

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit	c4800 SMPL PREP	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235804190 P/N: 05235782190
cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit	c4800 HPV AMP/DET	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235910190 P/N: 05235901190
cobas® 4800 HPV Controls Kit	c4800 HPV CTLS	10 Sets	P/N: 05235855190
cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit	c4800 LIQ CYT	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235839190 P/N: 05235812190
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	c4800 WB	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235871190 P/N: 05235863190

BİLDİRİM: Bu ürünün satın alınması, alıcının bu ürünü polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve insan *in vitro* tanısı için ilgili işlemler yoluyla nükleik asit sekanslarının amplifikasyonu ve saptanması için kullanmasına izin verir. Bu belirli kullanım hakkı dışında, bu satın almayla birlikte hiçbir genel patent veya başka bir lisans verilmemektedir.

KULLANIM AMACI

cobas® 4800 İnsan Papilloma Virüsü (HPV) Testi, hasta örneklerinde İnsan Papilloma Virüsünün saptanması için kalitatif bir *in vitro* testtir. Test, tek bir analizde 14 yüksek riskli (HR) HPV tipinin saptanması için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve nükleik asit hibridizasyonu ile hedef DNA'nın amplifikasyonunu kullanır. Test, özel olarak HPV16 ve HPV18'i tanımlarken aynı zamanda klinik olarak ilişkili enfeksiyon düzeylerinde diğer yüksek riskli tipleri (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) saptar. Örnekler, Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc.), PreservCyt® Solution (Hologic Corp.) ve SurePath™ Preservative Fluid (BD Diagnostics-TriPath) içinde toplanan servikal hücrelerle sınırlıdır.

cobas® 4800 HPV Testinin kullanım endikasyonları şunlardır:

- cobas® 4800 HPV Testi, kolposkopiye sevk ihtiyacını belirlemek amacıyla ASC-US (anlamlılığı belirsiz atipik skuamöz hücreler) servikal sitoloji sonuçlarına sahip hastaların taranmasında kullanım için endikedir.
- cobas® 4800 HPV Testi, yüksek riskli HPV genotipleri 16 ve 18'in varlığını veya yokluğunu değerlendirmek üzere ASC-US servikal sitoloji sonuçlarına sahip hastaların taranmasında kullanım için endikedir.
- cobas® 4800 HPV Testi, yüksek riskli HPV tiplerinin varlığını veya yokluğunu değerlendirmek üzere servikal sitoloji ile birlikte kullanım için endikedir.
- cobas® 4800 HPV Testi, HPV genotipleri 16 ve 18'in varlığını veya yokluğunu değerlendirmek üzere servikal sitoloji ile birlikte kullanım için endikedir.
- cobas® 4800 HPV Testi, servikal kanser veya yüksek dereceli hastalık gelişiminin varlığı açısından artmış risk altında olan kadınların tanımlanmasında birinci basamak primer tarama testi olarak kullanım için endikedir.
- cobas® 4800 HPV Testi, HPV genotipleri 16 ve 18'in varlığını veya yokluğunu değerlendirmek üzere birinci basamak primer tarama testi olarak kullanım için endikedir.

cobas® 4800 HPV Testi, sağlık çalışanının yönlendirmesiyle kişi tarafından alınan ve Roche Cell Collection Medium veya PreservCyt® Solution içinde toplanan vajinal numuneler ile de kullanılabilir.

cobas® HPV Testi sonuçları, hekimin sitoloji öyküsünü, diğer risk faktörlerini değerlendirmesi ve profesyonel kılavuzlarla birlikte, hasta yönetimine rehberlik etmede kullanılabilir. cobas® HPV Testi sonuçları, kadınların kolposkopiyle devam etmelerini önlemek için tasarlanmamıştır.

TEST ÖZETİ VE AÇIKLAMASI

İnsan papilloma virüsü (HPV) ile persistan enfeksiyon, servikal kanserin ve prekürsörü servikal intraepitelyal neoplazinin (CIN) nedenidir¹⁻³. HPV'nin varlığı, dünya çapında servikal kanserlerin %99'undan fazlasıyla ilişkilidir³. HPV, yaklaşık 8000 nükleotid içeren bir genoma sahip küçük, zarfsız, çift zincirli bir DNA virüsüdür. 118'den farklı HPV tipi^{4, 5} ve insan anogenital mukozasını enfekte edebilen yaklaşık 40 farklı HPV vardır^{6, 7}. Bununla birlikte, bu tiplerden yalnızca 13 ila 18'lik bir alt kümesi, servikal kanser ve prekürsör lezyonlarının gelişimi için yüksek riskli olarak kabul edilir^{3, 8-13}. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) çok merkezli vaka kontrol çalışmasına ait verilerin analizinde, HPV enfeksiyonu olan skuamöz hücreli servikal kanser için havuzlanmış OR (Risk oranı), iyi doğrulanmış HPV saptama teknikleri kullanan çalışmalarla sınırlandırıldığında 158,2'dir¹². Bu çalışmada servikal kanser için risk oranı, dünyanın farklı bölgelerindeki çalışmalarda 109 ila 276 aralığındadır¹².

Yüksek riskli (HR) HPV ile persistan enfeksiyon, servikal kanser ve prekürsör lezyonlarının gerekli bir nedeni olmasına rağmen, enfeksiyonların çok küçük bir oranı bu hastalık durumlarına ilerler. HPV ile cinsel yolla bulaşan enfeksiyon oldukça yaygındır ve tahminlere göre tüm kadınların %75'i bir zaman noktasında HPV'ye maruz kalmaktadır¹⁴. Bununla birlikte, enfekte kadınların > %90'ı etkili bir bağışıklık yanıtı oluşturacak ve uzun süreli bir sağlık sonucu olmadan 6 ila 24 ay içinde enfeksiyonu temizleyecektir¹⁵⁻²⁰. Herhangi bir HPV tipine sahip bir enfeksiyon, servikal intraepitelyal neoplaziye (CIN) neden olabilir, ancak bu genellikle HPV enfeksiyonu temizlendikten sonra da düzelir²¹.

Servikal kanser tarama programlarına sahip olan gelişmiş ülkelerde Pap smear testi, 1950'lerin ortalarından beri servikal kanserin prekürsörlerini saptamak için primer araç olarak kullanılmaktadır. Pap smear testi bu ülkelerdeki servikal kansere bağlı ölüm oranlarını önemli ölçüde azaltmış olsa da testin yüksek eğitimli sitopatologlar tarafından yorumlanması gerekir ve yüksek yanlış negatif oranı ile doğruluğu nispeten az bir testtir. Pap smear testinde gözlenen sitolojik anomaliler birincil olarak HPV enfeksiyonundan kaynaklanır;

bununla birlikte, çeşitli inflamatuvar veya örneklem varyasyonları, yanlış pozitif Pap sonuçlarına neden olabilir. Anormal Pap smear testi triyaji testin tekrarını, kolposkopi ve biyopsiyi içerir. İnvaziv servikal kanserin gelişimini önlemek için histolojik olarak onaylanmış yüksek düzeyli bir lezyon cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

Papilloma virüsünün *in vitro* olarak kültürlenmesi oldukça zordur ve HPV ile enfekte olan tüm hastalarda gösterilebilir bir antikor yanıtı yoktur. PCR ile nükleik asit (DNA) testi, servikal HPV enfeksiyonunun varlığının saptanması için non-invaziv bir yöntemdir. HPV DNA testinin uygulanması, NILM sitolojisi ile 30 yaş ve üzeri kadınlarda yüksek riskli lezyonları daha erken saptayarak ve ASC-US sitolojisi ile 21 yaş ve üzerindeki hastalarda gereksiz kolposkopi ve tedavi ihtiyacını azaltarak servikal kanser tarama programlarının etkililiğini arttırmıştır. Ayrıca, bir tarama popülasyonunda yüksek dereceli hastalığın saptanması için HPV testinin Pap smear testlerine göre üstün hassasiyeti iyice belgelenmiştir^{22, 23}. Belirlenmiş üstün hassasiyet ile HPV DNA testi, birinci basamak primer tarama testi olarak önerilmiş ve bazı tarama programlarında benimsenmiştir.

PROSEDÜR PRENSİPLERİ

cobas® 4800 HPV Testi, iki temel işleme dayanır: (1) HPV ve hücrel DNA'yı aynı anda ekstrakte etmek için otomatik örneğin hazırlanması; (2) HPV ve β -globulin'e özgü kompleman primer çiftleri ve klevajlı floresan etiketli HPV ve β -globulin'e özgü oligonükleotid saptama problemlerinin gerçek zamanlı saptaması kullanılarak hedef DNA sekanslarının PCR amplifikasyonu²⁴. Tüm test işlemini **cobas® 4800 HPV Testi**nde β -globulin'in aynı anda ekstraksiyonu, amplifikasyonu ve saptanması izler.

cobas® 4800 HPV Testi için Master Mix reaktifi, 14 yüksek riskli HPV tipi ve β -globulin DNA'ya özgü primer çiftler ve problemler içerir. Amplifikasyon uygulanan DNA'nın (amplikon) saptanması, dört farklı floresan boya ile etiketlenmiş oligonükleotid problemleri kullanılarak ısı döngü sırasında gerçekleştirilir. On iki yüksek riskli HPV tipinden (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) amplifikasyon uygulanmış sinyal, aynı floresan boya kullanılarak saptanırken HPV16, HPV18 ve β -globulin sinyallerinin her biri, kendi özgü floresan boyaları ile saptanır.

Örneğin Hazırlanması

cobas® 4800 HPV Testi için örneğin hazırlanması, **cobas® x 480** cihazı kullanılarak otomatikleştirilir. Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution veya SurePath™ Preservative Fluid içinde toplanan servikal örnekler, yüksek sıcaklıklarda denatüran koşullar altında sindirilir ve daha sonra kaotropik reaktifin varlığında lizlenir. İşlem kontrolü görevi gören β -globulin DNA ile birlikte salınan HPV nükleik asitleri, manyetik cam partiküller yoluyla saflaştırılır, yıkanır ve son olarak bu partikülleri PCR amplifikasyonu ve saptama için hazır hale getirerek bunlardan ayrılır.

PCR yoluyla amplifikasyon

Hedefin seçilmesi

cobas® 4800 HPV Testi, HPV genomunun polimorfik L1 bölgesi içinde yaklaşık 200 nükleotid içeren bir sekansı tanımlamak için primerleri kullanır. Ana Karışım içinde var olan HPV primerleri havuzu, 14 yüksek riskli tipten (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) HPV DNA'yı amplifiye etmek için tasarlanmıştır^{3, 8-13, 25}. Floresan oligonükleotid problemleri, bu primerler tarafından tanımlanan sekans içindeki polimorfik bölgelere bağlanır.

Ek bir primer çifti ve prob, bir işlem kontrolü sağlamak için insan β -globulin genini (330 bp amplikon) hedefler.

Hedef amplifikasyonu

Thermus türü Z05 DNA polimerazın kimyasal olarak değiştirilmiş bir versiyonu²⁷ olan EagleZ05 DNA Polimeraz²⁶, HPV hedeflerinin ve β -globulin kontrolünün "sıcak başlatma" amplifikasyonu için kullanılır. İlk olarak, PCR reaksiyon karışımı, EagleZ05 DNA Polimerazını aktive etmek, viral DNA ve genomik DNA'yı denatüre etmek ve primer hedef sekanslarını açığa çıkarmak için ısıtılır. Karışım soğudukça, ileri ve geri primerler hedef DNA sekanslarında yeniden birleşir. EagleZ05 DNA Polimeraz, divalent metal iyonu ve fazlalık dNTP'lerin varlığında, primerleri uzatır ve ikinci bir DNA zinciri sentezlenir. Bu, PCR'nin birinci döngüsünü tamamlayarak HPV genomunun ve β -globulin geninin hedef bölgesinin çift zincirli DNA kopyasını üretir. DNA Polimeraz, yaklaşık 200 baz çifti çift zincirli HPV hedef DNA molekülü veya amplikon olarak adlandırılan 330 baz çifti β -globulin DNA molekülü üreterek birleşmiş primerleri hedef şablonlar boyunca uzatır. Bu işlem, belli sayıda döngü için tekrarlanır, her döngüde amplikon DNA'nın miktarını etkili bir şekilde iki katına çıkarır. Amplifikasyon, yalnızca uygun primer çifti arasındaki HPV genomu ve/veya β -globulin geni bölgesinde meydana gelir. Tüm genom amplifikasyona tabi tutulmaz.

Otomatik Gerçek Zamanlı Saptama

cobas® 4800 HPV Testi, gerçek zamanlı^{29, 30} PCR teknolojisini kullanır. Reaksiyondaki her bir oligonükleotid probu, haberci işlevi gören floresan bir boya ve intakt bir prob içindeki boyadan gelen floresan emisyonları söndüren bir söndürücü ile işaretlenir. Amplifikasyon ilerledikçe, amplikona tamamlayıcı olan problemler, spesifik tek zincirli DNA sekanslarına bağlanır ve EagleZ05 DNA Polimerazının 5' ile 3' nükleaz aktivitesi ile klevajlanır. Haberci boya bu nükleaz aktivitesi ile söndürücüden ayrıldıktan sonra, uygun ışık spektrumu ile tetiklendiği durumlarda karakteristik bir dalga boyunda floresans yayar. Her boya için bu karakteristik dalga boyu, HPV16 amplikonu, HPV18 amplikonu, diğer HR amplikonları (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) ve β -globulin kontrolünün bağımsız olarak ölçülmesine izin verir, çünkü bu sekanslara özgü olan problemler, farklı boyalarla etiketlenmiştir.

Selektif Amplifikasyon

Klinik örnekteki hedef nükleik asidin selektif amplifikasyonu, AmpErase (ürasil-N-glikozilaz) enzimi ve deoksüridin trifosfat (dUTP) kullanılarak **cobas® 4800 HPV Testi**nde elde edilir. AmpErase enzimi, deoksitimidin içeren DNA zincirlerini değil deoksüridin²⁸ içeren DNA zincirlerini tanıyarak bunların yıkımını katalize eder. Deoksüridin, doğal oluşumlu DNA'da yoktur ancak Ana Karışım reaktifinde dNTP'lerden birisi olarak timidin trifosfatın yerine deoksüridin trifosfat kullanıldığı için amplikonda her zaman mevcuttur; bu nedenle sadece amplikon deoksüridin içerir. Deoksüridin, kontamine edici amplikonu, hedef DNA'nın amplifiye edilmesi öncesinde AmpErase enzimiyle yıkılmaya maruz bırakır. Ana Karışım reaktifinde yer alan AmpErase enzimi, C1-konumunda deoksiriboz zincirini açarak deoksüridin kalıntılarında deoksüridin içeren DNA'nın bölünmesini katalizler. Birinci ısı çevrim aşamasında ısıtıldığında, amplikon DNA zinciri deoksüridinin konumunda kırılır, böylece DNA'nın amplifiye edilemez olmasını sağlar. AmpErase enzimi, 55°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda yani ısı çevrim aşamalarının tümünde inaktiftir ve böylece hedef amplikonu yıkmaz. **cobas® 4800 HPV Testi**ndeki AmpErase enziminin, PCR başına en az 10³ kopya deoksüridin içeren HPV amplikonunu inaktive ettiği gösterilmiştir.

REAKTİFLER

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (c4800 SMPL PREP) 240 test (P/N: 05235782190)			
Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı ^a
MGP (cobas® 4800 System Magnetic Glass Particles)	Manyetik cam partiküller %93 izopropanol ^b	10 × 4,5 mL	 TEHLİKE H225: Kolay alevlenir sıvı ve buhar. H319: Ciddi göz tahrişine yol açar. H336: Rehavete veya baş dönmesine yol açabilir. P210: Isıdan/kıvılcımdan/alevden/sıcak yüzeylerden uzak tutun. Sigara içilmez. P233: Kapağı sıkıca kapalı tutun. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P280: Koruyucu eldiven/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. P303 + P361 + P353: DERİ (veya saç) İLE TEMAS HALİNDE İSE: Kirlenmiş tüm giysilerinizi hemen kaldırın/çıkarın. Cildinizi su/duş ile durulayın. P370 + P378: Yangın durumunda: Söndürme için kuru kum, kuru kimyasal veya alkole dirençli köpük kullanın. 67-63-0 Propan-2-ol
EB (cobas® 4800 System Elution Buffer)	Tris tamponu %0,09 sodyum azit	10 × 18 mL	Yok

^a Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

^b Tehlikeli madde.

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (c4800 SMPL PREP) 960 test (P/N: 05235804190)			
Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı ^a
MGP (cobas® 4800 System Magnetic Glass Particles)	Manyetik cam partiküller %93 izopropanol ^b	10 × 13,5 mL	 TEHLİKE H225: Kolay alevlenir sıvı ve buhar. H319: Ciddi göz tahrişine yol açar. H336: Rehavete veya baş dönmesine yol açabilir. P210: Isıdan/kıvılcımdan/alevden/sıcak yüzeylerden uzak tutun. Sigara içilmez. P233: Kapağı sıkıca kapalı tutun. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan 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. P370 + P378: Yangın durumunda: Söndürme için kuru kum, kuru kimyasal veya alkole dirençli köpük kullanın. 67-63-0 Propan-2-ol
EB (cobas® 4800 System Elution Buffer)	Tris tamponu %0,09 sodyum azit	10 × 18 mL	Yok

^a Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

^b Tehlikeli madde.

cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB) 240 test (P/N: 05235863190)			
Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı
WB (cobas® 4800 System Wash Buffer)	Sodyum sitrat dihidrat %0,05 N-Metilizotiyazolon HCl	10 × 55 mL	Yok

cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB) 960 test (P/N: 05235871190)			
Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı
WB (cobas® 4800 System Wash Buffer)	Sodyum sitrat dihidrat %0,05 N-Metil izotiyazolon HCl	10 × 200 mL	Yok

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 240 test (P/N: 05235812190)			
Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı ^a
PK (cobas® 4800 Proteinaz K)	Tris tamponu < %0,05 EDTA Kalsiyum klorür Kalsiyum asetat Gliserol < %2 Proteinaz K ^b	10 × 0,9 mL	 TEHLİKE H317: Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar. H334: Solunması halinde nefes alma zorlukları, astım nöbetleri veya alerjiye yol açabilir. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buhannı/spreyini solumaktan kaçının. P280: Koruyucu eldiven kullanın. P284: Solunum koruyucu giyin. P304 + P340: SOLUNDUĞUNDA: Zarar gören kişiyi temiz havaya çıkartın ve kolay biçimde nefes alması için rahat bir pozisyonda tutun. P333 + P313: Ciltte tahriş veya döküntü söz konusu ise: Tıbbi yardım/bakım alın. P342 + P311: Solunumla bulguları gösterirse: ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru. 39450-01-6 Proteinaz, <i>Tritirachium album</i> serin
SDS (cobas® 4800 System SDS Reaktif)	Tris tamponu %0,2 SDS %0,09 sodyum azit	10 × 3 mL	Yok
LYS (cobas® 4800 System Lysis Buffer)	Tris tamponu %37 (a/a) guanidin HCl ^b < %5 polidokanol ^b	10 × 10 mL	  TEHLİKE H302: Yutulması halinde zararlıdır. H315: Cilt tahrişine yol açar. H318: Ciddi göz hasarına yol açar. P264: İşlem yaptıktan sonra cildi iyice yıkayın. P270: Bu ürünü kullanırken hiçbir şey yemeyin, içmeyiniz veya sigara içmeyin. P280: Koruyucu eldiven/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. P301 + P312 + P330: YUTULDUĞUNDA: kendinizi iyi hissetmiyorsanız ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru arayın. Ağzınızı çalkalayın. 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. P501: İçeriği/kabı onaylı bir atık imha tesisine atın. 50-01-1 Guanidinyum klorür 9002-92-0 Polidokanol

^a Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

^b Tehlikeli madde.

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 960 test (P/N: 05235839190)			
Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı ^a
PK (cobas® 4800 Proteinaz K)	Tris tamponu < %0,05 EDTA Kalsiyum klorür Kalsiyum asetat Gliserol < %2 Proteinaz K ^b	20 × 1,2 mL	 TEHLİKE H317: Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar. H334: Solunması halinde nefes alma zorlukları, astım nöbetleri veya alerjiye yol açabilir. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P280: Koruyucu eldiven kullanın. P284: Solunum koruyucu giyin. P304 + P340: SOLUNDUĞUNDA: Zarar gören kişiyi temiz havaya çıkartın ve kolay biçimde nefes alması için rahat bir pozisyonda tutun. P333 + P313: Ciltte tahriş veya döküntü söz konusu ise: Tıbbi yardım/bakım alın. P342 + P311: Solunumla bulgular gösterirse: ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru. 39450-01-6 Proteinaz, <i>Tritirachium album</i> serin
SDS (cobas® 4800 System SDS Reaktif)	Tris tamponu %0,2 SDS %0,09 sodyum azit	10 × 9 mL	Yok
LYS (cobas® 4800 System Lysis Buffer)	Tris tamponu %37 (a/a) guanidin HCl ^b < %5 polidokanol ^b	10 × 36 mL	 TEHLİKE H302: Yutulması halinde zararlıdır. H315: Cilt tahrişine yol açar. H318: Ciddi göz hasarına yol açar. P264: İşlem yaptıktan sonra cildi iyice yıkayın. P270: Bu ürünü kullanırken hiçbir şey yemeyin, içmeyiniz veya sigara içmeyin. P280: Koruyucu eldiven/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. P301 + P312 + P330: YUTULDUĞUNDA: kendinizi iyi hissetmiyorsanız ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru arayın. Ağzınızı çalkalayın. 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. P501: İçeriği/kabı onaylı bir atık imha tesisine atın. 50-01-1 Guanidinyum klorür 9002-92-0 Polidokanol

^a Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

^b Tehlikeli madde.

cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (c4800 HPV AMP/DET) 240 test (P/N: 05235901190)			
Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı
HPV MMX (cobas® 4800 HPV Master Mix)	Trisin tamponu Potasyum asetat Potasyum hidroksit Gliserol < %0,13 dATP, dCTP, dGTP, dUTP < %0,01 yukarı akışlı ve aşağı akışlı HPV primerleri < %0,01 yukarı akışlı ve aşağı akışlı β-globulin primerleri < %0,01 floresan etiketli HPV problemleri < %0,01 floresan etiketli β-globulin problemleri < %0,10 EagleZ05 DNA polimeraz (mikrobik) < %0,10 AmpErase (ürasil-N-glikozilaz) enzimi (mikrobik) %0,09 sodyum azit	10 × 0,5 mL	Yok
HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn Solution)	Magnezyum asetat Manganez asetat < %0,02 glasiyal asetik asit %0,09 sodyum azit	10 × 1,0 mL	Yok

cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (c4800 HPV AMP/DET) 960 test (P/N: 05235910190)			
Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı
HPV MMX (cobas® 4800 HPV Master Mix)	Trisin tamponu Potasyum asetat Potasyum hidroksit Gliserol < %0,13 dATP, dCTP, dGTP, dUTP < %0,01 yukarı akışlı ve aşağı akışlı HPV primerleri < %0,01 yukarı akışlı ve aşağı akışlı β-globulin primerleri < %0,01 floresan etiketli HPV problemleri < %0,01 floresan etiketli β-globulin problemleri < %0,10 EagleZ05 DNA polimeraz (mikrobik) < %0,10 AmpErase (ürasil-N-glikozilaz) enzimi (mikrobik) %0,09 sodyum azit	20 × 1,0 mL	Yok
HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn Solution)	Magnezyum asetat Manganez asetat < %0,02 glasiyal asetik asit %0,09 sodyum azit	10 × 1,0 mL	Yok

cobas® 4800 HPV Controls Kit (c4800 HPV CTL'ler) 10 Set (P/N: 05235855190)			
Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı
HPV (+) C (cobas® 4800 HPV Positive Control)	Tris tamponu EDTA %0,05 sodyum azit < %0,00001 Poly rA RNA (sentetik) < %0,00001 HPV 16, 18, 39 sekanslarını içeren bulaşıcı olmayan plazmid DNA (mikrobik) < %0,00001 insan β-globulin sekanslarını içeren bulaşıcı olmayan plazmid DNA (mikrobik)	10 × 0,5 mL	Yok
(-) C (cobas® 4800 System Negative Control)	Tris tamponu EDTA %0,05 sodyum azit < %0,00001 Poly rA RNA (sentetik)	10 × 0,5 mL	Yok

NOT: Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

UYARILAR VE ÖNLEMLER

A. **IN VITRO DİAGNOSTİK KULLANIM İÇİNDİR.**

- Kişi tarafından alınan vajinal numuneler, numunenin alınmasından sonra Roche Cell Collection Medium veya PreservCyt® Solution içinde süspansiyon halinde tutulacaktır.
- Kişi tarafından alınan numuneler, ortamda süspansiyon halinde tutulmazsa numunelerde yanlış negatif veya geçersiz sonuçlar meydana gelebilir.
- Ağzınızla pipetleme yapmayın.
- Laboratuvar çalışma ortamlarında yiyecek veya içecek tüketmeyin veya sigara içmeyin. Örnekler ve kit reaktifleriyle işlem yaparken koruyucu tek kullanımlık eldivenler, laboratuvar önlüğü ve göz koruması kullanın. Örneklerle ve test reaktifleriyle işlem yaptıktan sonra ellerinizi iyice yıkayın.
- Reaktiflerin mikrobiyal ve DNA kontaminasyonundan kaçının.
- Kullanılmayan reaktifleri ve atıkları ülke genelindeki, federal, eyalet düzeyindeki ve yerel düzenlemelere göre atın.
- Reaktifleri son kullanma tarihi geçmişse kullanmayın.
- Reaktifleri havuzlamayın.
- Materyal Güvenlik Bilgi Formları (MSDS) talep halinde Roche'un bölgenizdeki ofisinden temin edilebilir.
- Kontaminasyonu önlemek için eldiven kullanılmalıdır ve farklı örneklerle ve **cobas® 4800** reaktifleriyle işlem yapıldıktan sonra eldiven değiştirilmelidir.
- Örnekler, Mikrobiyoloji ve Biyomedikal Laboratuvarlarında Biyogüvenlik (*Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*)³¹ ve CLSI Belgesi M29-A3'te³² tanımlanan güvenli laboratuvar uygulamaları kullanılarak bulaşıcı madde gibi değerlendirilmelidir.
- LYS**, guanidin hidroklorür içerir. **Guanidin hidroklorür ve sodyum hipoklorit (ağartıcı) veya asitler veya bazlar gibi yüksek oranda reaktif diğer ajanlar arasında doğrudan temasa izin vermeyin. Bu karışımlar zehirli gaz salabilir.** Guanidin hidroklorür içeren sıvı dökülürse, uygun bir laboratuvar deterjanı ve su ile temizleyin. Potansiyel olarak bulaşıcı olan ajanları içeren bir materyal döküldüğü zaman, **İLK ÖNCE** etkilenen alanı laboratuvar deterjanı ve suyla ardından %0,5 sodyum hipoklorit ile temizleyin.
- MGP**, izopropanol içerir ve kolay alevlenir. Alevden ve potansiyel kıvılcım çıkaran ortamlardan uzak tutun.
- EB, SDS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, (-) C ve HPV (+) C** sodyum azit içerir. Sodyum azit, bakır ve kurşun su borularıyla reaksiyona girerek yüksek patlayıcı özelliğe sahip metal azitler oluşturabilir. Laboratuvardaki lavabolara sodyum azit içeren çözeltiler atılırsa, azit birikimini önlemek için bol miktarda soğuk su akıtarak giderleri temizleyin.
- Reaktiflerle işlem yaparken gözlük, laboratuvar önlüğü ve tek kullanımlık eldiven kullanın. Bu materyallerin cildinize, gözlerinize veya mukoza membranlarına temas etmesinden kaçın. Temas etmeniz durumunda, vakit kaybetmeden bol miktarda suyla yıkayın. Tedavi edilmezse yanıklar oluşabilir. Dökülme meydana gelirse, silmeden önce suyla seyreltin.
- Tek kullanımlık ürünlerin hepsi sadece bir kez kullanılmak içindir. Tekrar kullanmayın.
- cobas® x 480** cihazını veya **cobas® z 480** analizörünü temizlemek için sodyum hipoklorit çözeltisi (çamaşır suyu) kullanmayın. **cobas® x 480** cihazını veya **cobas® z 480** analizörünü, **cobas® 4800** Sistemi – Kullanıcı Yardımında tarif edilen prosedürlere göre temizleyin.
- cobas® x 480** cihazının veya **cobas® z 480** analizörünün kontaminasyon riskini azaltmaya yönelik ek uyarılar, önlemler ve prosedürler için **cobas® 4800** Sistemi – Kullanıcı Yardımına bakın.
- Görünür şekilde zarar görmüş veya sızıntı belirtileri gösteren reaktifleri veya kapları kullanmayın.
- Bu testi kullanırken meydana gelebilecek tüm ciddi olayları yerel yetkili makama bildirin.

SAKLAMA VE KULLANMA KOŞULLARI

- A. **Reaktifleri dondurmayın.**
- B. **MGP, EB, PK, SDS, LYS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, HPV (+) C ve (-) C**'yi 2–8°C'de saklayın. Bu reaktifler, belirtilen son kullanma tarihine kadar stabildir.
- C. **WB**'yi 15–25°C'de saklayın. Bu reaktif belirtilen son kullanma tarihine kadar stabildir.

SAĞLANAN MATERYALLER

A. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (P/N: 05235782190) MGP (cobas® 4800 System Magnetic Glass Particles) EB (cobas® 4800 System Elution Buffer)	c4800 SMPL PREP	240 test
B. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (P/N: 05235804190) MGP (cobas® 4800 System Magnetic Glass Particles) EB (cobas® 4800 System Elution Buffer)	c4800 SMPL PREP	960 test
C. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (P/N: 05235863190) WB (cobas® 4800 System Wash Buffer)	c4800 WB	240 test
D. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (P/N: 05235871190) WB (cobas® 4800 System Wash Buffer)	c4800 WB	960 test
E. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (P/N: 05235901190) HPV MMX (cobas® 4800 HPV Master Mix) HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn Solution)	c4800 HPV AMP/DET	240 test
F. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (P/N: 05235910190) HPV MMX (cobas® 4800 HPV Master Mix) HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn Solution)	c4800 HPV AMP/DET	960 test
G. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (P/N: 05235812190) PK (cobas® 4800 Proteinaz K) SDS (cobas® 4800 System SDS Reagent) LYS (cobas® 4800 System Lysis Buffer)	c4800 LIQ CYT	240 test
H. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (P/N: 05235839190) PK (cobas® 4800 Proteinaz K) SDS (cobas® 4800 System SDS Reagent) LYS (cobas® 4800 System Lysis Buffer)	c4800 LIQ CYT	960 test
I. cobas® 4800 HPV Controls Kit (P/N: 05235855190) HPV (+) C (cobas® 4800 HPV Positive Control) (-) C (cobas® 4800 System Negative Control)	c4800 HPV CTLs	10 Set

GEREKLİ OLAN FAKAT SAĞLANMAYAN MATERYALLER

Örnek ve Reaktif Kullanımı

- Roche Cell Collection Medium (Roche P/N 07994745190, isteğe bağlı)
- Roche Cell Collection Medium Yedek Kapakları (Roche P/N 08037230190, isteğe bağlı)
- Servikal Toplama Fırçası (Roche P/N 08399832190, isteğe bağlı)
- Servikal Toplama Fırçası, steril (Roche P/N 08779040190, isteğe bağlı)
- Kişi tarafından vajinal numune almak için Copan FLOQSwab®, 552C.80 (Roche P/N 09032932190)
- Rovers Evalyn® Brush (Roche P/N 09032959190)
- Kişi tarafından vajinal numune almak için Copan FLOQSwabs®, 552C.80 için numune süspansiyon talimatları (Roche P/N 09652671001)
- Evalyn® Brush için numune süspansiyon talimatları (Roche P/N 09907238001)
- CO-RE Uçları, 1000 µL, 96'lı rak (Roche P/N 04639642001 veya Hamilton P/N 235905)
- 50 mL Reaktif Haznesi (Roche P/N 05232732001)
- 200 mL Reaktif Haznesi (Roche P/N 05232759001)
- HPV ASAP v2.0.1 için 1,6 mL **cobas**® 4800 System Extraction (derin kuyucuk) plağı kullanın (Roche P/N 05232716001)
- HPV ASAP v2.1 için 2,0 mL **cobas**® 4800 System Extraction (derin kuyucuk) plağı kullanın (Roche P/N 06884008001)
- **cobas**® 4800 System AD (mikrokuyucuk) plağı 0,3 mL ve Kapatıcı Film (Roche P/N 05232724001)
- Katı atık torbası (Roche P/N 05530873001 [küçük] veya 04691989001 [büyük])
- Hamilton STAR Plastik Oluk (Roche P/N 04639669001)
- Sekonder örnek tüpleri olarak kullanım için tüpler, 13 mL Yuvarlak Tabanlı (Roche P/N 07958048190)
- Kapaklar, nötr renk (Roche P/N 07958056190; 13 mL Yuvarlak Tabanlı tüplerdeki çalışma sonrası örneklerin tekrar kapaklanması için)
- Tek kullanımlık eldivenler, pudrasız

Cihaz ve Yazılım

- **cobas**® x 480 Cihazı
- **cobas**® z 480 Analizör
- **cobas**® 4800 Sistem Kontrol Ünitesi ve Sistem Yazılımı sürümü 2.2 veya üstü
- **cobas**® 4800 Sistemi **cobas**® HPV AP yazılımı versiyonu 2.0. veya üstü

İsteğe Bağlı Ekipman ve Materyaller

- **cobas**® Sample Prep Buffer (Roche P/N 06526985190; Tris tamponlu deterjan)*
- Pipetler: 1000 µL iletme kapasiteli
- Aerosol bariyerli DNaz içermeyen uçlar: 1000 µL iletme kapasiteli
- Minimum 1500 RCF'ye sahip sallanır kova rotoru ile donatılmış santrifüj
- Bağımsız manyetik plak (Roche P/N 05440777001)
- Vorteks Karıştırıcı (tekli tüp)
- Çok tüplü vorteksleyici (ör. VWR P/N 58816-116)
- Isıya dirençli barkod etiketleri (RACO Industries; Kat. no. RAC-225075-9501)
- Termometre -20/150°C (VWR Kat. no. 89095-600) veya eşdeğeri
- Dijital Isıtıcı Bloğu 120 V (VWR Kat. no. 75838-294) veya eşdeğeri
- 12 Delikli Isı Bloğu Modülü 16 mm (VWR Kat. no. 13259-162) veya eşdeğeri
- Açık bir **cobas**® Sample Prep Buffer (CSPB) şişesi, 21 güne kadar ve SurePath™ örneklerinin pre-analitik işlemi için en fazla 4 ayrı kullanıma kadar ortam sıcaklığında (15–30°C) saklanabilir.

ÖRNEĞİN ALINMASI, TAŞINMASI VE SAKLANMASI

NOT: Tüm örnekleri bulaşıcı madde yayma potansiyeli olduğunu varsayarak kullanın.

A. Numune Alınması

Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid içinde toplanan servikal numuneler, **cobas**® 4800 HPV Testi ile kullanım için doğrulanmıştır.

Kişi tarafından alınan vajinal numuneler için FLOQSwab® ile toplanan ve Roche Cell Collection Medium ve PreservCyt® Solution içinde süspansiyon halinde tutulan vajinal numuneler, **cobas**® 4800 HPV Testi ile kullanım için doğrulanmıştır.

Evalyn® fırça ile toplanan ve Roche Cell Collection Medium ve PreservCyt® Solution içinde süspanse edilen vajinal numuneler, **cobas**® 4800 HPV Testi ile kullanım için doğrulanmıştır.

Numunelerin toplanması için üreticinin talimatlarını takip edin.

B. Numunelerin Taşınması

Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid içinde toplanan numuneler, 2–30°C'de taşınabilir. HPV numunelerin taşınması, etiyolojik ajanların taşınmasıyla ilgili ülke genelindeki, federal, eyalet düzeyindeki ve yerel düzenlemelere uygun olmalıdır³³.

C. Numunelerin Saklanması

Roche Cell Collection Medium ve PreservCyt® Solution içinde toplanan numuneler, toplama tarihinden sonra 6 aya kadar 2–30°C'de saklanabilir. SurePath™ Preservative Fluid içinde toplanan servikal numuneler, SurePath™ Preservative Fluid matrisiyle indüklenmiş çapraz bağların HPV testinden önce **cobas®** Sample Prep Buffer ile işlem yoluyla tersine çevrilmesi şartıyla 6 aya kadar 2–8°C'de veya toplama tarihinden sonra 6 haftaya kadar 15–30°C'de saklanabilir.

KULLANIM TALİMATLARI

Numune süspansiyon talimatları

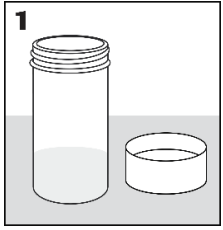
Kişi tarafından vajinal numune almak için Copan FLOQSwabs® (552C.80)

cobas® 4800 HPV Test veya **cobas®** HPV ile test yapılması amacıyla kişi tarafından vajinal numune almak için Copan FLOQSwabs® (552C.80) kullanılarak kişi tarafından alınan numuneye yönelik numune işleme talimatları

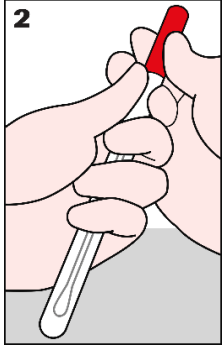
Kişi tarafından alınan numune, numunenin alınmasından sonra ortama yerleştirilmelidir.

- Numune süspansiyonuna başlamadan önce tüm talimatları okuyun.
- Numune almak için numune alma cihazı üreticisinin Kullanım talimatlarına uyun.
- Numune alındıktan sonra numuneyi korumak için aşağıdaki talimatlarla devam edin:

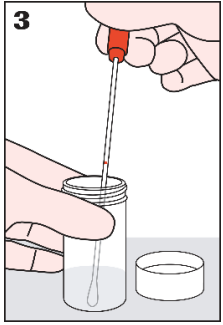
Alınan numuneyi dikkatle işleme alın.



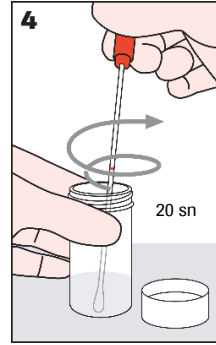
1. Dikkatli bir şekilde ortamı içeren flakonun kapağını açın ve flakonu stabil, düz bir yüzeye yerleştirin.



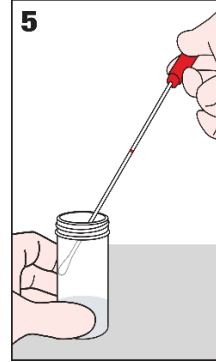
2. Sürüntü çubuğunu tüpten çıkarmak için FLOQSwab kapağını yavaşça çekin. FLOQSwab'ı çıkarırken tüpün iç duvarlarıyla teması en aza indirin.



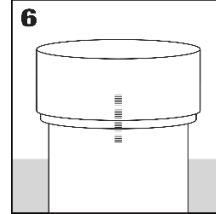
3. Bir elinizle flakonu tutun, ardından diğer elinizle FLOQSwab ucu tamamen ortamın içine daldırılıncaya ve flakonun dibiyle temas edinceye kadar FLOQSwab ucunu flakona yerleştirin.



4. Flakonu tutarken sürüntü çubuğunun ortama daldırılmış halde kaldığından emin olarak FLOQSwab'ı 20 saniye boyunca flakonun iç duvarı boyunca döndürün. Sıçratmamaya dikkat edin.



5. Uç, ortamın içinden çıkarılacak şekilde FLOQSwab'ı flakonun iç duvarı boyunca dikkatlice geri çekin. Sürüntü çubuğundaki sıvıyı akıtmak için ucu flakonun iç duvarına doğru bastırın. FLOQSwab'ı tüpe yerleştirin ve atın.



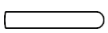
6. Flakonun kapağını tekrar kapatın ve sızıntıyı önlemek için kapak ve flakon üzerindeki çizgiler birbirine denk gelene veya hafifçe üst üste gelene kadar sıkın. Dik olacak şekilde saklayın.

7. Artık numune **cobas® 4800 HPV Test veya **cobas®** HPV ile işlenebilir.**

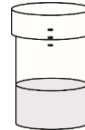
Sözlük



FLOQSwab/Sürüntü çubuğu: Numune almak için kullanılan kişi tarafından numune alma cihazı.



Tüp: Kişi tarafından numune alma cihazının içinde geldiği ve numune alındıktan sonra numune alma cihazının geçici olarak saklanması için kullanılabilecek koruyucu kap.



Flakon: 20 mL berrak çözelti içeren kap. Aldığınız numunenin bu kaba aktarılması gerekecektir ve bu kap işlem için laboratuvara gönderilecektir.

Ortam: Flakonda bulunan sıvıya verilen addır.

Numune süspansiyon talimatları

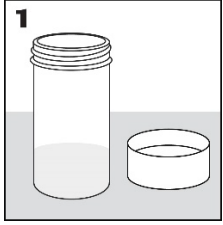
Rovers Evalyn® Brush

cobas® 4800 HPV Testi veya **cobas® HPV** ile test yapılması amacıyla Rovers Evalyn® Brush kullanılarak kişi tarafından alınan numuneye yönelik numune işleme talimatları.

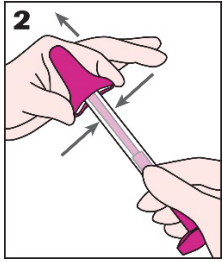
Kişi tarafından alınan numune, numunenin alınmasından sonra ortama yerleştirilmelidir.

- **Numune süspansiyonuna başlamadan önce tüm talimatları okuyun.**
- Numune almak için numune alma cihazı üreticisinin Kullanım talimatlarına uyun.
- Numune alındıktan sonra numuneyi korumak için aşağıdaki talimatlarla devam edin:

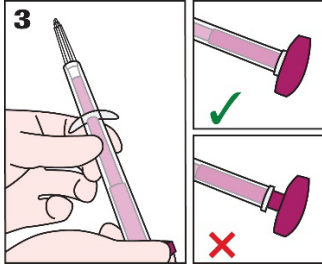
Alınan numuneyi dikkatle işleme alın.



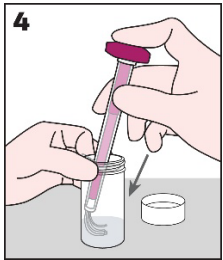
1. Dikkatli bir şekilde ortamı içeren flakonun kapağını açın ve flakonu stabil, düz bir yüzeye yerleştirin.



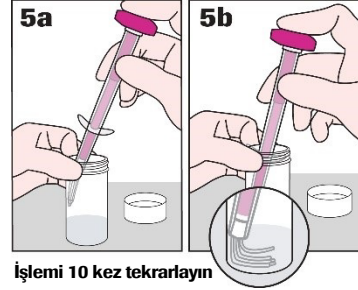
2. Açığına uca dokunmamaya dikkat ederek Evalyn fırçanın pembe kapağını çıkarın.



3. Beyaz fırçayı açığa çıkarmak için, klik sesiyle yerine oturana kadar pembe pistonu bastırın. Açığa çıkan fırçanın herhangi bir şeyle temas etmemesi için dikkatli olun (ör. parmaklar, yüzeyler).



4. Bir elinizle flakonu tutun, ardından diğer elinizle fırça kolları ortamın içine tam olarak batacak ve kanatlar flakonun ağzını geçecek şekilde beyaz fırçayı flakonun içine yerleştirin.

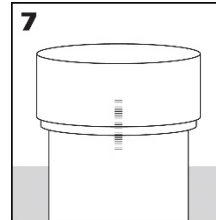


İşlemi 10 kez tekrarlayın

5. Flakonu tutmaya devam edin ve numuneyi en iyice serbest bırakmak için fırçayı kuvvetlice daldırarak beyaz fırçayı flakonun **dibine ve iç duvarına 10 kez çarpırtın**. Sıçratmamaya dikkat edin.



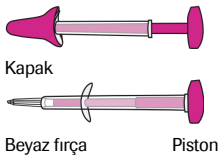
6. Fırça ortamın içinden çıkana kadar fırçayı primer flakonun iç duvarı boyunca dikkatlice çekerek beyaz fırçayı çıkarın. Fırçadaki **sıvıyı akıtmak için fırçayı flakonun iç duvarına bastırın**. Evalyn fırçayı ambalajının içine geri koyun ve atın.



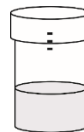
7. Flakonun kapağını tekrar kapatın ve sızıntıyı önlemek için kapak ve flakon üzerindeki çizgiler birbirine denk gelene veya hafifçe üst üste gelene kadar sıkın. Dik olacak şekilde saklayın.

8. Artık numune cobas® 4800 HPV Test veya cobas® HPV ile işlenebilir.

Sözlük



Evalyn Fırça: Numune almak için kişi tarafından kullanılan numune alma cihazı.



Flakon: 20 mL berrak çözelti içeren kap. Aldığınız numunenin bu kaba aktarılması gerekecektir ve bu kap işlem için laboratuvara gönderilecektir.

Ortam: Flakonda bulunan sıvıyı verilen addır.

NOT: HPV MMX ve HPV Mg/Mn dışındaki tüm reaktifler, cobas® x 480 cihazına yüklenmeden önce ortam sıcaklığında olmalıdır. HPV MMX ve HPV Mg/Mn, işlenecekleri zamana kadar cobas® x 480 cihazı üzerinde ortam sıcaklığında geleceğinden, doğrudan 2–8°C'de saklamadan alınabilir.

NOT: Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid içindeki örnekler, cobas® x 480 cihazına yüklenmeden önce ortam sıcaklığında olmalıdır.

NOT: Ayrıntılı çalışma yönergeleri için cobas® 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımına bakın.

Çalışma Hacmi:

cobas® 4800 Sistemi, 1 ila 94 örnek artı kontrolleri (çalışma başına 96 teste kadar) içeren çalışma hacmi ile **cobas®** 4800 HPV Testini desteklemek için tasarlanmıştır. Her **cobas®** 4800 System Sample Preparation Kit, **cobas®** 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit ve **cobas®** 4800 System Wash Buffer Kit, 24 test (kit başına 240 test) veya 96 testin (kit başına 960 test) 10 çalışması için yeterli reaktif içerir. Her **cobas®** 4800 HPV Amplification/Detection Kit, 24 test (kit başına 240 test) veya 96 testin (kit başına 960 test) 10 çalışması için yeterli reaktif içerir; çoklu 240 test kitleri, 48 veya 72 test için reaktif kullanımını optimize etmek için kullanılabilir. **cobas®** 4800 HPV Controls Kit, toplam 10 çalışma (kit başına 10 set) için yeterli reaktif içerir. **cobas®** 4800 Sistemindeki minimum çalışma hacmi, 1 örnek artı kontrollerdir. Her bir çalışmanın gerçekleştirilmesi için bir **cobas®** 4800 System Negative Control **[(-) C]** tekrarı ve bir **cobas®** 4800 HPV Positive Control **[HPV (+) C]** tekrarı gereklidir (bkz. “Kalite Kontrol” bölümü).

İş Akışı:

NOT: *Reaktiflerin optimal kullanımı olmasa da, 24 örnek içeren bir çalışma için bir System Sample Preparation 960 Test Kiti ve 24, 48 veya 72 örnek içeren bir çalışma için bir HPV Amplification/Detection 960 Test Kiti kullanılabilir.*

cobas® 4800 HPV Testi, **cobas®** 4800 Software içinde “Tam İş Akışı” veya “Kurtarma İş Akışı” olarak anılan iki iş akışından biri kullanılarak çalıştırılabilir.

HPV Tam İş Akışı:

“HPV Tam İş Akışı”, **cobas® x** 480 cihazında örneğin hazırlanmasını ve ardından **cobas® z** 480 analizöründe amplifikasyon/saptamayı içerir. Çalışma hacmi, 24'lü test formatı (1 ila 22 örnek artı 2 kontrol) veya 96'lı test formatı (1 ila 94 örnek artı 2 kontrol) olabilir. Ayrıntılar için aşağıdaki “Tam İş Akışının Gerçekleştirilmesi” bölümüne ve **cobas®** 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımına bakın.

HPV Kurtarma İş Akışı:

“HPV Kurtarma İş Akışı”, işlenmiş derin kuyucuklu plaktaki elüat kullanılarak manuel PCR plağı düzeneğini ve ardından **cobas® z** 480 analizöründe amplifikasyon/saptama işlemini içerir. Ayrıntılar için aşağıdaki “Kurtarma İş Akışının Gerçekleştirilmesi” bölümüne ve **cobas®** 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımına bakın.

Numuneler:

Aşağıda **cobas®** 4800 HPV Testi kullanılarak test edilebilen numune tipleri verilmiştir:

- a) Roche Cell Collection Medium içindeki servikal numuneler
- b) PreservCyt® Solution içindeki servikal numuneler
- c) SurePath™ Preservative Fluid içindeki servikal numuneler (Surepath™ primer numunelerin işlenmesi bölümüne bakın)
- d) FLOQSwab® 552C.80 kullanılarak kişi tarafından alınan ve Roche Cell Collection Medium içinde süspanse edilen vajinal numuneler
- e) FLOQSwab® 552C.80 kullanılarak kişi tarafından alınan ve PreservCyt® Solution içinde süspanse edilen vajinal numuneler
- f) Evalyn® Brush kullanılarak kişi tarafından alınan ve Roche Cell Collection Medium içinde süspanse edilen vajinal numuneler
- g) Evalyn® Brush kullanılarak kişi tarafından alınan ve PreservCyt® Solution içinde süspanse edilen vajinal numuneler

Roche Cell Collection Medium ve PreservCyt® Solution örnekleri, uygun bir barkodla doğrudan primer kaplarından veya **cobas® x** 480 cihazında uygun barkodlu 13 mL yuvarlak tabanlı tüpten işlenebilir. SurePath™ örnekleri, örneğin işlenmesi (bkz. Surepath™ primer örneklerin işlenmesi bölümü) ve **cobas® x** 480 cihazında işleme için uygun şekilde barkodlu 13 mL'lik yuvarlak tabanlı bir tüpe aktarılmalıdır. Uygun barkodlama prosedürleri ve **cobas®** 4800 Sistemi için kabul edilebilir barkodların listesi için **cobas®** 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımına başvurun.

NOT: *SurePath™ örnekleri, cobas® 4800 Sisteminde HPV testinden önce matrisle indüklenmiş çapraz bağların tersine çevrilmesi için cobas® Sample Prep Buffer ile işlenmelidir.*

Matrisle indüklenmiş çapraz bağların tersine çevrilmesi için **cobas®** Sample Prep Buffer ile primer SurePath™ örneklerinin işlenmesi

NOT: *Matris kaynaklı çapraz bağları tersine çevirmede kullanılan tüpler için ısıya dirençli barkodlar gereklidir (bkz. İsteğe Bağlı Ekipman ve Materyaller bölümü).*

NOT: *Olası çapraz kontaminasyonu en aza indirmek için aşağıdaki B, C, G ve H adımlarının biyolojik bir çekir ocağa yapılması önerilir.*

- A. Test edilecek her SurePath™ örneği için 0,5 mL **cobas®** Sample Prep Buffer ile barkodlu 13 mL'lik yuvarlak tabanlı bir tüp hazırlayın. Açık bir **cobas®** Sample Prep Buffer (CSPB) şişesi, 21 güne kadar ve SurePath™ örneklerinin pre-analitik işlemi için en fazla 4 ayrı kullanıma kadar ortam sıcaklığında (15–30°C) saklanabilir.
- B. Aktarmadan önce SurePath™ örneklerini 10 saniye vorteksleyin. Her SurePath™ örneğinden 0,5 mL'yi, A adımı hazırlanan 13 mL'lik yuvarlak tabanlı tüpe aktarın. Sonrakine geçmeden önce her tüpün kapağını tekrar kapatın. Her örnek için mutlaka pipet uçlarını değiştirin.
- C. Her tüpü 1 saniye vorteksleyin.
- D. Tüpleri, 120°C'ye ayarlanmış ısıtma ünitesine aktarın (bkz. İsteğe Bağlı Ekipman ve Materyaller bölümü). Seri başına en fazla 48 tüp işlenebilir.
- E. 20 dakika ısıtın.
- F. Isıttıktan sonra tüpleri bir toplama rakına çıkarın ve 10 dakika ortam sıcaklığında soğutun.
- G. Her tüpü 5 saniye vorteksleyin.
- H. Tüpleri 24 konumundaki **cobas®** 4800 örnek raklarına aktarın, kapakları atın ve tüpleri HPV testi için **cobas®** 4800 Sisteminde işleyin.

cobas® Sample Prep Buffer ile işlenmiş SurePath™ örnekleri, eğer, örneğin, ilk önce sitolojik değerlendirme gerekliyse, gelecekteki HPV testi için saklanabilir. Aşağıdaki prosedür takip edilmelidir:

A. Yukarıdaki işlem prosedürünü G adımına kadar takip edin.

B. **cobas®** Sample Prep Buffer ile işlenmiş SurePath™ örneklerini içeren tüpleri, **cobas®** 4800 Sisteminde HPV testinden önce 4 haftaya kadar 2–30°C'de saklayın.

NOT: *Roche Cell Collection Medium ve PreservCyt® Solution primer kaplarında gerekli olan minimum hacim 3,0 mL'dir. 13 mL yuvarlak tabanlı sekonder tüpleri kullanırken minimum 1,0 mL hacme ve maksimum 10 mL hacme kadar doldurun.*

NOT: *cobas® 4800 HPV Testi için servikal örneklerin toplanmasında yalnızca Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid'i kullanın. cobas® 4800 HPV Testi, diğer ortam tipleri ile doğrulanmamıştır. cobas® 4800 HPV Testinin diğer ortam tipleriyle kullanılması yanlış negatif, yanlış pozitif ve/veya geçersiz sonuçlara yol açabilir.*

NOT: *İşlenmiş örneklerin çapraz kontaminasyonunu önlemek amacıyla işlemden sonra örneklerin kapaklarının tekrar kapatılması için flakonlar için ek kapaklar (bkz. Gerekli Olan Fakat Sağlanmayan Materyaller) kullanılmalıdır. Sıkıca tekrar kapatın. Flakonları dik bir şekilde saklayın ve sevk edin.*

NOT: *cobas® x 480 cihazında işlemek için örnekleri, barkodlu 13 mL yuvarlak tabanlı tüplere alikotlamak gerekebilir. Örnekleri kullanmak için aerosol bariyerli veya pozitif yer değiştirmeli uçlara sahip pipetler kullanın. İşlenmiş örneklerin çapraz kontaminasyonunu önlemek amacıyla işlemden sonra örneklerin kapaklarının tekrar kapatılması için bu tüpler için alternatif renkte ek kapaklar (bkz. Gerekli Olan Fakat Sağlanmayan Materyaller) kullanılmalıdır.*

NOT: *Örnekleri, primer kaplardan 13 mL yuvarlak tabanlı sekonder tüplere aktarırken dikkatli olun. Aktarmadan önce primer örnekleri vorteksleyin. Her örnekten sonra pipet uçlarını değiştirin.*

NOT: *Kanlı görünen veya koyu kahverengi bir renge sahip örnekleri işlemeyin.*

Tek bir çalışma, herhangi bir örnek kombinasyonunu içerebilir (Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution ve/veya SurePath™ Preservative Fluid) ve her örnek, HPV Yüksek Riskli veya HPV Yüksek Riskli Artı Genotipleme alt testleri ile test edilebilir.

İş Akışları

Tam İş Akışının Gerçekleştirilmesi:

A. **cobas®** 4800 HPV Testi, 1 ila 94 örnek artı bir **cobas®** 4800 Sistemi negatif kontrolü ve bir **cobas®** 4800 HPV pozitif kontrolü için kullanılabilir.

B. **cobas®** 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımındaki talimatları takip ederek sistemi başlatma ve bakım prosedürlerini gerçekleştirin.

C. “New run” (Yeni çalışma) düğmesine tıklayarak yeni bir çalışma başlatın.

D. “Selection test” (Seçim test) penceresinde “Workflow type” (İş akışı tipini) “Full” (Tam) olarak seçin, ardından “HPV” testini seçin.

E. Bir çalışma adı girin veya varsayılan çalışma adı olarak bırakın, ardından devam etmek için “OK” (Tamam) ögesine tıklayın.

F. Örnekleri yüklemek için yazılım sihirbazı rehberini takip edin.

NOT: *Örnekler, barkodlu primer veya sekonder tüplere herhangi bir sırada yüklenebilir.*

NOT: *Eğer işlem için Roche Cell Collection Medium için primer kaplar ve PreservCyt® Solution örnekleri kullanılırsa, yüklemekten önce vorteksleyin.*

G. Her örnek için bir “Specimen type” (Örnek tipi) seçin.

- Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution örneklerini tanımlamak için “PC” ögesini seçin.
- SurePath™ Preservative Fluid örneklerini tanımlamak için “SP” ögesini seçin.

NOT: *Cihaz yazılımı kullanılarak kişi tarafından alınan numuneleri tanımlamak için test istemlerine açıklama eklenebilir ve kullanıcıların bunu yapması teşvik edilir. Açıklama yönergeleri için cobas® 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımına bakın.*

•

H. Her örnek için bir “Request result” (İstek sonucu) seçin.

- Yüksek riskli HPV tiplerinden herhangi birini veya bunların bir kombinasyonunu raporlamak için “Requested result” (İstenen sonuç) olarak “HPV High Risk Panel” (HPV Yüksek Riskli Panel) ögesini seçin: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 test sonuçları.
- Yüksek riskli HPV tiplerinden herhangi birini veya bunların bir kombinasyonunu raporlamak için “Requested result” (İstenen sonuç) olarak “HPV High Risk Panel Plus Genotyping” (HPV Yüksek Riskli Panel Artı Genotipleme) ögesini seçin: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 ve yüksek riskli HPV tipi 16 ve yüksek riskli HPV tipi 18 test sonuçlarını ayrı raporlamak için.

I. Tüm sarf malzemelerini yüklemek için yazılım sihirbazı rehberini takip edin.

J. Tüm reaktifleri yüklemek için yazılım sihirbazı rehberini takip edin.

NOT: *Kontroller [HPV (+) C ve (–) C], örneklerle birlikte yüklenmez. Reaktifin yüklenmesi sırasında reaktif taşıyıcıya yüklenirler. Ekstraksiyon plağının ve mikrokuyucuk plağının her birindeki iki konum (A1 ve B1), sırasıyla HPV (+) ve (–) kontrolleri için ayrılmıştır.*

NOT: *cobas® 4800 Sistemi, reaktiflerin cihaz üzerinde olduğu süreyi izlemek için dahili bir saate sahiptir. WB tarandığında yükleme işleminin tamamlanması için 1 saat bekleyin ve “Start” (Başlat) düğmesine tıklayın. “Workplace” (İşyeri) sekmesinde bir geri sayım saati görüntülenir. Cihaz üzerindeki süre sona ermişse sistem, çalışmanın başlamasına izin vermeyecektir.*

NOT: *MGP'nin doğru aktarımını sağlamak için, reaktif haznesine dağıtımdan önce MGP flakonunu vorteksleyin veya kuvvetlice çalkalayın.*

K. Örnek hazırlamada kullanılan reaktifleri (**WB, MGP, EB, SDS ve LYS**), “tara-tara-dök-yerleştir” yöntemini kullanarak barkodlu reaktif haznelere yükleyin:

- Reaktif şişesinin barkodunu tarayın
- Reaktif haznesinin barkodunu tarayın
- Reaktif hazneye dökün
- Dolu reaktif haznesini reaktif taşıyıcı üzerinde belirtilen konuma yerleştirin

L. Reaktif hazneleri, iki hacimde mevcuttur: 200 mL ve 50 mL. Uygun reaktif haznesi hacimlerini seçmek için yazılım sihirbazı rehberini takip edin. Reaktif haznesi barkodları, taşıyıcının sağına bakmalıdır.

NOT: *Amplifikasyon/saptama reaktifleri (HPV MMX ve HPV Mg/Mn), Kontroller [HPV (+) C ve (-) C] ve PK, doğrudan reaktif taşıyıcının üzerine yüklenir ve otomatik olarak cobas® x 480 cihazıyla taranır.*

NOT: *Tüm reaktifler ve reaktif hazneleri barkodludur ve tek kullanımlık olarak tasarlanmışlardır. cobas® 4800 Yazılımı, reaktiflerin ve reaktif haznelerinin kullanımını izler ve önceden kullanılmış reaktifleri veya reaktif haznelerini reddeder. Yazılım aynı zamanda cihaza yeterli reaktifin yüklendiğini de doğrular.*

NOT: *cobas® 4800 Yazılımı, tüm reaktiflerin son kullanma tarihlerini izler. Son kullanma tarihi geçen reaktifler, cobas® 4800 Sisteminde kullanım için kabul edilmeyecektir.*

M. “Start Run” (Çalışmayı Başlat) öğesine tıklayarak örneğin hazırlanmasını başlatın.

N. Örneğin hazırlanması başarıyla tamamlandıktan sonra plak taşıyıcıyı çıkarmak için “Unload”** (Çıkar) öğesine tıklayın.

** Örneğin hazırlanmasının durumu, “Unload” (Çıkar) öğesine tıklamadan önce bu noktada gözden geçirilebilir. Bkz. **cobas® 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımı**.

O. Mikrokuyucuk plağını kapatmak, plağı **cobas® z 480** analizörüne aktarmak ve amplifikasyon ve saptama çalışmasını başlatmak için **cobas® 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımındaki** talimatları takip edin.

NOT: *cobas® 4800 Sistemi, hazırlanan örneklerin çalışma ana karışımına eklenmesinden sonraki süreyi izlemek için dahili bir saate sahiptir. Amplifikasyon ve saptama, mümkün olan en kısa sürede, cobas® x 480 cihazının çalışması bittikten en geç 90 dakika sonra başlatılmalıdır. “Workplace” (İşyeri) sekmesinde bir geri sayım saati görüntülenir.*

P. Amplifikasyon ve saptama çalışması tamamlandığında mikrokuyucuk plağını **cobas® z 480** analizöründen çıkarın.

Q. Sonuçları gözden geçirmek ve kabul etmek için **cobas® 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımındaki** talimatları takip edin.

Kurtarma İş Akışının Gerçekleştirilmesi

NOT: *Kurtarma İş Akışı, kullanıcının kontrolü dışındaki koşullar nedeniyle (ör. amplifikasyon/saptama çalışması sırasında elektrik kesintisi) tam iş akışının tamamlanamaması durumunda bir geri kazanım seçeneği olarak mevcuttur.*

NOT: *Kurtarma çalışması kullanılarak yalnızca cobas® x 480 cihazında başarıyla işlenen örnekler amplifikasyona tabi tutulabilir/saptanabilir. Reaktifler ve sarf malzemeleri için sistem değerlendirmesi, Kurtarma çalışması sırasında sınırlıdır. Kurtarma iş akışı kullanılırken örnek konumu izlenemez. Son kullanıcı, örneğin mikrokuyucuk plağı üzerindeki gerçek konumunun Kurtarma Plağı Düzeni Raporunun İş Düzeni dosyasında belirtilenle aynı olduğundan emin olmalıdır. Uygun PCR düzeneğini sağlamak ve kontaminasyonu önlemek için mikrokuyucuk plağı hazırlanırken oldukça özen gösterilmelidir.*

NOT: *cobas® x 480 cihazında işlenen örnekler, sınırlı stabiliteye sahiptir. 2°C ila 30°C'de saklandığında 24 saat içinde Kurtarma iş akışı kullanılarak amplifikasyona tabi tutulmalı/saptanmalıdır.*

A. “New run” (Yeni çalışma) düğmesine tıklayarak bir Kurtarma çalışması başlatın.

B. “Test Selection” (Test Seçimi) penceresinde “Recovery” (Kurtarma) öğesini seçin, ardından “HPV” test tipini seçin.

C. Bir çalışma adı girin veya varsayılan çalışma adı olarak bırakın, ardından devam etmek için “OK” (Tamam) öğesine tıklayın.

D. Kurtarılabilecek bir çalışma seçin.

E. HPV ASAP v2.1 kullanılıyorsa tam iş akışından orijinal DWP ID'yi tarayın.

F. Yeni MWP ID'yi girin.

G. Kit içindeki tüm Amplifikasyon/Saptama reaktif flakonları için Ana Karışım ve Metal İyon ID'lerini girin.

H. **cobas® 4800 HPV** çalışma ana karışımını hazırlayın:

1. 240 Test Kiti için 240 µL **HPV Mg/Mn**'yi bir **HPV MMX** flakonuna (240 Test Kitinden 0,5 mL flakon) ekleyin.

2. 960 Test Kiti için 450 µL **HPV Mg/Mn**'yi iki **HPV MMX** flakonunun her birine (960 Test Kitinden 1,0 mL flakon) ekleyin.

NOT: *Kurtarma çalışması, HPV MMX'e HPV Mg/Mn eklendikten sonra 90 dakika içinde başlatılmalıdır. Sistem, hazırlanan örneklerin çalışma ana karışımına eklenmesinden sonra geçen süreyi Kurtarma iş akışı sırasında izlemez. Son kullanıcı, tahsis edilen süre içinde amplifikasyon ve saptamanın başlatıldığından emin olmalıdır.*

I. Flakonları dikkatlice ters yüz ederek çalışma ana karışımını iyice karıştırın. Çalışma ana karışımını vortekslemeyin.

J. 25 µL çalışma Ana Karışımını mikrokuyucuk plağındaki gerekli kuyucuklara aktarın.

K. Tekrarlanacak çalışmadan Ekstraksiyon plağını bağımsız manyetik plak üzerine yerleştirin.

L. Ekstraksiyon plağı kuyucuklarından 25 µL elüatı manuel olarak mikrokuyucuk plağındaki ilgili kuyucuklara aktarın. Kuyucuk konumlarının korunduğundan emin olun (ör. Ekstraksiyon plağının A1 kuyucuğundaki elüat, mikrokuyucuk plağındaki A1'e aktarılır). Mikrokuyucuk plağına MGP taşınmadığından emin olun.

- M. Mikrokuyucuk plağını kapatmak için **cobas® 4800 Sistemi** – Kullanıcı Yardımındaki talimatları takip edin.
- N. Mikrokuyucuk plağını, 1500 RCF'de en az 5 saniye sallanır kova rotorunu kullanarak santrifüjleyin.
- O. Plağı **cobas® z 480** analizörüne taşıyın ve amplifikasyon ve saptama çalışmasını başlatın.
- P. Amplifikasyon ve saptama çalışması tamamlandığında mikrokuyucuk plağını **cobas® z 480** analizöründen çıkarın.
- Q. Sonuçları gözden geçirmek ve kabul etmek için **cobas® 4800 Sistemi** – Kullanıcı Yardımındaki talimatları takip edin.

Sonuçların Yorumlanması

NOT: Tüm test ve çalışma doğrulaması, **cobas® 4800 Yazılımıyla gerçekleştirilir.**

NOT: Geçerli bir çalışması hem geçerli hem de geçersiz örnek sonuçlarını içerebilir.

Geçerli bir çalışma için, örnek sonuçları Tablo 1 ve 2'de gösterildiği gibi yorumlanır:

Tablo 1
HPV DNA'nın Varlığı için cobas® 4800 HPV Test Sonucunun Yorumlanması

cobas® 4800 HPV Test	Sonuç Raporu ve Yorumlama
İstenen Sonuç "HPV Yüksek Riskli Panel":	
POS HR HPV	High Risk HPV Positive Örnek, aşağıdaki yüksek riskli HPV tiplerinden herhangi birinin veya bunların kombinasyonunun DNA'sı için pozitifdir: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG HR HPV	High Risk HPV Negative* HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68 DNA'sı saptanamamıştır veya ön ayarlı eşğin altındadır.
Invalid HR HPV	High Risk HPV Invalid HR HPV için sonuçlar geçersizdir. PreservCyt® örnekleri için orijinal örnek, geçerli sonuçlar almak için en fazla iki kez tekrar test edilmelidir. Sonuçlar hala geçersizse yeni bir örnek alınmalıdır. SurePath™ örnekleri için orijinal örnek, yeterli hacim kaldıysa tekrar test edilmelidir. Sonuçlar hala geçersizse yeni bir örnek alınmalıdır.
Failed	No Result for Specimen Çalışma işaretleri ve önerilen işlemlerin gözden geçirilmesine ilişkin talimatlar için cobas® 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımına başvurun. Geçerli sonuç almak için orijinal örnek tekrar test edilmelidir.
İstenen Sonuç "HPV Yüksek Riskli Panel Artı Genotipleme":	
POS Other HR HPV	Other High Risk HPV Positive Örnek, aşağıdaki yüksek riskli HPV tiplerinden herhangi birinin veya bunların kombinasyonunun DNA'sı için pozitifdir: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG Other HR HPV	Other High Risk HPV Negative* HPV tipleri 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68 DNA'sı saptanamamıştır veya ön ayarlı eşğin altındadır.
Invalid Other HR HPV	Invalid Other High Risk HPV Diğer HR HPV için sonuç Geçersizdir. PreservCyt® örnekleri için orijinal örnek, geçerli sonuçlar almak için en fazla iki kez tekrar test edilmelidir. Sonuçlar hala geçersizse yeni bir örnek alınmalıdır. SurePath™ örnekleri için orijinal örnek, yeterli hacim kaldıysa tekrar test edilmelidir. Sonuçlar hala geçersizse yeni bir örnek alınmalıdır.
POS HPV16	HPV16 Positive Örnek, HPV tipi 16 DNA'sı için pozitifdir.
NEG HPV16	HPV16 Negative* HPV tipi 16 DNA'sı saptanamamıştır veya ön ayarlı eşğin altındadır.
Invalid HPV16	Invalid HPV16 HPV16 için sonuç Geçersizdir. PreservCyt® örnekleri için orijinal örnek, geçerli sonuçlar almak için en fazla iki kez tekrar test edilmelidir. Sonuçlar hala geçersizse yeni bir örnek alınmalıdır. SurePath™ örnekleri için orijinal örnek, yeterli hacim kaldıysa tekrar test edilmelidir. Sonuçlar hala geçersizse yeni bir örnek alınmalıdır.
POS HPV18	HPV18 Positive Örnek, HPV tipi 18 DNA'sı için pozitifdir.
NEG HPV18	HPV18 Negative* HPV tipi 18 DNA'sı saptanamamıştır veya ön ayarlı eşğin altındadır.
Invalid HPV18	Invalid HPV18 HPV18 için sonuç Geçersizdir. PreservCyt® örnekleri için orijinal örnek, geçerli sonuçlar almak için en fazla iki kez tekrar test edilmelidir. Sonuçlar hala geçersizse yeni bir örnek alınmalıdır. SurePath™ örnekleri için orijinal örnek, yeterli hacim kaldıysa tekrar test edilmelidir. Sonuçlar hala geçersizse yeni bir örnek alınmalıdır.
Failed	No Result for Specimen Çalışma işaretleri ve önerilen işlemlerin gözden geçirilmesine ilişkin talimatlar için cobas® 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımına başvurun. Geçerli sonuçlar almak için orijinal örnek tekrar test edilmelidir.

* Negatif bir sonuç, HPV enfeksiyonunun varlığını dışlamaz çünkü sonuçlar yeterli örnek toplamaya, inhibitörlerin yokluğuna ve saptanacak yeterli DNA'ya bağlıdır.

Tablo 2
Sitolojik Anomalileri olan Hastalar için cobas® 4800 HPV Test Sonucunun Yorumlanması

Sonuçlar	Yorum
NEG Other HR HPV*, NEG HPV16, NEG HPV18	Altta yatan $\geq$ CIN2 olasılığı çok düşüktür.
POS Other HR HPV*, NEG HPV16, NEG HPV18	Kolposkopide altta yatan $\geq$ CIN2'nin saptanma olasılığı artar.
POS HPV16 ve/veya POS HPV18	Kolposkopide altta yatan $\geq$ CIN2'nin saptanma olasılığı en yüksek seviyededir ^{34, 35} .

* Diğer HR HPV DNA, aşağıdaki tipleri içerir: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

NOT: HPV negatif sonuçları, kadınların kolposkopiye geçmesini engellemek için tasarlanmamıştır.

NOT: Yukarıda tabloda sunulan sonuçlara ek olarak, bir veya daha fazla kombinasyon için geçersiz sonuçlar da mümkündür. Böyle bir sonuç alınırsa, örneğin:

Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 Invalid

Pozitif ve negatif sonuçlar Tablo 1'de gösterildiği gibi yorumlanmalıdır. Bu örnekte HPV18 sonuçları geçersizdir. Orijinal örnek, geçerli sonuçlar almak için en fazla iki kez tekrar test edilmelidir. Sonuçlar hala geçersizse yeni bir örnek alınmalıdır.

NOT: Negatif sonuçlar, HPV DNA konsantrasyonlarının saptanamadığını veya ön ayarlı eşiğin altında olduğunu gösterir.

NOT: Pozitif test sonuçları, yüksek riskli tiplerden herhangi birinin veya daha fazlasının varlığını belirtir, ancak hastalar sıklıkla düşük riskli tiplerle birlikte enfekte olduklarından, karışık enfeksiyonlu hastalarda düşük riskli tiplerin varlığını dışlamaz.

NOT: Bu testin sonuçları yalnızca hastanın klinik değerlendirmesi ve hasta geçmişinde mevcut olan bilgilerle birlikte yorumlanmalıdır.

SONUÇ İŞARETLERİNİN LİSTESİ

Aşağıdaki tabloda, cobas® 4800 HPV Testi için sonucun yorumlanmasıyla ilgili yaygın olan işaretler listelenmiştir. İşaretlerin tam listesi için cobas® 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımına bakın.

Tablo 3
cobas® 4800 HPV Testi için işaretlerin listesi

İşaret kodu	Açıklama	Önerilen işlem
R20	Pozitif kontrol geçersizdir.	Pozitif kontrol değerleri geçersizdir. 1. Tüm çalışmayı taze reaktiflerle tekrarlayın. 2. Sorun devam ederse Roche Servisi ile iletişime geçin.
R21	Negatif kontrol geçersizdir.	Negatif kontrol değerleri geçersizdir. Taşınmayı önlemek için İyi Laboratuvar Uygulamalarını kullanın. 1. Tüm çalışmayı taze reaktiflerle tekrarlayın. 2. Sorun devam ederse Roche Servisi ile iletişime geçin.
X3	Hata: Pıhtı saptandı. Örnek işlenmedi.	Örneklerin iş akışının tanımına göre kullanıldığından emin olun. 1. Örneği pıhtılar için kontrol edin. 2. Örneği tekrar çalıştırın.
X4	Hata: Pipetleme hatası meydana geldi. Örnek işlenmedi.	Yetersiz örnek hacmi veya pipetleme sırasındaki mekanik hata, en muhtemel nedendir. 1. Yeterli örnek hacmi olduğundan emin olun. 2. Uç çıkarma plağının doğru yerleştirildiğini kontrol edin. 3. Örneği tekrar çalıştırın.

KALİTE KONTROL

Her çalışmaya bir cobas® 4800 HPV Test Positive and Negative Controls Seti dahildir. Herhangi bir çalışma için, o çalışmadan raporlanabilir cobas® 4800 HPV Test sonuçlarını görüntülemek üzere cobas® 4800 Yazılımı için hem Pozitif hem de Negatif Kontrol için geçerli sonuçlar elde edilmelidir.

Pozitif kontrol

HPV (+) Control sonucu "Geçerli" olmalıdır. HPV (+) Control sonuçları tutarlı bir geçersizlik gösteriyorsa, teknik destek için yerel Roche ofisinize iletişime geçin.

Negatif kontrol

(-) Control sonucu "Geçerli" olmalıdır. (-) Control sonuçları tutarlı bir geçersizlik gösteriyorsa, teknik destek için yerel Roche ofisinizle iletişime geçin.

PROSEDÜR ÖNLEMLERİ

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

PROSEDÜR İLE İLGİLİ SINIRLAMALAR

1. **cobas**[®] 4800 HPV Testi, yüksek riskli tipler 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68'in DNA'sını saptar. Bu test, düşük riskli HPV tiplerinin testi için klinik bir kullanım olmadığından ötürü HPV düşük riskli tiplerin DNA'sını (ör. 6, 11, 42, 43, 44) saptamaz³⁶.
 2. İnsan papilloma virüsü tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68'in saptanmasına yönelik **cobas**[®] 4800 HPV Testi, şüpheli cinsel istismarın değerlendirilmesi için önerilmez.
 3. **cobas**[®] 4800 HPV Testinin performansı, HPV'ye karşı aşılanmış kişiler için yeterli seviyede belirlenmemiştir³⁷.
 4. Bir popülasyonda HPV enfeksiyonunun prevalansı, performansı etkileyebilir. Düşük prevalansa sahip popülasyonları veya enfeksiyon riski olmayan kişileri test ederken pozitif tahmin değerleri azalır.
 5. HPV ile enfeksiyon, sitolojik HSIL'nin veya altta yatan yüksek düzeyde CIN'in bir göstergesi değildir ve CIN2-3 veya kanserin gelişeceği anlamına gelmez. Bir veya daha fazla yüksek riskli HPV tipi ile enfekte olan kadınların çoğunda CIN2-3 veya kanser gelişmez.
 6. Negatif bir yüksek riskli HPV sonucu, gelecekteki sitolojik HSIL veya altta yatan CIN2-3 veya kanser olasılığını dışlamaz.
 7. Yalnızca belirtilen numune tipini test edin. **cobas**[®] 4800 HPV Testi, yalnızca aşağıdakilerle kullanım için doğrulanmıştır:
 - Roche Cell Collection Medium içinde toplanan servikal numune
 - PreservCyt[®] Solution içinde toplanan servikal numune
 - SurePath[™] Preservative Fluid içinde toplanan servikal numune
 - FLOQSwab[®] 552C.80 ile toplanan ve Roche Cell Collection Medium içinde süspanse edilen vajinal numuneler
 - FLOQSwab[®] 552C.80 ile toplanan ve PreservCyt[®] Solution içinde süspanse edilen vajinal numuneler
 - Evalyn[®] Brush ile toplanan ve Roche Cell Collection Medium içinde süspanse edilen vajinal numuneler
 - Evalyn[®] Brush ile toplanan ve PreservCyt[®] Solution içinde süspanse edilen vajinal numuneler
- Test performansı, diğer toplama ortamı ve/veya toplama cihazları ile kullanım için doğrulanmamıştır. Diğer toplama ortamlarının ve/veya toplama cihazlarının kullanılması yanlış pozitif, yanlış negatif veya geçersiz sonuçlara yol açabilir.
8. Yüksek riskli HPV'nin saptanması, örnekte var olan kopya sayısına bağlıdır ve örnek toplama yöntemlerinden, hasta faktörlerinden, enfeksiyon evresinden ve etkileşimde bulunma potansiyeli olan maddelerin varlığından etkilenebilir.
 9. Beta-globulin amplifikasyonu ve saptanması, HPV negatif örnekleri, örnekteki yetersiz hücre kütleleri nedeniyle HPV sinyali göstermeyenlerden ayırt etmek için **cobas**[®] 4800 HPV Testine dahildir. Tüm HPV negatif örneklerin, **cobas**[®] 4800 Sistemi tarafından geçerli negatifler olarak tanımlanabilmesi için önceden belirlenmiş aralık içinde geçerli bir Beta-globulin sinyaline sahip olması gerekir.
 10. Sonuçların güvenilirliği örnek için yeterli toplama, taşıma, saklama ve işleme koşullarına bağlıdır. Bu Kullanma Talimatında ve **cobas**[®] 4800 Sistemi – Kullanıcı Yardımında yer alan prosedürleri izleyin.
 11. AmpErase enziminin **cobas**[®] 4800 HPV Master Mix'e eklenmesi, hedef DNA'nın selektif amplifikasyonunu sağlar; ancak reaktiflerin kontaminasyonunu önlemek için iyi laboratuvar uygulamaları ve bu Kullanma Talimatı belgesinde belirtilen prosedürlere tam uyum gereklidir.
 12. Bu ürünü sadece PCR tekniklerinde ve **cobas**[®] 4800 Sisteminin kullanımında eğitimli olan personel kullanmalıdır.
 13. Yalnızca **cobas**[®] x 480 cihazı ve **cobas**[®] z 480 analizörünün bu ürünle kullanılması onaylanmıştır. Bu ürünle başka hiçbir örnek hazırlama cihazı veya PCR sistemi kullanılamaz.
 14. Teknolojiler arasındaki içsel farklılıklardan ötürü, bir teknolojiye başka birine geçmeden önce kullanıcıların, teknoloji farklılıklarını değerlendirmek için kendi laboratuvarlarında yöntem korelasyon çalışmaları yapmaları önerilir.
 15. Vajinal akıntı, tampon kullanımı, duş ve örnek toplama değişkenleri vs. gibi diğer potansiyel değişkenlerin etkileri değerlendirilmemiştir.
 16. Nadir olsa da **cobas**[®] 4800 HPV Testinin primerleri ve/veya problemleri ile kapsanan İnsan papilloma virüsünün genomik DNA'sının yüksek oranda korunan bölgeleri içindeki mutasyonlar, viral DNA'nın varlığının saptanamaması ile sonuçlanabilir.
 17. PCR inhibitörlerinin varlığı, yanlış negatif ya da geçersiz sonuçlara yol açabilir.
 18. Servikal örnekler genellikle pembe veya açık kahverengi bir renk olarak gözle görülür şekilde saptanabilir tam kan seviyeleri gösterir. Bu örnekler **cobas**[®] 4800 Sisteminde normal şekilde işlenir. Tam kan konsantrasyonları, Roche Cell Collection Medium veya PreservCyt[®] Solution içinde %2'yi (koyu kırmızı veya kahverengi renklenme) veya **cobas**[®] Sample Prep Buffer ile işlenmiş SurePath[™] Preservative Fluid içinde %4'lü aşarsa, yanlış negatif sonuç elde etme olasılığı vardır. Ayrıntılar için İnterferans sonuçlarına bakın.
 19. Vajinal nemlendirici Replens[®]in kullanımı, SurePath[™] Preservative Fluid'de yanlış negatif sonuçlarla ilişkilidir.
 20. RepHresh[®] vajinal hijyen ürünlerinin kullanımı, Roche Cell Collection Medium ve PreservCyt[®] Solution'da yanlış negatif sonuçlarla ilişkilidir.

21. Glasiyal asetik asit (GAA) ile işlem yoluyla Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® veya SurePath™ örneklerinden kırmızı kan hücrelerinin çıkarılması, **cobas**® 4800 HPV Testi ile doğrulanmamıştır. **cobas**® 4800 HPV Testi ile GAA işlemlerinin herhangi bir kullanımı, test laboratuvarı tarafından doğrulanmalıdır.

KLİNİK ÖRNEKLER KULLANILARAK KLİNİK PERFORMANS

CE İşaretili Karşılaştırma Yöntemi HPV Testiyle Performans Karşılaştırması

Rutin servikal kanser taraması ile saptanan, ASC-US sitoloji sonuçları olan en az 21 yaşındaki kadın popülasyonunda **cobas**® 4800 HPV Testi ve CE İşaretili Karşılaştırma Yöntemi HPV testi³⁸ için hastalık durumuna ilişkin klinik hassasiyet ve özgüllük ($\geq$ CIN2) belirlenmiştir. Tüm testler, PreservCyt® Solution servikal örnekleri kullanılarak yürütülmüştür. İlk ASC-US sitoloji sonucu olan toplam 1578 gönüllüye kolposkopi uygulanmıştır ve geçerli HPV testleri ve servikal biyopsi sonuçları alınmıştır. Gönüllülerin hastalık durumu, kolposkopide elde edilen biyopsi örneklerinden merkezi bir patoloji inceleme paneliyle saptanmıştır. Bir ASC-US popülasyonu için sonuçlar, Tablo 4 içinde özetlenmiştir ve **cobas**® 4800 HPV Test performansının, karşılaştırma testiyle benzer olduğunu belirtmektedir.

Tablo 4

ASC-US Popülasyonunda $\geq$ CIN2 ve $\geq$ CIN3'ün Saptanmasında **cobas® 4800 HPV Testi ve CE İşaretili Karşılaştırma Yöntemi HPV Testinin Performans Karşılaştırması**

	cobas ® 4800 HPV Test		CE İşaretili HPV Testi	
	Nokta Tahmini	%95 GA	Nokta Tahmini	%95 GA
$\geq$ CIN2				
Hassasiyet (%)	90,0 (72/80)	(81,5, 94,8)	87,2 (68/78) ¹	(78,0, 92,9)
Özgüllük (%)	70,5 (1056/1498)	(68,1, 72,7)	71,1 (1056/1485) ²	(68,8, 73,4)
PPV (%)	14,0 (72/514)	(12,8, 15,3)	13,7 (68/497)	(12,4, 15,1)
NPV (%)	99,2 (1056/1064)	(98,6, 99,6)	99,1 (1056/1066)	(98,3, 99,5)
Prevalans (%)	5,1 (80/1578)	(4,1, 6,3)	5,0 (78/1563)	(4,0, 6,2)
$\geq$ CIN3				
Hassasiyet (%)	93,5 (43/46)	(82,5, 97,8)	91,3 (42/46)	(79,7, 96,6)
Özgüllük (%)	69,3 (1053/1517)	(66,9, 71,5)	70,0 (1062/1517)	(67,7, 72,3)
PPV (%)	8,4 (43/514)	(7,6, 9,2)	8,5 (42/497)	(7,6, 9,4)
NPV (%)	99,7 (1061/1064)	(99,2, 99,9)	99,6 (1062/1066)	(99,0, 99,9)
Prevalans (%)	2,9 (43/1578)	(2,2, 3,9)	3,0 (46/1563)	(2,2, 3,9)

¹ $\geq$ CIN2 tanısı konulmuş iki gönüllünün sonuçları, tekrarlanan testlerden kaynaklanan yetersiz hacim nedeniyle CE İşaretili Karşılaştırma Yöntemi HPV Testi ile belirlenememiştir.

² $<$ CIN2 tanısı konulmuş on üç gönüllünün sonuçları, tekrarlanan testlerden kaynaklanan yetersiz hacim nedeniyle CE İşaretili Karşılaştırma Yöntemi HPV Testi ile belirlenememiştir.

Normal sitolojiye sahip $\geq$ 30 yaşındaki kadınlarda servikal hastalık riski ($\geq$ CIN2), negatif **cobas**® 4800 HPV Test sonucuna kıyasla Yüksek Riskli pozitif **cobas**® 4800 HPV Testi sonucunda 7,29 kat daha yüksektir. Bağlı risk tahminleri ve bunların %95 güven aralıkları, Tablo 5 içinde gösterilmiştir.

30 yaş ve üstü kadınlarda **cobas**® 4800 HPV Testi, HPV genotipleri 16 ve 18'in varlığını veya yokluğunu değerlendirmek için kullanılabilir. Servikal hastalık riski ($\geq$ CIN2), HPV16 ve/veya HPV18 pozitif **cobas**® 4800 HPV Test sonucu ile negatif sonuca göre 13,71 kat daha yüksektir ve diğer 12 yüksek riskli tip için pozitif **cobas**® 4800 HPV Test sonucuna kıyasla HPV16 ve/veya HPV18 pozitif **cobas**® 4800 HPV Test sonucu ile risk 2,51 kat daha yüksektir. Her durumda, %95 güven aralığının alt sınırı 1'i aşar, bu da pozitif HPV test sonucuyla servikal hastalık geliştirme riskinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu gösterir.

Tablo 5

Normal Sitolojiye Sahip $\geq$ 30 Yaşındaki Kadınlarda Bağlı Servikal Hastalık Riski (Merkezi Patoloji İncelemesine göre $\geq$ CIN2)*

HPV Sonucu	Bağlı Risk Tahmini	%95 GA*
Poz ve Neg	7,29	(3,99, 22,11)
16+/18+ ve Neg	13,71	(7,31, 41,92)
16+/18+ ve diğer 12 HR+	2,51	(1,73, 3,61)
Not: 1000 önyükleme örneğinin herhangi birindeki tahmini hastalıklı gönüllü sayısının sıfır hücresine 0,5 eklenmiştir		
* %95 GA, 1000 önyükleme örneğine dayalı olarak önyükleme GA değerinin 2,5 ve 97,5. yüzdeliğidir		

NILM (≥ 30 Yaş) Popülasyonu – Performans Değerlendirmesi

NILM (≥ 30 yaş) popülasyonu için, HR HPV pozitif ve HR HPV negatif için %95 GA ile birlikte hassasiyet ve özgüllük tahminleri, ayarlanmamış sonuçlar için Tablo 6'de gösterilmektedir.

≥ CIN2 histolojisi için testin ayarlanmamış hassasiyeti ve özgüllüğü, sırasıyla %83,2'de (109/131) %95 GA ile %75,9 ile %88,6 ve %60,4'te (2492/4127) %95 GA ile %58,9 ile %61,9'dur. ≥ CIN3 histolojisinin saptanması için **cobas**® HPV Testinin ayarlanmamış hassasiyeti ve özgüllüğü, sırasıyla %90,0'da (72/80) %95 GA ile %81,5 ile %94,8 ve %60,0'da (2506/4178) %95 GA ile %58,5 ile %61,5'dir.

Tablo 6
NILM (≥ 30 yaş) Popülasyonunda cobas® 4800 HPV Testinin Performansı (Ayarlanmamış Tahminler)

CPR Tanısı	Performans	Tahmin	%95 GA
≥ CIN2	Hassasiyet (%)	83,2 (109/131)	(75,9, 88,6)
	Özgüllük (%)	60,4 (2492/4127)	(58,9, 61,9)
	PPV (%)	6,3 (109/1744)	(5,8, 6,8)
	NPV (%)	99,1 (2492/2514)	(98,7, 99,4)
	Prevalans (%)	3,1 (131/4258)	(2,6, 3,6)
≥ CIN3	Hassasiyet (%)	90,0 (72/80)	(81,5, 94,8)
	Özgüllük (%)	60,0 (2506/4178)	(58,5, 61,5)
	PPV (%)	4,1 (72/1744)	(3,8, 4,5)
	NPV (%)	99,7 (2506/2514)	(99,4, 99,8)
	Prevalans (%)	1,9 (80/4258)	(1,5, 2,3)

Genel (≥ 25 Yaş) Popülasyon – HPV testi ve Sitoloji Performansının Karşılaştırılması

cobas® HPV Testi ve sıvı bazlı sitolojinin (PreservCyt®) klinik performansı, sitolojinin durumundan bağımsız olarak 25 yaş ve üstü 40.901 kadından oluşan bir popülasyonda belirlenmiştir (Genel Popülasyon). Genel (≥ 25 yaş) popülasyonda ≥ CIN2 ve ≥ CIN3'ün saptanması için **cobas**® HPV Testi ve sitolojiye yönelik hassasiyet ve özgüllük tahminleri³⁸, Tablo 7 içinde gösterilmiştir. ≥ CIN2'nin saptanmasına yönelik **cobas**® HPV Testinin ve sitolojinin ayarlanmamış hassasiyetleri, sırasıyla %88,2'de (380/431) %95 GA ile %84,8–90,9 ve %51,5'te (222/431) GA ile %46,8–56,2'dir. ≥ CIN3'ün saptanmasına yönelik **cobas**® HPV Testinin ve sitolojinin ayarlanmamış hassasiyetleri, sırasıyla %92,0'da (252/274) %95 GA ile %88,1–94,6 ve %53,3'te (146/274) GA ile %47,4–59,1'dir. ≥ CIN2'nin saptanmasına yönelik **cobas**® HPV Testinin ve sitolojinin doğrulama yanlılığı ayarlanmamış özgüllükleri, sırasıyla %90,2–90,8 GA ile %90,5 (36.343/40.163) ve %93,9–94,4 GA ile %94,1'dir (37.811/40.163).

Tablo 7
Genel (≥ 25 yaş) Popülasyonda ≥ CIN2 ve ≥ CIN3'ün saptanması için cobas® 4800 HPV Testi ve Sitoloji performansının karşılaştırması

	Sitoloji		cobas® HPV Test	
	% (n)	%95 GA	% (n)	%95 GA
≥ CIN2				
Hassasiyet	51,5 (222/431)	(46,8–56,2)	88,2 (380/431)	(84,8–90,9)
Özgüllük	73,4 (5428/7392)	(72,4–74,4)	57,8 (4270/7392)	(56,6–58,9)
PPV	10,2 (222/2186)	(9,3–11,1)	10,9 (380/3502)	(10,4–11,3)
NPV	96,3 (5428/5637)	(95,9–96,6)	98,8 (4270/4321)	(98,5–99,1)
≥ CIN3				
Hassasiyet	53,3 (146/274)	(47,4–59,1)	92,0 (252/274)	(88,1–94,6)
Özgüllük	73,0 (5509/7549)	(72,0–74,0)	56,9 (4299/7549)	(55,8–58,1)
PPV	6,7 (146/2186)	(6,0–7,4)	7,2 (252/3502)	(6,9–7,5)
NPV	97,7 (5509/5637)	(97,4–98,0)	99,5 (4299/4321)	(99,2–99,7)

Saptama Limiti: PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid

Yüksek riskli HPV genotipleri HPV16, HPV18 ve HPV31'in saptama limiti (LoD), **cobas®** 4800 HPV Testi için belirlenmiştir. LoD'lar, 1) PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid içinde toplanan havuzlanmış HPV negatif hasta örnekleri temelinde HPV31, HPV16 ve HPV18'in plazmidleri ve 2) HPV negatif hücre soyu (HCT-15) temelini içeren PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid içinde SiHa (HPV16) ve HeLa (HPV18) HPV pozitif hücre soyları kullanılarak değerlendirilmiştir. Plazmid ve hücre soyları, beklenen LoD seviyelerindeki, bu seviyelerin altındaki ve üstündeki konsantrasyonlara seyreltilmiştir. Her 3 reaktif lotu için PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid içinde her plazmid veya hücre soyu seviyesi için minimum 60 tekrar test edilmiştir. SurePath™ örnek temelindeki tüm testler, **cobas®** Sample Prep Buffer ile işlenerek yapılmıştır. LoD, yapılan testlerin en az %95'inde pozitif test sonuçlarına sahip örnekteki HPV DNA seviyesidir. Tablo 8 ve 9, sırasıyla PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid analizinde en konservatif (en yüksek) LoD üreten reaktif lotundan elde edilmiş sonuçları içerir.

Tablo 8
PreservCyt® Solution içinde HPV Tipleri 31, 16, 18 ve Hücre Soyları SiHa (HPV16) ve HeLa (HPV18)
için Saptama Limiti Seviyeleri

HPV Tipi	Titre (kopya veya hücre/mL)	Pozitif/Test edilen sayısı	% pozitif	%95 güven aralığı	
				Alt	Üst
31	600	60/60	%100	%94	%100
31	300	59/61	%97	%89	%100
31	150	49/60	%82	%70	%90
16	1500	60/60	%100	%94	%100
16	600	60/60	%100	%94	%100
16	300	55/61	%90	%80	%96
18	1.500	60/60	%100	%94	%100
18	600	60/60	%100	%94	%100
18	300	42/61	%69	%56	%80
SiHa (HPV 16)	200	66/66	%100	%95	%100
SiHa (HPV 16)	100	64/65	%98	%92	%100
SiHa (HPV 16)	50	57/60	%95	%86	%99
HeLa (HPV 18)	80	60/60	%100	%94	%100
HeLa (HPV 18)	40	60/60	%100	%94	%100
HeLa (HPV 18)	20	56/60	%93	%84	%98

Tablo 9
SurePath™ Preservative Fluid içinde HPV Tipleri 31, 16, 18 ve Hücre Soyları SiHa (HPV16) ve HeLa (HPV18)
için Saptama Limiti Seviyeleri

HPV Tipi	Titre (kopya veya hücre/mL)	Pozitif/Test edilen sayısı	% pozitif	%95 güven aralığı	
				Alt	Üst
31	600	60/60	%100	%94	%100
31	300	59/59	%100	%94	%100
31	150	54/60	%90	%80	%96
16	600	60/60	%100	%94	%100
16	300	59/60	%98	%91	%100
16	150	40/60	%67	%53	%78
18	1.500	60/60	%100	%94	%100
18	600	60/60	%100	%94	%100
18	300	55/59	%93	%84	%98
SiHa (HPV 16)	400	60/60	%100	%94	%100
SiHa (HPV 16)	200	60/60	%100	%94	%100
SiHa (HPV 16)	100	55/60	%92	%82	%97
HeLa (HPV 18)	80	60/60	%100	%94	%100
HeLa (HPV 18)	40	59/60	%98	%91	%100
HeLa (HPV 18)	20	43/60	%72	%59	%83

Saptama Limiti: Roche Cell Collection Medium

Roche Cell Collection Medium ve PreservCyt® Solution içinde toplanan havuzlanmış HPV negatif hasta örneklerinin temelinde HPV31 plazmidi, HPV16 ve HPV18 hücre soylarının seyreltme panelleri yan yana test edilmiştir. **cobas®** 4800 HPV Testi için saptama limiti benzer olmuştur.

Kapsama Doğrulaması

cobas® 4800 HPV Testinin tüm HPV yüksek riskli genotiplerini doğru olarak saptama kapasitesinin olduğunu doğrulamak amacıyla 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68 genotipleri için saptama limiti (LoD) belirlenmiştir (Tablo 10 ve 11). HPV genotipleri 16, 18 ve 31 için **cobas®** 4800 HPV Testinin hassasiyeti, bu Kullanma Talimatında yukarıda açıklanan Saptama Limiti Çalışmasında belirlenmiştir. Her HPV genotipinin kantifiye edilen plazmid stokları, HPV-negatif HCT-15 hücrelerini içeren PreservCyt® Solution veya SurePath™ Preservative Fluid içinde beklenen LoD seviyelerindeki, altındaki ve üstündeki konsantrasyonlara seyreltilmiştir. Her ortamdaki her pozitif seviye için minimum 48 tekrar üretmek amacıyla bir reaktif lotu kullanılmıştır. **cobas®** Sample Prep Buffer (Tablo 11) ile işlenerek SurePath™ Preservative Fluid içinde test için temel materyal, SurePath™ Preservative Fluid içinde toplanan servikal örneklerden hazırlanmıştır ve her iki reaktif lotu ile 24 tekrar olarak test edilmiştir. Her HPV tipi için bildirilen LoD, tüm yüksek konsantrasyonların en az %95 isabet oranına sahip olduğu ≥ %95 pozitif isabet oranına sahip en düşük test konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır.

Tablo 10
cobas® 4800 HPV Genotipi Kapsama Çalışması için Yüksek Riskli Genotip Saptama Limiti Özeti (PreservCyt® Solution)

HPV DNA Tipi	LoD (kopya/mL)	Pozitif/Test edilen sayısı	İsabet oranı	%95 güven aralığı	
				Alt	Üst
33	190	46/48	%96	%86	%99
35	480	48/48	%100	%93	%100
39	80	48/48	%100	%93	%100
45	190	46/48	%96	%86	%99
51	100	46/48	%96	%86	%99
52	2400	48/48	%100	%93	%100
56	1400	48/48	%100	%93	%100
58	480	47/48	%98	%89	%100
59	190	46/48	%96	%86	%99
66	640	48/48	%100	%93	%100
68	450	48/48	%100	%93	%100

Tablo 11
cobas® 4800 HPV Genotipi Kapsama Çalışması için Yüksek Riskli Genotip Saptama Limiti Özeti
(SurePath™ Preservative Fluid)

HPV DNA Tipi	LoD (kopya/mL)	Pozitif/Test edilen sayısı	İsabet oranı	%95 güven aralığı	
				Alt	Üst
33	300	48/48	%100	%93	%100
35	600	47/48	%100	%89	%100
39	150	48/48	%100	%93	%100
45	300	48/48	%100	%93	%100
51	600	46/48	%96	%86	%99
52	4800	48/48	%100	%93	%100
56	1200	46/48	%96	%86	%99
58	600	48/48	%100	%93	%100
59	600	48/48	%100	%93	%100
66	1200	48/48	%100	%93	%100
68	300	48/48	%100	%93	%100

Kesinlik: PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid

Kurum içi Kesinlik, bu Kullanma Talimatında açıklanan Saptama Limiti Çalışması için hazırlanan panel öğeleri kullanılarak incelenmiştir. Kesinlik analizi için saptama limitindeki ve bu limitin üzerindeki seviyeler kullanılmıştır. Paneller, HPV31, HPV16 ve HPV18 plazmidlerinin PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid içinde toplanan havuzlanmış HPV negatif hasta örnekleri temeline eklenmesiyle hazırlanmıştır. SurePath™ örnek temelindeki tüm testler, **cobas®** Sample Prep Buffer ile işlenerek yapılmıştır.

Panel öğeleri (PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid) için LoD'de ve üzerindeki pozitif isabet oranları, sırasıyla Tablo 12 ve 13'te gösterilmiştir. Tüm plazmid panel seviyeleri için isabet oranları %95'in üzerindedir. Test için Ct değerindeki varyans analiz edilmiştir ve reaktif lotunun, sistemlerin, çalışmalar arasındaki ve çalışma içindeki rastgele faktörlerin katkısı hesaplanmıştır ve PreservCyt® Solution için Tablo 14 içinde ve SurePath™ Preservative Fluid için Tablo 15 içinde özetlenmiştir. Tablo 16, PreservCyt® Solution içindeki varyasyon bileşenlerinin Ct değeri SD'sini ve %CV'yi gösterir. Tablo 17, SurePath™ Preservative Fluid içindeki varyasyon bileşenlerinin Ct değeri SD'sini ve %CV'yi gösterir.

Tablo 12
LoD'da veya üzerinde cobas® 4800 HPV Kesinlik Çalışması için İsabet Oranlarının Özeti (PreservCyt® Solution'da)

Hedef	Panel Seviyesi	Konsantrasyon (kopya veya hücre/mL)	Test Sayısı	Poz Sayısı	İsabet oranı	İsabet Oranı için %95 GA	
						Alt	Üst
HPV31	> LoD	600	186	186	%100	%98	%100
	= LoD	300	187	184	%98	%95	%100
HPV16	> LoD	1.500	186	186	%100	%98	%100
	= LoD	600	186	186	%100	%98	%100
HPV18	> LoD	1.500	186	186	%100	%98	%100
	= LoD	600	186	186	%100	%98	%100

Tablo 13
LoD'da veya üzerinde cobas® 4800 HPV Kesinlik Çalışması için İsabet Oranlarının Özeti (SurePath™ Preservative Fluid'de)

Hedef	Panel Seviyesi	Konsantrasyon (kopya veya hücre/mL)	Test Sayısı	Poz Sayısı	İsabet oranı	İsabet Oranı için %95 GA	
						Alt	Üst
HPV31	> LoD	300	180	180	%100	%98	%100
	= LoD	150	180	175	%97	%94	%99
HPV16	> LoD	600	180	180	%100	%98	%100
	= LoD	300	180	180	%100	%98	%100
HPV18	> LoD	1.500	180	180	%100	%98	%100
	= LoD	600	180	180	%100	%98	%100

Tablo 14
PreservCyt® Solution içinde Hazırlanmış cobas® 4800 HPV Kesinlik Çalışması Panel Seviyeleri için Ct Değeri Varyans Bileşenlerinin Analizi

Hedef	Panel Seviyesi	N	Ortalama Dirsek	Varyans Bileşenleri/Katkı Yüzdesi				
				Reaktif Lotu	Sistem	Çalışma	Rastgele	Toplam
HPV16	> LoD	186	36,3	0,038	0	0,111	0,079	0,228
				%17	%0	%49	%35	%100
	= LoD	186	37,5	0,025	0	0,042	0,161	0,228
HPV18	> LoD	186	36,6	0,043	0	0,149	0,067	0,259
				%16	%0	%58	%26	%100
	= LoD	186	37,8	0,027	0	0,050	0,184	0,261
HPV31	> LoD	186	36,5	0,003	0,002	0,105	0,187	0,297
				%1	%1	%35	%63	%100
	= LoD	187	37,6	0,020	0	0,157	0,489	0,666
				%3	%0	%24	%73	%100

Tablo 15
SurePath™ Preservative Fluid içinde Hazırlanmış cobas® 4800 HPV Kesinlik Çalışması Panel Seviyeleri için Ct Değeri Varyans Bileşenlerinin Analizi

Hedef	Panel Seviyesi	N	Ortalama Dirsek	Varyans Bileşenleri/Katkı Yüzdesi				
				Reaktif Lotu	Sistem	Çalışma	Rastgele	Toplam
HPV16	> LoD	180	37,2	0,014	0	0,039	0,157	0,209
				%7	%0	%18	%75	%100
	= LoD	180	38,2	0	0	0,090	0,316	0,405
HPV18	> LoD	180	36,3	0,011	0	0,119	0,073	0,204
				%5	%0	%58	%36	%100
	= LoD	180	37,7	0	0	0,148	0,219	0,366
HPV31	> LoD	180	37,2	0	0	0,099	0,393	0,493
				%0	%0	%20	%80	%100
	= LoD	180	38,1	0,026	0,015	0,038	0,684	0,764
				%3	%2	%5	%90	%100

Tablo 16
PreservCyt® Solution içinde Hazırlanmış cobas® 4800 HPV Kesinlik Çalışması Panel Seviyeleri için Ct Değeri SD ve %CV Analizi

Hedef	Panel Seviyesi	N	Ortalama Dirsek	SD Bileşenleri/%CV				
				Reaktif Lotu	Sistem	Çalışma	Rastgele	Toplam
HPV16	> LoD	186	36,3	0,19	0	0,33	0,28	0,48
				%0,50	%0,00	%0,90	%0,80	%1,30
	= LoD	186	37,5	0,16	0	0,20	0,40	0,48
HPV18	> LoD	186	36,6	0,21	0	0,39	0,26	0,51
				%0,60	%0,00	%1,10	%0,70	%1,40
	= LoD	186	37,8	0,16	0	0,22	0,43	0,51
HPV31	> LoD	186	36,5	0,05	0,05	0,32	0,43	0,54
				%0,10	%0,10	%0,90	%1,20	%1,50
	= LoD	187	37,6	0,14	0	0,40	0,70	0,82
				%0,40	%0,00	%1,10	%1,90	%2,20

Tablo 17
SurePath™ Preservative Fluid içinde Hazırlanmış cobas® 4800 HPV Kesinlik Çalışması Panel Seviyeleri için Ct Değeri SD ve %CV Analizi

Hedef	Panel Seviyesi	N	Ortalama Dirsek	SD Bileşenleri/%CV				
				Reaktif Lotu	Sistem	Çalışma	Rastgele	Toplam
HPV16	> LoD	180	37,2	0,12	0	0,20	0,40	0,46
				%0,30	%0,00	%0,50	%1,10	%1,20
	= LoD	180	38,2	0	0	0,30	0,56	0,64
				%0,00	%0,00	%0,80	%1,50	%1,70
HPV18	> LoD	180	36,3	0,11	0	0,34	0,27	0,45
				%0,30	%0,00	%1,00	%0,70	%1,20
	= LoD	180	37,7	0	0	0,38	0,47	0,61
				%0,00	%0,00	%1,00	%1,20	%1,60
HPV31	> LoD	180	37,2	0	0,02	0,32	0,63	0,70
				%0,00	%0,10	%0,80	%1,70	%1,90
	= LoD	180	38,1	0,16	0,12	0,20	0,83	0,87
				%0,40	%0,30	%0,50	%2,20	%2,30

Kesinlik: Roche Cell Collection Medium

Paneller, LoD'de ve üzerinde Roche Cell Collection Medium içinde toplanan havuzlanmış HPV negatif hasta örneklerinin temeline HPV16 hücre soyu DNA'sı ve HPV18 hücre soyu DNA'sı eklenerek hazırlanmıştır. Roche Cell Collection Medium içinde hazırlanan panellerin testi, PreservCyt® Solution içinde hazırlanan panellerle benzer kesinlik göstermiştir.

Analitik özgüllük

Kadın ürogenital sisteminde yaygın olarak bulunanlar dahil olmak üzere bir bakteri, mantar ve virüs paneli ve düşük veya belirsiz risk olarak sınıflandırılan birkaç İnsan papilloma virüsü tipi, analitik özgüllüğü değerlendirmek üzere **cobas® 4800 HPV Testi** ile test edilmiştir. Tablo 18 içinde listelenen organizmalar, LoD'un 3 katında HPV 31, HPV16 ve HPV18 plazmid DNA'sı eklenen HPV negatif PreservCyt® Solution örneği temeline ve HPV negatif PreservCyt® Solution örneğine yüksek konsantrasyonlarda ($\geq 1 \times 10^3$ birim/reaksiyon) eklenmiştir. Yıldız işaretli organizmalar da aynı koşullar altında SurePath™ Preservative Fluid örneği temeline test edilmiştir. Çift yıldız işaretli organizmalar, yalnızca SurePath™ örneği temeline test edilmiştir. SurePath™ örnek temelineki tüm testler, **cobas® Sample Prep Buffer** ile işlenerek yapılmıştır. Sonuçlar, bu organizmaların hiçbirinin HPV31, HPV16 ve HPV18 plazmid DNA'sının saptanmasıyla etkileşimde bulunmadığını veya HPV negatif örnekte yanlış pozitif sonuç üretmediğini göstermiştir.

Tablo 18
Analitik özgüllük için test edilen mikroorganizmalar

<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Streptococcus agalactiae*</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	Hepatit B virüsü (HBV)	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	Herpes simplex virüsü 1*	<i>Streptococcus faecalis**</i>
<i>Acinetobacter türünün genotürü 3</i>	Herpes simplex virüsü 2*	<i>Streptococcus pyogenes*</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV-1)	<i>Streptococcus sanguinis</i>
Adenovirüs*	<i>Kingella kingae</i>	SV40
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Klebsiella pneumoniae ss ozaenae*</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus*</i>	<i>Trichomonas vaginalis*</i>
<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Lactobacillus crispus</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Bacteroides caccae**</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii s. lactis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactococcus lactis cremoris</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis*</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	HPV 6*
<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	HPV 11*
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Mobiluncus curtisii s. curtisii</i>	HPV 26*
<i>Candida albicans*</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	HPV 30**
<i>Chlamydia trachomatis*</i>	<i>Morganella morganii</i>	HPV 34**
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	HPV 40
<i>Citrobacter braakii</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	HPV 42
<i>Clostridium adolescentis</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	HPV 53**
<i>Clostridium beijerinckii**</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	HPV 54
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae*</i>	HPV 55B

<i>Corynebacterium genitalium</i> **	<i>Neisseria meningitidis</i> serogrup A	HPV 61
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	HPV 62
Sitomegalovirüs*	<i>Pediococcus acidilactici</i>	HPV 64
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> *	HPV 67*
<i>Enterobacter aerogenes</i> **	<i>Propionibacterium acnes</i>	HPV 69*
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i> *	HPV 70*
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	HPV 71
<i>Enterococcus faecium</i> *	<i>Providencia stuartii</i>	HPV 72
Epstein-Barr virüsü*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	HPV 73*
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i> **	HPV 81
<i>Escherichia coli</i> *	<i>Ruminococcus productus</i>	HPV 82*
<i>Ewingella americana</i>	<i>Salmonella minnesota</i>	HPV 83
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Serratia marcescens</i>	HPV 84
<i>Fusobacterium varium</i> **	<i>Staphylococcus aureus</i> *	HPV 85**
<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	HPV 89 (CP6108)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-

* PreservCyt® ve SurePath™ örnek temelinde test edilmiştir

** Yalnızca SurePath™ örnek temelinde test edilmiştir

Etkileşimde Bulunan Maddeler

Servikal örneklerde potansiyel olarak mevcut olabilecek etkileşimde bulunan endojen ve egzogen maddelerin etkilerini değerlendirmek için HPV pozitif ve HPV negatif servikal örneklerinin yanı sıra yapay örnekler kullanılmıştır. Bu çalışmalarda kullanılan test materyalleri, Tablo 19 içinde açıklanmıştır. Test edilen endojen ve egzogen maddelerin konsantrasyonları, örnek toplama sırasında meydana gelebilecek koşulları temsil eder.

Tam kan, Periferik Kan Mononükleer Hücreleri (PBMC) ve servikal mukus, servikal örneklerde bulunan potansiyel olarak etkileşimde bulunan endojen maddeler olarak test edilmiştir. SurePath™ örnek temelindeki tüm testler, **cobas®** Sample Prep Buffer ile işlenerek yapılmıştır. Test edilen her potansiyel olarak etkileşimde bulunan madde seviyeleri ve performans gözlemleri, Tablo 20 içinde açıklanmıştır. Test edilen hiçbir seviyede PBMC veya servikal mukus için interferans görülmemiştir. Tam kan, Roche Cell Collection Medium ve PreservCyt® Solution içinde %2'ye kadar görsel olarak saptanabilir miktarlarda mevcut olduğunda hiçbir interferans göstermemiştir. Tam kan, SurePath™ Preservative Fluid içinde %4'e kadar görsel olarak saptanabilir miktarlarda mevcut olduğunda hiçbir interferans göstermemiştir.

Tablo 19
İnterferans Testi Örnek Tanımları

Örnek tipi	Açıklama
HPV Pozitif Servikal Örnekler	10 ayrı HPV pozitif PreservCyt® Solution örneği, etkileşimde bulunan endojen maddeleri içerecek ve içermeyecek şekilde test için alıkotlanmıştır.
HPV Negatif Servikal Örnekler	10 ayrı HPV negatif PreservCyt® Solution örneği, etkileşimde bulunan endojen maddeleri içerecek ve içermeyecek şekilde test için alıkotlanmıştır.
Yapay HPV Pozitif Servikal Örnek	HPV pozitif (kanal 1) PreservCyt® Solution örnekleri, HPV negatif örnek ile yaklaşık 3 × LoD seviyesine seyreltilmiştir. HPV tipleri 16 (kanal 2) ve 18 (kanal 3) plazmidleri daha sonra ~3 × LoD'da eklenmiştir. HPV31 plazmidi, HPV16 hücre soyu DNA'sı ve HPV18 hücre soyu DNA'sı, ~3 × LoD'da Roche Cell Collection Medium içinde toplanan HPV negatif örneklerle eklenmiştir.
3 × LoD PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid havuzları	HPV tipi 31, 16, 18 plazmidlerinin her biri, PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid negatif örnek havuzlarında 3 × LoD'ye seyreltilmiştir.

Tablo 20
Endojen Bozucu Maddelerle İnterferans Testi Sonuçları

Test Edilen Bozucu Madde	Test Edilen Konsantrasyonlar	Gözlemlenen İnterferans	
		PreservCyt®	SurePath™
Tam Kan	%1, %1,5, %2, %3, %4, %6, %8 h/h	%2'nin üstünde	%4'nin üstünde
PBMC	10 ⁴ , 10 ⁵ , 10 ⁶ hücre/mL	Yok	Yok
Servikal Mukus	Standart servikal temizlik prosedüründen elde edilen mukus	Yok	Yok

Toplam 18 reçetesiz (OTC) kadın hijyeni ve doğum kontrol ürünü, potansiyel olarak etkileşimde bulunan maddeler olarak test edilmiştir. Test edilen potansiyel bozucu madde tipleri ve Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Solution ve SurePath™ Preservative Fluid 3 × LoD havuzlarındaki performans gözlemleri, Tablo 21 içinde açıklanmıştır.

Tablo 21
Egzojen Bozucu Maddelerle İnterferans Testi Sonuçları

Bozucu Maddenin Tanımı	Gözlemlenen İnterferans
Doğum Kontrol Jelleri, Köpükler	Yok
Vajinal Kaydırıcılar	Evet*
Vajinal Duş	Yok
%1 klotrimazol, Fenazopiridin Hidroklorür, %1 Hidrokortizon, %2 Mikonazol nitrat, %6,5 Tiyokonazol Merhem, %20 Benzokain içeren mantar önleyici kremler	Yok

* Replens® (topikal kuruluk önleyici jel), SurePath™ Preservative Fluid 3 × LoD havuzundaki tekrarlar da negatif sonuçlar vermiştir. Bu interferans aynı zamanda SurePath™ materyali, **cobas**® Sample Prep Buffer ile işlendiğinde de görülmüştür. RepHresh® vajinal hijyen ürünleri, Roche Cell Collection Medium ve PreservCyt® Solution'ın 3 × LoD havuzlarının tekrarlarında negatif sonuçlar üretmiştir.

cobas® Sample Prep Buffer ile İşlem kullanılarak SurePath™ Örneğinin 6 Hafta Boyunca 2–30°C'de Stabilitesi

Pozitif, yüksek pozitif ve düşük pozitif örnek havuzları oluşturmak için üç SurePath™ HPV negatif örnek havuzuna HPV Tipi 51 pozitif SurePath™ örnek materyali eklenmiştir. Düşük pozitif havuz, **cobas**® Sample Prep Buffer ile işlenmeden önce 0. günde test için ~Saptama Limitindedir (LoD). Bu havuzlar, 32°C'de saklanmış ve 6 haftaya kadar aralıklarla test edilmiştir. Havuzlanmış materyaller, matrisle indüklenmiş çapraz bağları tersine çevirmek için işlenmiş ve ardından her zaman noktasında **cobas**® 4800 HPV Testi ile analiz yapılmıştır. Üç havuzun tümü, 6 haftalık saklama süresi boyunca HPV tipi 51 (kanal 1 için 40,0) için klinik eşğin altında Ct ortalamalarını korumuştur (bkz. Tablo 22).

Tablo 22
cobas® Sample Prep Buffer ile İşlem kullanılarak 6 Hafta Boyunca SurePath™ Örneğinin Stabilité Sonuçları

SurePath™ Havuzları	Ortalama Ct Değerleri*				
	0. Gün	1. hafta	3. hafta	4. hafta	6. hafta
Yüksek Pozitif	28,7	30,1	30,3	30,6	31,1
Pozitif	32,9	33,5	34,1	33,9	34,6
Düşük Pozitif (~LoD)	36,9	37,9	38,0	38,8	38,7

* Düşük Pozitif zaman noktaları 40 tekrar olarak test edilmiştir; Pozitif zaman noktaları 30 tekrar olarak test edilmiştir; Yüksek Pozitif zaman noktaları 20 tekrar olarak test edilmiştir

FLOQSwab® 552C.80 kullanılarak kişi tarafından alınan ve klinisyen tarafından alınan numunelerden elde edilen sonuçların korelasyonu
Kişi tarafından alınan vajinal numunelerden ve klinisyen tarafından alınan servikal numunelerden elde edilen sonuçların karşılaştırması, taramaya uygun 744 kadından eşleştirilmiş numuneler kullanılarak yapıldı.

Her kadın önce FLOQSwab® 552C.80 (Copan, İtalya) kullanarak Roche Cell Collection Medium veya PreservCyt® Solution içinde süspanse edilen numuneyi aldı. Aynı ziyaret sırasında bir klinisyen tarafından standart bakım protokolü kullanılarak ikinci numune alındı; klinisyen tarafından alınan numune, kişi tarafından alınan numune ile aynı ortam tipinde süspanse edildi.

Kişi tarafından alınan ve klinisyen tarafından alınanların sonuçları için geçersiz sonuçların oranı sırasıyla %4,6 ve %0,3 idi. Korelasyon analizi için toplam 708 eşleştirilmiş geçerli sonuç kullanıldı. Test tarafından saptanan 14 yüksek riskli HPV genotipinden (HPV-HR) herhangi biri için pozitif olan numuneler pozitif olarak kabul edilmiştir, test tarafından tespit edilen 14 yüksek riskli HPV genotipinin tamamı için negatif sonuç veren numuneler negatif olarak kabul edilmiştir.

Korelasyon sonuçları ve hesaplanan pozitif, negatif ve genel uyum yüzdeleri ile birlikte %95 güven aralıkları, Tablo 23 içinde gösterilmiştir.

Tablo 23

FLOQSwab® 552C.80 Kullanılarak Kişi Tarafından Alınan Vajinal Numuneler ve Klinisyen Tarafından Alınan Servikal Numuneler için Sonuçların Korelasyonu

		Klinisyen tarafından alınan servikal numune 14 HR Sonucu		Toplam
		Pozitif	Negatif	
FLOQSwab® 552C.80 kullanılarak kişi tarafından alınan vajinal numune 14 HR Sonucu	Pozitif	161	48	209
	Negatif	22	477	499
Toplam		183	525	708

	Sonuç (%)	%95 güven aralığı
Pozitif uyum yüzdesi	%88,0	%82,5–91,9
Negatif uyum yüzdesi	%90,8	%88,1–93,0
Genel uyum yüzdesi	%90,1	%87,7–92,1

Evalyn® Brush kullanılarak kişi tarafından alınan ve klinisyen tarafından alınan numunelerden elde edilen sonuçların korelasyonu

Kişi tarafından alınan vajinal numunelerden ve klinisyen tarafından alınan servikal numunelerden elde edilen sonuçların karşılaştırması, taramaya uygun 784 kadından eşleştirilmiş numuneler kullanılarak yapıldı.

Her kadın önce Evalyn® Brush (Rovers, Hollanda) kullanarak Roche Cell Collection Medium veya PreservCyt® Solution içinde süspanse edilen numune aldı. Aynı ziyaret sırasında bir klinisyen tarafından standart bakım protokolü kullanılarak ikinci numune alındı; klinisyen tarafından alınan numune, kişi tarafından alınan numune ile aynı ortam tipinde süspanse edildi.

Kişi tarafından alınan ve klinisyen tarafından alınanların sonuçları için geçersiz sonuçların oranı sırasıyla %4,7 ve %0,4 idi. Korelasyon analizi için toplam 742 eşleştirilmiş geçerli sonuç kullanıldı. Test tarafından saptanan 14 yüksek riskli HPV genotipinden (HPV-HR) herhangi biri için pozitif olan numuneler pozitif olarak kabul edilmiştir, test tarafından tespit edilen 14 yüksek riskli HPV genotipinin tamamı için negatif sonuç veren numuneler negatif olarak kabul edilmiştir.

Korelasyon sonuçları ve hesaplanan pozitif, negatif ve genel uyum yüzdeleri, %95 güven aralıkları ile birlikte Tablo 24 içinde gösterilmiştir.

Tablo 24

Evalyn® Brush kullanılarak kişi tarafından alınan vajinal numuneler ve klinisyen tarafından alınan servikal numuneler için sonuçların korelasyonu

		Klinisyen tarafından alınan servikal numune 14 HR Sonucu		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Evalyn® Brush kullanılarak kişi tarafından alınan vajinal numune 14 HR Sonucu	Pozitif	195	37	232
	Negatif	25	485	510
Toplam		220	522	742

	Sonuç (%)	%95 güven aralığı
Pozitif uyum yüzdesi	%88,6	%83,8–92,2
Negatif uyum yüzdesi	%92,9	%90,4–94,8
Genel uyum yüzdesi	%91,6	%89,4–93,4

REFERANSLAR

1. Burd, Eileen M. 2003. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*. **16**:1-17.
2. zur Hausen, H. 2002. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. *Nat Rev Cancer*. **2(5)**:342-50.
3. Walboomers, Jan M.M., Jacobs, Marcel V., Manos, M.M., et al. 1999. Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. *Journal of Pathology*. **189**:12-19.
4. Bernard HU. Review: The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol*. 2005; **32S**:S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn, L. Review: Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol*. 2005; **32S**:S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996; **122**:3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; **324**:17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; **91**:506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992; **79**:328-37.
10. Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz, N., et al. 1995. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 87, No. **11**:796-802.
11. Bosch, F.X., A. Lorincz, N. Muñoz, C.J.L.M. Meijer, K.V. Shah (2002) "The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer" *J Clin Path* **55**:244-265.
12. Muñoz N, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, R. Herrero, X. Castellsagué, K.V. Shah, P.J.F. Snijders, and Chris J.L.M. Meijer, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. (2003) "Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer" *N Engl J Med* **348(6)**:518-527.
13. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; **88**:63-73.
14. Koutsky, L. 1997. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medicine*. **102(5A)**:3-8.
15. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005; **191**:731-738.
16. Moscicki, A, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; **24(S3)**:42-51.
17. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004 Jul 1; **190(1)**:37-45.
18. Palmer Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005 Jun 1; **191(11)**:1808-16.
19. Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal I, et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis; long term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001; **195**:300-306.
20. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix, *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**:252-58.
21. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RH, Meijer CJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001; **358(9295)**:1782-1783.
22. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; **119**:1095-1101.
23. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; **155**:687,697, W214-5.
24. Myers, T.W. and Gelfand, D.H. 1991. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. **30**:7661-7666.
25. Davies, P., Kornegay, J., Iftner, T. 2001. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 15, No. **5**:677-700.
26. Birch, D.E., et al. 1996. The use of a thermally activated DNA polymerase PCR gives improved specificity, sensitivity and product yield without additives or extra process steps. *Nature*. Vol 381, **No 6581**:445-446.

27. Meng, Q., et al. 2001. Automated Multiplex Assay System for Simultaneous Detection of Hepatitis B Virus DNA, Hepatitis C Virus RNA, and Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA. *J Clin Microbiol.* Vol 39, **No 8**:2937-2945.
28. Longo, M.C., Berninger, M.S. and Hartley, J.L. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* **93**:125-128.
29. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology* **10**:413-417.
30. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome Research* **6**:986-994.
31. Richmond, J.Y. and McKinney, R.W. eds. 1999. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. HHS Publication Number (CDC) 93-8395.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document M29-A3 Villanova, PA:CLSI, 2005.
33. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
34. Wheeler, C.M., Hunt, W.C., Joste, N.E., Key, C.R., Quint, W.G.V. and Castle, P.E. 2009. Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* **101**:475-487.
35. Khan, M.J., Castle, P.E., Lorincz, A.T., Wacholder, S., Sherman, M., Scott, D.R., Rush, B.B., Glass, A.G. and Schiffman, M. 2005. The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 and 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. *J Natl Cancer Inst.* **97**:1072-1079.
36. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D. 2007. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests, *Am J Obstet Gynecol* **197 (4)**:346-355.
37. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. 2002, American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Can Jour Clin* **53**:342-362.
38. Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL; ATHENA(Addressing The Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2011 Mar;**135(3)**:468-475.

Belge revizyonu bilgileri	
Doc Rev. 22.0 11/2022	Gerekli olan fakat sağlanmayan materyaller bölümüne toplama cihazının bilgileri eklenmiştir. Numunelerin alınması, taşınması ve saklanması bölümü kişi tarafından alınan numune hakkındaki bilgilerle güncellenmiştir. Evalyn Brush kullanılarak kişi tarafından alınan numuneler için süspansiyon talimatları eklenmiştir ve Kullanım talimatları bölümünde, doğrulanmış numune tipleri güncellenmiştir. Prosedür ile ilgili sınırlamalar bölümü test için doğrulanmış numune tipleri ile güncellenmiştir. Evalyn Brush kullanarak kişi tarafından alınan numuneler için Klinik numuneler kullanılarak klinik performans bölümü performans verileriyle güncellenmiştir. Bağlantı da dahil olmak üzere Ticari markalar ve patentler bölümü güncellenmiştir. Gereken yerlerde biçim genel olarak düzeltilmiştir. Herhangi bir sorunuz varsa lütfen Roche Temsilciniz ile iletişime geçin.
Doc Rev. 23.0 11/2023	Tablo 23 düzeltildi. Gereken yerlerde biçim genel olarak düzeltilmiştir. cobas® markası güncellendi. Herhangi bir sorunuz varsa lütfen Roche Temsilciniz ile iletişime geçin.

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

Teknik destek

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

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>

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Roche PCR diagnostik ürünlerinin etiketlenmesinde artık aşağıdaki semboller kullanılmaktadır.

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
	Barkod Veri Sayfası		Sadece IVD performans değerlendirmesi için		Karanlık ortamda muhafaza edin
LOT	Seri kodu	GTIN	Küresel ticaret 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 limiti	Procedure UltraSensitive	Ultra hassas prosedür
Collect Date	Toplama tarihi		Erkek	UDI	Benzersiz cihaz tanımlayıcı
	Kullanım talimatlarına bakın		Üretici	ULR	Belirlenen aralığın üst limiti
	<n> test için yeterli miktarda içerir	CONTROL -	Negatif kontrol	Urine Fill Line	İdrar dolum çizgisi
CONTENT	Kit içeriği		Steril değil	Rx Only	Yalnızca ABD: 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.		