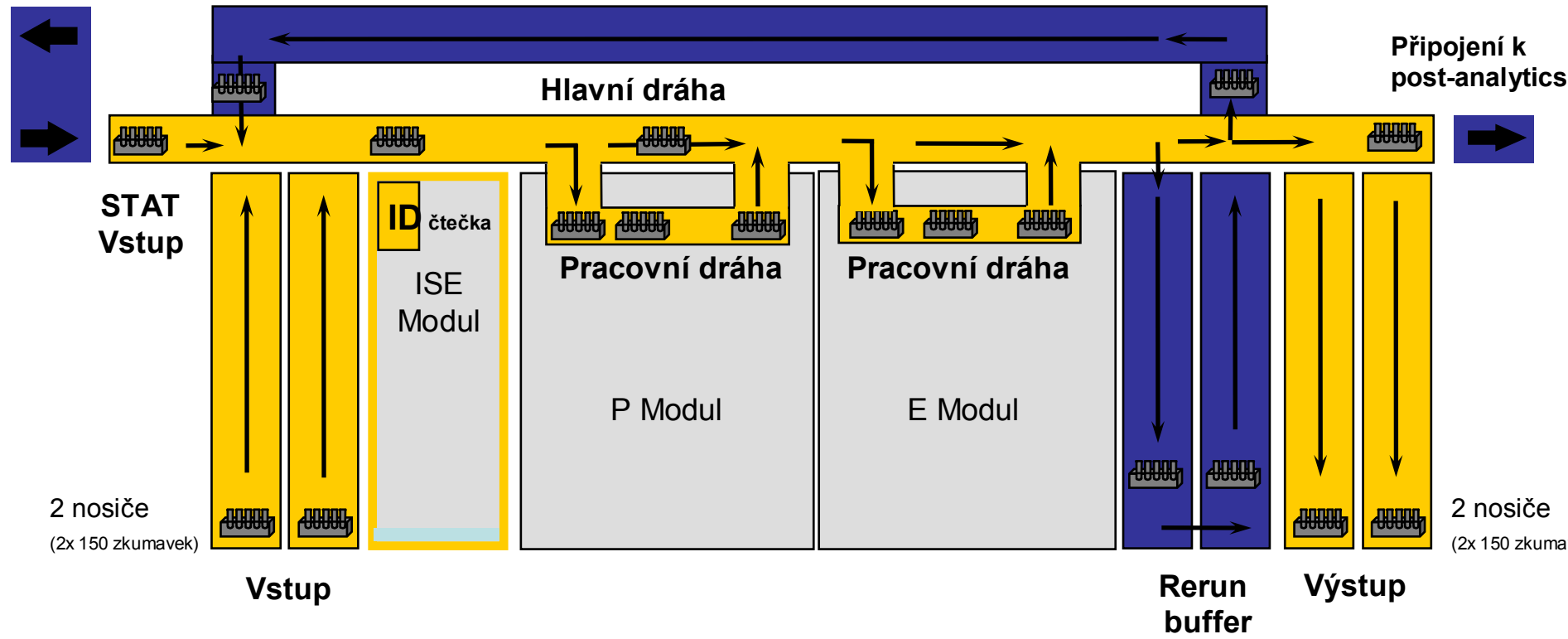
Modular PPE, Roche



Připojení k pre/post-analytics

Zpětná dráha

Připojení k post-analytics



2 nosiče
(2x 150 zkumavek)

2 nosiče
(2x 150 zkumavek)

Cobas 6000 , Roche



Cobas 6000 , Roche

Modul c 501

Absorpční fotometrie: Enzymy, substráty

Turbidimetrie: Specifické proteiny, DAT

ISE modul

Výkon až 1170 testů/hodinu

Stojánkový systém

Identifikace vzorku BC

Detektor sraženiny

Automatické vkládání a vykládání reagensů

Možnost instalace metody jiné firmy

Modul e 601-Elektrochemiluminiscence

a) detekce sraženiny a pěny

b) jednorázové špičky eliminující přenos

c) pravidelné promíchávání paramagnetických mikročástic

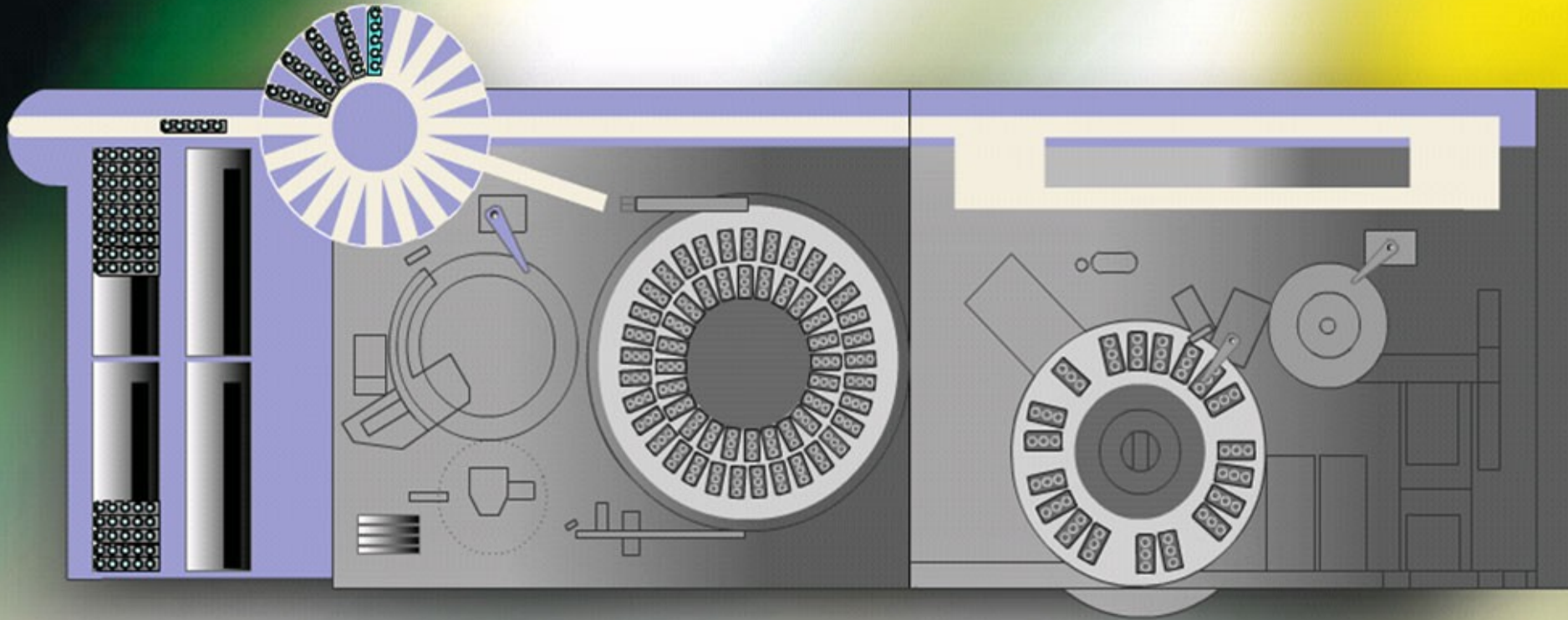
Reagencie kazetové

Cobas 6000 – Efektivní způsob distribuce stojánků

cobas 6000 rackflow

Routine

STAT



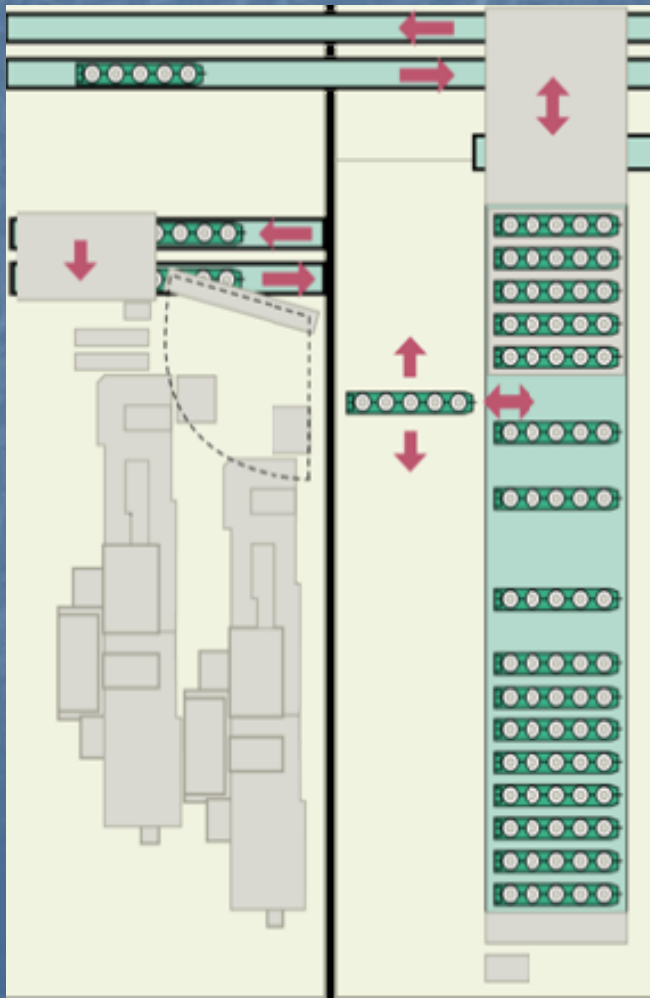
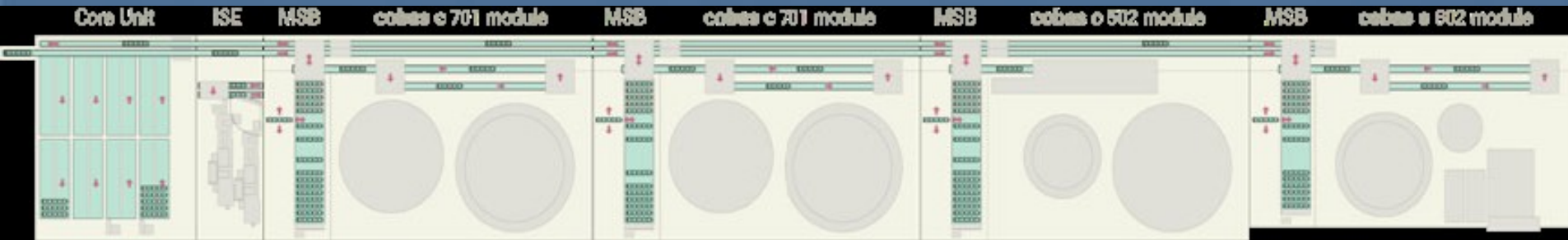
Cobas 8000, Roche



Cobas 8000, Roche

- **Kombinace klinických a imunochemických testů**
- **Multimodularita**
- **Klinický modul – 2000 testů/hod.**
- **Dynamika pohybu vzorků**
- **Software detailně plní akreditační požadavky**

Zásobník vzorků - Sample Buffer



Cobas 8000, Roche – modul c 701



Kazetové reagenzie - modul c 701



Zařízení k otvírání kazet pro modul c701



Cobas 8000, Roche – modul c 702



- Automatické vkládání a odstraňování reagensů za chodu
- Automatické odzátkování reagensů

Cobas 8000 - video

1a. cobas8k_teaser.wmv

Cobas 4000, Roche



Cobas e 411 - imunochemie



Cobas c 311 – klinická chemie

300 testů/hod – pro malé laboratoře
45 reagenčních pozic

ADVIA® 2400 , Siemens



ADVIA® 2400, Siemens

- *2400 tests/hod*
- *Fotometrie, turbidimetrie, ISE*
- *Univerzální pětipoziční stojánek*
- *Reflex Testing - provádět testy na základě výsledků*
- *Detekce sraženiny*
- *Sérové indexy*
- *Předředění vzorků 1:5*
- *Objem reagensů 80-120 μ L / test*
- *Kapacita na palubě 20,000 testů*
- *Plastové kyvety*
- *14 vlnových délek*

Propojení 2x Advia 1600 a Advia Centaur - Siemens



Dimension RxL Max – Integrovaný System , Siemens



- Klinické a imunochem. testy – široké spektrum léků a drog
- 800 testů/hod
- Zatavené kyvety na jedno použití
- Reagencie bez přípravy
- Doplnování reagentů za chodu
- Minimální údržba

Dimension Vista 1500 - Inteligentní Lab Systém, Siemens



- **Integrovaný systém - kombinuje princip fotometrie, turbidimetrie, nephelometrie, IMT (integrované multisenzorové technologie) a LOCI(moderní homogenní chemiluminiscence)**
- **Všechny testy v jednom systému**
- **1500 testů/hod**
- **Možnost spojení dvou systému – 3000 testů/hod**

ARCHITECT c8000, Abbott



ARCHITECT c8000

- Otevřený systém pro klinickou biochemii
- Možnost integrace s imunoanalytickým systémem Architect i2000 SR
- Výkon až 1 200 testů za hodinu
- Detekce kapalin a sraženin
- Univerzální stojánky pro 25 vzorků
- Teflonová piezoelektrická míchadla
- Unikátní technologie mytí vzorkové jehly – deklarován přenos vzorku do 0,1 ppm
- Rozšířená linearita FlexRate pro fotometrii - vlnové délky (od 340 do 804 nm)
- Kyvety z křemenného skla
- Integrovaný ISE Chip (ICT) pro Na⁺, K⁺, Cl⁻
- **Smart Wash** - technologie pro 8 krokové mytí kyvet a dávkovacích jehel

Architect c 16000, Abbott



- až 1800 klinických testů/hod
- 65 reagensí na palubě
- kombinace s imunochem. modulem i 2000 SR

Alcyon, Abbott

- **Stolní analyzátor pro malé laboratoře**
- **300 fotometrických and 450 ISE testů/ hod.**
- **První výsledek za 3 až 6 min.**
- **Integrovaný kyvetové centrum pro automatické vkládání a vykládání kyvet**



SYNCHRON CX systém, Beckman (vlastník DANAHER)



SYNCHRON CX systém, Beckman (DANAHER)

- Rychlé získávání výsledků
- Systém CX9 ALX využívá glukózové kyslíkové čidlo AccuSense – glukosa za 42s
- Panel testů pro kritické stavy za dobu kratší než jednu minutu

SYNCHRON LX®i 725 systém, Beckman (DANAHER)



SYNCHRON LX®i 725 systém

- převratně mění způsob integrace testů
- klinické a imunochemické testy
- laboratoř může sloučit všechny testy prakticky do jediné zkumavky –
- jediný vstup do plně integrované a zcela automatizované pracovní stanice

**AU600 IVD – Beckman - dříve OLYMPUS
(vlastník Danaher)**



AU600 IVD – Beckman (dříve Olympus)

- Plně automatický
- Fotometrie, turbidimetrie, ISE
- Výkon 800 fotometrických testů za hodinu
- Stojánky na 10 vzorků
- Křemenné kyvety
- Reakční doba max. 8 min

Olympus AU5400, Beckman

- Vhodný pro laboratoře zpracovávající velký objem vzorků



Olympus AU5400, Beckman

- nový vysokokapacitní biochemický systém
- výkon až 4 800 fotometrických testů/hod., jednotka ISE až 1 800 testů/hod.
- pracuje jako konsolidovaná pracovní stanice s kapacitou až 99 různých analytů
- široké spektrum testů včetně léků, drog hormonů štítné žlázy
- křemenné kyvety

AU5800, Beckman



AU5800, Beckman

- nový vysokokapacitní biochemický systém
- výkon 2 000 fotometrických testů/hod na modul
- až čtyři moduly
- široké spektrum testů včetně léků, drog
křemenné kyvety

BS-300, MINDRAY, Čína – dodává Medesa



Specifikace:

- výkon 300 fotometrických testů/hod.
180 ISE testů/hod.
- 50 pozic na reagentie + 4 ISE (Na+, K+, Cl⁻, Li⁺)
- 9 fixních vlnových délek: 340, 405, 450, 510, 546, 578, 630, 670, 700 nm
- objem dávkovaného vzorku: 3 – 45 μ l, krok po 0,5 μ l
- reakční objem: 180 – 500 μ l
- vzorkový kruh s 60-ti pozicemi
- jednorázové reakční kyvety a automatickým podavačem

Analyzátoř řady Vitros, Ortho

- Pracují bez kapalných reagensů
- Reakční zónu tvoří tzv. „**slide**“, na kterém je zabudována suchá reagenční multivrstva na podložce z polystyrenu
- Princip - **reflexní fotometrie** - výpočet koncentrace využívá Williams – Clapperova vztahu – pro kalibrační křivku nutné tři koncentrační hladiny
 - **potenciometrie**
- Doba analýzy - test do 5 minut



J a J Vitros 950, Ortho

Znaky moderních analyzátorů

- Detekce sraženiny
- Výměna reagensů za chodu
- Integrovaná chemie a imunochemie
- Efektivní distribuce vzorků – krátký TAT
- Malý objem květy, malý mrtvý objem
- Kazetové reagensie bez přípravy
- Minimální doba údržby – za chodu?
- Široká nabídka vyšetření
- Instalace metod s využitím webu
- Možnost nainstalovat metodu jiného výrobce
- Měření sérových indexů

Konsolidace laboratoří

- Proces spojování laboratoří pracujících v různých oborech do jednoho celku
- Spojení oddělení biochemie, hematologie a mikrobiologie
- Zachování samostatnosti jednotlivých oborů – interpretace výsledků specialistou - v čele laboratorního celku manažer
- Analýza některých testů na společném přístroji (imunochemické analyzátory - testy biochemické i sérologické)
- Flexibilní personál
- V malých nemocnicích v ČR již proběhla před mnoha lety
- V současnosti v soukromých velkých laboratořích

Centralizace

- Spojování pracovišť stejného oboru s ní vytvořením větších laboratorních celků
- Možnost provádět široké spektrum laboratorních vyšetření
- Příklad vzorků často svozem biologického materiálu
- Proces centralizace a konsolidace bývá s výhodou kombinován

Význam konsolidace, centralizace a integrace

Ekonomický přínos

- efektivní využití přístrojové techniky
- sjednocení příjmu a přípravy biologického materiálu a technického zázemí laboratoře (sklady, chladících boxy, úpravný vody nebo umývárny skla)
- úspora nákladů na vybavení i mzdu, celkovému zvýšení produktivity práce

Význam odborný

- Bezprostřední kontakt specialistů usnadní komplexní hodnocení pacienta

Úspora biologického materiálu

- velký počet vyšetření z jedné zkumavky

Klinický význam

- Obrovský - náklady klinických laboratoří ve zdravotnictví představují pouze 7 %, avšak laboratoře hrají zásadní roli při rozhodování kliniků (analyzátory rozhodující podíl)

Patologické výsledky – příklady :

- zvýšený bilirubin a enzymy ALT, AST při jaterních chorobách
- snížená bílkovina u popálenin, zvýšená bílkovina u mnohočetného myelomu
- zvýšené enzymy amyláza a lipáza u pankreatitidy
- zvýšená urea a kreatinin při zhoršené funkci ledvin
- zvýšený C-reaktivní protein při bakteriálních zánětech
- snížené železo, feritin a zvýšený transferin u anémie z nedostatku železa