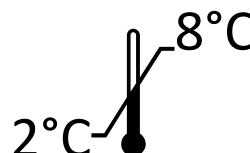


ACTICLOT[®] Protein S

REF 843L-HS



Obelis s.a
Bd. Général Wahis 53, 1030 Brussels, BELGIUM

ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Το ACTICLOT® Protein S είναι μια λειτουργική δοκιμασία πήξης που προορίζεται για τον ποσοτικό προσδιορισμό της δραστηριότητας της πρωτεΐνης S στο ανθρώπινο πλάσμα. Η δοκιμασία προορίζεται για *in vitro* διαγνωστική χρήση.

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Ο DiSciprio και οι συνεργάτες του αναγνώρισαν για πρώτη φορά την ανθρώπινη πρωτεΐνη S (S από το πρώτο γράμμα της πόλης Σιάτλ) το 1977.¹ Η ανθρώπινη πρωτεΐνη S είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μονής αλυσίδας 635 αμινοξέων (69.000 kD) που κυκλοφορεί στο πλάσμα σε συγκέντρωση περίπου 320 nM. Το ενεργό γονίδιο πρωτεΐνης S έχει 15 εξόνια και εκτείνεται σε περισσότερες από 80 κιλοβάσεις στο χρωμόσωμα 3.² Η πρωτεΐνη S είναι πρωτεΐνη εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ αλλά και στο ενδοθήλιο και πιθανώς στα μεγακαρυοκύτταρα. Είναι πιθανό και οι τρεις πηγές πρωτεΐνης S να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αιμόστασης.

Η πρωτεΐνη S δεν διακρινόταν ως πρόδρομος ζυμογόνου σερινοπρωτεϊνάσης και καμία λειτουργία δεν ήταν γνωστή μέχρι το 1980, όταν ο Walker ανέφερε ότι η βόεια πρωτεΐνη S δρα ως συμπαράγοντας της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C στην αδρανοποίηση ενεργοποιημένου παράγοντα V.³ Η βιολογική σημασία της πήξης μέσω της οδού που περιλαμβάνει πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S και θρομβομοντουλίνη έχει τεκμηριωθεί με κλινικές μελέτες. Έχει καταγραφεί συσχέτιση μεταξύ θρόμβωσης και μερικής ανεπάρκειας πρωτεΐνης S σε ορισμένες οικογένειες.^{4,5,6} Πρωτεΐνη S έχει επίσης βρεθεί στην επιφάνεια ενδοθηλιακών κυττάρων και αιμοπεταλίων.⁷ Περίπου το 60% της πρωτεΐνης S στο ανθρώπινο πλάσμα είναι στενά συνδεδεμένο με C4b-δεσμευτική πρωτεΐνη, επομένως, τα επίπεδα της πρωτεΐνης S στο πλάσμα ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζουν πλήρως τη βιοδιαθεσιμότητά της.⁸ Αυτό το σύμπλοκο δεν έχει δράση αντιπηκτικού συμπαράγοντα. Έχει υποδειχθεί ότι η πρωτεΐνη S ενδέχεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στο συμπληρωματικό σύστημα ως υπεύθυνη για τον συσχετισμό της C4b-δεσμευτικής πρωτεΐνης (C4bBP) με κυτταρικές επιφάνειες που έχουν υποστεί βλάβη ή έχουν ενεργοποιηθεί για να εκθέσουν αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια.⁹ Αυτό μπορεί να αποτελεί άλλον έναν σημαντικό ρυθμιστικό μηχανισμό για την πρωτεΐνη S.

ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Η δοκιμασία ACTICLOT Protein S είναι μια δοκιμασία πλάσματος με βάση την πήξη. Στη δοκιμασία, οι αραιώσεις του πλάσματος του ασθενούς αναμιγνύονται με πλάσμα απεμπλουτισμένο από πρωτεΐνη S. Στο μίγμα προστίθεται αντιδραστήριο ενεργοποιητή που περιέχει παράγοντα Χα, ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και φωσφολιπίδια. Μετά από περίοδο επώασης 5 λεπτών, προστίθεται χλωριούχο ασβέστιο για την έναρξη της πήξης. Υπό αυτές τις συνθήκες, η παράταση του χρόνου πήξης είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση πρωτεΐνης S στο πλάσμα του ασθενούς.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

Το κιτ περιέχει αντιδραστήρια σε ποσότητα που επαρκεί για τη διενέργεια 80 εξετάσεων με χρήση αυτοματοποιημένου αναλυτή πήξης ή 40 εξετάσεων με χρήση μη αυτόματης μεθόδου τελικού σημείου.

R1 Αντιδραστήριο Ενεργοποιητή ACTICLOT: 4 φιαλίδια, 1,0 ml (λυοφιλοποιημένα)

R2 Πλάσμα Με Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης S: 6 φιαλίδια, 1,0 ml (λυοφιλοποιημένα)

R3 Ρυθμιστικό Διάλυμα Αραίωσης Δείγματος: 2 φιαλίδια, 2,5 ml, συμπύκνωμα 10X

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

Αυτό το προϊόν περιέχει πρώτη ύλη ανθρώπινης προέλευσης που έχει διαπιστωθεί ότι είναι μη αντιδρώσα για το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας B (HBsAg), τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) και τον ιό ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου Τύπου 1 και Τύπου 2 (HIV-1, HIV-2) με τη χρήση αναγνωρισμένων μεθόδων. Δεδομένου ότι καμία μέθοδος εξέτασης δεν μπορεί να εγγυηθεί πλήρως ότι τα προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινα δείγματα δεν μεταδίδουν HBsAg, HCV, HIV-1, HIV-2 ή άλλα αιματογενώς μεταδιδόμενα παθογόνα, ο χειρισμός αυτού του προϊόντος θα πρέπει να γίνεται όπως συνιστάται για οποιοδήποτε δυνητικά μολυσματικό ανθρώπινο δείγμα.

Αυτό το προϊόν περιέχει πρώτη ύλη ζωικής προέλευσης. Δεδομένου ότι καμία μέθοδος εξέτασης δεν μπορεί να εγγυηθεί πλήρως ότι τα προϊόντα που προέρχονται από ζωικά δείγματα δεν μεταδίδουν αιματογενώς μεταδιδόμενα παθογόνα, ο χειρισμός αυτού του αντιδραστηρίου θα πρέπει να γίνεται όπως συνιστάται για οποιοδήποτε δυνητικά μολυσματικό δείγμα.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΦΥΛΑΞΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΩΝ

Τα λυοφιλοποιημένα και συμπυκνωμένα υγρά αντιδραστήρια είναι σταθερά μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στις ετικέτες των φιαλιδίων τους εφόσον φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2°–8°C.

A. Αντιδραστήριο Ενεργοποιητή ACTICLOT (R1)

Εκτελέστε ανασύσταση με 1 ml απιονισμένου ή αποσταγμένου νερού τύπου Ι. Αφήστε στην άκρη σε θερμοκρασία δωματίου (18°–25°C) για 20 λεπτά για να πραγματοποιηθεί πλήρης διάλυση. Στη συνέχεια, διατηρήστε σε θερμοκρασία 2°–8°C και χρησιμοποιήστε εντός 4 ωρών. Ο ανασυσταθείς ενεργοποιητής είναι σταθερός για:

	30 μέρες
	–20°C

B. Πλάσμα Με Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης S (R2)

Εκτελέστε ανασύσταση με 1 ml απιονισμένου ή αποσταγμένου νερού τύπου Ι. Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις και αφήστε στην άκρη σε θερμοκρασία δωματίου (18°–25°C) για 20 λεπτά για να πραγματοποιηθεί πλήρης διάλυση. Στη συνέχεια, διατηρήστε σε θερμοκρασία 2°–8°C και χρησιμοποιήστε εντός 4 ωρών. Το ανασυσταθέν πλάσμα με ανεπάρκεια πρωτεΐνης S είναι σταθερό για:

	30 μέρες
	–20°C

Γ. Ρυθμιστικό Διάλυμα Αραίωσης Δείγματος (R3)

Αραιώστε το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου σε 25 ml απιονισμένου ή αποσταγμένου νερού τύπου Ι και αναμίξτε. Το ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης ισχύος εργασίας είναι σταθερό για:

	30 μέρες
	2°–8°C

ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Βλ. «Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline-Fifth Edition», CLSI Document H21-A5, Vol. 28, No. 5, 2008.¹⁰ Η συλλογή πλάσματος πρέπει να εκτελείται ως εξής:

1. Συλλέξτε 9 όγκους αίματος σε 1 όγκο κιτρικού τρινατρίου 0,1 M.
2. Φυγοκεντρίστε το δείγμα αίματος με ταχύτητα 2.500 x g για 15 λεπτά.
3. Το πλάσμα πρέπει να φυλαχθεί σε θερμοκρασία 2° έως 8 °C και να υποβληθεί σε δοκιμασία εντός 2 ωρών. Εναλλακτικά, το πλάσμα μπορεί να φυλαχθεί για:

	1 μήνα
	-20°C

4. Το κατεψυγμένο πλάσμα μπορεί να αποψυχθεί μία φορά στους 37°C, 30 λεπτά πριν από τη χρήση.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Παρεχόμενα υλικά — Βλ. Αντιδραστήρια

Υλικά Που Απαιτούνται Αλλά Δεν Παρέχονται

Απιονισμένο νερό τύπου 1 ή αποσταγμένο νερό
Ειδικός Βαθμονομητής Πήξης, REF C.BMD.SCC030-01ML-A
Ειδικό Πλάσμα Ελέγχου Πήξης Φυσιολογικό, REF C.BMD.SCCN180-01ML-A
Ειδικό Πλάσμα Ελέγχου Πήξης Παθολογικό, REF C.BMD.SCCA180-01ML-A
Διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου 0,025 M
Αυτοματοποιημένος αναλυτής πήξης ή μηχανικός χρονομετρητής πήξης
Βαθμονομημένος κύλινδρος 25 ml
Πιπέτα μεταβλητού όγκου (100–1.000 μl)
Επωαστήρας ή υδατόλουτρο σε θερμοκρασία 37°C

Βαθμονόμηση Δοκιμασίας

Ο ειδικός βαθμονομητής πήξης, REF C.BMD.SCC030-01ML-A, θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την προετοιμασία των προτύπων βαθμονόμησης Πρωτεΐνης S. Προετοιμάστε τα πρότυπα βαθμονόμησης Πρωτεΐνης S, τα δείγματα ελέγχου και πλάσματος ασθενούς ως εξής. Χρησιμοποιήστε τα πρότυπα και τα δείγματα αμέσως μετά την προετοιμασία.

Πρότυπο Πρωτεΐνης S*	Όγκος Ειδικού Βαθμονομητή Πήξης	Όγκος Ρυθμιστικού Διαλύματος Αραίωσης
100%	100 µl	900 µl
50%	500 µl Προτύπου 100%	500 µl
12,5%	250 µl Προτύπου 50%	250 µl
0%	0 µl	1.000 µl
Δείγμα Ασθενούς/ Δείγμα Ελέγχου	Δείγμα Ασθενούς/ Δείγμα Ελέγχου	Όγκος Ρυθμιστικού Διαλύματος Αραίωσης
100%	50 µl	450 µl

* Η πραγματική τιμή των προτύπων πρωτεΐνης S εξαρτάται από την τιμή της εκάστοτε παρτίδας του ειδικού βαθμονομητή πήξης.

Διαδικασία Δοκιμασίας

Το ACTICLOT Protein S μπορεί να εκτελεστεί μη αυτόματα ή με τη χρήση ημιαυτοματοποιημένων ή αυτοματοποιημένων αναλυτών πήξης.

Μέθοδος Αυτοματοποιημένων Αναλυτών Πήξης

Η BioMedica Diagnostics προσφέρει εφαρμογές οργάνων για την εκτέλεση του ACTICLOT Protein S σε πολλούς αναλυτές πήξης. Αυτές οι εφαρμογές οργάνων μπορεί να περιέχουν ειδικά για τη χρησιμοποιούμενη πλατφόρμα δεδομένα προγραμματισμού και απόδοσης, τα οποία διαφέρουν από αυτά που παρέχονται σε αυτές τις οδηγίες χρήσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι πληροφορίες που περιέχονται στην εφαρμογή οργάνου υπερβίβουν των πληροφοριών που παρέχονται σε αυτές τις οδηγίες χρήσης. Ανατρέξτε στο ειδικό εγχειρίδιο οργάνου του κατασκευαστή για τις πλήρεις οδηγίες λειτουργίας.

Μη Αυτόματη Μέθοδος Τελικού Σημείου

Μεταφέρετε τον Ενεργοποιητή ACTICLOT και το διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου 25 mM σε βοθρία αντιδραστηρίου με θερμοκρασία 37°C. Επωάστε για τουλάχιστον 2 λεπτά.

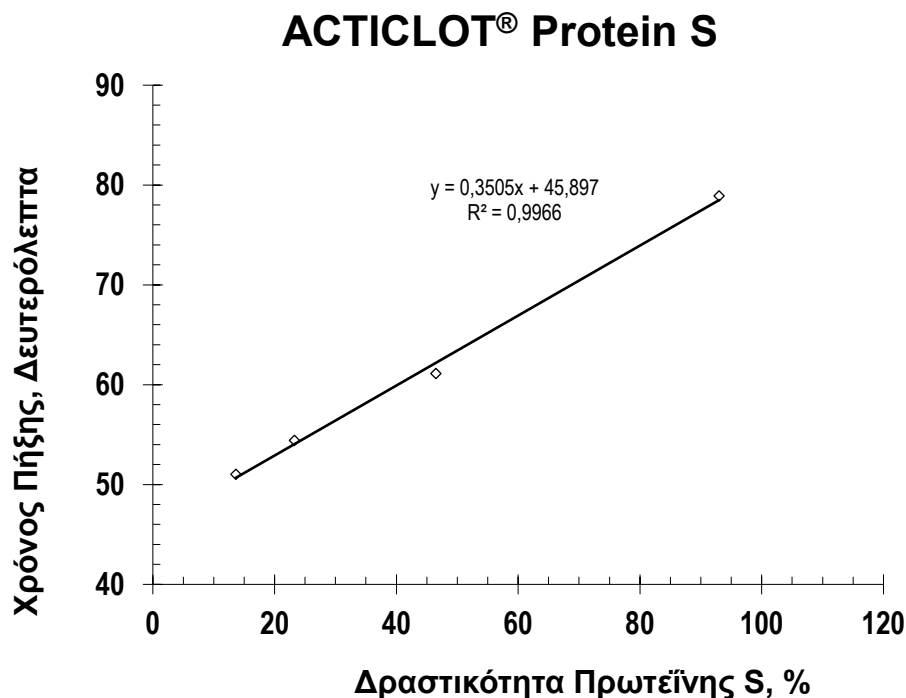
1. Προσθέστε 0,1 ml πλάσματος με ανεπάρκεια Πρωτεΐνης S + 0,1 ml προτύπου αραιωμένου διαλύματος ή δείγματος ασθενούς σε μια κυψελίδα πήξης.
2. Επωάστε σε θερμοκρασία 37°C για 2 λεπτά.
3. Προσθέστε 0,1 ml Ενεργοποιητή ACTICLOT.
4. Επωάστε σε θερμοκρασία 37°C για 5 λεπτά.
5. Προσθέστε 0,1 ml από το διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου 0,025 M.
6. Ξεκινήστε τον χρονομετρητή πήξης και καταγράψτε τον χρόνο πήξης.
7. Για κάθε αραιώση πλάσματος, λάβετε δύο καταγραφές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αντιπροσωπευτική Πρότυπη Καμπύλη

Η πρότυπη καμπύλη δημιουργείται με τη γραφική απεικόνιση του μέσου χρόνου πήξης για κάθε πρότυπο Πρωτεΐνης S έναντι της αντίστοιχης δραστηριότητάς του σε μορφή ποσοστού. Θα πρέπει να δημιουργείται πρότυπη καμπύλη για κάθε δοκιμασία που εκτελείται. Σχεδιάστε τη γραμμή της βέλτιστης αντιστοιχίας μεταξύ των σημείων, που αντιστοιχεί κατά κανόνα σε μια γραμμική εξίσωση, για την ανάλυση δεδομένων.

Η ακόλουθη πρότυπη καμπύλη προορίζεται μόνο ως παράδειγμα.



ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Προσδιορίστε το ποσοστό Πρωτεΐνης S στο δείγμα εξέτασης υπολογίζοντας μέσω παρεμβολής από την πρότυπη καμπύλη. Στην περίπτωση ασθενών με αντιπηκτικά του λύκου ή με ασυνήθιστα υψηλή δραστικότητα Πρωτεΐνης S, όπου έχουν υποβληθεί σε δοκιμασία πολλαπλές αραιώσεις ασθενών, διορθώστε το επίπεδο Πρωτεΐνης S για την αραιώση. Τα διορθωμένα επίπεδα Πρωτεΐνης S από τουλάχιστον δύο αραιώσεις πρέπει να συμπίπτουν.

ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Όταν χρησιμοποιούνται πρόσφατα ανασυσταθέντα αντιδραστήρια, πρέπει να περιλαμβάνεται πλάσμα ελέγχου στην εκτέλεση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ειδικό πλάσμα ελέγχου πήξης φυσιολογικό, REF C.BMD.SCCN180-01ML-A και ειδικό πλάσμα ελέγχου πήξης παθολογικό, REF C.BMD.SCCA180-01ML-A. Τα επίπεδα που λαμβάνονται για αυτά τα πλάσματα ελέγχου πρέπει να εμπίπτουν στα καθορισμένα εύρη. Εάν τα πλάσματα ελέγχου δεν καταφέρουν να αποδώσουν επίπεδα Πρωτεΐνης S εντός του καθορισμένου εύρους, η εκτέλεση θα πρέπει να επαναληφθεί. Επικοινωνήστε με τη BioMedica Diagnostics εάν η επαναλαμβανόμενη δοκιμασία των πλάσμάτων ελέγχου δεν καταφέρει να αποδώσει επίπεδα Πρωτεΐνης S εντός των αποδεκτών ορίων.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Η παρουσία ηπαρίνης υψηλότερης από 1,2 U/ml στο δείγμα ασθενούς ή η παρουσία αντιπηκτικών του λύκου στο δείγμα, ενδέχεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα της δοκιμασίας παρατείνοντας τον χρόνο πήξης, δίνοντας μια τεχνητά υψηλή τιμή Πρωτεΐνης S. Αυτά τα δείγματα θα πρέπει να εξετάζονται σε πολλαπλές αραιώσεις για να διορθώνεται η επίπτωση.¹¹

Οι λειτουργικές δοκιμασίες Πρωτεΐνης S μπορούν να επηρεαστούν από την παρουσία της μετάλλαξης Leiden του παράγοντα V στον ασθενή, καθώς πρόκειται για κατάσταση που αναστέλλει την ενισχυμένη από Πρωτεΐνη S αδρανοποίηση του παράγοντα Va από ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C.

Η εξέταση δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως το μοναδικό μέσο για τη διάγνωση. Θα πρέπει να ακολουθείται από σχήμα τυπικών εξετάσεων πήξης.

ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ

Η τιμή για την Πρωτεΐνη S εκφράζεται συνήθως ως σχετικό ποσοστό συγκρινόμενο με την τιμή προτύπου ή ομαδοποιημένου φυσιολογικού πλάσματος. Το αναμενόμενο φυσιολογικό εύρος για την Πρωτεΐνη S είναι 55–160%.¹² Ωστόσο, κάθε εργαστήριο θα πρέπει να καθορίζει το δικό του φυσιολογικό εύρος.¹³ Οι άνδρες έχουν 10%–15% περισσότερη Πρωτεΐνη S στο πλάσμα από τις γυναίκες και η συγκέντρωση αυξάνει κάπως με την ηλικία και στα δύο φύλα.⁹ Η μείωση Πρωτεΐνης S σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολής.¹⁴ Η μείωση της δραστηριότητας της Πρωτεΐνης S δεν υποδεικνύει απαραίτητα μείωση στη συγκέντρωση της πρωτεΐνης S στο πλάσμα. Δεδομένου ότι η πρωτεΐνη S (συνολικά) υπάρχει στο πλάσμα ως ελεύθερη πρωτεΐνη και ως πρωτεΐνη δεσμευμένη στην C4bBP, μόνο η ελεύθερη Πρωτεΐνη S δρα ως συμπαράγοντας της ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C. Όταν η δραστηριότητα της Πρωτεΐνης S μειώνεται, είναι σημαντικό να καθορίζονται τα επίπεδα στο πλάσμα και της ελεύθερης Πρωτεΐνης S και της δεσμευμένης στην C4bBP Πρωτεΐνης S. Έχουν περιγραφεί τρεις τύποι συγγενούς ανεπάρκειας πρωτεΐνης S, όπως συνοψίζονται στον Πίνακα 1.¹⁵

Πίνακας 1

ΤΥΠΟΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ	ΣΥΝΟΛΟ ΠΡΩΤΕΪΝΗ S	ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ S	ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ S
I	▽ ^β	▽	▽
II	↔ ^α	↔	▽
III	↔	▽	▽

α: ↔ = είναι φυσιολογικό

β: ▽ = είναι σε μειωμένο επίπεδο

Τα επίπεδα Πρωτεΐνης S μπορεί επίσης να μειωθούν σε περίπτωση ηπατικής νόσου και κατά τη διάρκεια αντιπηκτικής θεραπείας. Επιπλέον, η δραστηριότητα της πρωτεΐνης S και το αντιγόνο ελεύθερης Πρωτεΐνης S μπορεί να μειωθούν σε περίπτωση φλεγμονώδους νόσου στην οποία τα επίπεδα της C4bBP είναι αυξημένα.

ΠΑΡΕΜΒΑΛΛΟΜΕΝΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Οι ακόλουθες ουσίες στα αναφερόμενα επίπεδα ενδέχεται να επηρεάσουν το ACTICLOT Protein S.

Ουσία	Συγκέντρωση
Αιμοσφαιρίνη	>500 mg/dl
Χολερυθρίνη	>21 mg/dl
Τριγλυκερίδια	>900 mg/dl

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Ο τελικός χρήστης πρέπει να καθορίσει τα χαρακτηριστικά απόδοσης του προϊόντος για τη συγκεκριμένη μέθοδο ή τα όργανα που χρησιμοποιούνται. Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μελετών που χρησιμοποιούν αυτοματοποιημένο αναλυτή με φωτοοπτική ανίχνευση.¹¹

Ακρίβεια

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με χρήση ενός άλλου εμπορικά διαθέσιμου κιτ πρωτεΐνης S έδωσε συντελεστή συσχέτισης 0,868 για 78 δείγματα που εξετάστηκαν, με εξίσωση παλινδρόμησης $y = 0,913x + 17,2$.

Ακρίβεια

Παρατηρήθηκαν οι ακόλουθοι συντελεστές διακύμανσης (ΣΔ):

Επίπεδο Πρωτεΐνης S	ΣΔ Εντός της Δοκιμασίας	ΣΔ Μεταξύ Δοκιμασιών
Φυσιολογικό πλάσμα (87%)	3,0%	5,9%
Παθολογικό πλάσμα (42%)	2,3%	5,1%

Ευαισθησία

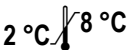
Το ACTICLOT Protein S έχει σχεδιαστεί να παρέχει μια γραμμική τυπική καμπύλη για επίπεδα Πρωτεΐνης S μεταξύ 0 και 100%, με γραφική απεικόνιση σύμφωνα με τις οδηγίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Discipio, R. G., *et al.* A comparison of human Prothrombin, factor IX (Christmas Factor) factor X (Stuart Factor) and Protein S. *Biochemistry* 1977, **16**: 698-706.
2. Schmidel, D. K. Organization of the human Protein S genes. *Biochemistry* 1990, **16**: 7845-7852.
3. Walker, F. J. Regulation of activated Protein C by a new protein. A possible function for bovine Protein S. *Journal of Biological Chemistry* 1980, **255**: 5521-5524.
4. Comp, P. C., *et al.* Familial Protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *Journal of Clinical Investigations* 1984, **74**: 2082-2088.
5. Broekmans, A. W., *et al.* Hereditary Protein S deficiency and venous thromboembolism. A study in three Dutch families. *Thrombosis and Haemostasis* 1985, **53**: 273-277.
6. Kamiya, T., *et al.* Inherited deficiency of Protein S in a Japanese family with recurrent venous thromboembolism. A study of three generations. *Blood* 1986, **67**: 406-410.

7. Sschwarz, H. P., *et al.* Identification and quantification of Protein S in human platelets. *Blood* 1985, **66**: 1452-1455.
8. Dahlbäck, Björn. Interaction between vitamin K-dependant Protein S and the complement C4b-binding protein. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1984, **10**: 139-148.
9. Broze, G. J., *et al.* Biochemistry and Physiology of Protein C, Protein S, and Thrombomodulin. In: Colman, *et al.*, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, Third Edition* 1994. Philadelphia, PA: J. B. Lippincott Company, 259-275.
10. *Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline-Fifth Edition*, CLSI Document H21-A5, Vol. 28, No. 5, 2008.
11. Data on file at BioMedica Diagnostics Inc.
12. Boyer-Neumann, C., *et al.* Comparison of functional assays for Protein S. *Thrombosis and Haemostasis* 1993, **70**: 946-950.
13. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory – second edition. *NCCLS/CLSI Document C28-A2* June 2000; Vol. 20, No. 13
14. Bertina, R. M. Hereditary Protein S deficiency. *Haemostasis* 1995, **15**: 241-246.
15. Hathaway, W. E. and Goodnight, Jr., S. H. *Disorders of Hemostasis and Thrombosis: A Clinical Guide*. McGraw-Hill 1993, p. 350.

ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ

	Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης		Προειδοποίηση
	In vitro διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν		Όριο θερμοκρασίας Φυλάσσετε σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C
	Αριθμός παρτίδας		Αριθμός καταλόγου
	Ημερομηνία λήξης		Κατασκευαστής
	Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις		Περιέχει...
	Σήμανση CE		Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Ένωση