

exbio

KOMBITEST TBNK 6-color 50 testi | Kat. nr ED7733

IVD **CE** 2265

Kasutusjuhend (ET)

Version: ED7733_IFU_v4_EN
Väljaandmise kuupäev: 17-04-2025

Seadme märgistusel kasutatud sümbolid

IVD	In vitro diagnostikameditsiiniseade		Temperatuuripiirang
CE 2265	CE vastavusmärgis Teavitatud asutuse identifitseerimisnumber		Kaitsta päikesevalguse eest
	Tootja	UK CA	UKCA märgis
UDI	Seadme kordumatu identifikaator		
	Vt kasutusjuhendit		
	Sisaldab piisavalt <n> testi jaoks		
REF	Katalooginumber		
LOT	Partii kood		
	Kõlblik kuni		

1. Sihotstarve

KOMBITEST TBNK 6-color on ette nähtud lümfotsüütide populatsioonide ja alarühmade tuvastamiseks ja loendamiseks inimese täisveres läbivoolutsütomeetria abil.

Mida tuvastatakse ja/või mõõdetakse

Seade KOMBITEST TBNK 6-color tuvastab ja mõõdab inimese T-rakkude (CD3+), B-rakkude (CD3-CD19+), NK-rakkude (CD3-CD16+56+), abistaja/indutseerija (CD3+CD4+) ja supressor-/tsütotoksiliste (CD3+CD8+) T-rakkude alarühmade suhtelisi protsente ja absoluutarvu.

Seadme funktsioon

Seade on ette nähtud kasutamiseks tavapatsientide immunoloogilisel hindamisel ning võib aidata diagnoosida patsiente, kellel on immuunpuudulikkus või kellel kahtlustatakse immuunpuudulikkust.

Seos füsioloogilise või patoloogilise seisundiga

Seadmega mõõdetud lümfotsüütide populatsioonide sagedusi võivad mõjutada mitmesugused patoloogilised seisundid ning nende protsentide ja arvu hindamist saab kasutada järgmise hindamisel::

- CD3+/CD4+ abistaja/indutseerija T-rakud HIV-i jälgimisel ^(1, 4, 7, 9)
- CD3+/CD8+ tsütotoksilised T-rakud viirusinfektsioonide ja pärilike immuunpuudulikkuste korral ^(2, 3, 4, 11, 12, 15, 17)
- CD3-/CD19+ B-rakud autoimmuunhaiguste korral ^(5, 6)
- CD3-/CD16+56+ NK-rakud kaasasündinud immuunsuse ja immunoloogilise defekti korral ^(13, 14)

Testi tüüp

Ei ole automatiseeritud

Kvantitatiivne

Nõutav proovi tüüp

Antikoaguleeritud inimese perifeerse täisvere proov

Testitud populatsioon

Ei ole ette nähtud kindlale populatsioonile.

2. Ettenähtud kasutaja

Seade on ette nähtud ainult professionaalseks labori kasutamiseks. Ei ole ette nähtud patsiendilähedaseks testimiseks ega enesetestimiseks.

Kvalifikatsiooninõuded

Ettenähtud kasutajal peab olema ajakohane pädevus inimrakkude läbivoolutsütomeetrilises analüüsis, standardsetes laboritehnikates, sealhulgas pipeteerimisoskustes, ning inimkehast pärit proovide ohutus ja nõuetekohases

käitlemises.

Ettenähtud kasutaja peab vastama standardile EN ISO 15189 või muudele kohaldatavatele riiklikele standarditele.

3. Testi põhimõte

Testi põhimõte põhineb monoklonaalse antikeha seondumise tuvastamisel spetsiifilise molekuliga (antigeeniga), mida ekspresseerivad teatud inimese vererakud. Testis kasutatavad monoklonaalsed antikehad on märgistatud erinevate fluorokroomidega, mida ergastab läbivoolutsütomeetri laserkiir antikehaga värvitud vereproovi analüüsimisel. Iga vererakul oleva fluorokroomi järgnev fluorestsents (valguse emissioon) kogutakse ja analüüsitakse seadme poolt. Fluorestsentsi intensiivsus on otseses proportsioonis antigeeni ekspressiooni tihedusega rakus, mis võimaldab eristada erinevaid rakkude alarühmi.

4. Tarnitud reagent(id)

Sisu

Seade KOMBITEST TBNK 6-color on piisav 50 testi jaoks ja tarnitakse koos järgmise reagentiga:

1 viaal (1 ml), mis sisaldab eelsegatud fluorokroomiga märgistatud monoklonaalsete antikehade kombinatsiooni CD3 FITC / CD16 PE + CD56 PE / CD45 PerCP-Cy™5.5 / CD4 PE-Cy™7 / CD19 APC / CD8 APC-Cy™7, lahjendatud optimaalsetes kontsentratsioonides stabiliseerivas fosfaatpuhverdatud soolalahuses (PBS), mis sisaldab 15 mM naatriumasiidi ja 0,2% veise seerumi albumiini (BSA).

Koostis

Tabel 1 Aktiivsete komponentide kirjeldus

Antigeen	Fluorokroom	Kloon	Isotüüp	Kontsentratsioon (µg/ml)
CD3	FITC	TB3	IgG2b	2
CD4	PE-Cy™7	MEM-241	IgG1	1.5
CD8	APC-Cy™7	LT8	IgG1	1.8
CD16	PE	3G8	IgG1	1.5
CD56	PE	LT56	IgG2a	1.5
CD19	APC	LT19	IgG1	2
CD45	PerCP-Cy™5.5	MEM-28	IgG1	3

5. Vajalikud, kuid mittekaasasolevad materjalid

Ümmarguse põhjaga katsutid (12 x 75 mm)

Erütrotsüütide lüüsilahus (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., kat. nr ED7066 või CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, kat. nr BD303500)

Deioniseeritud vesi (reagendikvaliteet)

Protsessi kontrollrakud (Streck CD-Chex Plus®, kat. nr 213323 või samaväärne lüüsitav rakukontroll)

6. Vajalikud seadmed

Automaatpipett ühekordselt kasutatavate otsakutega (20-100 µl) proovi ja reagentide pipeteerimiseks

Vedelikudosaator või pipett ühekordselt kasutatavate otsakutega (0,5-2 ml) erütrotsüütide lüüsilahuse annustamiseks

Vorteks-segisti

Hematoloogia analüsaator (absoluutse rakuarvu jaoks), mis on võimeline lugema valgeliblesid (WBC) ja lümfotsüüte proovi µl kohta

Läbivoolutsütomeeter kahe laserergastusallikaga (488 nm ja ~635 nm), hajunud valguse detektorid, optilised filtrid ja emissioonidetektorid, mis sobivad Tabelis 2 esitatud fluorokroomide signaalide kogumiseks.

Tabel 2 Seadmes kasutatud fluorokroomide spektraalne iseloomustus

Fluorokroom	Ergastus [nm]	Emissioon [nm]
FITC	488	525
PE	488	576
PerCP-Cy™5.5	488	695
PE-Cy™7	488	780
APC	630 – 640	660
APC-Cy™7	630 - 640	780

TEATIS: Seadet testiti läbivoolutsütomeetril BD FACSCanto™ II (BD Biosciences), DxFLX (Beckman Coulter) ja Sysmex XF-1600™ (Sysmex Corporation).

7. Säilitamine ja käitlemine

Hoida temperatuuril 2-8 °C.

Vältida pikaajalist valgusega kokkupuudet.

Mitte lasta külmuda.

Vt Jaotis 10 Protseduur (Reagendi valmistamine) teavet kasutusaegse stabiilsuse ja

säilivusaja kohta pärast esmast avamist, samuti säilitustingimuste ja töölahuste stabiilsuse kohta (kus kohaldatav).

8. Hoiatused, ettevaatusabinõud ja kasutuspiirangud

GHS ohuklassifikatsioon

Vt ohutuskaarti (SDS), mis on kättesaadav toote lehel aadressil www.exbio.cz, et saada täielikku teavet toote koostises olevate kemikaalide ja segude põhjustatud riskide ning nende käitlemise ja kõrvaldamise kohta.

Bioloogiline oht

Inimese bioloogilisi proove ja vereproove ning kõiki nendega kokkupuutuvaid materjale peetakse alati nakkusohtlikuks materjaliks.

Kasutada isikukaitsevahendeid ja ohutusvarustust, et vältida kokkupuudet naha, silmade ja limaskestadega.

Järgida kõiki kohaldatavaid seadusi, eeskirju ja protseduure nakkusohtliku materjali käitlemisel ja kõrvaldamisel.

Riknemise tunnused

Tarnitud reagenti normaalne välimus on selge vedelik. Ärge kasutage reagenti, kui täheldate välimuse muutust, näiteks hägusust või sadenemise tunnuseid.

Kasutuspiirang

Mitte kasutada pärast tootemärgistel märgitud kõlblikkusaega.

9. Proov

Kasutada perifeerset venoosset verd, mis on kogutud meditsiiniseadmeks klassifitseeritud proovinõusse EDTA antikoagulandiga.

TEATIS: Määrake kogutud vereproovis WBC absoluutne rakuarv ja lümfotsüütide arv hematoloogia analüsaatoriga. Seade KOMBITEST TBNK 6-color üksi ei anna absoluutarvude loendamist.

Vereproov, mille WBC arv ületab 40×10^3 rakku/ μL , vajab enne proovi töötlemist lahjendamist PBS-iga.

Töödelge vereproovi hiljemalt 24 tunni jooksul pärast kogumist. Säilitage proovi labori temperatuuril (20-25 °C). Ärge asetage proovi külmkappi.

Endogeenne interferents

Teadusliku kirjanduse põhjal on endogeensed interferentsi allikad kindlaks tehtud Tabelis 3.

Tabel 3 Seadme endogeenne interferents

Endogeenne interferents	Mõju	Viide
Albumiin	Albumiin võib kõrgetes kontsentratsioonides häirida oma võime tõttu siduda ja vabastada suuri koguseid ligande.	18, 19, 35
Bilirubiin (ikterus) (konjugeerimata)	Bilirubiin võib suurendada rakkude fluorestsentsi tausta oma kõrge autofluorestsentsi tõttu.	22, 24, 28
Rakujäänused (pärast lüüsi)	Rakujäänused võivad anda ebatäpseid rakuarve ja vähendada antikeha kogust seadmes.	21, 25
Erütrotsüüdid	Ebapiisav lüüs, proovis olevad punased verelibled võivad anda ebatäpse rakuloenduse.	26
Hemoglobiin	Hemolüüsitud proovid võivad anda ebatäpseid tulemusi.	23
Inimese anti-hiireantikehad	Monoklonaalse antikeha ravi võib anda ebatäpseid tulemusi (võime siduda rakupinna antigeenidega).	20, 30, 31, 32, 33, 34
Immunoglobuliinid	Ei saa pesta ühe platvormi meetodil ja võib anda ebatäpse lümfotsüütide alarühma arvu.	21
Reumatoidfaktorid	RF olemasolu häirib MIA-t (multiplekssed immuunanalüüsid).	27
Triglütseriidid	Kõrge lipiidide sisaldus veres võib mõjutada teatud verekomponentide populatsioonide läbivoolutsütomeetrilist analüüsi.	29

Eksogeenne interferents

Proov, mis on vanem kui 24 tundi, võib anda ebatäpseid tulemusi.

Külmkapis hoitud proov võib anda ebatäpseid tulemusi.

Erütrotsüütide lüüsilahuse (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., kat. nr ED7066 või CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, kat. nr BD303500) vale valmistamine võib anda ebatäpseid tulemusi. Järgige erütrotsüütide lüüsilahuse kasutamisel tootja juhiseid.

10. Protseduur

Tarnitud reagenti/reagentide valmistamine

Reagenti valmistamine ei ole vajalik.

Laske reagentil enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda. Hoidke seadme esmapakend kuivana.

Kasutage reagenti otse selle originaalsest esmapakendist. Aeg, mille jooksul reagent on kasutuses (valguse ja kõrgendatud temperatuuri käes), ei tohi ületada 4 tundi päevas.

Pärast esmast avamist säilitab reagent oma toimivusomadused kuni kõlblikkusaja lõpuni, kui seda hoitakse näidatud tingimustel originaalses esmapakendis.

ETTEVAATUST: Ärge lahjendage reagenti.

Vajalike, kuid mittekaasasolevate materjalide valmistamine

Lahjendage kontsentreeritud erütrotsüütide lüüsilahust deioniseeritud veega vastavalt tootja juhistele. Lahjendatud (1X) erütrotsüütide lüüsilahus on stabiilne 1 kuu, kui seda hoitakse vedelikudosaatoris või suletud anumal toatemperatuuril.

Kvaliteedikontroll

Kasutage Streck CD-Chex Plus® või samaväärseid kontrollrakke positiivse protseduurikontrollina, et tagada seadme nõuetekohane toimivus. Streck CD-Chex Plus® annab kehtestatud väärtused positiivsete protsentide ja absoluutarvude jaoks T-rakkude, B-rakkude, granulotsüütide, monotsüütide ja NK-rakkude kohta, sealhulgas kaks kliiniliselt olulist CD4+ rakkude taset.

Värvige kontrollrakud KOMBITEST TBNK 6-color reagentiga vastavalt kasutusjuhendis kirjeldatud proovi töötlemisele. Kontrollige, et saadud tulemused (% positiivseid rakke) jäävad kasutatud kontrollrakkude partii jaoks esitatud oodatavasse vahemikku.

Proovi värvimine

1. Märgistage iga proovi jaoks ümmarguse põhjaga katsuti (12 × 75 mm) vastava proovi identifitseerimisega.
2. Pipeteerige 20 µl KOMBITEST TBNK 6-color reagenti 12 x 75 mm katsuti põhja.
3. Pipeteerige 50 µl hästi segatud vereproovi katsuti põhja.

ETTEVAATUST: Vältige vere pipeteerimist katsuti küljele. Kui katsuti küljele jääb veremääre või -tilk, ei pruugi see reagentiga värvuda või erütrotsüüdid ei pruugi lüüsuda ning testi tulemus ei pruugi olla kehtiv.

4. Segage vorteksiga ja inkubeerige katsutit 20 minutit toatemperatuuril pimedas.
5. Lisage katsutisse 500 µl lahjendatud (1X) lüüsilahust.
6. Segage vorteksiga ja inkubeerige katsutit 10 minutit toatemperatuuril pimedas.

Analüüsige värvitud proovi kohe läbivoolutsütomeetriga. Kui värvitud proovi ei analüüsita kohe, hoidke seda temperatuuril 2-8 °C pimedas ja analüüsige 24 tunni jooksul.

ETTEVAATUST: Segage värvitud proovi vorteksiga vahetult enne läbivoolutsütomeetrilist analüüsimist, et vältida agregaatide teket.

Läbivoolutsütomeetriline analüüs

Seadmega kasutamiseks valitud läbivoolutsütomeeter KOMBITEST TBNK 6-color tuleb regulaarselt kalibreerida fluorestseeruvate mikrokerakestega, et tagada detektorite stabiilne tundlikkus vastavalt tsütomeetri tootja juhisteile.

Kui seda ei hooldata korralikult, võib läbivoolutsütomeeter anda valesid tulemusi.

Vt tsütomeetri tootja spetsifikatsioone laserite ja fluorestsentsdetektorite kohta vastavalt fluorokroomide ergastus- ja emissiooniomadustele, Jaotis 6 Vajalikud seadmed.

Seadistage pinged asjaomastel fluorestsentsdetektoritel enne värvitud proovi analüüsimist. PMT-detektori pinge tuleks seada piisavalt kõrgeks, et minimaalne arv negatiivselt värvitud sündmusi häiriks fluorestsentsi telje kanalit 0. Lisaks ei tohiks PMT-detektori pinge ületada väärtusi, mille juures positiivsed sündmused surutakse parema telje suunas.

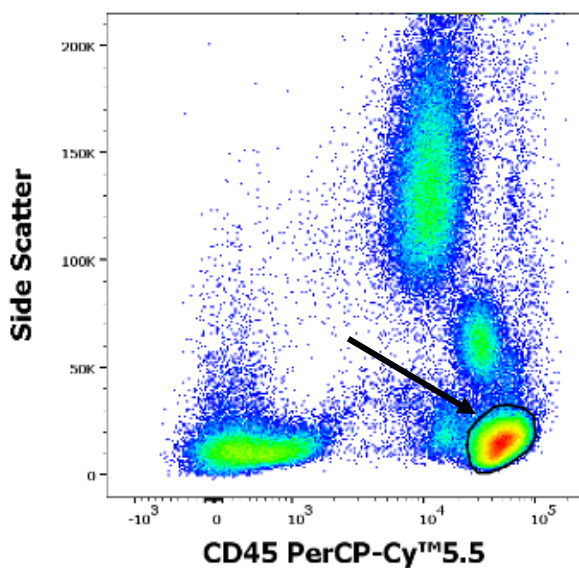
Kompenseerige fluorestsentssignaale detektorite vahel enne või pärast andmete kogumist. Andmeid võidakse valesti tõlgendada, kui fluorestsentssignaale kompenseeritakse valesti või kui väravad on ebatäpselt paigutatud.

Mõõdetud andmete analüüsimiseks on võimalik kasutada tootja väljatöötatud tsütomeetri tarkvara või tarkvara, mis on pühendatud tsütomeetria andmete võrguühendusega analüüsimiseks (näiteks FlowJo™, VenturiOne®, Infinicyt™).

Analüüsi andmed KOMBITEST TBNK 6-color värvitud proovi kohta

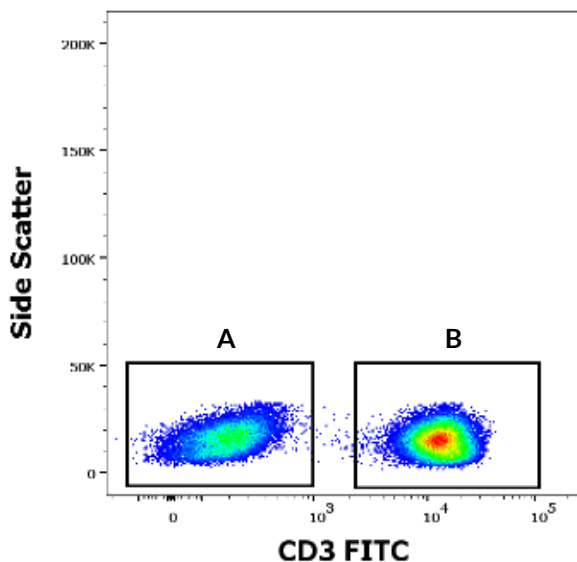
Visualiseerige kompenseeritud andmed kõrvalhajumise (SSC) versus CD45 PerCP-Cy™5.5 graafikul. Seadke CD45+ lümfotsüütide populatsiooni värv, nagu näidatud Joonisel 1.

Joonis 1 CD45+ lümfotsüütide populatsiooni piiritlemine
(andmed saadud BD FACSCanto™ II abil)



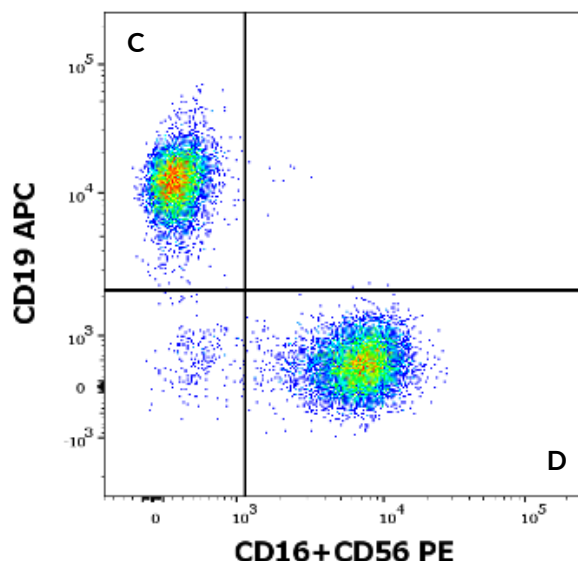
Kandke värvatatud CD45+ lümfotsüüdid kõrvalhajumise (SSC) versus CD3 FITC graafikule, nagu näidatud Joonisel 2. Eraldage CD3+ ja CD3- lümfotsüüdid sobivate värvate abil. Arvutage T-rakkude (CD3+; ala B Joonisel 2) protsent kõigist lümfotsüütidest.

Joonis 2 CD3+ ja CD3- lümfotsüütide eraldamine
(andmed saadud BD FACSCanto™ II abil)



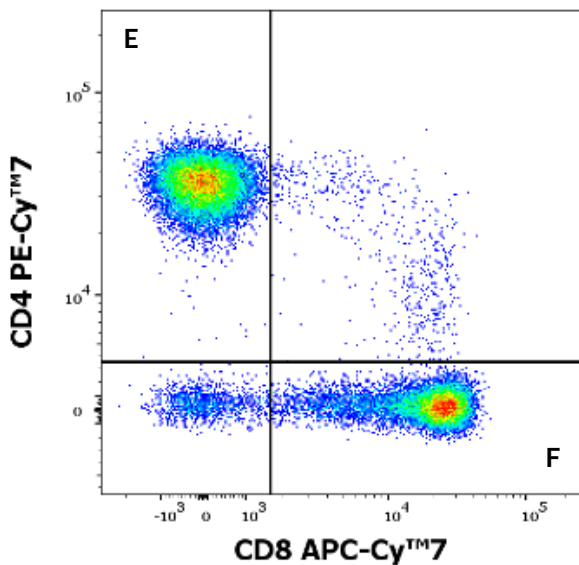
Kandke värvavatatud CD3- lümfotsüüdid (ala A Joonisel 2) CD19 APC versus CD16+CD56 PE graafikule, nagu näidatud Joonisel 3. Seadke sobivad väravad ja arvutage B-rakkude (CD16-CD56-CD19+; ala C Joonisel 3) ja NK-rakkude (CD16+CD56+CD19-; ala D Joonisel 3) protsent kõigist lümfotsüütidest.

Joonis 3 CD3- lümfotsüüdid punktdiagrammil CD19 APC vs. CD16+CD56 PE (andmed saadud BD FACSCanto™ II abil)



Kandke värvatatud T-rakud (CD3+; ala B Joonisel 2) CD4 PE-Cy™7 versus CD8 APC-Cy™7 graafikule, nagu näidatud Joonisel 4. Seadke sobivad väravad ja arvutage abistaja/indutseerija T-rakkude (CD4+CD8-; ala E Joonisel 4) ja supressor-/tsütotoksiliste T-rakkude (CD4-CD8+; ala F Joonisel 4) protsent kõigist lümfotsüütidest.

Joonis 4 CD3+ lümfotsüüdid punktdiagrammil CD4 PE-Cy™7 vs. CD8 APC-Cy™7
(andmed saadud BD FACSCanto™ II abil)



Analüütiliste tulemuste arvutamine ja tõlgendamine

Absoluutarvu saamiseks kasutage hematoloogia analüsaatoriga määratud absoluutset lümfotsüütide arvu. Vt hematoloogia analüsaatori tootja juhiseid. Kasutage allolevaid võrrandeid soovitud lümfotsüütide alarühma absoluutarvu arvutamiseks.

$$A \times \frac{B (\%)}{100 (\%)} = \text{Absolute count of required lymphocyte subset}$$

A = absoluutne lümfotsüütide arv (andmed hematoloogia analüsaatorist; rakke/ μ l)

B = soovitud lümfotsüütide alarühma suhteline protsent kõigist lümfotsüütidest
(andmed läbivoolutsütomeetrist; %)

11. Analüütiline jõudlus

Spetsiifilisus

Antikeha TB3 tunneb ära inimese CD3 antigeeni TCR/CD3 kompleksist. Antikeha spetsiifilisus on kinnitatud HCDM Nõukogu poolt (HLDA XI töötuba).

Antikeha MEM-241 tunneb ära inimese CD4 antigeeni (T-raku pinna glükoproteiin CD4). Antikeha spetsiifilisus on kinnitatud HCDM Nõukogu poolt (HLDA VIII töötuba).

Antikeha LT8 tunneb ära inimese CD8 antigeeni (disulfiidsidemega dimeer, mis avaldub kahe CD8 alfaahela homodimeerinä või CD8 alfa/beeta-ahela heterodimeerinä). Antikeha spetsiifilisus on kinnitatud HLDA töötubade poolt (HLDA V töötuba⁽¹⁶⁾ ja HLDA VII töötuba⁽⁸⁾).

Antikeha 3G8 tunneb ära inimese CD16 antigeeni (madala afiinsusega III tüüpi Fc-gamma retseptori immunoglobuliin). Antikeha spetsiifilisus on kinnitatud HLDA töötoa poolt (HLDA V töötuba⁽¹⁶⁾).

Antikeha LT56 tunneb ära inimese CD56 antigeeni leukotsüütide isovormi (närvirakkude adhesioonimolekul 1). Antikeha spetsiifilisus on kinnitatud HCDM Nõukogu poolt (HLDA X töötuba).

Antikeha LT19 tunneb ära inimese CD19 antigeeni (B-raku transmembraanne glükoproteiin CD19). Antikeha spetsiifilisus on kinnitatud HCDM Nõukogu poolt (HLDA X töötuba).

Antikeha MEM-28 tunneb ära kõik inimese CD45 leukotsüütide isovormid (valgu türosiini fosfataasi retseptor C tüüp). Antikeha spetsiifilisus on kinnitatud HLDA töötoa poolt (HLDA III töötuba⁽¹⁰⁾).

Täpsus

Meetodi täpsust mõõdeti BD FACSCanto™ II läbivoolutsütomeetril ja määrati seadme KOMBITEST TBNK 6-color võrdlusena sarnase turul saadaoleva tootega BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent (kat. nr 644611), värvides paralleelselt 30 terve vere doonori proovi.

Beckman Coulter DxFLEx ja Sysmex XF-1600™ läbivoolutsütomeetritel määrati meetodi täpsus, võrreldes 39 terve vere doonori samade vereproovide analüüsi tulemusi, mis olid värvitud seadmega KOMBITEST TBNK 6-color vastavalt BC DxFLEx ja BD FACSCanto™ II läbivoolutsütomeetritel ning Sysmex XF-1600™ ja BD FACSCanto™ II läbivoolutsütomeetritel.

Meetodi täpsust on kinnitatud 134 patsiendi (vt Tabel 7) paralleelse värvimisega, kellel kahtlustati immuunsüsteemi patoloogilist seisundit. Lineaarse regressioonianalüüsi parameetrid on esitatud Tabelites 4-7.

Tabel 4 Lineaarne regressioonianalüüs lümfotsüütide alarühmade jaoks tervetel doonoritel (seadme KOMBITEST TBNK 6-color võrdlus IVD tootega BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent (kat. nr 644611))

Lümfotsüütide alarühm	Ühik	n	Tõus	Lõikepunkt	R ²
CD3+	%	30	1.0030	-0.0059	0.9942
	rakku/μl	30	0.9898	5.4635	0.9986
CD3+CD8+	%	30	0.9820	0.0029	0.9957
	rakku/μl	30	0.9723	8.959	0.9981
CD3+CD4+	%	30	0.9850	0.0035	0.9939
	rakku/μl	30	0.9850	6.5877	0.9975
CD3-CD16+CD56+	%	30	1.0085	-0.0017	0.9968
	rakku/μl	30	1.0192	-6.1863	0.9985
CD3-CD19+	%	30	0.9953	0.0033	0.9948
	rakku/μl	30	1.0189	1.6105	0.9925

n = vereproovide arv

Tabel 5 Lineaarne regressioonianalüüs lümfotsüütide alarühmade jaoks tervetel doonoritel (seadmega ED7733 värvitud vereproovide analüüsi võrdlus Beckman Coulter DxFLEx ja BD FACSCanto™ II vahel)

ED7733 mõõtmise täpsus Beckman Coulter DxFLEx-il					
Beckman Coulter DxFLEx läbivoolutsütomeeter vs. BD FACSCanto™ II läbivoolutsütomeeter					
Mõõtmise tõesus					
Lümfotsüütide alarühm	Ühik	n	Tõus	Lõikepunkt	R ²
CD3+	%	39	0.9822	0.0145	0.9879
	rakku/ μl	39	0.9792	-24.255	0.9811
CD3+CD8+	%	39	1.0171	0.0052	0.9829
	rakku/ μl	39	1.0478	-3.0975	0.9930
CD3+CD4+	%	39	0.9789	-0.001	0.9857
	rakku/ μl	39	0.9768	-1.499	0.9929
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0.9727	0.0054	0.9815
	rakku/ μl	39	0.9699	10.484	0.9886
CD3-CD19+	%	39	1.0212	-0.0047	0.9757
	rakku/ μl	39	0.9767	-0.0385	0.9825

n = vereproovide arv

Tabel 6 Lineaarne regressioonianalüüs lümfotsüütide alarühmade jaoks tervetel doonoritel (seadmega ED7733 värvitud vereproovide analüüsi võrdlus Sysmex XF-1600™ ja BD FACSCanto™ II vahel)

ED7733 mõõtmise täpsus Sysmex XF-1600™-il					
Sysmex XF-1600™ läbivoolutsütomeeter vs. BD FACSCanto™ II läbivoolutsütomeeter					
Mõõtmise tõesus					
Lümfotsüütide alarühm	Ühik	n	Tõus	Lõikepunkt	R ²
CD3+	%	39	1.0058	0.0105	0.9918
	rakku/ μl	39	1.0174	4.2861	0.9991
CD3+CD8+	%	39	1.0134	0.0015	0.9924
	rakku/ μl	39	1.0346	-11.555	0.9976
CD3+CD4+	%	39	1.0017	0.0103	0.9963
	rakku/ μl	39	1.0043	17.382	0.9981
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0.9889	-0.0039	0.9868
	rakku/ μl	39	0.972	-3.4422	0.9903
CD3-CD19+	%	39	1.0162	-0.0039	0.9852
	rakku/ μl	39	0.9777	0.1994	0.9898

n = vereproovide arv

Tabel 7 Lineaarne regressioonianalüüs lümfotsüütide alarühmade jaoks patsientidel, kellel kahtlustati immuunsüsteemi patoloogilisi seisundeid (seadme KOMBITEST TBNK 6-color võrdlus AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc. ja akrediteeritud kliinilise labori sisemeetodiga – erinevate tootjate ühevärviliste konjugeeritud antikehade kokteil ja analüüs BD FACSCanto™ II-l)

Lümfotsüütide alarühm	Ühik	n	Tõus	Lõikepunkt	R ²
CD3+	%	134	1.032	-2.655	0.98
	rakku/μl	134	1.023	-0.047	0.97
CD3+CD8+	%	134	1.020	-0.803	0.98
	rakku/μl	134	1.055	-0.041	0.96
CD3+CD4+	%	134	1.014	-0.651	0.98
	rakku/μl	134	0.994	-0.005	0.98
CD3-CD16+CD56+	%	134	1.064	-0.400	0.98
	rakku/μl	134	1.080	-0.014	0.99
CD3-CD19+	%	134	1.027	-0.376	0.99
	rakku/μl	134	1.043	-0.010	1.00

n = vereproovide arv

Lineaarsus

Meetodi lineaarsust kontrolliti 10 seeriaviisilise lahjendusega leukotsüütide poolst rikastatud vereproovil (leukotsüütide kiht). Rakuproove värviti KOMBITEST TBNK 6-color-iga kuues korduses. Proove analüüsiti BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFLEX ja Sysmex XF-1600™ läbivoolutsütomeetritega. Mõõdetud andmed näidatud lümfotsüütide alarühmade kohta olid lineaarsed lümfotsüütide vahemikus 333-9492 rakku/μl BD FACSCanto™ II-l, 309-8693 rakku/μl Beckman Coulter DxFLEX-il ja 86-6822 rakku/μl Sysmex XF--1600™-il. Rakkude alarühmad olid Tabelites 8-10 leitud vahemikes.

Tabel 8 Lümfotsüütide alarühmade lineaarsed vahemikud, analüüsitud BD FACSCanto™ II-
il

BD FACSCanto™ II	
Lümfotsüütide alarühm	Vahemik (rakku/ μ l)
CD3+	249 - 6594
CD3+CD8+	96 - 2560
CD3+CD4+	136 - 3628
CD3-CD16+CD56+	55 - 1525
CD3-CD19+	44 - 1342

Tabel 9 Lümfotsüütide alarühmade lineaarsed vahemikud, analüüsitud Beckman Coulter
DxFLEX-il

Beckman Coulter DxFLEX	
Lümfotsüütide alarühm	Vahemik (rakku/ μ l)
CD3+	243 - 6565
CD3+CD8+	102 - 2652
CD3+CD4+	128 - 3517
CD3-CD16+CD56+	64 - 1588
CD3-CD19+	41 - 1280

Tabel 10 Lümfotsüütide alarühmade lineaarsed vahemikud, analüüsitud Sysmex XF-1600™-
il

Sysmex XF-1600™	
Lümfotsüütide alarühm	Vahemik (rakku/ μ l)
CD3+	45 - 3513
CD3+CD8+	21 - 1507
CD3+CD4+	22 - 1742
CD3-CD16+CD56+	8 - 700
CD3-CD19+	7 - 567

Avastamispriir / kvantifitseerimispriir / testi lävend

Lineaarsusandmeid kasutati avastamispriiri (LOD) ja kvantifitseerimispriiri (LOQ) määramiseks.

Avastamispriiriks on määratud madalaim nullist erinev absoluutne rakuarvu väärtus pluss $3 \times SD$ (standardhälve) iga lümfotsüütide alarühma kohta (vt Tabelid 11-13).

Kvantifitseerimispriiriks on määratud madalaim väärtus analüüdi kontsentratsioonide lineaarsuse vahemikus, esitatuna lümfotsüütide alarühma absoluutarvuna, mille juures kuue korduse CV ei ületanud 10% ja saagis jäi vahemikku 90%-110% (vt Tabelid 11-13).

Testi tulemused ei ole ainuomased diagnostilised ühele kliinilisele üksusele, mistõttu testi lävendit ei saa hinnata.

Tabel 11 Avastamis- ja kvantifitseerimispriirid BD FACSCanto™ II-l

BD FACSCanto™ II				
Lümfotsüütide alarühm	Madalaim nullist erinev rakuarv (rakku/ μ l)	$3 \times SD$ (SD)	LOD (rakku/ μ l)	LOQ (rakku/ μ l)
CD3+	1	0,3 (0,1)	1.3	10
CD3+CD8+	1	0,6 (0,2)	1.6	96
CD3+CD4+	2	1,5 (0,5)	3.5	136
CD3-CD16+CD56+	1	1,2 (0,4)	2.2	55
CD3-CD19+	2	1,2 (0,4)	3.2	44

Tabel 12 Avastamis- ja kvantifitseerimispriirid Beckman Coulter DxFLEx-il

Beckman Coulter DxFLEx				
Lümfotsüütide alarühm	Madalaim nullist erinev rakuarv (rakku/ μ l)	$3 \times SD$ (SD)	LOD (rakku/ μ l)	LOQ (rakku/ μ l)
CD3+	1	0,6 (0,2)	1.6	9
CD3+CD8+	1	0,6 (0,2)	1.6	34
CD3+CD4+	2	1,2 (0,4)	3.2	43
CD3-CD16+CD56+	1	0,9 (0,3)	1.9	23
CD3-CD19+	2	1,5 (0,5)	3.5	41

Tabel 13 Avastamis- ja kvantifitseerimispiirid Sysmex XF-1600™-il

Sysmex XF-1600™				
Lümfotsüütide alarühm	Madalaim nullist erinev rakkuarv (rakku/µl)	3×SD (SD)	LOD (rakku/µl)	LOQ (rakku/µl)
CD3+	1	0,12 (0,04)	1.12	5
CD3+CD8+	1	0,3 (0,1)	1.3	2
CD3+CD4+	1	0,3 (0,1)	1.3	8
CD3-CD16+CD56+	1	0,6 (0,2)	1.6	3
CD3-CD19+	1	0,3 (0,1)	1.3	7

Korratavus

Testi korratavust mõõdeti kümnel vereproovil kuues korduses. Proove analüüsiti BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFLEx ja Sysmex XF-1600™ läbivoolutsütomeetritega. Variatsioonikordajad (CV) on esitatud allolevates tabelites (Tabelid 14-16).

Tabel 14 Seadme korratavus BD FACSCanto™ II-l

BD FACSCanto™ II					
Lümfotsüütide alarühm	Ühik	n	Keskmine	SD	%CV
CD3+	%	10	70.34	0.56	0.91
	rakku/µl	10	1396	10.22	
CD3+CD8+	%	10	23.11	0.27	1.25
	rakku/µl	10	453	5.23	
CD3+CD4+	%	10	41.06	0.53	1.36
	rakku/µl	10	808	9.71	
CD3-CD16+CD56+	%	10	16.35	0.40	2.43
	rakku/µl	10	289	7.20	
CD3-CD19+	%	10	11.63	0.25	2.31
	rakku/µl	10	227	4.78	

n = vereproovide arv

Tabel 15 Seadme korratavus Beckman Coulter DxFLEX-il

Beckman Coulter DxFLEX					
Lümfotsüütide alarühm	Ühik	n	Keskmine	SD	%CV
CD3+	%	10	70.80	0.61	0.95
	rakku/ μ l	10	1406	11.19	
CD3+CD8+	%	10	23.80	0.32	1.42
	rakku/ μ l	10	468	6.12	
CD3+CD4+	%	10	40.81	0.56	1.47
	rakku/ μ l	10	803	10.52	
CD3-CD16+CD56+	%	10	15.89	0.40	2.72
	rakku/ μ l	10	282	7.23	
CD3-CD19+	%	10	11.68	0.32	2.83
	rakku/ μ l	10	227	5.94	

n = vereproovide arv

Tabel 16 Seadme korratavus Sysmex XF-1600™-il

Sysmex XF-1600™					
Lümfotsüütide alarühm	Ühik	n	Keskmine	SD	%CV
CD3+	%	10	69.15	0.89	1.39
	rakku/ μ l	10	1151	14.62	
CD3+CD8+	%	10	23.12	0.36	1.72
	rakku/ μ l	10	389	6.11	
CD3+CD4+	%	10	41.09	0.70	1.76
	rakku/ μ l	10	680	11.39	
CD3-CD16+CD56+	%	10	18.40	0.56	2.71
	rakku/ μ l	10	313	9.45	
CD3-CD19+	%	10	10.62	0.35	3.37
	rakku/ μ l	10	173	5.56	

n = vereproovide arv

Korratavus seadmete vahel

Testi korratavust seadmete vahel BD FACSCanto™ II ja Beckman Coulter DxFLEX mõõdeti 2 stabiliseeritud vereproovil (CD-Chex Plus® ja CD-Chex Plus® CD4 Low STRECK-ilt). Testi korratavust seadmete vahel Sysmex XF-1600™-il mõõdeti 4 stabiliseeritud vereproovil (CD-Chex Plus® ja CD-Chex Plus® CD4 Low ning lisaks IMMUNO-TROL Low Cells ja IMMUNO-TROL Cells Beckman Coulterilt). Proove mõõdeti samadel tingimustel 15 päeva jooksul, kasutades 3 seadme partiid (5 päeva igaüks). Variatsioonikordajad (CV) on esitatud allolevates tabelites (Tabel 17-19).

Tabel 17 Seadme korratavus seadmete vahel BD FACSCanto™ II-I

Lümfotsüütide alarühm	Materjal	Ühik	Keskmine	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	76.84	0.18	0.23
		rakku/µl	1896	4.39	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.61	0.32	0.53
		rakku/µl	879	4.65	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	23.45	0.23	0.97
		rakku/µl	578	5.62	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	42.17	0.31	0.73
		rakku/µl	612	4.55	
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	48.78	0.45	0.93
		rakku/µl	1203	11.15	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.53	0.26	2.11
		rakku/µl	182	3.84	
CD3-CD16+CD56+	CD-Chex Plus®	%	10.76	0.22	2.03
		rakku/µl	265	5.39	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.51	0.38	1.94
		rakku/µl	283	5.49	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	11.30	0.16	1.45
		rakku/µl	279	4.03	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	18.05	0.32	1.75
		rakku/µl	262	4.58	

Tabel 18 Seadme korratavus seadmete vahel Beckman Coulter DxFLEX-il

Lümfotsüütide alarühm	Materjal	Ühik	Keskmine	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	77.17	0.21	0.27
		rakku/ μ l	1904	5.23	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.85	0.43	0.71
		rakku/ μ l	883	6.24	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	23.87	0.20	0.85
		rakku/ μ l	589	4.99	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	42.81	0.32	0.75
		rakku/ μ l	621	4.65	
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	46.47	1.41	3.03
		rakku/ μ l	1146	34.77	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.16	0.53	4.37
		rakku/ μ l	176	7.71	
CD3-CD16+ CD56+	CD-Chex Plus®	%	10.59	0.20	1.88
		rakku/ μ l	261	4.92	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.38	0.32	1.63
		rakku/ μ l	281	4.59	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	11.07	0.17	1.54
		rakku/ μ l	273	4.19	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	17.85	0.35	1.95
		rakku/ μ l	259	5.05	

Tabel 19 Seadme korratavus seadmete vahel Sysmex XF-1600™

Lümfotsüütide alarühm	Materjal	Ühik	Keskmine	SD	CV (%)
CD3+	CD-Chex Plus®	%	78.50	0.33	0.43
		rakku/ μ l	1642	7.0	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.51	0.42	0.69
		rakku/ μ l	816	5.7	
	IMMUNO-TROL Cells	%	72.30	0.44	0.61
		rakku/ μ l	930	5.6	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	53.97	0.79	1.46
		rakku/ μ l	450	6.6	
	CD-Chex Plus®	%	22.39	0.20	0.88
		rakku/ μ l	468	4.1	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	41.85	0.54	1.29
		rakku/ μ l	565	7.3	
CD3+CD4+	IMMUNO-TROL Cells	%	24.06	0.28	1.14
		rakku/ μ l	309	3.5	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	33.99	0.76	2.23
		rakku/ μ l	283	6.3	
	CD-Chex Plus®	%	51.87	0.35	0.67
		rakku/ μ l	1085	7.2	
CD3+CD16+ CD56+	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.30	0.44	3.61
		rakku/ μ l	166	6.0	
	IMMUNO-TROL Cells	%	44.77	0.42	0.93
		rakku/ μ l	576	5.3	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	15.35	0.29	1.90
		rakku/ μ l	128	2.4	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	9.80	0.16	1.61
		rakku/ μ l	205	3.3	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	17.79	0.34	1.91
		rakku/ μ l	240	4.6	
	IMMUNO-TROL Cells	%	10.33	0.22	2.11
		rakku/ μ l	133	2.8	
CD3-CD19+	IMMUNO-TROL Low Cells	%	22.35	0.40	1.80
		rakku/ μ l	186	3.4	
	CD-Chex Plus®	%	10.06	0.17	1.74
		rakku/ μ l	210	3.7	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.70	0.31	1.61
		rakku/ μ l	260	4.2	
CD3-CD19+	IMMUNO-TROL Cells	%	12.92	0.32	2.48
		rakku/ μ l	166	4.1	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	17.31	0.51	2.97
		rakku/ μ l	144	4.3	

TEATIS: Kõik analüütilise jõudluse andmed mõõdeti erütrotsüütide lüüsilahusega EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., kat. nr ED7066).

Läbivoolutsütomeetrilise analüüsi jaoks kasutati järgmisi läbivoolutsütomeetreid koos tarkvaraversiooniga:

BD FACSCanto™ II	BD FACSDiva Software – versioon 8.0.2
Beckman Coulter DxFLEx	CytExpert for DxFLEx – versioon 2.0.2.18
Sysmex XF-1600™	IPU Software – versioon 0(0.09-00)

Absoluutarvude jaoks kahe platvormi meetodil kasutati järgmiste spetsifikatsioonidega hematoloogia analüsaatorit:

Sysmex XN-1000™	IPU Software – versioon 00-22(164)
-----------------	------------------------------------

Mõõdetud andmete hindamiseks kasutati järgmist analüüsiplatvormi:
FlowJo™ (Becton, Dickinson and Company) - versioon 10.9.0

12. Kliiniline jõudlus

Patsiendid esmase immuunpuudulikkusega

Kliinilised andmed koguti kliinilises keskuses 30 patsiendilt, kellel kahtlustati muutlikku ühisimmuunpuudulikkust (CVID). Seadme ED7733 kliiniline jõudlus määrati seadme võrdlusena KOMBITEST TBNK 6-color kasutades erütrotsüütide lüüsilahust EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., kat. nr ED7066) akrediteeritud kliinilise labori meetodiga (AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc.).

Patsientide immuunstaatuse hindamise tulemusi hinnati seoses immuunpuudulikkusega (Tabel 20).

Tabel 20 Seadme KOMBITEST TBNK 6-color kliiniline jõudlus – COVID-patsiendid

		Immuunstaatus hinnatud akrediteeritud kliinilise labori meetodiga	
		Immuunpuudulikkus	Normaalne seisund
Immuunstaatus hinnatud seadmega KOMBITEST TBNK 6-color	Immuunpuudulikkus	24 patsienti	0 patsienti
	Normaalne seisund	0 patsienti	6 patsienti

Patsiendid omandatud immuunpuudulikkusega

Kliinilised andmed koguti kliinilises keskses 53 patsiendilt, kellel oli kinnitatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon. Seadme kliiniline jõudlus määrati seadme KOMBITEST TBNK 6-color võrdlusena, kasutades erütrotsüütide lüüsilahust EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., kat. nr ED7066) koos akrediteeritud kliinilise labori sisemeetodiga (erinevate tootjate ühevärviliste konjugeeritud antikehade kokteil ja analüüs BD FACSCanto™ II).

Patsientide immuunstaatus hindamise tulemusi hinnati seoses immuunpuudulikkusega (Tabel 21).

Tabel 21 Seadme KOMBITEST TBNK 6-color kliiniline jõudlus – HIV-patsiendid

		Immuunstaatus hinnatud akrediteeritud kliinilise labori sisemeetodiga	
		Immuunpuudulikkus	Normaalne seisund
Immuunstaatus hinnatud seadmega KOMBITEST TBNK 6-color	Immuunpuudulikkus	28 29-st patsiendist*	0 patsienti
	Normaalne seisund	0 patsienti	24 patsienti

ETTEVAATUST:

*Seade KOMBITEST TBNK 6-color näitas ebapiisavat värvumist T-rakkude (CD3+) selgeks eraldamiseks ühel (1) kriitilises seisundis HIV-patsiendil.

13. Eeldatavad väärtused

Referentsvahemik

Tabel 22 Tervete vere doonorite referentsvahemikud, mõõdetud BD FACSCanto™ II-I

Lümfotsüütide alarühm	n	Ühik	Vahemik		Mediaan
			Min	Maks	
CD3+	65	%	49.0	84.9	72.4
	65	rakku/μl	608	2415	1269
CD3+CD8+	65	%	10.4	40.2	22.2
	65	rakku/μl	127	1075	405
CD3+CD4+	65	%	28.1	62.6	43.3
	65	rakku/μl	321	1463	785
CD3-CD16+CD56+	65	%	3.5	38.9	15.8
	65	rakku/μl	84	1036	266
CD3-CD19+	65	%	5.4	25.0	10.6
	65	rakku/μl	74	404	209

n = vereproovide arv

Tabelis 22 esitatud referentsvahemikud kehtestati tervetel patsientidel, keda peeti vere doonoriteks vastavalt Tšehhi Vabariigi õigusaktidele, täites vere doonori ranged kriteeriumid verepangale. Andmed mõõdeti BD FACSCanto™ II läbivoolutsütomeetril.

Konkreetsed referentsvahemikud võivad varieeruda sõltuvalt piirkonnast ja populatsioonist, mille põhjal väärtused kehtestati. Sel põhjusel peavad laborid kehtestama oma normaalsed referentsvahemikud seadmega KOMBITEST TBNK 6-color tuvastatud lümfotsüütide alarühmade jaoks kohalikust normaalsete doonorite populatsioonist, kuna väärtused varieeruvad vanuse, soo, kliiniliste tunnuste ja etnilise kuuluvuse tõttu.

14. Piirangud

Seade KOMBITEST TBNK 6-color ei ole valideeritud kasutamiseks proovides, mis on kogutud hepariini või happelise tsitraatdekstroosi (ACD) antikoagulantidega, suhteliste ja absoluutarvude määramisel.

Seade KOMBITEST TBNK 6-color ei ole ette nähtud leukeemia ja lümfoomi proovide sõeluuringuks ja/või fenotüpiseerimiseks.

Absoluutarvud ei ole võrreldavad laborite vahel, kes kasutavad erinevate tootjate erinevaid seadmeid.

15. Viited

- 1) Bensussan, A et al. Significant enlargement of a specific subset of CD3+CD8+ peripheral blood leukocytes mediating cytotoxic T-lymphocyte activity during human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 15;90(20):9427-30. doi: 10.1073/pnas.90.20.9427.
- 2) Boldt, A et al. Eight-color immunophenotyping of T-, B-, and NK-cell subpopulations for characterization of chronic immunodeficiencies. *Cytometry B Clin Cytom* 2014 May;86(3):191-206. doi:10.1002/cyto.b.21162.
- 3) de Saint Basile, G et al. Severe combined immunodeficiency caused by deficiency in either the delta or the epsilon subunit of CD3. *J Clin Invest*. 2004 Nov;114(10):1512-7. doi: 10.1172/JCI22588.
- 4) Giorgi, J V. Characterization of T lymphocyte subset alterations by flow cytometry in HIV disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Mar 20;677:417-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb38803.x.
- 5) Iwatani, Y et al. Decreases in alpha beta T cell receptor negative T cells and CD8 cells, and an increase in CD4+ CD8+ cells in active Hashimoto's disease and subacute thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1992 Mar;87(3):444-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb03017.x.
- 6) Kucuksezer, U C et al. The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12:622306. doi:

10.3389/fimmu.2021.622306.

- 7) Li, Y et al. AIDS prevention and control in the Yunnan region by T cell subset assessment. *PLoS One*. 2019 Apr 18;14(4):e0214800. doi: 10.1371/journal.pone.0214800.
- 8) Mason, D et al, eds.: *Leucocyte Typing VII: White Cell Differentiation Antigens: Proceedings of the Seventh International Workshop and Conference Held in Harrogate, United Kindom: Oxford University Press; 2002.*
- 9) McCarty, B et al. Low Peripheral T Follicular Helper Cells in Perinatally HIV-Infected Children Correlate With Advancing HIV Disease. *Front Immunol*. 2018 Aug 24;9:1901. doi: 10.3389/fimmu.2018.01901.
- 10) McMichael AJ, ed. *Leucocyte Typing III: 54 White Cell Differentiation Antigens*. New York, NY: Oxford University Press; 1987.
- 11) Monafo, W J et al. A hereditary immunodeficiency characterized by CD8+ T lymphocyte deficiency and impaired lymphocyte activation. *Clin Exp Immunol*. 1992 Dec;90(3):390-3. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05856.x.
- 12) North, M E et al. Primary defect in CD8+ lymphocytes in the antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency): abnormalities in intracellular production of interferon-gamma (IFN-gamma) in CD28+ ('cytotoxic') and CD28- ('suppressor') CD8+ subsets. *Clin Exp Immunol*. 1998 Jan;111(1):70-5. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00479.x.
- 13) Orange, J S. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):515-525. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.020.
- 14) Orange, J S. How I Manage Natural Killer Cell Deficiency. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):13-23. doi: 10.1007/s10875-019-00711-7.
- 15) Picat, M Q et al. T-cell activation discriminates subclasses of symptomatic primary humoral immunodeficiency diseases in adults. *BMC Immunol*. 2014 Mar 12;15:13. doi: 10.1186/1471-2172-15-13.
- 16) Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, et al, eds.: *Leucocyte Typing V: White Cell Differentiation Antigens*. New York, NY: Oxford University Press; 1995.
- 17) van Dongen, J J M et al. EuroFlow-Based Flowcytometric Diagnostic Screening and Classification of Primary Immunodeficiencies of the Lymphoid System. *Front Immunol*. 2019 Jun 13;10:1271. doi: 10.3389/fimmu.2019.01271.
- 18) Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev*. 2004 May;25(2):105-20. PMID: 18458713; PMCID: PMC1904417.
- 19) Selby C. Interference in immunoassay. *Ann Clin Biochem*. 1999 Nov; 36 (Pt 6):704-21. doi: 10.1177/000456329903600603. PMID: 10586307.
- 20) Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays.

- Clin Chem. 1999 Jul;45(7):942-56. Erratum in: Clin Chem 2000 Oct;46(10):1722. PMID: 10388468.
- 21) Higgins J, Hill V, Lau K, Simpson V, Roayaei J, Klabansky R, Stevens RA, Metcalf JA, Baseler M. Evaluation of a single-platform technology for lymphocyte immunophenotyping. Clin Vaccine Immunol. 2007 Oct;14(10):1342-8. doi: 10.1128/CVI.00168-07. Epub 2007 Aug 29. PMID: 17761524; PMCID: PMC2168127.
 - 22) Htun NM, Chen YC, Lim B, et al. Near-infrared autofluorescence induced by intraplaque hemorrhage and heme degradation as marker for high-risk atherosclerotic plaques. Nat Commun. 2017;8(1):75. Published 2017 Jul 13. doi:10.1038/s41467-017-00138-x
 - 23) de Jonge G, Dos Santos TL, Cruz BR, Simionatto M, Bittencourt JIM, Krum EA, Moss MF, Borato DCK. Interference of in vitro hemolysis complete blood count. J Clin Lab Anal. 2018 Jun;32(5):e22396. doi: 10.1002/jcla.22396. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29396875; PMCID: PMC6817011.
 - 24) Haga Y, Kay HD, Tempero MA, Zetterman RK. Flow cytometric measurement of intracellular bilirubin in human peripheral blood mononuclear cells exposed to unconjugated bilirubin. Clin Biochem. 1992 Aug;25(4):277-83. doi: 10.1016/0009-9120(92)80033-d. PMID: 1381998.
 - 25) Lam WK, Law YFW, Yip SF. Resolution of platelet count interference due to cytoplasmic fragments of leukaemic cells by flow cytometry in acute myeloid leukaemia. Int J Lab Hematol. 2022 Dec;44(6):983-985. doi: 10.1111/ijlh.13859. Epub 2022 May 3. PMID: 35504732.
 - 26) Hervé Lecoœur, Marie-Lise Gougeon, Comparative analysis of flow cytometric methods for apoptosis quantitation in murine thymocytes and human peripheral lymphocytes from controls and HIV-infected persons Evidence for interference by granulocytes and erythrocytes, Journal of Immunological Methods, Volume 198, Issue 1, 1996, Pages 87-99, ISSN 0022-1759, [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(96\)00148-2](https://doi.org/10.1016/0022-1759(96)00148-2).
 - 27) Bartels EM, Falbe Wätjen I, Littrup Andersen E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H, Ribel-Madsen S. Rheumatoid factor and its interference with cytokine measurements: problems and solutions. Arthritis. 2011;2011:741071. doi: 10.1155/2011/741071. Epub 2011 Jun 22. PMID: 22046523; PMCID: PMC3200114.
 - 28) XUE Yan, XU Li, DANG Liheng, WANG Chao, CUI Yaqiong, WANG Ping, WANG Ning, ZHANG Xinjie, LIU Yang. Interference of high levels of bilirubin on lymphocyte subset determination in peripheral blood by flow cytometry and its elimination methods[J]. Laboratory Medicine, 2022, 37(12): 1169-1173
 - 29) van Ierssel SH, Hoymans VY, Van Craenenbroeck EM, Van Tendeloo VF, Vrints

- CJ, et al. (2012) Endothelial Microparticles (EMP) for the Assessment of Endothelial Function: An In Vitro and In Vivo Study on Possible Interference of Plasma Lipids. PLOS ONE 7(2): e31496.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031496>
- 30) Yasmine Van Caeneghem, Stijn De Munter, Paola Tieppo, Glenn Goetgeluk, Karin Weening, Greet Verstichel, Sarah Bonte, Tom Taghon, Georges Leclercq, Tessa Kerre, Reno Debets, David Vermijlen, Hinrich Abken & Bart Vandekerckhove (2017) Antigen receptor-redirected T cells derived from hematopoietic precursor cells lack expression of the endogenous TCR/CD3 receptor and exhibit specific antitumor capacities, *Oncolmunology*, 6:3, DOI: 10.1080/2162402X.2017.1283460
 - 31) Lamia Achour, Mark G. H. Scott, Hamasseh Shirvani, Alain Thuret, Georges Bismuth, Catherine Labbé-Jullié, Stefano Marullo; CD4-CCR5 interaction in intracellular compartments contributes to receptor expression at the cell surface. *Blood* 2009; 113 (9): 1938–1947. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-141275>
 - 32) A. Stronkhorst, G. N. J. Tytgat & S. J. H. Van Deventer (1992) CD4 Antibody Treatment in Crohn's Disease, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 27:sup194, 61-65, DOI: 10.3109/00365529209096029
 - 33) Zinzani, P.L., Minotti, G. Anti-CD19 monoclonal antibodies for the treatment of relapsed or refractory B-cell malignancies: a narrative review with focus on diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 148, 177–190 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03833-x>
 - 34) Whiteman KR, Johnson HA, Mayo MF, Audette CA, Carrigan CN, LaBelle A, Zukerberg L, Lambert JM, Lutz RJ. Lorvotuzumab mertansine, a CD56-targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against small cell lung cancer in human xenograft models. *MAbs*. 2014 Mar-Apr;6(2):556-66. doi: 10.4161/mabs.27756. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24492307; PMCID: PMC3984343.
 - 35) J Frengen, B Kierulf, R Schmid, T Lindmo, K Nustad, Demonstration and minimization of serum interference in flow cytometric two-site immunoassays, *Clinical Chemistry*, Volume 40, Issue 3, 1 March 1994, Pages 420–425, <https://doi.org/10.1093/clinchem/40.3.420>

16. Ohutuse ja jõudluse kokkuvõte

Ohutuse ja jõudluse kokkuvõte on kättesaadav Eudamedi andmebaasis aadressil <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>. Seni on ohutuse ja jõudluse kokkuvõte kättesaadav nõudmisel.

17. Kolmandate isikute kaubamärkide kasutamine

BD FACSCanto™ II, BD FACSLytic™, BD Multitest™ ja FlowJo™ on Becton,

Dickinson and Company registreeritud kaubamärgid. CD-Chex Plus® on Streck-i registreeritud kaubamärk. Cy™ on Cytiva registreeritud kaubamärk. CyLyse™ FX, Sysmex XN-1000™ ja Sysmex XF-1600™ on registreeritud kaubamärgid, mis kuuluvad Sysmex Corporation. VenturiOne® on Applied Cytometry registreeritud kaubamärk. Infinicyt™ on registreeritud kaubamärk, mis kuulub Cytognos S.L..

18. Muudatuste ajalugu

Versioon 4, ED7733_IFU_v4

Teksti parandus jaotises "Seos füsioloogilise või patoloogilise seisundiga". Täpsem kirjeldus peatükile 13. Eeldatavad väärtused - Referentsvahemik.

19. Tootja

EXBIO Praha, a.s.

Nad Safinou II 341

25250 Vestec

Tšehhi Vabariik

Kontaktandmed

info@exbio.cz

technical@exbio.cz

orders@exbio.cz

www.exbio.cz

20. Volitatud esindajad

Ühendkuningriigi vastutav isik

Sysmex UK Ltd

Sysmex House

Garamonde Drive

Wymbush

Milton Keynes

MK8 8DF

Ühendkuningriik

☎ +44 (0)333 3203460

✉ info@sysmex.co.uk

TEATIS: Kõigist seadmega seotud tõsistest ohujuhtumitest tuleb teatada tootjale ja kohalikule pädevale asutusele.