

DK

Axis® Homocysteine EIA

REF FHCY100



AXIS-SHIELD

Axis-Shield Diagnostics Ltd.
The Technology Park
Dundee DD2 1XA
United Kingdom
Tel: +44 (0) 1382 422000
Fax: +44 (0) 1382 422088
www.axis-shield.com



REF

Produktnummer



Se brugervejledning

IVD

Til *in vitro*-diagnostisk brug



Udløpsdato

LOT

Partnummer



Opbevares ved 2-8 °C



FORSIGTIG! Materiale fra humane kilder skal håndteres som potentielle smitekilder. Se brugervejledningen (infektionsrisiko)

CONTROL KIT

Kontrol kit

BUF WASH

Vaskebuffer

CALIBRATOR KIT

Kalibrator kit

CAL 1

Kalibrator 1-6



96 prøver

CONTROL L

Kontrol lav, medium, høj (L, M, H)

REAG A

Reagens A-S

MICROTITRE STRIPS

Mikrotiter-strips

Indhold

Anvendelse 1
 Oversigt og testprincip 1
 Analyseprincip 1
 Advarsler og forholdsregler 1
 Kitkomponenter 1
 Klargøring og opbevaring af kitkomponenter 1
 Prøveudtagning og klargøring 1
 Begrænsninger 2
 Fremgangsmåde 2
 Fortolkning af resultater 2
 Kvalitetskontrol 2
 Referenceområde 2
 Måleområde 2
 Præcision 2
 Oplysninger om produktsikkerhed 2
 Referencer 3

Anvendelse

Axis® Homocysteine Enzyme Immunoassay (EIA) er beregnet til kvantitativ måling af total L-homocystein i humant serum eller plasma. Analyse kittet kan hjælpe til at diagnosticere og behandle patienter, der mistænkes for at have hyperhomocysteinæmi og homocystinuri.

Oversigt og testprincip

Homocystein (Hcy) er en thiolholdig aminosyre, der produceres ved intracellulær demetylering af methionin. Hcy eksporteres til plasma, hvor det cirkulerer, fortrinsvist i sin oxiderede form bundet til plasmaproteiner.^{1,2,3,4} Mindre mængder reducerer homocystein og disulfidhomocystin (Hcy-SS-Hcy) er til stede. Totalt homocystein svarer til summen af alle Hcy-arter, der findes i plasma og serum (frie og proteinbundne).

Hcy metaboliseres til enten cystein eller methionin. I den B₁₂-vitaminafhængige transsvobundne vej kataboliseres Hcy irreversibelt til cystein. En stor del af Hcy remethyliseres til methionin, fortrinsvist af det folat- og cobalaminafhængige enzym methioninsyntase. Hcy akkumuleres og udskilles i blodet, når disse reaktioner er svækkede.^{2,4}

Stærkt forhøjede koncentrationer af Hcy findes hos patienter med **homocystinuri**, som er en sjælden defekt i de enzymer, der er involveret i Hcy-metabolisme. Patienter med homocystinuri udviser mental retardation, tidlig åreforkalkning og arteriel og venøs tromboembolisme.^{1,5} Hcy-reducerende behandling forbedrer prognosen for denne sygdom.⁵ Der er ligeledes fundet andre mindre alvorlige defekter, der fører til et moderat forhøjet Hcy-niveau.^{5,7,8}

Forholdet mellem Hcy-koncentrationerne og **kardiovaskulære sygdomme (CVD)** har været behandlet i epidemiologiske undersøgelser. I en metaanalyse af 27 af disse undersøgelser omfattende over 4.000 patienter blev det anslået, at en stigning i Hcy på 5 µmol/L var forbundet med et ulige forhold på 1,6 for mænd og 1,8 for kvinder for kardiovaskulære sygdomme eller det samme forhold, der var forbundet med en stigning i kolesterol på 0,5 mmol/L (20 mg/dL). Periferes arteriesygdomme viste ligeledes en kraftig associering.⁹

Visse patientgrupper med anæmi og/eller asteni har ligeledes forhøjede niveauer af plasma- eller serum-Hcy.^{10,11}

Patienter med kroniske nyresygdomme oplever en øget sygelighed og dødelighed på grund af arterio-sklerotisk CVD. Forhøjede koncentrationer af Hcy er hyppigt forekommende i blodet hos disse patienter. Selv om disse patienter kan mangle nogle af de vitaminer, der indgår i Hcy-metabolisme, skyldes det forhøjede Hcy-niveau fortrinsvist, at nyrerne ikke i tilstrækkelig grad kan fjerne Hcy fra blodet.^{12,13}

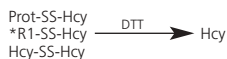
Lægemidler såsom methotrexat, carbamazepin, phenytoin, dinitrogenoxid og penicillamin påvirker Hcy-metabolismen og kan medføre et forhøjet homocysteiniveau.^{14,15}

Analyseprincip

Axis® Homocysteine EIA er en enzymimmunanalyse til måling af Hcy i blod.¹⁶ Proteinbundne former af Hcy reduceres til fri Hcy, der derefter konverteres enzymatisk til S-adenosyl-L-homocystein (SAH) gennem en særskilt procedure for immunanalysen.¹⁷ Enzymet er specifikt for L-formen af homocystein, der er den eneste form, der findes i blodet.

Reduktion

Hcy, blandet defekt og proteinbundne former af Hcy i prøven reduceres til fri Hcy ved hjælp af dithiothreitol (DTT).



*R1 er enhver form for thiolrest.

Enzymatisk konvertering

Hcy i prøven konverteres til S-adenosyl-L-homocystein gennem SAH-hydrolase og overskydende adenosin (Ad).



Følgende fastfase-enzymimmunanalyse er baseret på en konkurrence imellem det SAH, der findes i prøven, og det immobiliserede SAH, der er bundet til væggene af mikrotiter brøndene, om bindesteder på et monoklonalt anti-SAH-antistof. Når det ubundne anti-SAH-antistof er fjernet, tilføjes et andet kanin-anti-muse-antistof mærket med enzymets peberrodsperoxidase (HRP). Peroxidaseaktiviteten måles spektrofotometrisk efter tilføjelse af substrat, og absorbansen bindes omvendt til koncentrationen af Hcy i prøven.

Advarsler og forholdsregler

- [VD]** Kun til *in vitro*-diagnostisk brug.
- Reagens D indeholder 0,15 % mertiolat (≤ 0,074 % kviksølv) og er klassificeret som "Skadelig". Hænder og bortskaft reagenserne korrekt (se i afsnittet "Oplysninger om produktsikkerhed").
- I visse reagenser anvendes 0,01 % mertiolat som konserveringsmiddel. Hvert kit indeholder mindre end 0,028 % kviksølv. Hænder og bortskaft reagenserne korrekt.
- Reagens F indeholder museantistoffer, og reagens G indeholder kaninantistoffer.
- Reagens S indeholder 0,8 M svovlsyre og er klassificeret som "lokalt irriterende". Hænder og bortskaft reagenserne korrekt (se i afsnittet "Oplysninger om produktsikkerhed").
- Kalibratører, kontroller, reagens A og reagens E indeholder mindre end 0,10 % natriumazid som konserveringsmiddel. Natriumazid kan reagere med bly- og kobberør og danne højskadelige metalazider. Ved bortskaftelse skal der derfor efterlyses grundigt med vand for at forebygge dannelsen af azid.
- Kontroller indeholder sera fra humane blodprøver. Kildematerialerne er blevet testet negative for Hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg), HIV-1-antigen (HIVAg), HCV-antistoffer, HIV-1/2-, Antistoffer, HTLV-1/2-antistoffer og Hepatitis B-kerneantistoffer (HBC). Blodderivater bør imidlertid håndteres i overensstemmelse med de procedurer, der anbefales til håndtering af smittefarlige stoffer. Der henvises ligeledes til publikationsnummer (CDC) 93-8395¹⁸ fra det amerikanske sundhedsministerium (HHS) eller lokale/nationale retningslinjer for laboratoriesikkerhed.
- Reagenser med forskellige lotnumre må ikke blandes.
- Kittet må ikke anvendes efter udløbsdatoen på emballagen.

Kitkomponenter

[REF] FHCY100 Axis® Homocysteine EIA Kit, 96 brønde.

Kitkomponenter	Opløsning	Farve kode	Komponentbeskrivelse	Indhold
REAG A	Analysebuffer	Brun	Fosfatbuffer, natriumazid	54 mL
REAG B	Adenosin/DTT	Hvid	Adenosin/dithiothreitol, citronsyre	3,5 mL
REAG C	SAH-hydrolase	Hvid	S-adenosyl-L-homocystein-hydrolase fra okser, trisbuffer, glycerol, methylparaben	3,5 mL
REAG D	Enzymhæmmer	Orange	Mertiolat, fosfatbuffer	55 mL
REAG E	Adenosin-deaminase	Rød	Adenosin-deaminase, fosfatbuffer, natriumazid, BSA, fenolrødt farvestof	55 mL
REAG F	a-SAH-antistof	Grøn	Monoklonal muse-anti-S-adenosyl-L-homocystein-antistof, BSA, mertiolat	25 mL
REAG G	Enzymkonjugat	Blå	Kanin-anti-muse-antistof, enzymkonjugat, BSA, peberrodsperoxidase, blåt farvestof	15 mL
REAG H	Substrat-opløsning	Violet	N-metyl-2-pyrrolidon, propylen glykol	15 mL
REAG S	Stopopløsning	Gul	0,8 M svovlsyre	20 mL
BUF WASH	Vaskebuffer	Sort	Fosfatbuffer, mertiolat, Tween 20, BSA	60 mL
CAL 1 - CAL 6	Kalibratører	Hvid	S-adenosyl-L-homocystein (2, 4, 8, 15, 30, 50 µmol/L) i buffer med konserveringsmiddel	6 x 1,5 mL
MICROTITRE STRIPS	Mikrotiter-strips	-	Coated med S-adenosyl-L-homocystein	12 x 8 brønde

[BUF WASH] leveres i koncentreret form og skal fortyndes (1+9) med rensset vand før brug. Alle øvrige komponenter er klar til brug.

[REF] FHCY200 Axis® Homocysteine EIA Kontrol Kit

Kitkomponenter	Hætte kode	Komponentbeskrivelse	Indhold
CONTROL L	L	7,0 µmol/L homocystein i fortyndede serumprøver fra humane kilder, fosfatbuffer og konserveringsmiddel	1,5 mL
CONTROL M	M	12,5 µmol/L homocystein i fortyndede serumprøver fra humane kilder, fosfatbuffer og konserveringsmiddel	1,5 mL
CONTROL H	H	25,0 µmol/L homocystein i fortyndede serumprøver fra humane kilder, fosfatbuffer og konserveringsmiddel	1,5 mL

Alle kontroller er klar til brug.

[REF] FHCY050 Axis® Homocysteine EIA-vaskebuffer

Kitkomponenter	Komponentbeskrivelse	Indhold
BUF WASH	Fosfatbuffer, mertiolat, Tween 20, BSA	1000 mL

[BUF WASH] leveres i koncentreret form og skal fortyndes (1+9) med rensset vand før brug.

Nødvendige materialer (medfølger ikke):

- Homocysteinkontroller (afsnittet "Kvalitetskontroller" indeholder yderligere oplysninger)
- Plastglas eller glasrør til forbehandling af prøver
- Pipetter/multipipetter til 25 µL, 100 µL, 200 µL og 500 µL eller 8-kanals multipipetter til 100 µL og 200 µL
- Målekolbe flaske til 50 mL og 600 mL
- Inkubator, 37° C
- Aflæser (450 nm) til mikrotiter plader og eventuelt en automatisk pladevasker

Klargøring og opbevaring af kitkomponenter

- Komponenterne skal opbevares koldt (2-8° C). Opbevar alle flasker i lodret stilling og med tæt-luttende hætter. Komponenterne er stabile indtil udløbsdatoen, hvis de opbevares og behandles i overensstemmelse med anvisningerne. Efter åbning er komponenterne i Axis® Homocysteine EIA kittet stabile i 12 uger, hvis de opbevares ved 2-8 °C.
- Opløsningen til forbehandling af prøverne fremstilles ved at blande reagens A, B og C (se i afsnittet "Fremgangsmåde"). Opløsningen er stabil i 1 time og skal fremstilles på ny før hver analyse.
- Vaskebufferen skal fortyndes (1+9) med rensset vand før brug. Den klargjorte vaskebuffer er stabil i 4 uger, hvis den opbevares ved stuetemperatur (18-25° C).
- Reagens D og H opbevares i mørke flasker, så de ikke udsættes for sollys.
- Det er vigtigt at opbevare mikrotiter strips et koldt og tørt sted, dvs. i den tætsluttende pose med tørrekapler. Komponenterne skal tempereres i mindst to timer før at opnå stuetemperatur (18-25° C). Strips skal forblive i posen mens de opnår stuetemperatur.
- Brug kun det nødvendige antal mikrotiter strips i rammen under analysen. Ubrugte strips skal opbevares i den tætsluttende pose med tørrekapler.
- Kittet må ikke udsættes for temperaturer på over 37° C, da dette kan denaturere enzymerne.

Prøveudtagning og klargøring

Der skal anvendes EDTA-plasma eller serum til Axis® Homocysteine EIA-analysen.

Eftersom syntesen af Hcy fortsætter i erythrocytterne efter prøveudtagningen, er det yderst vigtigt at klargøre prøverne på følgende måde:

- Serumprøverne må ikke koagulere i mere end 30 minutter før centrifugering og separering af serum. Serumprøverne skal opbevares på is indtil separering.
- EDTA-plasmaer skal centrifugeres eller opbevares på is straks efter udtagning. EDTA-plasma-prøver kan opbevares på is i op til 6 timer inden separering ved centrifugering.

Føjeindtagelse kan påvirke værdierne for det cirkulerende homocystein. Proteinholdige måltider resulterer i højere homocystein værdier og derfor skal sene proteinholdige måltider, dagen før prøveudtagning, undgås.^{19,20} Det er vigtigt at fastlægge og anvende standardiserede prøveudtagningsmetoder for at modvirke effekten af de faktorer, der er omtalt ovenfor. Optøede prøver skal omrystes grundigt inden brug.

Plasma- eller serumprøver kan opbevares i 12 uger ved 2-8° C samt i 3 uger ved stuetemperatur (18-25° C), og prøverne har vist sig at være stabile i mindst 8 måneder, hvis de opbevares i frosset tilstand ved -20° C.

Begrænsninger

- Hvis der anvendes automatisk pipetteringsudstyr, kan det være nødvendigt at vaske slangerne grundigt efter brug af den blå opløsning Reagens G - helst med fortyndet syre efterfulgt af vand. Eventuelle opløsningsrester i slangerne påvirker det efterfølgende analysetrin, dvs. tilsættelse af Reagens H.
- Vaskeproceduren er vigtig for at opnå en nøjagtig måling. Ved manuel vask skal der bruges 4 gange 350 µL i stedet for 3 gange 400 µL. Efter vask skal brøndene tømmes på papirservietter.
- Kittet må ikke udsættes for temperaturer på over 37°C, da dette kan denaturere enzymerne.
- Prøver fra patienter, som er i behandling med S-adenosyl-methionin, kan udvise en falsk forhøjet homocysteinkoncentration.
- Prøver fra patienter, som har indtaget præparater af muse-monoklonale antistoffer i forbindelse med diagnosticering eller behandling, kan indeholde humane anti-muse-antistoffer (HAMA). HAMA, der findes i serum- eller plasmaprøver, kan påvirke immunoanalyser, hvor der anvendes muse-monoklonale antistoffer. Disse prøver må ikke analyseres sammen med Axis® Homocysteine EIA-analysen.
- Prøver fra patienter, som er i behandling med methotrexat, carbamazepin, phenytoin, dinitrogenoxid, antikonvulsanter eller 6-aza-uridinacitetat, kan udvise en forhøjet homocysteinkoncentration som følge af påvirkning af Hcy-metaboliseringen.

Fremgangsmåde

Sørg for, at alle opløsninger og mikrotiter strips har opnået stuetemperatur før brug. Det anbefales at opbevare kittet ved stuetemperatur natten over. Det anbefales at lave dobbeltbestemmelse på kalibratoren parvis og at udarbejde en ny kalibreringskurve hver gang for at imødekomme eventuelle variationer mellem de coatede mikrotiter plader.

Fremgangsmåde ved forbehandling af prøver

- Opløsningen til forbehandling af prøverne må ikke være mere end en time gammel, når analysen påbegyndes. Der skal bruges følgende mængde til 10 prøver (dødvolumen ikke beregnet):
4,5 mL **REAG A**
0,25 mL **REAG B**
0,25 mL **REAG C**
Bland.
- Fortynd kalibratorer og prøver/kontroller i plastglas eller glasrør på følgende måde:
25 µL kalibrator/prøve/kontrol
+ 500 µL af opløsningen til forbehandling af prøverne
Bland grundigt.
Inkuber i 30 minutter ved 37°C (sæt låg på, eller tildæk glassene med parafilm under inkubationen).

Bemærk! Fortsæt med trin 3, før prøverne er afkølet

- Tillsæt 500 µL **REAG D**
Bland grundigt.
Inkuber i 15 minutter ved 18–25°C.
- Tillsæt 500 µL **REAG E**
Bland grundigt.
Inkuber i 5 minutter ved 18–25°C.

Fremgangsmåde med mikrotiter plader

- Sug 25 µL fortyndet kalibrator/prøve/kontrol fra trin 4 op i en pipette, og kom indholdet i brøndene på de SAH-belagte mikrotiter plader.
- Kom 200 µL **REAG F** i hver brønd.
Inkuber i 30 minutter ved 18–25°C.
Brug det medfølgende låg under samtlige inkubationer.
- Vask med fortyndet vaskebuffer (**BUFWASH**) + renset vand.
Brug 3 x 400 µL. Ved manuel vask skal der bruges 4 gange 350 µL i stedet for 3 gange 400 µL.
Efter vask skal brøndene tømmes på papirservietter.
- Kom 100 µL **REAG G** i hver brønd.
Inkuber i 20 minutter ved 18–25°C.
- Vask med fortyndet vaskebuffer (**BUFWASH**) + renset vand.
Brug 3 x 400 µL. Ved manuel vask skal der bruges 4 gange 350 µL i stedet for 3 gange 400 µL.
Efter vask skal brøndene tømmes på papirservietter.
- Kom 100 µL **REAG H** i hver brønd.
Inkuber i 10 minutter ved 18–25°C.
- Kom 100 µL **REAG S** i hver brønd.
- Ryst, og aflæs resultatet ved 450 nm inden for 15 minutter (det anbefales at bruge en automatisk pladeryster for at sikre en grundig blanding).

Fortolkning af resultater

Resultaterne skal fortolkes under hensyntagen til alle andre testresultater og patientens kliniske tilstand.
Det anbefales at bruge en logistisk kurve med fire parametre til klargøring af kalibreringskurven og beregning af ukendte prøver.

Kvalitetskontrol

Det anbefales, at hvert laboratorium anvender en homocysteinkontrol med en kendt værdi. Axis-Shield leverer et sæt med lave, medium og høje kontroller. (**REF** FHCY200). Kontrollerne indeholder L-homocystein i behandlet humant serum i følgende koncentrationer:

Kontrol	Middel Hcy-værdi (µmol/L)	Hcy-område (µmol/L)
CONTROL L	7,0	5,6 - 8,4
CONTROL M	12,5	10,0 - 15,0
CONTROL H	25,0	20,0 - 30,0

Referenceområde

Referenceområdet skal fastlægges af hvert laboratorium, så det passer til de forskellige karakteristika hos den gruppe, der undersøges. Følgende data kan anvendes som referencepunkt, indtil hvert laboratorium har analyseret et tilstrækkeligt antal prøver med henblik på at fastlægge sine egne referenceområder.

Hcy-koncentrationen i plasma og serum fra raske personer varierer med alder, køn, geografisk område og genetiske faktorer. I den videnskabelige litteratur findes referenceværdierne for voksne mænd og kvinder på 5–15 µmol/L. Heraf fremgår det, at mænd har højere værdier end kvinder, og at postmenopausale kvinder har højere homocystein-værdier end præmenopausale kvinder.^{21,22,23} Hcy-værdierne stiger normalt med alderen, og ældre mennesker (> 60 år) ligger derfor i et referenceområde på 5–20 µmol/L.²⁴ I lande, hvor der gives tilskud af folinsyre, kan der observeres reducerede Hcy-værdier.^{25,26}

Prøver fra 382 mænd og kvinder (100 skandinaver, 54 mænd mellem 30 og 60 år, 46 kvinder mellem 29 og 70 år, 185 latinamerikanere, hovedsagelig mænd mellem 20 og 65 år, 97 amerikanere, 54 mænd mellem 16 og 74 år, 43 kvinder mellem 15 og 79 år), tilsyneladende raske, uden information om aktuelt medicinforbrug, uden sygdomme eller kendte risikofaktorer for forhøjet homocystein, analyseres med Axis® Homocysteine EIA. Middelværdien for homocysteinkoncentrationen blandt skandinaver var 8,4 µmol/L, blandt latinamerikanere 8,9 µmol/L og blandt amerikanere 9,3 µmol/L. Referenceintervallet for homocystein fastlægges med 95 % konfidensinterval til 5–15 µmol/L for den skandinaviske population, 3,6–15,0 µmol/L for den amerikanske population og 2,9–16,0 µmol/L for den latinamerikanske population.

Måleområde

Kalibreringsområdet ligger fra 2 til 50 µmol/L.

Præcision

Analysens præcision

Axis® Homocysteine EIA-analysens præcision blev vurderet i henhold til protokol EP5-T2 fra den amerikanske komité for kliniske laboratoriestandarder (NCCLS). Kontroller med tre forskellige niveauer blev analyseret i 20 dage med 4 gentagelser pr. analyse af hvert niveau. De opnåede præcisionsdata fremgår af tabel 1.

Tabel 1: Præcision

Prøver	Gennemsnit Hcy µmol/L	Intraanalyse-præcision	Samlet præcision
Kontrol, lav	6,1	8 %	10 %
Kontrol, medium	10,5	7 %	9 %
Kontrol høj	20,6	8 %	10 %

Detektionsgrænse

Kvantificeringsgrænsen (CV < 20 %) blev fastsat til 1,0 µmol/L.

Linearitet

Hvis homocysteinkoncentrationen i en prøve overstiger det område, der er fastsat i kalibreringskurven, skal prøven fortyndes med reagens A og analyseres igen.

Lineariteten blev vurderet ved at fortynde fire patientprøver med høje koncentrationer og varierende mængder reagens A som fortyndingsmiddel.

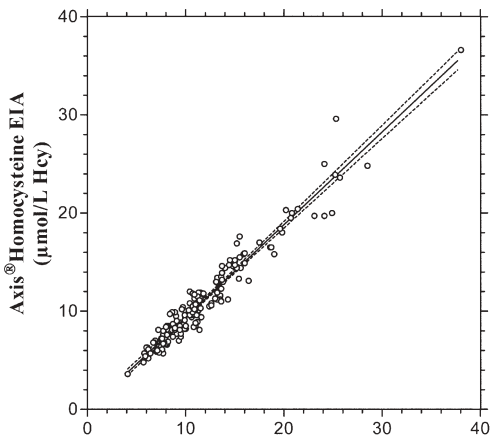
Den lineære regressionsanalyse gav følgende resultat:

Hældningskoefficient: 0,98
Skæringspunkt: -0,4 µmol/L
Korrelationskoefficient r²: 0,99

Metodesammenligning

Axis® Homocysteine EIA blev sammenlignet med University of Bergen HPLC-metode.²⁷ En sammenligning af 164 patientprøver med homocysteinkoncentrationer på mellem 3 og 37 µmol/L resulterede i den lineære regression, der er vist i Figur 1.

Axis® Homocysteine EIA - University of Bergen HPLC



University of Bergen (µmol/L Hcy)

Hældningskoefficient: 0.94
Skæringspunkt: - 0.09 µmol/L
Korrelationskoefficient (r²): 0.94

Figur 1: Metodesammenligning

Interferens

Bilirubin, hæmoglobin, lipider, erythrocytter, protein og natriumfluorid blev tilsat plasmaprøver og testet for interferens ved hjælp af Axis® Homocysteine EIA. Analysen viste mindre end 10 % interferens ved tilstedeværelsen af: bilirubin (0,5 g/L), hæmoglobin (10 g/L), triglycerider (10 g/L), erythrocytter (5,0 % v/v), protein (80 g/L) og Na-fluorid (10 g/L).

Krydsreaktivitet

Krydsreaktiviteten blev testet for forbindelser, der kan gribe forstyrrende ind i Axis® Homocysteine EIA-analysen. Analysen viste 16 % krydsreaktivitet ved tilstedeværelsen af S-adenosyl-L-methionin (0,5 mmol/L) og mindre end 1 % krydsreaktivitet ved tilstedeværelsen af: adenosin (5,0 mmol/L), cystathionin (0,5 mmol/L), L-cystein (100 mmol/L), glutathion (100 mmol/L) og thiolacton (0,5 mmol/L).

Oplysninger om produktsikkerhed

REAG D

- R-20/21/22 Skadelig ved inhalation, hudkontakt og indtagelse.
- R-33 Fare for kumulative effekter.
- S-24 Undgå hudkontakt.
- S-28 Skyl straks huden grundigt med vand i tilfælde af hudkontakt.
- S-36/37/39 Anvend passende beskyttelsesbeklædning, handsker og øjen-/ansigtsværn.

REAG S

- R-36/38 Irriterende for øjne og hud.
- S-25 Undgå kontakt med øjnene.
- S-26 Skyl straks øjnene grundigt med vand, og søg læge i ulykkestilfælde.
- S-37/39 Anvend passende handsker og øjen-/ansigtsværn.

Referencer

1. Malinow, MR. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: A mini-review. *Clin Chem* 1995;41:173-176.
2. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995;41:340-342.
3. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *The Lancet* 1995;346:1395-1398.
4. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990;1:228-237.
5. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorder of transsulfuration. In: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, et al. eds. *The metabolic basis of inherited disease* New York: McGraw-Hill; 1995:1297-1327.
6. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155.
7. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, McWilliams J, Henner WD, Taylor LM Jr, Press RD. Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease. *Circulation* 1996;94:3074-3078.
8. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, Gaziano JM, Buring J. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1812-1814.
9. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
10. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Diagnosis of cobalamin deficiency I: Usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:90-98
11. Stabler SP, Lindenbaum J, Allen RH. The Use of homocysteine and other metabolites in the specific diagnosis of vitamin B-12 deficiency. *J Nutr* 1996;126: 12665-12725.
12. Guttormsen AB, Svarstad E, Ueland PM, Refsum H. Elimination of homocysteine from plasma in subjects with end-stage renal failure. *Irish J Med Sci* 1995;164 (Suppl. 15):8-9
13. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20.
14. Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism. *Review. Drugs* 2002;62 (4):605-616.
15. Refsum H, Ueland PM. Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism. *Review. Trends Pharmacol Sci* 1990;11:411-416
16. Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK. An enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998;44:311-316.
17. Sundrehagen E. Axis Biochemicals ASA. Enzymatic assay for homocysteine and a kit therefor. EP 623174/US5631127.
18. US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. HHS Publication No. (CDC) 93-8395. Washington, DC: US Government Printing Office, May 1999 (4th edition).
19. Ubbink JB, Vermaak Hayward WJ, van der Merwe A, Becker PJ. The effect of blood sample aging and food consumption on plasma total homocysteine levels. *Clinica Chimica Acta* 1992;207:119-128.
20. Guttormsen AB, Schneede J, Fiskerstrand T, Ueland PM, Refsum H. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothioli compounds are related to food intake in healthy human subjects. *J Nutr* 1994;124:1934-1941.
21. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow R, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779.
22. Nehler MR, Taylor LM Jr, Porter JM. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: A review. *Cardiovasc Pathol* 1997;6:1-9.
23. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, Selhub J, Davignon J, Genest J Jr. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:587-593.
24. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, Frost C, Sherliker P, Refsum H, Ueland PM, Khaw K- T. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population. *Clin Chem* 1998;44:102-107.
25. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-1454.
26. Lawrence JM, Pettitt DB, Watkins M, Umekubo MA. Trends in serum folate after food fortification. *Lancet* 1999;354:915-916.
27. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM, Homocysteine and other thiols in plasma and urine: Automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993;39:263-271.