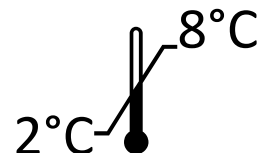


DVVtest[®] 10
DVVtest[®] 25
REF 810/825

DVVconfirm[®] 5
DVVconfirm[®] 10
REF 815/815L



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

PRZEZNACZENIE

DVVtest® to jednoetapowy test czasu jadu żmii Russella z rozcieńczeniem (dRVVT) przeznaczony do oznaczania obecności antykoagulantów toczenia (LA) w ludzkim osoczu. DVVtest można przeprowadzić ręcznie lub przy użyciu półautomatycznych lub automatycznych analizatorów krzepnięcia. Odczynnik jest przeznaczony do diagnostyki *in vitro*.

DVVconfirm® to jednoetapowy test czasu jadu żmii Russella z rozcieńczeniem (dRVVT) przeznaczony do oznaczania obecności antykoagulantów toczenia (LA) w ludzkim osoczu. DVVconfirm można przeprowadzić ręcznie lub przy użyciu półautomatycznych lub automatycznych analizatorów krzepnięcia. Odczynnik jest przeznaczony do diagnostyki *in vitro*.

PODSUMOWANIE

Identyfikacja antykoagulantów toczeniowych (LA) w osoczu jest charakterystycznym badaniem diagnostycznym do wykrywania zespołu antyfosfolipidowego (Antiphospholipid Syndrome, APS), który klinicznie charakteryzuje się zakrzepicą tętnic/żył, powtarzającymi się obumarzaniem płodu, małopłytkowością i/lub zaburzeniami neurologicznymi¹. Obecność LA może także zostać indukowana podawaniem chloropromazyny, prokainamidu, torazyny i pewnych antybiotyków. W 1952 r. Conley i Hartmann² po raz pierwszy opisali obecność LA u pacjentów z toczeniem rumieniowym układowym (Systemic Lupus Erythematosus, SLE). Obecnie wiadomo, że LA częściej występuje u pacjentów, którzy nie chorują na SLE³. Autoprzeciwciała LA są swoiście skierowane przeciwko różnorodnym białkom wiążącym fosfolipidy, włącznie z β 2-glikoproteiną I (β 2GPI), protrombiną i aneksyną V, które łączą się z różnymi fosfolipidami anionowymi (np. kardiolipiną, fosfatydyloinozytolem i fosfatydyloseryną⁴). Antykoagulanty toczeniowe to immunoglobuliny izotypów IgG, IgM i IgA przedłużające *in vitro* co najmniej jeden test krzepnięcia zależny od fosfolipidów (np. czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPPT), czas protrombinowy rozcieńczonego osocza (dPT), czas tekstarynowy lub dRRVT). Kryteria podkomitetu naukowego ds. antykoagulantów toczeniowych i przeciwciał zależnych od fosfolipidów Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy zalecają diagnostykę LA z użyciem testów przesiewowych na bazie krzepnięcia oraz stosowanie oznaczenia potwierdzającego o wysokim stężeniu fosfolipidów⁵. Firma BioMedica Diagnostics opracowała wyrób DVVtest służący jako główne przesiewowe oznaczenie diagnostyczne pod kątem LA oraz DVVconfirm jako towarzyszące oznaczenie potwierdzające o wysokiej zawartości fosfolipidów do potwierdzania rozpoznania LA. DVVtest

i DVVconfirm zostały specjalnie przygotowane tak, by ograniczyć wpływ heparyny, w celu osiągnięcia maksymalnej czułości i swoistości diagnostyki LA¹⁴.

ZASADA DZIAŁANIA TESTU

Odczynnik oznaczenia DVVtest zawiera aktywator wyizolowany z jadu żmii Rusella, aktywujący bezpośrednio czynnik X do czynnika Xa w obecności fosfolipidów i wapnia. Czynniki Xa rozcinają protrombinę do trombiny, która z kolei przekształca fibrynogen w fibrynę, prowadząc do dającego się wykryć tworzenia skrzepu w osoczu. Taka bezpośrednia aktywacja czynnika X pomija mechanizmy zewnątrzpochodne i wewnątrzpochodne kaskady krzepnięcia, tym samym wykluczając zakłócenia ze strony niedoborów czynników VIII, IX, XI i XII oraz ich inhibitorów. Dodatni wynik oznaczenia DVVtest wskazywany jest przez znaczące wydłużenie zależnego od fosfolipidów czasu krzepnięcia (> 2 odchylenia standardowe ponad średnią normy odniesienia laboratorium). Jeśli u pacjenta podejrzewa się LA, oznaczenie DVVtest można wykonać także na próbkach z prawidłowym aPTT, ponieważ rozcieńczenie i typ fosfolipidów zawartych w odczynniku oznaczenia DVVtest zwiększa jego czułość i swoistość względem LA⁶.

DVVconfirm to zawierające wysokie stężenie fosfolipidów oznaczenie krzepnięcia używane w połączeniu z testem DVVtest do potwierdzenia obecności LA w osoczu⁷. DVVconfirm przygotowano z aktywatorem wyizolowanym z jadu żmii Rusella i wysokim stężeniem fosfolipidów. Czas krzepnięcia osocza zawierającego LA powinien być istotnie krótszy w oznaczeniu DVVconfirm w porównaniu do oznaczenia DVVtest. Obecność LA w próbkach osocza jest potwierdzona, gdy stosunek czasu krzepnięcia oznaczenia DVVtest do czasu krzepnięcia oznaczenia DVVconfirm jest wyższy niż zakres normy odniesienia stosunku DVVtest/DVVconfirm (średni stosunek prawidłowy ± 2 SD).

ODCZYNNIKI



Odczynniki DVVtest i DVVconfirm dostarczane są w formie zliofilizowanej i składają się z firmowych mieszanin aktywatora wyizolowanego z jadu żmii Rusella, wapnia i fosfolipidów oraz nieaktywnych dodatków i konserwantów. Nietwarte fiołki przechowywane w temperaturze 2–8°C są stabilne do upływu daty ważności wydrukowanej na etykiecie.

Odczynniki oznaczenia DVVtest są pakowane do dwóch rozmiarów fiołek: REF 810 obejmuje 10 fiołek, z których każda zawiera odczynnik do wykonania 20 testów wykonywanych w

większości metod automatycznych; REF 825 obejmuje 10 fiolek, z których każda zawiera odczynnik do wykonania 50 testów wykonywanych w większości metod automatycznych.

Odczynniki oznaczenia DVVconfirm są pakowane do dwóch rozmiarów fiolek: REF 815 obejmuje 10 fiolek, z których każda zawiera odczynnik do wykonania 10 testów wykonywanych w większości metod automatycznych; REF 815L obejmuje 10 fiolek, z których każda zawiera odczynnik do wykonania 20 testów wykonywanych w większości metod automatycznych.

OSTRZEŻENIE

DVVtest®	Ostrzeżenie		H319, H412, P264, P273, P280, P305 + P351 + P338, P337 + P313		
DVVconfirm®	Niebezpieczeństwo		CONT	Imidazol	H315, H318, H360, H421, P202, P280, P273, P302 + P352, P332 + P313, P305 + P351 + P338

H315 Działa drażniąco na skórę.

H318 Powoduje poważne uszkodzenie oczu.

H319 Działa drażniąco na oczy.

H360 Może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki.

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

P202 Nie używać przed zapoznaniem się i zrozumieniem wszystkich środków bezpieczeństwa.

P264 Dokładnie umyć po użyciu.

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

P280 Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy.

P302 + P352 W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ: Umyć dużą ilością wody.

P305 + P351 + P338 W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO OCZU: Ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są i można je łatwo usunąć. Nadal płukać.

P332 + P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P337 + P313 W przypadku utrzymania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

POBIERANIE I PRZYGOTOWYWANIE PRÓBEK

Próbki krwi można pobierać za pomocą strzykawek lub próżniowych probówek silikonowanych. Zmieszać dziewięć części krwi z jedną częścią 3,2% lub 3,8% (109 lub 129 mM) diwodnej postaci cytrynianu trisodu. W przypadku hematokrytu pacjenta powyżej 55% wyniki oznaczenia DVVtest i DVVconfirm mogą być niedokładne i wymagają dostosowania stosunku krwi do antykoagulantu⁸. Po zmieszaniu odwirować próbki przy minimum 5000 x g przez 10 minut. Wyjątkowo ważne jest, by wszystkie osocza badane z użyciem tego oznaczenia były ubogopłytkowe, o zawartości poniżej 10⁴ płytek/ μ l, zwłaszcza przed ich zamrożeniem — w przeciwnym wypadku może dojść do skrócenia czasu w wyniku oznaczenia, co może maskować obecność LA⁵. Można to osiągnąć za pomocą powyższego kroku wirowania lub przez przefiltrowanie osocza przez filtr z porami o średnicy 0,22 mikrona. Zebrane osocze można następnie przechowywać w temperaturze 2–8°C, ale oznaczenie należy wykonać w ciągu czterech godzin. Alternatywnie osocze można poddać szybkiemu zamrożeniu i przechowywać w temperaturze –70°C do sześciu miesięcy. Zamrożone osocze musi zostać przed użyciem szybko rozmrożone w temperaturze 37°C i przetestowane niezwłocznie lub przechowywane nie dłużej niż dwie godziny w temperaturze 2–8°C⁸.

MATERIAŁY WYMAGANE, ALE NIEDOSTARCZONE

Nieprawidłowe osocze kontrolne LAtrol™ (REF 816A), Prawidłowe osocze kontrolne LAtrol™ (REF 816N)¹⁰ lub odpowiednik.

Pipety do podawania objętości od 100 μ l do 5,0 ml.

Oczyszczona woda dejonizowana lub destylowana.



PRZYGOTOWANIE I STABILNOŚĆ ODCZYNNIKA

UWAGA: liofilizat DVVconfirm ma wygląd proszku, podczas gdy liofilizat DVVtest może wyglądać krystalicznie.

Odtworzyć każdą fiolkę odczynnika wodą dejonizowaną zgodnie z instrukcjami na etykiecie.

REF	810	825	815	815L
Objętość H ₂ O	2,0 ml	5,0 ml	1,0 ml	2,0 ml

Dobrze wymieszać odczynnik i pozostawić w temperaturze pokojowej przez co najmniej 15 minut w celu zapewnienia całkowitego rozpuszczenia. Po odtworzeniu odczynnik pozostanie stabilny przez:

	24 godziny	5 dni	1 miesiąc
	20–25°C	2–8°C	–20°C

Odtworzony odczynnik można odzyskać ze zbiorników na odczynniki aparatu pod warunkiem, że nie upłynął 24-godzinny limit czasu stabilności w temperaturze pokojowej.

Odtworzony odczynnik można zamrozić w plastikowych probówkach w celu zapewnienia stabilności.

W celu ponownego wykorzystania odczynnik należy rozmrażać przez co najmniej 10 minut w temperaturze 37°C i przed użyciem dobrze wymieszać w mieszadle wirowym.

PROCEDURY BADANIA

Testy DVVtest i DVVconfirm można wykonywać ręcznie lub za pomocą półautomatycznych lub automatycznych analizatorów koagulacji (koagulometrów).

Dodaje się równe objętości odczynnika i próbki (tj. 100 µl DVVtest lub DVVconfirm i 100 µl próbki osocza). Wyniki oznaczenia podaje się w jednostkach czasu (sekundy). Przed użyciem należy dobrze wymieszać odtworzony odczynnik. Przed wykonaniem oznaczenia odczynnik i próbkę osocza należy inkubować w temperaturze 37°C przez co najmniej dwie minuty. Używać dedykowanych rurek do odczynnika i umieścić mieszadła magnetyczne w zbiornikach odczynników. Po użyciu odczynnika, a przed wykonaniem innych oznaczeń krzepnięcia lub chromogennych wykonać procedury płukania i/lub mycia, zwłaszcza w analizatorach bez dedykowanych rurek odczynnika.

Firma BioMedica Diagnostics oferuje aplikacje urządzenia dla kilku koagulometrów. Aplikacje urządzenia mogą obejmować instrukcje programowania specyficzne dla danej platformy oraz dane wydajności różne od zamieszczonych w instrukcji użycia. W takich przypadkach informacje zamieszczone w aplikacji urządzenia mają pierwszeństwo przed informacjami zamieszczonymi w instrukcji użycia. W celu uzyskania pełnych instrukcji postępowania należy zapoznać się z instrukcją obsługi producenta danego urządzenia.

KONTROLA JAKOŚCI

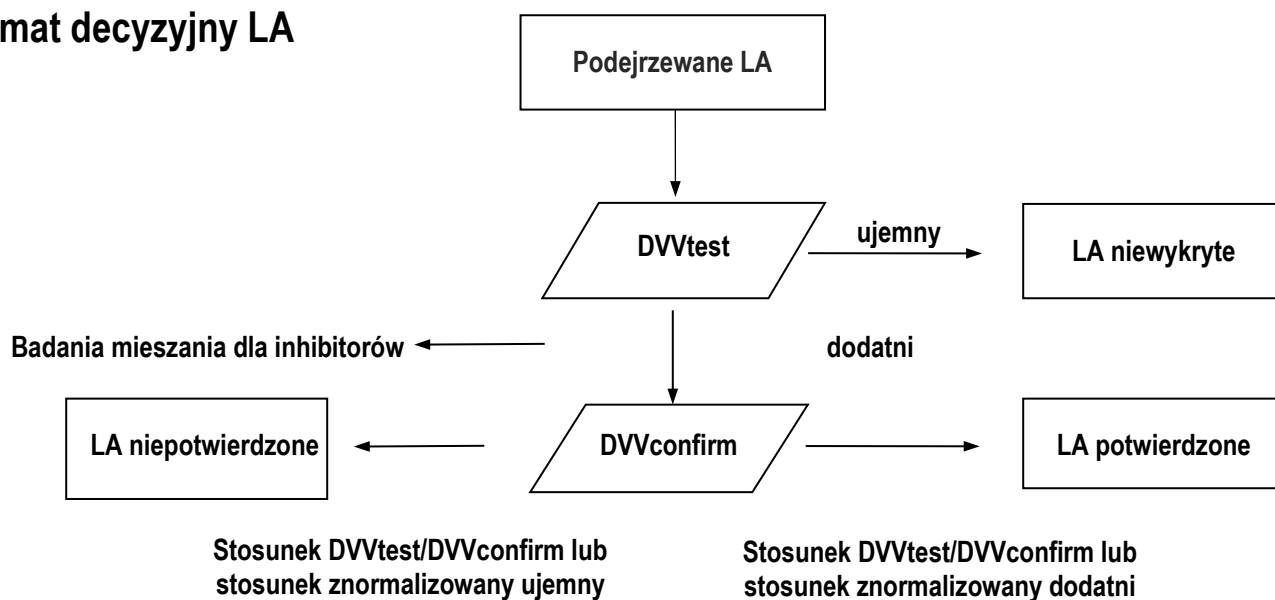
Zarówno prawidłowe, jak i nieprawidłowe osocze kontrolne LA należy testować z każdą partią oznaczeń, przy zmianie personelu lub zmiany roboczej oraz co każde 40 próbek¹¹. Osocze kontrolne musi być osoczem ubogopłytkowym zawierającym poniżej 10^4 płytek/ μl . Do kontroli jakości można użyć osoczy nieprawidłowych i prawidłowych LA_{trol} (REF 816A i 816N)¹⁰. Wartości dla prawidłowych i nieprawidłowych kontroli LA powinny mieścić się w ustalonych przez laboratorium zakresach kontroli, zanim możliwe będzie testowanie próbek pacjentów⁸.

ZAKRES NORMY ODNIESIENIA

Każde laboratorium powinno określić własny zakres normy odniesienia testów DVV_{test} i DVV_{confirm} (wartość średnia \pm 2 SD). Do tego celu należy użyć co najmniej 20 próbek osocza od zdrowych dawców krwi, reprezentatywnych dla populacji pacjentów, obejmujących zarówno mężczyzn, jak i kobiety oraz obejmujących cały zakres wiekowy dorosłych (patrz WARTOŚCI OCZEKIWANE). Przy określaniu zakresu normy odniesienia należy postępować z prawidłowymi próbkami osocza tak samo, jak z badanymi próbkami. Jeśli testowane są wyłącznie zamrożone próbki, zakres normy należy określić używając tylko zamrożonych próbek prawidłowych. Nie zaleca się badania mieszanej populacji osocza świeżego i zamrożonego, zarówno w celu określenia zakresu odniesienia, jak i w rutynowych testach. Nowy zakres normy odniesienia MUSI zostać określony za każdym razem przy zmianie serii odczynnika lub analizatora oraz co najmniej raz do roku (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). W celu określenia zmienności pomiędzy dniami należy uzyskać dane w ciągu kilku dni.

INTERPRETACJA i ZGŁASZANIE WYNIKÓW

Schemat decyzyjny LA



Wyniki oznaczenia DVVtest

Jeśli wynik czasu oznaczenia DVVtest badanego osocza mieści się w ustalonym zakresie normy odniesienia laboratorium (średnia \pm 2 SD), wynik oznaczenia jest ujemny.

Jeśli wynik czasu oznaczenia DVVtest badanego osocza jest wyższy od ustalonego zakresu odniesienia laboratorium (średnia \pm 2 SD), wynik oznaczenia jest dodatni.

UWAGA: dodatni wynik oznaczenia DVVtest wskazuje obecność LA bądź osocze może obejmować niedobór czynnika II, V lub X. Po uzyskaniu dodatniego wyniku oznaczenia DVVtest obecność LA należy potwierdzić powtarzając oznaczenie z użyciem DVVconfirm w celu uzyskania stosunku DVVtest/DVVconfirm (patrz poniżej). Oznaczenie DVVconfirm należy wykonać z użyciem tej samej próbki pacjenta i tego samego dnia, w którym wykonano badanie DVVtest. Należy przeprowadzić badania mieszania w celu stwierdzenia występowania niedoboru czynnika.

Wyniki oznaczenia DVVconfirm

Jeśli próbka uzyska wynik dodatni w oznaczeniu DVVtest, należy wykonać oznaczenie DVVconfirm. Wyniki badania DVVconfirm można zgłosić w postaci stosunku DVVtest/DVVconfirm lub stosunku znormalizowanego.

- 1) Stosunek DVVtest/DVVconfirm należy obliczyć przez podzielenie czasu DVVtest (w sekundach) przez czas DVVconfirm (w sekundach) jak następuje:

$$\text{DVVtest/DVVconfirm Ratio} = \text{DVVtest (s)} \div \text{DVVconfirm (s)}$$

Konieczne jest określenie stosunku DVVtest/DVVconfirm dla prawidłowych osoczy odniesienia. W przypadku, gdy stosunek uzyskany dla badanego osocza ma wartość większą niż 2 odchylenia standardowe normy odniesienia stosunku DVVtest/DVVconfirm, potwierdza to dodatni wynik oznaczenia pod kątem LA. Jeśli stosunek DVVtest/DVVconfirm mieści się w zakresie normy odniesienia, oznacza to ujemny wynik oznaczenia pod kątem LA lub występowanie innych nieprawidłowości.

2) Stosunek znormalizowany oblicza się następująco:

$$\text{Stosunek znormalizowany} = \frac{\text{DVVtest (próbka)} \div \text{DVVtest (średnia normy odniesienia)}}{\text{DVVconfirm (próbka)} \div \text{DVVconfirm (średnia normy odniesienia)}}$$

Przykład: Wynik pacjenta oznaczenia DVVtest: 58,9 s
 Wynik pacjenta oznaczenia DVVconfirm: 32,2 s
 Średnia oznaczenia DVVtest: 35,8 s
 Średnia oznaczenia DVVconfirm: 32,8 s

$$\text{Stosunek znormalizowany} = \frac{58,9 \div 35,8}{32,2 \div 32,8} = \frac{1,64}{0,98} = 1,67$$

Interpretacja wyników stosunków znormalizowanych

Stosunek znormalizowany	Status LA
> 2,0	Silna obecność LA
Od 1,5 do 2,0	Umiarkowana obecność LA
Od 1,2 do 1,5	Słaba obecność LA

Wyniki oznaczenia mogą być zgłaszane jako dodatnie/ujemne dla LA lub przez zgłoszenie stosunku DVVtest/DVVconfirm lub stosunku znormalizowanego. Przy zgłaszaniu wyników stosunku konieczne jest również podanie wartości zakresu odniesienia.

WARTOŚCI OCZEKIWANE

Prawidłowe zakresy odniesienia (± 2 SD)¹²

URZĄDZENIE:	MLA 1000C	ST4	ACL 300+
DVVtest, czas (s)	28–45	29–51	28–47
DVVconfirm, czas (s)	30–44	21–46	28–40
Stosunek DVVtest/DVVconfirm	0,77–1,21	0,95–1,47	0,83–1,35
n	21	25	20

Wartości odniesienia zostały wygenerowane przez firmę BioMedica Diagnostics zgodnie z dokumentem CLSI H21-A5⁸. Dawcami o prawidłowych wartościach PT i aPTT byli mężczyźni i kobiety w całym zakresie wieku dorosłego.

Te wyniki należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. Wyniki będą się różnić między laboratoriami i każdy ośrodek badawczy musi określić własny zakres normy odniesienia dla wszystkich analizatorów i stosowanych metod.

SUBSTANCJE ZAKŁÓCAJĄCE

Próbki podejrzewane o zawartość inhibitorów czynników II, V lub X mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie.

Jeśli oznaczenie DVVtest wykonuje się w osoczu zawierającym wysoki poziom czynnika VIII (powyżej 200%), odczynnik może nie wykryć obecności LA, dając wynik fałszywie ujemny¹².

Doustne środki przeciwzakrzepowe oraz inni antagoniści witaminy K mogą zwiększać czasy testów DVVtest i DVVconfirm. W 2006 r. wydano aktualizację kryteriów klasyfikacji zespołu antyfosfolipidowego (APS)¹³. Aktualizacja zaleca, by w sytuacji, gdy pacjent przyjmuje doustny lek przeciwzakrzepowy, próbkę pacjenta rozcieńczyć w stosunku 1:2 osoczem prawidłowym (1 część osocza pacjenta + 1 część osocza prawidłowego) przed wykonaniem oznaczenia pod warunkiem, że wartość INR (International Normalized Ratio) wynosi $< 3,5$. W przypadku, gdy wartość INR $> 3,5$, nie należy podejmować próby badania pod kątem LA.

Jeśli laboratorium nie wie, czy pacjent przyjmuje doustne leki przeciwzakrzepowe, należy uważnie skontrolować wyniki oznaczenia DVVconfirm. Jeśli wynik oznaczenia DVVconfirm nie wykazuje istotnej różnicy (krótszego czasu krzepnięcia) względem oznaczenia DVVtest i jego wynik jest wydłużony względem czasu DVVconfirm dla osocza prawidłowego, należy podejrzewać obecność doustnych leków przeciwzakrzepowych. W takim przypadku próbkę pacjenta należy mieszać w stosunku 1:2 z prawidłowym osoczem i powtórzyć oznaczenie DVVtest. Jeśli czas krzepnięcia DVVtest jest wciąż przedłużony, oznaczenie DVVconfirm również należy wykonać w rozcieńczeniu 1:2 w celu potwierdzenia, że wyniki DVVtest są zależne od fosfolipidów.

Oznaczenia DVVtest i DVVconfirm zawierają czynniki neutralizujące standardową heparynę niefrakcjonowaną do stężenia 1,0 U/ml włącznie. Osocza o stężeniach heparyny powyżej 1,0 U/ml mogą dawać z tymi testami podwyższone wyniki. Niektóre heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) mogą zakłócać działanie oznaczenia DVVtest. Badania wykazały, że osocze, do którego dodano 2,0 jednostki/ml preparatu Fragmin® (wstrzyknięcie dalteparyny sodu) nie zakłócało wyników oznaczenia. Osocze, do którego dodano Lovenox® (wstrzyknięcie enoksaparyny sodu) w stężeniach powyżej 0,25 jednostki/ml zakłócało wyniki oznaczenia¹².

OGRANICZENIA PROCEDURY

Nie należy testować próbek zhemolizowanych, lipemicznych ani żółtaczkowych.

Próbki podejrzewane o niedobory czynnika II, V lub X należy testować po rozcieńczeniu.

Próbki należy zbadać z użyciem co najmniej jednego innego oznaczenia koagulacyjnego pod kątem LA, ponieważ żaden pojedynczy test nie może z całą pewnością zidentyfikować obecności antykoagulantów toczniowych w każdym osoczu⁵.

CHARAKTERYSTYKA SKUTECZNOŚCI

Precyzja

Oznaczenia DVVtest i DVVconfirm zostały zbadane w ramach programu kontroli jakości przez firmę BioMedica Diagnostics i dwa niezależne laboratoria. Całkowity współczynnik zmienności (CV) dla osoczy prawidłowych wynosił poniżej 4,0% dla DVVtest i poniżej 5,0% dla DVVconfirm. Całkowity CV dla osoczy nieprawidłowych wynosił poniżej 6,5% dla DVVtest i poniżej 5,0% dla DVVconfirm¹².

Swoistość

Odczynniki oznaczeń DVVtest i DVVconfirm przetestowano¹² z użyciem zarówno osoczy prawidłowych, jak i nieprawidłowych zgodnie z opisem poniżej.

Próbka osocza	Dodatni DVVtest/DVVconfirm
Osocze z antykoagulantami toczniowymi	100% (17/17)
Osocze prawidłowe	2,1% (2/96)
Osocze heparynizowane	0% (0/2)
Osocze z niedoborem czynnika	0% (0/8)
Osocze z inhibitorem czynnika VIII	0% (0/2)

PODSUMOWANIE BEZPIECZEŃSTWA I WYNIKÓW KLINICZNYCH

Podsumowanie bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej (SCCP) jest dostępne w Europejskiej Bazie Danych o Wyrobach Medycznych (Eudamed) pod adresem <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> pod następującym podstawowym UDI-DI (GMN):

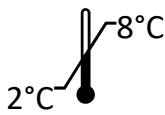



REF 810 0062794400205C REF 815 0062794400215E
REF 825 0062794400255N REF 815L 0062794400315H

LITERATURA

1. Harris, E. N., Asherson, R. A., and Hughes, G. R. V. Antiphospholipid antibodies - autoantibodies with a difference. *Ann Revs Med* 1988, 39: 261-271.
2. Conley, C. L. and Hartmann, R. C. A hemorrhagic disorder caused by a circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952, 31: 621-622.
3. Triplett, D. A., Brandt, J. T. and Maas, R. L. The laboratory heterogeneity of lupus - anticoagulants. *Arch Path Lab Med* 1985; 109: 946-951.
4. Thiagarajan, P., Shapiro, S. S and DeMarco, L. Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity: Mechanism of a lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1980, 66: 397-405.
5. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, de Groot PG. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1737-40.

6. Exner, T., Papadopoulos, G. and Koutts, J. Use of a simplified dilute Russell viper venom time (dRVVT) confirms heterogeneity among 'Lupus Anticoagulants.' *Blood Coag Fibrinol* 1990, 1: 259-266.
7. Thiagarajan, P., Pengo, V. and Shapiro, S. S. The use of the dilute Russell viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Blood* 1986, 68: 869-874.
8. CLSI. *Collection, transport and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays – 5th Edition*. CLSI document H21-A5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
9. Brandt, J. T. "Q & A". *CAP Today*, August 1992; Page 61.
10. Available from BioMedica Diagnostics, or your local distributor
11. Passey, R. B. Walking the straight and narrow on quality control. *MLO* 1993; 2: 39-43.
12. Data on file, BioMedica Diagnostics.
13. Miyakis, S., *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006, 4: 295-306.
14. CLSI. *Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant; Approved Guideline*. CLSI document H60-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

DEFINICJA SYMBOLI

IVD	Sprawdź w instrukcji użycia	LOT	Kod partii / numer serii
	Ograniczenia temperatury: Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C	REF	Numer katalogowy
	Wyprodukowane przez		Użyć przed / data ważności
CONT	Zawiera...		Zawartość wystarczająca na <n> oznaczeń