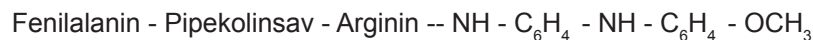


PROTROMBIN IDŐ/ (PT/INR)

Az i-STAT® PT/INR teszt az orális antikoaguláns (Coumadin vagy warfarin) terápia monitorozására használt protrombin idő teljes vérben történő meghatározását szolgálja. A teszt a koagulációs kaszkád külső útjának teljes aktiválásához szükséges időt határozza meg, amikor a folyamat elindítása (aktiválása) tromboplasztinnal történt.

A protrombin idő tesztje során a koaguláció a minta szöveti tromboplasztinnal történő összekeverésével indul el. A hagyományos protrombin idő tesztekben a teljes aktiválást az jelzi, ha az aktív trombin átalakítja a fibrinogént fibrinné, és mechanikus vagy optikai úton kiterjedt vagy lokalizált vérrögöket érzékelnek. Az i-STAT PT/INR teszt hasonló, kivéve, hogy a végpontot a fibrinogéntől eltérő trombin szubsztrát átalakulása jelzi. Ezen átalakulás kimutatására elektrokémiai érzékelőt használnak.

A hozzáadott trombin szubsztrát H-D-fenilalanil-pipekolil-arginin-p-amino-p-metoxi-difenil-amin, amelynek szerkezete a következő:



A trombin az argininmaradék karboxi-terminálisán hasítja az amidkötést (két kötőjellel jelölve), mert a kötés szerkezetileg emlékeztet a trombinnal hasított amidkötésre a fibrinogénben. A trombin-szubsztrát reakció terméke az elektrokémiaileg inert fenilalanil-pipekolil-arginin tripeptid és egy elektroaktív vegyület: $\text{NH}_3^+ - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3$. Az elektroaktív vegyület képződését amperometrikusan detektáljuk, és a detektálás idejét mérjük.

A PT/INR teszt eredménye nemzetközi normalizált arányként (INR, International Normalized Ratio), és opcionálisan másodpercben (seconds) kerül megadásra. Az INR az eredmény megadásának ajánlott módszere orális antikoaguláns terápia monitorozása esetén.¹ Az átlagos normál i-STAT protrombin idő (sec) és az ISI meghatározása a WHO ajánlásainak megfelelően egy CAP által akkreditált létesítményben történik. Az INR eredmények kiszámítása a következő egyenlettel történik:

$$\text{INR} = \frac{\left[\text{Beteg i-STAT protrombin idő (sec)} \right]^{ISI}}{\left[\text{Átlagos normál i-STAT protrombin idő (sec)} \right]}$$

Az opcionálisan megjelenített másodperc (seconds) értékek a hagyományos plazma PT időket tükrözik. A megadott idő a PT/INR eredményből és az alábbi egyenletből származik 1,05-os ISI értéket és 12,0 seconds tipikus átlagos plazma PT időt alkalmaz.

$$\text{INR} = \frac{\left[\text{Beteg plazma protrombin idő (sec)} \right]^{ISI}}{\left[\text{Átlagos normál plazma protrombin idő (sec)} \right]}$$

Ha úgy tűnik, hogy az eredmények nem egyeztethetők össze a klinikai értékeléssel, a beteg mintáját újra le kell venni és meg kell vizsgálni egy másik kazetta használatával.

Rendeltetésszerű használat

Az i-STAT PT, egy protrombin idő teszt az orális antikoagulációs terápiában (mint például Coumadin vagy warfarin) részesülő betegek monitorozására használható.

Tartalom

Mindegyik i-STAT PT/INR kazetta tartalmaz egy mintavételi kamrát, a koagulációs végpont detektálására szolgáló érzékelőket és a koaguláció elindításához és lehetővé tételéhez szükséges száraz reagenseket. Az inert mátrixkomponensek és reagensek bevonatként vannak jelen az érzékelőcsatorna egy részén és a következő reaktív összetevőket tartalmazzák:

Reaktív összetevő	Biológiai forrás	Minimális mennyiség
Rekombináns szöveti tromboplasztin	Humán	0,18 mg
Heparináz I	<i>Flavobacterium heparinum</i>	0,018 IU
Trombin szubsztrát	Nem értelmezhető	0,4 µg

Metrológiai nyomonkövethetőség

A protrombin időre (PT/INR) vonatkozó i-STAT System teszt a nemzetközi normalizált arányt (dimenzió nélküli szám) méri, a koagulációs kaszkád tromboplasztin általi teljes aktiválásához szükséges relatív időintervallumot kifejezve, kapilláris vagy vénás teljes vérben az orális antikoaguláns terápia (Coumadin vagy warfarin) *in vitro* monitorozásához. Az i-STAT kontrollokhoz rendelt PT/INR értékek az World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet; WHO) nemzetközi referenciamérési eljárásaira és a WHO által ajánlott nemzetközi referenciakészítési eljárásra vezethetők vissza.² Az i-STAT System kontrolljait csak az i-STAT Systemmel történő használatra validálták, és a hozzárendelt értékek nem feltétlenül válthatók át más módszerekkel való alkalmazásra. A metrológiai nyomonkövethetőségre vonatkozó további információk az Abbott Point of Care Inc.-től szerezhetők be.

Várható értékek

<u>Teszt/rövidítés</u>	<u>Mértékegységek</u>	<u>Ellenőrzött klinikai tartomány</u>
Protrombin idő/ (PT/INR)	INR	0,9 - 6,0*

*A 6,0 feletti INR értékekhez nem határozták meg az i-STAT PT/INR mérés teljesítményjellemzőit.

Teljesítményjellemzők

Az alábbiakban összefoglalt tipikus teljesítményadatokat az i-STAT System és a vele összehasonlítható módszerek alkalmazásában képzett egészségügyi szakemberek gyűjtötték össze az egészségügyi intézményekben.

Pontatlanság

Kezdeti vizsgálatokat végeztek a vénás és kapilláris teljes vérminták pontatlansági adatainak gyűjtése érdekében. A vénás teljes vérmintákra vonatkozó pontatlansági adatokat két példányban gyűjtötték két klinikai helyszínen. A kapilláris teljes vérmintákra vonatkozó pontatlansági adatokat két példányban gyűjtötték egy klinikai helyszínen egyetlen kapilláriscsík alkalmazásával. Az alábbi táblázat összegzi ezeket az adatokat.

Statisztika	1. helyszín (vénás)	2. helyszín (vénás)	3. helyszín (kapilláris)
n	181	102	33
Átlag (INR)	2,6	2,4	2,5
%CV	4,7%	4,0%	4,6%

Az alábbi, liofilizált plazma kontrollanyagra vonatkozó pontatlansági adatokat az Abbott Point of Care létesítményében végzett és egyéb klinikai vizsgálatok során gyűjtötték össze. Az SD és a %CV az aktuális teljesítményre jellemző. Az alkalmazandó plazma kontrollok átlagadataihoz hivatkozásként az aktuális értékek hozzárendelési lapjait kell használni.

Plazma kontroll	Átlag	SD	%CV
1. szint	1,1 (INR)	0,05	4,5%
2. szint	2,5 (INR)	0,17	6,9%

Referenciaintervallum

Egy vizsgálatban a PT/INR referenciaintervallumának meghatározásához egészséges önkéntesektől vénás mintákat gyűjtöttek műanyag csövekben, és a teljes vért egy tételyi kazettával analizálták az i-STAT Systemen. A kapilláris mintákat ugyanazoktól az önkéntesektől nyerték Softclick Pro (3-as beállítás) alkalmazásával és azonos kazettatételen elemezték. Az INR-re vonatkozó referenciaintervallumokat vénás és kapilláris mintákban a C28-A2 számú CLSI irányelv szerint határozták meg.³ Az adatokat a következő táblázat foglalja össze.

Statisztika	Vénás teljes vér	Kapilláris teljes vér
n	120	119
Átlag (INR)	1,0	1,0
SD	0,1	0,1
Referenciartomány (INR)	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2

A PT / INR eredményeket befolyásoló számos változó miatt minden laboratóriumnak meg kell határoznia a saját referenciaintervallumát.

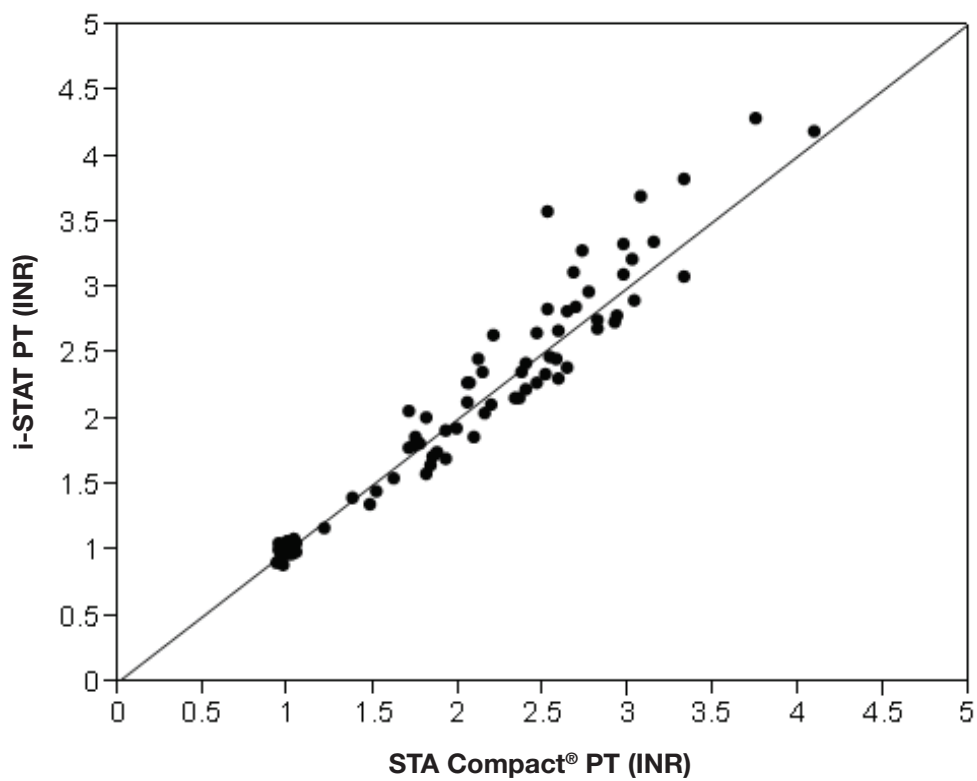
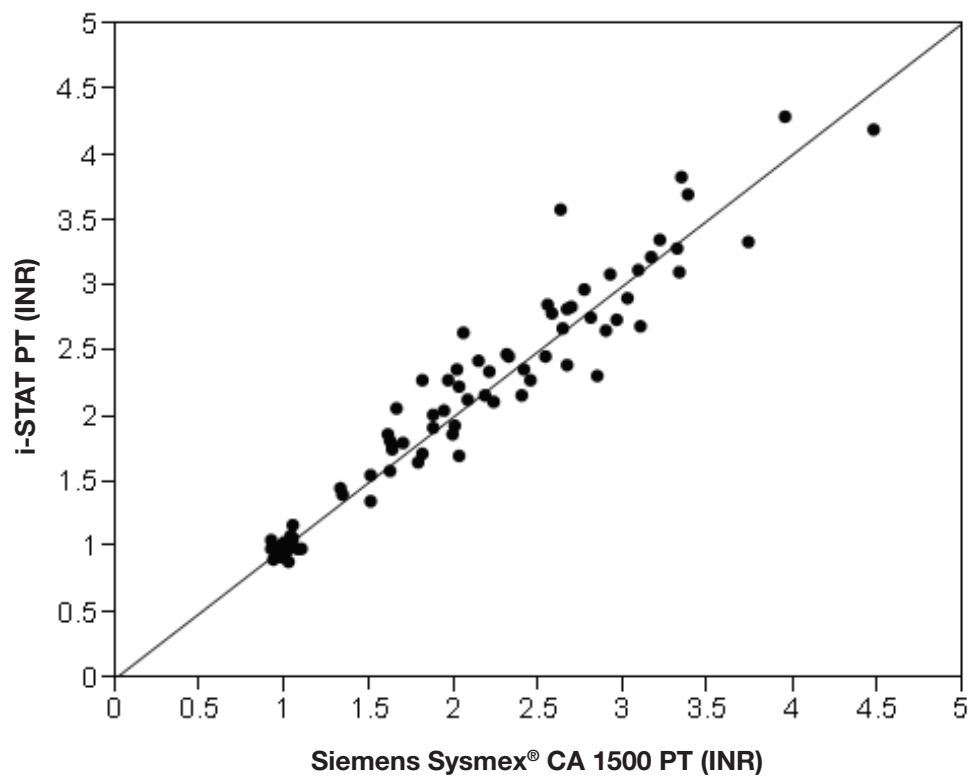
A módszerek összehasonlítása

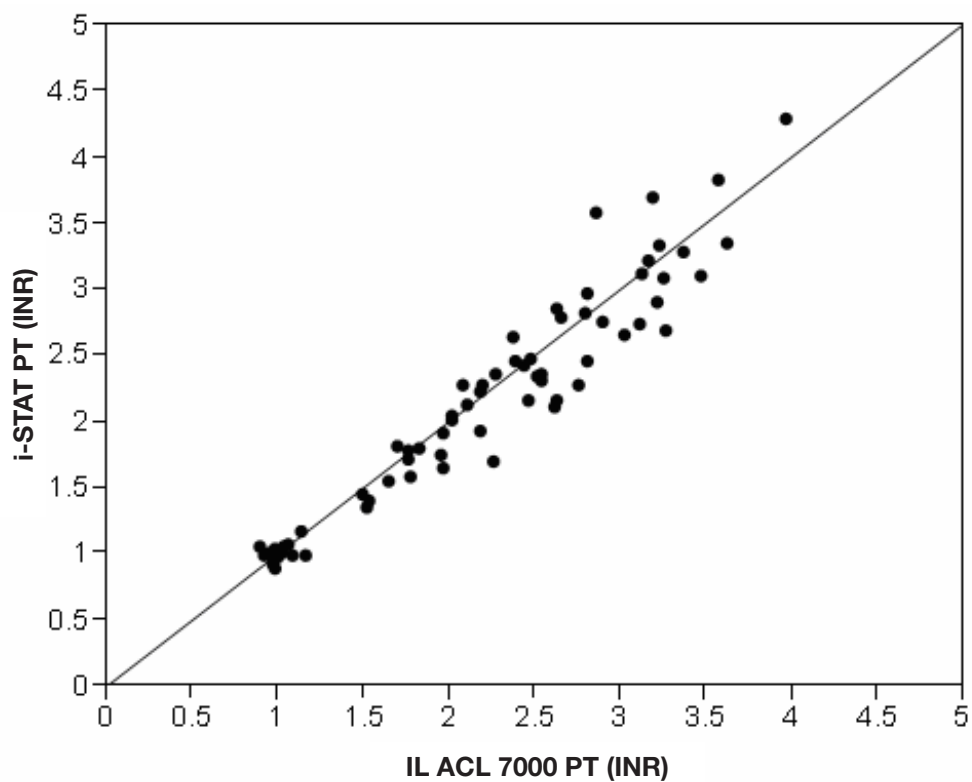
A módszereket összehasonlító adatok gyűjtése a Hemostatis Reference Laboratory-ban (Hamilton, Ontario, Kanada) történt. Rutin orális antikoagulációs terápiában részesülő járóbetegektől vénás mintákat vettek műanyag csövekben, és két példányban elemezték azokat több kazettatétellel alkalmazásával az i-STAT Systemen; a citrát antikoagulánst tartalmazó csövekből származó plazmát két példányban analizálták az összehasonlításra használt műszereken a Dade® Innovin®, STA Neoplastine® CI Plus és HemosIL® RecombiPlasTin 2G® reagens alkalmazásával.

Deming regressziós analízist⁴ végeztek mindegyik minta első példányán. A módszereket összehasonlító alábbi táblázatban n a minták száma az adathalmazban, $Sy.x$ a becslés standard hibája és r a korrelációs együttható.

A módszerek összehasonlítása helyszínenként különbözik a minta kezelésében, a használt reagens- és műszerrendszerekben, valamint egyéb helyszínspecifikus változókban jelentkező különbségek miatt. Korrelációs vizsgálatra van szükség az i-STAT PT/INR és más használt módszerek közötti különbségek meghatározására.

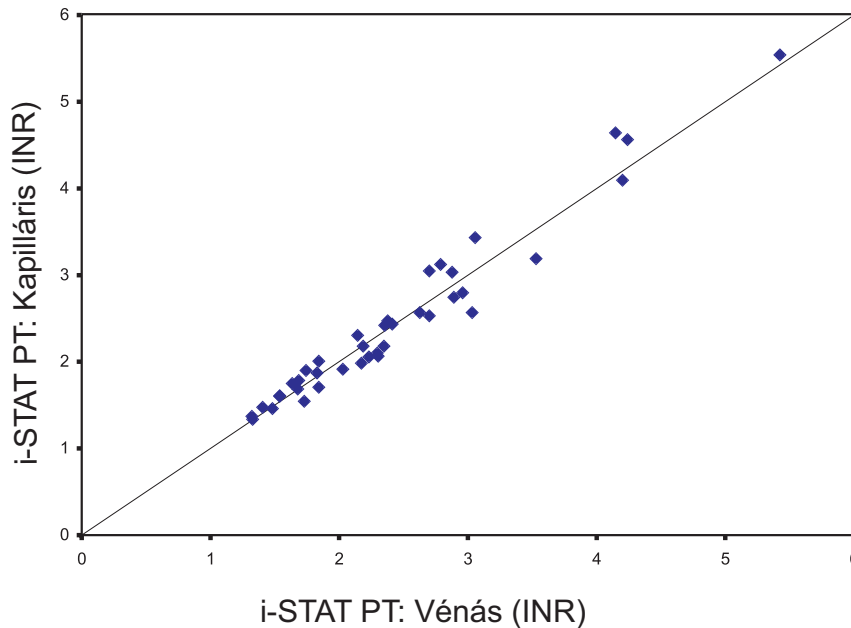
Statisztika	i-STAT összevetve a Siemens Sysmex® CA-1500 műszerrel és a Dade® Innovin® reagenssel	i-STAT összevetve az STA Compact® műszerrel és a Neoplastine® CI Plus reagenssel	i-STAT összevetve az IL ACL 7000 műszerrel és a HemosIL® RecombiPlasTin 2G® reagenssel
n	78	78	69
Átlag (INR)	2,1	2,1	2,2
Tartomány (INR)	0,9 - 4,5	0,9 - 4,1	0,9 - 4,0
Sx (INR)	0,843	0,772	0,840
Meredekség	0,981	1,074	0,972
Tengelymetszet (INR)	0,084	-0,100	0,003
r	0,963	0,964	0,962
Sy.x	0,233	0,229	0,233





Az alább bemutatott adatok egy klinikai helyszínről származnak és az i-STAT Systemen analizált kapilláris mintákból és vénás mintákból származó adatokat hasonlítják össze.

Statisztika	Kapilláris és vénás összehasonlítása
n	39
Átlag (INR)	2,4
Tartomány (INR)	1,3 – 5,4
Sx (INR)	0,960
Meredekség	1,049
Tengelymetszet (INR)	-0,098
Sy.x	0,128
r	0,978



Az eredményeket befolyásoló tényezők

- A vérvételi eszközökből származó, exogén módon hozzáadott heparin, citrát, oxalát vagy EDTA jelenléte zavarja a vizsgálati eredményeket.
- A nem megfelelő mintavételi technika is befolyásolhatja az eredményeket. (Lásd az alábbi Mintagyűjtés és előkészítés című részt.)
- Az üvegfecskendők vagy -csövek idő előtt aktiválhatják a koagulációt, ami gyorsabb alvadási időket és alacsonyabb INR értékeket eredményez. A vénás mintákat műanyag fecskendőkbe vagy csövekbe kell levenni.
- A PT/INR eredményeket befolyásolhatják a gyakran alkalmazott gyógyszerek.
- Az Abbott Point of Care nem karakterizálta az i-STAT PT/INR tesztet olyan betegeknél, akiknél lupusz antikoaguláns antitestek vannak jelen. Ha a lupusz antikoaguláns antitestek jelenléte ismert vagy gyanított, fontolja meg a protrombin idő laboratóriumi vizsgálatát olyan reagenssel, amelyről ismert, hogy nem érzékeny a lupusz antikoaguláns antitestekre, vagy alternatív laboratóriumi módszer alkalmazását.

Az i-STAT PT/INR teszt korlátai

- Vizsgálat során az analizátornak vízszintes, rezgésmentes felületen kell maradnia úgy, hogy a kijelzője felfelé nézzen. A vízszintes felülethez hozzá tartozik a hordozható konzolnak a letöltőben/újratöltőben történő futtatása.
- Az i-STAT PT/INR tesztet nem befolyásolják a 70 és 541 mg/dL közötti fibrinogénkoncentrációk. Az i-STAT PT/INR elektrogén teszt módszer nem a fizikai vérrögöt méri és nem függ attól, hogy a fibrinogén tényleges fizikai fibrin vérrögge alakul-e át. Így módon az i-STAT PT/INR teszt nem tükrözi a koagulációs időnek a fibrinogén kimerülésével (pl. konzumpciós koagulopátia), disszeminált intravaszkuláris koagulációval vagy defibrinációs szindrómával kapcsolatos megnövekedését.
- Az i-STAT PT/INR tesztet nem befolyásolja a legfeljebb 1,0 U/mL koncentrációjú nem frakcionált heparin.
- A 24 – 54%-os PCV-tartományba eső hematokrit-értékekről kimutatták, hogy nem befolyásolják az eredményeket.
- A Cubicin® (daptomicin injekcióhoz) készítménnyel kapcsolatban megfigyelték, hogy a protrombin idő (PT) koncentrációfüggő hamis meghosszabbodását és az INR emelkedését okozza az i-STAT PT/INR teszt alkalmazásakor. Ezzel az antibiotikummal kezelt betegeknél ajánlatos egy alternatív módszer alkalmazása a PT/INR értékeléséhez.
- Az i-STAT PT/INR teszt a protrombin idő (PT) hamis meghosszabbodását és az INR megemelkedését okozhatja a klórhexidin-glükonáttal szennyezett mintákban.
- Az i-STAT PT/INR nem az egyes faktorhiányok értékelésére szolgál.

Mintagyűjtés és előkészítés

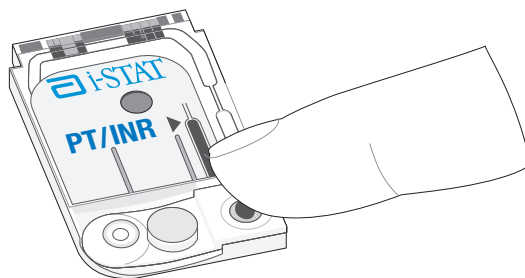
Vigyázat: Az i-STAT PT/INR kazettát 20 és 45 microliter (mikroliter) közötti térfogatú minta befogadására tervezték. Az ujjpunkcióból származó vagy a fecskendő hegyén kialakult egyetlen vércsepp rendszerint ezen a tartományon belül van. Ha nagyobb térfogatot cseppentenek a mintaüregbe, óatosan kell eljárni a kazetta lezárásánál, mivel a felesleges vér kifolyhat a kazettából.

Az i-STAT PT/INR teszt kapilláris vagy vénás minták alkalmazásával végezhető.

Bőrpunkciók

1. Távolítsa el a kazettát a fóliatasakból és helyezze sima felületre.
2. Készítse elő a lándzsaeszközt és tegye félre, amíg nincs rá szükség.
3. Tisztítsa meg és készítse elő a mintavételre kiválasztott ujját izopropanol 70%-os vizes oldatával (70% v/v).⁵ A mintavétel előtt várjon, amíg az ujj alaposan meg nem szárad. A ujj bőrpunkciós helyének fertőtlenítéskor az izopropanoltól eltérő anyagokat (pl. klórhexidin-glükonátot) tartalmazó tamponok vagy oldatok nem ajánlottak. A további információkat lásd fentebb „Az i-STAT PT/INR teszt korlátai” című részben.
4. Szúrja meg az ujjbegy alsó oldalát a lándzsaeszközzel.
5. Gyengéden szorítsa meg az ujját, amíg egy lógó vércsepp meg nem jelenik rajta, és végezze el a tesztet az első vérmintával. *Ne gyakoroljon erős, ismétlődő nyomást az ujra („fejés”), mivel ez a minta hemolízisét vagy szöveti folyadékokkal történő szennyeződését okozhatja.*
6. A vércseppet érintse a mintaüreg aljához. Amit a mintaüreggel érintkezik, a vér beszívódik a kazettába.
7. A mintát addig vigye fel, amíg el nem éri a kazettán szereplő töltöttségi jelet.
8. Hajtsa rá a mintát lezáró fedelet a mintaüregre.
9. Nyomja meg a zárófedél kerek végét, amíg a helyére nem pattan.

Megjegyzés: A mintának a kazettába történő bevitelének további egyszerűsítése érdekében a kazettát is lehet az ujjhoz érinteni a könnyebb használat érdekében. Mindenképpen győződjön meg arról, hogy a műszer lapos, rezgésmentes felületen marad a teszteléshez.



Vénapunkciók

- Jó véráramot eredményező mintavételi technikát kell használni.
- A vizsgálandó mintát **műanyag gyűjtőeszközbe** (műanyag fecskendőbe vagy műanyag vákuumcsőbe) kell levenni.
- A gyűjtőeszköz **nem tartalmazhat antikoagulánsokat**, mint például heparint, EDTA-t, oxalátot vagy citrátot.
- A gyűjtőeszköz **nem tartalmazhat vérrögaktivátorokat vagy szérumszeparátorokat**.
- A mintát azonnal ki kell adagolni a kazetta mintaüregébe. Egy csepp vért érintsen a mintaüreg aljához. Amit a mintaüreggel érintkezik, a vér beszívódik a kazettába.
- Ha második mérésre van szükség, friss mintát kell nyerni.

Megjegyzés: egyes szakemberek legalább 1,0 mL (vénás) minta levételét és megsemmisítését javasolják a koagulációs tesztelésre szánt minta begyűjtése előtt.⁶

Irodalom

1. Kirkwood TBL. Calibration of Reference Thromboplastins and Standardisation of the Prothrombin Time Ratio. Thrombosis Haemostasis, 49 (3) 238-244, 1983.
2. L. Poller, The Prothrombin Time (Synonymous with thromboplastin time or Quick test), World Health Organization, Geneva, WHO/LAB/98.3, 1998.
3. CLSI. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document C28-A2 (ISBN 1-56238-406-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2000.
4. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method Comparison Analysis," Clinical Chemistry 25:3, 432 (1979).
5. CLSI. Procedures and Devices for the Collection of Diagnostic Capillary Blood Specimens; Approved Standard—Sixth Edition. CLSI document H4-A6 [ISBN 1-56238-677-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2008.
6. Corriveau, Donna; Fritsma, George (ed.): Hemostasis and Thrombosis in the Clinical Laboratory. Ed, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, pp 70-71.

Az i-STAT az Abbott Group of Companies különböző joghatóságok alá tartozó védjegye.

A Dade Innovin és a BCS a Dade Behring Inc., Deerfield, IL bejegyzett védjegye.

Az STA Compact a Diagnostica Stago, Cedex, France bejegyzett védjegye.

Az STA Neoplastine a Diagnostica Stago, Cedex, France bejegyzett védjegye.

A Sysmex a Sysmex Corporation bejegyzett védjegye.

Az ACL, HemosIL és a RecombiPlasTin az Instrumentation Laboratory Company védjegye, illetve bejegyzett védjegye.

A Cubicin a Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA bejegyzett védjegye.



Abbott Point of Care Inc.
Abbott Park, IL 60064 • USA



EMERGO EUROPE
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2019 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA.