

cobas® HBV

cobas® 5800/6800/8800 Sistemleri ile kullanım için kantitatif nükleik asit testi

In vitro diagnostik kullanım içindir

cobas® HBV

P/N: 09040820190

cobas® 5800 Sisteminde kullanım için

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N 09040773190

cobas® NHP Negative Control Kit

P/N 09051554190

cobas® 6800/8800 Sistemlerinde kullanım için

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 06997767190 veya

P/N: 09040773190

cobas® NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 veya

P/N: 09051554190

İçindekiler

Kullanım amacı.....	4
Test özeti ve açıklaması	4
Reaktifler ve materyaller	6
cobas® HBV reaktifleri ve kontrolleri	6
Numune hazırlamada cobas omni reaktifleri	9
Reaktif saklama gereklilikleri.....	10
cobas® 5800 Sistemi için gerekli ek materyaller.....	12
cobas® 6800/8800 Sistemleri için gerekli ek materyaller	12
Gerekli cihazlar ve yazılımlar.....	13
Önlemler ve taşıma gereklilikleri.....	14
Uyarılar ve önlemler	14
Reaktif kullanımı	14
İyi laboratuvar uygulamaları.....	15
Numune alma, taşıma ve saklama	15
Numuneler	15
Kullanım talimatları	16
Prosedürle ilgili notlar	16
cobas® 5800 Sistemi üzerinde cobas® HBV testini çalıştırma.....	17
cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde cobas® HBV testini çalıştırma	18
Sonuçlar	19
cobas® 5800 Sistemi ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği.....	19
cobas® 5800 Sistemindeki kontrol sonuçları.....	19
cobas® 6800/8800 Sistemleri ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği	19
cobas® 6800/8800 Sistemlerindeki kontrol uyarı işaretleri.....	20
Sonuçların yorumlanması.....	21
cobas® 5800 Sistemindeki sonuçların yorumlanması.....	21
cobas® 6800/8800 Sistemlerindeki sonuçların yorumlanması.....	22
Prosedür ile ilgili sınırlamalar.....	22

Klinik olmayan performans değerlendirmesi.....23

cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde gerçekleştirilen temel performans özellikleri	23
Saptama Limiti (LoD)	23
Doğrusal aralık	25
Kesinlik – laboratuvar içi	27
Genotip tayini ve doğrulanması.....	30
Özgüllük.....	33
Analitik özgüllük.....	33
Analitik özgüllük – etkileşimde bulunan maddeler	34
Yöntem korelasyonu	35
Matris eşdeğerliği – serum ve EDTA içeren plazma	36
Tüm sistem hatası.....	37
Çapraz kontaminasyon	37

Klinik performans değerlendirmesi38

Tekrar üretilebilirlik çalışması.....	38
Lotlar arası değişkenlik	38
Tekrar üretilebilirlik.....	40
Klinik fayda	42
Antiviral tedaviye yanıt tahmini	44
Sonuç.....	48
Sistem eşdeğerliği/sistem karşılaştırması	48

Ek bilgiler49

Temel test özellikleri	49
Semboller	50
Teknik destek.....	51
Üretici ve ithalatçı	51
Ticari markalar ve patentler.....	51
Telif hakkı.....	51
Referanslar.....	52
Belge revizyonu.....	54

Kullanım amacı

cobas® HBV, HBV ile enfekte olmuş kişilerden alınmış serum veya EDTA içeren insan plazmasında hepatit B virüsünün (HBV) DNA'sının kantitasyonuna yönelik bir *in vitro* nükleik asit amplifikasyonu testidir.

Bu test, antiviral tedavi gören kronik HBV enfeksiyonuna sahip hastaların yönetiminde yardımcı olarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Test, tedaviye yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olmak için başlangıçta ve tedavi sırasında HBV DNA seviyelerini ölçmek için kullanılabilir. **cobas® HBV** sonuçları, tüm ilgili klinik bulgular ve laboratuvar bulguları ile birlikte yorumlanmalıdır.

Test özeti ve açıklaması

Temel bilgiler

HBV, viral hepatite neden olduğu bilinen çeşitli virüslerden biridir. Dünya çapında 2 milyardan fazla insan HBV'ye maruz kalmıştır ve 350 milyondan fazla kişi kronik olarak enfekte taşıyıcılardır.¹ HBV, aşılama ve evrensel iğne kullanımı önlemleri ile ilişkili olarak akut enfeksiyon insidansının azalmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) karaciğer hastalığının önde gelen nedenidir.² ABD'de HBV enfeksiyonunun genel prevalansının %0,3 ila %0,5 olduğu tahmin edilmektedir ve vakaların %47 ila %70'i ABD dışında doğan insanlara atfedilmektedir.² Ancak, hedefe yönelik tarama programları, belirli yüksek riskli göçmen popülasyonlarında prevalans oranlarının %15'i aştığını göstermiştir.³ Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere uzun dönem enfeksiyon komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır.⁴⁻⁷ Serolojik belirteçler yaygın olarak akut veya kronik HBV enfeksiyonunun tanı amaçlı ve/veya prognostik göstergeleri olarak kullanılmaktadır.⁸ US Centers for Disease Control and Prevention (ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri), yüksek riskli kişiler için rutin tarama önerilerini, HBV yüzey antijeni (HBsAg) prevalansının %2'den fazla olduğu ve dünyanın endemik bölgelerinden gelenleri (ör. Asya ve Afrika), erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekleri ve enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullananları içeren popülasyonlarda tarama yapılmasını da kapsayacak şekilde genişletmiştir.²

HBV enfeksiyonunun en sık görülen belirteci HBsAg varlığıdır.⁸ Taşıyıcıların HBsAg'yi elimine edebilmelerine ve HBsAg'ye karşı antikor geliştirebilmelerine rağmen, yaşamın ilerleyen dönemlerinde yine de ciddi karaciğer komplikasyonları riski olduğu görülmektedir.^{9,10} HBe-antijeni (HBeAg) genellikle progresif karaciğer hastalığı ile ilişkili aktif HBV replikasyonunu belirtmek için sekonder bir belirteç olarak kullanılır. HBeAg'nin elimine edilememesinin, son dönem karaciğer hastalığı riskini arttırdığı görülmektedir.^{9,10} HBV prekor mutantlarının varyant suşları, aktif bir enfeksiyon olsa bile HBeAg üretme yeteneklerini kaybedebilir, bu da hastalığın ilerlemesini izlemek için bu belirtecin kullanımını sınırlar.⁷

HBV testinin gerekçesi

Serumda ve EDTA içeren plazmadaki HBV DNA için PCR gibi nükleik asit amplifikasyon teknolojileri ile kantitatif tayin yapılabilir.¹¹⁻¹⁴ Çeşitli temel kılavuzlar, öncelikli olarak artan hassasiyet ve daha geniş bir doğrusal aralıktan ötürü HBV DNA kantitasyonu için gerçek zamanlı PCR metodolojisinin kullanılmasını önermektedir.^{15,16}

Testin açıklaması

cobas® HBV; **cobas® 5800** Sisteminde, **cobas® 6800** Sisteminde veya **cobas® 8800** Sisteminde gerçekleştirilen kantitatif bir testtir. **cobas® HBV**, HBV enfeksiyonu olan hastaların yönetiminde rutin klinik uygulamaların yanı sıra klinik araştırmaları destekleyen laboratuvarlarda kullanılmak üzere enfekte olmuş hastaların EDTA içeren plazmasında veya

serumunda HBV DNA'nın saptanmasını ve kantitasyonunu mümkün kılar. Saptamak ve kantifiye etmek için bir prob kullanılır, ancak genotip A–H ayrımı sağlanmaz. Viral yük, numunenin hazırlanması sırasında her numuneye uygulanan HBV olmayan DNA kantitasyon standardına (DNA-QS) göre kantifiye edilir. DNA-QS, numune hazırlama ve PCR amplifikasyon işleminin tamamını izleme işlevine de sahiptir. Ek olarak, testte üç harici kontrol kullanılır: bir adet yüksek titreli pozitif kontrol, bir adet düşük titreli pozitif kontrol ve bir negatif kontrol. Yüksek pozitif ve düşük pozitif harici kontrolleri, HBV DSÖ Uluslararası Standardına göre izlenebilen titre içeren stok materyalin dilüsyonuyla üretilir. Amplifikasyon/Saptama kiti lotlarının her biri HBV DSÖ Uluslararası Standardına göre kalibre edilir ve izlenebilir.

Prosedür prensipleri

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

Hasta numunelerinden, harici kontrollerden ve eklenen lambda DNA (DNA-QS) moleküllerinden nükleik asit eş zamanlı olarak ekstrakte edilir.

Viral nükleik asit, numuneye proteinaz ve lizis reaktifi eklenmesi ile salınır. Salınan nükleik asit, eklenen manyetik cam partiküllerinin silika yüzeyine bağlanır. Denatüre protein, hücresel atıklar ve potansiyel PCR inhibitörleri gibi bağlanmayan maddeler ve safsızlıklar, sonraki yıkama reaktifi adımları ile giderilir ve saflaştırılmış nükleik asit, yüksek sıcaklıkta elüsyon tamponu ile manyetik cam partiküllerden elüe edilir.

Hedef nükleik asidin numuneden selektif amplifikasyonu; HBV'nin yüksek oranda korunduğu bölgelerden seçilen, hedef virüse özgü ileri ve geri primerlerin kullanımı ile elde edilir. DNA-QS'nin selektif amplifikasyonu, HBV genomu ile homolojisi olmayacak şekilde seçilen sekansa özgü ileri ve geri primerlerin kullanılmasıyla sağlanır. Amplifikasyon için termostabil DNA polimeraz enzimi kullanılır. Master Mix, deoksitimidin trifosfat (dTTP) yerine, yeni sentezlenen DNA'ya (amplikon) dahil edilen deoksiüridin trifosfat (dUTP) içerir.^{14, 17, 18} Önceki PCR çalışmalarında meydana gelen kontamine edici amplikonun tamamı, ilk ısı döngü adımı sırasında PCR karışımına eklenen AmpErase enzimi tarafından imha edilir. Ancak AmpErase enzimi 55°C üzerinde sıcaklıklara maruz kaldığında etkisiz hale geldiğinden, yeni oluşan amplikon imha edilmemiş olur.

cobas® HBV Master Mix, sırasıyla HBV hedef sekansları ve QS nükleik asit için spesifik saptama problemleri içerir. Spesifik HBV ve DNA-QS saptama problemlerinin her biri, haberci olarak işlev gören iki benzersiz floresan boyadan biri ile etiketlenir. Her bir prob, ayrıca söndürücü olarak işlev gören ikinci bir boyaya sahiptir. İki haberci boya, belirlenen dalga boylarında ölçülür ve bu sayede, amplifikasyon uygulanan HBV hedefi ve DNA-QS eş zamanlı olarak saptanabilir ve birbirinden ayırt edilebilir.^{12, 13} Hedef sekansa bağlı olmadığında, intakt probun floresan sinyali, söndürücü boya tarafından baskılanır. PCR amplifikasyon adımı sırasında problemlerin spesifik tek zincirli DNA şablonuna hibridizasyonu, probun DNA polimerazda 5' ila 3' ekzonükleaz aktivitesi ile klevajına neden olur ve bu durum da, haberci ve söndürücü boya ayrılması ve floresan sinyal oluşumu ile sonuçlanır. Her bir PCR döngüsünde, artan miktarlarda klevaj problemleri oluşturulur ve haberci boyanın kümülatif sinyali eş zamanlı olarak artar. İki spesifik haberci boya belirlenen dalga boylarında ölçüldüğünden, amplifikasyon uygulanan HBV hedefi ve DNA-QS eş zamanlı olarak saptanabilir ve birbirinden ayırt edilebilir.

Reaktifler ve materyaller

cobas® HBV reaktifleri ve kontrolleri

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

Tablo 1 cobas® HBV

cobas® HBV

2–8°C'de saklayın

192 test kaseti (P/N 09040820190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar 192 test
Proteinaz Çözeltisi (PASE)	Tris tamponu, < %0,05 EDTA, kalsiyum klorür, kalsiyum asetat, %8 proteinaz EUH210: Talep halinde güvenlik bilgi formu sağlanabilir. EUH208: Alerjik reaksiyonlara yol açabilir. 9014-01-1 Subtilizin içerir.	22,3 mL
DNA Kantitasyonu Standardı (DNA-QS)	Tris tamponu, < %0,05 EDTA, < %0,001 HBV dışı primer bağlayıcı ve benzersiz prob bölgesi (bulaşıcı olmayan DNA) içeren HBV dışı DNA yapısı, %0,002 Poly rA RNA (sentetik), < %0,1 sodyum azit	21,2 mL
Elüsyon Tamponu (EB)	Tris tamponu, %0,2 metil-4 hidroksibenzoat	21,2 mL
Master Mix Reagent 1 (MMX-R1)	Manganez asetat, potasyum hidroksit, < %0,1 sodyum azit	7,5 mL
HBV Master Mix Reagent 2 (HBV MMX-R2)	Trisin tamponu, potasyum asetat, %18 dimetil sülfoksit, gliserol, < %0,1 Tween 20, EDTA, < %0,12 dATP, dCTP, dGTP, dUTP'ler, < %0,01 yukarı akışlı ve aşağı akışlı HBV primerleri, < %0,01 Kantitasyon Standardı ileri ve geri primerleri, < %0,01 HBV ve HBV Kantitasyon Standardı için spesifik olan floresan etiketli oligonükleotid problemleri, < %0,01 oligonükleotid aptamer, < %0,01 Z05D DNA polimeraz, < %0,10 AmpErase (urasil-N-glikozilaz) enzimi (mikrobik), < %0,1 sodyum azit	9,7 mL

* Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

** Tehlikeli madde.

Tablo 2 cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**

2–8°C'de saklayın

cobas® 5800 Sisteminde kullanım için (P/N 09040773190)

cobas® 6800/8800 Sistemlerinde kullanım için (P/N 06997767190 ve P/N 09040773190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı*
HBV/HCV/HIV-1 Düşük Pozitif Kontrol (HBV/HCV/HIV-1 L(+))C)	< %0,001 MS2 bakteriyofaj kaplamalı proteinde kapsüllenmiş zırlı HIV-1 grup M RNA, < %0,001 Lambda bakteriyofaj kaplamalı proteinde kapsüllenmiş sentetik (plazmid) HBV DNA, < %0,001 MS2 bakteriyofaj kaplamalı proteinde kapsüllenmiş sentetik (zırlı) HCV RNA, normal insan plazması, HCV antikor, HIV-1/2, HBsAg antikor, HBc antikor için lisanslı testler uyarınca reaktif değil; PCR yöntemleriyle saptanamayan HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ve HBV DNA %0,1 ProClin® 300 koruyucu**	5,2 mL (8 × 0,65 mL)	  UYARI H317: Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar. H412: Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P273: Çevreye verilmesinden kaçının. P280: Koruyucu eldiven kullanın. P333 + P313: Ciltte tahriş veya döküntü söz konusu ise: Tıbbi yardım/bakım alın. P362 + P364: Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın. P501: İçeriği/kabı onaylı bir atık imha tesisine atın. 55965-84-9 Reaksiyon kütle: 5-kloro-2-metil-4-izotiyazolin-3-on [EC no. 247-500-7] ve 2-metil-2H-izotiyazol-3-on [EC no. 220-239-6] (3:1).
HBV/HCV/HIV-1 Yüksek Pozitif Kontrol (HBV/HCV/HIV-1 H(+))C)	< %0,001 MS2 bakteriyofaj kaplamalı proteinde kapsüllenmiş yüksek titreli sentetik (zırlı) HIV-1 grup M RNA, < %0,001 Lambda bakteriyofaj kaplamalı proteinde kapsüllenmiş sentetik (plazmid) HBV DNA, < %0,001 MS2 bakteriyofaj kaplamalı proteinde kapsüllenmiş sentetik (zırlı) HCV RNA, normal insan plazması, HCV antikor, HIV-1/2, HBsAg antikor, HBc antikor için lisanslı testler uyarınca reaktif değil; PCR yöntemleriyle saptanamayan HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ve HBV DNA %0,1 ProClin® 300 koruyucu**	5,2 mL (8 × 0,65 mL)	  UYARI H317: Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P272: Kirlenmiş kıyafetleri işyeri dışına çıkarmayın. P280: Koruyucu eldiven kullanın. P333 + P313: Ciltte tahriş veya döküntü söz konusu ise: Tıbbi yardım/bakım alın. P362 + P364: Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın. P501: İçeriği/kabı onaylı bir atık imha tesisine atın. 55965-84-9 Reaksiyon kütle: 5-kloro-2-metil-4-izotiyazolin-3-on [EC no. 247-500-7] ve 2-metil-2H-izotiyazol-3-on [EC no. 220-239-6] (3:1).

* Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

** Tehlikeli madde.

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

2–8°C'de saklayın

cobas® 5800 Sisteminde kullanım için (P/N 09051554190)

cobas® 6800/8800 Sistemlerinde kullanım için (P/N 07002220190 ve P/N 09051554190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı*
Normal İnsan Plazması Negatif Kontrol (NHP-NC)	Normal insan plazması, HCV antikor, HIV-1/2 antikor, HBsAg, HBc antikor için lisanslı testler uyarınca reaktif değil; PCR yöntemleriyle tespit edilemeyen HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ve HBV DNA < %0,1 ProClin® 300 koruyucu**	16 mL (16 × 1 mL)	  UYARI H317: Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P272: Kirlenmiş kıyafetleri işyeri dışına çıkarmayın. P280: Koruyucu eldiven kullanın. P333 + P313: Ciltte tahriş veya döküntü söz konusu ise: Tıbbi yardım/bakım alın. P362 + P364: Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın. P501: İçeriği/kabı onaylı bir atık imha tesisine atın. 55965-84-9 Reaksiyon kütleli: 5-kloro-2-metil-4-izotiyazolin-3-on [EC no. 247-500-7] ve 2-metil-2H--izotiyazol-3-on [EC no. 220-239-6] (3:1).

* Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

** Tehlikeli madde.

Numune hazırlamada cobas omni reaktifleri

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

Reaktifler	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı**
cobas omni MGP Reagent (MGP) 2–8°C'de saklayın (P/N 06997546190)	Manyetik cam partiküller, Tris tamponu, %0,1 metil-4 hidroksibenzoat, < %0,1 sodyum azit	480 test	Uygulanmaz
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) 2–8°C'de saklayın (P/N 06997511190)	Tris tamponu, %0,1 metil-4 hidroksibenzoat, < %0,1 sodyum azit	4 × 875 mL	Uygulanmaz
cobas omni Lysis Reagent (LYS) 2–8°C'de saklayın (P/N 06997538190)	%43 (a/a) guanidin tiyosiyanat***, %5 (a/h) polidokanol***, %2 (a/h) ditiyotritol, dihidro sodyum sitrat	4 × 875 mL	 TEHLİKE H302 + H332: Yutulduğunda veya solunduğunda zararlıdır. H314: Ciddi cilt yanıklarına ve göz hasarına yol açar. H412: Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. EUH032: Asitlerle temasında çok toksik gaz çıkarır. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P273: Çevreye verilmesinden kaçının. P280: Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. P303 + P361 + P353: DERİ (veya saç) İLE TEMAS HALİNDE İŞE: Kirlenmiş tüm giysilerinizi hemen kaldırın/çıkarın. Cildinizi su ile durulayın. P304 + P340 + P310: SOLUNDUĞUNDA: Zarar gören kişiyi temiz havaya çıkartın ve kolay biçimde nefes alması için rahat bir pozisyonda tutun. Hemen ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru. 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. 593-84-0 Guanidinyum tiyosiyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutan-2,3-diol
cobas omni Wash Reagent (WASH) 15–30°C'de saklayın (P/N 06997503190)	Sodyum sitrat dihidrat, %0,1 metil-4 hidroksi- benzoat	4,2 L	Uygulanmaz

* Bu reaktifler **cobas®** HBV test kit'e dahil edilmemiştir. Gerekli ek malzeme listesine bakın (Tablo 9).

** Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir

*** Tehlikeli madde

09198946001-01TR

Doc Rev. 3.0

Reaktif saklama gereklilikleri

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

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

Tablo 5 Reaktif saklama (reaktif sistemde olmadığında)

Reaktif	Saklama sıcaklığı
cobas® HBV	2–8°C
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8°C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8°C
cobas omni Lysis Reagent	2–8°C
cobas omni MGP Reagent	2–8°C
cobas omni Specimen Diluent	2–8°C
cobas omni Wash Reagent	15–30°C

cobas® 5800 Sistemi için reaktif kullanım gereklilikleri

cobas® 5800 Sistemine yüklenen reaktifler, uygun sıcaklıklarda saklanır ve bu reaktiflerin son kullanma tarihi sistem tarafından izlenir. Sistem, yalnızca Tablo 6 içinde gösterilen koşulların tamamının karşılanması halinde reaktiflerin kullanılmasına izin verir. Sistem, son kullanma tarihi geçmiş olan reaktiflerin kullanımını otomatik olarak engeller. Tablo 6 kullanıcının **cobas®** 5800 Sistemi ile sunulan reaktif kullanım koşullarını anlamasını sağlar.

Tablo 6 **cobas®** 5800 Sistemi ile sunulan reaktif son kullanım koşulları

Reaktif	Kit son kullanma tarihi	Açık kit stabilitesi	Bu kitin kullanılabilirliği çalışma sayısı	Cihaz üzeri stabilite
cobas® HBV	Tarihi geçmemiş	İlk kullanımdan itibaren 90 gün	En fazla 40 çalışma	En fazla 36 gün*
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Tarihi geçmemiş	Uygulanmaz ¹	Uygulanmaz	En fazla 36 gün*
cobas® NHP Negative Control Kit	Tarihi geçmemiş	Uygulanmaz ¹	Uygulanmaz	En fazla 36 gün*
cobas omni Lysis Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün*	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni MGP Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün*	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni Specimen Diluent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün*	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni Wash Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün*	Uygulanmaz	Uygulanmaz

¹ Tek kullanımlık reaktifler.

* Süre, reaktifin **cobas®** 5800 Sistemine yüklendiği ilk tarihten itibaren ölçülür.

cobas® 6800/8800 Sistemleri için reaktif kullanım gereklilikleri

cobas® 6800/8800 Sistemlerine yüklenen reaktifler, uygun sıcaklıklarda saklanır ve bu reaktiflerin son kullanma tarihi sistem tarafından izlenir. cobas® 6800/8800 Sistemleri, yalnızca Tablo 7 içinde gösterilen koşulların tamamının karşılanması halinde reaktiflerin kullanılmasına izin verir. Sistem, son kullanma tarihi geçmiş olan reaktiflerin kullanımını otomatik olarak engeller. Tablo 7 kullanıcının cobas® 6800/8800 Sistemleri ile sunulan reaktif kullanım koşullarını anlamasını sağlar.

Tablo 7 cobas® 6800/8800 Sistemleri ile sunulan reaktif son kullanım koşulları

Reaktif	Kit son kullanma tarihi	Açık kit stabilitesi	Bu kitin kullanılabileceği çalışma sayısı	Cihaz üzeri stabilite (buzdolabı dışında cihaz üzeri kümülatif süre)
cobas® HBV	Tarihi geçmemiş	İlk kullanımdan itibaren 90 gün	En fazla 40 çalışma	En fazla 40 saat
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Tarihi geçmemiş	Geçerli değil ^a	Uygulanmaz	En fazla 8 saat
cobas® NHP Negative Control Kit	Tarihi geçmemiş	Geçerli değil ^a	Uygulanmaz	En fazla 10 saat
cobas omni Lysis Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün*	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni MGP Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün*	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni Specimen Diluent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün*	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni Wash Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün*	Uygulanmaz	Uygulanmaz

^a Tek kullanımlık reaktifler.

* Süre, reaktifin cobas® 6800/8800 Sistemlerine yüklendiği ilk tarihten itibaren ölçülür.

cobas® 5800 Sistemi için gerekli ek materyaller

Tablo 8 cobas® 5800 Sistemi ile kullanıma yönelik materyaller ve sarf malzemeleri

Materyal	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Uç CORE TIPS, Filtreli, 1 mL	04639642001
Uç CORE TIPS, Filtreli, 300 µL	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Katı atık torbası veya Gömmeli katı atık torbası	07435967001 veya 08030073001

cobas® 6800/8800 Sistemleri için gerekli ek materyaller

Tablo 9 cobas® 6800/8800 Sistemleri ile kullanıma yönelik materyaller ve sarf malzemeleri

Materyal	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Katı Atık Torbası ve Katı Atık Kabı veya Katı Atık Torbası Tutucu ve Kit Çekmecesi	07435967001 ve 07094361001 veya 08030073001 ve 08387281001

Gerekli cihazlar ve yazılımlar

cobas® 5800 cihazına **cobas® 5800** Sistemi için **cobas® 5800** sistem yazılımı ve **cobas® HBV** analiz paketi yüklenmelidir. **cobas® 5800** Sistemi için x800 Data Manager yazılımı ve PC, sistemle birlikte sağlanacaktır.

Cihaza/cihazlara **cobas® 6800/8800** Sistemleri yazılımı ve **cobas® 6800/8800** Sistemleri için **cobas® HBV** analiz paketi yüklenmelidir. Sistemde Instrument Gateway (IG) sunucusu sağlanacaktır.

Tablo 10 Cihazlar

Ekipmanlar	P/N
cobas® 5800 Sistemi	08707464001
cobas® 6800 Sistemi (hareket ettirilebilir seçenek)	05524245001 ve 06379672001
cobas® 6800 Sistemi (Sabit)	05524245001 ve 06379664001
cobas® 8800 Sistemi	05412722001
Numune hazırlama modülü	06301037001

Ek bilgi için **cobas® 5800** Sistemi veya **cobas® 6800/8800** Sistemleri – Yardım Asistanına ve/veya Kullanıcı Kılavuzuna başvurun.

Not: Numune rakları, pıhtı için kullanılacak raklar ve cihazlarda kabul edilen rak tepsileri için ayrıntılı sipariş listesi için yerel Roche temsilciniz ile iletişime geçin.

Önlemler ve taşıma gereklilikleri

Uyarılar ve önlemler

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

- Sadece *in vitro* diagnostik kullanım içindir.
- **cobas® HBV**, kan veya kan ürünlerinde HBV varlığı için bir tarama testi veya HBV enfeksiyonunun varlığını doğrulamak için bir tanı testi olarak kullanılmak üzere değerlendirilmemiştir.
- Tüm hasta numuneleri, Mikrobiyoloji ve Biyomedikal Laboratuvarlarında Biyogüvenlik (*Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*) ve CLSI Dokümanı M29-A4'te tanımlanan iyi laboratuvar uygulamaları kullanılarak bulaşıcı madde gibi değerlendirilmelidir.^{19,20} Yalnızca bulaşıcı materyaller ve **cobas® HBV** ve **cobas® 5800 Sistemi** veya **cobas® 6800/8800 Sistemleri** kullanımı konusunda uzman olan personel bu prosedürü gerçekleştirmelidir.
- Tüm insan kaynaklı materyaller, bulaşıcı olma potansiyeli açısından değerlendirilmeli ve evrensel önlemler uygulanarak kullanılmalıdır. Dökülme meydana gelirse, yeni hazırlanmış distile veya deiyonize suda %0,5 sodyum hipoklorit çözeltisi (ev tipi çamaşır suyunu 1:10 oranında seyreltin) ile derhal dezenfekte edin veya uygun tesis prosedürlerini izleyin.
- **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** ve **cobas® NHP Negative Control Kit**, insan kanından elde edilmiş plazma içerir. Kaynak materyal, lisanslı antikor testleri ile test edilmiş ve HCV antikor, HIV-1/2 antikor, HBsAg ve HBe antikor varlığı açısından reaktif olmadığı bulunmuştur. Normal insan plazmasının PCR yöntemleri ile test edilmesi de tespit edilebilir HIV-1 (Grup M ve O), RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ve HBV DNA göstermemiştir. Hiçbir bilinen test yöntemi, insan kanından elde edilen ürünlerin enfeksiyöz ajanlar bulaştırmayacağına dair tam bir güvence veremez.
- **Primer tüplerde saklanan tam kanı veya herhangi bir numuneyi dondurmayın.**
- Optimum test performansı için yalnızca temin edilen veya gerekli olduğu belirtilen sarf malzemelerini kullanın.
- Güvenlik Bilgi Formları (SDS) talep halinde bölge Roche temsilcinizden temin edilebilir.
- Testin doğru şekilde gerçekleştirildiğinden emin olmak için temin edilen kılavuzları ve prosedürleri yakından takip edin. Prosedürlerden ve kılavuzlardan herhangi bir sapma, optimum test performansını etkileyebilir.
- Numunelerin kullanılması ve işlenmesi sırasında numune taşınması yeterli şekilde kontrol altına alınmazsa yanlış pozitif sonuçlar meydana gelebilir.
- Bu testi kullanırken meydana gelebilecek tüm ciddi olayları yerel yetkili makama bildirin.

Reaktif kullanımı

- Numunelerin veya kontrollerin taşınmasını önlemek için tüm reaktifleri, kontrolleri ve numuneleri iyi laboratuvar uygulamalarına uygun şekilde kullanın.
- Kullanımdan önce, her bir reaktif kasetini, dilüenti, lizis reaktifini ve yıkama reaktifini görsel olarak inceleyerek sızıntı belirtisi olmadığından emin olun. Herhangi bir sızıntı kanıtı varsa bu materyali test için kullanmayın.
- **cobas omni** Lysis Reagent, potansiyel olarak tehlikeli bir kimyasal olan guanidin tiyosiyanat içerir. Reaktiflerin cildinize, gözlerinize veya mukoza membranlarına temas etmesinden kaçınınız. Temas etmeniz durumunda, vakit kaybetmeden bol miktarda suyla yıkayınız; aksi halde yanıklar meydana gelebilir.

- **cobas® HBV** test kit, **cobas omni** MGP Reagent ve **cobas omni** Specimen Diluent, koruyucu olarak sodyum azit içerir. Reaktiflerin cildinize, gözlerinize veya mukoza membranlarına temas etmesinden kaçınınız. Temas etmeniz durumunda, vakit kaybetmeden bol miktarda suyla yıkayınız; aksi halde yanıklar meydana gelebilir. Bu reaktiflerin dökülmesi halinde, silerek kurulamadan önce suyla seyreltin.
- Guanidin tiyosiyanat içeren **cobas omni** Lysis Reagent reaktifinin sodyum hipoklorit (çamaşır suyu) çözeltisine temas etmesine izin vermeyin. Bu karışım, oldukça toksik bir gaz açığa çıkarabilir.
- Numunelere ve reaktiflere temas eden tüm materyalleri ülke, eyalet gerekliliklerine ve yerel gerekliliklere uygun şekilde atın.

İyi laboratuvar uygulamaları

- Ağzınızla pipetleme yapmayın.
- Belirlenen çalışma ortamlarında yiyecek veya içecek tüketmeyin veya sigara içmeyin.
- Numuneleri ve reaktifleri kullanırken laboratuvar eldiveni, laboratuvar önlüğü ve göz koruması kullanın. Kontaminasyonu önlemek için numune ve **cobas® HBV** kitleri ile **cobas omni** reaktiflerini kullandıktan önce ve sonra eldivenler değiştirilmelidir. Numunelerle ve kontrollerle işlem yaparken kontamine edici eldiven kullanmaktan kaçınınız.
- Numuneleri ve kit reaktiflerini kullandıktan ve eldivenleri çıkardıktan sonra ellerinizi iyice yıkayınız.
- Distile veya deiyonize suya %0,5 oranında sodyum hipoklorit ekleyerek taze hazırlayacağınız çözeltiyle laboratuvardaki tüm çalışma yüzeylerini iyice temizleyin ve dezenfekte edin (ev temizliği için kullanılan çamaşır suyunu 1:10 oranında seyreltin). Bunun ardından %70 etanol içeren çözeltiyle yüzeyi silin.
- **cobas® 5800** cihazında dökülme meydana gelirse, cihaz yüzeyini düzgün şekilde temizleyip dekontamine etmek için **cobas® 5800** Sistemi Yardım Asistanı ve/veya Kullanıcı Kılavuzu içinde verilen talimatları takip edin.
- **cobas® 6800/8800** cihazında dökülme meydana gelirse, cihaz yüzeyini düzgün şekilde temizleyip dekontamine etmek için **cobas® 6800/8800** Sistemleri – Yardım Asistanı ve/veya Kullanıcı Kılavuzu içinde verilen talimatları takip edin.

Numune alma, taşıma ve saklama

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

Tüm numuneleri belirtilen sıcaklıklarda saklayınız.

Numune stabilitesi, yüksek sıcaklıklardan etkilenir.

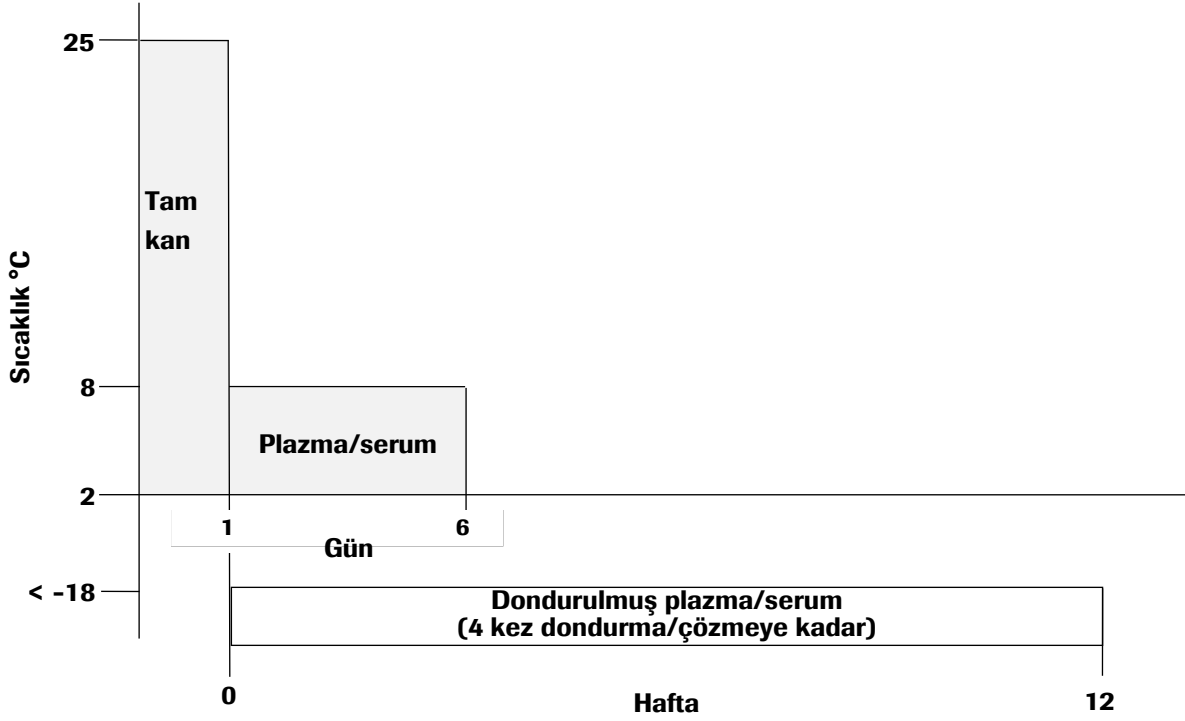
Sekonder tüplerde dondurulmuş numuneler kullanılıyorsa, numuneler tamamen çözündürülünceye kadar oda sıcaklığında (15–30°C) bırakın ve ardından kısa süreyle karıştırın (ör. 3–5 saniye vorteksleyin) ve tüpün alt kısmındaki numune hacminin tamamını almak için santrifüjleyin.

Numuneler

- Tam kan SST™ Serum Separation Tubes, BD Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tubes for Molecular Diagnostic Test Methods veya antikoagülan olarak EDTA kullanılarak steril tüplere alınmalıdır. Numune alma tüpü üreticisinin talimatlarını izleyin. Bkz. Şekil 1.
- SST™ Serum Separation Tubes, BD Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tubes for Molecular Diagnostic Test Methods veya antikoagülan olarak EDTA içeren steril tüplere alınan tam kan, plazma/serum hazırlamadan önce 2°C ila 25°C sıcaklıkta 24 saate kadar saklanabilir ve/veya taşınabilir. Santrifüj işlemi üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirilmelidir.

- Ayırma işleminden sonra plazma/serum numuneleri sekonder tüplerde 6 güne kadar 2°C ila 8°C'de veya 12 haftaya kadar $\leq -18^{\circ}\text{C}$ 'de saklanabilir.
- 6 aya kadar uzun süreli saklama için $\leq -60^{\circ}\text{C}$ sıcaklıklar önerilir.
- Plazma/serum numuneleri, $\leq -18^{\circ}\text{C}$ 'de dondurulduğunda dört kez dondurma/çözmeye kadar stabildir.

Şekil 1 Numune saklama koşulları



- Numuneler sevk edilecekse numunelerin ve etiyolojik ajanların taşınmasına ilişkin geçerli ülke düzenlemelerine ve/veya ulusal düzenlemelere uygun şekilde ambalajlanıp etiketlenmelidir.

Kullanım talimatları

Prosedürle ilgili notlar

- **cobas®** HBV test reaktiflerini, **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit'i, **cobas®** NHP Negative Control Kit'i veya **cobas omni** reaktiflerini son kullanma tarihlerinden sonra kullanmayın.
- Sarf malzemelerini tekrar kullanmayın. Bunlar yalnızca tek kullanımlıktır.
- Doğru cihaz bakımı için **cobas®** 5800 Sistemi veya **cobas®** 6800/8800 Sistemleri Yardım Asistanına ve/veya Kullanıcı Kılavuzuna başvurun.

cobas® 5800 Sistemi üzerinde cobas® HBV testini çalıştırma

cobas® HBV testini çalıştırmak için gereken numune hacmi, 350 µL (200 µL numune iş akışı için) ve 650 µL'dir (500 µL numune iş akışı için). Test prosedürü, cobas® 5800 Sistemi Yardım Asistanında ve/veya Kullanıcı Kılavuzunda ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Şekil 2 aşağıda prosedür özetini göstermektedir.

Şekil 2 cobas® 5800 Sistemi üzerinde cobas® HBV test prosedürü

1	Sistemde oturma açın
2	Numuneleri sisteme yükleme: • Numune raklarını sisteme yükleyin • Sistem otomatik olarak hazırlar • Test istemi gönderin
3	Sistem tarafından komut verilen şekilde reaktifleri ve sarf malzemelerini tekrar doldurun: • Teste özel reaktif kasetlerini yükleyin • Kontrol mini raklarını yükleyin • İşleme uçlarını yükleyin • Elüsyon uçlarını yükleyin • İşleme plakalarını yükleyin • Sıvı atık plakalarını yükleyin • Amplifikasyon plakalarını yükleyin • MGP kasetini yükleyin • Numune dilüentini doldurun • Lizis reaktifini doldurun • Yıkama reaktifini doldurun
4	Kullanıcı arayüzünden Start processing (İşlemi başlat) düğmesini seçerek çalışmayı başlatın; sonraki tüm çalışmalar, manuel olarak ertelenmediği sürece otomatik olarak çalıştırılacaktır
5	Sonuçları inceleyip dışa aktarın
6	Tekrar kullanım için gerekliyse minimum hacmi yeterli olan tüm numune tüplerini çıkarıp kapaklarını kapatın Cihazı temizleyin: • Boş kontrol mini raklarını çıkarın • Teste özel boş reaktif kasetlerini çıkarın • Amplifikasyon plakası çekmecesini boşaltın • Sıvı atığı boşaltın • Katı atığı boşaltın

cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde cobas® HBV testini çalıştırma

cobas® HBV testini çalıştırmak için gereken minimum numune hacmi, 350 µL (200 µL numune iş akışı için) ve 650 µL'dir (500 µL numune iş akışı için). Test prosedürü, cobas® 6800/8800 Sistemleri Yardım Asistanında ve/veya Kullanıcı Kılavuzunda ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Şekil 3 aşağıda prosedür özetini göstermektedir.

Şekil 3 cobas® 6800/8800 Sistemlerinde üzerinde cobas® HBV test prosedürü

1	Sistemde oturma açın Sistemi başlatmak için Start (Başlat) düğmesine basın Test istemi gönderin
2	Sistem tarafından komut verilen şekilde reaktifleri ve sarf malzemelerini tekrar doldurun: • Teste özel reaktif kasetini yükleyin • Kontrol kasetlerini yükleyin • Pipet uçlarını yükleyin • İşleme plakalarını yükleyin • MGP reaktifini yükleyin • Amplifikasyon plakalarını yükleyin • Numune dilüentini doldurun • Lizis reaktifini doldurun • Yıkama reaktifini doldurun
3	Numuneleri sisteme yükleme: • Numune raklarını ve pıhtı için kullanılacak rakları numune hazırlama modülüne yükleyin • Numunelerin transfer modülüne kabul edildiğini onaylayın
4	Kullanıcı arayüzünden Start manually (Manuel olarak başlat) düğmesine basarak çalışmayı başlatın veya 120 dakika sonra ya da seri dolu olduğunda otomatik olarak başlatın
5	Sonuçları inceleyip dışa aktarın
6	Tekrar kullanım için gerekliyse minimum hacmi yeterli olan tüm numune tüplerini çıkarıp kapaklarını kapatın Cihazı temizleyin: • Boş kontrol kasetlerini çıkarın • Amplifikasyon plakası çekmecesini boşaltın • Sıvı atığı boşaltın • Katı atığı boşaltın

Sonuçlar

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

cobas® 5800 Sistemi ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği

- En az 72 saatte bir veya her yeni kit lotunda bir negatif kontrol [(-) C] ve iki pozitif kontrol, bir düşük pozitif kontrol [HBV L(+)C] ve bir yüksek pozitif kontrol [HBV H(+)C] işlenir. Pozitif ve/veya negatif kontroller, laboratuvar prosedürlerine ve/veya yerel düzenlemelere göre daha sık olacak şekilde planlanabilir.
- **cobas® 5800 Sistemi** yazılımında ve/veya raporda, seri geçerliliğinden emin olmak için uyarı işareti ve bunlarla ilişkili sonuçlar olup olmadığını kontrol edin.
- Bir negatif kontrol ve iki pozitif kontrolden (HBV L(+)C, HBV H(+)C) oluşan üç kontrolün hiçbirinde işaret yoksa seri geçerlidir. Negatif kontrol sonucu (-) C olarak, yüksek pozitif kontroller HxV L(+)C ve HxV H(+)C olarak görüntülenir.

Sonuçların invalidasyonu, negatif veya pozitif kontrol hatalarına göre **cobas® 5800** yazılımı tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.

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

cobas® 5800 Sistemindeki kontrol sonuçları

Kontrollerin sonuçları, “Controls” uygulamasında **cobas® 5800** yazılımı içinde gösterilir.

- Kontrolün tüm Hedefleri geçerli olarak rapor edilirse kontroller, “Control result” (Kontrol sonucu) sütununda “Valid” (Geçerli) olarak işaretlenir. Kontrolün tüm Hedefleri veya bir Hedefi geçersiz olarak rapor edilirse kontroller, “Control result” sütununda “Invalid” (Geçersiz) olarak işaretlenir.
- “Invalid” işaretli kontroller, “Flags” (Uyarı İşaretleri) sütununda bir uyarı işareti gösterir. Uyarı işareti bilgileri dahil olmak üzere kontrolün neden geçersiz olarak rapor edildiğine dair daha fazla bilgi, ayrıntılı görünüm içinde gösterilir.
- Pozitif kontrollerden biri geçersiz olursa, tüm pozitif kontrollerin ve tüm ilişkili numunelerin test işlemini tekrarlayın. Negatif numune geçersiz olursa, tüm kontrollerin ve tüm ilişkili numunelerin test işlemini tekrarlayın.

cobas® 6800/8800 Sistemleri ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği

- Her seri ile bir negatif kontrol [(-) C] ve iki pozitif kontrol, bir düşük pozitif kontrol [HBV L(+)C] ve bir yüksek pozitif kontrol [HBV H(+)C] işlenir.
- **cobas® 6800/8800 Sistemlerinin** yazılımlarında ve/veya raporlarında, seri geçerliliğinden emin olmak için uyarı işareti ve bunlarla ilişkili sonuçlar olup olmadığını kontrol edin.

- Bir negatif kontrol ve iki pozitif kontrolden (HBV L(+)C, HBV H(+)C) oluşan üç kontrolün hiçbirinde işaret yoksa seri geçerlidir. Negatif kontrol sonucu (–) C olarak, yüksek pozitif kontroller HxV L(+)C ve HxV H(+)C olarak görüntülenir.

Sonuçların invalidasyonu, negatif veya pozitif kontrol hatalarına göre **cobas®** 6800/8800 yazılımı tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.

cobas® 6800/8800 Sistemlerindeki kontrol uyarı işaretleri

Tablo 11 Negatif ve pozitif kontroller için kontrol uyarı işaretleri

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

Seri geçersizse, numuneler ve kontrolleri de dahil ederek tüm seride testi tekrarlayın.

cobas® 6800/8800 yazılımında; HxV L(+)C, **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 düşük pozitif kontrolü temsil ederken HxV H(+)C, **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 yüksek pozitif kontrolü temsil eder.

Sonuçların yorumlanması

Geçerli bir kontrol serisi için, **cobas® 5800 Sistemi** ve **cobas® 6800/8800 Sistemleri** yazılımlarında ve/veya raporlarında her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- Geçerli bir seri hem geçerli hem de geçersiz numune sonuçlarını içerebilir.

Tablo 12 Ayrı hedef sonuç yorumu için hedef sonuçları

Sonuçlar	Yorum
Target Not Detected	HBV DNA saptanmadı. Sonuçları “HBV saptanmadı” olarak raporlayın.
< Titer Min	Hesaplanan titre, testin Alt Ölçüm Sınırının (LLOQ) altında. Sonuçları “HBV saptandı, (Titer Min) altında” olarak raporlayın. Titer Min = 10 IU/mL (500 µL) Titer Min = 25 IU/mL (200 µL)
Titre	Hesaplanan titre, testin Doğrusal Aralığı içinde – Titer Min'den büyük veya eşit ve Titer Maks'tan küçük veya eşit. Sonuçları “(Titer) HBV saptandı” olarak raporlayın.
> Titer Max ^a	Hesaplanan titre, testin Üst Ölçüm Sınırının (ULOQ) üzerinde. Sonuçları “HBV saptandı, (Titer Maks) üzerinde” olarak raporlayın. Titer maks = 1,00E+09 IU/mL (500 µL ve 200 µL)

^a Numune sonucu “> Titer Max”, üst ölçüm sınırının (ULOQ) üzerindeki titrelerle saptanan HBV pozitif numuneleri anlamına gelir. Kantitatif bir sonuç isteniyorsa, orijinal numune tipine bağlı olarak orijinal numune HBV negatif EDTA içeren plazma veya serum ile seyreltilmeli ve test tekrarlanmalıdır. Raporlanan test sonucunu dilüsyon faktörü ile çarpın.

cobas® 5800 Sistemindeki sonuçların yorumlanması

Numunelerin sonuçları, “Results” uygulamasında **cobas® 5800** yazılımı içinde gösterilir.

Geçerli bir kontrol serisi için, **cobas® 5800 Sistem** yazılımında ve/veya raporda her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- Kontrol Hedefi Sonuçlarının tümü geçerli olarak bildirildiyse, geçerli bir kontrol serisi ile ilişkili olan numuneler “Control result” (Kontrol sonucu) sütununda “Valid” (Geçerli) şeklinde gösterilir. Kontrol Hedefi Sonuçlarının tümü geçersiz olarak bildirildiyse, başarısız bir kontrol serisi ile ilişkili olan numuneler “Control result” sütununda “Invalid” (Geçersiz) şeklinde gösterilir.
- Bir numune sonucunun ilişkili kontrolleri geçersizse, numune sonucuna aşağıdaki gibi belirli bir uyarı işareti eklenir:
 - Q05D: Geçersiz pozitif kontrol nedeniyle sonuç validasyonu hatası
 - Q06D: Geçersiz negatif kontrol nedeniyle sonuç validasyonu hatası
- Ayrı numune hedef sonucu için “Results” (Sonuçlar) sütununda yer alan değerler, yukarıda Tablo 12 içinde gösterilen şekilde yorumlanmalıdır.
- Bir veya daha fazla numune hedefi “Invalid” (Geçersiz) olarak işaretlendiyse **cobas® 5800** yazılımı, “Flags” (Uyarı İşaretleri) sütununda bir uyarı işareti görüntüler. Uyarı işareti bilgileri dahil olmak üzere numune hedefinin/hedeflerinin neden geçersiz olarak rapor edildiğine dair daha fazla bilgi, ayrıntılı görünüm içinde gösterilmiştir.

cobas® 6800/8800 Sistemlerindeki sonuçların yorumlanması

Geçerli bir seri için, **cobas®** 6800/8800 Sistemleri yazılımında ve/veya raporda her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- İstenen tüm hedef sonuçları geçerli sonuçlar bildirdiyse, numuneler “Valid” (Geçerli) sütununda “Yes” (Evet) olarak işaretlenir. “Valid” sütununda “No” (Hayır) olarak işaretlenmiş numuneler, ek yorumlama ve eylem gerektirebilir.
- Ayrı numune hedef sonucunun değerleri, yukarıda Tablo 12 içinde gösterilen şekilde yorumlanmalıdır.

Prosedür ile ilgili sınırlamalar

- cobas®** HBV test, yalnızca **cobas®** 5800/6800/8800 Sistemleri ile kullanıma yönelik **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, **cobas®** NHP Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent, **cobas omni** Lysis Reagent, **cobas omni** Specimen Diluent ve **cobas omni** Wash Reagent ile birlikte kullanım için değerlendirilmiştir.
- Güvenilir sonuçlar, doğru numune alma, saklama ve kullanım prosedürlerine dayalıdır.
- Bu test, yalnızca serum ve EDTA içeren plazma ile kullanım için doğrulanmıştır. Başka numune tiplerinin test edilmesi, yanlış sonuçlara neden olabilir.
- HBV DNA'nın kantitasyonu, numunelerde bulunan virüs partiküllerinin sayısına bağlıdır ve numune toplama yöntemlerinden, hasta faktörlerinden (yaş, semptomların varlığı) ve/veya enfeksiyon aşamasından etkilenebilir.
- Nadir de olsa, **cobas®** HBV tarafından kapsanan ve viral genomun yüksek düzeyde korunan bölgelerindeki mutasyonlar, primerleri ve/veya prob bağlanmasını etkileyerek virüsün düşük kantitasyonuna veya virüs varlığını saptamada başarısızlığa neden olabilir.
- Teknolojiler arasındaki içsel farklılıklardan ötürü, bir teknolojidен başka birine geçmeden önce kullanıcıların, teknoloji farklılıklarını değerlendirmek için kendi laboratuvarlarında yöntem korelasyon çalışmaları yapmaları önerilir. Kullanıcılar, kendi belirli politikalarını/prosedürlerini uygulamalıdır.
- cobas®** HBV, kan veya kan ürünlerinde HBV varlığı için bir tarama testi veya HBV enfeksiyonunun varlığını doğrulamak için bir tanı testi olarak kullanılmak üzere tasarlanmamıştır.

Klinik olmayan performans değerlendirmesi

cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde gerçekleştirilen temel performans zellikleri

Saptama Limiti (LoD)

DSÖ Uluslararası Standardı

cobas® HBV'nin saptama limiti; HBV negatif EDTA içeren insan plazması ve serumunda 500 µL ve 200 µL numune işleme hacimleri kullanılarak, Ulusal Biyolojik Standartlar ve Kontrol Enstitüsü'nden (NIBSC) alınmış Nükleik Asit Amplifikasyon Teknolojisi Testlerine yönelik Hepatit B Virüsü DNA'sı DSÖ Uluslararası Standardı (2. DSÖ Uluslararası Standardı) genotip A'nın seri halindeki dilüsyonlarının analizi ile belirlenmiştir. 500 µL numune işleme hacmi için sekiz konsantrasyon seviyesi artı bir negatif numuneden ve 200 µL numune işlem hacmi dokuz konsantrasyon seviyesinden oluşan paneller; üç **cobas®** HBV test reaktifi lotunda birden fazla çalışma, gün, operatör ve cihaz ile test edilmiştir.

Numune işlem hacimlerinin her ikisi için de serum ve EDTA içeren plazma sonuçları sırasıyla Tablo 13 ila Tablo 16 içinde gösterilmiştir. Çalışma, **cobas®** HBV'nin 500 µL numune işleme hacmi için 3 IU/mL konsantrasyonda ≥ %95 eşleşme oranıyla ve 200 µL numune işleme hacmi için 17,5 IU/mL konsantrasyonda ≥ %95 eşleşme oranıyla EDTA içeren plazmadaki HBV DNA'yı saptadığını göstermektedir. Serum numunelerinde çalışma, **cobas®** HBV'nin 500 µL numune işleme hacmi için 3 IU/mL konsantrasyonda ≥ %95 eşleşme oranıyla ve 200 µL numune işleme hacmi için 15 IU/mL konsantrasyonda ≥ %95 eşleşme oranıyla HBV DNA'yı saptadığını göstermektedir.

Tablo 13 EDTA içeren plazmada saptama limiti (500 µL)

Girdi titre konsantrasyonu (HBV DNA IU/mL)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı
20,0	189	189	100,00
10,0	189	189	100,00
8,0	189	189	100,00
6,0	189	189	100,00
5,0	189	188	99,47
4,0	189	185	97,88
3,0	189	183	96,83
2,0	189	166	87,83
%95 eşleşme oranında PROBIT ile LoD	2,7 IU/mL %95 güven aralığı: 2,4–3,1 IU/mL		

Tablo 14 Serumda saptama limiti (500 µL)

Girdi titre konsantrasyonu (HBV DNA IU/mL)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı
20,0	189	189	100,00
10,0	189	189	100,00
8,0	189	189	100,00
6,0	189	189	100,00
5,0	189	188	99,47
4,0	189	186	98,41
3,0	189	187	98,94
2,0	189	172	91,01
%95 eşleşme oranında PROBIT ile LoD	2,4 IU/mL %95 güven aralığı: 2,0–2,7 IU/mL		

Tablo 15 EDTA içeren plazmada saptama limiti (200 µL)

Girdi titre konsantrasyonu (HBV DNA IU/mL)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı
50,0	189	189	100,00
30,0	189	189	100,00
25,0	189	188	99,47
20,0	189	189	100,00
17,5	189	182	96,30
15,0	189	179	94,71
12,5	189	170	89,95
10,0	189	142	75,13
5,0	189	87	46,03
%95 eşleşme oranında PROBIT ile LoD	15,5 IU/mL %95 güven aralığı: 14,4–16,9 IU/mL		

Tablo 16 Serumda saptama limiti (200 µL)

Girdi titre konsantrasyonu (HBV DNA IU/mL)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı
50,0	189	189	100,00
30,0	189	189	100,00
25,0	189	189	100,00
20,0	189	187	98,94
17,5	189	189	100,00
15,0	189	184	97,35
12,5	189	174	92,06
10,0	189	170	89,95
5,0	189	107	56,61
%95 eşleşme oranında PROBIT ile LoD	12,5 IU/mL %95 güven aralığı: 11,6–13,8 IU/mL		

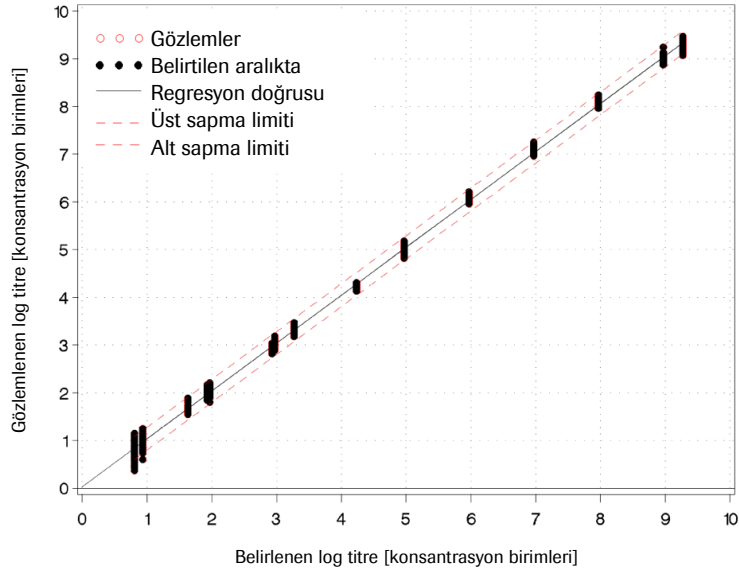
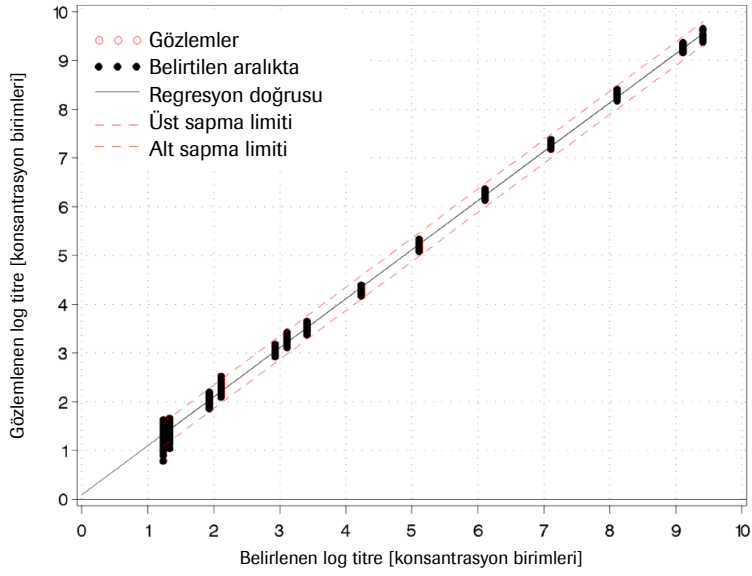
Doğrusal aralık

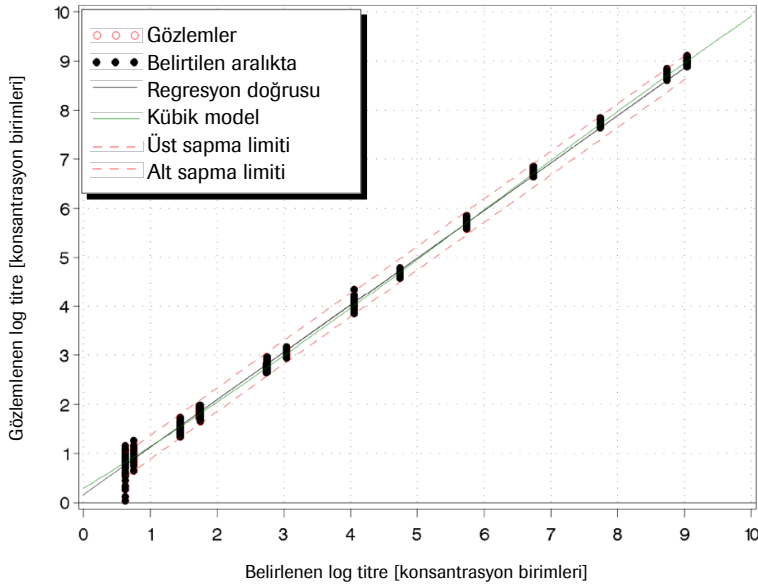
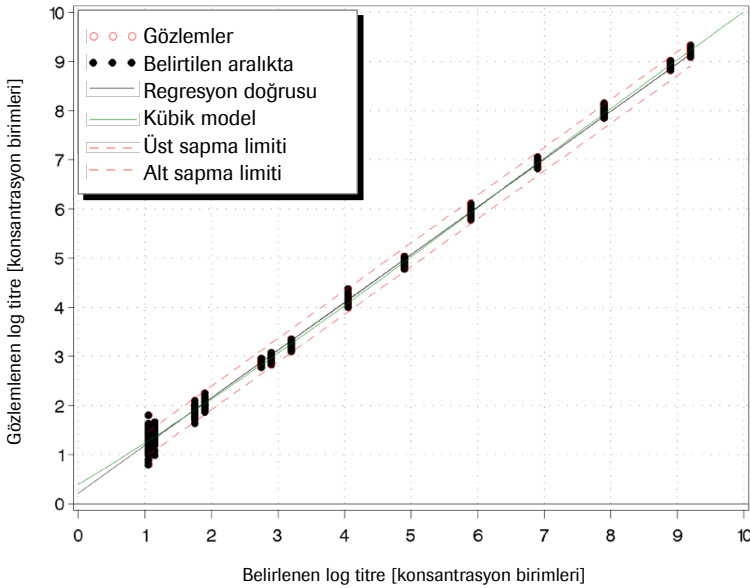
cobas® HBV'nin doğrusallık çalışması, baskın genotip (GT A) için amaçlanan doğrusal aralığı kapsayan 15 panel ögesinden oluşan bir dilüsyon serisi ile gerçekleştirilmiştir. Yüksek titreli panel ögeleri, yüksek titreli bir HBV plazmid DNA stokundan hazırlanırken, düşük titreli panel ögeleri bir klinik numuneden hazırlanmıştır. Doğrusallık paneli, iki materyal kaynağı arasında yaklaşık 2 log₁₀ titre örtüşmesi olacak şekilde tasarlanmıştır. **cobas® HBV**'nin beklenen doğrusal aralığı, LLoQ (500 µL numune işlem hacminde 10 IU/mL ve 200 µL numune işlem hacminde 25 IU/mL) ile ULoQ (1,00E+09 IU/mL) arasındadır. Doğrusallık paneli, LLoQ'nun bir konsantrasyon altı (ör. 7,5 IU/mL) ile ULoQ'nun bir konsantrasyon seviyesi üstü (ör. 2,0E+09 IU/mL) aralığında olacak ve tıbbi karar noktalarını içerecek şekilde tasarlanmıştır. Ayrıca doğrusallık paneli, doğrusal aralık boyunca 1,0 log₁₀'un adımlarını kısmen destekleyecek şekilde tasarlanmıştır. Her panel üyesi için IU/mL cinsinden nominal konsantrasyon ve HBV DNA'nın kaynağı verilmiştir.

500 µL işlem hacmi ile **cobas® HBV**, serum ve EDTA içeren plazma için 10 IU/mL ila 1,00E+09 IU/mL aralığında doğrusaldır ve en iyi uyum sergileyen doğrusal olmayan regresyondan $\pm 0,2 \log_{10}$ 'dan düşük mutlak sapma gösterir. Doğrusal aralık boyunca, testin doğruluğu $\pm 0,24 \log_{10}$ içindedir.

200 µL işlem hacmi ile **cobas® HBV**, serum ve EDTA içeren plazma için 25 IU/mL ila 1,00E+09 IU/mL aralığında doğrusaldır ve en iyi uyum sergileyen doğrusal olmayan regresyondan $\pm 0,2 \log_{10}$ 'dan düşük mutlak sapma gösterir. Doğrusal aralık boyunca, testin doğruluğu $\pm 0,24 \log_{10}$ içindedir.

Temsili sonuçlar için bkz. Şekil 4 ile Şekil 7.

Şekil 4 EDTA içeren plazmada doğrusal aralığın tayini (500 µL)**Şekil 5** EDTA içeren plazmada doğrusal aralığın tayini (200 µL)

Şekil 6 Serumda doğrusal aralığın tayini (500 µL)**Şekil 7** Serumda doğrusal aralığın tayini (200 µL)

Kesinlik – laboratuvar içi

cobas® HBV kesinliği, klinik HBV (Genotip A) numunelerinin (CS) veya HBV negatif serum veya EDTA içeren plazmada HBV plazmid DNA'nın seri dilüsyonlarının analizi ile belirlenmiştir. On ila 12 dilüsyon seviyesi, 12 gün boyunca üç cihaz ve üç operatör kullanılarak üç lot **cobas® HBV** test reaktifinde her seviye ve işlem hacmi için 48 kopya halinde test edilmiştir. Her numune, tam otomatik **cobas® 6800/8800** Sistemlerinde **cobas® HBV** test prosedürünün tamamı boyunca gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla, burada raporlanan kesinlik, test prosedürünün tüm yönlerini temsil eder. Sonuçlar, Tablo 17 ila Tablo 20 içinde gösterilmiştir.

cobas® HBV, 500 µL numune işleme hacmi ile 5,00E+01 IU/mL ila 1,0E+09 IU/mL konsantrasyon aralığında ve 200 µL numune işleme hacmi ile 1,00E+02 IU/mL ila 1,0E+08 IU/mL (EDTA içeren plazma) ve 1,0E+09 IU/mL (serum) konsantrasyon aralığında test edilen üç reaktif lotu için yüksek kesinlik göstermiştir.

Tablo 17 cobas® HBV'nin laboratuvar içi kesinliği (EDTA içeren plazma numuneleri – 500 µL numune işleme hacmi)*

Nominal konsantrasyon (IU/mL)	Belirlenen konsantrasyon (IU/mL)	Kaynak materyal	EDTA içeren plazma			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Tüm lotlar
			SD	SD	SD	Havuzlanmış SD
1,00E+09	9,32E+08	Plazmid DNA	0,04	0,07	0,09	0,07
1,00E+08	9,32E+07	Plazmid DNA	0,04	0,08	0,05	0,06
1,00E+07	9,32E+06	Plazmid DNA	0,06	0,05	0,04	0,05
1,00E+06	9,32E+05	Plazmid DNA	0,06	0,07	0,04	0,06
1,00E+05	9,32E+04	Plazmid DNA	0,06	0,06	0,07	0,06
2,00E+04	1,71E+04	Klinik numune	0,05	0,03	0,03	0,04
2,00E+03	1,86E+03	Plazmid DNA	0,05	0,04	0,07	0,05
1,00E+03	8,54E+02	Klinik numune	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+03	9,32E+02	Plazmid DNA	0,06	0,06	0,05	0,06
1,00E+02	8,54E+01	Klinik numune	0,07	0,08	0,07	0,07
1,00E+02	9,32E+01	Plazmid DNA	0,10	0,08	0,09	0,09
5,00E+01	4,27E+01	Klinik numune	0,09	0,04	0,08	0,08

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

Tablo 18 cobas® HBV'nin laboratuvar içi kesinliği (serum numuneleri – 500 µL numune işleme hacmi)*

Nominal konsantrasyon (IU/mL)	Belirlenen konsantrasyon (IU/mL)	Kaynak materyal	Serum			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Tüm lotlar
			SD	SD	SD	Havuzlanmış SD
1,00E+09	5,47E+08	Plazmid DNA	0,05	0,06	0,03	0,05
1,00E+08	5,47E+07	Plazmid DNA	0,03	0,04	0,03	0,04
1,00E+07	5,47E+06	Plazmid DNA	0,05	0,05	0,03	0,05
1,00E+06	5,47E+05	Plazmid DNA	0,04	0,06	0,06	0,05
1,00E+05	5,47E+04	Plazmid DNA	0,04	0,03	0,03	0,04
2,00E+04	1,12E+04	Klinik numune	0,10	0,07	0,08	0,08
2,00E+03	1,09E+03	Plazmid DNA	0,05	0,05	0,03	0,05
1,00E+03	5,62E+02	Klinik numune	0,03	0,14	0,03	0,09
1,00E+03	5,47E+02	Plazmid DNA	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+02	5,62E+01	Klinik numune	0,09	0,06	0,07	0,07
1,00E+02	5,47E+01	Plazmid DNA	0,05	0,07	0,04	0,06
5,00E+01	2,81E+01	Klinik numune	0,07	0,06	0,10	0,08

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

Tablo 19 cobas® HBV'nin laboratuvar içi kesinliği (EDTA içeren plazma numuneleri – 200 µL numune işleme hacmi)*

Nominal konsantrasyon (IU/mL)	Belirlenen konsantrasyon (IU/mL)	Kaynak materyal	EDTA içeren plazma			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Tüm lotlar
			SD	SD	SD	Havuzlanmış SD
1,00E+08	1,28E+08	Plazmid DNA	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+07	1,28E+07	Plazmid DNA	0,06	0,04	0,02	0,04
1,00E+06	1,28E+06	Plazmid DNA	0,03	0,04	0,04	0,03
1,00E+05	1,28E+05	Plazmid DNA	0,02	0,06	0,05	0,05
2,00E+04	1,71E+04	Klinik numune	0,03	0,05	0,03	0,04
2,00E+03	2,57E+03	Plazmid DNA	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	8,54E+02	Klinik numune	0,07	0,05	0,03	0,05
1,00E+03	1,28E+03	Plazmid DNA	0,06	0,07	0,03	0,05
1,00E+02	8,54E+01	Klinik numune	0,09	0,09	0,07	0,09
1,00E+02	1,28E+02	Plazmid DNA	0,06	0,09	0,11	0,09

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

Tablo 20 cobas® HBV'nin laboratuvar içi kesinliği (serum numuneleri – 200 µL numune işleme hacmi)*

Nominal konsantrasyon (IU/mL)	Belirlenen konsantrasyon (IU/mL)	Kaynak materyal	Serum			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Tüm lotlar
			SD	SD	SD	Havuzlanmış SD
1,00E+09	7,92E+08	Plazmid DNA	0,04	0,03	0,03	0,04
1,00E+08	7,92E+07	Plazmid DNA	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E+07	7,92E+06	Plazmid DNA	0,04	0,03	0,04	0,04
1,00E+06	7,92E+05	Plazmid DNA	0,03	0,05	0,04	0,04
1,00E+05	7,92E+04	Plazmid DNA	0,06	0,07	0,03	0,06
2,00E+04	1,12E+04	Klinik numune	0,16	0,08	0,03	0,11
2,00E+03	1,58E+03	Plazmid DNA	0,05	0,04	0,05	0,05
1,00E+03	5,62E+02	Klinik numune	0,07	0,04	0,04	0,05
1,00E+03	7,92E+02	Plazmid DNA	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E+02	5,62E+01	Klinik numune	0,09	0,10	0,07	0,09
1,00E+02	7,92E+01	Plazmid DNA	0,08	0,09	0,09	0,08

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

Genotip tayini ve doğrulanması

cobas® HBV'nin HBV genotipleri üzerindeki performansı, aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir:

- B ila H genotipleri ve baskın prekor mutanları için 500 µL numune işleme hacminde EDTA içeren plazma ve serum ile saptama limitinin tayini
- B ila H genotipleri ve baskın prekor mutanları için 200 µL numune işleme hacminde EDTA içeren plazma ve serum ile saptama limitinin doğrulanması
- B ila H genotipleri ve baskın prekor mutanları için doğrusallığın doğrulanması

B ila H genotipleri ve baskın prekor mutanları için saptama limiti

cobas® HBV'nin saptama limiti, 500 µL numune işleme hacimleriyle, HBV negatif EDTA içeren insan plazmasında ve serumunda yedi farklı genotipin (B, C, D, E, F, G, H) ve baskın prekor mutanın (G1896A; C1858T) seri dilüsyonları analiz edilerek belirlenmiştir. Sekiz konsantrasyon seviyesi artı bir negatif numunedan oluşan paneller, üç cobas® HBV test reaktifi lotunda birden fazla çalışma, gün, operatör ve cihaz ile test edilmiştir.

500 µL numune işleme hacmi için EDTA içeren plazma ve serum sonuçları, sırasıyla Tablo 21 ve Tablo 22 içinde gösterilmiştir. Çalışma, cobas® HBV'nin test edilen tüm HBV genotiplerini, HBV genotip A ile benzer bir LoD ile tespit ettiğini göstermektedir.

Tablo 21 EDTA içeren plazmada HBV DNA genotipi saptama limiti (500 µL)

Genotip	PROBIT ile %95 LoD	%95 güven aralığı
GT B	3,45 IU/mL	2,95–4,32 IU/mL
GT C	4,13 IU/mL	3,32–5,82 IU/mL
GT D	4,52 IU/mL	3,59–6,49 IU/mL
GT E	3,21 IU/mL	2,76–3,98 IU/mL
GT F	1,87 IU/mL	1,66–2,24 IU/mL
GT G	2,49 IU/mL	2,17–3,02 IU/mL
GT H	6,55 IU/mL	5,33–8,77 IU/mL
Prekor mutant	2,38 IU/mL	2,08–2,90 IU/mL

Tablo 22 Serumda HBV DNA genotipi saptama limiti (500 µL)

Genotip	PROBIT ile %95 LoD	%95 güven aralığı
GT B	3,30 IU/mL	2,76–4,30 IU/mL
GT C	3,34 IU/mL	2,83–4,23 IU/mL
GT D	2,59 IU/mL	2,17–3,42 IU/mL
GT E	2,67 IU/mL	2,25–3,49 IU/mL
GT F	1,98 IU/mL	1,72–2,45 IU/mL
GT G	2,07 IU/mL	1,75–2,66 IU/mL
GT H	3,48 IU/mL	2,89–4,60 IU/mL
Prekor mutant	1,65 IU/mL	1,43–2,03 IU/mL

B ile H genotipleri ve baskın prekor mutanları için saptama limitinin doğrulanması

Tüm genotiplerden (B, C, D, E, F, G, H) ve baskın prekor mutanlarından (G1896A; C1858T) alınan HBV DNA klinik numuneleri, EDTA içeren plazma ve serumda üç farklı konsantrasyon seviyesine seyreltilmiştir. Eşleşme oranı tayini, her seviye için 63 kopya ile gerçekleştirilmiştir. Testler, üç **cobas®** HBV reaktifi lotuyla yapılmıştır. 200 µL kullanıldığında elde edilen EDTA içeren plazma ve serum sonuçları, sırasıyla Tablo 23 ve Tablo 24 içinde gösterilmiştir. Bu sonuçlar, **cobas®** HBV'nin yedi farklı genotip ve baskın prekor mutanları için HBV DNA'yı 12,50 IU/mL konsantrasyonlarında $\geq$ %93,65 eşleşme oranı ile saptadığını ve üst tek taraflı %95 güven aralığının %97,80 olduğunu doğrulamaktadır.

Tablo 23 EDTA içeren plazmada (200 µL) HBV DNA genotipi saptama limitinin doğrulanması

Genotip	6,25 IU/mL			12,50 IU/mL			18,75 IU/mL		
	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı (%95 GA*)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı (%95 GA*)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı (%95 GA*)
B	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
C	63	45	71,43 (80,65)	63	62	98,41 (99,92)	62	62	100,00 (100,00)
D	61	49	80,33 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	62	61	98,39 (99,92)
E	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	54	85,71 (92,34)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
G	63	46	73,02 (82,02)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	33	52,38 (63,26)	63	59	93,65 (97,80)	63	59	93,65 (97,80)
Prekör mutant	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Üst tek taraflı %95 güven aralığı

Tablo 24 Serumda (200 µL) HBV DNA genotipi saptama limitinin doğrulanması

Genotip	6,25 IU/mL			12,50 IU/mL			18,75 IU/mL		
	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı (%95 GA*)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı (%95 GA*)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı (%95 GA*)
B	63	51	80,95 (88,63)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
C	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
D	63	53	84,13 (91,13)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
E	63	54	85,71 (92,34)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	59	93,65 (97,80)	63	63	100,00 (100,00)	62	62	100,00 (100,00)
G	63	59	93,65 (97,80)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	47	74,60 (83,37)	63	61	96,83 (99,43)	63	62	98,41 (99,92)
Prekor mutant	63	60	95,24 (98,66)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Üst tek taraflı %95 güven aralığı

B ile H genotipleri ve baskın prekor mutantı için doğrusalılık

cobas® HBV'nin genotip doğrusalılık çalışmasının doğrulanmasında kullanılan dilüsyon serisi, amaçlanan doğrusal aralığı içeren 10 panel ögesinden oluşur. Yüksek titreli panel ögeleri yüksek titreli bir plazmid DNA stokundan hazırlanırken, düşük titreli panel ögeleri yüksek titreli bir klinik numuneden hazırlanmıştır. Doğrusalılık paneli, iki materyal kaynağı arasında yaklaşık 2 log₁₀ titre örtüşmesi olacak şekilde tasarlanmıştır. **cobas®** HBV'nin doğrusal aralığı, LLoQ'nun altından (500 µL numune işleme hacmi için 10 IU/mL; 200 µL numune işleme hacmi için 25 IU/mL) ULoQ'a (1,00E+09 IU/mL) kadar uzanır ve en az bir tıbbi karar noktası içerir. EDTA içeren plazma ve serumdaki her seviye için üç **cobas®** HBV reaktifi lotuyla yirmi bir kopya test edilmiştir.

cobas® HBV'nin doğrusal aralığındaki doğrusalılık, yedi genotipin her biri (B, C, D, E, F, G, H) ve baskın prekor mutantı (G1896A; C1858T) için doğrulanmıştır. Doğrusal regresyon ve daha iyi uyum sergileyen doğrusal olmayan regresyon arasındaki maksimum sapma ±0,2 log₁₀'a eşit veya daha düşüktür.

Özgüllük

cobas® HBV'nin özgüllüğü, ayrı donörlerden HBV negatif serum ve EDTA içeren plazma numunelerinin analiz edilmesiyle saptanmıştır. Üç yüz ayrı EDTA içeren plazma ve 300 ayrı serum numunesi (toplam 600 sonuç), iki lot **cobas® HBV** reaktifi ile test edilmiştir. Tüm numuneler HBV DNA için negatif sonuçlanmıştır. Test panelinde **cobas® HBV**'nin özgüllüğü, plazmada ve serumda %100'dür (tek taraflı %95 güven aralığı %99,5).

Analitik özgüllük

cobas® HBV'nin analitik özgüllüğü, bir mikroorganizma panelinin HBV DNA pozitif ve HBV DNA negatif EDTA içeren plazma ile seyreltilmesiyle değerlendirilmiştir. Mikroorganizmalar, negatif EDTA içeren insan plazmasına eklenmiş ve HBV DNA ile veya HBV DNA olmadan test edilmiştir. HBV olmayan patojenlerin hiçbir test performansı ile interferans oluşturmamıştır. HBV hedefi olmayan tüm mikroorganizma numuneleri için **cobas® HBV** ile negatif, HBV hedefi olan mikroorganizma numunelerinin tamamında ise pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca potansiyel olarak çapraz reaksiyona giren organizmaları içeren pozitif HBV numunelerinin her birinin ortalama $\log_{10}$ titresi, ilgili pozitif ekleme yapılmış kontrolün ortalama $\log_{10}$ titresinin $\pm 0,3 \log_{10}$ 'u içindedir.

Tablo 25 Çapraz reaktivite için test edilen mikroorganizmalar

Virüsler		Bakteriler	Maya
Adenovirüs tip 5	Batı Nil virüsü	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Sitomegalovirüs	St. Louis ensefalit virüsü	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Hepatit A virüsü	Dang virüsü tip 1, 2, 3 ve 4	-	-
Hepatit C virüsü	FSME virüsü (HYPR suşu)	-	-
Hepatit D virüsü	Sarı humma virüsü	-	-
İnsan immünyetmezlik virüsü 1	İnsan Papillomavirüsü	-	-
İnsan T-hücre lenfotropik virüs tip 1 ve 2	Varicella Zoster virüs	-	-
İnsan Herpes virüsü tip 6	İnfluenza A	-	-
<i>Herpes Simplex</i> virüsü tip 1 ve 2	Zika virüsü	-	-

Analitik özgüllük – etkileşimde bulunan maddeler

Trigliseritler (34,5 g/L), konjuge bilirubin (0,25 g/L), konjuge olmayan bilirubin (0,25 g/L), albümin (58,7 g/L), hemoglobin (2,9 g/L) ve insan DNA'sının (2 mg/L) artmış seviyeleri, HBV DNA'nın varlığında ve yokluğunda test edilmiştir. Test edilen endojen interferansların, cobas® HBV'nin test performansında interferansa neden olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve antinükleer antikor gibi otoimmün hastalıkların varlığı test edilmiştir.

Ayrıca, Tablo 26 içinde listelenen ilaç bileşikleri, HBV DNA varlığında ve yokluğunda 3 kat C_{max} değerinde test edilmiştir.

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

Tablo 26 cobas® HBV ile HBV DNA'nın kantitasyonunda interferans için test edilen ilaç bileşikleri

İlaç sınıfı	Jenerik ilaç adı	
İmmün modülatör	Peginterferon α -2a	Peginterferon α -2b
	Ribavirin	-
HIV giriş inhibitörü	Maravirok	
HIV integraz inhibitörü	Elvitegravir/Kobisistat	Raltegravir
Nükleosit olmayan HIV ters transkriptaz inhibitörü	Efavirenz	Nevirapin
	Etravirin	Rilpivirin
HIV proteaz inhibitörü	Atazanavir	Lopinavir
	Tipranavir	Nelfinavir
	Darunavir	Ritonavir
	Fosamprenavir	Sakinavir
HCV proteaz inhibitörü	Boseprevir	Telaprevir
	Simeprevir	-
Ters transkriptaz veya DNA polimeraz inhibitörleri	Abakavir	Tenofovir
	Emtrisitabin	Adefovir dipivoksil
	Entekavir	Telbivudin
	Foskarnet	Zidovudin
	Sidofovir	Asiklovir
	Lamivudin	Valgansiklovir
	Gansiklovir	Sofosbuvir
Fırsatçı enfeksiyonların tedavisi için bileşikler	Azitromisin	Pirazinamid
	Klaritromisin	Rifabutin
	Etambutol	Rifampisin
	Flukonazol	Sülfametoksazol
	İzoniiazid	Trimetoprim

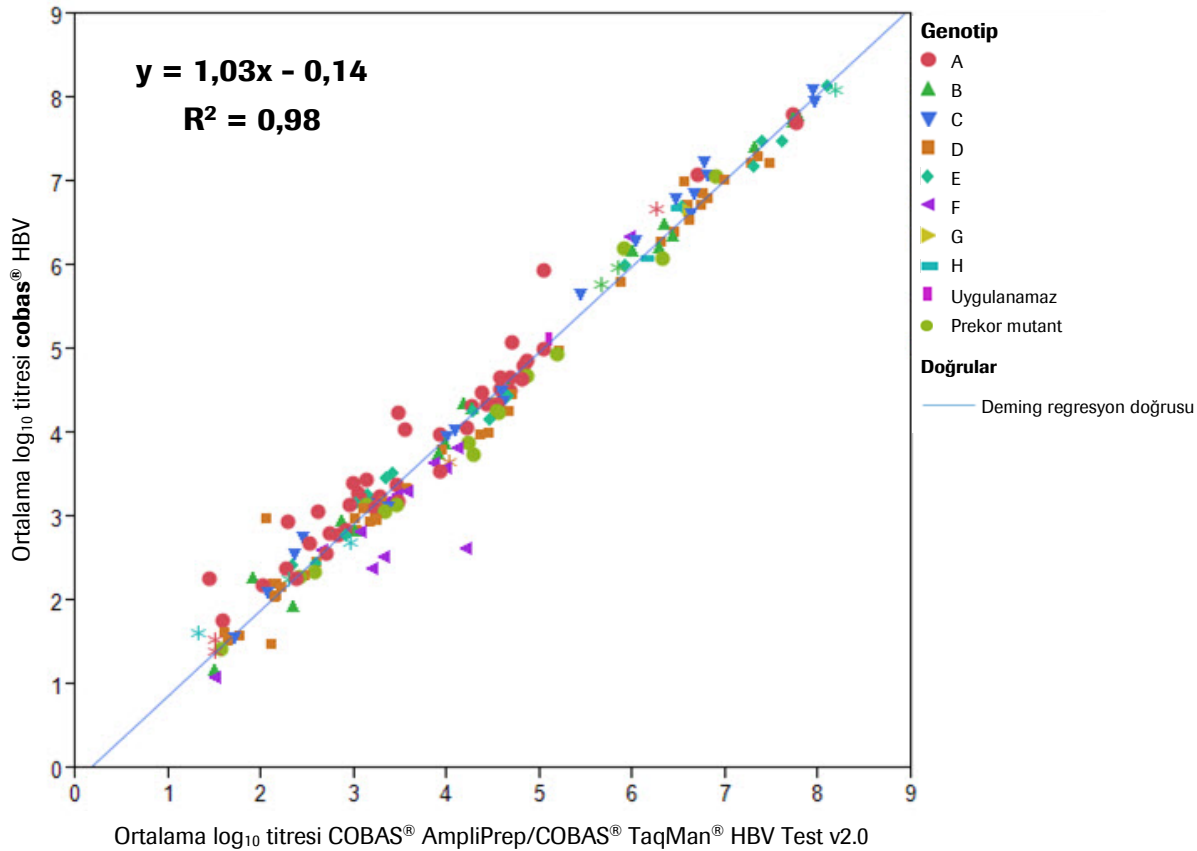
Yöntem korelasyonu

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Testi, v2.0 ile karşılaştırılan cobas® HBV'nin performans değerlendirmesi

cobas® HBV ve COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test, v2.0 (TaqMan® HBV Test, v2.0) performansı, HBV ile enfekte olmuş hastalardan alınmış EDTA içeren plazma ve serum numunelerinin analizi ile karşılaştırılmıştır. Tüm HBV genotiplerinde iki kopya halinde analiz edilen toplam 103 EDTA içeren plazma ve 85 serum numune geçerlidir ve her iki testin de kantitasyon aralığı içindedir. Deming regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Test edilen numunelerin ortalama titre sapması, $-0,03 \log_{10}$ 'dur.

Deming regresyonu sonuçları Şekil 8 içinde gösterilmiştir.

Şekil 8 cobas® HBV ve TaqMan® HBV Test, v2.0, EDTA içeren plazma ve serum numunelerinin regresyon analizi

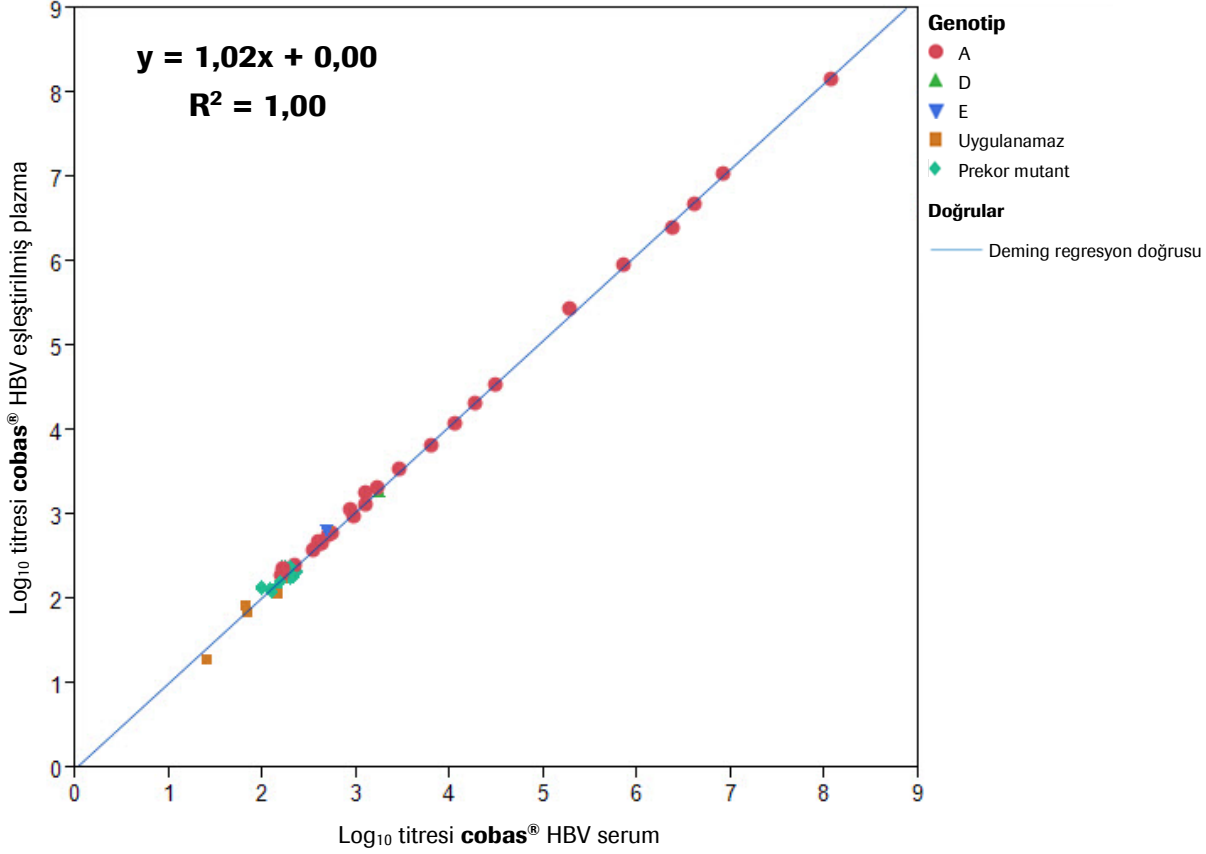


Matris eşdeğerliği – serum ve EDTA içeren plazma

50 eşleştirilmiş serum ve EDTA içeren plazma numune, matris eşdeğerliği için analiz edilmiştir. HBV pozitif numuneler, çoğu genotipi kapsar ve tüm doğrusal aralıkta titrelere sahiptir.

Test edilen numunelerde matris eşdeğerliği ortalama 0,05 log₁₀ titre sapması ile gösterilmiştir (Şekil 9).

Şekil 9 EDTA içeren plazma ve serum arasındaki matris eşdeğerliği performansı



Tüm sistem hatası

cobas® HBV için tüm sistem hatası oranı, HBV katılmış 100 kopya EDTA içeren plazma ve 100 kopya serum olmak üzere toplam 200 kopyada test edilerek belirlenmiştir. Bu numuneler, yaklaşık $3 \times \text{LoD}$ hedef konsantrasyonda test edilmiştir. Çalışma, **cobas®** 6800 Sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları, tüm kopyaların her bir hedef için reaktif olduğunu belirlemiş ve %0 tüm sistem hata oranı sonucunu vermiştir. İki taraflı %95 tam güven aralığı, her matris için alt sınırdaki %0 ve üst sınırdaki %3,62 olmuştur [%0: %3,62].

Çapraz kontaminasyon

cobas® HBV test için çapraz kontaminasyon, normal, virüs içermeyen (HIV, HCV ve HBV) insan EDTA plazması numunesinin 240 kopyası ve $1,00\text{E}+09$ IU/mL'de yüksek titreli HBV numunesinin 225 kopyası test edilerek belirlenmiştir. Dama tahtası konfigürasyonunda pozitif ve negatif numunelerle toplamda 5 çalışma yapılmıştır.

240 negatif numune kopyasının hiçbirisi reaktif olmamış ve %0 çapraz kontaminasyon sonucu vermiştir. İki taraflı %95 tam güven aralığı, alt sınır için %0 ve üst sınır için %1,53 olmuştur [%0: %1,53].

Klinik performans değerlendirmesi

Tekrar üretilebilirlik alışması

Toplam varyansı tahmin etmek için, cobas® HBV'nin tekrar üretilebilirliği ve lotlar arası değişkenliği cobas® 6800 Sisteminde EDTA içeren plazmayla karışık model kullanılarak değerlendirilmiştir.

Değerlendirme sonuçları, aşağıda Tablo 27 ila Tablo 30 içinde özetlenmiştir.

Lotlar arası değişkenlik

Bir test merkezinde üç reaktif lotu kullanılarak genotip A ve C için lotlar arası değişkenlik testi gerçekleştirilmiştir.

Test merkezindeki iki operatör, her bir lotu altı gün boyunca test etmiştir. Her gün iki çalışma gerçekleştirilmiştir.

Tablo 27 aşağıda cobas® 6800 Sistemi için genotipe ve beklenen log₁₀ HBV DNA konsantrasyonuna göre toplam varyansın atfedilebilir yüzdesini, toplam kesinlik standart sapmalarını (SD'ler) ve lognormal değişkenlik katsayısını (CV'ler) göstermektedir.

Tablo 27 cobas® 6800 Sisteminde genotipe ve pozitif panel üyesine (lotlar arası) göre HBV DNA konsantrasyonunun (log₁₀ IU/mL) toplam varyans atfedilebilir yüzdesi, toplam kesinlik standart sapması ve lognormal CV (%) değeri (tekrar üretilebilirlik)

Genotip	HBV DNA konsantrasyonu (log ₁₀ IU/mL)			Toplam varyansın yüzdellik katkısı (lognormal CV (%))					Toplam kesinlik	
	Beklenen	Gözlemlenen ortalama ^a	Test sayısı ^b	Lot	Operatör	Gün	alışma	çalışma içi	SD ^c	Lognormal CV (%) ^d
A	1,48	1,50	107	%13 (12,90)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%87 (34,68)	0,157	37,27
	2,70	2,72	108	%52 (11,96)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%48 (11,56)	0,072	16,69
	3,70	3,64	108	%60 (14,29)	%0 (0,00)	%4 (3,55)	%1 (1,57)	%36 (11,01)	0,080	18,53
	4,70	4,65	107	%47 (13,05)	%0 (0,00)	%3 (3,22)	%1 (2,32)	%49 (13,29)	0,082	19,14
	5,70	5,67	107	%53 (13,66)	%2 (2,59)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%45 (12,54)	0,081	18,80
	6,70	6,71	105	%50 (11,66)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%5 (3,82)	%44 (10,92)	0,071	16,48
	7,70	7,41	108	%55 (13,08)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%4 (3,59)	%40 (11,18)	0,076	17,65
	8,70	8,41	107	%51 (12,52)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%10 (5,61)	%38 (10,75)	0,075	17,51

	HBV DNA konsantrasyonu (log ₁₀ IU/mL)			Toplam varyansın yüzdelik katkısı (lognormal CV (%))					Toplam kesinlik	
Genotip	Beklenen	Gözlemlenen ortalama ^a	Test sayısı ^b	Lot	Operatör	Gün	Çalışma	Çalışma İçi	SD ^c	Lognormal CV (%) ^d
C	1,48	1,49	107	%23 (13,62)	%1 (2,83)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%76 (25,26)	0,124	29,05
	2,70	2,71	105	%53 (13,92)	%2 (2,63)	%3 (3,48)	%0 (0,00)	%41 (12,27)	0,082	19,16
	3,70	3,64	107	%61 (11,67)	%0 (0,00)	%0 (0,80)	%0 (0,00)	%39 (9,37)	0,065	15,02
	4,70	4,65	106	%47 (11,44)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%53 (12,25)	0,073	16,82
	5,70	5,69	107	%60 (14,76)	%0 (0,00)	%1 (1,51)	%0 (0,00)	%39 (11,86)	0,082	19,08
	6,70	6,69	107	%48 (11,79)	%0 (0,00)	%2 (2,31)	%0 (0,00)	%50 (12,13)	0,074	17,14
	7,70	7,38	107	%51 (11,22)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%1 (1,57)	%48 (10,94)	0,068	15,80
	8,70	8,42	106	%56 (13,92)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%4 (3,54)	%40 (11,72)	0,080	18,62

Not: Saptanabilir viral yüke sahip sonuçlar bu tabloya dahil edilmiştir; test aralığı içinde 1,0E+01 IU/mL ila 1,0E+09 IU/mL arasındaki sonuçlar verilmiştir.

^a SAS MIXED prosedürü kullanılarak hesaplanmıştır.

^b Saptanabilir viral yüke sahip olan geçerli testlerin sayısı.

^c SAS MIXED prosedüründeki toplam değişkenlik kullanılarak hesaplanır.

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

CV (%) = varyasyon katsayısının yüzdesi; DNA = deoksiribonükleik asit; HBV = hepatit B virüsü; SD = standart sapma.

Aşağıda Tablo 28 içinde, negatif panel üyesi testleri kullanıldığında cobas® 6800 Sistemi için negatif uyum yüzdesi (NPA) %100'dür.

Tablo 28 Negatif panel üyesi kullanıldığında negatif uyum yüzdesi (lotlar arası)

Beklenen HBV DNA konsantrasyonu	Geçerli test sayısı	Pozitif sonuçlar	Negatif sonuçlar	Negatif uyum yüzdesi ^a	%95 GA ^b
Negatif	106	0	106	100,00	(96,58, 100,00)

^a NPA = (negatif sonuçların sayısı ÷ negatif panel üyesindeki toplam geçerli testlerin sayısı) × 100.

^b Clopper-Pearson kesin binom güven aralığı yöntemi kullanılarak hesaplanır.

GA = güven aralığı; DNA = deoksiribonükleik asit; HBV = hepatit B virüsü; NPA = negatif uyum yüzdesi.

Tekrar üretilebilirlik

Üç merkezde bir reaktif lotu kullanılarak genotip A ve C için tekrar üretilebilirlik testi gerçekleştirilmiştir. Merkezlerin her birinde ikişer operatör 6 gün boyunca test yapmıştır. Her gün iki çalışma gerçekleştirilmiştir.

Tablo 29 aşağıda **cobas® 6800 Sistemi** için genotipe ve beklenen $\log_{10}$ HBV DNA konsantrasyonuna göre toplam varyansın atfedilebilir yüzdeleri, toplam kesinlik SD'leri ve lognormal CV'ler göstermektedir.

Tablo 29 Genotipe ve pozitif panel üyesine göre toplam varyansın atfedilebilir yüzdesi, toplam kesinlik standart sapması ve HBV DNA konsantrasyonu ($\log_{10}$ IU/mL) için lognormal CV (%) değeri (tekrar üretilebilirlik)

Genotip	HBV DNA konsantrasyonu ($\log_{10}$ IU/mL)		Test sayısı ^b	Toplam varyansın yüzdelik katkısı (lognormal CV (%))					Toplam kesinlik	
	Beklenen	Gözlemlenen ortalama ^a		Tesis	Operatör	Gün	Çalışma	Çalışma içi	SD ^c	Lognormal CV (%) ^d
A	1,48	1,48	107	%1 (4,21)	%0 (0,00)	%5 (7,75)	%1 (3,56)	%93 (34,98)	0,153	36,41
	2,70	2,66	108	%34 (9,53)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%16 (6,40)	%50 (11,52)	0,070	16,33
	3,70	3,60	108	%34 (7,49)	%2 (1,90)	%7 (3,42)	%0 (0,00)	%56 (9,58)	0,055	12,80
	4,70	4,62	107	%13 (5,40)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%12 (5,28)	%75 (13,05)	0,065	15,12
	5,70	5,63	107	%37 (7,82)	%1 (1,26)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%62 (10,04)	0,055	12,81
	6,70	6,67	106	%20 (5,99)	%3 (2,16)	%4 (2,57)	%15 (5,16)	%60 (10,48)	0,059	13,59
	7,70	7,37	108	%3 (2,70)	%2 (2,06)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%95 (15,12)	0,067	15,50
	8,70	8,36	107	%12 (4,32)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%2 (1,53)	%86 (11,46)	0,053	12,36

	HBV DNA konsantrasyonu (log ₁₀ IU/mL)			Toplam varyansın yüzdelik katkısı (lognormal CV (%))					Toplam kesinlik	
Genotip	Beklenen	Gözlemlenen ortalama ^a	Test sayısı ^b	Tesis	Operatör	Gün	Çalışma	Çalışma içi	SD ^c	Lognormal CV (%) ^d
C	1,48	1,48	107	%2 (11,79)	%1 (7,06)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%97 (84,30)	0,324	86,20
	2,70	2,67	105	%19 (5,94)	%3 (2,22)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%79 (12,27)	0,060	13,84
	3,70	3,61	107	%14 (4,49)	%0 (0,00)	%7 (3,15)	%0 (0,00)	%78 (10,48)	0,051	11,84
	4,70	4,62	106	%24 (6,45)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%0 (0,00)	%76 (11,59)	0,057	13,29
	5,70	5,65	107	%18 (5,96)	%0 (0,00)	%3 (2,29)	%0 (0,00)	%80 (12,68)	0,061	14,22
	6,70	6,65	107	%23 (6,35)	%6 (3,26)	%0 (0,00)	%1 (1,33)	%70 (11,10)	0,057	13,29
	7,70	7,34	106	%0 (0,00)	%3 (2,38)	%0 (0,00)	%13 (5,12)	%84 (13,11)	0,062	14,30
	8,70	8,36	107	%4 (2,24)	%0 (0,00)	%16 (4,35)	%10 (3,46)	%70 (9,09)	0,047	10,91

Not: Saptanabilir viral yüke sahip sonuçlar bu tabloya dahil edilmiştir; test aralığı içinde 1,0E+01 IU/mL ila 1,0E+09 IU/mL arasındaki sonuçlar verilmiştir.

^a SAS MIXED prosedürü kullanılarak hesaplanmıştır.

^b Saptanabilir viral yüke sahip olan geçerli testlerin sayısı.

^c SAS MIXED prosedüründeki toplam değişkenlik kullanılarak hesaplanır.

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

CV (%) = varyasyon katsayısının yüzdesi; HBV = hepatit B virüsü; DNA = deoksiribonükleik asit; SD = standart sapma.

Aşağıda Tablo 30 içinde gösterildiği gibi, **cobas® 6800** Sisteminde negatif panel üyesi testleri kullanıldığında NPA %100'dür (106/106; %95 GA: %96,58–100).

Tablo 30 **cobas® 6800** Sisteminde negatif panel üyesi kullanıldığında negatif uyum yüzdesi (tekrar üretilebilirlik)

Beklenen HBV DNA konsantrasyonu	Test sayısı	Pozitif sonuçlar	Negatif sonuçlar	Negatif uyum yüzdesi ^a	%95 GA ^b
Negatif	106	0	106	100,00	(96,58, 100,00)

^a NPA = (negatif sonuçların sayısı ÷ negatif panel üyesindeki toplam geçerli testlerin sayısı) × 100.

^b Clopper-Pearson kesin binom güven aralığı yöntemi kullanılarak hesaplanır.

GA = güven aralığı; DNA = deoksiribonükleik asit; HBV = hepatit B virüsü; NPA = negatif uyum yüzdesi.

Klinik fayda

Çalışma, testin klinik sonucunu tahmin etme yeteneğini değerlendirecek şekilde tasarlanmıştır.

Farmasötik bir klinik araştırma sırasında, entekavir artı tenofovir veya entekavir monoterapisi ile 100 hafta boyunca tedavi almak üzere randomize edilen yaklaşık 300 hastadan alınan kalıntı numuneler test edilmiştir. Ayrıca, rutin klinik uygulamada tenofovir monoterapisi ile tedavi gören, HBeAg (-) kronik HBV ile enfekte olmuş yaklaşık 70 kişiden alınan numuneler test edilmiştir (Tablo 31).

Tablo 31 Tedavi grupları

Klinik çalışma	HBeAg durumu	Tedavi	Tedavi kolu
Farmasötik klinik araştırma ²¹	HBeAg (+)	Entekavir monoterapisi	Kol I
		Entekavir + tenofovir	Kol II
	HBeAg (-)	Entekavir monoterapisi	Kol III (klinik uygulamadan 17 adede kadar hasta içerir)
		Entekavir + tenofovir	Kol IV
Klinik Uygulama	HBeAg (-)	Tenofovir monoterapisi	Kol V

HBeAg = hepatit B e antijeni.

Üç merkezde cobas® HBV testi gerçekleştirilmiştir. Her merkezde bir cobas® 6800 Sistemi kullanılmıştır. Çalışmada üç reaktif kiti lotu kullanılmıştır; her numune bir kit lotu ile test edilmiştir. Tablo 32 aşağıda, numuneleri cobas® 6800 Sisteminde test edilen hastaların demografik ve başlangıç özelliklerini göstermektedir. Bu çalışmaya hem HBeAg (+) hem de HBeAg (-) hastalar katılmıştır ve bu popülasyonlara ait veriler ayrı ayrı analiz edilmiştir.

Tablo 32 Hastaların demografik ve başlangıç özellikleri

Özellikler	İstatistikler
Toplam, N	396
Yaş kategorisi (yıl), n (%)	
< 40	186 (%47,0)
≥ 40	210 (%53,0)
Yaş (yıl)	
Ortalama ± SD	42±15,2
Medyan	42
Aralık	17-81
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	276 (%69,7)
Kadın	120 (%30,3)
İrk, n (%)	
Asyalı	204 (%51,5)
Siyahi/Afro-Amerikan	14 (%3,5)
Beyaz/Kafkas	169 (%42,7)
Diğer	9 (%2,3)

Genotip, n (%)	
A	64 (%16,2)
A & G	1 (%0,3)
B	62 (%15,7)
C	74 (%18,7)
D	105 (%26,5)
E	4 (%1,0)
F	10 (%2,5)
Karışık	1 (%0,3)
Bilinmiyor	75 (%18,9)
Başlangıçta normal ALT, n (%)	
Evet	23 (%5,8)
Hayır	361 (%91,2)
Bilinmiyor	12 (%3,0)
Başlangıç ALT (IU/L)	
Ortalama ± SD	140±169,9
Medyan	96
Aralık	14–1583
Başlangıçta HBV DNA (log₁₀ IU/mL)	
Ortalama ± SD	6,6±2,38
Medyan	7,4
Aralık	-0,0–10,1
HBV DNA kategorisi, n (%)	
< 2,0 × 10 ³ IU/mL	41 (%10,4)
2,0 × 10 ³ ila 2,0 × 10 ⁴ IU/mL	13 (%3,3)
> 2,0 × 10 ⁴ IU/mL	330 (%83,3)
Bilinmiyor	12 (%3,0)

ALT = alanin aminotransferaz; HBV = hepatit B virüsü; DNA = deoksiribonükleik asit; SD = standart sapma.

Antiviral tedaviye yanıt tahmini

Tanımlar:

- 12. hafta virolojik yanıt (VR) = HBV DNA başlangıçtan 2 log₁₀ azalma
- 24. hafta VR = HBV DNA < 2000 IU/mL (HBeAg (+)) veya < 50 IU/mL (HBeAg (-))
- 48. hafta VR = HBV DNA < 2000 IU/mL (HBeAg (+)) veya < 50 IU/mL (HBeAg (-))
- 96. hafta VR = HBV DNA < 50 IU/mL (VR sonlanım noktası)
- VR yok sonlanım noktası = 96. haftada HBV DNA > 50 IU/mL
- Biyokimyasal Yanıt (BR) = başlangıca kıyasla ALT'nin normalleşmesi; erkekler için ALT < 30 IU/L ve kadınlar için ALT < 19 IU/L
- HBeAg kaybı = tedavi sırasında HBeAg (+) durumundan HBeAg (-) durumuna değişim

96. haftada virolojik yanıt tahmini

Bu çalışmada, tedavinin 96. haftasındaki sonucu (VR, BR veya HBeAg kaybı) tahmin etme yeteneğini değerlendirmek için başlangıçtaki HBV DNA konsantrasyonu ile tedavinin 12, 24 ve 48. haftalarındaki VR'ler kullanılmıştır. VR96 (HBV DNA < 50 IU/mL), onaylı bir testteki HBV DNA sonuçları kullanılarak değerlendirilmiştir.

HBV DNA'yı ölçmek için **cobas®** HBV kullanıldığında, < 10⁸ IU/mL'lik bir başlangıç HBV DNA konsantrasyonunun ve 12, 24 ve 48. haftalardaki VR'lerin bu çalışmadaki tüm tedavi kolları için VR96'yı yüksek oranda tahmin ettiği gösterilmiştir (PPV'ler %79,6 ila %100) (aşağıda Tablo 33 ve Tablo 34).

Tablo 33 Tedavi koluna göre başlangıçtaki HBV DNA < 10⁸ IU/mL olduğunda 96. haftada virolojik yanıtın elde edilmesi olasılığı

Tedavi sırasında ziyaret	Tedavi kolu	Değerlendirilebilir hastalar	PPV (%)		NPV (%)		VEYA
			Tahmin (%95 GA)	n / N	Tahmin (%95 GA)	n / N	Tahmin (%95 GA)
Başlangıç	Kol I	103	93,5 (82,5, 97,8)	43 / 46	31,6 (21,0, 44,5)	18 / 57	6,62 (1,81, 24,20)
	Kol II	102	96,2 (87,0, 98,9)	50 / 52	4,0 (1,1, 13,5)	2 / 50	1,04 (0,14, 7,69)
	Kol III	49	100,0 (92,1, 100,0)	45 / 45	25,0 (4,6, 69,9)	1 / 4	30,00 (0,83, 1087,42)
	Kol IV	48	97,9 (88,9, 99,6)	46 / 47	100,0 (20,7, 100,0)	1 / 1	92,00 (1,81, 4686,43)
	Kol V	30	90,0 (74,4, 96,5)	27 / 30	NC	0	9,00 (0,15, 541,69)

Notlar: Pozitif Tahmin Değeri (PPV) = TP ÷ (TP + FP) veya hastanın belirli bir ziyarette virolojik yanıt verdiği göz önüne alındığında VR96 olma olasılığı.

Negatif Tahmin Değeri (NPV) = TN ÷ (FN + TN) veya hastanın belirli bir ziyarette virolojik yanıt verdiği göz önüne alındığında VR96 olmama olasılığı.

Risk Oranı (OR) = (TP × TN) ÷ (FP × FN).

PPV ve NPV için %95 GA'lar, Wilson Skoru GA değerine göre hesaplanır.

OR ve ilgili %95 GA hesaplanmadan önce boş hücrelere (TP, TN, FP veya FN = 0) 0,5 eklenmiştir.

96. hafta VR = HBV DNA < 50 IU/mL (VR sonlanım noktası), COBAS® Ampliprep/COBAS® Taqman® HBV Test, sürüm 2 **cobas®** 6800 Sisteminde tespit edilen Başlangıç HBV DNA Konsantrasyonu < 1E8 IU/mL.

Kol I: entekavir monoterapisi (HBeAg (+)).

Kol II: entekavir + tenofovir (HBeAg (+)).

Kol III: entekavir monoterapisi (HBeAg (-)).

Kol IV: entekavir + tenofovir (HBeAg (-)).

Kol V: tenofovir monoterapisi (HBeAg (-)).

GA = güven aralığı; DNA = deoksiribonükleik asit; FN = yanlış negatif; FP = yanlış pozitif; HBeAg = hepatit B e antijeni; HBV = hepatit B virüsü;

NC = hesaplanamaz (söz konusu ziyarette virolojik yanıt vermeyen hasta olmadığı için); TN = gerçek negatif; TP = gerçek pozitif;

VR = virolojik yanıt; VR96 = 96. haftada virolojik yanıt.

Tablo 34 Tedavi koluna göre, belirli bir tedavi ziyaretinde virolojik yanıt olduğunda 96. haftada virolojik yanıt elde etme olasılığı

Tedavi sırasında ziyaret	Tedavi kolu	Uygun hastalar	PPV (%)		NPV (%)		VEYA
			Tahmin (%95 GA)	n / N	Tahmin (%95 GA)	n / N	Tahmin (%95 GA)
12. hafta	Kol I	103	79,6 (70,8, 86,3)	82 / 103	NC	0	3,90 (0,08, 202,63)
	Kol II	100	97,0 (91,5, 99,0)	97 / 100	NC	0	32,33 (0,54, 1921,79)
	Kol III	48	97,8 (88,7, 99,6)	45 / 46	0,0 (0,0, 65,8)	0 / 2	11,25 (0,28, 445,33)
	Kol IV	48	95,8 (86,0, 98,8)	46 / 48	NC	0	23,00 (0,36, 1485,21)
	Kol V	21	85,7 (48,7, 97,4)	6 / 7	7,1 (1,3, 31,5)	1 / 14	0,46 (0,02, 8,69)
24. hafta	Kol I	103	96,1 (89,2, 98,7)	74 / 77	69,2 (50,0, 83,5)	18 / 26	55,50 (13,37, 230,39)
	Kol II	102	96,7 (90,8, 98,9)	89 / 92	10,0 (1,8, 40,4)	1 / 10	3,30 (0,31, 35,08)
	Kol III	47	100,0 (89,8, 100,0)	34 / 34	7,7 (1,4, 33,3)	1 / 13	5,67 (0,18, 179,94)
	Kol IV	49	97,7 (87,9, 99,6)	42 / 43	16,7 (3,0, 56,4)	1 / 6	8,40 (0,45, 156,19)
	Kol V	20	94,1 (73,0, 99,0)	16 / 17	33,3 (6,1, 79,2)	1 / 3	8,00 (0,35, 184,38)
48. hafta	Kol I	101	89,9 (81,9, 94,6)	80 / 89	91,7 (64,6, 98,5)	11 / 12	97,78 (11,28, 847,86)
	Kol II	97	95,9 (89,9, 98,4)	93 / 97	NC	0	23,25 (0,41, 1328,83)
	Kol III	46	100,0 (91,6, 100,0)	42 / 42	25,0 (4,6, 69,9)	1 / 4	28,00 (0,77, 1015,78)
	Kol IV	48	97,8 (88,4, 99,6)	44 / 45	33,3 (6,1, 79,2)	1 / 3	22,00 (0,98, 494,79)
	Kol V	28	92,3 (75,9, 97,9)	24 / 26	50,0 (9,5, 90,5)	1 / 2	12,00 (0,53, 273,05)

Notlar: Pozitif Tahmin Değeri (PPV) = $TP \div (TP + FP)$ veya hastanın belirli bir ziyarette virolojik yanıt verdiği göz önüne alındığında VR96 olma olasılığı.

Negatif Tahmin Değeri (NPV) = $TN \div (FN + TN)$ veya hastanın belirli bir ziyarette virolojik yanıt verdiği göz önüne alındığında VR96 olmama olasılığı.

Risk Oranı (OR) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

PPV ve NPV için %95 GA'lar, Wilson Skoru GA değerine göre hesaplanır.

OR ve ilgili %95 GA hesaplanmadan önce boş hücrelere (TP, TN, FP veya FN = 0) 0,5 eklenmiştir.

Hastada 96. haftada High Pure System ile COBAS® TaqMan® HBV Test For Use ile HBV DNA < 50 IU/mL sonucu elde edilmişse VR96 gerçekleşmiştir.

12. hafta VR = HBV DNA başlangıçtan > 2 log₁₀ azalma; 24. hafta VR = HBV DNA < 2000 IU/mL (HBeAg (+)) veya < 50 IU/mL (HBeAg (-));

48. hafta VR = HBV DNA < 2000 IU/mL (HBeAg (+)) veya < 50 IU/mL (HBeAg (-)).

Kol I: entekavir monoterapisi (HBeAg (+)).

Kol II: entekavir + tenofovir (HBeAg (+)).

Kol III: entekavir monoterapisi (HBeAg (-)).

Kol IV: entekavir + tenofovir (HBeAg (-)).

Kol V: tenofovir monoterapisi (HBeAg (-)).

GA = güven aralığı; DNA = deoksiribonükleik asit; FN = yanlış negatif; FP = yanlış pozitif; HBeAg = hepatit B e antijeni; HBV = hepatit B virüsü;

NC = hesaplanamaz (söz konusu ziyarette virolojik yanıt vermeyen hasta olmadığı için); TN = gerçek negatif; TP = gerçek pozitif;

VR = virolojik yanıt; VR96 = 96. haftada virolojik yanıt.

96. haftada biyokimyasal yanıt tahmini

12. hafta, 24. hafta veya 48 haftadaki tedavi sırasındaki VR dikkate alındığında, 96. haftada biyokimyasal yanıt elde etme olasılığı Tablo 35 içinde özetlenmiştir.

12. hafta, 24. hafta veya 48. haftadaki VR'nin BR96 öngörücüsü olarak değeri, VR haftasına ve tedavi koluna göre değişmiştir.

Tablo 35 Tedavi koluna göre, belirli bir tedavi ziyaretinde virolojik yanıt olduğunda 96. haftada biyokimyasal yanıt elde etme olasılığı

Tedavi sırasında ziyaret	Tedavi kolu	Uygun hastalar	PPV (%)		NPV (%)		VEYA
			Tahmin (%95 GA)	n / N	Tahmin (%95 GA)	n / N	Tahmin (%95 GA)
12. hafta	Kol I	101	62,4 (52,6, 71,2)	63 / 101	NC	0	1,66 (0,03, 85,30)
	Kol II	100	43,0 (33,7, 52,8)	43 / 100	NC	0	0,75 (0,01, 38,79)
	Kol III	49	50,0 (36,1, 63,9)	23 / 46	66,7 (20,8, 93,9)	2 / 3	2,00 (0,17, 23,62)
	Kol IV	49	32,7 (21,2, 46,6)	16 / 49	NC	0	0,48 (0,01, 25,57)
	Kol V	21	40,0 (16,8, 68,7)	4 / 10	90,9 (62,3, 98,4)	10 / 11	6,67 (0,60, 74,51)
24. hafta	Kol I	102	66,2 (55,1, 75,8)	51 / 77	60,0 (40,7, 76,6)	15 / 25	2,94 (1,16, 7,45)
	Kol II	103	44,6 (34,8, 54,7)	41 / 92	81,8 (52,3, 94,9)	9 / 11	3,62 (0,74, 17,68)
	Kol III	51	47,2 (32,0, 63,0)	17 / 36	33,3 (15,2, 58,3)	5 / 15	0,45 (0,13, 1,57)
	Kol IV	50	38,6 (25,7, 53,4)	17 / 44	100,0 (61,0, 100,0)	6 / 6	7,56 (0,40, 144,09)
	Kol V	24	42,1 (23,1, 63,7)	8 / 19	80,0 (37,6, 96,4)	4 / 5	2,91 (0,27, 31,22)
48. hafta	Kol I	100	65,2 (54,8, 74,3)	58 / 89	81,8 (52,3, 94,9)	9 / 11	8,42 (1,71, 41,41)
	Kol II	97	43,3 (33,9, 53,2)	42 / 97	NC	0	0,76 (0,01, 39,29)
	Kol III	49	52,3 (37,9, 66,2)	23 / 44	40,0 (11,8, 76,9)	2 / 5	0,73 (0,11, 4,81)
	Kol IV	49	37,0 (24,5, 51,4)	17 / 46	100,0 (43,9, 100,0)	3 / 3	3,52 (0,17, 74,51)
	Kol V	28	33,3 (18,0, 53,3)	8 / 24	75,0 (30,1, 95,4)	3 / 4	1,50 (0,13, 16,82)

Notlar: Pozitif Tahmin Değeri (PPV) = $TP \div (TP + FP)$ veya hastanın belirli bir ziyarette virolojik yanıt verdiği göz önüne alındığında BR96 olma olasılığı.

Negatif Tahmin Değeri (NPV) = $TN \div (FN + TN)$ veya hastanın belirli bir ziyarette virolojik yanıt verdiği göz önüne alındığında BR96 olmama olasılığı.

Risk Oranı (OR) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

PPV ve NPV için %95 GA'lar, Wilson Skoru GA değerine göre hesaplanır.

OR ve ilgili %95 GA hesaplanmadan önce boş hücrelere (TP, TN, FP veya FN = 0) 0,5 eklenmiştir.

Kol I: entekavir monoterapisi (HBeAg (+)).

Kol II: entekavir + tenofovir (HBeAg (+)).

Kol III: entekavir monoterapisi (HBeAg (-)).

Kol IV: entekavir + tenofovir (HBeAg (-)).

Kol V: tenofovir monoterapisi (HBeAg (-)).

Biyokimyasal Yanıt, başlangıçtaki ALT seviyesinin yüksek olduğu hastalar için başlangıca kıyasla 96. haftada ALT'nin normalleşmesi (erkekler için ALT < 30 IU/L ve kadınlar için ALT < 19 IU/L) olarak tanımlanır.

12. hafta VR = HBV DNA başlangıçtan > 2 log₁₀ azalma. 24. hafta VR = HBV DNA < 2000 IU/mL (HBeAg (+)) veya < 50 IU/mL (HBeAg (-))

48. hafta VR = HBV DNA < 2000 IU/mL (HBeAg (+)) veya < 50 IU/mL (HBeAg (-))

ALT = alanin aminotransferaz; GA = güven aralığı; DNA = deoksiribonükleik asit; FN = yanlış negatif; FP = yanlış pozitif; HBeAg = hepatit B e antijeni; HBV = hepatit B virüsü; NC = hesaplanamaz (söz konusu ziyarette virolojik yanıt vermeyen hasta olmadığı için); TN = gerçek negatif; TP = gerçek pozitif; VR = virolojik yanıt; BR96 = 96. haftada biyokimyasal yanıt.

HBeAg kaybının tahmini

HBeAg kaybı yalnızca başlangıçta HBeAg (+) olan hastalarda değerlendirilebilmiştir.

24. haftada VR olmaması, HBeAg'nin kalıcılığını yüksek oranda öngörmüştür (hem Kol I hem de II için NPV'ler $\geq$ %80,0) ve 48. haftada VR olmaması da Kol I'de HBeAg persistansını öngörmüştür (NPV %100'dür) (Tablo 36). Kombinasyon rejimindeki (Kol II) tüm hastalar için 48. haftada VR'ler elde edildiğinden, bu grup için bu zaman noktasında bir NPV hesaplamak mümkün olmamıştır.

Tablo 36 Tedavi koluna göre, belirli bir tedavi ziyaretinde virolojik yanıt olduğunda 96. haftada HBeAg kaybı olasılığı

Tedavi sırasında ziyaret	Tedavi kolu	Uygun hastalar	PPV (%)		NPV (%)		VEYA
			Tahmin (%95 GA)	n / N	Tahmin (%95 GA)	n / N	Tahmin (%95 GA)
12. hafta	Kol I	102	46,1 (36,7, 55,7)	47 / 102	NC	0	0,85 (0,02, 43,91)
	Kol II	101	41,6 (32,5, 51,3)	42 / 101	NC	0	0,71 (0,01, 36,60)
24. hafta	Kol I	103	52,6 (41,6, 63,3)	41 / 78	80,0 (60,9, 91,1)	20 / 25	4,43 (1,51, 13,00)
	Kol II	104	44,1 (34,4, 54,2)	41 / 93	81,8 (52,3, 94,9)	9 / 11	3,55 (0,73, 17,33)
48. hafta	Kol I	101	51,1 (41,0, 61,2)	46 / 90	100,0 (74,1, 100,0)	11 / 11	23,00 (1,31, 403,28)
	Kol II	98	40,8 (31,6, 50,7)	40 / 98	NC	0	0,69 (0,01, 35,48)

Not: Pozitif Tahmin Değeri (PPV) = $TP \div (TP + FP)$ veya hastanın belirli bir ziyarette virolojik yanıt verdiği göz önüne alındığında 96. haftada HBeAg kaybı olasılığı.

Negatif Tahmin Değeri (NPV) = $TN \div (FN + TN)$ veya hastanın belirli bir ziyarette virolojik yanıt vermediği göz önüne alındığında 96. haftada HBeAg kaybı olmaması olasılığı.

Risk Oranı (OR) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

PPV ve NPV için %95 GA'lar, Wilson Skoru GA değerine göre hesaplanır.

OR ve ilgili %95 GA hesaplanmadan önce boş hücrelere (TP, TN, FP veya FN = 0) 0,5 eklenmiştir.

Kol I: entekavir monoterapisi (HBeAg (+)).

Kol II: entekavir + tenofovir (HBeAg (+)).

Tedavi sırasında HBeAg kaybı olursa, HBeAg kaybı sağlanır.

12. hafta VR = HBV DNA başlangıçtan $> 2 \log_{10}$ azalma; 24. hafta VR = HBV DNA < 2000 IU/mL (HBeAg (+)); 48. hafta VR = HBV DNA < 2000 IU/mL (HBeAg (+)).

GA = güven aralığı; DNA = deoksiribonükleik asit; FN = yanlış negatif; FP = yanlış pozitif; HBeAg = hepatit B e antijeni; HBV = hepatit B virüsü;

NC = hesaplanamaz (söz konusu ziyarette virolojik yanıt vermeyen hasta olmadığı için); TN = gerçek negatif; TP = gerçek pozitif;

VR = virolojik yanıt; BR96 = 96. haftada biyokimyasal yanıt.

Sonuçlar, **cobas®** HBV'nin kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde antiviral tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında viral yükün izlenmesinde yararlı olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, başlangıçta HBV DNA konsantrasyonu ölçümünün, 12. haftada HBV DNA konsantrasyonunda azalmanın veya tedavi sırasında 24. veya 48. haftalarda belirli eşiklerin altındaki HBV DNA konsantrasyonlarının tedaviye yanıtı öngördüğünü göstermiştir. Çalışma, tedavinin 96. haftasında Virolojik Yanıt, Biyokimyasal Yanıt veya HBeAg kaybı elde eden hastaları belirlemiştir.

Sonuç

cobas® HBV, antiviral tedaviye yanıtı izlemek ve tahmin etmek için HBV DNA seviyesini ölçebilir. Bu çalışmanın sonuçları, kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların yönetiminde tedaviye erken yanıtın belirlenmesi konusunda bu testin klinik faydasını ortaya koymaktadır.

Sistem eşdeğerliği/sistem karşılaştırması

cobas® 5800, **cobas®** 6800 ve **cobas®** 8800 Sistemlerinin sistem eşdeğerliği, performans çalışmaları ile kanıtlanmıştır.

Kullanım Talimatları belgesinde sunulan sonuçlar, tüm sistemler için eşdeğer performansı destekler.

Ek bilgiler

Temel test özellikleri

Numune tipi	EDTA içeren plazma, serum		
Gereken minimum numune miktarı	650 µL veya 350 µL		
Numune işlemi hacmi	500 µL veya 200 µL		
Analitik hassasiyet		<u>500 µL</u>	<u>200 µL</u>
	EDTA içeren plazma	2,7 IU/mL	15,5 IU/mL
	Serum	2,4 IU/mL	12,5 IU/mL
Doğrusal aralık	500 µL: 10 IU/mL – 1,0E+09 IU/mL		
	200 µL: 25 IU/mL – 1,0E+09 IU/mL		
Özgüllük	%100 (tek taraflı %95 güven aralığı: %99,5)		
Saptanan genotipler	HBV genotipi A–H ve baskın prekor mutanı		

Semboller

Aşağıdaki semboller Roche PCR diagnostik ürünlerinin etiketlenmesinde kullanılır.

Tablo 37 Roche PCR diagnostik ürünlerinin etiketlenmesinde kullanılan semboller

Age/DOB Yaş veya doğum tarihi	Hasta yanında test için uygun olmayan cihaz	QS IU/PCR PCR reaksiyonu başına QS IU, sonuçların hesaplanmasında PCR reaksiyonu başına QS ulusal birimlerini (IU) kullanın.
Yardımcı yazılım	Kendi kendine test için uygun olmayan cihaz	SN Seri numarası
Assigned Range [copies/mL] Atanan aralık (kopya/mL)	Distribütör (Not: Sembolün altında geçerli ülke/bölge belirtilmiş olabilir)	Site Tesis
Assigned Range [IU/mL] Atanan aralık (IU/mL)	Tekrar kullanmayın	Procedure Standard Standart prosedür
EC REP Avrupa Topluluğundaki yetkili temsilci	Kadın	STERILE EO Etilen oksit ile sterilize edilmiştir
BARCODE Barkod Veri Sayfası	Sadece IVD performans değerlendirmesi için	Karanlık ortamda muhafaza edin
LOT 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 Numune alma 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.	

Teknik destek

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

Üretici ve ithalatçı

Tablo 38 Üretici ve ithalatçı



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

ABD'de imal edilir



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Ticari markalar ve patentler

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

Telif hakkı

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referanslar

1. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:S158-68. PMID: 15602165.
2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-20. PMID: 18802412.
3. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1824-33. PMID: 18479498.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-500. PMID: 18832247.
5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:100-7. PMID: 19207972.
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52. PMID: 18096267.
7. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1652-6. PMID: 18350595.
8. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:553-62. PMID: 19072403.
9. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1192-9. PMID: 18722377.
10. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1337-46. PMID: 19242792.
11. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2009;150:104-10. PMID: 19124811.
12. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
13. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
14. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
15. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology*. 2008;134:405-15. PMID: 18242209.

16. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*. 2001;80:63-71. PMID: 11339072.
17. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
18. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Accessed December 2, 2020.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.
21. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012;143:619-28.e1. PMID: 22643350.

Belge revizyonu

Belge revizyonu bilgileri	
Doc Rev. 3.0 9/2022	Kontrol kitleri için ön sayfaya, tablo 2' ye ve tablo 3' e ilave P/N eklenmiştir. Bağlantı da dahil olmak üzere Ticari markalar ve patentler bölümü güncellenmiştir. Herhangi bir sorunuz varsa lütfen Roche Temsilciniz ile iletişime geçin.