

mehr als 5,5 den Patienten einem unnötigen Risiko von Blutungskomplikationen aus. Allgemein wird geraten, bei Patienten unter stabilerter oraler Antikoagulanzientherapie Je nach klinischer Indikation eine INR von 2,0–3,5 beizubehalten.² Der chargenspezifische ISI-Wert für Thromboplastin-D ist auf dem Etikett des Kit-Kartons angegeben. (ISI-Werte für weitere Geräte können telefonisch bei Fisher Diagnostics erfragt werden.)

VII. Einschränkungen

Die Biochemie der Gerinnung umfasst eine Reihe von Reaktionen, die von vielen Bedingungen vor dem Test beeinflusst werden. Damit reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden, müssen diese Variablen kontrolliert werden.³

- Technik**
- Der pH-Wert erhöht sich bei Kontakt des Plasmas mit der Luft. Die Proben in verschlossenen Behältern aus Kunststoff oder silikonisiertem Glas aufbewahren.
- Bei Lagerung des Plasmas bei 4–8 °C kann es zu einer kalten Aktivierung kommen, was zu einer signifikanten Verkürzung der PT führt.⁴
- Thromboplastin-D wurde für die Verwendung bei 37 °C ± 0,5 °C entwickelt. Die Temperatur aller Heizelemente ist regelmäßig zu kontrollieren.
- Alle Laborartikel müssen sauber und frei von Reinigungsmittelrückständen sein.
- Stets die Anweisungen des Herstellers für die ordnungsgemäße Wartung beachten.

Störsubstanzen

- Natriumoxalat, EDTA und Heparin sind keine geeigneten Antikoagulanzien.
- Die PT kann durch Substanzen wie orale Kontrazeptiva, Corticosteroide, EDTA, Asparaginase, Clofibrat, Erythromycin, Ethanol, Tetracyclin und Antikoagulanzien wie Heparin und Warfarin verlängert werden.⁵
- Die PT kann durch Substanzen wie Antihistamine, Butabarbital, Coffein, orale Kontrazeptiva, Phenobarbital und Vitamin K verkürzt werden.⁵

IX. Erwartete Werte

Multizentrische Studien mit Thromboplastin-D zur Untersuchung einer normalen Patientengruppe ergaben die folgenden Ergebnisse:⁶

Gerät	PT Mittel (s)	Bereich (+/-2SA)	N
Stago STA	11,3	10,4–12,2	129
Amelung KC 4A™	11,8	9,8–13,7	30
MLA™ Electra 1000C™	12,2	10,4–14,1	30

HINWEIS: Der Normbereich für das STA-Analysengerät wurde unter Verwendung frischer Proben ermittelt, während bei allen anderen Geräten eingefrorene Proben verwendet wurden. Diese Werte sind als Richtlinie zu verwenden. Jedes Labor sollte einen normalen Referenzbereich (NRB) anhand der im jeweiligen Labor verwendeten Geräte, Blutentnahmeverfahren und Testtechniken ermitteln. Der NRB sollte neu ermittelt oder zumindest verifiziert werden, wenn eine andere Charge desselben Reagens verwendet wird.^{3,6} Bei jeder Änderung bezüglich Reagenzien, Geräten, Blutentnahmetechnik oder Antikoagulans sollte ein neuer NRB ermittelt werden. Die Gerinnungszeit abnormaler Plasmen hängt vom ISI der verwendeten Reagens-Charge ab.

X. Leistungsmerkmale

Präzision: Die Präzision der Prothrombinzeit-Ergebnisse ist von vielen Faktoren wie z. B. dem verwendeten Gerät, der jeweiligen Technik und dem Reagens abhängig. Die Präzision von Thromboplastin-D wurde in Tests eines normalen und eines abnormalen Plasmas auf mehreren verschiedenen Geräten bewertet. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.⁸

Zusammenfassung der Studien zur Intratestaufpräzision, % VK (N = 20)

Probe	BioMerieux MDA®	MLA Electra 1000C	Amelung KC 4A
Normal	0,8%	0,6%	2,0%
Abnormal	0,9%	1,8%	2,1%

Sensitivität: Thromboplastin-D weist Defekte im extrinsischen Weg nach, wie mit dem Prothrombinzeit-Test bestimmt wurde. Zur Prüfung der Faktorempfindlichkeit wurde gepooltes Normalplasma mit Faktor-Mangelplasmen auf Faktor-Endkonzentrationen von 0–100 % verdünnt. Die PT-Tests an diesen Proben wurden auf dem MLA-1000C-Gerät durchgeführt.¹⁰

Faktor-Empfindlichkeitstests

	Prothrombinzeit (Sek.)			
Faktor %	Faktor II	Faktor V	Faktor VII	Faktor X
100	10,9	11,3	11,2	11,4
50	10,5	12,6	12,2	13,0
40	10,5	13,1	12,8	13,3
30	10,9	13,8	13,5	14,5
20	11,4	15,2	14,3	15,9
10	13,4	17,6	16,0	19,6
0	34,0	55,9	25,9	108,8

Korrelation: Korrelationsstudien wurden mit einem Kaninchenhirn-Thromboplastin-Reagens einer Konkurrentirma auf dem MLA-1000C-Gerät durchgeführt.¹¹

Thromboplastin-D vs. Reagens A, N = 101	PT-Korrelation <p>R = 0,97 y = 0,7406x + 2,945</p>	INR-Korrelation <p>R = 0,96 y = 0,9795x - 0,0029</p>
---	--	--

- XI. Literatur**
- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral Anticoagulant Therapy: Experience with an Anticoagulation Clinic.* Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
 - Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range.* Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992.
 - NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline.* NCCLS document H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
 - Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time.* Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
 - Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests.* Clin Chem 18:1041, 1972.
 - Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy.* Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
 - Palaereti, G., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise. Thromb Haemostasis* 58:905-910, 1987.
 11. Daten in der Datei 510(K).

	Bestellinformationen	
Bestell- Nr.	Bezeichnung	Inhalt
100356	Thromboplastin-D	10 x 4 mL
100357	Thromboplastin-D	10 x 10 ml
100352	Thromboplastin-D	10 x 2 mL
100244	Rekonstitutionsflüssigkeit	10 x 10 ml

Fisher Diagnostics® Beschränkte Garantie

Fisher Diagnostics (FD) garantiert dem Käufer nur, dass die FD-Produkte die Angaben auf den Etiketten und in der dazugehörigen Produktliteratur erfüllen. Der Käufer muss die Eignung der FD-Produkte für seine spezifischen Anwendungen selbst ermitteln. Die einzige Verpflichtung seitens FD besteht darin, nach eigenem Ermessen ein fehlerhaftes oder defektes Produkt zu ersetzen oder den Kaufpreis zurückzuerstatten. FD LEHNT ALLE ANDEREN GARANTIEN, AUSDRÜCKLICH ODER STILLSCHWEIGEND, EINSCHLIESSLICH DER GARANTIEN DER MARKTGÄNGIGKEIT UND TAUGLICHKEIT FÜR EINEN BESTIMMTEN ZWECK AB. Weder FD noch dessen verbundene Unternehmen haften in irgendeinem Fall für Begleit- oder Folgeverluste bzw. -schäden.

Alle weiteren Marken sind Eigentum von Thermo Fisher Scientific Inc. und ihrer Tochtergesellschaften. Amelung KC 4A ist eine eingetragene Marke von Trinity Biotech. MLA Electra 1000C ist eine eingetragene Marke von Instrumentation Laboratory.

Pacific Hemostasis® Thromboplastin-D

I. Verwendungszweck

Pacific Hemostasis Thromboplastin-D ist zur Verwendung bei der Durchführung des Einstufen-Prothrombinzeit(PT)-Tests und von Faktor-Assays auf PT-Basis vorgesehen.

II. Zusammenfassung und Testprinzip

Die PT wird als ein Suchtest und als ein quantitativer Test auf Gerinnungsfaktoren im extrinsischen Weg und auf der gemeinsamen Endstrecke verwendet. Dieser Test fällt bei Patienten mit erworbenen oder erberten Krankheiten, die die Aktivität der Faktoren I (Fibrinogen), II (Prothrombin), V, VII und X reduzieren, länger aus. Die Prothrombinzeit wird auch weithin zur Überwachung der oralen Antikoagulanzientherapie verwendet.^{1,2} Orale Antikoagulanzien reduzieren die Aktivität der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X, Protein C und Protein S), und die PT ist infolgedessen verlängert.

Der Einstufen-PT-Test misst die Gerinnungszeit von Plasma nach Zugabe einer Quelle von Gewebefaktor (Thromboplastin) und Calcium. Die Rekalzifizierung von Plasma in Anwesenheit von Gewebefaktor erzeugt aktivierten Faktor Xa (F Xa). F Xa wiederum aktiviert Prothrombin zu Thrombin, das Fibrinogen in ein unlösliches Fibringerinnsel umwandelt.

III. Reagens

Für die *In-vitro*-Diagnostik.

Zusammensetzung: <0,9 % Hirngewebe (Kaninchen), 0,08 % Natriumazid, 2 % Puffer, Salze und Stabilisatoren.

Ungeöffnete Fläschchen bei 2–8 °C aufbewahren. Mit Konservierungsmittelfreiem destilliertem/deionisiertem Wasser gemäß Etikett des Thromboplastin-D-Fläschchens rekonstituieren, behutsam schwenken und 15 Minuten ungestört bei Raumtemperatur stehen lassen. Das Fläschchen nicht umkehren oder kräftig schütteln. Eine Rekonstitutionsflüssigkeit steht zur Verfügung, falls die Wasserqualität fragwürdig sein sollte. Nach der Rekonstitution ist das verschlossene Reagens bei 2–8 °C 7 Tage stabil, bei 37 °C 8 Stunden. Während des Nichtgebrauchs bei 2–8 °C lagern. **Nicht einfrieren.**⁴

Vor jedem Gebrauch behutsam mischen. Mithilfe eines Mechanismus wie z. B. eines Magnetrührers eine ausreichende Suspension während der Verwendung aufrechterhalten. Fehlender Unterdruck in den Fläschchen, regellose Ergebnisse, Qualitätskontrollwerte außerhalb der festgelegten Bereiche und Farbabweichungen des Produkts können Anzeichen einer Qualitätsminderung sein. Eine mangelhafte Leistung kann allerdings auch in anderen Faktoren innerhalb des Testsystems begründet sein.

Warnung: Thromboplastin-D enthält Natriumazid. Unter sauren Bedingungen entsteht aus Natriumazid Stickstoffwasserstoffsäure, eine extrem toxische Verbindung. Azidverbindungen sind vor der Entsorgung mit fließendem Wasser zu verdünnen. Nach der Entsorgung von Azidverbindungen mit reichlich Wasser nachspülen. Diese Vorsichtsmaßnahmen werden empfohlen, um Ablagerungen in Metallrohren zu vermeiden, in denen explosionsgefährliche Bedingungen entstehen können.

VORSICHT: Dieses Produkt enthält Materialien tierischen Ursprungs. Dieses Produkt muss wie potenziell infektiöses Material gehandhabt und entsorgt werden.

IV. Probenahme

Für Gerinnungsassays wird als Antikoagulans 3,2%iges Trinatriumcitrat (0,109 M) empfohlen. Hämolyse und Kontamination durch Gewebeflüssigkeiten vermeiden. Proben mit weniger als 90 % des erwarteten Füllvolumens sollten verworfen werden. Blut 15 Minuten bei 1500 x g zentrifugieren. Innerhalb von 2 Stunden testen, wenn die Proben auf 22–24 °C gehalten werden. Wenn die Tests nicht innerhalb von 24 Stunden durchgeführt werden, ist das Plasma bis zu zwei Wochen bei -20 °C oder bis zu 6 Monate bei -70 °C einzufrieren. Weitere Informationen zur Entnahme und Lagerung von Proben siehe NCCLS-Dokument H21-A4.³

- Das Mischen des Bluts mit dem Antikoagulans sollte unverzüglich erfolgen.
- Schäumen der Probe vermeiden.
- Nur Behälter aus Kunststoff oder silikonisiertem Glas verwenden.
- Getriebte, ikterische, lipämische oder hämolytierte Proben können zu falschen Ergebnissen führen.
- Das Einfrieren und Wiederauftauen von Restzellen enthaltendem Plasma verursacht eine Schädigung der Zellmembranen, die die Ergebnisse beeinträchtigen kann.
- Akute Entzündungsreaktionen können aufgrund des erhöhten Fibrinogenwerts die PT-Ergebnisse verzerrzen.
- Plasmaproben mit einem Hämatokritwert außerhalb des Bereichs von 20–55 % sind möglicherweise nicht richtig antikoaguliert und sollten entsprechen korrigiert werden.

V. Testverfahren

Im Lieferumfang enthaltene Materialien: Thromboplastin-D-Reagens, 10 x 4 mL, 10 x 10 ml oder 10 x 2 ml

Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien:

- Destilliertes oder deionisiertes Wasser oder Pacific Hemostasis Rekonstitutionsflüssigkeit
- Stoppuhr oder Zeitmesser
- Präzisionspipette: 0,1 und 0,2 ml
- Normale und abnormale Kontrollen wie z.B. die Pacific Hemostasis Gerinnungskontrollplasmen, Stufe 1, 2 und 3
- Thromboplastin-D ist zur Verwendung mit manuellen, mechanischen, lichtoptischen, nephelometrischen oder anderen Mitteln zur Gerinnungserkennung geeignet. Die Empfehlungen des Geräteherstellers zur sachgemäßen Verwendung sind zu beachten. Manuelle Assays:
 - Thromboplastin-D auf 37 °C vorwärmen.
 - 0,1 ml Testplasma in die Küvette geben und auf 37 °C vorwärmen.
 - 0,2 ml erwärmtes Thromboplastin-D forciert dem Testplasma zugeben und die Zeit bis zur Gerinnselebung messen.

VI. Qualitätskontrolle

Normale und abnormale Plasmen wie z.B. die Pacific Hemostasis Gerinnungskontrolle (Stufe 1, 2 und 3) sind zusammen mit Patientenplasma zu testen. Stufe 1 ist ein lyophilisiertes Normalplasma. Stufe 2 und 3 sind so eingestellt, dass sie mäßig bzw. schwer mangelhafte Plasmen imitieren. Jeden Tag bei Beginn des Tests und mindestens einmal pro Schicht bzw. bei jeder Gruppe von Assays sind normale und abnormale Kontrollen zu analysieren. Kontrollen sollten außerdem bei jedem Reagenwechsel oder einer größeren Gerätejustierung getestet werden. Jedes Labor sollte einen Kontrollgruppenbereich festlegen, der die zulässige Variationsbreite der tagtäglichen Leistung für jede Kontrolle darstellt.

VII. Ergebnisse

Die Gerinnungszeiten für jedes Plasma sind auf die nächste Zehntelsekunde abgerundet zu berichten. Zum Vergleich kann auch ein normaler Referenzbereich berichtet werden. Keine Patientenwerte im Verhältnis zu den Gerinnungszeiten von kommerziellem Kontrollplasma berichten. Die Kontrollen dienen nur zur Qualitätssicherung des Testsystems.

Bestimmung der INR

Eine mögliche unerwünschte Folge einer oralen Antikoagulanzientherapie ist die Tendenz, unnötig zu bluten. Um den gewünschten therapeutischen Effekt zu maximieren und Blutungen zu minimieren, empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein Verfahren zur Standardisierung der Testung und Behandlung. Dieses Verfahren beruht auf der „International Normalized Ratio“ (INR).^{6,7}

Die INR errechnet sich nach der folgenden mathematischen Formel aus dem Verhältnis der PT des Patienten zum Mittelwert eines normalen Referenzbereichs (Mittel_{NRB}):

$$INR = \left(\frac{PT_{Patient}}{Mittel_{NRB}} \right)^{ISI}$$

Die INR für eine PT von 20,0 Sekunden errechnet sich zum Beispiel bei einem ISI von 1,95 und einem mittleren Normalwert von 11,9 Sekunden wie folgt:

$$INR = \left(\frac{20,0}{11,9} \right)^{1,95} = (1,68)^{1,95} = 2,7$$

Der Internationale Sensitivitätsindex (ISI) ist ein Maß der Thromboplastin-/Geräte-Empfindlichkeit gegen Gerinnungsfaktoren. Die ISI-Werte werden im Vergleich zu einem primären Referenzmaterial zugewiesen. Hochempfindliche Reagenzien haben niedrige ISI-Werte. Laut WHO-Empfehlungen setzen INR-Werte von

ENGLISH

- elements.
- All labware must be clean and free of trace amounts of detergents.
- Always follow instrument manufacturer’s instructions for proper maintenance.

Interfering Substances

- Sodium oxalate, EDTA, and heparin are not suitable anticoagulants.
- The PT may be prolonged by substances such as oral contraceptives, corticosteroids, EDTA, asparaginase, clofibrate, erythromycin, ethanol, tetracycline, and anticoagulants such as heparin and warfarin.⁵
- The PT may be shortened by substances including antihistamines, butabarbital, caffeine, oral cotraceptives, phenobarbital and vitamin K.⁵

IX. Expected Values

In multi-center studies Thromboplastin-D was used to assay a normal patient population and yielded the following results:⁶

Instrument	PT Mean(secs)	Range (+/-2SD)	N
Stago STA	11,3	10,4-12,2	129
Amelung KC 4A™	11,8	9,8-13,7	30
MLA™ Electra 1000C™	12,2	10,4-14,1	30

NOTE: The STA normal range was established using fresh samples, all other instruments with frozen samples. These values should be used as a guideline. Each laboratory should establish a Normal Reference Range (NRR) using instrumentation, blood collection methods, and testing techniques used in that laboratory. The NRR should be reestablished or at least verified when changing lot numbers of the same reagent.^{3,6} A new NRR should be established with any change in reagents, instrumentation, blood collection techniques, or anticoagulant.

The clotting time of abnormal plasmas will depend on the ISI of the reagent lot in use.

X. Performance Characteristics

Precision: Precision of Prothrombin Time results is dependent on many factors, such as the instrument, technique and the reagent in use. Thromboplastin-D precision was assessed by testing a normal and abnormal plasma on several different instruments. The results are summarized in the following table.⁹

Summary of Within-run Precision Studies, %CV (N = 20)

Sample	BioMerieux MDA®	MLA Electra 1000C	Amelung KC 4A
Normal	0,8%	0,6%	2,0%
Abnormal	0,9%	1,8%	2,1%

Sensivity: Thromboplastin-D detects deficiencies in the extrinsic pathway as determined by the Prothrombin Time test. Factor sensitivity testing was performed by diluting pooled normal plasma with factor deficient plasmas such that the final factor concentration ranged from 0-100%. PT testing of these samples was performed on the MLA-1000C instrument.¹⁰

Factor Sensitivity Testing

	Prothrombin Time (secs)			
% Factor	Factor II	Factor V	Factor VII	Factor X
100	10.9	11.3	11.2	11.4
50	10.5	12.6	12.2	13.0
40	10.5	13.1	12.8	13.3
30	10.9	13.8	13.5	14.5
20	11.4	15.2	14.3	15.9
10	13.4	17.6	16.0	19.6
0	34.0	55.9	25.9	108.8

Correlation: Correlation studies were performed against a competitor rabbit brain thromboplastin reagent on the MLA-1000C instrument.¹¹

Thromboplastin D vs. Reagent A, N = 101	PT Correlation <p>R = 0.97 y = 0.7406x + 2.945</p>	INR Correlation <p>R = 0.96 y = 0.9795x - 0.0029</p>
---	--	--

XI. References

- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral Anticoagulant Therapy: Experience with an Anticoagulation Clinic.* Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
- Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range.* Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992.
- NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline.* NCCLS document H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
- Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time.* Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
- Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests.* Clin Chem 18:1041, 1972.
- Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy.* Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
- Palaereti, G., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise. Thromb Haemostasis* 58:905-910, 1987.
11. Data found in 510 (K) file.

	Ordering Information	
Cat. No.	Description	Contents
100356	Thromboplastin-D	10 x 4 mL
100357	Thromboplastin-D	10 x 10 mL
100352	Thromboplastin-D	10 x 2 mL
100244	Reconstitution Fluid	10 x 10 mL

Fisher Diagnostics® Limited Warranty

Fisher Diagnostics (FD) warrants to the purchaser only that FD products will perform as described on their labeling and product literature. Purchaser must determine the suitability of FD products for their specific applications. FD’s sole obligation will be, at its option, to either replace a non-conforming or defective product, or return the purchase price. FD DISCLAIMS ALL OTHER WARRANTIES, EXPRESSED OR IMPLIED, INCLUDING THE WARRANTIES OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR ANY PARTICULAR PURPOSE. Neither FD nor its affiliates shall, in any event, be liable for incidental or consequential loss or damage.

All other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries. Amelung KC 4A is a registered trademark of Trinity Biotech. MLA Electra 1000C is a registered trademark of Instrumentation Laboratory.

Pacific Hemostasis® Thromboplastin-D

I. Intended Use

Pacific Hemostasis Thromboplastin-D is intended for use in performing the one-stage prothrombin time (PT) test and PT-based factor assays.

II. Summary and Principles

The PT is used as a screening tool and as a quantitative test for coagulation factors in the extrinsic and common pathways. This test will be prolonged in patients with acquired or congenital disorders that reduce the activity of factors I (fibrinogen), II (Prothrombin), V, VII, and X. The PT is also widely used to monitor oral anticoagulant therapy.^{1,2} Oral anticoagulants reduce the activity of vitamin-K dependent clotting factors (II, VII, IX, X, Protein C, and Protein S), and the PT is prolonged as a result.

The one-stage PT measures the clotting time of plasma after adding a source of tissue factor (thromboplastin) and calcium. The recalcification of plasma in the presence of tissue factor generates activated Factor Xa (F Xa). F Xa in turn activates Prothrombin to thrombin, which converts fibrinogen to an insoluble fibrin clot.

III. Reagent

Für *in vitro* diagnostic use.

Composition: <0,9 % rabbit brain tissue, 0,08 % sodium azide, 2% buffers, salts and stabilizers

Store unopened vials at 2-8°C. Reconstitute with preservative-free distilled/deionized water according to the Thromboplastin-D vial label, swirl gently and let the vial stand undisturbed for 15 minutes at room temperature. Do not invert the vial or mix vigorously. Reconstitution fluid is available if the quality of water is questionable. After reconstitution, the reagent when stored stoppered is stable for 7 days at 2-8°C, 8 hours at 37°C. Store at 2-8°C when not in use. **Do not freeze.**⁴

Mix gently before each use. Provide some mechanism, such as a magnetic stirrer, to maintain adequate suspension during use. Lack of vacuum in vials, erratic results, quality control values outside established ranges, or product color variations could indicate deterioration. However, poor performance could also be due to other factors within the test system.

Warning: Thromboplastin-D contains sodium azide. Sodium azide under acidic conditions yields hydrazoic acid, an extremely toxic compound. Azide compounds should be diluted with running water before being discarded. Upon disposal, azide compounds should be flushed with large volumes of water. These precautions are recommended to avoid deposits in metal pipes in which explosive conditions may develop.

CAUTION: This product contains animal source material. Handle and dispose of this product as if it were potentially infectious.

IV. Specimen Collection

3.2% (0.109M) trisodium citrate anticoagulant is recommended for coagulation assays. Avoid hemolysis and contamination by tissue fluids. Samples that have less than 90% of the expected fill volume should be rejected. Centrifuge blood for 15 minutes at 1500 x g. Test within 2 hours if samples are held at 22-24°C. If testing is not completed within 24 hours, plasma should be frozen at –20°C for up to two weeks or –70°C for up to 6 months. For more details on specimen collection and storage, see NCCLS Document H21-A4.³

- Do not delay mixing the blood with anticoagulant.
- Avoid foaming the specimen.
- Use only plastic or siliconized glass containers.
- Turbid, icteric, lipemic, or hemolyzed specimens may generate erroneous results.
- Freezing and thawing plasma that contains residual cells will generate damaged cell membranes that can affect results.
- Acute inflammatory reactions can shorten PT results because of elevated fibrinogen.
- Plasma samples with hematocrits outside the range of 20-55% may be improperly anticoagulated and should be adjusted appropriately.

V. Test Procedure

Materials Provided: Thromboplastin-D Reagent, 10 x 4 mL, 10 x 10 mL, or 10 x 2 mL

Materials Required, But Not Provided:

Distilled or Deionized water, or Pacific Hemostasis Reconstitution Fluid
Stopwatch or timer

Precision pipette: 0.1 and 0.2 mL

Normal and abnormal controls such as Pacific Hemostasis Coagulation Control Plasmas, Level 1, 2, and 3

Thromboplastin-D is suitable for use with manual, mechanical, photo-optical, nephelometric, or other means of clot detection. Follow manufacturer’s recommendations for proper use

- Técnica**
- El pH aumentará si el plasma se expone al aire. Almacene las muestras con un tapón en vidrio siliconizado o plástico.
- El plasma mantenido a 4-8 °C puede experimentar una activación en frío que genere un acortamiento importante del TP.
- La trombolastina D se diseñó para actuar a 37 °C ± 0,5 °C. Compruebe frecuentemente la temperatura de todos los elementos térmicos.
- Todo el instrumental de laboratorio debe estar limpio y libre de trazas de detergentes.
- Signa siempre las instrucciones del fabricante del instrumento para un mantenimiento adecuado.

Substancias interferentes

- El oxalato sódico, el EDTA y la heparina no son anticoagulantes adecuados.
- El TP puede prolongarse mediante sustancias como los anticonceptivos orales, corticosteroides, EDTA, asparaginasa, clofibrato, eritromicina, etanol, tetraciclina y anticoagulantes como heparina y warfarina.⁵
- El TP puede acortarse mediante sustancias que incluyen antihistamínicos, butabarbital, caféina, anticonceptivos orales, fenobarbital y vitamina K.⁵

IX. Valores esperados

En estudios multicéntricos, la trombolastina D se utilizó para someter a ensayo a una población de pacientes normal y ofreció los siguientes resultados: ⁴

Instrumento	Media TP (s)	Intervalo (+/-2DE)	N
Stago STA	11,3	10,4-12,2	129
Amelung KC 4A™	11,8	9,8-13,7	30
MLA™ Electra 1000C™	12,2	10,4-14,1	30

NOTA: El intervalo normal de STA se estableció utilizando muestras recientes, todos los demás instrumentos con muestras congeladas. Estos valores se deben usar como una guía. Cada laboratorio debe establecer un intervalo de referencia normal (IRN) utilizando la instrumentación, los métodos de extracción de sangre y las técnicas de análisis utilizados en ese laboratorio. El IRN se debe restablecer o, al menos, verificar cuando cambien los números de lote del mismo reactivo.¹⁴ Se debe establecer un nuevo IRN con cualquier cambio de reactivo, instrumental, técnica de extracción de sangre o anticoagulante. El tiempo de coagulación de plasmas anómalos dependerá del ISI del lote de reactivo en uso.

X. Características de rendimiento

Precisión: La precisión de los resultados del tiempo de protrombina depende de muchos factores, como el instrumento, la técnica y el reactivo utilizado. La precisión de la trombolastina D se evaluó analizando un plasma normal y anómalo en diversos instrumentos diferentes. Los resultados se resumen en la siguiente tabla. ⁹

Resumen de los estudios de precisión intraserie, % CV (N = 20)

Muestra	BioMerieux MDA®	MLA Electra 1000C	Amelung KC 4A
Normal	0,8 %	0,6 %	2,0 %
Anómala	0,9 %	1,8 %	2,1 %

Sensibilidad: La trombolastina D detecta deficiencias en la vía extrínseca, según se determinó mediante la prueba del tiempo de protrombina. El análisis de sensibilidad a los factores se realizó diluyendo una mezcla de plasma normal con plasmas con deficiencias de factor, de tal forma que la concentración final del factor abarcase del 0-100 %. El análisis de TP de estas muestras se realizó en el instrumento MLA-1000C. ¹⁵

Análisis de sensibilidad a los factores

% Factor	Tiempo de protrombina (s)			
	Factor II	Factor V	Factor VII	Factor X
100	10,9	11,3	11,2	11,4
50	10,5	12,6	12,2	13,0
40	10,5	13,1	12,8	13,3
30	10,9	13,8	13,5	14,5
20	11,4	15,2	14,3	15,9
10	13,4	17,6	16,0	19,6
0	34,0	55,9	25,9	108,8

Correlación: Se realizaron estudios de correlación en comparación con un reactivo de trombolastina de cerebro de conejo de la competencia en el instrumento MLA-1000C. ¹¹

Trombolastina D vs. Reactivo A, N = 101	Correlación del TP	Correlación del IIN
	R = 0,97	R = 0,96
	y = 0,7406x + 2,945	y = 0,9795x - 0,0029

XI. Referencias

- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral Anticoagulant Therapy: Experience with an Anticoagulation Clinic.* Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
- Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range.* Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992.
- NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline.* NCCLS document H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
- Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time.* Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
- Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests.* Clin Chem 18:1041, 1972.
- Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy.* Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
- Palaeretti, G., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise. Thromb Haemostasis* 58:905-910, 1987.
11. Datos encontrados en el fichero 510 (K).

	Información para pedidos	
Nº de catálogo	Descripción	Contenido
100356	Trombolastina D	10 x 4 ml
100357	Trombolastina D	10 x 10 ml
100352	Trombolastina D	10 x 2 ml
100244	Líquido de reconstitución	10 x 10 ml

Garantía limitada de Fisher Diagnostics®

Fisher Diagnostics (FD) solo garantiza al comprador que los productos de FD tendrán el rendimiento descrito en su etiquetado y la documentación sobre el producto. El comprador debe determinar la idoneidad de los productos de FD para sus aplicaciones específicas. La única obligación de FD será, a su discreción, sustituir un producto defectuoso o que no conforme, o devolver el precio de compra. FD RECHAZA CUALQUIER OTRA GARANTÍA, EXPRESA O IMPLÍCITA, INCLUIDAS LAS GARANTÍAS DE COMERCIABILIDAD E IDONEIDAD PARA CUALQUIER FIN EN PARTICULAR. NI FD ni sus afiliadas serán responsables, en ningún caso, de pérdidas o daños incidentales o resultantes.

El resto de marcas comerciales son propiedad de Thermo Fisher Scientific Inc. y sus subsidiarias. Amelung KC 4A es una marca comercial registrada de Trinity Biotech. MLAElectra 1000C es una marca comercial registrada de Instrumentation Laboratory.

Pacific Hemostasis® Trombolastina D

I. Uso previsto

La trombolastina D de Pacific Hemostasis está indicada para usarse en la realización de la prueba del tiempo de protrombina (TP) en una etapa y ensayos de factor basados en el TP.

II. Resumen y principios

El TP se usa como herramienta de detección y como una prueba cuantitativa de los factores de coagulación en las vías extrínsecas y comunes. Esta prueba será prolongada en pacientes con trastornos adquiridos o congénitos que reducen la actividad de los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII y X. El TP también se usa ampliamente para supervisar el tratamiento anticoagulante oral.¹⁻⁴ Los anticoagulantes orales reducen la actividad de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X, proteína C y proteína S), y el TP es prolongado como resultado.

El TP en una etapa mide el tiempo de coagulación del plasma después de añadir una fuente de factor tisular (trombolastina) y calcio. La recalcificación del plasma en presencia del factor tisular genera un Factor Xa (F.Xa) activado. El F.Xa a su vez activa la protrombina hasta convertirla en trombina, lo que convierte al fibrinógeno en un coágulo de fibrina insoluble.

III. Reactivo

Para uso de diagnóstico *in vitro*.

Composición: <0,9 % de tejido cerebral de conejo, 0,08 % de azida sódica, 2 % de tampones, sales y estabilizadores

Almacene los frascos sin abrir a 2-8 °C. Reconstituya con agua destilada/desionizada sin conservantes de acuerdo con la etiqueta del frasco de la trombolastina D, agite suavemente y deje el frasco en posición vertical sin perturbaciones durante 15 minutos a temperatura ambiente: No invierta el frasco ni mezcle intensamente. Está disponible líquido de reconstitución en caso de que la calidad del agua sea cuestionable. Después de la reconstitución, el reactivo cuando se almacena con un tapón es estable durante 7 días a 2-8 °C, 8 horas a 37 °C. Almacene a 2-8 °C cuando no esté en uso. **No lo congele.**⁹

Mezcle suavemente antes de cada uso. Proporciona algún mecanismo, como un agitador magnético, para mantener una suspensión adecuada durante el uso. La falta de vacío en los frascos, resultados erráticos, valores de control de calidad fuera de los intervalos establecidos o variaciones de color del producto podrían indicar deterioro. Sin embargo, un rendimiento deficiente también podría deberse a otros factores dentro del sistema de la prueba.

Advertencia: La trombolastina D contiene azida sódica. La azida sódica bajo condiciones ácidas produce azida de hidrógeno, un compuesto extremadamente tóxico. Los compuestos de azida deben diluirse con agua del grifo antes de desecharse. Tras eliminar los compuestos de azida se deben dejar correr grandes volúmenes de agua. Estas precauciones se recomiendan para evitar depósitos en las tuberías metálicas, que pueden desarrollar condiciones explosivas.

PRECAUCIÓN: Este producto contiene material de origen animal. Manipule y elimine este producto como si fuera potencialmente infeccioso.

IV. Recogida de muestras

Se recomienda un 3,2 % (0,109 M) de anticoagulante de citrato trisódico para los ensayos de coagulación. Evite la hemólisis y la contaminación por líquidos tisulares. Las muestras que tengan menos del 90 % del volumen de llenado deben ser rechazadas. Centrifuge la sangre a 1500 x g durante 15 minutos. Analice en un plazo de 2 horas si las muestras se mantienen a 22-24 °C. Si la prueba no se va a completar en un plazo de 24 horas, el plasma se debe congelar a –20 °C durante un máximo de dos semanas o a –70 °C durante un máximo de 6 meses. Para obtener más detalles sobre la recogida y el almacenamiento de las muestras, consulte el documento H21-A4 de NCCLS. ⁹

- No retrase la mezcla de la sangre con el anticoagulante.
- Evite la formación de espuma en la muestra.
- Utilice solo recipientes de vidrio siliconizado o plástico.
- Las muestras turbias, ictericas, lipémicas o hemolizadas pueden generar resultados erróneos.
- La congelación y descongelación de plasma que contenga células residuales generará membranas celulares dañadas que pueden afectar a los resultados.
- Las reacciones inflamatorias agudas pueden acortar los resultados del TP debido a un elevado fibrinógeno.
- Las muestras de plasma con hematocritos fuera del intervalo del 20-55 % se podrían anticoagular indebidamente y deben ajustarse de forma adecuada.

V. Procedimiento de la prueba

Materiales suministrados: Reactivo de trombolastina D, 10 x 4 ml, 10 x 10 ml o 10 x 2 ml

Materiales necesarios pero no suministrados:

Agua destilada o desionizada o líquido de reconstitución de Pacific Hemostasis

Cronómetro o temporizador

Pipeta de precisión: 0,1 y 0,2 ml

Controles normales y anómalos como los plasmas de control de la coagulación de Pacific Hemostasis, nivel 1, 2 y 3

La trombolastina D es adecuada para usarse con detección de coágulos manual, mecánica, foto-óptica, nefelométrica y de otro tipo. Signa las recomendaciones del fabricante para realizar un uso adecuado del instrumental. Para ensayos manuales:

- Precaliente la trombolastina D a 37 °C.
- Añada 0,1 ml del plasma de prueba a la cubeta y precaliente a 37 °C.
- Añada a la fuerza 0,2 ml de trombolastina D calentada al plasma de la prueba y cronometre la formación de coágulos.

VI. Control de calidad

Los plasmas normales y anómalos como el control de la coagulación de Pacific Hemostasis, nivel 1, 2 y 3 se deben analizar junto con los plasmas de pacientes. El nivel 1 es un plasma normal liofilizado. Los niveles 2 y 3 están ajustados para imitar a plasmas moderada e intensamente deficientes, respectivamente. Deben ejecutarse controles normales y anómalos al inicio de las pruebas cada día y al menos una vez en cada turno, o con cada lote de reactivos. Los controles también se deben analizar con cada cambio de reactivo o ajuste de instrumento importante. Cada laboratorio debe establecer un intervalo de grupo de control para representar la variación permisible en el rendimiento cotidiano de cada control.

VII. Resultados

Informe los tiempos de coagulación de cada plasma al 0,1 segundo más cercano. También se puede informar un intervalo de referencia normal para comparación. No informe valores del paciente relativos a los tiempos de coagulación en plasma de control comercial. Los controles están indicados solo para la garantía de la calidad del sistema de prueba.

Determinación del IIN

Una consecuencia indeseable del tratamiento con anticoagulantes orales puede ser una tendencia a sangrar innecesariamente. Para maximizar los efectos terapéuticos deseados y minimizar el sangrado, la OMS ha recomendado un procedimiento para estandarizar el análisis y el tratamiento. Este procedimiento se basa en el índice internacional normalizado (IIN). ⁹

El IIN se calcula utilizando la relación del TP del paciente con la media de un intervalo de referencia normal (media de IRN) de acuerdo con la siguiente relación matemática:

IIN
=

(

TP
del
paciente

IRN

)

ISI

{\displaystyle IIN= \left({\frac {TP\ del\ paciente }{mediaIRN}} \right) ^{ISI}}

Por ejemplo, con un ISI de 1,95 y una media normal de 11,9 segundos, el IIN de un TP de 20,0 segundos se calcula del siguiente modo:

IIN
=

(

20,0
11,9

)

1,95

=
(
1,68

)

1,95

=
2,7

{\displaystyle IIN= \left({\frac {20,0}{11,9}} \right) ^{1,95} = (1,68)^{1,95} = 2,7}

El índice de sensibilidad internacional (ISI) es una medida de una sensibilidad de la trombolastina/ instrumento a los factores de coagulación. Los valores de ISI se asignan por comparación con un material de referencia principal. Los reactivos de alta sensibilidad tienen bajos valores de ISI. De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, los valores de IIN por encima de 5,5 sitúan al paciente en un riesgo innecesario de sufrir complicaciones hemorrágicas. Se aconseja generalmente a los pacientes que reciben un tratamiento anticoagulante oral estabilizado que mantengan un IIN de 2,0 – 3,5, dependiendo de la indicación clínica. ⁹ El valor de ISI específico del lote para la trombolastina D se puede encontrar en la etiqueta de la caja del kit. (Para obtener los valores de ISI de instrumentos adicionales, llame a Fisher Diagnostics.)

VIII. Limitaciones

La bioquímica de la coagulación involucra una serie de reacciones que se ven influenciadas por muchas condiciones previas a la prueba. Estas variables se deben controlar para obtener resultados reproducibles.³

FRANÇAIS

VIII. Limites

La biochimie de la coagulation implique une série de réactions influencées par de nombreuses conditions préalables au test. Ces variables doivent être contrôlées pour obtenir des résultats reproductibles³.

Technique

- Le pH augmente si le plasma est exposé à l'air. Conserver les échantillons bouchés dans des récipients en plastique ou en verre siliconé.
- Le plasma maintenu entre 4 °C et 8 °C peut subir une activation à froid entraînant un raccourcissement significatif du PT⁹.
- La thrombolastine D a été conçue pour fonctionner à 37 °C ± 0,5 °C. Vérifier fréquemment la température de tous les éléments chauffants.
- Tout le matériel de laboratoire doit être propre et exempt de quantités traces de détergent.
- Toujours suivre les instructions du fabricant d'instrument pour l'entretien approprié.

Substances interférentes

- L'oxalate de sodium, l'EDTA et l'héparine ne sont pas des anticoagulants appropriés.
- Le TP peut être prolongé par des substances telles que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes, l'EDTA, l'asparaginase, le clofibrate, l'érythromycine, l'éthanol, la tétracycline et les anticoagulants tels que l'héparine et la warfarine⁵.
- Le TP peut être raccourci par des substances notamment les antihistaminines, le butabarbital, la caféine, les contraceptifs oraux, le phénobarbital et la vitamine K⁵.

IX. Valeurs attendues

Dans des études multicentriques, la thrombolastine D a été utilisée pour doser une population de patients normaux et a obtenu les résultats suivants : ⁴

Instrument	Moyenne TP (sec.)	Plage (± 2 ET)	N
Stago STA	11,3	10,4 à 12,2	129
Amelung KC 4A™	11,8	9,8 à 13,7	30
MLA™ Electra 1000C™	12,2	10,4 à 14,1	30

REMARQUE : la plage normale du STA a été établie avec des échantillons frais, celle de tous les autres instruments avec des échantillons congelés. Ces valeurs doivent être utilisées à titre de guide. Chaque laboratoire doit définir une plage de référence normale (Normal Reference Range, NRR) en utilisant l'instrumentation, les méthodes de prélèvement de sang et les techniques d'analyse utilisées dans le laboratoire. La NRR doit être redéfinie ou au moins vérifiée lors du changement de numéro de lot du même réactif¹⁴. Une nouvelle NRR doit être définie en cas de changement de réactif, d'instrumentation, de techniques de prélèvement du sang ou d'anticoagulant. Le temps de coagulation de plasmas anormaux dépend de l'ISI du lot de réactif utilisé.

X. Caractéristiques des performances

Prcision : la précision des résultats de temps de prothrombine dépend de nombreux facteurs, tels que l'instrument, la technique et le réactif utilisé. La précision de la thrombolastine D a été évaluée en testant un plasma normal et un plasma anormal sur plusieurs instruments différents. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant. ⁹

Résumé des études de précision intra-série, % CV (N = 20)

Échantillon	BioMerieux MDA®	MLA Electra 1000C	Amelung KC 4A
Normal	0,8 %	0,6 %	2,0 %
Anormal	0,9 %	1,8 %	2,1 %

Sensibilité : la thrombolastine D détecte les carences dans la voie métabolique extrinsèque comme déterminé par le test du temps de prothrombine. L'analyse de la sensibilité aux facteurs a été réalisée en diluant du plasma normal regroupé avec des plasmas présentant des carences en facteur de telle manière que la concentration finale en facteur se situe entre 0 et 100 %. L'analyse du TP de ces échantillons a été réalisée sur l'instrument MLA-1000C. ¹⁵

Analyse de la sensibilité aux facteurs

% facteur	Temps de prothrombine (sec.)			
	Facteur II	Facteur V	Facteur VII	Facteur X
100	10,9	11,3	11,2	11,4
50	10,5	12,6	12,2	13,0
40	10,5	13,1	12,8	13,3
30	10,9	13,8	13,5	14,5
20	11,4	15,2	14,3	15,9
10	13,4	17,6	16,0	19,6
0	34,0	55,9	25,9	108,8

Corrélation : les études de corrélation ont été réalisées par rapport à un réactif concurrent de thrombolastine de cerveau de lapin sur l'instrument MLA-1000C. ¹¹

Thrombolastine D vs. Réactif A, N = 101	Corrélation TP	Corrélation INR
	R = 0,97	R = 0,96
	y = 0,7406x + 2,945	y = 0,9795x - 0,0029

XI.

- Références**
- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral Anticoagulant Therapy: Experience with an Anticoagulation Clinic.* Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
- Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range.* Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992. NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline.* NCCLS document H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
- Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time.* Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
- Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests.* Clin Chem 18:1041, 1972.
- Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy.* Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
- Palaeretti, G., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise. Thromb Haemostasis* 58:905-910, 1987.
11. Données se trouvant dans le dossier 510(K).

	Pour commander	
Réf. Cat.	Description	Contenu
100356	Thrombolastine D	10 x 4 ml
100357	Thrombolastine D	10 x 10 ml
100352	Thrombolastine D	10 x 2 ml
100244	Liquide de reconstitution	10 x 10 ml

Garantie limitée de Fisher Diagnostics®

Fisher Diagnostics (FD) garantit à l'acquéreur le bon fonctionnement des produits FD tel que décrit sur l'étiquette et dans les modes d'emploi. Il revient à l'acquéreur de décider si les produits FD sont adaptés à ses besoins spécifiques. La seule obligation de FD consiste soit à remplacer un produit non conforme ou défectueux, soit à rembourser le prix d'achat, à sa discrétion. FD DÉCLINE TOUTE RESPONSABILITÉ QUANT AUX AUTRES GARANTIES, EXPLICITES OU IMPLICITES, Y COMPRIS LES GARANTIES DE COMERCIABILITÉ ET L'ADÉQUATION DU PRODUIT À TOUTE AUTRE UTILISATION. NI FD ni aucune de ses filiales ne peut en aucun cas être tenue pour responsable de pertes ou de dommages fortuits ou consécutifs.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de Thermo Fisher Scientific Inc. et de ses filiales. Amelung KC 4A est une marque déposée de Trinity Biotech. MLAElectra 1000C est une marque déposée d'Instrumentation Laboratory.



Pacific Hemostasis® Thrombolastine D

I. Utilisation prévue

Le réactif de thrombolastine D Pacific Hemostasis est utilisé pour réaliser le test du temps de prothrombine (TP) en une étape et les dosages de facteur basés sur le TP.

II. Résumé et principes

Le TP est utilisé comme outil de dépistage et comme test quantitatif des facteurs de coagulation dans les voies métaboliques intrinsèque et commune. Ce test donnera une valeur augmentée chez les patients atteints de troubles acquis ou congénitaux qui réduisent l'activité des facteurs I (fibrinogène), II (prothrombine), V, VII et X. Le TP est également largement utilisé pour surveiller le traitement anticoagulant oral.¹⁻⁴ Les anticoagulants oraux réduisent l'activité des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K (II, VII, IX, X, protéine C et protéine S) et le TP est prolongé en conséquence.

Le TP en une étape mesure le temps de coagulation du plasma après l'ajout d'une source de facteur tissulaire (thrombolastine) et de calcium. La recalcification du plasma en présence du facteur tissulaire génère du facteur Xa activé (F.Xa). Le F.Xa active à son tour la prothrombine en thrombine, qui convertit le fibrinogène en un caillot de fibrine insoluble.

III. Réactif

Pour usage diagnostique *in vitro*.

Composition : <0,9 % de tissu de cerveau de lapin, 0,08 % d'azoture de sodium, 2 % de tampons, sels et stabilisants

Conservser les flacons non ouverts entre 2 °C et 8 °C. Reconstituer avec de l'eau distillée ou désionisée sans conservateur selon l'étiquette du flacon de thrombolastine D, agiter doucement et laisser le flacon reposer pendant 15 minutes à température ambiante. Ne pas retourner le flacon ni l'agiter vigoureusement. Du liquide de reconstitution est disponible si la qualité de l'eau est douteuse. Après la reconstitution, le réactif conservé bouché entre 2 °C et 8°C est stable pendant 7 jours, pendant 8 heures à 37 °C. Conserver entre 2 °C et 8 °C quand le réactif n'est pas utilisé. **Ne pas congeler.** ⁹

Mélanger doucement avant chaque utilisation. Prévoir un mécanisme tel qu'un agitateur magnétique pour maintenir une suspension adéquate pendant l'utilisation. L'absence de vide dans les flacons, des résultats irréguliers,

θρομβοπλαστίνη D στην ετικέτα του κουτιού το kit. (Για πρόσθετες τιμές ISI των οργάνων, καλέστε την Fisher Diagnostics.)

VIII. Περιορισμοί

Η βιοχημεία της πήξης περιλαμβάνει μια σειρά ανηθράσεων που επηρεάζονται από πολλές συνθήκες πριν από την εξέταση. Αυτές οι μεταβλητές πρέπει να ελέγχονται για να ληφθούν αναπαράγαγμα αποτελέσματα.³

Τεχνική

- Το pH θα αυξηθεί εάν το πλάσμα εκτεθεί σε αέρα. Φυλάσσετε τα δείγματα πωματισμένα σε πλαστικά φιαλίδια ή φιαλίδια από σιλικονούχο γυαλί.
- Το πλάσμα που διατηρείται στους 4-8 °C μπορεί να υποβληθεί σε κρύα ενεργοποίηση με αποτέλεσμα σημαντική μείωση του PT.⁴
- Η θρομβοπλαστίνη D σχεδιάστηκε ώστε να λειτουργεί στους 37 °C ± 0,5 °C. Ελεγχεται συχνά τη θερμοκρασία όλων των στοιχείων θέρμανσης.
- Όλας ο εργαστηριακές εξοπλισμός πρέπει να είναι καθαρός και χωρίς ίχνη αντιπηκτικών.
- Να ακολουθείτε πάντοτε τις οδηγίες του κατασκευαστή του εξοπλισμού για σωστή συντήρηση.

Παρεμβλλόμενες ουσίες

- Το οξάλικό νάτριο, το EDTA και η ηπαρίνη δεν είναι κατάλληλα αντιπηκτικά.
- Ο PT μπορεί να παρασheit από ουσίες όπως από το στόματος αντιαιμοληπτικά, καρδιοστεροειδή, EDTA, ασταραγανθός, κλωφιβράτη, ερυθρομυκίνη, αιθανόλη, τετρακυκλίνη και αντιπηκτικά όπως η ηπαρίνη και η βαρφαρίνη.⁵
- Ο PT μπορεί να μειωθεί από ουσίες συμπεριλαμβανομένων των αντιαιματικών, της θουταβριβάλης, της καφεΐνης, των από το στόματος αντισυλληπτικών, της φανοβαριβιάλης και της βιταμίνης K.⁶

IX. Ανεπιθυμητές τιμές

Σε πολυκεντρικές μελέτες, η θρομβοπλαστίνη D χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ενός πληθυσμού φυσιολογικών ασθενών και απέδωσαν τα παρακάτω αποτελέσματα: ⁹

Όργανο	Μέση τιμή PT (δευτερόλεπτα)	Εύρος τιμών (+/-2SD)	N
Siago STA	11,3	10,4-12,2	129
Amelung KC 4A™	11,8	9,8-13,7	30
MLA™ Electra 1000C™	12,2	10,4-14,1	30

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Το φυσιολογικό εύρος τιμών STA καθορίστηκε χρησιμοποιώντας φρέσκα δείγματα, όλα τα άλλα όργανα με κατευθυνόμενα δείγματα. Αυτές οι τιμές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως κατευθυντήρια οδηγία. Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να καθορίσει το φυσιολογικό εύρος αναφοράς (NRR) χρησιμοποιώντας σύστημα εγκυλίτων, μεθόδους συλλογής αίματος και τεχνικές εξέτασης που χρησιμοποιούνται σε αυτό το εργαστήριο. Η NRR θα πρέπει να επανακαθορίζεται ή τουλάχιστον να επικυρώνεται κατά την αλλαγή αριθμών παρτίδας του ίδιου ανθρόσπαιριού.^{3,6} Μια νέα NRR θα πρέπει να καθορίζεται με σποιαδιστές αλλαγή ανθρόσπαιριών, συστήματος εργαλείων, τεχνικών συλλογής αίματος ή αντιπηκτικού.
Ο χρόνος πήξης μη φυσιολογικών δειγμάτων πλάσματος θα εξαρτηθεί από τον ISI της παρτίδας ανθρόσπαιριών που χρησιμοποιείται.

X. Χαρακτηριστικά απόδοσης

Ακρίβεια: Η ακρίβεια των αποτελεσμάτων χρόνου θροθρομβίνης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το όργανο, η τεχνική και το ανθρόσπαιριο που χρησιμοποιείται. Η ακρίβεια της θρομβοπλαστίνης D αξιολογήθηκε με την εξέταση φυσιολογικών και μη φυσιολογικών δειγμάτων πλάσματος σε διάφορα όργανα. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. ⁹

Σύνοψη μελέτων ακρίβειας εντός κύκλου ανάλυσης, %CV (N = 20)

Δείγμα	BioMerieux MDA*	MLA Electra 1000C	Amelung KC 4A
Φυσιολογικό	0,8%	0,6%	2,0%
Μη φυσιολογικό	0,9%	1,8%	2,1%

Ευσαιθησία: Η θρομβοπλαστίνη D ανιχνεύει ανεπάρκειες στην εξωγενή οδό, όπως προοριζόρζεται από την εξέταση του χρόνου θροθρομβίνης. Η εξέταση ευαισθησίας του παράγοντα πραγματοποιήθηκε με φρασιού δειγμάτων φυσιολογικού πλάσματος με πλάσμα με ανεπάρκεια του παράγοντα, ώστε η τελική συγκέντρωση του παράγοντα να κυμανιόταν από 0-100%. Η εξέταση PT αυτών των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε στο όργανο MLA-1000C.¹⁰

Εξέταση ευαισθησίας παράγοντα

% παράγοντα	Παράγοντας II	Εξέταση θροθρομβίνης (δευτερόλεπτα)	Παράγοντας V	Παράγοντας VII	Παράγοντας X
100	10,9	11,3	11,2	11,4	11,4
50	10,5	12,6	12,2	13,0	13,0
40	10,5	13,1	12,8	13,3	13,3
30	10,9	13,8	13,5	14,5	14,5
20	11,4	15,2	14,3	15,9	15,9
10	13,4	17,6	16,0	19,6	19,6
0	34,0	55,9	25,9	108,8	

Συσχέτιση: Πραγματοποιήθηκαν μελέτες συσχέτισης έναντι ενός ανταγωνιστικού ανθρόσπαιριού θρομβοπλαστίνης εγκεφαλόου κουνελάου στο όργανο MLA-1000C. ¹¹

Θρομβοπλαστίνη D έναντι Ανθρόσπαιρίου A, N = 101	Συσχέτιση PT <p>R = 0,97 y = 0,7406x + 2,945</p>	Συσχέτιση INR <p>R = 0,96 y = 0,9795x - 0,0029</p>
--	--	--

- XI. Βιβλιογραφία**
- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral Anticoagulant Therapy: Experience with an Anticoagulation Clinic.* Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
 - Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range.* Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992.
 - NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline.* NCCLS document H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
 - Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time.* Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
 - Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests.* Clin Chem 18:1041, 1972.
 - Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy.* Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
 - Palareeti, G., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results.* *The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise.* *Thromb Haemostasis* 58:905-910, 1987.
 - Τα δεδομένα βρίσκονται στο αρχείο 510(K).

	Πληροφορίες παραγγελιών	
Αρ. κατ.	Περιγραφή	Περιεχόμενα
100356	Θρομβοπλαστίνη D	10 x 4 mL
100357	Θρομβοπλαστίνη D	10 x 10 mL
100352	Θρομβοπλαστίνη D	10 x 2 mL
100244	Υγρό ανασύστασης	10 x 10 mL

Περιορισμένη εγγύηση της Fisher Diagnostics®

Η Fisher Diagnostics (FD) παρέχει εγγύηση στον αγοραστή μόνο ότι τα προϊόντα της FD θα λειτουργήσουν όπως περιγράφεται στην επισήμανση τους και στη βιομηχανογραφία του προϊόντος. Ο αγοραστής πρέπει να προσοδιάσει την καταλληλότητα των προϊόντων της FD για τις ειδικές εφαρμογές τους. Η αποκλειστική υποχρέωση της FD θα είναι, κατά την κρίση της, είτε η αντικατάσταση ενός προϊόντος που δεν συμμορφώνεται με τις προδιαγραφές ή ενός ελαττωματικού προϊόντος είτε η επιστροφή του ημίημιστος αγοράς. Η FD ΑΠΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΆΛΛΕΣ ΕΓΓΥΗΣΕΙΣ, ΡΗΤΕΙΣ Ή ΕΜΜΕΣΕΣ, ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΤΩΝ ΕΓΓΥΗΣΕΩΝ ΕΜΠΟΡΕΥΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ ΣΚΟΠΟ. Ούτε η FD ούτε οι συνδεδεμένες με αυτήν εταιρείες δεν θα είναι υπεύθινη, σε οποιαδήποτε περίπτωση, για βητικές ή αποθετικές απώλειες ή ζημιές.

Όλα τα άλλα εμπορικά σήματα αποτελούν ιδιοκτησία της Thermo Fisher Scientific Inc. και των θυγατρικών της. Το Amelung KC 4A είναι σήμα κατατεθέν της Trinity Biotech. Το MLA Electra 1000C είναι σήμα κατατεθέν της Instrumentation Laboratory.

Pacific Hemostasis® Θρομβοπλαστίνη D

I. Χρήση για την οποία προορίζεται

Η θρομβοπλαστίνη D της Pacific Hemostasis προορίζεται για χρήση στην πραγματοποίηση της εξέτασης χρόνου θροθρομβίνης (PT) ενός σταθίου και αναλύσεων παραγόντων με βάση τον PT.

II. Σύνοψη και αρχές

Η PT χρησιμοποιείται ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου και ως ποσοτική εξέταση για τους παράγοντες πήξης στην εξωγενή και κοινή οδό. Αυτή η εξέταση θα είναι παρατεταμένη σε ασθενείς με επιπληκτές ή συγγενείς διαταραχές που μειώνουν την ενεργότητα των παραγόντων I (ινωδογόνο), II (προθρομβίνη), V, VII και X. Ο PT χρησιμοποιείται επίσης ευρέως για την παρακολούθηση της από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας.^{1,2} Για από του στόματος αντιπηκτικά μειώνουν την ενεργότητα των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (II, VII, IX, X, πρωτεΐνη C, και πρωτεΐνη S) και ο PT παρατείνεται ως αποτέλεσμα.

Η PT ενός σταθίου μετρά τον χρόνο πήξης του πλάσματος μετά την προσθήκη μιας της ρητής ιστικού παράγοντα (θρομβοπλαστίνη) και ασβεστίου. Η επανασβετάωση του πλάσματος παρουσία ιστικού παράγοντα δημιουργεί ενεργοποιημένο παράγοντα Xa (F.Xa). Ο F.Xa με τη σειρά του ενεργοποιεί την προθρομβίνη σε θρομβίνη, η οποία μετατρέπει το ινωδογόνο σε αδιάλυτο πήγμα ινωδούς.

III. Αντιδραστήριο

Για *in vitro* διαγνωστική χρήση.

Σύνθεση: <0,9% ιστός εγκεφαλόου κουνελάου, 0,08% αζίδιο νατρίου, 2% ρυθμιστικά διαλύματα, άλατα και σταθεροποιητές

Φυλάσσετε τα μη ανοιγμένα φιαλίδια στους 2-8 °C. Διεξάγετε ανασύσταση με απεσταγμένο/αποιονισμένο νερό χωρίς συντηρητικά, σύμφωνα με την ετικέτα του φιαλιδίου της θρομβοπλαστίνης D, αναδεδότε με ήπιας κινήσεις και αφήστε το φιαλίδιο να παραμείνει χωρίς να διαταραχθεί για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μην αναστρέψετε το φιαλίδιο και μην το αναμνηγείτε έντονα. Διατίθεται υγρό ανασύστασης εάν η ποσότητα του νερού είναι αμφίβολη. Μετά την ανασύσταση, το αντιδραστήριο, όταν φυλάσσεται πτωματισμένο, παραμένει σταθερό για 7 ημέρες στους 2-8 °C, 8 ώρες στους 37 °C. Φυλάσσετε στους 2-8 °C όταν δεν χρησιμοποιείται. **Μην καταψύξετε.** ⁸

Αναμίξτε ήπια πριν από κάθε χρήση. Παρέχει κάποιον μηχανισμό όπως είναι ο μαγνητικός αναδευτήρας για τη διατήρηση επαρκούς αναμίξης κατά τη διάρκεια της χρήσης. Απουσία κενού στα φιαλίδια, ακανόνιστα αποτελέσματα, τιμές ποιστικού ελέγχου εκτός των καθορισμένων ευρών τιμών ή διακυμάνσεις στο χρόνο του πρόνιους θα μπορούσαν να υποδεικνύουν αλλοίωση. Ωστόσο, η κακή απόδοση θα μπορούσε επίσης να οφείλεται σε άλλους παράγοντες εντός του συστήματος εξέτασης.

Προεidoποίηση: Η θρομβοπλαστίνη D περιέχει αζίδιο του νατρίου. Το αζίδιο του νατρίου υπό όξινες συνθήκες δημιουργεί υδραζωτικό οξύ, μια εξαιρετικά τοξική ένωση. Οι ενώσεις αζιδίων θα πρέπει να αραιώνονται με τρεχούμενο νερό πριν από την απόρριψη. Κατά την απόρριψη, οι ενώσεις αζιδίων θα πρέπει να φέρονται με μεγάλες ποσότητες νερού. Αυτές οι προφυλάξεις συνιστώνται για την απορρίψη της δημιουργίας ενεπαθώντων σε μεταλλικούς σωλήνες στους οποίους μπορούν να εκδηλωθούν εκρηκτικές συνθήκες.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Αυτό το προϊόν περιέχει υλικό ζωικής προέλευσης. Ο χειρισμός και η απόρριψη αυτού του προϊόντος πρέπει να γίνεται σαν να επρόκειτο για δυνητικά μολυσματικό υλικό.

IV. Συλλογή δειγμάτων

Συνιστάται το αντιπηκτικό κηικό νατρίου 3.2% (0,108 M) για τις αναλύσεις πήξης. Αποφύγετε την αιμόλυση και την επιμόλωση από υγρά των ιστών. Τα δείγματα που έχουν όγκο πλήρωσης χαμηλότερο από το 90% του αναμενόμενου όγκου θα πρέπει να απορρίπτονται. Φυγακεντρίστε το αίμα για 15 λεπτά στα 1.500 x g. Εξετάστε εντός 2 ωρών εάν τα δείγματα διατηρούνται στους 22-24 °C. Εάν η εξέταση δεν ολοκληρωθεί εντός 24 ωρών, το πλάσμα θα πρέπει να καταψύχεται στους -20 °C για έως και δύο εβδομάδες ή στους -70 °C για έως και 6 μήνες. Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τη συλλογή και τη φύλαξη δειγμάτων, δείτε το έντυπο H21-A4 του NCCLS.³

- Μην καθυστερείτε την ανάμιξη του αίματος με αντιπηκτικό.
- Αποφύγετε τον αφρισμό του δείγματος.
- Χρησιμοποιήστε μόνο πλαστικούς περιέκτες ή περιέκτες από σιλικονούχο γυαλί.
- Τα θάλαρα, ικτερικά, λιπαρικά ή αιμολυμένα δείγματα μπορεί να δημιουργήσουν εσφαλμένα αποτελέσματα.
- Η καταψύξη και η απόψυξη πλάσματος που περιέχει υποκατεψυμένα κύτταρα θα προκαλέσουν βλάβη στις κυτταρικές μεμβράνες που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα.
- Οι οξείες φλεγμονώδεις ανηθράσεις μπορεί να μειώσουν τα αποτελέσματα του PT, λόγω αυξημένου ινωδογόνου.
- Τα δείγματα πλάσματος με αιμοκρίτες εκτός του εύρους 20-55% μπορεί να υποστούν ακατάλληλη αντιπηξία και θα πρέπει να προσαρμόζονται κατάλληλα.

V. Διαδικασία εξέτασης

Παρεχόμενα υλικά: Ανθιδραστήριο θρομβοπλαστίνης D, 10 x 4 mL, 10 x 10 mL ή 10 x 2 mL

Υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται:

Απεσταγμένο ή αποιονισμένο νερό ή υγρό ανασύστασης της Pacific Hemostasis

Χρόνομετρο

Πίπιeta αερβείας: 0,1 και 0,2 mL
Φυσιολογικό και μη φυσιολογικό μάρτυρες, όπως τα πλάσματα ελέγχου πήξης της Pacific Hemostasis, επιπέδου 1, 2 και 3

Η θρομβοπλαστίνη D είναι κατάλληλη για χρήση με μη αυτόματα, μηχανικά, φωτοοπτικά, νεφελομετρικά ή άλλα μέσα ανίχνευσης πήγματος. Ακολουθήστε τις συστάσεις του κατασκευαστή για τη σωστή χρήση του συστήματος εργαλείων. Για μη αυτόματες αναλύσεις:

- Προθερμάνετε τη θρομβοπλαστίνη D στους 37 °C.
- Προσθέστε 0,1 mL υπό εξέταση πλάσματος στην κυβέτα και προθερμάνετε στους 37 °C.
- Προσθέστε με δύναμη 0,2 mL προθερμασμένης θρομβοπλαστίνης D στο υπό εξέταση πλάσμα με χρονομετρήστε τον σχηματισμό πηγματος.

VI. Ποιοτικός έλεγχος

Τα φυσιολογικά και μη φυσιολογικά πλάσματα, όπως ο μάρτυρας πήξης Pacific Hemostasis επιπέδου 1, 2 και 3 θα πρέπει να εξετάζονται σε συνδυασμό με πλάσματα ασθενών. Το επίπεδο 1 είναι ένα τυποποιημένο φυσιολογικό πλάσμα. Τα επίπεδα 2 και 3 προσαρμόζονται ώστε να μιμούνται πλάσμα με μετρία και βαριά ανεπάρκεια, αντίστοιχα. Φυσιολογικό και μη φυσιολογικό μάρτυρες θα πρέπει να αναλύονται πριν από την έναρξη του εξετάσεων κάθε ημέρα και τουλάχιστον μία φορά σε κάθε βάρδια ή με κάθε ομάδα αναλύσεων. Οι μάρτυρες θα πρέπει επίσης να εξετάζονται με κάθε αλλαγή ανθρόσπαιριού ή με κάθε μείωση προσαρμογή του οργάνου. Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να καθορίσει ένα εύρος τιμών ομάδας μάρτυρων που να αντιπροσωπεύει την επιτρεπόμενη διακύμανση στην καθημερινή απόδοση κάθε μάρτυρα.

VII. Αποτελέσματα

Αναφέρετε τους χρόνους πήξης για κάθε πλάσμα στο πλησιέστερο 0,1 δευτερόλεπτο. Μπορεί επίσης να αναφερθεί ένα φυσιολογικό εύρος αναφοράς για σύγκριση. Μην αναφέρετε τις τιμές των ασθενών σε σχέση με τους χρόνους πήξης πλάματος εμπορικά διαθέσιμων μάρτυρων. Οι μάρτυρες προορίζονται μόνο για τη διασφάλιση ποιότητας του συστήματος εξέτασης.

Προσδιορισμός της INR

Μια μη επιβημητή συνέπεια της από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας μπορεί να είναι η τάση μη απαραίτητης αιμορραγίας. Για να μεγιστοποιηθούν οι επιβμητικές θεραπευτικές επιδόσεις και να ελαχιστοποιηθεί η αιμορραγία, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) έχει συστήσει μια διαδικασία για την τυποποίηση της εξέτασης και της θεραπείας. Αυτή η διαδικασία βασίζεται στη διεθνή φαρμακοποιημένη σχέση (INR).^{1,3}

Η INR υπολογίζεται με χρήση του λόγου του PT του ασθενούς σε σχέση με τη μέση τιμή ενός φυσιολογικού εύρους αναφοράς (μέση τιμή_{NRR}) σύμφωνα με την παρακάτω μαθηματική σχέση:

$INR = \left(\frac{PT \text{ ασθενούς}}{\text{μέσηINRR}} \right)^{ISI}$

Για παράδειγμα, με ISI 1,95 και μέση φυσιολογική τιμή 11,9 δευτερόλεπτα, η INR για PT ίσο με 20,0 δευτερόλεπτα υπολογίζεται ως εξής:

$INR = \left(\frac{20,0}{11,9} \right)^{1,95} = (1,68)^{1,95} = 2,7$

Ο διεθνής δείκτης ευαισθησίας (ISI) είναι ένα μέτρο της ευαισθησίας της θρομβοπλαστίνης/του οργάνου στους παράγοντες πήξης. Οι τιμές ISI εκχυρώνονται με τη σύγκριση με ένα κύριο υλικό αναφοράς. Τα ανθρόσπαιρια υψηλής ευαισθησίας έχουν χαμηλές τιμές ISI. Σύμφωνα με τις συστάσεις του Π.Ο.Υ., τιμές INR πάνω από 5,5 θέτουν το ασθενή σε μη απαραίτητο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Συνιστάται γενικά οι ασθενείς που βρίσκονται σε σταθεροποιημένη αντιπηκτική θεραπεία από του στόματος να διατηρούνται σε INR 2,0 – 3,5, ανάλογα με την κλινική ένδειξη.² Μπορεί να βρείτε την τιμή ISI που είναι ειδική για την παρτίδα για τη

ITALIANO

raccomandazioni dell'OMS, i valori INR superiori a 5,5 espongono il paziente a un inutile rischio di complicanze emorragiche. È generalmente consigliato che i pazienti in terapia anticoagulante per via orale stabilizzata mantengano un valore di INR pari a 2,0 – 3,5, a seconda delle indicazioni cliniche.² Il valore ISI relativo alla Thromboplastin-D specifico del lotto è riportato sull'etichetta della scatola del kit. (Per ulteriori valori ISI della strumentazione contattare Fisher Diagnostics).

VIII. Limitazioni

L'analisi biochimica della coagulazione comprende una serie di reazioni influenzate da numerose condizioni preesistenti all'analisi. Per ottenere risultati riproducibili è necessario controllare tali variabili.³

Tecnica

- Il pH aumenta se il plasma viene esposto all'aria. Conservare i campioni in contenitori tappati di vetro siliconato oppure di plastica.
- Il plasma mantenuto a 4–8 °C potrebbe subire un'attivazione a freddo riducendo, in tal modo, significativamente il PT.⁴
- Thromboplastin-D è stato ideato per essere utilizzato a 37 °C ± 0,5 °C. Controllare di frequente la temperatura di tutti gli elementi riscaldanti.
- Tutte le attrezzature di laboratorio devono risultare pulite e prive di tracce di detergenti.
- Per una corretta manutenzione attenersi sempre alle istruzioni fornite dal produttore della strumentazione.

Sostanze interferenti

- Ossalato di sodio, EDTA ed eparina non sono indicati come anticoagulanti.
- Il PT può essere prolungato da sostanze quali contraccettivi orali, corticosteroidi, EDTA, asparaginasi, clofibrato, entilromicina, etanolο, tetraciclina e anticoagulanti quali eparina e warfarin.⁵
- Il PT può essere ridotto a causa di sostanze quali antistaminici, butabarbital, caffeina, contraccettivi orali, fenobarbital e vitamina K.⁶

IX. Valori attesi

In studi multicentrici Thromboplastin-D è stato utilizzato per analizzare una popolazione di pazienti normali ottenendo i seguenti risultati: ⁹

Strumento	Media PT (sec)	Range (+/-2DS)	N
Stago STA	11,3	10,4-12,2	129
Amelung KC 4A™	11,8	9,8-13,7	30
MLA™ Electra 1000C™	12,2	10,4-14,1	30

Nota: il range STA normale è stato determinato utilizzando campioni freschi, per tutti gli altri strumenti sono stati utilizzati campioni congelati. Questi valori devono essere utilizzati come riferimento. Ogni laboratorio è tenuto a definire un range di riferimento normale (NRR, Normal Reference Range) utilizzando strumenti, metodi di raccolta del sangue e tecniche di analisi utilizzate in quel laboratorio. L.NRR deve essere ridefinito ο perlomeno verificato quando vengono modificati i numeri di lotto dello stesso reagente.^{3,4} Ad ogni cambio di reagenti, strumenti, tecniche di raccolta del sangue ο anticoagulanti è opportuno definire un nuovo NRR. Il tempo di coagulazione di plasma anormale dipende dall'ISI del lotto di reagente in uso.

X. Caratteristiche prestazionali

Precisione: La precisione dei risultati del tempo di protrombina dipende da numerosi fattori tra cui la strumentazione, la tecnica ed il reagente utilizzati. La precisione di Thromboplastin-D è stata valutata testando su diversi strumenti un campione di plasma normale ed uno anormale. I risultati sono riassunti nella seguente tabella. ⁹

Riepilogo degli studi di precisione intra-analisi, %CV (N = 20)

Campione	BioMerieux MDA*	MLA Electra 1000C	Amelung KC 4A
Normale	0,8%	0,6%	2,0%
Anormale	0,9%	1,8%	2,1%

Sensibilità: Thromboplastin-D rileva i deficit nel percorso estrinseco come determinato dal test del tempo di protrombina. La verifica della sensibilità al fattore è stata eseguita diluendo un campione di plasma normale combinato con campioni di plasma con deficit del fattore in modo da ottenere una concentrazione finale del fattore compresa tra 0 e 100%. La verifica del PT di tali campioni è stata eseguita con lo strumento MLA-1000C. ¹⁰

Verifica della sensibilità al fattore










% Fattore	Fattore II	Fattore V	Fattore VII	Fattore X
100	10,9	11,3	11,2	11,4
50	10,5	12,6	12,2	13,0
40	10,5	13,1	12,8	13,3
30	10,9	13,8	13,5	14,5
20	11,4	15,2	14,3	15,9
10	13,4	17,6	16,0	19,6
0	34,0	55,9	25,9	108,8

Correlazione Gli studi sulla correlazione sono stati eseguiti con lo strumento MLA-1000C su un reagente per tromboplastina estratta da cervello di coniglio di un altro produttore. ¹¹

Thromboplastin D vs. Reagente A, N = 101	Correlazione PT <p>R = 0,97 y = 0,7406x + 2,945</p>	Correlazione INR <p>R = 0,96 y = 0,9795x - 0,0029</p>
--	---	---

- XI. Bibliografia**
- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral Anticoagulant Therapy: Experience with an Anticoagulation Clinic.* Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
 - Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range.* Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992.
 - NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline.* Documento NCCLS H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
 - Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time.* Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
 - Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests.* Clin Chem 18:1041, 1972.
 - Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy.* Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
 - Palareeti, G., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results.* *The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise.* *Thromb Haemostasis* 58:905-910, 1987.
 - Dati ottenuti dal file 510 (K).

	Informazioni per gli ordini	
N. cat.	Descrizione	Contenuto
100356	Thromboplast	

Symbols Key / Symbolschlüssel / Légende / Leyenda de símbolos / Legenda dei simboli/ Υπόμνημα συμβόλων	
	Manufacturer Hersteller Fabricant Fabricante Produttore Κατασκευαστής
	<i>In Vitro</i> Diagnostic Medical Device <i>In-vitro</i> -Diagnostikum Matériel médical pour utilisation diagnostique <i>in vitro</i> Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i> <i>In vitro</i> διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν
	Lot Number Chargenbezeichnung Numéro de lot Número de lote Numero di lotto Αριθμός παρτίδας
	Use By Verfallsdatum Utiliser jusque Fecha de caducidad Utilizzare entro Ημερομηνία λήξης
	Temperature Limitation Temperaturgrenzen Limite de température Límites de temperatura Limiti di temperatura Περιορισμός θερμοκρασίας
	CE Mark CE-Kennzeichnung Marquage CE Marcado CE Marchio CE Σήμανση CE
	Catalogue Number Bestellnummer Référence catalogue Número de catálogo Numero catalogo Αριθμός καταλόγου
	Consult Instructions for Use Gebrauchsanweisung beachten Consulter le mode d'emploi Consultar las instrucciones de uso Consultare le istruzioni per l'uso Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Authorized Representative in the European Community Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft Représentant agréé pour la Communauté européenne Representante autorizado en la Comunidad Europea Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα



EC REP
 WMDE
 Bergerweg 18
 6085 AT Horn
 The Netherlands



Fisher Diagnostics
 a division of Fisher Scientific Company, LLC
 a part of Thermo Fisher Scientific Inc.
 Middletown, VA 22645-1905 USA
 Phone: (800) 528-0494
 (540) 869-3200
 Fax: (540) 869-8132

JL840799 (R2)

Thermo
 SCIENTIFIC