

REF: CG0305 10 x 2 ml
CG0306 10 x 4 ml

Coagnos® APTT

GB

INTENDED PURPOSE:

The Coagnos® APTT kit is intended for carrying out clot based haemostasis assays in human plasma. The Coagnos® APTT kit is indicated for professional use only.

For use in the determination of activated partial thromboplastin times (aPTT), and related coagulation procedures using phospholipid extract and a near-colloidal particle activator. The test system can be used on manual, semi-automated and automated methods. From its origins through the work of Langdell and coworkers¹, and later modified by Proctor and Rapaport², the aPTT is used to detect disorders in the intrinsic coagulation system, which involves coagulation factors VIII, IX, XI, XII, prekallikrein, and high molecular weight kininogen. The aPTT is also used in assays which quantitate these factors and is routinely used for presurgical screening and monitoring of heparin therapy³. Commercially available reagents typically use one of three activators: kaolin, silica, or ellagic acid. In the basic screening test, the aPTT indirectly measures the formation of thrombin by its action on fibrinogen forming the fibrin clot. In the test, citrated test plasma is mixed with aPTT reagent for a specified period of time (typically 5 minutes) at +37°C followed by the addition of pre-warmed (+37°C) calcium chloride (0.025 M). Timing is begun from the time of addition of calcium chloride. The time required for clot formation is the aPTT. Clot detection can be by mechanical, manual (tilt tube), or photo-optical measurement.

WARNINGS AND PRECAUTIONS:

The reagents contained in this kit are for *in vitro* diagnostic use only – DO NOT INGEST. Wear appropriate personal protective equipment when handling all kit components. The material safety data sheet is available for download from our homepage <http://www.analyticon-diagnostics.com>. Dispose of components in accordance with local regulations. In case any serious incident has occurred in relation to the device, please report to the manufacturer and, if applicable, to the competent authority of the country in which the users and/or the patients established themselves.

COMPOSITION:

Component	Content	Description	Preparation
APTT	10 x 2 mL (REF CG0305) 10 x 4 mL (REF CG0306)	Reagent contains a near colloidal particle activator (magnesium-aluminium-silicate) for optimum sensitivity to factor deficiencies and to heparin. The reagent also contains phospholipids with buffer and stabilisers.	Bring to room temperature prior to use. Mix well by swirling or inversion prior to use.
Calcium Chloride	10 x 2 mL (REF CG0305) 10 x 4 mL (REF CG0306)	The reagent is a 0.025 M solution of calcium chloride.	The reagent is ready for use as packaged.

STORAGE, SHELF-LIFE AND STABILITY:

Unopened reagents are stable until the given expiry date when stored under conditions indicated on the vial or kit label. Store at +2° – +8°C. DO NOT FREEZE. Stable for 30 days after opening. Avoid prolonged heating.

SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION:

Plastic or siliconised glass should be used throughout. Blood (9 parts) should be collected into 3.2% or 3.8% sodium citrate anticoagulant (1 part). Separate plasma after centrifugation at 1500 x g for 15 minutes. Plasma should be kept at +2° – +8°C or +18 – +24°C. Testing should be completed within 4 hours of sample collection, or plasma can be stored frozen at -20°C for 2 weeks or -70°C for 6 months. Thaw quickly at +37°C prior to testing. Do not keep at +37°C for more than 5 minutes. This will minimise the neutralisation of the lupus inhibitor⁴. Erroneous results may be caused by contamination with tissue fluids or stasis. Avoid agitation, air bubbles or foaming. For the effects of commonly administered drugs, refer to Young, *et al.*⁵.

PROCEDURE:**Manual Method**

1. Prewarm well mixed APTT and 0.025 M Calcium Chloride to +37°C.
2. Prewarm 0.1 mL test plasma in duplicate to +37°C for 2 minutes.
3. Forcibly add 0.1 mL prewarmed APTT to plasma and start timer. Incubate for exactly 5 minutes at +37°C.
4. Add 0.1 mL prewarmed 0.025 M Calcium Chloride.
5. Note time for clot formation. Report result as aPTT time (seconds).

Automated Method

Refer to the appropriate instrument operator manual for detailed instructions or contact Analyticon Biotechnologies AG for instrument specific application guides.

INTERPRETATION OF RESULTS:

The results of the aPTT test should be reported to the nearest 1/10 of a second. The normal range (usually $X \pm 2$ standard deviations) for each individual laboratory should be established. Results greater than the upper limits of the normal range should be considered abnormal and follow-up testing should be performed. Any aPTT values less than the lower limits of the normal range should be repeated on a new blood sample. Short aPTT values may be seen in association with *in vivo* thrombosis (e.g. deep vein thrombosis and disseminated intravascular coagulation).

Heparin monitoring

When monitoring heparin therapy, it is important to construct an *in vitro* reference curve which reflects the average heparin response, since individual patients respond differently to heparin. In general, one can consider the therapeutic range for heparin to be 0.2 to 0.5 units/mL^{3,6}. The following precautions should be considered when monitoring heparin therapy:

1. Time of collection is important, since heparin has an *in vivo* half-life of only 1.5 hours⁷
2. Release of platelet factor 4 (heparin neutralising factor) caused by platelet aggregation or damage during collection, should be avoided. Careful blood collection, proper centrifugation and prompt removal of the platelet poor plasma from the cells will help minimise the release of platelet factor
3. Baseline data on each patient's aPTT should be established before therapy, to determine the respective patient aPTT as it relates to the normal range established by the laboratory.
4. Different clot detection systems (mechanical, photo-optical, etc.) show variable sensitivities to heparin. The same test system should be used when monitoring heparinised patients.
5. Heparin response curves should be reestablished when lot numbers of reagent change and at periodic intervals with the same lot number.
6. The curve should also be constructed using the same heparin employed in therapy, to eliminate variables connected with heparins from different sources (e.g. porcine mucosa or bovine lung).

LIMITATIONS:

Expected values for the aPTT test will vary from one laboratory to another, depending on the technique used. The method of clot detection, temperature, pH, collection technique, type of anticoagulant and time and method of specimen storage are all very important. Plasma sample collection and storage conditions should be standardised and carefully controlled. Unexpected results should be confirmed by additional tests. Platelet fragments present in a specimen may cause the release of phospholipids, and thus the neutralisation of any lupus inhibitor present in the specimen. The use of specimens with small plasma volumes should be avoided due to possible physiological pH changes. Testing could be affected by several drugs⁵. An increase in the aPTT results may be caused by the administration of diphenylhydantoin, heparin, warfarin and radiographic agents^{5,8}. Decreased aPTT values may be seen during the use of oral contraceptives, or male estrogen therapy^{9,10}. Thus, laboratories should establish their own expected values for patients and well defined performance standards for the control.

QUALITY CONTROL:

Each laboratory should establish a quality control program. Normal and abnormal control plasmas should be tested prior to each batch of patient samples, to ensure satisfactory instrument and operator performance. If controls do not perform as expected, patient results should be considered invalid. Analyticon Biotechnologies AG supplies the following controls available for use with this product:

REF CG0361 Coagnos® Special Control N
REF CG0362 Coagnos® Special Control P
REF CG0351 Coagnos® Routine Control N
REF CG0352 Coagnos® Routine Control P

REFERENCE VALUES:

Reference values can vary between laboratories depending on the techniques and systems in use. For this reason each laboratory should establish its own reference ranges. Using the Coagulyzer® Auto Pro, normal values ranging from 25.4 – 38.9 seconds; 0.78 – 1.20 (Ratio) are typical.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS:

The following performance characteristics have been determined by Analyticon Biotechnologies AG or their representatives using a Coagulyzer® Auto Pro instrument. Each laboratory should establish its own performance data.

Precision

Precision was performed according to CLSI guideline EP05-A3: Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition, 2008.

Sample	Mean	Repeatability		Within-device	
		SD	CV [%]	SD	CV [%]
Clots [s]	33.1	0.66	1.98	1.22	3.69
	54.4	1.53	2.81	2.57	4.73
	69.8	1.64	2.35	3.28	4.70
Ratio	1.16	0.02	2.03	0.07	6.03
	1.91	0.05	2.86	0.15	7.69
	2.45	0.06	2.43	0.19	7.76

Interferences

Coagnos® APTT is insensitive to Heparin levels of up to 0.03 U/ml. Using a 5% interference threshold, there is no significant interference from Haemoglobin at concentrations up to 500 mg/dL. Using a 5% interference threshold, there is no significant interference from Bilirubin at concentrations up to 60 mg/dL for Coagnos® APTT. Lipid interference testing demonstrates that lipid levels do not directly affect the clot time of the reagent up to 250 mg/dL. Lipid concentrations in excess of this prevent clot detection.








REF: CG0305 10 x 2 ml
CG0306 10 x 4 ml

Method comparison

Comparison of clot time in seconds were determined using Coagnos® APTT on Coagulyzer® Auto Pro and Siemens® APTT with Dade® Actin® FS on a Sysmex® CS-5100 system on 104 samples. The following correlations were obtained:

Coagnos® APTT (Seconds) = 0.842x + 9.059 $r^2 = 0.74$ $n = 104$

SYMBOLS

	In vitro diagnostics product
	The product complies with European legislation
	Follow the instructions for use !
	Use by
	Permitted storage temperature range
	Read warnings and precautions in instructions for use !
	Batch identification number
REF	Item number
	Manufacturer

Coagnos® APTT

ES

USO PREVISTO:

El uso previsto del kit Coagnos® APTT es realizar ensayos de hemostasia basados en la coagulación en plasma humano. Coagnos® APTT está indicada únicamente para uso profesional.

Para usar en la determinación de los tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPa), y procedimientos de coagulación relacionados usando extracto de fosfolípido con de partículas casi-coloidal como activador. El sistema de prueba puede usarse con métodos manuales, semiautomatizados y automatizados. Desde su definición por parte de Langdell et al¹ y tras diversas aportaciones de Proctor y Rapaport², el TTPa se utiliza para detectar trastornos del sistema de coagulación intrínseco, que implica a los factores de coagulación VIII, IX, XI, XII, precalcireína y cininógeno de alto peso molecular. El TTPa se usa también en ensayos que cuantifican estos factores y se usa rutinariamente para el cribado prequirúrgico y la monitorización del tratamiento con heparina³. Los reactivos disponibles comercialmente usan normalmente uno de tres activadores: caolín, sílice o ácido elálgico. En la prueba de cribado básica, el TTPa mide indirectamente la formación de trombina por su acción sobre el fibrinógeno que forma el coágulo de fibrina. En la prueba, el plasma de prueba citratado se mezcla con reactivo de TTPa durante un período de tiempo especificado (normalmente 5 minutos) a +37°C seguido por la adición de cloruro cálcico (0,025 M) precalentado (+37°C). La temporización comienza desde el momento de la adición de cloruro cálcico. El tiempo necesario para la formación del coágulo es el TTPa. La detección de coágulos puede hacerse mediante medición mecánica, manual (tubo inclinado) o fotoóptica.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Los reactivos que contiene este kit son sólo para uso de diagnóstico *in vitro*: NO INGERIR. Lleve el equipo de protección personal adecuado cuando utilice todos los componentes del kit. La hoja de datos de seguridad del material se puede descargar desde nuestra página web <http://www.analyticon-diagnostics.com>. Desechar los componentes de conformidad con las normativas locales. En caso de que se haya producido un incidente grave en relación con el dispositivo, informe al fabricante y, si corresponde, a la autoridad competente del país donde los usuarios o los pacientes tienen su domicilio.

COMPOSICIÓN:

Componente	Contiene	Descripción	Preparación
APTT	10 x 2 mL (REF CG0305) 10 x 4 mL (REF CG0306)	El reactivo contiene un activador de partículas casi-coloidal (magnesioaluminosilicato) que permite una sensibilidad óptima frente a los déficits de factor y frente a la heparina. El reactivo contiene asimismo un fosfolípido con tampón y estabilizadores.	Antes de utilizar, esperar a que alcance la temperatura ambiente. Antes de utilizar mezclar bien mediante agitación suave o inversión.
Calcium Chloride	10 x 2 mL (REF CG0305) 10 x 4 mL (REF CG0306)	El reactivo es una solución de cloruro cálcico 0,025 M.	El reactivo viene envasado listo para usar.

ALMACENAMIENTO, CADUCIDAD Y ESTABILIDAD:

Los reactivos no abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada cuando se conservan en las condiciones indicadas en el vial o en la etiqueta del kit. Conservar a una temperatura entre +2° -+8°C. NO CONGELAR. Tras su apertura, el producto es estable durante 30 días. Evitar un calentamiento prolongado.

RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS:

Debe usarse siempre plástico o vidrio silicizado. Debe recogerse sangre (9 partes) en el anticoagulante citrato sódico al 3,2% o al 3,8% (1 parte). Separar el plasma después de la centrifugación a 1500 x g durante 15 minutos. El plasma debe conservarse a +2° -+8°C o +18 -+24°C. Las pruebas deberían terminarse en 4 horas desde la recogida de las muestras o el plasma puede conservarse congelado a -20°C durante 2 semanas o -70°C durante 6 mes. Descongelar rápidamente a +37°C antes de realizar la prueba. No conservar a +37°C durante más de 5 minutos⁴. Esto minimizará la neutralización del inhibidor lupus. Pueden producirse resultados erróneos por contaminación con líquidos tisulares o estasia. Evitar la agitación, las burbujas de aire o la formación de espuma. Para comprobar los efectos de los fármacos que se suelen administrar, consultar Young, *et al.*⁵.

PROCEDIMIENTO:

Método Manual

1. Precalentar a +37°C el APTT y el cloruro cálcico 0,025 M bien mezclados.
2. Precalentar 0,1 mL de plasma problema, por duplicado, a +37°C durante 2 minutos.
3. Añadir 0,1 mL de APTT precalentado al plasma y activar el temporizador. Incubar durante exactamente 5 minutos a +37°C.
4. Añadir 0,1 mL de cloruro cálcico 0,025 M precalentado.
5. Anotar el momento de la formación del coágulo. Registrar el resultado como tiempo TTPa (en segundos).

Método Automatizado

Consulte el manual del usuario del instrumento adecuado para instrucciones detalladas o póngase en contacto con Analyticon Biotechnologies AG para notas de aplicación específicas del instrumento.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS:

Los resultados de la prueba de TTPa deben comunicarse a la décima de segundo más próxima. Cada laboratorio debe establecer el intervalo normal (habitualmente, $X \pm 2$ desviaciones estándar). Los resultados mayores que los límites superiores del intervalo normal deben considerarse anormales y deben realizarse pruebas de seguimiento. Cualquier valor de TTPa menor que los límites inferiores del intervalo normal deben repetirse en una nueva muestra de sangre. Pueden verse valores de TTPa cortos en asociación con la trombosis *in vivo* (p. ej., trombosis venosa profunda y coagulación intravascular diseminada).

Monitorización de la heparina

Cuando monitorice el tratamiento con heparina, es importante construir una curva de referencia *in vitro* que refleje el promedio de respuesta de la heparina, porque los pacientes individuales responden de forma diferente a la heparina. En general, se puede considerar el intervalo terapéutico para la heparina como de 0,2 a 0,5 unidades/mL^{3,6}. Deben considerarse las siguientes precauciones a la hora de monitorizar el tratamiento con heparina:

1. El momento de la recogida es importante, porque la heparina tiene una semivida *in vivo* de sólo 1,5 horas⁷.
2. Debe evitarse la liberación de factor 4 plaquetario (factor neutralizador de heparina) ocasionada por la agregación plaquetaria o por daños durante la recogida. Una recogida de sangre cuidadosa, una buena centrifugación y una eliminación rápida del plasma pobre en plaquetas de las células, contribuirán a minimizar la liberación de factor 4 plaquetario.
3. Deben establecerse datos basales sobre los TTPa de cada paciente antes del tratamiento para determinar el TTPa respectivo del paciente ya que se relaciona con el intervalo normal establecido por el laboratorio.
4. Sistemas de detección de coágulos distintos (mecánica, fotoópticos, etc.) muestran sensibilidades variables a la heparina. Debe utilizarse el mismo sistema de prueba a la hora de monitorizar pacientes heparinizados.
5. Deben reestablecerse las curvas de respuesta a la heparina cuando cambien los números de lote de los reactivos y a intervalos periódicos con el mismo número de lote.
6. Debe construirse también la curva usando la misma heparina empleada en el tratamiento para eliminar las variables relacionadas con las heparinas de fuentes diferentes (p. ej., mucosa porcina o pulmón bovino).

LIMITACIONES:

Los valores esperados para la prueba de TTPa variarán de un laboratorio a otro, dependiendo de la técnica usada. El método de detección de los coágulos, la temperatura, el pH, la técnica de recogida, el tipo de anticoagulante y el tiempo y el método de almacenamiento de la muestra son todos muy importantes. Las condiciones de recogida y conservación de las muestras de plasma deben estandarizarse y controlarse cuidadosamente. Los resultados inesperados deben confirmarse mediante pruebas adicionales. Los fragmentos plaquetarios presentes en una muestra pueden ocasionar la liberación de fosfolípidos y, con ello, la neutralización de cualquier inhibidor lupus presente en la muestra. Debe evitarse el uso de muestras con volúmenes pequeños de plasma debido a posibles cambios fisiológicos de pH. Las pruebas pueden verse afectadas por diversos fármacos⁵. Un aumento en los resultados de TTPa puede estar causado por la administración de difenilhidantoina, heparina, warfarina y agentes radiográficos^{5,8}. Se puede comprobar un descenso en los valores de TTPa

REF: CG0305 10 x 2 ml
CG0306 10 x 4 ml

mientras se usan contraceptivos orales o tratamientos con estrógenos para hombres^{9,10}. Por ello, los laboratorios deben establecer sus propios valores esperados para pacientes y estándares de rendimiento bien definidos para el control.

CONTROL DE CALIDAD:

Cada laboratorio debe establecer un programa de control de calidad. Los controles normales y anormales deben estudiarse antes de cada lote de muestras del paciente, para asegurar un funcionamiento adecuado del instrumento y el operador. Si los controles no se realizan como se esperaba, los resultados del paciente deben considerarse inválidos. Analyticon Biotechnologies AG suministra los siguientes controles disponibles para usar con este producto:

REF CG0361 Coagnos® Special Control N
REF CG0362 Coagnos® Special Control P
REF CG0351 Coagnos® Routine Control N
REF CG0352 Coagnos® Routine Control P

VALORES DE REFERENCIA:

Los valores de referencia pueden variar entre los laboratorios dependiendo de las técnicas y sistemas usados. Por esta razón, cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia. Con Coagulyzer® Auto Pro, es frecuente que los valores normales varíen entre 25.4 – 38.9 segundos; 0.78 – 1.20 (Ratio).

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES:

Las siguientes características de rendimiento han sido determinadas por Analyticon Biotechnologies AG o sus representantes usando un instrumento de coagulación Coagulyzer® Auto Pro. Cada laboratorio debe establecer sus propios datos de rendimiento.

Precisión

La precisión se evaluó utilizando los analizadores de coagulación conforme a la publicación: CLSI guideline EP05-A3: Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition, 2008.

Muestra	Valor medio	Repetibilidad		En el dispositivo	
		SD	CV [%]	SD	CV [%]
formación del coágulo [s]	33.1	0.66	1.98	1.22	3.69
	54.4	1.53	2.81	2.57	4.73
	69.8	1.64	2.35	3.28	4.70
Ratio	1.16	0.02	2.03	0.07	6.03
	1.91	0.05	2.86	0.15	7.69
	2.45	0.06	2.43	0.19	7.76

Interferencias










Coagnos® APTT no detecta niveles de heparina inferiores a 0.03 U/mL. Con un umbral de interferencia del 5%, no hay interferencias significativas de hemoglobina en concentraciones de hasta 500 mg/dL. Con un umbral de interferencia del 5%, no hay interferencias significativas de bilirrubina en concentraciones de hasta 60 mg/dL para Coagnos® APTT. La interferencia de lípidos demuestra que los niveles de lípidos no afectan directamente al tiempo de coagulación del reactivo hasta 250 mg/dL. Las concentraciones de lípidos superiores evitan detectar la coagulación.

Comparación del método

La comparación del tiempo de coagulación se determinó con Coagnos® APTT (Coagulyzer® Auto Pro) y Siemens® APTT (Dade® Actin® / Sysmex® CS-5100) en 104 muestras. Se obtuvieron las siguientes correlaciones:

$$\text{Coagnos® APTT (segundo)} = 0.842x + 9.059 \quad r^2 = 0.74 \quad n = 104$$

SÍMBOLOS

	Producto de diagnóstico in vitro
	El producto cumple con la legislación europea
	Tener en cuenta las instrucciones de uso !
	Fecha de caducidad
	Consérvese a
	Lea las advertencias y precauciones en las instrucciones de uso !
	Número de identificación del lote
	Número de artículo
	Fabricante

Coagnos® APTT

FR

UTILISATION:

Le kit Coagnos® APTT est destiné à la réalisation des analyses de l'hémostasie basées sur la formation de caillots dans le plasma humain. Le kit Coagnos® APTT est exclusivement destiné à un usage professionnel.

Utilisé dans la détermination du temps de céphaline activé (TCA), et pour des méthodes de coagulation connexes en utilisant des extraits de la phospholipide additionnés à particules semi-colloïdales comme activateur. Il est possible d'utiliser le système d'analyse avec des méthodes manuelles, semi-automatisées ou automatisées. Dès le début, avec les travaux de Langdell et de ses associés¹, plus tard modifiés par Proctor et Rapaport², le TCA est utilisé pour détecter des troubles de la voie intrinsèque de la coagulation, qui implique les facteurs de coagulation VIII, IX, XI, XII, la prékallicréine et le kininogène de haut poids moléculaire. Le TCA est aussi utilisé pour déterminer ces facteurs et est couramment utilisé dans les analyses préopératoires et dans la surveillance de l'héparinothérapie³. Les réactifs disponibles sur le marché utilisent en général l'un de ces trois activateurs: kaolin, silice ou acide ellagique. Dans le test de base, le TCA mesure de façon indirecte la formation de thrombine par son action sur le fibrinogène aboutissant à la formation d'un caillot fibrineux. Dans la détermination, le plasma citraté à analyser est mélangé avec le réactif TCA pendant une durée concrète (en général 5 minutes) à +37°C, puis du chlorure de calcium (0,025 M) préchauffé à +37°C est ajouté. Le chronométrage commence au moment de l'ajout du chlorure de calcium. Le temps nécessaire à la formation du caillot est le TCA. Il est possible de détecter la coagulation par une technique mécanique, manuelle (tube incliné) ou avec un instrument photo-optique.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS:

Les réactifs du kit sont à usage diagnostique *in vitro* uniquement – NE PAS INGÉRER. Porter un équipement de protection individuelle approprié lors de la manipulation de tous les composants du kit. La fiche de données de sécurité peut être téléchargée à partir de notre page d'accueil <http://www.analyticon-diagnostics.com>. Éliminer les composants conformément aux réglementations locales. En cas d'incident grave lié à l'appareil, veuillez le signaler au fabricant et, le cas échéant, à l'autorité compétente du pays dans lequel les utilisateurs et/ou les patients sont établis.

COMPOSITION:

Composant	Contient	Description	Préparation
APTT	10 x 2 mL (REF CG0305) 10 x 4 mL (REF CG0306)	Contient un activateur à particules semi-colloïdales (magnésiumaluminiumsilicate) pour une sensibilité optimale aux déficits de facteurs et à l'héparine. Le réactif contient aussi le phospholipide avec le tampon et les agents de stabilisation.	Ramenez-le à température ambiante avant de l'utiliser. Mélangez bien en remuant ou en renversant avant d'utiliser.
Calcium Chloride	10 x 2 mL (REF CG0305) 10 x 4 mL (REF CG0306)	Le réactif est une solution de chlorure de calcium à 0,025 M.	Le réactif est prêt à l'emploi.

CONSERVATION, DURÉE DE VIE UTILE ET STABILITÉ:

Les flacons de réactif non ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée s'ils sont conservés dans les conditions indiquées sur l'étiquette du kit ou du flacon. Conservez-le à +2° – +8° C. SANS LE CONGELER. Stable pendant 30 jours après ouverture. Évitez des réchauffements prolongés.

PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS:

Utiliser tout au long du prélèvement du plastique ou du verre silicé. Mélanger 9 volumes de sang et 1 volume de citrate de sodium à 3,2% ou 3,8%. Séparer le plasma après centrifugation à 1500 x g pendant 15 minutes. Conserver le plasma entre +2° – +8°C ou +18° – +24°C. L'analyse doit être terminée dans les 4 heures suivant le prélèvement de l'échantillon; sinon, il est possible de congeler le plasma 2 semaines à -20°C ou 6 mois à -70°C. Décongeler rapidement à +37°C avant de réaliser l'analyse. Ne pas laisser à +37°C plus de 5 minutes car la neutralisation de la l'inhibiteur lupique serait réduite⁴. Il est possible d'obtenir des résultats erronés en cas de contamination avec du liquide tissulaire ou en cas de stase. Éviter d'agiter et de former des bulles d'air ou de l'écume. Se référer à Young, *et al.* 5 pour connaître les effets des médicaments couramment administrés.

PROCEDURE:

Méthode Manuelle

1. Préchauffez le mélange d'APTT et de chlorure de calcium à 0,025 M à +37°C.
2. Préchauffez 0,1 mL de plasma à analyser, en dosage double, à +37°C pendant 2 minutes.
3. Ajoutez énergiquement 0,1 mL d'APTT préchauffé au plasma et lancez le coagulomètre. Laissez incuber pendant 5 minutes exactement à +37°C.
4. Ajoutez 0,1 mL de chlorure de calcium à 0,025 M préchauffé.
5. Notez le temps de formation de caillots. Exprimez les résultats TCA en secondes.

REF: CG0305 10 x 2 ml
CG0306 10 x 4 ml

Méthodes Automatisées

Consulter le manuel d'utilisation de l'instrument approprié pour obtenir des instructions détaillées ou contacter Analyticon Biotechnologies AG pour obtenir des notes d'application spécifiques à l'instrument.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS:

Les résultats de TCA doivent être relevés en arrondissant au dixième de seconde. Il appartient à chaque laboratoire de déterminer ses valeurs usuelles (en général, temps moyen \pm 2 écarts-types). Des résultats dépassant la limite supérieure des valeurs usuelles doivent être considérés comme anormaux et il est nécessaire de réaliser des études plus approfondies. Si les valeurs du TCA sont inférieures à la limite inférieure des valeurs usuelles, répéter l'analyse avec un nouvel échantillon de sang. Un TCA raccourci a été trouvé en association avec des thromboses *in vivo* (par exemple, thrombose veineuse profonde et coagulation intravasculaire disséminée).

Surveillance de l'héparine

Lors de la surveillance de l'héparinothérapie, il est important de créer une courbe de référence *in vitro* qui reflète la réponse moyenne à l'héparine, étant donné que chaque patient répond différemment à l'héparine. On considère en général que la plage thérapeutique de l'héparine se situe entre 0,2 et 0,5 unités/mL^{3,6}. Les précautions suivantes doivent être prises en considération lors de la surveillance de l'héparinothérapie:

1. Le moment du prélèvement est important, étant donné la demi-vie *in vivo* de l'héparine n'est que de 1,5 heure⁷.
2. Il convient d'éviter que du facteur plaquettaire 4 ne soit libéré (facteur neutralisant l'héparine) en raison de l'agrégation plaquettaire ou de la rupture de la structure lors du prélèvement. Un prélèvement de sang correct, une Centrifugation appropriée et un enlèvement rapide de plasma pauvre en plaquettes des globules rouges aide à réduire la libération de facteur plaquettaire⁴.
3. Les valeurs initiales du TCA de chaque patient doivent être établies avant la thérapie afin de déterminer le TCA patient respectif puisqu'il se rapporte aux valeurs usuelles établies par le laboratoire.
4. La sensibilité à l'héparine varie en fonction du système de détection de coagulation (mécanique, photo-optique, etc.). Il est nécessaire d'utiliser le même système d'analyse pour la surveillance des patients sous héparine.
5. Les courbes de réponse à l'héparine doivent être déterminées de nouveau lorsque le numéro de lot de réactif change et à des intervalles périodiques avec le même numéro de lot.
6. La courbe de réponse à l'héparine doit être déterminée en utilisant la même héparine tout au long de la thérapie afin d'éliminer les variations dues aux différentes sources d'héparine (par exemple, muqueuse porcine ou poumon bovin).

LIMITES:

Les valeurs prévues du TCA varient d'un laboratoire à l'autre suivant la technique utilisée. La méthode de détection du caillot, la température, le pH, la technique de prélèvement, le type d'anticoagulant ainsi que la durée et le mode de conservation de l'échantillon sont des paramètres très importants. Les conditions de prélèvement et de conservation de l'échantillon de plasma doivent être normalisées et soigneusement contrôlées. Tout résultat hors intervalle doit être confirmé par des analyses supplémentaires. La présence de fragments de plaquettes dans un échantillon peut entraîner la libération de phospholipides et, par conséquent, la neutralisation de tout inhibiteur lupique présent dans l'échantillon. Il convient d'éviter d'utiliser des petits volumes de plasma en raison des potentielles variations physiologiques du pH. L'analyse peut être affectée par divers médicaments⁵. Un TCA allongé peut être dû à l'administration de diphénylhydantoïne, d'héparine, de warfarine et de substances radiologiques^{5,8}. Un TCA raccourci peut être observé en cas d'utilisation de contraceptifs oraux ou chez les sujets sous oestrogénothérapie^{9,10}. Il appartient donc à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs attendues pour les patients et de déterminer ses normes de performances pour le contrôle.

CONTRÔLE QUALITÉ:

Chaque laboratoire doit établir un programme de contrôle qualité. Les plasmas de contrôle, normaux et anormaux, doivent être testés avant chaque lot d'échantillons patients afin de s'assurer que l'instrument et l'opérateur offrent des performances satisfaisantes. Si les contrôles ne donnent pas les résultats prévus, les résultats du patient doivent être considérés comme non valables. Analyticon Biotechnologies distribue les contrôles suivants à utiliser avec ce produit:

REF CG0361 Coagnos® Special Control N
REF CG0362 Coagnos® Special Control P
REF CG0351 Coagnos® Routine Control N
REF CG0352 Coagnos® Routine Control P

VALEURS DE RÉFÉRENCE:

Les valeurs de référence peuvent varier d'un laboratoire à l'autre suivant les techniques et les systèmes utilisés. C'est pour cette raison qu'il appartient à chaque laboratoire de déterminer ses propres plages de référence. Avec Coagulyzer® Auto Pro, l'intervalle type des valeurs normales est de 25,4 – 38,9 secondes; 0,78 – 1,20 (Ratio).

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES:

Analyticon Biotechnologies AG ou ses mandataires ont déterminé les caractéristiques de performance suivantes en utilisant un instrument de coagulation Coagulyzer® Auto Pro. Chaque laboratoire doit établir ses propres données de performance.

Précision

Le test de précision a été exécuté selon le guide de Bonne Exécution des analyses de biologie médicale : CLSI guideline EP05-A3: Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition, 2008.

Échantillon	Moyenne	Répétabilité		Intra-dispositif	
		SD	CV [%]	SD	CV [%]
formation du caillot [s]	33.1	0.66	1.98	1.22	3.69
	54.4	1.53	2.81	2.57	4.73
	69.8	1.64	2.35	3.28	4.70
Ratio	1.16	0.02	2.03	0.07	6.03
	1.91	0.05	2.86	0.15	7.69
	2.45	0.06	2.43	0.19	7.76

Interférences:










Coagnos® APTT ne présente pas d'interférences avec un taux d'héparine jusqu'à 0,03 U/mL. En utilisant un seuil d'interférence de 5 %, il n'y a pas d'interférences significatives de l'hémoglobine à une concentration jusqu'à 500 mg/dL. En utilisant un seuil d'interférence de 5 %, il n'y a pas d'interférences significatives de la bilirubine à une concentration jusqu'à 60mg/dL pour la Coagnos® APTT. Une évaluation de l'interférence des lipides montre que les taux de lipides n'affectent pas le temps de coagulation du réactif jusqu'à 250 mg/dL. Une concentration en lipides dépassant cette limite empêche la détection du caillot.

Comparaison de la méthode:

Des comparaisons du temps de coagulation en secondes ont été déterminées en utilisant les produits Coagnos® APTT et Siemens® (Dade® Actin® / Sysmex® CS-5100) avec 104 échantillons. Les corrélations suivantes ont été obtenues:

$$\text{Coagnos® APTT (secondes)} = 0.842x + 9.059 \quad r^2 = 0.74 \quad n = 104$$

SYMBOLES

	Produit de diagnostic in vitro
	Le produit est conforme à la législation européenne
	Respecter le mode d'emploi !
	Date limite d'utilisation
	Plage de température de stockage autorisée
	Lisez les avertissements et les précautions dans le mode d'emploi !
	Numéro d'identification du lot
	Numéro d'article
	Fabricant

Coagnos® APTT

DE

VERWENDUNGSZWECK:

Das Coagnos® APTT Kit ist für koagulometrische Gerinnungstests in humanem Plasma vorgesehen. Das Coagnos® APTT Kit ist nur für den professionellen Einsatz.

Zur Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und ähnlichen Gerinnungsverfahren mit Extrakt von Phospholipid und mit nahezu kolloiden Partikeln als Aktivator. Das Testsystem kann mit manuellen, halbautomatischen oder automatischen Methoden angewendet werden. Der APTT-Test wurde durch die Arbeit von Langdell und Mitarbeitern konzipiert¹ und später durch Proctor und Rapaport modifiziert², die aPTT wird zum Nachweis von Funktionsstörungen im intrinsischen Gerinnungssystem verwendet, zu welchem die Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI, XII, Präkallikrein und hochmolekulares Kininogen gehören. Die aPTT wird auch bei Tests verwendet, die diese Faktoren quantifizieren, und routinemäßig bei der OP-Vorbereitung und dem Monitoring der Heparintherapie verwendet³. Kommerziell erhältliche Reagenzien enthalten üblicherweise einen von drei Aktivatoren: Kaolin, Siliziumdioxid oder Ellagsäure. Bei einem Standard-Screening-Test misst die aPTT indirekt durch ihr Einwirken auf Fibrinogen die Thrombinbildung und damit der Bildung eines Fibringerinnsels. Das zu testende Citratplasma wird im Testansatz mit aPTT-Reagenz bei +37°C über einen bestimmten Zeitraum (üblicherweise 5 Minuten) gemischt und danach vorgewärmtes (+37°C) Calciumchlorid (0,025 M) zugegeben. Mit Zugabe des Calciumchlorids wird die Zeit gestoppt. Die Zeit, die es zur Gerinnungsbildung braucht, wird als aPTT bezeichnet. Nachweis der Gerinnungsbildung kann mechanisch, manuell (Kippmethode) oder lichtoptisch erfolgen.

REF: CG0305 10 x 2 ml
CG0306 10 x 4 ml

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN:

Die in diesem Kit enthaltenen Reagenzien sind ausschließlich für die Verwendung von *in-vitro*-Diagnosen vorgesehen. NICHT VERSCHLÜCKEN. Tragen Sie beim Umgang mit sämtlichen Komponenten des Kits geeignete Schutzausrüstung. Das Sicherheitsdatenblatt steht zum Download auf unserer Homepage <http://www.analyticon-diagnostics.com> zur Verfügung. Entsorgen Sie die Komponenten gemäß den örtlichen Vorschriften. Falls im Zusammenhang mit dem Produkt ein schwerwiegendes Vorkommnis aufgetreten ist, informieren Sie bitte den Hersteller und gegebenenfalls die zuständige Behörde des Landes, in dem sich die Anwender und / oder Patienten niedergelassen haben.

ZUSAMMENSETZUNG:

Komponente	Inhalt	Beschreibung	Vorbereitung
APTT	10 x 2 mL (REF CG0305) 10 x 4 mL (REF CG0306)	Das Reagenz enthält einen Aktivator aus nahezu kolloiden Partikeln (Magnesium/Aluminium-Silikat), mit dem eine optimale Sensitivität gegenüber Faktor-Mangelzuständen und Heparin erreicht wird. Außerdem enthält das Reagenz Phospholipid mit Puffer und Stabilisatoren.	Bringen Sie es vor der Verwendung auf Raumtemperatur. Vor dem Gebrauch gut mischen durch Verwirbeln oder Umdrehen.
Calcium Chlorid	10 x 2 mL (REF CG0305) 10 x 4 mL (REF CG0306)	Das Reagenz besteht aus einer 0,025 M Calciumchlorid-Lösung.	Das Reagenz ist gebrauchsfertig verpackt.

LAGERUNG, HALTBARKEIT UND STABILITÄT:

Ungeöffnete Reagenzien sind unter den auf Verpackung oder Fläschchen angegebenen Lagerbedingungen bis zum aufgedruckten Verfallsdatum stabil. Bei +2° → +8°C lagern. NICHT EINFRIEREN. Das Produkt ist nach dem Öffnen 30 Tage lang stabil. Vermeiden Sie lang andauerndes Erhitzen.

PROBENENTNAHME UND VORBEREITUNG:

Nur Plastik oder Silikonglas verwenden. Blut (9 Teile) sollte in 3,2% oder 3,8% Natriumcitrat als Antikoagulant (1 Teil) entnommen werden. 15 Minuten bei 1500 g zentrifugieren und Plasma abpipettieren. Plasma bei +2° → +8°C oder +18 – +24°C lagern. Plasma sollte innerhalb von 4 Stunden verarbeitet oder tief gefroren bei -20°C für 2 Wochen oder -70°C für 6 Monate gelagert werden. Vor dem Testen schnell bei +37°C auftauen. Nicht länger als 5 Minuten bei +37°C belassen⁴; das minimiert die Neutralisation des Lupus-Inhibitors. Fehlerhafte Resultate können durch Kontamination mit Gewebeflüssigkeit oder Stase verursacht werden. Schütteln, Luftblasen oder Schaumbildung vermeiden. Für die Auswirkungen häufig verabreichter Medikamente siehe Young *et al.*⁵.

VORGEHENSWEISE:

Manuelle Methode

1. Wärmen Sie gut gemischtes APTT und 0,025 M Kalziumchlorid auf +37°C vor.
2. Wärmen Sie zwei Proben des Testplasmas von 0,1 mL 2 Minuten lang auf +37°C vor.
3. Geben Sie 0,1 mL vorgewärmtes APTT zu dem Plasma hinzu, und starten Sie den Timer. Inkubieren Sie genau 5 Minuten lang bei +37°C.
4. Fügen Sie 0,1 mL von den vorgewärmten 0,025 M Kalziumchlorid hinzu.
5. Notieren Sie die Zeit der Gerinnungsbildung. Zeichnen Sie das Ergebnis als die aPTT-Zeit in Sekunden auf.

Automatisierte Methoden

Siehe die Bedienungsanleitung des entsprechenden Geräts für genaue Anweisungen oder wenden Sie sich an Analyticon Biotechnologies AG für spezielle anwendungstechnische Hinweise.

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE:

Die Ergebnisse des aPTT-Tests bis auf ein Zehntel genau in Sekunden angeben. Jedes einzelne Labor sollte seinen Normalbereich (für gewöhnlich $X \pm 2$ s) selbst ermitteln. Ergebnisse über der Grenze des oberen Normalbereichs sollten als abnormal angesehen und der Test wiederholt werden. aPTT-Werte unter dem unteren Normalbereich sollte mit einer frischen Blutprobe wiederholt werden. Verkürzte aPTT-Werte können *in vivo* mit einer Thrombose verbunden beobachtet werden (d. h. tiefe Venenthrombose und Verbrauchskoagulopathie).

Heparin-Monitoring

Bei der Überwachung von Heparin-Therapien ist es wichtig, eine *in vitro* Referenzkurve zu erstellen, welche, da die einzelnen Patienten unterschiedlich auf Heparin reagieren, die durchschnittliche Reaktion auf Heparin widerspiegelt. Im Allgemeinen gilt für Heparin der therapeutische Bereich von 0,2 bis 0,5 Einheiten/mL^{3,6}. Folgende Vorsichtsmaßnahmen sollten bei der Überwachung der Heparin-Therapie berücksichtigt werden:

1. Der Zeitpunkt der Entnahme ist wichtig, da Heparin *in vivo* eine Halbwertszeit von nur 1,5 Stunden hat⁷.
2. Freisetzung des Plättchenfaktors 4 (Heparin neutralisierender Faktor) durch Thrombozyten-Aggregation oder Schädigung bei der Entnahme sollten vermieden werden. Sorgfältige Blutentnahme, richtiges Zentrifugieren und sofortiges Trennen des plättchenarmen Plasmas von den Zellen trägt dazu bei, die Freisetzung des Plättchenfaktors 4 zu minimieren.

3. Vor der Therapie sollte von jedem Patienten aPTT-Ausgangswerte erstellt werden, um von dem entsprechenden Patienten das aPTT hinsichtlich des von Labor erstellten Normalbereichs zu bestimmen.

4. Die verschiedenen Systeme der Gerinnserkennung (mechanisch, lichtoptisch usw.) reagieren mit unterschiedlicher Sensibilität auf Heparin. Zur Überwachung heparinierter Patienten immer dasselbe Testsystem verwenden.

5. Heparin-Reaktionskurven neu erstellen, wenn die Chargen-Nummer des Reagenz sich ändert, und in regelmäßigen Abständen auch innerhalb der gleichen Charge.

6. Die Kurve sollte mit dem Heparin erstellt werden, das auch in der Therapie verwendet wird, um die mit Heparinen aus unterschiedlicher Quelle (z. B. Mucosa vom Schwein oder Lunge vom Rind) verbundenen Variablen auszuschließen.

EINSCHRÄNKUNGEN:

Normalwerte für den aPTT-Test variieren je nach angewandeter Technik von Labor zu Labor. Sehr wichtig dafür sind: Methode der Gerinnserkennung, Temperatur, pH, Entnahmeverfahren, das verwendete Antikoagulant und Dauer und Art der Probenlagerung. Die Entnahme und Lagerungsbedingungen der Plasmaproben sollten standardisiert sein und sorgfältig überprüft werden. Unerwartete Ergebnisse müssen durch weitere Untersuchungen bestätigt werden. In einer Probe vorhandene Thrombozytenfragmente können die Freisetzung von Phospholipiden verursachen und so eventuell in der Probe vorhandene Lupus-Inhibitoren neutralisieren. Proben mit geringem Plasmavolumen sollten wegen möglicher physiologischer pH-Veränderungen nicht verwendet werden. Die Untersuchung kann durch verschiedene Medikamente beeinträchtigt werden⁵. Eine Verlängerung der aPTT-Ergebnisse kann durch die Gabe von Diphenylhydantoin, Heparin, Warfarin und Röntgenmittel gegeben sein^{5,8}. Verminderte aPTT-Werte können bei Einnahme oraler Empfängnisverhütungsmittel oder Östrogen-therapie beim Mann beobachtet werden^{9,10}. Daher sollten Labors für Patienten ihren eigenen Referenzbereich und klar definierte Leistungsstandards für die Kontrolle erstellen.

QUALITÄTSKONTROLLE:

Jedes Labor muss für eine eigene Qualitätskontrolle sorgen. Vor jeder Testreihe mit Patientenproben müssen normale und pathologische Kontrollplasmen getestet werden, um eine zufrieden stellende Geräteleistung und Bedienung zu gewährleisten. Liegen die Kontrollen außerhalb des Normbereichs, sind die Patientenergebnisse nicht zu verwenden. In Verbindung mit diesem Produkt bietet Analyticon Biotechnologies AG die folgenden Kontrollen an:

REF CG0361 Coagnos® Special Control N
REF CG0362 Coagnos® Special Control P
REF CG0351 Coagnos® Routine Control N
REF CG0352 Coagnos® Routine Control P

REFERENZWERTE:

Referenzwerte können je nach Technik und verwendetem System von Labor zu Labor unterschiedlich sein. Aus diesem Grund sollte jedes Labor seine eigenen Referenzwertbereiche erstellen. Mit Coagulyzer® Auto Pro liegen die typischen Normwerte zwischen 25,4 – 38,9 Sekunden; 0,78 – 1,20 (Ratio).

LEISTUNGSMERKMALE:

Die folgenden Leistungseigenschaften wurden von Analyticon Biotechnologies AG oder in ihrem Auftrag mit einem Coagulyzer® Auto Pro gerinnungsgerät ermittelt. Jedes Labor muss seine eigenen Werte ermitteln.

Präzision

Der Präzisionstest erfolgte in Übereinstimmung mit der Richtlinie: CLSI guideline EP05-A3: Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition, 2008.

Probe	Mittelwert	Wiederholbarkeit		Selbes Gerät	
		SD	CV [%]	SD	CV [%]
Gerinnungsbildung [s]	33.1	0.66	1.98	1.22	3.69
	54.4	1.53	2.81	2.57	4.73
	69.8	1.64	2.35	3.28	4.70
Ratio	1.16	0.02	2.03	0.07	6.03
	1.91	0.05	2.86	0.15	7.69
	2.45	0.06	2.43	0.19	7.76

Interferenzen

Coagnos® APTT ist unempfindlich gegenüber Heparinwerten bis zu 0,03 Einheiten/mL. Mit einer Störschwelle von 5 % gibt es keine besondere Interferenz durch Hämoglobin bei Konzentrationen von bis zu 500 mg/dL. Mit einer Störschwelle von 5 % gibt es keine besondere Interferenz durch Bilirubin bei Konzentrationen von bis zu 60 mg/dL bei Coagnos® APTT. Lipidinterferenzttests zeigen, dass die Lipidmenge die Gerinnungszeit des Reagenz bis 250 mg/dL nicht direkt beeinflusst. Höhere Lipidkonzentrationen verhindern die Gerinnungserkennung.









REF: CG0305 10 x 2 ml
CG0306 10 x 4 ml

Methodenvergleich

Coagnos® APTT (Coagulyzer® Auto Pro) und Siemens® (Dade® Actin® / Sysmex® CS-5100) wurden an 104 Proben angewandt. Dabei wurde die Gerinnungszeit in Sekunden verglichen. Es ergaben sich folgende Korrelationen:

Coagnos® APTT (Sekunden) = 0.842x + 9.059 r2 = 0.74 n = 104

SYMBOLLE

	In vitro diagnostisches Produkt
	Das Produkt entspricht der europäischen Richtlinie.
	Gebrauchsanweisung beachten!
	Verwendbar bis
	Erlaubte Lagerungstemperatur
	Lesen Sie die Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen in der Gebrauchsanweisung !
	Chargenbezeichnung
REF	Artikelnummer
	Hersteller

BIBLIOGRAPHY/BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHIE/ LITERATURVERZEICHNIS:

1. Langdell R, Wagner R, Brinkhous K (1953) Effect of Antihemophilic Factor on One Stage Clotting Tests, J. Lab. Clin. Med, 41: 637
2. Proctor R, Rapaport S (1961) The Partial Thromboplastin Time with Kaolin, Am. J. Clin. Path, 36: 212
3. Brandt JT and Triplett DA (1981) Laboratory Monitoring of Heparin. Effect of Reagents and Instruments on the Activated Partial Thromboplastin Time, AJCP, 76: 530-537
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (2008) Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Haemostasis Assays: Approved Guideline, 5th edn. CLSI: H21-A5
5. Young DS et al. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 3rd ed., AACC Press, Washington, D.C., 1990
6. Kelton JG and Hirsh J (1980) Bleeding Associated with Antithrombotic Therapy, Semin Hematol, 17: 259-91
7. Estes J and Poulin P (1974) Pharmacokinetics of Heparin, Thromb Diath Haemorr, 33: 26-35
8. Solomon G, Hilgartner M, Kutt H (1972) Coagulation defects caused by diphenylhydantoin, Neurology, 22: 1165-71
9. Ambrus JL, Schimert G, Lajos TZ, Ambrus CM, Mink IB, Lassman HB, Moore RH, Melzer J (1971) Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and coagulation factors during open heart surgery, J Med, 2: 65-81
10. Crowell EB Jr, Clatanoff DV, Kiekhofers W (1971) The effect of oral contraceptives on factor VIII levels, Lab. Clin. Med, 77: 551-7