

REF



SYSTEM

07027737190

07027737500

300

cobas e 402

cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (<i>application code number</i> – codice di applicazione)
PRL 2	10111

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione quantitativa *in vitro* della prolattina nel siero e nel plasma umani.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettroChemiLuminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sugli immunoanalizzatori **cobas e**.

Sommario

La prolattina viene sintetizzata nell'ipofisi anteriore; la sua secrezione avviene episodicamente. Si tratta di un ormone costituito da 198 aminoacidi con peso molecolare di ca. 22-23 kDa. La prolattina è presente nel siero in tre forme diverse. Prevalde la forma monomericamente ("little") biologicamente ed immunologicamente attiva, seguita dalla forma dimerica ("big") biologicamente inattiva e la forma tetramericamente ("big-big") con una bassa attività biologica.^{1,2} L'organo target per la prolattina è la ghiandola mammaria, della quale questo ormone favorisce lo sviluppo e la differenziazione. Alte concentrazioni di prolattina hanno un effetto inibitore sulla genesi steroidea delle ovaie nonché sulla produzione e secrezione ipofisaria della gonadotropina. Durante la gravidanza aumenta la concentrazione di prolattina sotto l'influenza dell'aumentata produzione di estrogeni e del progesterone. Grazie all'effetto stimolante della prolattina sulla ghiandola mammaria si verifica la lattazione dopo il parto. Inoltre, la prolattina influisce sul metabolismo glucidico e lipidico e può essere coinvolta nella manifestazione della resistenza insulinica.^{3,4,5}

L'iperprolattinemia (negli uomini e nelle donne) è una causa di disturbi della fertilità.⁶ La determinazione della prolattina viene utilizzata nella diagnosi dell'iperprolattinemia^{7,8} e dell'endometriosi peritoneale.⁹

Il test Elecsys Prolactin II impiega due anticorpi monoclonali specifici contro la prolattina umana.¹⁰

Entrambi gli anticorpi mostrano una bassa reattività con la maggior parte delle forme della macroprolattina.

Principio del test

Principio sandwich. Durata complessiva del test: 18 minuti.

- 1^a incubazione: 6 µL di campione e un anticorpo monoclonale biotinilato specifico anti-prolattina formano un primo complesso.
- 2^a incubazione: dopo l'aggiunta di un anticorpo monoclonale specifico anti-prolattina, marcato con un complesso di rutenio^{a)}, e di microparticelle rivestite di streptavidina, si forma un complesso sandwich, che viene legato alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.
- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati in base ad una curva di calibrazione, che viene generata in modo specifico per lo strumento con una calibrazione a 2 punti e con una curva master fornita tramite **cobas link**.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il **cobas e** pack è contrassegnato con PRL 2.

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 flacone, 12.4 mL:
microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.

- R1 Anticorpi anti-prolattina-biotina, 1 flacone, 21.0 mL:
anticorpo (murino) monoclonale biotinilato anti-prolattina 0.7 mg/L;
tampone fosfato 50 mmol/L, pH 7.0; conservante.
- R2 Anticorpi anti-prolattina-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacone, 21.0 mL:
anticorpo (murino) monoclonale anti-prolattina marcato con un
complesso di rutenio 0.35 mg/L; tampone fosfato 50 mmol/L, pH 7.0;
conservante.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali. Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:

2-methyl-2H-isothiazol-3-one hydrochloride

EUH 208 Può provocare una reazione allergica.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

I reattivi contenuti nella confezione formano un'unità inseparabile e sono pronti all'uso.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas link**.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e** pack in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità:	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sugli analizzatori	16 settimane

Prelievo e preparazione dei campioni

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con litio eparina, K₂-EDTA e K₃-EDTA.

Valutazione: slope 0.9-1.1 + intercetta entro $\leq \pm 10 \mu\text{U/mL}$ + coefficiente di correlazione ≥ 0.95 .

Stabilità: 5 giorni a 20-25 °C, 14 giorni a 2-8 °C, 6 mesi a -20 °C (± 5 °C). Congelare solo 1 volta.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

I campioni contenenti precipitati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Non impiegare campioni inattivati a caldo.

Elecsys Prolactin II

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 03277356190, Prolactin II CalSet, per 4 x 1.0 mL
- [REF] 11731416190, PreciControl Universal, per 4 x 3.0 mL
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL di diluente per campioni
- Normale attrezzatura da laboratorio

Analizzatore **cobas e**

Altri materiali per gli analizzatori **cobas e 402** e **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e** pack refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e** pack avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibrazione

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro il 3° Standard di Riferimento IRP 84/500 dell'OMS.

La curva master preimpostata viene adattata all'analizzatore impiegando l'appropriato CalSet.

Frequenza di calibrazione: per ogni lotto di reagente, effettuare una calibrazione con reagente fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione del **cobas e** pack sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 12 settimane se si impiega lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore
- all'occorrenza: ad esempio, se i risultati di un controllo di qualità sono al di fuori dei limiti definiti

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl Universal.

In aggiunta, è possibile utilizzare altro materiale di controllo appropriato.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e** pack e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico della concentrazione dell'analita di ogni campione (in $\mu\text{IU/mL}$, in ng/mL oppure in mIU/L).

Fattori di conversione: $\mu\text{IU/mL (mIU/L)} \times 0.047 = \text{ng/mL}$
 $\text{ng/mL} \times 21.2 = \mu\text{IU/mL (mIU/L)}$

Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	$\leq 513 \mu\text{mol/L}$ oppure $\leq 30 \text{ mg/dL}$
Emoglobina	$\leq 0.932 \text{ mmol/L}$ oppure $\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 164 \text{ nmol/L}$ oppure $\leq 40 \text{ ng/mL}$
Fattori reumatoidi	$\leq 1100 \text{ IU/mL}$

Valutazione: per le concentrazioni comprese tra 2 e 50 $\mu\text{IU/mL}$, la deviazione è $\leq \pm 10 \mu\text{IU/mL}$. Per le concentrazioni comprese tra >50 e 100 $\mu\text{IU/mL}$, la deviazione è di $\pm 20 \%$. Per le concentrazioni $> 100 \mu\text{IU/mL}$, la deviazione è di $\pm 15 \%$.

Ai pazienti sottoposti a terapia con alti dosaggi di biotina ($>5 \text{ mg/die}$), il campione dovrà essere prelevato almeno 8 ore dopo l'ultima somministrazione di biotina.

Nessun effetto hook è stato riscontrato in caso di concentrazioni di prolattina fino a 270000 $\mu\text{IU/mL}$ (12690 ng/mL).

Sostanze farmaceutiche

Tra 16 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata alcuna interferenza con il test.

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Nel determinare la prolattina, tenere presente che la concentrazione misurata dipende dal momento del prelievo del campione, dato che la secrezione della prolattina avviene episodicamente ed è inoltre soggetta ad un ciclo di 24 ore.^{11,12}

Il rilascio della prolattina viene inibita dalla dopamina, dall'L-dopa e dai derivati dell'ergotamina.

Varie pubblicazioni hanno riferito la presenza di macroprolattina nel siero di pazienti femmine con diverse malattie endocrinologiche oppure durante la gravidanza. È anche stata descritta una differente determinazione delle macroprolattine presenti nel siero rispetto alla prolattina monomerica (22-23 kDa) impiegando differenti test immunologici. Ciò potrebbe condurre ad una diagnosi errata dell'iperprolattinemia a seconda del test immunologico impiegato.¹⁰

In caso di valori di prolattina implausibilmente alti, si consiglia di eseguire una precipitazione con polietilenglicole (PEG) al fine di valutare la quantità della prolattina monomerica biologicamente attiva.

Per ulteriori informazioni, vedere la sezione "Pretrattamento dei campioni mediante precipitazione con polietilenglicole (PEG)".

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Limiti ed intervalli

Intervallo di misura

2-10000 $\mu\text{IU/mL}$ oppure 0.094-470 ng/mL (definito dal limite di sensibilità inferiore e dal massimo valore della curva master). I valori al di sotto del limite di sensibilità inferiore vengono indicati come $<2 \mu\text{IU/mL}$ oppure $<0.094 \text{ ng/mL}$. I valori al di sopra dell'intervallo di misura vengono indicati come $>10000 \mu\text{IU/mL}$ oppure $>470 \text{ ng/mL}$ (oppure, su campioni diluiti 1:10, fino a $100000 \mu\text{IU/mL}$ oppure 4700 ng/mL).

Limiti inferiori di misura

Limite del bianco, limite di sensibilità e limite di quantificazione

Limite del bianco = $1 \mu\text{IU/mL}$ (0.047 ng/mL)

Limite di sensibilità = $2 \mu\text{IU/mL}$ (0.094 ng/mL)

Limite di quantificazione = $20 \mu\text{IU/mL}$ (0.940 ng/mL)

Il limite del bianco, il limite di sensibilità ed il limite di quantificazione sono stati determinati in conformità ai requisiti EP17-A2 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Il limite del bianco corrisponde al valore del 95° percentile ottenuto in $n \geq 60$ misurazioni di campioni privi di analiti in varie serie indipendenti l'una dall'altra. Il limite del bianco corrisponde alla concentrazione al di sotto della quale si riscontrano campioni privi di analiti con una probabilità del 95 %.

Il limite di sensibilità viene determinato in base al limite del bianco e alla deviazione standard dei campioni con concentrazioni basse. Il limite di sensibilità corrisponde alla concentrazione minima dell'analita che può essere rilevata (valore superiore al limite del bianco con una probabilità del 95 %).

Il limite di quantificazione rappresenta la concentrazione minima dell'analita che può essere misurata in modo riproducibile con un CV della precisione intermedia $\leq 20 \%$.

Diluizione

I campioni con concentrazioni di prolattina al di sopra dell'intervallo di misura possono essere diluiti con Diluent Universal. È raccomandata la diluizione 1:10 (automaticamente dagli analizzatori o manualmente). La concentrazione del campione diluito deve essere $\geq 50 \mu\text{IU/mL}$ oppure $\geq 2.40 \text{ ng/mL}$.

Dopo la diluizione manuale, moltiplicare il risultato per il fattore di diluizione.

Dopo la diluizione automatica, il software calcola automaticamente la concentrazione del campione.

Valori di riferimento

Si è condotto uno studio con il test Elecsys Prolactin II, impiegando campioni prelevati da 300 donatori di sangue apparentemente sani. Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

	N	Percentili			
		50°	2.5-97.5°	50°	2.5-97.5°
		$\mu\text{IU/mL}$		ng/mL	
Uomini	102	155	86-324	7.30	4.04-15.2
Donne (non in gravidanza)	198	225	102-496	10.6	4.79-23.3

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

Inoltre, bisogna tenere presente che la concentrazione misurata dipende dal momento del prelievo del campione, dato che la secrezione della prolattina avviene episodicamente ed è inoltre soggetta ad un ciclo di 24 ore.^{11,12}

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, pool di sieri umani e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni ($n = 84$). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801								
Campione	Media		Ripetibilità			Precisione intermedia		
			DS		CV	DS		CV
	$\mu\text{IU/mL}$	ng/mL	$\mu\text{IU/mL}$	ng/mL	%	$\mu\text{IU/mL}$	ng/mL	%
SU ^{b)} 1	10.5	0.494	0.269	0.013	2.6	0.313	0.015	3.0
SU 2	73.6	3.46	2.26	0.106	3.1	2.81	0.132	3.8
SU 3	598	28.1	10.6	0.498	1.8	15.9	0.747	2.7
SU 4	2017	94.8	47.4	2.23	2.4	58.6	2.75	2.9
SU 5	5612	264	115	5.41	2.1	162	7.61	2.9
SU 6	8343	392	178	8.37	2.1	295	13.9	3.5
PC ^{c)} Universal1	253	11.9	5.13	0.241	2.0	6.62	0.311	2.6
PC Universal2	874	41.1	17.5	0.823	2.0	38.0	1.79	4.4

b) SU = siero umano

c) PC = PreciControl

Confronto tra metodi

a) Il confronto del test Elecsys Prolactin II, [REF] 07027737190 (analizzatore **cobas e 801**; y), con il test Elecsys Prolactin II, [REF] 03203093190 (analizzatore **cobas e 601**; x), ha prodotto le seguenti correlazioni ($\mu\text{IU/mL}$):

Numero di campioni misurati: 132

Passing/Bablok¹³

$$y = 1.02x - 0.238$$

$$\tau = 0.985$$

Regressione lineare

$$y = 1.01x + 8.64$$

$$r = 0.999$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 2.63 e 9693 $\mu\text{IU/mL}$.

b) Il confronto del test Elecsys Prolactin II, [REF] 07027737190 (analizzatore **cobas e 402**; y), con il test Elecsys Prolactin II, [REF] 07027737190 (analizzatore **cobas e 801**; x), ha prodotto le seguenti correlazioni ($\mu\text{IU/mL}$):

Numero di campioni misurati: 207

Passing/Bablok¹³

$$y = 0.973x - 0.409$$

$$\tau = 0.990$$

Regressione lineare

$$y = 0.968x + 2.14$$

$$r = 1.00$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 4.13 e 9857 $\mu\text{IU/mL}$.

Specificità analitica

Gli anticorpi monoclonali impiegati sono altamente specifici anti-prolattina. Non sono state osservate reazioni crociate con hGH, hCG, hPL, TSH, FSH ed LH.

Pretrattamento dei campioni mediante precipitazione con polietilenglicole (PEG)

Principio del test

La macroprolattina e gli oligomeri possono essere precipitati impiegando una soluzione, acquosa al 25 %, di PEG (nel rapporto 1 + 1). Dopo la centrifugazione, il surnatante contenente prolattina monomerica viene impiegato nel test Elecsys Prolactin II allo stesso modo come un campione nativo. Devono essere presi in considerazione l'effetto di diluizione provocato dal pretrattamento del campione e la coprecipitazione della prolattina monomerica.

Reattivi (non forniti)

- Polietilenglicole 6000 (p.es. disponibile presso Serva, Art. n. 33137)
- Sigma PEG 6000 (p.es. disponibile presso Sigma-Aldrich, CAS 25322-68-3)
- Acqua distillata o deionizzata

Precauzioni e avvertenze

Vedere le istruzioni fornite dal produttore del polietilenglicole 6000.

Utilizzo dei reattivi

Per preparare una soluzione di PEG al 25 %, sciogliere 25 g di polietilenglicole 6000 in ca. 60 mL di acqua distillata o deionizzata a 18-25 °C (agitatore magnetico, 15 minuti) e riempire fino a 100 mL.

Conservazione e stabilità

Conservare la sostanza originale secondo le istruzioni del produttore. Conservare la soluzione di PEG al 25 % a 20-25 °C. Stabilità della soluzione: 7 giorni.

Materiali necessari (ma non forniti)

- Agitatore magnetico
- Agitatore rotante (vortex)
- Centrifuga (1500-10000 g)

Esecuzione

Pretrattamento del campione (18-25 °C)

- Mescolare nel rapporto 1 + 1 un volume appropriato del campione (almeno 180 µL) con soluzione di PEG.
- Mescolare bene ca. 10 secondi in un agitatore rotante (vortex).
- Centrifugare 5 minuti a 1500-10000 g (entro 1-30 minuti).

Analizzare il surnatante impiegando la stessa procedura utilizzata per i campioni nativi.

Calcolo

Circa il 14 % (intervallo: 0-40 %) della prolattina monomerica viene coprecipitato con PEG.¹⁴ Per il calcolo dei risultati devono essere presi in considerazione l'effetto di diluizione provocato dal trattamento con PEG e la coprecipitazione della prolattina monomerica.

Dopo la precipitazione con PEG, ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

Letteratura

- 1 Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-258.
- 2 Fahie-Wilson MN, Brunsden P, Surrey J, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys Prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. *Clin Chem* 2000;46:1993-1995.
- 3 Ben Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocr Rev* 2008;29(1):1-41.
- 4 Ben Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, et al. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(3):110-116.
- 5 Diakonova M. Recent Advances in Prolactin Research. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015;846.
- 6 Corona G, Wu FC, Lee DM, et al. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med* 2014;11:240-253.
- 7 Whyte MB, Pramodh S, Srikugan L, et al. Importance of cannulated prolactin test in the definition of hyperprolactinaemia. *Pituitary* 2015;18:319-325.
- 8 Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273-288.
- 9 Billibio JP, Souza CA, Rodini GP, et al. Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78:45-52.
- 10 Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: The macroprolactin problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:725-742.
- 11 Roelfsema F, Pijl H, Keenan DM, et al. Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. *PLoS ONE* 2012;7(2):e31305.

- 12 Aitkenhead H, Heales SJ. Establishment of paediatric age-related reference intervals for serum prolactin to aid in the diagnosis of neurometabolic conditions affecting dopamine metabolism. *Ann Clin Biochem* 2013;50:156-158.
- 13 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- 14 Sapin R, Gasser F, Grucker D. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin Chim Acta* 2002;316:33-41.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione, la Product Information e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog. Roche.com):

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reattivo
	Calibratore
	Volume dopo ricostituzione o mescolamento
	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.
© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.Roche.com

