

# **Analytická a perianalytická automatizace a robotizace**

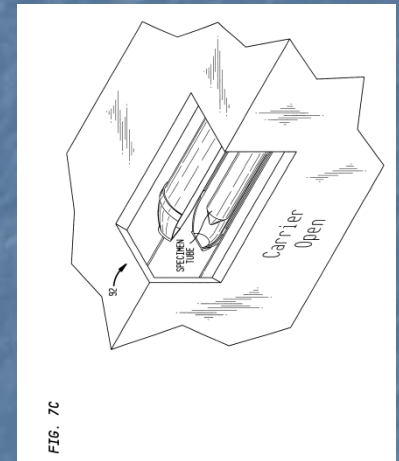
Miroslava Beňovská

# Laboratorní proces

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

# Mimolaboratorní proces

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



# Automatické biochemické analyzátory

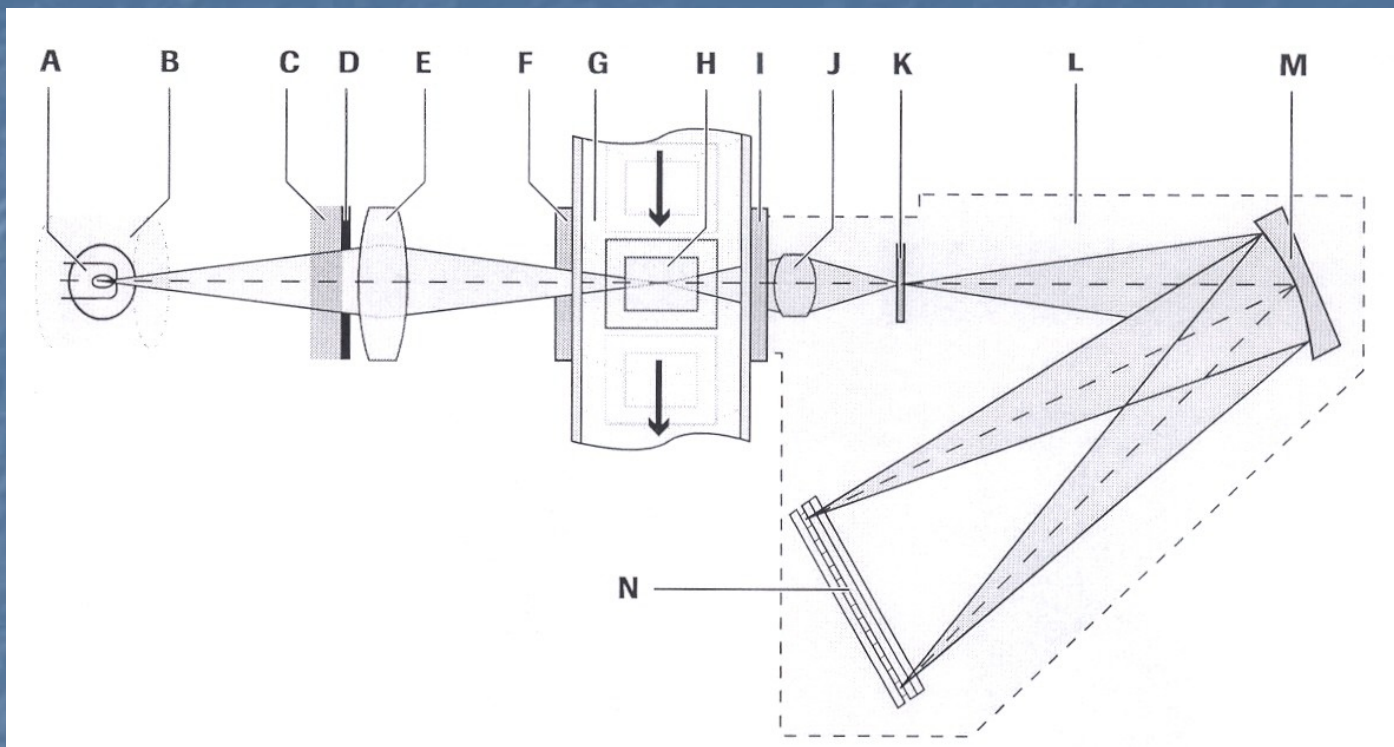
- do praxe v 60.-70. letech minulého století
- prvky mechanizace a automatizace - pístové pipety a dávkovače
- bez zásahu obsluhy - jednotlivé kroky analýzy dle naprogramovaného algoritmu
- transport vzorku, pipetování, dávkování reagensů, promíchání, inkubace, měření změn absorbance, výpočet koncentrace,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



# Automatické (biochemické) analyzátořy

- Princip –
1. fotometrie, (imuno)turbidimetrie
  2. potenciometrie (ISE)
  3. chemiluminiscence, fluorrescence (<konc.)

# 1. Princip analyzátoru - fotometr



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

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

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

**K** Štěrbina  
**L** Fotometr  
**M** Mřížka  
**N** Detektor  
diod. pole

# Princip analyzátoru - fotometr

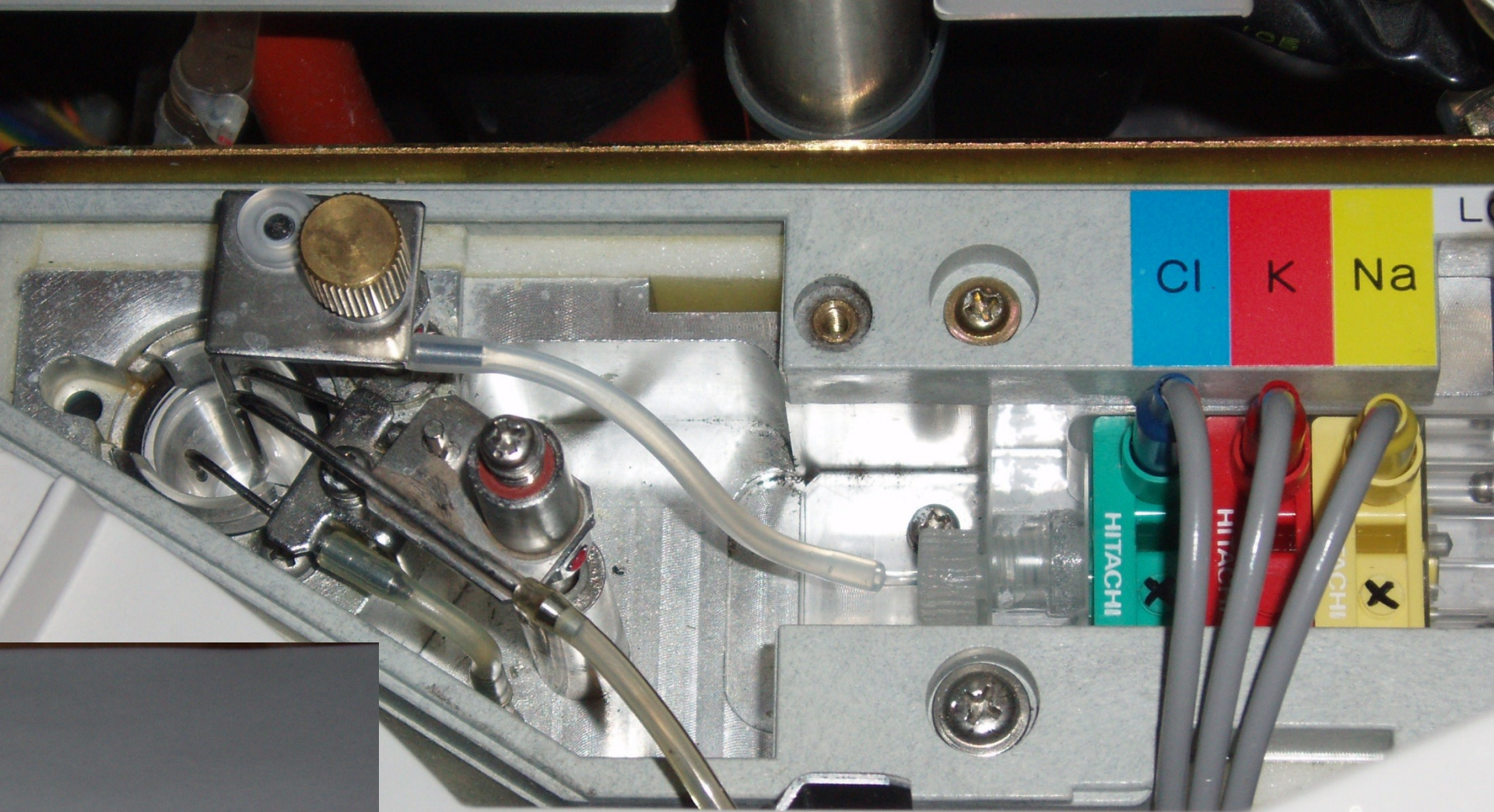
## *Zdroj světelného záření-monochromátor-absorpční prostředí-detektor*

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

## 2. Princip analyzátoru - Iontově selektivní elektrody (**potenciometrie**)

- Jednotlivé ISE elektrody
- Elektrody integrované - integrovaná chipová technologie
- diluent s hovězím albuminem – proteinová chyba konstantní
- Výhodou je: diluent s hovězím albuminem – proteinová chyba konstantní (Siemens)







# Aeroset – firma Abbott:

## Integrated Chip Technology™

### New Benchmark in Effectiveness and Efficiency

#### Up to 2,000 tests per hour with Integrated Chip Technology ISE Module

- ▶ Up to 600 ISE tests (200 samples) per hour; Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>

#### Performs ISE tests on serum, urine, or plasma

#### Capable of running 15,000 samples, with a total of up to 45,000 tests per chip

- ▶ Advanced technology saves time and resources
- ▶ Superior cost efficiencies
- ▶ Integrated thick layering ionophore technology
- ▶ Indirect methodology - superior correlation to flame reference method

*Small sample volume: 15 µL*

*Longer ICT™ life*

*Improved urine applications*

#### Fully random, discrete ISE sampling

- ▶ No continuous pumping - positive displacement pipetting  
*The system only aspirates what is needed*



### 3. Princip analyzátoru – chemiluminiscence

#### Automatické imunochemické analyzátory

- Spojení **luminiscenčních technik a imunoanalýzy**
- Na nich většina imunoanalytických metod v laboratorní medicíně - biochemie, sérologie, transfúzní stanice
- Automatizace koncem 80. let
- Pro analyty s nízkou koncentrací (nmol/l, pmol/l)
- Využití reakce antigen – protilátka
- Značená protilátka (případně antigen)
- Většinou heterogenní imunoanalýza (pevný povrch – paramagnetické částice, kulička)
- Doba analýzy 15 – 60 min
- Detekce s vysokou citlivostí (chemiluminiscence, elektrochemiluminiscence, fluorescence..)
- Kazetový systém reagensů
- Cena imunochemických vyšetření poměrně vysoká - řádově mezi 50 – 200 Kč

# Automatické analyzátory - diskrétní

- Napodobení jednotlivých kroků manuální analýzy
- V současnosti – diskrétní selektivní „random access“ analyzátory – výběr z řady metod

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



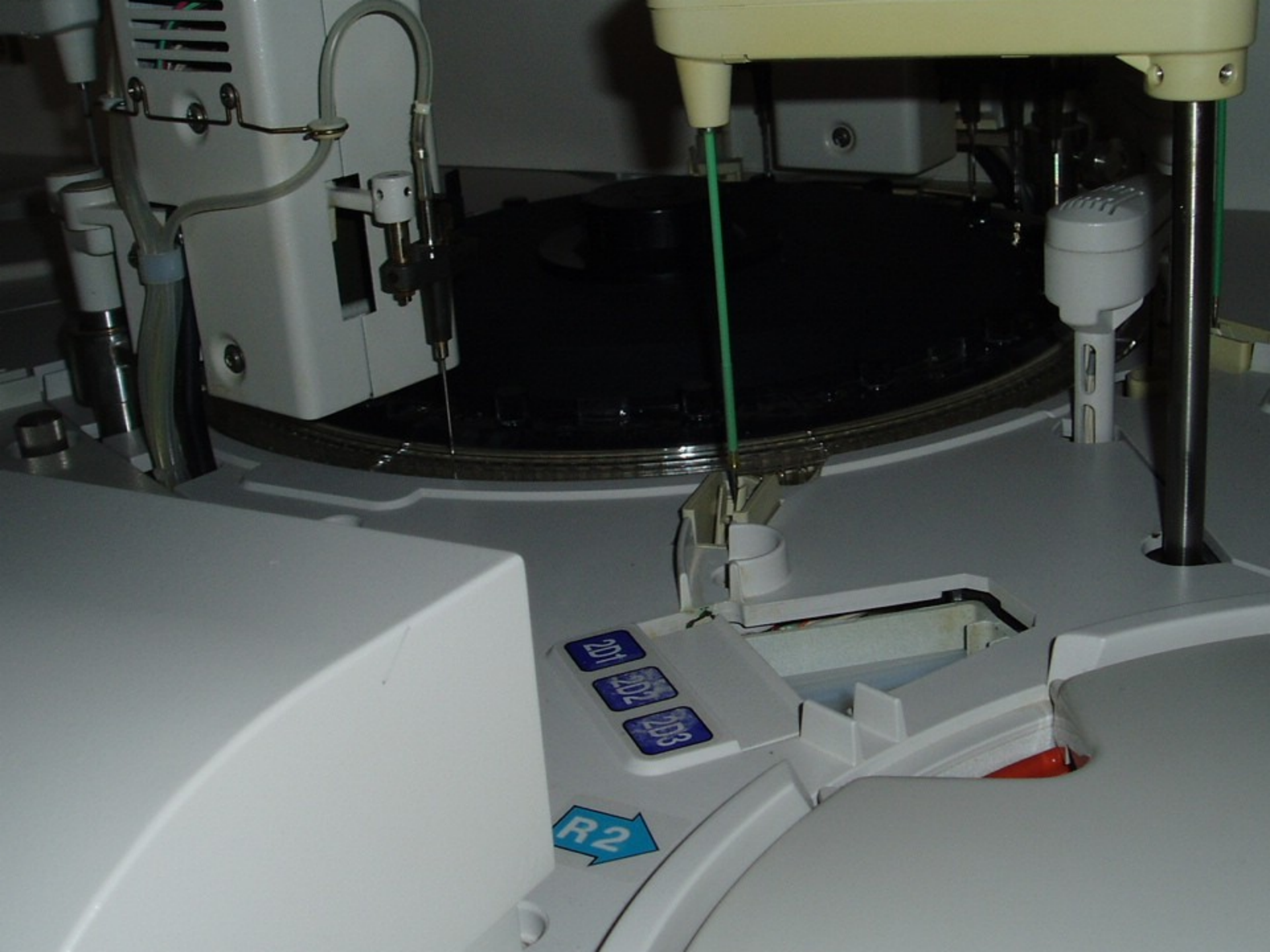
# Hlavní součásti automatického analyzátoru

## *Transportní systém*

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

## *Pipetor vzorků*

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







# Hlavní součásti automatického analyzátoru

## *Inkubační lázeň*

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



# Hlavní součásti automatického analyzátoru

## *Dávkovače reagensí*

- pracují na stejném principu včetně hladinových senzorů a oplachu
- objemy např. 20-200  $\mu\text{l}$  (reakční kyveta)
- Přesné odměřování objemu vzorku a dávkování reagensí zajišťují pístové dávkovače, s koncovými pipetory jsou spojeny hadičkami naplněnými vodou

## *Reakční kyvety*

- objem ( asi 100  $\mu\text{l}$ )
- jednorázové
  - opakovaně používané po automatickém vymytí
- propustnost materiálu pro UV záření (340 nm)
  - syntetické materiály, křemenné sklo

# Hlavní součásti automatického analyzátoru

## *Reagencie*

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

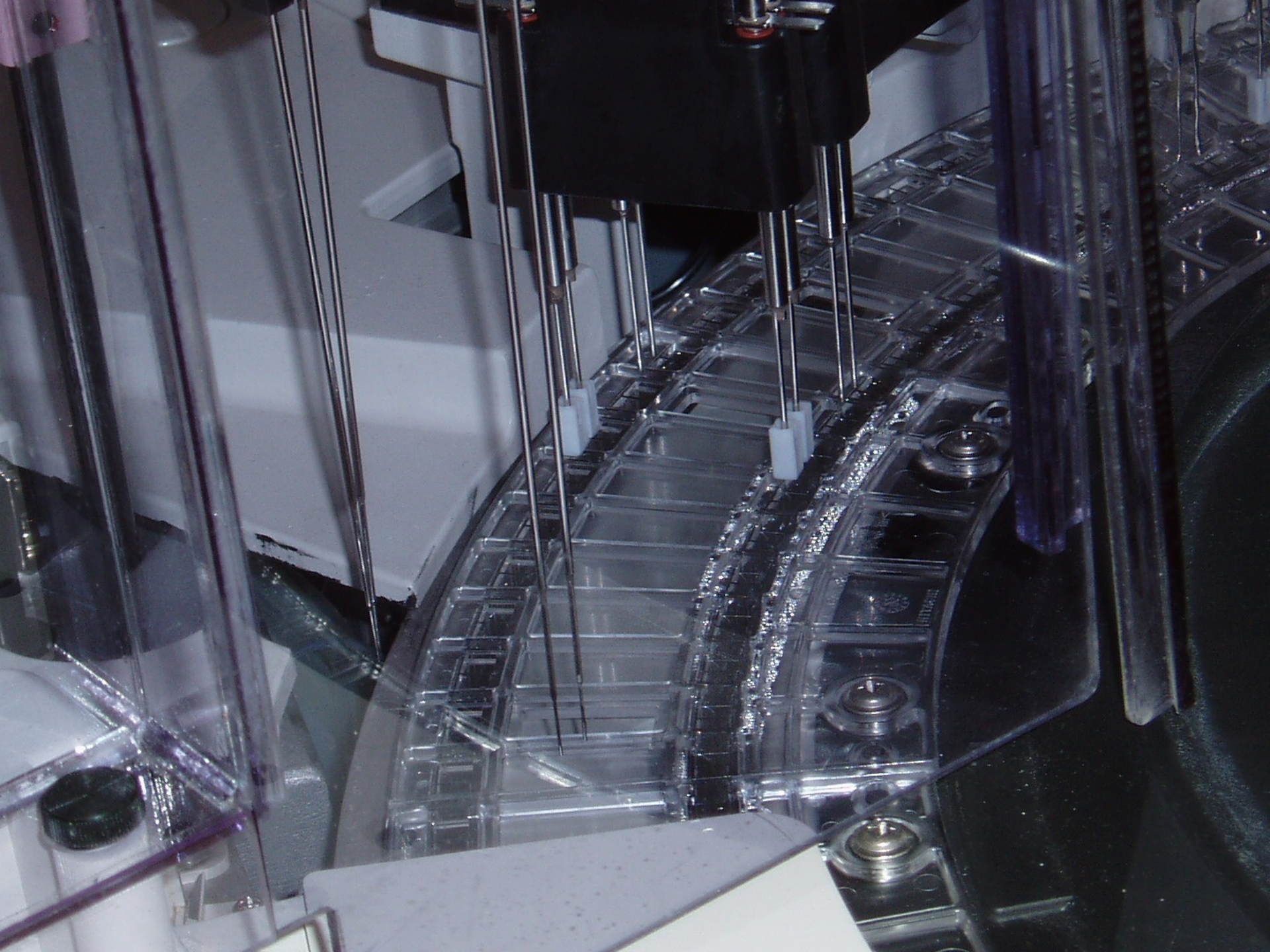
## *Míchadlo*

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

## *Mycí stanice*

- po měření odsává reakční směs, myje a suší kyvety





# Hlavní součásti automatického analyzátoru - software

## *Parametry-definice metod*

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

## *Zobrazení a přenos výsledků*

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



# Hlavní součásti automatického analyzátoru - software

## *Průběh reakce*

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

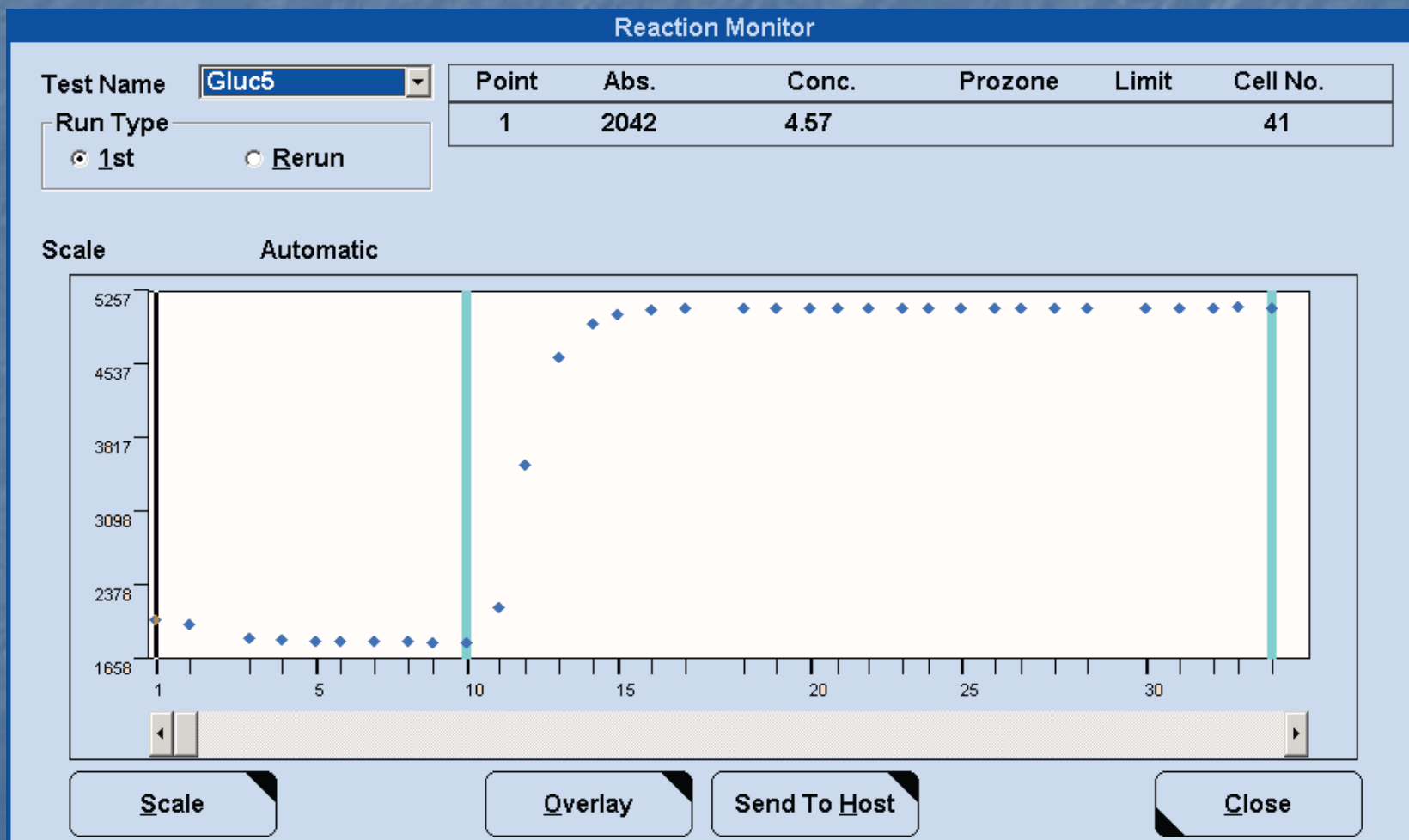
## *Chybová hlášení, autodiagnostika*

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

## *Interní kontrola kvality*

- správnost kontrolována pravidelně

# Reakční průběh



# Zavedení automatických analyzátorů do klinické laboratorní praxe umožnilo:

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

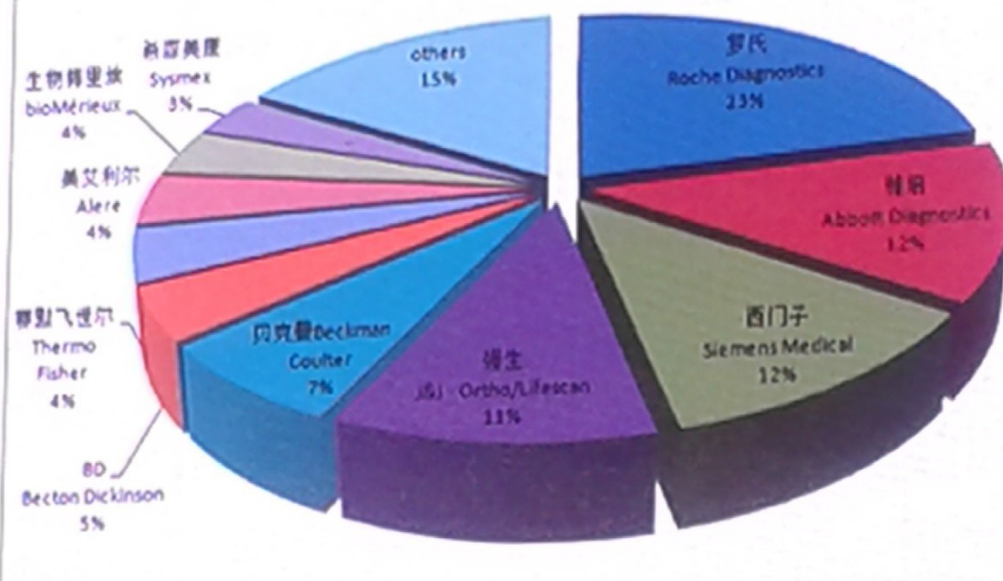


# Global distribution of diagnostic industry

## IVD Industry market development analysis

DIRUI

The Market Structure of Global Diagnosis Industry In 2014  
2014年全球诊断行业市场格局



1. IVD industry is highly integrated which displayed oligopoly competition structure.
2. Top three: Roche Diagnostics, Abbott, Siemens Medical. And the sum of shares for the top 10 companies' shares is 88%.

# Integrace

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

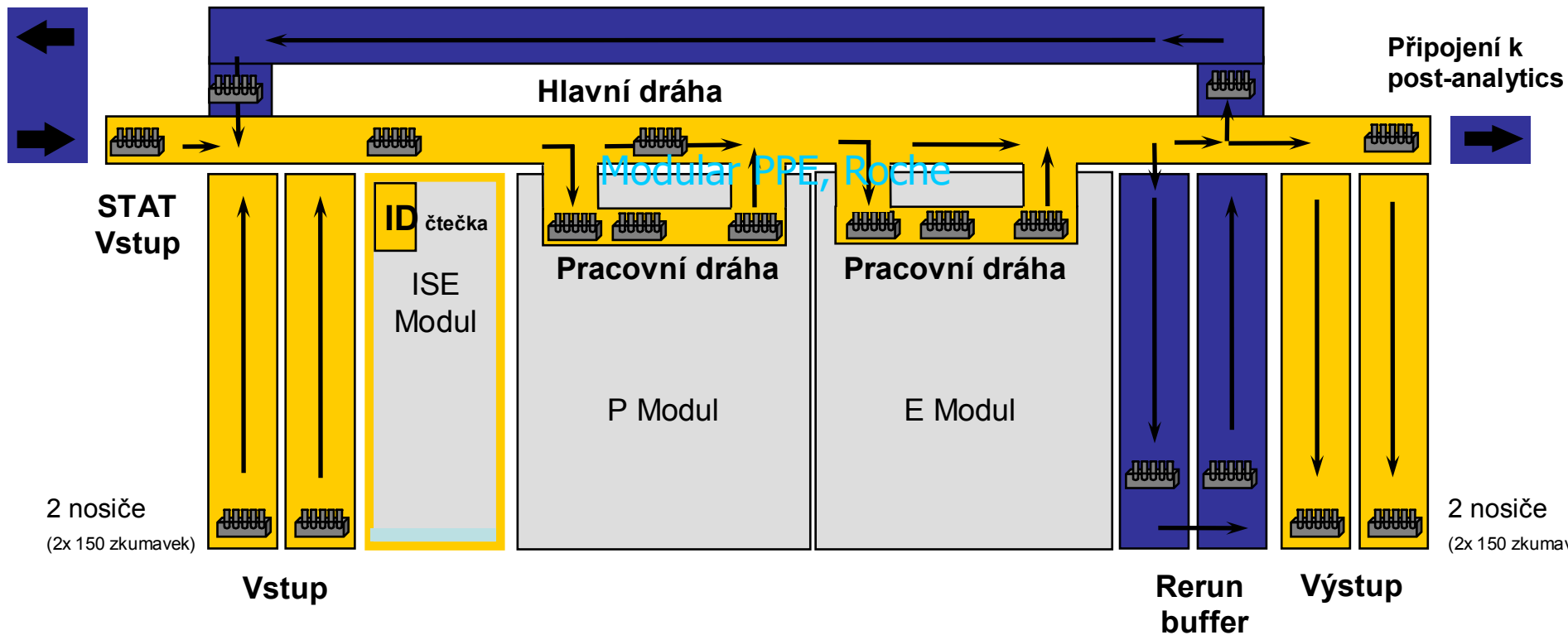
# Modular PPE, Roche – první rozšířený integrovaný analyzátor

Připojení k pre/post-analytics

Zpětná dráha

Hlavní dráha

Připojení k post-analytics



STAT Vstup

ID čtečka  
ISE Modul

Pracovní dráha

P Modul

Pracovní dráha

E Modul

2 nosiče  
(2x 150 zkumavek)

Vstup

Rerun  
buffer

Výstup

2 nosiče  
(2x 150 zkumavek)



# *Cobas 6000 , Roche*





# Cobas 8000, Roche



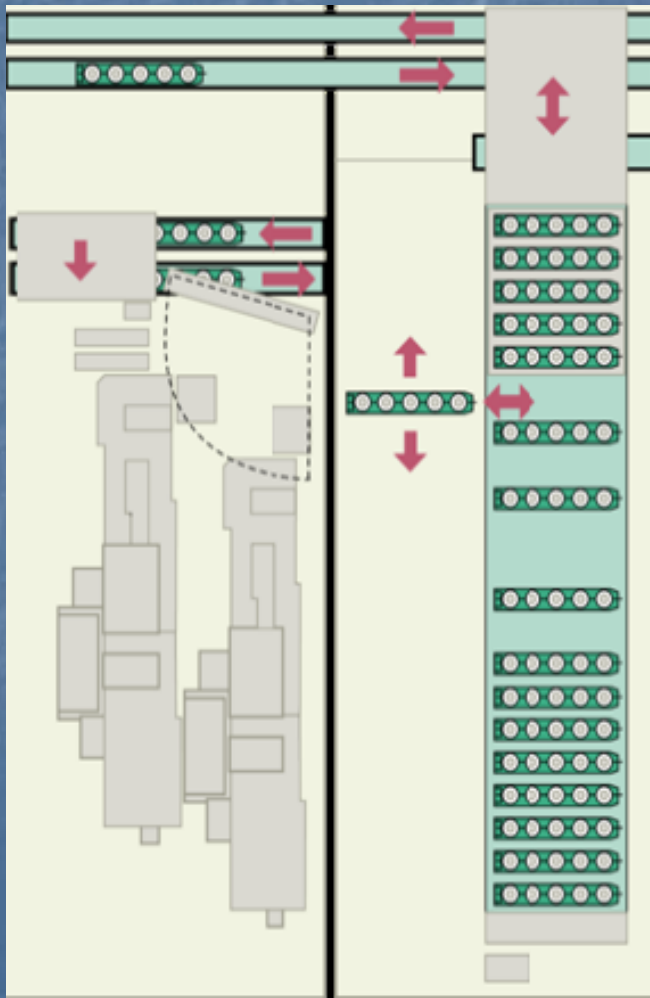
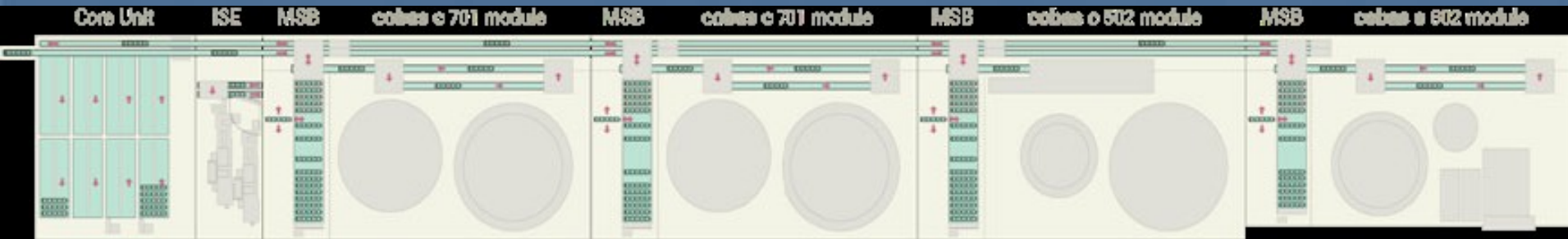


# Cobas 8000, Roche

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



# Zásobník vzorků - Sample Buffer



# Cobas 8000, Roche – modul c 702

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



**cobas® 8000 modular analyzer series**  
*Intelligent LabPower*

Up to 15 mio tests per year



# Modul e801, Roche

- Imunochemický modul série cobas 8000
- 48 pozic pro reagentie
- Výkon až 300 testů/hod.
- Doplnování reagentů za provozu



# Cobas pro

- Na trhu od konce roku 2018
- Složení: ISE, c503 (1000 testů/hod), e801
- C503 – 60 reagenčních pozic
  - stabilita kazet 6 měsíců na palubě
  - některé údržbové kroky na pozadí
  - ultrazvukové mytí vzorkového pipetoru
  - menší pipetovací objemy
  - nový způsob kalibrace



# cobas pure

- Na trhu od 2022
- Integrované řešení i pro malou řadu analyzátorů (na 2m<sup>2</sup>) ----->



- **Klinický modul c 303**
  - 750 testů/hod
  - Nabídka >120 metod
  - Stabilita reagensů 6 měsíců
  - Moderní kalibrace





# ADVIA® 2400 , Siemens



# ADVIA® 2400, Siemens

- *Biochemický analyzátor*
- *2400 tests/hod*
- *Fotometrie, turbidimetrie, ISE*
- *Univerzální pětipoziční stojánek*
- *Reflex Testing - provádět testy na základě výsledků*
- *Detekce sraženiny, sérové indexy*
- *Předředění vzorků 1:5*
- *Objem reagensů 80-120  $\mu$ L / test*
- *Plastové kyvety*
- *14 vlnových délek*

# Advia Centaur XP (Siemens)



- **Imunochemický analyzátor**
- Stroj se nemusí zastavovat pro doplnění reagensů a vzorků
- 240 stanovení za hodinu



# Dimension RxL Max – Integrovaný System , Siemens



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

# Dimension Vista 1500 - Inteligentní Lab Systém, Siemens



- **Integrovaný systém - kombinuje princip fotometrie, turbidimetrie, nephelometrie, IMT (integrované multisenzorové technologie) a LOCI(moderní homogenní chemiluminiscence)**
- **Všechny testy v jednom systému**
- **1500 testů/hod**
- **Možnost spojení dvou systému – 3000 testů/hod**
- **2 hod uchovává alikvoty, které lze využít pro doordinovaná vyšetření (aliquotační destičky)**

# Attelica, Siemens





# Atellica, Siemens

- **Integrovaný systém pro imuno i klinickou chemii** – nová řada Siemens, jméno Atellica pro všechny analyzátory (hematologie, močová analýza)
- Posun vzorků (Sample Handler) pomocí patentované Atellica Magline™ - **posun vzorků na magnetickém polštáři**
- Kontroly a kalibrátory jsou chlazené na palubě, automaticky prováděné dle nastavení a mohou je využívat všechny spojené analyzátory

# Aliniti, Abbott

- Integrovaný systém pro imuno (Aliniti i) i klinickou chemii (Aliniti c)
- **Novinka firmy, dostává se na trh**
- Až čtyři moduly v jedné sestavě
- **Zabírá malou plochu**



# ARCHITECT c8000, Abbott





# ARCHITECT c8000

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

# Architect c 16000, Abbott



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

# Alcyon, Abbott

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





# AU5800, Beckman

(vlastník Danaher, vychází z analyzátorů Olympus)



# AU5800, Beckman

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

# Biochemický analyzátor DxC 700 AU, Beckman (novinka)

- Pro střední laboratoře – 800 fotom. a 400 ISE testů/hod
- Kombinuje nejlepší charakteristiky analyzátorů řady DxC a AU
- Široké portfolio léků s EMIT 2000 technologií



# BS-300, MINDRAY, Čína – dodává Medesa



## Specifikace:

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



# Integrovaný systém Biolumi 8000, Snibe (Čína)

- ISE, biochemie, imunoanalýza



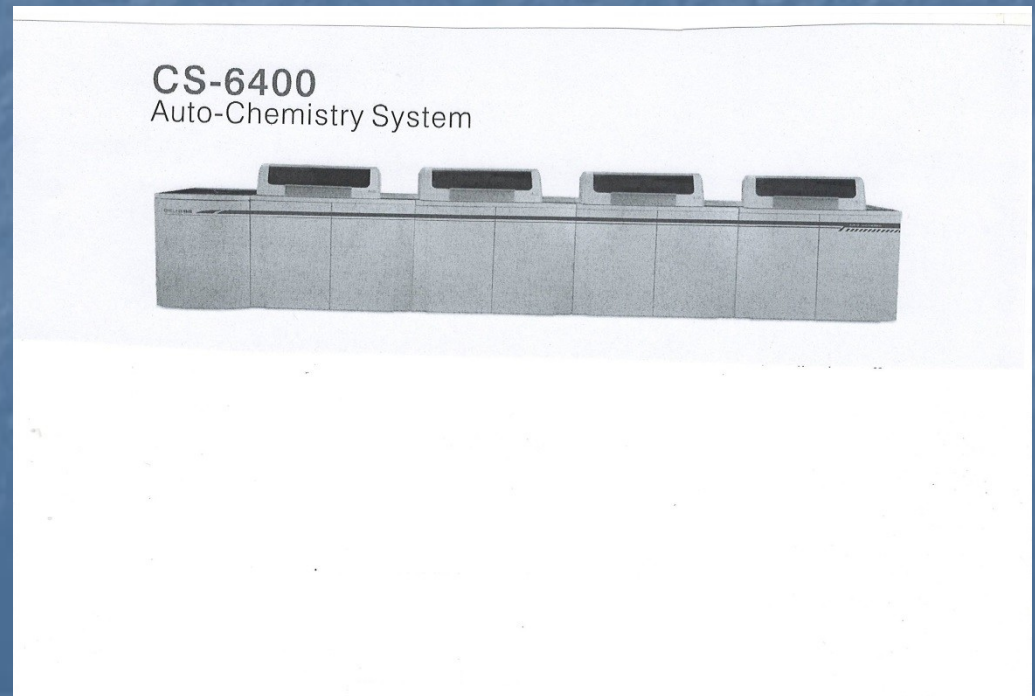
# Chemiluminiscenční systémy, Snibe

- Řada analyzátorů a modulů Maglumi (600-4000)
- 154 parametrů
- Ve 130 zemích
- Délka analýzy 17 min
- Neenzymat. chemilum.
- Značka ABEI (aminobutyl – ethyl -isoluminol)



# CS-6400, Dirui

- **Plně automatizovaný, random access**
- **Není v ČR (patrně ani v Evropě)**
- **1600 testů/hod. každý modul, maximum 4 moduly a 1 ISE modul**
- **67 reagenčních pozic**
- **330 reakčních kyvet**



# Biochemický analyzátor SK500, Sekisui (Japonsko)

- Pro menší laboratoře
- Kruhový karusel na vzorky (72 pozic)





# Biochemický analyzátor XL-640, Erba

- 56 pozic na reagensie
- Kruhový karusel
- 80 pozic na vzorky
- Skleněné kyvety



# Analyzátořy řady Vitros, Ortho

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



J a J Vitros 950, Ortho

# Znaky moderních analyzátorů

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

# Konsolidace laboratoří

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



# Centralizace

- Spojování pracovišť stejného oboru s cílem vytvořit **větší laboratorní celky**
- Možnost provádět široké spektrum laboratorních vyšetření
- Přísun vzorků často svozem biologického materiálu
- Proces centralizace a konsolidace bývá s výhodou kombinován

# Význam konsolidace, centralizace a integrace

## Ekonomický přínos

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

## Význam odborný

- Bezprostřední kontakt specialistů usnadní komplexní hodnocení pacienta

## Úspora biologického materiálu

- velký počet vyšetření z jedné zkumavky

# Klinický význam

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

## Patologické výsledky – příklady :

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