

cobas[®] BKV

cobas[®] 5800/6800/8800 sistemleri ile kullanım için kantitatif nükleik asit testi

In vitro tanı amaçlı kullanım içindir

cobas[®] BKV

P/N: 09040960190

cobas[®] 5800 sisteminde kullanım için

cobas[®] EBV/BKV Control Kit

P/N: 09040951190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

cobas[®] 6800/8800 sistemlerinde kullanım için

cobas[®] EBV/BKV Control Kit

P/N: 08688214190 veya
P/N: 09040951190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 07002238190 veya
P/N: 09051953190

İçindekiler

Kullanım amacı	5
Test özeti ve açıklaması	5
Reaktifler ve materyaller	8
cobas® BKV reaktifleri ve kontrolleri.....	8
Numune hazırlamada cobas® omni reaktifleri.....	11
Reaktif saklama ve kullanma koşulları	12
cobas® 5800 sistemi veya cobas® 6800/8800 sistemleri için reaktif kullanım gereklilikleri	12
cobas® 5800/6800/8800 sistemleri için gerekli ek materyaller.....	13
Gerekli cihazlar ve yazılımlar.....	15
Önlemler ve taşıma gereklilikleri.....	16
Uyarılar ve önlemler	16
Reaktif kullanımı	17
İyi laboratuvar uygulamaları.....	17
Numune alma, taşıma ve saklama	18
EDTA içeren plazma numuneleri	18
İdrar numuneleri.....	19
Kullanım talimatları	20
Prosedürle ilgili notlar	20
cobas® 5800/6800/8800 sistemleri üzerinde cobas® BKV testini çalıştırma	20
Sonuçlar	23
Yazılım sürümü 2.0 veya üzeri olan cobas® 5800 sistemi ve cobas® 6800/8800 sistemleri ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği	23
Yazılım sürümü 1.4 olan cobas® 6800/8800 sistemleri ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği.....	23
Yazılım sürümü 1.4 olan cobas® 6800/8800 sistemlerindeki kontrol uyarı işaretleri.....	24
cobas® 5800/6800/8800 sistemlerindeki sonuçların yorumlanması	24
Yazılım sürümü 2.0 veya üzeri olan cobas® 5800 sistemi ve cobas® 6800/8800 sistemleri ile alınan sonuçların yorumlanması	25

Yazılım sürümü 1.4 olan cobas® 6800/8800 sistemlerindeki sonuçların yorumlanması	25
Prosedür ile ilgili sınırlamalar.....	26
Klinik olmayan performans değerlendirmesi.....	27
Sistem eşdeğerliği	27
EDTA içeren plazma numunesi tipi için önemli performans özellikleri.....	27
Saptama Limiti (LoD) DSÖ Uluslararası Standardı.....	27
Doğrusal aralık.....	28
Kesinlik – laboratuvar içi.....	29
Alt tip doğrulaması.....	30
Özgüllük.....	30
Analitik özgüllük.....	31
Analitik özgünlük – etkileşimde bulunan maddeler	32
Yöntem korelasyonu	32
Tüm sistem hatası	33
Çapraz kontaminasyon	33
İdrar numunesi tipi için önemli performans özellikleri.....	34
Saptama Limiti (LoD) DSÖ Uluslararası Standardı.....	34
Doğrusal aralık.....	35
Kesinlik – laboratuvar içi.....	36
Alt tip doğrulaması.....	36
Özgüllük.....	37
Analitik özgüllük.....	37
Analitik özgünlük – etkileşimde bulunan maddeler	38
Yöntem korelasyonu	40
Çapraz kontaminasyon	40
Klinik performans değerlendirmesi	41
EDTA içeren plazma numunesi tipi için cobas® BKV'nin yeniden üretilebilirliği.....	41
EDTA içeren plazma numunesi tipi için cobas® BKV'nin performansı.....	42
Stabilize edilmiş idrar numunesi tipi için cobas® BKV'nin yeniden üretilebilirliği.....	44
Stabilize edilmiş idrar numunesi tipi için cobas® BKV'nin performansı	46

Ek bilgiler	49
Temel test özellikleri	49
Semboller	50
Teknik destek	51
Üretici ve ithalatçı	51
Ticari markalar ve patentler	51
Telif hakkı	51
Referanslar	52
Belge revizyonu	53

Kullanım amacı

cobas® BKV, EDTA içeren insan plazması ve **cobas® PCR Media** içinde stabilize edilmiş idrar içindeki BK virüsü (BKV) DNA'sının kantitasyonuna yönelik bir *in vitro* nükleik asit amplifikasyonu testidir.

EDTA içeren plazmada, **cobas® BKV**, transplantasyon hastalarında BKV tanısına ve yönetimine yardımcı olması için tasarlanmıştır. EDTA içeren plazma içinde BKV'nin izlenmekte olduğu hastalarda potansiyel tedavi değişikliği ihtiyacını belirlemek ve tedaviye karşı viral yanıtı değerlendirmek için seri halinde DNA ölçümleri kullanılabilir.

cobas® PCR Media içinde stabilize edilmiş idrarda, **cobas® BKV**, transplantasyon hastalarında BKV tanısına ve yönetimine yardımcı olması için tasarlanmıştır.

cobas® BKV sonuçları, tüm ilgili klinik bulgular ve laboratuvar bulguları ile birlikte yorumlanmalıdır.

cobas® BKV'nin kanda veya kan ürünlerinde bir tarama testi olarak kullanılması amaçlanmamıştır.

Test özeti ve açıklaması

Temel bilgiler

Transplantasyon yapılan hastalarda pek çok virüs ve bakteri enfeksiyonu için risk daha yüksektir ve genel sağlıklı popülasyonla kıyaslandığında bu enfeksiyonların ciddi sağlık sonuçlarına yol açması daha muhtemeldir. Yüksek riskin nedenlerinden birisi, transplantasyon hastalarında greft reddi ihtimalini azaltmak için verilen immünosupresif ilaçların bağışıklık sisteminin işlevini zayıflatmasıdır.^{1,2}

BK virüsü (BKV) küçük (~5 kb), zarfsız deoksiribonükleik asidi (DNA) olan bir virüstür ve polyomavirüs ailesinde yer alır. Dört büyük BKV alt tipi mevcuttur ve bunlar arasında en çok saptanan alt tip I'dir (%80). İkinci en çok saptanan ise alt tip IV'tür (%15).³ Genel sağlıklı yetişkin popülasyonunda BKV seroprevalansı > %80'dir.⁴ İmmünokompetan kişilerde BKV anlamlı bir patolojiyle ilişkilendirilmemiştir. Ancak, transplantasyon yapılan hastalar da dahil olmak üzere immünokompromize hastalarda BKV enfeksiyonu ciddi klinik hastalığa yol açabilir.⁵

BKV enfeksiyonları en çok böbreklerde ve idrar yolunda görülür. Primer enfeksiyondan sonra virüs, renal tübüler epitelyumda ve üreteral epitelyumda latent durumda kalır ve immünokompromize kişilerde yeniden aktiveleşebilir. Diğer transplantasyon tipleriyle kıyaslandığında, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda BKV ile ilişkili, polyomavirüs nefropatisini (PVN) ve üreteral stenozu içeren komplikasyonlar için risk daha yüksektir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların %10'a varan bir kısmında PVN görülür ve PVN'nin etkilediği hastaların yaklaşık %50'sinde transplant grefti başarısız olur. Ayrıca, böbrek transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %3'ünde BKV ile ilişkili üreteral stenoz gelişir.⁵ Hematopoetik kök hücre transplantları (HSCT) yapıldığında da BKV ile ilişkili komplikasyonlar daha sık görülür. Bu komplikasyonların en yaygın biçimi hemorajik sistittir (HC). HSCT hastalarının %5 ila %15'inde HC görülür.¹

Kılavuzlar, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda transplantasyondan 5 yıl sonrasına kadar düzenli olarak BKV taraması yapılmasını önermektedir.⁶ Bu izleme yaklaşımı, PVN riski olan hastaların %80-90'ını tanımlayabilir. PVN riski daha yüksek olan hastaları tanımlama stratejisinin bir parçası olarak BKV viremisine yönelik plazma testi önerilir. Bu test, BKV virüsünün saptandığı hastalarda doğrulama testi olarak veya rutin taramada primer test modalitesi olarak kullanılabilir.⁶ HSCT hastaları için rutin BKV izlemesine yönelik mevcut bir öneri yoktur ve testin temel olarak hematüri veya sistit klinik semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir.

Bununla beraber, 10.000 kopya/mL'den yüksek BKV DNA seviyeleri olması transplantasyon hastalarında HC riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir.⁷

Plazma BKV DNA seviyelerinde persistan yükselme olan (genellikle 10.000 kopya/mL'den yüksek ölçümler olarak tanımlanır) böbrek transplantasyonu hastalarında her 1–2 haftada bir plazma BKV testi yapılması ve DNA seviyesi üst üste iki kez saptanamayan seviyede olana kadar bu testlere devam edilmesi önerilir.

BKV kantitasyonuna yönelik laboratuvar testlerinin çoğu standardize edilmemiştir ve bu durum laboratuvarlar arasında ve testler arasında değişkenliğe yol açmaktadır.^{6,7} Ayrıca, idrar içeriği BKV kümelenmesine yol açarak kantitatif değişkenliği etkileyebilmektedir.^{8,9} BKV DNA seviyelerinin yeniden üretilebilirliğinin ve geçerliliğinin resmi olarak değerlendirilmesi, BKV ile ilgili hastalıkları olan hastaların klinik yönetimi için istikrarlı sonuçlar alınmasında (testin yapıldığı laboratuvarın önemi olmadan) kritiktir.

Testler arası değişkenlik nedeniyle tıbbi olarak anlamlı kesin viral eşik tartışma konusu olsa da, kritik eşik konsepti geçerli gözükmemektedir ve daha yüksek BKV DNA seviyelerinin PVN ve HC gelişimi bakımından yüksek riskler ile ilişkili olduğunu gösteren doğal seyir çalışmalarında bildirilmiştir.^{6,7}

NAT testinin gerekçesi

Polyomavirüs serolojisi klinik ortamlarda rutin olarak kullanılmaz, yalnızca hastada önceden BKV enfeksiyonu olup olmadığını ve yeniden aktivasyon riskini belirlemede faydalıdır. Virüs kültürü yöntemlerinde sonuç alma süresi uzundur ve yarı kantitatif oldukları için bu yöntemlerin düşük virüs seviyelerinin yaygın olduğu immünokompromize hastalarda kullanımı sınırlıdır. BKV DNA'sının gerçek zamanlı PCR yöntemleri ile doğrudan saptanması; transplantasyon hastaları için geniş dinamik aralık, kesinlik, ideal hassasiyet ve özgüllük sağlama potansiyeline sahiptir.

Testin açıklaması

cobas® BKV, **cobas®** 5800/6800/8800 sistemlerinde gerçekleştirilen kantitatif bir testtir. **cobas®** BKV, enfekte olan hastaların EDTA içeren plazmasında ve **cobas®** PCR Media içinde stabilize edilmiş idrarında BKV DNA'nın saptanmasını ve kantitasyonunu mümkün kılar. BKV DNA seviyesi, numunenin hazırlanması sırasında her numuneye uygulanan BKV olmayan DNA kantitasyon standardına (DNA-QS) göre kantifiye edilir. DNA-QS, numune hazırlama ve PCR amplifikasyon işleminin tamamını izleme işlevine de sahiptir. Ek olarak, testte üç harici kontrol kullanılır: bir adet yüksek titreli pozitif kontrol, bir adet düşük titreli pozitif kontrol ve bir negatif kontrol. Yüksek pozitif ve düşük pozitif harici kontroller, BKV 1. DSÖ Uluslararası Standardına göre izlenebilen titre içeren stok materyalin dilüsyonuyla üretilir (NIBSC kodu: 14/212). Her bir Amplifikasyon/Saptama kiti lotu, 1. BKV DSÖ Uluslararası Standardına göre kalibre edilir ve izlenebilir (NIBSC kodu: 14/212).

Prosedür prensipleri

cobas® BKV, tam otomatik numune hazırlama (nükleik asit ekstraksiyonu ve saflaştırılması) ve ardından PCR amplifikasyonu ve saptamasına dayalıdır. **cobas®** 5800 sistemi, tek entegre cihaz olarak tasarlanmıştır. **cobas®** 6800/8800 Sistemleri; numune besleme modülünden, aktarma modülünden, işleme modülünden ve analiz modülünden oluşmaktadır. Otomatik veri yönetimi, tüm testler için hedef saptanmadı, BKV DNA < LLoQ (alt ölçme sınırı) saptandı, BKV DNA > ULoQ (üst ölçme sınırı) saptandı veya LLoQ < x < ULoQ doğrusal aralığında bir değer olarak test sonuçlarını atayan **cobas®** 5800 veya **cobas®** 6800/8800 sistemi yazılımı tarafından gerçekleştirilir. Sonuçlar, doğrudan sistem ekranında incelenebilir, dışa aktarılabilir veya rapor olarak yazdırılabilir.

Hasta numunelerinden ve eklenen lambda DNA-QS moleküllerinden nükleik asit eş zamanlı olarak ekstrakte edilir. Özetle, numuneye proteinaz ve lizis reaktifi eklenmesi ile viral nükleik asit salınır. Salınan nükleik asit, eklenen manyetik cam partiküllerinin silika yüzeyine bağlanır. Denatüre protein, hücresel atıklar ve potansiyel PCR inhibitörleri gibi bağlanmayan maddeler ve safsızlıklar, sonraki yıkama reaktifi adımları ile giderilir ve saflaştırılmış nükleik asit, yüksek sıcaklıkta elüsyon tamponu ile cam partiküllerden elüe edilir.

Numunedeki hedef nükleik asidin selektif amplifikasyonu; BKV küçük t-antijen bölgesi ile ve BKV VP2 bölgesinde yer alan ve BKV'nin yüksek oranda korunan bölgelerinden çift hedefli virüse özel yaklaşım kullanılarak elde edilir. DNA-QS'nin selektif amplifikasyonu, BKV genomu ile homolojisi olmayacak şekilde seçilen sekansa özgü ileri ve geri primerlerin kullanılmasıyla sağlanır. Amplifikasyon için termostabil DNA polimeraz enzimi kullanılır. Hedef ve DNA-QS sekanslarına, önceden tanımlanmış sıcaklık adımları ve döngü sayısı ile evrensel bir PCR amplifikasyon profili kullanılarak eş zamanlı amplifikasyon uygulanır. Master Mix, deoksitimidin trifosfat (dTTP) yerine, yeni sentezlenen DNA'ya (amplikon) dahil edilen deoksiüridin trifosfat (dUTP) içerir.¹⁰⁻¹² Önceki PCR çalışmalarında meydana gelen kontamine edici amplikonun tamamı, ilk ısıtım döngüsü adımında ısıtıldığında PCR karışımına dahil olan AmpErase enzimi tarafından imha edilir. Ancak AmpErase enzimi 55°C üzerinde sıcaklıklara maruz kaldığında etkisiz hale geldiğinden, yeni oluşan amplikon imha edilmemiş olur.

cobas® BKV master mix, BKV hedef sekansları için spesifik olan iki ve DNA-QS için spesifik olan bir saptama probu içerir. Problar, BKV hedefinin ve DNA-QS'nin iki farklı kanalda eş zamanlı olarak saptanmasına olanak tanıyan hedefe özgü floresan haberci boylarla etiketlenir.^{13, 14} İntakt problemlerin floresan sinyali, söndürücü boya tarafından baskılanır. PCR amplifikasyon adımı sırasında probun spesifik tek zincirli DNA şablonlarına hibridizasyonu, DNA polimerazda 5' ila 3' nükleaz aktivitesi ile klevaja neden olur ve bu durum da, haberci ve söndürücü boyların ayrılması ve floresan sinyal oluşumu ile sonuçlanır. Her bir PCR döngüsünde, artan miktarlarda klevaj problemleri oluşturulur ve haberci boyanın kümülatif sinyali eş zamanlı olarak artar. PCR ürünlerinin gerçek zamanlı saptanması ve ayırt edilmesi, viral hedefler ve DNA-QS için salgılanan haberci boyların floresansı ölçülerek sağlanır.

Reaktifler ve materyaller

cobas® BKV reaktifleri ve kontrolleri

cobas® BKV için sağlanan materyaller Tablo 1 içinde belirtilmiştir. Gereken ancak sağlanmayan materyaller, Tablo 2 ile Tablo 4 arasında ve Tablo 8 ile Tablo 10 arasında bulunabilir.

Tüm açılmamış reaktifler ve kontroller, Tablo 1 ile Tablo 4 içinde önerilen şekilde saklanmalıdır.

Tablo 1 cobas® BKV

cobas® BKV

2–8°C'de saklayın

192 test kaseti (P/N 09040960190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar 192 test
Proteinaz Çözeltisi (PASE)	Tris tamponu, < %0,05 EDTA, kalsiyum klorür, kalsiyum asetat, %8 proteinaz, gliserol EUH210: Talep halinde güvenlik bilgi formu sağlanabilir. EUH208: <i>Bacillus subtilis</i> 'te bulunan Subtilizin içerir. Alerjik reaksiyonlara yol açabilir.	22,3 mL
DNA Kantitasyonu Standardı (DNA QS)	Tris tamponu, < %0,05 EDTA, < %0,001 BKV dışı primer bağlayıcı ve benzersiz prob bölgesi (bulaşıcı olmayan DNA) içeren BKV dışı DNA yapısı, < %0,002 Poly rA RNA (sentetik), < %0,1 sodyum azit	21,2 mL
Elüasyon Tamponu (EB)	Tris tamponu, %0,2 metil-4 hidroksibenzoat	21,2 mL
Master Mix Reagent 1 (MMX-R1)	Manganez asetat, potasyum hidroksit, < %0,1 sodyum azit	7,5 mL
BKV Master Mix Reagent 2 (BKV MMX-R2)	Trisin tamponu, potasyum asetat, < %18 dimetil sülfoksit, gliserol, < %0,1 Tween 20, EDTA, < %0,12 dATP, dCTP, dGTP, dUTP'ler, < %0,01 yukarı akışlı ve aşağı akışlı BKV primerleri, < %0,01 Kantitasyon Standardı ileri ve geri primerleri, < %0,01 BKV ve BKV Kantitasyon Standardı için spesifik olan floresan etiketli oligonükleotid problemleri, < %0,01 oligonükleotid aptamer, < %0,01 Z05D DNA polimeraz, < %0,10 AmpErase (urasil-N-glikozilaz) enzimi (mikrobik), < %0,1 sodyum azit	9,7 mL

Tablo 2 cobas® EBV/BKV Control Kit**cobas® EBV/BKV Control Kit**

2–8°C'de saklayın

cobas® 5800 sistemi ve yazılım sürümü 2.0 veya üzeri olan cobas® 6800/8800 sistemlerinde kullanım için (P/N 09040951190)

Yazılım sürümü 1.4 olan cobas® 6800/8800 sistemlerinde kullanım için (P/N 08688214190 veya P/N 09040951190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı*
EBV/BKV Düşük Pozitif Kontrol (EBV/BKV L(+)C)	< %0,001 Lambda bakteriyofaj kaplamalı proteinde sentetik (plazmid) BKV DNA, normal insan plazması, PCR yöntemleriyle saptanamayan BKV DNA < %0,1 ProClin® 300 koruyucu**	4 mL (8 × 0,5 mL)	  UYARI H317: Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar. H412: Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P273: Çevreye verilmesinden kaçının. P280: Koruyucu eldiven kullanın. P333 + P313: Ciltte tahriş veya döküntü söz konusu ise: Tıbbi yardım/bakım alın. P362 + P364: Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın. P501: İçeriği/kabı onaylı bir atık imha tesisine atın. 55965-84-9 Reaksiyon kütleli: 5-kloro-2-metil-4-izotiyazolin-3-on ve 2-metil-2H-izotiyazol-3-on (3:1).
EBV/BKV Yüksek Pozitif Kontrol (EBV/BKV H(+)C)	< %0,001 Lambda bakteriyofaj kaplamalı proteinde sentetik (plazmid) BKV DNA, normal insan plazması, PCR yöntemleriyle saptanamayan BKV DNA < %0,1 ProClin® 300 koruyucu**	4 mL (8 × 0,5 mL)	  UYARI H317: Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar. H412: Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P273: Çevreye verilmesinden kaçının. P280: Koruyucu eldiven kullanın. P333 + P313: Ciltte tahriş veya döküntü söz konusu ise: Tıbbi yardım/bakım alın. P362 + P364: Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın. P501: İçeriği/kabı onaylı bir atık imha tesisine atın. 55965-84-9 Reaksiyon kütleli: 5-kloro-2-metil-4-izotiyazolin-3-on ve 2-metil-2H-izotiyazol-3-on (3:1).

* Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

** Tehlikeli madde veya karışım.

Tablo 3 cobas® Buffer Negative Control Kit**cobas® Buffer Negative Control Kit**

2–8°C'de saklayın

cobas® 5800 sistemi ve yazılım sürümü 2.0 veya üzeri olan cobas® 6800/8800 sistemlerinde kullanım için (P/N 09051953190)

Yazılım sürümü 1.4 olan cobas® 6800/8800 sistemlerinde kullanım için (P/N 07002238190 veya P/N 09051953190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tris tamponu, < %0,1 sodyum azit, EDTA, %0,002 Poly rA RNA (sentetik)	16 mL (16 × 1 mL)

Numune hazırlamada cobas® omni reaktifleri

Tablo 4 Numune hazırlamada **cobas® omni** reaktifleri

Reaktifler	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) 2-8°C'de saklayın (P/N 06997546190)	Manyetik cam partiküller, Tris tamponu, %0,1 metil-4 hidroksibenzoat, < %0,1 sodyum azit	480 test	Yok
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) 2-8°C'de saklayın (P/N 06997511190)	Tris tamponu, %0,1 metil-4 hidroksibenzoat, < %0,1 sodyum azit	4 × 875 mL	Yok
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) 2-8°C'de saklayın (P/N 06997538190)	%43 (a/a) guanidin tiyosiyanat**, %5 (a/h) polidokanol**, %2 (a/h) ditiyotreititol**, dihidro sodyum sitrat EUH032: Asitlerle temasında çok toksik gaz çıkarır.	4 × 875 mL	 TEHLİKE H302 + H332: Yutulduğunda veya solunduğunda zararlıdır. H314: Ciddi yanıklarına ve göz hasarına yol açar. H411: Sucul ortamda uzun süre kalıcı, toksik etki. P273: Çevreye verilmesinden kaçının. P280: Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. P303 + P361 + P353: DERİ (veya saç) İLE TEMAS HALİNDE İSE: Kirlenmiş tüm giysilerinizi hemen kaldırın/çıkarın. Cildinizi su ile durulayın. P304 + P340 + P310: SOLUNDUĞUNDA: Zarar gören kişiyi temiz havaya çıkartın ve kolay biçimde nefes alması için rahat bir pozisyonda tutun. Hemen ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru arayın. P305 + P351 + P338 + P310: GÖZ İLE TEMASI HALİNDE: Su ile birkaç dakika dikkatlice durulayın. Takılı ve yapması kolaysa, kontak lensleri çıkartın. Durulamaya devam edin. Hemen ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru arayın. P391: Döküntüleri toplayın. 593-84-0 Guanidinyum tiyosiyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutan-2,3-diol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) 15-30°C'de saklayın (P/N 06997503190)	Sodyum sitrat dihidrat, %0,1 metil-4 hidroksibenzoat	4,2 L	Yok

* Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

** Tehlikeli madde veya karışım.

Reaktif saklama ve kullanma koşulları

Reaktifler, Tablo 5, Tablo 6 ve Tablo 7 içinde belirtilen şekilde saklanmalı ve kullanılmalıdır.

Reaktifler **cobas® 5800** sistemi veya **cobas® 6800/8800** sistemlerine yüklü olmadığında, bunları Tablo 5 içinde belirtilen karşılık gelen sıcaklıkta saklayın.

Tablo 5 Reaktif saklama (reaktif sistemde olmadığında)

Reaktif	Saklama sıcaklığı
cobas® BKV	2–8°C
cobas® EBV/BKV Control Kit	2–8°C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8°C
cobas® omni Lysis Reagent	2–8°C
cobas® omni MGP Reagent	2–8°C
cobas® omni Specimen Diluent	2–8°C
cobas® omni Wash Reagent	15–30°C

cobas® 5800 sistemi veya **cobas® 6800/8800** sistemleri için reaktif kullanım gereklilikleri

cobas® 5800 sistemi veya **cobas® 6800/8800** sistemlerine yüklenen reaktifler, uygun sıcaklıklarda saklanır ve bu reaktiflerin son kullanma tarihi sistem tarafından izlenir ve sunulur. Sistem yalnızca Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8 içinde gösterilen reaktif kullanımı koşullarının tamamının karşılanması halinde reaktiflerin kullanılmasına izin verir. Sistem, son kullanma tarihi geçmiş olan reaktiflerin kullanımını otomatik olarak engeller. Teste özgü reaktifler için kalan açık kit stabilitesi ve kit kullanım sayısı bilgilerine sistem kullanıcı arayüzünden erişilebilir.

Tablo 6 **cobas® 5800** sistemi tarafından izlenen ve sunulan reaktif son kullanım koşulları

Reaktif	Açık kit stabilitesi	Kit kullanım sayısı	Cihaz üzeri stabilite
cobas® BKV	İlk kullanımdan itibaren 90 gün	40	Yüklemeden itibaren 36 gün
cobas® EBV/BKV Control Kit	tek kullanımlık flakon	8	Yüklemeden itibaren 36 gün
cobas® Buffer Negative Control Kit	tek kullanımlık flakon	16	Yüklemeden itibaren 36 gün

Tablo 7 **cobas® 6800/8800** sistemleri tarafından izlenen ve sunulan reaktif son kullanım koşulları

Reaktif	Açık kit stabilitesi	Kit kullanım sayısı	Cihaz üzerinde stabilite (cihaz üzeri buzdolabı dışında)
cobas® BKV	İlk kullanımdan itibaren 90 gün	40	Yüklemeden itibaren 40 saat
cobas® EBV/BKV Control Kit	tek kullanımlık flakon	8	Yüklemeden itibaren 8 saat
cobas® Buffer Negative Control Kit	tek kullanımlık flakon	16	Yüklemeden itibaren 10 saat

Tablo 8 **cobas® omni** reaktiflerinin açık kit stabilitesini gösterir. Her çalışma öncesinde sistem, açık kit stabilitesini doğrular ve yeterli dolum hacmi olduğundan emin olur. Bu nedenle bu reaktiflere atanan kit kullanım sayısı ve cihaz üzerinde stabilite yoktur.

Tablo 8 **cobas®** 5800/6800/8800 sistemleri tarafından izlenen ve sunulan **cobas® omni** reaktif son kullanım koşulları

Reaktif	Açık kit stabilitesi
cobas® omni Lysis Reagent	Yüklemeden itibaren 30 gün
cobas® omni MGP Reagent	İlk kullanımdan itibaren 30 gün
cobas® omni Specimen Diluent	Yüklemeden itibaren 30 gün
cobas® omni Wash Reagent	Yüklemeden itibaren 30 gün

cobas® 5800/6800/8800 sistemleri için gerekli ek materyaller

Tablo 9 **cobas®** 5800/6800/8800 sistemlerinde kullanıma yönelik materyaller

Materyal	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tablo 10 **cobas®** 5800 sistemi ile kullanıma yönelik tüketim malzemeleri*

Materyal
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
Uç CORE TIPS, Filtreli, 1 mL
Uç CORE TIPS, Filtreli, 300 µL
cobas® omni Liquid Waste Container
Katı Atık Torbası ve Gömmeli Katı Atık Torbası
16 pozisyonlu tüp S-taşıyıcı, tam
5 pozisyonlu Rak Taşıyıcı

* Parça Numaraları için lütfen **cobas®** 5800 sistemi Yardım Asistanına bakın.

Tablo 11 cobas® 6800/8800 sistemleri ile kullanıma yönelik tüketim malzemeleri*

Materyal
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Katı Atık Torbası ve Katı Atık Kabı veya Gömmeli Katı Atık Torbası ve Kit Çekmecesi
MPA RAKI 16 MM AÇIK YEŞİL 2001-2050**,**

* Parça Numaraları için lütfen cobas® 6800/8800 sistemleri Yardım Asistanına bakın.

** Numune rakları, pıhtı için kullanılacak raklar ve cihazlarda kabul edilen rak tepsileri için ayrıntılı sipariş listesi için yerel Roche temsilciniz ile iletişime geçin.

*** MPA 16 mm rak, cobas® PCR Media tüplerinde toplanan örneklerle kullanım için tercih edilen rak türüdür.

Tablo 12 cobas® BKV ile kullanılan idrar numunesi alma kitleri

Numune Alma Kiti	P/N
cobas® PCR Urine Sample Kit	05170486190
cobas® PCR Media Kit	06466281190
cobas® PCR Media Secondary Tube Kit*	07958048190
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit*	07958056190
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (isteğe bağlı)*	07958064190

* Ayrıntılar için yerel Roche temsilcinizle iletişime geçin

Not: cobas® PCR Urine Sample Kit, idrar numunelerini almak ve taşımak için kullanılır. Her cobas® PCR Urine Sample Kit, 100 cobas® PCR Urine Sample Packet içerir. Her pakette 1 tek kullanımlık pipet ve 4,3 mL cobas® PCR Media içeren 1 cobas® PCR Media tüpü vardır.

cobas® PCR Media, idrar numunelerini taşıma ve saklama için stabilize eden nükleik asit işlevi görür.

Numune alımında cobas® PCR Urine Sample Kit kullanılmadan doğrudan laboratuvara gönderilen idrar numuneleri için, idrarın numune alımından sonraki 24 saat içinde taşınması şartıyla, alternatif olarak 100 cobas® PCR Media tüpü içeren cobas® PCR Media kiti kullanılabilir.

Gerekli cihazlar ve yazılımlar

cobas® 5800/6800/8800 sistemleri için **cobas® 5800** yazılımı, **cobas® 6800/8800** sistemleri yazılımı ve **cobas® BKV** analiz paketi (ASAP) yüklenmelidir.

cobas® 5800 ve **cobas® 6800/8800** sistemleri yazılım 2.0 veya üzeri için sistemle birlikte x800 Data Manager yazılımı ve PC (veya sunucu) sağlanacaktır.

cobas® 6800/8800 sistemleri yazılım sürümü 1.4 için sistemle birlikte Instrument Gateway (IG) sunucusu sağlanacaktır.

Tablo 13 Cihazlar

Ekipmanlar	P/N
cobas® 5800 Sistemi	08707464001
cobas® 6800 Sistemi	05524245001 ve 09575154001
cobas® 8800 Sistemi	05412722001 ve 09575146001
cobas® 6800/8800 Sistemleri için Numune Besleme Modülü	06301037001 ve 09936882001

Ek bilgi için **cobas® 5800** sistemi veya **cobas® 6800/8800** sistemleri Yardım Asistanına bakın

Not: Primer ve sekonder numune tüpleri, numune rakları, pıhtılaşmış uçlar için kullanılacak raklar ve cihazlarda kabul edilen rak tepsilerinin ayrıntılı sipariş listesi için yerel Roche temsilciniz ile iletişime geçin.

cobas® BKV, **cobas® PCR Media** içinde alınmış idrar numunesi tipleri için kullanılan primer tüpü kabul eder.

Önlemler ve taşıma gereklilikleri

Uyarılar ve önlemler

Herhangi bir test prosedüründe olduğu gibi, bu testin iyi performans sağlaması için iyi laboratuvar uygulamaları esastır. Bu testin hassasiyetinin yüksek olması nedeniyle, reaktifleri ve amplifikasyon karışımlarını kontaminasyondan korumaya dikkat edilmelidir.

- Sadece *in vitro* tanı amaçlı kullanım içindir.
- **cobas® BKV**, kanda veya kan ürünlerinde BKV varlığı için bir tarama testi olarak kullanılmak üzere değerlendirilmemiştir.
- Tüm hasta numuneleri, Mikrobiyoloji ve Biyomedikal Laboratuvarlarında Biyogüvenlik (*Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*) ve CLSI Dokümanı M29-A4'te tanımlanan iyi laboratuvar uygulamaları kullanılarak bulaşıcı madde gibi değerlendirilmelidir.^{15, 16} Yalnızca bulaşıcı materyaller ve **cobas® BKV** ve **cobas® 5800/6800/8800** sistemleri kullanımı konusunda uzman olan personeller bu prosedürü gerçekleştirmelidir.
- Tüm insan kaynaklı materyaller, bulaşıcı olma potansiyeli açısından değerlendirilmeli ve evrensel önlemler uygulanarak kullanılmalıdır. Dökülme meydana gelirse yeni hazırlanmış distile veya deiyonize suda %0,5 sodyum veya potasyum hipoklorit çözeltisi ile derhal dezenfekte edin veya uygun tesis prosedürlerini izleyin.
- **cobas® EBV/BKV Control Kit**, insan kanından elde edilmiş plazma içerir. Kaynak materyal PCR yöntemleriyle test edilmiş ve BKV DNA izinin kabul edilebilir seviyelerde düşük olduğunu göstermiştir. Hiçbir bilinen test yöntemi, insan kanından elde edilen ürünlerin enfeksiyöz ajanlar bulaştırmayacağına dair tam bir güvence veremez.
- **Primer tüplerde saklanan tam kan veya idrar numunelerini dondurmayın.**
- Optimum test performansı için yalnızca temin edilen veya gerekli olduğu belirtilen sarf malzemelerini kullanın.
- Güvenlik Bilgi Formları (SDS) talep halinde bölge Roche temsilcinizden temin edilebilir.
- Testin doğru şekilde gerçekleştirildiğinden emin olmak için temin edilen kılavuzları ve prosedürleri yakından takip edin. Prosedürlerden ve kılavuzlardan herhangi bir sapma, optimum test performansını etkileyebilir.
- Numunelerin kullanılması ve işlenmesi sırasında numune bulaşması yeterli şekilde kontrol altına alınmazsa yanlış pozitif sonuçlar meydana gelebilir.
- **cobas® PCR Media** (primer numune tüpündeki) guanidin hidroklorür içerir. **Guanidin hidroklorür ve sodyum veya potasyum hipoklorit ya da asitler veya bazlar gibi yüksek oranda reaktif diğer ajanlar arasında doğrudan teması izin vermeyin. Bu karışımlar zehirli gaz salabilir.**
- Guanidin hidroklorür içeren sıvı dökülürse, uygun bir laboratuvar deterjanı ve su ile temizleyin. Dökülen sıvı potansiyel olarak bulaşıcı ajanlar içeriyorsa, **İLK ÖNCE** etkilenen alanı laboratuvar deterjanı ve suyla ve ardından %0,5 sodyum veya potasyum hipoklorit ile temizleyin.
- Bu testi kullanırken meydana gelebilecek tüm ciddi olayları yerel yetkili makama ve üreticiye bildirin.

Reaktif kullanımı

- Numunelerin veya kontrollerin bulaşmasını önlemek için tüm reaktifleri, kontrolleri ve numuneleri iyi laboratuvar uygulamalarına uygun şekilde kullanın.
- Kullanımdan önce, her bir reaktif kasetini, dilüenti, lizis reaktifini ve yıkama reaktifini görsel olarak inceleyerek sızıntı belirtisi olmadığından emin olun. Herhangi bir sızıntı kanıtı varsa bu materyali test için kullanmayın.
- **cobas® omni** Lysis Reagent, potansiyel olarak tehlikeli bir kimyasal olan guanidin tiyosiyanat içerir. Reaktiflerin cildinize, gözlerinize veya mukoza membranlarına temas etmesinden kaçınin. Temas etmeniz durumunda, vakit kaybetmeden bol miktarda suyla yıkayın; aksi halde yanıklar meydana gelebilir.
- **cobas®** BKV test kitleri, **cobas® omni** MGP Reagent ve **cobas® omni** Specimen Diluent, koruyucu olarak sodyum azit içerir. Reaktiflerin cildinize, gözlerinize veya mukoza membranlarına temas etmesinden kaçınin. Temas etmeniz durumunda, vakit kaybetmeden bol miktarda suyla yıkayın; aksi halde yanıklar meydana gelebilir. Bu reaktiflerin dökülmesi halinde, silerek kurulamadan önce suyla seyreltin.
- Guanidin tiyosiyanat içeren **cobas® omni** Lysis Reagent'ın sodyum veya potasyum hipoklorit çözeltisine temas etmesine izin vermeyin. Bu karışım, oldukça toksik bir gaz açığa çıkarabilir.
- Numunelere ve reaktiflere temas eden tüm materyalleri ülke, eyalet gerekliliklerine ve yerel gerekliliklere uygun şekilde atın.

İyi laboratuvar uygulamaları

- Ağzınızla pipetleme yapmayın.
- Belirlenen çalışma ortamlarında yiyecek veya içecek tüketmeyin veya sigara içmeyin.
- Numuneleri ve reaktifleri kullanırken laboratuvar eldiveni, laboratuvar önlüğü ve göz koruması kullanın. Kontaminasyonu önlemek için, numuneler ve **cobas®** BKV kitleri, EBV/BKV Low Positive Control (EBV/BKV L(+))C), EBV/BKV High Positive Control (EBV/BKV H(+))C), **cobas®** Buffer Negative Control Kitleri ve **cobas® omni** reaktifleri kullanmadan önce ve sonra eldivenler değiştirilmelidir. Numunelerle ve kontrollerle işlem yaparken kontamine edici eldiven kullanmaktan kaçınin.
- Numuneleri ve kit reaktiflerini kullandıktan ve eldivenleri çıkardıktan sonra ellerinizi iyice yıkayın.
- Distile veya deiyonize suya %0,5 oranında sodyum veya potasyum hipoklorit ekleyerek taze hazırlayacağınız çözeltiyle laboratuvardaki tüm çalışma yüzeylerini iyice temizleyin ve dezenfekte edin. Bunun ardından %70 etanol içeren çözeltiyle yüzeyi silin.
- **cobas®** 5800 veya **cobas®** 6800/8800 cihazında dökülme meydana gelirse cihaz yüzeyini düzgün şekilde temizleyip dekontamine etmek için **cobas®** 5800 sistemi veya **cobas®** 6800/8800 sistemleri Yardım Asistanında verilen talimatları izleyin.

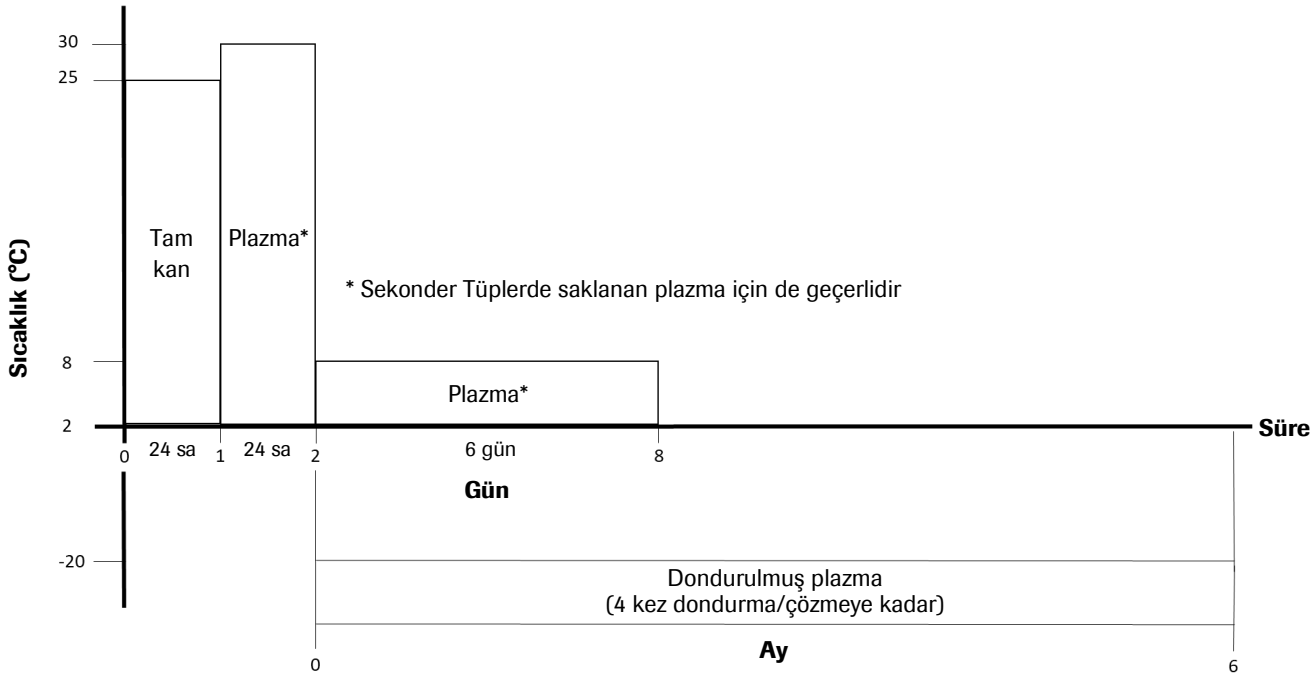
Numune alma, taşıma ve saklama

Not: Tüm numuneleri ve kontrolleri bulaşıcı madde yayma potansiyeli olduğunu varsayarak kullanın.

EDTA içeren plazma numuneleri

- Tüm numuneleri belirtilen sıcaklıklarda saklayın. Numune stabilitesi, yüksek sıcaklıklardan etkilenir.
- Sekonder tüplerde dondurulmuş numuneler kullanılıyorsa, numuneler tamamen çözündürülünceye kadar oda sıcaklığında (15–30°C) bırakın ve ardından kısa süreyle karıştırın (ör. 3–5 saniye vorteksleyin) ve tüpün alt kısmındaki numune hacminin tamamını almak için santrifüjleyin.
- Tam kan BD Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tubes for Molecular Diagnostic Test Methods içerisine veya antikoagülan olarak EDTA kullanılarak steril tüplere alınmalıdır. Numune toplama tüpü üreticisinin talimatlarını izleyin. Bkz. Şekil 1.
- BD Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tubes for Molecular Diagnostic Test Methods veya antikoagülan olarak EDTA içeren steril tüplere alınan tam kan, plazma hazırlamadan önce 2–25°C sıcaklıkta 24 saate kadar saklanabilir ve/veya taşınabilir. Santrifüj işlemi üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirilmelidir.
- Ayrırma işleminden sonra, plazma numuneleri primer veya sekonder tüplerde 2–30°C'de 24 saat boyunca saklanabilir ve ardından:
 - Primer veya sekonder tüplerde 2–8°C'de 6 güne kadar saklanabilir.
 - Sekonder tüplerde ≤ -20°C'de 6 aya kadar saklanabilir.
- Plazma numuneleri, ≤ -20°C'de dondurulduğunda dört kez dondurma/çözmeye kadar stabildir.
- Numuneler sevk edilecekse numunelerin ve etiyolojik ajanların taşınmasına ilişkin geçerli ülke düzenlemelerine ve/veya ulusal düzenlemelere uygun şekilde ambalajlanıp etiketlenmelidir.

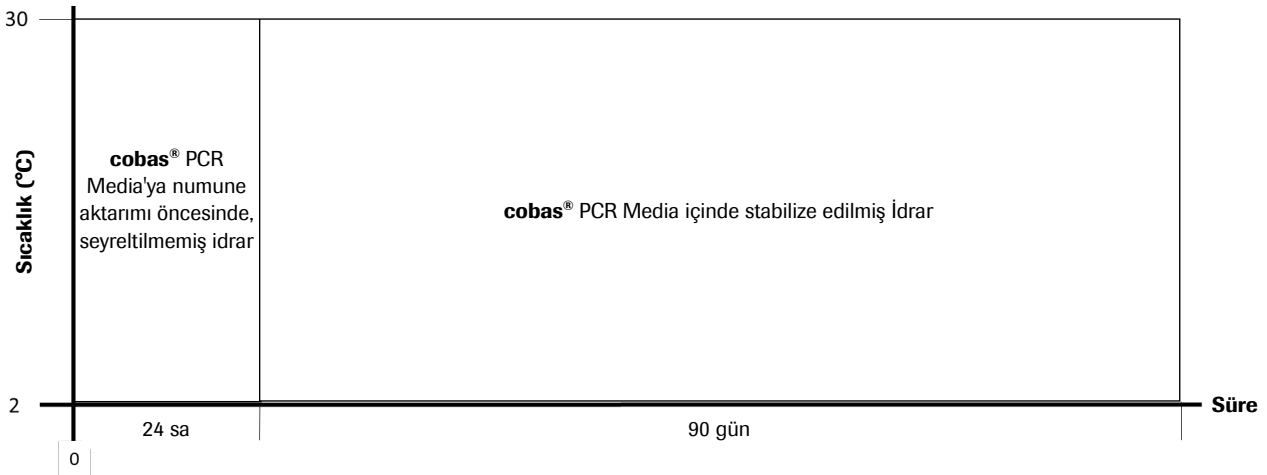
Şekil 1 EDTA içeren plazma için numune saklama koşulları



İdrar numuneleri

- **cobas®** BKV için idrar numuneleri almak ve stabilize etmek üzere yalnızca **cobas®** PCR Urine Sample Kit kullanın. **cobas®** BKV, diğer idrar alma cihazları veya ortam tipleriyle kullanım için valide edilmemiştir. **cobas®** BKV testinin diğer idrar alma cihazları veya ortam tipleri ile kullanılması, yanlış negatif, yanlış pozitif ve/veya geçersiz sonuçlara neden olabilir.
- İdrar numuneleri, derhal **cobas®** PCR Media tüpüne (stabil hale getirilmiş) aktarılmalıdır. Numuneler derhal aktarılamazsa, 2°C ila 30°C'de 24 saate kadar saklanabilirler.
İdrar numuneleri **cobas®** PCR Media içinde stabilize edildikten sonra, numuneler 2–30°C'de 90 güne kadar saklanabilir.
Bkz. Şekil 2.
- Test edilmemiş idrar numunelerinde, sıvı seviyesinin üst kısmı **cobas®** PCR Media tüp etiket penceresi üzerindeki iki siyah çizginin arasından görünmelidir. Sıvı seviyesi bu çizgiler üzerinde veya altında ise, numune doğru şekilde alınmamıştır ve test için kullanılamaz.
- **cobas®** PCR Urine Sample tüpünde seyreltmek için yeterli idrar hacmi (4,3 mL) yoksa, **cobas®** PCR Media kullanılarak idrar manuel olarak seyreltilebilir. **cobas®** BKV ile test yapılmadan önce, en az 0,5 mL seyreltilmemiş idrar **cobas®** PCR Media içinde manuel olarak seyreltilmelidir (1:1 oranında).
- İşlenmiş numunelerin çapraz kontaminasyonunu önlemek için, testten sonra numuneleri kapatmak amacıyla **cobas®** PCR Media tüpleri için farklı renkte ek kapaklar (nötr renk; **Diğer gerekli materyaller** bölümüne bakın) kullanılmalıdır.
- İlave test gerekirse, **cobas®** PCR Media tüpünde en az 1,2 mL numune kaldığından emin olun.
- Numuneler sevk edilecekse numunelerin ve etiyolojik ajanların taşınmasına ilişkin geçerli ülke düzenlemelerine ve/veya ulusal düzenlemelere uygun şekilde ambalajlanıp etiketlenmelidir.

Şekil 2 İdrar için numune saklama koşulları



Kullanım talimatları

Prosedürle ilgili notlar

- **cobas®** BKV reaktiflerini, **cobas®** EBV/BKV Control Kit'i, **cobas®** Buffer Negative Control Kit'i veya **cobas® omni** reaktiflerini son kullanma tarihlerinden sonra kullanmayın.
- Sarf malzemelerini tekrar kullanmayın. Bunlar yalnızca tek kullanımlıktır.
- **cobas®** BKV testini çalıştırmak için gereken minimum numune hacmi, EDTA içeren plazma için 350 µL (numune iş akışı için 200 µL) ve stabilize edilmiş idrar numuneleri için 550 µL'dir (numune iş akışı için 400 µL).
- **cobas®** 5800 sisteminde işlenmeleri için numunelerin kapağı açılmalı ve numuneler doğrudan raklara yüklenmelidir.
- Tek bir çalışmada numune kombinasyonu (plazma, stabilize edilmiş idrar) kullanılabilir.

cobas® 5800/6800/8800 sistemleri üzerinde cobas® BKV testini çalıştırma

- Cihazların çalışması, detaylı olarak **cobas®** 5800 sistemi veya **cobas®** 6800/8800 sistemleri Yardım Asistanında açıklanmıştır.
- Doğru cihaz bakımı için **cobas®** 5800 sistemi veya **cobas®** 6800/8800 sistemleri Yardım Asistanına bakın.
- EDTA içeren plazma ve stabilize edilmiş idrar numuneleri, Şekil 3 adım 2'de ve Şekil 4 adım 1'de açıklandığı şekilde **cobas®** BKV'nin kullanıcı arayüzünde (UI) numune tipi seçimi kullanılarak işlenmelidir.
- Numune tüpleri üzerindeki numune barkod etiketlerinin, RD5 veya MPA numune raklarının yan kısımlarındaki açıklıklardan görüldüğünden emin olun. Doğru barkod spesifikasyonları ve numune tüplerinin yüklenmesine ilişkin ek bilgiler için **cobas®** 5800 sistemi veya **cobas®** 6800/8800 sistemleri Yardım Asistanına bakın.

Şekil 3 cobas® 5800 sistemi üzerinde cobas® BKV test prosedürü

1	Sistemde oturum açın Sistemi hazırlamak için “Start” (Başlat) düğmesine basın
2	Numuneleri sisteme yükleme: • Numune raklarını sisteme yükleyin • Sistem otomatik olarak hazırlar • Test istemi gönderin ◦ EDTA içeren plazma numunelerini tanımlamak için “Plasma” (Plazma) ögesini seçin ◦ cobas® PCR Media içinde alınan idrar numunelerini tanımlamak için “Urine” (İdrar) ögesini seçin ▪ Tüpün kapağını çıkarın ▪ Tüpü doğrudan raka transfer edin
3	Sistem tarafından komut verilen şekilde reaktifleri ve sarf malzemelerini tekrar doldurun: • Teste özel reaktif kasetlerini yükleyin • Kontrol mini raklarını yükleyin • İşleme uçlarını yükleyin • Elüsyon uçlarını yükleyin • İşleme plakalarını yükleyin • Sıvı atık plakalarını yükleyin • Amplifikasyon plakalarını yükleyin • MGP kasetini yükleyin • Numune dilüentini doldurun • Lizis reaktifini doldurun • Yıkama reaktifini doldurun
4	Kullanıcı arayüzünden “Start processing” (İşlemi başlat) düğmesini seçerek çalışmayı başlatın; sonraki tüm çalışmalar, manuel olarak ertelenmediği sürece otomatik olarak çalıştırılacaktır
5	Sonuçları inceleyip dışa aktarın
6	Tekrar kullanım için gerekliyse minimum hacmi yeterli olan tüm numune tüplerini çıkarıp kapaklarını kapatın Cihazı temizleyin: • Boş kontrol mini raklarını çıkarın • Teste özel boş reaktif kasetlerini çıkarın • Amplifikasyon plakası çekmecesini boşaltın • Sıvı atığı boşaltın • Katı atığı boşaltın

Şekil 4 cobas® 6800/8800 sistemlerinde cobas® BKV test prosedürü

1	Sistemde oturum açın Sistemi hazırlamak için “Start” (Başlat) düğmesine basın Test isteği gönderin: • EDTA içeren plazma numunelerini tanımlamak için “Plasma” (Plazma) ögesini seçin • cobas® PCR Media içinde alınan idrar numunelerini tanımlamak için “Urine” (İdrar) ögesini seçin
2	Sistem tarafından komut verilen şekilde reaktifleri ve sarf malzemelerini tekrar doldurun: • Teste özel reaktif kasetini yükleyin • Kontrol kasetlerini yükleyin • Pipet uçlarını yükleyin • İşleme plakalarını yükleyin • MGP reaktifini yükleyin • Amplifikasyon plakalarını yükleyin • Numune dilüentini doldurun • Lizis reaktifini doldurun • Yıkama reaktifini doldurun
3	Numuneleri sisteme yükleme: • cobas® PCR Media içinde alınmış primer idrar numuneleri için ◦ Tüpün kapağını çıkarın ◦ Tüpü doğrudan raka transfer edin • Numune rack'i ve pıhtı uç raklarını numune hazırlama modülüne yükleyin • Numunelerin aktarma modülüne kabul edildiğini onaylayın
4	Kullanıcı arayüzünden “Start manually” (Manuel olarak başlat) düğmesine basarak çalışmayı başlatın veya 120 dakika sonra ya da batch dolu olduğunda otomatik olarak başlatın
5	Sonuçları inceleyip dışa aktarın
6	Tekrar kullanım için gerekliyse minimum hacmi yeterli olan tüm numune tüplerini çıkarıp kapaklarını kapatın Cihazı temizleyin: • Boş kontrol kasetlerini çıkarın • Amplifikasyon plakası çekmecesini boşaltın • Sıvı atığı boşaltın • Katı atığı boşaltın

Sonuçlar

cobas® 5800/6800/8800 sistemleri, numuneler ve kontroller için BKV DNA konsantrasyonunu otomatik olarak belirler. BKV DNA konsantrasyonu, mililitre başına Uluslararası Birim (IU/mL) olarak ifade edilir.

Yazılım sürümü 2.0 veya üzeri olan **cobas® 5800** sistemi ve **cobas® 6800/8800** sistemleri ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği

- En az 72 saatte bir ve her yeni kit lotunda bir **cobas®** Buffer Negative Control [(-) Ctrl] ve iki **cobas®** EBV/BKV Pozitif Kontrol, bir düşük pozitif kontrol [EBV/BKV L (+) C] ve bir yüksek pozitif kontrol [EBV/BKV H (+) C] işlenir. Pozitif ve/veya negatif kontroller, laboratuvar prosedürlerine ve/veya yerel düzenlemelere göre daha sık olacak şekilde planlanabilir.
- Kontrollerin sonuçları, “Controls” uygulamasında gösterilir.
- Yazılımda ve/veya raporda, ilgili test sonuçlarının geçerliliğinden emin olmak için uyarı işaretlerini kontrol edin (“Uyarı işareti kodlarının listesi” için x800 Data Manager Yardım Asistanına bakın).
- Kontrollerin ilgili hedefi geçerli olarak rapor edilirse kontroller, “Control result” (Kontrol sonucu) sütununda “Valid” (Geçerli) olarak işaretlenir. Kontrollerin ilgili hedefi geçersiz olarak rapor edilirse kontroller, “Control result” sütununda “Invalid” (Geçersiz) olarak işaretlenir.
- “Invalid” işaretli kontroller, “Flags” (Uyarı İşaretleri) sütununda bir uyarı işareti gösterir. Uyarı işareti bilgileri dahil olmak üzere kontrolün neden geçersiz olarak rapor edildiğine dair daha fazla bilgi, ayrıntılı görünüm içinde gösterilir.
- Kontrollerden biri geçersiz olursa, tüm kontrollerin ve tüm ilişkili numunelerin test işleminin tekrarlanması gerekir.

Sonuçların validasyonu, kontrol sonuçlarına göre cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.

NOT: Yazılım sürümü 2.0 veya üzeri olan **cobas® 5800** sistemi ve **cobas® 6800/8800** sistemleri, her çalışmada kontrol seti (pozitif ve negatif) çalıştırılacak şekilde belirlenmiş standart ayarla temin edilir ancak laboratuvar prosedürlerinize ve/veya yerel düzenlemelere göre her 72 saatten daha az sıklıkta bir kontrol planına yapılandırılabilir. Daha fazla bilgi için Roche servis mühendisiniz ve/veya Roche müşteri teknik destek birimi ile iletişime geçin.

Yazılım sürümü 1.4 olan **cobas® 6800/8800** sistemleri ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği

- Her batch ile bir **cobas®** Buffer Negative Control [(-) Ctrl] ve iki **cobas®** EBV/BKV Pozitif Kontrol, bir düşük pozitif kontrol [EBV/BKV L (+) C] ve bir yüksek pozitif kontrol [EBV/BKV H (+) C] işlenir.
- Yazılımda ve/veya raporda, batch geçerliliğinden emin olmak için uyarı işareti ve bunlarla ilişkili sonuçlar olup olmadığını kontrol edin.
- Tüm uyarı işaretleri, **cobas® 6800/8800** sistemleri Yardım Asistanında açıklanmıştır.
- Hiçbir kontrol için uyarı işareti görünmüyorsa batch geçerlidir. Batch geçersizse tüm batch'te testin tekrarlanması gerekir.

Sonuçların validasyonu, kontrol sonuçlarına göre cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.

Yazılım sürümü 1.4 olan cobas® 6800/8800 sistemlerindeki kontrol uyarı işaretleri

Geçerli bir batch için cobas® 5800 ve cobas® 6800/8800 sistemleri yazılımlarında ve/veya raporlarında her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- Geçerli bir batch hem geçerli hem de geçersiz numune sonuçları içerebilir

Tablo 14 Negatif ve pozitif kontroller için kontrol uyarı işaretleri

Negatif kontrol	Uyarı işareti	Sonuç	Yorum
(-) Ctrl	Q02 (Kontrol serisi hatalı)	Invalid	Geçersiz bir sonuç veya negatif kontrol için hesaplanan titre sonucu negatif değil.
Pozitif kontrol	Uyarı işareti	Sonuç	Yorum
EBV/BKV L (+) C	Q02 (Kontrol serisi hatalı)	Invalid	Geçersiz bir sonuç veya düşük pozitif kontrol için hesaplanan titre sonucu belirlenen aralık içinde değil.
EBV/BKV H (+) C	Q02 (Kontrol serisi hatalı)	Invalid	Geçersiz bir sonuç veya yüksek pozitif kontrol için hesaplanan titre sonucu belirlenen aralık içinde değil.

cobas® 5800/6800/8800 sistemlerindeki sonuçların yorumlanması

Geçerli bir batch için cobas® 5800 ve cobas® 6800/8800 sistemleri yazılımlarında ve/veya raporlarında her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- Geçerli bir batch hem geçerli hem de geçersiz numune sonuçları içerebilir.

Tablo 15 Aynı hedef sonuç yorumu için hedef sonuçları

Sonuçlar	Yorum
Target Not Detected	BKV DNA saptanmadı. Sonuçları "BKV saptanmadı" olarak raporlayın.
< Titer Min ^a	Hesaplanan titre, testin Alt Ölçme Sınırının (LLoQ) altında. Sonuçları "BKV saptandı, (Titre Min) altında" olarak raporlayın. EDTA içeren plazma Titre Min = 21,5 IU/mL İdrar Titre Min = 200 IU/mL
Titre	Hesaplanan titre, testin Doğrusal Aralığı içinde – Titre Min'den büyük veya eşit ve Titre Maks'tan küçük veya eşit. Sonuçları "(Titre) BKV saptandı" olarak raporlayın.
> Titer Max ^b	Hesaplanan titre, testin Üst Ölçme Sınırının (ULoQ) üzerinde. Sonuçları "BKV saptandı, (Titre Maks) üzerinde" olarak raporlayın. EDTA içeren plazma ve idrar Titre Maks = 1,0E+08 IU/mL

^a Numune sonuçları "< Titre Min" (Saptanan Hedef < LLoQ), diğer klinik verilerin bağlamında yorumlanmalıdır ve tedavi kararları için tek dayanak olmamalıdır.

^b Numune sonucu "> Titer Max", üst ölçüm sınırının (ULoQ) üzerindeki titrelerle saptanan BKV pozitif numuneleri anlamına gelir. EDTA içeren plazma numuneleri için kantitatif bir sonuç isteniyorsa, orijinal numune BKV negatif EDTA içeren insan plazması ile seyreltilmelidir ve test tekrarlanmalıdır. Raporlanan test sonucunu dilüsyon faktörü ile çarpın.

Yazılım sürümü 2.0 veya üzeri olan cobas® 5800 sistemi ve cobas® 6800/8800 sistemleri ile alınan sonuçların yorumlanması

Numunelerin sonuçları, yazılımın “Results” uygulamasında gösterilir.

Geçerli bir kontrol batch için yazılımda ve/veya raporda her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- İlgili Kontrol Hedefi Sonuçları geçerli olarak bildirildiyse, geçerli bir kontrol serisi ile ilişkili olan numuneler “Control result” (Kontrol sonucu) sütununda “Valid” (Geçerli) şeklinde gösterilir. İlgili Kontrol Hedefi Sonuçları geçersiz olarak bildirildiyse, başarısız bir kontrol serisi ile ilişkili olan numuneler “Control result” sütununda “Invalid” (Geçersiz) şeklinde gösterilir.
- Bir numune sonucunun ilişkili kontrolleri geçersizse, numune sonucuna aşağıdaki gibi belirli bir uyarı işareti eklenir:
 - Q05D: Geçersiz pozitif kontrol nedeniyle sonuç validasyonu başarısız
 - Q06D: Geçersiz negatif kontrol nedeniyle sonuç validasyonu başarısız
- Ayrı numune hedef sonucu için “Results” (Sonuçlar) sütununda yer alan değerler, yukarıda Tablo 15 içinde gösterilen şekilde yorumlanmalıdır.
- Bir veya daha fazla numune hedefi “Invalid” (Geçersiz) olarak işaretlendiyse yazılım, “Flags” (Uyarı İşaretleri) sütununda bir uyarı işareti görüntüler. Uyarı işareti bilgileri dahil olmak üzere numune hedefinin/hedeflerinin neden geçersiz olarak rapor edildiğine dair daha fazla bilgi, ayrıntılı görünüm içinde gösterilmiştir.

Yazılım sürümü 1.4 olan cobas® 6800/8800 sistemlerindeki sonuçların yorumlanması

Geçerli bir batch için yazılımda ve/veya raporda her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- İstenen tüm hedef sonuçları geçerli sonuçlar bildirdiyse, numuneler “Valid” (Geçerli) sütununda “Yes” (Evet) olarak işaretlenir. “Valid” sütununda “No” (Hayır) olarak işaretlenmiş numuneler, ek yorumlama ve eylem gerektirebilir.
- Ayrı numune hedef sonucunun değerleri, yukarıda Tablo 15 içinde gösterilen şekilde yorumlanmalıdır.

Prosedür ile ilgili sınırlamalar

- **cobas®** BKV testi yalnızca **cobas®** 5800/6800/8800 sistemlerinde **cobas®** EBV/BKV Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit, **cobas®** **omni** MGP Reagent, **cobas®** **omni** Lysis Reagent, **cobas®** **omni** Specimen Diluent ve **cobas®** **omni** Wash Reagent ile birlikte kullanım için değerlendirilmiştir.
- Güvenilir sonuçlar, doğru numune alma, saklama ve kullanım prosedürlerine dayalıdır.
- Bu test, yalnızca stabilize edilmiş idrar ve EDTA içeren plazma ile kullanım için doğrulanmıştır. Başka numune tiplerinin **cobas®** BKV ile test edilmesi hatalı sonuçlara neden olabilir. Plazma ve stabilize edilmiş idrar DNA seviyesi ölçümleri birbirleriyle veya diğer numune tipleriyle doğrudan karşılaştırılmaz.
- BKV DNA kantitasyonu, numune alma yöntemlerinden, hasta faktörlerinden (yaş, semptomların varlığı) ve/veya enfeksiyon evresinden etkilenebilir.
- BKV DNA'nın seyreltilmemiş idrarda bozunması miktar tayinini etkileyebilir.¹⁷ Numune stabilitesinin sağlanması için idrarın **cobas®** PCR Media içine aktarılması gerekmektedir.
- Farklı numune alma zamanlarında (seyreltilmemiş idrar) veya aynı numunenin farklı alikotlarında (seyreltilmemiş idrar ve **cobas®** PCR Media içinde stabilize edilmiş idrar) yapılan numune stabilitesi deneylerinde BKV DNA'nın idrara özgü kantitatif değişkenliği gözlemlenmiştir.
- Bu kısıtlamalar nedeniyle, idrar BKV DNA sonuçları, klinik ve diğer laboratuvar bulguları bağlamında dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır ve tedavi kararları için tek dayanak olmamalıdır.
- İdrarda yüksek seviyelerde BKV DNA mevcut olabilir ve taşınma kontaminasyonu riski söz konusudur.¹⁸
- Diğer moleküler testlerde olduğu gibi, **cobas®** BKV için hedef bölgeler içinde yer alan mutasyonlar, primer ve/veya prob bağlanmasını etkileyerek virüs kantitasyonunun düşük çıkmasına veya virüs varlığının saptanamamasına neden olabilir.
- Teknolojiler arasındaki içsel farklılıklardan ötürü, bir teknolojiye başka birine geçmeden önce kullanıcıların, teknoloji farklılıklarını değerlendirmek için kendi laboratuvarlarında yöntem korelasyon çalışmaları yapmaları önerilir. Kullanıcılar, kendi belirli politikalarını/prosedürlerini uygulamalıdır.
- **cobas®** BKV'nin kanda veya kan ürünlerinde BKV varlığı için bir tarama testi olarak kullanılması amaçlanmamıştır.

Klinik olmayan performans değerlendirmesi

Sistem eşdeğerliği

cobas® 5800, cobas® 6800 ve cobas® 8800 sistemlerinin sistem eş değerliği, performans çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Bu Kullanım Talimatlarında sunulan veriler, tüm sistemler için eş değer performansı destekler.

EDTA içeren plazma numunesi tipi için önemli performans zellikleri

Saptama Limiti (LoD) DSÖ Uluslararası Standardı

1. DSÖ Uluslararası Standardı için cobas® BKV'nin saptama limiti, NIBSC'den alınmış 1. DSÖ BKV Uluslararası Standardının (NIBSC 14/212) BKV negatif EDTA içeren insan plazması içindeki seri dilüsyonları analiz edilerek belirlenmiştir. Altı konsantrasyon seviyesi artı bir boş numuneden oluşan paneller,  cobas® BKV reaktifi lotunda birden fazla çalışma, gün, operatör ve cihaz ile test edilmiştir.

EDTA içeren plazma sonuçları Tablo 16 ile Tablo 18 arasında gösterilmiştir. Çalışma, hassasiyeti en düşük olan lotta, EDTA içeren plazmada %95 eşleşme oranının beklendiği PROBIT konsantrasyonunun 21,5 IU/mL, %95 güven aralığının 16,3 ila 32,4 IU/mL olduğunu ortaya koymuştur. EDTA içeren plazmada eşleşme oranı $\geq$ %95 olan en düşük konsantrasyon 19,0 IU/mL'dir.

Tablo 16 EDTA içeren plazmada saptama limiti, Lot 1

Girdi titre konsantrasyonu (BKV DNA IU/mL)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı %
80,0	63	63	100,0
38,0	63	63	100,0
19,0	63	60	95,2
9,5	63	46	73,0
4,75	63	36	57,1
2,38	63	23	36,5
0	62	0	0,0
%95 eşleşme oranında PROBIT ile LoD	21,5 IU/mL %95 güven aralığı: 16,3–32,4 IU/mL		

Tablo 17 EDTA içeren plazmada saptama limiti, Lot 2

Girdi titre konsantrasyonu (BKV DNA IU/mL)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı %
80,0	62	62	100,0
38,0	63	63	100,0
19,0	63	61	96,8
9,5	63	48	76,2
4,75	63	34	54,0
2,38	62	23	37,1
0	62	0	0,0
%95 eşleşme oranında PROBIT ile LoD	19,7 IU/mL %95 güven aralığı: 15,0–29,2 IU/mL		

Tablo 18 EDTA içeren plazmada saptama limiti, Lot 3

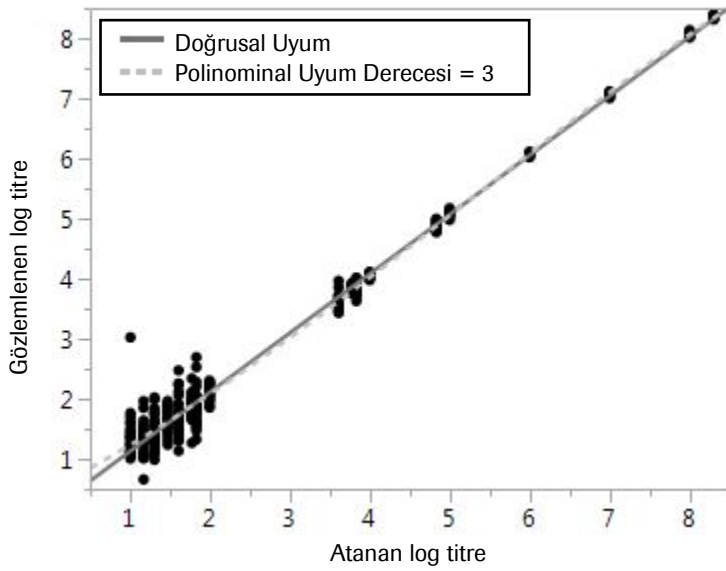
Girdi titre konsantrasyonu (BKV DNA IU/mL)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı %
80,0	63	63	100,0
38,0	63	63	100,0
19,0	63	60	95,2
9,5	63	50	79,4
4,75	63	35	55,6
2,38	63	22	35,0
0	63	0	0,0
%95 eşleşme oranında PROBIT ile LoD	19,3 IU/mL %95 güven aralığı: 14,8–28,5 IU/mL		

Doğrusal aralık

cobas® BKV'nin doğrusallığı, testin doğrusal aralığını kapsayan baskın BKV alt grubu Ib DNA'sına sahip 18 panel üyesini içeren bir dilüsyon serisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Doğrusal aralığın tamamını kapsayan 11 panel üyesi hazırlamak için yüksek titreli lambda DNA stoku kullanılmıştır. Doğrusal aralığın orta ve düşük seviyelerini kapsayan yedi panel üyesi hazırlamak için klinik bir numune kullanılmıştır.

Panel üyelerinin her biri, **cobas®** BKV reaktiflerinin üç lotu genelindeki 36 kopyada test edilmiştir ve çalışmanın sonucu Şekil 5 içinde sunulmaktadır.

cobas® BKV'nin 1,01E+01'den 1,97E+08 IU/mL'ye kadar doğrusal olduğu ortaya koyulmuştur ve EDTA içeren insan plazmasında daha uyumlu, $\pm 0,1 \log_{10}$ 'a eşit veya daha düşük bir doğrusal olmayan regresyondan mutlak sapma gösterilmiştir (bkz. Şekil 5). Doğrusal aralık boyunca, testin doğruluğu $\pm 0,2 \log_{10}$ içindedir.

Şekil 5 EDTA içeren plazmada doğrusal aralığın tayini

Kesinlik – laboratuvar içi

cobas® BKV kesinliği, BKV negatif EDTA içeren plazma içindeki yüksek titreli BKV DNA'sının (alt grup Ib) seri dilüsyonları analiz edilerek belirlenmiştir. Beş dilüsyon seviyesi, 12 gün boyunca dört cihaz ve iki operatör kullanılarak üç lot **cobas®** BKV reaktifinde her seviye için 72 kopya halinde test edilmiştir. Her numune, tam otomatik **cobas®** 6800/8800 Sistemlerinde **cobas®** BKV prosedürünün tamamı boyunca gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla, burada raporlanan kesinlik, test prosedürünün tüm yönlerini temsil eder. Sonuçlar, Tablo 19 içinde gösterilmiştir.

cobas® BKV, 9,83E+01 IU/mL ila 9,83E+05 IU/mL konsantrasyon aralığında test edilen üç reaktif lotu için yüksek kesinlik göstermiştir.

Tablo 19 **cobas®** BKV'nin laboratuvar içi kesinliği*

Nominal konsantrasyon [IU/mL]	Belirlenen konsantrasyon [IU/mL]	EDTA içeren plazma			
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Tüm lotlar
		SD	SD	SD	Havuzlanmış SD
1,00E+06	9,83E+05	0,02	0,02	0,04	0,03
1,00E+05	9,83E+04	0,03	0,04	0,04	0,04
1,00E+04	9,83E+03	0,04	0,05	0,03	0,04
6,00E+03	5,90E+03	0,03	0,05	0,03	0,04
1,00E+02	9,83E+01	0,09	0,11	0,11	0,11

* Titre verilerinin log-normal olarak dağıldığı kabul edilir ve log₁₀ dönüşümünün ardından analiz edilir. Standart sapma (SD) sütunları, üç reaktif lotunun her biri için log-dönüştürülmüş titrenin toplamını gösterir.

Alt tip doğrulaması

cobas® BKV'nin BKV alt tipleri I (alt grup Ia ve Ic ile), II, III ve IV'ün performansı aşağıdaki işlemlerle değerlendirilmiştir:

- Saptama limitinin doğrulanması
- Doğrusal aralığın doğrulanması

Alt tip I (alt grup Ia ve Ic ile), II, III ve IV için saptama limitinin doğrulanması

Beş farklı alt tipin/alt grubun (Ia, Ic, II, III ve IV) BKV DNA'sı, BKV negatif EDTA içeren plazma içinde üç farklı konsantrasyon seviyesine seyreltilmiştir. Eşleşme oranı tayini, her seviye için 63 kopya ile gerçekleştirilmiştir. Testler; cobas® BKV reaktiflerinin üç lotu, birden fazla çalışma, gün, operatör ve cihaz ile yapılmıştır. Bu sonuçlar, cobas® BKV testinin 21,5 IU/mL konsantrasyondaki beş farklı alt tipin/alt grubun BKV DNA'sını $\geq$ %95 eşleşme oranıyla saptadığını doğrulamaktadır.

Alt tip I (alt grup Ia ve Ic ile), II, III ve IV için doğrusal aralığın doğrulanması

cobas® BKV için alt tipin/alt grubun doğrusallığının doğrulanması çalışmasında kullanılan dilüsyon serileri, testin doğrusal aralığını kapsayan sekiz panel üyesinden oluşmaktadır. Testler, cobas® BKV reaktifinin üç lotu ile gerçekleştirilmiştir ve EDTA içeren plazmada seviye başına 12 kopya test edilmiştir.

cobas® BKV'nin doğrusal aralığı, beş alt tipin/alt grubun (Ia, Ic, II, III ve IV) her birinde doğrulanmıştır.

Özgüllük

cobas® BKV'in özgüllüğü, ayrı donörlerden BKV negatif EDTA içeren plazma numunelerinin analiz edilmesiyle saptanmıştır. Üç lot cobas® BKV reaktifi ile 104 ayrı EDTA içeren plazma numunesi test edilmiştir. Tüm numuneler BKV DNA için negatif sonuçlanmıştır. Test panelinde cobas® BKV'nin özgüllüğü %100'dür (alt tek taraflı %95 güven aralığı: %97,16).

Analitik özgüllük

cobas® BKV'nin analitik özgüllüğü, bakteriler ve maya için 1,00E+06 birim/mL (CFU/mL, hücre/mL, CCU/mL, IFU/mL) ve virüsler için 1,00E+05 birim/mL ila 1,00E+06 birim/mL (kopya/mL, TCID₅₀/mL, IU/mL, hücre/mL) konsantrasyonda test edilen bir mikroorganizma paneli kullanılarak değerlendirilmiştir. Mikroorganizmalar, BKV DNA negatif EDTA içeren insan plazması içine ve BKV DNA bulunan (100 IU/mL) EDTA içeren insan plazması içine seyreltilmiştir. Test edilen spesifik organizmalar Tablo 20 içinde listelenmektedir. Her bir numune üç kopya halinde test edilmiştir. BKV olmayan patojenlerin hiçbirisi, test edilen konsantrasyonlarda test performansı ile interferans oluşturmamıştır. BKV hedefi olmayan tüm mikroorganizma numuneleri için **cobas®** BKV ile negatif, BKV hedefi olan tüm mikroorganizma numuneleri için pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca potansiyel olarak çapraz reaksiyona giren organizmaları içeren pozitif BKV numunelerinin her birinin ortalama log₁₀ titresi, ilgili pozitif ekleme yapılmış kontrolün ortalama log₁₀ titresinin $\pm 0,5$ log₁₀'u içindedir.

Tablo 20 Çapraz reaktivite için test edilen mikroorganizmalar

Virüsler	Bakteriler	Maya
Adenovirüs tip 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Sitomegalovirüs	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Epstein-Barr virüsü	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatit B virüsü	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatit C virüsü	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
<i>Herpes simplex</i> virüsü tip 1	<i>Escherichia coli</i>	-
<i>Herpes simplex</i> virüsü tip 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
İnsan Herpes virüsü tip 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
İnsan Herpes virüsü tip 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
İnsan Herpes virüsü tip 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
İnsan immünyetmezlik virüsü 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
İnsan immünyetmezlik virüsü 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
İnsan Papillomavirüsü	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC virüs	<i>Salmonella enterica</i>	-
Parvovirüs B19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Simian virüs 40	-	-
Varicella Zoster virüs	-	-

Analitik özgünlük – etkileşimde bulunan maddeler

Trigliseritler (33 g/L), konjuge bilirubin (0,2 g/L), konjuge olmayan bilirubin (0,2 g/L), albümin (60 g/L), hemoglobin (2 g/L) ve insan DNA'sının (2 mg/L) artmış seviyeleri, BKV DNA'nın varlığında (100 IU/mL) ve yokluğunda test edilmiştir. Test edilen endojen interferansların, **cobas®** BKV'nin test performansında interferansa neden olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca, Tablo 21 içinde listelenen ilaç bileşikleri, BKV DNA varlığında ve yokluğunda üç kat C_{max} değerinde test edilmiştir.

Etkileşimde bulunma potansiyeli olan maddelerin hiçbirinin test performansında interferansa neden olmadığı gösterilmiştir. BKV hedefi olmayan tüm numuneler için **cobas®** BKV ile negatif, BKV hedefi olan numunelerin tamamında ise pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca potansiyel olarak etkileşimde bulunan maddeleri içeren pozitif BKV numunelerinin her birinin ortalama $\log_{10}$ titresi, ilgili pozitif spike kontrolün ortalama $\log_{10}$ titresinin $\pm 0,5 \log_{10}$ 'u içindedir.

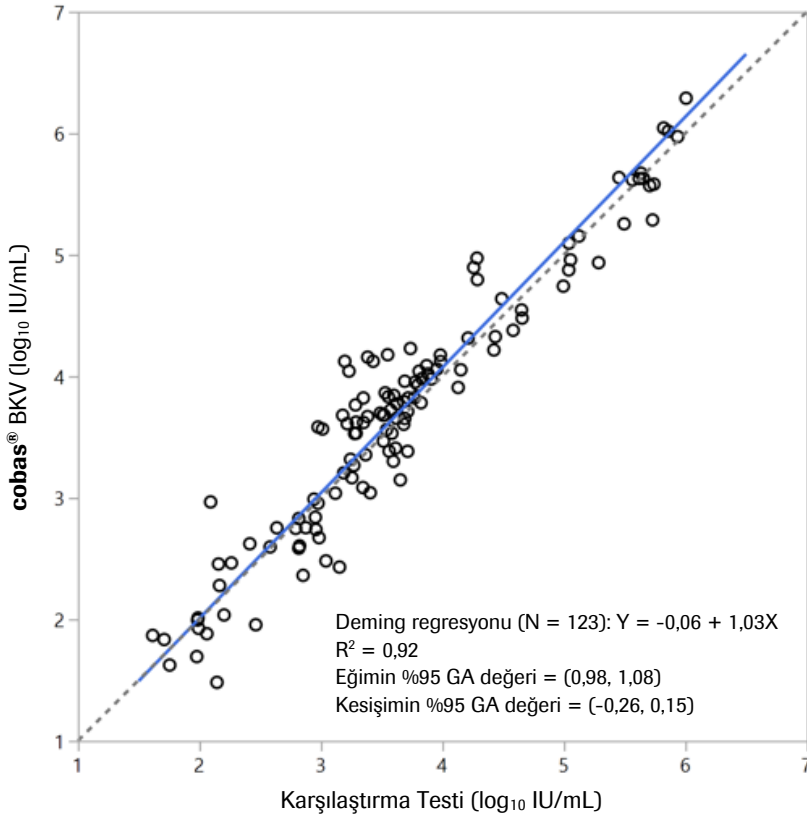
Tablo 21 **cobas®** BKV ile BKV DNA'nın kantitasyonunda interferans için test edilen ilaç bileşikleri

İlaç sınıfı	Jenerik ilaç adı	
Antimikrobiyal	Sefotetan	Sülfametoksazol
	Klavulanat potasyum	Tikarsilin disodyum
	Flukonazol	Trimetoprim
	Piperasilin	Vankomisin
	Tazobaktam sodyum	Mikafungin
Herpes Virüslerinin Tedavisi için Bileşikler	Gansiklovir	Sidofovir
	Valgansiklovir	Foskarnet
	Asiklovir	Letermovir
İmmünosupresan	Azatiyoprin	Prednizon
	Siklosporin	Sirolimus
	Everolimus	Takrolimus
	Mikrofenolat mofetil	Mikrofenolik asit

Yöntem korelasyonu

BKV enfeksiyonu olan hastalardan alınmış EDTA içeren plazma numuneleri analiz edilerek **cobas®** BKV'nin performansı ile karşılaştırma testi yapılmıştır. İki test için de kantitasyon aralığı dahilinde olan EDTA içeren numuneler, tekli kopyalar olarak test edilmiştir. Deming regresyon analizi gerçekleştirilmiştir.

Deming regresyonu sonuçları Şekil 6 içinde gösterilmiştir.

Şekil 6 cobas® BKV'nin karşılaştırma testiyle kıyaslandığı regresyon analizi

Tüm sistem hatası

cobas® BKV için tüm sistem hatası oranı, BKV pozitif klinik numunesi eklenmiş 100 kopya EDTA içeren plazma test edilerek saptanmıştır. Bu numuneler $3 \times \text{LoD}$ konsantrasyonda test edilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları, tüm kopyaların geçerli ve BKV hedefi için pozitif olduğunu belirlemiş ve tüm sistem hata oranı %0 olarak bulunmuştur (üst tek taraflı %95 güven aralığı %2,95).

Çapraz kontaminasyon

cobas® BKV için çapraz kontaminasyon oranı, BKV negatif matris numunesinin 240 kopyası ve yaklaşık $2,00E+07$ IU/mL'de yüksek titreli BKV DNA numunesinin 225 kopyası test edilerek belirlenmiştir. Dama tahtası konfigürasyonunda pozitif ve negatif numunelerle toplamda 5 çalışma yapılmıştır.

Negatif numunenin 240 kopyasının tamamı negatiftir ve bunun sonucunda, çapraz kontaminasyon oranı %0 olarak saptanmıştır (üst tek taraflı %95 güven aralığı %1,24).

İdrar numunesi tipi için önemli performans özellikleri

Saptama Limiti (LoD) DSÖ Uluslararası Standardı

DSÖ Uluslararası Standardı için cobas® BKV'nin saptama limiti; cobas® PCR Media'da stabilize edilen BKV negatif havuzlanmış idrar içinde, NIBSC'den alınmış 1. DSÖ BKV Uluslararası Standardının (NIBSC 14/212) seri dilüsyonları analiz edilerek belirlenmiştir. Altı konsantrasyon seviyesi artı bir boş numuneden oluşan paneller, üç cobas® BKV reaktifi lotunda birden fazla çalışma, gün, operatör ve cihaz ile test edilmiştir.

cobas® PCR Media içinde stabilize edilen havuzlanmış idrar için sonuçlar Tablo 22 ile Tablo 24 arasında gösterilmektedir. Çalışma, hassasiyeti en düşük olan lotta, seyreltilmemiş idrarda %95 eşleşme oranının beklendiği PROBIT konsantrasyonunun 12,2 IU/mL, %95 güven aralığının 9,2 ila 18,3 IU/mL olduğunu ortaya koymuştur. Seyreltilmemiş idrarda eşleşme oranı $\geq$ %95 olan en düşük konsantrasyon 10,0 IU/mL'dir.

Tablo 22 İdrarda saptama limiti, Lot 1

Girdi titre konsantrasyonu (BKV DNA IU/mL)*	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı %
40,0	63	63	100,0
20,0	63	63	100,0
10,0	63	60	95,2
5,0	63	47	74,6
2,5	63	25	39,7
1,25	63	26	41,3
0	63	0	0,0
%95 eşleşme oranında PROBIT ile LoD	12,2 IU/mL %95 güven aralığı: 9,2–18,3 IU/mL		

* cobas® PCR Media içinde stabilize edilmiş idrar numunesi testleri. Giriş titre konsantrasyonu, seyreltilmemiş idrara dayanan hesaplama için kullanılır.

Tablo 23 İdrarda saptama limiti, Lot 2

Girdi titre konsantrasyonu (BKV DNA IU/mL)*	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı %
40,0	63	63	100,0
20,0	63	63	100,0
10,0	63	60	95,2
5,0	63	42	66,7
2,5	63	32	50,8
1,25	63	17	27,0
0	63	0	0,0
%95 eşleşme oranında PROBIT ile LoD	11,9 IU/mL %95 güven aralığı: 9,2–17,3 IU/mL		

* cobas® PCR Media içinde stabilize edilmiş idrar numunesi testleri. Giriş titre konsantrasyonu, seyreltilmemiş idrara dayanan hesaplama için kullanılır.

Tablo 24 İdrarda saptama limiti, Lot 3

Girdi titre konsantrasyonu (BKV DNA IU/mL)*	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı %
40,0	63	63	100,0
20,0	63	63	100,0
10,0	63	61	96,8
5,0	63	46	73,0
2,5	63	39	61,9
1,25	63	19	30,2
0	63	0	0,0
%95 eşleşme oranında PROBIT ile LoD	10,1 IU/mL %95 güven aralığı: 7,8–14,7 IU/mL		

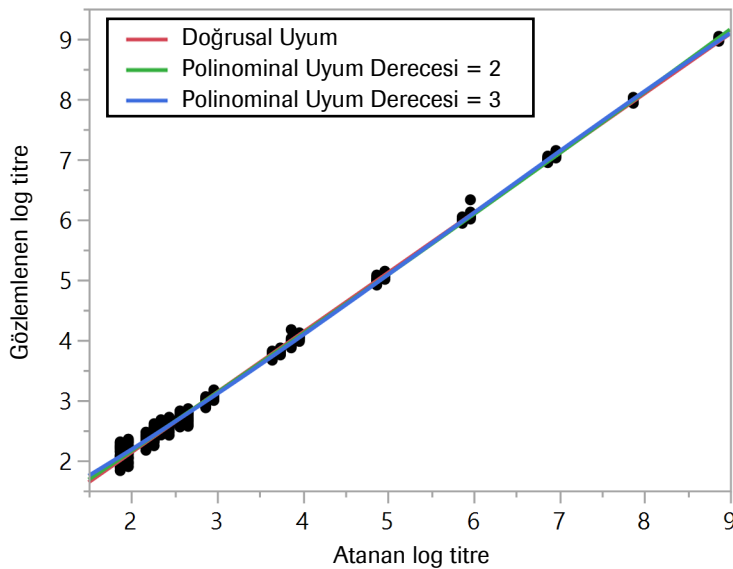
* **cobas®** PCR Media içinde stabilize edilmiş idrar numunesi testleri. Giriş titre konsantrasyonu, seyreltilmemiş idrara dayanan hesaplama için kullanılır.

Doğrusal aralık

cobas® BKV'nin doğrusallığı, testin doğrusal aralığını kapsayan bir klinik numunenin (BKV alt grubu Ib) kullanıldığı 10 panel üyesini içeren bir dilüsyon serisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Doğrusal aralığın tamamını kapsayan 12 panel üyesi hazırlamak için yüksek titreli lambda DNA stoku kullanılmıştır.

Panel üyelerinin her biri, **cobas®** BKV reaktiflerinin üç lotu genelindeki 36 kopyada test edilmiştir ve çalışmanın sonucu Şekil 7 içinde sunulmaktadır.

cobas® BKV'nin 7,41E+01 IU/mL'den 7,41E+08 IU/mL'ye kadar doğrusal olduğu ortaya koyulmuştur ve **cobas®** PCR Media içinde stabilize edilen havuzlanmış idrarda daha uyumlu, $\pm 0,1 \log_{10}$ 'a eşit veya daha düşük bir doğrusal olmayan regresyondan mutlak sapma gösterilmiştir (bkz. Şekil 7). Doğrusal aralık boyunca, testin doğruluğu $\pm 0,2 \log_{10}$ içindedir.

Şekil 7 İdrarda doğrusal aralığın tayini

Kesinlik – laboratuvar içi

BKV negatif olan ve **cobas®** PCR Media içinde stabilize edilen havuzlanmış idrar içindeki yüksek titreli BKV DNA'sının (alt grup Ib) seri dilüsyonları analiz edilerek **cobas®** BKV kesinliği belirlenmiştir. Beş dilüsyon seviyesi, 12 gün boyunca iki cihaz ve iki operatör kullanılarak üç lot **cobas®** BKV reaktifinde her seviye için 72 kopya halinde test edilmiştir. Her numune, tam otomatik **cobas®** 6800/8800 Sistemlerinde **cobas®** BKV prosedürünün tamamı boyunca gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla, burada raporlanan kesinlik, test prosedürünün tüm yönlerini temsil eder. Sonuçlar, Tablo 25 içinde gösterilmiştir.

cobas® BKV, 7,41E+02 IU/mL ila 7,41E+05 IU/mL konsantrasyon aralığında test edilen üç reaktif lotu için yüksek kesinlik göstermiştir.

Tablo 25 **cobas®** BKV'nin laboratuvar içi kesinliği*

Nominal konsantrasyon [IU/mL]	Belirlenen konsantrasyon [IU/mL]	cobas® PCR Media içinde stabilize edilmiş İdrar			
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Tüm lotlar
		SD	SD	SD	Havuzlanmış SD
1,00E+06	7,41E+05	0,02	0,02	0,02	0,02
1,00E+05	7,41E+04	0,02	0,03	0,02	0,03
1,00E+04	7,41E+03	0,03	0,03	0,03	0,03
6,00E+03	4,44E+03	0,04	0,03	0,04	0,03
1,00E+03	7,41E+02	0,05	0,05	0,04	0,05

* Titre verilerinin log-normal olarak dağıldığı kabul edilir ve log₁₀ dönüşümünün ardından analiz edilir. Standart sapma (SD) sütunları, üç reaktif lotunun her biri için log-dönüştürülmüş titrenin toplamını gösterir.

Alt tip doğrulaması

cobas® BKV'nin BKV alt tipleri I (alt grup Ia ve Ic ile), II, III ve IV'ün performansı aşağıdaki işlemlerle değerlendirilmiştir:

- Saptama limitinin doğrulanması
- Doğrusal aralığın doğrulanması

Alt tip I (alt grup Ia ve Ic ile), II, III ve IV için saptama limitinin doğrulanması

Beş farklı alt tipin/alt grubun (Ia, Ic, II, III ve IV) BKV DNA'sı; **cobas®** PCR Media içinde stabilize edilmiş, havuzlanmış BKV negatif idrar içinde üç farklı konsantrasyon seviyesine seyreltilmiştir. Eşleşme oranı tayini, her seviye için 63 kopya ile gerçekleştirilmiştir. Testler; **cobas®** BKV reaktiflerinin üç lotu, birden fazla çalışma, gün, operatör ve cihaz ile yapılmıştır. Bu sonuçlar, **cobas®** BKV testinin 12,2 IU/mL konsantrasyondaki beş farklı alt tipin/alt grubun BKV DNA'sını $\geq$ %95 eşleşme oranıyla saptadığını doğrulamaktadır.

Alt tip I (alt grup Ia ve Ic ile), II, III ve IV için doğrusal aralığın doğrulanması

cobas® BKV için alt tipin/alt grubun doğrusallığının doğrulanması çalışmasında kullanılan dilüsyon serileri, testin doğrusal aralığını kapsayan sekiz panel üyesinden oluşmaktadır. Testler, **cobas®** BKV reaktifinin üç lotu ile gerçekleştirilmiştir ve **cobas®** PCR Media içinde stabilize edilmiş idrarda seviye başına 12 kopya test edilmiştir.

cobas® BKV'nin doğrusal aralığı, beş alt tipin/alt grubun (Ia, Ic, II, III ve IV) her birinde doğrulanmıştır.

Özgüllük

cobas® BKV'in özgüllüğü, ayrı donörlerden alınmış ve **cobas®** PCR Media içinde stabilize edilmiş BKV negatif idrar numunelerinin analiz edilmesiyle belirlenmiştir. Üç lot **cobas®** BKV reaktifi ile yüz ayrı idrar numunesi test edilmiştir. Tüm numuneler BKV DNA için negatif sonuçlanmıştır. Test panelinde **cobas®** BKV'nin özgüllüğü %100'dür (alt tek taraflı %95 güven aralığı: %97,05).

Analitik özgüllük

cobas® BKV'nin analitik özgüllüğü, bakteriler ve maya için 1,00E+06 birim/mL ila 2,00E+06 birim/mL (CFU/mL, hücre/mL, CCU/mL, IFU/mL) ve virüsler için 1,00E+05 birim/mL (kopya/mL, TCID₅₀/mL, IU/mL, hücre/mL) konsantrasyonda test edilen bir mikroorganizma paneli kullanılarak değerlendirilmiştir. Mikroorganizmalar, BKV DNA negatif idrar içine ve BKV DNA içeren (600 IU/mL) idrar içine seyreltilmiştir. Test edilen spesifik organizmalar Tablo 26 içinde listelenmektedir. Her bir numune üç kopya halinde test edilmiştir. BKV olmayan patojenlerin hiçbirisi, test edilen konsantrasyonlarda test performansı ile interferans oluşturmamıştır. BKV hedefi olmayan tüm mikroorganizma numuneleri için **cobas®** BKV ile negatif, BKV hedefi olan tüm mikroorganizma numuneleri için pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca potansiyel olarak çapraz reaksiyona giren organizmaları içeren pozitif BKV numunelerinin her birinin ortalama log₁₀ titresini, ilgili pozitif ekleme yapılmış kontrolün ortalama log₁₀ titresinin $\pm 0,5$ log₁₀'u içindedir.

Tablo 26 Çapraz reaktivite için test edilen mikroorganizmalar

Virüsler	Bakteriler	Bakteriler	Maya
<i>Herpes simplex</i> virüsü 2	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
İnsan Papillomavirüsü 16	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida glabrata</i>
-	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
-	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Candida tropicalis</i>
-	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus bovis</i>	-
-	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
-	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus oralis/viridans</i>	-
-	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	-
-	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
-	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	-
-	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	-
-	<i>Lactobacillus crispatus</i>	-	-
-	<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	-
-	<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	-
-	<i>Lactobacillus jensenii</i>	-	-
-	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	-	-
-	<i>Morganella morganii</i>	-	-

Analitik özgünlük – etkileşimde bulunan maddeler

BKV DNA bulunan (600 IU/mL) ve bulunmayan numunelerde yüksek seviyelerde albümin (%0,5 a/h), konjuge bilirubin (%1 a/h), glukoz (%1 a/h), perifer kan mononükleer hücreleri (1,00E+06 hücre/mL), mukus (4,3 mL numune başına 1 mukus sürüntüsü varlığında), asidik pH (pH 4), alkalın pH (pH 9), semen (4,3 mL numune başına, semene batırılmış 1 sürüntü çubuğu), sodyum (300 mEq/L) ve tam kan (%10 h/h) test edilmiştir. Test edilen endojen interferansların, **cobas®** BKV'nin test performansında interferansa neden olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca, Tablo 27 içinde listelenen ilaç bileşikler BKV DNA varlığında ve yokluğunda test edilmiştir.

Talk pudrası haricinde, etkileşimde bulunma potansiyeli olan maddelerin hiçbirinin test performansında interferansa neden olmadığı gösterilmiştir. $\leq$ %0,05 talk pudrası, **cobas®** BKV ile interferans oluşturmamıştır. BKV hedefi olmayan tüm numuneler için **cobas®** BKV ile negatif, BKV hedefi olan numunelerin tamamında ise pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca potansiyel olarak etkileşimde bulunan maddeleri içeren pozitif BKV numunelerinin her birinin ortalama $\log_{10}$ titresi, ilgili pozitif spike kontrolün ortalama $\log_{10}$ titresinin $\pm 0,5 \log_{10}$ 'u içindedir.

Tablo 27 cobas® BKV ile BKV DNA'nın kantitasyonunda interferans için test edilen ilaç bileşikleri

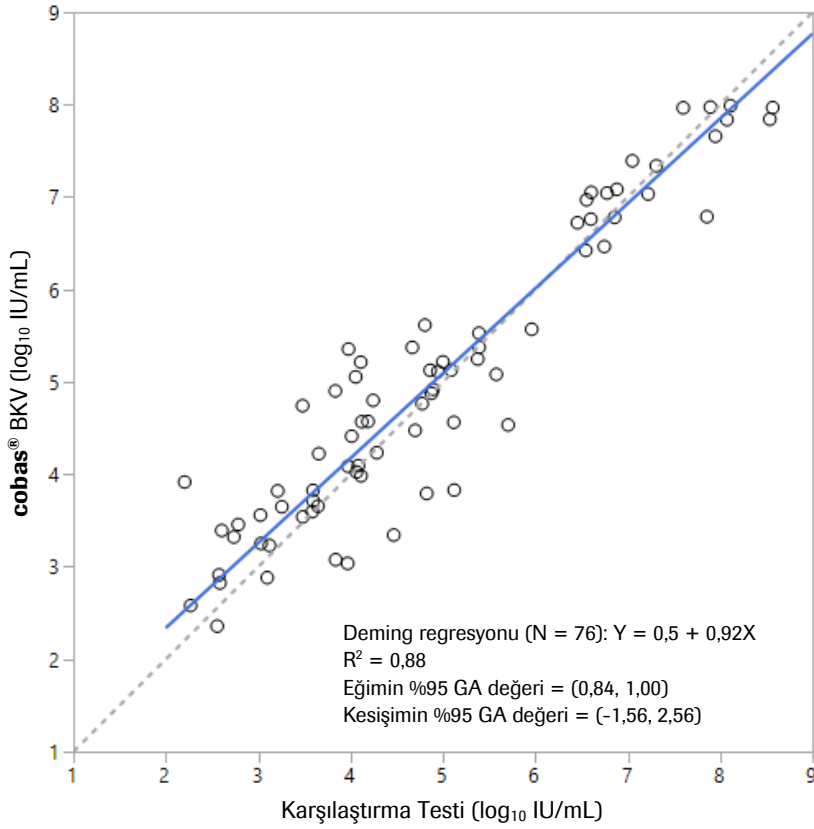
İlaç sınıfı	Etkin bileşen	Konsantrasyon	Jenerik ilaç adı
Antimikrobiyal	Klotrimazol	100 µg/mL	Gyne-Lotrimin 7
	Metronidazol	701 µmol/L	Arilin rapid Vajinal supozituarlar Vagi Metro Kremi Nidazea Jel
Östrojen steroid hormonu	Estradiol	4,41 nmol/L	Estrace
Analjezikler	Fenazopiridin Hidroklorür	200 µg/mL	Azo Standard
	Asetaminofen	1324 µmol/L	Asetaminofen
Kayganlaştırıcı	Propilen Glikol	1000 µg/mL	K-Y UltraGel
Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç	Asetilsalisilik asit	3,62 mmol/L	Asetilsalisilik asit
	Naproksen	2170 µmol/L	Naproksen
	İbuprofen	2425 µmol/L	İbuprofen
Yok	Talk	%0,05 (a/h)	Talk pudrası

Yöntem korelasyonu

BKV enfeksiyonu olan hastalardan alınmış idrar numuneleri analiz edilerek **cobas®** BKV'nin performansı ile karşılaştırma testi yapılmıştır. İki test için de kantitasyon aralığı dahilinde olan idrar numuneleri, tekli kopyalar olarak test edilmiştir. Deming regresyon analizi gerçekleştirilmiştir.

Deming regresyonu sonuçları Şekil 8 içinde gösterilmiştir.

Şekil 8 **cobas®** BKV'nin karşılaştırma testiyle kıyaslandığı regresyon analizi



Çapraz kontaminasyon

cobas® BKV için çapraz kontaminasyon oranı, BKV negatif matris numunesinin 240 kopyası ve yaklaşık $1,00E+09$ IU/mL'de yüksek titreli BKV DNA numunesinin 225 kopyası test edilerek belirlenmiştir. Dama tahtası konfigürasyonunda pozitif ve negatif numunelerle toplamda 5 çalışma yapılmıştır.

Negatif numunenin 240 kopyasının tamamı negatiftir ve bunun sonucunda, çapraz kontaminasyon oranı %0,0 olarak saptanmıştır (üst tek taraflı %95 güven aralığı %1,24).

Klinik performans değerlendirmesi

EDTA içeren plazma numunesi tipi için cobas® BKV'nin yeniden retilbilirliği

cobas® BKV'nin yeniden retilbilirliği, rutin klinik testte bildirilen sonuçları etkileyebilecek faktörler (reaktif lotu, test merkezi, seri ve test etme günleri) genelinde değerlendirilmiştir. 3 test merkezinde 3 reaktif lotu, pozitif ve negatif numune panelleri kullanılarak konsantrasyon başına toplamda 270 testte (kontroller hariç) değerlendirme yapılmıştır. Paneller, BKV VCA IgG negatif olan ve plazma NAT salma protokolüyle BKV için test edilip BKV DSÖ uluslararası standardı veya BKV genotip Ib (en yaygın genotip) kültürlü virüs DNA'sı eklenmiş EDTA içeren plazmadan oluşturulmuştur.

Merkezinin her birinde ikişer operatör, her bir reaktif lotunu 5 gün boyunca test etmiştir. Her gün iki çalışma (1 çalışma = 1 seri; 1 seri = 1 panel + 3 kontrol) yapılmış ve her çalışmada her bir panel üyesinin 3 kopyası test edilmiştir. Değerlendirme sonuçları Tablo 28 içinde özetlenmiştir.

Tablo 28 Pozitif panel üyesine göre toplam varyansın atfedilebilir yüzdesi (%TV), toplam kesinlik Standart Sapması (SD) ve BKV DNA konsantrasyonu (log₁₀ IU/mL) için lognormal CV (%)

Beklenen BKV DNA Konsantrasyonu (log ₁₀ IU/mL)	Gözlemlenen Ortalama ^a BKV DNA Konsantrasyonu (log ₁₀ IU/mL)	Test sayısı ^b	Lot %TV ^c (CV%) ^d	Tesis %TV ^c (CV%) ^d	Gün/Kullanıcı %TV ^c (CV%) ^d	Batch %TV ^c (CV%) ^d	Batch içi %TV ^c (CV%) ^d	Toplam Kesinlik SD ^e	Toplam Kesinlik Lognormal CV (%) ^d
1,81	1,74	270	%9 (20,63)	%6 (17,69)	%0 (0,00)	%7 (19,15)	%78 (68,05)	0,304	79,43
3,70	3,52	270	%10 (9,79)	%10 (9,57)	%14 (11,44)	%25 (15,16)	%40 (19,38)	0,131	30,91
4,70	4,51	270	%3 (4,42)	%24 (13,46)	%0 (0,00)	%56 (20,58)	%17 (11,27)	0,118	27,71
5,70	5,54	270	%7 (5,66)	%28 (11,50)	%0 (0,00)	%40 (13,85)	%25 (10,84)	0,094	21,94
7,70	7,62	269	%4 (3,27)	%49 (11,00)	%0 (0,00)	%13 (5,60)	%34 (9,10)	0,068	15,74

^a SAS MIXED prosedürü kullanılarak hesaplanmıştır.

^b Saptanabilir DNA seviyesi olan geçerli testlerin sayısı.

^c %TV = Toplam Varyansın yüzdelik katkısı.

^d CV% = varyasyon katsayısının lognormal yüzdesi = $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

^e SAS MIXED prosedüründeki toplam değişkenlik kullanılarak hesaplanır

Not: Tabloya yalnızca saptanabilir DNA seviyeleri olan sonuçlar dahil edilmiştir. SD = standart sapma; CV = varyasyon katsayısı; BKV = BK Virüsü

cobas® BKV, doğrusal aralık genelindeki konsantrasyonlarda kabul edilebilir klinik yeniden üretilbilirlik göstermiştir. Ayrıca sistem 3 × LLoQ numunelerin %100'n saptamıştır. cobas® 6800 ve cobas® 8800 sistemleri aynı modüler tasarıma sahiptir ve cobas® BKV kullanıldığında eşdeğerlik göstermiştir. Aynı gönüllüden yapılan 2 ölçüm arasındaki fark için tahmini %95 güven limitlerinin (CL'ler) hepsi ±0,84 log₁₀ IU/mL değerindeydi. Bu, testin klinik olarak önemli olduğu düşünülen BKV DNA seviyelerindeki değişiklikleri değerlendirebildiğine işaret etmektedir.

cobas® 6800/8800 sistemlerinde gerçekleştirilen negatif panel üyelerine yönelik 270 geçerli testin her birinde numune “Target Not Detected” sonucu vermiştir, bu nedenle negatif uyum yüzdesi (NPA) %100'dür ve tam %95 GA değeri %98,6 ila %100'dür.

EDTA içeren plazma numunesi tipi için cobas® BKV'nin performansı

Üç test merkezinde, BKV enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların klinik numunelerindeki (seyreltilmiş ve seyreltilmemiş) ve kültürlenmiş BKV virüsü katılmış EDTA içeren yapay plazma numunelerindeki BKV DNA seviyeleri ölçülmüş ve yaygın kullanılan, laboratuvarında geliştirilmiş nükleik asit testiyle (LDT) (karşılaştırma testi BKV LDT) karşılaştırılarak **cobas®** BKV'nin klinik performansı daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir. **cobas®** BKV ve karşılaştırma amaçlı BKV testi ile test edilen numunelerden toplam 550'si (129 transplantasyon hastasından alınan 217 seyreltilmemiş ve 303 seyreltilmiş klinik numune ve 30 yapay numune) her iki testte de geçerli ve klinik uyum analizi bakımından değerlendirilebilir olmuştur (Tablo 29).

Tablo 29 **cobas®** BKV'nin ve karşılaştırma testi LDT'nin BKV DNA seviyesi sonuçları arasında uyum analizi

cobas® BKV (log₁₀ IU/mL)	Karşılaştırma testi BKV LDT (log₁₀ IU/mL) Target Not Detected	Karşılaştırma testi BKV LDT (log₁₀ IU/mL) < LLoQ (< 2,3)	Karşılaştırma testi BKV LDT (log₁₀ IU/mL) 2,3 ila < 3,0	Karşılaştırma testi BKV LDT (log₁₀ IU/mL) 3,0 ila < 3,7	Karşılaştırma testi BKV LDT (log₁₀ IU/mL) 3,7 ila 4,4	Karşılaştırma testi BKV LDT (log₁₀ IU/mL) > 4,4	Toplam
Target Not Detected	107	7	5	0	0	0	119
< LLoQ (< 2,3)	23	51	39	0	0	0	113
2,3 ila < 3,0	0	3	40	62	1	0	106
3,0 ila < 3,7	0	0	1	71	42	0	114
3,7 ila 4,4	0	0	0	0	26	26	52
> 4,4	0	0	0	0	1	45	46
Toplam	130	61	85	133	70	71	550
Sütun Uyum (%)	(130/130) %100,0	(61/61) %100,0	(80/85) %94,1	(133/133) %100,0	(69/70) %98,6	(71/71) %100,0	-
(%95 GA skoru) ^a	(%97,1, %100)	(%94,1, %100,0)	(%87,0, %97,5)	(%97,2, %100,0)	(%92,3, %99,7)	(%94,9, %100,0)	-

Not: GA = Güven Aralığı; LLoQ = Karşılaştırma Testi BKV LDT'nin alt ölçme sınırı (200 IU/mL = 2,3 log₁₀ IU/mL). Karşılaştırma Testi BKV LDT'nin Standart Sapmasının 0,37 log₁₀ IU/mL olduğu tahmin edilmektedir (Indiana University BKV LDT analitik kesinlik çalışması). 2σ aralıklarında, 3,0 log₁₀ IU/mL analit konsantrasyonu LLoQ + 2σ göstermiş, 3,7 log₁₀ IU/mL analit konsantrasyonu LLoQ + 4σ göstermiş ve 4,4 log₁₀ IU/mL analit konsantrasyonu LLoQ + 6σ göstermiştir. Klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşlenmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir.

^a Tüm numuneler arasındaki varsayılan bağımsızlık.

Uyumsuz sonuçlar, çaprazdan (gölgelemeyle belirtilmiştir) bir kutudan daha uzak olan sonuçlar olarak tanımlanmıştır. LDT Sütun Uyumuna göre Hedef Saptanmadı (HS) için, **cobas®** BKV Hedef Saptanmadı ve < LLoQ (< 2,3) hücreleri birleştirilmiştir. HS sütunu için yan yana < LLoQ ve HS hücreleri konmasının sebebi, HS ile < LLoQ arasındaki farkın klinik bakımdan anlamlı olmaması ve bunların analitik olarak, ölçüm aralığının rastgele hatadan etkilenebilen alt ucunda olmasıdır.

cobas® BKV ile NPA'nın tahmin edilmesi için alınan 43 BKV DNA negatif numuneden 43'ünde de **cobas®** BKV testiyle negatif sonuç alınmıştır, bu nedenle NPA %100 olup, %95 Tam GA %91,8 ila %100'dür.

cobas® BKV ile karşılaştırma testi BKV LDT arasındaki uyum farklı klinik eşikler kullanılarak da değerlendirilmiştir (Tablo 30).

Tablo 30 Tüm numuneler için farklı eşikler kullanıldığında **cobas®** BKV ile karşılaştırma testi BKV LDT arasındaki uyumunun özeti

Eşikler*	Uyum Yüzdesi < Eşik %95 GA (n/N)	Uyum Yüzdesi ≥ Eşik %95 GA (n/N)
Target Not Detected	%82,3 (107/130) (%74,8, %87,9)	%97,1 (408/420) (%95,1, %98,4)
LLoQ (2,3 log ₁₀ IU/mL)	%98,4 (188/191) (%95,5, %99,5)	%87,7 (315/359) (%83,9, %90,7)
3,0 log ₁₀ IU/mL	%99,6 (275/276) (%98,0, %99,9)	%77,0 (211/274) (%71,7, %81,6)
4,0 log ₁₀ IU/mL	%100,0 (447/447) (%99,1, %100,0)	%67,0 (69/103) (%57,4, %75,3)

Not: “Target Not Detected” sonucu alınan numuneler, IU/mL cinsinden < eşik değeri şeklinde kategorize edilmiştir.

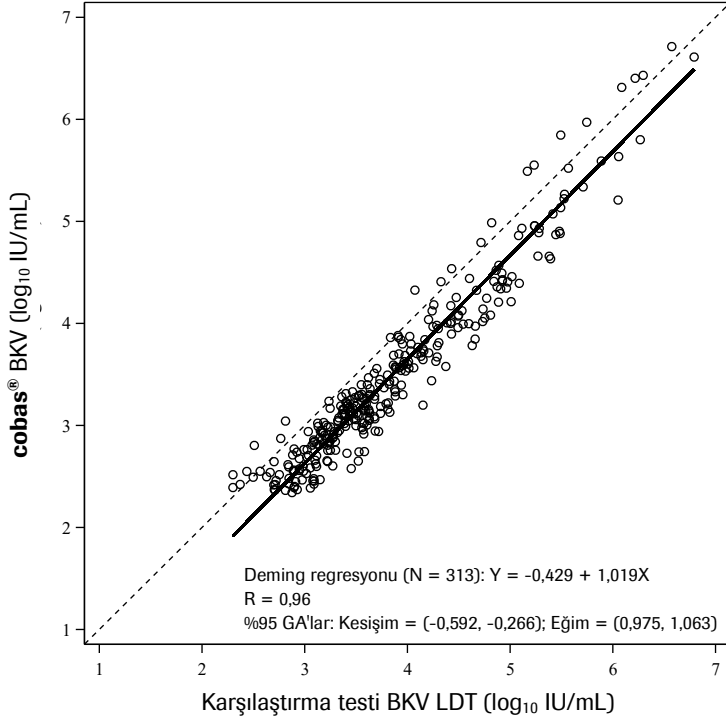
LLoQ = Karşılaştırma Testi BKV LDT'nin alt ölçme sınırı (200 IU/mL = 2,3 log₁₀ IU/mL).

%95 güven aralığı (GA), numuneler arasında bağımsızlık olduğu varsayılarak Skor yöntemiyle hesaplanmıştır.

* 1000 IU/mL = 3,0 log₁₀ IU/mL ve 10.000 IU/mL = 4,0 log₁₀ IU/mL eşikleri.

cobas® BKV ile test edilen tüm numunelerden, karşılaştırma amaçlı BKV testinde BKV pozitif çıkan numune sayısı toplam 313'tür (68 transplantasyon hastasından alınan 133 seyreltilmemiş ve 159 seyreltilmiş klinik numune ve 21 yapay numune) ve bunlar üç test merkezinde korelasyon analizi için değerlendirilebilir olmuştur (Şekil 9).

Şekil 9 Tüm numuneler için **cobas®** BKV ve karşılaştırma testi BKV LDT arasındaki korelasyon: DNA seviyelerinin Deming doğrusal regresyon grafiği (log₁₀ IU/mL)



DNA seviyesi farklarına yönelik ilave yanlışlık grafiği analizi, örtüşen doğrusal aralık genelinde her iki test arasındaki farkın sabit olduğunu göstermiştir. Yanlışlık grafiğindeki uydurulmuş doğru kesişiminin %95 GA değeri (-0,404 ila -0,168) olmuştur ve bu değer, $\pm 0,74 \log_{10} \text{IU/mL}$ ($\pm$ karşılaştırma testi BKV LDT'nin analitik kesinlik standart sapmasının 2 katı) dahilindedir. Ayrıca ortalama yanlışlık $-0,357 \log_{10} \text{IU/mL}$ olarak tahmin edilmektedir ve yanlışlık grafiklerindeki uydurulmuş doğru denklemi kullanıldığında, 3 ve $4 \log_{10} \text{IU/mL}$ DNA seviyelerine sahip numuneler için iki test arasındaki sistematik fark sırasıyla $-0,343 \log_{10} \text{IU/mL}$ ve $-0,362 \log_{10} \text{IU/mL}$ olarak gerçekleşmiştir.

Stabilize edilmiş idrar numunesi tipi için cobas® BKV'nin yeniden üretilebilirliği

cobas® BKV'nin yeniden üretilebilirliği, rutin klinik testte bildirilen sonuçları etkileyebilecek faktörler (reaktif lotu, test merkezi, seri ve test etme günleri) genelinde değerlendirilmiştir. 3 test merkezinde 3 reaktif lotu, pozitif ve negatif numune panelleri kullanılarak konsantrasyon başına toplamda 270 testte (kontroller hariç) değerlendirme yapılmıştır. Paneller; idrar nükleik asit testi (NAT) salma protokolü kullanılarak BKV DNA için negatif olduğu doğrulanan ve BKV DSÖ uluslararası standardı veya BKV genotip Ia kültürlü virüs DNA'sı eklenen, **cobas®** PCR Media ile stabilize edilmiş idrardan oluşturulmuştur. Merkezlerin her birinde ikişer operatör, her bir reaktif lotunu 5 gün boyunca test etmiştir. Her gün iki çalışma (1 çalışma = 1 seri; 1 seri = 1 panel + 3 kontrol) yapılmış ve her çalışmada her bir panel üyesinin 3 kopyası test edilmiştir. Değerlendirme sonuçları Tablo 31 içinde özetlenmiştir.

Tablo 31 Pozitif panel üyesine (stabilize edilmiş idrar) göre toplam varyansın atfedilebilir yüzdesi (%TV), toplam kesinlik Standart Sapması (SD) ve BKV DNA konsantrasyonu ($\log_{10}$ IU/mL) için lognormal CV (%)

Beklenen BKV DNA Konsantrasyonu	Gözlemlenen ortalama ^a BKV DNA konsantrasyonu	Test sayısı ^b	Lot %TV ^c (CV%) ^d	Tesis %TV ^c (CV%) ^d	Gün/Kullanıcı %TV ^c (CV%) ^d	Batch %TV ^c (CV%) ^d	Batch İçi %TV ^c (CV%) ^d	Toplam Kesinlik SD ^e	Toplam Kesinlik CV (%) ^d
2,78	2,92	270	%59 (12,64)	%0 (1,15)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%40 (10,41)	0,071	16,47
3,70	3,78	270	%47 (8,14)	%2 (1,62)	%8 (3,31)	%0 (0,00)	%43 (7,72)	0,051	11,83
4,70	4,80	270	%38 (5,02)	%2 (1,28)	%6 (2,07)	%0 (0,00)	%53 (5,96)	0,035	8,17
5,70	5,70	270	%21 (3,12)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%79 (6,12)	0,030	6,87
7,70	7,69	270	%2 (1,51)	%19 (4,84)	%6 (2,79)	%0 (0,00)	%73 (9,53)	0,048	11,17

Not: Tabloya yalnızca saptanabilir DNA seviyeleri olan sonuçlar dahil edilmiştir. SD = standart sapma; CV = yüzdelik varyasyon katsayısı; BKV = BK Virüsü.

^a SAS MIXED prosedürü kullanılarak hesaplanmıştır.

^b Saptanabilir DNA seviyesi olan geçerli testlerin sayısı.

^c %TV = Toplam Varyansın yüzdelik katkısı.

^d CV% = varyasyon katsayısının lognormal yüzdesi = $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

^e SAS MIXED prosedüründeki toplam değişkenlik kullanılarak hesaplanır.

cobas® BKV, doğrusal aralık genelindeki konsantrasyonlarda kabul edilebilir klinik yeniden üretilebilirlik göstermiştir. Ayrıca sistem $3 \times \text{LLoQ}$ numunelerin %100'ünü saptamıştır. **cobas®** 6800 ve **cobas®** 8800 sistemleri aynı modüler tasarıma sahiptir ve **cobas®** BKV kullanıldığında eşdeğerlik göstermiştir. Aynı gönüllüden yapılan 2 ölçüm arasındaki fark için tahmini %95 güven limitlerinin (CL'ler) hepsi $\pm 0,20 \log_{10}$ IU/mL değerindeydi. Bu, testin klinik olarak önemli olduğu düşünülen BKV DNA seviyelerindeki değişiklikleri değerlendirebildiğine işaret etmektedir. Sistem, %99,26 değerinde negatif uyum yüzdesi göstermiş ve GA %97,3 ila %99,9 olmuştur. Negatif panel üyelerine yönelik 270 geçerli testten 2 numune (%0,74), < LLoQ pozitiflik DNA seviyesi göstermiştir. Bu sonuçlara ilişkin daha ayrıntılı araştırma, bunların belli bir cihaz/merkez veya reaktif lotuyla ilişkili olmadığını göstermiştir. İlave DNA sekanslama, BKV varlığını doğrulamıştır. Tanımlanan BKV sekansları, panel hazırlığında kullanılan pozitif kontrolden ve BKV suşundan farklıdır. Bu durum, panel hazırlığı sırasında kontaminasyonu elemekte ve negatif panel hazırlığında kullanılan havuzlanmış idrar numunesini oluşturan 25 idrar numunesinden birinde eser miktarda virüri olduğuna işaret etmektedir.

Stabilize edilmiş idrar numunesi tipi için cobas® BKV'nin performansı

Üç test merkezinde, BKV enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların cobas® PCR Media içinde stabilize edilmiş klinik idrar numunelerindeki BKV DNA seviyeleri ölçülmüş ve yaygın kullanılan bir LDT (karşılaştırma testi BKV LDT) ile karşılaştırılarak cobas® BKV'nin klinik performansı daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir.

cobas® BKV ve karşılaştırma amaçlı BKV testi ile test edilen numuneler arasında, 84 transplantasyon gönüllüsünden alınmış, cobas® PCR Media içinde stabilize edilmiş ve seyretilmemiş idrar numunelerinden toplam 308'i her iki testte de geçerli ve klinik uyum analizi bakımından değerlendirilebilir olmuştur (Tablo 32).

Tablo 32 Tüm numuneler için (stabilize edilmiş idrar) cobas® BKV'nin ve karşılaştırma testi LDT'nin BKV DNA seviyesi (log₁₀ IU/mL) sonuçları arasında uyum analizi

cobas® BKV (log ₁₀ IU/mL)	Karşılaştırma Testi BKV LDT Target Not Detected	Karşılaştırma Testi BKV LDT < LLoQ (< 3,0)	Karşılaştırma Testi BKV LDT 3,0 ila < 3,3	Karşılaştırma Testi BKV LDT 3,3 ila < 3,6	Karşılaştırma Testi BKV LDT 3,6 ila 3,9	Karşılaştırma Testi BKV LDT > 3,9	Toplam
Target Not Detected	62	6	0	0	0	0	68
< LLoQ (< 3,0)	4	22	0	0	0	1	27
3,0 ila < 3,3	0	2	0	0	0	0	2
3,3 ila < 3,6	0	0	6	3	0	0	9
3,6 ila 3,9	0	0	2	11	10	0	23
> 3,9	0	0	0	2	8	169	179
Toplam	66	30	8	16	18	170	308
Sütun Uyumu (%)	(66/66) %100,0	(30/30) %100,0	(6/8) %75,0	(14/16) %87,5	(18/18) %100,0	(169/170) %99,4	-
(%95 GA skoru) ^a	(%94,5, %100,0)	(%88,6, %100,0)	(%40,9, %92,9)	(%64,0, %96,5)	(%82,4, %100,0)	(%96,7, %99,9)	-

Not: GA = Güven Aralığı; LLoQ = Karşılaştırma Testi BKV LDT'nin alt ölçme sınırı (1000 IU/mL = 3,0 log₁₀ IU/mL); LDT = laboratuvarda geliştirilmiş test; BKV = BK virüsü.

Karşılaştırma Testi BKV LDT'nin Standart Sapmasının 0,15 log₁₀ IU/mL olduğu tahmin edilmektedir (karşılaştırma Testi BKV LDT doğrulama çalışması).

2σ aralıklarında, 3,3 log₁₀ IU/mL analit konsantrasyonu LLoQ + 2σ göstermiş, 3,6 log₁₀ IU/mL analit konsantrasyonu LLoQ + 4σ göstermiş ve 3,9 log₁₀ IU/mL analit konsantrasyonu LLoQ + 6σ göstermiştir.

Klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşlenmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir.

^a Tüm numuneler arasındaki varsayılan bağımsızlık.

Sonuçları istikrarlı bir şekilde 1 log₁₀ IU/mL DNA'dan fazla kaçık olan gönüllülerin temsili numunelerindeki DNA sekanslaması, cobas® BKV'nin primer veya prob hedeflerinden herhangi biri için herhangi bir sekans uyuşmazlığı göstermemiştir. Uyumsuz sonuçlar, çaprazdan (gölgelemeyle belirtilmiştir) bir kutudan daha uzak olan sonuçlar olarak tanımlanmıştır. LDT Sütun Uyumu'na göre Hedef Saptanmadı (HS) için, cobas® BKV Hedef Saptanmadı ve < LLoQ (< 3,0) hücreleri birleştirilmiştir. HS sütunu için yan yana < LLoQ ve HS hücreleri konmasının sebebi, HS ile < LLoQ arasındaki farkın klinik bakımdan anlamlı olmaması ve bunların analitik olarak, ölçüm aralığının rastgele hatadan etkilenebilen alt ucunda olmasıdır. cobas® BKV ile NPA'nın tahmin edilmesi için alınan 66 BKV DNA negatif numuneden 61'i geçerli sonuçlar sağlamış, 61 numunenin her birinde cobas® BKV testiyle negatif sonuç alınmıştır, bu nedenle NPA %100 olup, %95 Tam GA %94,1 ila %100'dür.

cobas® BKV ile karşılaştırma testi BKV LDT arasındaki uyum farklı klinik eşikler kullanılarak da değerlendirilmiştir (Tablo 33).

Tablo 33 Tüm numuneler (stabilize edilmiş idrar) için farklı eşikler kullanıldığında **cobas®** BKV ile karşılaştırma testi BKV LDT arasındaki uyumunun özeti

Eşik*	Uyum Yüzdesi < Eşik %95 GA (n/N)	Uyum Yüzdesi ≥ Eşik %95 GA (n/N)
Target Not Detected	%93,9 (62/66) (%85,4, %97,6)	%97,5 (236/242) (%94,7, %98,9)
LLOQ (3,0 log ₁₀ IU/mL)	%97,9 (94/96) (%92,7, %99,4)	%99,5 (211/212) (%97,4, %99,9)
4,0 log ₁₀ IU/mL	%90,9 (130/143) (%85,1, %94,6)	%99,4 (164/165) (%96,6, %99,9)
7,0 log ₁₀ IU/mL	%97,2 (242/249) (%94,3, %98,6)	%94,9 (56/59) (%86,1, %98,3)

Not: “Target Not Detected” sonucu alınan numuneler, IU/mL cinsinden < eşik değeri şeklinde kategorize edilmiştir.

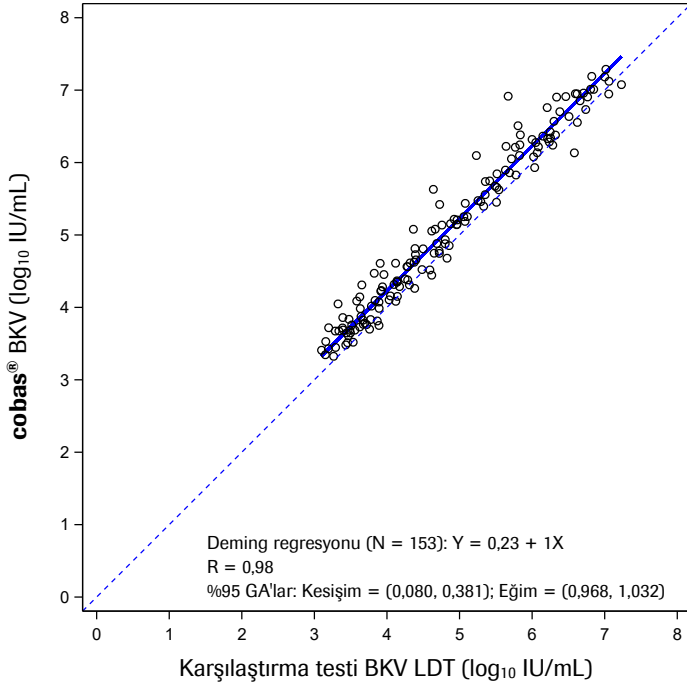
LLOQ = Karşılaştırma Testi BKV LDT'nin alt ölçme sınırı (1000 IU/mL = 3,0 log₁₀ IU/mL).

%95 güven aralığı (GA), numuneler arasında bağımsızlık olduğu varsayılarak Skor yöntemiyle hesaplanmıştır.

* 10.000 IU/mL = 4,0 log₁₀ IU/mL ve 10.000.000 IU/mL = 7,0 log₁₀ IU/mL eşikleri.

cobas® BKV ile test edilen tüm numunelerden, karşılaştırma amaçlı BKV testinde BKV pozitif çıkan **cobas®** PCR Media içinde stabilize edilmiş, seyreltilmemiş idrar numune sayısı toplam 153'tür (55 transplantasyon hastasından alınmıştır) ve bunlar üç test merkezinde korelasyon analizi için değerlendirilebilir olmuştur (Şekil 10).

Şekil 10 Tüm numuneler için **cobas®** BKV ve karşılaştırma testi BKV LDT arasındaki korelasyon: DNA seviyelerinin Deming doğrusal regresyon grafiği ($\log_{10}$ IU/mL) (stabilize edilmiş idrar)



DNA seviyesi farklarına yönelik ilave yanlılık grafiği analizi, örtüşen doğrusal aralık genelinde her iki test arasındaki farkın sabit olduğunu göstermiştir. Yanlılık grafiğindeki uydurulmuş doğru kesişiminin %95 GA değeri (0,168 ila 0,488) olmuştur ve bu değer, $\pm 0,5 \log_{10}$ IU/mL dahilindedir. Ayrıca ortalama yanlılık $0,231 \log_{10}$ IU/mL olarak tahmin edilmektedir ve yanlılık grafiklerindeki uydurulmuş doğru denklemi kullanıldığında, $4 \log_{10}$ IU/mL ve $7 \log_{10}$ IU/mL DNA seviyelerine sahip numuneler için iki test arasındaki sistematik fark sırasıyla $0,248 \log_{10}$ IU/mL ve $0,188 \log_{10}$ IU/mL olarak gerçekleşmiştir.

Ek bilgiler

Temel test özellikleri

Numune tipi	EDTA içeren plazma	cobas® PCR Media içinde stabilize edilmiş İdrar
Gereken minimum numune miktarı	350 µL*	550 µL*
Numune işlemi hacmi	200 µL	400 µL
Analitik hassasiyet	21,5 IU/mL (iki taraflı %95 güven aralığı: 16,3–32,4 IU/mL)	12,2 IU/mL (iki taraflı %95 güven aralığı: 9,2–18,3 IU/mL)
Doğrusal aralık	21,5 IU/mL ila 1E+08 IU/mL	200 IU/mL ila 1E+08 IU/mL
Özgüllük	%100	%100
Saptanan alt tipler	BKV alt tipleri I (alt grup Ia ve Ic ile), II, III ve IV	

* **cobas® omni** Sekonder tüpler için 150 µL ölü hacim tanımlanmıştır. Test için kullanılan diğer tüplerde farklı ölü hacim olabilir ve daha fazla veya az minimum hacim gerekebilir. Daha fazla bilgi için yerel Roche servis temsilcinizle iletişime geçin.

Semboller

Aşağıdaki semboller Roche PCR diagnostik ürünlerinin etiketlenmesinde kullanılır.

Tablo 34 Roche PCR diagnostik ürünlerinin etiketlenmesinde kullanılan semboller

Age/DOB Yaş veya doğum tarihi	 Hasta yanında test için uygun olmayan cihaz	QS IU/PCR PCR reaksiyonu başına QS IU, sonuçların hesaplanmasında PCR reaksiyonu başına QS ulusal birimlerini (IU) kullanın.
 Yardımcı yazılım	 Kendi kendine test için uygun olmayan cihaz	SN Seri numarası
Assigned Range [copies/mL] Atanan aralık (kopya/mL)	 Distribütör (Not: Sembolün altında geçerli ülke/bölge belirtilmiş olabilir)	Site Tesis
Assigned Range [IU/mL] Atanan aralık (IU/mL)	 Tekrar kullanmayın	Procedure Standard Standart prosedür
EC REP Avrupa Topluluğundaki yetkili temsilci	 Kadın	STERILE EO Etilen oksit ile sterilize edilmiştir
BARCODE Barkod Veri Sayfası	 Sadece IVD performans değerlendirmesi için	 Karanlık ortamda muhafaza edin
LOT Lot kodu	GTIN Global Ticari Ürün Numarası	 Sıcaklık sınırı
 Biyolojik riskler	 İthalatçı	 Test tanım dosyası
REF Katalog numarası	IVD <i>In vitro</i> tıbbi tanı cihazı	 Burası yukarı gelecek
 CE uygunluk işareti; bu cihaz, <i>in vitro</i> tıbbi tanı cihazı için geçerli CE işareti gerekliliklerine uygundur	LLR Belirlenen aralığın alt sınırı	Procedure UltraSensitive Ultra hassas prosedür
Collect Date Numune alma tarihi	 Erkek	UDI Benzersiz cihaz tanımlayıcı
 Kullanım talimatlarına bakın	 Üretici	ULR Belirlenen aralığın üst sınırı
 <n> test için yeterli miktarda içerir	CONTROL - Negatif kontrol	Urine Fill Line İdrar dolum çizgisi
CONTENT Kit içeriği	 Steril değil	Rx Only ABD için: Dikkat: Federal yasalar, bu cihazın yalnızca bir hekim tarafından veya hekimin siparişiyle satışına izin verir.
CONTROL Kontrol	 Hasta adı	 Son kullanma tarihi
 Üretim tarihi	 Hasta numarası	
 Hasta yanında test için uygun cihaz	 Buradan soyarak açın	
 Kendi kendine test için uygun cihaz	CONTROL + Pozitif kontrol	
	QS copies / PCR PCR reaksiyonu başına QS kopya, sonuçların hesaplanmasında PCR reaksiyonu başına QS kopyalarını kullanın.	

Teknik destek

Teknik destek için lütfen yerel bağlı şirket ile iletişime geçin:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Üretici ve ithalatçı

Tablo 35 Üretici ve ithalatçı



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876, USA
www.roche.com

ABD'de imal edilir



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Ticari markalar ve patentler

Bkz. <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Telif hakkı

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referanslar

1. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:453-5. PMID: 19861977.
2. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:3-8. PMID: 23464993.
3. Morel V, Martin E, Francois C, et al. A Simple and Reliable Strategy for BK Virus Subtyping and Subgrouping. *J Clin Microbiol*. 2017;55:1177-85. PMID: 28151406.
4. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199:837-46. PMID: 19434930.
5. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: a review. *J Infect*. 2014;68 Suppl 1:S2-8. PMID: 24119828.
6. Hirsch HH, Randhawa PS, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13528. PMID: 30859620.
7. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:503-28. PMID: 28298471.
8. Yamada Y, Tsuchiya T, Inagaki I, Seishima M, Deguchi T. Prediction of Early BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients by the Number of Cells With Intranuclear Inclusion Bodies (Decoy Cells). *Transplant Direct*. 2018;4:e340. PMID: 29464201.
9. Nিকেleit V, Singh HK. Polyomaviruses and disease: is there more to know than viremia and viruria? *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20:348-58. PMID: 25933251.
10. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
11. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
12. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
13. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
14. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Centers for Disease Control and Preventions, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
17. Goetsch HE, Zhao L, Gnegy M, et al. Fate of the Urinary Tract Virus BK Human Polyomavirus in Source-Separated Urine. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84. PMID: 29374036.
18. Boan P, Hewison C, Swaminathan R, et al. Optimal use of plasma and urine BK viral loads for screening and predicting BK nephropathy. *BMC Infect Dis*. 2016;16:342. PMID: 27448566.

Belge revizyonu

Belge revizyonu bilgileri

Doc Rev. 4.0 12/2024	cobas® 6800/8800 sistemleri için sistem yazılımı sürüm 2.0 bilgileri eklendi. DSÖ Uluslararası Standardı için NIBSC kodu: 14/212 eklendi. Yazılım sürümü 1.4 olan cobas® 6800/8800 sistemlerindeki örnek sonuçların görüntülenmesi güncellendi. Tüketim malzemelerinin P/N'leri çıkarıldı, cobas® 5800 ve cobas® 6800/8800 sistemleri Yardım Asistanında tüketim malzemelerine ilişkin ayrıntılı bilgiler belirtildi. Ön sayfadan Rx Only kaldırıldı. Uyumlaştırılmış sembol sayfası güncellendi. Herhangi bir sorunuz varsa lütfen Roche temsilciniz ile iletişime geçin.
-------------------------	---

Güvenlik ve performans raporunun özeti, şu bağlantı kullanılarak bulunabilir: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.