

B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİD/ (BNP)

Kullanım Amacı

i-STAT BNP testi, antikoagülan olarak EDTA kullanan tam kan ve plazma numunelerinde B-tipi natriüretik peptidin hesaplanabilir ölçümlerini (BNP) test etmek için geliştirilmiş *in vitro* bir tanı testidir. BNP ölçümleri konjestif kalp yetmezliği şiddetinin teşhis ve değerlendirilmesine yardım amaçlı kullanılabilir.

Yöntem Açıklaması

i-STAT BNP test kartuşu iki bölümlü enzim bağlantılı, immünosorbant deney (ELISA) yöntemi kullanır. BNP'ye özgü antikorlar silikon bir çip üzerinde işlenmiş elektrokimyasal sensör üzerinde yer alır. Ayrıca, sensör silikon çipinin diğer tarafına BNP molekülünün ayrı bir parçasına özgü olan antikor/alkalin fosfataz enzim konjugatı gelir. Tam kan ve plazma numuneleri, numunelerdeki enzim konjugatının çözünmesini sağlayan sensörlerle temas ettirilir. Numunedeki BNP alkalin fosfataz ile etiketlenir ve yaklaşık yedi dakikalık inkübasyon süreci sırasında elektrokimyasal sensörün yüzeyi üzerinde yakalanır. Numune ve fazla enzim konjugat sensörler tarafından yıkanır. Yıkama sıvısı alkali fosfataz enzimi substratıdır. Antikor/antijen sandviğine bağlanan enzim elektrokimyasal olarak izlenebilir bir ürün serbest bırakan substrattan ayrılır. Elektrokimyasal (amperometrik) sensör, numunedeki BNP konsantrasyonuyla orantılı olan bu enzim ürünü ölçer.

İçindekiler

Her i-STAT BNP kartuşu bir numune girişi, yukarıda açıklandığı gibi BNP'yi saptamak için sensörler ve testi gerçekleştirmek için gerekli tüm reaktifleri içerir. Kartuş bir tampon ve koruyucu maddeler içerir. Reaktif maddelerinin bir listesi aşağıda belirtilmiştir:

Reaktif Madde	Biyolojik Kaynak	Minimum Miktar
Antikor/Alkalin Fosfataz Konjugatı	Fare IgG : Sığır İnce Bağırsağı	0,009 µg
IgG	Keçi IgG : Fare IgG	8,5 µg : 8 µg
Sodyum Aminofenil Fosfat	Geçerli Değil	0,9 mg
Heparin	Domuz İnce Bağırsağı	0,45 IU
IgM	Fare IgM	0,3 µg

Metrolojik İzlenebilirlik

B-tipi natriüretik peptid (BNP) için i-STAT Sistemi testi plazmadaki ya da EDTA antikoagüle edilmiş tam kan plazma fraksiyonundaki (ölçüm birimleri: pg/mL ya da ng/L) BNP miktar-madde konsantrasyonunu *in vitro* tanı amaçlı kullanım bakımından ölçer. i-STAT kontrollerine ve kalibrasyon doğrulama malzemelerine atanan kardiyak BNP değerleri sentetik BNP'den hazırlanan i-STAT çalışma kalibratörlerinde izlenebilir (Peptide International, Louisville, KY, Cat# 4212v). i-STAT Sistem kontrolleri ve kalibrasyon materyalleri yalnızca i-STAT Sisteminde kullanılmak üzere onaylanmıştır ve atanan değerler diğer yöntemlerle uygun olmayabilir. Metrolojik izlenebilirlik hakkında daha fazla bilgi i-STAT Corporation'dan edinilebilir.

Rapor Edilebilir Aralık

i-STAT BNP testi 15 - 5000 ng/mL (ng/L) arasında bir değer rapor eder. Rapor edilebilir aralığının altındaki numuneler analizör ekranında "<15 ng/mL" olarak görüntülenir. Rapor edilebilir aralığın üzerindeki numuneler ">5000 pg/mL" olarak görüntülenir.

Referans Aralığı

Açık bir şekilde sağlıklı olan 165 donörden alınan tam kan ve plazma numuneleri test edilmiştir. Üst %95 referans aralığı 50 pg/mL (ng/L) olarak belirlenmiştir.

Not: Her tesis i-STAT BNP testini kullanarak kendi referans aralığını belirlemelidir.

Klinik Önem

Konjestif kalp yetmezliği (CHF) vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz olan azalan kardiyak çıkışıyla sonuçlanan kompleks bir klinik sendromdur.¹ Sistoldeki (kasılma), diastoldeki (gevşeme) ya da her ikisindeki ventriküllerden herhangi birinin fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabilmektedir.² CHF'nin altında yatan en yaygın neden koroner arter hastalığıdır. Diğer sebepler şunları içerir: hipertansiyon, miyokardit, valvüler kalp hastalığı ve idiyopatik (bilinmeyen).³

Yaygın semptomlar şunları içerir: paroksimal noktörel dispne (PND), ortopne, egzersiz üzerinde dispne (DOE), noktörel öksürük ve periferik ödem.² Klinik işaretler artan jugüler venöz baskı, akciğer oskültasyonunda hırıltı, üçüncü bir kalp sesinin varlığı ve periferik ödemi içerir.² Ancak, bu işaretler ve semptomlar değişkendir ve var olduklarında kronik obstrüktif pulmoner hastalık gibi diğer klinik varlıklar benzer bir klinik resim ortaya çıkarabildiğinden spesifik değildirler.⁴

B-tipi natriüretik peptid (BNP) fonksiyonu kan basıncını, elektrolit dengelerini ve sıvı hacmini düzenleyen atriyal natriüretik peptid (ANP) ve C-tipi natriüretik peptidi (CNP) de içeren yapısal olarak benzerliğe sahip peptid nörohormonlar ailesinden biridir. ANP atriya içindeki granüllerde saklanır ve yanıt olarak atriyal gerilime hızlıca salınır. Bunun aksine, BNP birincil olarak ventriküler miyokardiyumda hacim genişlemesi ve basınç aşırı yüklemesine yanıt olarak sentezlenir, saklanır ve salınır.¹ Pre-pro-BNP (134 amino asit) kardiyak miyositte sentezlenir ve bir pro-BNP (108 amino asit) prekürsör molekülüne işlenir. Daha sonra pro-BNP fizyolojik olarak aktif BNP'ye (32 amino asit) ve N-Terminal pro-BNP olarak adlandırılan bir N-terminal parçasına ayrılır (76 amino asit).³

Çok sayıda klinik deney plazma BNP'nin aşağıdakiler için potansiyel klinik yararlılığını ortaya koymaktadır:

1. dispne ve CHF teşhisi^{4,5}
2. sol ventriküler sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğunun tespiti^{6,7}
3. CHF'ye ve akut koroner sendromlara sahip hastaların prognozu^{8,9} ve
4. CHF hastalarının tedavi izlemesi^{10,11}

Birden çok çalışma dispne gösteren hastalarda CHF tanısını kolaylaştırmak için BNP değeri tesis etmektedir.¹² Davis ve ekibi akut dispne gösteren 52 hastanın ANP ve BNP seviyelerini ölçmüştür.^{12,13} Katılım plazma BNP konsantrasyonlarının son tanıyı ejeksiyon parçası (EF) seviyelerinden veya ANP plazma konsantrasyonlarından daha doğru şekilde yansıttığını tespit etmişlerdir. Morrison ve ekibi de hızlı BNP testinin pulmoner dispnenin kardiyak etiyolojilerinden ayırtmaya yardımcı olabildiğini göstermiştir.⁴ Ayrıca, Kronik HF Tanı ve Tedavisi Avrupa Kardiyoloji Çalışma Grubu Derneği elektrokardiyografi ve göğüs x ışınının yanı sıra natriüretik peptid kullanımını (ör: BNP) HF tanısı ve yönetimi talimatlarına dahil etmiştir.¹⁴

1586 hasta çok uluslu prospektif bir çalışma olan Düzgün Nefes Almama çalışması, acil departmanındaki CHF'nin tanısı veya hariç bırakılması bakımından diğer klinik bilgilerle birlikte kullanılan hızlı BNP ölçümünün klinik yararını onaylamıştır¹⁵. BNP seviyeleri sonraki CHF'ye sahip hastalarda kardiyak olmayan dispneye sahip hastalardan çok daha yüksek olmuştur (675 pg/mL ve 110 pg/mL). 110 pg/mL'lik bir BNP kesinti değeri CHF'yi diğer dispne nedenlerinden ayırmakta %90'lık bir duyarlılığa ve %76'lık bir özgüllüğe ve 50 pg/mL'lik bir kesinti değeri %96'lık olumsuz bir predikatif değere sahip olmuştur. ED'de dispne hastalarının tanısını gerçekleştirmeye çalışan doktorlar arasında %43'lük bir kararsızlık oranı olmuştur. BNP seviyeleri bu doktorlar için kullanılabiliyor olsaydı, kararsızlık oranı %11'e düşecekti. Çok değişkenli analizde, BNP seviyeleri geçmişin ve fiziksel incelemenin değerlendirilmesinden sonra bile daima tanıya katkıda bulunmuştur.

BNP seviyeleri sol ventriküler fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da yükselmektedir ve değerler hem New York Kalp Derneği (NYHA) işlev sınıfına hem de hasta prognozuna bağlanabildiğinden CHF şiddetini değerlendirmekte kullanılabilir.¹⁶

Steg ve ekibi 2005'te BNP ölçümünün eşik değerine bakılmaksızın CHF hastalarını tespit etmekte sol ventriküler EF'nin tek bir ekokardiyografik belirlenmesinden tutarlı şekilde daha üstün olduğunu göstermiştir.¹⁶ İki boyutlu ekokardiyografi CHF'yi tanılamakta BNP'nin tek bir belirlenişinden daha az duyarlı olmuştur. Ancak, iki değişken ilave tanı değerini işaretlemiş ve birleştirildiklerinde herhangi bir yöntemin tek başına olduğu haline kıyasla çok daha gelişmiş bir doğruluğa sahip olmuştur. Bu, uygun durumlarda birlikte kullanılmaları gerektiğini kesin olarak göstermektedir.¹⁶

Çalışmalar BNP'nin kalp yetmezliği olan hastaların prognostik değerlendirmesinde canlandırıcı bir role sahip olduğunu da göstermektedir.¹⁷ BNP CHF hastaları için hastalığın tüm aşamalarında güçlü bir prognostik göstergedir ve New York Kalp Derneği sınıfı, serum kreatinin değerleri ve olası sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu gibi pek çok geleneksel prognostik göstergeden daha iyi bir sağkalım işareti olarak görülmektedir.¹⁸ Bağlı ölüm riski CHF hastalarında her bir 100 pg/mL artış için yaklaşık %35 artar.¹⁸ Artan BNP değerleri CHF'ye sahip olup olmadıkları bilinmeyen hastalarda, hasta riskini >20 pg/mL'lik bir değerle ikiye katlayarak sağkalımı da tahmin etmektedir.¹⁸

BNP'nin akut koroner sendromlar ve akut miyokardiyal enfarktüs gibi diğer kardiyovasküler şartlarda morbidite ve mortaliteyi tahmin ettiği de gösterilmektedir.¹⁹ Artan BNP seviyelerine sahip ASC hastaları daha yüksek bir kardiyak komplikasyon oranına ve miyokardiyal enfarktüs sonrası daha yüksek mortaliteye sahiptir.

Bir nörohormon paneli (BNP ve katekolaminler dahil) akut infarktüstten bir ila dört gün sonra ölçüldüğünde sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF <%40) tek bağımsız prediktörü BNP olmuştur.²⁰ 2525 AMI hastasında ölüm oranı, kalp yetmezliği ve tekrarlayan infarksiyonla ilişkili BNP yüksekliğinin büyüklüğü 30 gün 10 ay olarak gözlenmiştir.⁸ EF ve BNP'yi birleştirme stratejisi, her ikisinden birini tek başına kullanmaya kıyasla risk sınıflandırmasını iyileştirmiştir.²¹

BEKLENEN DEĞERLER

Kalp Yetmezliği Olmayan Popülasyon

Kalp yetmezliği tanısı koyulmamış olan 890 kişiden (465 kadın, 425 erkek) alınan plazma örnekleri AxSYM® BNP ile test edilmiştir. Bu popülasyona hastanede tedavi görmeyen böbrek yetmezliği, diyabet, hipertansiyon ve kronik obstruktif pulmoner hastalığı olan kişiler dahil edilmiştir. Böbrek yetmezliği, diyabet, hipertansiyon ve kronik obstruktif pulmoner hastalığı olan kişilerdeki BNP seviyeleri sağlıklı kişilerden oluşan popülasyondan istatistiksel olarak farklı değildir. Bu çalışmadan elde edilen veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.*

Kalp Yetmezliği Olmayan Popülasyon - Tümü (Yaş Grubu)						
	Tümü	<45 Yaş	45-54 Yaş	55-64 Yaş	65-74 Yaş	75+ Yaş
Numune Büyüklüğü (N=)	890	205	146	171	248	120
Medyan (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Ortalama (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
SD (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
95. Persentil	135	85	87	119	160	254
Yüzde < 100 pg/mL	91,5%	96,6%	95,2%	94,2%	87,1%	83,3%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maksimum (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

Kalp Yetmezliği Olmayan Popülasyon - Erkek (Yaş Grubu)						
	Tümü	<45 Yaş	45-54 Yaş	55-64 Yaş	65-74 Yaş	75+ Yaş
Numune Büyüklüğü (N=)	425	107	71	94	115	38
Medyan (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Ortalama (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
SD (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
95. Persentil	104	73	40	80	150	121
Yüzde < 100 pg/mL	94,8%	97,2%	100,0%	97,9%	88,7%	89,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maksimum (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

Kalp Yetmezliği Olmayan Popölasyon - Kadın (Yaş Grubu)						
	Tümü	<45 Yaş	45-54 Yaş	55-64 Yaş	65-74 Yaş	75+ Yaş
Numune Büyüklüğü (N=)	465	98	75	77	133	82
Medyan (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Ortalama (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
SD (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
95. Persentil	150	89	111	155	159	266
Yüzde < 100 pg/mL	88,4%	95,9%	90,7%	89,6%	85,7%	80,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maksimum (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

* Veriler temsilidir; ayrı ayrı laboratuvarlardan elde edilen sonuçlar bu verilerden farklı olabilir.

Demografik popölasyon farklılıkları sebebiyle referans aralığı her bir laboratuvarında oluşturulmalıdır.

Kalp Yetmezliği Olan Popölasyon

Kalp yetmezliği tanısı koyulmuş olan 693 hastadan (231 kadın, 462 erkek) alınan plazma örnekleri AxSYM BNP ile test edilmiştir. Bu popölasyondaki hastaların tümü New York Kalp Derneği (NYHA) tarafından yayınlanmış işlevsel sınıflandırma sistemine göre kategorize edilmiştir.²² Bu sistem kalp yetmezliği olan hastaları hastanın klinik işaretleri ve semptomlarının öznel bir değerlendirmesine dayanarak dört artan hastalık ilerlemesi kategorisinden birine (sınıf I ila IV) yerleştirir. Bu çalışmadan elde edilen veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.*

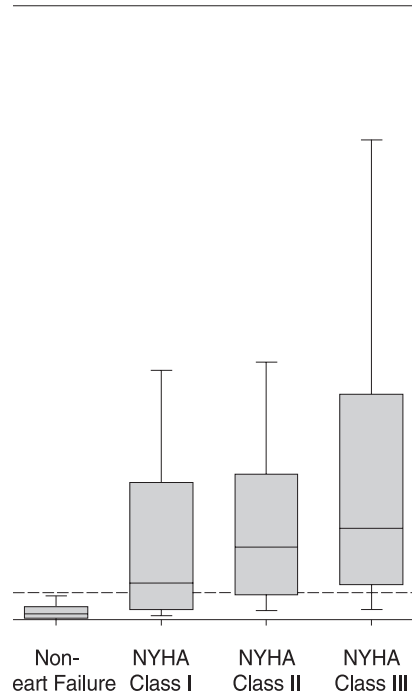
Kalp Yetmezliği Olan Popölasyon - Tümü					
NYHA Fonksiyonel Sınıfı					
	Tümü	I	II	III	IV
Numune Büyüklüğü (N=)	693	124	319	190	60
Medyan (pg/mL)	298	133	266	335	1531
Ortalama (pg/mL)	578	320	432	656	1635
SD (pg/mL)	771	388	574	841	1097
5. Persentil	14	9	15	12	188
95. Persentil	2154	1257	1534	2516	>4000
Yüzde ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maksimum (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

Kalp Yetmezliği Olan Popölasyon - Erkek					
NYHA Fonksiyonel Sınıfı					
	Tümü	I	II	III	IV
Numune Büyüklüğü (N=)	462	94	215	121	32
Medyan (pg/mL)	268	122	258	293	1645
Ortalama (pg/mL)	524	314	409	597	1646
SD (pg/mL)	719	390	539	821	1032
5. Persentil	12	9	14	22	265
95. Persentil	1976	1281	1356	2288	3654
Yüzde ≥ 100 pg/mL	71.0%	56.4%	70.7%	76.0%	96.9%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maksimum (pg/mL)	>4000	1408	3782	>4000	>4000

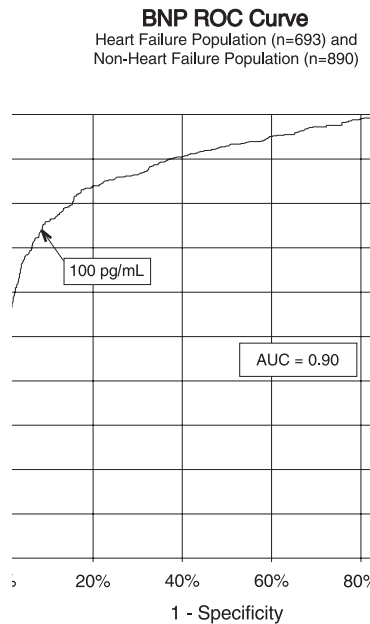
Kalp Yetmezliği Bulunan Popölasyon - Kadın					
NYHA Fonksiyonel Sınıfı					
	Tümü	I	II	III	IV
Numune Büyüklüğü (N=)	231	30	104	69	28
Medyan (pg/mL)	385	174	298	466	1408
Ortalama (pg/mL)	685	341	481	760	1623
SD (pg/mL)	858	388	641	870	1186
5. Persentil	16	14	21	12	244
95. Persentil	2593	1022	2031	2718	>4000
Yüzde ≥ 100 pg/mL	80.5%	63.3%	77.9%	84.1%	100.0%
Minimum (pg/mL)	0	10	0	0	173
Maksimum (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

* Veriler temsilidir; ayrı ayrı laboratuvarlardan elde edilen sonuçlar bu verilerden farklı olabilir.

NYHA sınıflandırması tarafından ayrıştırılan klinik çalışma popülasyonu için kutu ve çizgi tipi bir grafik aşağıdaki grafikte sunulmuştur. Noktalı çizgi, AxSYM BNP testi için belirlenen karar eşiği olan 100 pg/mL değerini temsil etmektedir. Bu veriler, geçmiş literatür raporları²³ desteğinde NYHA sınıflandırmalarında artışlarla birlikte BNP konsantrasyonlarında devamlı gelişen bir artış olduğunu ortaya koymaktadır. Bu analiz BNP ölçümlerinin kalp yetmezliğinin ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılmak için objektif bilgiler sağladığını ortaya koymaktadır.



Yukarıda belirtilen klinik çalışmadan elde edilen veriler, BNP karar eşiklerinin aşağıdaki grafikte belirtilen klinik hassasiyet ve klinik spesifikliğe göre Algılayıcı İşletim Karakteristiği (ROC) eğrisini oluşturmak için kullanılmıştır. 100 pg/mL düzeyinde bir karar eşiğinde BNP testi bu çalışmada %74,2 düzeyinde bir klinik hassasiyet ve %91,5 düzeyinde bir klinik spesifiklik sergilemiştir. Eğrinin altındaki alan (AUC) 0,90'dır (0,86 - 0,92, %95 CI).



i-STAT BNP Kalibratörleri sentetik BNP ile gravimetrik olarak hazırlanmış dahili bir referans standardına göre izlenebilir. Dahili referans standardı 100 pg/mL düzeyinde bir karar eşiğine sahip, ARCHITECT BNP testine yönelik bir tane tek seferlik değer atamasından geçirilmiştir.

Amerika Kalp Derneği tarafından yapılan ve yayınlanan 2000 Kalp Hastalığı ve Krizi İstatistik Güncellemesi²⁴ verileri temel alınarak ve ABD nüfusunun yaş dağılımı göz önünde bulundurularak yaşa göre eşleştirilmiş bir kalp yetmezliği bulunan ve bulunmayan nüfus analizi yürütülmüştür.²⁵ Kullanımı hedeflenen popülasyondaki yaş dağılımı yaklaşık olarak aşağıdaki gibidir: 45 yaşın altındaki kişiler %9, 45-54 yaş arası kişiler %11, 55-64 yaş arası kişiler %22, 65-74 yaş arası kişiler %26 ve 75 yaşın üzerindeki kişiler %32'sini oluşturmaktadır. Sonuç olarak çıkan birleşik AUC 0,87'dir (0,85 - 0,90, %95 CI).

100 pg/mL'lik bir karar eşiğini kullanan klinik hassasiyet ve spesifiklik aşağıdaki tabloda belirtilmektedir.*

Erkekler (Yaş Grubu)						
	Tümü	<45 Yaş	45-54 Yaş	55-64 Yaş	65-74 Yaş	75+ Yaş
Hassasiyet	71,0% (328/462)	47,1% (8/17)	57,1% (24/42)	57,3% (51/89)	70,6% (115/163)	86,1% (130/151)
%95 Güven Aralığı	%66,6 ila 75,1	%23,0 ila 72,2	%41,0 ila 72,3	%46,4 ila 67,7	%62,9 ila 77,4	%79,5 ila 91,2
Spesifiklik	94,8% (403/425)	97,2% (104/107)	100,0% (71/71)	97,9% (92/94)	88,7% (102/115)	89,5% (34/38)
%95 Güven Aralığı	%92,3 ila 96,7	%92,0 ila 99,4	%94,9 ila 100,0	%92,5 ila 99,7	%81,5 ila 93,8	%75,2 ila 97,1

Kadınlar (Yaş Grubu)						
	Tümü	<45 Yaş	45-54 Yaş	55-64 Yaş	65-74 Yaş	75+ Yaş
Hassasiyet	80,5% (186/231)	44,4% (4/9)	73,3% (11/15)	50,0% (13/26)	80,6% (58/72)	91,7% (100/109)
%95 Güven Aralığı	%74,8 ila 95,4	%13,7 ila 78,8	%44,9 ila 92,2	%29,9 ila 70,1	%69,5 ila 88,9	%84,9 ila 96,2
Spesifiklik	88,4% (411/465)	95,9% (94/98)	90,7% (68/75)	89,6% (69/77)	85,7% (114/133)	80,5% (66/82)
%95 Güven Aralığı	%85,1 ila 91,2	%89,9 ila 98,9	%81,7 ila 96,2	%80,6 ila 95,4	%78,6 ila 91,2	%70,3 ila 88,4

* Veriler temsildir; ayrı ayrı laboratuarlardan elde edilen sonuçlar bu verilerden farklı olabilir.

Performans Özellikleri

Kesinlik verileri aşağıdaki şekilde toplanmıştır: Her bir kontrolün kopyası 3 lot kartuşun her biri için 20 günlük bir süre boyunca her gün olmak üzere test edilmiştir ve sonuç olarak toplam 434 kopya elde edilmiştir. Ortalama istatistikler aşağıda sunulmuştur.

Tam kan belirsizlik verileri aşağıdaki şekilde toplanmıştır: 5 sağlıklı donörden alınan tam kan numuneleri, her biri tek bir kartuş lotundan 10 i-STAT BNP kartuşunda ölçülmüş olan 15 numune kullanılarak düşük, orta ve yüksek BNP konsantrasyonları şeklinde saflıkları bozulmuştur; üç kartuş lotu kullanılmıştır. Ortalama numune içi BNP konsantrasyonu 84-3925 pg/mL aralığında olmuştur ve numune içi belirsizlik (%CV) %3,4 ila 9,4 aralığındadır; ortalama BNP konsantrasyonu ve belirsizliği, sırasıyla, 1464 pg/mL ve %6,5 olmuştur.

Yöntem karşılaştırma verileri CLSI rehberi EP9-A2 kullanılarak toplanmıştır.²⁶ Venöz kan numuneleri EDTA boşaltılmış tüplerde toplanmış ve i-STAT Sisteminde iki kez analiz edilmiştir. Numunenin bir kısmı santrifüj edilmiş ve ayrılan plazma numune alındıktan sonra 1 saat içinde i-STAT Sistemiyle ve karşılaştırmalı yöntemle iki kez analiz edilmiştir. Deming regresyon analizi²⁷ her numunenin ilk tekrarında gerçekleştirilmiştir. Yöntem karşılaştırma tablosunda, "n" veri setindeki örneklerin sayısıdır, "Sxx" ve "Syy" sırasıyla karşılaştırmalı ve i-STAT yöntemlerinin tekrarlarına bağlı hata tahminleridir, "Sy.x" standart tahmin hatası ve "r" korelasyon katsayısıdır.* "Sy.x" standart tahmin hatası ve "r" korelasyon katsayısıdır.* Yöntem karşılaştırmaları, numune işleme, karşılaştırmalı yöntem kalibrasyonu ve diğer tesise özgü değişkenler nedeniyle tesisten tesise farklı olacaktır.

i-STAT BNP testi, BNP'nin tam kanda veya plazma numunelerinde ölçülebilmesi için tasarlanmıştır. Tam kan ve plazma sonuçlarının karşılaştırılması için 25 nominal olarak sağlıklı donörden alınan kandan bir dizi numune hazırlanmıştır. Her bir donör için santrifüj ile elde edilen tam kan (saflığı bozulmamış) ve plazma ilk olarak iki kere i-STAT BNP test kartuşlarında eş zamanlı şekilde çalıştırılmıştır. Daha sonra, bir tam kan numunesinin saflığı BNP ile bozulmuştur ve kısa bir denge döneminin ardından bir plazma numunesi santrifüj ile hazırlanmış ve tam kan ve plazma numuneleri iki kez eş zamanlı olarak çalıştırılmıştır. Üç lot i-STAT BNP test kartuşu her bir donör için kullanılan tek bir lot ile kullanılmıştır. Tam kan ve plazmanın (x eksen) Deming regresyonu sonuçları korelasyon verileri tüm numuneler için ([BNP] < 5000 pg/mL) ve [BNP] < 1000 pg/mL numuneler için ayrı ayrı aşağıda özetlenmektedir.

*Regresyon analizinin kullanımına ilişkin genel uyarı burada bir hatırlatıcı olarak özetlenmektedir. Herhangi bir analit için, "veri dar bir aralıktaysa, regresyon parametrelerinin tahmini göreceli olarak hatalıdır ve sapabilir. Bu nedenle, bu tahminlere dayanarak yapılan kestirimler geçersiz olabilir".²⁶ Korelasyon katsayısı "r", bu sorunun üstesinden gelmede karşılaştırmalı yöntem aralığının yeterliliğini değerlendirmek için bir rehber olarak kullanılabilir. Bir rehber olarak, "r>0,975" ise veri aralığı yeterliği kabul edilebilir.

Kesinlik Verileri (pg/mL)

Sulu Kontrol	Ortalama	%CV (çalıştırma dahilinde)	%CV (toplam)
Düzye 1	126	9,0	11,1
Düzye 2	1551	6,6	8,1
Düzye 3	3337	8,0	9,8

Yöntem Karşılaştırması

Abbott ARCHITECT	
N	433
Ortalama (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Eğim	0,971
Kesişim	-14,4
Sy.x	198,0
Xmin	5
Xmaks	4797,7
Korelasyon, r	0,972

Tam Kan ve Plazma Eşdeğerliği (x eksen)

	Plazma([BNP]<5.000pg/mL)	Plazma([BNP]<1000pg/mL)
N	49	36
Ortalama (pg/mL)	776	146
Sxx (pg/mL)	122,0	18,5
Syy (pg/mL)	98,1	16,5
Eğim	0,946	1,01
Kesişim	50,2	-0,2
Sy.x	107,3	28,3
Xmin	0	0
Xmaks	4173	922
Korelasyon,r	0,997	0,996

Analitik Hassasiyet

Kör sınırı (yaygın olarak analitik hassasiyet olarak ifade edilir) üç ayrı BNP kartuş lotu ve 6 i-STAT 1 analizörü kullanan 20 günlük bir belirsizlik çalışmasında bir BNP onaylı plazma materyali (<5 pg/mL BNP olarak ölçülmüş) kullanarak belirlenen toplam belirsizliğin iki katının hesaplanmasıyla 14 pg/mL olarak tahmin edilmiştir.

Analiz Spesifitesi

BNP yöntemi B-tipi natriüretik peptide özgüdür. Aşağıdaki kas proteinleri hem 1000 pg/mL hem de 20000 pg/mL konsantrasyonlarda test edilmiş ve BNP için hiç bir çapraz reaktivitelerinin olmadığı bulunmuştur: ANP, CNP ve N-terminal pro-BNP.

Geri Kazanım

i-STAT BNP testinin seyreltme doğrusallığı, 3 farklı donörden alınan EDTA tam kan ve plazma numuneleri kullanılarak incelenmiştir. Her donör için, orijinal BNP negatif numune ve BNP saflığı bozundurulmuş numune hazırlanmıştır. Bu işlem üç i-STAT BNP kartuş lotunda kopya olarak test edildiğinde 3 BNP pozitif tam kan numunesi ortaya koymuştur. Bu tam kan numuneleri eşit miktarda saflığı bozulmamış tam kan kullanılarak seyreltilmiştir ve kopya halinde test edilmiştir. Bu tam kan verilerine dayanarak BNP geri kazanımı hesaplanmıştır.

Tam Kan Numunesi	Konsantrasyonu (pg/mL)	Seyreltik Konsantrasyon (pg/mL)	% Geri Kazanım
A	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

Bu üç donörden alınan plazma eşit hacimlerde ve ikili kombinasyonlar halinde karıştırılmıştır. Bu kombinasyonlar, 3 ayrı i-STAT BNP kartuş lotu için kopya halinde test edilmiştir. Her çift için BNP geri kazanımı, 6 sonucun ortalaması kullanılarak hesaplanmıştır.

Plazma Kan Numunesi	Konsantrasyonu (pg/mL)	Seyreltik Konsantrasyon (pg/mL)	% Geri Kazanım
A	590	—	—
B	2764	—	—
C	5123	—	—
A+B	—	1570	94%
B+C	—	3992	101%
A+C	—	2734	96%

Bir plazma numunesinin saflığı yaklaşık 5000 pg/mL'lik bir değere BNP ile bozundurulmuştur ve konsantrasyon i-STAT BNP test kartuşları ile iki kez yapılan ölçümlerle belirlenmiştir; sonuç niyetlenen hedefin 200 pg/mL içinde bulunmuştur. Numune bir konsantrasyon aralığı hazırlamak amacıyla taze, bozunmamış plazma ile bir dizi seyreltmeye maruz kalmıştır. Her bir numunenin/seyretilinin konsantrasyonu başlangıç çözeltisinin ve gerçekleştirilen seyreltilerin ölçülen konsantrasyonuna dayanılarak hesaplanmıştır. Daha sonra seyreltilmiş numuneler i-STAT BNP test kartuşlarında ölçülmüştür (N = 6-10). İşlem bir tam kan numunesi ile tekrar edilmiştir. Bu deneylerin sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Numune	Dilüsyon	Hesaplanan [BNP] (pg/mL)	Ölçülen [BNP] (pg/mL)	% Geri Kazanım
Plazma	1	52	57	110%
Plazma	2	104	114	110%
Plazma	3	259	265	103%
Plazma	4	518	560	108%
Plazma	5	1036	1002	97%
Plazma	6	2072	2277	110%
Plazma	7	3107	3384	109%
Plazma	8	4143	4222	102%
Tam Kan	1	44	41	93%
Tam Kan	2	88	88	100%
Tam Kan	3	269	287	107%
Tam Kan	4	537	554	103%
Tam Kan	5	725	720	99%
Tam Kan	6	1450	1367	94%
Tam Kan	7	3042	2826	93%
Tam Kan	8	4056	3856	95%

Test Sınırlamaları

Bastırılmış sonuçların frekansı, atmosfer basıncından etkilenmektedir. Daha yüksek artışlarla birlikte (azalan barometrik basınç) bastırılmış sonuç oranları artabilir ve testin deniz seviyesinin 7500 fit yukarısından daha yüksekte yapılıyorsa kalıcı hale gelebilir. Sonuçların elde edilememesi kabul edilemez bir durum ise, Abbott Point of Care mevcut olan alternatif bir test yönteminin

Hayvanlara maruz bırakılan veya immünoglobulin veya immünoglobulinlerden elde edilen reaktiflerin kullanıldığı terapötik veya tanısal prosedür gören hastalardan alınan numuneler, HAMA veya immünotestlere karışabilen ve hatalı sonuçlar meydana getirebilen diğer heterofil antikorlar gibi antikorlar içerebilir.²⁸⁻³⁴Olası enterferans antikorlarının bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak oluştuğu bildirilmiştir.²⁸ Bu ürün enterferansların etkisini azaltan reaktifler ve bu etkileri tespit etmek için tasarlanmış KK algoritmaları içerirken, hatalı sonuçlara yol açan enterferansların olasılığı klinik bilgilerde tutarsızlık olması durumunda dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Kısmen pıhtılaşmış numuneler referans aralıktan daha yüksek BNP okumalarına ve kalite kontrolü kodlarına neden olabilir. Bunun gerçekleşmesini önlemek için, tam kan numunesi EDTA toplama tüpüne alındıktan sonra antikoagülanın hemen çözünmesini sağlamak için numune en az 10 kez yavaşça ters yüz edilmelidir.

Büyük oranda hemolize olan numuneler alkalın fosfataz etkinliğinde bir düşüşe yol açarak BNP algılamasında azalmaya ve test arkaplanlarında ve/veya kalite kontrol kodlarında artışa neden olabilir.

%0-60 PCV aralığında hematokritlerin test sonuçlarını etkilemediği ispat edilmiştir. Hematokrit düzeyleri bu aralığın üzerinde olan numunelerin test kesinsizliğini ve kalite kontrol kodlarını arttırdığı gösterilmiştir.

Analizör test sırasında ekran yukarı dönük olacak şekilde düz bir yüzeyde durmalıdır. Test sırasında analizörün hareketi, bastırılmış sonuçların ya da kalite kontrol kodlarının sıklığını artırabilir. Düz yüzeyler arasında, portatif ünitenin veri aktarma istasyonu/şarj cihazına takılı halde çalıştırılması da yer almaktadır.

BNP ölçümleri, nesiritid (Natrekor) rekombinant BNP tedavisi öncesinde ve tedavinin ardından 2 saat sonra yapılmalıdır.³⁵

Enterferans Testi

Aşağıdaki konsantrasyonlarda yaklaşık 1000 pg/mL B-tipi natriüretik peptid içeren bir plazma havuzuna aktarıldığında, aşağıdaki maddelerin BNP yöntemi üzerinde belirgin bir etkisi (%10'un altında) olmadığı tespit edilmiştir:

Enterferans çalışmaları CLSI kılavuzu EP7-A'yı temel almıştır.³⁶

Bileşik	Test Düzeyi (µmol/L aksi belirtilmediği takdirde)
Asetaminofen	1660
Alopürinol	294
Ampisilin	152
Askorbik Asit	227
Asetil Salisilik Asit	3330
Atenolol	37,6
Kafein	308
Kaptopril	23
Kloramfenikol	155
Diklofenak	169
Digoksin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Eritromisin	81,6
Furosemid	181
Sodyum Heparin	90 U/mL
İbuprofen	2425
İzosorbid dinitrat	636
Metildopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Fenitoin	198
Propranolol	7,71
Salisilik Asit	4340
Teofilin	222
Verapamil	4,4
Varfarin	64,9

Referanslar

1. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-Type Natriuretic Peptide and Its Role in Diagnosing and Monitoring Congestive Heart Failure, Clin Cornerstone 2005; 7 Suppl 1: S7-17.
2. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive Heart Failure in the Community. A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998; 98: 2282-2289.
3. Wu AH. B-Type Natriuretic Peptide and Its Clinical Utility in Patients with Heart Failure, MLO Med Lab Obs. 2001 Oct; 33(10): 10-4.
4. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a Rapid B-natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure From Lung Disease in Patients Presenting With Dyspnea. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 202-209.
5. Cabanes L, Richaoud-Thiriez B, Fulla Y, Heloïre F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain Natriuretic Peptide Blood Levels in the Differential Diagnosis of Dyspnea. Chest 2001; 120: 2047-2050.
6. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recording. Circulation 2002; 105: 595-601.
7. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, et al. Brain Natriuretic Peptide is Stable in Whole Blood and Can Be Measured Using a Simple Rapid Assay: Implications for Clinical Practice. Heart 1997; 78: 594-597.
8. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2001 Oct 4; 345(14): 1014-21.
9. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of Brain Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Patients with Congestive Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2001 Dec; 38(7): 1934-41.
10. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. Trends Endocrinol Metab. 2002 May-Jun; 13(4):151-5.
11. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of Heart Failure Guided by Plasma Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide (N-BNP) Concentrations. Lancet. 2000 Apr 1; 355(9210): 1126-30.
12. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4th, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J; BNP Consensus Panel. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. Congest Heart Fail. 2004 Sep-Oct;10 (5 Suppl 3): 1-30.
13. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Drennan NA, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Assessment of Acute Dyspnea. Lancet 1994; 343: 440-444.
14. Remme WJ, Swedberg K, Task Force Report. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-1560.
15. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. N Engl J Med. 2002 Jul 18; 347(3): 161-7.
16. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Echocardiographic Determination of Ejection Fraction in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients with Acute Dyspnea. Chest. 2005 Jul; 128(1): 21-9.

17. Rodeheffer RJ. Measuring Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure: Good to Go in 2004? *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18; 44(4): 740-9.
18. Doust JA, Petrzak E, Dobson A, Glasziou P. How Well Does B-Type Natriuretic Peptide Predict Death and Cardiac Events in Patients With Heart Failure: Systematic Review. *BMJ*. 2005 Mar 19; 330(7492): 625.
19. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003 Mar 11; 107(9): 1278-83.
20. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine Prediction of Left Ventricular Function and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Heart*. 1999 Feb; 81(2): 114-20.
21. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction For Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003 Jun 10; 107(22): 2786-92.
22. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-6.
23. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002, 144(5): 834-9.
24. American Heart Association. *2000 Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas, TX: American Heart Association; 1999: 18-19.
25. MacKay AP, Fingerhut LA, Duran CR. *Adolescent Health Chartbook*. Health, United States, 2000. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2000: 123.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
27. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guidelines*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2007.
29. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. *Clin. Chem*. 2002; 48:613.
30. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. *Clin. Chem*. 2000; 46:1037.
31. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res*. 1985; 45:879.
32. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin. Chem*. 1988; 34:261.
33. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin. Chem*. 1990; 36:829.
34. Boscatto et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem*. 1988; 34:27.

35. Maisel AS, Cremo R, Gardetto N, et al. [The effects of nesiritide on serum levels of B-type natriuretic peptide (BNP) in patients admitted for decompensated congestive heart failure [Abstr.].] *Circulation (suppl II)*, 106:19, 565 (2002).
36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.

i-STAT Abbott group of companies ticari markasıdır.



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