

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biochemických věd

**MOŽNOSTI AUTOMATIZACE PROVOZU STŘEDNĚ
VELKÉ KLINICKO-BIOCHEMICKÉ LABORATOŘE**

Bakalářská práce

Praha 2014

Pavel Bartoš

Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Eva Novotná

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne: 10. 5. 2014

.....

Pavel Bartoš

Poděkování:

Rád bych na tomto místě poděkoval Mgr. Evě Novotné za cenné rady a připomínky a za velice vstřícnou spolupráci a Mgr. Tomášovi Kotrašovi za odborné vedení a pomoc při sepisování této práce.

Pavel Bartoš

Možnosti automatizace provozu středně velké klinicko-biochemické laboratoře

Bakalářská práce

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Zdravotní laborant

Abstrakt

Automatizace v klinických laboratořích je proces, který začal ve druhé polovině minulého století díky pokroku ve vývoji přístrojové techniky a informačních systémů. V dnešní době jsou na laboratoře kladeny vysoké požadavky na kvalitu a bez automatických analyzátorů, informačního systému a správné komunikace mezi nimi by naplnění těchto požadavků bylo pro laboratoř prakticky nemožné. S vyšší kvalitou laboratorních výsledků samozřejmě roste i efektivita systému zdravotnictví jako celku, protože včasná znalost správných a pravdivých výsledků laboratorních vyšetření pomáhá lépe a rychleji stanovit diagnózu a následně nastavit správný způsob léčby a péče o pacienta.

Cílem této práce je stručně zmapovat nabídku automatických analyzátorů a další laboratorní techniky na trhu v současné době a na základě toho navrhnout přístrojové řešení pro konkrétní biochemickou laboratoř střední velikosti. Při návrhu je nutno vzít v úvahu prostorové možnosti laboratoře, nároky z hlediska počtu vyšetřovaných vzorků a metod. Dále má na výběr techniky vliv fakt, zda laboratoř vyšetřuje vzorky spíše pro nemocniční zařízení, tedy zejména statimové vzorky nebo zpracovává vzorky pouze v tzv. rutinním provozu.

V závěru se tato práce dotýká také konsolidace laboratoří, což je proces, který v České republice už několik let probíhá a zřejmě probíhat bude.

Pavel Bartoš

The possibilities of automatized operation in medium-sized clinical biochemistry laboratory

Bachelor thesis

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Laboratory Technician

Abstract

Automation in clinical laboratories is a process that has begun in the second half of the twentieth century thanks to the progress of the instrumental techniques and information system development. Nowadays, there is a pressure on high quality in laboratories. Therefore, without automatic analyzers, information systems and their communication would not be possible to meet these requirements. The higher quality of the laboratory results leads to the higher effectivity of the whole health system because of the better and faster diagnosis and setting the proper patient therapy due to the early knowledge of the precise and true laboratory results.

The aim of this work is a brief mapping of the automatic analyzers and laboratory instruments supply on the market and suggest an instrumental solving for specific middle-size biochemical laboratory. There is an urgent need to take account of the space limits, claims to the number of analysed samples and methods. Moreover, the choice of the instrument is influenced by the fact if the laboratory analysis is aimed for the hospital, mostly the statim samples, or is processed for routine operation.

In conclusion, this work deals also with the laboratory consolidation, which is a process that has been taking place in the Czech Republic for few years and will probably continue.

Obsah

1	Úvod.....	9
2	Vymezení pojmů	10
2.1	Mechanizace.....	10
2.2	Automatizace	10
2.3	Integrace.....	10
2.4	Robotizace.....	10
2.5	Konsolidace	10
3	Historie	11
4	Automatizace analytické fáze – dělení analyzátorů.....	14
4.1	Dělení analyzátorů	14
4.1.1	Podle způsobu práce.....	14
4.1.1.1	Analyzátory průtokové.....	14
4.1.1.2	Analyzátory centrifugační.....	14
4.1.1.3	Analyzátory diskrétní.....	15
4.1.2	Podle principu měření.....	16
4.1.2.1	Optické systémy.....	16
4.1.2.2	Elektrochemické systémy.....	16
4.1.2.3	Kombinované systémy	17
4.1.3	Podle počtu prováděných metod	17
4.1.3.1	Jednoúčelové analyzátory.....	17
4.1.3.2	Analyzátory pro určitou kombinaci metod.....	17
4.1.3.3	Mnohoúčelové analyzátory	17
4.1.3.4	Kombinované systémy	18
4.1.4	Podle velikosti a rychlosti analyzátoru	18
4.1.5	Podle pořadí prováděných testů	18
4.1.5.1	Analyzátory pracující po metodách	18
4.1.5.2	Analyzátory pracující po pacientech.....	18
4.1.6	Podle prostředí, v němž probíhá reakce	19
4.1.6.1	Chemie „mokrá“	19
4.1.6.2	Chemie „suchá“	19
5	Laboratorní informační systém.....	19

6	Automatizace preanalytické fáze	21
7	Automatické linky.....	22
7.1	Přehled nejrozšířenějších automatických systémů v ČR	24
7.1.1	Beckman-Coulter.....	24
7.1.1.1	Preanalytické systémy	24
7.1.1.2	Biochemické moduly	24
7.1.1.3	Imunochemické moduly	25
7.1.1.4	Možnosti integrace	26
7.1.2	Abbott Diagnostics.....	27
7.1.2.1	Preanalytické systémy	27
7.1.2.2	Biochemické moduly	28
7.1.2.3	Imunochemické moduly	29
7.1.2.4	Možnosti integrace	29
7.1.3	Roche.....	29
7.1.3.1	Preanalytické systémy	29
7.1.3.2	Biochemické moduly	31
7.1.3.3	Imunochemické moduly	31
7.1.3.4	Možnosti integrace	32
7.1.4	Siemens	33
7.1.4.1	Preanalytické systémy	33
7.1.4.2	Biochemické moduly	34
7.1.4.3	Imunochemické moduly	34
7.1.4.4	Samostatné integrované systémy Dimension.....	35
7.1.4.5	Možnosti integrace	35
7.2	Shrnutí	36
8	Vývoj automatizace na OKB ve Fakultní nemocnici Na Bulovce od roku 1990.....	37
8.1	Výchozí stav v roce 1990	37
8.2	Vývoj biochemické části	38
8.3	Vývoj imunochemické části	39
8.4	Integrace.....	40
8.5	Shrnutí vývoje	41

9	Návrh řešení automatizace středně velké laboratoře	42
9.1	Cíle návrhu řešení.....	42
9.2	Rozdělení laboratoří podle velikosti	43
9.3	Obecné řešení	43
9.4	Konkrétní řešení.....	44
10	Závěr.....	45
11	Seznam použité literatury	48

Seznam použitých zkratek

ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotranferáza
CA	karbohydrátový antigen
CK	kreatinkináza
CKMB	kreatinkináza MB (muscle, brain) izoenzym
ČR	Česká republika
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EU	Evropská unie
FNB	Fakultní nemocnice Na Bulovce
GLC	Gas chromatography (plynová chromatografie)
GGT	gama-glutamyltransferáza
HBD	hydroxybutyrátdehydrogenáza
hCG	human chorionic gonadotropin (lidský choriogonadotropin)
HPLC	high-performance liquid chromatography (vysokoučinná kapalinová chromatografie)
ISE	iotově selektivní elektroda
LD	laktátdehydrogenáza
LIS	laboratorní informační systém
MCV	Mean corpuscular volume (střední objem červené krvinky)
NNB	Nemocnice Na Bulovce
OKB	Oddělení klinické biochemie

POCT	Point-of-care testing (testování v místě péče o pacienta)
PSA	prostatický specifický antigen
RFID	Radio Frequency Identification (identifikace na rádiové frekvenci)
RIA	radioimunoanalýza
TAT	Turnaround time (časová dostupnost výsledku)
TLA	Total laboratory automation (úplná laboratorní automatizace)
USA	United States of America (Spojené státy americké)

1 Úvod

Ruční provádění laboratorních analýz vždy bylo a je zatíženo rizikem vzniku náhodných chyb vlivem lidského faktoru. Snaha o eliminaci těchto chyb a urychlení celého preanalytického procesu i samotné analýzy vedla k myšlence převést rutinní lidskou činnost na práci automatických přístrojů. Vývoj laboratorních analyzátorů a laboratorní techniky v klinických laboratořích v posledních dekádách minulého století směřoval zejména ke zvyšování výkonu analytických systémů, ke zvýšení jejich kapacity, tedy rychlosti průchodu vzorků analyzátořem a následoval procesem spojování jednotlivých analyzátořů do integrovaných systémů. Jedním z hlavních cílů tohoto procesu je ulehčit práci pracovníkům laboratoře a zejména zajistit standardizaci analytických postupů při vyšetřování biologických materiálů v klinických laboratořích.

Jedním z cílů této práce je navrhnout optimální řešení přístrojové techniky pro středně velkou laboratoř, jež je součástí nemocnice s velkou spádovou oblastí, a jež přijímá i statimová vyšetření, jejichž výsledky je nutné distribuovat přibližně do jedné hodiny od okamžiku příjmu materiálu. Navrhovaný systém také počítá s budoucí konsolidací biochemické laboratoře s laboratořemi jiných oborů, předpokládá se v první fázi konsolidace s imunologickou a hematologickou částí komplementu a reaguje na obecně zvyšující se

požadavky na laboratoře ohledně kvality ze strany lékařů, zdravotních pojišťoven i pacientů, resp. klientů.

2 Vymezení pojmů

2.1 Mechanizace

Mechanizace představuje nahrazení jednotlivých kroků analytického postupu (pipetování, ředění, míchání) přístroji a jednoduchými zařízeními. Mechanizace se v laboratořích objevila koncem 60. let 20. století a vedla ke zrychlení a zpřesnění práce (Racek 2006).

2.2 Automatizace

Automatizace představuje spojení jednotlivých mechanizovaných kroků, celý proces je řízený počítačem. Celou analýzu tak zajišťuje jeden přístroj. Analyzátor provádí automatické dávkování vzorku a činidel, ředění, míchání, inkubaci, měření, výpočet a vyhodnocení výsledku. Automatický analyzátor umožňuje značnou úsporu pracovních sil (Racek 2006).

2.3 Integrace

Integrace je spojování analytických přístrojů nebo skupin analyzátorů do jednoho celku s preanalytickými a postanalytickými zařízeními (Zima 2007).

2.4 Robotizace

Definice říká, že robot je „*Automaticky řízený, programovatelný a víceúčelový manipulátor o třech a více osách*“. Robotizace je zavádění robotů do praxe. Robotizace v laboratoři umožňuje automatizaci i preanalytické a postanalytické fáze, tedy příjem materiálu, centrifugaci, alikvotaci, vkládání vzorků do různých analyzátorů, skladování zpracovaných vzorků. Představuje tak kompletní náhradu pracovní síly (Racek 2006).

2.5 Konsolidace

Konsolidace je spojování různých analytických technologií nebo strategií do jednoho přístroje nebo skupiny přístrojů. V rámci konsolidace se mohou sdružovat např. pracoviště biochemie, hematologie, imunologie, mikrobiologie, virologie. Konsolidace směřuje k centralizaci laboratorních služeb, což

v důsledku znamená šetrnější přístup k pacientovi (méně zkumavek), zjednodušení transportu vzorků, zkrácení časové odezvy, snížení nákladů na provoz laboratoří (Zima 2007).

3 Historie

Jako první chemické analyzátoři se začaly používat jednokanálové systémy, provádějící testy jeden za druhým stejnou metodou. Po ukončení jednoho typu testu mohly být přepnuty na metodu další. Klinická biochemie byla prvním z laboratorních oborů, kde automatizace našla své uplatnění. Bylo to umožněno nejen rozvojem výpočetní techniky, ale i vznikem nových analytických metod pracujících bez agresivních činidel a nevyžadujících postupy, které automatizaci ztěžují, jako je např. odstřeďování či var. Kromě běžných fotometrických či elektrochemických metod byly následně automatizovány i takové postupy, které se původně považovaly za neautomatizovatelné (elektroforéza, heterogenní imunoanalýza a další) (Štern 2008).

V roce 1957 zavedl kontinuální průtokovou analýzu jako rutinní technologii v klinické biochemii komerční vývoj systému Technicon AutoAnalyzer ke stanovení kreatininu a kyseliny močové, rychlostí 20 testů za hodinu. Na konci 50. let začalo několik firem vyrábět plamenové fotometry ke stanovení koncentrace sodných a draselných iontů (Skeggs 1957, Štern 2008).

V 60. letech byla zahájena rychlá expanze jednokanálových analyzátorů do různých typů laboratoří. V roce 1965 byl již také dostupný první multikanálový analyzátor pro biochemické a hematologické metody (Štern 2008).

Automatizované pracovní stanice v této době mohly provádět pevnou kombinaci analýz, které byly obvykle požadovány od téhož vzorku, např. vápník a fosfáty, albumin a celková bílkovina nebo sodné, draselné a chloridové ionty (Štern 2008).

Začíná se uplatňovat kontinuální průtoková analýza. Analyzátor SMA 12 umožnil stanovit 12 parametrů rychlostí 30 vzorků/h. Na konci šedesátých let se začínají vyrábět modely SMA 12/60 a 6/60 umožňující vyšetřovat profil 18 parametrů. Celý analytický postup probíhal v hadičkách, tekutina v nich byla

posouvána pomocí peristaltických pump. Jednotlivé vzorky od sebe oddělovala vzduchová bublina nebo kapka inertní kapaliny. Pro nevýhody, jako je malá rychlost, obtížná změna metod a možnost kontaminace předchozím vzorkem, byly tyto typy analyzátorů postupně nahrazovány analyzátory diskrétními, kde jsou analytické reakce pro každý typ vyšetření prováděny v separátní zkumavce (4). První diskrétní analyzátory vyvíjejí firmy AGA, Vickers, Coulter a Damon. Firma Hycel nabízela dokonce diskrétní analyzátor pro 17 parametrů. Je třeba zmínit, že automatizace se netýká pouze biochemie, ale objevují se již i první analyzátory pro hematologii. AutoAnalyzer stanovuje hemoglobin z celé krve, SMA 4 navíc dokáže počítat leukocyty, erytrocyty a hematokrit. Systém Coulter S měří kromě hemoglobinu, erytrocytů a leukocytů také MCV a další parametry vypočítává (Štern 2008).

Rozvoj výpočetní techniky umožnil v 70. letech výrobu analyzátorů řízených mikroprocesory. Počítače byly součástí tehdejších centrifugačních analyzátorů GEM-SAEC (Electro-Nucleonics), CentriChem (Union Carbide) a RotoChem (American Instruments Company). Počítače byly využívány nejen k řízení analytických procesů, ale též ke čtení čárových kódů. Např. analyzátory DuPont ACA používají v této době reagenční nádobky označené právě čárovým kódem (Štern 2008).

Na začátku 70. let se již také začínají používat iontově selektivní elektrody ke stanovení aktivity sodných a draselných iontů. Tato technologie byla poprvé uplatněna v analyzátoch Photovolt Stat Ion a ve výše uvedeném analyzátoru SMAC (Štern 2008).

Ke konci sedmdesátých let vyvinuly IL a Roche druhou generaci centrifugačních analyzátorů, které byly rychlejší a umožňovaly automatické dávkování vzorku (Štern 2008).

80. léta jsou charakterizována nástupem *random access* analyzátorů neboli analyzátorů s přímým přístupem kteréhokoliv vzorku k jakékoliv analýze. Na analyzátoch bylo možné provádět v sérii kolem 30 typů testů, přístroje provedly 120 až 480 analýz za hodinu. Tyto systémy byly složitější a dražší než dříve používané analyzátory pracující po metodách, ale umožnily snadnou

a nepřetržitou dostupnost všech metod, pro které měl analyzátor reagentie (Štern 2008).

Poslední dekádu 20. století lze označit jako éru konsolidace. Výrazný celosvětový tlak na snížení nákladů ve zdravotnictví se projevil také ve snižování ceny velké laboratorní techniky. Hlavním světovým trhem pro laboratorní automatizaci jsou středně velké laboratoře, u nichž se uplatňuje modulární automatizace. V laboratořích se začínají objevovat kombinované moduly biochemických a imunochemických analyzátorů. Software analyzátorů umožňuje sledovat kvalitu provedení analýzy, posuzovat a ukládat výsledky, přístroj a jeho jednotlivé pracovní kroky, provést rozhodnutí o opakované analýze apod. Dávkovací technika se dostala na hranice možností mechanických dávkovačů (1 μ l) a měřících kyvet (80 μ l). V roce 1991 je k dispozici automatizovaná centrifuga, ale její zapojení do analytické linky se objevuje až o několik let později. Vývoj nových analytických systémů do jisté míry stagnuje a úsilí výrobců směřuje především k automatizaci preanalytické a postanalytické fáze a jejich začlenění do integrovaného systému (Štern 2008).

Začátkem 21. století zaznamenáváme v laboratořích další postup konsolidace, vstup prvních preanalytických automatů, rozsáhlé zavádění POCT v nemocnicích, vyšší podíl robotizace v imunochemických analyzátořech. Hmotnostní spektrometry ve spojení s GLC nebo HPLC se stávají alespoň ve velkých laboratořích běžným vybavením. Automatizované modulární komplexy jsou snadno obsluhovatelny a pracují v laboratořích nepřetržitě (Štern 2008).

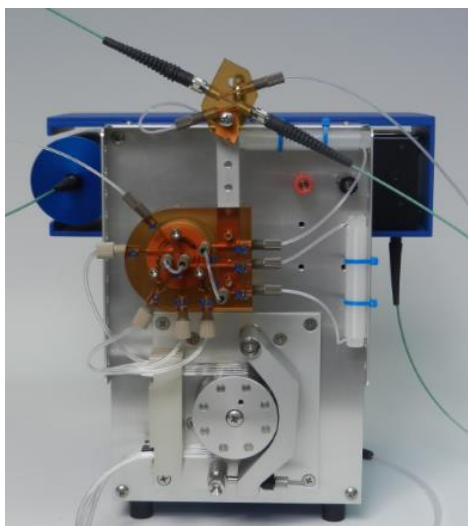
4 Automatizace analytické fáze – dělení analyzátorů

4.1 Dělení analyzátorů

4.1.1 Podle způsobu práce

4.1.1.1 Analyzátory průtokové

Celý analytický postup probíhá v hadičkách. Vzorky a činidla jsou posouvány peristaltickými pumpami, jednotlivé vzorky jsou od sebe odděleny vzduchovou bublinou nebo inertní kapalinou. V hadičkách postupně dochází k promíchání vzorku s reagensy, inkubace i měření pomocí fotometru (Racek 2006). Průtokové analyzátory byly jedny z prvních výkonných analyzátorů používaných v laboratořích, z důvodů uvedených v kapitole „historie“ se od nich již upustilo. (dříve Technicon, dnes např. FIALab 2500, viz obr. 1) (Štern 2008).



Obr. 1 - FIALab 2500 (<http://www.flowinjection.com/~flowinje/index.php/products/fia-analyzers?pid=65&sid=69:fialab-2500>, březen 2014)

4.1.1.2 Analyzátory centrifugační

Vzorek je dávkován do jamky v rotoru, odstředivá síla ho vrhá do kyvety, kde se smíchá s reagensy. Během centrifugace je sledován nárůst absorbance v kyvetě. U tohoto typu analyzátoru bylo možné provádět vždy jen jeden typ reakcí. Ačkoli centrifugační analyzátory nejsou pro použití v moderních laboratořích vhodné, i v dnešní době najdou své uplatnění. Např. firma Inlab

medical s.r.o. úspěšně distribuuje biochemický analyzátor VetScan VS2 (obr. 2), který je ovšem určen spíše pro veterinární účely (internet 1).



Obr. 2 – Centrif. analyzátor VetScan VS2 (<http://www.inlab.cz/abaxis/VS2.jpg>, březen 2014)

4.1.1.3 Analyzátoři diskretní

Analyzátor dávkuje každý vzorek do jedné z mnoha kyvet, kde po přidání činidel probíhá inkubace a následně i měření. Kyvety jsou buď jednorázové, nebo pro opakované použití. V případě kyvet pro opakované použití musí být přístroj vybaven mycí a vysoušecí stanicí. Jednorázové kyvety se musí průběžně doplňovat. Pro snadnou manipulaci bývají uspořádané v různých zásobnicích (Cobas Mira). Se zajímavým řešením přišla v 90. letech firma DuPont v analyzátoru Dimension AR. Kyvety jsou vyráběny přímo v přístroji lisováním ze speciálního termoplastického filmu (obr. 3). Tento systém přináší významné přednosti: dokonalou optickou čistotu při měření, zamezení kontaminace obsahu kyvety, snížení spotřeby demineralizované vody, snížení rizika infekce, ekologický odpad (kyvetový pás je spalitelný v běžné spalovně) (Internet 2).



Obr. 3 – Dimension – kyvety (http://web2.stapro.cz/data/pictures/dade_behring_01.jpg, březen 2013)

4.1.2 Podle principu měření

4.1.2.1 Optické systémy

Optické systémy jsou nejčastější, především jsou to systémy fotometrické, jejichž základem je měření absorbance barevného roztoku v kyvetě. Princip vychází z Lambert-Beerova zákona, který vyjadřuje závislost absorbance záření určité vlnové délky na koncentraci absorbující látky a tloušťce absorbující vrstvy (kyvety) (Klouda 2003). Tento princip využívají prakticky všechny dnešní moderní biochemické analyzátoary (Beckman Coulter AU2700, Architect c16000, ADVIA 1800), ale i malé jednoduché fotometry (Spekol). Naproti tomu u imunochemických analyzátoary převažují metody založené na principu luminiscence, nejčastěji chemiluminiscence, případně fotoluminiscence. Chemiluminiscence nastává, produkuje-li chemická reakce elektronově excitované látky, které emitují fotony, aby tak dosáhly základního stavu. Koncentrace stanovované látky je pak úměrná intenzitě vyzářeného světla. Citlivost metod založených na tomto principu je o několik řádů vyšší než u absorpčních metod, detekční limity u chemiluminiscence sahají až ke koncentracím 10^{-12} mol/dm³ (Klouda 2003).

4.1.2.2 Elektrochemické systémy

Do této skupiny patří např. potenciometrie, ampérometrie a konduktometrie. Součástí většiny biochemických analyzátoary často bývá jednotka iontově selektivních elektrod (ISE) pro měření koncentrace (přesněji aktivity) sodných, draselných a chloridových iontů. Obecná ISE je tvořena membránou, která odděluje vnější měřený a vnitřní roztok. Oba roztoky obsahují ionty, pro které je membrána selektivní. Membránový potenciál je rozdílem jednotlivých potenciálů na obou stranách membrány. Do vnitřního roztoku je ponořena vnitřní srovnávací elektroda pomocí níž je ISE napojena na měřicí přístroj. Kromě velkých analyzátoary se ISE uplatňují v přístrojích pro měření acidobazické rovnováhy a v přístrojích určených pro POCT (Klouda 2003).

4.1.2.3 Kombinované systémy

Mnoho běžných biochemických analyzátorů založených na fotometrických metodách má zařazený tzv. ISE modul pro stanovení sodných, draselných a chloridových iontů na elektrochemickém principu. Integrované systémy mají kromě biochemického modulu (včetně ISE) modul imunochemický (Architect ci16200) (Racek 2006).

4.1.3 Podle počtu prováděných metod

4.1.3.1 Jednoučelové analyzátory

Měří jen jednu metodu, která je velmi častá. Příkladem jsou glukometry.

V poslední době se začínají rozšiřovat přístroje na měření glykovaného hemoglobinu (analyzátor in2it™ americké společnosti BIO-RAD (Internet 3)).

Tyto přístroje nalézají uplatnění zejména v POCT (point of care testing). POCT představuje optimalizaci diagnostického procesu současnou integrací měření, monitorování a fyziologických pozorování v místě péče o nemocného, kdekoli je to potřebné. Zahrnuje používání techniky u lůžka (včetně přenosných analyzátorů), v ambulanci anebo techniky vlastněné pacientem (Internet 4).

4.1.3.2 Analyzátory pro určitou kombinaci metod

Provádějí analýzu několika metod požadovaných obvykle společně. Sem patří např. analyzátory acidobazické rovnováhy (pH, pCO₂, pO₂) nebo analyzátory určené pro POCT měřící na jedno nasátí plné krve parametry acidobazické rovnováhy, ionty (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺), glukózu, močovinu, kreatinin, laktát a další (Racek 2006). Příkladem může být analyzátor Stat Profile® pHox® Ultra™ firmy Nova Biomedical, který provádí až 20 měřených testů.

4.1.3.3 Mnohoučelové analyzátory

Jsou schopny selektivně provádět jakýkoli počet metod z nabídky až několika desítek. (Racek 2006). Např. automatický analyzátor Beckman Coulter AU5810 je schopen měřit z jednoho vzorku až 54 různých metod, pro které má v danou chvíli na palubě roztoky (Internet 5).

4.1.3.4 Kombinované systémy

Přístroje složené z dvou či více výše uvedených systémů ovládané jedinou řídicí jednotkou (počítačem) (Racek 2006). Beckman Coulter AU5811 je v podstatě výše uvedený AU5810 vybavený navíc jednotkou ISE (Internet 5).

4.1.4 Podle velikosti a rychlosti analyzátoru

Dnešní trh nabízí analyzátory nejrůznějších velikostí a rychlostí. Laboratoř volí optimální systém podle počtu vyšetření, která provádí. Podle těchto kritérií můžeme biochemické analyzátory dělit na:

malé - **300 testů/h** (Vitros ® 350 (Internet 6))

střední - **600 až 800 testů/h** (Abbott c4000 (Internet 7))

velké - **1200 a více testů/h** (Abbott ci16200 (Internet 8))

sdužování velkých analyzátorů – **několik tisíc až desítek tisíc** testů za hodinu (ADVIA WorkCell Systém (Internet 9))

4.1.5 Podle pořadí prováděných testů

4.1.5.1 Analyzátory pracující po metodách

Metody jsou zpracovávány postupně jedna za druhou, na palubě je místo vždy jen pro jedny reagentie pro jedinou metodu. Tyto analyzátory mají několik nevýhod: provoz lze spustit až po uzavření příjmu všech vzorků, vzorky nelze průběžně přidávat, kompletní výsledky pacienta jsou k dispozici až po změření poslední metody. Tyto systémy dnes již prakticky nepoužívají (Racek 2006).

4.1.5.2 Analyzátory pracující po pacientech

Provedou vždy všechny metody od jednoho pacienta a teprve pak přejdou k dalšímu. Lze tedy začít pracovat ihned po přijetí prvních vzorků. U moderních systémů lze přidávat vzorky kontinuálně až do zaplnění vstupního zásobníku vzorků. Zároveň tyto systémy umožňují kdykoli přednostně zařadit vzorky, jejichž analýza nestrpí odkladu (statimové vzorky) (Racek 2006).

4.1.6 Podle prostředí, v němž probíhá reakce

4.1.6.1 Chemie „mokrá“

Většina biochemických analyzátorů pracuje s reagensii v kapalně formě, reakce probíhá v kyvetě nebo v hadičce. Detekce se provádí nejčastěji fotometricky (Racek 2006).

4.1.6.2 Chemie „suchá“

Činidla jsou nanášena na vrstvu celulózy nebo želatiny, reakce probíhá po zvlhčení vodou obsaženou v biologickém materiálu. Vyhodnocení se provádí buď vizuálně (příkladem jsou jednorázové těhotenské testy nebo diagnostické proužky pro analýzu moči, ačkoli i zde technika pokročila viz. IRIS® firmy Iris Diagnostics) nebo reflektometricky (měří se intenzita odraženého světla). Do této skupiny patří přístroje jednorázové (glukometry, přístroj Roche Cobas® h232 pro stanovení troponinu T), přístroje, které umí měřit jednotlivě menší paletu vyšetření (Reflotron firmy Roche Diagnostics), ale též automatické analyzátoři (Kodak), které svým výkonem jsou schopné konkurovat středně velkým analyzátořům založených na mokré chemii (<http://roche-diagnostics.cz>, březen 2014) (Racek 2006).

5 Laboratorní informační systém

Laboratorním informačním systémem (LIS) nazýváme počítačovou síť s patřičným programovým vybavením. Od doby, kdy byla poprvé v laboratoři použita výpočetní technika, zaznamenaly počítače a jejich využití značný pokrok. Od prvních mikročipů řídících pouze některé kroky poloautomatických analyzátořů, přes první „single“ verze laboratorních informačních systémů až po komplexní informační systém integrovaný do nemocničního informačního systému, který řídí chod klinické části zdravotnického zařízení (Racek 2006).

Využití LIS v laboratoři

Veškerý přijatý materiál je registrován a vhodně označen. Výhody výpočetní techniky se uplatňují již při zadávání žádanek. LIS např. automaticky kontroluje správnost identifikace pacienta (rodné číslo), vhodnost požadovaných vyšetření

vzhledem k diagnóze, věku či pohlaví pacienta (PSA má smysl vyšetřovat pouze u mužů), omezenou frekvenci vyšetření apod. Po zadání žádanky je vytištěna sada štítků s přiřazeným pořadovým číslem a čárovým kódem. Štítek obsahuje mnoho dalších údajů, jako např. jméno a rodné číslo pacienta, druh materiálu, označení analyzátorů nebo částí laboratoře, ve kterých musí být vzorek zpracován. V případě, že je analyzátor s LIS propojen on-line, obdrží po přečtení čárového kódu informaci o požadovaných vyšetřeních a po zpracování vzorků jsou výsledky automaticky (pokud byly analyzátozem posouzeny jako validní, v opačném případě jsou předloženy k posouzení obsluze ev. zopakovány) poslány zpět a přiřazeny k jednotlivým pacientům. Pro ruční metody a přístroje, které nejsou připojeny k LIS, lze vytisknout tzv. pracovní listy, podle nichž jsou vzorky pipetovány a zpracovány manuálně. Ve chvíli, kdy jsou provedeny a doplněny všechny výsledky, následuje lékařská kontrola, která rovněž využívá možností výpočetní techniky. Díky existenci databáze může LIS sledovat a upozornit na překročené referenční meze, jestli hodnoty jednotlivých testů v čase nepřekračují určený limit (trendy), zda je dodržen předpokládaný vztah mezi výsledky různých metod (např. pokud je zvýšena urea, očekáváme zvýšenou hodnotu kreatininu nebo zda není CKMB vyšší než CK apod.) Pacienti s neočekávanými výsledky jsou touto kontrolou zadrženi a předloženi k posouzení klinického biochemika. Pokud jsou limity nastaveny správně, je takto zadržena asi 1/3 žádanek, ostatní jsou automaticky potvrzeny. Velký význam pro lékaře má možnost sestavení kumulativního nálezu, který umožňuje sledovat nejen aktuální výsledky, ale i jejich vývoj v čase. Po lékařské kontrole následuje tisk nálezů a jejich předání na příslušná klinická pracoviště. Na konci pracovního dne se tiskne hlavní kniha obsahující všechny pacienty s jejich výsledky (Racek 2006).

Hlavním přínosem LIS je řízení vlastního analytického procesu, kde urychluje a usnadňuje práci a výrazně snižuje možnost vzniku chyb v analytické i perianalytické fázi. Může však mít řadu dalších využití. Především archivuje data a umožňuje jejich rychlé opětovné vyhledání, umožňuje sledovat časovou dostupnost výsledků (TAT), podílí se na monitorování a řízení ekonomiky

laboratoře, generuje dávky pro zdravotní pojišťovny, poskytuje cenné informace pro statistické a vědecké účely (Racek 2006).

6 Automatizace preanalytické fáze

Dříve, než vzorek vstoupí do vlastního analytického procesu, prochází preanalytickou fází, která začíná již rozhodnutím lékaře o indikaci k laboratornímu vyšetření a končí umístěním vzorku do analytického systému. Tuto fázi lze rozdělit na dvě části: mimolaboratorní a laboratorní. Mimolaboratorní zahrnuje přípravu pacienta před odběrem materiálu, vlastní odběr, identifikaci a transport do laboratoře. Patří sem také transport výsledků zpět k ordinujícímu lékaři (Beňovská 2009).

Laboratorní preanalytická fáze zahrnuje:

- příjem vzorku - materiál společně s řádně vyplněnou žádankou je přebírán laborantkou nebo osobou pověřenou příjmem materiálu, která zkontroluje shodu údajů uvedených na žádance s údaji na nádobce s biologickým materiálem. Identifikace pacienta na nádobce s materiálem musí být jednoznačná a musí se shodovat s údaji na žádance. Dále laborantka kontroluje samotný materiál, jeho množství, druh odběrové zkumavky, neporušenost zkumavky apod.
- zadání žádanky do LIS – buď manuálně opsáním údajů z papírové žádanky, nebo načtením čarového kódu z průvodky elektronické žádanky
- označení primárních zkumavek štítky s čarovými kódy vytištěnými z LIS,
- centrifugace
- odvíčkování
- alikvotace – vytvoření sekundárních analytických vzorků, tj. rozpipetování a označení (číslem, čarovým kódem) sekundárních zkumavek
- roztřídění pro jednotlivá pracoviště (analyzátoři) (Beňovská 2009)

Zvyšující se požadavky na počty vyšetření v laboratořích kladou stále větší požadavky na laboratorní preanalytickou fázi. Jedná se přitom o procesy, které mohou významným způsobem ovlivnit výsledky biochemických analýz. Celý

preanalytický laboratorní proces je předurčen k automatizaci a robotizaci. Požadavkem je spojení výše uvedených činností v jednom přístroji. Cílem automatizace je odstranění stereotypní nekvalifikované práce, odstranění možnosti vzniku chyb, zrychlení provozu a zvýšení kapacity při zachování precizního provedení všech potřebných operací.

Existují v zásadě dva přístupy k řešení automatizace preanalytické fáze: systémy integrované a diskrétní (Beňovská 2009).

Integrované systémy jsou přímo napojené na analytické systémy (Beňovská 2009).

Diskrétní systémy jsou vhodné zejména pro středně velké laboratoře. Jedná se o samostatně stojící pracovní stanice. Připravené vzorky a alikvoty roznáší personál k analýze do jednotlivých analyzátorů. Výhodou tohoto uspořádání je, že laboratoř může využívat přístroje od různých výrobců a kdykoliv je měnit za novější typ. Příkladem diskrétního systému je AutoMate 2500 firmy Beckman-Coulter (obr. 4) (Beňovská 2004).



Obr. 4 *AutoMate 2500 – BeckmanCoulterFamily Sample Processing Systems*
(www.beckmancoulter.com, duben 2014)

7 Automatické linky

Automatické linky v sobě zahrnují automatizaci preanalytické, analytické a části postanalytické (zavíčkování a skladování vzorků a alikvotů) fáze.

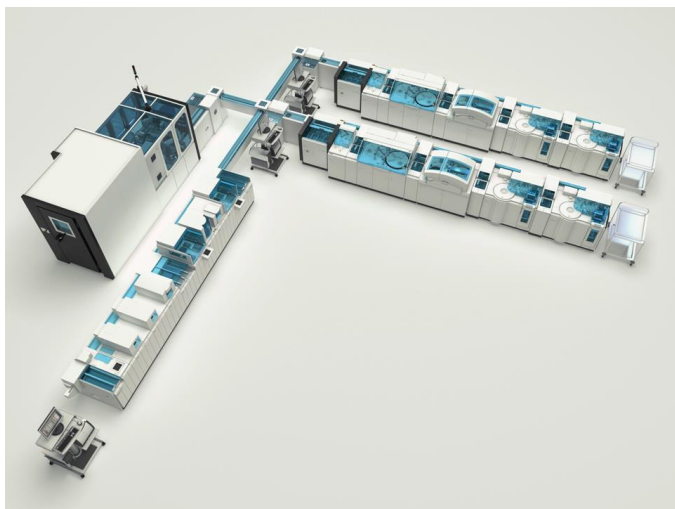
Integrované systémy lze rozdělit na dva typy:

- a) kruhové uspořádání – na vodící dráhu jsou připojena perianalytická zařízení i jednotlivé analyzátory tak, že zařízení k identifikaci vzorku, centrifugaci a odvíčkování jsou před analyzátory a alikvoter a sklad až za analytickými přístroji
- b) stavebnicové uspořádání – na zařízení sloužící k preanalytickým a postanalytickým funkcím přímo navazují jedna nebo více větví analytických konsolidovaných jednotek (Beňovská 2009).

Perianalytické systémy zpracovávající vzorky lze rozdělit na otevřené a uzavřené. Otevřené umožňují napojení analyzátorů jiných výrobců a tím větší flexibilitu a nezávislost uživatelů (Beňovská 2009).

Většina výrobců nabízí více způsobů automatizace. Zákazník si může dle svých možností a potřeb vybrat typ s centrifugou nebo bez centrifugy, může se též rozhodnout, zda bude preanalytický modul integrován nebo zda bude použit diskrétně. Výrobci nabízejí připojení k analyzátorům pro klinickou biochemii i imunochemii a v některých případech také spojení s hematologickými, koagulačními a močovými analyzátory (Beňovská 2009).

Např. robotizovaná linka MODULAR PREANALYTICS-MPA od firmy ROCHE (Obr. 5) je složena ze samostatných modulů, které jsou spojeny integrovaným dopravníkovým systémem. Jednotlivé moduly lze libovolně kombinovat.



Obr. 5 – Modular Preanalytics MPA (<http://www.cobas.com/home/product/modular-pre-analytics-evo.html.html>, březen 2013)

7.1 Přehled nejrozšířenějších automatických systémů v ČR

7.1.1 Beckman-Coulter

7.1.1.1 Preanalytické systémy

AutoMate™ 800 and 600 Sample Processing Systems

- typ: diskrétní
- centrifugace: kapacita 56 zkumavek, rychlost až 300 zkumavek za hodinu
- alikvoter: zpracuje až 420 vzorků/h (140 primárních, 280 sekundárních)
- třídíč: otevřený systém, kapacita 800 vzorků, 16 různých stojánků

AutoMate™ 2500 Family Sample Processing Systems

- typ: diskrétní
- celková kapacita: 800-1200 zkumavek/h
- centrifugace: ne
- alikvoter: 600 vzorků (300 primárních, 300 sekundárních), až 7 alikvotů z primární zkumavky
- zátkovač: 1200 zkumavek/h
- třídíč: otevřený systém, kapacita 1200 vzorků, 24 různých stojánků

7.1.1.2 Biochemické moduly

Biochemický modul UniCel DxC 600 Synchron Clinical Systems

- celková kapacita: 990 testů/h
- max. počet testů na palubě: 65
- max. počet testů v menu: 100

Biochemický modul UniCel DxC 800 Synchron Clinical Systems

- celková kapacita: 1440 testů/h
- max. počet testů na palubě: 70
- max. počet testů v menu: 100

Biochemický modul AU680

- celková kapacita: 1200 testů/h
 - z toho ISE: 400
- max. počet testů na palubě: 60 R1, 48 R2
- max. počet testů v menu: 125

Biochemický modul AU2700

- celková kapacita: 2133 testů/h
 - z toho ISE: 533
- max. počet testů na palubě: 48 R1, 48 R2
- max. počet testů v menu: 125

Biochemický modul AU5800

Systém AU5400 může být sestaven z 1-4 biochemických jednotek a z jednoduché nebo dvojité ISE jednotky.

- celková kapacita: model AU5810 – 2000 testů/hod
model AU5820 – 4000 testů/hod
model AU5830 – 6000 testů/hod
model AU5840 – 8000 testů/hod

ISE: jednoduchá - 900 testů/h

dvojitá – 1800 test/h

- max. počet testů na palubě: 48 R1, 48 R2
- max. počet testů v menu: 125

7.1.1.3 Imunochemické moduly

Imunochemický modul Access® 2 Immunoassay System

- celková kapacita: 100/h
- max. počet testů na palubě: 24

Imunochemický modul UniCel® DxI 600 Access® Immunoassay System

- celková kapacita: 200/h
- max. počet testů na palubě: 50

Imunochemický modul UniCel® Dxl 800 Immunoassay System

- celková kapacita: 400/h
- max. počet testů na palubě: 50

7.1.1.4 Možnosti integrace

UniCel DxC 600i Synchron® Access® Clinical Systems

- UniCel DxC 600 Synchron Clinical Systems
- Access® 2 Immunoassay Systém

990 biochemických a 100 imunochemických testů/h

UniCel DxC 660i Synchron® Access® Clinical Systems

- UniCel DxC 600 Synchron Clinical Systems
- UniCel® Dxl 600 Access® Immunoassay Systém

990 biochemických a 200 imunochemických testů/h

UniCel DxC 680i Synchron® Access® Clinical Systems

- UniCel DxC 600 Synchron Clinical Systems
- UniCel® Dxl 800 Access® Immunoassay Systém

990 biochemických a 400 imunochemických testů/h

UniCel® DxC 880i Synchron® Access® Clinical Systems

- UniCel DxC 800 Synchron Clinical Systems
- UniCel® Dxl 800 Access® Immunoassay Systém

1440 biochemických a 400 imunochemických testů/h

Power Link

Kombinovaný systém PowerLink se skládá z biochemického analyzátoru AU680, spojovacího členu a imunochemického analyzátoru UniCel® Dxl600 nebo Dxl800 (17).

AU680 + UniCel® Dxl 600 Access® Immunoassay Systém

- celková kapacita: 1200 biochemických a 200 imunochemických testů/h
- max. počet testů na palubě: 113
- max. počet testů v menu: 150

AU680 + UniCel® Dxl 800 Access® Immunoassay Systém

- celková kapacita: 1200 biochemických a 400 imunochemických testů/h
- max. počet testů na palubě: 113
- max. počet testů v menu: 150

(Internet 10, 11)

7.1.2 Abbott Diagnostics

7.1.2.1 Preamalytické systémy

Tecan Genesis FE500

- celková kapacita: 500 zkumavek/h
- centrifugace: max 72 v sérii
- alikvoter: mnohonásobné pipetování, alikvotní objemy: 50–1000 µl, jednorázové špičky
- třídič: otevřený systém, uživatelsky konfigurovatelný prostor pro stojánky 813 mm x 380 mm

Accelerator APS

Řešení pro automatizaci laboratoří zpracovávajících velké objemy biologického materiálu. Accelerator APS (obr. 6) redukuje manuální práci a zlepšuje celkovou bezpečnost obsluhy.



Obr. 6 – Accelerator APS (<http://www.abbottiagnostics.cz>, duben 2013)

- Konfigurace šitá na míru každé laboratoři, modulární systém otevřený pro analyzátory většiny výrobců
- Technologie RFID
- Více typů zkumavek
- Propojení různých typů laboratoří
- Propojení dodavatelů

Komponenty

- modul pro vkládání / vyjímání, kapacita 780 zkumavek
- modul pro odstředění, 320 zkumavek za 1 hodinu
- modul pro otevírání zkumavek, 600 zkumavek za 1 hodinu
- modul pro transport zkumavek, v různých délkách i tvarech
- modul pro uzavření zkumavek, 600 zkumavek za 1 hodinu
- skladovací a vyhledávací modul, chlazený prostor s kapacitou uskladnění až 15 360 zkumavek

7.1.2.2 Biochemické moduly

ARCHITECT PLUS c4000

- celková kapacita: 800/h
 - z toho ISE: 600 (3x200)
- max. počet testů na palubě: 55

ARCHITECT PLUS c8000

- celková kapacita: 1200
 - z toho ISE: 600
- max. počet testů na palubě: 65

ARCHITECT PLUS c16000

- celková kapacita: 1800/h
 - z toho ISE: 600
- max. počet testů na palubě: 65

7.1.2.3 Imunochemické moduly

Imunochemický modul ARCHITECT i1000SR

- celková kapacita: 100
- max. počet testů na palubě: 25

Imunochemický modul ARCHITECT i2000SR

- celková kapacita: 200
- max. počet testů na palubě: 25

7.1.2.4 Možnosti integrace

ARCHITECT PLUS:

ci16200 - integrace **c16000** a **i2000** (2000 testů/h, 90 metod na palubě)

ci8200 - integrace **c8000** a **i2000** (1400 testů/h, 90 metod na palubě)

ci4100 - integrace **c4000** a **i1000** (900 testů/h, 80 metod na palubě) (10)
(Internet 12)

7.1.3 Roche

7.1.3.1 Preanalytické systémy

MPA – Modular Preanalytics

- typ: integrovaný, stavebnicový systém
- celková kapacita: 400-500/h
- centrifugace: 250/h (modul ACU)
- odzátkovávač: 400/h (DSP)

- alikvoter: 400/h (AQN)
- štítkovač: 450/h (BCL)
- zátkovač: 500 (RSP)
- třídíč: 500, počet nosičů 6, počet cílů 15 (FSS)

System se v současné době dodává ve třech nejvíce používaných konfiguracích, které je možné modifikovat přidáváním nebo ubíráním modulů:

MPA Plus A složení ACU, DSP, AQN, FSS

MPA Plus B složení ACU, DSP, AQN, BCL, RSP, FSS

MPA Plus C složení ACU, DSP (pro spojení s Cobas 6000)

RSD Pro

- typ: diskretní
- celková kapacita: 1000/h (pouze třídění a odzátkování)
- centrifugace: možnost připojení 1-2 modulů, každý 250/h

RSD Pro je zařízení, které provádí automatický příjem, třídění, „odzátkování“ a archivaci primárních zkumavek. Snímá jak gumová, tak šroubovací víčka všech běžných typů primárních zkumavek. Tyto zkumavky jsou pak tříděny do stojánků. Možnost přidat zátkovací modul.

RSA Pro

- typ: diskretní
- celková kapacita: 1000/h (pouze třídění)
- centrifugace: možnost připojení 1-2 modulů, každý 250/h
- alikvotace: 300 vzorků/hod - 1 alikvot, 360 vzorků/hod-každý druhý vzorek 1 alikvot

Zařízení stejně jako typ RSD Pro provádí automatický příjem, třídění, odzátkování primárních zkumavek. Navíc provádí alikvotaci.

7.1.3.2 Biochemické moduly

Cobas® c701

- celková kapacita: 2000/h
 - ISE: samostatný modul
- max. počet testů na palubě: 70

Cobas® c702

- celková kapacita: 2000/h
 - ISE: samostatný modul
- max. počet testů na palubě: 70

Cobas® c 702 má stejný výkon a ostatní vlastnosti jako modul c 701. Proti modulu c 701, do kterého je nutno vkládat odzátkované reagenční kazety manuálně, modul c 702 má reagent manager s kapacitou 10 kazet, který umožňuje v několika režimech automatické odzátkování a vložení kazety i za provozu modulu do reagenčního prostoru.

Cobas® c502

- celková kapacita: 600/h
 - ISE: samostatný modul
- max. počet testů na palubě: 60

Cobas® ISE jednotka

Cobas® ISE jednotka je zcela autonomní a je možné ji v případě požadovaného vyššího výkonu ještě zdvojit.

- celková kapacita: 300 vzorků (900 testů)/h, resp. 600 (1800)/h

7.1.3.3 Imunochemické moduly

Cobas® e602

- celková kapacita: 170/h
- max. počet testů na palubě: 25

7.1.3.4 Možnosti integrace

Modulární systémy se skládají z ovládací konzole, Core jednotky (obslužného modulu) a modulu/ů pro biochemii a heterogenní imunoanalýzu.



Ob. 7 – Cobas 6000 modular platform (<http://www.roche-diagnostics.co.in>, duben 2013)

cobas[®] 6000 (obr. 7)

Integrace c501 + e601

celková kapacita: 1170/h (včetně ISE)

max. počet testů na palubě: 88

cobas[®] 8000

Nabízí různé kombinace modulů c701, c702, c502, ISE, e602.

Jednotka Core je schopna obsluhovat až 4 analytické moduly a až 2 ISE jednotky. Její průchodnost je až 1000 vzorků za hodinu.

Příklady kombinací modulů:

Kombinace	Počet testů/h (počet včetně ISE)
702 ISE	až 2000 (2900)
701 701 ISE:	až 4000 (4900)
701 502 ISE:	až 2600 (3500)
702 602 ISE:	až 2170 (3070)
701 502 602 ISE:	až 2770 (3670)
701 701 602 ISE:	až 4170 (5070)
701 701 602 ISE ISE:	až 4170 (5970)
701 502 602 602 ISE:	až 2940 (3840)
701 701 602 602 ISE:	až 4340 (5240)
701 701 602 602 ISE ISE:	až 4340 (6140)
(Internet 13)	

7.1.4 Siemens

7.1.4.1 Preanalytické systémy

Preanalytický systém je součástí komplexního systému **ADVIA Automation Solutions**

- typ: integrovaný
- celková kapacita: 800 vzorků/h
- centrifugace: samostatný modul

ADVIA Centrifuge Module

- 72 vzorků v jednom cyklu
- Až 30 vzorků/h



Obr. 8 - ADVIA Centrifuge Module (<http://usa.healthcare.siemens.com/laboratory-automation/advia-centrifuge-module>, březen 2013)

7.1.4.2 Biochemické moduly

ADVIA 1800 Chemistry System

- celková kapacita: 1800 /h
 - z toho ISE: 600
- max. počet testů na palubě: 55

ADVIA 2400 Chemistry System

- celková kapacita: 2400 /h
 - z toho ISE: 600
- max. počet testů na palubě: 46

7.1.4.3 Imunochemické moduly

ADVIA Centaur XP Immunoassay System

- celková kapacita: 240 /h
- max. počet testů na palubě: 30

IMMULITE 2000 XPi Immunoassay System

- celková kapacita: 200 /h
- max. počet testů na palubě: nezjištěno

7.1.4.4 Samostatné integrované systémy Dimension

Dimension EXL 200 Integrated Chemistry System

- celková kapacita: 791 /hod
 - 437 biochemických /h
 - 187 ISE
 - 167 imuno
- max. počet testů na palubě: 47 (44 + 3 ISE)

Dimension Vista 500 Intelligent Lab System

- celková kapacita: 1000 /hod
- max. počet testů na palubě: 144 slotů

Dimension Vista 1000T Intelligent Lab System

- celková kapacita: 2000 /hod
- max. počet testů na palubě: 288 slotů

Dimension Vista 1500 Intelligent Lab System

- celková kapacita: 2000 /hod.
- max. počet testů na palubě: 166 slotů pro 100 různých metod

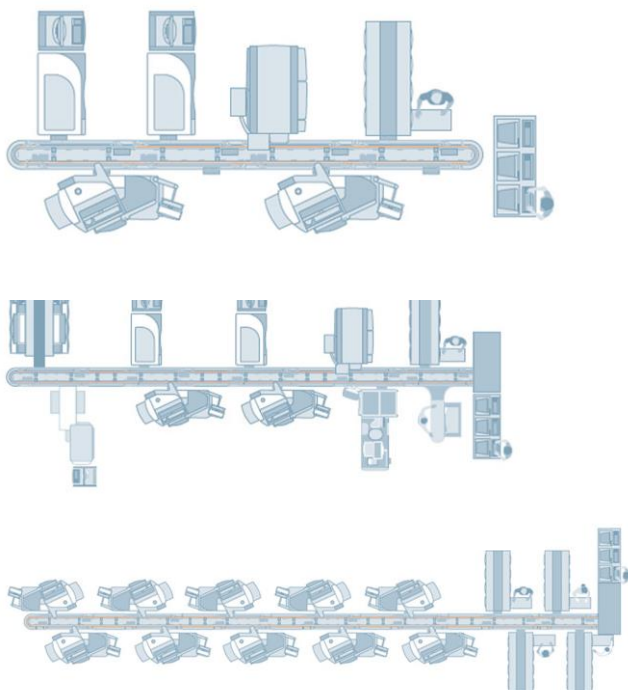
Dimension Vista 3000T Intelligent Lab System

- celková kapacita: 4000 /hod.
- max. počet testů na palubě: 320 slotů pro 100 různých metod

7.1.4.5 Možnosti integrace

Siemens nabízí řešení plné automatizace (Total laboratory automatization - TLA) propojením preanalytické a postanalytické fáze nikoli s moduly, ale s plnohodnotnými analyzátory. **ADVIA WorkCell System** dokáže propojit výše popsané analyzátory teoreticky v jakémkoli počtu. Omezujícími faktory jsou

prostorové a finanční možnosti laboratoře. Příklady propojení uvádím na následujících schématech:



Obr. 9 Schémata příkladů propojení ADVIA WorkCell Systém

(<http://usa.healthcare.siemens.com/laboratory-automation/systems/advia-automation-solutions/technical-specifications>, duben 2014)

ADVIA LabCell Systém zachází ještě dále. K popsaným biochemickým, imunochemickým a integrovaným systémům dokáže připojit i analyzátory močové a hematologické (krevní obraz, hemostáza).

(Internet 14)

7.2 Shrnutí

Na trhu je v současné době široký výběr automatických analyzátorů včetně preanalytických a postanalytických systémů. Dokáží pokrýt potřeby od laboratoří malých, provádějících několik set běžných vyšetření denně, až po opravdu veliké s kapacitou několik desítek tisíc vyšetření za den a s rozsáhlou paletou metod. Záleží pouze na potřebách a možnostech laboratoře, jakým

způsobem bude zajištěn optimální provoz. Tento výčet není zdaleka úplný. Jedná se pouze výběr, který má reprezentovat dostupnou techniku pro středně velkou biochemickou laboratoř.

8 Vývoj automatizace na OKB ve Fakultní nemocnici Na Bulovce od roku 1990

V této kapitole se pokusím zmapovat vývoj automatizace v laboratoři OKB FNB za mého působení od roku 1990 do současnosti.

8.1 Výchozí stav v roce 1990

V roce 1990 tvořily základ laboratoře 3 analyzátory EPOS firmy Eppendorf. Systém EPOS se skládal ze dvou částí: EPOS Analyzer 5060 a EPOS datový terminál 6410 (datová řídicí jednotka). Tyto automaty pracovaly po metodách. Vzorky byly ručně pipetovány podle pracovních listů do mikrozkušavek umístěných do přenosného plastového řetězu. Řetěz mohl být teoreticky nekonečně dlouhý, do přístroje bylo možné použít úsek o délce maximálně 400 mikrozkušavek, což s rezervou postačovalo tehdejšími požadavkům. Na těchto analyzátořech se vyšetřovaly nejméně frekventované metody jako např. glykémie, metabolity (bilirubin, urea, kreatinin, kyselina močová), enzymy (AST, ALT, ALP, GGT, CK, LD, HBD), celková bílkovina, albumin, lipidy (cholesterol, triacylglyceroly).

Systém EPOS disponoval též samostatnou jednotkou pro stanovení sodných, draselných a vápenatých iontů, která pracovala na principu plamenové fotometrie.

Méně frekventované metody (např. stanovení koncentrace fosforu, hořčíku) byly zpracovávány na systému **Olli**. Jednalo se o poloautomatický čtyřadvacetikanálový fotometr. Paletu vyšetření rozšiřovala elektroforéza bílkovin a RIA (hormony štítné žlázy) a ELISA (např. hCG) metody.

V té době existovala také léková laboratoř, která disponovala kapalinovým chromatografem. Zde byla vyšetřována např. některá antiepileptika (např. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) a antibiotika (gentamicin, amikacin,

vankomycin). Díky rychlému rozvoji imunoanalýzy však tyto metody byly po několika letech převedeny na automaty a samostatná léková laboratoř byla zrušena.

Statimová vyšetření se prováděla na analyzátoru Technicon, který narozdíl od EPOSů pracoval „po pacientech“. Pro stanovení minerálů byla statimová laboratoř vybavena plamenovým fotometrem FLM3, některé další, tehdy těžko automatizovatelné metody (amyláza, fibrinogen), byly měřeny na spektrofotometru Opton. Přístrojové vybavení statimové laboratoře doplňoval analyzátor krevních plynů ABL 330 firmy Radiometer.

8.2 Vývoj biochemické části

Technicon byl v roce 1991 nahrazen analyzátozem Dimension firmy DuPont, který disponoval jednotkou ISE pro stanovení minerálů a který tak odstranil manuální, časově náročnou plamenovou fotometrii.

V roce 1992 došlo k zásadní změně. Analyzátoři Epos byly nahrazeny dvěma analyzátoři Ektachem 750, tehdejší firmy Kodak, které pracovaly na principu tzv. suché chemie. Kromě reflektometru pro měření kolorimetrických metod je Ektachem vybaven též potenciometrem pro stanovení sodných a draselných kationtů metodou ISE. Podobně jako Dimension na statimové laboratoři vyřazuje Ektachem z provozu plamenový fotometr v laboratoři rutinní. Zároveň ulehčuje práci obsluze, neboť suchá chemie poskytuje (díky absenci kapalných činidel, promývacích roztoků, detergentů, destilované vody, kapalného odpadu) do té doby nevídaný komfort. Také je to poprvé, kdy bylo možné vkládat do analyzátoru primární zkumavky, zatím stále podle pracovních listů do předepsaných pozic. Nevýhodou byly samozřejmě zvýšené náklady. Postupem času přibyl Ektachem 950 a suchá chemie se tak rozšířila i na statimovou laboratoř. Svou vládu si udržela přibližně 8 let, než tato technika zastarala. Zároveň nastává potřeba vyšetřovat nové metody, zejména specifické proteiny (imunoglobuliny, transferin, ceruloplasmin apod.) a to pokud možno v jednom analytickém systému s dosavadními metodami. Rutinní laboratoř byla tehdy na základě výběrového řízení vybavena dvěma analyzátoři firmy Olympus – AU600 a AU400. Na statimové laboratoři se vzhledem ke své pružnosti a

rychlosti stále ještě držel Ektachem 950. Jeho provoz byl ukončen v době, kdy byl AU600 nahrazen velkokapacitním AU2700, na kterém bylo možné, ve spolupráci s AU400 poprvé zvládnout rutinní i statimový provoz společně. Ektechem (tou dobou již nazývaný Vitros) 950 byl nahrazen malým Vitrosem 250, na kterém se prováděla vyšetření, která Olympus „neuměl“, např. lithium nebo nekonjugovaný bilirubin. Krátce po zavedení Olympusů nastala ještě jedna velká změna, a to zavedení čarových kódů. Primární zkumavky byly polepovány štítky s čarovými kódy, které byly analyzátoři schopny přečíst a následně získat seznam metod pro danou zkumavku on-line z informačního systému. Bylo možné začít pracovat v tzv. „random access“ režimu (s náhodným přístupem), což mělo několik výhod. Především to vedlo k dalšímu zjednodušení práce, jelikož odpadla práce podle pracovních listů a s tím související výrazně snížené riziko záměny vzorků. Samostatnou kapitolu v oblasti automatizace provozu tvoří močová laboratoř původně vybavená pouze několika mikroskopy. V roce 2004 naše laboratoř získala automat pro chemické a morfologické vyšetření moče MaxCaution a IQ200. Tento integrovaný analyzátor přinesl značné zjednodušení a zrychlení práce (např. vyřazením zdlouhavé centrifugace).

V této podobě setrvává laboratoř do roku 2012, kdy samostatný vývoj biochemické části končí.

8.3 Vývoj imunochemické části

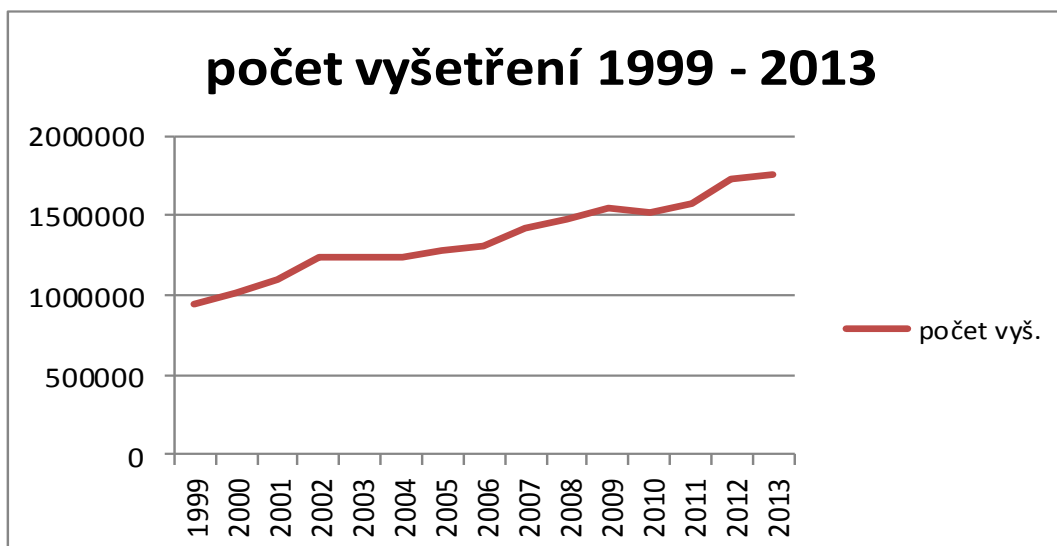
V roce 1990 byly imunochemické metody reprezentovány metodami RIA a ELISA. V roce 1992 se v naší laboratoři objevil první malý automat Abbott IMx, byl používán ke stanovení hladin hormonů. Vzápětí byl pořízen TDx do lékové laboratoře. Další vývoj byl ve znamení velkých analyzátorů. Jako první to byl roce 1993 Axsym firmy Abbott a vzápětí byl pořízen systém ACS 180 tehdejší firmy Ciba Corning. Postupně se přecházelo z RIA a ručních ELISA metod na metody automatické, narůstal objem požadavků a objevovaly se metody nové (např. markery hepatitid). Analyzátoři přestaly kapacitně dostačovat, proto byl pořízen druhý a třetí Axsym. V průběhu dalších let byly analyzátoři podle potřeby nahrazovány modernějšími s přibližně stejnou

kapacitou (ADVIA Centaur, Architect i2000). V sestavě 2x Axsym, Architect i2000 a Cobas E411, který v roce 2006 doplnil zatím nedostupná vyšetření jako např. protein S100 beta nebo tumorový marker CA 72-4 existovala imunochemická část rutinního provozu až do roku 2012.

Přibližně kolem roku 1994 se objevila potřeba provádět některá imunochemická vyšetření (hCG, teofilin, digoxin) v režimu statim. Pro ten účel byl zpočátku vyčleněn malý analyzátor Abbott IMx. Počet požadavků však velmi rychle vzrostl nad jeho kapacitu, zároveň se objevil tlak na vyšetřování nových statimových kardiomarkerů (troponin, myoglobin) a proto byl pořízen analyzátor Immulite 1000, který byl později v souladu s vývojem požadavků nahrazen výkonnějším Immulite 2500. V roce 2004 byl tento systém nahrazen sice starším, ale stejně výkonným a jak se ukázalo robustnějším a spolehlivějším Axsymem. Jeho provoz byl ukončen v roce 2012, kdy laboratoř získala svůj první integrovaný systém Architect ci16200.

8.4 Integrace

Pořízení systému Architect ci16200 znamenalo významný zásah do provozu laboratoře. Na tento integrovaný systém jsme úspěšně převedli všechny běžné biochemické metody a větší část imunochemických a to jak z rutinního, tak i ze statimového provozu. Byly vyřazeny Axsymy, Vitros 250, AU400. Na statimové laboratoři zůstali pouze malé přístroje (ABR, osmometry) a AU2700 jako operativní záloha při výpadku nebo údržbě ci16200. Imunochemická část laboratoře nadále provozuje Architect c2000 (markery hepatitid, některé hormony) a Cobas E411.



Obr. 10 - statistika provedených metod OKB FNB (LIS NNB)

8.5 Shrnutí vývoje

Z přehledu je patrné, že ve sledovaném období od r. 1990 se počet prováděných vyšetření průběžně zvyšuje. Laboratoř na rostoucí nároky reaguje pořizováním dalších specializovaných přístrojů. Postupně též nahrazuje pomalejší analyzátory výkonnějšími a s širší paletou vyšetření. Dochází k nárůstu počtu analyzátorů, v roce 1998 dosahuje maxima, kdy celý provoz zajišťuje 9 velkých přístrojů (obr. 9). Tato situace trvá v různých obměnách až do poloviny roku 2012, kdy se laboratoři podařilo získat první integrovaný systém ci162000. Po jeho uvedení do provozu se počet velkých analyzátorů postupně snížil na 3. Počet přístrojů se snížil, ačkoli počet vyšetření průběžně narůstá, jak dokazuje tabulka a graf 1 (statistika do roku 1998 bohužel není dostupná). Paleta vyšetření se také průběžně rozšiřuje, např. Olympus AU600 a AU400, umožnily rozšířit nabídku vyšetření o panel specifických proteinů, které do té doby laboratoř nebyla schopna stanovovat (transferin, prealbumin, ceruloplasmin, haptoglobin, solubilní transferinové receptory, imunoglobuliny). Naproti tomu se snížil počet laborantek z původních více než třiceti na současných 20.

	1990	1992	1994	1996	1998	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	současnost 2014	plán 2014	
RUTINA	EPOS	Ektachem 700				AU600		AU2700				AU2700	Ci18200		
	EPOS	Ektachem 750				AU400				Ci16200				Ci16200	Ci16200
	EPOS	Ektachem 950													
	EPOS pla	Ektachem 750													
	OLLI														
LÉKY	LKB chromatograf														
MOČ. LAB.									IQ200				IQ200	IQ200	
STATIM	Technico	Dimension		Ektachem 750		Ektachem 950		Ektechem 250							
	FLM3														
	Opton	IMX		Imm 1000		Imm 2500		Axsym III							
IMUNOCH	RIA	ACS180		Advia Centaur		i2000SR				i2000SR		i2000SR	i2000SR		
	ELISA	Axsym				E411				E411		E411	E411		
		Axsym II													
		Axsym III													
PREANALYTIKA	TDX													Automate 2500	
IS	EC 1011		LIRS				LIRS-export				UNIS	UNIS	UNIS		

Pozn.: přehled neobsahuje jed noučelové analyzátory pro ABR, osmolalitu

Obr. 11 - Přehled vývoje automatizace na OKB FNB v letech 1990 až 2014

9 Návrh řešení automatizace středně velké laboratoře

9.1 Cíle návrhu řešení

V návrhu řešení automatizace budeme sledovat tyto cíle:

- zkracování TAT
- zvýšení kapacity laboratoře, možnost neustálého rozšiřování a pružnějšího obměňování (např. přechod z CKMB na CKMB-mass) palety vyšetření
- zajištění nepřetržitého provozu a dostupnosti výsledků (zastupitelnost analyzátorů během údržby či výpadku)
- menší objem vzorku
- zvýšení komfortu pro obsluhu (menší manipulace se vzorkem, nižší riziko infekce)
- potlačení lidského faktoru při potenciálním vzniku chyb
- zlepšení analytických vlastností metod (např. přesnost, opakovatelnost)
- snížení nákladů
- sjednocení preanalytických a postanalytických postupů

- zjednodušení administrativních činností (např. skladové hospodářství, provozní dokumentace)
- snížení nároků na obsluhu, jednodušší zaškolování pracovníků
- snížení nároků na prostory

9.2 Rozdělení laboratoří podle velikosti

Podle velikosti, spádové oblasti a složitosti výkonů lze laboratoře rozdělit na malé, střední a velké. Malé laboratoře pracují pro místní nemocnice, zpracovávají běžná vyšetření v rutinním a statimovém režimu. Středně velké laboratoře bývají součástí nemocnic krajského typu, provádí i řadu speciálních metod v případě potřeby i pro malé laboratoře. Velké laboratoře bývají součástí velkých fakultních nemocnic. Zajišťují kompletní spektrum laboratorních analýz, včetně metod vysoce specializovaných.

9.3 Obecné řešení

Řešení automatizace vychází z potřeb laboratoře pro uspokojení nároků klientů, jež se neustále mění a laboratoř na ně musí pružně reagovat. Návrh musí být dostatečně robustní, aby laboratoř byla schopna i budoucnu tyto změny provádět za minimálních nákladů a v co nejkratším čase.

Pro zajištění bezproblémového nepřetržitého provozu by měla laboratoř disponovat dvěma velkými analyzátoři. Tyto analyzátoři musí splňovat podmínku vzájemné zastupitelnosti alespoň v rozsahu statimových vyšetření. Mezi statimová vyšetření patří jak biochemické tak imunochemické metody, proto je nutné, aby tyto dva analyzátoři byly z kategorie integrovaných systémů. Většina integrovaných systémů umožňuje mít na palubě okolo 25 imunochemických a 50 až 60 biochemických testů, což z velké části pokrývá potřeby středně velké laboratoře. Tímto je zajištěna běžná biochemie (minerály, metabolity, enzymy, lipidy) a velká část imunochemie (kardiomarkery, hormony štítné žlázy, pohlavní hormony, nejfrekventovanější tumormarkery). Pro zajištění širší palety imunochemických vyšetření, např. virologických, je vhodné mít k dispozici další samostatný imunochemický analyzátor. Dále se středně velká laboratoř neobejde bez analyzátoru pro chemické a morfologické

vyšetření moče, osmometru a dvou analyzátorů krevních plynů (acidobazické rovnováhy).

9.4 Konkrétní řešení

Konkrétní řešení, vycházíme-li z aktuální situace v naší laboratoři, je v první řadě náhrada AU2700, která zajišťuje primárně statimový provoz a která je momentálně na hranici své životnosti. Nový analyzátor by měl splňovat několik podmínek. Měl by mít přibližně stejnou kapacitu zpracování vzorků (ev. mírně vyšší, s ohledem na předpokládaný nárůst počtu vyšetření). Dále by měl v co největší míře pokrývat paletu statimových vyšetření, ideálně integrovaný systém schopný provádět jak biochemické tak imunochemické metody (AU2700 není integrovaný). Důležitou podmínkou je dosažení dostatečné korelace s metodami v rutinním provozu. Tuto podmínku dle mého názoru nejlépe splňuje přístroj od stejného výrobce jako v rutinním provozu. V našem případě je to firma Abbott Diagnostics, z jejichž aktuální nabídky (viz. kapitola 6) nejlépe vyhovuje systém ci8200. V případě jeho pořízení bychom mohli pro tuto chvíli považovat proces integrace v naší laboratoři za dovršený.

V dohledné době se bude laboratoř stěhovat do nových prostor, které byly od počátku koncipovány pro provoz laboratoře. Plány místností navrhoval tým odborníků, v němž byli i zástupci vedení laboratoře. Ti se tak mohli podílet na optimálním řešení s ohledem na naše konkrétní potřeby. Do stejné budovy se rovněž přestěhují ostatní paraklinická oddělení (hematologie, mikrobiologie, imunologie, toxikologie), přičemž se (prozatím u některých z nich) počítá se společným příjmem materiálu. V místě příjmu se bude nacházet jeden z výše uvedených preanalytických systémů. Ten by měl přispět k dalšímu zvyšování kvality, především odstraněním potenciálních chyb způsobených lidským faktorem během alikvotace. Dalším důvodem pro pořízení preanalytické linky je zlepšení průchodu vzorku laboratoří a tím zkrácení TAT.

Přestěhování do jedné budovy a plánovaný společný příjem s preanalytickou linkou je prvním krokem budoucí konsolidace laboratoří.

10 Závěr

Laboratorní medicína je stejně jako všechny obory lidské činnosti vystavena neustále rostoucím požadavkům na kvalitu a výkon. Přibližně od 80. let minulého století klinické laboratoře čelí neustálému nárůstu počtu vzorků, který v mnoha případech překračoval hranice jejich provozních možností. To spolu s tlakem na omezování nákladů v oblasti zdravotní péče postupně vedlo k

vyšší mechanizaci, automatizaci a nejnověji k robotizaci řady laboratorních činností. Společně s tímto procesem docházelo postupně k implementaci a vývoji softwarové techniky laboratoře (Schneiderka 2012).

Ve světě existují tři základní přístupy k automatizaci, resp. konsolidaci laboratoří. Japonský model je charakterizován vysokým stupněm úplné automatizace veškerých laboratorních činností, od preanalytické fáze, přes analytickou část až po postanalytickou. Laboratorní provozy založené na takto plně automatizovaných systémech jsou obvykle velmi nákladné a relativně i málo flexibilní. Ve Spojených státech je preferován vysoký stupeň konsolidací laboratoří s tzv. modulární automatizací, kdy se jedná o samostatnou práci nebo propojení jednotlivých analytických systémů. Spojením klasických oborů laboratorní diagnostiky, jakými jsou biochemie, hematologie, toxikologie a mikrobiologie, tak vzniká nový medicínský obor, v USA nazýván „clinical pathology“, který je výsledkem technické i funkční konsolidace jednotlivých oborů.

Třetím modelem je model evropský. Laboratoře většiny evropských zemí výrazně preferují systém modulární automatizace a to včetně automatizace preanalytické fáze. Míra konsolidace laboratoří se v jednotlivých zemích EU výrazně liší (Štern 2005).

V ČR se otázka míry konsolidace laboratorních oborů diskutuje velmi často a v odborné veřejnosti má konsolidace mnoho zastánců i odpůrců. Podle prof. Průchy je plně konsolidovaná laboratoř efektivnější a pracuje s menšími provozními náklady. Na druhou stranu konsolidace vytváří vysoké požadavky

na management laboratoře, lidské zdroje, logistiku, technologie a informační systémy.

Jedním z cílů této práce bylo navrhnout kompletní přístrojové vybavení pro konkrétní biochemickou laboratoř střední velikosti. Obecně jsou pro tento typ laboratoře v dnešní době základem plně automatizované integrované analytické systémy, jež splňují požadavky zejména s ohledem na nutnost zpracovávat statimové vzorky.

Před pořízením jednotlivých systémů je nezbytná analýza stavu laboratoře, která zahrnuje prostorové možnosti laboratoře, množství zpracovávaných vzorků, atd., z čehož následně vede podrobná specifikace požadavků na uspořádání, funkce, kapacitu a začlenění do stávajícího provozu. Tato přípravná fáze probíhá obvykle po dobu přibližně jednoho roku (Beňovská, Dastych, Čermáková 2011).

Před pořízením nového analytického systému či preanalytické linky je nutné také ověřit připravenost informačního systému a jeho schopnost vyhovět požadavkům laboratoře i po provedených změnách přístrojového vybavení, eliminovat nebezpečí zavedených stereotypů a v neposlední řadě seznámit se s přístrojovou technikou dostupnou v danou dobu na trhu, posouzení nabídek jednotlivých výrobců a dodavatelů (Beňovská, Dastych, Čermáková 2011).

Biochemická laboratoř, jejíž přístrojové vybavení je popisováno v této práci a jejímž návrhem se tato práce zabývá, tímto procesem také prochází. Po jeho naplnění bude laboratorní zařízení tvořeno dvěma automatickými integrovanými systémy, jež by měly být vzájemně plně nahraditelné a budou schopny bezpečně zpracovat předpokládané množství vzorků za daný čas a splnit tak požadavky kladené na laboratoř. Tyto požadavky jsou kladeny zejména ze strany lékařů a klinických oddělení, ale také jsou dány normou ISO 15189, kterou se laboratoř řídí a dalšími doporučeními odborné společnosti. Vedle těchto integrovaných systémů bude mít samozřejmě laboratoř k dispozici menší analyzátoři pro speciální metody, automatický přístroj pro močovou analýzu a další laboratorní techniku, např. centrifugy, míchadla, atd. Uvažované

pořízení automatické preanalytické linky je také v souladu s předpokládaným zahájením procesu konsolidace, který bude probíhat po přestěhování všech laboratorních provozů nemocnice do společné budovy. Prvním krokem konsolidace bude vytvoření společného centrálního příjmu materiálů, kde bude mít automatická linka své uplatnění (ISO 15189:2013).

Je zřejmé, že proces automatizace a konsolidace je proces dlouhodobý a do jisté míry i nikdy nekončící, s nímž jde ruku v ruce i proces zvyšování kvality, to vše k co nejlepší péči o pacienta – klienta. Zvyšování úrovně, kapacity laboratorního zařízení a automatizace je nezastupitelnou součástí tohoto procesu.

11 Seznam použité literatury

Beňovská, M., *Automatizace a robotizace perianalytických procesů v klinické laboratoři – projekt pro velkou biochemickou laboratoř*, Disertační práce, Masarykova universita, Brno, 2009 (str. 10, 11)
(http://is.muni.cz/th/128200/lf_d/Benovska-Pracediser.pdf, cit. březen 2013)

Beňovská M., Dastych M., Čermáková Z., PROCES VÝBĚRU PERIANALYTICKÝCH SYSTÉMŮ A JEJICH CHARAKTERISTIKY, Chemické Listy 105, 103-107, (2011), (http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_02_103-107.pdf, cit. březen 2013)

Beránek, M., *Automatizace v klinické biochemii*, ÚKBD FN HK, Přednáška pro bakaláře Faf

Česká technická norma ČSN EN ISO 15189 – Zdravotnické laboratoře- Požadavky na kvalitu a způsobilost; Úřad pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví 2013

Klouda, P., *Moderní analytické metody*, Pavel Klouda, 2003, ISBN 80-86369-07-2 (str. 78, 82, 83, 101)

Průcha, M., *Konsolidovaná laboratoř, organizace práce na laboratoři, kontrola kvality, laboratorní informační systém*

Racek, J., et al. *Klinická biochemie*, Galén, 2006, ISBN 80-7262-324-9 (str. 301-304)

Schneiderka, P., *Automatizace rutinních laboratorních analýz*, 2012, (http://pfyziolfup.upol.cz/castwiki2/wp-content/uploads/2013/01/Automatizace_Text.pdf, duben 2014)

Skeggs, L., T., Jr. *An automatic method for colorimetric analysis*. Amer. J. Clin. Pathol. 28:311-22, 1957

Štern, P. a kol., *Obecná a klinická biochemie pro obory bakalářského studia*, Univerzita Karlova, Karolinum 2005, str. 138-139

Štern, P., Historie přístrojové techniky, 2008
(<http://www.cskb.cz/res/file/50let/Stern.pdf>, březen 2013)

Zima, T., *Laboratorní diagnostika, Druhé, doplněné a přepracované vydání*, Galén, 2007 (str.796)

Internet 1 <http://www.inlab.cz/vs2.html> [3.3.2014]

- Internet 2 <http://web2.stapro.cz/reseni-pro-zdravotnictvi/zdravotnicka-technika/biochemicke-analyzatory.aspx> [5.2.2014]
- Internet 3 <http://www.bio-rad.com/en-us/product/in2it-ii-analyzer>, [3.3.2014]
- Internet 4 <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--pocht-spravne-zavadeni-a-pouzivani>. [5.2.2014]
- Internet 5 (<https://www.beckmancoulter.com>, [3.3.2014])
- Internet 6 <http://www.orthoclinical.com/en-us/ProductInformation/ClinicalLaboratories/Vitros350/Pages/Overview.aspx> [3.3.2014]
- Internet 7 <http://www.abbottdiagnostics.cz/Katalog-produktu/Analyzatory/ARCHITECT-c16000-c8000-c4000/5-a-1s.instrument.aspx> [3.3.2014]
- Internet 8 <http://www.abbottdiagnostics.cz/Katalog-produktu/Integrované-systémy/5-nn.folder.aspx> [3.3.2014]
- Internet 9 <http://usa.healthcare.siemens.com/laboratory-automation/systems/advia-automation-solutions/technical-specifications> [18.3.2013]
- Internet 10 <http://www.beckman.cz> [5.3.2014]
- Internet 11 <http://www.beckmancoulter.com> [5.3.2014]
- Internet 12 www.abbottdiagnostics.com [3.3.2014]
- Internet 13 <http://roche-diagnostics.cz> [3.3.2014]
- Internet 14 <http://www.healthcare.siemens.com/> [1.3.2014]

Zdroje obrázků:

- Obr. 1 Fialab 2500 - <http://www.flowinjection.com/~flowinje/index.php/products/fia-analyzers?pid=65&sid=69:fialab-2500> (březen 2014)
- Obr. 2 - Centrifugační analyzátor VetScan VS2 - <http://www.inlab.cz/abaxis/VS2.jpg> (březen 2014)
- Obr. 3 -_Dimension – kyvety - http://web2.stapro.cz/data/pictures/dade_behring_01.jpg
- Obr. 4 – AutoMate 2500 - <http://www.cobas.com/home/product/cobas-6000-analyzer-series.html> (duben 2014)
- Obr. 5 - Modular Preanalytics MPA (<http://www.cobas.com/home/product/modular-pre-analytics-evo.html.html>), březen 2013)
- Obr. 6 - Accelerator APS (<http://www.abbottdiagnostics.cz>, duben 2013)

Obr. 7 –Cobas 6000 <http://www.cobas.com/home/product/cobas-6000-analyzer-series.html>
(březen 2014)

Obr. 8 - ADVIA Centrifuge Module (<http://usa.healthcare.siemens.com/laboratory-automation/advia-centrifuge-module>, březen 2013)

Obr. 9 - ADVIA WorkCell Systém - <http://usa.healthcare.siemens.com/laboratory-automation/systems/advia-automation-solutions/technical-specifications> (duben 2014)