

Nur für den Export. Nicht für den Verkauf in den USA bestimmt.

MIOXSYS[®]

Packungsbeilage

Für die Nutzung des MIOXSYS-Systems (Katalog-Nr. 100229) und der MIOXSYS-Sensoren (Katalog-Nr. 100283).

Für die qualitative Messung des statischen Redox-Potentials (sORP) als Hilfe zur Bewertung der Qualität menschlicher Samenproben.

Beschreibung

Zur Messung des statischen Redox-Potentials (sORP) einer menschlichen Spermaprobe wird eine Spermaprobe auf einen MIOXSYS-Sensor aufgetragen und in das MIOXSYS-System eingesetzt. Das MIOXSYS-System bietet eine schnelle *in-vitro*-diagnostische Spermaanalyse auf der Basis elektrochemischer Technologie für die qualitative Messung (Millivolt [mV]) des statischen Redox-Potentials (sORP) in menschlichem Sperma.

Verwendungszweck

Das MIOXSYS-System ist ein schneller qualitativer *in-vitro*-diagnostischer Test, der nur für den professionellen Gebrauch geeignet ist. Er dient als Hilfsmittel zur Bewertung der Spermaqualität von Männern zwischen 21 und 45 Jahren, die sich einer Fertilitätsanalyse unterziehen; der Test ergänzt die etablierten Parameter der Ejakulatanalyse nach WHO-Richtlinien (Ejakulatvolumen, Spermienkonzentration, Gesamtspermienzahl, Gesamtmotilität, progressive Motilität und Morphologie) und findet in der Forschung, in Referenzlaboratorien und im klinischen Bereich Anwendung.

Zusammenfassung und Erläuterungen

Die Messung von oxidativem Stress ist ein Anzeichen für ein Ungleichgewicht zwischen der systemischen Manifestation von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und anderen Oxidantien und der Fähigkeit des biologischen Systems, diese Oxidantien zu entgiften oder entstehende Schäden zu reparieren. Störungen im normalen Redox-Zustand der Zellen können toxische Wirkungen auf Zellen haben und sind nicht nur auf Proteinoxidation, Lipidperoxidation und DNA-Fragmentierung beschränkt.

Das Redox-Potential wird als integrative Messmethode für das Gleichgewicht zwischen gesamter oxidativer Aktivität (d.h. reaktive Sauerstoffspezies [ROS], oxidierte Thiole, Superoxid-Radikale, Hydroxyl-Radikale, Wasserstoffperoxide, Stickoxide, Peroxynitrite, Übergangsmetallionen usw.) und gesamter reduktiver Aktivität (d.h. freie Thiole, Ascorbate, α -Tokopherole, β -Karatine, Harnsäuren usw.) beschrieben.¹

Das MIOXSYS-System erlaubt eine zuverlässige und schnelle Messung des oxidativen Stresses durch die Messung des statischen Redox-Potentials (sORP). Die Höhe des oxidativen Stresses im Vergleich mit der Höhe des reduktiven Stresses (Redox-Gleichgewicht) in einer menschlichen Spermaprobe kann mit einer sORP-Elektrode im MIOXSYS-System bestimmt werden. Das MIOXSYS-Testergebnis dient in Verbindung mit standardmäßigen Spermaanalysewerten (Ejakulatvolumen, Spermienkonzentration, Gesamtspermienzahl, Gesamtmotilität, progressive Motilität und Morphologie) als ein Hilfsmittel zur Bewertung der Spermaqualität.

Studien haben gezeigt, dass es eine inverse Beziehung zwischen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und Spermienkonzentration, Motilität und Volumen¹⁻³ gibt, ROS sind jedoch nur ein Auslöser für oxidativen Stress und schwer zu messen. Die Analyse des Spermien-Proteoms kann Veränderungen bei Antioxidantien und Oxidantien nachweisen.⁴ Der Vorteil des MIOXSYS-Testresultats ist, dass es sowohl die oxidativen als auch antioxidativen Vorgänge berücksichtigt, was eine Gesamtmessung des oxidativen Stresses ohne Probenvorbereitung ermöglicht.

Prinzip des Verfahrens

Das MIOXSYS-System beruht auf elektrochemischer Technologie, die einen Platin-basierten Elektroden-Sensor mit einer Ag/AgCl-Referenzzelle verwendet sowie ein Galvanostat-basiertes Analysegerät, das den Stromfluss schließt. Ein Sensor wird in das MIOXSYS-System eingeführt und eine menschliche Spermaprobe wird auf den Sensor pipettiert. Die Probe kann über die Arbeitselektrode fließen und die Referenzzelle füllen, wodurch der elektrochemische Kreis geschlossen wird.

Nach der Benetzung der Elektrodenoberflächen wird die Spannung zwischen der Referenzzelle und der Arbeitselektrode alle 0,5 Sekunden (oder 2 Hz) gemessen, während der Zähler auf eine Spannung, die auf einen 1 nA Oxidationsstromfluss zielt, eingestellt ist. Die resultierende sORP-Messung zeigt den Durchschnitt der letzten (10) Sekunden (oder zwanzig [20] Messungen) des Testvorgangs. Die Probenanalyse ist nach etwa drei (3) Minuten abgeschlossen. Die angezeigten sORP-Werte, die über den normalen Werten liegen, weisen auf ein Ungleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien hin und zeigen das Vorliegen von oxidativem Stress in der Probe an. In Verbindung mit den üblichen Parametern der Ejakulatanalyse (Ejakulatvolumen, Gesamtspermienzahl, Spermienkonzentration, Gesamtmotilität, progressive Motilität und Morphologie) kann dieser Indikator eine Hilfe bei der Bewertung der Spermiqualität sein.

Materialien und Zubehör

Bereitgestellte Materialien

1. MIOXSYS-Sensoren (10 Sensoren pro Verpackung).

Materialien und Zubehör, die separat bereitgestellt werden

1. MIOXSYS-System.
2. MIOXSYS-Verifikationsschlüssel für die Kalibration (CVK) und Verifikationskarte.
3. MIOXSYS Externe Kontrolllösungen (hoch und niedrig).

Benötigte Materialien und Zubehör (nicht im Lieferumfang)

1. Talkfreie Einweg-Latexhandschuhe oder ähnliches.
2. Sterile Probensammelbehälter für Volumen $\geq 100\mu\text{l}$.
3. Vortexmischer.
4. Aerosolresistente Mikropipettenspitzen mit einem Mindestvolumen von $30\mu\text{l}$.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

1. Nur für die professionelle Nutzung.
2. MIOXSYS-Sensoren müssen zusammen mit dem MIOXSYS-System benutzt werden.
3. Leistungsmerkmale des MIOXSYS-Systems wurden nur mittels menschlicher Spermaproben ermittelt.
4. Ordnungsgemäße Entnahme, Lagerung und Transport der Probe sind wichtig für ein genaues Ergebnis.
5. Externe Kontrolllösungen müssen bei einer Raumtemperatur von 5-30°C aufbewahrt werden. **Nicht einfrieren.**
6. Hohe und niedrige Kontrolllösungen sind zu verwenden, um die Leistung des MIOXSYS-Systems zu ermitteln und sollten nicht für das Testen von Patientenproben verwendet werden.
7. Generelle Vorsichtsmaßnahmen müssen befolgt werden, wenn Proben und MIOXSYS-System-Materialien und Ausrüstung benutzt werden.

8. Während der Handhabung der Proben Einweg-Handschuhe tragen und nach Kontakt mit den Proben Hände gründlich waschen.
9. Gute Laborpraxis vor und während des Testvorgangs befolgen. Alle Proben und benutzte MIOXSYS-Sensoren als möglichen Überträger von Infektionskrankheiten behandeln.
10. Jeder MIOXSYS-Sensor befindet sich in einer versiegelten luftdichten Verpackung und ist nur für eine Messung vorgesehen. Die Verpackung sollte bis zum Gebrauch versiegelt bleiben.
11. Die benutzten MIOXSYS-Sensoren sofort nach der Verwendung gemäß geltenden Richtlinien für biologische Flüssigkeiten entsorgen.
12. In den Bereichen, wo Proben, Sensoren oder externe Kontrolllösungen gehandhabt werden, nicht essen, trinken oder rauchen.

Lagerung und Stabilität

Die Stabilität von MIOXSYS-Sensoren wird bei einer Temperatur von 15-30°C garantiert. MIOXSYS-Sensoren müssen nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum entsorgt werden.

Qualitätskontrolle

1. Die Gute Laborpraxis empfiehlt die Nutzung von externen Qualitätskontrollen. Anwender sollten die entsprechenden staatlichen und lokalen Richtlinien bei der Durchführung von externen Kontrollen beachten.
2. MIOXSYS Externe Kontrolllösungen werden separat bereitgestellt (Kat.-Nr. 100279). Bei Verwendung neuer Chargen Kontrollbereiche überprüfen.
3. MIOXSYS Externe Kontrolllösungen enthalten definierte sORP-Werte und werden zur Funktionskontrolle der MIOXSYS-Sensoren und des MIOXSYS-Systems eingesetzt.
4. Es werden zwei Kontrolllevel, ein niedriger und ein hoher, bereitgestellt. Der niedrige Level reflektiert einen Normalwert, während die hohe Kontrolle ein abnormales Ergebnis darstellt.
5. Für jeden Qualitätskontrolltest muss ein neuer MIOXSYS-Sensor benutzt werden.
6. Inkorrekte Kontrollergebnisse weisen auf nicht korrekte Testergebnisse hin.

Kontrollen sollten eingesetzt werden:

- Bei der ersten Nutzung des Systems oder für Schulungszwecke.
- Wenn die Funktion des Analysegeräts fehlerverdächtig ist.
- Wenn der Sensor fehlerverdächtig ist.
- Falls die Testergebnisse nicht innerhalb des erwarteten Bereichs liegen.
- Als Teil der Qualitätskontrollen.
- Um die interne Qualitätskontrolle des Labors und die Akkreditierungsanforderungen zu erfüllen.
- Bei Durchführung eines Tests durch einen neuen Anwender.
- Bei Verwendung einer neuen Charge von Sensoren.
- Wenn die Lagerung oder die Handhabung der Sensoren von den vorgeschriebenen Bedingungen des Herstellers abweichen (Raumtemperatur von 5-30°C).

Werden inakzeptable Qualitätskontrollwerte erzielt, sollten alle Testergebnisse als ungültig betrachtet werden. Weitere Anweisungen zu MIOXSYS Externe Qualitätskontrolllösungen finden Sie in der Packungsbeilage.

Probenentnahme und Probenbehandlung

Die Spermaproben sind gemäß offiziellen Richtlinien für die Gewinnung und Verflüssigung von Sperma zur Ejakulatanalyse zu sammeln und sollten innerhalb von einer (1) Stunde nach Verflüssigung getestet werden.

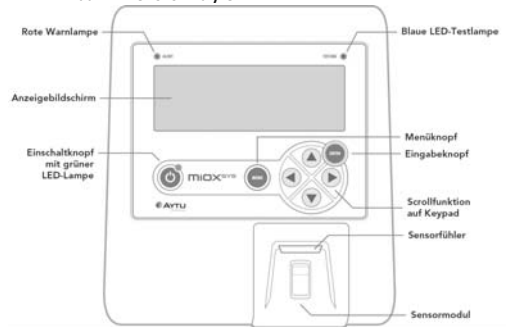
Proben, die nicht innerhalb einer (1) Stunde nach Verflüssigung getestet werden, sollten unmittelbar nach der Verflüssigung schockgefroren und bis zur Testung bei -80° C gelagert werden. Proben können nur einmal eingefroren und aufgetaut werden.

Testverfahren

A. MIOXSYS-System – Installation

1. Stellen Sie das MIOXSYS-System auf eine flache, ebene Oberfläche.
2. Vor dem Test sollten die Proben auf eine Raumtemperatur von 5-30°C gebracht werden.
3. Drücken Sie den Einschaltknopf auf dem MIOXSYS-System. Die grüne LED-Kontrolllampe leuchtet auf und zeigt an, dass das Gerät eingeschaltet ist. Falls Wechselstrom genutzt wird, ist der Bildschirmhintergrund beleuchtet.
4. "MIOXSYS" sowie das Datum und die Zeit werden auf dem Bildschirm 3 Sekunden lang angezeigt.
5. Wenn das MIOXSYS-System bereit ist, erscheint "Insert sensor" auf dem Bildschirm (Abb. 1).

Abb. 1. MIOXSYS Analyzer



Probenentstung

A. Einführen des Sensors

1. Entnehmen Sie einen einzelnen MIOXSYS-Sensor aus der Verpackung.
2. Halten Sie den Sensor an den Vorderseitenkanten fest (Abb. 2) und führen Sie den MIOXSYS-Sensor mit den Sensorelektroden nach oben und in Richtung des MIOXSYS-Systems zeigend ein. Den Sensor genau auf das Sensormodul am MIOXSYS-System ausrichten. Stellen Sie sicher, dass der Sensor ordnungsgemäß eingesetzt ist, bevor Sie mit dem Testvorgang fortfahren.



Abb. 2. MIOXSYS-Sensor

- Sobald der MiOXSYS-Sensor richtig eingesetzt ist, zeigt der Bildschirm „Waiting for sample“ an und ein 2-minütiger Countdown beginnt.

B. Aufragen der Probe

- Die Spermaprobe für die sORP-Analyse (frisch oder gefroren) wird auf Raumtemperatur (5-30°C) gebracht und muss innerhalb einer (1) Stunde nach Verflüssigung getestet werden.
- Für jeden Test werden 30ul Probe benötigt und die Probe muss mittels einer aerosolresistenten Mikropipettenspitze aufgetragen werden.
- Tragen Sie die Probe auf das Probenfeld des eingesetzten MiOXSYS-Sensors auf. Es muss sichergestellt sein, dass das gesamte Probenfeld bedeckt ist (Abb. 3).

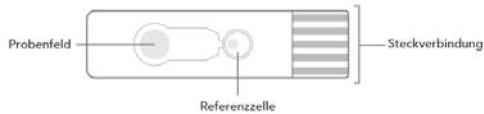


Abb. 3. Sicht auf Sensor mit Probenfeld

C. Probenmessung

- Wenn die Probe die Referenzzelle des Sensors erreicht, beginnt die Testung automatisch. Die korrekte Ausführung des Tests wird durch das Blinken der blauen LED-Testlampe angezeigt.
- Sobald der Test gestartet ist, werden auf dem Bildschirm „Processing sample“ sowie die Restlaufzeit des Tests angezeigt.
- WICHTIGER HINWEIS:** Drücken Sie während des Testvorgangs keine Knöpfe und entfernen Sie nicht den Sensor.
- Falls während des Testvorgangs ein Fehler auftritt, erscheint ein Fehlercode auf dem Bildschirm und die rote LED-Lampe leuchtet auf. Bitte notieren Sie die Art der Fehlermeldung. Befolgen Sie die Anleitung auf dem Bildschirm, um den Fehler zu beheben.

D. Testergebnisse

- Akustische Signaltöne zeigen das Ende des Tests an.
- Die Testergebnisse werden in folgender Reihenfolge auf dem Bildschirm angezeigt: 1) Datum 2) Zeit 3) sORP (in Millivolt oder mV).
- WICHTIGER HINWEIS:** Protokollieren Sie Datum, Zeit und sORP-Wert, bevor Sie den Sensor aus dem Analysegerät entfernen.
- Entfernen Sie den Sensor aus dem Sensormodul, nachdem Sie die Daten protokolliert haben.



VORSICHT: Entsorgen Sie den benutzten MiOXSYS-Sensor gemäß den Richtlinien für die ordnungsgemäße Entsorgung biologischer Flüssigkeiten.

- Sobald der MiOXSYS-Sensor entfernt wurde, können Sie weitere Proben testen, indem Sie die Schritte nach dem Einsetzen eines neuen Sensors wiederholen.
- Sobald die Testsequenz abgeschlossen ist, kann das MiOXSYS-System ausgeschaltet werden. Halten Sie den Einschaltknopf gedrückt, bis sich das Gerät ausschaltet.

HINWEIS: Wenn das MiOXSYS-System eingeschaltet ist, doch inaktiv bleibt, wird sich das Gerät automatisch ausschalten. Ein 15-sekündiger Countdown erscheint auf dem Bildschirm und ein Warnsignal ertönt jede Sekunde. Dieser Countdown kann zurückgesetzt werden, indem man eine beliebige Taste drückt.

Überprüfung der Kalibration:

Der Verifikationsschlüssel für die Kalibration (CVK) wird durch den Benutzer bei der Installation des MiOXSYS-Systems und danach monatlich eingesetzt, um die ordnungsgemäße Kalibration des Geräts zu überprüfen.

- Drücken Sie den Einschaltknopf auf dem MiOXSYS-System. Die grüne LED-Kontrolllampe leuchtet auf und zeigt an, dass das Gerät eingeschaltet ist. Falls Wechselstrom genutzt wird, ist der Bildschirmhintergrund beleuchtet.
- „MiOXSYS“ sowie das Datum und die Zeit werden auf dem Bildschirm 3 Sekunden lang angezeigt.
- Führen Sie den CVK in das Sensormodul mit der A-Seite nach oben ein. Das MiOXSYS-System zeigt an, dass auf der A-Seite eine Kalibrationskontrolle durchgeführt wird.
- Wenn die Überprüfung abgeschlossen ist, werden die Resultate wie folgt angezeigt

A-Seite:

ORP = Bereich 99.0 mV - 101.0 mV
IZelle = Bereich [-101.0 nA] - [-99.0 nA]

HINWEIS: Bevor Sie den CVK entfernen, protokollieren Sie das Datum, die Zeit und die Ergebnisse; vergleichen Sie die Ergebnisse mit den Akzeptanzgrenzen, die auf der Verifikationskarte angegeben sind.

- Wiederholen Sie diesen Vorgang, nachdem Sie den CVK mit der B-Seite nach oben in das Sensormodul eingeführt haben.

B-Seite:

ORP = Bereich 295.8 mV - 304.2 mV
IZelle = Bereich [-30.4 nA] - [-29.6 nA]

- Falls das MiOXSYS-System nicht mehr richtig kalibriert ist, benutzen Sie das Gerät nicht weiter, sondern kontaktieren Sie Ihren Lieferanten.

Auswertung der Ergebnisse

Die sORP-Messung spiegelt den Durchschnitt der letzten zehn (10) Sekunden (oder zwanzig [20] Messungen) des Testvorgangs wider. Die Probenanalyse ist nach etwa drei (3) Minuten abgeschlossen. sORP-Werte, die über dem Normalbereich liegen, zeigen eine Veränderung des Gleichgewichts zwischen Oxidantien und Antioxidantien zugunsten der Oxidantien an und weisen auf das Vorliegen von oxidativem Stress in der Probe hin.

Leistungsmerkmale

	Erhöhtes sORP		Normales sORP	
	Sensitivitätsdaten	Sensitivität (95%CI)	Spezifitätsdaten	Spezifität (95%CI)
Int'l Site (n=365)	205/324	63.3% (57,8-68,5)	36/41	87.8% (73,8-95,9)
US Site (n=93)	48/74	64.9% (52,9-75,6)	17/19	89.5% (66,9-98,7)
Gesamt (n=458)	252/398	63.4% (58,5-68,1)	53/60	88.3% (77,4-95,2)

Der MiOXSYS-Test wurde als sehr genauer Test mit einem Gesamtvorhersagewert (PPV und NPV) von 97,3% (CI =94,5-98,9) konzipiert. Dies bedeutet, dass eine 97%ige Wahrscheinlichkeit besteht, dass eine Spermaprobe mit einem ORP-Wert höher als (>) 1,38mV/10⁶/ml abnormale Eigenschaften (siehe Normwerte für Spermienparameter in der derzeitigen Fassung des WHO-Handbuchs für Spermaanalyse) aufweist.

Tests auf Störsubstanzen

Folgende Substanzen zeigen in den angegebenen Lösungsmittel-/Verdünnungsmittel-Sättigungskonzentrationen keine Auswirkungen auf die Testergebnisse: Saliva (1x10⁶), Vollblut (10%). In Konzentrationen über 10% kann Vollblut das MiOXSYS-System beeinträchtigen.

Weitere Tests wurden mit abnormalen und normalen Spermaproben (nach neuesten WHO-Kriterien) durchgeführt, die mit Hormonen inokuliert waren (Endkonzentration 20µg/ml). Folgende Substanzen stören die Testergebnisse nicht: 19-Norethindronazetat, Testosteron, β-Estradiol, Norgestrel.

Folgende Antioxidantien stören in den angegebenen Lösungsmittel-/Verdünnungsmittel-Sättigungskonzentrationen die Testergebnisse nicht: Ascorbinsäure (<168µM), Folat (84nM) und Selen (27,5µg/ml).

Kreuzreaktivität

Kreuzreaktivitätsstudien wurden mit abnormalen und normalen Spermaproben (nach neuesten WHO-Kriterien) durchgeführt, die mit bakteriellen oder pilzlichen Organismen inokuliert waren (Endkonzentration 1,2 x 10⁶ CFU/ml und 3,1 x 10⁴ CFU/ml). Keiner der folgenden Organismen reagierte mit dem MiOXSYS-System: Escherichia coli, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria gonorrhoeae und Chlamydia trachomatis.

Grenzen der Methode

- Leistungsmerkmale für Proben, die länger als eine (1) Stunde nach Verflüssigung eingesetzt wurden, wurden nicht festgelegt.
- Dieser Test ist für Spermaproben mit einer Spermienkonzentration größer oder gleich (≥) 1 Million bestimmt.
- Dickflüssige Proben und Probleme bei der Verflüssigung können den Probenfluss behindern und dazu führen, dass die Proben nicht richtig zur Referenzzelle des Sensors gelangen.
- Wiederholte Zentrifugation kann zu einer künstlichen Erhöhung der sORP-Werte führen, da durch die Zentrifugation Scherkräfte auftreten.
- Spermaproben müssen auf eine Raumtemperatur von 5-30°C gebracht werden, bevor sie getestet werden.
- sORP-Werte sollten zusammen mit den standardmäßigen Spermaanalysewerten (Ejakulatolumen, Spermienkonzentration, Gesamtspermienzahl, Gesamtmotilität, progressive Motilität und Morphologie) betrachtet werden, um als Hilfe zur Bewertung der Spermienqualität zu dienen.
- Leistungsmerkmale wurden für Patienten, die jünger als 21 und älter als 45 Jahre sind, nicht ermittelt.
- Leistungsmerkmale wurden für Proben, die mehr als einen Gefrier-Auftau-Zyklus durchlaufen haben, nicht ermittelt.
- Leistungsmerkmale wurden nicht für Proben ermittelt, die mit Anwendung von Gleitmitteln gewonnen oder mit einem Kryoprotektivum versetzt gelagert wurden.

Literaturverweise

- Pons-Rejraji, H., et al., [Role of Reactive Oxygen Species (ROS) on Human Spermatozoa and Male Infertility]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2009. 37(6): pp. 529-35.
- Agarwal, A., et al., Characterizing Semen Parameters and Their Association with the Reactive Oxygen Species in Infertile Men. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014. 12:p. 33.
- Du Plessis, S.S., et al., Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function. *J Assist Reprod Genet*, 2015. 32(4): p. 509-20.
- Intasqui, P., et al., Differences in the seminal plasma proteome are associated with oxidative stress levels in men with normal semen parameters. *Fertil Steril*, 2015.

Für Bestellungen, Kundenanfragen und technische Unterstützung kontaktieren Sie:

Aytu BioScience, Inc.

Telefon: (720) 437-6580

E-Mail: info@AytuBio.com

Website: www.AytuBio.com

Symbolglossar

- Hersteller
- Bedienungsanleitung beachten
- In-vitro-diagnostisches Medizingerät
- CE-Zeichen (das Produkt entspricht den Anforderungen der EU-Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika)
- Zertifizierungszeichen der verantwortlichen Laboratorien
- Katalognummer
- Seriennummer
- Biogefährdung
- Wiederverwendung nicht zulässig
- Vorsicht, Begleiddokument beachten
- Autorisierter Repräsentant in der Europäischen Union

miox^{sys}



Aytu BioScience
373 Inverness Parkway
Suite 206
Englewood, CO 80112
USA

European Authorized Representative

Emergo Europe
Prinsessegracht 20, 2514 AP
The Hague
Netherlands
Tel.: +31.70.345.8570
Fax: +31.70.346.7299
E-Mail: europe@emergogroup.com



Australian Sponsor
Emergo Australia
201 Sussex Street
Darling Park, Tower II
Level 20
Sidney, NSW 2000
Australia

