



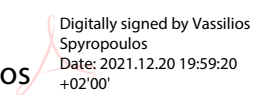
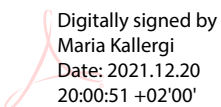
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Προηγμένα Συστήματα και Μέθοδοι στη Βιοϊατρική
Τεχνολογία»

Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το
2000 έως το 2021

ΧΡΥΣΗ ΤΣΑΤΣΗ
Αριθμός Μητρώου: 1812

Επιβλέπων Καθηγητής
Βασίλειος Σπυρόπουλος, Ph.D

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

A/A	ΟΝΟΜΑ/ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΣ	ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	Vassilios Spyropoulos  <small>Digitally signed by Vassilios Spyropoulos Date: 2021.12.20 19:59:20 +02'00'</small>
2	ΜΑΡΙΑ ΚΑΛΛΕΡΓΗ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	Maria Kallergi  <small>Digitally signed by Maria Kallergi Date: 2021.12.20 20:00:51 +02'00'</small>
3	ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΣΚΟΥΡΟΛΙΑΚΟΥ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Χρυσή Τσάτση του Δημητρίου, με αριθμό μητρώου 1812 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Προηγμένα Συστήματα και Μέθοδοι στη Βιοϊατρική Τεχνολογία του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Τσάτση Χρυσή



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η Βιοϊατρική τεχνολογία σημειώνει ραγδαία ανάπτυξη στις μέρες μας και στοχεύει στην εφαρμογή καινοτόμων τεχνικών και συστημάτων στον τομέα της υγείας και στην πληρέστερη κατανόηση του ανθρώπινου οργανισμού. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η εξέλιξη των ανοσολογικών αναλυτών από το 2000 έως το 2021, η προσφορά τους στο κλινικό εργαστήριο και η διαδικασία ανακατασκευής αναλυτικών συστημάτων.

Υλικά και Μεθοδολογία: Αρχικά για την υλοποίηση της μελέτης έγινε χρήση διαφόρων βιβλιογραφικών πηγών με κύριο θέμα την αλματώδη ανάπτυξη της ανοσολογίας η οποία οδήγησε στην δημιουργία αυτομάτων ανοσολογικών αναλυτών και στην εξέλιξή τους. Στην συνέχεια παρουσιάζεται η ανακατασκευή αυτόματων αναλυτικών συστημάτων. Για την υλοποίησή της χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής Architect i2000SR της εταιρείας Abbott και ακολουθήθηκαν οι επαληθευμένες τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας που τηρούνται στην εταιρεία Medicon Hellas. Η ανακατασκευή πραγματοποιείται σύμφωνα με τις προδιαγραφές του αρχικού κατασκευαστή. Χρησιμοποιούνται αυθεντικά ανταλλακτικά και πραγματοποιείται αυστηρός έλεγχος ποιότητας.

Αποτελέσματα: Με το πέρασμα των χρόνων οι ανοσολογικοί αναλυτές εξελίσσονται προς το καλύτερο προσφέροντας υπηρεσίες υψηλής ποιότητας και πιο άμεσα και ακριβή αποτελέσματα. Η ανακατασκευή των αυτόματων αναλυτών από την άλλη πλευρά αποτελεί ένα μέσο αξιοποίησης αναλυτικών συστημάτων που έχουν κλείσει ήδη ένα κύκλο ζωής στο εργαστήριο αλλά εξαιτίας της εξαιρετικής κατασκευής και απόδοσης τους μπορούν να ανακατασκευαστούν και να επαναλειτουργήσουν, παρατείνοντας έτσι την ωφέλιμη ζωή τους.

Συμπεράσματα: Η εξέλιξη των ανοσολογικών αναλυτών σχετίζεται με την αύξηση της ταχύτητας των αποτελεσμάτων και της παραγωγικότητας με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού, αυτοματισμών και συστημάτων ρομποτικής στις διάφορες φάσεις της αναλυτικής διαδικασίας. Η ανακατασκευή είναι μια διαδικασία μέσω της οποίας διασφαλίζεται μια νέα διάρκεια ζωής των αναλυτών και αποκομίζονται οφέλη τόσο για τις επιχειρήσεις, τους εργαζόμενους και τους πελάτες όσο και για το περιβάλλον στο οποίο ζούμε.

ABSTRACT

Purpose: Biomedical technology is growing rapidly today and aims to apply innovative techniques and systems in the field of health and fully understanding of the human body. The present thesis introduces the evolution of immunoassays from 2000 to 2021, their contribution to the clinical laboratory and the process of remanufacture of analytical systems.

Materials and Methods: Initially, for the implementation of the study, various bibliographic sources were used with main theme the rapid development of immunology, which led to the creation of automatic immunoassay analyzers and their evolution. The remanufacture of automatic analytical systems is presented. For its implementation Abbott's Architect i2000SR analyzer was used and verified standard operating procedures were followed in Medicon Hellas refurbishment department. The remanufacture is carried out according to the specifications of the original manufacturer. Authentic spare parts are used and strict quality control is performed.

Results: Over the years, immunoassay analyzers evolve for the better offering high quality services and more immediate and accurate results. On the other hand, the remanufacture of automatic analyzers is a mean of utilizing analytical systems that have already closed a life cycle in the laboratory but due to their excellent construction and performance can be remanufactured and re-operated, thus extending their useful life.

Conclusions: The evolution of immunoassays is related to increasing the speed of results and productivity with the use of appropriate software, automation and robotic systems in the various phases of the analytical process. Reconstruction is a process that ensures a new life for analyzers and benefits businesses, employees and customers, as well as the environment in which we live.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Προηγμένα Συστήματα και Μέθοδοι στη Βιοϊατρική Τεχνολογία» του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής της Σχολής Μηχανικών.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Βασίλειο Σπυρόπουλο για την άψογη συνεργασία, τις πολύτιμες συμβουλές του και την συνεχή επίβλεψη κατά τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας. Τον ευχαριστώ θερμά για τις γνώσεις που μου παρείχε αλλά και για το αμείωτο ενδιαφέρον και τη συμπαράστασή του κατά τη συγγραφή και διόρθωση της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα θελα να απευθύνω στα μέλη της εξεταστικής επιτροπής στην Καθηγήτρια κυρία Μαρία Καλλέργη για την πολύτιμη συμβολή της και για την σωστή και ολοκληρωμένη καθοδήγηση και την Καθηγήτρια κυρία Αικατερίνη Σκουρολιάκου για το χρόνο που αφιέρωσε στην διπλωματική μου εργασία.

Επίσης, ευχαριστώ την προϊσταμένη της γραμματείας του τμήματος κυρία Καλλιόπη Θειακού που συνέβαλε ιδιαίτερα στην εύρυθμη ολοκλήρωση της διαδικασίας της διπλωματικής μου εργασίας.

Παράλληλα θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην εταιρεία Medicon Hellas στην οποία εργάζομαι καθώς και στους συναδέλφους μου για τη στήριξη και τη βοήθεια κατά την διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τέλος ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την συμπαράσταση, την κατανόηση και την υπομονή τους καθώς και για το λίγο χρόνο που τους αφιέρωσα με την ελπίδα να τους το ανταποδώσω τα επόμενα χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
ΕΙΚΟΝΕΣ	9
ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ.....	11
ΠΙΝΑΚΕΣ.....	12
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – Εισαγωγή στην Ανοσολογία.....	15
1.1 Ιστορική Αναδρομή	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – Ανοσολογικοί Μέθοδοι.....	29
2.1 Αντιγόνο.....	29
2.2 Αντισώματα	30
2.3 Κύριοι Τύποι Διαμόρφωσης Ανοσοαναλύσεων	30
2.4 Τεχνικές Ανοσοανάλυσης	31
2.4.1 Ραδιοανοσοανάλυση - RIA	31
2.4.2 Ανοσοενζυμικές τεχνικές - EIA	33
2.4.3 Ανοσοφθορισμομετρικοί μέθοδοι - FIA	34
2.4.4 Ανοσοχημειοφωτάγεια - CIA	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – Εξέλιξη Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 ως σήμερα	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας Ανοσολογικών Αναλυτών.....	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - Αναλυτής Architect i2000SR	68
5.1 Μονάδα επεξεργασίας i2000SR	68
5.1.1 Τροφοδοτικά και Ηλεκτρονικό σύστημα.....	69
5.1.2 Υδραυλικό σύστημα και σύστημα κενού	70
5.1.3 Κανάλι επεξεργασίας.....	71
5.1.4 Οπτικό σύστημα CMIA	73
5.1.5 Μονάδα αντιδραστηρίων.....	73
5.2 Ρομποτικό σύστημα διαχείρισης δειγμάτων RSH	74
5.3 Κέντρο ελέγχου συστήματος (SCC).....	75
5.4 Τεχνολογία CMIA και αλληλουχία αντίδρασης.....	75
5.5 Οπτικές μετρήσεις.....	80

5.5.1 Οπτικό σύστημα και αλληλουχία μέτρησης	80
5.5.2 Υπολογισμός αναγωγής δεδομένων	81
5.6 Βαθμονόμηση εξέτασης.....	82
5.7 Ποιοτικός Έλεγχος	84
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - Ανακατασκευές.....	88
6.1 Ανακατασκευή ανοσολογικού αναλυτή.....	89
6.1.1 Σκοπός	89
6.1.2 Τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας (standard operating procedures SOPs)	89
6.2 Στάδια ανακατασκευής	90
6.2.1 Παραλαβή αναλυτή	91
6.2.2 Έλεγχος κατάστασης αναλυτή, πληρότητας μονάδων	92
6.2.3 Απολύμανση, αποσυναρμολόγηση, καθαρισμός.....	94
6.2.4 Έλεγχος και επισκευή εξαρτημάτων	96
6.2.5 Επανασυναρμολόγηση.....	98
6.2.6 Έλεγχος λειτουργίας, ρυθμίσεις, ποιοτικός έλεγχος	100
6.2.7 Προετοιμασία αποστολής, συσκευασία.....	105
6.3 Προ εγκατάσταση και Εγκατάσταση Αναλυτή Architect i2000SR.....	108
6.3.1 Προ εγκατάσταση Αναλυτή Architect i2000SR.....	108
6.3.2 Εγκατάσταση Αναλυτή Architect i2000SR.....	110
6.3.3 Έλεγχος λειτουργίας αναλυτή.....	114
6.4 Προληπτική Συντήρηση	114
6.5 Αντιμετώπιση προβλημάτων.....	116
6.5.1 Συχνά σφάλματα.....	117
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	119
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	123
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.....	126

ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικόνα 1 Η κάτοψη του πρώτου αναλυτή του Skeggs L.T.....	24
Εικόνα 2 Αναλυτής SMAC.....	25
Εικόνα 3 Η δομή πρώτου ανοσολογικού αναλυτή	26
Εικόνα 4 Αυτόματος ανοσολογικός αναλυτής Boehringer ES300	27
Εικόνα 5 Αυτόματος ανοσολογικός αναλυτής Abbott IMx.....	27
Εικόνα 6 Αυτόματος ανοσολογικός αναλυτής Baxter Stratus	27
Εικόνα 7 Ο ανοσολογικός αναλυτής Access 2.....	42
Εικόνα 8 Ο ανοσολογικός αναλυτής ARCHITECT i2000SR	43
Εικόνα 9 Ο ανοσολογικός αναλυτής ADVIA Centaur XP.....	44
Εικόνα 10 Ο ανοσολογικός αναλυτής ADVIA Centaur CP.....	45
Εικόνα 11 Ο ανοσολογικός αναλυτής ARCHITECT i1000SR	46
Εικόνα 12 Οι ανοσολογικοί αναλυτές UniCel DxI 600 Access και UniCel DxI 800 Access ...	47
Εικόνα 13 Ο ανοσολογικός αναλυτής Roche Cardiac 200.....	48
Εικόνα 14 Ο αυτόματος ανοσολογικός - ορμονολογικός αναλυτής IMMULITE 2000 XPI ...	49
Εικόνα 15 Ο ανοσολογικός αναλυτής Cobas e 411	50
Εικόνα 16 Ο ανοσολογικός αναλυτής cobas e 601.....	51
Εικόνα 17 Ο αρθρωτός ανοσολογικός αναλυτής cobas e 801	52
Εικόνα 18 Ο ανοσολογικός αναλυτής Atellica	53
Εικόνα 19 Ο ανοσολογικός αναλυτής ALINITY i.....	54
Εικόνα 20 Laboratory Automation Systems.....	55
Εικόνα 21 Αυτοματοποιημένο σύστημα ανάλυσης	57
Εικόνα 22 Σχηματικό διάγραμμα διάταξης μιας μεθόδου ανοσοδοκιμασίας.....	58
Εικόνα 23 Μπλοκ διάγραμμα συστήματος που δείχνει μια συνολική διαμόρφωση ενός αναλυτή που χρησιμοποιεί μαγνητικά σωματίδια.....	61
Εικόνα 24 Όψη του δίσκου αντιδραστηρίων.....	63
Εικόνα 25 Αυτόματος αναλυτής ποσοτικής ανοσοδοκιμασίας φθορισμού.....	66
Εικόνα 26 Κύρια τμήματα Architect i2000SR Πηγή: Architect i Operation manual.....	68
Εικόνα 27 1.Χώρος αποθήκευσης διαλυμάτων Pre-trigger/Trigger,Wash buffer και στερεών αποβλήτων 2.Ηλεκτρονικό σύστημα Card cage.....	70
Εικόνα 28 1.Τροφοδοτικά 2. Σύστημα ψύξης αντιδραστηρίων 3.Υδραυλικό σύστημα και σύστημα κενού.....	71
Εικόνα 29 Σύστημα κενού	71
Εικόνα 30 Εξαρτήματα της μονάδας επεξεργασίας.....	72
Εικόνα 31 Processing Module Block Diagram	73
Εικόνα 32 Robotic Sample Handler Block Diagram	74
Εικόνα 33 Απεικονιστικά σύμβολα 1. Μικροσωματίδιο επικαλυμμένα με μόριο δέσμευσης 2.Προς μέτρηση προσδιοριζόμενη ουσία 3. Διάλυμα με σήμανση ακριδίνης 4. Μη μετρούμενη ουσία δείγματος.....	76
Εικόνα 34 Εξαρτήματα αλληλουχίας εξετάσεων i2000/i2000SR	77
Εικόνα 35 Σύνδεση δείγματος και μικροσωματιδίων	78
Εικόνα 36 Μαγνήτης που ελκύει παραμαγνητικά μικροσωματίδια.....	79
Εικόνα 37 Προσθήκη του συνδεδετικού διαλύματος με σήμανση ακριδίνης.....	79
Εικόνα 38 Σύστημα οπτικών.....	80
Εικόνα 39 Calibration curve details report.....	83
Εικόνα 40 Control, Calibrators, Reagents	83
Εικόνα 41 Κανονική κατανομή	84

Εικόνα 42 Levey-Jennings graph	87
Εικόνα 43 Πίνακας οδηγιών SOP	90
Εικόνα 44 <i>Process Diagrams</i>	91
Εικόνα 45 <i>SOP REM 1 Reception of analyzer</i>	91
Εικόνα 46 Εσωτερικά και εξωτερικά τμήματα αναλυτή.....	93
Εικόνα 47 <i>SOP REM 2 Inspection of the analyzer</i>	94
Εικόνα 48 <i>SOP REM 3 Disassembly of the analyzer</i>	95
Εικόνα 49 <i>SOP REM 4 Cleaning Part A Main Body Handling</i>	96
Εικόνα 50 <i>SOP REM 4 Cleaning Part B Disposable & Removable parts Handling</i>	97
Εικόνα 51 <i>SOP REM 5 Spare parts repair</i>	97
Εικόνα 52 Ο αναλυτής χωρίς τα εξαρτήματα και οι ειδικοί πύργοι όπου αποθηκεύονται	98
Εικόνα 53 <i>SOP REM 6 Analyzer assembly - Upgrades</i>	99
Εικόνα 54 Επανασυναρμολόγηση αναλυτή	100
Εικόνα 55 <i>SOP REM 7 In-process control-adjustments</i>	102
Εικόνα 56 <i>SOP REM 10 Quality Control</i>	104
Εικόνα 57 Levey-Jennings graph	104
Εικόνα 58 <i>SOP REM 13 Prepare for Packing</i>	105
Εικόνα 59 Pack & Release.....	106
Εικόνα 60 <i>SOP REM 14 Pack and Release</i>	107
Εικόνα 61 <i>SOP REM 20 Rejection</i>	107
Εικόνα 62 Έγγραφο εργασιών προεγκατάστασης	109
Εικόνα 63 Έγγραφο εργασιών για την εγκατάσταση του αναλυτή.....	112

ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ

Εξίσωση 1 Beer-Lambert	23
Εξίσωση 2 Τυπική απόκλιση	85
Εξίσωση 3 Συντελεστής μεταβλητότητας	85

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1 Προσδιορισμοί Δέσμευσης	29
Πίνακας 2 Πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των ομογενών ανοσοφθορισμομετρικών προσδιορισμών	35
Πίνακας 3 Κριτήρια ελέγχου Westgard	87
Πίνακας 4 Οι προδιαγραφές φυσικών διαστάσεων για τον Architect i2000SR.....	109
Πίνακας 5 Οι ηλεκτρικές προδιαγραφές και απαιτήσεις για τη μονάδα επεξεργασίας i System.....	110
Πίνακας 6 Απαιτούμενος κενός χώρος γύρω από τον αναλυτή	110

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα εργασία δομήθηκε με στόχο να παρουσιάσει την εξέλιξη των ανοσολογικών αναλυτών την τελευταία 20ετία. Μέσα από την εξέλιξη παρουσιάζεται η δυνατότητα ανακατασκευής, μιας διαδικασίας που αξιοποιεί μοντέλα αναλυτικών συστημάτων τα οποία μπορούν να αποτελέσουν αξιόλογο εξοπλισμό ενός κλινικού εργαστηρίου και να ανταποκριθούν στις αυξημένες απαιτήσεις του.

Αρχικά στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται εισαγωγή στην ανοσολογία και στον ρόλο της στο Κλινικό Εργαστήριο. Στην συνέχεια αναφέρεται η ιστορική αναδρομή στην γέννηση και εξέλιξη του Κλινικού Εργαστηρίου καθώς και στο πως αναπτύχθηκαν και εξελίχθηκαν οι πρώτες ανοσολογικές μέθοδοι. Τέλος γίνεται αναφορά στην ιστορία των πρώτων ανοσολογικών αναλυτών που κατασκευαστήκαν φτάνοντας στα πλήρως αυτοματοποιημένα συστήματα για ανοσοχημικές δοκιμασίες του σήμερα.

Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζεται η ανάπτυξη των τεχνικών ανοσοανάλυσης ώστε να προσδιοριστούν οι ουσίες κλινικής και βιολογικής σπουδαιότητας που βρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό σε ελάχιστες ποσότητες. Αναφέρονται οι κατηγορίες ανοσοαναλύσεων ανάλογα με το είδος της σήμανσης και του μηχανισμού πρόσδεσης. Τέλος αναλύονται οι ανοσολογικές μέθοδοι και αναφέρονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα τους.

Στο τρίτο κεφάλαιο αρχικά γίνεται αναφορά στην χρησιμότητα των ανοσολογικών αναλυτών και στις εξετάσεις που πραγματοποιούν. Στην συνέχεια παρουσιάζεται η εξέλιξή τους μέσω εγκαταστημένων αναλυτικών συστημάτων σε μεγάλα νοσοκομεία και κλινικές από το 2000 ως σήμερα, η συνεισφορά τους στο κλινικό εργαστήριο και οι δυνατότητες που προσφέρουν.

Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται διπλώματα ευρεσιτεχνίας που αφορούν αυτόματους ανοσολογικούς αναλυτές και μεθόδους μέτρησης.

Στο πέμπτο κεφάλαιο παρουσιάζεται ο αναλυτής Architect i2000SR της εταιρείας Abbott που αποτελεί ένα πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα ανοσοεξετάσεων. Αναλύονται τα τμήματα από τα οποία αποτελείται, η τεχνολογία χημειοφωταύγειας (CMIA) και η αλληλουχία αντίδρασης CMIA δηλαδή η σειρά των αλληλεπιδράσεων

μεταξύ της προσδιοριζόμενης ουσίας που υπάρχει στο δείγμα και των αντιδραστηρίων. Τέλος γίνεται αναφορά στην βαθμονόμηση μιας εξέτασης και στον έλεγχο ποιότητας που εκτελεί ένα εργαστήριο με στόχο τη διασφάλιση της ποιότητας των αναλύσεων.

Το έκτο κεφάλαιο αναφέρεται στην διαδικασία ανακατασκευής ενός ανοσολογικού αναλυτή, στα οφέλη που αποκομίζονται από την παραγωγική διαδικασία της ανακατασκευής τόσο για τις επιχειρήσεις, τους εργαζόμενους και τους πελάτες όσο για το περιβάλλον στο οποίο ζούμε. Στην συνέχεια γίνεται αναφορά στην προ εγκατάσταση και εγκατάσταση, στην προληπτική συντήρηση και στην αντιμετώπιση προβλημάτων του αναλυτή Architect i2000SR. Για την παρουσίαση της ανακατασκευής χρησιμοποιήθηκαν ο αναλυτής Architect i2000SR της εταιρείας Abbott και οι τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας του τμήματος ανακατασκευών της εταιρείας Medicon Hellas.

Τέλος αναφέρονται τα συμπεράσματα τόσο της εξέλιξης των ανοσολογικών αναλυτών όσο και της αξιοποίησης της υπάρχουσας τεχνολογίας μέσω της ανακατασκευής των αναλυτών με στόχο την επανεγκατάστασή τους σε εργαστήρια αυξάνοντας έτσι τον χρόνο ζωής τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – Εισαγωγή στην Ανοσολογία

Η Ανοσολογία είναι ένας ευρύς κλάδος των βιοϊατρικών επιστημών που σχετίζεται άμεσα:

- Με την υγεία και την προληπτική ιατρική (εμβολιασμοί, χορήγηση αντιορών, πχ αντιτετανικός ορός, υπεράνοσων ορών ή ανοσοσφαιρίνων)
- Με την εργαστηριακή διαγνωστική (χρησιμοποίηση στοιχείων της ανορθολογικής αντίδρασης πχ αντισώματα, για τον προσδιορισμό διαφόρων ουσιών στα βιολογικά υγρά και τους ιστούς και την διάγνωση διαφόρων ασθενειών.

Για αυτό το λόγο έχουν αναπτυχθεί οι κλάδοι της:

- Ανοσοβιολογίας που μελετά τους χημικούς, κυτταρικούς, γενετικούς, και βιολογικούς μηχανισμούς ανοσίας
- Ανοσοπαθολογίας που μελετά τις παθολογικές εκδηλώσεις του ανοσολογικού συστήματος πχ υπερευαισθησία, αλλεργίες, αυτοάνοσα νοσήματα, απόρριψη μοσχευμάτων, ασυμβατότητα μεταγγίσεων, νεοπλασματικές ασθένειες, νόσους από ανοσοσυμπλέγματα, AIDS κ.α.
- Ανοσοχημείας που μελετά τις ιδιότητες των διαφόρων χημικών ουσιών που παίρνουν μέρος στην ανοσολογική απάντηση, τη δυναμική της αντίδρασης αντιγόνου – αντισώματος και χρησιμοποιεί τις ξεχωριστές ιδιότητες της αντίδρασης αυτής στην κλινικό εργαστηριακή διαγνωστική. [1]

Την σημερινή εποχή ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης των βιομορίων, με σκοπό την παρακολούθηση, την διάγνωση και την πρόληψη ασθενειών, σε βιολογικά δείγματα, πραγματοποιείται μέσα σ' ένα Κλινικό Εργαστήριο. Πιο συγκεκριμένα οι εξετάσεις των βιολογικών δειγμάτων γίνονται μέσω διαφόρων μεθόδων όπως για παράδειγμα μικροσκοπικών, βιοχημικών και ραδιοανοσολογικών. Αυτός είναι και ο πρωταρχικός λόγος που έχει σημαντικό ρόλο στη σύγχρονη Ιατρική. [2]

Το Κλινικό Διαγνωστικό Εργαστήριο αποδίδεται και με τον όρο In Vitro Διαγνωστικό Εργαστήριο. Η λατινική φράση in vitro, που σημαίνει «μέσα στο γυαλί - δοκιμαστικό σωλήνα», είναι επιστημονικός όρος της Βιολογίας, ο οποίος αναφέρεται κυρίως στην τεχνική της πραγματοποίησης ενός πειράματος σε δοκιμαστικό σωλήνα ή

γενικότερα για πειράματα που πραγματοποιούνται σε αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες, έξω από τους ζωντανούς οργανισμούς. [3]

Την δεκαετία του '60 χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ο όρος Κλινική Χημεία με σκοπό να περιγράψει το μέρος της Χημείας όπου υφίστανται χημικές αντιδράσεις σε βιολογικά υγρά. Εκείνη την εποχή οι αναλύσεις των δειγμάτων γίνονταν στο χέρι και ήταν απαραίτητο οι χειριστές να διαθέτουν γνώσεις αναλυτικής χημείας ώστε να πραγματοποιηθεί σωστά ο προσδιορισμός ηλεκτρολυτών, ενζύμων και μεταβλητών. Τη δεκαετία του '70 στα Εργαστήρια Πυρηνικής Ιατρικής με τη παραγωγή και χρήση αντισωμάτων παρουσιάστηκαν οι πρώτες ραδιοανοσολογικές μέθοδοι (radio immunoassay - RIA) με αποτέλεσμα να αρχίσει ο συστηματικός προσδιορισμός ορμονών. Τη δεκαετία του '80 στα Κλινικά εργαστήρια μετά από πολλές μελέτες αναπτύσσονται οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι (enzyme linked immunosorbent assay - ELISA). Αυτό είχε ως στόχο την εισαγωγή του αυτοματισμού στις διάφορες αναλύσεις. Παρόλα αυτά η μεγάλη αλλαγή έγινε στο τέλος της δεκαετίας του '90 με την ραγδαία ανάπτυξη αυτοματοποιημένων αναλύσεων χρησιμοποιώντας τη χημειοφωταύγεια. Φτάνοντας στο σήμερα, το 100% των αναλύσεων μέσα σε Κλινικό Εργαστήριο πραγματοποιείται με αυτόματους αναλυτές. [2]

1.1 Ιστορική Αναδρομή

Η ύπαρξη και η λειτουργία του Κλινικού Εργαστηρίου ξεκίνησε χρονικά ταυτόχρονα με την ανάπτυξη της σύγχρονης ιατρικής και του νοσοκομείου κάπου στα μέσα του 19ου αιώνα. Ώς εκείνη την περίοδο η ιατρική ήταν περισσότερο τέχνη παρά επιστήμη και η διάγνωση βασιζόταν στην κλινική εξέταση του ασθενούς από τον ιατρό δια μέσου των αισθήσεών του (σημειολογία).

Η Ιστορία του Κλινικού Εργαστηρίου έχει καταγράψει σημαντικά επιστημονικά και τεχνολογικά επιτεύγματα-σταθμούς στην πορεία γέννησης και εξέλιξής του. Τον 17ο αιώνα (1675) καταγράφεται η πρώτη αξιόλογη εξέλιξη στην πορεία ανάπτυξης της εργαστηριακής ιατρικής, όταν ο Antony van Leeuwenhoek (1632–1723) εισάγει τη μικροσκόπηση στην ιατρική, χρησιμοποιώντας ένα αυτοσχέδιο μικροσκόπιο για να μελετήσει αίμα και έντομα. Έτσι κατορθώνει να περιγράψει ερυθρά αιμοσφαίρια, σπερματοζώαρια, μυϊκές ίνες και μονοκύτταρους οργανισμούς.

Η σύγχρονη κατανόηση για τη φύση της ασθένειας αρχίζει με τον Giovanni Batista Morgagni (1682-1771), ο οποίος εισάγει την ανατομική έννοια του οργάνου ως εστία της ασθένειας. Για πρώτη φορά αναλύει τα μεταθανάτια ευρήματα συσχετίζοντάς τα με τα κλινικά συμπτώματα και το ιστορικό του καταλήξαντος ασθενούς. Για την ερμηνεία της ασθένειας αρχίζει να λαμβάνεται πλέον υπόψη η εντοπισμένη παθολογική ανατομία και υποχωρεί βαθμιαία η αντίληψη διαταραγμένης χημικής ισορροπίας.

Σημαντική όμως συνεισφορά στη γέννηση και εξέλιξη του Κλινικού Εργαστηρίου υπήρξε η ανάπτυξη του κλάδου της Κλινικής Χημείας, έστω αρχικά με τον όρο «Ζωική Χημεία», από τις αρχές του 19ου αιώνα μέχρι τις μέρες μας. Ήδη από τις αρχές του 19ου αιώνα αναπτύσσονται σταδιακά στα εργαστήρια μέθοδοι χημικής ανάλυσης σωματικών υγρών και άλλων εκκρίσεων. Η εφαρμογή μεθόδων στις αναλύσεις ούρων όπως αυτές που αναπτύχθηκαν για την ανίχνευση της περιεκτικότητας των ορυκτών σε μέταλλα έδωσε αξιόπιστα αποτελέσματα. Με τις εργασίες του Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794) θεμελιώνεται η σύγχρονη Χημεία, αφού αυτές αποτέλεσαν τη βάση για τις ανακαλύψεις των δύο επόμενων αιώνων.

Το πρώτο ίσως σχέδιο κλινικών εργαστηρίων μέσα σε νοσοκομεία συντάχθηκε από τον χημικό και ιατρό Antoine François de Fourcroy (1755–1809), ο οποίος στόχευε στην εφαρμογή της χημείας στην ιατρική. Πρότεινε την ύπαρξη χημικού εργαστηρίου κοντά στους θαλάμους των ασθενών, όπου θα γινόταν χημική ανάλυση των ούρων και άλλων εκκρίσεων των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι το σχέδιο απέτυχε στην εφαρμογή λόγω ανυπαρξίας εκείνη την εποχή μεθόδων χημικής ανάλυσης, ο δρόμος για την καθιέρωση της Κλινικής Χημείας είχε ήδη ανοίξει. Εξάλλου, οι εργασίες των Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) και Justus Liebig (1803- 1873) πάνω στα σωματικά υγρά και τις χημικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα μέσα στο σώμα των έμβιων, ενίσχυσαν περαιτέρω την κατανόηση για τον ρόλο της Χημείας στη Φυσιολογία, παρά τις επικρατούσες στο πρώτο μισό του 19ου αιώνα απόψεις των «Βιταλιστών» επιστημόνων ότι αυτές οι διαδικασίες παρατηρούνται μόνο στα έμβια, τα οποία διαθέτουν μια έξω από αυτά «ζωτική δύναμη» (*vis vitalis*).

Εθεωρείτο αδιανόητο εκείνη την εποχή αυτές οι σωματικές λειτουργίες να μπορούν να εξηγηθούν από τη Χημεία. Μέσα σε ένα τέτοιο κλίμα στο πρώτο μισό του 19ου αιώνα, η συνεισφορά της Χημείας στην Ιατρική κατευθύνθηκε προς την κατανόηση της ασθένειας μάλλον παρά προς τη θεραπεία της.

Ο όρος «Κλινικό Χημικό Εργαστήριο» (*Klinisch chemischen Laboratorium*) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1843 από τον Johan Joseph Scherer (1814-1869). Μέχρι τα μέσα του 19ου αιώνα είχαν αναπτυχθεί ογκομετρικές μέθοδοι για πολλά συστατικά των ούρων, ενώ οι Ιατρικές Σχολές σε Αυστρία και Γερμανία εισήγαγαν σχετικά μαθήματα και πρακτικές ασκήσεις στα προγράμματά τους.

Η μεγαλύτερη πρόοδος στον τομέα της Κλινικής Χημείας τον 19ο αιώνα προήλθε κυρίως από Γερμανούς επιστήμονες. Από τις αρχές του 20ου αιώνα, όμως, οι ΗΠΑ, που μέχρι τότε δεν είχαν επιδείξει κάποια πρόοδο, πρωτοστατούν στην παραπέρα ανάπτυξη της Κλινικής Χημείας, με επιστήμονες όπως οι Otto Knut Folin (1867-1934) και Donald Dexter Van Slyke (1883-1917) που επινόησαν ο μεν πρώτος μια μέθοδο προσδιορισμού της γλυκόζης στο αίμα (1904), ο δε δεύτερος προσδιόρισε το 1917 ογκομετρικά τη συγκέντρωση διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα.

Εκτός από την Κλινική Χημεία, στην ανάπτυξη του Κλινικού Εργαστηρίου και γενικά του σύγχρονου νοσοκομείου συνέβαλαν και οι εξελίξεις στη μικροβιολογία, τη

βακτηριολογία και τη φυσιολογία κατά τη δεκαετία του 1880. Πρωτοπόροι αυτής της προόδου ήταν οι Louis Pasteur, Rober Koch, Emile Roux, Rudolf Virchow και Max Josef von Pettenkoffer, οι οποίοι μελέτησαν τη φύση και τον τρόπο μετάδοσης των μικροβίων. Μεγάλες βακτηριολογικές ανακαλύψεις θεωρούνται η «θεωρία των μικροβίων» (1878), η ανακάλυψη του βακίλου του τύφου (1879), της φυματίωσης (1882) και της χολέρας (1884), οι οποίες οδήγησαν σε μια καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού μόλυνσης και στη συστηματοποίηση των τρόπων προφύλαξης από μεταδοτικές ασθένειες, που ευθύνονταν κατά μεγάλο μέρος για τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Με τα πειράματα που εκτελούσαν στα εργαστήρια οι υγιεινολόγοι της εποχής ενισχύθηκε ο πειραματικός χαρακτήρας της ιατρικής. [3]

Πατέρας της Ανοσολογίας θεωρείται ο Λουί Παστέρ (1822-1895) που αν και χημικός κατόρθωσε να επιβάλλει στο τότε γαλλικό συντηρητικό ιατρικό και ακαδημαϊκό κατεστημένο τις θεωρίες του και τις απόψεις του που προήλθαν μετά από πολλές πειραματικές εργασίες και σκληρή δουλειά τόσο ώστε να γίνει τελικά δεκτός ως μέλος στην ακαδημία των επιστημών στην ιατρική ακαδημία και τέλος στη γαλλική ακαδημία. Όταν ο Παστέρ το 1885 έκανε με επιτυχία τους πρώτους εμβολιασμούς κατά της λύσσας δεν ήταν ακόμα γνωστό ποιο βιολογικό υπόβαθρο βρισκότανε κάτω από το μηχανισμό της ανόσιας που επέφερε με τον εμβολιασμό. [1]

Ο τομέας της ανοσολογίας στην κλινική χημεία ξεκίνησε με την ανάπτυξη των πρώτων ανοσολογικών δοκιμών για την ινσουλίνη από τους Solomon Berson και Rosalyn S. Yalow το 1959. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε ενώ και οι δύο ήταν συνάδελφοι στη νεοσύστατη Υπηρεσία Ραδιοϊσοτόπων στη Διοίκηση Βετεράνων στο Μπρονξ, στη Νέα Υόρκη. Οι ερευνητές παρατήρησαν μέσω της μελέτης τους ότι τα διαβητικά άτομα ανέπτυξαν αντισώματα όταν έλαβαν θεραπεία με εξωγενή ζωική ινσουλίνη (π.χ., βόεια). [6]

Μετά από περαιτέρω ένεση ινσουλίνης, αυτά τα αντισώματα καθυστέρησαν τον ρυθμό εξαφάνισης της ινσουλίνης από το αίμα τους σε σχέση με άτομα που δεν είχαν λάβει θεραπεία ινσουλίνης. Αυτές οι παρατηρήσεις υπέδειξαν ότι τα αντισώματα που αναπτύχθηκαν ήταν σε θέση να συνδεθούν ειδικά με αυτήν την ορμόνη.

Τα αντισώματα ινσουλίνης των ατόμων που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη της πρώτης ραδιοανοάλυσης (RIA).

Προκειμένου να ανιχνευθεί φυσική ινσουλίνη από δείγματα αίματος, υπολείμματα τυροσίνης της ινσουλίνης επισημάνθηκαν με ραδιενεργό ιώδιο (I131), η οποία ανταγωνιζόταν τη μη επισημασμένη ινσουλίνη από το δείγμα για τη σύνδεση με το αντίσωμα.

Μετά από μια περίοδο επώασης, τα επισημασμένα και τα ελεύθερα υπολείμματα τυροσίνης διαχωρίστηκαν το ένα από το άλλο μέσω της χρωματογραφίας χαρτιού, και η ραδιενέργεια των διαχωρισμένων υπολειμμάτων μετρήθηκε με το μετρητή σπινθηρισμού. Η RIA για την ινσουλίνη άνοιξε το δρόμο για την ανάπτυξη ανοσολογικών δοκιμών τον επόμενο μισό αιώνα. Η απόφαση των Δρ. Berson και Yalow να μην κατοχυρώσουν αυτή την τεχνολογία με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας είχε ως αποτέλεσμα την πρόοδο της ανάπτυξης ανοσολογικών δοκιμών.

Η αρχική ανταγωνιστική RIA για την ινσουλίνη και άλλες πολυπεπτιδικές ορμόνες προϋπόθετε την εξαγωγή αντισωμάτων από ανθρώπινες και ζωικές πηγές. Ως εκ τούτου, υπήρχε πολύ περιορισμένη προσφορά και μεγάλες ποσότητες πολυκλωνικών αντισωμάτων όπου δεν ήταν διαθέσιμες από τους κατασκευαστές για *in vitro* διαγνωστική διανομή και χρήση.

Το 1966 για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα τα ένζυμα ως επισημαντές από τους Nakane και Pierce στις Η.Π.Α και τους Avrameas και Uriel στη Γαλλία για την ταυτοποίηση και τον εντοπισμό αντιγόνων σε ιστολογικά παρασκευάσματα ή των γραμμών καθίζησης στην ανοσοδιάχυση και την ανοσοηλεκτροφόρηση.

Το 1968, ως μέρος του VIIIth West-European Symposium in Clinical Chemistry, οι Bersons και Yalow δημοσίευσαν ένα σημαντικό άρθρο ανασκόπησης σχετικά με την RIA στην *Clinica Chimica Acta*. Αυτό το άρθρο ήταν μόλις τέσσερα (4) χρόνια πριν από τον πρόωρο θάνατο του Berson το 1972 και εννέα (9) χρόνια πριν η Yalow λάβει το Νόμπελ Ιατρικής για αυτό το πρωτοποριακό έργο το 1977.

Το 1971, δυο ομάδες ερευνητών παρουσίασαν μια καινούρια ποσοτική ανοσοχημική τεχνική με την χρήση ενζύμων ως επισημαντών. Οι Ολλανδοί Van Weemen και Schuurs ονόμασαν την νέα μέθοδο Enzyme Immunoassay (EIA) ενώ οι Σουηδοί Engvall και Perlmann την ονόμασαν Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Στην πράξη οι δύο τεχνικές ήταν ίδιες και αναφέρονται ως Ανοσοενζυμικές τεχνικές.

Το 1975, οι Kohler και Milstein περιέγραψαν ότι τη σύντηξη κυτταρικών γραμμών μυελώματος ποντικού η οποία ήταν ικανή να παράγει αντισώματα με λεμφοκύτταρα τύπου Β, απομονώνοντας τη σπλήνα των ποντικών που έχουν ανοσοποιηθεί με ένα αντιγόνο. Μόλις τα κύτταρα συγχωνευθήκαν, ήταν απαραίτητη μια διαδικασία διαλογής για την απομόνωση των κυττάρων που παράγουν τα συγκεκριμένα μονοκλωνικά αντισώματα. Τα αντισώματα που παράγονται με αυτόν τον τρόπο είναι μονοκλωνικά, δηλαδή ομογενή αντισώματα με υψηλή εξειδίκευση προς το αρχικό ανοσογόνο. Οι κυτταρικές σειρές υβριδωμάτων μπορούν να διατηρηθούν ζωντανές για αόριστο χρονικό διάστημα με αποτέλεσμα την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Το 1984, οι Kohler και Milstein έλαβαν το Νόμπελ Ιατρικής για την ανακάλυψη αυτής της διαδικασίας. Η διαθεσιμότητα μεγάλων όγκων αντισωμάτων οδήγησε στην ανάπτυξη μη ανταγωνιστικών ανοσοαναλύσεων (sandwich). Σε αντίθεση με τη μορφή ανταγωνιστικής δοκιμασίας, αυτές οι ανοσολογικές δοκιμασίες χρησιμοποιούν δύο αντισώματα σε μη περιοριστικές ποσότητες. Το πρώτο αντίσωμα χρησιμοποιείται για τη σύλληψη της αναλυόμενης ουσίας και το δεύτερο επισημαίνεται και χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της αναλυόμενης ουσίας. Μία από τις πρώτες εφαρμογές για την τεχνική sandwich περιγράφηκε από τους Belanger et al. για την ανάλυση της α-εμβρυοπρωτεΐνης και δημοσιεύτηκε στο *Clinica Chimica Acta*. Σήμερα, οι ανοσολογικές δοκιμασίες με τεχνικής sandwich αποτελούν τη βάση στις αυτοματοποιημένες ανοσολογικές δοκιμασίες.

Το 1972 περιγράφηκε η πρώτη ομοιογενής ανοσολογική δοκιμή η λεγόμενη Τεχνική Ενζυμικής Πολλαπλασιασμένης Ανοσολογικής δοκιμής (EMIT) και αναπτύχθηκε από τους Rubenstein et al. ενώ εργαζόταν στο Syva Research Institute. Τα αντισώματα κατά της μορφίνης επισημάνθηκαν με λυσοζύμη με αποτέλεσμα την αναστολή της δραστηριότητας της λυσοζύμης. Περισσότερα από 30 χρόνια μετά την αρχική περιγραφή της, η ανάλυση EMIT συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε εργαστήρια κλινικής χημείας και τοξικολογίας παγκοσμίως.

Αυτή η ανάλυση οδήγησε σε άλλες μη ισοτοπικές ανοσολογικές δοκιμές όπως ο φθορισμός το 1981 και η ανοσολογική δοκιμασία δότη κλωνοποιημένων ενζύμων (CEDIA) το 1986.

Όπως είναι γνωστό η ευαισθησία των ανοσολογικών δοκιμών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ισχύ των αντισωμάτων που χρησιμοποιούνται και το κατώτερο όριο ανίχνευσης της χρησιμοποιούμενης επισήμανσης. Η χρήση πολύ ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων βελτίωσε την ευαισθησία των πολυκλωνικών αντισωμάτων σε σημαντικό βαθμό. Αν και τα ραδιοϊσότοπα ήταν η πρώτη επισήμανση που χρησιμοποιήθηκε, ήταν επίσης ένα από τα πιο ευαίσθητα σχήματα ανίχνευσης που χρησιμοποιήθηκαν ποτέ στις ανοσολογικές δοκιμές. Άλλες επισημάνσεις όπως τα ένζυμα και ο φθορισμός προσφέρουν καλύτερη ασφάλεια σε σχέση με τα ραδιοϊσότοπα, αλλά γενικά δεν είναι τόσο ευαίσθητα. Για αυτό το λόγο το 1976 περιγράφηκε για πρώτη φορά η χρήση της χημειοφωταύγειας. Σήμερα, η πλειονότητα των εμπορικών αυτοματοποιημένων ανοσολογικών αναλυτών κάνουν χρήση χημειοφωταύγειας επειδή η αναλυτική ευαισθησία είναι ίση και υπερβαίνει αυτή των ραδιοσημάνσεων.

Τα τελευταία χρόνια ο κλάδος της ανοσολογίας συνεχίζει να εξελίσσεται με νέες εφαρμογές και βελτιωμένες αναλυτικές πλατφόρμες. Το μέλλον φαίνεται να οδεύει προς δύο κατευθύνσεις: τη συνεχιζόμενη βελτίωση των μεθόδων ανοσοανίχνευσης για εφαρμογές πολύ υψηλής ευαισθησίας και τη πολυπλεξική ανάλυση. Βελτιώσεις στην ευαισθησία θα οδηγήσει πιθανότατα στην ανακάλυψη νέων αναλυτών για την ανίχνευση ασθενειών. [6]

Όσον αφορά τον εργαστηριακό εξοπλισμό που υπήρχε διαθέσιμος στα Κλινικά Εργαστήρια μέχρι και τη δεκαετία του 1920 ο μόνος τρόπος για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης ενός δείγματος ήταν ο προσδιορισμός της έντασης του χρώματος του διαλύματος διά γυμνού οφθαλμού. Αργότερα και μέχρι τη δεκαετία του 1940 για τον προσδιορισμό της έντασης του χρώματος χρησιμοποιείτο στα Κλινικά Εργαστήρια το χρωματόμετρο (colorimeter), μια συσκευή που είχε επινοήσει το 1854 ο Jules Duboscq (1817 – 1886). Η λειτουργία του βασιζόταν στην οπτική παρατήρηση της χρωματικής αντίδρασης που προκαλούσαν διάφορα ένζυμα και μεταβολίτες. Την εξέλιξη του χρωματόμετρου αποτελεί το φωτόμετρο (photometer) όπου η λειτουργία τους βασίζεται στο νόμο Beer-Lambert, σύμφωνα με τον οποίο η απορρόφηση του φωτός από ένα διάλυμα είναι ανάλογη με τη συγκέντρωσή του και με την απόσταση που διανύει μέσα σε αυτό. Τα πρώτα φωτόμετρα μετρούσαν μόνο στο φάσμα του ορατού φωτός. Η μέτρηση στο υπέρυθρο και το υπεριώδες

προστέθηκε αργότερα (1942) από την εταιρεία Beckmann. Στο φωτόμετρο το φως παράγεται από μια λυχνία και στη συνέχεια περνά μέσα από φίλτρο ή πρίσμα. Αν χρησιμοποιείται πρίσμα (spectrum) η συσκευή ονομάζεται σπεκτροφωτόμετρο (spectrophotometer). [3]

$$A = \varepsilon \times b \times C$$

Εξίσωση 1 Beer-Lambert

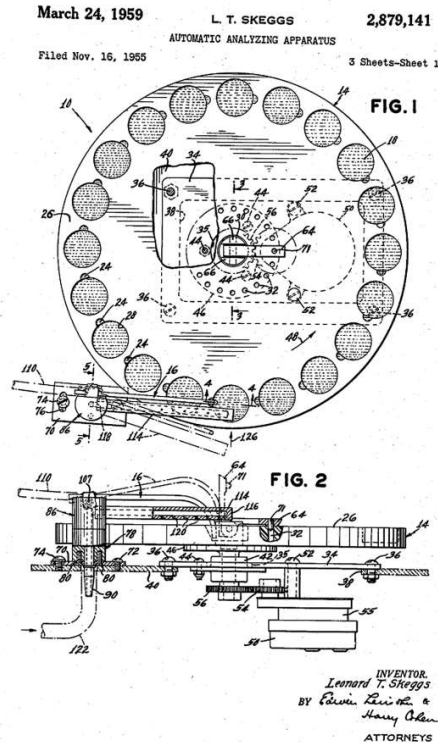
Όπου: C είναι η συγκέντρωση της ουσίας σε mol/L (M).

b: το μήκος της οπτικής διαδρομής σε cm (αντιστοιχεί στο πάχος της κυψελίδας) ε: συντελεστής απορροφητικότητας (ή συντελεστής απόσβεσης) σε M-1cm-1 (η γραμμομοριακή απορροφητικότητα είναι χαρακτηριστικό της ουσίας που δηλώνει πόσο φως απορροφάτε σε συγκριμένο μήκος κύματος)

Το 1959 ο Hans Baruch κατασκεύασε τους αναλυτές διακριτού δείγματος οι οποίοι εκτελούσαν σε κάθε δείγμα μόνο τις αναλύσεις που ζητούνταν. Όμως, λόγω της πολύπλοκης κατασκευής τους δεν είχαν εμπορική επιτυχία και τελικά η παραγωγή τους σταμάτησε το 1969. Ωστόσο, από αυτούς προήλθαν οι αναλυτές τυχαίας προσπέλασης.

Το 1985 οι Schultz, Hoken, Donohue, και Francoeur εφηύραν τους φυγοκεντρικούς αναλυτές όπου στηρίζονταν στη φυγόκεντρο δύναμη για την ανάμιξη δείγματος και αντιδραστηρίου και πραγματοποιούσαν μια εξέταση κάθε φορά σε πολλά διαφορετικά δείγματα. Ωστόσο, ήταν αρκετά ταχείς και οι πιο προηγμένοι ανέλυαν πολλά συστατικά ταυτόχρονα. Το πλεονέκτημά τους ήταν ότι λόγω του ότι διέθεταν μηχανισμό φυγοκέντρωσης, δέχονταν για δείγμα ολικό αίμα. [3]

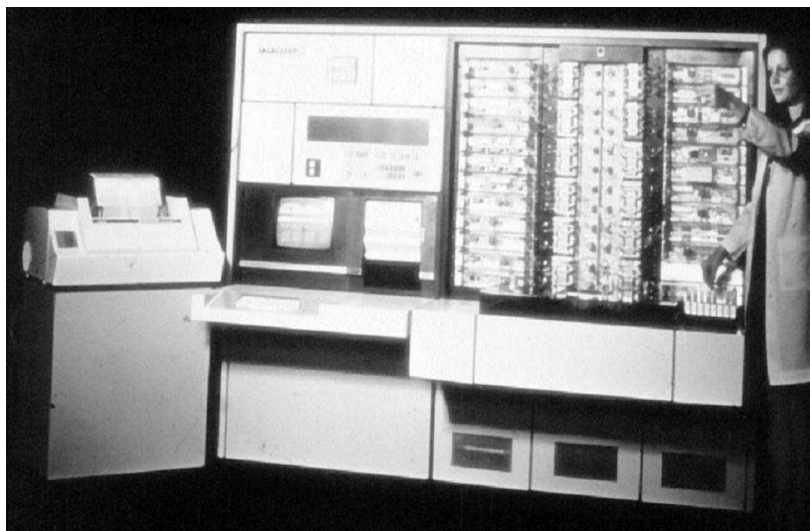
Ο «πατέρας» του αναλυτή τυχαίας προσπέλασης θεωρείται ο Leonard T. Skeggs Jr. (1918 - 2002). Ο Skeggs εφηύρε το πρώτο Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας (ΔΕ) στο οποίο οι πολυάριθμοι αυτόματοι αναλυτές στηρίχθηκαν για τις επόμενες δεκαετίες. [7]



Εικόνα 1 Η κάτοψη του πρώτου αναλυτή του Skeggs L. T.

Ο πρώτος πολλαπλός αναλυτής περιγράφεται στο περιοδικό Clinical Chemistry (Skeggs & Hochstrasser, 1964) και έδωσε εξαιρετικά αναλυτικά αποτελέσματα, με ρυθμό 20 δειγμάτων ανά ώρα. Απέδειξε την ορθότητα της ιδέας και οδήγησε στην πολύ επιτυχημένη διάταξη SMA 12/60, που χρησιμοποιήθηκε και στον πρώτο αναλυτή με ελεγχόμενη εισαγωγή φυσαλίδων, η οποία μείωσε το θόρυβο και επέτρεπε ρυθμό 60 δειγμάτων ανά ώρα. Το αποκορύφωμα της σειράς ήταν ότι ο SMAC (Sequential Multiple Analyzer Computer) πραγματοποιούσε 20 αναλύσεις για κάθε δείγμα, ανά 20 δευτερόλεπτα και ήταν ο πρόδρομος των μελλοντικών αναλυτών τυχαίας προσπέλασης. Η τεχνολογία τους στην συνέχεια ενισχύθηκε με μια σειρά από καινοτομίες, όπως η παράλληλη εξέλιξη στους ηλεκτρονικούς υπολογιστές και ιδιαίτερα στους μικροεπεξεργαστές (chips), η ανάπτυξη της ρομποτικής, τα “Kits” αντιδραστηρίων, τα οποία επέφεραν προτυποποίηση στις αναλυτικές μεθόδους, η χρήση συστημάτων ψύξης των αντιδραστηρίων και η χρήση του γραμμωτού κώδικα, αρχικά στα αντιδραστήρια και αργότερα και στα δείγματα.

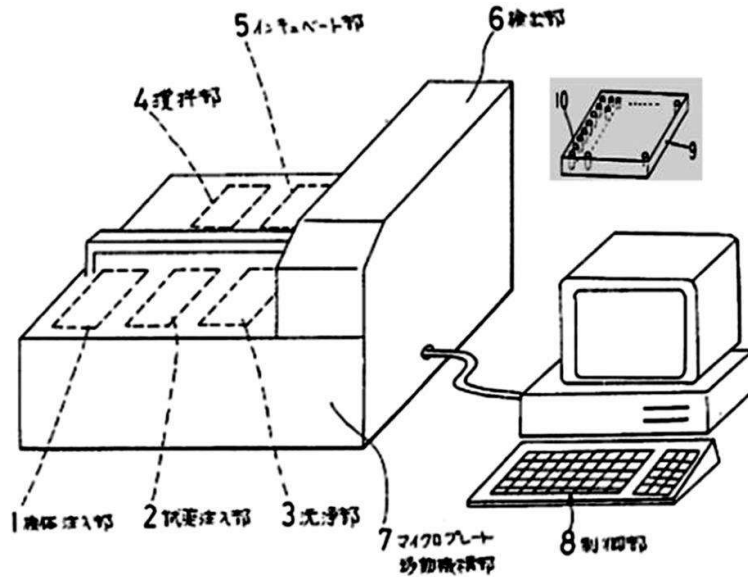
[7]



Εικόνα 2 Αναλυτής SMAC

Σημαντικό βήμα στην ιστορία των αναλυτών υπήρξε η συνεργασία της εταιρείας χημικών προϊόντων και αντιδραστηρίων Boehringer Mannheim και της ιαπωνικής εταιρείας ηλεκτρονικών Hitachi στην κατασκευή «κλειστού τύπου» αναλυτή, ο οποίος δεν δεχόταν αντιδραστήρια από άλλη προμηθεύτρια εταιρεία. Το παράδειγμα αυτών των εταιρειών ακολούθησαν και άλλοι κατασκευαστές και έτσι κλείνει ο κύκλος των «ανοιχτών συστημάτων» που δέχονται οποιασδήποτε προέλευσης αντιδραστήρια βάσει κριτηρίων ποιότητας και κόστους. Τα «κλειστά» συστήματα υπερτερούσαν βέβαια σε λειτουργική σταθερότητα, ταχύτητα, αυτοματοποίηση και μειωμένο κόστος κατασκευής, αλλά οδήγησαν σε παραπέρα συγκεντροποίηση και εν τέλει σε ολιγοπώληση της αγοράς αντιδραστηρίων και συνοδού εξοπλισμού. [7]

Χρειάστηκαν αρκετά χρόνια και πολλές προσπάθειες για να αναπτυχθούν αυτοματοποιημένοι αναλυτές και για τις ανοσοχημικές δοκιμασίες. Μια από τις πρώτες επιτυχημένες προσεγγίσεις περιγράφεται στην παρακάτω εικόνα. [7]



Εικόνα 3 Η δομή πρώτου ανοσολογικού αναλυτή

Για το πρώτο αυτόματο ανοσολογικό αναλυτή που έγινε διαθέσιμος στην αγορά έχουν περάσει περισσότερα από 10 χρόνια από τότε. Αν και νωρίτερα είχε επιχειρηθεί η αυτοματοποίηση των αναλύσεων με χρήση ραδιενεργών επισημάνσεων με τα συστήματα Kemtek 3000TM και Technicon StarTM 3, το κόστος, η πολυπλοκότητα και η αναξιοπιστία των αποτελεσμάτων σήμαιναν ότι υπήρχε περιορισμένη χρήση τέτοιων οργάνων. Τα πρώτα εμπορικά συστήματα ήταν αρθρωτοί ημιαυτόματοι αναλυτές από την Amersham International Ltd (AmerliteTM) και την Wallac UK Ltd (DELFIATM). Αυτά τα συστήματα παρείχαν αυτοματοποίηση επαναλαμβανόμενων βημάτων, όπως η εισαγωγή με πιπέτα και το πλύσιμο των πλακών. Πλήρης αυτοματοποίηση σύντομα ακολούθησε, και το 1994 υπήρχαν 23 πλήρως αυτοματοποιημένα συστήματα από 19 εταιρείες. Ορισμένες εταιρείες τροποποίησαν τον σχεδιασμό του επεξεργαστή δειγμάτων, αλλά οι περισσότερες εταιρείες σχεδίασαν τα δικά τους συστήματα. Οι πρώτοι από αυτούς ήταν αναλυτές όπως για παράδειγμα Boehringer ES300 και ES600, Abbott IMx και Baxter Stratus, αλλά οι πιο πρόσφατοι αναλυτές είναι όλα όργανα τυχαίας προσπέλασης. [5]



Εικόνα 4 Αυτόματος ανοσολογικός αναλυτής *Boehringer ES300*



Εικόνα 5 Αυτόματος ανοσολογικός αναλυτής *Abbott IMx*



Εικόνα 6 Αυτόματος ανοσολογικός αναλυτής *Baxter Stratus*

Οι εξελίξεις στη μηχανική και τη μηχανογράφηση επέτρεψαν τον ακριβή έλεγχο των διαφόρων σταδίων της ανοσολογίας, έτσι ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρότεροι χρόνοι επώασης και μικρότεροι όγκοι δειγμάτων. Έχουν επίσης σημειωθεί βελτιώσεις στις χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την παροχή του τελικού σήματος ή του χρώματος και η γνώση της αντίδρασης αντιγόνου και αντισώματος είναι μεγαλύτερη. Ως αποτέλεσμα, οι χρόνοι ανάλυσης είναι

μικρότεροι και η απόδοση υψηλότερη χωρίς απώλεια ευαισθησίας ή ακρίβειας για τις περισσότερες δοκιμασίες. Ταυτόχρονα υπήρξε ενοποίηση των αναλύσεων ώστε ενδοκρινολογία, αιματολογία, ορολογία και αναλύσεις καρκινικών δεικτών είναι διαθέσιμες σε ένα ενιαίο όργανο. Επιπλέον, έχει πλέον υπάρξει άλλη μια σημαντική αλλαγή στο σχεδιασμό των οργάνων καθώς οι κατασκευαστές ενσωματώνουν αυτόματους ανοσολογικούς αναλυτές με βιοχημικούς αναλυτές σε ένα ολοκληρωμένο σύστημα. [5]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – Ανοσολογικές Μέθοδοι

Η αλματώδης ανάπτυξη των τεχνικών ανοσοανάλυσης οφείλεται στο γεγονός ότι προσφέρουν ένα γενικότερο σύστημα για την μέτρηση ενός πολύ ευρέος φάσματος ουσιών κλινικής και βιολογικής σπουδαιότητας που βρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό σε ελάχιστες ποσότητες. Οι ανοσοαναλύσεις και γενικότερα οι τεχνικές που έχουν κοινά γνωρίσματα με τις ανοσοαναλύσεις χρησιμοποιούν δυο ουσίες, μια ένωση καλουμένη προσδέτη (binder) και μια άλλη καλουμένη πρόσδεμα (ligand), ενώ όλες αυτές οι τεχνικές ανήκουν σε μια γενικότερη κατηγορία αναλύσεων καλούμενες προσδιορισμοί δέσμησης (binding assays). Η αρχή τους βασίζεται στην αντίδραση μεταξύ προσδέτη και προσδέματος, τον κορεσμό του προσδέτη από το πρόσδεμα και στην συνέχεια ο προσδιορισμός γίνεται με διαχωρισμό των φάσεων ελεύθερου και συνδεδεμένου προσδέματος με την βοήθεια ενός ιχνηθέτη με τον οποίο γίνεται σήμανση του προς μέτρηση προϊόντος.

Οι ανοσοαναλύσεις ανάλογα με το είδος της σήμανσης δηλαδή εάν είναι ραδιοϊσότοπο, είτε ένζυμο είτε φθορίζουσα ουσία είτε με ουσία που προκαλεί χημειοφωταύγεια διακρίνονται σε ραδιοανοσοαναλύσεις (radioimmunoassays), ενζυμοανοσοαναλύσεις (fluoroimmunoassays), ανοσοαναλύσεις με χημειοφωταύγεια (chemiluminescence immunoassays) αντίστοιχα. [8]

Πίνακας 1 Προσδιορισμοί Δέσμησης

	Προσδιορισμοί Δέσμησης
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΜΕ:	
A) Ραδιοϊσότοπο	Ραδιοανοσοανάλυση – RIA
B) Ένζυμο	Ενζυμοανοσοανάλυση – EIA
Γ) Φθορίζουσα ουσία	Φθορισμοανοσοανάλυση – FIA (FPIA)
Δ) Χημειοφωταύγεια	Ανοσοανάλυση με χημειοφωταύγεια

2.1 Αντιγόνο

Αντίγονο (antigen, Ag) ονομάζεται κάθε ουσία που όταν ενεθεί στον οργανισμό έχει την δυνατότητα να προκαλέσει την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων από τα Β λεμφοκύτταρα και να αντιδράσει στη συνέχεια ειδικά με αυτά. Στην περίπτωση αυτή η αντιγονικότητα μιας ουσίας (ικανότητα αντίδρασης με το ειδικό αντίσωμα) συνδέεται με την ανοσογονικότητα (ικανότητα να προκαλεί ανοσιακή απάντηση δηλαδή παραγωγή αντισωμάτων και ευαισθητοποιημένων λεμφοκυττάρων) και το

αντιγόνο αυτό λέγεται και ανοσογόνο. Υπάρχουν όμως και ουσίες μικρού μοριακού βάρους και μεγάλης πολικότητας που από μόνες τους δεν είναι ανοσογόνες, γίνονται όμως όταν προσδεθούν σε μεγάλο μοριακού βάρους ανοσογόνα μόρια και λέγονται απτίνες. Όταν οι απτίνες ενεθούν με το φορέα τους σε έναν οργανισμό τότε εκτός από τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης-φορέα, παράγονται και αντισώματα έναντι της απτίνης που αντιδρά ειδικά με αυτά. Γενικότερα αντιγόνο καλείται κάθε ουσία που έχει την δυνατότητα να αναγνωριστεί ειδικά από τα στοιχεία του προσαρμοστικού μηχανισμού του ανοσολογικού συστήματος δηλαδή από τα Β και τα Τ λεμφοκύτταρα. [15]

2.2 Αντισώματα

Τα αντισώματα (antibody, Ab) ή ανοσοσφαιρίνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται από τον αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού όταν αυτός διεγερθεί από την είσοδο ενός ξένου προς τον οργανισμό παράγοντα με σκοπό την εξουδετέρωση του. Οι ανοσοσφαιρίνες κατατάσσονται σε πέντε διαφορετικές τάξεις IgG, IgA, IgD, IgE και IgM. Οι διαφορετικές τάξεις των ανοσοσφαιρίνων έχουν κοινή βασική δομή αλλά κάθε τάξη έχει χαρακτηριστικό φάσμα λειτουργιών. Όσον αφορά τους ανοσοχημικούς προσδιορισμούς ενδιαφέρον παρουσιάζει η τάξη των ανοσοσφαιρίνων G επειδή λαμβάνει την πλειοψηφία των αντισωμάτων που παράγονται κατά την τεχνητή ανοσοποίηση. Τα αντισώματα παράγονται από ειδική τάξη κυττάρων τα Β-λεμφοκύτταρα. Τα Β-λεμφοκύτταρα φέρουν στην Κυτταρική μεμβράνη μόρια ανοσοσφαιρίνης όμοια με εκείνα που εκκρίνουν κατά την διέγερση τους από το αντιγόνο. [14]

2.3 Κύριοι Τύποι Διαμόρφωσης Ανοσοαναλύσεων

Οι ανοσοαναλύσεις από πλευράς μηχανισμού διακρίνονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες:

- ανταγωνιστικού τύπου (competitive)
- μη- ανταγωνιστικού τύπου (non-competitive)

Ανταγωνιστικού τύπου ανοσοανάλυση

Η αρχή της μεθόδου στηρίζεται στο ανταγωνισμό μεταξύ του επισημασμένου αντιγόνου και του μη επισημασμένου (το οποίο είναι το άγνωστο προς μέτρηση αντιγόνο) για τη σύνδεση με το ειδικό αντίσωμα και τη δημιουργία συμπλοκών αντιγόνου-αντισώματος (Ag,Ab). Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του μη επισημασμένου αντιγόνου σε πρότυπα διαλύματα γνωστής συγκέντρωσης ή στα άγνωστα δείγματα, τόσο λιγότερο επισημασμένο αντίγονο θα συνδεθεί στο αντίσωμα. Όταν το σύστημα φθάσει στο σημείο ισορροπίας της αντίδρασης το συνδεδεμένο αντιγόνο διαχωρίζεται από το ελεύθερο με διάφορες μεθόδους. Το σήμα του συνδεδεμένου αντιγόνου μετριέται με κατάλληλο ανιχνευτή και με βάση μια καμπύλη αναφοράς γίνεται ο υπολογισμός της αρχικής συγκέντρωσης του αντιγόνου στο διάλυμα. Στις ανταγωνιστικές ανοσοαναλύσεις όσο μεγαλύτερο είναι το μετρούμενο σήμα, τόσο μικρότερη είναι η συγκέντρωση του αγνώστου αντιγόνου. [8]

Μη ανταγωνιστικού τύπου ανοσοανάλυση

Σε αυτή την περίπτωση επισημασμένο είναι το αντίσωμα και όχι το αντιγόνο. Η δυο θέσεων ανοσοανάλυση είναι η πλέον διαδεδομένη και χρησιμοποιεί δυο αντισώματα το ένα μη επισημασμένο και το άλλο επισημασμένο. Τα αντισώματα αντιδρούν με δυο διαφορετικά σημεία του μορίου του αντιγόνου και το παγιδεύουν υπό μορφή "sandwich".

Σε αντίθεση με την ανταγωνιστικού τύπου ανοσοανάλυση στην περίπτωση αυτή όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του αντιγόνου τόσο περισσότερο επισημασμένο αντίσωμα θα δεσμεύεται. Το συνδεδεμένο επισημασμένο αντίσωμα μετριέται με κατάλληλο ανιχνευτή και βάση μιας καμπύλης αναφοράς γίνεται ο υπολογισμός της αρχικής συγκέντρωσης του αντιγόνου στο διάλυμα. Αυτού του τύπου οι μέθοδοι χρησιμοποιούν δυο μονοκλωνικά αντισώματα. [8]

2.4 Τεχνικές Ανοσοανάλυσης

2.4.1 Ραδιοανοσοανάλυση - RIA

Η Ραδιοανοσοανάλυση (Radioimmunoassay, RIA) είναι από τις παλαιότερες τεχνικές ανοσοαναλύσεων όπου λόγω των αυξανόμενων περιορισμών, του αυξανόμενου

κόστους και αυστηρότερων ελέγχων σε σχέση με τη χρήση ραδιοεπισημασμένων ισοτόπων, η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται πλέον λιγότερο, όμως βρίσκει ακόμη εφαρμογή σε αρκετές αναλύσεις. Οι εφαρμογές της RIA είναι, κυρίως, στην ανάλυση ορμονών όπως ινσουλίνη, βαζοπρεσίνη, θυροξίνη, φαρμάκων (μορφίνη και άλλες ψυχοτρόπες ενώσεις καθώς και ειδικά πεπτίδια φάρμακα), ιών, αλλεργιογόνων καθώς και στη μέτρηση βιοδεικτών καρκίνου. Ως ιχνηθέτης της προσδιοριζόμενης ουσίας χρησιμοποιείται το ίδιο το αναλυόμενο μόριο (φάρμακο, ορμόνη, ή άλλο) ή ανάλογης δομής μόριο μετά από ραδιοϊσοτοπική επισήμανση. Ο ιχνηθέτης παρασκευάζεται με εισαγωγή συγκεκριμένου ραδιοϊσοτόπου στο μόριο. Συνήθως, δεσμεύεται το ισότοπο ^{125}I σε μόριο τυροσίνης. Γνωστή ποσότητα του επισημασμένου αντιγόνου αντιδρά με το αντίσωμα με αποτέλεσμα τη δέσμευση Ag-Ab. Στη συνέχεια προστίθεται το δείγμα και εφόσον το δείγμα περιέχει την αναλυόμενη ένωση (μη επισημασμένο αντιγόνο) ακολουθεί ανταγωνιστική δέσμευση της αναλυόμενης ένωσης στο αντίσωμα. Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση της αναλυόμενης ένωσης, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσό του επισημασμένου αντιγόνου που θα απελευθερωθεί από το αντίσωμα. Με την αποκατάσταση ισορροπίας, το συνδεδεμένο επισημασμένο αντιγόνο, διαχωρίζεται από το ελεύθερο επισημασμένο αντιγόνο. Αυτό μπορεί να γίνει με προσθήκη δεύτερου αντισώματος, το οποίο δεσμεύει γενικά τα αντισώματα, οπότε το σύμπλοκο των δύο αντισωμάτων μπορεί να απομακρυνθεί με φυγοκέντρηση. Ακολουθεί μέτρηση της ραδιενέργειας των δύο κλασμάτων (ελεύθερο και δεσμευμένο αντιγόνο) σε μετρητή σπινθηρισμού (scintillation counter). Πλεονέκτημα της RIA είναι η μεγάλη ευαισθησία, καθώς επιτυγχάνει όρια ανίχνευσης της τάξης 10^{-8} – 10^{-10} M, ενώ ως μειονεκτήματα θεωρούνται: η χρήση ραδιενεργών ιχνηθετών, οι αυστηροί κανονισμοί για την παρασκευή, φύλαξη και διάθεση ραδιενεργών ιχνηθετών, η ανάγκη ειδικού εργαστηρίου (με ειδική άδεια διαχείρισης ισοτόπων), η ανάγκη για ειδικά όργανα και ειδικευμένο προσωπικό με ειδική εκπαίδευση και άδεια, και ο περιορισμένος χρόνος ζωής των αντιδραστηρίων. [13]

2.4.2 Ανοσοενζυμικές τεχνικές - EIA

Τα ένζυμα ως επισημαντές χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά το 1966 και συνεχίζονται ως σήμερα με σκοπό την ταυτοποίηση και τον εντοπισμό αντιγόνων σε ιστολογικά παρασκευάσματα ή των γραμμών καθίζησης στην ανοσοδιάχυση και την ανοσοηλεκτροφόρηση. Οι τρεις κύριες κατευθύνσεις εξέλιξης την ανοσοενζυμικών τεχνικών είναι η αύξηση της ευαισθησίας και της εξειδίκευσης, η ελάττωση της συνολικής διάρκειας των αναλύσεων και η αυτοματοποίηση της εκτέλεσης των αναλύσεων. [12]

Τα ένζυμα ως ιχνηθέτες είναι απαραίτητο να πληρούν κάποια χαρακτηριστικά: [13]

- η ενζυμική δραστηριότητα τους να είναι υψηλή ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις υποστρώματος
- να είναι λειτουργικά στις συνθήκες του πειράματος,
- η δραστηριότητά τους να μην χάνεται όταν συνδέονται στο αντίσωμα ή αντιγόνο με σκοπό την παρασκευή του ιχνηθέτη και
- να καταλύουν κατά προτίμηση αντιδράσεις με προϊόν που μετράται με φτηνό και απλό τρόπο π.χ. σε απλό φωτόμετρο.

Οι ανοσοενζυμικές τεχνικές μπορούν να διακριθούν είτε σε ανταγωνιστικές είτε σε μη ανταγωνιστικές (sandwich) όπως και οι υπόλοιπες ανοσοχημικές τεχνικές. Λόγω της χρήσης των ενζύμων ως επισημαντών παρουσιάζουν δυο ιδιαίτερα χαρακτηριστικά: [12]

- ο προσδιορισμός του βαθμού πραγματοποίησης της ανοσοαντίδρασης στις ανοσοενζυμικές τεχνικές γίνεται με την μέτρηση της δραστηριότητας του χρησιμοποιημένου ενζύμου. Για το λόγο αυτό μετά το πέρας της ανοσοαντίδρασης απαιτείται ένα ακόμη στάδιο, η ενζυμική αντίδραση, όπου το ένζυμο επωάζεται με το κατάλληλο υπόστρωμα ώστε να προκύψει συνήθως έγχρωμο προϊόν του οποίου μπορεί να μετρηθεί η οπτική απορρόφηση.
- και στους δυο τύπους ανοσοενζυμικών τεχνικών (ανταγωνιστικές, sandwich) μετά το πέρας της ανοσοαντίδρασης ένα τμήμα του επισημασμένου αντίδραστήριου βρίσκεται ενωμένο στο ανοσοσύμπλεγμα ενώ το υπόλοιπο

παραμένει ελεύθερο. Αν το ένζυμο συμπεριφέρεται με το ίδιο τρόπο ανεξάρτητα αν είναι συνδεδεμένο στο ανοσοσύμπλεγμα ή όχι, τότε απαιτείται φυσικός διαχωρισμός των δυο κλασμάτων προκειμένου να μετρηθεί η ενζυμική δραστηριότητα μόνο του ενός κλάσματος (συνήθως του ανοσοσυμπλέγματος) και οι τεχνικές αυτές ονομάζονται ετερογενείς ανοσοενζυμικές τεχνικές. Μια από τις πιο γνωστές ετερογενείς ανοσοενζυμικές τεχνικές είναι η ELISA.

Η ιδιαιτερότητα ορισμένων ενζύμων να μεταβάλουν τη δραστηριότητα τους ανάλογα με το αν το επισημασμένο αντιδραστήριο είναι ή όχι συνδεδεμένο στο ανοσοσύμπλεγμα, δίνει τη δυνατότητα δημιουργίας τεχνικών όπου δεν απαιτείται το στάδιο του διαχωρισμού. Οι τεχνικές αυτές ονομάζονται ομογενείς ανοσοενζυμικές τεχνικές. Η μέθοδος **EMIT (Enzyme multiplied immunoassay technique ή ανοσοενζυμική ενισχυμένη μέθοδος)** είναι μια ομογενής μέθοδος που έχει καταξιωθεί από το 1970 ως μέθοδος αξιόπιστη με ένα πλήθος εργασιών και ερευνητικών δεδομένων. Χρησιμοποιείται για τον εργαστηριακό προσδιορισμό των επιπέδων φαρμάκων και ναρκωτικών ουσιών σε ορό ή ούρα. [11]

2.4.3 Ανοσοφθορισμομετρικοί μέθοδοι - FIA

Οι ανοσοφθορισμομετρικοί προσδιορισμοί (fluorescence, FIA) συνδέσουν την υψηλή εξειδίκευση των ανοσοχημικών προσδιορισμών με την υψηλή ευαισθησία της φθορισμομετρικής ανάλυσης. Η σήμανση των αντισωμάτων με φθορίζουσα επισημαντή (β-ανθρακένιο) έγινε πρώτη φορά από τον Coons και τους συνεργάτες τους. Έκτοτε έχει αναπτυχθεί πληθώρα διαφορετικών ανοσοφθορισμομετρικών προσδιορισμών οι οποίες ακολουθούν κυρίως τρεις κατευθύνσεις: [10]

- A) ομογενείς ανοσοφθορισμομετρικοί προσδιορισμοί,
- B) ανοσοφθορισμομετρικοί προσδιορισμοί χρονικά διαχωριζόμενου φθορισμού και
- Γ) ένζυμο—ανοσοφθορισμομετρικοί προσδιορισμοί.

- **Ομογενής ανοσοφθορισμομετρικοί προσδιορισμοί**

Ως ομογενής ανοσοφθορισμομετρικός προσδιορισμός ορίζεται ο προσδιορισμός κατά τον οποίο η αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος προκαλεί μεταβολές στα

χαρακτηριστικά φθορισμού του επισημαντή έτσι ώστε ο δεσμευόμενος στο ανοσοσύμπλεγμα φθορίζων επισημαντής να μπορεί να προσδιορισθεί παρουσία του ελεύθερου χωρίς φυσικό διαχωρισμό.

Η πλειοψηφία των ομογενών FIA είναι κατάλληλη μόνο για ουσίες μικρού μοριακού βάρους, απτένια και απαιτεί σχεδιασμό ανταγωνιστικού τύπου. Αυτό αφ' ενός μεν περιορίζει τις δυνατότητες εφαρμογής των μεθόδων αφετέρου περιορίζει την ευαισθησία και την δυναμική περιοχή εφαρμογής. Η πλειοψηφία των τεχνικών μέτρα ουσίες της τάξεως 10^{-9} M.

Πολλές διαφορετικές τεχνικές ομογενών FIA είναι εμπορικά διαθέσιμες και έχουν ευρύτερη εφαρμογή σε συγκεκριμένης αναλύσεις, όπως στη μέτρηση θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων (TDM) καθώς και ορμονών μικρού μοριακού βάρους σε βιολογικά υγρά. Οι κυριότερες μεθοδολογίες που θα αναπτυχθούν είναι: [10]

- A) Ανοσοφθορισμοπολωσιμετρία (fluorescence polarisation immunoassay, FPIA)
- B) Ανοσοχημική μέθοδος μεταφοράς ενέργειας φθορισμού (fluorescence energy transfer immunoassay, FETI)
- Γ) Ανοσοφθορισμομετρικοί προσδιορισμοί με επισημασμένο υπόστρωμα (substrate labelled fluoroimmunoassay, SL-FIA)

Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των ομογενών ανοσοφθορισμομετρικών προσδιορισμών είναι τα εξής:

Πίνακας 2 Πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των ομογενών ανοσοφθορισμομετρικών προσδιορισμών

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Απλότητα στη χρήση	Κατώτερη ευαισθησία ως προς ετερογενείς προσδιορισμούς
Δυνατότητα αυτοματοποίησης	Παρεμποδίσεις από ενδογενή φθορισμό βιολογικών δειγμάτων
Ταχύτητα προσδιορισμών	Παρεμποδίσεις από φθορίζοντα φάρμακα στον ορό
Καλή επαναληψιμότητα	Παρεμποδίσεις από αιμολυμένα, ικτερικά και λιπαιμικά δείγματα ορού

Ανοσοφθορισμοπολωσιμετρία - FPIA

Η μέθοδος FPIA αποτελεί ανοσοφθορισμομετρικό προσδιορισμό ομογενούς και ανταγωνιστικού τύπου. Η μέθοδος χρησιμοποιεί ως ιχνηθέτη το αντίγονο επισημασμένο με φθορίζουσα ουσία (πχ φλουορεσκεΐνη). Ο φθορίζων ιχνηθέτης και το προς προσδιορισμό αντίγονο, ανταγωνίζονται να καταλάβουν περιορισμένο αριθμό θέσεων δέσμευσης σε ειδικό αντίσωμα.

Μετά το πέρας της αντίδρασης τα μόρια που φθορίζουν στο διάλυμα είναι το D-F και το Ab-D-F. Η μέτρηση της ακτινοβολίας φθορισμού μόνο του συνδεδεμένου στο ανοσοσύμπλεγμα ιχνηθέτη (Ab-D-F) παρουσία του ελεύθερου ιχνηθέτη (D-F), βασίζεται στη διαφορά μεγέθους των δυο μορίων. Το ανοσοσύμπλεγμα έχει τεράστιο μέγεθος σε σύγκριση με το φθορίζον διάλυμα και ως εκ τούτου περιστρέφεται στο χώρο με πολύ μικρότερη ταχύτητα από ότι το φθορίζον διάλυμα. Εάν χρησιμοποιηθεί πολωμένη ακτινοβολία διεγέρσεως τότε η εκπεμπόμενη ακτινοβολία φθορισμού της φλουορεσκεΐνης θα διατηρεί τον βαθμό πόλωσης της όταν γ φλουορεσκεΐνη είναι συνδεδεμένη στο ανοσοσύμπλεγμα διότι σε αυτή την περίπτωση η φθορίζουσα ουσία είναι πρακτικά ακίνητη στο χώρο σε σύγκριση με την ταχύτητα περιστρεφόμενη ελεύθερη φλουορεσκεΐνης της οποίας ο βαθμός πόλωσης είναι πολύ χαμηλός. Η μείωση του βαθμού πόλωσης είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του αντιγόνου στο δείγμα.

Η μέθοδος χρησιμοποιείται για το προσδιορισμό φαρμάκων, ορμονών αλλά και σφαιρινών όπως η τρανσφερρίνη και CRP στον ορό και αποτελεί μια από τις πλέον ευρύτατα χρησιμοποιημένες ανοσοφθορισμομετρικές μεθόδους στην Κλινική Χημεία. [10]

Ανοσοχημική μέθοδος μεταφοράς ενέργειας φθορισμού - FETI

Η μέθοδος αυτή αποτελεί ανοσοφθορισμομετρική μέθοδο ομογενούς και ανταγωνιστικού τύπου. Στην μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικοί φθορίζοντες ιχνηθέτες που επισημαίνουν το αντιγόνο και το αντίσωμα. Το αντιγόνο επισημαίνεται με φθορίζοντα ιχνηθέτη-δότη φθορισμού (π.χ φλουορεσκεΐνη) ενώ το αντίστοιχο αντίσωμα επισημαίνεται με φθορίζοντα ιχνηθέτη-δέκτη φθορισμού (π.χ ροδαμίνη). Ο προσδιορισμός βασίζεται στη μεταφορά ενέργειας από το δότη

στον δέκτη και στην απόσβεση φθορισμού του δότη. Η μεταφορά λαμβάνει χώρα μόνο όταν τα δύο αυτά μόρια έλθουν σε κοντινή επαφή λόγω της ανοσοαντίδρασης. Ως εκ τούτου ο ιχνηθέτης δεν φθορίζει όταν δεσμευθεί από το αντίσωμα ενώ ο ελεύθερος ιχνηθέτης φθορίζει. Απουσία αντιγόνου στο δείγμα, ο φθορισμός του δείγματος που οφείλεται στην φλουορεσκεΐνη είναι ελάχιστος. Το σήμα φθορισμού αυξάνεται προοδευτικά όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του αντιγόνου διότι ταυτόχρονα αυξάνεται και η συγκέντρωση του ελεύθερου ιχνηθέτη-δότη φθορισμού. Η κύρια εφαρμογή της μεθόδου είναι για τον προσδιορισμό φαρμάκων και ορμονών στον ορό. [10]

Ανοσοφθορισμομετρικοί προσδιορισμοί με επισημασμένο υπόστρωμα - SL-FIA

Η μέθοδος SL-FIA αποτελεί ομογενούς και ανταγωνιστικού τύπου συνδυασμού ανοσοενζυμικού και ανοσοφθορισμομετρικού προσδιορισμού. Στη μέθοδο αυτή ως ιχνηθέτης χρησιμοποιείται το αντιγόνο, επισημασμένο με ένα φθορισμογόνο υπόστρωμα (πχ γαλακτοζυλ-ουμπελλιφερόνη). Ο προσδιορισμός βασίζεται στον ανταγωνισμό του προσδιοριζόμενου αντιγόνου με τον ιχνηθέτη. Παρουσία κατάλληλου ενζύμου (πχ β-γαλακτοσιδάση) υδρολύεται εκλεκτικά ο ελεύθερος ιχνηθέτης προς φθορίζον προϊόν ενώ λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης ο ιχνηθέτης που έχει προσδεθεί στο αντίσωμα δεν υδρολύεται προς φθορίζον προϊόν. Το λαμβανόμενο σήμα φθορισμού μετά την δράση του ενζύμου είναι ανάλογο της συγκέντρωσης του αντιγόνου στο δείγμα. Ως κύρια φθορισμογόνα υποστρώματα στους προσδιορισμούς αυτούς χρησιμοποιούνται κυρίως εστέρες ή γλυκοζίτες στην θέση 7 του μορίου των κουμαρινών. Η εστεροποίηση στη θέση αυτή μετατρέπει τις φασματικές ιδιότητες του μορίου με αποτέλεσμα το τροποποιημένο αυτό μόριο να μην φθορίζει στα ίδια μήκη κύματος, ενώ παρουσία του κατάλληλου ενζύμου εστεράσης ή β-γαλακτοσιδάσης να επέρχεται υδρόλυση του δεσμού αυτού, ανάκτηση της αρχικής δομής στο μόριο και έντονη εκπομπή φθορισμού. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για προσδιορισμό φαρμάκων στα βιολογικά υγρά αλλά και στο προσδιορισμό πρωτεϊνών όπως αλβουμίνης, IgG και IgM. [10]

Ενζυμο-ανοσοφθορισμομετρικοί προσδιορισμοί

Ο επιτυχής συνδυασμός των ενζύμων ιχνηθετών που χρησιμοποιούνται στις ενζυμοανοσοχημικές τεχνικές με την φθορισμομετρική ανίχνευση μέσω της χρήσης φθορισμογόνων υποστρωμάτων οδήγησε στην ανάπτυξη υπερευαίσθητων ενζυμο-Ενζυμο-ανοσοφθορισμομετρικών προσδιορισμών. Τα υποστρώματα που χρησιμοποιούνται κυρίως σε αυτές τις περιπτώσεις είναι κατάλληλα τροποποιημένα παράγωγα της 4-μεθυλ-ουμπελλιφερόνης, τα οποία μετατρέπονται στα αντίστοιχα φθορίζοντα μόρια μόνο παρουσία του κατάλληλου ενζύμου ιχνηθέτη.

Ένα ενδιαφέρον παράδειγμα υπερευαίσθητου ενζυμο-ανοσοφθορισμομετρικού προσδιορισμού αποτελεί η τεχνική **EALL (Enzyme Amplified Lanthanide Luminescence Immunoassay)**, κατά την οποία τα ένζυμα ιχνηθέτες καταλύουν την μετατροπή του υποστρώματος σε χηλικό συμπλεκτικό αντιδραστήριο το οποίο σχηματίζει έντονα φθορίζοντα σύμπλοκα με ιόντα λανθανίδων και κυρίως Τέρβιο, τα οποία ανιχνεύονται με την τεχνική του χρονικά διαχωριζόμενου φθορισμού. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται για προσδιορισμό ουσιών στον ορό όπως AFP, PSA, TSH κ.α. [10]

2.4.4 Ανοσοχημειοφωτάγεια - CIA

Χημειοφωταύγεια (chemiluminescence) ονομάζεται το φαινόμενο παραγωγής ακτινοβολίας από μια χημική αντίδραση. Η αντίδραση δίνει την απαιτούμενη ενέργεια για το σχηματισμό ενός διεγερμένου προϊόντος το οποίο αποδιεγείρεται και εκπέμπει χαρακτηριστική ακτινοβολία. Αν η αντίδραση είναι ενζυμική ή λαμβάνει χώρα σε ζώντας οργανισμούς τότε το φαινόμενο καλείται βιοφωταύγεια (bioluminescence). Η χημειοφωταύγεια και η βιοφωταύγεια αποτελούν ιδιαίτερες περιπτώσεις της φωταύγειας. [9]

Μηχανισμοί χημειοφωταύγειας

Η χημειοφωταύγεια μπορεί να παρατηρηθεί με άμεσο ή έμμεσο μηχανισμό.

- Άμεσος μηχανισμός

Χημειοφωταύγης αντίδραση με άμεσο μηχανισμό γίνεται σε δυο στάδια τα οποία είναι τα εξής:

Αντίδραση διεγέρσεως: $A + B \rightarrow C(\text{διεγερμένο σωματίδιο})$

Αντίδραση αποδιεγέρσεως: $C(\text{διεγερμένο σωματίδιο}) \rightarrow C + h \times \nu$

Το διεγερμένο σωματίδιο μπορεί να είναι τελικό ή ενδιάμεσο προϊόν την αντιδράσεως.

- Έμμεσος μηχανισμός

Μια μεγάλη κατηγορία εφαρμογή βασίζεται σε χημειοφωταυγείς αντιδράσεις οι οποίες λαμβάνουν χώρα με έμμεσο μηχανισμό. Στην περίπτωση αυτή η ενέργεια του διεγερμένου σωματιδίου AB μεταφέρεται στο μόριο C το οποίο διεγείρεται με μηχανισμό μεταφοράς ενέργειας (χημειοδιέγερση).

Παραγωγή ενέργειας: $A + B \rightarrow AB(\text{διεγερμένο})$

Μεταφορά ενέργειας: $AB(\text{διεγερμένο}) + C \rightarrow AB + C(\text{διεγερμένο})$

Αποδιέγερση: $C(\text{διεγερμένο}) \rightarrow C + h \times \nu$

Ανοσοχημειοφωταύγεια

Στη περίπτωση αυτή το αντίγονο είναι ιχνηθετημένο με ένα μόριο που μπορεί να συμμετάσχει σε χημειοφωταυγή αντίδραση. Τα πιο συχνά μόρια παραγωγής φωταύγειας που χρησιμοποιούνται είναι οι εστέρες της ακριδίνης, οι κυκλικές υδραζίδες όπως λουμινόλη, ισολουμινόλη και τα άλατα του ρουθηνίου.

Η χημειοφωταύγεια θεωρείται από τις νεότερες αυτοματοποιημένες ανοσοχημικές μεθόδους και χαρακτηρίζεται για την ταχύτητα της, την ασφάλεια της και την προσέγγιση της στην ευαισθησία των ραδιοανοσολικών μεθόδων. Διακρίνονται σε ανταγωνιστικές και μη ανταγωνιστικές μεθόδους. [9]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – Εξέλιξη Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 ως σήμερα

Ένας ανοσολογικός αναλυτής χρησιμοποιείται σε νοσοκομεία και σε κλινικά εργαστήρια με σκοπό την εκτέλεση αυτοματοποιημένων ανοσοχημικών δοκιμών για την ανίχνευση της παρουσίας και της συγκέντρωσης ουσιών στα δείγματα.

Υπάρχουν πάρα πολλοί τύποι δοκιμών που μπορεί να πραγματοποιήσει ένας ανοσολογικός αναλυτής, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών για καρκινικούς δείκτες, για τη διάγνωση μολυσματικών ασθενειών, για καρδιακή ανάλυση, για παρακολούθηση θεραπευτικών φαρμάκων αλλά και δοκιμών για αλλεργίες.

Η τυχαία δειγματοληψία και η δειγματοληψία συνεχούς πρόσβασης είναι δύο τρόποι με τους οποίους ένας ανοσολογικός αναλυτής έχει την δυνατότητα να επεξεργαστεί ένα δείγμα. Τα δείγματα μπορούν να υποβληθούν σε διάφορα είδη ανοσοδοκιμών τα οποία αναλύθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Για την επιλογή ενός ανοσολογικού αναλυτή, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη οι τύποι των δοκιμών και των αντιδραστηρίων που απαιτούνται, εάν απαιτείται αυτόματη επανάληψη και αραίωση αλλά και η ταχύτητα με την οποία μπορούν να ολοκληρωθούν οι δοκιμές. [36]

Σε έναν ανοσολογικό αναλυτή πραγματοποιούνται εξετάσεις:

- Για αυτοάνοσα νοσήματα

Αντιπυρηνικά/ ANA, Anti-Sm, Anti-CCP (CyclicCitrullinatedPeptideAntibody), ASMA, Ανοσοσφαιρίνες A, G, M, D, E, Anti-SMA, Anti-dsDNA, Anti-ssDNA, Anti-μιτοχονδριακά (AMA), Anti-ωοθηκικά.

- Για λοιμώδη νοσήματα

Ηπατίτιδες, Ερυθρά (Rubella) HIV I/II, Τοξόπλασμα, Κυτταρομεγαλοϊό (CMV), Έρπη (HSV)

- Για καρκινικούς δείκτες

AFP (α-Fetal-Protein) Αλφα Εμβρυϊκή Σφαιρίνη, CA 12-5: Ovarian Ca, Breast Ca, CA 15-3: Ovarian Ca, Breast Ca, CA 19-9: Δείκτης Peptic Ca, PSA: Prostatic Serum Antigen (Δείκτης Ca προστάτη), CEA: Καρκινοεμβρυϊκό Αντιγόνο.

Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 έως το 2021

- Για ορμόνες αίματος

Αυξητική Ορμόνη Αίματος-Σωματο τροπίνη (STH), Θυροξίνη Ολική Ορού (Thyroxine Total-TT4), Θυροξίνη Ελεύθερη Ορού (Thyroxine Free Serum - FT4), Θυρεοειδοτρόπος Ορμόνη (TSH), Παραθορμόνη Ορού (PTH), Τριϊωδοθυρονίνη ορού (T3), Προλακτίνη Ορού (έλεγχος για προλακτίνωμα), Τεστοστερόνη ορού (έλεγχος υπογοναδισμού), FSH (Θυλακιοτρόπος), LH (Ωχρινοτρόπος), T3, T4, TSH αίματος, Τεστοστερόνη αίματος, Προλακτίνη αίματος, FSH αίματος, LH αίματος, Οιστραδιόλη αίματος, Οιστρόνη (E1), Οιστριόνη (E2), Προγεστερόνη

- Για καρδιακούς δείκτες

Μυοσφαιρίνη (Myoglobin), Ομοκυστεΐνη (Homocystein), Τροπονίνη I (Trop I), Τροπονίνη T (Trop T)

Στην συνέχεια θα αναφερθούν οι ανοσολογικοί αναλυτές που είναι εγκαταστημένοι σε μεγάλα νοσοκομεία και κλινικές από το 2000 ως σήμερα.

Το 2000 διατέθηκε στην αγορά από τον κατασκευαστικό οίκο Beckman ο επιτραπέζιος ανοσολογικός αναλυτής Access 2. Ο συγκεκριμένος αναλυτής χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα σε πολλά εργαστήρια χαμηλού όγκου που πραγματοποιούν έως και 40.000 εξετάσεις ετησίως, λόγω της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων του, τη φιλικότητα και τον άνετο χειρισμό του. Χρησιμοποιεί τη μέθοδο της ενισχυμένης χημειοφωταύγειας και χάρη στον σχεδιασμό του επιτρέπει την εξοικονόμηση χώρου μέσα σε ένα κλινικό εργαστήριο. Ο Access 2 προσφέρει απόδοση έως και 100 δοκιμές ανά ώρα. Επιπλέον, διαθέτει ένα πλήρες μενού μεγαλύτερο των 50 εξετάσεων με δυνατότητα φόρτωσης αντιδραστηρίων κατά τη διάρκεια λειτουργίας του αναλυτή. Ο αναλυτής είναι τεχνολογίας continuous random - access, δηλαδή συνεχούς φόρτωσης και τυχαίας επιλογής δείγματος οποιουδήποτε συνδυασμού δειγμάτων ανά πάσα στιγμή, και είναι ικανός για άμεση μέτρηση επειγόντων δειγμάτων (stat) σε οποιαδήποτε φάση της λειτουργίας του. Επιπροσθέτως διαθέτει σύστημα ανίχνευσης ύπαρξης πήγματος στον ορό (Clot Detection) ή ανεπαρκούς ποσότητας αντιδραστηρίων. [32]



Εικόνα 7 Ο ανοσολογικός αναλυτής Access 2

(<https://www.beckmancoulter.com/en>)

Το 2003 διατίθεται στην αγορά ο ανοσολογικός αναλυτής ARCHITECT i2000SR του κατασκευαστικού οίκου Abbott. Ο ARCHITECT i2000 System αποτελεί ένα πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα ανοσοεξετάσεων, το οποίο καθιστά δυνατή την τυχαία και συνεχή προσπέλαση καθώς και την επεξεργασία κατά προτεραιότητα και την

αυτοματοποιημένη διαδικασία επανεξέτασης. Ο αναλυτής ARCHITECT i2000SR παρέχει την δυνατότητα δημιουργίας του αναλυτή i4000SR, συνδέοντας δυο συστήματα σε σειρά τα οποία αποτελούνται από δύο μονάδες επεξεργασίας i2000SR. Ο ARCHITECT i2000SR θα αναλυθεί πιο αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.
[35]



Εικόνα 8 Ο ανοσολογικός αναλυτής ARCHITECT i2000SR

(<https://www.corelaboratory.abbott/int/en/home>)

Το 2006 διατέθηκε στην αγορά ο ανοσολογικός αναλυτής ADVIA Centaur XP από τον κατασκευαστικό οίκο Bayer. Ο ADVIA Centaur XP εκείνη τη δεδομένη στιγμή ήταν το νεότερο σύστημα που χρησιμοποιείται από την γενιά των συστημάτων ACS όπου έδινε τη δυνατότητα στο σύστημα να είναι πάντα σε ετοιμότητα για να διαχειρίζεται δείγματα όλο το 24ωρο. Ο αναλυτής διαθέτει δίσκο 30 αντιδραστηρίων και επιτρέπει στον χειριστή να έχει την μικρότερη δυνατή ενασχόληση μαζί του. Το σύστημα σχεδιάστηκε ώστε να προσφέρει βέλτιστη παραγωγικότητα με ταχύτητα 240 εξετάσεων ανά ώρα, παρέχοντας το πρώτο αποτέλεσμα στα 18 λεπτά και ανά 15 δευτερόλεπτα τα υπόλοιπα αποτελέσματα. Επιπλέον, διαθέτει την τεχνολογία να λειτουργεί χωρίς καμία παρέμβαση από τον χειριστή (walkaway) για περίπου 3,5 ώρες το οποίο μεταφράζεται γύρω στις 840 εξετάσεις.

Ο ADVIA Centaur για την μέτρηση των δειγμάτων χρησιμοποιεί την μέθοδο της άμεσης χημειοφωταύγειας (direct chemiluminescence) με ιχνηθέτη τον εστέρα ακριδίνης ο οποίος αποδίδει άμεσο σήμα, δεν χρειάζεται ενίσχυση σήματος και

εξασφαλίζει αποδεδειγμένα υψηλή ευαισθησία (sensitivity) ανίχνευσης της τάξης του 10^{-15} moles/L. Επιπλέον στα αντιδραστήρια στερεάς φάσης χρησιμοποιούνται παραμαγνητικά σωματίδια τα οποία παρέχουν 50 φορές μεγαλύτερη δραστική επιφάνεια από αυτή των επικαλυμμένων σωληναρίων ή των σφαιριδίων. [33]



Εικόνα 9 Ο ανοσολογικός αναλυτής ADVIA Centaur XP

[\(https://www.siemens-healthineers.com/\)](https://www.siemens-healthineers.com/)

Ο ανοσολογικός αναλυτής ADVIA Centaur CP διατέθηκε στην αγορά από τον κατασκευαστικό οίκο Bayer και είναι ένας αναλυτής πάγκου μεσαίου όγκου, υψηλής απόδοσης. Αποτέλεσε το μέλλον των ανοσολογικών αναλυτών διότι έδινε την δυνατότητα στον αναλυτή να είναι πάντα σε ετοιμότητα για να διαχειρίζεται δείγματα όλο το 24ωρο χωρίς να χρειάζεται παρά μόνο την ελάχιστη ενασχόληση του χειριστή. Τα έτοιμα προς χρήση αντιδραστήρια με γραμμικό κώδικα προγραμματίζονται αυτόματα στο λογισμικό χωρίς παρέμβαση του χειριστή. Προειδοποιητικά μηνύματα ενημερώνουν τον χειριστή όταν τα αναλώσιμα ή το αντιδραστήριο μειώνονται πριν διακοπεί η επεξεργασία του δείγματος. Διαθέτει δίσκο αντιδραστηρίων 15 θέσεων και επιτρέπει την παραμονή και φύλαξη των αντιδραστηρίων επί του αναλυτή, μειώνοντας σημαντικά την απαιτούμενη προεργασία πριν την έναρξη της ρουτίνας. Ο αναλυτής αυτός για την εποχή εκείνη είχε την μεγαλύτερη πραγματική παραγωγικότητα από οποιοδήποτε άλλο μη επιδαπέδιο σύστημα, αποδίδοντας 180 αποτελέσματα ανά ώρα με πρώτο αποτέλεσμα στα 15 λεπτά και ανά 20 δευτερόλεπτα όλα τα υπόλοιπα αποτελέσματα. Ο σχεδιασμός του αναλυτή επιτρέπει στον χειριστή διάστημα

αυτονομίας (walk away) 400 εξετάσεων. Ο ADVIA Centaur CP χρησιμοποιεί την μέθοδο της άμεσης χημειοφωταύγειας (direct chemiluminescence) με ιχνηθέτη τον εστέρα ακριδίνης και εξασφάλιζε στο χρήστη αποδεδειγμένα υψηλή ευαισθησία (sensitivity) ανίχνευσης της τάξης του 10^{-16} moles/L. Επιπροσθέτως, ο αναλυτής χρησιμοποιεί ρύγχη δειγματοληψίας μιας χρήσης για την εξάλειψη των επιμολύνσεων, ώστε οι χειριστές να μπορούν να εκτελούν με απόλυτη ασφάλεια τις ορολογικές εξετάσεις, το οποίο ήταν πρωτοποριακό για εκείνη την εποχή. [33]



Εικόνα 10 Ο ανοσολογικός αναλυτής ADVIA Centaur CP

[\(https://www.siemens-healthineers.com/\)](https://www.siemens-healthineers.com/)

Το 2008 διατίθεται στην αγορά ο ανοσολογικός αναλυτής ARCHITECT i1000SR του κατασκευαστικού οίκου Abbott. Ο αναλυτής σχεδιάστηκε για εργαστήρια χαμηλότερου και μεσαίου όγκου ενώ μπορεί να ενοποιηθεί με τον βιοχημικό αναλυτή c4000. Ο ARCHITECT i1000SR αποτελεί ένα πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα ανοσοεξετάσεων, το οποίο καθιστά δυνατή την τυχαία και συνεχή προσπέλαση, την επεξεργασία των δειγμάτων κατά προτεραιότητα, καθώς και την αυτοματοποιημένη επεξεργασία επανεξέτασης. Το i1000SR επεξεργάζεται έως 100 εξετάσεις χρησιμοποιώντας την μέθοδο χημειοφωταύγειας CMIA (μικροσωματιδιακές ανοσοεξετάσεις χημειοφωταύγειας) ανά ώρα, χρησιμοποιώντας ένα πρωτόκολλο εξέτασης επειγόντων δειγμάτων ενός βήματος 11 (one-step 11). Έχει χωρητικότητα 25 σετ αντιδραστηρίων παραμένοντα στο σύστημα (100 εξετάσεων) σε περιστρεφόμενο φορέα αντιδραστηρίων ελεγχόμενης

θερμοκρασίας, ενώ παρέχει και επεξεργασία STAT (εξέταση επειγόντων δειγμάτων).
[35]



Εικόνα 11 Ο ανοσολογικός αναλυτής ARCHITECT i1000SR

(<https://www.corelaboratory.abbott/int/en/home>)

Το 2007 βγήκε στην αγορά από τον κατασκευαστικό οίκο Beckman ο ανοσολογικός αναλυτής UniCel Dxl 800 Access. Το συγκεκριμένο σύστημα χρησιμοποιείται στα νοσοκομεία και σε εργαστήρια με μεγάλο αριθμό δειγμάτων. Για τη μέτρηση των εξετάσεων χρησιμοποιεί τη μέθοδο της ενισχυμένης χημειοφωταύγειας σε συνδυασμό με τη στερεή φάση παραμαγνητικών σωματιδίων. Οι τεχνολογίες της στερεής φάσης και του εντοπισμού του σήματος μέσω αλκαλικής φωσφατάσης, επιτρέπουν την πραγματοποίηση μετρήσεων από τον αναλυτή για ένα μεγάλο εύρος ουσιών, με υψηλή ακρίβεια και ευαισθησία. Η φιλική σχεδίαση του και η ευκολία στο χειρισμό του από τον χρήστη δεν απαιτεί προσωπικό υψηλής εξειδίκευση και ταυτόχρονα οι απαιτήσεις για καθημερινή συντήρηση είναι ελάχιστες. Με αυτό τον τρόπο ελαχιστοποιείται η καθυστέρηση στην εκτέλεση των εξετάσεων και στα χειριστικά σφάλματα. Το σύστημα εκτελεί μέχρι και 400 εξετάσεις την ώρα, παρέχει την δυνατότητα συνεχούς και άμεσης φόρτωσης και τυχαίας επιλογής δείγματος αλλά και την άμεση μέτρηση επειγόντων δειγμάτων (stat) σε οποιαδήποτε φάση της λειτουργίας του. Διαθέτει αυτόματο δειγματοφορέα χωρητικότητας 120 δειγμάτων. Το ψυγείο του συστήματος περιέχει 50 συσκευασίες αντιδραστηρίων και επιτρέπει την προσαρμογή του μενού

συστήματος ώστε να ταιριάζει με τις ανάγκες δοκιμών που επιθυμεί να εκτελέσει ο χρήστης. Επιπλέον, παρέχει την δυνατότητα διεξαγωγής ως και 50 εξετάσεων ταυτόχρονα στο ίδιο δείγμα. [32]

Από το 2009 ο ανοσολογικός αναλυτής UniCel DxI 600 Access από τον κατασκευαστικό οίκο Beckman χρησιμοποιείται σε εργαστήρια μεσαίου όγκου που εκτελούν 40.000-80.000 εξετάσεις ετησίως. Το σύστημα προσφέρει παραγωγικότητα έως και 200 εξετάσεις ανά ώρα και με δυνατότητα φόρτωσης έως 60 δείγματα ταυτόχρονα. Για τη μέτρηση των εξετάσεων χρησιμοποιεί τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας. [32]



Εικόνα 12 Οι ανοσολογικοί αναλυτές UniCel DxI 600 Access και UniCel DxI 800 Access

<https://www.beckmancoulter.com/en>

Το 2009 η Roche Diagnostics παρουσίασε τον ανοσολογικό αναλυτή Roche Cardiac 200 ο οποίος χρησιμοποιείται για τη ταχεία καρδιολογική διάγνωση. Πιο συγκεκριμένα, το Roche Cardiac 200 είναι ένα ανοσολογικό σύστημα πλευρικής ροής που σχεδιάστηκε με σκοπό να παρέχει ποσοτικά αποτελέσματα δοκιμών καρδιακών δεικτών σε δείγματα πλήρους αίματος με χρόνο ανάλυσης 10 έως 19 λεπτών. Με αυτό τον τρόπο συμβάλει στην τήρηση των οδηγιών βέλτιστης πρακτικής για τις ρυθμίσεις του τμήματος επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ). Στα νοσοκομεία οι γιατροί για να διαχειριστούν ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα δεν έχουν την πολυτέλεια να περιμένουν 60 λεπτά οι οποίες διαρκούν οι παραδοσιακές μέθοδοι εξέτασης. Το σύστημα Roche Cardiac 200 έχει την δυνατότητα να επεξεργαστεί έως και 36 εξετάσεις την ώρα και επιπλέον προσφέρει ένα πλήρες μενού καρδιακών δεικτών που περιλαμβάνει Myoglobin, NT-proBNP,

CKMB και Troponin I (TnI). Ο αναλυτής χρησιμοποιεί μια εσωτερική διορθωμένη τεχνολογία μέτρησης φθορισμού παρέχοντας αξιοπιστία και ακρίβεια στον χρήστη. Επιπροσθέτως μελέτες έχουν δείξει ότι τα αποτελέσματα του αναλυτή για τη Troponin I και τη NT-proBNP είναι ισοδύναμα με τα αποτελέσματα ενός αναλυτή βασικού εργαστηρίου. [36]



Εικόνα 13 Ο ανοσολογικός αναλυτής Roche Cardiac 200

<https://www.aacc.org/science-and-research/analyzer-listing/2010/roche-cardiac-200>

Το 2010 ο αυτόματος ανοσολογικός - ορμονολογικός αναλυτής IMMULITE 2000 ΧΡi του αμερικάνικου οίκου SIEMENS εγκαταστάθηκε στα νοσοκομεία και σε πολλά κλινικά εργαστήρια. Ο συγκεκριμένος αναλυτής χρησιμοποιεί τη μέθοδο της ενισχυμένης χημειοφωταύγειας και παρέχει στο χρήστη τη δυνατότητα πραγματοποίησης 200 πραγματικών αναλύσεων την ώρα. Επιπλέον, είναι τεχνολογίας continuous random - access, δηλαδή συνεχούς φόρτωσης και τυχαίας επιλογής δείγματος, και είναι ικανός για άμεση μέτρηση επειγόντων δειγμάτων (STAT) σε οποιαδήποτε φάση της λειτουργίας του. Ο IMMULITE 2000 ΧΡi είναι κατάλληλος για εξετάσεις: ορμονών θυρεοειδούς, ορμονών γονιμότητας, καρκινικών δεικτών, προγεννητικού ελέγχου, αναιμίας, στεροειδών ορμονών και αλλεργίας.

Παρέχει στο χρήστη αυτονομία 1200 αναλύσεων και διαθέτει σύστημα γραμμογράφησης (bar-code) τόσο για τα αντιδραστήρια και τους ορούς των ασθενών, όσο και για τα controls και τους adjustors. Όλα μπορούν να τοποθετηθούν με όλους τους δυνατούς συνδυασμούς, καθιστώντας το σύστημα προσαρμόσιμο σε κάθε απαίτηση της καθημερινής ρουτίνας.

Ο αναλυτής IMMULITE 2000 XPi διαθέτει οπτικοακουστικό σύστημα προειδοποιήσεως του χειριστή σε περίπτωση ανεπαρκούς ποσότητας δείγματος, ύπαρξης πήγματος στον ορό (Clot Detection), ανεπαρκούς ποσότητας αντιδραστηρίων και λειτουργικού προβλήματος.

Ο αναλυτής IMMULITE 2000 XPi διαθέτει ειδικά διαγνωστικά προγράμματα ελέγχου της καλής λειτουργίας των επιμέρους συστημάτων του αναλυτή όπως των μηχανισμών ογκομέτρησης, της θερμοστατικής μονάδας (έλεγχος θερμοκρασίας) και του συστήματος φωτομέτρησης. Τα διαγνωστικά προγράμματα του αναλυτή προσφέρουν δυνατότητα έγκαιρου εντοπισμού, αξιολόγησης και αυτόματης διόρθωσης των προβλημάτων, με ταυτόχρονη σύντομη περιγραφή στην οθόνη και στον εκτυπωτή. Όλα τα παραπάνω καταχωρούνται αυτόματα στην μνήμη του αναλυτή. [33]



Εικόνα 14 Ο αυτόματος ανοσολογικός - ορμονολογικός αναλυτής IMMULITE 2000 XPi

[\(https://www.siemens-healthineers.com/\)](https://www.siemens-healthineers.com/)

Ο ανοσολογικός αναλυτής Cobas e 411 του κατασκευαστικού οίκου Roche αποτελεί ένα πλήρως αυτοματοποιημένο επιτραπέζιο ανοσολογικό σύστημα τυχαίας προσπέλασης. Το σύστημα μπορεί να πραγματοποιήσει 100 εξετάσεις με δυνατότητα μέτρησης ως και 18 διαφορετικών παραμέτρων ταυτόχρονα. Για τη μέτρηση των εξετάσεων χρησιμοποιεί τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECL) η οποία παρέχει ύψιστη απόδοση ανάλυσης δειγμάτων. Επιπροσθέτως, το σύστημα έχει την δυνατότητα να πραγματοποιήσει ως 86 εξετάσεις ανά ώρα και να παρέχει αποτελέσματα σε εννέα, δεκαοχτώ ή είκοσι επτά λεπτά. Τα αντιδραστήρια τοποθετούνται σε δεκαοχτώ θέσεις μέσα στο δίσκο ο οποίος έχει ελεγχόμενη

θερμοκρασία. Τα ρύγχη είναι μια χρήσεως ώστε να αποφεύγονται οι επιμολύνσεις και η αραίωση των δειγμάτων γίνεται αυτόματα. Οι εξετάσεις που πραγματοποιούνται είναι για τον υπολογισμό της φερριτίνη, για τον θυρεοειδή υπολογίζοντας τις TSH, FT3, FT4, T3, T4, Anti-Tg, Anti-TPO κλπ, ορμονολογικές εξετάσεις, για την ανίχνευση αντισωμάτων και για τον υπολογισμό καρκινικών δεικτών. [34]



Εικόνα 15 Ο ανοσολογικός αναλυτής Cobas e 411

<https://diagnostics.roche.com/global/en/home.html>

Ο ανοσολογικός αναλυτής cobas e 601 είναι ένας πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα ο οποίος χρησιμοποιεί μια κατοχυρωμένη με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας τεχνολογία ηλεκτροχημειφωταύγειας (ECL) για ανάλυση ανοσοπροσδιορισμού. Σχεδιάστηκε για ποσοτικούς και για ποιοτικούς in vitro προσδιορισμούς έχοντας ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών. Το σύστημα παρέχει υψηλή αξιοπιστία, ευαισθησία και επαναληψιμότητα χάρη στη τεχνολογία ηλεκτροχημειφωταύγειας. Έχει την δυνατότητα να εκτελεί περισσότερες από 100 αναλύσεις με απόδοση ως και 170 τεστ ανά ώρα. Οι εξετάσεις που πραγματοποιεί είναι της τροπονίνης I, της τροπονίνης T, της κρεατινοκινάσης MB, της μυσσοφαιρίνης, της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) και της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH). [34]



Εικόνα 16 Ο ανοσολογικός αναλυτής cobas e 601

<https://diagnostics.roche.com/global/en/home.html>

Το 2017 από την κατασκευαστική εταιρεία Roche διατίθεται στην αγορά ο αρθρωτός ανοσολογικός αναλυτής cobas e 801 όπου εξοπλίζει σήμερα μεγάλα νοσοκομεία και κλινικά εργαστήρια. Ο αναλυτής χαρακτηρίζεται για τον μεγάλο όγκο των ανοσολογικών εξετάσεων που μπορεί να πραγματοποιήσει, δεδομένης πλέον του αυξανόμενου φόρτου εργασίας που έχουν τα νοσοκομεία και τα μεγάλα κλινικά εργαστήρια. Για την μέτρηση των δειγμάτων χρησιμοποιεί την μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECLIA). Η ανάπτυξη της ανοσοδοκιμασίας ECLIA βασίζεται στη χρήση ενός συμπλέγματος ρουθηνίου και τριπροπυλαμίνης (TPA). Ο αναλυτής σχεδιάστηκε με σκοπό να προσφέρει τη μέγιστη ενοποίηση με ένα βιοχημικό αναλυτή εξασφαλίζοντας υψηλή απόδοση, συνεχή λειτουργία, ενώ ταυτόχρονα εξασφαλίζει την μείωση της ποσότητας των παραγόμενων αποβλήτων με αποτέλεσμα οι εξετάσεις να είναι πιο φιλικές προς το περιβάλλον.

Επιπροσθέτως, το cobas e 801 με την ενοποίηση με έναν βιοχημικό αναλυτή διπλασιάζεται η ταχύτητα διενέργειας των ανοσοχημικών εξετάσεων. Ο αναλυτής μπορεί να εκτελέσει περισσότερες από 100 ανοσολογικές εξετάσεις για ένα μεγάλο αριθμό ασθενειών. Παρέχει τη δυνατότητα συνεχούς φόρτωσης αναλωσίμων και αντιδραστηρίων και προσφέρει υψηλό χρόνο αυτόνομης λειτουργίας. Ο χρόνος διεκπεραίωσης για τα επείγοντα δείγματα και για τα δείγματα ρουτίνας είναι πολύ μικρός, με 9 λεπτά για τις επείγουσες και 18 λεπτά για τις εξετάσεις ρουτίνας. Για τις αναλύσεις απαιτούνται μικροί όγκοι δείγματος κάτι που είναι ιδιαίτερα επωφελείς σε περιπτώσεις ασθενών, όπως οι καρκινοπαθείς ασθενείς και τα νεογνά. Η υπομονάδα cobas e 801 χρησιμοποιεί τη θεμελιωμένη τεχνολογία Elecsys. Τέλος,

υπάρχει δυνατότητα τοποθέτησης τεσσάρων αναλυτών cobas e 801 στη σειρά, επιτυγχάνοντας με αυτό το τρόπο ταχύτητα έως και 1.200 εξετάσεις την ώρα και παρέχοντας 192 θέσεις αντιδραστηρίων. [34]



Εικόνα 17 Ο αρθρωτός ανοσολογικός αναλυτής cobas e 801

<https://diagnostics.roche.com/global/en/home.html>

Μέσα στο 2017 από τον κατασκευαστικό οίκο SIEMENS διατίθεται στην αγορά ο ανοσολογικός αναλυτής Atellica. Το βασικό χαρακτηριστικό του είναι η αμφίδρομη τεχνολογία μαγνητικής μεταφοράς με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας. Αυτό σημαίνει ότι είναι 10 φορές ταχύτερο από τους συμβατικούς μεταφορείς δειγμάτων. Επιπλέον, αποτελεί το νέο πρότυπο στη διαχείριση δειγμάτων διότι μπορεί να ελέγχει ανεξάρτητα κάθε δείγμα, δίνοντας προτεραιότητα στη διαχείριση των επειγόντων δειγμάτων. Με αυτό το τρόπο μειώνεται σημαντικά η επέμβαση του χειριστή και η πιθανότητα σφάλματος. Επιπροσθέτως, ο ανοσολογικός αναλυτής σχεδιάστηκε για να παρέχει συντομότερο χρόνο επεξεργασίας δείγματος και έκδοσης αποτελέσματος με μεγαλύτερη ακρίβεια. Διεκπεραιώνει έως και 440 εξετάσεις την ώρα ενώ μπορεί να επεξεργαστεί ταυτόχρονα περισσότερους από 30 διαφορετικούς φορείς δειγμάτων. Ο αναλυτής διαθέτει ένα ολοκληρωμένο μενού

170 εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων καρδιακών αναπαραγωγικών και θυρεοειδικών εξετάσεων. [33]



Εικόνα 18 Ο ανοσολογικός αναλυτής Atellica

(<https://www.siemens-healthineers.com/>)

Το 2017 διατίθεται στην αγορά από την κατασκευαστική εταιρεία Abbott ο ανοσολογικός αναλυτής ALINITY i. Το σύστημα ALINITY i χρησιμοποιεί αποδεδειγμένη τεχνολογία ανίχνευσης χημειοφωταύγειας με σχεδιασμό ανάλυσης απαλλαγμένο από παρεμβολές βιοτίνης ώστε να παρέχει μεγαλύτερη εμπιστοσύνη στα αποτελέσματα. Επεξεργάζεται έως 200 εξετάσεις ανά ώρα και έχει 150 θέσεις χωρητικότητα για τα δείγματα και 47 θέσεις για τα αντιδραστήρια. [35]



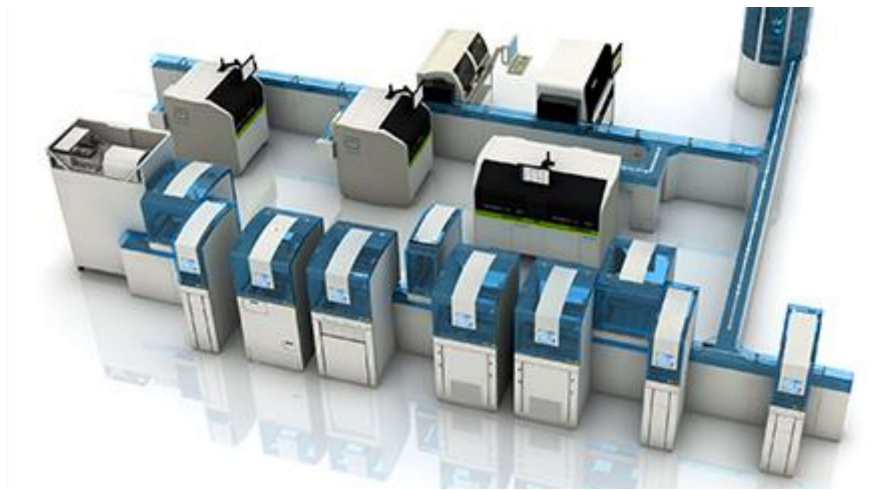
Εικόνα 19 Ο ανοσολογικός αναλυτής ALINITY i

(<https://www.corelaboratory.abbott/int/en/home>)

Η σημαντικότερη εξέλιξη των ανοσολογικών αναλυτών την δεδομένη στιγμή είναι τα Συστήματα Εργαστηριακού Αυτοματισμού ή αλλιώς Laboratory Automation Systems. Οι σύγχρονοι ανοσολογικοί αναλυτές διαθέτουν την τεχνολογία να μπορούν να ενοποιούνται όχι μόνο με άλλα ανοσολογικά συστήματα αλλά και με συστήματα όπως βιοχημικούς αναλυτές, αιματολογικούς αναλυτές, μικροβιολογικά, φυγοκέντρους κα.. Μετά την ενοποίηση τους με παραπάνω από ένα αναλυτές συγκροτούν ένα Σύστημα Εργαστηριακού Αυτοματισμού. Την δεδομένη στιγμή μεγάλοι κατασκευαστικοί οίκοι έχουν σχεδιάσει και έχουν εγκαταστήσει σε μεγάλα νοσοκομεία τέτοια συστήματα που αποτελούνται από έως και 10 υπομονάδες με σκοπό να καλύψουν όλους τους επιστημονικούς τομείς ενός σύγχρονου και οργανωμένου κέντρου (Μικροβιολογικό, Βιοχημικό, Ανοσολογικό, Ορμονολογικό, Αιματολογικό, Μοριακή Βιολογία).

Τα συστήματα αυτά ανταποκρίνονται στις αυξημένες πλέον προκλήσεις των κλινικών εργαστηρίων, τόσο σήμερα όσο και στο μέλλον. Συνδυάζουν την ευελιξία διαμόρφωσης, την επεκτασιμότητα και την προηγμένη αναλυτική απόδοση, με

αποτέλεσμα να καλύπτουν όλες τις ανάγκες του εργαστηρίου. Τα συστήματα επιπλέον μεγιστοποιούν την απόδοση του εργαστηρίου και διαχειρίζονται εύκολα και αποτελεσματικά τις αυξομειώσεις στον καθημερινό φόρτο εργασίας.



Εικόνα 20 Laboratory Automation Systems

[\(<https://www.corelaboratory.abbott/int/en/home>\)](https://www.corelaboratory.abbott/int/en/home)

Συνοψίζοντας λόγω της συνεχούς εξέλιξης των κλινικών εργαστηρίων και προκειμένου οι ανοσολογικοί αναλυτές να ανταποκριθούν στον αυξανόμενο φόρτο εργασίας σε ένα όλο και πιο απαιτητικό περιβάλλον γίνεται αντιληπτό ότι με το πέρασμα των χρόνων οι ανοσολογικοί αναλυτές εξελίσσονται προς το καλύτερο προσφέροντας υπηρεσίες υψηλής ποιότητας και πιο άμεσα και ακριβή αποτελέσματα. Παρατηρείται μεγάλη αύξηση των αριθμών των εξετάσεων ανά ώρα που μπορεί να πραγματοποιήσουν οι σύγχρονοι ανοσολογικοί αναλυτές σε σύγκριση με τα πρώτα χρόνια όπου οι ανοσολογικοί αναλυτές πραγματοποιούσαν μικρό αριθμό εξετάσεων και ο χρόνος επεξεργασίας τους ήταν μεγαλύτερος. Επιπροσθέτως, οι σύγχρονοι ανοσολογικοί αναλυτές έχουν την δυνατότητα να ενοποιούνται με βιοχημικούς αναλυτές με αποτέλεσμα να διπλασιάζεται η ταχύτητα διενέργειας ανοσοχημικών εξετάσεων και να επιτυγχάνετε η υψηλότερη απόδοση του συστήματος. Τέλος, οι ανοσολογικοί αναλυτές τελευταίας τεχνολογίας λόγω του σχεδιασμού τους και της τεχνολογίας που διαθέτουν χαρακτηρίζονται για την φιλικότητα που έχουν προς το περιβάλλον διότι κατά την διαδικασία ανάλυσης των εξετάσεων η ποσότητα των παραγόμενων αποβλήτων μειώνεται σημαντικά.

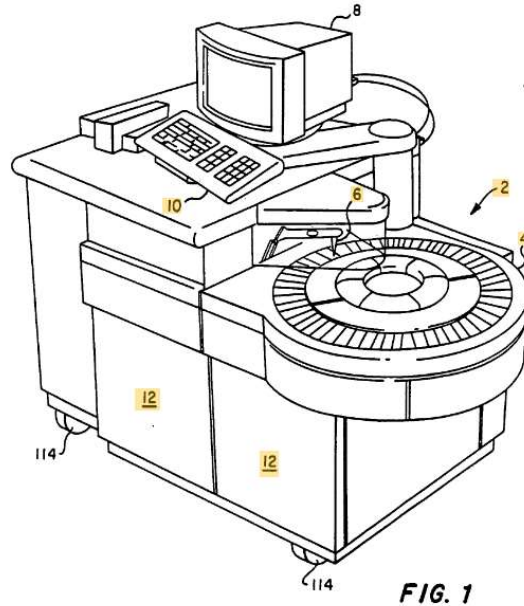
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας Ανοσολογικών Αναλυτών

- Μια μέθοδος για την ταυτόχρονη εκτέλεση ενός πλήθους αναλύσεων

(19) 	Europäisches Patentamt European Patent Office Office européen des brevets	 (11) EP 1 443 329 A2
(12)	EUROPEAN PATENT APPLICATION	
(43) Date of publication: 04.08.2004 Bulletin 2004/32	(51) Int Cl. ⁷ : G01N 35/02, G01N 33/53	
(21) Application number: 04010960.5		
(22) Date of filing: 22.09.1994		
(84) Designated Contracting States: AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL	<ul style="list-style-type: none">• Schmidt, Linda S. Mundelein IL 60060 (US)• Schrier, Paul R. Carrollton TX 75007 (US)• Smith, Jane B. Vernon Hills IL 60061 (US)• Spronk, Adrian M. Lindenhurst IL 60046 (US)• Walker, Edna S. Chicago IL 60618 (US)• Vaught, James A. Eufless TX 76039 (US)	
(30) Priority: 24.09.1993 US 126411		
(62) Document number(s) of the earlier application(s) in accordance with Art. 76 EPC: 02001046.8 / 1 205 756 94929339.3 / 0 720 747		
(71) Applicant: Abbott Laboratories Abbott Park, Illinois 60064-6008 (US)		

Η παρούσα εφεύρεση σχετίζεται με ένα αυτοματοποιημένο σύστημα ανάλυσης και μιας μεθόδου για την ανάλυση υγρών δειγμάτων. Το σύστημα είναι τυχαίας πρόσβασης και είναι ικανό να εκτελεί ταυτόχρονα πολλές αναλύσεις, ιδιαίτερα ετερογενείς και ομοιογενείς ανοσοπροσδιορισμούς. Επιπλέον, στο σύστημα μπορούν να φορτωθούν ανά πάσα στιγμή δείγματα χωρίς να επηρεαστούν οι εργασίες ανάλυσης. [16]

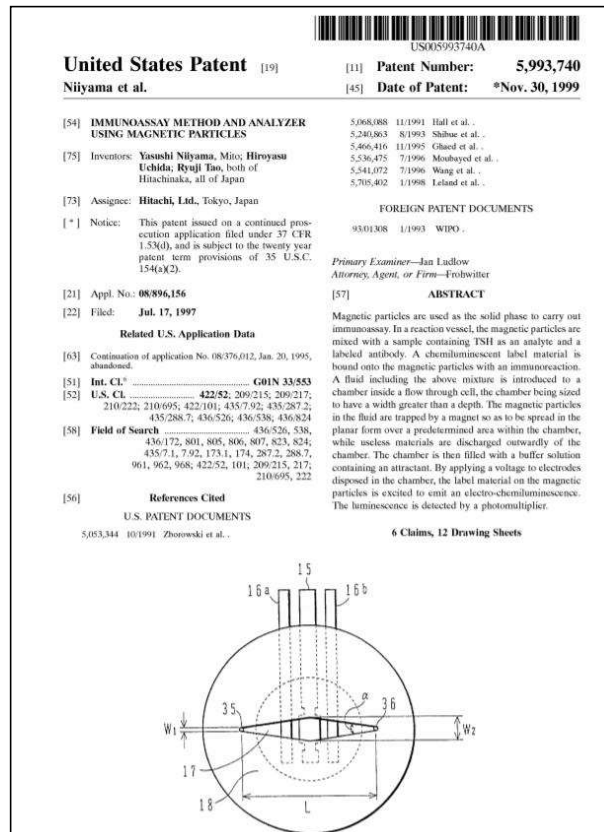
Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 έως το 2021




Εικόνα 21 Αυτοματοποιημένο σύστημα ανάλυσης

(<https://patents.google.com/patent/EP1443329A2/en?q=inassignee:%22Abbott+Laboratories%22>)

- Μέθοδος ανοσοπροσδιορισμού και αναλυτής με χρήση μαγνητικών σωματιδίων



- Αυτόματος αναλυτής ανοσοπροσδιορισμού



US005885530A

United States Patent [19] [11] **Patent Number:** **5,885,530**

Babson et al. [45] **Date of Patent:** **Mar. 23, 1999**

[54] **AUTOMATED IMMUNOASSAY ANALYZER** 4,816,418 3/1989 Mack et al. 436/518
 4,980,292 12/1990 Elbert et al. 435/289
 5,051,238 9/1991 Umetsu et al. 422/64
 5,158,895 10/1992 Ashihara et al. 436/526
 5,175,086 12/1992 Takelawa et al. 435/792
 5,178,834 1/1993 Kagayama et al. 422/05
 5,183,638 2/1993 Wakatake 422/64
 5,215,714 6/1993 Okada et al. 422/64
 5,248,056 9/1993 Shaw 220/331
 5,380,487 1/1995 Chopreana et al. 422/63
 5,542,575 8/1996 Stark et al. 220/256
 5,578,494 11/1996 Clark et al. 436/54

[75] Inventors: **Arthur L. Babson**, Chester; **Thomas Palmieri**, Paramus, both of N.J.; **Anthony P. Montalbano**, Shelter Island Heights, N.Y.; **Chris P. Montalbano**; **Greg A. Montalbano**, both of Great Neck, N.Y.; **Eric C. Fleischer**, Rockville Centre, N.Y.

[73] Assignee: **DPC Citrus, Inc.**, Randolph, N.J.

[21] Appl. No.: **113,513**

[22] Filed: **Jul. 10, 1998**

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 672,654, Jun. 28, 1996, Pat. No. 5,885,529

[51] Int. Cl.⁵ **G01N 35/02**

[52] U.S. Cl. **422/65; 422/63; 422/64; 422/67; 436/43; 436/47; 436/48; 436/49; 436/50; 436/172; 436/180**

[58] Field of Search **422/63-67, 68.1, 422/81, 100, 101, 102, 104; 636/43, 47-49, 174, 172, 180, 179**

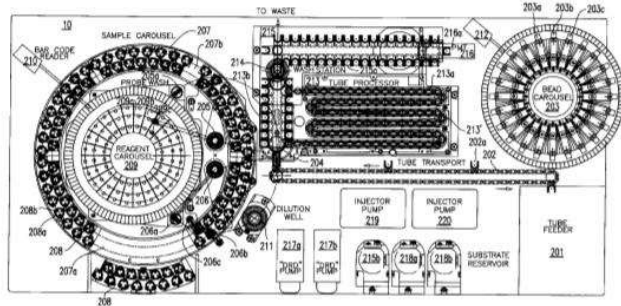
[56] **References Cited**
U.S. PATENT DOCUMENTS
 3,118,577 1/1964 Estabrook 215/315
 4,101,284 7/1978 D'Iligio et al. 23/259
 4,405,060 9/1983 Hsei 221/135
 4,415,098 11/1983 Haan 221/202
 4,492,316 1/1985 Emms 221/202
 4,706,842 11/1987 Goudagnino 221/14
 4,731,225 3/1988 Wakatake 422/65
 4,767,600 8/1988 Vicario 422/65

Primary Examiner—Long V. Le
Attorney, Agent, or Firm—Whitham, Curtis & Whitham

[57] **ABSTRACT**

An improved automated immunoassay analyzer including a high throughput automated immunoassay system which can perform high volume testing on a broad range of analytes while selecting from among a diverse set of immunoassays for any given sample. The immunoanalyzer has the capacity to perform a wide range of different types of immunoassays by facile storage and automated combination aboard the instrument among a wide variety of different types of reagents and heterogenous immunoassay beads stored on-board the instrument. The automated design allows reduced user interface (e.g., tests are performed automatically from computer input) including the ability to order, perform and reassay tests reflexively based on test results without operator intervention. Further, the inventive analyzer is not sample tube specific; that is, an instrument that can accept sample tube sizes within a broad size range. The inventive automated immunoassay analyzer also provides a re-useable sample dilution well, and a high speed bead washing station that eliminates the need for assay tubes having integral, waste fluid collection chambers.

16 Claims, 20 Drawing Sheets



Η παρούσα πατέντα αναφέρεται σ' έναν βελτιωμένο αυτόματο αναλυτή ανοσοπροσδιορισμού ο οποίος περιλαμβάνει ένα αυτοματοποιημένο σύστημα ανοσοδοκιμασίας υψηλής απόδοσης για την εκτέλεση τεστ υψηλού όγκου σε ένα ευρύ φάσμα εξετάσεων.

Ο αναλυτής έχει την ικανότητα να εκτελεί ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών τύπων ανοσοδοκιμών με εύκολη αποθήκευση και αυτοματοποιημένο συνδυασμό μιας μεγάλης ποικιλίας διαφορετικών τύπων αντιδραστηρίων και ετερογενών σφαιριδίων ανοσοδοκιμασίας τα οποία αποθηκεύονται στον αναλυτή. Ο αυτοματοποιημένος σχεδιασμός επιτρέπει μειωμένη ενασχόληση του χρήστη με το μηχάνημα, οι εξετάσεις εκτελούνται αυτόματα. Ο αυτοματοποιημένος αναλυτής ανοσοδοκιμασίας της εφεύρεσης παρέχει ένα επαναχρησιμοποιήσιμο φρεάτιο αραιώσης δείγματος και έναν υψηλής ταχύτητας σταθμό πλύσης σφαιριδίων για τη

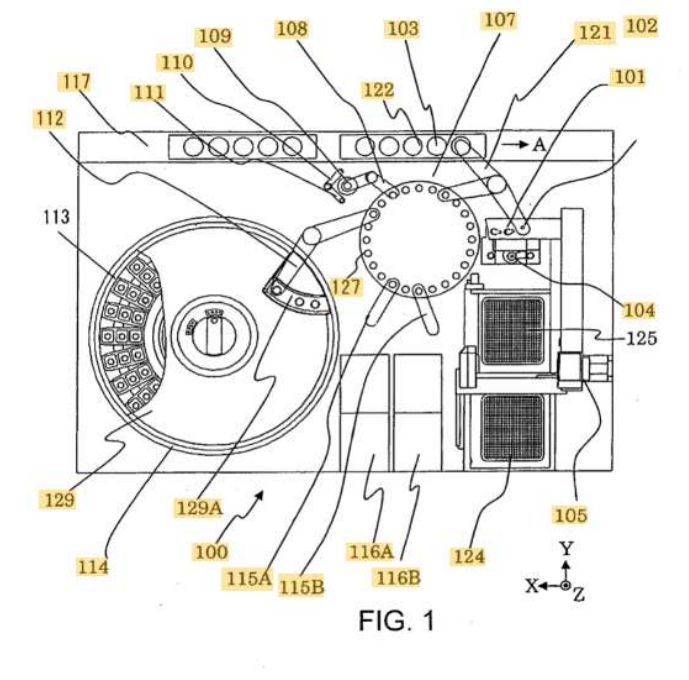
μείωση των απαιτήσεων χειρωνακτικής εργασίας και την αποφυγή της σπατάλης σωληναρίων ανάμειξης μιας χρήσης. [18]

- Αναλυτής που χρησιμοποιεί μαγνητικά σωματίδια

(19) 	
	(11) EP 2 290 365 B1
(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION	
(45) Date of publication and mention of the grant of the patent: 16.04.2014 Bulletin 2014/16	(51) Int Cl.: G01N 33/543 (2006.01) G01N 33/553 (2006.01) G01N 35/04 (2006.01)
(21) Application number: 09762488.6	(86) International application number: PCT/JP2009/060548
(22) Date of filing: 09.06.2009	(87) International publication number: WO 2009/151058 (17.12.2009 Gazette 2009/51)
(54) ANALYZER USING MAGNETIC PARTICLES MAGNETISCHE PARTIKEL VERWENDENDER ANALYSATOR ANALYSEUR UTILISANT DES PARTICULES MAGNÉTIQUES	
(84) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR	• SAKAZUME Taku Hitachinaka-shi Ibaraki 312-8504 (JP)
(30) Priority: 12.06.2008 JP 2008154398	(74) Representative: Strehl, Peter Patentanwälte Strehl Schübel-Hopf & Partner Maximilianstrasse 54 80538 München (DE)
(43) Date of publication of application: 02.03.2011 Bulletin 2011/09	

Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε αναλυτές ανοσοπροσδιορισμού που χρησιμοποιούν μαγνητικά σωματίδια ως φορέα στερεάς φάσης και σε άλλους αναλυτές που χρησιμοποιούν μαγνητικά σωματίδια, όπως έναν γενετικό αναλυτή. Πιο συγκεκριμένα, η εφεύρεση αναφέρεται σε έναν αναλυτή που χρησιμοποιεί μαγνητικά σωματίδια, με τον αναλυτή να είναι κατάλληλος για το διαχωρισμό των μαγνητικών σωματιδίων από ένα διάλυμα.

Ο αναλυτής που χρησιμοποιεί μαγνητικά σωματίδια αποτελείται από: έναν δίσκο επώασης όπου εκεί διατηρείται ένας υποδοχέας αντίδρασης ο οποίος περιέχει ένα διάλυμα αντίδρασης με μαγνητικά σωματίδια διασκορπισμένα μέσα σε αυτό. Ο δίσκος επώασης είναι προσαρμοσμένος ώστε να θερμαίνει τον υποδοχέα αντίδρασης σε μια προκαθορισμένη θερμοκρασία ενώ επιπλέον μια μονάδα ανιχνευτή, μετά την πάροδο ενός προκαθορισμένου χρόνου αντίδρασης, ανιχνεύει μια ουσία στόχο δεσμευμένη στα μαγνητικά σωματίδια. [19]

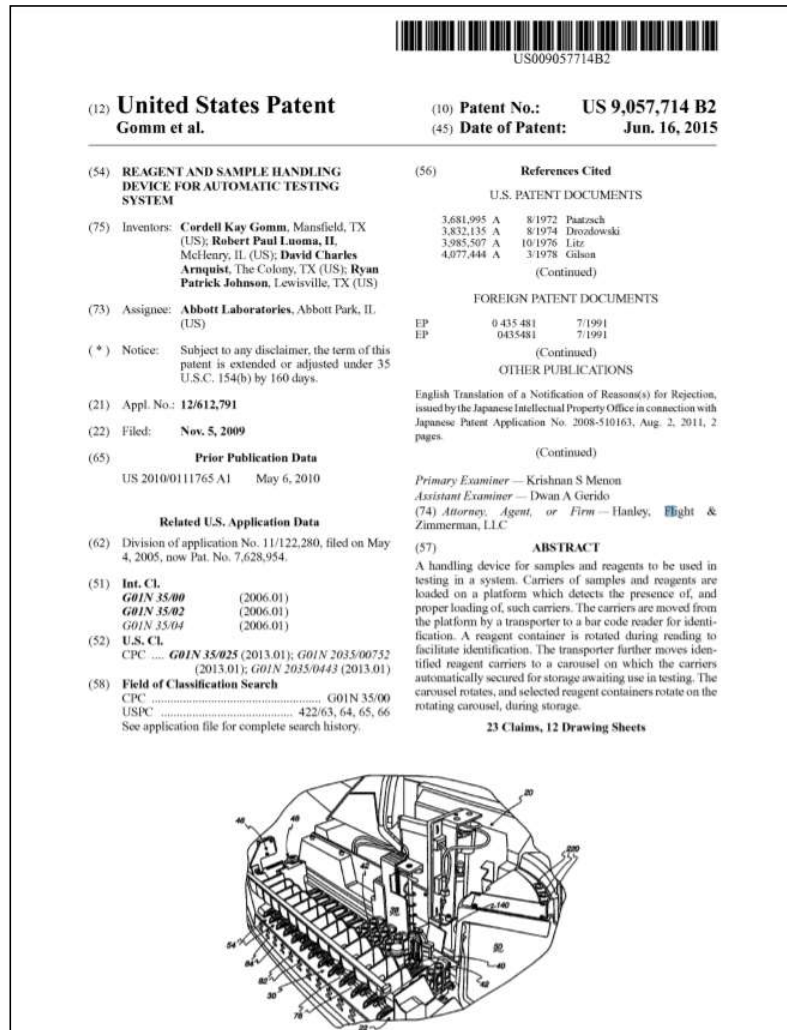


Εικόνα 23 Μπλοκ διάγραμμα συστήματος που δείχνει μια συνολική διαμόρφωση ενός αναλυτή που χρησιμοποιεί μαγνητικά σωματίδια

<https://patents.google.com/patent/EP2290365B1/en?q=~patent%2fUS2014029070>

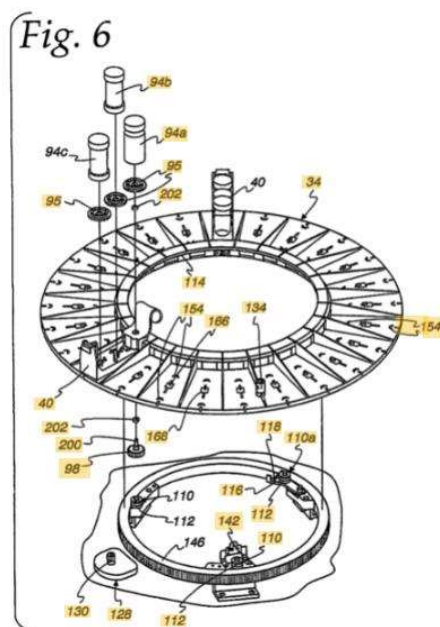
6A1)

- Συσκευή χειρισμού αντιδραστηρίων και δειγμάτων για σύστημα αυτόματου ελέγχου



Η παρούσα πατέντα σχετίζεται με μια συσκευή χειρισμού δειγμάτων και αντιδραστηρίων η οποία χρησιμοποιήθηκε για αναλύσεις σε ένα σύστημα ανοσολογίας. Οι φορείς δειγμάτων και αντιδραστηρίων φορτώνονται σε μια πλατφόρμα που ανιχνεύει την παρουσία και τη σωστή φόρτωσή τους. Οι μεταφορείς μετακινούνται από την πλατφόρμα από έναν μεταφορέα σε έναν αναγνώστη γραμμωτού κώδικα (bar code reader) για αναγνώριση. Ένα δοχείο αντιδραστηρίου περιστρέφεται κατά την ανάγνωση για να διευκολυνθεί η αναγνώριση. Μετά την αναγνώριση ο μεταφορέας μετακινεί τα αντιδραστήρια σε

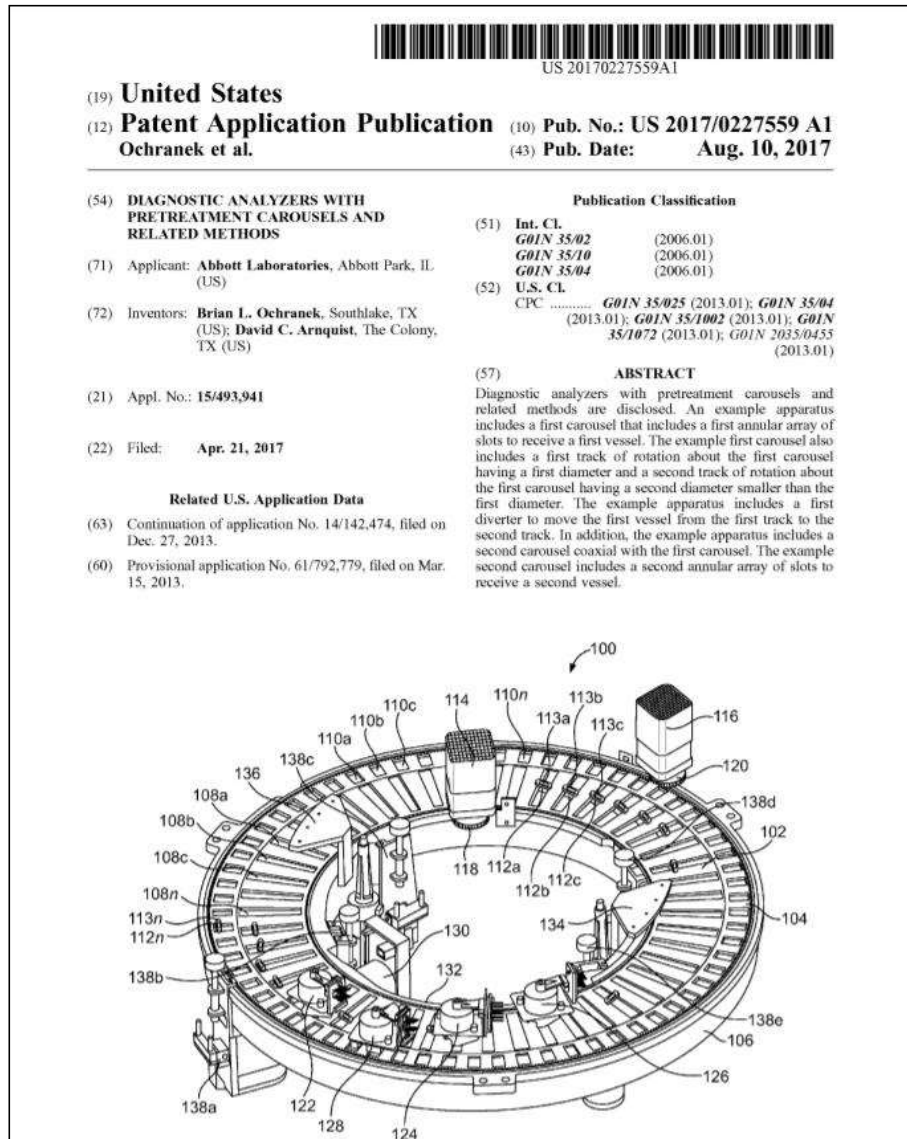
ένα δίσκο στο οποίο τα αντιδραστήρια αποθηκεύονται και βρίσκονται σε αναμονή χρήσης. [20]



Εικόνα 24 Όψη του δίσκου αντιδραστηρίων

<https://patents.google.com/patent/US9057714B2/en?q=~patent%2fUS20170227559A1>

- Διαγνωστικοί αναλυτές με δίσκο προ επεξεργασίας και σχετικές μεθόδους



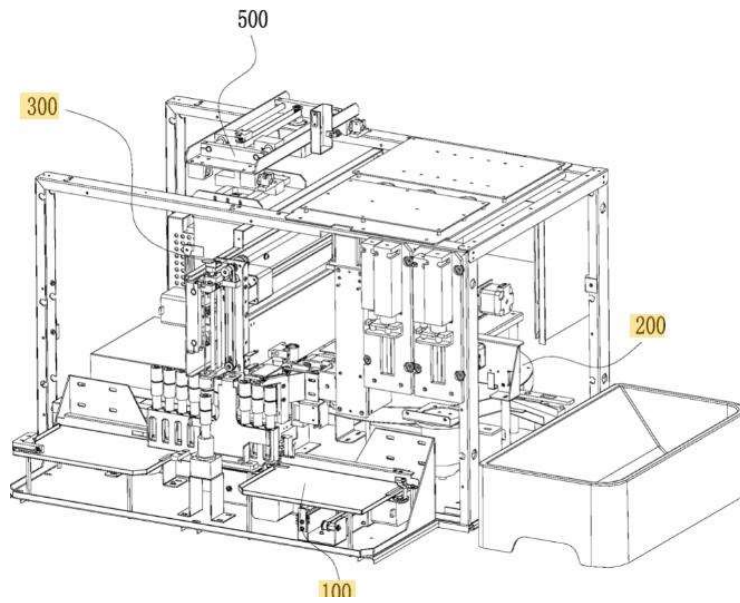
Η παρούσα πατέντα σχετίζεται με αυτόματους διαγνωστικούς αναλυτές με δίσκο προ επεξεργασίας και σχετικές μεθόδους. Οι αυτόματοι διαγνωστικοί αναλυτές χρησιμοποιούν πολλαπλούς δίσκους και μηχανισμούς πιπέτας για αυτόματη αναρρόφηση και διανομή υγρού σε διαφορετικές περιοχές του αναλυτή για την εκτέλεση διαδικασιών διαγνωστικής ανάλυσης. Μερικοί γνωστοί αναλυτές περιλαμβάνουν δίσκους κυβετών και διάφορες μονάδες που εκτελούν διαφορετικές λειτουργίες στις κυβέτες καθώς ο δίσκος περιστρέφεται. Οι διαγνωστικοί αναλυτές εκτελούν διάφορες διαγνωστικές εξετάσεις ανάλογα με τον τύπο του δείγματος ή/και τον επιθυμητό τύπο εξέτασης και οι οποίες μπορεί να

περιλαμβάνουν διαφορετικό χρόνο για επώαση, ανάμειξη, ανάγνωση και άλλα στάδια ανάλυσης. [21]

- Αυτόματος αναλυτής ποσοτικής ανοσοδοκιμασίας φθορισμού

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请	
(19) 世界知识产权组织 国际局	(10) 国际公布号 WO 2017/128806 A 1
(43) 国际公布日 2017年8月3日 (03.08.2017)	W I P O P C T
(51) 国际分类号 : G01N 35/02 (2006.01)	
(21) 国际申请号 : PCT/CN2016/105090	
(22) 国际申请日 : 2016年11月8日 (08.11.2016)	
(25) 申 报 语 言 : 中文	
(26) 公布语言 : 中文	
(30) 优先权 : 2016 10057278. 1 2016 年 1 月 27 日 (27.01.2016) CN	
(71) 申请人 : 广州万孚生物技术股份有限公司 (GUANGZHOU WONDFO BIOTECH CO., LTD.) [CN/CN]: 中国广东省广州市萝岗区科学城荔枝山路8号 ,Guangdong 510663 (CN)。	
(72) 发明人: 姚福立 (YAO, Fuli); 中国广东省广州市萝岗区科学城荔枝山路8号 ,Guangdong 510663 (CN)。 唐灿 (TANG, Can); 中国广东省广州市萝岗区科学城荔枝山路8号 ,Guangdong 510663 (CN)。 罗宏 (LUO, Hong); 中国广东省广州市萝岗区科学城荔枝山路8号 ,Guangdong 510663 (CN)。 王继华 (WANG, Jihua); 中国广东省广州市萝岗区科学城荔枝山路8号 ,Guangdong 510663 (CN)。	
(74) 代理人 : 广州华进联合专利商标代理有限公司 (ADVANCE CHINA I P LAW OFFICE); 中国广东省广州市天河区花城大道85号3901房 ,Guangdong 510623 (CN)。	
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。	
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。	

Η παρούσα πατέντα αναφέρεται σ' έναν αυτόματο αναλυτή ποσοτικής ανοσοδοκιμασίας φθορισμού και σε μια μέθοδος που εμπίπτει στο πεδίο της τεχνολογίας ανίχνευσης. Ο αυτόματος αναλυτής περιλαμβάνει μια συσκευή τροφοδοσίας, μια συσκευή επώασης, μια συσκευή δειγματοληψίας, μια συσκευή λήψης δεδομένων, μια συσκευή κάρτας αντιδραστηρίου και μια μονάδα ελέγχου συστήματος. Όλα τα στοιχεία συνεργάζονται μεταξύ τους μέσω των συσκευών που περιγράφονται παραπάνω και οι ενότητες συνδυάζονται οργανικά μεταξύ τους, επιτυγχάνοντας τον σκοπό της αυτόματης ποσοτικής ανοσοδοκιμασίας. [22]



Εικόνα 25 Αυτόματος αναλυτής ποσοτικής ανοσοδοκιμασίας φθορισμού

<https://patents.google.com/patent/WO2017128806A1/en?q=IMMUNOASSAY+ANALYZER>

- Αυτοματοποιημένο σύστημα ανοσοπροσδιορισμού για τη διενέργεια διαγνωστικών αναλύσεων για αλλεργίες και αυτοάνοσα νοσήματα

(19) 中华人民共和国国家知识产权局		
	(12) 发明专利	
		(10) 授权公告号 CN 107817232 B (45) 授权公告日 2021.08.17
(21) 申请号 201711006475.1	G01N 21/76 (2006.01)	(续)
(22) 申请日 2014.03.17	(56) 对比文件	
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 107817232 A	US 2012135540 A1, 2012.05.31 CN 101514991 A, 2009.08.26 US 2011151582 A1, 2011.06.23 CN 101545913 A, 2009.09.30	
(43) 申请公布日 2018.03.20	US 2012071639 A1, 2012.03.22	
(30) 优先权数据 61/791,295 2013.03.15 US 61/791,879 2013.03.15 US	郑晓冬 等. 食品中农药残留免疫检测技术的研究进展.《中国食品学报》.2004,第02卷	
(62) 分案原申请数据 201480015969.4 2014.03.17	Marta Sanchez-Carbayo. Antibody arrays: technical considerations and clinical applications in cancer.《Clinical Chemistry》.2006,第52卷(第9期),	
(73) 专利权人 Hycor生物医学有限责任公司 地址 美国特拉华州	Mirian Hervas 等. Integrated electrokinetic magnetic bead-based electrochemical immunoassay on microfluidic chips for reliable control of permitted levels of zearalenone in infant foods.《Analyst》.2011,第136卷	
(72) 发明人 马克·戴维·范·克利夫 维多利亚·宏义·罗 (续)		
(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理 有限责任公司 11258 代理人 肖善强		

Η παρούσα εφεύρεση σχετίζεται με ένα αυτοματοποιημένο σύστημα ανοσοδοκιμασίας με σκοπό τη διεξαγωγή διαγνωστικών εξετάσεων για αλλεργίες και αυτοάνοσες ασθένειες. Η ποσοτική μέθοδο για την εκτέλεση αυτοματοποιημένων διαγνωστικών μετρήσεων περιλαμβάνει την επώαση του αντιδραστηρίου με ένα επικαλυμμένο με στρεπταβιδίνη μέσο ώστε να σχηματιστεί ένα σύμπλοκο στερεάς φάσης, στη συνέχεια το πλύσιμο του συμπλόκου στερεάς φάσης για την απομάκρυνση του μη δεσμευμένου αντιδραστηρίου, την επώαση του συμπλόκου στερεάς φάσης με το δείγμα ορού ώστε να σχηματιστεί ένα ανοσοσύμπλεγμα και το πλύσιμο των ανοσοσυμπλεγμάτων για την απομάκρυνση τυχόν μη δεσμευμένου δείγματος. Έπειτα, πραγματοποιείται η επώαση του ανοσοσυμπλέγματος με ένα συζυγές για τη δημιουργία ενός ανοσοσυζευγμένου συμπλέγματος, το πλύσιμο του συμπλέγματος ανοσοσυζυγούς για την απομάκρυνση τυχόν μη δεσμευμένου συζυγούς και την εισαγωγή ενός υποστρώματος ικανού να παράγει μια μετρήσιμη αντίδραση. Τέλος, πραγματοποιείται η βαθμονόμηση της αντίδρασης που παράγεται από την εισαγωγή του υποστρώματος. [23]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - Αναλυτής Architect i2000SR

Ο αναλυτής Architect i2000SR αποτελεί ένα πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα ανοσοεξετάσεων με το οποίο καθίσταται δυνατή η τυχαία και συνεχή προσπέλαση δειγμάτων, η επεξεργασία κατά προτεραιότητα και η αυτόματη επανεξέταση αυτών. Έχει την δυνατότητα να συνδεθεί με μια επιπλέον μονάδα επεξεργασίας i2000SR χρησιμοποιώντας κοινό ρομποτικό χειριστή δειγμάτων (RSH) δημιουργώντας έτσι έναν ενιαίο σταθμό εργασίας τον Architect i4000SR. Επίσης υπάρχει η δυνατότητα σύνδεσης με μία μονάδα επεξεργασίας c System δημιουργώντας ένα πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα βιοχημικών και ανοσολογικών εξετάσεων (ci8200, ci16200).[26]

Τα κύρια τμήματα ενός αναλυτή Architect i2000SR είναι:

1. Μονάδα επεξεργασίας i2000SR (Processing Module i2000SR)
2. Ρομποτικό σύστημα διαχείρισης δειγμάτων RSH (Robotic Sample Handler)
3. Κέντρο ελέγχου συστήματος SCC (System Control Center)



Εικόνα 26 Κύρια τμήματα Architect i2000SR Πηγή: Architect i Operation manual

5.1 Μονάδα επεξεργασίας i2000SR

Η μονάδα επεξεργασίας του αναλυτή Architect i2000SR αποτελείται από τα παρακάτω μέρη:

- Τροφοδοτικά Power Supply
- Ηλεκτρονικό σύστημα Card Cage

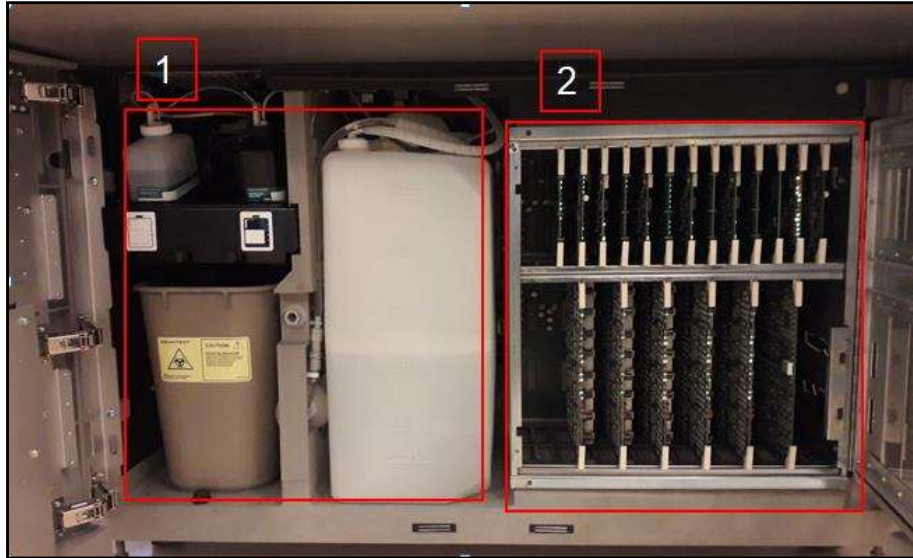
- Υδραυλικό σύστημα και σύστημα κενού Fluidics and Vacuum System
- Κανάλι επεξεργασίας Process Path, Σύστημα φόρτωσης κυβετών Reaction Vessel (RV) Loader, Μηχανισμοί αναρρόφησης δείγματος/αντιδραστηρίων Pipettors, Μηχανισμοί συριγγών Syringes
- Οπτικό σύστημα CMIA Optics
- Μονάδα αντιδραστηρίων Reagent Management

5.1.1 Τροφοδοτικά και Ηλεκτρονικό σύστημα

Το **σύστημα τροφοδοσίας τάσης** του αναλυτή αποτελείται από την AC μονάδα, που παρέχει 220VAC στο ψυγείο αντιδραστηρίων, στην αντλία κενού και 27VAC στην πλακέτα επαγωγικής θέρμανσης και την DC μονάδα που παρέχει στο σύστημα πέντε διαφορετικά επίπεδα τάσης DC (5VDC,+12VDC,-12 VDC, 24VDC,36VDC).

Το **ηλεκτρονικό σύστημα** αποτελείται από:

- 2 x Controller Boards, λειτουργούν ως CPU μια για το processing module και μια για τον RSH
- CMIA Optics, ελέγχει το CMIA Reader, ενισχύει και μετατρέπει τα σήματα εξόδου σε ψηφιακά σήματα
- 4 x Indexer Boards, ελέγχουν την θέση των μοτέρ και τους αισθητήρες
- 4 x Liquid Level Sense(LLS), ρυθμίζουν την συχνότητα εκπομπής για κάθε ρύγχος (Sample,STAT,R1,R2), επικοινωνούν με τις κεραίες antenna και ελέγχουν τις λειτουργίες ανίχνευσης στάθμης υγρού και πίεσης στα ρύγγη
- Temperature Controller, ελέγχει τις θερμοκρασίες του συστήματος, λαμβάνει και επεξεργάζεται τα σήματα από τους αισθητήρες θερμοκρασίας (thermistors)
- 5 x Motor Driver Boards, ενεργοποιούν / οδηγούν τα μοτέρ του αναλυτή χρησιμοποιώντας 36VDC
- DC Driver I/O, παρέχει 36VDC σε ηλεκτρομαγνητικές βαλβίδες, εκτροπείς, βαλβίδες και αναδευτήρες(solenoids, diverters, valves, and vortexers)

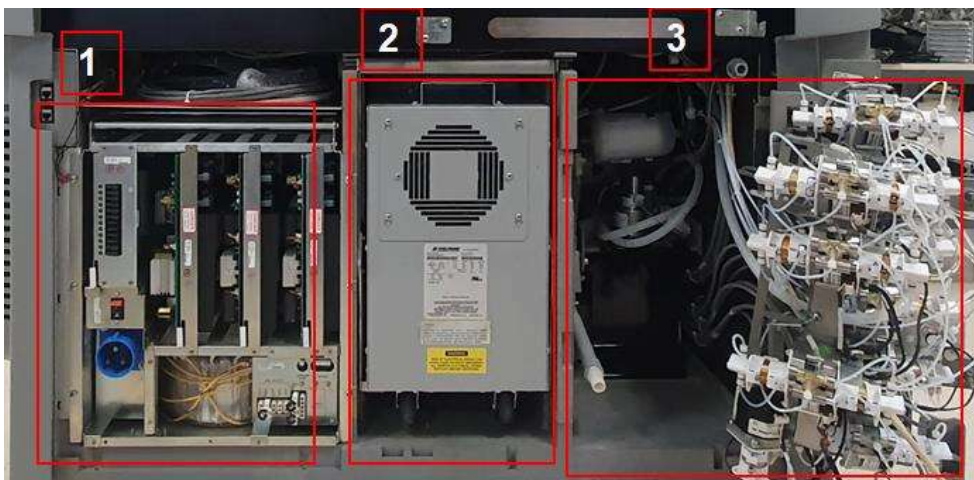


Εικόνα 27 1.Χώρος αποθήκευσης διαλυμάτων Pre-trigger/Trigger, Wash buffer και στερεών αποβλήτων 2.Ηλεκτρονικό σύστημα Card cage

5.1.2 Υδραυλικό σύστημα και σύστημα κενού

Το υδραυλικό σύστημα αποτελείται από το σύστημα μεταφοράς του ρυθμιστικού διαλύματος πλύσης wash buffer και το σύστημα μεταφοράς διαλυμάτων αρχικής φωτοενεργοποίησης/ φωτοενεργοποίησης Pre-trigger/Trigger. Το σύστημα wash buffer αποτελείται από: τις αντλίες Buffer Pumps που είναι υπεύθυνες για την μεταφορά του ρυθμιστικού διαλύματος πλύσης στα ρύγχη μέσω των συριγγών του συστήματος, τις αντλίες Wash Zone (WZ) Pumps που μεταφέρουν το ρυθμιστικό διάλυμα στους σταθμούς πλύσης wash zone manifolds (WZ1,WZ2), το δοχείο του wash buffer, τον αισθητήρα ανίχνευσης στάθμης Wash Buffer Level Sensor, την αντλία μεταφοράς και το φίλτρο wash buffer.

Το σύστημα μεταφοράς διαλυμάτων Pre-trigger/Trigger αποτελείται από τις αντλίες Pre-trigger/Trigger pumps, την ζώνη έγχυσης Pre-trigger/Trigger manifold, και τους αισθητήρες ανίχνευσης στάθμης T/PT Level Sensor.



Εικόνα 28 1.Τροφοδοτικά 2. Σύστημα ψύξης αντιδραστηρίων 3.Υδραυλικό σύστημα και σύστημα κενού

Το σύστημα κενού και αποβλήτων αποτελείται από :από την αντλία κενού (Vacuum Pump), το φίλτρο κενού (Vacuum Filter), τα δύο δοχεία κενού (Vacuum Vessel Assembly) ένα για κάθε σημείο πλύσης (wash zone manifolds), τον συσσωρευτή κενού(Vacuum Accumulator) και τα τέσσερα σημεία πλύσης των ρυγχών (Wash Cups Manifold).



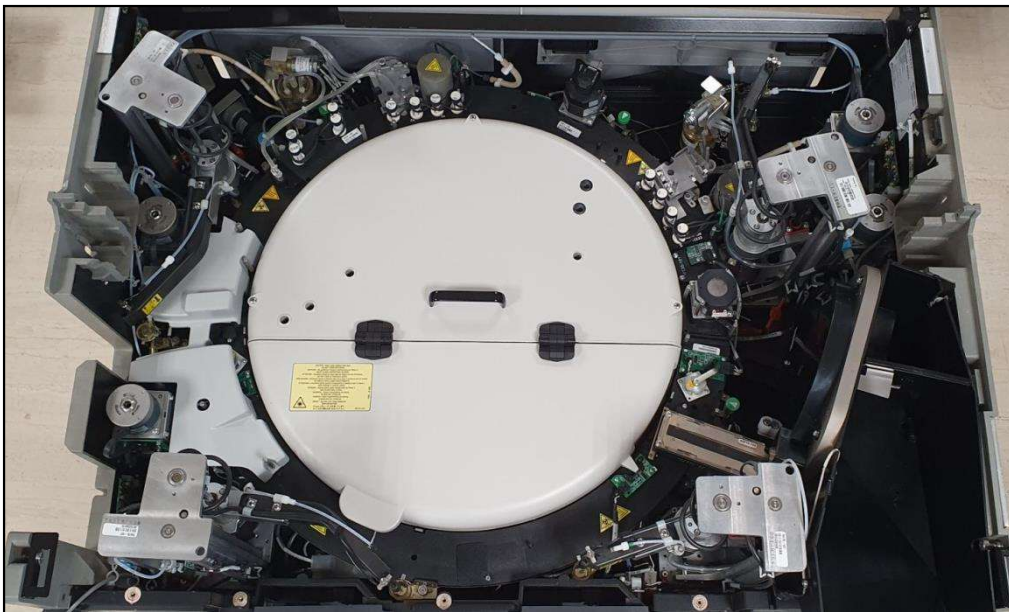
Εικόνα 29 Σύστημα κενού

5.1.3 Κανάλι επεξεργασίας

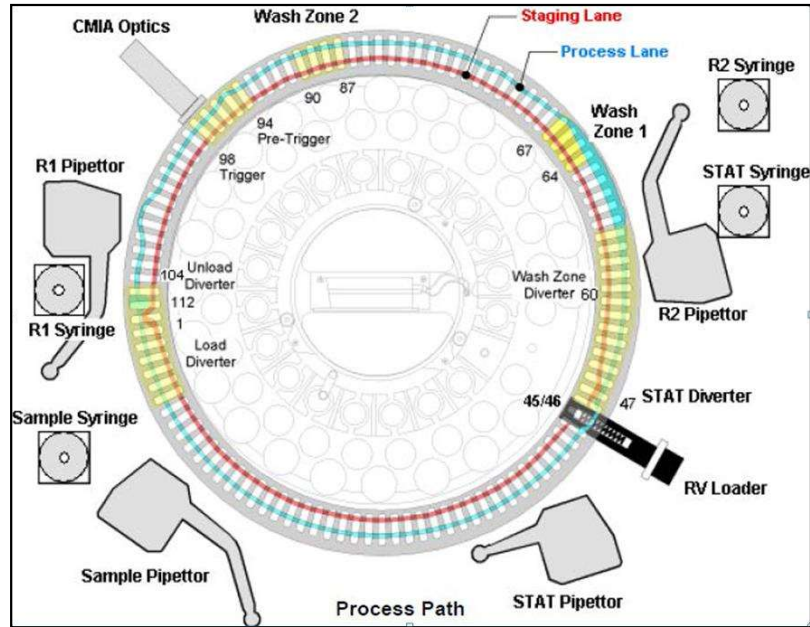
Η επεξεργασία του δείγματος λαμβάνει χώρα στο process path, μια κυκλική διαδρομή που παρέχει κατάλληλη θερμοκρασία επώασης, σημεία διανομής και αναρρόφησης και σημεία πλύσης. Κάθε 18 δευτερόλεπτα προωθείται μια κυβέττα σε καθορισμένη θέση και ακολουθεί συγκεκριμένη διαδρομή, η οποία εξαρτάται

από το πρωτόκολλο της κάθε εξέτασης. Τα παρακάτω εξαρτήματα είναι τοποθετημένα στο process path και συμμετέχουν στην μεταφορά και επεξεργασία του δείγματος έως και την τελική μέτρηση CMIA

- Σύστημα φόρτωσης κυβετών - RV loader,
- Μηχανισμοί αναρρόφησης δείγματος/αντιδραστηρίων - Pipettors, Syringes
- Αναδευτήρες - Vortexers,
- Σταθμοί πλύσης - Wash zones,
- Εκτροπείς κυβετών – Diverters,
- Ζώνη έγχυσης διαλυμάτων - Pre-Trigger/Trigger manifold,
- Συσκευή εκφόρτωσης κυβετών - RV unloader,
- Βραχίονας απόρριψης υγρών αποβλήτων - Waste arm
- Μοτέρ της μονάδας - Process path motor



Εικόνα 30 Εξαρτήματα της μονάδας επεξεργασίας



Εικόνα 31 Processing Module Block Diagram

5.1.4 Οπτικό σύστημα CMIA

Ο αναλυτής χρησιμοποιεί την μέθοδο της μικροσωματιδιακής χημειοφωταύγειας (CMIA) και αποτελείται από τρεις μονάδες: μετρητής συστήματος οπτικών CMIA reader είναι ένα επιμέρους σύστημα που περιλαμβάνει τον PMT (σωλήνα φωτοπολλαπλασιαστή) και τη συσκευή μέτρησης του συστήματος οπτικών, το φωτοφράκτη shutter assembly και τον μαγνήτη reader magnet assembly.

Μια αντίδραση χημειοφωταύγειας λαμβάνει χώρα μέσω της χρήσης παραμαγνητικών μικροσωματιδίων επικαλυμμένων με ένα μόριο δέσμησης, σύζευγμα επισημασμένο με ακριδίνη και διαλύματα Pre-Trigger και Trigger. Η αντίδραση χημειοφωταύγειας συμβαίνει όταν διανέμεται διάλυμα trigger στην κυβέττα. Το CMIA reader μετρά το εκπεμπόμενο φως σε σχετικές μονάδες φωτός (RLU). Η κεντρική μονάδα επεξεργασίας (CPU) επεξεργάζεται τα δεδομένα από τον CMIA reader και μετατρέπει τις μονάδες RLU σε αποτέλεσμα.[26]

5.1.5 Μονάδα αντιδραστηρίων

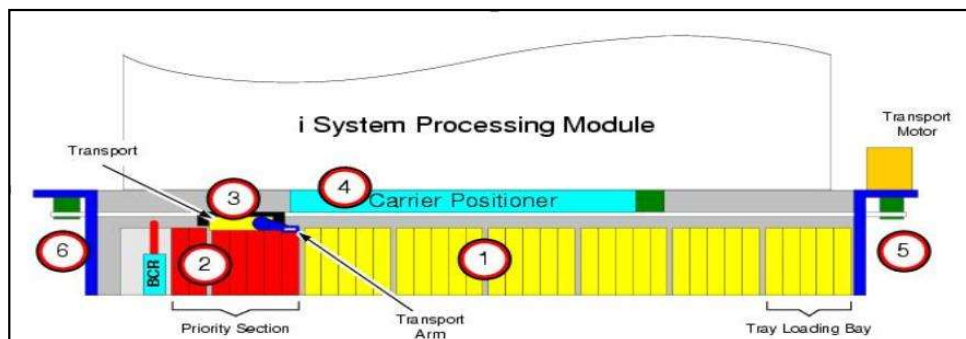
Η μονάδα επεξεργασίας παρέχει ενσωματωμένη αποθήκευση για έως και 75 μπουκάλια αντιδραστηρίων. Η μονάδα αντιδραστηρίων αποτελείται από δύο κυκλικούς περιστρεφόμενους δίσκους τον εξωτερικό και τον εσωτερικό. Ο εξωτερικός δίσκος αποτελείται από δύο δακτυλίους τον εξωτερικό και τον μεσαίο. Όλες οι θέσεις στον μεσαίο δακτύλιο μπορούν να περιστραφούν παρέχοντας

ανάδευση στα αντιδραστήρια. Ένα αυτόνομο σύστημα ψύξης παρέχει έλεγχο θερμοκρασίας στην περιοχή των αντιδραστηρίων το οποίο εξασφαλίζει την σταθερότητα τους. Η θερμοκρασία στο ψυγείο αντιδραστηρίων ελέγχεται μέσω ενός αισθητήρα τοποθετημένου στο κέντρο του ψυγείου. Μια συσκευή ανάγνωσης γραμμικού κώδικα είναι τοποθετημένη στο κέντρο του ψυγείου για την αναγνώριση των αντιδραστηρίων.

5.2 Ρομποτικό σύστημα διαχείρισης δειγμάτων RSH

Το ρομποτικό σύστημα διαχείρισης δειγμάτων RSH είναι μια μονάδα μεταφοράς δειγματοφορέων (carriers) η οποία μεταφέρει τα δείγματα στην μονάδα επεξεργασίας για ανάλυση και επανεξέταση. Αποτελείται από τα παρακάτω μέρη:

1. Tray Loading Bays - Χώρος φόρτωσης δειγμάτων συνήθους εξέτασης
2. Priority sections - Χώρος φόρτωσης δειγμάτων προτεραιότητας, φέρει δειγματοφορείς και τοποθετεί τα δείγματα σε θέση για επεξεργασία κατά προτεραιότητα.
3. Carrier Transport - Μηχανισμός μεταφοράς φορέων πρόκειται για έναν μηχανισμό που τοποθετεί τους δειγματοφορείς στην κατάλληλη θέση αναρρόφησης δείγματος στη μονάδα επεξεργασίας.
4. Carrier Positioner - Μηχανισμός τοποθέτησης φορέων, τοποθετεί τους φορείς για αναρρόφηση δείγματος.
5. Transport Motor Assy - Μοτέρ κίνησης
6. Sample Barcode Reader - Συσκευή ανάγνωσης γραμμοκώδικα RSH, διαβάζει τον κωδικό του δείγματος και του δειγματοφορέα.



Εικόνα 32 Robotic Sample Handler Block Diagram

5.3 Κέντρο ελέγχου συστήματος (SCC)

Το Κέντρο Ελέγχου Συστήματος (SCC) είναι ένα σύστημα υπολογιστή μέσω του οποίου ο χειριστής μπορεί να κάνει τις παρακάτω εργασίες:

- Διαμόρφωση συστήματος
- Προγραμματισμός δειγμάτων ασθενών, βαθμονομητών (calibrators), πρότυπων ορών ελέγχου (controls)
- Έλεγχος της μονάδας επεξεργασίας και του ρομποτικού χειριστή δειγμάτων
- Εκτέλεση διαδικασιών διαγνωστικού ελέγχου και συντήρησης στο σύστημα
- Λήψη εντολών εξέτασης από κεντρικό υπολογιστή μέσω Εργαστηριακού Συστήματος Πληροφοριών (LIS)
- Αποστολή των αποτελεσμάτων των εξετάσεων σε κεντρικό υπολογιστή μέσω Εργαστηριακού Συστήματος Πληροφοριών (LIS)

Ένα σύστημα υπολογιστή αποτελείται από τα παρακάτω μέρη:

- CPU Assembly - κεντρική μονάδα επεξεργασίας
- Touch screen Interface Monitor – οθόνη αφής
- Keyboard and mouse – πληκτρολόγιο, ποντίκι
- Printer – εκτυπωτής
- Ethernet network hub - Διανομέας δικτύου
- Hard drive – σκληρός δίσκος
- CD/DVD
- Network card – κάρτα δικτύου
- Power supply - τροφοδοτικό
- Modem για την σύνδεση στο διαδίκτυο με σκοπό την απομακρυσμένη πρόσβαση[26]

5.4 Τεχνολογία CMIA και αλληλουχία αντίδρασης

Η χημειοφωταύγεια είναι μια χημική αντίδραση που εκλύει ενέργεια υπό τη μορφή φωτός. Το φως που παράγεται από την αντίδραση αντιστοιχεί στην ποσότητα της προσδιοριζόμενης ουσίας σε ένα δείγμα όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την τεχνολογία του ανοσοπροσδιορισμού.

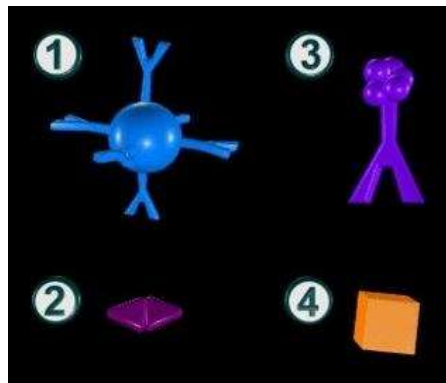
Η τεχνολογία του i System, γνωστή ως τεχνολογία Chemiflex, παρέχει μια σειρά πρωτοκόλλων ή μεθόδων επεξεργασίας εξέτασης. Ανάλογα με τον τύπο του πρωτοκόλλου, τα βήματα επεξεργασίας εξέτασης διεξάγονται σε διαφορετικές θέσεις στο process path (κανάλι επεξεργασίας).

Η τεχνολογία CMIA (μικροσωματιδιακή ανοσοεξέταση χημειοφωταύγειας) είναι μία τεχνολογία που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ύπαρξης αντιγόνων, αντισωμάτων και προσδιοριζόμενων ουσιών στα δείγματα.

Τα αντιδραστήρια που απαιτούνται για την τεχνολογία CMIA περιλαμβάνουν:

- Παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με μόριο δέσμησης (αντιγόνο, αντίσωμα ή ιικό σωματίδιο) ειδικά για την προς μέτρηση προσδιοριζόμενη ουσία
- Συνδεδετικό διάλυμα με σήμανση ακριδίνης
- Διάλυμα αρχικής φωτοενεργοποίησης και διάλυμα φωτοενεργοποίησης (Pre-Trigger, Trigger)

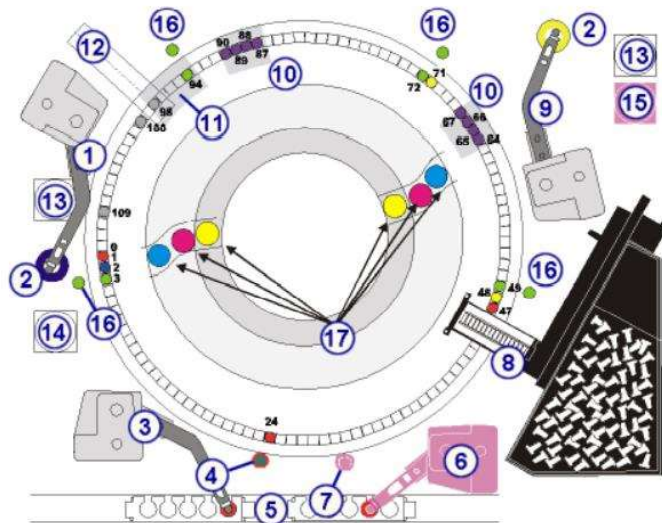
Τα παρακάτω σύμβολα χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση αυτών των αντιδρώντων.



Εικόνα 33 Απεικονιστικά σύμβολα 1. Μικροσωματίδιο επικαλυμμένα με μόριο δέσμησης 2.Προς μέτρηση προσδιοριζόμενη ουσία 3. Διάλυμα με σήμανση ακριδίνης 4. Μη μετρούμενη ουσία δείγματος

Μεταξύ της αναρρόφησης δείγματος και της τελικής ανάγνωσης μεσολαβούν αρκετές διαφορετικές λειτουργίες επεξεργασίας εξέτασης. Η κίνηση του καναλιού επεξεργασίας, ο χρόνος που απαιτείται για αυτές τις κινήσεις και η θέση των εξαρτημάτων καθιστούν δυνατή τη διεξαγωγή κάθε λειτουργίας σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή και θέση. Η παρακάτω εικόνα απεικονίζει τα εξαρτήματα που

περιβάλλουν το κανάλι επεξεργασίας και τα οποία χρησιμοποιούνται για τις μετρήσεις εξέτασης.



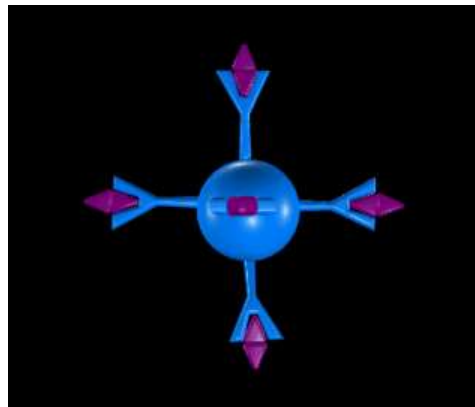
Εικόνα 34 Εξαρτήματα αλληλουχίας εξετάσεων i2000/i2000SR

1. Μηχανισμός αναρρόφησης αντιδραστηρίων-ρύγχος αντιδραστηρίου R1 (R1 Pipettor)
2. Σταθμός πλύσης ρύγχους αντιδραστηρίων R1W, R2W(R1 Wash cup, R2 Wash cup)
3. Μηχανισμός αναρρόφησης δείγματος -ρύγχος δείγματος S (Sample Pipettor)
4. Σταθμός πλύσης ρύγχους δείγματος SW(Sample Wash cup)
5. Δειγματοφορέας (Carrier Positioner)
6. Μηχανισμός αναρρόφησης δείγματος ST (STAT Pipettor)
7. Σταθμός πλύσης ρύγχους δείγματος STW (STAT Wash cup)
8. Σύστημα φόρτωσης και διανομής RVL (RV loader)
9. Μηχανισμός αναρρόφησης αντιδραστηρίου-ρύγχος αντιδραστηρίου R2 (R2 Pipettor)
10. Σταθμός πλύσης WZ1, WZ2 (Wash Zone 1, Wash Zone 2)
11. Ζώνη έγχυσης διαλυμάτων αρχικής φωτοενεργοποίησης/φωτοενεργοποίησης PT/T (Pre-Trigger/Trigger manifold)
12. Μετρητής CMIA (CMIA Reader)
13. Σύριγγες αντιδραστηρίων R1S, R2S (R1 Syringe, R2 Syringe)
14. Σύριγγα δειγμάτων SS (Sample Syringe)
15. Σύριγγα STS (STAT Syringe)
16. Αναδευτήρες VTX1, VTX2, VTX3, VTXST (Vortexer 1, 2, 3, Stat)
17. Θέσεις αναρρόφησης αντιδραστηρίων (Reagent aspiration positions)

Μία αλληλουχία αντίδρασης CMIA είναι η σειρά των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της προσδιοριζόμενης ουσίας που υπάρχει στο δείγμα και των αντιδραστηρίων. Η αλληλουχία είναι ειδική ως προς το πρωτόκολλο εξέτασης.

Η παρακάτω αντίδραση δύο σταδίων απεικονίζει τις βασικές αρχές μίας αντίδρασης.

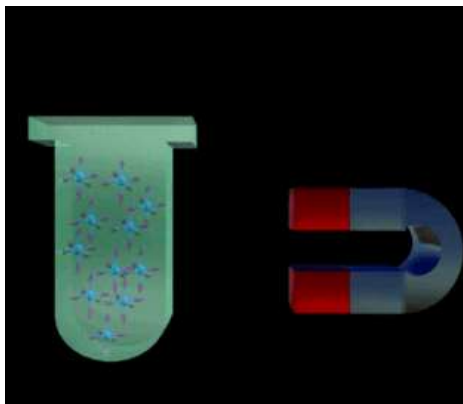
1. Το ρύγχος αντιδραστηρίου διανέμει μικροσωματίδια (παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με μόρια δέσμευσης) στο δείγμα που βρίσκεται στην κυβέττα (RV). Ο αναδευτήρας (vortexer) αναμιγνύει το μίγμα αντίδρασης.



Εικόνα 35 Σύνδεση δείγματος και μικροσωματιδίων

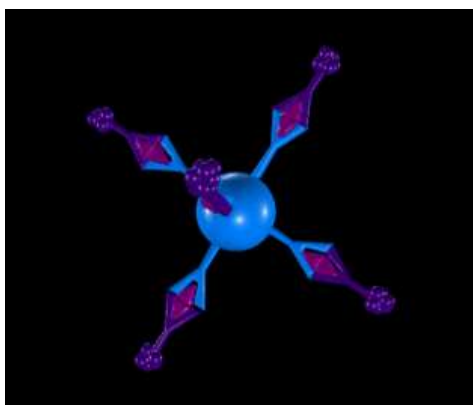
2. Το μίγμα αντίδρασης επωάζεται και η προσδιοριζόμενη στο δείγμα ουσία συνδέεται στα αντίστοιχα μόρια δέσμευσης στα μικροσωματίδια που αποτελούν το ανοσοσύμπλεγμα.

3. Ένας μαγνήτης έλκει τα παραμαγνητικά μικροσωματίδια προς ένα τοίχωμα της κυβέττας (RV). Καθώς οι μαγνήτες συγκρατούν τα παραμαγνητικά μικροσωματίδια, το σύστημα πλύσης (WZ1) απομακρύνει το δείγμα και το αντιδραστήριο που δεν είναι δεσμευμένα στα επικαλυμμένα παραμαγνητικά σωματίδια.



Εικόνα 36 Μαγνήτης που ελκύει παραμαγνητικά μικροσωματίδια

4. Το ρύγχος αντιδραστηρίου διανέμει διάλυμα με σήμανση ακριδίνης, το οποίο συνδέεται στο ανοσοσύμπλεγμα ώστε να ολοκληρωθεί το μίγμα αντίδρασης.



Εικόνα 37 Προσθήκη του συνδετικού διαλύματος με σήμανση ακριδίνης

5. Το μίγμα αντίδρασης επωάζεται.
6. Ο σταθμός πλύσης (WZ2) διεξάγει πλύση του μίγματος αντίδρασης, προκειμένου να απομακρυνθούν τα μη συνδεδεμένα αντιδραστήρια.
7. Το ακροφύσιο διαλύματος αρχικής φωτοενεργοποίησης διανέμει το διάλυμα Pre-Trigger (υπεροξειδίο του υδρογόνου) και το σύστημα οπτικών CMIA διεξάγει ανάγνωση τυφλού. Το διάλυμα Pre-Trigger διενεργεί τις εξής λειτουργίες:
- Δημιουργεί οξικό περιβάλλον έτσι ώστε να αποτραπεί η πρόωρη απελευθέρωση ενέργειας (εκπομπή φωτός).
 - Συμβάλλει στην αποτροπή σχηματισμού συμπαγών μαζών μικροσωματιδίων.
 - Διασπά τη χρωστική ακριδίνης και την απομονώνει από το συνδετικό διάλυμα που έχει συνδεθεί στο σύμπλεγμα μικροσωματιδίων.

Με αυτό τον τρόπο η χρωστική ακριδίνης προετοιμάζεται για το επόμενο στάδιο.

8. Το ακροφύσιο διαλύματος φωτοενεργοποίησης διανέμει Trigger (υδροξείδιο του νατρίου) στο μίγμα αντίδρασης. Η ακριδίνη υποβάλλεται σε οξειδωτική αντίδραση όταν εκτίθεται σε υπεροξείδιο και σε αλκαλικό διάλυμα. Αυτή η αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία της αντίδρασης χημειοφωταύγειας. Σχηματίζεται N-μεθυλακριδόνη και απελευθερώνει ενέργεια (εκπομπή φωτός) καθώς επανέρχεται στη θεμελιώδη κατάστασή της (κατάσταση ελάχιστης ενέργειας).

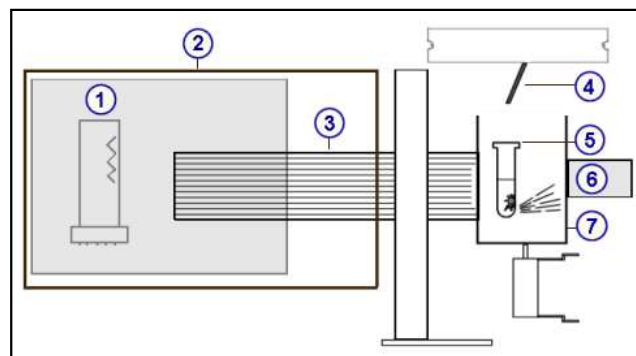
9. Το σύστημα οπτικών CMIA μετρά την εκπομπή χημειοφωταύγειας (ενεργοποιημένη μέτρηση) σε ένα προκαθορισμένο χρονικό διάστημα έτσι ώστε να προσδιορίσει ποσοτικά τη συγκέντρωση της προσδιοριζόμενης ουσίας ή να ορίσει ερμηνείες ποιοτικής μέτρησης για εξετάσεις ενδεικτικών τιμών (ορίου θετικότητας).[26]

5.5 Οπτικές μετρήσεις

Η οπτική μέτρηση είναι η διαδικασία που χρησιμοποιεί ο Architect i2000SR για την επίτευξη μετρήσεων RLU (σχετικών μονάδων φωτός) και τη μετατροπή τους στη συνέχεια σε ειδικές για την προσδιοριζόμενη ουσία μονάδες συγκέντρωσης ή σε ερμηνείες ποσοτικού προσδιορισμού για εξετάσεις ενδεικτικών τιμών (όριο θετικότητας).

5.5.1 Οπτικό σύστημα και αλληλουχία μέτρησης

Το οπτικό σύστημα στη μονάδα επεξεργασίας είναι ένα σύστημα που κατευθύνει την εκπομπή χημειοφωταύγειας από την κυβέττα στη συσκευή μέτρησης CMIA.



Εικόνα 38 Σύστημα οπτικών

1. Σωλήνας φωτοπολλαπλασιαστή (PMT)

2. Μετρητής CMIA
3. Σωλήνας φωτός
4. Ακροφύσιο παροχής διαλύματος φωτοενεργοποίησης
5. Κυβέττα
6. Μαγνήτης
7. Φωτοφράκτης CMIA

Η μέτρηση πραγματοποιείται καθώς το οπτικό σύστημα διεξάγει τις παρακάτω εργασίες:

1. Κλείνει το φωτοφράκτη γύρω από την κυβέττα (RV) έτσι ώστε να αποκλείσει την είσοδο εξωτερικού φωτός
2. Ανοίγει την παροχή υψηλής τάσης στο PMT (σωλήνας φωτοπολλαπλασιαστή), λαμβάνει ανάγνωση τυφλού (έχει ήδη εγχυθεί διάλυμα Pre-Trigger) και μεταδίδει τα δεδομένα στη κεντρική μονάδα επεξεργασίας (CPU)
3. Διανέμει διάλυμα Trigger στην κυβέττα (RV), το οποίο ενεργοποιεί την αντίδραση χημειοφωταύγειας, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την εκπομπή φωτονίων (φωτός).
4. Χρησιμοποιεί το σωλήνα φωτός για να συλλέξει το εκπεμπόμενο φως και το κατευθύνει στο PMT, ο οποίος βρίσκεται στον μετρητή CMIA
5. Λαμβάνει ενεργοποιημένη ένδειξη μέτρησης συλλέγοντας τα εκπεμπόμενα φωτόνια. Το φως χημειοφωταύγειας που παράγεται στη διάρκεια αυτής της αντίδρασης είναι ευθέως ή αντιστρόφως ανάλογο προς την ποσότητα της προσδιοριζόμενης ουσίας που υπάρχει στο δείγμα, ανάλογα με το είδος της εξέτασης.
6. Μεταδίδει τα δεδομένα μέτρησης στην κεντρική μονάδα επεξεργασίας (CPU).
7. Αθροίζει το σήμα για μια καθορισμένη χρονική περίοδο προκειμένου να προκύψουν οι RLU (σχετικές μονάδες φωτός)
8. Διακόπτει την παροχή υψηλής τάσης προς τον PMT
9. Ανοίγει το φωτοφράκτη

5.5.2 Υπολογισμός αναγωγής δεδομένων

Ο υπολογισμός αναγωγής δεδομένων είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της τελικής μέτρησης σε σχετικές μονάδες φωτός RLU (Relative Light Units). Ο υπολογισμός έχει ως εξής:

Τελική ένδειξη μέτρησης (RLU) = Ενεργοποιημένη ένδειξη μέτρησης - Τυφλό

Κατά τη διεξαγωγή του υπολογισμού αναγωγής δεδομένων το σύστημα:

1. Αθροίζει το σήμα που μετρήθηκε από το σύστημα οπτικών CMIA
2. Επαληθεύει ότι:
 - Οι μετρήσεις τυφλού εμπίπτουν σε αποδεκτό εύρος τιμών
 - Το προφίλ της ενεργοποιημένης ένδειξης μέτρησης εμπίπτει σε ένα αποδεκτό εύρος τιμών
3. Αφαιρεί τις καταμετρήσεις τυφλού από τις καταμετρήσεις ενεργοποιημένης ένδειξης μέτρησης προκειμένου να υπολογίσει την τελική ένδειξη μέτρησης και να τη μετατρέψει σε μονάδες συγκέντρωσης.[26]

5.6 Βαθμονόμηση εξέτασης

Μετά την εγκατάσταση εξετάσεων η βαθμονόμησή τους (assay calibration) είναι υποχρεωτική πριν υποβληθούν τα δείγματα ασθενών και τα controls σε διαδικασία μέτρησης. Η βαθμονόμηση αφορά στην ανάλυση των δειγμάτων γνωστής συγκέντρωσης (calibrators), στην καταγραφή των τιμών απόκρισης του αναλυτή και τη γραφική παράσταση των μετρούμενων τιμών σε σχέση με τη γνωστή συγκέντρωση έτσι ώστε να δημιουργηθεί μια καμπύλη για την αξιολόγηση δειγμάτων άγνωστης συγκέντρωσης. Για την επαλήθευση της καμπύλης βαθμονόμησης θα πρέπει το σύστημα να υποβληθεί σε μια σειρά μετρήσεων με controls όλων των επιπέδων.

Η βαθμονόμηση διεξάγεται υποχρεωτικά όταν:

- Χρησιμοποιείται νέος αριθμός παρτίδας αντιδραστηρίων (new reagent lot)
- Εγκαθίσταται νέο πρωτόκολλο εξέτασης που απαιτεί βαθμονόμηση
- Έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης της καμπύλης βαθμονόμησης

Βαθμονόμηση επίσης διεξάγεται προαιρετικά όταν:

- Οι τιμές των controls δεν συμφωνούν με τις προκαθορισμένες τιμές
- Διεξάγονται διαδικασίες συντήρησης ή αντικατάστασης εξαρτημάτων στο σύστημα.
- Παρατηρούνται σφάλματα σχετικά με εξετάσεις

Cal Curve Details Report			OperatorID: FSE System serial number: 12345		
Assay name: TT3_6		Assay number: 256			
Reagentlot: 20513UI00		Expiration date: 17.08.2021			
Serial no.: 02542					
Cal status: Active		Module/Serial no.: 1 / iSR012345			
Cal date: 14.01.2021		Cal time: 11:42			
Cal type: Full		OperatorID: FSE			
Calibrator lot:					
Lot expiration:					
CalID	Concentration ng/mL	Fit curve RLU	Mean RLU	Rep. 1 RLU	Rep. 2 RLU
Cal A	0.20	314193.3	315174.5	320006	310343
Cal B	0.50	242944.9	240476.5	240555	240398
Cal C	0.75	180559.0	182518.5	186361	178676
Cal D	1.50	80940.3	80654.0	81175	80133
Cal E	3.50	32201.6	32129.0	31512	32746
Cal F	6.00	24209.7	24253.0	24396	24110

Εικόνα 39 Calibration curve details report

Μετά την επεξεργασία των βαθμονομητών, το σύστημα επαληθεύει τα αποτελέσματα αφού τα συγκρίνει με τις προδιαγραφές των παραμέτρων βαθμονόμησης της εξέτασης. Εάν τα αποτελέσματα μίας βαθμονόμησης εμπίπτουν εντός του καθορισμένου εύρους για τη συγκεκριμένη εξέταση, η νέα καμπύλη βαθμονόμησης αντικαθιστά οποιοσδήποτε προηγούμενες καμπύλες και η προηγούμενη κατάσταση καμπύλης βαθμονόμησης μετατρέπεται σε ανενεργή (inactive). Εάν τα αποτελέσματα μίας βαθμονόμησης δεν εμπίπτουν εντός του προκαθορισμένου εύρους τιμών, τότε αποδίδεται η κατάσταση Failed (αποτυχημένη) στη νέα καμπύλη βαθμονόμησης.[26]



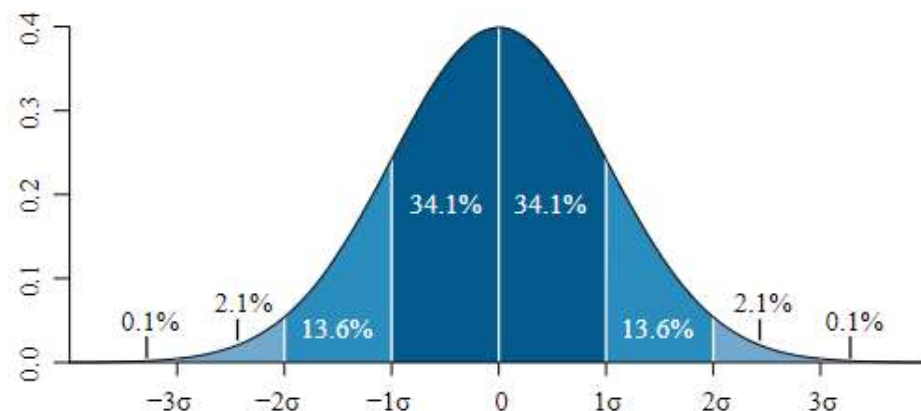
Εικόνα 40 Control, Calibrators, Reagents

5.7 Ποιοτικός Έλεγχος

Το σύνολο των ενεργειών που εκτελεί ένα εργαστήριο με στόχο τη διασφάλιση της ποιότητας των αναλύσεων καλείται έλεγχος ποιότητας. Ο έλεγχος ποιότητας σε ένα εργαστήριο γίνεται μέσω της ανάλυσης δειγμάτων με γνωστή συγκέντρωση ή ενεργότητα των προς προσδιορισμό ουσιών. Τα δείγματα ή οροί ελέγχου περιλαμβάνονται συστηματικά σε κάθε σειρά δειγμάτων ασθενών και αναλύονται ταυτόχρονα με αυτά. Θα πρέπει να μιμούνται όσο είναι δυνατόν τα δείγματα ασθενών και να παίζουν τον ρόλο που ευαίσθητου δείκτη που θα αποκαλύψει οποιοδήποτε ελάττωμα της αναλυτικής διαδικασίας. Στόχος του εσωτερικού ελέγχου ποιότητας είναι να προσδιορίσει το επίπεδο της αποτελεσματικότητας των αναλυτικών διαδικασιών όσον αφορά την ακρίβεια και επαναληψιμότητα.

Η ακρίβεια (accuracy) μιας μεθόδου είναι το μέτρο της προσέγγισης της μετρούμενης τιμής προς την πραγματική. Η επαναληψιμότητα (precision) είναι το μέτρο της ικανότητας της μεθόδου να δίνει το ίδιο αποτέλεσμα όσες φορές επαναληφθεί η μέτρηση μέσα σε μία αναλυτική σειρά. Η λέξη αναπαραγωγιμότητα (reproducibility) έχει έννοια ανάλογη της επαναληψιμότητας, αναφέρεται όμως σε διαφορετικές αναλυτικές σειρές.

Τα διαγράμματα Levey-Jennings είναι απεικονίσεις των τιμών που μετρώνται κατά την ανάλυση των ορών ελέγχου. Βασίζονται στα διαγράμματα κανονικών πληθυσμών, όπως στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 41 Κανονική κατανομή

(https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8c/Standard_deviation_diagram.svg)

Σε σύστημα κατακόρυφων αξόνων παριστούμε γραφικά τις μετρήσεις ενός πληθυσμού τιμών. Ο κατακόρυφος άξονας δείχνει πόσες φορές εμφανίζεται μία τιμή. Ο οριζόντιος περιέχει τις τιμές. Όταν η κατανομή του πληθυσμού είναι κανονική, το 95% των τιμών βρίσκεται μεταξύ $\pm 2SD$. Το 100% των τιμών βρίσκεται μεταξύ $\pm 3SD$. Σε έναν όρο ελέγχου οι αποδεκτές τιμές αντιστοιχούν στο εύρος $\pm 2SD$. Η μέση τιμή αντιστοιχεί στην τιμή στόχου του ορού ελέγχου.

Τα χαρακτηριστικά στοιχεία μίας κατανομής είναι

- **Μέση τιμή** (mean, μ .) Είναι ο μέσος όρος όλων των μετρήσεων. Εάν αποκλειστεί η περίπτωση παρουσίας συστηματικού σφάλματος η μέση τιμή προσεγγίζει την αληθινή τιμή
- **Επικρατούσα τιμή** (mode). Είναι η τιμή που εμφανίζεται συχνότερα
- **Εύρος τιμών** (range). Είναι το μέτρο της διαφοράς της μικρότερης από την μεγαλύτερη τιμή
- **Τυπική απόκλιση** (standard deviation, SD) Αποτελεί το μέτρο έκφρασης της διασποράς τιμών γύρω από την μέση τιμή.

Δίδεται από τον τύπο:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_i (x_i - \mu)^2}{(n-1)}}$$

Εξίσωση 2 Τυπική απόκλιση

Όπου

μ = μέση τιμή

x_i = τιμή

\sum_i = αριθμός τιμών

- **συντελεστής μεταβλητότητας** (CV%). Εκφράζεται από τον τύπο

$$CV\% = \left(\frac{SD}{\mu} \right) \times 100$$

Εξίσωση 3 Συντελεστής μεταβλητότητας

- **αποκλίνουσες τιμές (outliers).** Είναι τιμές που απέχουν από την μέση τιμή περισσότερο από 2SD και έτσι έχουν πιθανότητα 95% να ανήκουν σε άλλο πληθυσμό αλλά και 5% πιθανότητα να ανήκουν στον υπό εξέταση πληθυσμό.

Η ανάλυση ελέγχου ποιότητας είναι η διαδικασία παρακολούθησης της δραστηριότητας των πρότυπων ορών ελέγχου controls. Στον αναλυτή Architect i2000SR δίνεται η δυνατότητα παρακολούθησης των controls χρησιμοποιώντας τυπικά γραφήματα Levey-Jennings με κανόνες Westgard.

Με τα κριτήρια ελέγχου Westgard ερμηνεύεται καλύτερα η διακύμανση των σημείων ελέγχου (controls) πάνω σε ένα διάγραμμα Levey-Jennings. Με την βοήθεια τους εντοπίζονται έγκαιρα τα αναλυτικά σφάλματα αλλά και διαφοροποιούνται στις κατηγορίες των τυχαίων και συστηματικών σφαλμάτων. Συστηματικά είναι τα σφάλματα που παρουσιάζονται κάθε φορά που γίνεται η μέτρηση και τυχαία είναι τα σφάλματα που παρουσιάζονται με φαινομενικά τυχαίο τρόπο σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα. Τα συστηματικά σφάλματα οφείλονται κυρίως στην βαθμονόμηση της μεθόδου, τα αντιδραστήρια και στα χαρακτηριστικά και τις ιδιότητές του αναλυτικού εξοπλισμού, ενώ τα τυχαία σφάλματα παρουσιάζονται συνήθως σαν αποτέλεσμα βλαβών, κακών χειρισμών, ακαταλληλότητας του δείγματος και άλλων μάλλον τυχαίων γεγονότων που συχνά υπεισέρχεται και ο παράγοντας λάθος. [30]

Τα κριτήρια αυτά είναι:

Πίνακας 3 Κριτήρια ελέγχου Westgard

(Πηγή: Τ.Ε.Ι Αθηνών [Το κριτήρια ελέγχου Westgard \(teiath.gr\)](http://Teiath.gr))

<u>1_{2s}</u>	Μία τιμή, τιμές ελέγχου μεταξύ $\mu \pm 2\sigma$ και $\mu \pm 3\sigma$	Προειδοποιητικό μήνυμα
<u>1_{3s}</u>	Μία τιμή, τιμές ελέγχου πέρα από τα όρια $\mu \pm 3\sigma$	Τυχαίο σφάλμα
<u>2_{2s}</u>	Δύο συνεχόμενες τιμές, τιμές ελέγχου μεταξύ $\mu \pm 2\sigma$ και $\mu \pm 3\sigma$	Συστηματικό σφάλμα
<u>R_{4s}</u>	Δύο τουλάχιστον τυχαίες τιμές, τιμές ελέγχου απέχουν μεταξύ τους 4σ	Τυχαίο σφάλμα
<u>4_{1s}</u>	Τέσσερις συνεχόμενες τιμές, τιμές ελέγχου είναι πάνω από $\mu \pm 1\sigma$	Συστηματικό σφάλμα
<u>10\bar{x}</u>	Δέκα συνεχόμενες τιμές, τιμές ελέγχου είναι πάνω ή κάτω από την μέση τιμή	Συστηματικό σφάλμα

Σύμφωνα με τους κανόνες Westgard, το σύστημα συγκρίνει το αποτέλεσμα του control με την αναμενόμενη μέση τιμή (στόχος) και την τυπική απόκλιση για το επίπεδο του συγκεκριμένου control.



Εικόνα 42 Levey-Jennings graph

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - Ανακατασκευές

Ως ανακατασκευή ορίζεται η διαδικασία της αποσυναρμολόγησης, του καθαρισμού, της ανακαίνισης, της αντικατάστασης εξαρτημάτων (εφόσον απαιτείται) και της επανασυναρμολόγησης ενός προϊόντος με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι τόσο καλό, ή ακόμη καλύτερο, από το νέο. Με την ανακατασκευή ενός προϊόντος, το προϊόν μπορεί να επιστρέψει στην υπηρεσία με αρκετά υψηλό βαθμό βεβαιότητας ότι θα υπομείνει τουλάχιστον ακόμη έναν ολόκληρο κύκλο ζωής. [24][25]

Η ανακατασκευή των αυτόματων αναλυτών είναι μια λεπτομερής διαδικασία που απαιτεί υψηλή εξειδίκευση. Πολλοί είναι οι λόγοι που οδήγησαν στην χρήση ανακατασκευασμένων αναλυτικών συστημάτων οι πιο καθοριστικοί όμως είναι οικονομικοί. Περικοπές προϋπολογισμών και οικονομικοί περιορισμοί οδηγούν στην χρήση ανακατασκευασμένων αναλυτών σε σύγχρονα εργαστήρια.

Η ανακατασκευή των αναλυτών ξεκίνησε στον ιδιωτικό τομέα κατά το 1987 για να εξυπηρετήσει ανάγκες μεγάλων σύγχρονων εργαστηρίων του δημοσίου και ιδιωτικού τομέα.

Πολλά είναι τα οφέλη που αποκομίζονται από αυτήν την παραγωγική διαδικασία τόσο για τις επιχειρήσεις, τους εργαζόμενους και τους πελάτες όσο για το περιβάλλον στο οποίο ζούμε. Κυριότερα πλεονεκτήματα είναι τα υψηλά περιθώρια κέρδους και οι χαμηλότερες τιμές προϊόντων αφού το κόστος ανακατασκευής είναι πολύ χαμηλότερο από την αγορά ενός ολοκαίνουριου αναλυτικού συστήματος.

Δημιουργούνται εξειδικευμένες θέσεις εργασίας, η εμπειρία και η τεχνογνωσία που αποκομίζονται από αυτήν την διαδικασία είναι τεράστια. Το εξειδικευμένο προσωπικό έρχεται αντιμέτωπο με πληθώρα βλαβών και δυσλειτουργιών που καλείται να επιδιορθώσει φέροντας το σύστημα σε άριστη κατάσταση και εξασφαλίζοντας ότι οι ανακατασκευασμένοι αναλυτές όχι μόνο φαίνονται ολοκαίνουργιοι αλλά και η συνολική τους ποιότητα και απόδοση είναι αντίστοιχη καινούργιων συστημάτων. Η διαδικασία αυτή προσφέρει υψηλή τεχνογνωσία στον τεχνικό και εξαιρετική απόδοση για την επίλυση μελλοντικών βλαβών στο πεδίο δουλεύοντας ακόμα και υπό πίεση χρόνου. [29]

Διαθεσιμότητα σε συστήματα που δεν παράγονται πια και τα οποία μπορούν να πωληθούν σε μικρά διαγνωστικά κέντρα με λιγότερες απαιτήσεις κυρίως στον ιδιωτικό τομέα αποτελεί ένα επιπλέον πλεονέκτημα της ανακατασκευής αναλυτών. Μείωση της κατανάλωσης πρώτων υλών και κατ' επέκταση της κατανάλωσης ενέργειας αφού για την κατασκευή νέων συστημάτων απαιτούνται μεγαλύτερα ποσοστά ενέργειας καθώς και πρώτες ύλες. Μείωση των ηλεκτρονικών αποβλήτων και των ρύπων που επιβαρύνουν το περιβάλλον. Αντί να πεταχτεί/αποσυρθεί ο αναλυτής, επαναχρησιμοποιείται αυξάνεται έτσι ο χρόνος ζωής του και αντικαθίστανται η παραγωγή ενός καινούριου.[25]

6.1 Ανακατασκευή ανοσολογικού αναλυτή

6.1.1 Σκοπός

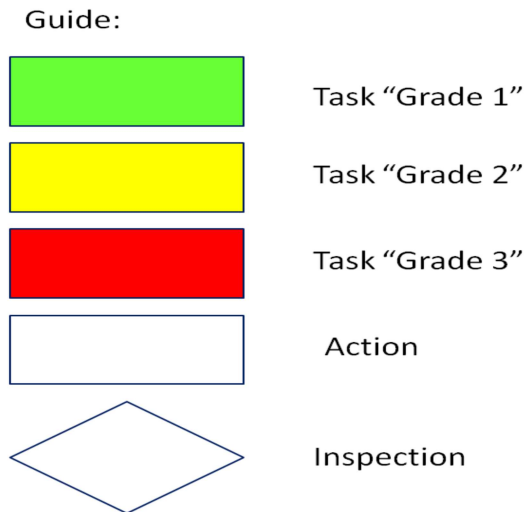
Για να διασφαλιστεί μια νέα διάρκεια ζωής και η αποτελεσματική λειτουργία η ανακατασκευή αναλυτών γίνεται σύμφωνα με τις προδιαγραφές του αρχικού κατασκευαστή. Χρησιμοποιούνται αυθεντικά ανταλλακτικά, ακολουθούνται επαληθευμένες τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας και πραγματοποιείται αυστηρός έλεγχος ποιότητας. Οι εργασίες ανακατασκευής των αναλυτών συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις του ISO.

Παρακάτω παρουσιάζεται η διαδικασία ανακατασκευής του ανοσολογικού αναλυτή της εταιρείας Abbott Architect i2000SR. Σκοπός αυτής της διαδικασίας είναι να επισκευάσει και να αποκαταστήσει παροπλισμένους αναλυτές με στόχο την επανεγκατάσταση τους. Οι μέθοδοι που περιλαμβάνονται σε αυτές τις διαδικασίες αποτελούνται από διεργασίες που ορίζονται στα εγχειρίδια σέρβις και στα δελτία τεχνικής υποστήριξης (Technical service bulletins TSBs).[28][29]

6.1.2 Τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας (standard operating procedures SOPs)

Η παρουσίαση της ανακατασκευής του αναλυτή θα γίνει με την βοήθεια των SOPs σε μορφή γραφικών αναπαραστάσεων που καλύπτουν ολόκληρη τη διαδικασία ανακατασκευής των ανοσολογικών αναλυτών. Οι εργασίες ταξινομούνται ανά δυσκολία, επίπεδο εκπαίδευσης και ικανότητας, σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα οδηγών. Τα έγγραφα DOC TDR (Document of Technical Department) που

συμπληρώνονται για κάθε ανακατασκευή αναλυτή και φυλάσσονται στο φάκελό του παρουσιάζονται στο ΠΑΡΑΤΗΜΑ Ι. [28]



SOP REM stands for: Standard Operating Procedure in Remanufacturing

DOC SD stands for: Document of Service Department

DOC TDR stands for: Document of Technical Department

SM in these SOPs stands for: Service Manual

UM in these SOPs stands for: User's Manual

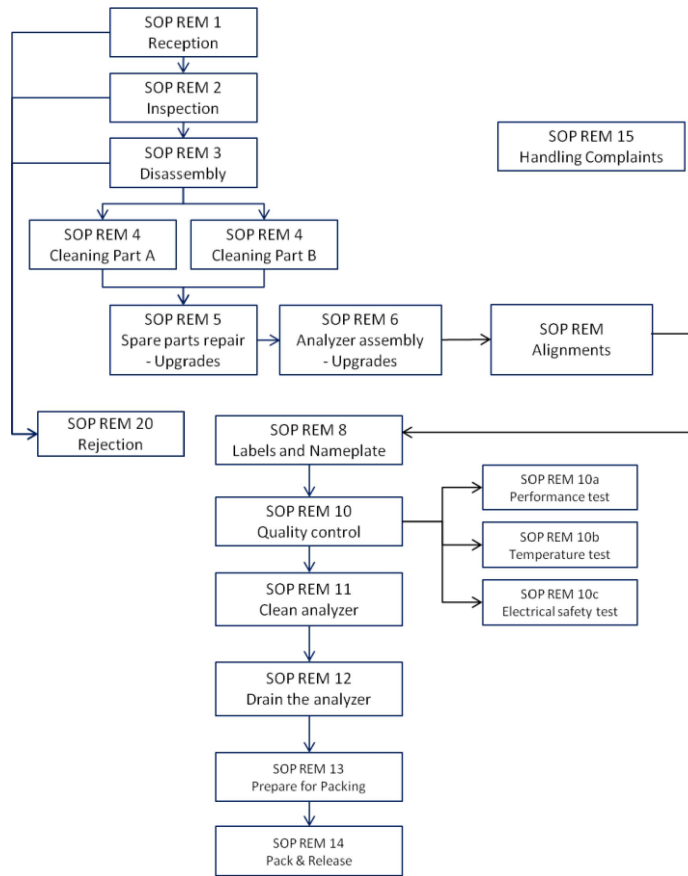
Εικόνα 43 Πίνακας οδηγιών SOP

6.2 Στάδια ανακατασκευής

Τα κύρια στάδια ανακατασκευής ενός αναλυτή είναι τα παρακάτω:

1. Παραλαβή
2. Έλεγχος κατάστασης αναλυτή και πληρότητας μονάδων
3. Απολύμανση, αποσυναρμολόγηση, καθαρισμός
4. Έλεγχος και επισκευή εξαρτημάτων
5. Επανασυναρμολόγηση
6. Έλεγχος λειτουργίας, ρυθμίσεις, ποιοτικός έλεγχος
7. Προετοιμασία αποστολής, συσκευασία

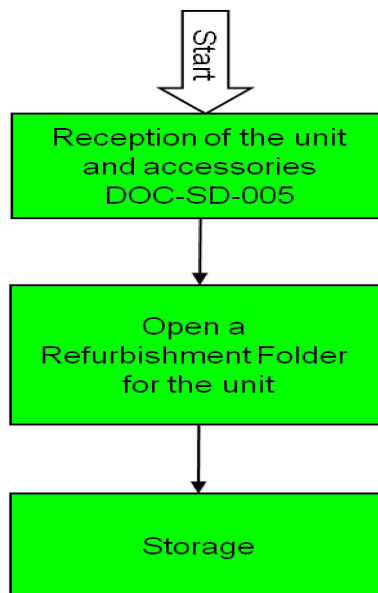
Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 έως το 2021



Εικόνα 44 Process Diagrams

6.2.1 Παραλαβή αναλυτή

Κατά την παραλαβή του αναλυτή ανοίγεται φάκελος με το serial number του και ο αναλυτής μεταφέρεται για αποθήκευση.

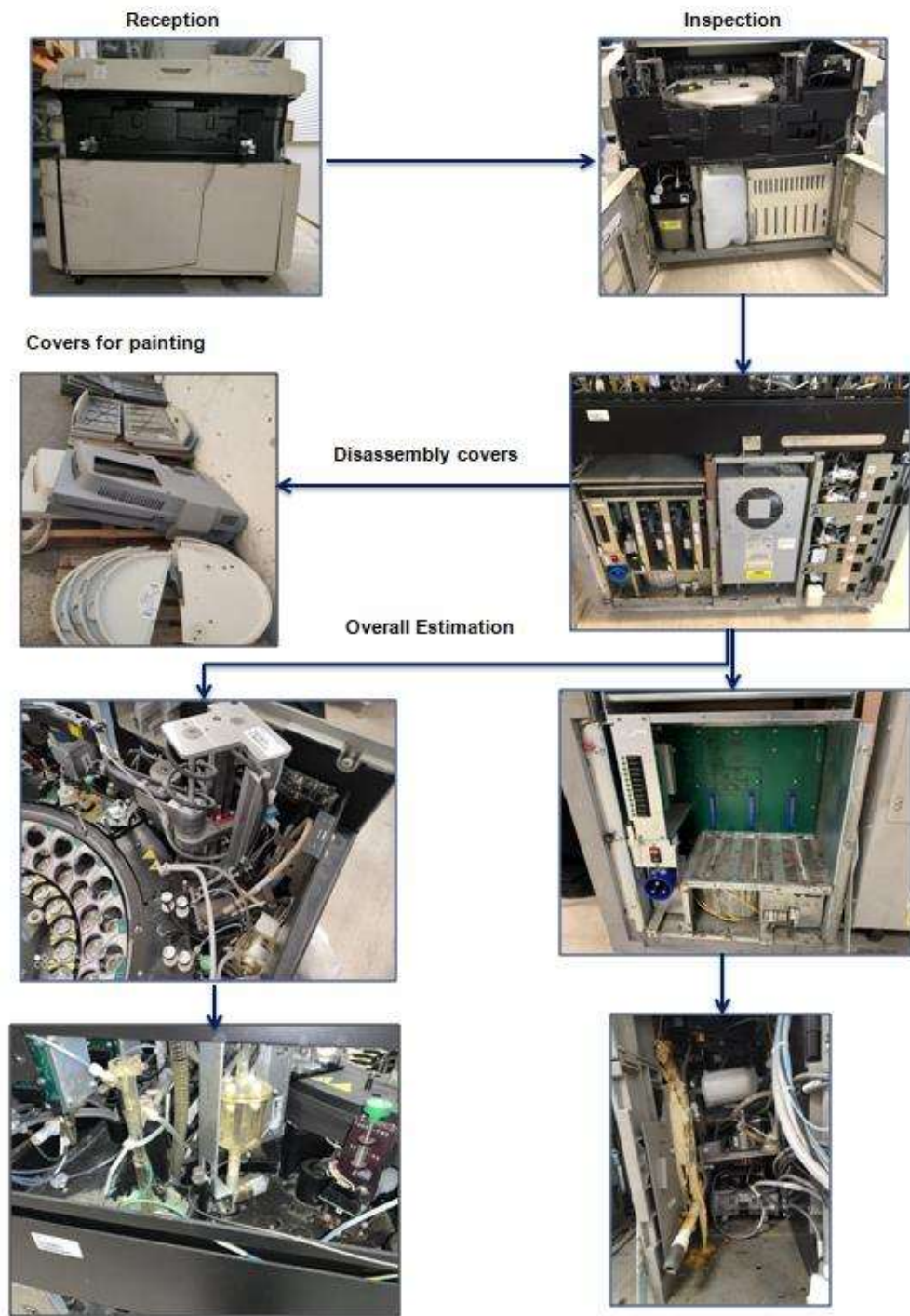


Εικόνα 45 SOP REM 1 Reception of analyzer

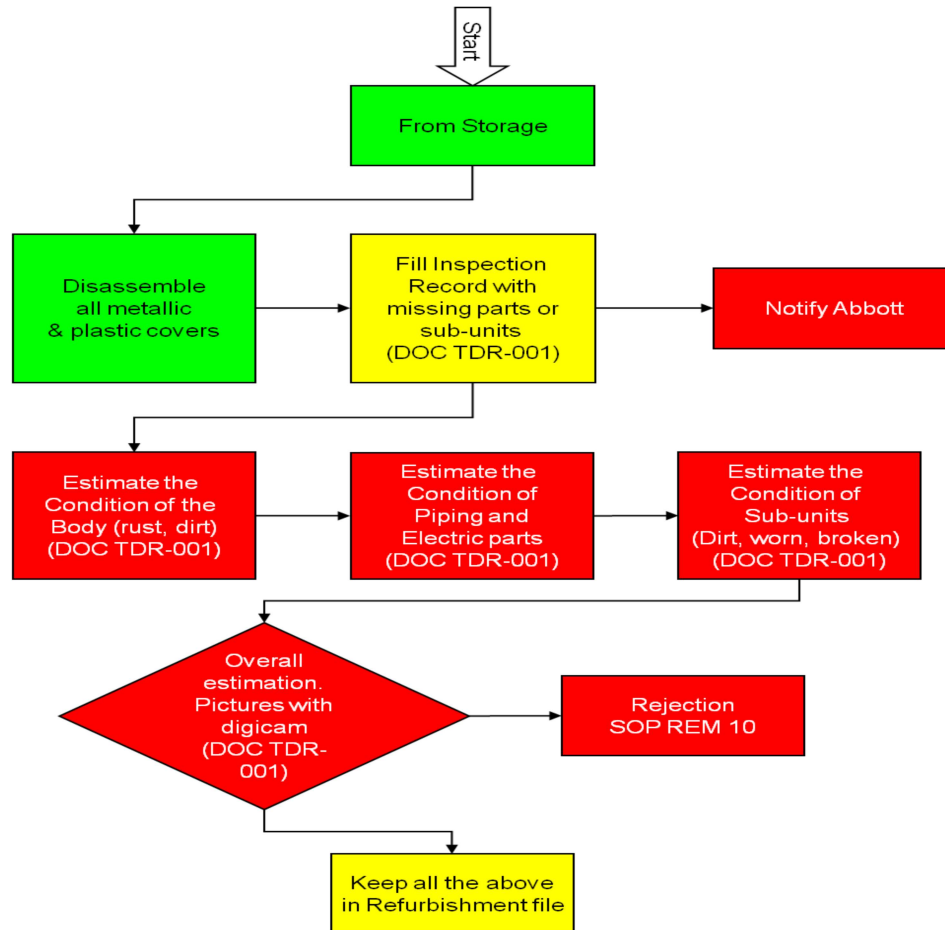
6.2.2 Έλεγχος κατάστασης αναλυτή, πληρότητας μονάδων

Ο αναλυτής μεταφέρεται από την αποθήκη στο σταθμό αποσυναρμολόγησης του εργαστηρίου. Στη συνέχεια γίνεται η λεπτομερής εκτίμηση της κατάστασης του αναλυτή και συμπληρώνονται τα αντίστοιχα έγγραφα. Αποσυναρμολογούνται όλα τα μεταλλικά και πλαστικά καπάκια του αναλυτή και στέλνονται για βαφή στο ακριβές χρώμα του κατασκευαστή. Καταγράφονται οι ελλείψεις των εξαρτημάτων και των επιμέρους μονάδων και ενημερώνεται η αντίστοιχη εταιρεία. Αξιολογείται και καταγράφεται η κατάσταση του πλαισίου του αναλυτή, των υδραυλικών και ηλεκτρονικών μερών του και των επιμέρους μονάδων ανάλογα με τις διαβρώσεις που παρουσιάζουν, τα σπασίματα, την σκόνη, την σκουριά και την βρωμιά. Εξετάζεται το ιστορικό του αναλυτή ώστε να εντοπιστούν επαναλαμβανόμενες δυσλειτουργίες που μπορεί να υποδεικνύουν την ανάγκη για περαιτέρω ενέργεια (όπως λεπτομερής επισκευή ενός μηχανισμού ή ολική αντικατάσταση μιας μονάδας). Σε περίπτωση έλλειψης επιμέρους μονάδων ή κατεστραμμένων εξαρτημάτων αντικαθίσταται με μεταχειρισμένα από άλλον αναλυτή ή παραγγέλνονται καινούρια. Αν η αντικατάσταση κριθεί ασύμφορη τότε λαμβάνονται από τον αναλυτή μόνο τα λειτουργικά του μέρη τα οποία θα χρησιμοποιηθούν ως ανταλλακτικά και ο αναλυτής αποσύρεται προς καταστροφή. Καθ' όλη την διάρκεια της εκτίμησης του αναλυτή λαμβάνονται φωτογραφίες: με το serial number του, από όλες τις όψεις του εξωτερικά με καπάκια και χωρίς καθώς και εσωτερικά από τα εξαρτήματά που αποτελείται. Όλα τα έγγραφα και οι φωτογραφίες τηρούνται στον φάκελο του αναλυτή.

Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 έως το 2021



Εικόνα 46 Εσωτερικά και εξωτερικά τμήματα αναλυτή



Εικόνα 47 SOP REM 2 Inspection of the analyzer

6.2.3 Απολύμανση, αποσυναρμολόγηση, καθαρισμός

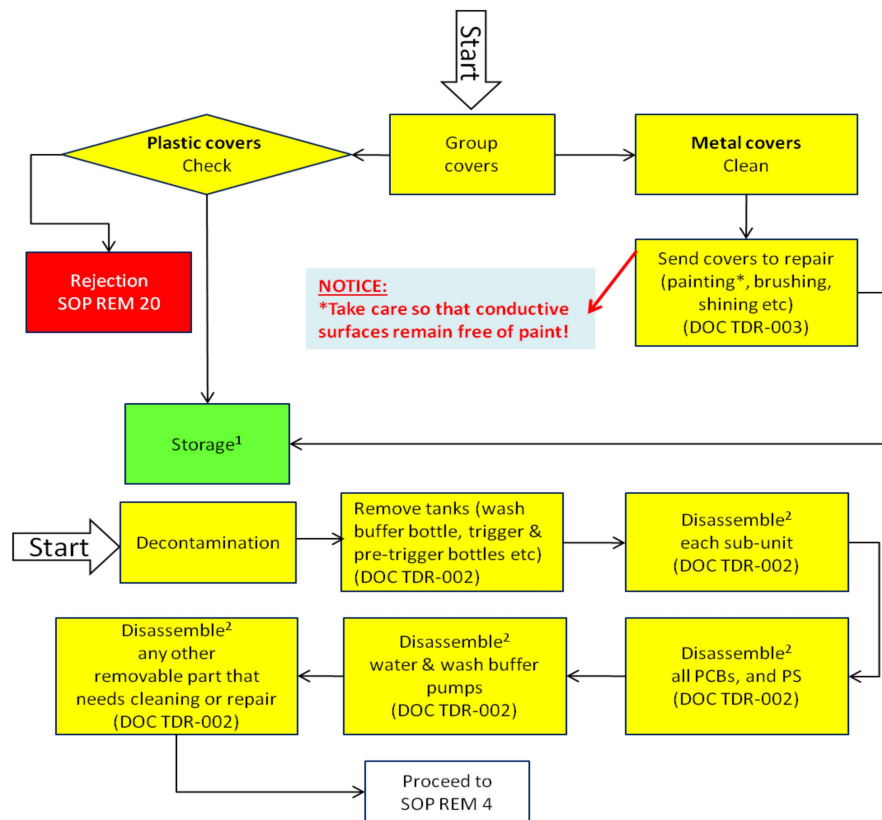
Πριν την εκκίνηση του σταδίου της αποσυναρμολόγησης διεξάγεται η διαδικασία της απολύμανσης του συστήματος σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Όταν διεξάγονται δραστηριότητες απολύμανσης το προσωπικό φοράει πάντα τον κατάλληλο προστατευτικό εξοπλισμό (όπως γάντια, προστατευτικά γυαλιά και ρουχισμό εργαστηρίου) σύμφωνα με τις οδηγίες ασφαλείας του εργαστηρίου. Κατά την διαδικασία αυτή πραγματοποιείται απολύμανση με διαλύματα υποχλωριώδες νατρίου και αιθανόλης των εσωτερικών και εξωτερικών μονάδων του συστήματος (κέντρο αποθεμάτων στερεών και υγρών αποβλήτων, εξωτερική επιφάνεια της μονάδας επεξεργασίας PM, εξαρτήματα ρομποτικού συστήματος διαχείρισης δειγμάτων RSH, κέντρο ελέγχου συστήματος SCC).

Στη συνέχεια αφαιρούνται τα καπάκια από τον αναλυτή διαχωρίζονται σε πλαστικά και μεταλλικά και στέλνονται για βαφή. Αφαιρούνται όλα τα δοχεία με τα αναλώσιμα από το κέντρο αποθεμάτων, κάθε επιμέρους μονάδα του αναλυτή, όλες

Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 έως το 2021

οι πλακέτες και τα τροφοδοτικά καθώς και οι αντλίες ρυθμιστικού πλυστικού διαλύματος (wash buffer) και του κενού και οποιοδήποτε άλλο μέρος που χρήζει επισκευής ή καθαριότητας. Όλα τα επιμέρους τμήματα του αναλυτή τοποθετούνται σε ειδικούς πύργους προς καθαρισμό και συντήρηση σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Τέλος καθαρίζεται το πλαίσιο του αναλυτή, γίνεται έλεγχος του καναλιού αποχέτευσης (gutter) για διαρροές και στέλνεται για βάψιμο.

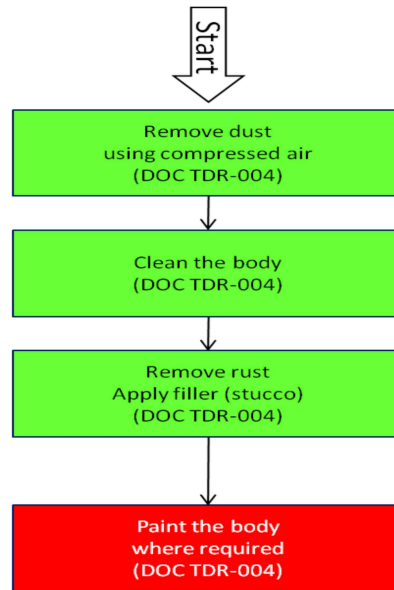


NOTES:

1. There is a numbered storage area dedicated to each analyzer under remanufacturing. Analyzer workstations are also numbered. All components removed under disassembly are stored in the analyzer-specific storage area.

2. Upon disassembly, a label (DOC TDR 005) is attached on each unit.

Εικόνα 48 SOP REM 3 Disassembly of the analyzer

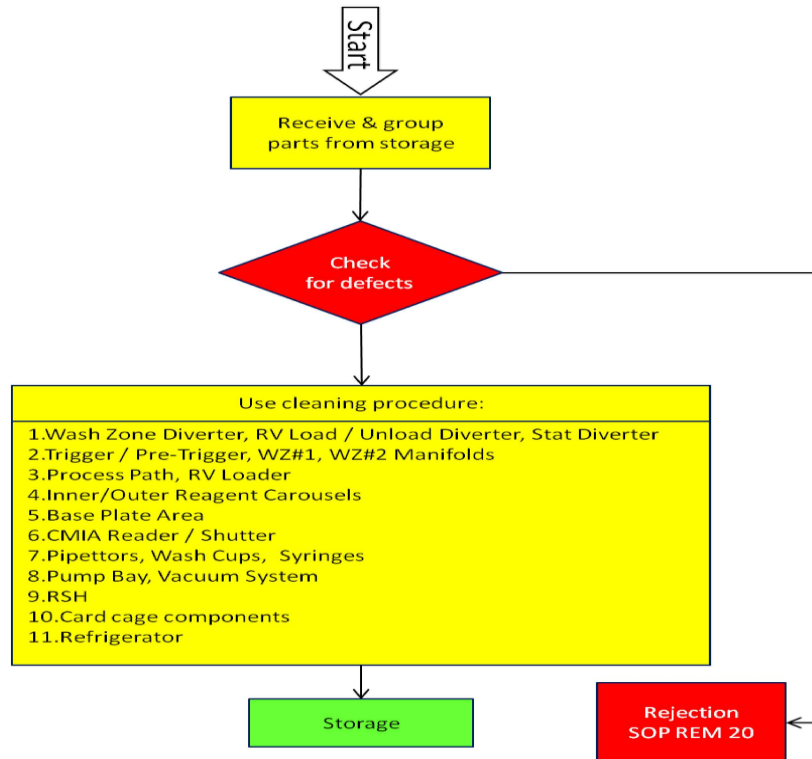


Εικόνα 49 SOP REM 4 Cleaning Part A Main Body Handling

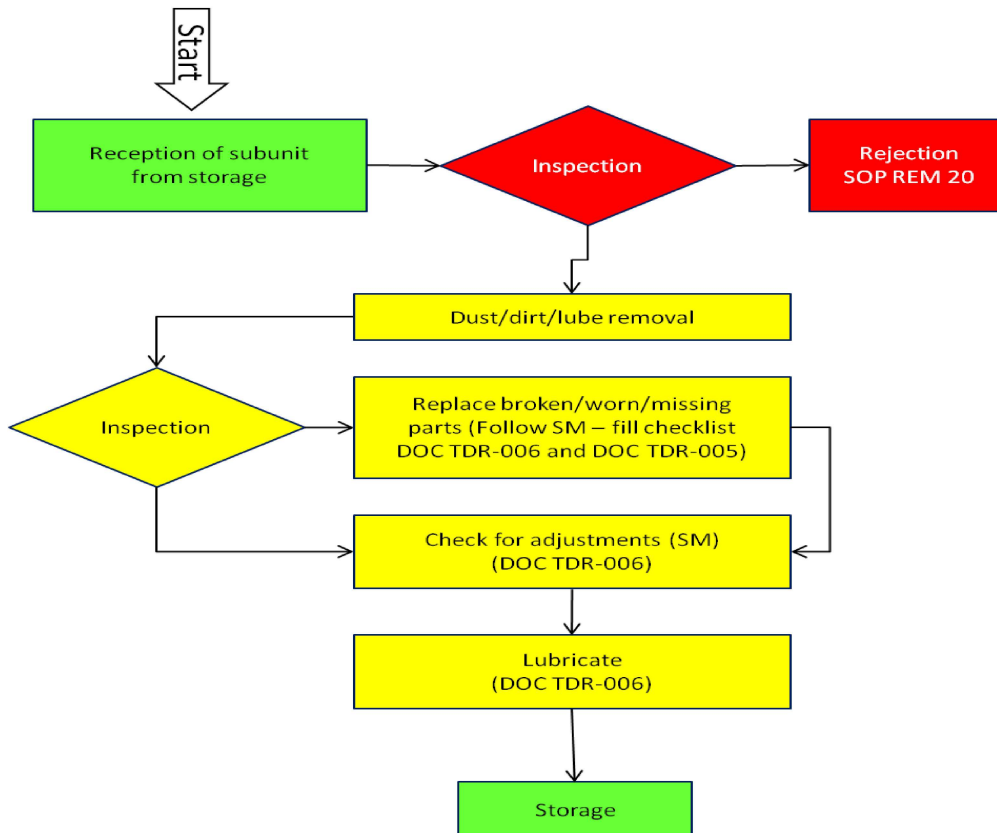
6.2.4 Έλεγχος και επισκευή εξαρτημάτων

Όλοι οι μηχανισμοί αρχικά ελέγχονται για σπασίματα, φθορές και ελλείψεις εξαρτημάτων. Στη συνέχεια καθαρίζονται, λιπαίνονται, επισκευάζονται, αντικαθίστανται τα απαραίτητα ανταλλακτικά και όπου απαιτείται αναβαθμίζονται σύμφωνα με το service manual. Τέλος ρυθμίζονται, ελέγχεται η ομαλή λειτουργία τους και αποθηκεύονται σε ειδικούς πύργους.

Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 έως το 2021

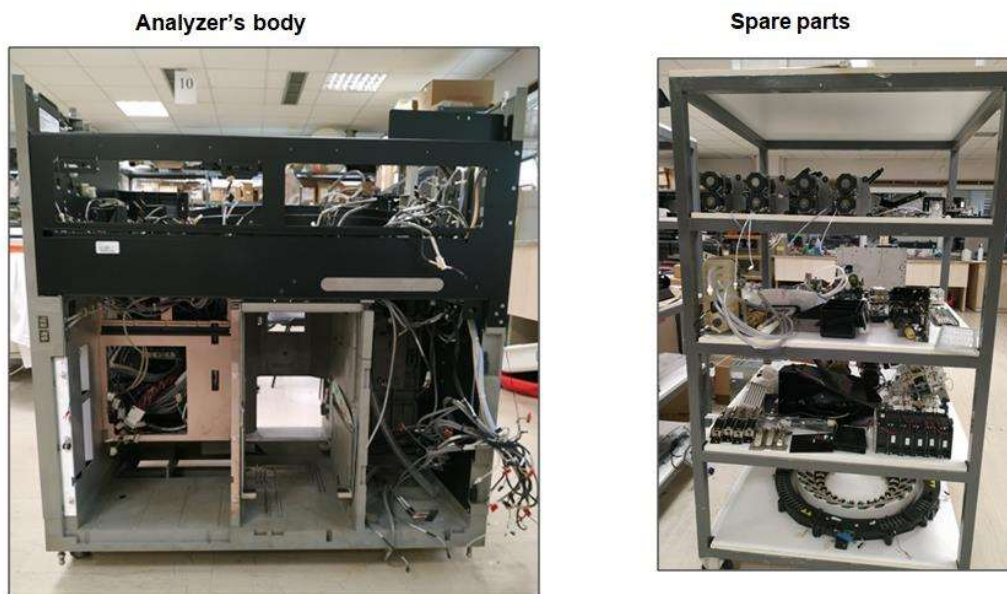


Εικόνα 50 SOP REM 4 Cleaning Part B Disposable & Removable parts Handling



Εικόνα 51 SOP REM 5 Spare parts repair

Disassembly



Εικόνα 52 Ο αναλυτής χωρίς τα εξαρτήματα και οι ειδικοί πύργοι όπου αποθηκεύονται

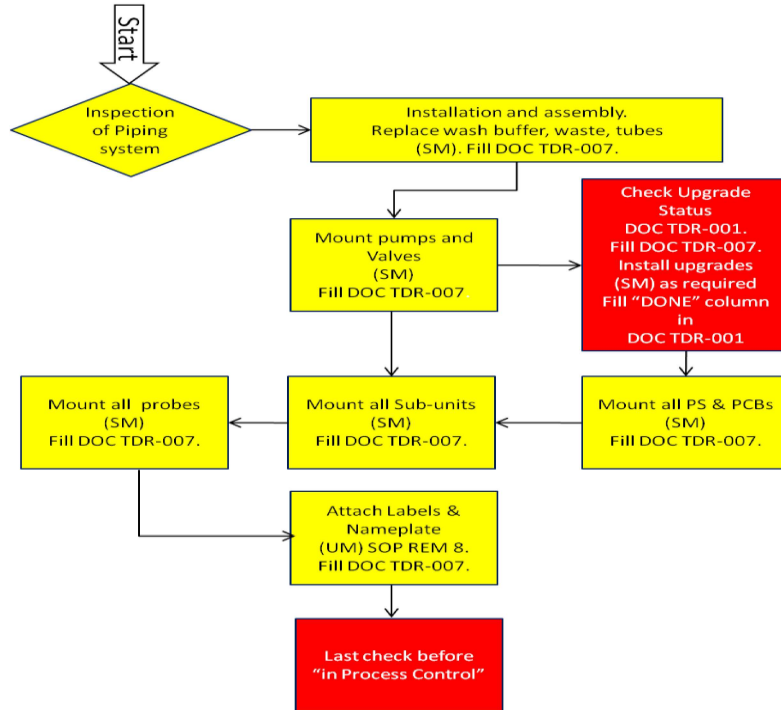
6.2.5 Επανασυναρμολόγηση

Το πλαίσιο του αναλυτή μαζί με τις καθαρές επιμέρους μονάδες μεταφέρονται στον σταθμό συναρμολόγησης. Στο στάδιο αυτό αντικαθίστανται όλες οι σωληνώσεις του ρυθμιστικού πλυστικού διαλύματος (wash buffer) και των αποβλήτων με καινούργιες. Επανατοποθετούνται στην θέση τους όλοι οι μηχανισμοί αφού πρώτα πραγματοποιηθεί ο τελικός έλεγχος σωστής λειτουργίας τους.

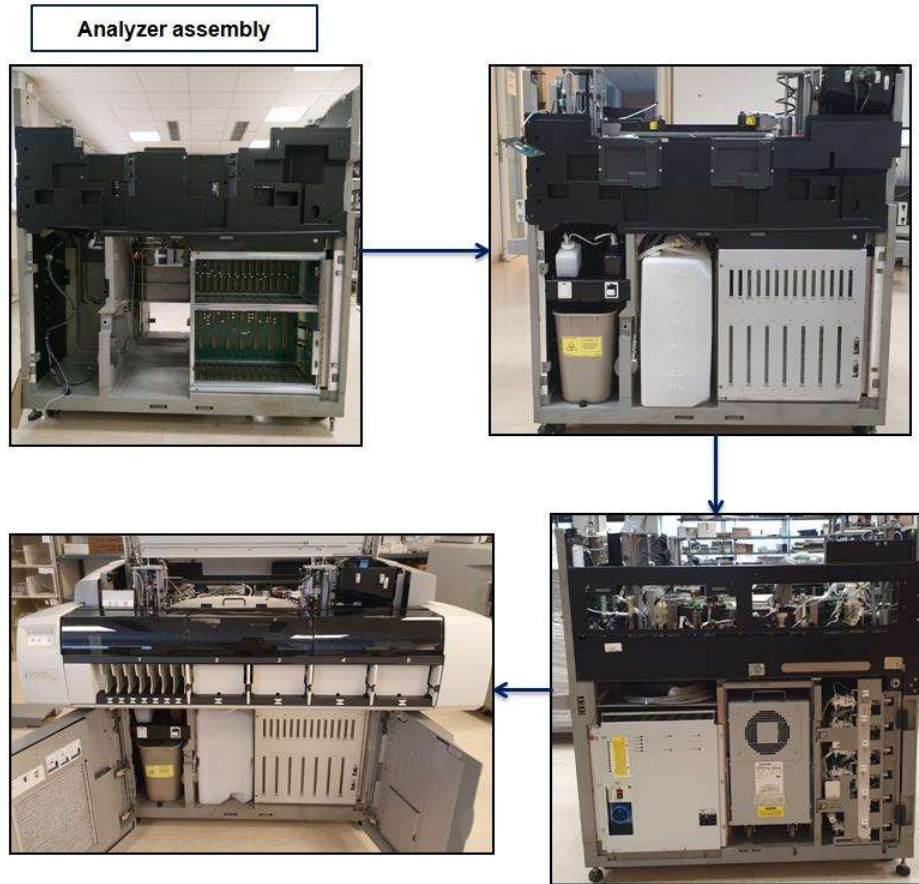
Αρχικά τοποθετείται η μονάδα επεξεργασίας δειγμάτων (process path) με όλα τα μηχανικά της εξαρτήματα (συστήματα ανάδευσης, πλύσης, αναρρόφησης υγρών, διαχείρισης κυβεττών (υποδοχείς αντίδρασης RV), σύστημα μέτρησης CMIA, σύστημα διαλυμάτων αρχικής φωτοενεργοποίησης (pretrigger) / φωτοενεργοποίησης (trigger), σύστημα φόρτωσης και διανομής RV). Τοποθετούνται οι σύριγγες, οι μηχανισμοί αναρρόφησης δειγμάτων (Sample & STAT Pipettors) και οι μηχανισμοί αναρρόφησης αντιδραστηρίων (R1 & R2 Pipettors) και οι σταθμοί πλύσης τους καθώς και ο περιστρεφόμενος δίσκος αντιδραστηρίων και η συσκευή ανάγνωσης γραμμικού κώδικα. Στη συνέχεια τοποθετείται το υδραυλικό σύστημα του αναλυτή (οι αντλίες ρυθμιστικού πλυστικού διαλύματος (wash buffer) και του κενού) και το σύστημα διαχείρισης υγρών αποβλήτων. Έπειτα τοποθετούνται τα

Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 έως το 2021

τροφοδοτικά, οι ανεμιστήρες, οι πλακέτες του αναλυτή, σύστημα ψύξης αντιδραστηρίων και το κέντρο αποθεμάτων και αποβλήτων. Τέλος τοποθετείται το ρομποτικό σύστημα διαχείρισης δειγμάτων RSH και ο αναλυτής είναι έτοιμος για το επόμενο στάδιο της ανακατασκευής του.



Εικόνα 53 SOP REM 6 Analyzer assembly - Upgrades

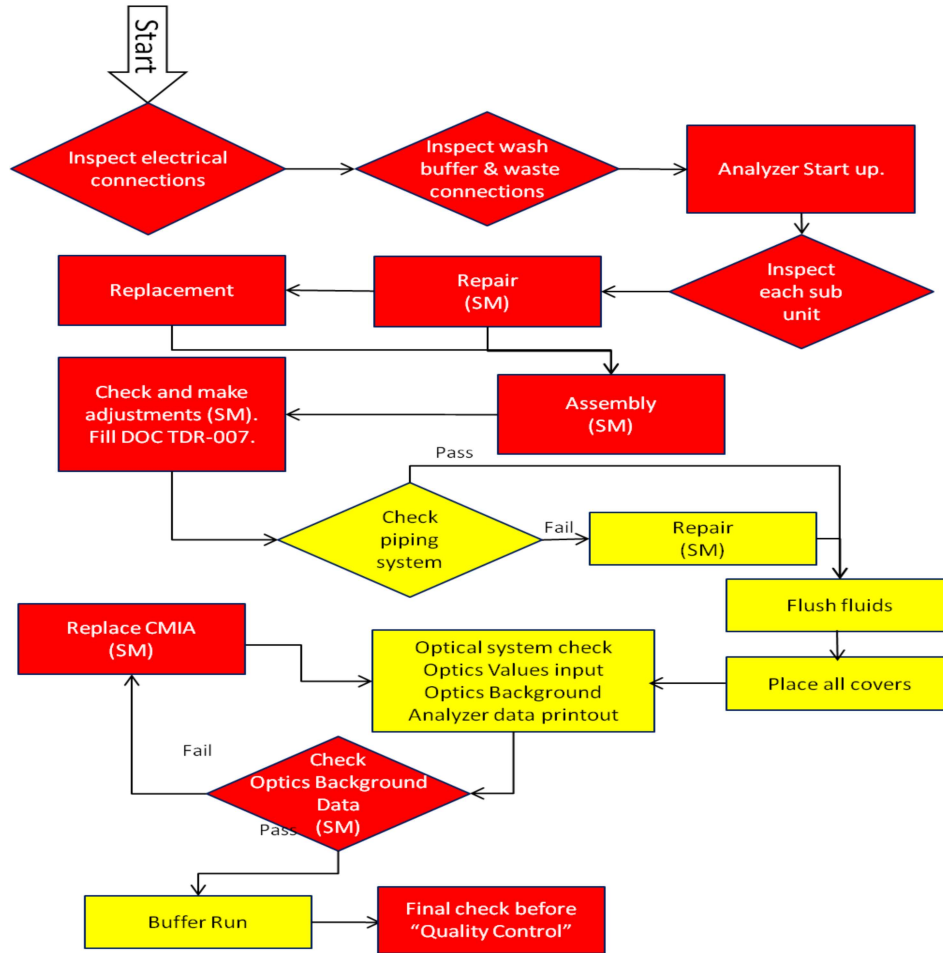


Εικόνα 54 Επανασυναρμολόγηση αναλυτή

6.2.6 Έλεγχος λειτουργίας, ρυθμίσεις, ποιοτικός έλεγχος

Μετά την συναρμολόγηση γίνεται έλεγχος όλων των ηλεκτρικών και υδραυλικών συνδέσεων και ο αναλυτής εγκαθίστανται για να ρυθμιστεί. Γίνεται η πρώτη εκκίνηση του αναλυτή και ελέγχονται όλοι οι επιμέρους μηχανισμοί του, σε περίπτωση σφάλματος επισκευάζεται ή αντικαθίστανται η συγκεκριμένη επιμέρους μονάδα και ξανά γίνεται έλεγχος ομαλής λειτουργίας. Στη συνέχεια γίνονται οι ρυθμίσεις των επιμέρους μονάδων. Έπειτα ελέγχεται το υδραυλικό σύστημα του αναλυτή, σε περίπτωση αποτυχίας γίνονται οι απαραίτητες ενέργειες αποκατάστασης και στη συνέχεια διεξάγεται η διαδικασία ξεπλύματος (flush fluids) με ρυθμιστικό διάλυμα καθώς και με διαλύματα αρχικής φωτοενεργοποίησης (pretrigger) και φωτοενεργοποίησης (trigger). Κατά την διάρκεια αυτής της διαδικασίας ελέγχεται ότι τα ρύγχη εκχέουν υγρό και ότι δεν υπάρχουν διαρροές ή φυσαλίδες στις σωληνώσεις. Στη συνέχεια ελέγχεται το οπτικό σύστημα αφού

τοποθετηθούν όλα τα καπάκια του αναλυτή. Εισάγονται στον υπολογιστή οι τιμές τυποποίησης (Normalization) και γραμμικότητας (Linearity) του συστήματος οπτικών CMIA (Optics values) και διεξάγεται η διαδικασία διαγνωστικού ελέγχου του συστήματος οπτικών για να προσδιοριστεί η ανάγνωση του τυφλού. Το σύστημα διεξάγει τρεις μετρήσεις. Μία μέτρηση χωρίς την παρουσία κυβέττας (RV), έπειτα με μία άδεια κυβέττα και τέλος με διάλυμα αρχικής φωτοενεργοποίησης στην κυβέττα. Το σύστημα δεν χρησιμοποιεί παραμέτρους κανονικοποίησης και γραμμικότητας στη διάρκεια αυτής της διαδικασίας. Οι τρεις μετρήσεις πρέπει να βρίσκονται μεταξύ 3 RLU και 500 RLU. Μετά τον επιτυχή έλεγχο του οπτικού συστήματος διεξάγεται μια διαδικασία προσομοίωσης εξετάσεων για 500 δείγματα (Buffer Run / Διεξαγωγή εξέτασης με χρήση ρυθμιστικού διαλύματος). Στην διαδικασία αυτή χρησιμοποιούνται πρωτόκολλα εξετάσεων ενός και δύο βημάτων χρησιμοποιώντας νερό αντί για αντιδραστήρια και πλυστικό διάλυμα αντί για δείγμα. Αφού γίνει ο τελικός έλεγχος ο αναλυτής είναι έτοιμος για τον ποιοτικό έλεγχο.



Εικόνα 55 SOP REM 7 In-process control-adjustments

6.2.6.1 Ποιοτικός έλεγχος

Ο ποιοτικός έλεγχος γίνεται σύμφωνα με το SOP REM 10 Quality Control. Στο στάδιο του έλεγχου ποιότητας αρχικά γίνεται έλεγχος ηλεκτρικής ασφάλειας, θερμοκρασίας των μονάδων του αναλυτή και διορθωτική ενέργεια όπου απαιτείται καθώς και έλεγχος εμφάνισης σύμφωνα με τα κριτήρια που παρουσιάζονται στο DOC TDR 013 στην ενότητα Appearance check. Ο αναλυτής μεταφέρεται στον χώρο διεξαγωγής ποιοτικού ελέγχου και ακολουθείται η διαδικασία σύμφωνα με το κεφάλαιο Performance του DOC TDR 013.

Performance i2000SR

Οι ανακατασκευασμένοι αναλυτές είναι έτοιμοι για αποστολή μόνο όταν συγκεντρωθούν επαρκή δεδομένα για να τεκμηριωθεί ότι κάθε αναλυτής τηρεί τα κριτήρια απόδοσης που ορίζονται στην ενότητα «Προδιαγραφές» του Τεχνικού Φακέλου. Για κάθε αναλυτή δημιουργείται ένας φάκελος QC (quality control) ο

οποίος είναι συμπληρωμένος και υπογεγραμμένος από τον υπεύθυνο ποιοτικού ελέγχου και φυλάσσεται στο αρχείο ιστορικού του αναλυτή.

Όλοι οι αναλυτές ελέγχονται σύμφωνα με τις διαδικασίες QC που έχουν οριστεί αρχικά για τον ολοκλήρωση αναλυτή από τον αρχικό Κατασκευαστή για:

- Επαναληψιμότητα (Precision)
- Ακρίβεια (Accuracy)

Οι μετρήσεις επαναληψιμότητας χρησιμοποιούνται για να επαληθεύσουν ότι ο αναλυτής λειτουργεί σωστά πριν από την αποστολή του συστήματος στον πελάτη. Η διαδικασία αποτελείται από τη βαθμονόμηση ειδικών εξετάσεων και την εκτέλεση τους με πολλαπλές επαναλήψεις για τη δοκιμή του συστήματος δειγματοληψίας, του συστήματος πλύσης και της ακρίβειας του οπτικού συστήματος. Το κριτήριο αποδοχής παρατίθεται στο ένθετο συσκευασίας της εξέτασης και καθορίζει εάν η επαλήθευση του αναλυτή πέτυχε ή απέτυχε.

Τα τεστ επαναληψιμότητας πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις Διαδικασίες Επαλήθευσης Συστήματος του αρχικού Κατασκευαστή για τις εξετάσεις TSH και B-hCG με αντιδραστήρια σε 3 επίπεδα ελέγχου (control level). Όλα τα αντιδραστήρια και τα υλικά ελέγχου που χρησιμοποιούνται προέρχονται από τον αρχικό κατασκευαστή.

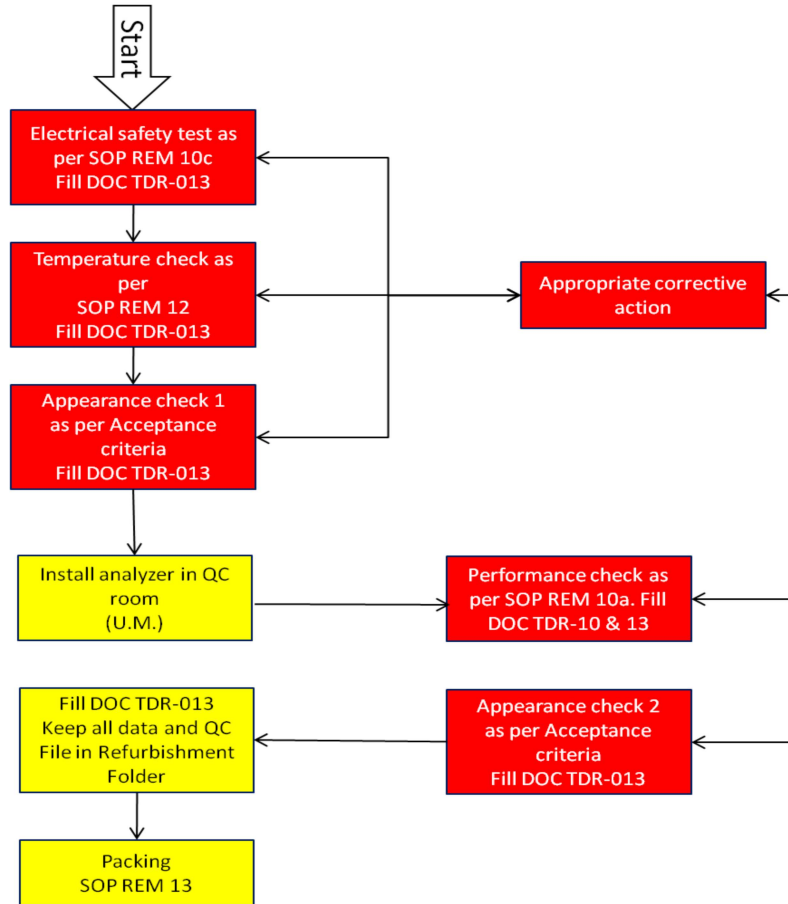
Η επαναληψιμότητα μετρά την αναπαραγωγικότητα ή προβλεψιμότητα του αναλυτή και της εξέτασης για να παράγει το ίδιο αποτέλεσμα. Η επαναληψιμότητα μετριέται με:

- Εκτέλεση τουλάχιστον 20 επαναλήψεων (2 σετ των 10 επαναλήψεων για κάθε επίπεδο ελέγχου)
- Έλεγχος αποτελεσμάτων εκτέλεσης CV%
- Σύγκριση αποτελεσμάτων CV% με το αναμενόμενο αποτέλεσμα που αναφέρεται σε παρόμοιο επίπεδο εξέτασης στο ένθετο της εξέτασης

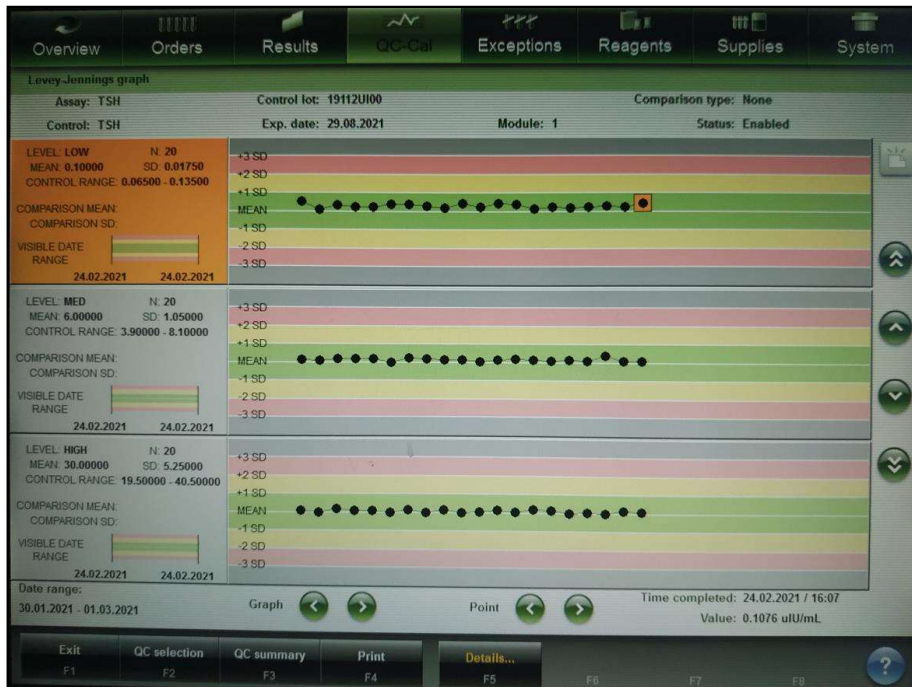
Η ακρίβεια θα είναι αποδεκτή όταν τα αποτελέσματα στα υλικά ελέγχου είναι εντός των ορίων ελέγχου.

Για κάθε ανακατασκευασμένο αναλυτή διατίθεται το αντίγραφο του αρχείου QC με τα δεδομένα απόδοσης του κατά την παράδοση.

Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 έως το 2021



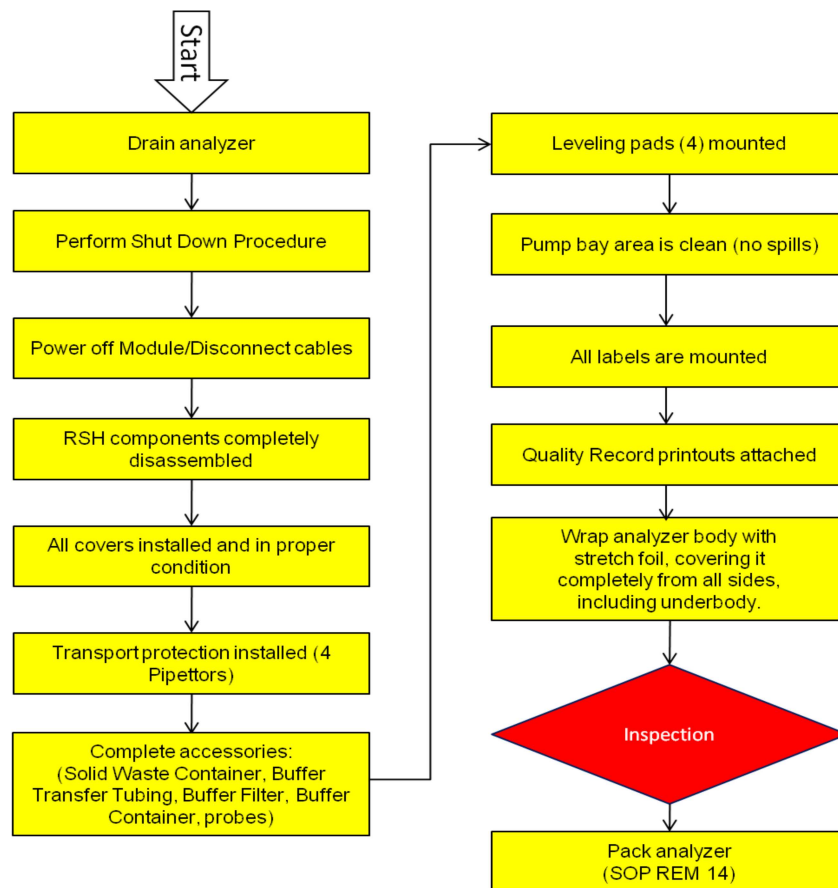
Εικόνα 56 SOP REM 10 Quality Control



Εικόνα 57 Levey-Jennings graph

6.2.7 Προετοιμασία αποστολής, συσκευασία

Μετά το πέρας του ελέγχου ποιότητας αφαιρούνται από τον αναλυτή τα controls, calibrators και τα αντιδραστήρια και διεξάγεται ο ημερήσιος καθαρισμός. Αδειάζονται το ρυθμιστικό πλυστικό διάλυμα wash buffer καθώς και τα trigger pretrigger και στην θέση τους τοποθετείται αποσταγμένο νερό για το ξέπλυμα του αναλυτή. Στη συνέχεια αφαιρείται το νερό και αδειάζονται οι κυβέττες. Γίνεται τερματισμός λειτουργίας και αποσυνδέονται όλα τα καλώδια και ο σωλήνας αποβλήτων. Αποσυναρμολογείται το ρομποτικό σύστημα διαχείρισης δειγμάτων RSH από τον αναλυτή και ασφαρίζονται οι κινητοί μηχανισμοί. Συλλέγονται όλα τα εξαρτήματα που θα συνοδεύουν τον αναλυτή και τοποθετούνται όλες οι αυτοκόλλητες σημάνσεις. Στο πάνω μέρος του αναλυτή τοποθετείται ο φάκελος του ελέγχου ποιότητας (QC Record) και ο αναλυτής τυλίγεται με διαφανή μεμβράνη.



Εικόνα 58 SOP REM 13 Prepare for Packing

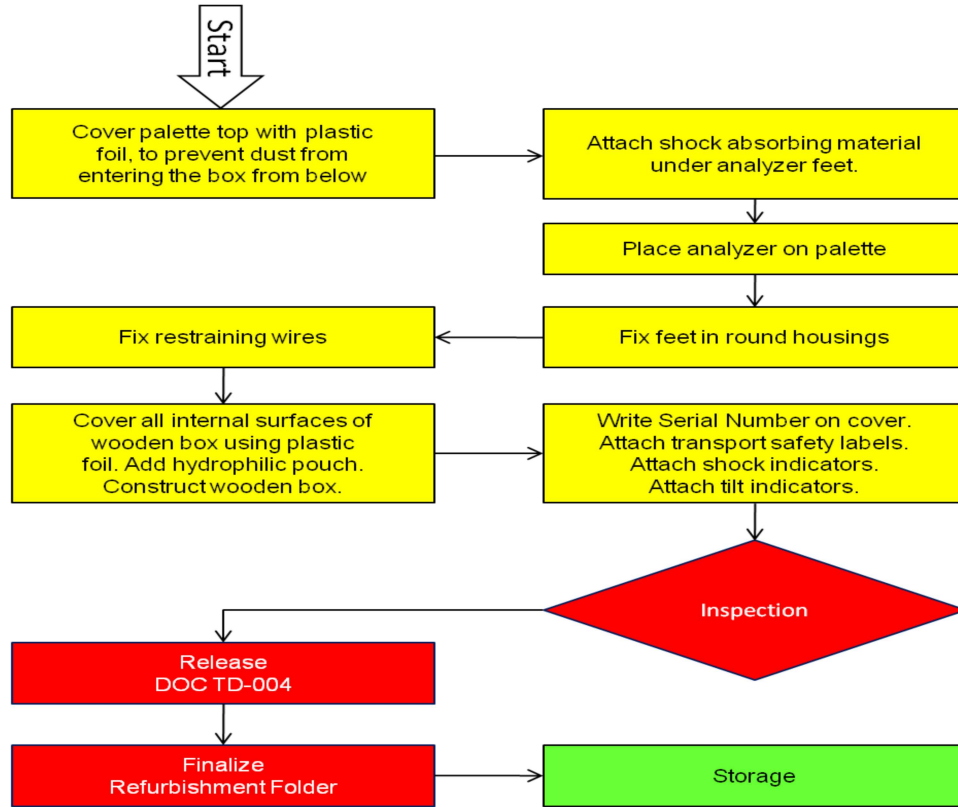
6.2.7.1 Συσκευασία

Ο αναλυτής συσκευάζεται σε ξύλινο κιβώτιο μαζί με την μονάδα RSH. Το ξύλινο κιβώτιο φέρει συσκευή προστασίας των μονάδων από υγρασία και τις απαραίτητες σημάνσεις (κλίσης & κραδασμού) για την μεταφορά του καθώς και αυτοκόλλητη ετικέτα με το μοντέλο, τον σειριακό αριθμό του αναλυτή (module) και του RSH unit.[28]

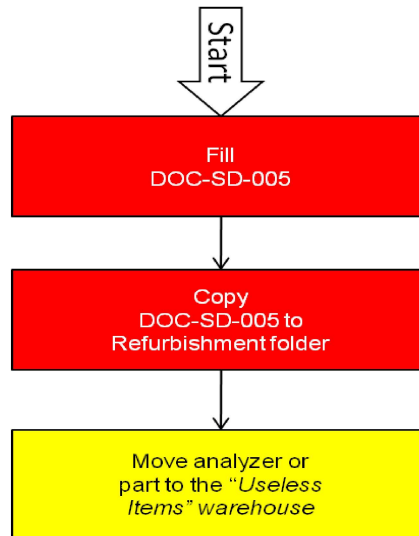


Εικόνα 59 Pack & Release

Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 έως το 2021



Εικόνα 60 SOP REM 14 Pack and Release



Εικόνα 61 SOP REM 20 Rejection

6.3 Προ εγκατάσταση και Εγκατάσταση Αναλυτή Architect i2000SR

Η προ εγκατάσταση και εγκατάσταση ενός αναλυτή αποτελεί ομαδική προσπάθεια στην οποία συμμετέχουν τα τμήματα Πωλήσεων, Τεχνικής και Επιστημονικής Υποστήριξης. Αρχικά πριν από την εγκατάσταση διασφαλίζεται από έναν εξειδικευμένο τεχνικό ότι το εργαστήριο είναι κατάλληλα προετοιμασμένο. Για να είναι δυνατή η εγκατάσταση του συστήματος θα πρέπει ο χώρος εγκατάστασης να πληροί τις περιβαλλοντικές προδιαγραφές και τις ηλεκτρικές απαιτήσεις. Ο εξειδικευμένος τεχνικός αποσυνσκευάζει, τοποθετεί και εγκαθιστά τον αναλυτή και τα συνοδευτικά εξαρτήματα του συστήματος.

6.3.1 Προ εγκατάσταση Αναλυτή Architect i2000SR

Πριν την εγκατάσταση του αναλυτή στο χώρο του εργαστηρίου για την σωστή και ασφαλή μεταφορά και τοποθέτηση του αναλυτή και του συνοδευτικού εξοπλισμού θα πρέπει να γίνει η αυτοψία του χώρου.

Οι εργασίες προεγκατάστασης γίνονται σύμφωνα με το DOC TD 008 και σχετίζονται με τα παρακάτω :

1. Έλεγχος κτιρίου, γύρω δρόμων και δυνατοτήτων πρόσβασης του αναλυτή στον όροφο που βρίσκεται το εργαστήριο (παράθυρα, ασανσέρ)
2. Έλεγχος εσωτερικών χώρων για πρόσβαση αναλυτή στο εργαστήριο
3. Έλεγχος χώρου εργαστηρίου για εγκατάσταση αναλυτή (διαμόρφωση χώρου)
4. Παροχή ρεύματος από 16 A ασφάλεια
5. Παροχή νερού από ½ ίντσα βάνα νερού
6. Παροχή αποχέτευσης
7. Πρόσβαση στο internet
8. Έλεγχος κλιματισμού του χώρου
9. Ενημέρωση Συντονιστή ότι η προεγκατάσταση ολοκληρώθηκε

Αφότου ολοκληρωθεί η προεγκατάσταση υπογράφεται το αντίστοιχο έγγραφο από τον αρμόδιο τεχνικό και τον πελάτη και φυλάσσεται στο φάκελο του αναλυτή.

DOC-TD-008	
LIST OF PRE-INSTALLATION TASKS PER DEVICE	
Customer:	Date:
Analyzer:	
Contract:	S/N:
ARCHITECT ALL TYPES (i2000R, i4000SR,i6000SR,i8000SR)	
1. Check building, surrounding roads and access options of automation on the floor where the laboratory is located (Windows, elevator)	<input type="checkbox"/>
2. Interior spaces for device access in the laboratory	<input type="checkbox"/>
3. Laboratory space for device installation (space configuration)	<input type="checkbox"/>
4. Power supply	<input type="checkbox"/>
5. Water supply	<input type="checkbox"/>
6. Sewer supply	<input type="checkbox"/>
7. Internet access	<input type="checkbox"/>
8. Air Condition	<input type="checkbox"/>
9. Coordinator Update that pre-installation is complete	<input type="checkbox"/>
Service Engineer Signature	Customer Signature

Εικόνα 62 Έγγραφο εργασιών προεγκατάστασης

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι προδιαγραφές φυσικών διαστάσεων για τον Architect i2000SR. Στις μετρήσεις για την μονάδα επεξεργασίας PM και το ρομποτικό σύστημα διαχείρισης δειγμάτων RSH δεν συμπεριλαμβάνονται το κέντρο ελέγχου συστήματος (SCC) ή άλλα προαιρετικά εξαρτήματα.

Πίνακας 4 Οι προδιαγραφές φυσικών διαστάσεων για τον Architect i2000SR

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ	ΜΗΚΟΣ (cm)	ΠΛΑΤΟΣ (cm)	ΥΨΟΣ (cm)	ΒΑΡΟΣ (Kgr)
Equipment	Length	Width	Height	Weight
I2000SR	124.5	154.9	121.9	490.3
SCC	53.3	39.4	55.9	25
Waste Pump	33.0	33.0	33.0	8.2
UPS	45.2	17.5	23.1	19.5

Οι ηλεκτρικές προδιαγραφές και απαιτήσεις για τη μονάδα επεξεργασίας i System με το ρομποτικό σύστημα διαχείρισης δειγμάτων RSH παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 5 Οι ηλεκτρικές προδιαγραφές και απαιτήσεις για τη μονάδα επεξεργασίας i System

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ (ΑΝΑΛΥΤΗΣ ΜΑΖΙ ΜΕ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΑ) (EQUIPMENT ANALYZER AND PERIPHERAL MATERIALS)	ΤΑΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ (VOLTAGE)	ΜΕΓΙΣΤΗ ΑΠΑΙΤΗΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΣ (MAXIMUM ELECTRICITY DEMAND)	ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΣ (POWER CONSUMPTION)	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (FREQUENCY)
i2000SR	220 – 230 V	16 A	2.500 W	50 – 60 Hz
SCC	220 – 230 V	12 A		50 – 60 Hz
Printer	220 – 230 V	12 A		50 – 60 Hz
Waste pump	220 – 230 V	0.8 A		50 – 60 Hz

Πίνακας 6 Απαιτούμενος κενός χώρος γύρω από τον αναλυτή

ΠΙΣΩ ΠΛΕΥΡΑ	60 cm
ΜΠΡΟΣΤΙΝΗ ΠΛΕΥΡΑ	87cm
ΑΡΙΣΤΕΡΑ / ΔΕΞΙΑ ΠΛΕΥΡΑ	40 cm
ΕΠΑΝΩ ΠΛΕΥΡΑ	51 cm

6.3.2 Εγκατάσταση Αναλυτή Architect i2000SR

Η εγκατάσταση του αναλυτή γίνεται σύμφωνα με το DOC TD 009 και περιλαμβάνει τις παρακάτω εργασίες:

1. Μετά την διαβεβαίωση του εργαστηρίου ότι οι εργασίες τελείωσαν (διαμόρφωση χώρου, ηλεκτρικά, υδραυλικά & internet), γίνεται καθορισμός ημερομηνίας εγκατάστασης και τεχνικού.
2. Ενημέρωση Συντονιστή για ασφάλιση μηχανήματος και επίλυση τυχόν λογιστικών προβλημάτων

3. Ενημέρωση τυχόν άλλων εμπλεκόμενων τμημάτων (πωλήσεις, επιστημονική υποστήριξη, αποθήκη)
4. Συνεννόηση με μεταφορική εταιρεία για αποστολή αναλυτή, παραλαβή χρημάτων εισιτηρίων μεταφοράς.
5. Παραλαβή λογιστικών παραστατικών και παράδοση τους στον μεταφορέα την ημέρα αποστολής του αναλυτή.
6. Άφιξη στο νοσοκομείο και αποσυσκευασία αναλυτή και αναλωσίμων
7. Εγκατάσταση αναλυτή (ηλεκτρικές / υδραυλικές συνδέσεις, internet)
8. Ρύθμιση και Έλεγχος λειτουργίας αναλυτή μετά την ολοκλήρωση της εγκατάστασης
9. Ενημέρωση τμήματος Πωλήσεων ότι εγκατάσταση ολοκληρώθηκε για να καθορίσει ημερομηνία και υπεύθυνο για την εκπαίδευση
10. Έλεγχος εφαρμογής ορθής σήμανσης αναλυτή με βάση την ευρωπαϊκή οδηγία χαμηλής τάσης 2014/35/EU [28]

DOC-TD-009	
LIST OF INSTALLATION TASKS PER DEVICE	
Date	
Hospital	
Analyzer	
<u>ARCHITECT ALL TYPES (i2000R, i4000SR,i6000SR,i8000SR)</u>	
1. After the laboratory confirms that the work has been completed (space, electrical, plumbing, internet), a date of installation is set and a technician is designated.	<input type="checkbox"/>
2. Informing the coordinator for machine insurance and solving any accounting problems	<input type="checkbox"/>
3. Informing of any other involved departments (sales, scientific support, warehouse)	<input type="checkbox"/>
4. Negotiate with a transport company to send an analyst, receive transfer ticket money	<input type="checkbox"/>
5. Receipt of accounting documents and their delivery to the carrier on the day of sending the analyst	<input type="checkbox"/>
6. Arrival at the hospital and unpacking of analyzer and consumables	<input type="checkbox"/>
7. Installation of analyzer (electrical / hydraulic connections, internet)	<input type="checkbox"/>
8. Analysis of the operation of the analyzer after the completion of the installation	<input type="checkbox"/>
9. Informing Sales Department that installation has been completed to set a date and responsible for training	<input type="checkbox"/>
10. Check of correct analyzer marking base on the European Low Voltage Directive 2014/35/EU	<input type="checkbox"/>
Service Engineer Signature	Customer Signature

Εικόνα 63 Έγγραφο εργασιών για την εγκατάσταση του αναλυτή

6.3.2.1 Εγκατάσταση συστήματος

- Εγκατάσταση αναλυτή

Η διαδικασία της εγκατάστασης περιλαμβάνει τις παρακάτω εργασίες:

1. Αφαιρούνται όλα τα δεματικά και προστατευτικά των κινητών μηχανισμών και ελέγχονται οι πλακέτες, οι σύνδεσμοι καλωδίων και το υδραυλικό κύκλωμα του αναλυτή
2. Ελέγχονται το σύστημα φόρτωσης κυβεττών και οι δίσκοι αντιδραστηρίων αν είναι τοποθετημένα σωστά

3. Τοποθετούνται τα ρύγχη Sample, STAT, R1, R2 probes καθώς και τα WZ1 και WZ2 probes
4. Γίνεται η ένωση του ρομποτικού συστήματος διαχείρισης δειγμάτων RSH και της μονάδας επεξεργασίας PM
5. Εγκατάσταση του κέντρου ελέγχου συστήματος (SCC System Control Center) το οποίο αποτελείται από υπολογιστή, οθόνη αφής, πληκτρολόγιο, ποντίκι, Network Hub, εκτυπωτή και Abbottlink firewall.
6. Εγκατάσταση του συνοδευτικού εξοπλισμού: μονάδα αδιάλειπτης παροχής ισχύος (UPS) και της εξωτερικής αντλίας αποβλήτων (waste pump) και σύνδεση με την αποχέτευση του αναλυτή και του εργαστηρίου.
7. Σύνδεση των καλωδίων τροφοδοσίας όλων των μονάδων και εκκίνηση του συστήματος
8. Φόρτωση αναλωσίμων: κυβέττες RV και των ρυθμιστικών διαλυμάτων (wash buffer, Pre-Trigger, Trigger solutions) (Install supplies) [26]

6.3.2.2 Έλεγχος συστήματος

Αφού εγκατασταθεί ο αναλυτής ρυθμίζεται και γίνεται ο τελικός έλεγχος λειτουργίας πριν την παράδοση στον πελάτη.

Αρχικά ο χρήστης συνδέεται ως FieldServiceEngineer (Log On as FSE) και αποθηκεύει τα παρακάτω στοιχεία στον υπολογιστή του συστήματος

- Αποθήκευση των serial numbers των μονάδων στον υπολογιστή του συστήματος (SN: SCC, Module, Sample Handler)
- Αποθήκευση τιμών τυποποίησης (Normalization) και γραμμικότητας (Linearity) του συστήματος οπτικών CMIA (Optics values)
- Τερματισμός και επανεκκίνηση του συστήματος - Shut down and restart Module and SCC

Βαθμονόμηση της μονάδας επεξεργασίας - i2000SR Processing Module Calibration

Για την βαθμονόμηση της μονάδας επεξεργασίας διεξάγονται οι παρακάτω διαδικασίες συντήρησης και διαγνωστικοί έλεγχοι:

- Βαθμονόμηση της πλακέτας αισθητήρων φόρτωσης των κυβεττών - Sensor PCB #6 Calibration

- Έλεγχος των αισθητήρων στάθμης των υγρών διαλυμάτων του αναλυτή (wash buffer, Pre-Trigger, Trigger solutions) - Level Sensor Test
- Βαθμονόμηση της συσκευής ανάγνωσης των αντιδραστηρίων - Reagent Bar Code Calibration
- Προ-ρύθμιση των ρυγχών στους σταθμούς πλύσης - Washstation Pre-alignment
- Εκκίνησης της μονάδας επεξεργασίας - Perform Processing Module Start Up
- Πλήρωση του υδραυλικού συστήματος με τα υγρά διαλύματα - Flush Fluids
- Βαθμονόμηση των ρυγχών - R1/R2/Sample/STAT Pipettor Calibration

Βαθμονόμηση του δειγματοφορέα - RSH Calibration

Για την βαθμονόμηση του δειγματοφορέα διεξάγονται οι παρακάτω διαδικασίες βαθμονόμησης:

- Βαθμονόμηση του δειγματοφορέα - Transport Calibration
- Βαθμονόμηση της συσκευής ανάγνωσης δειγμάτων - RSH Bar Code Calibration[26]

6.3.3 Έλεγχος λειτουργίας αναλυτή

Μετά την βαθμονόμηση του συστήματος διεξάγεται ο τελικός έλεγχος ακολουθώντας τις παρακάτω διαδικασίες:

- Έλεγχος θερμοκρασίας - Temperature Status
- Ημερήσιος καθαρισμός - Daily Maintenance
- Υπόβαθρο συστήματος οπτικών - Optics Background
- Εγκατάσταση εξετάσεων - Install Assays
- Βαθμονόμηση εξετάσεων - Calibration Assays
- Ποιοτικός έλεγχος - Quality Control
- Δημιουργία αντιγράφων ασφαλείας - Create Backup

6.4 Προληπτική Συντήρηση

Κάθε εγκατεστημένος αναλυτής απαιτεί προληπτική συντήρηση μία ή δύο φορές το χρόνο ανάλογα με την λειτουργία του. Με την συντήρηση διασφαλίζεται η ποιότητα και η σωστή λειτουργία του συστήματος έτσι ώστε να παρέχονται τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα εξετάσεων. Πριν την επίσκεψη ο τεχνικός ελέγχει το αρχείο καταγραφής μηνυμάτων του αναλυτή (message history log) για τυχόν προβλήματα μέσω της απομακρυσμένης πρόσβασης. Κατά την επίσκεψη ελέγχει το αρχείο του

ποιοτικού έλεγχου και των βαθμονομήσεων των εξετάσεων για τυχόν αποκλίσεις από τις αναμενόμενες τιμές, ελέγχει αν έχουν πραγματοποιηθεί οι απαραίτητες αναβαθμίσεις του συστήματος (Technical Service Bulletins (TSB), Instrument Service Advisories (ISA)) καθώς και αν ο αναλυτής έχει πρόσφατο αρχείο ασφαλείας (backup). Στην συνέχεια πραγματοποιείται λεπτομερής επισκόπηση και επιδιόρθωση όπου απαιτείται. Συγκεκριμένα γίνονται οι παρακάτω εργασίες :

- Καθαρισμός του συστήματος φόρτωσης κυβεττών RV loader και έλεγχος για τυχόν φθορές στον ιμάντα του.
- Καθαρισμός και έλεγχος καλής λειτουργίας του process path καθώς και των επιμέρους μονάδων του: wash zone diverter, RV load/unload diverter, stat diverter, Wash Zone 1, Wash Zone 2 και των βαλβίδων Trigger/Pre-trigger και αντικατάσταση τους αν αυτό απαιτείται.
- Καθαρισμός δίσκου αντιδραστηρίων, έλεγχος σωστής λειτουργίας των εξαρτημάτων του (V-Wheels, support wheels, ρουλεμάν) και αντικατάσταση τους αν χρειάζεται.
- Καθαρισμός, λίπανση και έλεγχος καλής λειτουργίας των αναδευτήρων vortexers.
- Καθαρισμός CMIA Reader/ Shutter.
- Καθαρισμός wash cups, έλεγχος ότι τα ρύγχη είναι ευθεία και καθαρισμός τους, έλεγχος καλής λειτουργίας crash sensors (αισθητήρες σύγκρουσης), έλεγχος pressure sensors (αισθητήρες πίεσης) για διαρροή, καθαρισμός και λίπανση pipettors.
- Έλεγχος, καθαρισμός και λίπανση συριγγών.
- Έλεγχος αντλιών για διαρροή, έλεγχος καναλιού αποβλήτων gutter για διαρροή, έλεγχος σωληνώσεων κενού, έλεγχος vessels για διαρροή ή βούλωμα, έλεγχος βαλβίδων vacuum και drain, έλεγχος καλής λειτουργίας vacuum pump και αντικατάσταση της αν αυτό απαιτείται.
- Καθαρισμός και λίπανση όλων των τμημάτων του RSH.
- Καθαρισμός φίλτρων αέρα και ανεμιστήρων.
- Καθαρισμός και έλεγχος καλής λειτουργίας waste pump
- Έλεγχος σωστής λειτουργίας UPS

Μετά το τέλος των παραπάνω εργασιών πραγματοποιούνται ρυθμίσεις και διαγνωστικές διαδικασίες καθώς και έλεγχος ποιότητας για τουλάχιστον δύο εξετάσεις σε όλα τα επίπεδα ελέγχου control levels :

- Ρύθμιση RV Loader
- Ρύθμιση RSH, RSH Transport Calibration
- Εκτέλεση M&D Wash Zone Valve Pressure Check.
- Εκτέλεση M&D Optics Background Check.
- Πλήρης εκτέλεση ποιοτικού ελέγχου, control για μία two step και μία one step εξέταση για όλα τα επίπεδα ελέγχου (control levels).

Στο τέλος πραγματοποιείται back-up, ενημερώνεται το εργαστήριο για όλες τις εργασίες και επιδιορθώσεις και ο πελάτης επαληθεύει την λειτουργία του αναλυτή.[26]

6.5 Αντιμετώπιση προβλημάτων

Τα σφάλματα που εμφανίζονται σε ένα σύστημα Architect i2000SR προέρχονται από το ίδιο το σύστημα, μηχανικές βλάβες, από τα αναλώσιμα/αντιδραστήρια (λανθασμένη χρήση, ληγμένα) από κακή χρήση του συστήματος από τον χειριστή και από τις συνθήκες περιβάλλοντος του εργαστηρίου. Τα σφάλματα στον i2000SR χωρίζονται σε 10 κατηγορίες, ανάλογα με τον κωδικό (0001-9999) διαπιστώνεται και η κατηγορία στην οποία ανήκουν:

1. (0001-0999) Γενικοί κωδικοί σφάλματος
2. (1000-1999) Κωδικοί σφάλματος ειδικοί για την κάθε εξέταση
3. (2000-2999) Κωδικοί σφάλματος συντήρησης
4. (3000-3999) Κωδικοί σφάλματος ανίχνευσης στάθμης
5. (4000-4999) Κωδικοί σφάλματος συσκευής ανάγνωσης γραμμικού κώδικα
6. (5000-5999) Κωδικοί σφάλματος μηχανισμών και αισθητήρων
7. (6000-6999) Κωδικοί σφάλματος συστήματος οπτικών
8. (7000-7999) Κωδικοί σφάλματος θερμοκρασίας
9. (8000-8999) Κωδικοί σφάλματος υπολογιστή
10. (9000-9999) Κωδικοί σφάλματος λογισμικού

Για την αντιμετώπιση των προβλημάτων ακολουθούνται συγκεκριμένα βήματα που οδηγούν στην επίλυση:

1. Αναγνώριση και παρατήρηση του συμπτώματος (κατανόηση του μηνύματος σφάλματος, παρατήρηση για διαρροή υγρών, για θόρυβο, για λανθασμένες τιμές σε control ή αποτελέσματα ασθενών κτλ.)
2. Κατηγοριοποίηση του συμπτώματος (σε τι αφορά το σύμπτωμα: στο σύστημα, στα αντιδραστήρια, στο χειρισμό ή στο περιβάλλον;)
3. Εντοπισμός της αρχικής αιτίας (τι είναι αυτό που προκαλεί το πρόβλημα ξεκινάμε από το πιο πιθανό και καταλήγουμε στο λιγότερο πιθανό)
4. Επίλυση του προβλήματος (διεξάγονται προσεκτικά οι απαραίτητες ενέργειες για την επίλυση του προβλήματος)
5. Επιβεβαίωση της λύσης (διεξαγωγή της κατάλληλης διαδικασίας επαλήθευσης, έλεγχος των τιμών των control όπου κρίνεται απαραίτητο)[26]

6.5.1 Συχνά σφάλματα

Τα σημεία του αναλυτή που εμφανίζουν πιο συχνά σφάλματα σχετίζονται με:

- το σύστημα φόρτωσης κυβεττών κυρίως εξαιτίας μη ορθής τοποθέτησης από το μηχανισμό φόρτωσης, λόγω δυσμορφίας της ίδιας της κυβέττας (ελαττωματική), ταλαιπωρημένος/κομμένος ιμάντας στο σύστημα μεταφοράς της κυβέττας στο κανάλι επεξεργασίας (Process Path)

Παράδειγμα σφάλματος:

- Ανιχνεύτηκε απώλεια βήματος σε ένα μοτέρ

5900 step loss detected on Process Path carousel motor, RV loader transport motor, RV loader wheel

- σφάλματα αναρρόφησης στους σταθμούς πλύσης, προέρχονται από τους αισθητήρες θερμοκρασίας και οφείλονται συνήθως σε βουλωμένο ρύγχος, σε πήγμα που μπορεί να αναρροφήθηκε, σε ταλαιπωρημένο/φθαρμένο/τρύπιο σωληνάκι, στον ίδιο τον αισθητήρα θερμοκρασίας (χαλασμένος, βραχυκυκλωμένος), στην θερμοκρασία του περιβάλλοντος του εργαστηρίου ή σε βλάβη σε μηχανικά εξαρτήματα (κακή επαφή καλωδίου τροφοδοσίας αισθητήρα, πλακέτα, βαλβίδα, αντλία, μοτέρ)

Παράδειγμα σφάλματος:

- Δεν είναι δυνατή η επεξεργασία της εξέτασης, σφάλμα αναρρόφησης πλύσης (x) για το ρύγχος (y)

3700 Unable to process test, (x) wash aspiration error for probe (y).

- σφάλματα ανίχνευσης στάθμης, αναρρόφησης και έγχυσης υγρών στα ρύγχη δείγματος και αντιδραστηρίων που οφείλονται κυρίως σε ανεπαρκή ποσότητα δείγματος, σε φυσαλίδες ή αφρό στην επιφάνεια του αντιδραστηρίου, σε κατεστραμμένο ρύγχος (βουλωμένο/βρώμικο/στραβό), σε χαλάρωση του συνδέσμου ένωσης του ρύγχους με το σωληνάκι ή σε βλάβη σε μηχανικά εξαρτήματα (κακή επαφή καλωδίου ανίχνευσης στάθμης υγρού, αισθητήρας πίεσης, πλακέτα, σύριγγα, βαλβίδα, αντλία, μοτέρ)

Παραδείγματα σφάλματος:

- Δεν είναι δυνατή η επεξεργασία της εξέτασης, δεν βρέθηκε υγρό.
3000 Unable to process test, Liquid not found for (x) at (y). x = Ονομασία δειγματολήπτη y = τοποθεσία
- Δεν είναι δυνατή η επεξεργασία της εξέτασης, σφάλμα αναρρόφησης για το (x) στο (y).] x = Ονομασία δειγματολήπτη y = τοποθεσία
3350 Unable to process test, aspiration error for (x) at (y)

Τα παραπάνω σφάλματα ελαχιστοποιούνται με την σωστή χρήση και συντήρηση του αναλυτή. Η διεξαγωγή της συντήρησης σε ημερησία, εβδομαδιαία και μηνιαία βάση από την πλευρά του χρήστη είναι πολύ σημαντική και συμβάλει στην ορθή λειτουργία του συστήματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο τομέας της ανοσολογίας στην κλινική χημεία ξεκίνησε με την ανάπτυξη των πρώτων ανοσοπροσδιορισμών για την ινσουλίνη από τους Solomon Berson και Rosalyn S. Yalow το 1959. Η αλματώδης ανάπτυξη των τεχνικών ανοσοανάλυσης οδήγησε στον προσδιορισμό ουσιών κλινικής και βιολογικής σπουδαιότητας που βρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό σε ελάχιστες ποσότητες. Ο πρώτος βιοχημικός αναλυτής τυχαίας προσπέλασης εφευρέθηκε από τον Leonard T. Skeggs Jr. 1964 ο οποίος αποτέλεσε σταθμό στην εξέλιξη των αυτόματων αναλυτών τις επόμενες δεκαετίες. Χρειάστηκαν πολλά χρόνια και αρκετές προσπάθειες για να αναπτυχθούν αυτόματοι αναλυτές και για τις ανοσοχημικές δοκιμασίες.

Οι εξελίξεις στη μηχανική επέτρεψαν τον ακριβή έλεγχο των διαφόρων σταδίων της ανοσολογίας, έτσι ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρότεροι χρόνοι επώασης και μικρότεροι όγκοι δειγμάτων. Έχουν επίσης σημειωθεί βελτιώσεις στις χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την παροχή του τελικού σήματος ή του χρώματος και η γνώση της αντίδρασης αντιγόνου και αντισώματος είναι μεγαλύτερη. Ως αποτέλεσμα, οι χρόνοι ανάλυσης είναι μικρότεροι και η απόδοση υψηλότερη χωρίς απώλεια ευαισθησίας ή ακρίβειας για τις περισσότερες δοκιμασίες.

Τα περισσότερα ανοσολογικά αναλυτικά συστήματα του σήμερα χρησιμοποιούν την τεχνολογία της χημειοφωταύγειας η οποία παρέχει πολλά πλεονεκτήματα, όπως: προσφέρει υψηλή ευαισθησία προσδιορισμού, εμφανίζει καλύτερη γραμμικότητα στις μικρές συγκεντρώσεις αυξάνοντας έτσι το εύρος ανίχνευσης της μεθόδου, παρέχει μεγάλη διάρκεια ζωής του αντιδραστήριου και μικρό χρόνο διεξαγωγής της αντίδρασης, η εκπομπή του σήματος ανίχνευσης (φωτός) είναι πολύ γρήγορη, η αντίδραση ολοκληρώνεται σε χρόνο μικρότερο του 1sec. Εξαιτίας του γρήγορου χρόνου αντίδρασης και του πολύ χαμηλού θορύβου η μέθοδος της χημειοφωταύγειας καθίσταται ταχύτερη από τις μεθόδους RIA (radioimmunoassay, ραδιοανοσοπροσδιορισμός) ή EIA (enzyme immunoassay, ενζυμικός ανοσοπροσδιορισμός).

Την σημερινή εποχή οι ανοσοαναλύσεις αποτελούν από τις βασικές αναλυτικές τεχνικές που μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε εργαστήρια κλινικής χημείας για τη

μέτρηση πρωτεϊνών, ορμονών, μεταβολιτών, καρκινικών δεικτών, για τον θεραπευτικό έλεγχο φάρμακων, την ανίχνευση ιικών αντιγόνων και αντισωμάτων με σκοπό την παρακολούθηση, την διάγνωση και την πρόληψη ασθενειών. Η παράλληλη εξέλιξη των ηλεκτρονικών υπολογιστών και ιδιαίτερα των μικροεπεξεργαστών, η ανάπτυξη του κατάλληλου λογισμικού, των αυτοματισμών και των συστημάτων ρομποτικής, η χρήση συστημάτων ψύξης των αντιδραστηρίων και η χρήση του γραμμωτού κώδικα, αρχικά στα αντιδραστήρια και στην συνέχεια και στα δείγματα αποτέλεσαν καινοτομίες που συνέβαλαν στην εξέλιξη των αναλυτών αυξάνοντας την ταχύτητα και την παραγωγικότητά τους και μειώνοντας τα λάθη από το χειριστή.

Οι ανοσολογικοί αναλυτές με το πέρασμα των χρόνων εξελίσσονται προς το καλύτερο προσφέροντας υπηρεσίες υψηλής ποιότητας και πιο άμεσα και ακριβή αποτελέσματα. Παρατηρείται μεγάλη αύξηση του αριθμού των εξετάσεων ανά ώρα που μπορεί να πραγματοποιήσουν οι σύγχρονοι ανοσολογικοί αναλυτές σε σύγκριση με τα πρώτα χρόνια που ο αριθμός των εξετάσεων ήταν μικρότερος και ο χρόνος επεξεργασίας μεγαλύτερος.

Σημαντική πρόοδο στην εξέλιξη τους αποτελεί η ενοποίηση με βιοχημικούς αναλυτές με αποτέλεσμα να διπλασιάζεται η ταχύτητα διενέργειας ανοσοχημικών εξετάσεων και να επιτυγχάνεται η υψηλότερη απόδοση ενός ολοκληρωμένου συστήματος.

Τα Εργαστηριακά Συστήματα Πληροφοριών (Laboratory Information Systems, LIS) αποτελούν επίσης σημαντικό και αναπόσπαστο κομμάτι στα κλινικά εργαστήρια του σήμερα καθώς είναι υπεύθυνα για την αποθήκευση, διαχείριση και μετάδοση των δεδομένων. Οι αυτόματοι αναλυτές έχουν δυνατότητα σύνδεσης με το σύστημα LIS και η συνεχής και αμφίδρομη επικοινωνία τους βελτιώνει την παραγωγικότητα, εξοικονομεί χρόνο και αυτοματοποιεί την ροή εργασίας.

Η σημαντικότερη εξέλιξη την δεδομένη στιγμή είναι τα προηγμένα Συστήματα Εργαστηριακού Αυτοματισμού ή αλλιώς Laboratory Automation Systems(LAS). Οι σύγχρονοι ανοσολογικοί αναλυτές διαθέτουν την τεχνολογία να μπορούν να ενοποιούνται όχι μόνο με άλλα ανοσολογικά συστήματα αλλά και με συστήματα όπως βιοχημικούς αναλυτές, αιματολογικούς αναλυτές, φυγοκέντρους, συνδυάζοντας την ευελιξία διαμόρφωσης, την επεκτασιμότητα και την προηγμένη

αναλυτική απόδοση, με αποτέλεσμα να καλύπτουν όλες τις ανάγκες μεγάλων εργαστηρίων. Τα προηγμένα συστήματα LAS μεγιστοποιούν την απόδοση του εργαστηρίου και διαχειρίζονται εύκολα και αποτελεσματικά τις αυξομειώσεις στον καθημερινό φόρτο εργασίας.

Εφαρμογές όπως η απομακρυσμένη πρόσβαση (remote access) συνέβαλλαν περαιτέρω στην εξέλιξη των αναλυτών αφού προσφέρουν στο επιστημονικό ή τεχνικό δυναμικό μιας εταιρείας την άμεση πρόσβαση στο σύστημα για την έγκαιρη λύση οποιαδήποτε προβλήματος μειώνοντας έτσι τον χρόνο απόκρισης επίλυσης βλάβης και προσφέροντας λύση απομακρυσμένα.

Η ανακατασκευή των αυτόματων αναλυτών από την άλλη πλευρά αποτελεί ένα μέσο αξιοποίησης αναλυτικών συστημάτων που έχουν κλείσει ήδη ένα κύκλο ζωής στο εργαστήριο αλλά εξαιτίας της εξαιρετικής κατασκευής και απόδοσης τους μπορούν να ανακατασκευαστούν και να επαναλειτουργήσουν, παρατείνοντας έτσι την ωφέλιμη ζωή τους. Η ανακατασκευή ως διαδικασία προσθέτει αξία και χρησιμότητα στη διάρκεια ζωής ενός αναλυτή ωφελώντας παράλληλα την επιχείρηση, τον πελάτη και το περιβάλλον.

Η ανακατασκευή των αυτόματων αναλυτών είναι μια παραγωγική διαδικασία κατά την οποία ακολουθούνται επαληθευμένες τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας και πραγματοποιείται αυστηρός έλεγχος ποιότητας έτσι ώστε το τελικό προϊόν (αναλυτής) να είναι αντάξιο ενός ολοκαίνουριου. Τα οφέλη που αποκομίζονται από αυτήν τη διαδικασία είναι: υψηλό κέρδος τόσο για την επιχείρηση όσο και για τον πελάτη αφού το κόστος ανακατασκευής είναι χαμηλότερο από την αγορά ενός καινούριου συστήματος, δημιουργία θέσεων εργασίας, διαθεσιμότητα ακόμα και σε συστήματα που δεν παράγονται πια αλλά που είναι ικανά να εξοπλίσουν εργαστήρια και να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις τους, προστασία του περιβάλλοντος αφού μειώνονται η κατανάλωση ενέργειας, πρώτων υλών και αποβλήτων που θα απαιτούνταν για την κατασκευή αναλυτών.

Συνοψίζοντας οι αναλυτές του σήμερα καταλαμβάνουν όλο και λιγότερο χώρο στο εργαστήριο και έχουν την δυνατότητα σύνδεσης σε συστήματα αυτοματοποίησης που προσφέρουν εργονομία και καλύτερη ροή εργασίας με λιγότερη ανθρώπινη παρέμβαση επιτυγχάνοντας ολική εργαστηριακή αυτοματοποίηση και στοχεύοντας στο να βελτιώσουν την αποδοτικότητα και την αξιοπιστία του κλινικού

εργαστηρίου. Αναλυτές που προσφέρουν υψηλές ταχύτητες, που χρησιμοποιούν βελτιωμένα και όλο και πιο σταθερά αντιδραστήρια, ανοσοχημικές τεχνικές όπου η ειδικότητα εγγίζει το 99,5% και η ευαισθησία το 100% προσφέροντας υψηλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα, που κατασκευαστικά είναι πιο ανθεκτικοί στο χρόνο με όλο και καλύτερης ποιότητας ανταλλακτικά, που παρουσιάζουν όλο και λιγότερες βλάβες, είναι πιο αυτόματοι, εφοδιασμένοι με λογισμικά και ηλεκτρονικές διατάξεις που δίνουν την δυνατότητα 'αυτοδιόρθωσης' (recovery), με την δυνατότητα απομακρυσμένης πρόσβασης και απομακρυσμένου χειρισμού από εξειδικευμένο προσωπικό εταιρειών επιλύοντας έτσι άμεσα προβλήματα και εξοικονομώντας χρόνο και χρήμα αποτελούν το παρόν και το μέλλον του κλινικού εργαστηρίου.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

ΕΝΤΥΠΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] Ανοσοχημικές Μέθοδοι – Εφαρμογές στην Κλινική Χημεία (1994) 6ο Σεμινάριο, Αθήνα, Ελληνική Εταιρία Κλινικής Χημείας - Κλινική Βιοχημείας

[2] Τσάκας Σωτήρης (2021) *Κλινική χημεία & κλινικές αναλύσεις*, Σημειώσεις μαθήματος Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Βιολογίας. Διαθέσιμο στο:

<https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/BIO261/%CE%A3%CE%B7%CE%BC%CE%B5%CE%B9%CF%8E%CF%83%CE%B5%CE%B9%CF%82%20%CE%9A%CE%BB%CE%B9%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AE%CF%82%20%CE%A7%CE%B7%CE%BC%CE%B5%CE%AF%CE%B1%CF%82%202021.pdf>

[Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]

[3] Πιστεύου Αικατερίνη (2019) *Διαχείριση και λειτουργία κλινικών εργαστηρίων σε περίοδο οικονομικής κρίση: Η περίπτωση του Γ . Νοσοκομείου Κορίνθου*, Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής. Διαθέσιμο στο: <http://amitos.library.uop.gr/xmlui/handle/123456789/5771> [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]

[4] Σπυρόπουλος, Β., (2015): *Το σύγχρονο νοσοκομείο*. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3035> [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]

[5] Wheeler M. *Automated immunoassay analysers*. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2001;38(3):217-229. doi:10.1258/0004563011900641

[6] Wu AHB. *A selected history and future of immunoassay development and applications in clinical chemistry*. *Clinica Chimica Acta*. 2006;369(2):119-124. doi:10.1016/j.cca.2006.02.045

[7] Καρκαλούσος, Π., Γεωργίου, Ζ., Κρούπης, Χ., Παπαϊωάννου, Α., Πλαγεράς, Π., Σπυρόπουλος, Β., Τσότσου, Γ., Φούντζουλα, Χ. 2015. *Εργαστηριακές ασκήσεις κλινικής χημείας*. Κεφάλαιο 7 Συγγραμματος. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/5387> [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]

[8] Μουτσατου – Λαδικου (1994) *Βασικές αρχές των ανοσοαναλύσεων*, Αθήνα, 6ο Σεμινάριο Ανοσοχημικές Μέθοδοι – Εφαρμογές στην Κλινική Χημεία

[9] Α. Κ. Καλοκαιρινός (1994) *Ανοσοχημειοφωταύγεια*, Αθήνα, 6ο Σεμινάριο Ανοσοχημικές Μέθοδοι – Εφαρμογές στην Κλινική Χημεία

[10] Ε. Σ. Λιανίδου (1994) *Εφαρμογές του φθορισμού στους ανοσοχημικούς προσδιορισμούς*, Αθήνα, 6ο Σεμινάριο Ανοσοχημικές Μέθοδοι – Εφαρμογές στην Κλινική Χημεία

- [11] Μ. Παπαδόπουλος (1994) *Ανοσοενζυμικές τεχνικές - ομογενή συστήματα EMIT*, Αθήνα, 6ο Σεμινάριο Ανοσοχημικές Μέθοδοι – Εφαρμογές στην Κλινική Χημεία
- [12] Ρίζος Δημήτρης (1994) *Ανοσοενζυμικές τεχνικές (EIA, ELISA)*, Αθήνα, 6ο Σεμινάριο Ανοσοχημικές Μέθοδοι – Εφαρμογές στην Κλινική Χημεία
- [13] Θεοδωρίδης, Γ., Γηρούση, Σ., Ζαχαριάδης, Γ., Ζώτου, Α., Σαμανίδου, Β. (2015) *Βιοαναλυτική χημεία*. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα, Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3674> [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]
- [14] Σωτήρης Κακαμπάκος (1994) *Τεχνικές διαχωρισμού στερεάς φάσης στις ανοσοαναλύσεις*, Αθήνα, 6ο Σεμινάριο Ανοσοχημικές Μέθοδοι – Εφαρμογές στην Κλινική Χημεία
- [15] Βάρσου – Παπαδημητρίου (1994) *Εισαγωγή στην ανοσολογία*, Αθήνα, 6ο Σεμινάριο Ανοσοχημικές Μέθοδοι – Εφαρμογές στην Κλινική Χημεία
- [16] Clark F, Hendrick K, Robert H, Clemens J. *A method for simultaneously performing a plurality of assays*. August 2004.
- [17] Niiyama Y, Uchida H, Tao R. *Immunoassay method and analyzer using magnetic particles*. November 1999.
- [18] Babson A, Palmieri T, Montalbano A, Montalbano C, Montalbano G, Fleischer E. *Automated immunoassay analyzer*. March 1999.
- [19] Yamashita Y, Sakazume T. *Analyzer using magnetic particles*. April 2014.
- [20] Gomm CK, Luoma IIRP, Arnquist DC, Johnson RP. *Reagent and sample handling device for automatic testing system*. June 2015.
- [21] Ochraneck B, Arnquist D. *Diagnostic Analyzers with Pretreatment Carousels and Related Methods*. August 2017.
- [22] 姚福立, 唐灿, 罗宏, 王继华. *Automatic fluorescence quantitative immunoassay analyzer and detection method*. August 2017.
- [23] 马克·戴维·范·克利夫. *Automated immunoassay system for performing diagnostic assays for allergies and autoimmune diseases*. March 2018.
- [24] Hammond, R., and Bras, B.A. (1996) *Design for Remanufacturing Metrics*, Proceedings of the 1st International Workshop on Reuse, (S.D. Flapper and A.J. de Ron eds.), Eindhoven, The Netherlands, pp. 5-22.
- [25] Τσαμαγδούπη Αιμιλία (2018) *Ανάπτυξη μοντέλου κόστους για την Κατασκευή/ Ανακατασκευή προϊόντων*, Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Πληροφορική Και Διοίκηση» Τμημάτων Πληροφορικής και Οικονομικών Επιστημών. Διαθέσιμο στο: <http://ikee.lib.auth.gr/record/297756?ln=e1> [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]

- [26] ARCHITECT System Operations Manual_Greek 14-12-17 Vers9.25 Abbott
- [27] Κουμπάρης Μιχαήλ (2015) *Έλεγχος και Διασφάλιση Ποιότητας - Διαπίστευση, Σημειώσεις εργαστηρίου Αναλυτικής Χημείας*, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Διαθέσιμο στο: <http://opencourses.uoa.gr/courses/CHEM102/> [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]
- [28] Standard Operating Procedures SOPs of Technical Department, Medicon Hellas sa
- [29] Medicon Hellas. <https://www.mediconsa.com/gr>. Published December 13, 2021. [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021].
- [30] Το κριτήρια ελέγχου westgard. http://users.teiath.gr/petef/Web_Quality_Control/Westgard_rules.htm. [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]
- [31] Immunoassay analyzer. Labcompare. <https://www.labcompare.com/Pharmaceutical-Lab-Equipment/880-Immunoassay-Analyzer/>. [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]
- [32] Beckman Coulter diagnostics. Beckman Coulter. <https://www.beckmancoulter.com/en>. [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021].
- [33] Siemens Healthineers corporate homepage. Siemens Healthineers | Corporate Home. <https://www.siemens-healthineers.com/>. Accessed December 15, 2021.
- [34] Roche Diagnostics. Diagnostics. <https://diagnostics.roche.com/global/en/home.html>. [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]
- [35] Our commitment to addressing the COVID-19 pandemic. Abbott Core Laboratory | Personalized Laboratory Solutions. <https://www.corelaboratory.abbott/int/en/home>. [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]
- [36] Roche cardiac 200 offers rapid diagnostics at the point of care. DAIC. <https://www.dicardiology.com/content/roche-cardiac-200-offers-rapid-diagnostics-point-care>. Published July 22, 2009. [Πρόσβαση: 16 Δεκεμβρίου 2021]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Documents of Technical Department for Refurbishment

DOC-TDR-001 INSPECTION RECORD			
ANALYZER TYPE: _____		DATE: _____	
S/N: _____			
INSPECTION	Remarks		
MISSING PARTS OR SUB UNITS			
CONDITION OF THE BODY	BAD	INTERMEDIATE	GOOD
CONDITION OF PIPING & ELECTRIC PARTS	BAD	INTERMEDIATE	GOOD
CONDITION OF SUB UNITS	BAD	INTERMEDIATE	GOOD
PHOTO RECORD			<input checked="" type="checkbox"/>
S No TAG			
FRONT (LEFT, MIDDLE, RIGHT)			
BACK (LEFT, MIDDLE, RIGHT)			
(TOP) Reagent Management, Process Path (PP), Wash zones, Diverters, Vortexers, RV loader,			
Pipettors, Wash cups, Syringes, Trigger/PreTrigger Manifold, CMIA assembly, Gutter			
Pretrigger/trigger storage area, Waste storage area, Wash buffer storage area			
Card cage			
Buffer Delivery System, Vacuum System, FMI pumps			
Power supply, Reagent Refrigerator			
RSH			
Carried out by: _____		Date: _____	
Signed: _____			

**DOC-TDR-002
DISASSEMBLY OF ANALYZER**

ANALYZER TYPE: _____ DATE: _____

S/N: _____

	i2000SR	<input checked="" type="checkbox"/>	For paint	For cleaning	For maintenance
1	Front Doors			n/a	n/a
2	Outside Covers			n/a	n/a
3	Deck Covers			n/a	n/a
4	Pretrigger/trigger storage area		n/a		n/a
5	Waste storage area(SOLID WASTE,CHUTE)		n/a	n/a	
6	Wash buffer storage area		n/a	n/a	
7	Card Cage Boards				
	Fans(power supply,card cage,vacuum system)				
8	Buffer Delivery System				
9	Vacuum System				
10	FMI pumps				
11	Power Supply Components				
12	Reagent Refrigerator				
13	Reagent Management				
14	Process Path (PP) Components				
15	RV Loader Assembly				
	Vacuum Vessels				
16	Wash zones (WZ1,WZ2)				
17	Diverters				
18	Vortexers				
19	Pipettors				
20	Wash cups				
21	Syringes				
22	Trigger/PreTrigger Manifold				
23	CMIA assembly				
24	RSH UNIT				
25	RSH Plexy Covers		n/a		n/a
26	RSH Black Metal Parts			n/a	n/a

Carried out by: _____ Date: _____

**DOC-TDR-003
DISASSEMBLY – SHIP COVERS FOR REPAIRING**

ANALYZER TYPE: _____

S/N: _____

DISASSEMBLY - SHIP	ACTION		Date	Inspected by
COVERS	PAINT	CLEAN		

Reviewed by Technical Support Manager: _____

Date: _____

**DOC-TDR-004
BODY HANDLING & RSH**

ANALYZER TYPE: _____

RSH S/N: _____

PM S/N: _____

CLEANING	ACTION/REMARKS		Date	Inspected by
REMOVE DUST USING COMPRESSED AIR				
CLEAN MAIN BODY				
PAINT MAIN BODY	YES	NO		

Reviewed by Technical Support Manager: _____

Date: _____

DOC-TDR-005

WORKSTATION: _____

ANALYZER TYPE: _____

S/N: _____

DATE FROM: _____ TO: _____

INSPECTED BY: _____

DOC-TDR-005

**DOC-TDR-005
CHECKLIST – MAINTENANCE & REPAIR**

ANALYZER TYPE: _____

S/N: _____

DATE: _____

Reagent Management

ORDER BY :	ACTION BY
Inner Reagent Carouse :1.Clean Inner Reagent Carousel 2.Inspect V-Ridge area for wear, chips & cracks	
Outer Carousel – Middle Dispersion & Outer: 1. Clean Outer Reagent Carousel 2. Inspect & Replace Support Wheels 3. Replace bearings 4. Lubricate ring gear with aqua lube grease 5. Inspect V-Ridge area for wear, chips & cracks	
Base Plate Area: 1. Clean/Inspect V-Wheels 2. Inspect & Clean R1 / R2 LLS Antennas 3. Clean barcode reader with lint free tissue 4. Clean / Vacuum base plate	
REMARKS:	

**DOC-TDR-007
ASSEMBLY OF ANALYZER**

ANALYZER TYPE: _____ DATE: _____

S/N: _____

i2000SR		<input checked="" type="checkbox"/>
1	RSH Black Metal Parts	
2	RSH Plexy Covers	
3	RSH UNIT	
4	CMIA assembly	
5	Trigger/PreTrigger Manifold	
6	Syringes	
7	Wash cups	
8	Pipettors	
9	Vortexers	
10	Diverters	
11	Wash zones (WZ1,WZ2) Vacuum Vessels	
12	RV Loader Assembly	
13	Process Path (PP) Components	
14	Reagent Management	
15	Reagent Refrigerator	
16	Power Supply Components	
17	FMI pumps	
18	Vacuum System	
19	Buffer Delivery System	
20	Card Cage Boards Fans(power supply,card cage,vacuum system)	
21	Wash buffer storage area	
22	Waste storage area (solid waste, chute)	
23	Pretrigger/trigger storage area	
24	Deck Covers	
25	Outside Covers	
26	Front Doors	

Carried out by: _____ Date: _____

Signed: _____

**DOC TDR-008
FLUSH/DRAIN/DRY CHECKLIST**

PROCEDURE AFTER QUALITY CONTROL	
Remove all controls, calibrators and reagents from instrument	
Perform Daily Maintenance Procedure to clean wash zone probes	
Decontaminate all surfaces with approved disinfectant	
Flush system with deionized water, twice	
Flush system with air	
Clean and dry pipettor wash stations	
RV Load / Unload	
Long Term Shutdown	
Power off Module	
Disconnect all cables	
Disconnect liquid waste tube	
Remove all probes, and put them into their original boxes	

Operation carried out by: _____ Date: _____

Signed: _____

Inspected by: _____ Date: _____

Signed: _____

DOC TDR-009
PRE-PACK INSPECTION CHECKLIST

ANALYZER TYPE: _____ **S/N:** _____

Pos	Check	Done
01	RSH components completely disassembled, incl. PCB's	
02	All covers installed and in proper condition	
03	Transport protection installed (4 Pipettors)	
04	All probe wash stations (4) are cleaned	
05	Complete accessories: (Solid Waste Container, Buffer Transfer Tubing, Buffer Filter, Buffer Container, probes)	
06	Leveling pads (4) mounted	
07	Pump bay area is clean (no spills)	
08	Quality Record printouts attached	
09	All labels are mounted	

Inspected by: _____

Date: _____

Signed: _____

DOC-TDR-013

REFURBISHED ANALYZER
QUALITY CONTROL FILE

Analyzer type: _____

Serial number: _____

Final Inspection by: _____

Date: _____

1. Safety.

Test	Measurement	Limit according to VDE 0701
Earth protection wire resistance measurement		$\leq 300 \text{ m}\Omega$
Measurement of insulation resistance		Class 1: $\geq 0,5 \text{ M}\Omega$ Class 2: $\geq 2 \text{ M}\Omega$
Current Leakage		With electrical noise protection capacitor $\leq 7\text{mA}$ With electrical noise protection capacitor in a stellar form $\leq 15 \text{ mA}$ Measuring voltages $\leq 40\text{VAC}$, measuring range 0-18 mA

Tests carried out by: _____

Date: _____

Inspected by: _____

Date: _____

2. Appearance check.

Note: This table contains checks that must be fulfilled either BEFORE the performance tests (paragraphs marked as "b") or AFTER the performance tests (paragraphs marked as "a"), as appropriate. Checks marked as b/a must be carried out both before AND after the performance tests.

#	CRITERION	b/a	PASS	FAIL
1.	All instrument covers will be painted in the Abbott color and will carry the original Abbott logo.	a		
2.	Covers will be matching in color; no color difference between different parts on the outer surfaces will be noticeable.	a		
3.	All RSH plastic (Plexiglas) parts will be replaced with brand new.	a		
4.	No visual indication of wear, scratches or rust will be noticeable on the outer surface of the analyzer with all covers closed, with the exemption of the power supply support (aluminum) plate, which may show some coloration (oxidation) that usually occurs due to heating, even under normal working conditions.	a		
5.	The drain manifold exhaust will be covered with plastic tube.	a		
6.	"Power on" switches. Processing Module keypad and RSH keypad will not show excessive wear, to the point that markings are smeared or not readable.	b		
7.	Upon opening of the top cover, no visual indication of excessive wear or rust will be noticeable.	b		
8.	Internal Cover 2 and 3 and Reagent carousel cover will be painted and in place.	b/a		
9.	Probes will not be attached; they will be delivered in the accessory box.	a		
10.	All labels and probe route indicator signs, as indicated in the Technical File for the outer and inner surfaces of the analyzer will be in place.	a		
11.	The black metal parts that will be painted include window closeout RSH, the upper rails and the thin black cover brackets on RSH, the solid waste chute and the cover plate for vacuum pump.	b		
12.	The process path will be free from any signs of rust or salt depositions.	b		
13.	The reagent carousels will be cleaned and show no indication of rust. The bearings will be replaced.	b/a		
14.	The R1, R2, Sample and Stat wash cups will be	b		

	cleaned or replaced.			
15.	The hopper will be cleaned.	b/a		
16.	The RSH unit will be clean with no marks of sample spillage. All indications will be readable.	b/a		
17.	Upon opening the front doors no visual indication of excessive wear or traces of rust will be noticeable inside the analyzer.	b		
18.	All silver metals covers will be painted.	b		
19.	No visible wear of the tanks and tubing will be noticeable.	b		
20.	The solid waste container will be cleaned.	b/a		
21.	The pre-trigger/trigger tray will be cleaned.	b/a		

Additional comments:

Criterion # _____
 Comment _____

Criterion # _____
 Comment _____

Criterion # _____
 Comment _____

Inspected by: _____
 Date: _____

3. Temperature performance

Component	Temperature °C	
	Recorded	Acceptable (Yes or No)
Process path 1		
Process path 2		
Process path 3		
Process path 4		
Process path 5		
Process path 6		
Pre-Trigger		
Trigger		
Wash Zone 1		
Wash Zone 2		
Reagent Cooler		
Ambient		

Tests carried out by: _____

Date: _____

Η Εξέλιξη των Ανοσολογικών Αναλυτών από το 2000 έως το 2021

Performance i2000SR

Remanufactured analyzers will only be cleared for shipment when sufficient data are compiled to document that each analyzer matches the performance criteria set at the "Specifications" section in the Technical File. A QC file will be created for every instrument; it will be duly filled and signed by the QC manager and will be kept in the instrument history file.

All analyzers will be tested according to procedures originally set for brand new analyzer QC by the original Manufacturer for:

- Analytical Precision
- Accuracy

The precision verification is used to verify that the instrument is functioning properly prior to releasing the system to the customer. Precision run will be done according to procedure P-24. The procedure consists of calibrating and running specific assays with multiple replicates to test the pipetting, wash system, and optical precision of the instrument. The acceptance criterion is listed in the assay package insert and will determine if the instrument has passed or failed the verification.

Precision and accuracy tests will be carried out as per the System Verification Procedures of the original Manufacturer for TSH, B-hCG with dedicated system reagents, on 3 control levels. All reagents and control materials used will be manufactured by the original Manufacturer.

Precision measures the reproducibility or predictability of the instrument and assay to produce the same result. Precision is measured by:

- Performing a minimum of 20 replicates (2 sets of 10 replicates of each level of control)
- Reviewing run results CV%
- Comparing CV% results with the expected result listed in a similar assay level in the assay insert

Accuracy will be acceptable when recoveries on the control materials are within control limits.

A copy of the QC file with performance data for every remanufactured instrument will be made available with the instrument upon delivery.