CEDIA® Mikofenolik Asit Test Kiti

Thermo SCIENTIFIC

IVD **İn Vitro Diyagnostik Kullanım İçin**

Rx Only

REF 100276

Kullanım Amacı

CEDIA® Mikofenolik Asit (MPA) Test Kiti, renal ve kardiyak transplant hastalarında mikofenolik asit terapisinin yönetiminde bir yardımcı olarak otomatik klinik kimya analizörleri kullanan insan plazmasında niceliksel mikofenolik asit ölçümü için tasarlanmış in vitro bir diyagnostik tıbbi cihazdır.

Test Özeti ve Açıklaması

Pro-ilaç mikofenolat mofetil (MMF, CellCept®) veya mikofenolat sodyumdan metabolize edilen MPA (mikofenolik asit), renal, kalp veya karaciğer transplantları alan hastalarda rejeksiyonun önlenmesi için geniş çapta kullanılır.[1-5] Uygulamadan sonra, MMF ve mikofenolat sodyum hızlı ve kapsamlı şekilde MPA (Mikofenolik asit)'ya absorbe edilir ve hidrolize edilir[1-4]. Biyokimyasal olarak, MPA (Mikofenolik asit) B ve T lenfositleri tarafından kullanılan de novo pürin sentezi için bir enzim olan inosin-monofosfat dehidrojenazın (IMPDH) potent ve spesifik bir inhibitörüdür[1-6]. MPA tarafından IMPDH'nin inhibisyonu, de novo pürin sentezine bağımlılıkları nedeniyle, B ve T hücre proliferasyonunu baskılar ve böylece immünosüpresyonla sonuçlanır. Klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda, MPA, 13 µM[3, 7-8] düşük çözünme ile insan serumu albüminine yaklaşık %97 bağlıdır. Hastalarda, MPA (Mikofenolik asit) UDP-glukuronosil transferaz tarafından temel olarak, farmakolojik olarak inaktif olan[1-3] MPA (Mikofenolik asit)'nın fenolik glukuronidi olan MPAG'ye ve daha az kapsamda MPA (Mikofenolik asit)'nın asil glukuronidine (AcMPAG) metabolize edilir. Birlikte uygulanan ilaçlar, numuneleme süresi ve diğer faktörlerden etkilenebilen, AcMPAG ila MPA (Mikofenolik asit)[9-11] oranında hastalar arası geniş bir varyasyon vardır. AUC'yi temel alan AcMPAG'nin MPA (Mikofenolik asit)'ya molar oranının Tedesco-Silva ve ark. tarafından yaklaşık %17-20 (ağırlık ile %26-31)[9] ve Shipkova ve ark. (ağırlık ile %13-17)[10] tarafından yaklaşık %10 olduğu gösterilmiştir. Kuypers ve ark. tarafından %5,7-15,4 oranı gözlemlenmiştir[11]. MPA (Mikofenolik asit)'nın izlenmesi ilacın etkili kullanımı için ve hastalarda advers yan etkilerini minimuma indirmek için önemli olabilir[1, 4].

CEDIA MPA (Mikofenolik asit) Test Kiti, benzersiz bir homojen enzim immün test sisteminin meydana getirilmesi için rekombinant DNA teknolojisini (ABD Patent No. 4708929) kullanır[12]. Test kiti, genetik olarak iki inaktif bölüme, yani Enzim Akseptörü (EA) ve enzim donörüne (ED) tasarlanmış olan bir enzime, β-galaktosidaza dayanır. Bu fragmanlar spontan olarak, tam olarak aktif enzim oluşturmak için tekrar birleşir, test kiti formatında, spektrofotometrik olarak ölçülebilen bir renk değişikliği oluşturarak, substratı ayırır.

Test kitinde, numunede bulunan analit, β-galaktosidazın ED'sine eşlenik analit ile sınırlı sayıda antikor bağlama bölgesi için rekabet eder. Numunede analit varsa, antikor EA ile aktif enzim oluşturmaktan kurtararak, ED'ile tekrar eşlenik bağlanır. Numunede analit yoksa, antikor, ED ila EA bölümlerinin tekrar birleşmesini inhibe ederek, ED'ye eşlenik analit bağlanır ve aktif enzim oluşmaz. Oluşan aktif enzim ve meydana gelen absorbans değişimi, numunede mevcut ilaç miktarıyla doğru orantılı olarak değişir.

Reaktifler/Kalibratörler

1 **EA Sulandırma Tamponu:** TES {N-[Tris (hidroksimetil) metil]-2-aminoetan- sülfonik Asit}, anti-MPA (Mikofenolik asit) poliklonal antikorlar, stabilizör ve koruyucu madde (1 x 26 mL) içerir.

1a **EA Reaktifi:** 0,118 g/L Enzim Akseptörü (mikrobiyal), tampon tuzları ve koruyucu madde (Liyofilize) içerir.

2 **ED Sulandırma Tamponu:** Potasyum fosfat, deterjan ve koruyucu (1 x 11 mL) içerir.

2a **ED Reaktifi:** 58 µg/L MPA (Mikofenolik asit)eşlenik Enzim Donörü (mikrobiyal), 3,0 g/L klorofenol kırmızısı-β-D-galaktopiranosid, stabilizörler ve koruyucu madde (Liyofilize) içerir.

Sağlanan Ek Malzemeler:

İki (2) boş 20 mL şişe.

Gereken (ancak sağlanmayan) Ek Malzemeler:

REF	Kit Açıklaması
100277	CEDIA® Mikofenolik Asit Kalibratörü Kiti
100278	MAS® Mikofenolik Asit Kontrolü 1 Kiti
100279	MAS Mikofenolik Asit Kontrolü 2 Kiti
100280	MAS Mikofenolik Asit Kontrolü 3 Kiti

Otomatik klinik kimya analizörü

⚠Önlemler ve Uyarılar

Tüm laboratuvar reaktifleri ile çalışırken alınması gereken normal önlemleri alın.

ÖNLEM: MAS MPA (Mikofenolik asit) kontrolleri formülasyonunda kullanılan insan kaynaklı malzemeler HIV1 ve 2, Hepatit B ve Hepatit C için FDA onaylı yöntemler ile test edilmiştir ve bulgular negatiftir. Ancak, hiçbir test yöntemi potansiyel enfeksiyon riskini mutlak kesinlikte tespit edemeyeceğinden, bu malzemelerle kan yoluyla bulaşan patojenlerde OSHSA standartlarına göre enfeksiyözmüş gibi çalışılmalıdır. Maruz kalınması durumunda yetkili sağlık kurumlarının direktiflerine uyulmalıdır.

TEHLİKE: Toz reaktif, ≤%56 w/w bovin serum albümini (BSA), ≤%2,0 w/w sodyum azit içerir. Sıvı reaktif, ≤%1,0 bovin albümin serumu, ≤%0,3 sodyum azit, ≤%0,1 ilaca özgü antikor ve ≤%2,0 Antisera (Keçi) içerir.
H317 - Alerjik cilt reaksiyonuna neden olabilir.
H334 - Solunması durumunda alerji veya astım semptomlarına veya nefes alma güçlüğüne neden olabilir.
EUH032 - Asit ile temas son derece toksik bir gaz serbest bırakır.

Buhar/buğu/sprey solumaktan kaçının. Kontamine olan çalışma giysisi işyerinin dışına çıkmamalıdır. Koruyucu eldivenler/koruyucu gözlük/yüz koruyucu takın. Yetersiz havalandırma olması durumunda solunum koruması takın. Cilde temas etmesi halinde: Bol sabun ve suyla yıkayın. SOLUNMUŞSA: Maruz kalan nefes almada zorluk çekiyorsa temiz havaya çıkarın ve nefes alması için rahat bir konumda tutun. Ciltte tahriş veya döküntü oluşursa: Tıbbi yardım/destek alın. Solunum semptomları yaşanıyorsa: ZEHİR MERKEZİNİ veya doktoru/hekimi arayın. Yeniden kullanmadan önce kontamine olan giysileri yıkayın. İçindekileri/kabı, yerel/bölgesel/ulusal/uluslararası düzenlemelere uygun bir yere atın.

Reaktif Hazırlama

Test parametreleri için özel cihaza uygulama sayfasına başvurun. Soğutulmuş (2-8ºC) reaktifleri ve tamponları kullanarak aşağıdaki solüsyonları hazırlayın. Kiti çalışma solüsyonlarının hazırlanmasından hemen önce soğutulmuş depodan çıkarın.

Kazara dökülmesi halinde, laboratuvarın SOP'sine, yerel, eyalet ve ülke düzenlemelerine uygun temizleyin ve atın.

Teslimat sırasında paketin hasar görmesi halinde, teknik destek temsilciniz ile iletişim kurun (bu prospektüsün arka sayfasına bakın).

Olası kontaminasyonu minimuma indirmek için reaktifleri aşağıdaki sırada hazırlayın.

R2 Enzim donör solüsyonu: Ürünle birlikte verilen adaptörlerden birini kullanarak Şişe 2a'yı (ED Reaktifi) Şişe 2'ye (ED Sulandırma Tamponu) bağlayın. Nazikçe ters çevirip Şişe 2a'daki tüm liyofilize malzemenin Şişe 2'ye aktarılmasını sağlayarak, karıştırın. **Köpük oluşmamasına dikkat edin.** Şişe 2a'yı ve adaptörü Şişe 2'den ayırın ve atın. Doldurulmuş şişe 2'nin kapağını kapatın ve oda sıcaklığında (15-25 °C) yaklaşık 5 dakika bekletin. Tekrar yavaşça karıştırın ve sulandırma tarihini şişe üstündeki etikete kaydedin. Şişeyi doğrudan analizörün reaktif bölmesine veya soğuk depolama alanına (2-8 °C) yerleştirin ve kullanmadan önce 15 dakika bekletin.

R1 Enzim Akseptör Solüsyonu: Ürünle birlikte verilen adaptörlerden birini kullanarak Şişe 1a'yı (EA Reaktifi) Şişe 1'e (EA Sulandırma Tamponu) bağlayın. Nazikçe ters çevirip Şişe 1a'daki tüm liyofilize malzemenin Şişe 1'e aktarılmasını sağlayarak, karıştırın. **Köpük oluşmamasına dikkat edin.** Şişe 1a'yı adaptörden çıkarın ve atın. Doldurulmuş şişe 1'in kapağını kapatın ve oda sıcaklığında (15-25 °C) yaklaşık 5 dakika bekletin. Tekrar yavaşça karıştırın ve sulandırma tarihini şişe üstündeki etikete kaydedin. Şişeyi doğrudan analizörün reaktif bölmesine veya soğuk depolama alanına (2-8 °C) yerleştirin ve kullanmadan önce 15 dakika bekletin.

Analizörünüz şişe 1'in boyutuna uyum sağlayamıyorsa daha küçük iki (2) boş trapezoid stili şişe eklenmiştir. Büyük şişe 1'in içindekileri hacmi eşit şekilde bölerek daha küçük olan 2 şişeye boşaltın.

Not 1: Bu kit içinde verilen bileşenler tek bir birim halinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Farklı kitlerdeki bileşenleri CEDIA® MPA (Mikofenolik asit) Test Kiti veya diğer CEDIA kitlerinin lotlarıyla karıştırmayın.

Not 2: Asıl reaktif şişesine farklı reaktif kapaklarını takarak reaktiflerin çapraz kontaminasyonuna yol açmaktan kaçının. R2 solüsyonunun (ED Reaktifi) rengi, sarı-turuncu olmalıdır. Rengin kırmızı veya mor-kırmızı olması reaktifin kontamine olduğu ve atılması gerektiği anlamına gelir.

Not 3: R1 ve R2 solüsyonlarının, test kiti gerçekleştirilmeden önce analizörün reaktif bölmesi saklama sıcaklığında olması gerekir. Daha ayrıntılı bilgi için analizöre özel uygulama sayfasına başvurun.

Not 4: Sulandırılan EA reaktifinin stabilitesini sağlamak için, uzun süre ve aralıksız olarak parlak ışığa maruz kalmasını önleyin.

Saklama Koşulu

Bileşenleri uygun sıcaklıkta saklayın. **DONDURMAYIN.** Açılmamış bileşenlerin stabilitesini sağlamak için kutu veya şişe etiketleri üzerinde belirtilen son kullanma tarihine bakın.

R1 Solüsyonu: Analizörde veya 2-8 °C sıcaklıkta soğutulmuş olarak 60 gün.

R2 Solüsyonu: Analizörde veya 2-8 °C sıcaklıkta soğutulmuş olarak 60 gün.

Numune Alma ve Çalışma

Na_2EDTA (etilendiamintetraasetik asit) veya K_2EDTA (etilendiamintetraasetik asit) plazma numunelerini kullanın. Toplandığı zamandan test kitinin performansına kadar örneğin bütünlüğünü korumak için özen gösterilmelidir. Numuneler kan alma saati ve son ilaç uygulaması ile etiketlenmelidir. Örnekler kapatılmalı ve 2-8 °C'de saklandığında 14 gün (+/- %10 geri kazanımın kabul kriterleri) veya ≤ -20 °C'de saklandığında 5 ay dahilinde test edilmelidir.[4,13] Tekrar eden dondurma ve eritmeden kaçının. Numunelerin köpürmesini engelleyin.

Barkod Kullanımı: Reaktif etiketlerinde, tanınmazsa çoğu analizörün yoksayacağı özel bir sistem barkodu bulunur. Analizörde bir hata kodu oluşursa barkodun üzerini tek renkli bir bant ile kapatın. Yardım gerekirse Teknik Servis ile iletişime geçin.

Test Kiti Prosedürü

Kalibrasyon

CEDIA MPA (Mikofenolik asit) Test Kiti ilgili CEDIA MPA (Mikofenolik asit) Kalibratörlerini kullanarak standart bir ölçüm eğrisi meydana getirir. Hasta örneklerinin test edilmesinin öncesinde, kontrolü (kontrolleri) CEDIA (Mikofenolik asit) Test Kiti için ortaya koyulmuş geri kazanım aralıklarıyla test ederek test kiti kalibrasyonunu doğrulayın.

Not: Her bir CEDIA MPA (Mikofenolik asit) Kalibratör kitine bir kalibratör değeri atama kartı dahil edilmiştir. Yeni bir kiti kullanmadan önce, kalibratör konsantrasyonlarının değer atama kartlarında basılı değerlerle eşleştiğinden emin olmak için kimya parametrelerinizi kontrol edin.

Kalibrasyon Frekansı

Tekrar kalibrasyon önerilir

- Aşağıdaki laboratuvarınızın kalite kontrol prosedürleri gerekli kıldıkça ve
- Reaktif şişesi değişikliğinden sonra
- Kalibratör veya reaktif (kit) lotu değişikliğinden sonra
- Aylık cihaz performans bakımı gerçekleştirildikten sonra

Bildirilebilir Aralık
CEDIA MPA (Mikofenolik asit) Test Kiti için bildirilebilir aralık 0,3 ila 10 µg/mL'dir.

Aralık Dışı Numuneler
> 10 µg/mL niceliğini sağlayan örnekler "konsantrasyon > 10 µg/mL" veya bir parça orijinal numune ile bir parça negatif kalibratörle seyreltilmiş olarak bildirilir ve tekrar test edilir. Tekrar test kitinden elde edilen değer şu şekilde türetilmelidir:

Gerçek Değer = 2 x seyreltilmiş değer

Test kitinin işlevsel duyarlılığı altındaki numune sonuçları < 0,3 µg/mL olarak bildirilmelidir.

Kalite Kontrol ve Kalibrasyon
Her bir laboratuvar kendi kontrol frekansını ortaya koymalıdır. İyi laboratuvar uygulaması hastadan alınan numunelerin test edildiği her gün ve bir kalibrasyonun gerçekleştirildiği her an en azından iki kalite kontrol konsantrasyonunun (örn., düşük ve yüksek tıbbi karar noktası) kontrol edilmesini önerir. Herhangi bir eğilim veya kayma açısından kontrol değerlerini izleyin. Herhangi bir eğilim veya kayma saptanırsa veya kontrol belirtilen aralık dahilinde geri kazanılmazsa, tüm işletim parametrelerini inceleyin. Daha fazla yardım ve uygun kontrol malzemesine dair öneriler için Microgenics Teknik Desteği ile iletişim kurun. Tüm kalite kontrol koşulları yerel, eyalet ve/veya federal yönetmeliklere ve akreditasyon koşullarına uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

Not: Kontrol hedeflerini ve aralıkları, bir reaktif (kit) lotu değişikliğinin ardından tekrar değerlendirin.

Sınırlamalar-Enterferans Maddeler
CEDIA® MPA (Mikofenolik asit) Test Kiti için performans özellikleri insan plazması dışındaki beden sıvılarıyla sabitlenmemiştir.

Kabul Kriterleri: Aşağıdaki enterferans bilgilerine ilişkin olarak, performans MPA (Mikofenolik asit) geri kazanımı ilk < 3 µg/mL konsantrasyonlarında ± 0,3 µg/mL veya ilk > 3 µg/mL konsantrasyonların ± 0,3 µg/mL olarak kabul edilir (belirgin enterferans yok) sayılmıştır.

İkterus (sarılık): 20 mg/dL'lik konsantrasyona kadar konjuge edilmemiş Bilirubinden önemli bir etkileşim gözlenmemiştir.

Lipemi: 1.600 mg/dL'lik konsantrasyona kadar Trigliseridlerden ve 400 mg/dL'lik konsantrasyona kadar Kolestrolden önemli bir enterferans gözlenmemiştir.

Toplam Protein: 10 g/dL'ye kadar toplam proteinden önemli bir etkileşim yok.

Romatoid faktörü: 2.000 IU/mL'lik konsantrasyona kadar Romatoid Faktöründen önemli bir etkileşim gözlenmemiştir.

Hemoglobin: 1.000 mg/dL'lik konsantrasyona kadar Hemoglobinden önemli bir etkileşim gözlenmemiştir.

EDTA (etilendiamintetraasetik asit) konsantrasyonu: EDTA antikoagülan içeren tüpte toplanan plazma numuneleri MPA (Mikofenolik asit) testi için önerilmiştir[15]. VACUTAINER®'de toplanan normal numune miktarıyla belirgin enterferans gözlemlenmemiştir (mor tapa). Ancak, toplanan numune tüpün 1/3'ünden azını doldurursa, meydana gelen yüksek EDTA konsantrasyonu bağıl bir MPA (Mikofenolik asit) konsantrasyonu aşırı tahminine neden olur.

Diğer antikoagülanlar: EDTA koagülanı içeren plazma MPA (Mikofenolik asit) ölçümü için tercih edilen matris olsa da, enterferans için heparin test edilmiştir. Bu antikoagülandan önemli bir enterferans olmamıştır. Tüm antikoagülanlar için, daha yüksek MPA (Mikofenolik asit) gerikazanımı vermeye meyilli olduğundan, toplanan hiçbir numune CEDIA MPA (Mikofenolik asit) test kiti için tüpün 1/3'ünden azını doldurmamalıdır.

Antikorlar ila E. coli β-galaktosidaz: Antikorlardan E. coli β-galaktosidaza sahip hastaların insidansı aşırı derecede düşüktür. Ancak, bu gibi antikorları içeren bazı numuneler hastanın klinik profiliyle tutarsız olabilen, hatalı yüksek MPA (Mikofenolik asit) konsantrasyonları üretebilir. Bu durumdan şüphe ediyorsanız, lütfen yardım için Microgenics Teknik Servisi ile iletişim kurun.

Sınırlamalar-Test Kiti Farklılığı ve Varyasyon
Farklı immüno testleri, metabolit çapraz reaktivitesinde test kitine özel varyasyonlar nedeniyle aynı numune için değişken sonuçlar verebilir. Bozulmuş kleranslı hastalar (örn., renal yetmezlik) çoğu varyasyonu gösterebilir. Böyle hastalar için, bu test kitinin kullanımı MPA (Mikofenolik asit) için spesifik olan kromatografik bir yöntemle desteklenebilir. Örnekteki MPA (Mikofenolik asit) tespiti için, CEDIA MPA (Mikofenolik asit) Test Kiti and HPLC (yüksek performanslı likit kromatografi) karşılaştırmasına ilişkin olası saçılma dikkate alındığında, her bir laboratuvarın kendi hasta popülasyonunu temel alan terapötik aralığını tesis etmesi büyük önem taşımaktadır.

Sınırlama-AcMPAG Çapraz reaktivitesi
Test kiti, çapraz reaktivitesi olmayan LC-MS/MS gibi, yöntemlere kıyasla pozitif biasa neden olabilen AcMPAG'ye %158'lik çapraz reaktiviteye sahiptir. Herhangi ayrı ayrı bir hastadan alınan numuneler için LCMS'ye bağıl bias, o belirli numunede AcMPAG'nin konsantrasyonuyla kısmen ilişkilidir.

Beklenen Değerler
Plazmadaki MPA (Mikofenolik asit) için optimum terapötik aralık tam olarak belirlenmemiştir. Ek olarak, optimal hasta MPA (Mikofenolik asit) konsantrasyonu aralıkları, spesifik test kitine ve metabolit çapraz reaktivitelerine bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir (Bu test kitiyle gözlemlenen çapraz reaktiviteler için, aşağıda, çapraz reaktivite bölümüne bakın). Bu yüzden, farklı test kiti yöntemleri ile elde edilen her bir ticari test ve değer için optimal aralıklar birbirinin yerine geçirilerek kullanılamaz ve düzeltme faktörleri uygulanamaz. Laboratuvarlar, sonuçların yorumlanmasına yardımcı olması için hasta raporlarında kullanılan test kitinin tanımlamasını dahil etmelidir.

Optimal aralıklar, transplant tipine ve birlikte tatbik edilen ilaçlara ve hastanın klinik durumuna, MPA (Mikofenolik asit)'nın bağışıklık baskılayıcı ve toksik etkilerine duyarlılıkta bireysel farklılıklara, post-transplant zamanına ve bir dizi diğer faktöre bağlıdır. Bireysel MPA (Mikofenolik asit) değerleri tedavi rejiminde değişiklikler yapmak için tek endikatör olarak kullanılamaz ve tedavi rejimlerinde değişiklikler yapılmadan önce her bir hasta kapsamlı olarak klinik şekilde değerlendirilmelidir. Her bir kurum, kullanılan spesifik test kiti ve hasta popülasyonuna ilişkin diğer faktörler temel alınarak optimal aralıklar ortaya koymalıdır.

MPA (Mikofenolik asit) için gözlemlenen optimal aralıkları tartışan literatürün örnekleri referanslara dahil edilmiştir[16-20]. Bu referanslardaki spesifik test kitleri, spesifik klinik özellikler ve numuneleme seferleri gibi özellikler not edilmelidir.

Spesifik Performans Özellikleri
Hitachi 917 analizöründe CEDIA MPA (Mikofenolik asit) Test Kiti için tipik performans verileri aşağıda sağlanmıştır[10]. Ayrı ayrı laboratuvarlarda elde edilen sonuçlar bu verilerden farklı olabilir. Ek analizöre özel performans verileri için, analizöre özel uygulama protokolüne veya yardım için Microgenics Teknik Desteğe başvurun.

Hassasiyet
Çalışma içi ve toplam çalışma hassasiyeti (yeniden üretilebilirlik) çalışmaları MMF, MPA (Mikofenolik asit) ve kontroller eklenmiş plazma alan transplant hastalarından örnekler kullanılarak yürütülmüştür. Havuz 2 transplant hastalarından örneklerden yapılmıştır ve havuz 1 ve 3 MPA (Mikofenolik asit) eklenmiş MPA (Mikofenolik asit) negatif plazma örnekleridir. Tüm numuneler CLSI'den (EP5A) modifiye protokol kullanılarak 11 gün boyunca toplam 21 denemede test edilmiştir. Her bir deneme için kalibrasyon gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Test Kiti İç Hassasiyeti ve Toplam Test Kiti Hassasiyeti (Yeniden üretilebilirlik)

			Çalışma içi		Toplam çalışma	
Numune	**N**	**Ortalama**	**SD**	**%KV (Katsayı Varyasyonu)**	**SD**	**%KV (Katsayı Varyasyonu)**
Hasta Havuzu 1	126	1,0	0,06	5,6	0,08	7,7
Hasta Havuzu 2	126	2,4	0,07	2,8	0,09	4,0
Hasta Havuzu 3	126	6,0	0,09	1,5	0,14	2,3
Kontrol 1	126	1,1	0,06	5,5	0,10	9,5
Kontrol 2	126	2,7	0,06	2,2	0,13	4,8
Kontrol 3	126	5,9	0,12	2,0	0,20	3,3

Lineerlik
Test lineerliğini test etmek için, yüksek bir hasta plazma numunesi, test kitinin dinamik aralığı boyunca bir dizi numune üretmek için MPA (Mikofenolik asit)'sız plazma numunesi kullanılarak seyreltilmiştir. Her bir numune 5'in tekrarlarında test edilmiştir ve ortalama değer ölçülen sonuçlar olarak kullanılmıştır. Geri kazanım yüzdesi, gözlemlenen MPA (Mikofenolik asit) konsantrasyonunun beklenen konsantrasyona bölünmesi ile belirlenmiştir. Beklenen konsantrasyonlar test edilen en yüksek konsantrasyonunu seyreltme faktörüne oranı kullanılarak belirlenmiştir.

Seyreltilmiş Numuneler	Beklenen Değer (µg/mL)	Ölçülen Değer (µg/mL)	Geri Kazanım (%)
Düzey 1	9,8	9,8	-
Düzey 2	7,4	7,4	100
Düzey 3	4,9	4,9	100
Düzey 4	3,4	3,3	97
Düzey 5	2,5	2,3	92
Düzey 6	1,0	0,9	90
Düzey 7	0,5	0,4	80
Düzey 8	0,0	0,0	-

Geri Kazanım

Test kiti geri kazanımını değerlendirmek için, normal MPA (Mikofenolik asit)'sız plazma ve MPA (Mikofenolik asit) içeren transplant hasta örneklerine MPA (Mikofenolik asit) eklenmiştir. Numune normal plazma matrisi için 21 tekrarda ve transplant numune matrisi için 5 tekrarda test edilmiştir. Geri kazanım, eklenen MPA (Mikofenolik asit)'nın beklenen konsantrasyonu artı numunelerde orijinal olarak mevcut MPA (Mikofenolik asit) ile her bir numunenin gözlemlenen konsantrasyonu bölünerek hesaplanmıştır.

MPA (Mikofenolik asit)'sız Plazma

Beklenen Değer (µg/mL)	Ölçülen Değer (µg/mL)	Geri Kazanım (%)
0,0	0,0	-
0,5	0,5	100
1,0	0,9	90
2,5	2,5	100
3,5	3,2	91
7,0	6,5	93

Tx Hasta Plazması

Beklenen Değer (µg/mL)	Ölçülen Değer (µg/mL)	Geri Kazanım (%)
Hasta 1		
0,5	0,5	-
1,0	1,0	100
2,5	2,6	104
Hasta 2		
2,4	2,4	-
3,4	3,3	97
6,9	6,8	99

Spesifisite

Farklı MPA (Mikofenolik asit) glukuronid metaboliti konsantrasyonları çapraz reaktivite testi için MPA (Mikofenolik asit) içeren plazmaya eklenmiştir. Bileşiklerin tahmin edilen çapraz reaktivitesi, aşağıdaki tabloda gösterilen formül ve sonuçlar kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\frac{\text{(ölçülen konsantrasyon - kontrol konsantrasyonu)} \times \%100}{\text{çapraz reaktan test konsantrasyonu}}$$

MPA (Mikofenolik asit) Metabolitleri ile Çapraz Reaktivite

Bileşik	Test Konsantrasyonu (µg/mL)	Çapraz Reaktivite (%)
7-O-Glukuronid MPA (Mikofenolik asit) (MPAG)	1.000	0,0
Asil glukuronid MPA (Mikofenolik asit) (AcMPAG)	10,0 3,0 1,8 0,9 0,3	164,0 170,0 144,4 177,8 133,3 Ortalama 158

Not: CEDIA MPA (Mikofenolik asit) test kitindeki AcMPAG'ye çapraz reaktivite nedeniyle, CEDIA MPA (Mikofenolik asit) test kiti ve LC-MS/MS arasında potansiyel bir pozitif bias olacağı tahmin edilmektedir.

Test kitindeki çapraz reaktivite diğer immünosüpresanlar için test edilmiştir. Aşağıda listelenen bileşikler CEDIA MPA (Mikofenolik asit) test kitinde test edilen konsantrasyonda çapraz reaktivite göstermemiştir.

Bileşikler	Test Konsantrasyonu, µg/mL
Sirolimus	0,3
Takrolimus	0,3
Siklospirin	10

Test kitindeki çapraz reaktivite için MPA (Mikofenolik asit)'sız plazmada ortak ilaç test edilmiştir. Aşağıda listelenen bileşikler CEDIA MPA (Mikofenolik asit) test kitinde test edilen konsantrasyonda çapraz reaktivite göstermemiştir.

Bileşikler	Test Konsantrasyonu, µg/mL
Asetaminofen	100
N-asetilprokainam	100
Asiklovir	100
Amikasin	100
Amfoterisin B	50
Ampisilin	100
Azatiyoprin	100
Karbamazepin	100
Kloramfenikol	100
Simetidin	100
Siprofloksasin	100
Digoksin	10
Digitoksin	10
Disopiramid	100
Eritromisin	100
Flukonazol	100
Flusitozin	100
Furosemit	100
Gansiklovir	100
Gentamisin	100
Hidrokortizon	100
İtrakonazol	100
Kanamisin A	100
Kanamisin B	100
Ketokonazol	100
Lidokain	100
Metilprednizolon	100
Morfin	100
Penisilin	100
Fenobarbital	100
Fenitoin	100
Prazosin	100
Prednisolon	100
Prednison	100
Prokainamit	100
Kinidin	100
Rifampisin	60
Sodyum Salisilat	50
Spektinomisin	100
Streptomisin	100
Teofilin	100
Tobramisin	100
Triamteren	100
Valproik Asit	100
Vankomisin	100
Verapamil	100

Tespit Edilebilen En Az Doz

LDD sıfırdan %95 güvenle farklılık gösterebilen en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır. Yirmi bir MPA (Mikofenolik asit) negatif plazma örneği tespit edilebilen en az doz (LDD) için test edilmiştir ve LDD 0,2 µg/mL'dir.

İşlevsel Duyarlılık

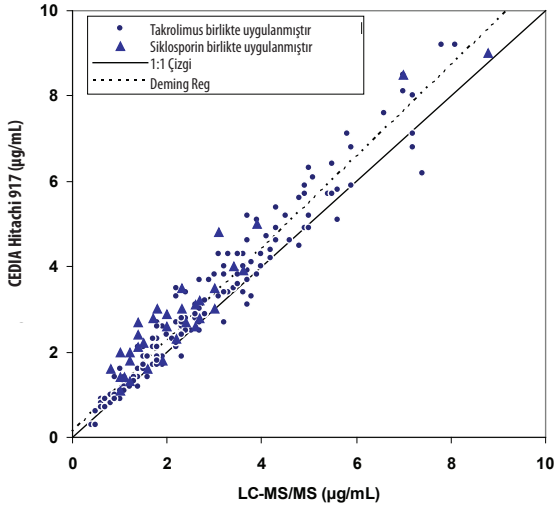
< %20'lik varyasyon katsayısı (%KV-Katsayı Varyasyonu-) veren en düşük ilaç konsantrasyonu olarak tanımlanan işlevsel duyarlılık, CEDIA MPA (Mikofenolik asit) Test Kiti için 0,3 µg/mL'dir. Bu konsantrasyonda, yaklaşık olarak 0,01 µg/mL bias, %104 gerikazanım ve %17,6 KV (Katsayı Varyasyonu) vardır.

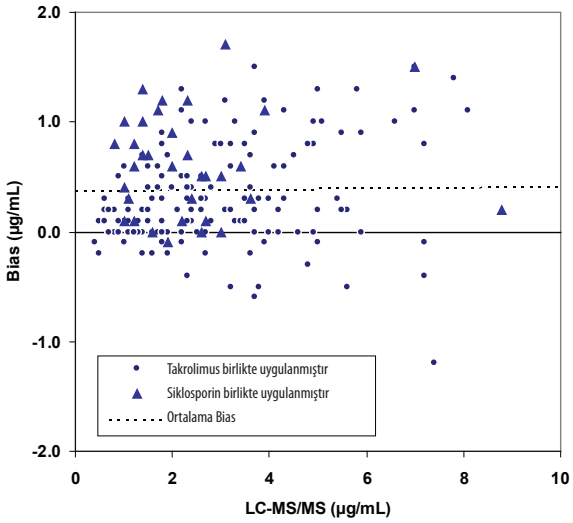
Yöntem Karşılaştırması

Mikofenolat mofetil veya mikofenolat sodyum terapisi alan yetişkin hastalardan toplam 188 pre-doz referans yöntemi olarak LC-MS/MS kullanan yöntem karşılaştırma çalışmasında test edilmiştir. Aşağıdaki tablo, transplant tipine göre ayrı ve EP Evalüatörü kullanılarak birlikte analiz gösteren çalışmanın sonuçlarını özetler. Regresyon yöntemi sütununda, eğim ve kesişim sonuçları parantez içinde %95 güven aralıklarıyla sunulmaktadır.

Numune	N	Regresyon Yöntemi		r
Plazma Kalp	96	En Küçük Kare eğimi En Küçük Kare kesişimi	1,114 (1,061-1,166) 0,20 (0,05-0,36)	0,9743
		Deming eğimi Deming kesişimi	1,147 (1,094-1,200) 0,12 (-0,04-0,28)	
Plazma Böbrek	92	En Küçük Kare eğimi En Küçük Kare kesişimi	1,127 (0,974-1,080) 0,16 (-0,03-0,36)	0,9711
		Deming eğimi Deming kesişimi	1,060 (1,006-1,113) 0,06 (-0,13-0,25)	
Plazma Tümü	188	En Küçük Kare eğimi En Küçük Kare kesişimi	1,054 (1,015-1,92) 0,22 (0,09-0,34)	0,9698
		Deming eğimi Deming kesişimi	1,089 (1,051-1,128) 0,12 (-0,01-0,25)	

Hastaların çoğunluğu, aşağıdaki grafikte dairelerle gösterilen, birlikte tatbik edilmiş olan (n=153) takrolimus almıştır. Diğerleri, aşağıdaki grafikte üçgenlerle gösterilen, birlikte tatbik edilmiş olan (n=34) siklospirin almıştır.





N = 188
Ortalama (Y-X) = 0,37
SD (Standart Sapma)(Y-X) = 0,47
1,96 SD (Standart Sapma)= 0.92
Ortalama + 1,96 SD (Standart Sapma) = 1,29
Ortalama – 1,96 SD (Standart Sapma)= -0,55

Referanslar

1. Shaw LM, Sollinger HW, Halloran P, et al. Mycophenolate mofetil: A report of the consensus panel. *Ther Drug Monit*. 1995; 17: 690-699.
2. Shaw LM, Korecka M, Breeman RV, et al. Analysis, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin Biochem*. 1998; 31(5): 323-328.
3. Oellerich M, Shipkova M, Schutz E, et al. Pharmacokinetic and metabolic investigations of mycophenolic acid in pediatric patients after renal transplantation: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2000; 22(1): 20-26.
4. Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a round table discussion. *Ther Drug Monit*. 2001; 23(4): 305-315.
5. Physicians' Desk Reference, 58th ed. Thomson PDR at Montvale, NJ. 2004; *CellCept®*: 2884-2891.
6. Stintchak MD, Fleming MA, Futer O, et al. Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell*. 1996; 85: 921-930.
7. Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relationship to pharmacodynamics. *Clin Chem*. 1995; 41: 1011-1017.
8. Shaw LM, Nowak I. Mycophenolic acid: Measurement and relationship to pharmacological effects. *Ther Drug Monit*. 1995; 17: 685-689.
9. Tedesco-silva H, Bastien MC, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, Schmouder R. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplant Proc*. 2005:37(2):852-855.
10. Shipkova M, Armstrong VW, Weber L et al. Pharmacokinetics and protein adduct formation of the pharmacologically active acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2002, 24:390-399.
11. Kuypers DRJ, Vanrenterghem Y, Squifflet JP et al. Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit* 2003; 25:609-622.
12. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, et al. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. *Clin chem*. 1986; 32: 1637-1641.
13. De Loor H, Naesens M, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Stability of mycophenolic acid and glucuronide metabolites in human plasma and the impact of deproteinization methodology. *Clinica chimica Acta*. 2008;389(1-2):87-92.
14. Data on file at Microgenics Corporation.
15. Shaw LM, Nicholls A, Hale M, Armstrong VW, Oellerich M, et al. Therapeutic Monitoring of Mycophenolic Acid, A Consensus Panel Report. *Clin Biochem*. 1998; 31(5): 317-332.
16. Kuypers D, de Jonge H, Naesens M, et al. Current target ranges of mycophenolicacid exposure and drug-related adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics*. 2008; 30(4): 673-683.
17. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Comparison of the Emit Immunoassay with HPLC for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Pediatric Renal-Transplant Recipients on Mycophenolate Mofetil Therapy. *Clin Chem*. 2002; 48(3): 517-525.
18. Kaczmarek I, Bigdeli AK, Vogeser M, et al. Defining Algorithms for Efficient Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Heart Transplant Recipients. Ther Drug Monit. 2008; 30(4): 419-427.
19. Van Gelder T, Meur YL, Shaw LM, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. *Ther Drug Monit*. 2006; 28(2): 145-154.
20. Cox VC and Ensom MHH. Mycophenolate Mofetil for Solid Organ Transplantation: Does the Evidence Support the Need for Clinical Pharmacokinetic Monitoring? *Ther Drug Monit*. 2003; 25: 137-157.

Sözlük:
http://www.thermofisher.com/symbols-glossary

Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
US Customer
and Technical Support:
1-800-232-3342

EC REP
B·R·A·H·M·S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany

Prospektüs güncellemeleri için:
www.thermoscientific.com/diagnostics

Diğer ülkeler:
Lütfen Thermo Fisher Scientific temsilcinize başvurun.

CEDIA Roche Diagnostics'in tescilli ticari markasıdır.

10009470-14-TR
2024 01

Thermo SCIENTIFIC