BIO/DATA CORPORATION

AZIENDA REGISTRATA ISO 13485

AGG/PAK™ 5 Combo Kit

REF 107650

Kit di combinazione di reagenti per aggregazione piastrinica

IVD

2°C 8°C

ISTRUZIONI PER L'USO

ITALIANA - IT

DESCRIZIONE PRODOTTO

AGG/PAKTM 5 è un Kit di combinazione di reagenti per l'aggregazione piastrinica contenente ADP (Adenosina-5'-difosfato), Acido Arachidonico (Arachidonato di sodio), Collagene (Dermatano Solubile, Tipo 1), Epinefrina (Adrenalina) e Reagenti Ristocetina (Ristocetina A Solfato).

Il reagente a base di ADP è una preparazione liofilizzata di Adenosina-5'-difosfato. È un componente essenziale nell'aggregazione piastrinica. L'ADP ha funzione di agonista o attivatore, si lega ai recettori piastrinici e avvia una serie di eventi biochimici che portano all'attivazione e all'aggregazione delle piastrine.

Il reagente di acido arachidonico è una preparazione in forma liofilizzata di Sale Sodico dell'acido arachidonico. Si tratta di un acido grasso essenziale presente nei granuli delle piastrine e sulla membrana piastrinica, che viene elaborato in più fasi e convertito in Trombossano A2 (TX A2). Il Reagente Acido Arachidonico induce attivazione e aggregazione piastrinica.

Il reagente collagene è una preparazione liofilizzata di pelle bovina solubile (Tipo 1). Questo reagente porta a cambiamento di forma e attivazione delle piastrine. Le piastrine attivate rilasceranno poi composti trombotici dai propri granuli; tali composti servono a reclutare piastrine ulteriori che si recheranno sul sito della lesione.

Il reagente epinefrina è una preparazione stabilizzata e liofilizzata di L-Adrenalina che attiva il recettore adrenergico GP di classe IIa, provocando aggregazione piastrinica senza cambiamenti di forma. Sebbene possa potenziare la risposta delle piastrine ad altri agonisti, l'epinefrina è un agonista debole (reversibile). In individui sani potrebbe indurre o meno una risposta.

Il reagente ristocetina è una preparazione liofilizzata di Ristocetina A Solfato, un glicopeptide di struttura chimica sconosciuta, isolato dalla pianta nota come Nocardia lurida. La ristocetina contiene oltre il 90% di Ristocetina A.

Il Kit AGG/PAK 5 Combo è stato ottimizzato per l'uso con aggregometri a trasmissione luminosa. Può essere utilizzato anche con altri analizzatori turbidometrici o a impedenza e con citometri a flusso.

SCOPI DEL PRODOTTO

Il Kit AGG/PAK 5 Combo è un kit contenente una combinazione di reagenti per l'aggregazione piastrinica utilizzati quotidianamente per indurre risposte di aggregazione e/o agglutinazione nel Plasma Ricco di Piastrine (PRP). Il Kit include ADP, acido arachidonico, collagene, epinefrina e ristocetina.

INDIVIDUAZIONE / MISURAZIONE

I reagenti del Kit AGG/PAK 5 Combo sono utilizzati, insieme ad altri diluenti e campioni di controllo, per misurare le variazioni della trasmissione della luce in un campione di plasma ricco di piastrine.

FUNZIONE DEL PRODOTTO

Il Kit AGG/PAK 5 Combo fornisce informazioni su diversi aspetti della funzionalità e della qualità piastrinica. Questo kit aiuta a valutare disturbi piastrinici acquisiti ed ereditarî, o a valutare l'efficacia di eventuali terapie anti-piastriniche.

INFORMAZIONI SPECIFICHE FORNITE

I reagenti del Kit AGG/PAK 5 Combo non sono destinati alla rilevazione di un disturbo, condizione o fattore di rischio specifico.

L'ADP è fondamentale nell'attivazione e nell'aggregazione piastrinica. Quando essa si lega a specifici recettori sulla superficie piastrinica- esempi di questi recettori sono P2Y1 e P2Y12- si avvia una cascata di segnalazione intracellulare. L'attivazione dei recettori porta a dei cambiamenti strutturali delle piastrine e avvia il rilascio di ioni calcio, mediante i recettori P2Y1. L'attivazione di P2Y12 sostiene questa risposta, garantendo la stabilità dell'aggregazione. Il Reagente ADP è usato per stimolare l'attivazione e l'aggregazione delle piastrine interagendo con questi recettori. Osservando l'aggregazione piastrinica in risposta all'ADP, i medici possono valutare la funzionalità e la qualità delle piastrine in relazione ad anomalie nell'attivazione e nell'aggregazione. Questo processo è cruciale per la comprensione della dinamica con cui avviene la formazione di coaguli e per la valutazione dell'efficacia delle terapie anti-piastriniche, usate nella prevenzione di eventi trombotici. L'ADP sollecita il rilascio di mediatori secondari, ad esempio il trombossano A2 (TX A2), che amplifica ulteriormente l'attivazione e l'aggregazione piastrinica.

L'acido arachidonico, in qualità di reagente, permette l'attivazione e l'aggregazione piastrinica attraverso la via nota, in biochimica, come via dell'acido arachidonico. Legatosi ai recettori sulla superficie delle piastrine, l'acido arachidonico viene convertito da enzimi specifici in trombossano A2 (TX A2), facilitando l'attivazione di cascate di segnalazione intracellulare. Questo provoca rapidi cambiamenti delle piastrine e permette il rilascio di ioni calcio, fondamentali per un'aggregazione stabile. L'osservazione dell'aggregazione piastrinica in risposta ad acido arachidonico consente di valutare la funzionalità e la qualità delle piastrine, di conoscerne le anomalie e studiare le terapie anti-piastriniche. L'induzione di mediatori secondari come il Trombossano A2 (TX A2) da parte dell'acido arachidonico potenzia l'attivazione piastrinica.

Il reagente a base di collagene avvia l'attivazione e l'aggregazione piastrinica. UDopo essersi legato ai recettori di natura glicoproteica sulla superficie delle piastrine -in particolare alla glicoproteina VI (GP VI)- il collagene avvia la segnalazione intracellulare, portando a rapidi cambiamenti nella forma delle piastrine e al rilascio di ioni calcio attraverso i recettori GP VI, con un'attivazione sostenuta e facilitata dall'integrina α2β1, garantendo un'aggregazione stabile. Utilizzato per stimolare precisamente l'attivazione e l'aggregazione piastrinica, il reagente collagene interagisce con questi recettori, fornendo un modo per valutare la funzione/qualità delle piastrine e i disturbi legati alle anomalie ella loro attivazione indotte specificamente dal collagene. Questo processo è importante per comprendere la dinamica della coagulazione e valutare l'efficacia delle terapie anti-piastriniche inibenti gli eventi trombotici. Il collagene provoca il rilascio di mediatori secondari, amplificando ulteriormente l'attivazione e l'aggregazione piastrinica

L'epinefrina (adrenalina) è importantissima nei processi di attivazione e aggregazione delle piastrine. Quando si lega a specifici recettori sulla superficie delle piastrine, in particolare i recettori adrenergici α2, l'epinefrina dà avvio a cascate di segnale che inducono rapidi cambiamenti nella forma delle piastrine e innescano il rilascio di ioni calcio, mediato attraverso l'attivazione dei recettori adrenergici α2. La risposta sostenuta, essenziale per un'aggregazione stabile, è facilitata sempre dall'attivazione dei recettori α2. Un reagente a base di epinefrina è importante nella stimolazione di attivazione/aggregazione dei trombociti, che avvia interagendo con questi recettori. La valutazione dell'aggregazione dei trombociti dopo aver usato un reagente a base di epinefrina consente ai medici di valutare e analizzare la funzione / qualità delle piastrine e le disfunzioni associate ad anomalie nel processo di attivazione o di aggregazione. Questo processo è fondamentale per comprendere come avvenga la formazione di un coagulo e valutare l'efficacia delle terapie antipiastriniche nella prevenzione di eventi trombotici. L'epinefrina provoca il rilascio di mediatori secondari, amplificando ulteriormente l'attivazione e l'aggregazione delle piastrine.

Il reagente ristocetina è una sostanza distintiva, impiegata nel test di aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA). La ristocetina interagisce con il fattore di von Willebrand (vWF), una proteina plasmatica coinvolta nei processi di adesione e aggregazione delle piastrine. La ristocetina porta a un cambiamento nella struttura del vWF, lasciando scoperti siti di legame per la glicoproteina piastrinica Ib (GP Ib). Di conseguenza, i recettori GP Ib delle piastrine si legano al vWF, iniziando l'adesione piastrinica. Questa iniziale adesione prepara le piastrine per l'aggregazione. Senza il fattore von Willebrand, o in caso di disturbi della funzione piastrinica correlati a esso, l'aggregazione piastrinica da ristocetina ha dei limiti, a causa dell'incapacità delle piastrine di aggregarsi efficacemente. Di conseguenza, il test RIPA fornisce preziose informazioni sulla funzione / qualità delle piastrine e sull'attività del vWF, contribuendo così alla descrizione della malattia di von Willebrand (vWD) e dei disturbi emorragici ad essa associati. Questo esame è estremamente importante per una accurata valutazione di funzionalità e qualità delle piastrine.

QUALITÀ / QUANTITÀ

Non ci sono standard primari per i reagenti del Kit Combo AGG/PAK 5. Le risposte ad essi dipendono dalla concentrazione. Un donatore normale e noto dovrebbe essere testato con ogni nuovo lotto di reagenti del Kit Combo AGG/PAK 5. Le organizzazioni di standardizzazione classificano l'aggregazione piastrinica indotta da ADP, acido arachidonico, collagene, epinefrina e ristocetina come semi-quantitativa o semi-qualitativa.

La confezione del Kit Combo AGG/PAK 5 contiene: 1 fiala da 0,5 mL di reagente ADP, 1 fiala da 0,5 mL di reagente acido arachidonico, 1 fiala da 0,5 mL di reagente collagene, 1 fiala da 0,5 mL di reagente epinefrina e 1 fiala da 0,5 mL di reagente ristocetina. La concentrazione è rispettivamente: ADP, 200 µM: acido arachidonic, 5 mg/mL; collagene, 1,9 mg/mL;'epinefrina, 100 µM; ristocetina, 15 mg/mL.

TIPOLOGIA CAMPIONE

Il campione da testare è preparato da sangue intero la cui coagulazione è stata impedita con citrato di sodio. Il campione da testare è il Plasma Ricco di Piastrine (PRP), mentre il campione di riferimento è il Plasma Povertà di Piastrine (PPP).

I reagenti ADP, acido arachidonico, collagene, epinefrina e ristocetina possono essere utilizzati con Plasma Ricco di Piastrine (PRP) umano o animale, per eseguire test di aggregazione piastrinica di routine. I risultati si basano sulla concentrazione, l'estensione e il tasso di aggregazione rispetto a un campione di Plasma Povertà di Piastrine (PPP).

CAMPIONI TESTATI

- Esseri umani: per l'ADP, l'acido arachidonico e il collagene, la prevalenza dei disturbi piastrinici è globale e può variare in base alla razza, all'etnia, al tipo di sangue e ad altri fattori. L'incidenza è variabile. Per l'epinefrina, la prevalenza dell'aggregazione anormale del reattivo all'epinefrina è del 16-20% nelle persone sane. Essa è globale e può variare in base a razza, etnia, gruppo sanguigno e altri fattori. L'incidenza è variabile. Per la ristocetina, la prevalenza dei disturbi piastrinici legati a fattore di von Willebrand è globale e anche in questo caso può variare in base alla razza, all'etnia, al gruppo sanguigno e altri fattori. L'incidenza è circa del 2%.
- Farmaci anti-piastrinici: Per l'ADP, la prevalenza e l'incidenza sono variabili. Il 4% della popolazione con più di 40 anni assume farmaci anti-piastrinici diversi dall'aspirina. Il 33% di essi lo fa, considerando gli adulti oltre 40 anni; il 16% per la duplice terapia anti-piastrinica (DAPT) e l'8% per la Terapia Anti-Piastrinica (APT). Per l'acido arachidonico, la prevalenza dell'aggregazione anomala del reagente all'acido arachidonico, a seconda dell'uso stimato di aspirina, arriva fino a un terzo della popolazione. Sia il clopidogrel che la combinazione di clopidogrel e aspirina possono influenzare l'aggregazione piastrinica indotta dall'acido arachidonico. L'incidenza è variabile. Per il collagene, la prevalenza dell'aggregazione anomala del reagente in questione, in funzione dell'uso stimato di aspirina, raggiunge fino a un terzo della popolazione. Sia il clopidogrel che la combinazione di clopidogrel con aspirina possono influenzare l'aggregazione piastrinica indotta dal collagene. L'incidenza è variabile. Per l'epinefrina, la prevalenza e l'incidenza sono variabili. I tassi di risposta variabili all'epinefrina sono stati notati in diverse popolazioni. Studi hanno dimostrato che la duplice terapia anti piastrinica e l'aspirina possono influenzare l'aggregazione piastrinica indotta dall'epinefrina. Per quanto riguarda la ristocetina, la prevalenza e l'incidenza sono variabili. Gli inibitori della BTK e la vancomicina sono noti per ridurre i risultati della RIPA. Un anticorpo monoclonale anti-piastrinico a glicoproteina (GP) Ib recentemente sviluppato, nominato OP-FI, insieme a un MoAB anti-GBIb ampiamente studiato noto come AP-1, elimina completamente l'agglutinazione piastrinica indotta dalla ristocetina.
- Disordini Piastrinici Ereditari: Per l'ADP, la prevalenza e l'incidenza sono variabili. Ne esistono 60 tipi; 75 geni noti; la frequenza è 5/1000; stimata tra l'1-2% della popolazione. Per l'Acido Arachidonico e il Collagene, la prevalenza e l'incidenza sono variabili. Esistono 60 tipi di disordini piastrinici ereditari che colpiscono circa lo 0,3% della popolazione. Alcuni difetti piastrinici ereditari, come la trombastenia di Glanzmann e la storage pool disease, non mostrano risposta a reagenti di acido arachidonico o Collagene. Per l'Epinefrina, la prevalenza della risposta anomala varia tra le persone in base al difetto. L'incidenza è variabile. Per la Ristocetina, sia prevalenza che incidenza sono variabili. Le piastrine derivate da individui con la Sindrome di Bernard-Soulier non si aggregano quando esposte a Ristocetina. A differenza della Malattia di von Willebrand, i livelli di attività del vWF e dell'antigene von Willebrand rimangono all'interno dei valori normali.
- Animale: Per l'ADP, l'Acido Arachinidonico, il Collagene, l'Epinefrina e il Ristocetina, la prevalenza e l'incidenza sono dipendenti dalla specie.

DIAGNOSI IN VITRO

Il contenuto del Kit AGG/PAK 5 Combo è costituito da reagenti diagnostici in vitro destinati esclusivamente all'uso professionale in laboratorio. Questi Reagenti non sono destinati a iniezione o ingestione.

USO PREVISTO

I Reagenti del Kit AGG/PAK 5 Combo sono destinati all'uso professionale in laboratorio da parte di personale qualificato.

PRINCIPIO DEL TEST

Quando vengono introdotti in un campione di Plasma Ricco di Piastrine (PRP) agitato a 37°C, reagenti esogeni come ADP, Acido Arachinidonico, Collagene, Epinefrina e Ristocetina stimolano le piastrine, inducendole a subire un cambiamento di forma e ad aggregarsi. Questa aggregazione iniziale è chiamata aggregazione primaria ed è reversibile. Tuttavia, le piastrine normali possiedono la capacità di rilasciare ADP endogeno dai loro granuli, portando a un'onda secondaria di aggregazione irreversibile. L'aggregometro a Trasmissione luminosa cattura efficacemente questi cambiamenti mostrando parametri quali fase di latenza, cambiamento di forma e tasso ed entità dell'aggregazione durante un periodo di test prestabilito.

Per quanto riguarda l'Epinefrina, può essere dimostrata un'iperreattività. In tal caso, è necessario seguire la Procedura delle Piastrine Appiccicose per la conferma. Non tutte le persone sane risponderanno al Reagente di Epinefrina.

CALIBRATORI E CONTROLLI

Non sono richiesti calibratori o controlli per il Kit Combinato AGG/PAK 5. Un campione da parte di donatore noto dovrebbe essere testato con ogni lotto di Reagenti ADP, Acido Arachidonico, Collagene, Epinefrina e Ristocetina. Le risposte sono dipendenti dalla concentrazione.

LIMITAZIONI DEI REAGENTI

I Reagenti del Kit Combinato AGG/PAK 5 funzioneranno come specificato quando vengono seguite le Istruzioni per l'Uso. I reagenti devono essere utilizzati prima della data di scadenza stampata su ciascun flacone.

REAGENTI FORNITI

REF 107650:
1 flacone di Reagente ADP (0,5 mL)
1 flacone di Reagente Acido Arachidonico (0,5 mL)
1 flacone di Reagente Collagene (0,5 mL)
1 flacone di Reagente Epinefrina (0,5 mL)
1 flacone di Reagente Ristocetina (0,5 mL)

REAGENTI E MATERIALI NECESSARI NON INCLUSI

- Acqua Purificata (Distillata, Deionizzata, grado reagente), pH 5.3 – 7.2 per ricostituzione
- Soluzione Salina Tampone TRIS (TBS) o soluzione salina fisiologica al 0,85% per diluzioni

NOTA: L'UTILIZZO DI SOLUZIONE SALINA PER BANCA DEL SANGUE CAUSERA' RISULTATI ERRONEI

MATERIALI E ACCESSORI

- Aggregometro per Piastrine (Seguire le istruzioni per l'uso del produttore)
- Centrifuga
- Pipetta Elettronica
- Punte per Pipetta ②
- Provette per Test Aggregometro (Siliconate) ②
- Barre di Agitazione per Aggregometro (Rivestite in Plastica) ②
- Provette e Tappi di Plastica (per Diluzioni) ②

NOTA: GLI ARTICOLI MONOUSO COME PROVETTE PER TEST, BARRE DI AGITAZIONE, PROVETTE CAMPIONE E TAPPI SONO PER USO SINGOLO

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

I Reagenti ADP, Acido Arachidonico, Collagene, Epinefrina e Ristocetina non richiedono protezione termica durante la spedizione.

Al momento della ricezione, conservare i Reagenti ADP, Acido Arachidonico, Collagene, Epinefrina e Ristocetina a 2 – 8° C nel loro imballaggio originale.

I reagenti ricostituiti di ADP, Acido Arachidonico, Collagene ed Epinefrina sono stabili per 30 giorni se conservati nei loro contenitori originali, chiusi con cura e a 2 – 8° C.

Il reagente di Ristocetina, se ricostituito, è stabile per 7 giorni, se conservato nel suo contenitore originale ben tappato a 2 – 8° C.

STERILITÀ

I reagenti del kit combo AGG/PAK 5 non sono prodotti sterili. Fate attenzione a non contaminare il prodotto quando si usa la pipetta per i reagenti ricostituiti o aliquotati.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Indossare DPI in conformità con le politiche e le pratiche del laboratorio quando si maneggiano ADP, Acido Arachidonico, Collagene, Epinefrina e Reagenti di Ristocetina.

Seguire precauzioni standard durante la preparazione dei campioni e dei materiali per il test.

Maneggiare ADP, Acido Arachidonico, Collagene, Epinefrina e Reagenti di Ristocetina con cura per evitare contaminazioni durante l'uso.

Evitare l'evaporazione dei reagenti limitando le superfici di scambio aria-liquido.

Per garantire risultati ottimali, un campione di controllo da parte di un donatore conosciuto dovrebbe essere esaminato subito dopo senza interrompere la procedura.

Per preservare la stabilità dei reagenti, conservare la quantità rimanente nei contenitori originali ben chiusi.

Smaltire i materiali post-test in conformità con le normative applicabili e le politiche del laboratorio.

NOTA PER L'UTENTE: QUALSIASI INCIDENTE GRAVE IN RELAZIONE A QUESTO PRODOTTO DEVE ESSERE SEGNALATO AL FABBRICANTE E ALL'AUTORITÀ COMPETENTE DELLO STATO MEMBRO IN CUI L'UTENTE E/O IL PAZIENTE SI TROVANO.

MATERIALE INFETTIVO

I reagenti del Kit Combo AGG/PAK 5 non contengono materiali infettivi. I campioni e i materiali di test devono essere considerati infettivi e devono essere maneggiati come se potessero trasmettere infezioni. Dopo il test, i campioni e i materiali di test devono essere smaltiti in conformità con le normative e le politiche del laboratorio applicabili.

STRUTTURE SPECIALI

I reagenti del Kit Combo AGG/PAK 5 non richiedono l'uso di strutture speciali all'interno di un ambiente di laboratorio.

PREPARAZIONE PER L'USO

NOTA: I REAGENTI DEL KIT COMBO AGG/PAK 5 DEVONO ESSERE A TEMPERATURA AMBIENTE (15 – 28° C) PRIMA DELLA RIATTIVAZIONE. I REAGENTI CONSERVATI DEVONO ESSERE PORTATI A TEMPERATURA AMBIENTE PRIMA DELL'USO.

RIATTIVAZIONE

La concentrazione di lavoro dell'ADP ricostituito è di 200 µM, del reagente acido arachidonico è di 5 mg / mL, del collagene è di 1,9 mg / mL, dell'epinefrina è di 100 µM e della ristocetina è di 15 mg / mL. Tutte le concentrazioni finali si basano sull'aggiunta di 25 µL di ADP, Acido Arachidonico, Collagene, Epinefrina o Ristocetina a un campione da 225 µL di plasma ricco di piastrine (PRP).

- Ricostituire i reagenti ADP, acido arachidonico, collagene, epinefrina e ristocetina con 0,5 mL di acqua purificata
- Invertire delicatamente per miscelare

NOTA: ACIDO ARACHIDONICO E EPINEFRINA POSSONO APPARIRE TORBIDI, MA DIVENTERANNO TRASPARENTI O DI UN GIALLO PALLIDO IN QUALCHE MINUTO.

- ADP, Acido Arachidonico, Collagene, Epinefrina e Ristocetina riattivati devono essere mantenuti tappati prima dell'uso.

DILUZIONI

Per l'AGGREGAZIONE BIFASICA

Per osservare l'aggregazione bifasica dell'ADP, il Plasma Ricco di Piastrine (PRP) può essere testato con varie diluzioni del reagente. Possono essere effettuate ulteriori diluzioni per determinare la concentrazione soglia. La concentrazione soglia è la più bassa concentrazione che provoca una risposta di aggregazione primaria.

NOTA: PER LE DILUZIONI, UTILIZZARE SOLUZIONE SALINA TAMPONATA CON TRIS (TBS) O SOLUZIONE SALINA FISIOLOGICA ALLO 0,85%.

TABELLA 1: TABELLA DI DILUZIONE DELL'ADP

REAGENTE ADP	SOLUZIONE SALINA TAMPONATA CON	CONCENTRAZIONE DI LAVORO	CONCENTRAZIONE FINALE
———	———	200 µM	20 µM
125 µM	125 µM	100 µM	10 µM
62 µM	188 µM	50 µM	5 µM
25 µM	225 µM	20 µM	2 µM

PER L'AGGREGAZIONE PIASTRINICA INDUCIDA DA RISTOCETINA (RIPA)

L'Aggregazione Piastrinica Indotta da Ristocetina (RIPA) viene eseguita utilizzando una dose alta e una dose bassa di concentrazioni di Reagente Ristocetina. Il Plasma Ricco di Piastrine (PRP) può essere testato con varie diluzioni del reagente. La dose alta è tipicamente di 1.2 o 1.0 mg/mL di Ristocetina. La dose bassa è di 0.6 o 0.5 mg/mL.

NOTA: PER LE DILUIZIONI, UTILIZZARE SOLUZIONE SALINA BUFFERATA CON TRIS (TBS) O SOLUZIONE SALINA FISIOLOGICA AL 0,85%.

TABLE 2: RISTOCETIN DILUTION CHART

REAGENTE RISTOCETINA	DILUENTE	CONCENTRAZIONE DI LAVORO	CONCENTRAZIONE FINALE
15 mg	0.50 µL	15 mg / mL	1.5 mg / mL
15 mg	0.63 µL	12 mg / mL	1.2 mg / mL
15 mg	0.75 µL	10 mg / mL	1.0 mg / mL
15 mg	1.50 µL	5 mg / mL	0.5 mg / mL

PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

I pazienti dovrebbero astenersi dall'assumere aspirina o utilizzare farmaci e prodotti contenenti il suo principio attivo, nonché altri farmaci, integratori o bevande energetiche che potrebbero alterare la funzione piastrinica, per 7 – 10 giorni prima della raccolta del campione. Occorre evitare l'assunzione di cibi grassi, prodotti lattiero-caseari e il fumo per 12 ore prima della raccolta del campione.

NOTA: È NECESSARIA UNA CONSULENZA CON UN MEDICO PRIMA DI APPORTARE QUALSIVOGLIA MODIFICA AI FARMACI.

RACCOLTA DEL CAMPIONE

Il campione deve essere raccolto con cura per evitare stasi, emolisi, contaminazione da fluido tissutale ed esposizione al vetro. I campioni devono essere mantenuti a temperatura ambiente. Rilasciare il laccio emostatico non appena il sangue inizia a fluire nel dispositivo di raccolta.

APPLICARE LE PRECAUZIONI STANDARD DURANTE TUTTA LA RACCOLTA DEL CAMPIONE, LA SUA PREPARAZIONE E I PROCESSI ANALITICI. SMALTIRE GLI OGGETTI APPUNTITI E I RIFIUTI BIOLOGICI IN CONFORMITÀ CON LE NORMATIVE E LE DIRETTIVE DI LABORATORIO APPLICABILI.

Tecnica di Raccolta del Campione Evacuato

- Utilizzare un set di raccolta con ago a farfalla da 21g o 23g per la raccolta del campione
- Prelevare sangue in tubi di raccolta dei campioni evacuati in plastica contenenti anticoagulante citrato di sodio al 3,2% (0,11 M)
- Mescolare delicatamente il tubo di raccolta del campione 4 - 5 volte per inversione
- Scrivere l'ora di raccolta sull'etichetta del campione
- Mantenere i tubi di raccolta del campione a temperatura ambiente
- Rimischiare i tubi di raccolta del campione prima della centrifugazione

Tecnica di raccolta con siringa

- Utilizzare un set di siringa a farfalla con ago di misura 21g o 23g per la venipuntura
- Prelevare 9,0 mL di sangue in una siringa di plastica, evitando di aspirare in eccesso
- Chiudere la canula dell'ago e rimuovere la siringa
- Versare subito con delicatezza il campione di sangue in un tubo di plastica (polipropilene) contenente 1,0 mL di citrato di sodio 0,11 M come anticoagulante. Il rapporto sangue-anticoagulante è di 9:1
- Chiudere il contenitore di plastica
- Mescolare delicatamente il contenitore raccolta del campione 4 - 5 volte mediante inversione
- Scrivere l'orario di raccolta sull'etichetta del campione
- Conservare i contenitori di raccolta del campione a temperatura ambiente
- Rimescolare i tubi di raccolta del campione prima della centrifugazione

NOTA: QUANDO L'EMATOCRITO DEL PAZIENTE È MENO DEL 30% O MAGGIORE DEL 55%, È NECESSARIO REGOLARE IL RAPPORTO SANGUE-ANTICOAGULANTE. I TUBI DI RACCOLTA DEL CAMPIONE SOTTOVUOTO CON TAPPO BLU DEVONO CONTENERE UN ANTICOAGULANTE A BASE DI CITRATO DI SODIO AL 3,2% (0,11 M), CHE È LA CONCENTRAZIONE RACCOMANDATA PER GLI STUDI SULLA FUNZIONE PIASTRINICA.

PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

Plasma Ricco di Piastrine (PRP)

- Centrifugare il sangue anticoagulato a 150 x g per 10 minuti a temperatura ambiente
- Esaminare il livello del plasma per la presenza di globuli rossi
- Se sono presenti globuli rossi, ri-centrifugare per ulteriori 5 minuti
- Utilizzare una pipetta per trasferire il PRP in un contenitore di plastica etichettato PRP
- Rimuovere il PRP da un punto appena sotto il centro del volume di PRP per un conteggio piastrinico coerente (LA PARTE SUPERIORE DEL VOLUME HA UN CONTEGGIO PIASTRINICO PIÙ BASSO E LA PARTE INFERIORE È PIÙ CONCENTRATA)
- Chiudere il contenitore
- Lasciare il contenitore in posizione verticale a temperatura ambiente

Plasma Povero di Piastrine (PPP)

- Centrifugare il campione di sangue PRP rimanente a 2500 x g per 20 minuti
- Utilizzare una pipetta per trasferire il PPP in un contenitore di plastica etichettato PPP
- Chiudere il contenitore
- Lasciare il contenitore a temperatura ambiente

PROCEDURA D'ANALISI

Procedura di Aggregazione ordinaria

NOTA: QUESTA È UNA PROCEDURA GENERALE. SEGUIRE LE ISTRUZIONI PER L'USO FORNITE DAL PRODUTTORE DELL'AGGREGOMETRO IN UTILIZZO.

Preparare un campione blank per Ogni Paziente

NOTA: OGNI PAZIENTE DEVE AVERE IL PROPRIO BLANK. IL BLANK DI UN PAZIENTE NON PUÒ ESSERE UTILIZZATO PER ALTRI e DEVE ESSERE PREPARATO DAL CAMPIONE PPP DEL PAZIENTE. SE LO STESSO PAZIENTE VIENE ESTATO SU PIU' POZZETTI, IL BLANK PUÒ ESSERE UTILIZZATO.

- Etichettare una provetta con la lettera "B", numero del pozzetto di test e ID del paziente per identificare il Blank
- Pipettare 250 µL di Plasma povero di piastrine(PPP) nella provetta (NON AGGIUNGERE UN CONTENITORE DI MESCOLAMENTO)
- Mettere da parte il blank per utilizzi successivi
- Ripetere i passaggi sopra per ogni paziente

Preparare i Campioni di Test

- Etichettare da uno a otto nuove provette con l'ID di ogni paziente e numero del pozzetto di test
- Inserire le provette etichettate nel corretto pozzetto # 1 - 8 dei pozzetti di incubazione del campione mescolato
- Aggiungere un barattolo di mescolamento a ciascuna provetta
- Versare con una pipetta 225 µL di campione di Plasma Ricco di Piastrine (PRP) in ciascuna provetta nei pozzetti di incubazione del campione mescolato (ASSICURARSI CHE NON CI SIANO BOLLE D'ARIA)
- Selezionare il timer a schermo per ciascun pozzetto di incubazione del campione mescolato in uso e il conto alla rovescia per il riscaldamento inizierà
- I campioni dovranno incubare a 37º C per il tempo prestabilito
- Impostare il valore di base al 100% (blank)
- Posizionare il tubo di prova Bianco del paziente, preparato in precedenza, nel pozzetto di prova n. 1
- Selezionare BIANCO per attivare il pozzetto di prova
- Il pulsante BIANCO cambierà in INIZIA
- Ripetere i passaggi sopra per ciascun pozzetto di prova utilizzato per il test

Inizio Test

- Una volta che il timer di conto alla rovescia raggiungerà 0:00, premere il pulsante del timer per fermare l'incubazione di ciascun pozzetto di campione mescolato
- Trasferire il tubo di prova nel pozzetto di campione mescolato n. 1 al pozzetto di prova n. 1
- Ripetere il passaggio sopra per ogni pozzetto di prova, assicurandosi che tutti i tubi di prova rimangano con i rispettivi numeri durante il trasferimento
- Chiudere le guide per la pipetta
- Selezionare INIZIA per il pozzetto di prova n. 1
- Versare con pipetta 25 µL di reagente direttamente nel tubo di prova del Plasma Ricco di Piastrine (PRP) nel pozzetto di prova n. 1 (NON CONSENTIRE AL REAGENTE DI SCIVOLARE LUNGO LA PARETE DEL TUBO DI PROVA O PERMETTERE ALLA PUNTA DELLA PIPETTA DI ROMPERE LA SUPERFICIE DEL CAMPIONE)
- Selezionare INIEZIONE per il pozzetto di prova n. 1
- Ripetere i passaggi sopra per ciascun pozzetto di prova utilizzato per il test
- Il test ora verrà eseguito per il tempo preimpostato (LE PROCEDURE DI TEST DI ALTRI MANIFATTURIERI POTREBBERO SPECIFICARE TEMPI O VOLUMI DIVERSI)

⚠ *NOTA: UTILIZZARE UN DONATORE CONOSCIUTO COME CAMPIONE DI CONTROLLO. OGNI LABORATORIO DOVREBBE STABILIRE E VALIDARE IL PROPRIO PROTOCOLLO DI TEST E VERIFICARE LE PRESTAZIONI RISULTANTI DEL SUO SISTEMA DI TEST (REAGENTI, STRUMENTO E PROTOCOLLO DI TEST).*

CONTROLLO QUALITÀ

Per gli studi di aggregazione piastrinica, un donatore noto dovrebbe essere testato nello stesso modo del paziente per garantire le prestazioni e la coerenza del sistema di test. Un nuovo controllo dovrebbe essere incluso in ogni serie di test e, preferibilmente, con ogni nuovo lotto di reagente o dopo la manutenzione dell'apparecchiatura. Ogni laboratorio deve definire i propri intervalli accettabili per la popolazione di pazienti e verificare le prestazioni attese del sistema di test.

RISULTATI

I modelli di aggregazione per i Reagenti del Kit Combo AGG/PAK 5 sono rappresentati nelle Figure da 1 a 10.

I modelli di aggregazione tipici indotti dal Reagente ADP sono illustrati nelle Figure 1 e 2. Quando il Reagente ADP è utilizzato a una concentrazione finale di 20 µM, induce un'unica grande onda di aggregazione nel Plasma Ricco di Piastrine (PRP) normale. A concentrazioni più basse, comprese tra 2 µM e 10 µM, possono essere osservate due onde distinte di aggregazione. La prima onda è la risposta immediata all'ADP esogeno introdotto dal reagente, mentre la seconda onda è dovuta al rilascio di ADP endogeno dal pool di stoccaggio dei nucleotidi all'interno delle piastrine.

In alcuni campioni di PRP normale, può essere osservata una disaggregazione dipendente dalla concentrazione, indicando una risposta variabile a diverse concentrazioni di ADP. I segni di "spike" nelle figure indicano i punti in cui è stato aggiunto il reagente, fornendo chiari punti di riferimento per il momento di introduzione del reagente e i suoi effetti sul processo di aggregazione.

I modelli di aggregazione tipici indotti dal Reagente Acido Arachidonico sono illustrati nelle Figure 3 e 4. Questi modelli forniscono una visione completa di come il reagente interagisce con il Plasma Ricco di Piastrine (PRP) in condizioni diverse.

Una singola dose di 600 mg di Aspirina influisce in modo significativo sull'aggregazione piastrinica, provocando l'assenza di aggregazione indotta da Acido Arachidonico per un periodo fino a 5 giorni, come dimostrato nella Figura 5. Questa assenza indica che l'Aspirina inibisce efficacemente la risposta di aggregazione, il che è cruciale per comprendere le sue proprietà anticoagulanti. Inoltre, un tempo di risposta prolungato può essere osservato fino a 8 giorni dopo l'ingestione di Aspirina, come illustrato nella Figura 6. Questo tempo di risposta prolungato si riferisce al ritardo dall'aggiunta del Reagente di Acido Arachidonico all'inizio dell'aggregazione, evidenziando l'effetto prolungato dell'Aspirina sulla funzione piastrinica.

I segni a picco nelle figure indicano i punti in cui è stato aggiunto il reagente e forniscono chiari punti di riferimento riguardo il momento in cui è stato introdotto il reagente e i suoi effetti sul processo di aggregazione.

I pattern di aggregazione tipici indotti dal Reagente di Collagene sono illustrati nelle Figure 5 e 6, fornendo una rappresentazione dettagliata degli effetti del reagente sul Plasma Ricco di Piastrine (PRP). Dopo l'aggiunta del Reagente di Collagene al PRP, si verifica una fase iniziale di latenza durante la quale non si osserva aggregazione. Dopo questa fase di latenza, le piastrine normali mostrano un significativo cambiamento di forma. Dopo il cambiamento di forma, si osserva un'ampia e singola onda di aggregazione, dimostrando la risposta robusta delle piastrine al Reagente di Collagene. I segni a picco nelle figure indicano i punti esatti in cui è stato aggiunto il reagente, fornendo chiari punti di riferimento per il momento di introduzione del reagente e i suoi effetti sul processo aggregativo.

I modelli di aggregazione tipici indotti dal Reagente di Epinefrina sono raffigurati nelle Figure 7 e 8, offrendo una visione complessiva dei suoi effetti sul Plasma Ricco di Piastrine (PRP). Quando il Reagente di Epinefrina viene aggiunto al PRP normale, induce una risposta bifasica caratterizzata da due onde distinte di aggregazione. La prima onda rappresenta la risposta iniziale delle piastrine al reagente, mentre la seconda onda è dovuta al rilascio di ulteriori agonisti piastrinici dai granuli all'interno delle piastrine, amplificando ulteriormente il processo di aggregazione.

Questa risposta bifasica è un segno distintivo dei campioni di PRP sani, indicando una funzione piastrinica normale. Al contrario, l'aggregazione anomala da Epinefrina viene identificata quando l'aggregazione finale è inferiore al 30%, come mostrato nella Figura 10. Tale risposta ridotta può indicare disfunzione piastrinica o altre anomalie ematologiche, fornendo informazioni diagnostiche preziose.

Gli indicatori di picco nelle figure segnano i punti esatti in cui viene aggiunto il reagente, offrendo chiari punti di riferimento per il timing dell'introduzione del reagente. Questi marcatori sono essenziali per correlare l'aggiunta dell'Epinefrina con i modelli di aggregazione osservati, consentendo un'analisi precisa dei suoi effetti immediati sul processo di aggregazione.

I modelli di aggregazione tipici indotti dal Reagente di Ristocetina sono raffigurati nelle Figure 9 e 10, fornendo una vista dettagliata degli effetti del reagente sul Plasma Ricco di Piastrine (PRP). L'aggregazione indotta da Ristocetina può manifestarsi come una risposta bifasica o come un'unica grande onda di aggregazione.

La prima onda di aggregazione deriva dall'agglutinazione delle piastrine data dal vWF in presenza di Ristocetina. Successivamente, può verificarsi una seconda onda a causa del rilascio di ADP endogeno dalle piastrine, che contribuisce ulteriormente al processo di aggregazione.

Nei pazienti senza disturbi emorragici, la somministrazione di una dose elevata di Ristocetina tipicamente provoca una forte onda di aggregazione singola. Questa risposta robusta è indicativa di una normale funzione piastrinica e dell'attività del Fattore di von Willebrand. Al contrario, una bassa dose di Ristocetina generalmente non provoca alcuna risposta in questi pazienti, poiché la concentrazione più bassa è insufficiente per indurre un'aggregazione piastrinica significativa.

Tuttavia, una forte risposta a una bassa dose di Ristocetina suggerisce la presenza di determinati tipi di Malattia di von Willebrand. Al contrario, gli individui normali senza disturbi emorragici tipicamente mostrano poca o nessuna risposta a basse dosi di Ristocetina.

È essenziale interpretare questi risultati di aggregazione nel contesto più ampio della condizione clinica del paziente. Una diagnosi definitiva dovrebbe essere effettuata solo dopo ulteriori test e una valutazione completa. Le figure includono segni di picco che indicano i punti precisi di aggiunta del reagente, fornendo chiari punti di riferimento per comprendere il momento dell'introduzione del reagente e i suoi effetti immediati sul processo di aggregazione.

FIGURA 1: AGGREGAZIONE NORMALE ADP

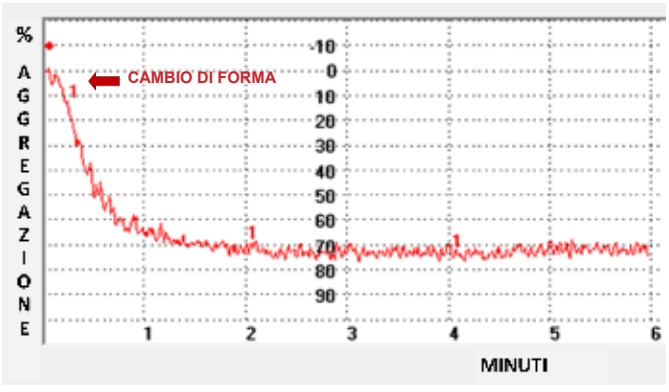

FIGURA 2: AGGREGAZIONE ANOMALA ADP

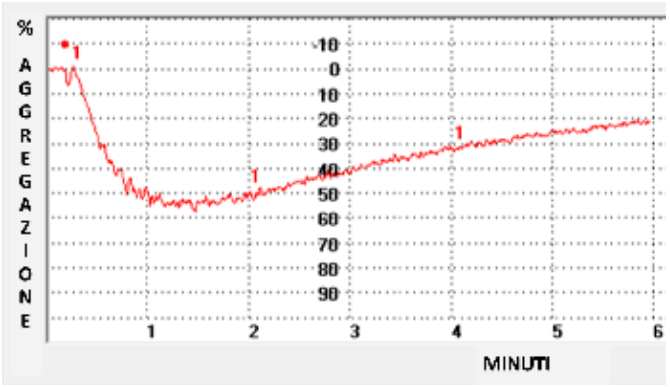

FIGURA 3: AGGREGAZIONE STANDARD DA ACIDO ARACHIDONICO

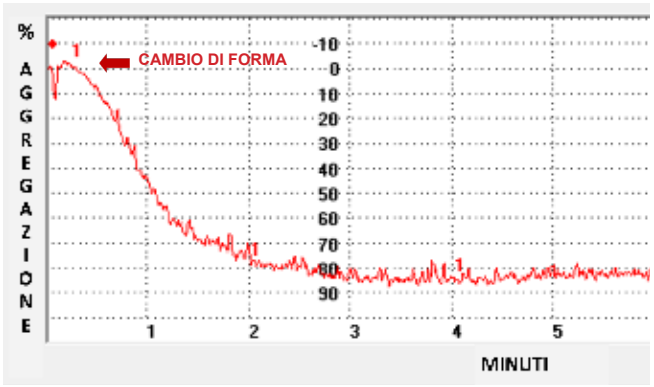

FIGURA 4: RISPOSTA ANOMALA DA ACIDO ARACHIDONICO (EFFETTO DELL'ASPIRINA)

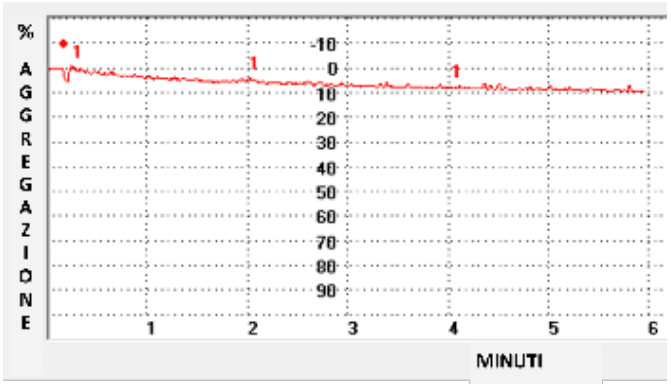

FIGURA 5: AGGREGAZIONE STANDARD DEL COLLAGENE

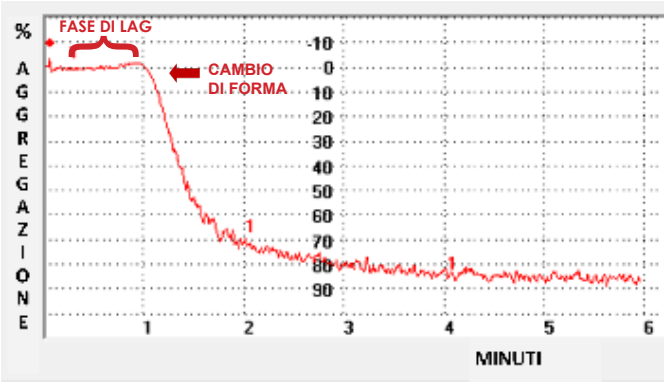

FIGURA 6: AGGREGAZIONE ANOMALA DEL COLLAGENE

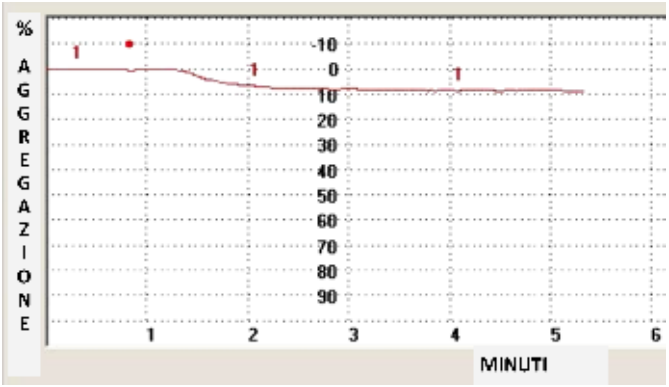

FIGURA 7: AGGREGAZIONE STANDARD DA EPINEFRINA

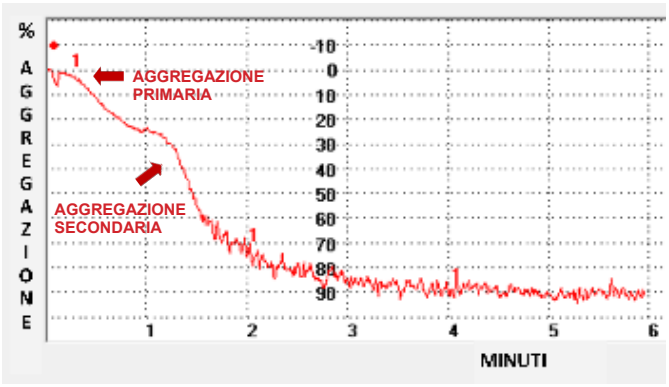

FIGURA 8: AGGREGAZIONE ANOMALA DA EPINEFRINA

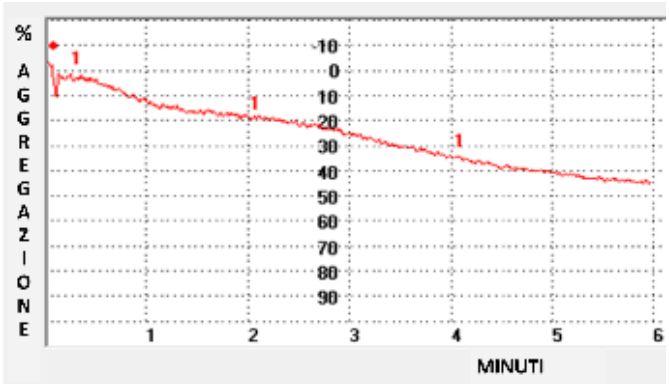

FIGURA 9: AGGREGAZIONE NORMALE CON RISTOCETINA

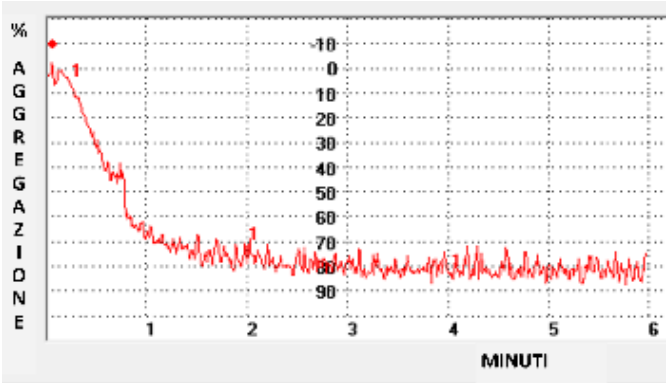

FIGURA 10: AGGREGAZIONE ANORMALE CON RISTOCETINA

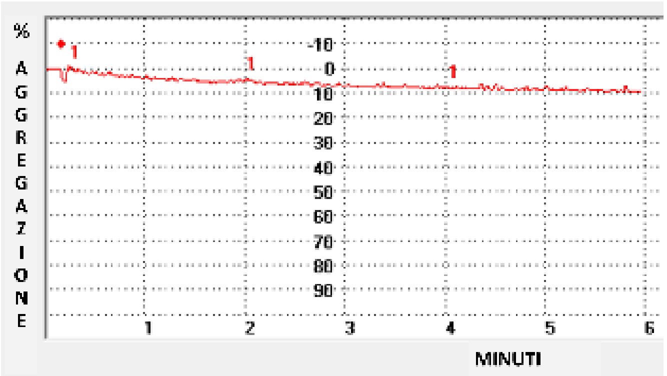

TABELLA 3: Risultati di ADP, ACIDO ARACHIDONICO, COLLAGENE, EPINEFRINA E RISOTOCETINA OSSERVATI NEI DIFETTI DELLA FUNZIONE PIASTRINICA

DIFETTO	REAGENTE ADP	ACIDO ARACHIDONICO	REAGENTE COLLAGENE
COME ASPIRINA	⬇ o N	⬇ o N	⬇
TROMBASTENIA	⬇ ⬇	⬇ ⬇	⬇
MALATTIA STORAGE POOL	⬇	⬇	⬇
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	N	N	N
SINDROME BERNARD-SOULIER	N	N	N

DIFETTO	REAGENTE EPINEFRINA	REAGENTE RISTOCETINA
COME ASPIRINA	⬇ o N	⬇ o N
TROMBASTENIA	⬇ ⬇	N
MALATTIA STORAGE POOL	⬇	⬇ o N
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	N	⬇ ⬇
SINDROME BERNARD-SOULIER	N	⬇ ⬇

⬇ *= Ridotta Aggregazione Risultante da una Diminuzione o Assenza di Onda Secondaria*

⬇ ⬇ *= Ridotta Aggregazione Risultante da una Diminuzione o Assenza di Onda Primaria e Secondaria*

N *= Risposta Normale*

VALORI ATTESI

Ogni laboratorio dovrebbe stabilire intervalli attesi per ciascun reagente a diverse concentrazioni utilizzate per indurre l'aggregazione (Tabella 4).

TABELLA 4: RISULTATI ATTESI PER LE RISPOSTE DI AGGREGAZIONE PIASTRINICA IN DONATORI NORMALE

Aggregazione Finale a 6 Minuti

Agonista / Parametri	Unità	ADP	Acido arachidonico	Collagene	Epinefrina	Ristocetina	
		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	
						[illegible]	[illegible]
Concentrazione finale		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Aggregazione primaria	%	81	[illegible]	[illegible]	87	[illegible]	[illegible]
Prima curva		54	55	55	[illegible]	[illegible]	88
Aggregazione secondaria (bifasica)	%	Sì	No	No	Sì	Assente	Assente
Seconda curva		Variabile	[illegible]	[illegible]	Variabile	Variabile	Variabile
Area sottesa alla curva	Minuti	320	[illegible]	524	540	N/A	N/A
Fase di lag	Secondi	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	N/A	N/A
Disaggregazione	%	Sì	[illegible]	Sì	Sì	No	No
Aggregazione massima	%	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Aggregazione finale	%	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

NOTA: È SCONSIGLIATO MODIFICARE I CONTEGGI PIASTRINICI

LIMITAZIONI

Nell'aggregometria a trasmissione luminosa, la presenza di globuli rossi nel PRP ridurrà l'aggregazione osservata. La presenza di piastrine nel PPP aumenterà l'aggregazione finale. Possono verificarsi risultati spuri se il conteggio delle piastrine nel PRP è inferiore a 75.000 piastrine / cumm. I conteggi delle piastrine nel PRP possono essere effettuati solo utilizzando il metodo dell'emocitometro. I campioni compromessi devono essere scartati.

Se i risultati sono anomali, il test dovrebbe essere ripetuto in un'altra occasione. Ogni laboratorio deve stabilire degli intervalli di riferimento adattati alla popolazione che serve e alle specifiche concentrazioni di reagenti utilizzati.

PERFORMANCE ANALITICA

L'aggregazione piastrinica, indotta da reagenti comunemente utilizzati come ADP, acido arachidonico, collagene, epinefrina e ristocetina, è un sistema di test non lineare. Le risposte si basano sulla differenza tra la trasmissione luminosa del Plasma Ricco di Piastrine (PRP) e del Plasma Povero di Piastrine (PPP) del paziente e quindi, i risultati sono unici per quel paziente. Alcuni parametri sono più soggetti a non linearità rispetto ad altri. Questi includono fase di latenza, pendenza primaria, pendenza secondaria, risposta bifasica e disaggregazione. La non linearità è causata da molti fattori come la chimica della reazione e l' strumentazione. L'aggregazione piastrinica mostra il tasso di risposta o attività e non quantifica i reagenti o le loro concentrazioni.

Nell'aggregazione piastrinica, l'accuratezza è un parametro relativo ed è dipendente dal sistema di test. Le limitazioni dell'aggregazione piastrinica rendono difficile fornire intervalli di precisione o riproducibilità tipici.

La variabilità nella linearità, precisione e riproducibilità dei risultati nei sistemi di test basati su reagenti di ADP, acido arachidonico, collagene, epinefrina e ristocetina è riconosciuta da molteplici organizzazioni standard. Il CV comunemente accettato è ± 15%.

Test di riproducibilità:	meno di ± 7,5%
Riproducibilità da strumento a strumento:	meno di ± 15,0%
Variabilità da lotto a lotto dei reagenti:	meno di ± 10,5%
Laboratorio a laboratorio (sistema a sistema):	meno di ± 12,5%

BIBLIOGRAFIA

- Allain JP, Cooper HA, Wagner RH, Brinkhous KM. Platelets fixed with paraformaldehyde: a new reagent for assay of von Willebrand factor and platelet aggregating factor. J Lab Clin Med. 1975 Feb;85(2):318-28.
- Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. Circ J. 2010 Apr;74(4):597-607.
- Born GV, Cross MJ. The Aggregation of Blood Platelets. J Physiol. 1963 Aug;168(1):178-95.
- Brinkhous KM, Graham JE, Cooper HA, Allain JP, Wagner RH. Assay of von Willebrand factor in von Willebrand's disease and hemophilia: use of a macroscopic platelet aggregation test. Thromb Res. 1975 Mar;6(3):267-72.
- Brinkhous KM, Read MS. Preservation of platelet receptors for platelet aggregating factor/von Willebrand factor by air drying, freezing, or lyophilization: new stable platelet preparations for von Willebrand factor assays. Thromb Res. 1978 Oct;13(4):591-7.
- Bye A, Lewis Y, O'Grady J. Effect of a single oral dose of aspirin on the platelet aggregation response to arachidonic acid. Br J Clin Pharmacol. 1979 Mar;7(3):283-6.
- Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CP, Kenny D, Nugent D, Nurden P, Rao AK, Schmaier AH, Watson SP, Lussana F, Pugliano MT, Michelson AD. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. J Thromb Haemost. 2013 Apr 10.
- CLSI. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition. CLSI document H18-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- CLSI. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline - Fourth Edition. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- CLSI. Platelet Function Testing by Aggregometry, Approved Guideline - Fourth Edition. CLSI document H58-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- CLSI. Collection, Transport and Processing for Plasma Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays, Approved Guideline - Fifth Edition. CLSI document H21-A5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- CLSI. Clinical Laboratory Safety, Approved Guideline - Third Edition. CLSI document GP17-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- Day HJ, Holmsen H. Laboratory tests of platelet function. Ann Clin Lab Sci (1971). 1972 Jan-Feb; 2(1):63-74.
- Day HJ, Rao AK. Evaluation of platelet function. Semin Hematol. 1986 Apr;23(2):89-101.
- Eichelberger, JW. Kinetic (Slope) Measurement of Platelet Aggregation. Bio/Data Corporation, Horsham, PA; 1984.
- Favaloro EJ, Gosselin RC, Pasalic L, Lippi G. Post-analytical issues in hemostasis and thrombosis testing: An update. In EJF, RCG, editors, Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols. 2nd ed. New York: Humana Press. 2023. p. 787-811. (Methods in Molecular Biology).
- Federici AB, Lee CA, Berntorp EE, Lillicrap D, Montgomery RR. Von Willebrand Disease: Basic and Clinical Aspects. 2011.
- Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996 Jan;17(1):53-80.
- Gralnick HR, Sultan Y, Coller BS. Von Willebrand's disease: combined qualitative and quantitative abnormalities. N Engl J Med. 1977 May 5;296(18):1024-30.
- Harmening, D. M. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. Fifth Edition. F. A. Davis Company. 2009.

- Hoffbrand, A. V., Moss, P. A. H., & Pettit, J. E. Hoffbrand's Essential Haematology. Seventh Edition. John Wiley & Sons Ltd. 2016.
- Howard MA, Firkin BG. Ristocetin--a new tool in the investigation of platelet aggregation. Thromb Diath Haemorrh. 1971 Oct 31; 26(2): 362-9.
- Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, Mezzano D. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. Haemophilia. 2010 Jul;16 Suppl 5:152-9.
- Kambayashi J, Shinoki N, Nakamura T, Ariyoshi H, Kawasaki T, Sakon M, Monden M. Prevalence of impaired responsiveness to epinephrine in platelets among Japanese. Thromb Res. 1996 Jan 1;81(1):85-90.
- Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri M. eds. Williams Hematology, 9e. McGraw-Hill Education. 2015.
- Keohane, E. M., Smith, L. J., Walenga, J. M., & Block, D. R. Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications. Fifth Edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2016.
- Levine PH. The effect of thrombocytopenia on the determination of platelet aggregation. Am J Clin Pathol. 1976 Jan;65(1):79–82
- Linnemann B, Schwonberg J, Mani H, Prochnow S, Lindhoff-Last E. Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary. J Thromb Haemost. 2008 Apr;6(4):677-83.
- Marcus AJ, Coleman RW, Hirsh J, Ivarder VJ, Salzman EW. Hemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Vol. 472. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1982.
- Michelson, AD. Platelets. Third Edition. Amsterdam: Academic Press; 2013.
- Miller CH, Graham JB, Goldin LR, Elston RC. Genetics of classic von Willebrand's disease. I. Phenotypic variation within families. Blood. 1979 Jul;54(1):117-36.
- Mills DC, Robb IA, Roberts GC. The release of nucleotides, 5-hydroxytryptamine and enzymes from human blood platelets during aggregation. J Physiol. 1968 Apr;195(3):715-29.
- Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. N Engl J Med. 1979 May 17;300(20):1142-7.
- NCCLS. Assays of von Willebrand Factor Antigen and Ristocetin Cofactor Activity; Approved Guideline. NCCLS document H51-A. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
- Nilsson, I. M. and Holmberg, L.: von Willebrand's Disease Today. Clin. Hematol., 8:276, 1979.
- O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D, Sutherland PA, Lindpaintner K, Myers RH, D'Agostino RA, Levy D, Tofler GH; Framingham Heart Study. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study. Circulation. 2001 Jun 26;103(25):3051-6.
- Olson JD, Brockway WJ, Fass DN, Magnuson MA, Bowie EJ. Evaluation of ristocetin-Willebrand factor assay and ristocetin-induced platelet aggregation. Am J Clin Pathol. 1975 Feb;63(2):210-8.
- Owen CA Jr, Bowie EJW, Thompson JH Jr. The Diagnosis of Bleeding Disorders. 2nd ed. Little, Brown, and Company; 1975.
- Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodriguez-Alén A, Marín-Quílez A, González-Porras JR, Vicente V, Lozano ML, Bastida JM, Rivera J. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. Int J Mol Sci. 2021 Apr 26;22(9):4521.
- Ramsey R, Evatt BL. Rapid assay for von Willebrand factor activity using formalin-fixed platelets and microtitration technic. Am J Clin Pathol. 1979 Dec;72(6):996-9.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. Am J Infect Control. 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S65-164.
- The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. Guideline for isolation precautions in hospitals Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. American Journal of Infection Control. 1996; Vol 24, Issue 1: 32-52.
- Triplett DA, et al. Platelet function: laboratory evaluation and clinical application. Chicago, IL: American Society for Clinical Pathology 1978.
- Weiss HJ. Aspirin and Platelets in Drugs and Hematologic Reactions. New York, NY: Dimittov and Nodine, eds. Grune and Stratton. 1974.
- White, M.M., and Jennings, L.K. Platelet Protocols: Research and Clinical Laboratory Procedures, Academic Press, Inc.; 1999.
- Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Rundles RW. Hematology. New York, NY: McGraw-Hill. 1977.
- Zimmerman TS, Abildgaard CF, Meyer D. The factor VIII abnormality in severe von Willebrand's disease. N Engl J Med. 1979 Dec 13;301(24):1307-10.
- Zuzel M, Nilsson IM, Aberg M. A method for measuring plasma ristocetin cofactor activity. Normal distribution and stability during storage. Thromb Res. 1978 May;12(5):745-54.

- Zimmerman TS, Abildgaard CF, Meyer D. The factor VIII abnormality in severe von Willebrand's disease. N Engl J Med. 1979 Dec 13;301(24):1307-10.
- Zuzel M, Nilsson IM, Aberg M. A method for measuring plasma ristocetin cofactor activity. Normal distribution and stability during storage. Thromb Res. 1978 May;12(5):745-54.

SIMBOLI

	Bio-Hazard
REF	**Numero di Catalogo**
	Attenzione
CE	**Prodotto Marcato CE e Registrato**
	Consultare le Istruzioni per l'Uso
EU REP	**Rappresentante dell'Unione Europea**
IVD	**Dispositivo Diagnostico In Vitro**
	Produttore
	Da Leggere
NON STERILE	**Non Sterile**
2	**Uso Singolo**
	Limitazioni di Temperatura
UK CA	**Prodotto Marcato nel Regno Unito e Registrato**
UK REP	**Rappresentante del Regno Unito**

STORIA DELLE REVISIONI

Numero del Documento: 107654 Revisione: AA, marzo 2025

- Nuovo Kit Combinato

Tradotto dal Documento No: 107649 Revisione: AA

Per un catalogo completo dei prodotti, si prega di visitare il nostro sito web su www.biodatacorp.com o contattare il nostro Servizio Clienti.

LA LINEA DI PRODOTTI DELLA BIO/DATA CORPORATION INCLUDE REAGENTI PER USO GENERALE E PER LABORATORIO PROFESSIONALE DESTINATI A INDUCERE E RAPPRESENTARE L'ATTIVITÀ E LE RISPOSTE DELLA FUNZIONE PIASTRINICA. QUESTO PRODOTTO È GARANTITO PER ESEGUIRE COME DESCRITTO NELL'ETICHETTATURA, COMPRESO LE ISTRUZIONI PER L'USO. LA BIO/DATA CORPORATION NON FA ALCUNA DICHIARAZIONE O GARANZIA, ESPRESSA O IMPLICA, SULLA CAPACITÀ, IDONEITÀ O COMMERCIALIZZABILITÀ PER QUALSIASI ALTRO SCOPO. IN NESSUN CASO LA BIO/DATA CORPORATION SARÀ RESPONSABILE PER EVENTUALI DANNI CONSEGUENTI DERIVANTI DALLA GARANZIA ESPRESSA SOPRA CITATA.

155 Gibraltar Road
Horsham, PA 19044 USA

Telefono mondiale: +1 215-441-4000
Telefono USA: 1-800-257-3282
Fax in tutto il mondo: +1 215-443-8820
customer.service@biodatacorp.com

REF 107650

BIO/DATA CORPORATION

UN'AZIENDA REGISTRATA ISO 13485

www.biodatacorp.com

EU REP
mdi Europa GmbH
Langenhagener Str. 71
D-30855 Langenhagen GERMANIA

UK REP
Alpha Laboratories
40 Parham Drive Eastleigh
S050 4NU Hampshire REGNO UNITO

CE

UK CA

©BIO/DATA CORPORATION 2025

PRODOTTO CON ORGOGLIO NEGLI USA