

Kit per la determinazione del tempo di protrombina Metodo di Quick

PRINCIPIO

La Protrombina o Quick time è il tempo necessario, in secondi, al plasma per coagulare a 37°C dopo l'aggiunta di fattori di coagulazione (tromboplastina) e Ca²⁺. Tempi anormalmente lunghi, in confronto ad individui sani, indicano una deficienza nel sistema della coagulazione.

Il kit è una tromboplastina calcica essiccata che consente di determinare le variazioni nei fattori della coagulazione (in particolare il fattore VII e X) che sono diminuiti in caso di trattamento con derivati cumarinici, di deficienza di vitamina K, di epatopatia o di disfunzioni ereditarie della coagulazione. Il reattivo è ottenuto da un estratto di cervello di coniglio e standardizzato da lotto a lotto secondo la tecnica di Hills-Ingam.

REATTIVI

R1 Tromboplastina calcica da cervello di coniglio

CAMPIONI

- Plasma fresco in citrato trisodico al 3.2 % (0.105M).
- Effettuare il prelievo ed evitando emolisi e contaminazioni miscelare immediatamente il sangue con l'anticoagulante (9 volumi di sangue ed 1 volume di Citrato trisodico 3.2 %).
- Centrifugare a 1500 x g per 15 minuti e separare il plasma sovranatante.
- Se il test non viene effettuato immediatamente il campione può essere conservato a +2-8°C per 24 ore, a -20°C per 15 giorni o a -70°C per 6 mesi.

Note

Ogni qualvolta si manipolano agenti infettanti, reagenti chimici, reagenti di origine umana od animale, sangue o altri liquidi biologici, è consigliabile seguire le più comuni raccomandazioni e prendere tutte le necessarie precauzioni igieniche come l'utilizzazione di guanti monouso.

PREPARAZIONE DEI REATTIVI

- Ricostituire il contenuto di un flacone di reattivo con 4 ml di acqua distillata.
- Miscelare delicatamente (non capovolgere od agitare con forza) e lasciar riposare per 15 minuti a 15-25°C. Non congelare.

Note

- E' indispensabile che al momento dell'uso il reattivo sia a 15-25°C.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

- Il kit è stabile fino alla data di scadenza indicata in etichetta se conservato a 2-8°C.
- Il reagente ricostituito è stabile per 7 giorni a 2-8°C e 8 ore a 37°C. Non congelare.

MATERIALI AUSILIARI

Materiali necessari non contenuti nel kit: pipette di precisione, cronometri, coagulimetro e controlli.

PRECAUZIONI ED AVVERTENZE

Il prodotto non è classificato come sostanza pericolosa (DLg. N.285 art.28 Legge n.128 del 1998). La concentrazione totale dei componenti è inferiore ai limiti riportati dalle Direttive 67/548/CEE e 88/379/CEE e successive modifiche alla classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose. È consigliabile tuttavia maneggiare il prodotto con cautela secondo le norme di buona pratica di laboratorio.

Attenzione: i reattivi contengono Sodio Azide (0.095%) come conservante. Evitare l'ingestione ed il contatto con pelle, occhi e mucose.

SMALTIMENTO RIFIUTI

Il prodotto deve essere smaltito secondo le locali normative in materia di gestione dei rifiuti.

PROCEDIMENTO

- Dispensare il sovranatante (campione in esame) in una provetta di plastica od in vetro silconato come riportato nello schema:

| | |
|--|--------|
| Plasma citrato (sovranatante) | 100 µl |
| Incubare circa 2 minuti a 37°C | |
| Reattivo (preriscaldato a 37°C) | 200 µl |
| All'aggiunta del reattivo (Tromboplastina) cronometrare il tempo di formazione del coagulo. | |
| Eseguire la determinazione in doppio (la differenza tra i due valori non deve risultare superiore al 5% in caso contrario effettuare un terzo test). | |

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Il Tempo di Protrombina si può esprimere in tre modi:

- Percentuale (Tempo di Quick)
- Ratio
- I.N.R. (International Normalized Ratio)

Percentuale

I valori si ottengono mediante curva di taratura costruita utilizzando diluizioni scalari di un pool di plasmii normali come da tabella:

| Diluizione Valore % | Nessuna 100% | 1+1 50% | 1+2 33% | 1+3 25% | 1+7 12.5% |
|------------------------|-----------------|------------|------------|------------|--------------|
| Plasma | 0.5 ml | 0.5 ml | 0.5 ml | 0.5 ml | 0.5 ml |
| Sol. fisiologica | -- | 0.5 ml | 1 ml | 1.5 ml | 3.5 ml |

N.B. Per ogni diluizione determinare il valore in doppio o triplo.

Ratio

I valori si ottengono mediante la formula: $\frac{\text{Tempo di Protrombina (campione)}}{\text{Tempo di Protrombina (controllo normale)}}$

I.N.R. = RATIO^{ISI}

Un effetto indesiderato della terapia anticoagulante per via orale potrebbe essere rappresentato da una tendenza a sanguinare.

Per ottimizzare gli effetti terapeutici desiderati e ridurre al minimo il sanguinamento, la World Health Organization (WHO) consiglia una procedura che permetta di standardizzare il test ed il trattamento. Tale procedura si basa appunto sull'International Normalized Ratio (INR).

L'I.N.R. viene calcolato partendo dal valore della RATIO secondo la formula:

$$I.N.R. = RATIO^{ISI}$$

Ad esempio, con un ISI uguale a 1,00 ed un valore RATIO uguale a 3,2, l'INR sarà:

$$INR = (3,2)^1 = 3,2$$

L'International Sensitivity Index (ISI, indice Internazionale di sensibilità) rapporta la sensibilità dello strumento/Tromboplastina ai fattori di coagulazione. I valori ISI vengono assegnati in rapporto ad un materiale di riferimento primario. I reagenti particolarmente sensibili presentano un valore di ISI basso.

Conformemente alle raccomandazioni dell'OMS, i valori INR superiori a 5,5 espongono il paziente a rischio di complicanze emorragiche. E' noto che i pazienti in terapia anticoagulante per via orale stabilizzata debbano mantenere un valore di INR compreso tra 2 e 3,5 a seconda delle indicazioni cliniche.

Il valore ISI relativo alla Tromboplastina e specifico del lotto è riportato sull'etichetta del kit.

VALORI ATTESI

In vari studi, eseguiti in più centri, il prodotto utilizzato su una popolazione di pazienti normali ha fornito i seguenti risultati:

| N. CAMPIONI | STRUMENTO UTILIZZATO | PT MEDIO OTTENUTO (sec) | RANGE (± 2 DS) |
|-------------|-----------------------|-------------------------|----------------|
| 40 | MILA™ Electra 1000 C™ | 13.2 | 11.4 – 15.0 |
| 20 | MILA™ Electra 900 C™ | 13.7 | 12.4 – 15.0 |
| 61 | IL ACL™ 300 / 3000 | 10.5 | 8.9 – 12.1 |
| 20 | Amelung KC 10™ | 12.7 | 9.3 – 14.2 |
| 38 | TromboScreen 400C | 13.5 | 12.2 – 14.8 |
| 60 | TromboScreen 200 | 13.5 | 12.0 – 15.1 |

- Tutti i valori sopra dichiarati devono comunque essere considerati solo come linea guida.
- Ciascun laboratorio deve stabilire il suo range di riferimento normale (NRR) in base alla strumentazione che usa, i metodi di raccolta del sangue e le sue tecniche di analisi.
- Il NRR deve essere verificato e stabilito almeno ad ogni cambio del lotto di prodotto, al cambio del reattivo e della strumentazione, ed in relazione alle tecniche di raccolta del sangue e dell'anticoagulante.
- Il tempo di coagulazione del plasma anormale dipende dall'ISI del lotto

PRESTAZIONI

Precisione

La precisione è stata accertata testando, con più strumenti, un plasma normale ed uno patologico.

I CV%, utilizzando 20 campioni, sono riassunti nella tabella che segue:

| CAMPIONE | MILA ELECTRA 1000 C | TROMBO SCREEN 400 C | TROMBO SCREEN 200 | AMELUNG |
|------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------|
| NORMALE | 1.1% | 1.9% | 1.9% | 2.9% |
| PATOLOGICO | 2.8% | 2.5% | 2.3% | 1.1% |

Sensibilità

La verifica è stata effettuata diluendo un plasma normale combinato con plasmi carenti in modo da ottenere una concentrazione finale compresa tra 10 e 100% ed utilizzando un MLA 1000 C.

| % FATTORE | TEMPO DI PROTROMBINA | | | |
|-----------|----------------------|-----------|-------------|-----------|
| | FATTORE II | FATTORE V | FATTORE VII | FATTORE X |
| 100 | 11.6 | 11.6 | 11.8 | 11.7 |
| 50 | 11.6 | 13.2 | 12.6 | 12.8 |
| 40 | 11.7 | 13.9 | 12.8 | 13.3 |
| 30 | 12.3 | 14.9 | 13.5 | 14.1 |
| 20 | 12.8 | 15.9 | 13.9 | 14.8 |
| 10 | 14.1 | 18.3 | 15.2 | 17.0 |

Correlazione

Il confronto tra questa Tromboplastina (y) ed altre due del commercio (x), eseguito con un Stago STA, ha dato i seguenti risultati:

Con il primo prodotto

N = 49
Correlazione PT
 $r = 0.98$
 $y = 1.16x + 1.3$

Correlazione INR
 $r = 0.98$
 $y = 0.89x + 0.05$

Con il secondo prodotto

N = 49
Correlazione PT
 $r = 0.95$
 $y = 1.01x + 2.20$

Correlazione INR
 $r = 0.95$
 $y = 0.82x + 0.10$

Interferenze

- Ossalato di sodio, EDTA ed Eparina quali anticoagulanti.
- Sostanze quali contraccettivi orali, corticosteroidi, EDTA, asparaginasi, clofibrato, eritromicina, etanolo, tetraciclina ed anticoagulanti come eparina e warfarin possono allungare il PT.
- Il PT può ridursi, viceversa, a causa di sostanze tra cui antistaminici, butabarbital, caffeina, contraccettivi orali, fenobarbital e vitamina k.

Controllo di qualità

- E' opportuno unitamente al campione od almeno con ciascun gruppo di tests, al cambio del lotto e in occasione di importanti regolazioni della strumentazione eseguire anche un controllo normale ed uno patologico

REF 61004 Control Plasma N

REF 61005 Control Plasma P

- Il primo corrisponde ad un plasma normale liofilizzato, il secondo ad un plasma corretto al fine di simulare un plasma con deficit moderato.
- Nei laboratori con un forte carico di lavoro di PT e/o APTT, eseguire un controllo normale ed uno patologico almeno ogni 40 campioni.
- Ciascun laboratorio è tenuto a stabilire un range di controllo che rappresenti la variazione ammessa nelle prestazioni giornaliere per ciascun controllo.

LIMITAZIONI

L'analisi biochimica della coagulazione comprende una serie di reazioni influenzate da numerose condizioni preesistenti all'analisi stessa e, pertanto, per ottenere risultati riproducibili è necessario un costante controllo di tali variabili come ad esempio:

- Il pH del plasma aumenta se esposto all'aria. Conservare quindi il plasma sempre ben chiuso.
- Il prodotto è stato studiato per funzionare a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Assicurarsi che tutti gli elementi riscaldanti, pertanto, si trovino costantemente a tale temperatura.
- Tutte le attrezzature devono essere perfettamente pulite e prive anche di sole tracce di detergenti.

NOTE

- Per mantenere la sospensione, durante l'utilizzo, in condizioni ottimali d'uso, predisporre un qualche meccanismo come ad esempio un agitatore magnetico.
- Perdita di vuoto nel flacone, valore errati, valori del controllo oltre i limiti stabiliti oppure alterazioni del colore potrebbero essere indice di deterioramento del prodotto.
- Campioni torbidi, itterici, lipodei od emolisati potrebbero dare luogo a risultati errati.
- Utilizzare esclusivamente contenitori in vetro siliconati od in plastica.
- Il congelamento e lo scongelamento del plasma che contiene cellule residue può danneggiare le membrane compromettendone i risultati.
- Reazioni infiammatorie acute potrebbero ridurre il valore del PT a causa dell'aumentata quantità di fibrinogeno.
- Campioni di plasma con ematocrito non compreso tra 20 e 55% potrebbero non rispondere correttamente al test e pertanto dovranno essere opportunamente corretti.
- Il prodotto può essere utilizzato sia con metodo manuale, meccanico, fotografico, nefelometrico, ecc. per un corretto utilizzo con la strumentazione è indispensabile attenersi alle raccomandazioni della ditta produttrice dello strumento stesso.

BIBLIOGRAFIA

- Erricchetti A. M., golden A., Ansell J.: mangement of Oral Anticoagulant Therapy. Experience with an Anticoagulation Clinic. Arch Inter Med 144, 1966-1968 (1984).
- Hirsh J., Dalen J. E., Deykin D., Poller L.: Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness and Optimal Therapeutic Ramge. Chest 102 (Suppl) 312s-315s (1992).
- NCCLS: Collection, Transport and Processing of Blood Spocimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline. NCCLS document H21-A3, NCCLS Wayne PA. (1998).
- Palmer R.N., Grainick H.R.: Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Protrombin 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).
- NCCLSA: One-Stage Protrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline. NCCLS document H47-A, NCCLS Wayne, PA. (1996).
- Dalen J.E., Hirsh J. : American College of Chest Physicians and the National Hearth, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy. Arch. Inter. Med. 146, 462-472 (1986).
- Palaereti G., Cocchieri S., Poggi M. et al: Oral Anticoagulant Therapy Control; Evidence that the INR Expression Improves the interlaboratory Comparabilità of results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise. Tromb Haemostasis 58: 905-910 (1987).

SIMBOLOGIA



Consultare istruzioni per l'uso



Marchio CE (prodotto conforme ai requisiti della Dir. 98/79/CE)



Limiti temperatura di conservazione



Dispositivo medico-diagnostico in vitro



Fabbricante

Kit for prothrombin time determination

Quick method

PRINCIPLE

Prothrombin or Quick time is the time, in seconds, necessary for a plasma to clot at 37°C, once an external coagulation factor (thromboplastin) and Ca^{2+} has been added. Abnormally long times with regard to those obtained for healthy people indicate a deficiency in some of the components of the coagulation system.

The kit is a calcium thromboplastin, freeze-dried, that allows the determination of variations in those coagulation factors (especially factors VII and X) that have been depressed during the treatment with coumarinic derivatives, in vitamin K deficiency, hepatopathy or due to a hereditary abnormality in the coagulation system.

The reagent has been obtained from a rabbit brain extract, and it is standardized from lot to lot according to the technique of Hills-Ingram.

REAGENTS

R1 Calcium thromboplastin from rabbit brain extract

SAMPLE

- Fresh blood in 3.2 % (0.105M) trisodium citrate.
- Collect the sample and, avoiding haemolysis and contaminations, mix immediately blood with anticoagulant (9 parts blood and 1 of 3.2 % trisodium citrate).
- Centrifugate at 1500 x g for 15 minutes and separate the supernatant plasma.
- If testing is not completed immediately, the sample can be stored at +2-8°C for 24 hours, at -20°C for 15 days or at -70°C for 6 months.

Note

It's advisable follow the common instructions and take all necessary hygienic precautions (as using disposable gloves) in case of handling of infectious agents, chemical reagents, human or animal reagents, blood or other biological liquids.

PREPARATION OF REAGENTS

- Reconstitute the reagent vial content with 4 ml of distilled water.
- Mix slowly (do not invert or mix vigorously) and let it stand for 15 minutes at 15-25°C. Do not freeze.

Note

- It is essential that the reagent is at 15-25°C when it is used.

STORAGE AND STABILITY

- The kit is stable up to the expiry date showed on the label if stored at 2-8°C.
- The reconstituted reagent is stable for 7 days at 2-8°C and 8 hours at 37°C. Do not freeze.

AUXILIARY EQUIPMENT

Materials not included in the kit: precision pipette, stopwatch or timer, clotting instrument and controls.

PRECAUTION IN USE

The product is not classified as dangerous (DLg. N. 285 art. 28 l. n. 128/1998). The total concentration components is lower than the limits reported by 67/548 and 88/379 CE Regulations (and following modifications) about classification, packaging and labelling of dangerous substances. However the reagent should be handled with caution, according to good laboratory practice.

Caution: the reagents contain Sodium Azide (0.095%) as preservative. Avoid swallowing and contacting with skin, eyes and mucous membranes.

WASTE MANAGEMENT

Please refer to the local legal requirements.

PROCEDURE

- Dispense the supernatant (sample tested) into a plastic or siliconized glass test tube as follows:

| | |
|--|--------|
| Citrate plasma (supernatant) | 100 µl |
| Incubate for about 2 minutes at 37°C | |
| Reagent (prewarmed at 37°C) | 200 µl |
| At the reagent addition (Thromboplastin) measure the time of clot formation. Duplicate the determination (the difference between two values must not be above 5%; otherwise perform a third test). | |

INTERPRETATION OF RESULTS

The prothrombin time can be expressed in three ways:

- Percentage (Quick time)
- Ratio
- I.N.R. (International Normalized Ratio)

Percentage

The values are obtained by calibration curve built using graduated dilution of a pool of normal plasma as in the table:

| Dilution Value % | None 100% | 1+1 50% | 1+2 33% | 1+3 25% | 1+7 12.5% |
|---------------------------|-----------|---------|---------|---------|-----------|
| Plasma | 0.5 ml | 0.5 ml | 0.5 ml | 0.5 ml | 0.5 ml |
| Physiological sol. | -- | 0.5 ml | 1 ml | 1.5 ml | 3.5 ml |

N.B. For every dilution determine the value twice or three times.

Ratio

The values are obtained by this formula: $\frac{\text{Prothrombin time (sample)}}{\text{Prothrombin time (normal control)}}$

I.N.R. = RATIO^{ISI}

An undesirable consequence of oral anticoagulant therapy may be a tendency to bleed unnecessarily. In order to maximize the desired therapeutic effects and minimize bleeding, the World Health Organization (WHO) has recommended a procedure to standardized testing and treatment. This procedure is based on the International Normalized Ratio (INR).

The 'I.N.R.' is calculated using the RATIO according to the following mathematical relationship:

$$I.N.R. = RATIO^{ISI}$$

For example, with an ISI of 1.00 and a RATIO of 3,2, the INR will be:

$$INR = (3,2)^1 = 3,2$$

The International Sensitivity Index (ISI) is a measure of a thromboplastin/instrument sensitivity to coagulation factors. ISI values are assigned by comparison to a primary reference material. High sensitivity reagents have low ISI values.

According to OMS recommendations, INR values above 5.5 place the patient at unnecessary risk for bleeding complications. It is generally advised that patients on stabilized oral anticoagulant therapy should be maintained at an INR of 2.0-3.5, depending on the clinical indication.

The lot specific ISI value for Thromboplastin can be found on the kit box label.

EXPECTED VALUES

In multi-center studies, when the product was evaluated on a normal population, the following results were obtained:

| N. SAMPLE | INSTRUMENT | MEAN PT (sec) | RANGE (± 2 DS) |
|-----------|-----------------------|---------------|----------------|
| 40 | MILA™ Electra 1000 C™ | 13.2 | 11.4 – 15.0 |
| 20 | MILA™ Electra 900 C™ | 13.7 | 12.4 – 15.0 |
| 61 | IL ACL™ 300 / 3000 | 10.5 | 8.9 – 12.1 |
| 20 | Amelung KC 10™ | 12.7 | 9.3 – 14.2 |
| 38 | TromboScreen 400C | 13.5 | 12.2 – 14.8 |
| 60 | TromboScreen 200 | 13.5 | 12.0 – 15.1 |

- These values are intended as guideline only.
- 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. 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.

ANALYTICAL PERFORMANCES

Precision

The precision was verified by testing a normal and an abnormal plasma on several different instruments.

The %CV, using 20 samples, are reassumed in the following table:

| SAMPLE | MILA ELECTRA 1000 C | TROMBO SCREEN 400 C | TROMBO SCREEN 200 | AMELUNG |
|----------|---------------------|---------------------|-------------------|---------|
| NORMAL | 1.1% | 1.9% | 1.9% | 2.9% |
| ABNORMAL | 2.8% | 2.5% | 2.3% | 1.1% |

Sensitivity

Factor sensitivity testing was performed by diluting a normal plasma with factor deficient plasma such that the final factor concentration ranged from 10-100% and using MLA 1000 C instrument.

| % FACTOR | PROTHROMBIN TIME | | | |
|----------|------------------|----------|------------|----------|
| | FACTOR II | FACTOR V | FACTOR VII | FACTOR X |
| 100 | 11.6 | 11.6 | 11.8 | 11.7 |
| 50 | 11.6 | 13.2 | 12.6 | 12.8 |
| 40 | 11.7 | 13.9 | 12.8 | 13.3 |
| 30 | 12.3 | 14.9 | 13.5 | 14.1 |
| 20 | 12.8 | 15.9 | 13.9 | 14.8 |
| 10 | 14.1 | 18.3 | 15.2 | 17.0 |

Correlation

The comparison between this product (y) and two other marketed thromboplastin reagents (x) performed on the Stago STA instrument, gives the following results:

With the first product

N = 49
Correlation PT
 $r = 0.98$
 $y = 1.16x + 1.3$

Correlation INR
 $r = 0.98$
 $y = 0.89x + 0.05$

With the second product

N = 49
Correlation PT
 $r = 0.95$
 $y = 1.01x + 2.20$

Correlation INR
 $r = 0.95$
 $y = 0.82x + 0.10$

Interferences

- Sodium oxalate, EDTA and heparin as anticoagulants.
- Substances as oral contraceptives, corticosteroids, EDTA, asparaginase, clofibrate, erythromycin, ethanol, tetracycline, and anticoagulants as heparine and warfarin may prolong the PT.
- The PT may be shorted by substances including antihistamines, butabarbital, caffeine, oral contraceptives, phenobarbital and vitamin K.

QUALITY CONTROLS

- It's advisable, with sample or at least with every tests group, for lot changing or for important instrument adjustment run a normal and pathological control:

REF 61004 Control Plasma N

REF 61005 Control Plasma P

- The first product correspond to a lyophilised normal plasma, the second correspond to a correct plasma to simulate a plasma with moderate deficit. In laboratories with many work of PT and/or APTT, it's advisable a normal and abnormal control every 40 samples at least.
- Each laboratory should establish a control group range to represent the allowable variation in day to day performance for each control.

LIMITATIONS

The biochemistry of coagulation involves a series of reactions that are influenced by many pre-test conditions. To obtain reproducible results these variables must be controlled as for example:

- The pH increase if plasma is open to air. Store plasma tightly closed.
- The product was designed to work at $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Ensure that all heating elements are constantly at this temperature.
- All labware must be clean and free of trace amounts of detergents.

NOTE

- To maintain the suspension in optimal conditions, during the use, prepare a mechanism as a magnetic agitator.
- Lack of vacuum in vials, erratic results, quality control values outside established rangel, or product color variations could indicate deterioration.
- Turbid, icteric, lipemic or hemolyzed specimens may generate erroneous results.
- Use only plastic or siliconized glass containers.
- Freezing and thawing plasma that contains residual cells will generate damaged cells 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.
- The product is suitable for use with manual, mechanical, photoptical, nephelometric etc; to have a correct use with the instrument it's necessary follow the instructions from instrument producer.

BIBLIOGRAPHY

- Erricchetti A. M., golden A., Ansell J.: mangement of Oral Anticoagulant Therapy. Experience with an Anticoagulation Clinic. Arch Inter Med 144, 1966-1968 (1984).
- Hirsh J., Dalen J. E., Deykin D., Poller L.: Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness and Optimal Therapeutic Ramge. Chest 102 (Suppl) 312s-315s (1992).
- NCCLS: Collection, Transport and Processing of Blood Spocimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline. NCCLS document H21-A3, NCCLS Wayne PA. (1998).
- Palmer R.N., Grainick H.R.: Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Protrombin 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).
- NCCLSA: One-Stage Protrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline. NCCLS document H47-A, NCCLS Wayne, PA. (1996).
- Dalen J.E., Hirsh J. : American College of Chest Physicians and the National Hearth, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy. Arch. Inter. Med. 146, 462-472 (1986).
- Palaereti G., Cocchieri S., Poggi M. et al: Oral Anticoagulant Therapy Control; Evidence that the INR Expression Improves the interlaboratory Comparabilità of results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise. Tromb Haemostasis 58: 905-910 (1987).

SYMBOLS



Read instruction for use



CE mark (requirement of 98/79 regulation)



Storing temperature limits



In vitro medical device



Producer