

AIA-PACK RBC FOLATE

Skirtas kiekybiniam raudonųjų kraujo kūnelių foliatų (RBC folate) nustatymui viso kraujo mėginiuose (su heparinu ar EDTA).

PAVADINIMAS IR PASKIRTIS

AIA-PACK RBC FOLATE skirtas TIK IN VITRO DIAGNOSTIKAI, kiekybiniam raudonųjų kraujo kūnelių foliatų (RBC folate) nustatymui viso kraujo (su heparinu ar EDTA) mėginiuose, tyrimą atliekant TOSOH AIA analizatoriais.

TYRIMO SANTRAUKA IR PAAIŠKINIMAS

Foliatai ir folio rūgštis (pteroilglutamato rūgštis) yra generiniai terminai, apibūdinantys koenzimų ir medžiagų grupę, kuri tiekia anglies elementus tarpiniam metabolizmui DNR biosintezės metu. Foliatai yra būtini maisto elementai, jie randamas poligliutamato formose daugelyje lapinių augalų ir gyvulinės kilmės audiniuose. Foliatai verčiami į monogliutamatus ir įsiurbiami tuščiosios žarnos, plonosios žarnos dalies, gleivinėje. Po enterocitų apdorojimo folio rūgštis patenka į vartų venos cirkuliaciją. Didžioji folio rūgšties dalis cirkuliuoja žmogaus serume kaip N5-metilpteroilglutamatas. N5-metilpteroilglutamatas susijęs su vitaminu B12 bent dviem biocheminiais ryšiais. Dėl šios priklausomybės svarbu iširti tiek foliatų, tiek vitamino B12 kiekį serume, kad būtų galima nustatyti su šių medžiagų trūkumu susijusius susirgimus. Foliatų arba vitamino B12 trūkumas gali sukelti megaloblastinę anemiją ir neuropatiją. Foliatų trūkumą gali sąlygoti keli veiksniai: netinkama mityba, įsisavinimo žarnyne problemos, nėštumas, alkoholizmas ir vaistų vartojimas, įskaitant oralinius kontraceptikus ir antikonvulsinius preparatus (1-4, 6, 8 ir 10). Nors serumo foliatų tyrimas duoda gana patikimus rezultatus, jie nėra pastovūs ir priklauso nuo mitybos. O foliatų koncentracija eritrocituose arba raudonuosiuose kraujo kūneliuose ne taip greitai reaguoja į dietos pokyčius ir yra didesnė nei serume. Eritrocitų foliatų koncentracija gerai koreliuoja su kitais foliatų trūkumo rodikliais: kraujo čiulpų ląstelių morfologijos ir hematologiniais pokyčiais. Todėl foliatų koncentracijos eritrocituose tyrimas yra pripažintas patikimu foliatų prisotinimo rodikliu (5, 7, and 9).

TYRIMO PRINCIPAS

AIA-PACK RBC FOLATE yra konkurencinis imunofermentinis tyrimas kuris, po mėginių hemolizavimo ir paruošimo, visas atliekamas AIA-PACK RBC FOLATE tyrimo taurelėse. Pirmiausia, pilno kraujo mėginiai hemolizės reagentais (su askorbinine rūgštimi) hemolizuojami iki pilnos eritrocitų hemolizės ir monogliutamato išlaisvinimo. Hemolizavus, mėginiai ruošiami, kad foliatai atsiskirtų nuo vidinių prijungiančių baltymų hemolizuotame mėginyje. Tam naudojami paruošimo reagentai (su natrio hidroksidu ir diitotreitoliu). Paruošto mėginio foliatai konkuruoja su foliatais, žymėtais fermentu, dėl prisijungimo vietų, kurių skaičius ribotas, ant jaučio, fluoresceinu žymėto foliatų sujungiančio baltymo. O šis vėliau jungiasi prie anti-FITC (fluoresceinu izotiocianato) antikūno, imobilizuoto ant magnetinių rutuliukų. Po to magnetiniai rutuliukai nuplaunami, kad nusiplautų nesujungti fermentu žymėti foliatai. Tada rutuliukai inkubuojami su fluorogeniniu substratu, 4 metilumbeliferilfosfatu (4MUP). Fermentu pažymėtų foliatų, prisijungusių prie rutuliukų, kiekis yra atvirkščiai proporcingas foliatų koncentracijai tiriamajame mėginyje. Sudaroma standartinė kreivė, ir nežinomų mėginių koncentracijos apskaičiuojamos pagal šią kreivę.

TIKIAMOS MEDŽIAGOS

Katalogo Nr. 0020214
AIA-PACK RBC FOLATE 10 dėklų x 20 tyrimo taurelių

Plastikinės tyrimo taurelės su dvylika liofilizuotų magnetinių rutuliukų, padengtų anti-FITC pelės monokloniniu antikūnu, ir su jaučio, fluoresceinu žymėtu foliatų sujungiančiu baltymu, bei su 100 µl foliatų, žymėtų jaučio šarmine fosfataze, ir su natrio azidu, kaip konservantu.

REIKALINGOS, TAČIAU NETEIKIAMOS MEDŽIAGOS

Šios medžiagos reikalingos, bet netiekiamos foliato tyrimui su AIA-PACK RBC FOLATE (Katalogo nr. 0020214) „Tosoh“ AIA sistemos analizatoriuose. Šias medžiagas galima atskirai įsigyti iš „Tosoh“.

Medžiagos	Katalogo Nr.
AIA Nex•IA arba AIA-21	0018539
AIA Nex•IA arba AIA-21 LA	0018540
AIA-1800 ST	0019836
AIA-1800 LA	0019837
AIA-2000 ST	0022100
AIA-2000 LA	0022101
AIA-900	0022930
AIA-600 II	0019014
AIA-600 II BCR	0019328
AIA-PACK SUBSTRATE SET II (SUBSTRATŲ RINKINYS)	0020968
AIA-PACK SUBSTRATE REAGENT II / AIA-PACK SUBSTRATE RECONSTITUENT II	
AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR SET	0020314
AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR (1)	0 ng/ml
AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR (2)	3,25 ng/ml (apytiksliai)
AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR (3)	6,50 ng/ml (apytiksliai)
AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR (4)	13,5 ng/ml (apytiksliai)
AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR (5)	25,0 ng/ml (apytiksliai)
AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR (6)	44,0 ng/ml (apytiksliai)
AIA-PACK RBC FOLATE SAMPLE DILUTING SOLUTION	0020514
AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT SET	0020710
AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT-1	
AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT-2	
AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT-3	
AIA-PACK RBC FOLATE HEMOLYZING REAGENT SET	0020711
AIA-PACK RBC FOLATE HEMOLYZING REAGENT-1	
AIA-PACK RBC FOLATE HEMOLYZING REAGENT-2	
AIA-PACK WASH CONCENTRATE (plovimo tirpalo koncentratas)	0020955
AIA-PACK DILUENT CONCENTRATE (skiediklio koncentratas)	0020956
TAURELĖS MĖGINIAMS	0018581
AIA-PACK DETECTOR STANDARDIZATION TEST CUP	0020970
AIA-PACK SAMPLE TREATMENT CUP (mėginio taurelė)	0020971
Papildomi reikalavimai tik AIA Nex•IA/AIA-21:	
PIPEČIŲ ANTGALIAI	0018552
PAKRAUTI PIPEČIŲ ANTGALIAI	0018583
Papildomi reikalavimai, dirbant su AIA-600 II, AIA-900, AIA-1800 ir AIA-2000:	
PIPEČIŲ ANTGALIAI	0019215
ANTGALIŲ DĖKLAS	0019216
PAKRAUTI PIPEČIŲ ANTGALIAI	0022103

Reikia naudoti tik iš „Tosoh“ įsigytas medžiagas. Įsigyti priemonių kitur negalima, nes tyrimo atlikimo charakteristikos patvirtintos galiojančiomis tik dirbant su „Tosoh“ priemonėmis.

ĮSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS

1. AIA-PACK RBC FOLATE skirtas naudoti tik *in vitro* diagnostikai.
2. Prieš naudojimą patikrinkite aliuminio pakuotės išorę, ar nėra pažeidimo požymių. Jei matote pažeidimų, susisiekitė su savo vietiniu „TOSOH“ pardavimo atstovu.
3. Vieno tyrimo dėkle skirtingų partijų ir skirtingų tyrimų taurelių maišyti negalima.
4. AIA-PACK RBC FOLATE, AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR (1), AIA-PACK RBC FOLATE SAMPLE DILUTING SOLUTION ir AIA-PACK RBC FOLATE HEMOLYZING REAGENT-2 tirpaluose yra konservanto natrio azido, kuris reaguodamas su vamzdynų švinu ir variu sudaro galimai sprogus metalų azidus. Išpildami tokius reagentus, visuomet nuplaukite dideliu vandens kiekiu, kad azidai nesikaupytų.
5. Šiam produktui pagaminti nebuvo naudojamas žmogaus kraujas, tačiau kadangi bus tiriami žmogaus mėginiai, o ir kokybės kontrolės produktai gali būti žmogaus kraujo kilmės, prašome dirbant su tiriamaisiais ir kontroliniais mėginiais laikytis standartinių laboratorijos saugumo procedūrų.
6. Nenaudokite, jei galiojimo laikas pasibaigęs.
7. AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT SET (paruošimo rinkinio) naudojamo kartu su AIA-PACK RBC FOLATE rinkiniu sudėtyje yra natrio hidroksido. Venkite kontakto su akimis, oda ir drabužiais. Po darbo kruopščiai nuplaukite rankas.
8. Dėl saugaus utilizavimo rekomenduojama, kad kiekviena laboratorija atitiktų nustatytas laboratorijos procedūras ir vietinius, valstijos bei federalinius įstatymus.
9. Po atidarymo mėginių skiedimo tirpalo buteliuką laikykite tvirtai uždarytą sandariu guminiu dangteliu. Uždarius nešvari dangteliu galima užteršti reagentą.
10. Po naudojimo likusio mėginių skiedimo tirpalo negalima maišyti su kituose buteliukuose esančiu skysčiu, reikia jį išmesti, kad neužterštumėte kitų medžiagų.
11. Serumai, dulkės, metalas ar mikroorganizmai gali sukelti substrato tirpalo irimą. Laikykite švarioje aplinkoje, atokiau nuo tiesioginės saulės šviesos ir ultravioletinių lempų.
12. „TOSOH“ rekomenduoja kalibravimui naudoti naują tyrimo taurelių pakelį.
13. Foliatų koncentracija (nurodoma kaip tyrimo rezultatas TOSOH AIA analizatoriuose) tiek kalibratoriuose, tiek hemolizuotuose mėginiuose nurodoma „ng/ml“ arba „ng foliatų/ml“ matavimo vienetais. „ng/ml“ ir „ng foliatų/ml“ yra tas pats. Skaičiuojant foliatų koncentraciją eritrocituose greta išmatuoto foliatų kiekio hemolizuotuose mėginiuose įvertinamas ir praskiedimo koeficientas bei hematokrito dydis. Todėl foliatų koncentracija eritrocituose nurodoma „ng RBC foliatų/ml“, o ne „ng foliatų/ml“ matavimo vienetais.

SAUGOJIMAS IR STABILUMAS

Visos medžiagos neatidarytuose buteliukuose išliks stabilios iki galiojimo termino, nurodyto etiketėje, pabaigos, kai saugoma nurodytoje temperatūroje.

Medžiagos	Katalogo Nr.
2–8 °C:	
AIA-PACK RBC FOLATE	0020214
AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR SET	0020314
AIA-PACK RBC FOLATE SAMPLE DILUTING SOLUTION	0020514
AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT SET	0020710
AIA-PACK RBC FOLATE HEMOLYZING REAGENT SET	0020711
AIA-PACK SUBSTRATE SET II (SUBSTRATŲ RINKINYS)	0020968
AIA-PACK WASH CONCENTRATE (plovimo tirpalo koncentratas)	0020955
AIA-PACK DILUENT CONCENTRATE (skiediklio koncentratas)	0020956
1–30 °C:	
AIA-PACK DETECTOR STANDARDIZATION TEST CUP	0020970
AIA-PACK SAMPLE TREATMENT CUP (mėginio taurelė)	0020971

- Atidarius aliuminio pakuotę, AIA-PACK RBC FOLATE tyrimo taureles galima palikti TOSOH AIA sistemos analizatoriuose (18–25 °C) daugiausiai 4 dienų (4 x 24 valandas). Per naktį 2–8 °C temperatūroje laikomas tyrimo taureles galima naudoti iki 12 dienų (8 valandų trukmės 12 ciklai įrenginyje ir 16 valandų šaldytuve). Atidarius aliumininę pakuotę, tyrimo taureles reikia sunaudoti per 30 dienų.
- AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR SET turi būti laikomi gerai užkimšti ir atšaldyti 2–8 °C temperatūroje. Atidarius arba paruošus, kalibratorius reikia sunaudoti per 1 dieną.
- Atidarytą AIA-PACK RBC FOLATE SAMPLE DILUTING SOLUTION galite palikti TOSOH AIA sistemos analizatoriuose (18–25 °C) daugiausiai 2 dienų (2 x 24 valandas). Per naktį 2–8 °C temperatūroje laikomą mėginių skiedimo tirpalą galima naudoti iki 6 dienų (8 valandų trukmės 6 ciklai įrenginyje ir 16 valandų šaldytuve). Mėginių skiedimo tirpalo negalima naudoti praėjus 90 dienų po atidarymo, net jeigu jis buvo uždengtas ir laikomas šaldytuve.
- AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT-2 turi būti laikomi gerai užkimšti ir atšaldyti 2–8 °C temperatūroje. Atidarytą „pretreatment-2“ reikia sunaudoti per 35 dienas. Atidarytą AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT-3 galite palikti TOSOH AIA sistemos analizatoriuose (18–25 °C) daugiausiai 1 dieną (24 valandas). Per naktį 2–8 °C temperatūroje laikomą „pretreatment-3“ galima naudoti iki 3 dienų (8 valandų trukmės 3 ciklai įrenginyje ir 16 valandų šaldytuve). Atskiedę su „pretreatment-2“, AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT-1 galite palikti TOSOH AIA sistemos analizatoriuose (18–25 °C) daugiausiai 1 dieną (24 valandas).
- Atidarius, AIA-PACK RBC FOLATE HEMOLYZING REAGENT-1 tirpalą rekomenduojama sunaudoti per 1 dieną, jei jis laikomas 18–25 °C temperatūroje. AIA-PACK RBC FOLATE HEMOLYZING REAGENT-2 išlieka stabilus 30 dienų, 2–8 °C temperatūroje. Prieš naudojimą šiuos tirpalus maždaug 30 minučių reikia laikyti 18–25 °C temperatūroje.
- Atskiestas substratas išliks stabilus 3 dienas 18–25 °C temperatūroje arba 30 dienas 2–8 °C temperatūroje.
- Darbiniai skiediklio ir plovimo tirpalai bus stabilūs 30 dienų, 18–25 °C temperatūroje. Reagentų negalima naudoti, jei jie tampa drumsti ar pakeičia spalvą.

MĖGINIŲ PAĖMIMAS IR NAUDOJIMAS

1. Mėginius reikia imti iš nevalgiusių asmenų, kadangi iškart pavalgus foliatų koncentracija padidėja.
2. Hemolizei reikalingi viso kraujo (su heparinu ar EDTA) mėginiai. Serumai ir plazma NETINKA.
3. NUSTATYKITE IR REGISTRUOKITE HEMATOKRITO VERTE (%), nes pagal jį viso kraujo foliatų koncentracija bus perskaičiuojama į eritrocitų foliatų koncentraciją.
4. Netinkamai centrifuguojant arba mėginyje esant fibrino ar dalelių, galima gauti klaidingus rezultatus.
5. Mėginyje esant šarminės fosfatazės inhibitorių, galima gauti klaidingus rezultatus.
6. Visus mėginius patikrinti, ar nėra oro burbuliukų ir putų. Prieš tyrimą pašalinti visus oro burbuliukus.
7. Mėginio tipo negalima keisti, jei stebite kitimus atskiro paciento tyrimų serijoje. Tam tikriems pacientams skirtinguose mėginių tipuose nustatytos koncentracijos gali nežymiai skirtis.
8. Prieš tyrimą mėginius galima laikyti 2–8 °C temperatūroje iki 7 dienų. Jei per 7 dienas tyrimo atlikti negalite, mėginius užšaldykite -20 °C ar žemesnėje temperatūroje, ir ištirkite per 60 dienų.
9. Viso kraujo mėginius ir kontrolinius tirpalus prieš AIA-PACK RBC FOLATE tyrimą reikia hemolizuoti ir paruošti. Hemolizuojama rankiniu būdu. Hemolizuotus mėginius per 5 valandas po hemolizės pabaigos reikia paruošti (laikant 18–25 °C temperatūroje). Jei tyrimo negalite atlikti per 5 valandas, mėginį reikia užšaldyti -20 °C ar žemesnėje temperatūroje ir saugoti iki 60 dienų. AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR SET tirpalų hemolizuoti nereikia.
10. Visų mėginių (hemolizatų, kontrolinių tirpalų ir kalibratorių) paruošimas yra automatiškai atliekamas AIA Nex•IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-900, AIA-1800 ir AIA-2000 analizatoriuose.
11. Hemolizato paruošimui reikia 50 µl viso kraujo.
12. RBC foliatų tyrimui reikia 160 µl hemolizato.

PROCEDŪRA

Detalius nurodymus rasite AIA Nex•IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-900, AIA-1800 ir AIA-2000 analizatorių vartotojo vadovuose.

I. Reagentų paruošimas

A. Substrato tirpalas

Prieš pradėdami dirbti su reagentais perneškite visus reagentus į 18–25 °C temperatūrą. Visą AIA-PACK SUBSTRATE RECONSTITUENT II tirpalo tūrį (100 ml) supilkite į AIA-PACK SUBSTRATE REAGENT II (liofilizuoto) buteliuką ir gerai išmaišykite, kad viskas ištirptų.

B. Plovimo tirpalas

Visą „AIA-PACK WASH CONCENTRATE“ (100 ml) turinį supilkite į apytiksliai 2,0 l CAP I klasės arba klinikinės laboratorijos reagentų vandens (seniau NCCLS I tipas), kaip nurodyta CLSI GP40-A4-AMD rekomendacijose, gerai išmaišykite ir pripildykite iki galutinio 2,5 l tūrio.

C. Skiediklis

Visą „AIA-PACK DILUENT CONCENTRATE“ (100 ml) turinį supilkite į apytiksliai 4,0 l CAP I klasės arba klinikinės laboratorijos reagentų vandens (seniau NCCLS I tipas), kaip nurodyta CLSI GP40-A4-AMD rekomendacijose, gerai išmaišykite ir pripildykite iki galutinio 5,0 l tūrio.

II. Hemolizavimas

Hemolizė būtina AIA-PACK RBC FOLATE tyrimui, kuriame naudojamas hemolizatas. JOKIE „TOSOH“ AIA SISTEMŲ ANALIZATORIAI AUTOMATIŠKAI HEMOLIZĖS NEATLIEKA.

Pagal žemiau pateiktus nurodymus hemolizę atlikite rankiniu būdu.

A. Hemolizuojančių reagentų paruošimas

Visus hemolizavimo reagentus pašildykite iki 18–25 °C. Volumetrinėmis pipetėmis liofilizuotą AIA-PACK RBC FOLATE HEMOLYZING REAGENT-1 tiksliai ištirpinkite 5,0 ml tūrio su CAP I klasės vandeniu arba klinikinės laboratorijos reagentų vandeniu (seniau – NCCLS I tipo), kaip nurodyta CLSI GP40-A4-AMD rekomendacijose. Leiskite liofilizuotai medžiagai visiškai ištirpti. Ištirpintą hemolizavimo reagentą 1 reikia sunaudoti per 1 dieną.

B. Hemolizės procedūra

1. Pipete perkeltkite 500 µl ištirpinto hemolizuojančio reagento-1 į mėgintuvėlį.
2. Į ištirpintą hemolizės reagentą-1 pipete pridėkite 50 µl viso kraujo mėginio. Gerai išmaišykite maišykle (1 mišinys).
3. Apsaugodami nuo šviesos palikite 1 mišinį pastovėti 18–25 °C temperatūroje 30 minučių.
4. Tada į 1 mišinį pridėkite 550 µl AIA-PACK RBC FOLATE HEMOLYZING REAGENT-2. Gerai išmaišykite maišykle (2 mišinys). Pridėjus hemolizuojančio reagento-2, 2-ą mišinį reikia paruošti tyrimui per 5 valandas.
5. Po paruošimo 2-as mišinys yra tinkamas AIA-PACK RBC FOLATE tyrimui.

III. Paruošimas

A. Paruošimo procedūra

Visus mėginius (hemolizatus, kalibratorius ir kontrolinius tirpalus) reikia paruošti. AIA Nex•IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-900, AIA-1800 ir AIA-2000 analizatoriuose paruošimas atliekamas automatiškai, naudojant testo byloje numatytus parametrus.

1. Paruošimo reagentus ir mėginius sušildykite iki 18–25 °C.
2. Naudodami volumetrinę pipetę ištirpinkite liofilizuotą AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT-1 medžiagą 5,0 ml AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT-2 tirpalo. Leiskite liofilizuotai medžiagai visiškai ištirpti.
3. AIA Nex•IA / AIA-21 analizatoriuose ištirpintą paruošimo tirpalą-1 įdėkite į reagentų kasetės centrinę poziciją (paruošimo tirpalo-1 buteliuko barkodas turi būti atsuktas į mėginių rato centrą.). AIA-PACK RBC FOLATE PRETREATMENT-3 tirpalą padėkite kairėje reagentų

kasetės pozicijoje. AIA-1800 ir AIA-2000 analizatoriuose paruošimo tirpalą-3 statykite šalia paruošimo tirpalo-1. AIA-600 II, AIA-900 analizatoriuje paruošimo tirpalą-3 statykite pozicijoje, skirtoje paruošimo tirpalui-2.

IV. Kalibravimo procedūra

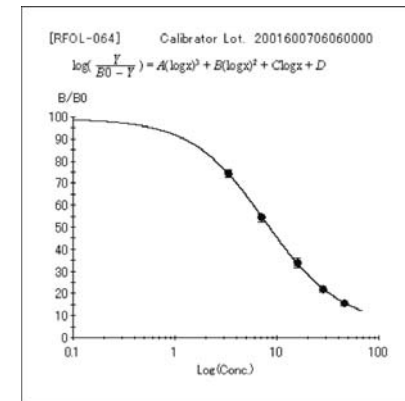
A. Kalibravimo kreivė

Kalibratoriai, skirti naudoti su AIA PACK RBC FOLATE, buvo tiriami pagal PSO IS 03/178 medžiagą. Vidutinis šios IS 03/178 medžiagos atkuriamumas yra 144 %.

AIA-PACK RBC FOLATE kalibravimo kreivė išlieka stabili iki 90 dienų. Kalibravimo stabilumas yra stebimas pagal kokybės kontrolės rodiklius ir priklauso nuo tinkamo reagentų naudojimo bei „Tosoh“ AIA sistemos priežiūros pagal gamintojo instrukcijas.

Jei AIA-PACK FOLATE PRETREATMENT SET serijos numeris pasikeičia, sistemą reikia kalibruoti iš naujo. Kalibruoti gali prireikti dažniau, jei kontrolinių mėginių koncentracijos nustatomos už šiam tyrimui numatytų ribų arba atlikus tam tikras priežiūros procedūras (pvz., reguliuojant temperatūrą, mėginio mechanizmo nustatymus, plovimo zondą, reguliuojant arba keičiant detektoriaus lempą). Daugiau informacijos apie instrumento veikimą galite rasti TOSOH AIA sistemos vartotojo vadove.

Pavyzdinėje AIA-1800 kalibravimo kreivėje pristatomas ir atkartojamas rezultatus apskaičiavimui naudojamas algoritmas.



B. Kalibravimo procedūra

1. Procedūrų instrukcijas galite rasti atitinkamame „Tosoh“ AIA sistemos vartotojo vadove.
2. Patikrinkite, ar programoje įvesta teisinga kalibratoriaus serija ir koncentracija.
3. AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR (1) tirpalas tiekiamas paruoštas naudoti.
4. „AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR“ (2)-(6) yra liofilizuotas. Visus lygius reikia atskiesti 1,0 ml CAP I klasės vandeniu arba klinikinės laboratorijos reagentų vandeniu (seniau NCCLS I tipas), kaip nurodyta CLSI GP40-A4-AMD rekomendacijose.
5. „TOSOH“ rekomenduoja, kad visi kalibratoriai būtų tiriami trimis egzemplioriais.
6. Patikrinkite, ar praskiesti paruošimo tirpalai 1 ir 3 buvo įdėti į reagento kasetę, kaip nurodyta REAGENT REGISTRATION skyriuje. Daugiau REAGENT REGISTRATION instrukcijų rasite „Tosoh“ AIA sistemos vartotojo vadovuose.

C. Kalibravimo priimtumo kriterijai

1. Vidutinis AIA-PACK RBC FOLATE CALIBRATOR (1) greitis turi būti > 42 nmol/(l·s).
2. Kadangi yra atvirkštinis ryšys tarp koncentracijos ir nustatymo greičio, greitis didėjant koncentracijai turi sumažėti.
3. Replikatų reikšmės turi skirtis ne daugiau kaip 10 %.

D. Kalibravimo peržiūra ir priėmimas

1. Kruopščiai peržiūrėkite kalibravimo kreivę atsižvelgdami į aukščiau išvardintus kriterijus.
2. Jei reikia, kalibravimą pakoreguokite, po to priimkite.

Daugiau informacijos apie kalibravimą galite rasti „Tosoh“ AIA sistemos vartotojo vadove.

V. Kokybės kontrolės procedūra

A. Komercinės kontrolės priemonės

Komercinius kontrolinius mėginius reikia tirti mažiausiai kartą per dieną. Rekomenduojama naudoti mažiausia du kontrolinius mėginius – normalų ir patologinį. Laboratorijos strategija šiam tyrimui nurodo:

Kontrolinė medžiaga: _____

Dažnumas: _____

Kontrolinės medžiagos serijos numeris, priimtinos ribos ir korekciniai veiksmai, kurių reikia imtis, jei kontrolės rezultatai neatitiks laboratorijos kriterijų, registruojami atskirame kokybės kontrolės dokumente, esančiame laboratorijoje.

B. Kokybės kontrolės procedūra

1. Kokybės kontrolės mėginius tirkite kaip nurodyta atitinkamame analizatoriaus vartotojo vadove. Be to, išsamias instrukcijas, kaip sudaryti ir redaguoti bylas galite rasti „Tosoh“ AIA sistemos vartotojo vadove.
2. Kokybės kontrolės medžiagas, reikalingas šiam tyrimui, pasirenka kiekviena laboratorija individualiai.

VI. Mėginių apdorojimas

A. Paruošimas

Pagal jūsų analizatoriaus vartotojo vadove nurodytas instrukcijas, į instrumentą tinkamai sudėkite mėginius. Pirminius mėgintuvėlius su brūkšniniais kodais bei mėginių indelius galima naudoti AIA Nex•IA/AIA-21, AIA-600 II, AIA-900, AIA-1800 ir AIA-2000 aparatuose.

B. Tyrimo procedūra

1. Analizuojamiems mėginiams paimkite pakankamą AIA-PACK RBC FOLATE tyrimo taurelių skaičių.
2. Sudėkite mėginius, kaip nurodyta vartotojo vadove, ir atlikite tyrimą.

Pastaba: Nex•IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-900, AIA-1800 ir AIA-2000 analizatoriuose, jei skiedžiama aparate, reikia AIA-PACK SAMPLE TREATMENT taurelių.

PASTABOS PROCEDŪROMS

1. Liofilizuotą substratą reikia visiškai ištirpinti.
2. „TOSOH“ AIA sistemos analizatoriumi atliekamiems ligandų tyrimams reikia, kad laboratorijoje būtų naudojamas vanduo, CAP nustatytas kaip I klasės arba CLSI nustatytas kaip klinikinės laboratorijos reagentų vanduo. Vandenį reikia tirti bent kartą per mėnesį; jis turi būti be dalelių, įskaitant bakterijas. Daugiau informacijos galite rasti CLSI dokumente GP40-A4-AMD, reagentų vandens paruošimas ir tyrimas klinikinėje laboratorijoje, patvirtintos rekomendacijos, ketvirtasis leidimas.
3. Jei mėginio foliatų koncentracija nustatoma didesnė nei viršutinė tyrimo intervalo riba, 24,0 ng foliatų/ml, mėginį reikia skiesti AIA-PACK FOLATE SAMPLE DILUTING SOLUTION tirpalu ir tirti pakartotinai pagal tyrimo procedūrą. Viso kraujo mėginius reikia skiesti prieš hemolizavimą. Rekomenduojama mėginius, viršijančius 24,0 ng foliatų/ml, skiesti 5 kartus. Mėginį reiktų praskiesti taip, kad jo foliatų koncentracija patektų į 0,5–24,0 ng foliatų/ml intervalą.
4. Vienu metu „Tosoh“ AIA sistemos analizatoriuje galima išsaugoti dvi skirtingas kalibravimo kreives kiekvienai analizei. Todėl vieno tyrimo metu galima naudoti ne daugiau dviejų skirtingų AIA-PACK RBC FOLATE tyrimo taurelių serijų.
5. Jei tyrimo specifikacijos šiam tyrimui programinėje įrangoje neparuoštos, jas reikia įvesti kaip tyrimą 016.

REZULTATŲ APSKAIČIAVIMAS

„Tosoh“ AIA sistemos analizatoriai nustato reakcijos sukeltos fluorescencijos kitimo greitį ir jį automatiškai paverčia foliatų (ne RBC foliatų) koncentracija ng/ml.

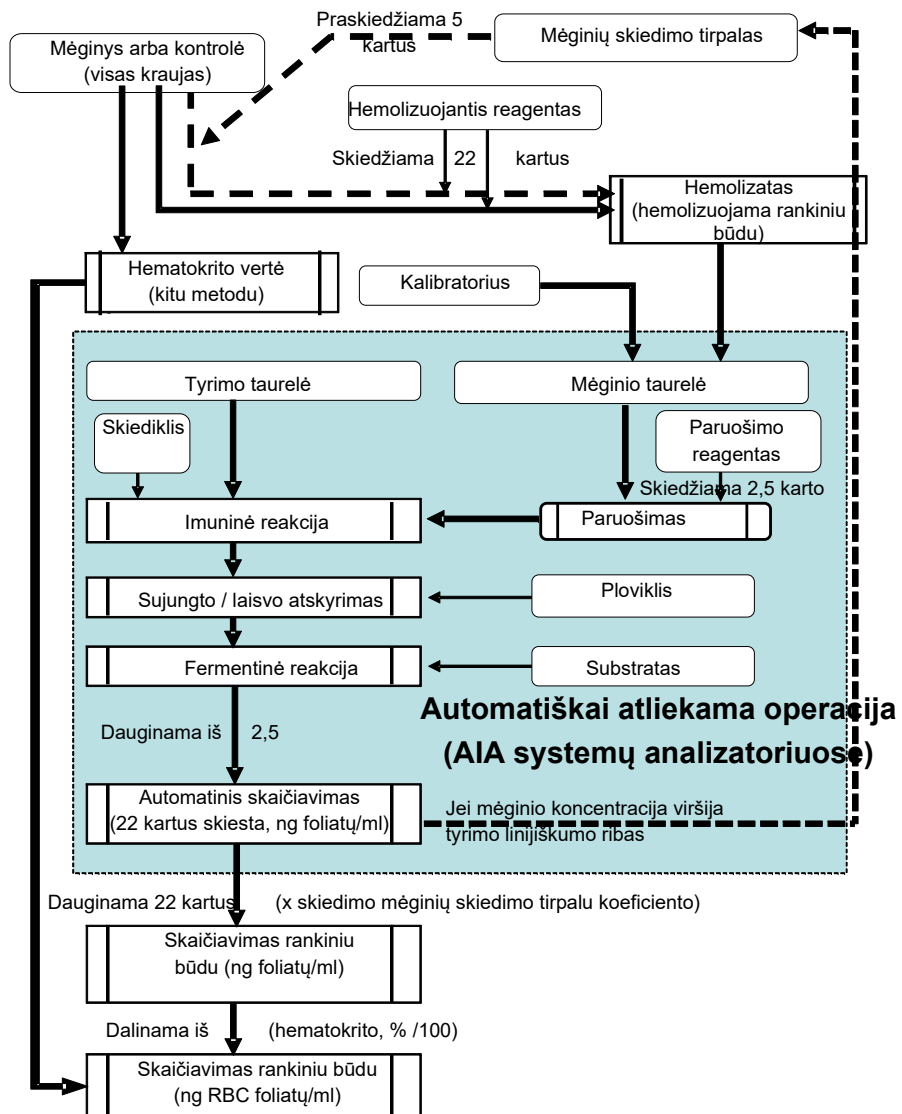
Tada foliatų koncentracija dauginama iš 22 (1:21 skiedimas buvo padarytas hemolizuojant eritrocitus). Šis dydis rodo foliatų koncentraciją viso kraujo mėginyje, matuojant ng RBC foliatų/ml. Rezultatas tada dalinamas iš hematokrito vertės ir dauginamas iš 100, nes hematokritas išreikštas procentais.

$$\text{RBC foliatų koncentracija} = \frac{(\text{Hemolizato foliatų kiekis (ng/ml)}) \times 22 \times 100}{\text{Hematokritas (\%)}}$$

*Daugeliu atvejų serumo foliatų kiekis yra labai nedidelis palyginus su raudonųjų kraujo kūnelių foliatų kiekiu. Vis dėlto, kartais serumo foliatų koncentracija gali būti aukšta, o raudonųjų kraujo kūnelių foliatų – žema. Tokiais atvejais, reikia pagal žemiau nurodytą lygtį paskaičiuoti koreguotą koncentraciją.

$$\text{Koreguota RBC foliatų koncentracija} = \text{RBC foliatų kiekis} - \text{serumo foliatų kiekis} \\ (\text{kai naudojamas AIA-PACK FOLATE})$$

Supaprastinta tyrimo procedūros schema yra tokia.



Skaičiavimo pavyzdžiai

1 pavyzdys:

1. Foliatų koncentraciją hemolizate pagal kalibracijos kreivę automatiškai suskaičiuoja TOSOH AIA sistemos analizatoriai.

Hemolizato foliatų kiekis = 5,05 ng/ml
(Šį dydį TOSOH AIA sistemos analizatoriai išspausdina)

2. Hematokritas išmatuojamas atskiru tyrimu, prieš tiriant foliatus.

Hematokrito vertė (%) = 45,1 %

3. RBC foliatų koncentracija bus šitaip skaičiuojama rankiniu būdu.

- (1) Hemolizato foliatų koncentracija 5,05 ng/ml dauginama iš 22 (toks skiedimas padaromas hemolizuojant).
- (2) Rezultatas dalinamas iš hematokrito (%) (45,1 / 100) ir gaunama RBC foliatų koncentracija.

RBC foliatų vertė = $\frac{5,05 \times 22 \times 100}{45,1} = 246$ ng RBC foliatų/ml

2 pavyzdys:

1. Jei foliatų koncentracija hemolizate gaunamas didesnis nei tyrimo galimybių intervalo viršutinė riba, TOSOH AIA sistemos analizatoriai rezultatus parodys kaip „>H“ arba „DO“.

Hemolizato foliatų koncentracija = „>H“ arba „DO“
(Šį dydį TOSOH AIA sistemos analizatoriai išspausdina)

2. Tokį mėginį reikia skiesti 5 kartus (1:4) AIA-PACK RBC FOLATE SAMPLE DILUTING SOLUTION tirpalu. Tai atliekama prieš hemolizuojant. Praskiestą mėginį ištirkite kaip eilinį mėginį.

3. Jei praskiesto mėginio koncentracija yra 10,5 ng/ml, RBC foliatų koncentracija toliau skaičiuojama rankiniu būdu, šitaip.

Hemolizato foliatų kiekis = 10,5 ng/ml
(Šį dydį TOSOH AIA sistemos analizatoriai išspausdina)

Hematokrito vertė (%) = 55,1 %

- (1) Hemolizato foliatų koncentracija dauginama iš 5 (tai praskiedimo koeficientas).
- (2) Tada hemolizato foliatų koncentracija dauginama iš 22 (tai praskiedimas atliekamas hemolizuojant).
- (3) Rezultatas dalinamas iš hematokrito (%) (55,1 / 100) ir gaunama RBC foliatų koncentracija.

RBC foliatų koncentracija = $\frac{10,5 \times 5 \times 22 \times 100}{55,1} = 2096$ ng RBC foliatų/ml

Mėginius, kuriuos reikia skiesti, AIA Nex•IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-900, AIA-1800 ir AIA-2000 analizatoriai praskies automatiškai ir, jei skiedimo koeficientas įrašytas programinėje įrangoje, suskaičiuos rezultatus. Į patikrinimo bylą galima įrašyti skiedimo koeficientus arba jau nustatytus skiedimo koeficientus galima pasirinkti iš mėginių apdorojimo programos.

REZULTATŲ VERTINIMAS

Kokybės kontrolė

Tyrimo atlikimo tikslumui registruoti ir vertinti, rekomenduojama komercinius kontrolinius mėginius tirti pagal vietines taisykles.
Minimalios vidinės kontrolės vykdymo dažnumo rekomendacijos yra:
Po kalibravimo reikia iširti vidinės kontrolės mėginių tris koncentracijos lygius, kad būtų galima patvirtinti kalibravimo kreivės tinkamumą.
Kontrolės tris lygius reikia tirti iš naujo, atlikus tam tikras priežiūros procedūras (pvz., reguliuojant temperatūrą, mėginio mechanizmo nustatymus, plovimo zoną, keičiant arba reguliuojant detektoriaus lempą).
Po kasdienės priežiūros, tiriami mažiausiai du kontrolinių mėginių lygiai, taip patikrinant bendrą „TOSOH“ AIA sistemos analizatorių veikimą.

Jei vieno ar kelių kontrolinių mėginių reikšmės viršija priimtinas ribas, prieš pranešant paciento rezultatus, būtina patikrinti, ar kalibravimo kreivė tebėra tinkama.
Reikia laikytis standartinių laboratorijos procedūrų pagal griežtus kontrolės institucijos, kurios prižiūrima laboratorija dirba, nurodymus.

PROCEDŪROS APRIBOJIMAI

- 1. Šio tyrimo rezultatus diagnozei reikia naudoti derinant su kitais duomenimis (pvz., simptomais, kitų tyrimų rezultatais, klinikiniu vaizdu, gydymu ir t. t.).
- 2. Naudojant AIA-PACK RBC FOLATE, didžiausia išmatuojama folato koncentracija mėginyje po hemolizės yra 24,0 ng folato/ml, mažiausia – 0,5 ng folato/ml (tyrimo jautrumas).
- 3. Nors apytikslė didžiausios koncentracijos kalibratoriaus reikšmė yra 44,0 ng/ml, tiksli koncentracija gali būti nežymiai kitokia. Tyrimo savybė ASSAY RANGE HIGH (viršutinė tyrimo intervalo riba) turėtų būti nusakoma kaip tyrimo galimybių intervalo viršutinė riba – 24,0 ng/ml.
- 4. Lipemija turi nereikšmingos įtakos tyrimui, išskyrus žymios lipemijos atvejus, kai gali įvykti erdvinė sąveika.
- 5. Mėginiai, paimti iš vaistų geriančių ir (arba) gaunančių medikamentinį gydymą, gali duoti neteisingus rezultatus.
- 6. Pacientų, kurie yra gavę pelės monokloninių antikūnų diagnostikai ar gydymui, serume gali būti antikūnų prieš pelės baltymus (HAMA). Tokiuose mėginiuose gali būti klaidingai padidintos RBC foliatų reikšmės.
- 7. Pacientų, kuriems buvo atlikta fluoresceino, naudojamo fluorescentinei akių dugno angiografijai, injekcija, mėginiuose gali būti gaunami klaidingai didesni rezultatai.
- 8. Kai kurie vaistai, pvz., metotreksatas (ametopterinas) ir leukovorinas, gali sutrikdyti matuojamo hemolizuoto folato lygį dėl kryžminės reakcijos su folatą jungiančiais proteinais.
- 9. Asfotazės Alfa (genetinio rekombinavimo) taikymo atveju, iš pacientų paimtų mėginių tyrimo rezultatai gali būti klaidingi.
- 10. Norėdami geriau suprasti šios procedūros apribojimus skaitykite šio pakuotės informacinio lapelio skyrius MĖGINIŲ PAĖMIMAS IR TVARKYMAS, ĮSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS, SAUGOJIMAS IR STABILUMAS bei PASTABOS PROCEDŪROMS.

TIKĖTINOS REIKŠMĖS

Kiekviena laboratorija turėtų nustatyti referentinį intervalą, atitinkantį jų laboratorijoje tiriamos populiacijos savybes. Kaip ir visas diagnostines procedūras, klinikinius rezultatus reikia interpretuoti atsižvelgiant į paciento vartojamus vaistus.

I. Referentiniai intervalai

Čia pateiktas intervalas buvo nustatytas EDTA viso kraujo mėginiuose iš 122 akivaizdžiai sveikų azijiečių rasės asmenų. Referentinio intervalo studija buvo atlikta pagal Klinikinių ir Laboratorijos

Standartų Instituto (CLSI – angl.) protokolą C28-A2. Europoje atlikti tyrimai parodė, kad kontrolinės vertės taip pat gali būti taikomos ir europiečių populiacijai.

n	=	122
2,5-a procentilė	=	148,3 ng RBC foliatų/ml
97,5-a procentilė	=	531,1 ng RBC foliatų/ml

II. Perskaiciavimo koeficientai

Gautas ng RBC folate/ml vertes konvertuojant į nmol/l vertes, jas reikia padauginti iš 2,265.

ATLIKIMO CHARAKTERISTIKOS

TIKSLUMAS

- a. Atkuriamumas: Trys viso kraujo (su EDTA) mėginiai buvo papildyti trimis skirtingais RBC foliatų kiekiais ir iširti prieš ir po papildymo.

Mėginys	Pradinė reikšmė (ng RBC foliatų/ml)	Foliatų kiekis Pridėta (ng/ml)	Tikėtina reikšmė (ng RBC foliatų/ml)	Nustatyta reikšmė (ng RBC foliatų/ml)	Procentai Atkuriamumas (%)
Mėginys A1	239,0	5,1	487,0	500,1	102,7
Hematokritas	239,0	10,1	735,0	744,4	101,3
45,0 %	239,0	20,3	1230,9	1205,0	97,9
Mėginys B1	96,7	5,3	353,6	352,8	99,8
Hematokritas	96,7	10,5	610,5	601,7	98,6
45,0 %	96,7	21,0	1124,2	1095,4	97,4
Mėginys C1	263,9	5,3	520,7	521,6	100,2
Hematokritas	263,9	10,5	777,6	743,0	95,5
45,0 %	263,9	21,0	1291,4	1216,1	94,2

- b. Praskiedimas: Trys viso kraujo (su EDTA) mėginiai su didelėmis foliatų koncentracijomis, buvo serijiniu būdu praskiesti AIA-PACK CEA SAMPLE DILUTING SOLUTION tirpalu ir iširti.

Mėginys	Praskiedimas koeficientas (ng RBC foliatų/ml)	Tikėtina reikšmė	Nustatyta reikšmė (ng RBC foliatų/ml)	Procentai Atkuriamumas (%)
Mėginys A2	nėra	1583,7	1583,7	100,0
Hematokritas	7,5/10	1187,7	1242,9	104,6
45,0 %	5,0/10	791,8	844,2	106,6
	2,5/10	395,9	419,1	105,9
	1,0/10	158,4	158,4	100,0
Mėginys B2	nėra	1098,8	1098,8	100,0
Hematokritas	7,5/10	824,1	840,2	102,0
45,0 %	5,0/10	549,4	566,4	103,1
	2,5/10	274,7	315,2	114,7
	1,0/10	109,9	124,3	113,1
Mėginys C2	nėra	444,5	444,5	100,0
Hematokritas	7,5/10	333,4	348,0	104,4
37,9 %	5,0/10	222,3	238,3	107,2
	2,5/10	111,1	125,1	112,5
	1,0/10	44,5	45,8	103,0

- c. Tiesiškumas: AIA-PACK RBC FOLATE tyrimo tiesiškumas buvo nustatytas pagal CLSI protokolą EP6-A. Tiesiškumas buvo tiriamas AIA-1800 analizatoriuje. Tiesiškumas buvo patvirtintas 0,5–8,00 ng/ml intervale, su +/- 10% skirtumu. Tiesiškumas pripažintas 0,5–24,0 ng foliatų /ml intervale.

Mėginys	Praskiedimas	Tikėtina	Nustatyta	Procentai
	Schema	reikšmė	reikšmė	Atkuriamumas
	Žema:aukšta	(ng foliatų/ml)	(ng foliatų/ml)	(%)
1	Žemas neskiestas	0,43	0,43	100,0
2	9:1	4,72	4,60	97,5
3	8:2	8,68	9,10	104,8
4	7:3	12,83	12,77	99,5
5	6:4	17,24	17,11	99,2
6	5:5	21,83	22,10	101,2
7	4:6	25,91	25,88	99,9
8	3:7	30,08	30,49	101,4
9	2:8	34,51	35,63	103,2
10	1:9	38,58	39,17	101,5
11	Aukštas neskiestas	42,98	42,37	98,6

TIKSLUMAS

Tyrimo AIA-PACK RBC FOLATE tikslumas nustatytas pagal CLSI protokolo EP5-A2 nurodymus.

- a. Tikslumas vieno tyrimo viduje buvo nustatytas tiriant tris komercines kontrolines medžiagas ir vieną viso kraujo kontrolinį mėginį 20-tyje tyrimų. Kiekvieno tyrimo metu kontroliniai mėginiai buvo tiriami dublikatais. Kiekvieno dublikato vidurkis buvo panaudotas skaičiuojant bendrą standartinį nuokrypį (SD), kuris po to buvo naudojamas variacijos koeficientui (CV) apskaičiuoti.

Mėginys	Vidurkis	Bendras SD	CV
	(ng RBC foliatų/ml)	(ng RBC foliatų/ml)	(%)
1 kontrolinis mėginys	92,8	5,474	5,9
2 kontrolinis mėginys	338,2	11,366	3,4
3 kontrolinis mėginys	1140,5	24,863	2,2
Mėginys A3	300,4	6,481	2,2

- b. Bendras tikslumas buvo nustatytas trijų komercinių kontrolinių mėginių ir vieno viso kraujo (su EDTA) mėginio tyrimu dublikatais 20-tyje atskirų bandymų. Kiekvieno tyrimo vidurkis buvo panaudoti apskaičiuojant bendrą standartinį nuokrypį (SD) ir variacijos koeficientą (CV).

Mėginys	Vidurkis	Bendras SD	CV
	(ng RBC foliatų/ml)	(ng RBC foliatų/ml)	(%)
1 kontrolinis mėginys	92,8	7,579	8,2
2 kontrolinis mėginys	338,2	15,507	4,6
3 kontrolinis mėginys	1140,5	37,192	3,3
Mėginys A3	300,4	12,532	4,2

KORELIACIJA

- a. Koreliacija tarp rezultatų tiriant AIA-PACK RBC FOLATE ir kitu, alternatyviu metodu buvo nustatyta tiriant 102 pacientų mėginius pagal CLSI protokolą EP9-A2.

Kreivės žemėjimas	0,84
Y atkarpa	0,783
Koreliacijos koeficientas	0,86
Mėginių intervalas	2,23–22,32 ng foliatų/ml
Mėginių skaičius	102

- b. Koreliacija tarp viso kraujo su EDTA mėginio (x) ir viso kraujo su heparinu mėginio (y) rezultatų tiriant AIA-PACK RBC FOLATE buvo nustatyta naudojant 56 pacientų mėginius.

Kreivės žemėjimas	0,963
Y atkarpa	-8,131
Koreliacijos koeficientas	0,991
Mėginių skaičius	56

SPECIFIŠKUMAS

Šios medžiagos buvo patikrintos dėl kryžminio reaktyvumo. Kryžminis reaktyvumas (%) yra junginių, kurie gali būti atpažįstami kaip RBC foliatų, procentas.

Junginys	Koncentracija	Kryžminis reaktyvumas (%)
Ametopterinas	2 518 ng/ml	0,66
Leukovorinas	5 231 ng/ml	0,34

JAUTRUMAS

Nustatymo ribos: AIA-PACK RBC FOLATE tyrimo galimybių ribos buvo nustatytos pagal CLSI protokolo EP17-A rekomendacijas. Tuščias mėginys buvo tirtas 60 kartų.. Šeši nedidelės koncentracijos mėginiai buvo išmatuoti po 10 kartų. Tyrimo AIA-PACK RBC FOLATE galimybių riba nustatyta 0,44 ng foliatų/ml.

SAVEIKA

Šiame tyrime sąveika nusakoma kaip daugiau negu 10 % nuo žinomos mėginio koncentracijos nukrypę rezultatai, kai į žmogaus mėginius pridama šių medžiagų:

- Pridėjus hemoglobino (iki 470 mg/dl), sujungto bilirubino (iki 19 mg/dl) ar laisvo bilirubino (iki 18 mg/dl), tyrimo rezultatai neįtakojami.
- Lipemija, kai trigliceridų koncentracija iki 1600 mg/dl, neturi įtakos tyrimui.
- Askorbo rūgštis (iki 20 mg/dl) neturi įtakos tyrimui.
- Baltymo koncentracija, nusakomas žmogaus albumino koncentracija (iki 50 mg/ml), neturi įtakos tyrimui.
- Heparinas (iki 100 U/ml) neturi įtakos tyrimui.
- EDTA-2K (iki 10 mg/ml), neturi įtakos tyrimui.

LITERATŪRA

- 1) R. E. Davis, D. J. Nicol, Folic Acid, Int. J. Biochem. 20:2; 133-139(1988).
- 2) J. M. Scott, et al., Folic Acid Metabolism and Mechanisms of Neural Tube Defects. Ciba Fdn. Symp. (Netherlands), 180-191(1994).
- 3) J. Grinblat, et al., Folate and Vitamin B12 Levels in an Urban Elderly Population With Chronic Diseases. Assessment of Two Laboratory Folate Assays: Microbiologic and Radio assay. J. Am. Geriatr. Soc. 34:9; 627-632(1986).

- 4) F. M. Huennekens, et al., Folic Acid Metabolism and Its Disruption by Pharmacologic Agents. NCI Monografija 5; 1-8(1987).
- 5) E. L. McGown, C. M. Lewis, M. H. Dong, H. E. Sauberlich, Results with Commercial Radioassay Kits Compared with Microbiological Assay of Folate in Serum and Whole-Blood. Clin Chem 24; 2186-2191(1978).
- 6) S. Levine, Analytical inaccuracy for folic acid with a popular commercial vitamin B12/folate kit. Clin Chem 39; 2209-2210(1993).
- 7) S. Manzella, A. Gronowski, J. Ladenson, M. G. Scott, Limited Linear Range of the Abbott AxSYM Serum and Erythrocyte Folate Methods. Clin Chem 45; 582-583(1999).
- 8) G. Thame, E. M. Guerra-Shinohara, A. F. Moron, Serum Folate by Two Methods in Pregnant Women Carrying Fetuses with Neural Tube Defects. Clin Chem 48; 1094-1095(2002).
- 9) W. E. Owen, W. L. Roberts, Comparison of Five Automated Serum and Whole Blood Folate Assays. Am J Clin Pathol 120; 121-126(2003).
- 10) A. J. Clifford, E. M. Noceti, A. Block-Joy, T. Block, G. Block, Erythrocyte Folate and Its Response to Folic Acid Supplementation Is Assay Dependent in Women. J Nutr. 135(1); 137-143(2005).



TOSOH CORPORATION

2-2-1 Yaesu, Chuo-ku, Tokyo 104-0028 Japan
 Phone: +81 3 6636 3734
 Fax: +81 3 6636 3627



TOSOH EUROPE N.V.

Transportstraat 4
 3980 TESSENDERLO, BELGIUM
 Tel.: +32 (0)13 66 88 30 Fax: +32 (0)13 66 47 49



TOSOH BIOSCIENCE LIMITED

Lytchett House, 13 Freeland Park,
 Wareham Road, Poole, Dorset, BH16 6FA, UK
 Phone :+44 1527 592901
 Fax :+44 1527 471680



TOSOH BIOSCIENCE SA

Ankerstrasse 24
 8004 Zürich
 Switzerland



TOSOH BIOSCIENCE, INC.

3600 Gantz Road
 Grove City, OH 43123 USA
 Phone: +1 650 615 49 70