

**Aptima® HPV Testi (Panther® Sistemi)**

Kullanım Talimatları  
*In vitro* diagnostik kullanım için  
Sadece ABD'den ihracat için

<b>Genel Bilgiler</b> .....	<b>2</b>
Kullanım Amacı .....	2
Testin Özeti ve Açıklaması .....	2
Prosedürün Esasları .....	3
Güvenlik ve Performans Özeti .....	4
Uyarılar ve Önlemler .....	4
Reaktif Saklama ve Taşıma Gereklilikleri .....	6
Örnek Toplama ve Saklama .....	7
<b>Panther Sistemi</b> .....	<b>9</b>
Sağlanan Reaktifler ve Materyaller .....	9
Gerekli Olan ancak Ayrı Olarak Mevcut Materyaller .....	10
İsteğe Bağlı Materyaller .....	11
Panther Sistemi Test Prosedürü .....	11
Prosedüre Ait Notlar .....	13
<b>Kalite Kontrol Prosedürleri</b> .....	<b>14</b>
<b>Test Yorumlaması</b> .....	<b>15</b>
<b>Sınırlamalar</b> .....	<b>16</b>
<b>Panther Sistemi Beklenen Sonuçları: Yüksek Riskli HPV mRNA Prevalansı</b> .....	<b>17</b>
<b>Panther Sistemi Test Performansı</b> .....	<b>20</b>
<b>Kaynakça</b> .....	<b>48</b>
<b>İletişim Bilgileri ve Revizyon Geçmişi</b> .....	<b>50</b>

## Genel Bilgiler

### Kullanım Amacı

Aptima HPV testi, insan papilloma virüsünün (HPV) 14 yüksek riskli tipinden (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) E6/E7 viral mesajcı RNA'nın (mRNA) *in vitro* kalitatif tespiti için bir hedef amplifikasyon nükleik asit prob testidir. Aptima HPV testi 14 yüksek riskli tip arasında ayırım yapmaz.

- Aptima HPV testi, ASC-US (önemi belirlenmemiş atipik skuamöz hücreler) Pap testi sonuçları olan hastaların kolposkopiye yönlendirme ihtiyacının belirlenmesi amacıyla taramasında kullanılır. Bu testin sonuçlarının, kadınların kolposkopiye gitmesini engellemesi amaçlanmamaktadır.
- Aptima HPV testi, yüksek riskli HPV tiplerinin varlığını veya yokluğunu değerlendirmek amacıyla yardımcı tarama (ortak test) için servikal sitolojiyle birlikte kullanılabilir. Bu bilgi, hekimin sitoloji geçmişine ilişkin değerlendirmesi, diğer risk faktörleri ve profesyonel kılavuz ilkelerle birlikte hasta yönetimini yönlendirmek için kullanılabilir.
- Aptima HPV testi, rahim ağzı kanseri gelişimi veya yüksek dereceli hastalık varlığı açısından yüksek risk altında olan kadınları belirlemek için, servikal sitoloji olsun veya olmasın, birinci basamak birincil tarama testi olarak kullanılabilir. Bu bilgi, hekimin hastanın tarama geçmişine ilişkin değerlendirmesi, diğer risk faktörleri ve profesyonel kılavuz ilkelerle birlikte hasta yönetimini yönlendirmek için kullanılabilir.

Aptima HPV testi, aşağıdaki örnek türlerini Panther sistemi üzerinde test etmek için kullanılabilir: PreservCyt® çözeltisi içeren ThinPrep® Pap Test flakonlarında PAP işlemi öncesi veya sonrası toplanan servikal örnekler, Aptima Servikal Örnek Toplama ve Taşıma Kiti ile toplanan servikal örnekler veya SurePath Koruyucu Sıvı içinde toplanan servikal örnekler.

### Testin Özeti ve Açıklaması

Rahim ağzı kanseri dünyada en sık görülen kadın kanserlerinden biridir. HPV, tüm rahim ağzı kanserlerinin %99'undan fazlasından sorumlu olan etiyolojik ajandır.<sup>1, 2, 3</sup> HPV, 100'den fazla genotipten oluşan, cinsel yolla bulaşan yaygın bir DNA virüsüdür.<sup>4</sup>

HPV viral genomu, yaklaşık 7.900 baz çifti uzunluğunda çift sarmallı dairesel bir DNA'dır. Genomun üst üste binen sekiz açık okuma çerçevesi vardır. Altı erken (E) gen, iki geç (L) gen ve bir okunmayan uzun kontrol bölgesi vardır. L1 ve L2 genleri, majör ve minör kapsid proteinlerini kodlar. Erken genler HPV viral replikasyonunu düzenler. Yüksek riskli HPV genotiplerinden E6 ve E7 genleri bilinen onkogenlerdir. E6/E7 polisistronik mRNA'dan eksprese edilen proteinler, hücresel p53 ve retinoblastoma protein fonksiyonlarını değiştirerek hücre döngüsü kontrol noktalarının bozulmasına ve hücre genomu dengesizliğine yol açar.<sup>1, 4</sup>

On dört HPV genotipinin servikal hastalık için patojenik veya yüksek riskli olduğu kabul edilmektedir.<sup>5</sup> Birden fazla çalışma 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68 genotiplerini hastalığın ilerlemesiyle ilişkilendirmiştir.<sup>2, 6, 7</sup> Bu tiplerden biriyle kalıcı enfeksiyonu olan kadınlarda şiddetli displazi veya servikal karsinoma gelişme riski yüksektir.<sup>5, 8</sup>

HPV enfeksiyonları çok yaygındır ve çoğu kadın 6 ila 12 ay içinde HPV enfeksiyonlarını temizleyecektir.<sup>2, 9</sup> HPV nükleik asit varlığı, servikal displazi veya rahim ağzı kanserinin mevcut olduğu anlamına gelmez. Bununla birlikte, servikal hastalığın tespitine yönelik etkili bir yaklaşım, HPV'nin kalıcı viral enfeksiyonu ve hücresel dönüşümü teşvik eden onkojenik unsurlarını hedeflemektir.<sup>10</sup>

## Rahim Ağzı Kanseri İçin Birincil Taramada Aptima HPV Testi Klinik Performansı

Aptima HPV testinin birincil tarama yönteminde kullanıldığında klinik performansı, bağımsız araştırmacılar tarafından yapılan birçok çalışmada araştırılmıştır. En az 25 hakemli yayın<sup>11-35</sup> 15 ayrı klinik çalışmadan, on bir ülkede (Çin, Kanada, Fransa, Meksika, İngiltere, Danimarka, Hollanda, Amerika Birleşik Devletleri, Almanya, İsveç ve Tayland) kayıtlı kadınlarda birincil taramada Aptima HPV'nin performansını bildirmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, Aptima HPV'nin, rahim ağzı kanseri öncesine ve rahim ağzı kanserine yönelik birincil tarama için kullanıldığında, klinik olarak doğrulanmış diğer HPV testlerine kıyasla benzer klinik performansa sahip olduğunu göstermektedir.

## Prosedürün Esasları

Aptima HPV testi, tek bir tüpte gerçekleşen üç ana adımı içerir: hedef yakalama, Transkripsiyon Aracılı Amplifikasyon (TMA®),<sup>42</sup> ile hedef amplifikasyonu ve Hibridizasyon Korumalı Test (HPA) ile amplifikasyon ürünlerinin (amplikon) tespiti.<sup>43</sup> Test; nükleik asit yakalama, amplifikasyon ve tespitin yanı sıra operatör veya enstrüman hatasını izlemek için bir Dahili Kontrol (IC) içerir.

Örnekler hücreleri parçalayan, mRNA'yı serbest bırakan ve saklama sırasında bozulmaya karşı koruyan örnek taşıma ortamını (STM) içeren bir tüpte toplanır veya tüpe aktarılır. Aptima HPV testi gerçekleştirildiğinde hedef mRNA, manyetik mikropartiküllere bağlı yakalama oligomerleri kullanılarak örnekten izole edilir. Yakalama oligomerleri, HPV mRNA hedef moleküllerinin belirli bölgelerine tamamlayıcı dizilerin yanı sıra bir dizi deoksiadenozin kalıntısı içerir. Hibridizasyon adımı sırasında, yakalama oligomerlerinin diziyeye özgü bölgeleri, HPV mRNA hedef molekülünün belirli bölgelerine bağlanır. Yakalama oligomeri: hedef kompleksi daha sonra reaksiyonun sıcaklığının oda sıcaklığına düşürülmesiyle çözeltiden yakalanır. Bu sıcaklık düşüşü, yakalama oligomeri üzerindeki deoksiadenozin bölgesi ile manyetik partiküllere kovalent olarak bağlanan poli-deoksitimidin molekülleri arasında hibridizasyonun meydana gelmesine izin verir. Bunlara bağlı yakalanan HPV mRNA hedef molekülleri de dahil olmak üzere mikropartiküller, mıknatıslar kullanılarak reaksiyon tüpünün yanına çekilir ve süpernatant aspire edilir. Partiküller, amplifikasyon inhibitörleri içerebilecek rezidüel örnek matrisini gidermek için yıkanır.

Hedef yakalama tamamlandıktan sonra HPV mRNA, MMLV ters transkriptaz ve T7 RNA polimeraz olmak üzere iki enzim kullanan transkripsiyon bazlı bir nükleik asit amplifikasyon yöntemi olan TMA kullanılarak amplifiye edilir. Ters transkriptaz, T7 RNA polimeraz için bir promoter dizisi içeren hedef mRNA dizisinin DNA kopyasını oluşturmak için kullanılır. T7 RNA polimeraz, DNA kopya şablonundan birden fazla RNA amplikon kopyası üretir.

Amplikonun tespiti, amplikona tamamlayıcı olan kemilüminesan etiketlere sahip tek sarmallı nükleik asit problemleri kullanılarak HPA ile gerçekleştirilir. Etiketli nükleik asit problemleri spesifik olarak amplikona hibridize olur. Seçim Reaktif, hibridize olmayan problemlerin üzerindeki etiketi devre dışı bırakarak, hibridize olan ve hibridize olmayan problemler arasında ayırım yapar. Tespit adımı sırasında, etiketli RNA:DNA hibritlerinden yayılan ışık, bir lüminometrede Relatif Işık Üniteleri (RLU) adı verilen foton sinyalleri olarak ölçülür. Nihai test sonuçları, analit sinyal/sınır değerine (S/CO) göre yorumlanır.

Hedef Yakalama Reaktif yoluyla her reaksiyona IC eklenir. IC, testin hedef yakalama, amplifikasyon ve tespit adımlarını izler. Her reaksiyondaki IC sinyali, farklı etiketlere sahip problemlerden ışık emisyonunun diferansiyel kinetiği ile HPV sinyalinden ayrılır.<sup>44</sup> IC'ye özgü amplikon, hızlı ışık emisyonuna (flaşör) sahip bir prob kullanılarak tespit edilir. HPV'ye özgü amplikon, nispeten daha yavaş ışık emisyonu kinetiğine (ışığıcı) sahip problemler kullanılarak tespit edilir. İkili Kinetik Test (DKA), flaşör ve ışığıcı etiketlerden gelen sinyalleri ayırt etmek için kullanılan bir yöntemdir.<sup>44</sup>

## Güvenlik ve Performans Özeti

SSP (Güvenlik ve Performans Özeti), cihaz tanımlayıcılarına (Temel UDI-DI) bağlı olduğu Avrupa tıbbi cihazlar veri tabanında (Eudamed) mevcuttur. Aptima HPV'ye yönelik SSP'yi bulmak için Temel Benzersiz Cihaz Tanımlayıcıya (BUDI) bakın: **54200455DIAGAPTHPVBR**.

## Uyarılar ve Önlemler

- A. *In vitro* diagnostik kullanım için.
- B. Profesyonel kullanım için.
- C. Ek özel uyarılar ve önlemler için bkz. *Panther/Panther Fusion System Kullanıcı Kılavuzlarına* bakın.

## Laboratuvarla İlgili

- D. Yalnızca sağlanan veya belirtilen tek kullanımlık laboratuvar malzemelerini kullanın.
- E. Rutin laboratuvar önlemlerini kullanın. Belirlenen çalışma alanlarında herhangi bir şey yeyip içmeyin veya tütün mamulleri kullanmayın. Örnekleri ve kit reaktiflerini kullanırken tek kullanımlık, pudrasız eldivenler, koruyucu gözlük ve laboratuvar önlükleri kullanın. Örnekleri ve kit reaktiflerini kullandıktan sonra ellerinizi iyice yıkayın.
- F. **Uyarı: Tahriş Edici ve Aşındırıcı:** Auto Detect 2'nin cilt, gözler ve mukoza zarları ile temasından kaçının. Bu sıvı cilt veya gözlerle temas ederse, etkilenen bölgeyi suyla yıkayın. Bu sıvı dökülürse, silerek kurulamadan önce dökülen sıvıyı suyla seyreltin.
- G. Çalışma yüzeyleri, pipetler ve diğer ekipmanlar %2,5 ila %3,5 (0,35 M ila 0,5 M) sodyum hipoklorür çözeltisiyle düzenli olarak dekontamine edilmelidir. Daha fazla bilgi için bkz. *Panther Sistemi Test Prosedürü*.

## Örnekle İlgili


- H. Örneğin bütünlüğünü sağlamak için, örnek nakliyesi ve saklanması sırasında uygun sıcaklık koşullarını koruyun. Örnek stabilitesi, tavsiye edilenlerin dışındaki nakliye ve saklama koşulları altında değerlendirilmemiştir.
- I. Örnek toplama/aktarım kiti ve tüpleri üzerinde listelenen son kullanma tarihleri, test tesisine değil, toplama/aktarım sahasına aittir. Bu son kullanma tarihlerinden önce herhangi bir zamanda toplanan/aktarılan örnekler, bu son kullanma tarihleri geçmiş olsa bile, uygun prospektüs ile uyumlu olarak nakledilmeleri ve saklanmaları koşuluyla test için geçerlidir.
- J. Örnekler bulaşıcı olabilir. Bu testi gerçekleştirirken Genel Amaçlı Önlemleri kullanın. Laboratuvar yöneticisi tarafından uygun kullanım ve imha yöntemleri belirlenmelidir. Yalnızca bulaşıcı materyallerin kullanımı konusunda yeterli eğitime sahip personelin bu prosedürü gerçekleştirmesine izin verilmelidir.
- K. Örnek işleme adımları sırasında çapraz kontaminasyondan kaçının. Örnek kaplarının birbirine temas etmediğinden emin olun ve kullanılmış materyalleri açık kapların üzerinden geçirmeden atın. Örnekle temas halinde eldivenleri değiştirin.
- L. Delme sonrasında, belirli koşullar altında tüp kapaklarından sıvı boşalabilir. Daha fazla bilgi için bkz. *Panther Sistemi Test Prosedürü*.

- M. ThinPrep sıvı sitolojisi ve Servikal Örnek Toplama ve Taşıma (CSCT) örnekleri, numune tüpünde bir toplama cihazı bırakılmışsa reddedilmelidir.
- N. Flakonda toplama cihazı yoksa, SurePath sıvı sitoloji örnekleri reddedilmelidir.

### Testle İlgili

- O. Reaktifleri belirtilen sıcaklıklarda saklayın. Testin performansı, uygun şekilde saklanmayan reaktiflerin kullanımından etkilenebilir.
- P. Reaktiflerin mikrobiyal ve ribonükleaz kontaminasyonundan kaçınınız.
- Q. Son kullanma tarihi geçtikten sonra kiti kullanmayın.
- R. Farklı lot numaralarına sahip kitlerdeki test reaktiflerini veya Kalibratörleri birbiriyle değiştirmeyin, karıştırmayın veya birleştirmeyin.
- S. Aptima Test Sıvıları ve Aptima Auto Detect Reaktifleri Ana Lotun parçası değildir; herhangi bir lot kullanılabilir.
- T. Doğru test sonuçlarına ulaşmak için test reaktiflerinin iyice karıştırılması gerekir.
- U. Hidrofobik tıkaçlı uçlar kullanılmalıdır.
- V. Bu kitin bazı reaktifleri, risk ve güvenlik sembolleriyle etiketlenmiştir.

**Not:** Tehlike iletişimi, AB Güvenlik Veri Sayfaları (SDS) sınıflandırmalarını yansıtmaktadır. Bölgenize özel tehlike iletişimi bilgileri için [www.hologicds.com](http://www.hologicds.com) adresindeki Güvenlik Veri Sayfası Kitaplığında bulunan bölgeye özel SDS'ye bakın. Semboller hakkında daha fazla bilgi için, <https://www.hologic.com/package-inserts> adresindeki sembol açıklamalarına bakın.

AB Tehlike Bilgileri	
	<p><b>Seçilim Reaktif</b> <b>BORİK ASİT %1 - 5</b></p> <p><b>UYARI</b> H315 – Cilt tahrişine neden olur H319 – Ciddi göz tahrişine neden olur</p>
—	<p><b>Hedef Yakalama Reaktif</b> <b>HEPES %5 – 10</b> <b>EDTA %1 - 5</b> <b>Lityum Hidroksit Monohidrat %1 - 5</b></p> <p>— H412 – Uzun süreli etkilerle sudaki yaşam için zararlıdır P273 – Çevreye salınmasından kaçınınız P280 – Göz koruması/yüz koruması kullanınız</p>
—	<p><b>Amplifikasyon Reaktif</b> <b>HEPES %25 - 30</b></p> <p>— H412 - Uzun süreli etkilerle sudaki yaşam için zararlıdır P273 - Çevreye salınmasından kaçınınız P280 - Göz koruması/yüz koruması kullanınız</p>

—	—	<p><b>Enzim Reaktifi</b> <i>HEPES %1 - 5</i></p> <p>H412 - Uzun süreli etkilerle sudaki yaşam için zararlıdır. P273 - Çevreye salınmasından kaçının P280 - Göz koruması/yüz koruması kullanın.</p>
—	—	<p><b>Prob Reaktifi</b> <i>LAURIL SÜLFAT LITYUM TUZU %35- 40</i> <i>SÜKSİNİK ASİT %10 -15</i> <i>LITYUM HIDROKSİT MONOHİDRAT %10 -15</i></p> <p>H412 - Uzun süreli etkilerle sudaki yaşam için zararlıdır P273 - Çevreye salınmasından kaçının P280 - Göz koruması/yüz koruması kullanın</p>

### Reaktif Saklama ve Taşıma Gereklilikleri

Reaktifleri flakonların üzerinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra kullanmayın. Ek saklama talimatları için aşağıya bakın.

- A. Aşağıdaki reaktifler alındıktan sonra 2 °C ila 8 °C'de (soğutulmuş) saklanır:
- HPV Amplifikasyon Reaktifi
  - HPV Enzim Reaktifi
  - HPV Prob Reaktifi
  - HPV Dahili Kontrol Reaktifi
  - HPV Pozitif Kalibratörler ve Negatif Kalibratörler
- B. Aşağıdaki reaktifler 15 °C ila 30 °C'de (oda sıcaklığı) saklanır:
- HPV Amplifikasyon Rekonstitüsyon Çözeltisi
  - HPV Enzim Rekonstitüsyon Çözeltisi
  - HPV Prob Rekonstitüsyon Çözeltisi
  - HPV Hedef Yakalama Reaktifi
  - HPV Seçim Reaktifi
- C. Rekonstitüsyondan sonra, aşağıdaki reaktifler 2 °C ila 8 °C'de saklandığında 30 gün boyunca stabildir:
- HPV Amplifikasyon Reaktifi
  - HPV Enzim Reaktifi
  - HPV Prob Reaktifi
- D. Faaliyette olan Hedef Yakalama Reaktifi (wTCR), 15 °C ila 30 °C'de saklandığında 30 gün boyunca stabildir. Soğutmayın.
- E. Kullanılmayan rekonstitüye reaktifleri ve wTCR'yi, hangisi önce gelirse, 30 gün sonra veya Ana Lotun son kullanma tarihinden sonra atın.
- F. Aptima HPV testi reaktifleri, Panther Sisteminde saklandığında toplam 72 saat boyunca stabildir.
- G. Prob Reaktifi ve Rekonstitüye Prob Reaktifi ışığa duyarlıdır. Reaktifleri ışıktan koruyarak saklayın.
- H. **Reaktifleri dondurmayın.**

## Örnek Toplama ve Saklama

### A. Örnek toplama ve işleme

#### *ThinPrep sıvı sitoloji örnekleri*

1. Üreticinin talimatlarına göre süpürge tipi veya sitobrush/spatula toplama cihazlarıyla, PreservCyt çözeltisi içeren ThinPrep Pap test flakonlarında servikal örnekleri toplayın.
2. ThinPrep 2000 işlemci, ThinPrep 5000 işlemci, otomatik yükleyicili ThinPrep 5000 işlemci veya ThinPrep Genesis™ işlemciyle işlemeyen önce veya sonra, Aptima Örnek Aktarım Kiti ve Aptima Aktarım Çözeltisi prospektüsündeki talimatlara göre 1 mL ThinPrep sıvı sitoloji örneğini bir Aptima Örnek Aktarım tüpüne aktarın.

#### *SurePath sıvı sitoloji örnekleri*

1. SurePath Pap Testi ve/veya PrepStain Sistemi kullanım talimatlarına göre bir SurePath sıvı sitoloji örneği toplayın.
2. SurePath sıvı sitoloji örneğini Aptima Örnek Aktarım Kiti ve Aptima Aktarım Çözeltisi prospektüsündeki talimatlara göre bir Aptima Örnek Aktarım tüpüne aktarın.

#### *Aptima Servikal Örnek Toplama ve Taşıma Kiti örnekleri*

Örneği Aptima CSCT Kiti kullanım talimatlarına göre toplayın.

### B. Testten önce taşıma ve saklama

#### *ThinPrep sıvı sitoloji örnekleri*

1. ThinPrep sıvı sitoloji örneklerini 2 °C ila 30 °C'de taşıyın.
2. Örnekler toplandıktan sonraki 105 gün içinde Aptima Örnek Aktarım tüpüne aktarılmalıdır.
3. Aktarımdan önce ThinPrep sıvı sitoloji örnekleri 2 °C ila 30 °C'de saklanmalıdır ve 8 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda en fazla 30 gün saklanmalıdır.
4. Aptima Örnek Aktarım tüpüne aktarılan ThinPrep sıvı sitoloji örnekleri 2 °C ila 30 °C'de 60 güne kadar saklanabilir.
5. Daha uzun süre saklama gerekiyorsa, ThinPrep sıvı sitoloji örneği veya Örnek Aktarım tüpünde seyreltilen ThinPrep sıvı sitoloji örneği -20 °C'de veya daha soğukta 24 aya kadar saklanabilir.

#### *SurePath sıvı sitoloji örnekleri*

1. SurePath sıvı sitoloji örneklerini 2 °C ila 25 °C'de nakledin.
2. Örnekler toplandıktan sonraki 7 gün içinde Aptima Örnek Aktarım tüpüne aktarılmalıdır.
3. Aktarımdan önce SurePath sıvı sitoloji örnekleri 2 °C ila 25 °C'de saklanmalıdır.
4. Aptima Örnek Aktarım tüpüne aktarılan SurePath sıvı sitoloji örnekleri 2 °C ila 25 °C'de 7 güne kadar saklanabilir.

#### *Aptima Servikal Örnek Toplama ve Taşıma Kiti örnekleri*

1. Örnekleri 2 °C ila 30 °C'de 60 güne kadar taşıyın ve saklayın.
2. Daha uzun süre saklama gerekiyorsa, taşıma kiti örnekleri -20 °C'de veya daha soğukta 24 aya kadar saklanabilir.

### C. SurePath Sıvı Sitoloji Örneği İşleme

**Not:** SurePath sıvı sitoloji örnekleri, Aptima HPV testiyle test edilmeden önce Aptima Aktarım Çözeltisi ile işlenmelidir.

#### 1. Aptima Aktarım Çözeltisi

İşlenen numuneler, Aptima HPV Testiyle test edilmeden önce 2 °C ila 8 °C'de 17 güne kadar saklanabilir. Daha fazla ayrıntı için Aptima Örnek Aktarım Kiti ve Aptima Aktarım Çözeltisi prospektüsüne bakın.

## D. Testten sonra örneklerin saklanması

1. Test edilen örnekler bir rafta dik olarak saklanmalıdır.
2. Örnek tüpleri yeni, temiz bir plastik veya folyo bariyerle kaplanmalıdır.
3. Test edilen numunelerin dondurulması veya nakledilmesi gerekiyorsa, delinebilir kapağı çıkarın ve örnek tüplerine yeni delinmez kapaklar yerleştirin. Örneklerin test için başka bir tesise gönderilmesi gerekiyorsa, belirtilen sıcaklıklar korunmalıdır. Daha önce test edilmiş ve yeniden kapatılmış numunelerin kapakları açılmadan önce, örnek tüpleri 420 Bağlı Santrifüj Kuvvetinde (RCF) 5 dakika santrifüjlenerek tüm sıvının tüpün dibine inmesi sağlanmalıdır.

**Not:** Örnekler geçerli ulusal ve uluslararası nakliye düzenlemelerine uygun olarak nakledilmelidir.

## Panther Sistemi

Aptima HPV testine yönelik reaktifler, Panther Sistemi için aşağıda listelenmiştir. Reaktif Tanımlama Sembolleri, reaktif adının yanında da listelenir.

### Sağlanan Reaktifler ve Materyaller

**Aptima HPV testi**, 250 test, Kat. No. 303093 (3 kutu)

**Aptima HPV testi**, 100 test, Kat. No. 302929 (3 kutu)

Kalibratörler ayrı olarak satın alınabilir. Aşağıdaki bireysel katalog numaralarına bakın.

#### Aptima HPV Soğutmalı Kutu (alındıktan sonra 2 °C ila 8 °C'de saklayın)

Sembol	Bileşen	Miktarı
A	<b>HPV Amplifikasyon Reaktifi</b> < %5 hacim artırıcı ajan içeren tamponlu çözeltide kurutulan bulaşıcı olmayan nükleik asitler.	1 flakon
E	<b>HPV Enzim Reaktifi</b> < %10 hacim artırıcı reaktif içeren HEPES tamponlu çözeltide kurutulan ters transkriptaz ve RNA polimeraz.	1 flakon
P	<b>HPV Prob Reaktifi</b> < %5 deterjan içeren süksinat tamponlu solüsyonda kurutulan, bulaşıcı olmayan kemilüminesans DNA probları (< 500 ng/flakon).	1 flakon
IC	<b>HPV Dahili Kontrol Reaktifi</b> < %5 deterjan içeren tamponlu çözeltide bulaşıcı olmayan RNA transkripti.	1 flakon

#### Aptima HPV Oda Sıcaklığı Kutusu (alındıktan sonra oda sıcaklığında, 15 °C ila 30 °C'de saklayın)

Sembol	Bileşen	Miktarı
AR	<b>HPV Amplifikasyon Rekonstitüsyon Çözeltisi</b> Koruyucu maddeler içeren sulu çözelti.	1
ER	<b>HPV Enzim Rekonstitüsyon Çözeltisi</b> Bir sürfaktan ve gliserol içeren HEPES tamponlu çözelti.	1
PR	<b>HPV Prob Rekonstitüsyon Çözeltisi</b> < %5 deterjan içeren süksinat tamponlu çözelti.	1
S	<b>HPV Seçim Reaktifi</b> Sürfaktan içeren 600 mM borat tamponlu çözelti.	1
TCR	<b>HPV Hedef Yakalama Reaktifi</b> Katı faz ve yakalama oligomerleri (<0,5 mg/mL) içeren tamponlu çözelti.	1
	<b>Rekonstitüsyon Manşonları</b>	3
	<b>Ana Lot Barkod Sayfası</b>	1 sayfa

**Aptima HPV Kalibratör Kutusu (Kat. No. 302554)**  
(alındıktan sonra 2 °C ila 8 °C'de saklayın)

Sembol	Bileşen	Miktarı
PCAL	<b>HPV Pozitif Kalibratör</b> < %5 deterjan içeren tamponlu solüsyonda mL başına 1000 kopya, bulaşıcı olmayan HPV 16 in vitro transkripti.	5 flakon
NCAL	<b>HPV Negatif Kalibratör</b> < %5 deterjan içeren tamponlu çözelti.	5 flakon

### Gerekli Olan ancak Ayrı Olarak Mevcut Materyaller

**Not:** Aksi belirtilmediği sürece, Hologic'ten temin edilebilen materyallerin katalog numaraları listelenmiştir.

Materyal	Kat. No.
Panther Sistemi	303095
Panther Sistemi Sürekli Sıvı ve Atık (Panther Plus)	PRD-06067
Panther Çalıştırma Kiti	303096
<i>Aptima Test Sıvıları Kiti</i>	303014
<i>(Aptima Yıkama Çözeltisi, Aptima Deaktivasyon Sıvısı Tamponu ve Aptima Yağ Reaktif)</i>	
<i>Aptima Auto Detect Kiti</i>	303013
<i>Çoklu tüp üniteleri (MTU'lar)</i>	104772-02
<i>Panther Atık Torbası Kiti</i>	902731
<i>Panther Atık Kutusu Kapağı</i>	504405
Uçlar, 1000 µL filtrelili, iletken, sıvı algılamalı ve tek kullanımlık	901121 (10612513 Tecan)
<i>Tüm ürünler her bölgede mevcut değildir. Bölgeye özgü bilgiler için temsilcinizle iletişime geçin</i>	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Aptima Örnek Aktarım Kiti	301154C
Aptima Örnek Aktarım Kiti — yazdırılabilir	PRD-05110
Aptima Servikal Örnek Toplama ve Taşıma Kiti	302657
Aptima Geçirgen Kapaklar	105668
Delinmeyen yedek kapaklar	103036A
250 test kiti için Yedek Kapaklar:	—
<i>Amplifikasyon Reaktif ve Prob Reaktif rekonstitüsyon solüsyonları</i>	CL0041
<i>Enzim Reaktif rekonstitüsyon çözeltisi</i>	501616
<i>TCR ve Seçim Reaktif</i>	CL0040
100 test kiti için Yedek Kapaklar:	—
<i>Amplifikasyon Reaktif ve Prob Reaktif rekonstitüsyon solüsyonları</i>	CL0041
<i>Enzim Reaktif rekonstitüsyon çözeltisi</i>	CL0041
<i>TCR ve Seçim Reaktif</i>	501604
Çamaşır suyu %5,0 ila %8,25 (0,7 M ila 1,16 M) sodyum hipoklorür çözeltisi	—
Tek kullanımlık eldivenler	—
Aptima Aktarım Çözeltisi Kiti (yalnızca SurePath örnekleri için)	303658

## İsteğe Bağlı Materyaller

**Materyal****Kat. No.**

Temizlik için Çamaşır Suyu Geliştirici

302101

## Panther Sistemi Test Prosedürü

**Not:** Ek Panther Sistemi prosedür bilgileri için Panther/Panther Fusion System Kullanıcı Kılavuzuna bakın.

### A. Çalışma Alanı Hazırlığı

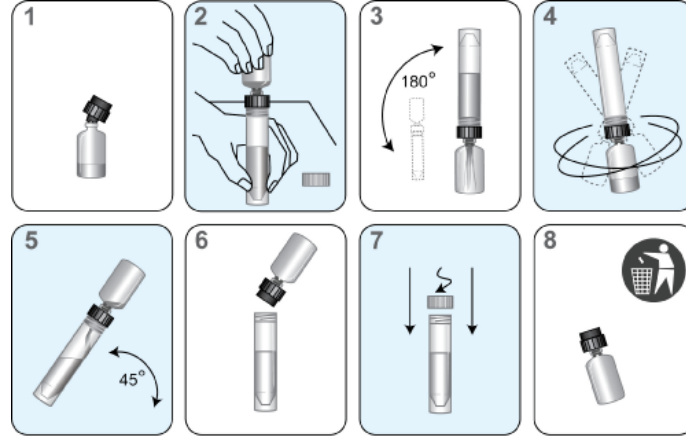
Reaktiflerin ve numunelerin hazırlanacağı çalışma yüzeylerini temizleyin. Çalışma yüzeylerini %2,5 ila %3,5 (0,35 M ila 0,5 M) sodyum hipoklorür çözeltisiyle silin. Sodyum hipoklorür çözeltisinin yüzeylerle en az 1 dakika temas etmesini sağlayın ve ardından suyla durulayın. Sodyum hipoklorür çözeltisinin kurumasına müsaade etmeyin. Reaktiflerin ve numunelerin hazırlanacağı tezgah yüzeyini temiz, plastik destekli emici laboratuvar tezgah örtüleriyle örtün.

### B. Yeni Bir Kitin Reaktif Hazırlığı

**Not:** Reaktif Rekonstitüsyonu, Panther sistemi üzerinde herhangi bir çalışmaya başlamadan önce gerçekleştirilmelidir.

1. Amplifikasyon, Enzim ve Prob Reaktiflerinin rekonstitüsyonunu yapmak için liyofilize reaktif şişelerini rekonstitüsyon çözeltisiyle birleştirin. Soğutulmuşsa, rekonstitüsyon çözeltilerinin kullanımdan önce oda sıcaklığına ulaşmasını bekleyin.
  - a. Her rekonstitüsyon çözeltisini liyofilize reaktifleriyle eşleştirin. Rekonstitüsyon manşonunu takmadan önce rekonstitüsyon çözeltisi ve reaktifin etiket renklerinin uyumlu olduğundan emin olun.
  - b. Uygun reaktiflerin eşleştirildiğinden emin olmak için Ana Lot Barkod Sayfasındaki lot numaralarını kontrol edin.
  - c. Liyofilize reaktif flakonunu açın ve rekonstitüsyon manşonunun çentikli ucunu flakon açıklığına sıkıca yerleştirin (Şekil 1, Adım 1).
  - d. Eşleşen rekonstitüsyon çözeltisini açın ve kapağı temiz, kapalı bir çalışma yüzeyine yerleştirin.
  - e. Çözelti şişesini tezgah üzerinde tutarken, rekonstitüsyon manşonunun diğer ucunu şişenin içine sıkıca yerleştirin (Şekil 1, Adım 2).
  - f. Birleştirilen şişeleri yavaşça ters çevirin. Çözeltinin şişeden cam flakona akmasına izin verin (Şekil 1, Adım 3).
  - g. İyice karıştırmak için şişedeki çözeltisi yavaşça döndürün. Şişeyi döndürürken köpük oluşmasından kaçının (Şekil 1, Adım 4).
  - h. Liyofilize reaktifin çözeltiliye girmesini bekleyin, ardından köpürmeyi en aza indirmek için birleştirilen şişeleri 45° açıyla eğerek tekrar ters çevirin. (Şekil 1, Adım 5). Tüm sıvının plastik şişeye geri akmasına izin verin.
  - i. Rekonstitüsyon manşonunu ve cam flakonu çıkarın (Şekil 1, Adım 6).
  - j. Plastik şişenin kapağını tekrar kapatın. Tüm rekonstitüye reaktif flakonlarının üzerine operatörün adının baş harflerini ve rekonstitüsyon tarihini kaydedin (Şekil 1, Adım 7).
  - k. Rekonstitüsyon manşonunu ve flakonu atın (Şekil 1, Adım 8).

**Uyarı:** Reaktiflerin rekonstitüsyonunu yaparken köpük oluşturmaktan kaçının. Köpük, Panther Sistemindeki seviye algılamasını riske atar.



**Şekil 1. Panther Sistemi Rekonstitüsyon Süreci**

2. Faaliyette olan Hedef Yakalama Reaktifini (wTCR) hazırlayın:
  - a. Uygun TCR ve IC şişelerini eşleştirin.
  - b. Kitteki uygun reaktiflerin eşleştirildiğinden emin olmak için Ana Lot Barkod Sayfasındaki reaktif lot numaralarını kontrol edin.
  - c. TCR şişesini açın ve kapağı temiz, kapalı bir çalışma yüzeyine yerleştirin.
  - d. IC şişesini açın ve tüm içeriği TCR şişesine dökün. IC şişesinde az miktarda sıvı kalmasını bekleyin.
  - e. TCR şişesinin kapağını kapatın ve içindekileri karıştırmak için çözeltiyi yavaşça döndürün. Bu adımda köpük oluşturmaktan kaçının.
  - f. Operatörün baş harflerini ve güncel tarihi etikete kaydedin.
  - g. IC şişesini ve kapağını atın.
  - h. wTCR'de hacim doğrulama hataları nedeniyle geçersiz sonuçlara yol açabilecek çökelti oluşabilir. Çökelti, wTCR'nin 42 °C ila 60 °C'de 90 dakikaya kadar ısıtılmasıyla çözülebilir. Kullanmadan önce wTCR'nin oda sıcaklığına gelmesine izin verin. Çökelti devam ederse kullanmayın.
3. Seçim Reaktifini Hazırlayın
  - a. Kite ait olduğundan emin olmak için Ana Lot Barkod Sayfasındaki reaktif lot numarasını kontrol edin.
  - b. Seçim Reaktif çökelti içeriyorsa, çökeltinin çözünmesini kolaylaştırmak için Seçim Reaktifini 60 °C ± 1 °C'de 45 dakikaya kadar ısıtın. Şişeyi her 5 ila 10 dakikada bir yavaşça karıştırın. Seçim Reaktifinin kullanımdan önce oda sıcaklığına gelmesini bekleyin. Çökelti veya bulanıklık devam ederse kullanmayın.

**Not:** Sisteme yüklemeye başlamadan önce tüm reaktifleri yavaşça ters çevirerek iyice karıştırın. Reaktiflerin ters çevrilmesi sırasında köpük oluşturmaktan kaçının.

#### C. Önceden Rekonstitüsyonu Yapılan Reaktifler için Reaktif Hazırlama

1. Önceden rekonstitüsyonu yapılan Amplifikasyon, Enzim ve Prob Reaktifleri, testin başlamasından önce oda sıcaklığına (15 °C ila 30 °C) ulaşmalıdır.
2. Rekonstitüye Prob Reaktifi oda sıcaklığında çözeltiyeye dönüşmeyen çökelti içeriyorsa, 60 °C'yi aşmayan bir sıcaklıkta 1 ila 2 dakika ısıtın. Çökelti veya bulanıklık varsa kullanmayın.

3. wTCR çökelti içeriyorsa, wTCR'yi 42 °C ila 60 °C'de 90 dakikaya kadar ısıtın. Kullanmadan önce wTCR'nin oda sıcaklığına gelmesine izin verin. Çökelti devam ederse kullanmayın.
4. Seçim Reaktifi çökelti içeriyorsa, çökeltinin çözünmesini kolaylaştırmak için Seçim Reaktifini 60 °C ± 1 °C'de 45 dakikaya kadar ısıtın. Şişeyi her 5 ila 10 dakikada bir yavaşça karıştırın. Seçim Reaktifinin kullanımdan önce oda sıcaklığına gelmesini bekleyin. Çökelti veya bulanıklık devam ederse kullanmayın.
5. Sisteme yüklemeye önce her reaktifi yavaşça ters çevirerek iyice karıştırın. Reaktiflerin ters çevrilmesi sırasında köpük oluşturmaktan kaçınin.
6. Boş olmayan reaktif şişeleri üzerine ekleme yapmayın. Panther Sistemi, ekleme yapılan şişeleri tanır ve reddeder.

#### D. Numune İşleme

1. Numunelerin (kalibratörler ve örnekler) işlemeye önce oda sıcaklığına ulaşmasını bekleyin.
2. **Numuneleri vortekslemeyin.**
3. Numune tüplerini rafa yüklemeye önce inceleyin. Bir örnek tüpü kabarcık içeriyorsa veya tipik olarak gözlemlenen daha düşük bir hacme sahipse, kapakta sıvı olmadığından emin olmak için tüpü 5 dakika boyunca 420 RCF'de santrifüjleyin.

**Not:** Adım 3'e uyulmaması, örnek tüpü kapağından sıvı boşalmasına neden olabilir.

#### E. Sistemi Hazırlama

1. Sistemi *Panther Sistemi Kullanıcı Kılavuzu* ve aşağıdaki *Prosedüre Ait Notlar* bölümünde yer alan talimatlara göre kurun. Uygun boyutlu reaktif raflarının ve TCR adaptörlerinin kullanıldığından emin olun.
2. Numuneleri yükleyin.

### Prosedüre Ait Notlar

#### A. Kalibratörler

1. Panther Sisteminde Aptima HPV test yazılımıyla düzgün şekilde çalışmak için Pozitif Kalibratörün üç replikası ve Negatif Kalibratörün üç replikası gereklidir. Her kalibratörün bir flakonu, Panther Sistemindeki herhangi bir Numune Bölmesi Hattında herhangi bir raf pozisyonuna yüklenebilir. Örnek pipetleme işlemi aşağıdaki iki koşuldaki biri karşılandığında başlayacaktır:
  - a. Pozitif ve Negatif Kalibratör şu anda sistem tarafından işlenmektedir.
  - b. Kalibratörlere yönelik geçerli sonuçlar sisteme kaydedilir.
2. Kalibratör tüpleri pipetlendikten ve belirli bir reaktif kiti için işlendikten sonra, örnekler aşağıdaki durumlar haricinde ilgili test reaktif kitiyle 24 saate kadar çalıştırılabilir:
  - a. Kalibratör sonuçları geçersizdir.
  - b. İlgili test reaktif kiti sistemden çıkarılmıştır.
  - c. İlgili test reaktif kiti stabilite sınırlarını aşmıştır.
3. Bir kalibratör tüpünden üç kopyadan fazla pipetleme girişimleri, işleme hatalarına yol açabilir.

#### B. Sıcaklık

Oda sıcaklığı 15 °C ila 30 °C olarak tanımlanır.

#### C. Eldiven Pudrası

Her reaktif sisteminde olduğu gibi, bazı eldivenlerdeki fazla pudra, açılan tüplerin kontaminasyonuna neden olabilir. Pudrasız eldivenler tavsiye edilir.

## Kalite Kontrol Prosedürleri

### A. Çalıştırma Geçerliliği Ölçütü

Yazılım, çalıştırma geçerliliğini otomatik olarak belirler. Aşağıdaki koşullardan herhangi biri meydana gelirse yazılım çalıştırmayı geçersiz kılacaktır:

- Birden fazla geçersiz Negatif Kalibratör replikası.
- Birden fazla geçersiz Pozitif Kalibratör replikası.

Testi gerçekleştirirken teknik, operatör veya cihazla ilgili zorluklar gözlemlenir ve belgelenirse, çalıştırma operatör tarafından geçersiz kılınabilir.

Geçersiz bir çalıştırma tekrarlanmalıdır. Durdurulan çalıştırmalar tekrarlanmalıdır.

### B. Kalibratör Kabul Kriterleri

Aşağıdaki tablo, Negatif ve Pozitif Kalibratör replikaları için RLU kriterlerini tanımlar.

<b>Negatif Kalibratör</b>	Analit	$\geq 0$ ve $\leq 45.000$ RLU
	IC	$\geq 75.000$ ve $\leq 400.000$ RLU
<b>Pozitif Kalibratör</b>	Analit	$\geq 480.000$ ve $\leq 1.850.000$ RLU
	IC	$\leq 450.000$ RLU

### C. IC Sınır Değeri Hesaplaması

IC sınır değeri, geçerli Negatif Kalibratör replikalarından gelen IC (flaşör) sinyalinden belirlenir.

$$\text{IC Sınır Değeri} = 0,5 \times [\text{geçerli Negatif Kalibratör replikalarının ortalama IC RLU'su}]$$

### D. Analit Sınır Değeri Hesaplaması

Analit sınır değeri, geçerli Negatif Kalibratör replikalarından gelen analit (ışığıcı) sinyalinden ve ayrıca geçerli Pozitif Kalibratör replikalarından gelen analit sinyalinden belirlenir

$$\text{Analit Sınır Değeri} = \frac{[\text{geçerli Negatif Kalibratör replikalarının ortalama analit RLU'su}] + [0,09 \times \text{geçerli Pozitif Kalibratör replikalarının ortalama analit RLU'su}]}{1}$$

### E. Analit Sinyal/Sınır Değeri (S/CO) Hesaplama

Analit S/CO, test numunesinin analit RLU'sundan ve çalıştırma için analit sınır değerinden belirlenir.

$$\text{Analit S/CO} = \frac{\text{test numunesi Analit RLU}}{\text{analit sınır değeri}}$$

## Test Yorumlaması

Test testi sonuçları, test yazılımı tarafından otomatik olarak belirlenir. Bir test sonucu, Analit için IC RLU ve S/CO tarafından belirlendiği şekilde negatif, pozitif veya geçersiz olabilir. Bir test sonucu, diğer parametrelerin (anormal kinetik eğri şekli) normal beklenen aralıkların dışında olması nedeniyle de geçersiz olabilir. Başlangıçtaki geçersiz test sonuçları tekrarlanmalıdır.

Aptima CSCT Kiti örnekleri, potansiyel engelleyici maddelerin üstesinden gelmek için seyreltilebilir. Geçersiz örneğin 1 kısmını 8 kısım örnek taşıma ortamına (CSCT Kiti tüplerindeki çözelti) seyreltin; örneğin 560 µL örneği 4,5 mL örnek taşıma ortamı içeren yeni bir CSCT Kiti tüpüne seyreltin. Seyreltilmiş örneği karıştırmak için yavaşça ters çevirin; köpük oluşturmaktan kaçının. Seyreltilmiş örneği standart test prosedürüne göre test edin.

**Not:** Numunenin 1 alikotunu test etmek için minimum 1,7 mL hacim gereklidir. Geçersiz seyreltilmiş örneği seyreltmeyin. Seyreltilmiş örnek geçersiz sonuç verirse, hastadan yeni bir örnek alınmalıdır.

Aptima HPV Test Sonucu	Kriterler
<b>Negatif</b>	<i>Analit S/CO &lt; 0,50 Dahili Kontrol ≥ Dahili Kontrol Sınır Değeri Dahili Kontrol ≤ 2.000.000 RLU</i>
<b>Pozitif</b>	<i>Analit S/CO ≥ 0,50 Dahili Kontrol ≤ 2.000.000 RLU Analit ≤ 13.000.000 RLU</i>
<b>Geçersiz</b>	<i>Dahili Kontrol &gt; 2.000.000 RLU veya Analit S/CO &lt; 0,50 ve Dahili Kontrol &lt; Dahili Kontrol Sınır Değeri veya Analit &gt; 13.000.000 RLU</i>

## Sınırlamalar

- A. Kullanım amacına uygun olarak tanımlananlar dışındaki örnek türleri değerlendirilmemiştir.
- B. Aptima HPV testinin performansı, HPV aşılı bireyler için değerlendirilmemiştir.
- C. Aptima HPV testi, şüpheli cinsel istismar vakalarında değerlendirilmemiştir.
- D. Bir popülasyonda HPV enfeksiyonunun prevalansı performansı etkileyebilir. Düşük prevalansa sahip popülasyonları veya enfeksiyon riski olmayan bireyleri test ederken pozitif tahmin değerleri azalır.
- E. ThinPrep Pap Test slaydı hazırlandıktan sonra 1 mL'den az içeren ThinPrep sıvı sitoloji örneklerinin Aptima HPV testi için yetersiz olduğu kabul edilir.
- F. Sitolojik işleme öncesinde 1 mL SurePath sıvı sitoloji örneğinin çıkarılmasının sitoloji sonucuna etkisi değerlendirilmemiştir.
- G. Test sonuçları, örneklerin uygunsuz toplanması, saklanması veya işlenmesinden etkilenebilir.
- H. Dahili Kontrol, testin hedef yakalama, amplifikasyon ve tespit adımlarını izler. Servikal örnekleme yeterliliğinin kontrolü amaçlanmamıştır.
- I. Negatif bir Aptima HPV test sonucu, sitolojik anormalliklerin olasılığını veya gelecekteki ya da altta yatan CIN2, CIN3 veya kanser olasılığını dışlamaz.
- J. Polyquaternium 15 içeren kişisel kayganlaştırıcılar, bir test numunesinin %0,025'inden (h/h veya a/h) daha yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğunda testin performansını etkileyebilir.
- K. Tiokonazol içeren mantar önleyici ilaçlar, bir test numunesinin %0,075'inden (a/h) daha yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğunda testin performansını etkileyebilir.
- L. Aptima HPV testi kalitatif sonuçlar sağlar. Bu nedenle, pozitif test sinyalinin büyüklüğü ile bir örnekteki mRNA'nın ekspresyon düzeyi arasında korelasyon kurulamaz.
- M. Yüksek riskli HPV mRNA'nın tespiti örnekte bulunan kopya sayısına bağlıdır ve örnek toplama yöntemlerinden, hasta faktörlerinden, enfeksiyonun evresinden ve enterferans yapıcı maddelerin varlığından etkilenebilir.
- N. HPV enfeksiyonu, sitolojik HSIL'nin veya altta yatan yüksek dereceli CIN'nin bir göstergesi değildir ve CIN2, CIN3 veya kanserin gelişeceği anlamına da gelmez. Bir veya daha fazla yüksek riskli HPV tipiyle enfekte olan kadınların çoğunda CIN2, CIN3 veya kanser gelişmez.
- O. Vajinal akıntı, tampon kullanımı, duş vb. gibi diğer potansiyel değişkenlerin ve örnek toplama değişkenlerinin etkileri değerlendirilmemiştir.
- P. Bu ürünün kullanımı, Aptima HPV testinin kullanımı konusunda eğitim almış personel ile sınırlı olmalıdır.
- Q. Numunelerin çapraz kontaminasyonu yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Aptima HPV testinin Panther Sistemindeki taşıma oranı, klinik olmayan bir çalışmada %0,7 olarak belirlenmiştir.
- R. Aptima HPV testi, klinik uzmanın kullanabileceği diğer laboratuvar verileri ve klinik verilerle birlikte yorumlanmalıdır.
- S. Bu testte yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Düşük riskli HPV genotipleri 26, 67, 70 ve 82'den alınan *in vitro* transkriptler, Aptima HPV Testiyle çapraz reaktivite sergilemiştir.

## Panther Sistemi Beklenen Sonuçları: Yüksek Riskli HPV mRNA Prevalansı

Yüksek riskli HPV enfeksiyonunun prevalansı büyük ölçüde değişir ve yaşın en büyük katkıda bulunan faktör olduğu çeşitli faktörlerden etkilenir.<sup>37</sup> Birçok çalışma<sup>36</sup>, HPV DNA'nın tespiti ile belirlenen HPV prevalansını araştırmıştır, ancak az sayıda çalışma, HPV onkojenik mRNA'nın tespitine dayalı prevalansı bildirmektedir. Geniş bir coğrafi dağılımı ve farklı bir popülasyonu (Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 eyalet) temsil eden çeşitli klinik sahalardan (n=18) kadınlar, CLEAR çalışması olarak bilinen prospektif bir klinik çalışmaya dahil edilmiştir. Panther Sistemindeki Aptima HPV Testiyle belirlendiği üzere, klinik çalışmada gözlemlenen HPV mRNA pozitif numunelerin prevalansı genel olarak yaş grubuna ve test sahasına göre kategorize edilmiştir. Sonuçlar, ASC-US (önemi belirlenmemiş atipik skuamöz hücreler) ve NILM (intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif) popülasyonları için Tablo 1 dahilinde gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Yaş Grubuna, Test Sahasına ve Tüm Kombinasyona Göre Yüksek Riskli HPV mRNA Prevalansı

	Pozitiflik Oranı % (x/n)	
	ASC-US Popülasyonu (≥21 Yaş)	NILM Popülasyonu (≥30 Yaş)
<b>Tümü</b>	42,3 (404/956)	4,7 (512/10.860)
<b>Yaş Grubu (yaş)</b>		
<b>21 ila 29</b>	60,0 (251/418)	Uygulanamaz
<b>30 ila 39</b>	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
<b>≥ 40</b>	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
<b>Test Sahası</b>		
<b>1</b>	41,5 (134/323)	3,7 (304/8286)
<b>2</b>	43,1 (137/318)	9,2 (118/1285)
<b>3</b>	42,2 (133/315)	7,0 (90/1289)

Uygulanamaz = Uygulanamaz

## ThinPrep Sıvı Sitoloji Örnekleriyle Aptima HPV Testi Klinik Çalışma Tasarımı

Panther Sistemindeki Aptima HPV testi, CLEAR çalışması olarak bilinen prospektif, çok merkezli ABD klinik çalışması sırasında onay veren kadınlardan toplanan rezidüel sevk sitoloji örnekleri kullanılarak değerlendirilmiştir.<sup>38</sup>

Aptima HPV testi ilk olarak 2008 yılında Tigris® DTS Sisteminde başlatılmıştır. 2011 yılında endikasyonlar, Panther Sisteminde Aptima HPV testini kullanacak şekilde genişletilmiştir. Panther Sistemi, Tigris DTS Sistemine alternatif, daha küçük bir enstrüman platformudur. Her iki sistemin de tanısal testlerin amplifiye nükleik asit testini tamamen otomatikleştirmesi amaçlanmaktadır. Panther Sistemindeki test performansını desteklemek için Tigris DTS Sisteminde tamamlanan seçili test performansı testinden yararlanılmıştır.

### CLEAR Çalışması – Başlangıç Değerlendirmesi

CLEAR çalışması, servikal intraepitelyal neoplazi derece 2 veya daha şiddetli servikal hastalığın ( $\geq$ CIN2) tespiti için Tigris DTS Sisteminde Aptima HPV testinin klinik performansını belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. CLEAR Çalışması, bir başlangıç değerlendirme ve 3 yıllık bir takip değerlendirme içermiştir. Kadınlar, rutin rahim ağzı kanseri taramasından elde edilen sitoloji sonuçlarına dayanarak ASC-US Çalışmasına veya NILM Çalışmasına kaydolmuştur. ASC-US Çalışması popülasyonu, ASC-US sitoloji sonuçlarına sahip 21 yaş ve üzeri kadınları içermiştir ve NILM Çalışması popülasyonu, NILM sitoloji sonuçlarına sahip 30 yaş ve üzeri kadınları içermiştir. NILM Çalışması, 30 yaş ve üzeri kadınlar için ek tarama iddiasını desteklemek üzere tasarlanmıştır; çünkü bu yaş aralığında sitoloji sonuçları ASC-US'den yüksek olan kadınlar, HPV durumlarına bakılmaksızın kolposkopiye devam etmelidir.<sup>39</sup>

Başta obstetrik/jinekoloji klinikleri olmak üzere, geniş bir coğrafi dağılım ve farklı bir popülasyonu kapsayan 18 klinik sahadan kadınlar kaydedilmiştir. Çalışmada yer almaya uygun kadınlar, sevk edilen ThinPrep sıvı bazlı sitoloji örneğine göre ASC-US Çalışmasına veya NILM Çalışmasına atanmıştır. Başlangıçta, ASC-US Çalışmasındaki ve NILM Çalışmasındaki kadınlardan alınan rezidüel sevk örnekleri ilk olarak hem Tigris DTS Sistem'deki Aptima HPV Testiyle hem de piyasada bulunan bir HPV DNA testiyle test edilmiştir. Örnekler daha sonra arşivlenmiş ve Panther Sisteminde Aptima HPV Testiyle test edilene kadar -70 °C'de saklanmıştır.

CLEAR çalışmasının başlangıcında (Başlangıç Aşaması), ASC-US Çalışmasındaki tüm kadınlar HPV testi sonuçlarına bakılmaksızın kolposkopiye yönlendirilmiştir. Endoservikal küretaj (ECC) biyopsisi ve servikal punch biyopsiler (4 kadranın her birinden 1 biyopsi) alınmıştır. Lezyon görünürse punch biyopsi alınmıştır (yönlendirilmiş yöntem; lezyon başına 1 biyopsi) ve görünür lezyon olmayan kadranlarda skuamokolumnar bileşkedeki biyopsi alınmıştır (rastgele yöntem).

NILM Çalışmasında, Tigris DTS Sistem'deki Aptima HPV testi ve/veya piyasada bulunan HPV DNA testi pozitif olan kadınlar ve ayrıca her iki testi de negatif olan rastgele seçilmiş kadınlar, başlangıç değerlendirme için kolposkopiye sevk edilmiştir. Her iki test için de negatif olan rastgele seçilmiş kadınlar, çoklu atama yöntemi kullanılarak oluşturulan düzeltilmiş performans tahminleri ile doğrulama yanlılığını düzeltmek için dahil edilmiştir. Kolposkopiye katılan her kadından ECC biyopsisi alınmıştır. Punch biyopsiler yalnızca görünür lezyonlardan alınmıştır (yönlendirilmiş yöntem; lezyon başına 1 biyopsi).

Hastalık durumu, en az 2 uzman patoloğun mutabakatına dayanan Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli tarafından belirlenmiştir. Uzman patoloğlara kadının HPV durumu gizlenmiştir. Ayrıca sitoloji durumunun yanı sıra birbirlerinin histoloji tanıları da gizlenmiştir. Eğer 3 patoloğ da aynı fikirde değilse, 3 patoloğ fikir birliğine varmak için slaytları çok başlıklı bir mikroskopta

incelemiştir. Ön yargıyı önlemek için, kolposkopi viziti tamamlanana kadar HPV testi sonuçları araştırmacılar, klinik uzmanlar ve kadınlardan gizlenmiştir.

Başlangıçta, Aptima HPV testinin  $\geq$ CIN2 ve servikal intraepitelyal neoplazi derece 3 veya daha şiddetli servikal hastalığın ( $\geq$ CIN3) tespitine yönelik klinik performansı, başlangıçta belirlenen servikal hastalık durumuna göre değerlendirilmiştir. Piyasada bulunan HPV DNA testinin klinik performansı da Aptima HPV testi sonuçlarıyla doğrudan karşılaştırma için belirlenmiştir.

### CLEAR Çalışması – Takip Değerlendirmesi

NILM Çalışmasında yer alan 14 klinik sahadan kadınlar, aşağıdaki durumlarda çalışmanın 3 yıllık Takip Aşamasına katılmaya hak kazanmışlardır: i) başlangıçta kolposkopi viziti yapmışlarsa ve  $\geq$  CIN2 değerine sahip değillerse veya ii) başlangıçta kolposkopi viziti yapmamışlarsa. Çalışmanın Takip Aşaması yıllık vizitlerden oluşmuştur. Bu vizitlerde her kadına sitoloji için servikal örnekleme yapılmıştır ve bazı kadınlara ayrıca piyasada bulunan HPV testiyle de test yapılmıştır. Takip döneminde ASC-US veya daha şiddetli sitoloji sonuçlarına sahip kadınlar, NILM çalışmasının başlangıç değerlendirme için uygulanan biyopsi ve histolojik inceleme prosedürlerinin aynısı kullanılarak kolposkopiye sevk edilmiştir. Bir takip vizitindeki servikal hastalık durumu, NILM sitolojisine göre veya anormal sitoloji testi sonuçlarına sahip kadınlar için normal veya CIN1 Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli sonuçlarına göre "negatif" olarak kabul edilmiştir. Takip döneminde  $\geq$ CIN2 tespit edilen kadınların takibi tamamlamış olduğu ve  $\geq$ CIN2 tespit edildikten sonra vizitlere katılmadığı kabul edilmiştir. Takip döneminde  $\geq$ CIN2 tespit edilmeyen ancak takip yılı 1 ve/veya takip yılı 2'de çalışma vizitine katılan ve takip yılı 3'te çalışma vizitine katılan kadınların takibi tamamladığı kabul edilmiştir.

Takip çalışmasının amacı, başlangıçta Aptima HPV testi sonuçları pozitif olan kadınlarda kümülatif 3 yıllık servikal hastalık riskini, başlangıçta Aptima HPV testi sonuçları negatif olan kadınlarda kümülatif 3 yıllık servikal hastalık riski ile karşılaştırmaktır. 3 yıllık servikal hastalık durumu şu şekilde belirlenmiştir:

- Pozitif servikal hastalık durumu ( $\geq$ CIN2 ve/veya  $\geq$ CIN3) – Başlangıçta veya takip sırasında  $\geq$ CIN2 tespit edilen kadınlar.
- Negatif servikal hastalık durumu ( $<$ CIN2) –  $\geq$ CIN2 tespit edilmeden takibi tamamlayan ve "belirsiz" servikal hastalık durumu olduğu kabul edilmeyen kadınlar.
- Belirsiz servikal hastalık durumu – Takip sırasında anormal sitoloji testi sonuçları olan ve daha sonra Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli sonucu olmayan kadınlar veya son vizitlerinde sitolojisi yetersiz olan kadınlar.
- Takipten çıkmış – Takibi tamamlamayan ve "belirsiz" servikal hastalık durumu olduğu kabul edilmeyen kadınlar.

Aptima HPV testinin Panther Sisteminde  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3 tespiti için klinik performansı, 3 yıllık servikal hastalık durumuna göre değerlendirilmiştir.

## Panther Sistemi Test Performansı

### ASC-US ≥21 Yaş Popülasyonu: Aptima HPV Testi Klinik Performansı

Toplamda ASC-US Çalışmasına kayıtlı, ASC-US sitoloji sonuçlarına sahip 21 yaş ve üzeri 1.252 kadın mevcuttur ve bunlardan 294'ü çalışmadan çıkarılmıştır. Geriye kalan 958 kadın Panther Sisteminde test edilmeye hak kazanmıştır. İki kadında örnek eksikti ve 19 kadın belirlenmemiş hastalık tanısına sahiptir; hepsi analizin dışında tutulmuştur. Geriye kalan 937 değerlendirilebilir kadın, ASC-US sitoloji sonuçları, Panther Sisteminde Aptima HPV testi sonuçları ve kesin hastalık durumu olan 21 yaş ve üzeri kadınlardır. Doksan bir (91) kadında ≥CIN2 ve kırk bir (41) kadında ≥CIN3 mevcuttu. ASC-US sitoloji sonuçlarına sahip değerlendirilebilir kadınlarda ≥CIN2 ve ≥CIN3 prevalansı sırasıyla %9,7 ve %4,4'tür. Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli tanılarına göre Aptima HPV testinin sonuçları Tablo 2'de sunulmaktadır.

**Tablo 2:** ASC-US ≥21 Yaş Popülasyonu: Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli Tanısına Göre Aptima HPV Testi Sonuçları

Aptima HPV Test Sonucu*	HPV DNA Testi	Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli Tanısı						
		Belirlenmemiş**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Kanser	Toplam
Pozitif	Pozitif	6	178	110	40	32	1	367
Pozitif	Negatif	0	5	2	0	2	0	9
Pozitif	Sonuç Yok***	0	15	11	0	2	0	28
Negatif	Pozitif	0	39	15	3	3	0	60
Negatif	Negatif	10	372	53	7	1	0	443
Negatif	Sonuç Yok***	3	39	7	0	0	0	49
<b>Toplam</b>		19	648	198	50	40	1****	956

\*Tüm numuneler nihai geçerli sonuçlara sahipti (ilk test sonrasında veya prosedür başına ilk geçersizliklerin çözümlenmesinden sonra).

\*\* Kolposkopi vizitine 19 katılımcı katılmış ancak aşağıdaki nedenlerle tanı konulamamıştır: < 5 biyopsi örneği alındı ve histoloji sonuçları Normal/CIN1 (n=15), biyopsi alınmadı (n=3) ve biyopsi slaytları kaybedildi (n=1).

\*\*\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 77 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

\*\*\*\*Bir katılımcıda adenokarsinom in situ (AIS) vardı.

Aptima HPV testinin, tüm biyopsilerin değerlendirilmesine dayanan ve yalnızca yönlendirilmiş biyopsileri içeren ≥CIN2 ve ≥CIN3 tespiti için duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri (PPV) ve negatif tahmin değeri (NPV) dahil olmak üzere klinik performans tahminleri, piyasada bulunan HPV DNA testine yönelik tahminler ile birlikte Tablo 3 dahilinde gösterilmektedir.

**Tablo 3:** ASC-US ≥21 Yaş Popülasyonu: ≥CIN2 ve ≥CIN3 Tespiti için Aptima HPV Testi ve HPV DNA Testinin Performansı

	Performans	Aptima HPV Testi N=937		HPV DNA Testi N=863*		
		Tahmin	(%95 GA)	Tahmin	(%95 GA)	
≥CIN2	<b>Tüm Biyopsiler</b>					
	Duyarlılık (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)	
	Özgüllük (%)	62,1 (525/846)	(58,7, 65,3)	55,8 (432/774)	(52,3, 59,3)	
	PPV (%)	19,3 (77/398)	(17,3, 21,2)	18,8 (79/421)	(17,0, 20,4)	
	NPV (%)	97,4 (525/539)	(96,0, 98,5)	97,7 (432/442)	(96,2, 98,8)	
	Prevalans (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)		
	<b>Yönlendirilmiş Biyopsiler**</b>					
	Duyarlılık (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)	
	Özgüllük (%)	60,8 (531/874)	(57,5, 63,9)	54,5 (437/802)	(51,0, 57,9)	
	PPV (%)	13,6 (54/397)	(12,0, 15,0)	13,1 (55/420)	(11,7, 14,2)	
	NPV (%)	98,9 (531/537)	(97,8, 99,6)	99,1 (437/441)	(97,9, 99,7)	
	Prevalans (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)		
	≥CIN3	<b>Tüm Biyopsiler</b>				
		Duyarlılık (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
Özgüllük (%)		59,7 (535/896)	(56,5, 62,9)	53,3 (439/824)	(49,9, 56,7)	
PPV (%)		9,3 (37/398)	(8,0, 10,3)	8,6 (36/421)	(7,4, 9,4)	
NPV (%)		99,3 (535/539)	(98,3, 99,8)	99,3 (439/442)	(98,3, 99,8)	
Prevalans (%)		4,4 (41/937)		4,5 (39/863)		
<b>Yönlendirilmiş Biyopsiler**</b>						
Duyarlılık (%)		93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)	
Özgüllük (%)		59,1 (535/906)	(55,8, 62,2)	52,8 (440/834)	(49,4, 56,1)	
PPV (%)		6,8 (27/398)	(5,7, 7,5)	6,4 (27/421)	(5,5, 7,0)	
NPV (%)		99,6 (535/537)	(98,8, 100)	99,8 (440/441)	(98,9, 100)	
Prevalans (%)		3,1 (29/935)		3,2 (28/862)		

\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 74 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

\*\*Konsensüs histoloji sonucu yalnızca yönlendirilmiş biyopsilerin sonuçları kullanılarak elde edilmiştir. Yönlendirilmiş biyopsisi olmayan kadınlar normal kolposkopiye yansır ve bu analizlere hastaliksiz olarak dahil edilir (duruma göre <CIN2 veya <CIN3). Yalnızca yönlendirilmiş biyopsilerin dahil edildiği durumlarda her zaman fikir birliğine varılamamıştır.

Tüm biyopsiler değerlendirilirken, Aptima HPV testinin ve  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3 tespiti için piyasada bulunan HPV DNA testinin klinik duyarlılık tahminleri, her iki test sonucunun da mevcut olduğu yerlerde benzerdi (duyarlılık tahminlerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi).  $\geq$ CIN2 için duyarlılık farkı  $\% -4,5$  idi (%95 GA:  $\% -12,2$ ,  $\% 2,5$ ).  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3 tespiti için Aptima HPV testinin klinik özgüllük tahminleri, piyasada bulunan HPV DNA testininkinden daha yüksekti (özgüllük tahminlerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı).  $\geq$ CIN2 için özgüllük farkı  $\% 6,1$  idi (%95 GA:  $\% 4,2$ ,  $\% 8,2$ ). NPV'ler benzerdi ancak  $\geq$ CIN2 tespiti açısından Aptima HPV testinin PPV'si, piyasada bulunan HPV DNA testinin PPV'sinden biraz daha yüksekti ( $\% 19,3$ 'e karşı  $\% 18,8$ ).

91  $\geq$ CIN2 vakasından 60'ı ( $\% 65,9$ ) yönlendirilmiş biyopsilerde ve 31'i ( $\% 34,1$ ) rastgele ve/veya ECC biyopsilerinden (yani yönlendirilmiş biyopsilerde değil) tanımlanmıştır. Bu bulgular,  $\geq$ CIN2 vakalarının yaklaşık  $\% 25$  ila  $\% 40$ 'ının yalnızca rastgele ve/veya ECC biyopsi örneklerinden tanımlandığı yayınlanmış çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılabilir.<sup>40,41</sup> Hastalık durumunu belirlemek için yalnızca yönlendirilmiş biyopsiler kullanıldığında (görünür lezyonlar bulunmadığından yönlendirilmiş biyopsi yapılmayan kadınların histoloji sonuçlarının normal olduğu varsayılarak), çalışmadaki  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3 prevalansı sırasıyla  $\% 6,4$  ve  $\% 3,1$  olmuştur.  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3 tespitine yönelik klinik duyarlılık tahminleri, yalnızca yönlendirilmiş biyopsilerin kullanıldığı her iki test için de tüm biyopsiler kullanılarak hesaplanan tahminlerden daha yüksekti. Her iki test için de, yalnızca yönlendirilmiş biyopsilerin kullanıldığı klinik özgüllük, dahil edilen tüm biyopsilerle elde edilen özgüllüğe benzerdi. Buna göre, yalnızca yönlendirilmiş biyopsiler kullanıldığında Aptima HPV testinin özgüllüğü, piyasada bulunan HPV DNA testininkinden önemli ölçüde daha yüksekti.

Aptima HPV testinin ve piyasada bulunan HPV DNA testinin klinik performans tahminleri, Tablo 4 ve Tablo 5 dahilinde yaş grubuna göre gösterilmektedir (tüm biyopsilerin değerlendirilmesine dayanarak sırasıyla  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3).

**Tablo 4:** ASC-US ≥21 Yaş Popülasyonu: Yaş Grubuna Göre ≥CIN2 Tespiti için Aptima HPV Testinin ve HPV DNA Testinin Performansı

	Performans	Aptima HPV Testi N=937		HPV DNA Testi N=863*	
		Tahmin	(%95 GA)	Tahmin	(%95 GA)
21-29 Yaş		N=415		N=389	
	Duyarlılık (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Özgüllük (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	PPV (%)	21,7 (54/249)	(19,3, 23,9)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	NPV (%)	95,8 (159/166)	(92,3, 98,1)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Prevalans (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30-39 Yaş		N=261		N=238	
	Duyarlılık (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Özgüllük (%)	66,4 (160/241)	(60,2, 72,1)	61,9 (135/218)	(55,3, 68,1)
	PPV (%)	17,3 (17/98)	(13,1, 21,1)	16,2 (16/99)	(11,8, 19,8)
	NPV (%)	98,2 (160/163)	(95,7, 99,6)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Prevalans (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥ 40 Yıl		N=261		N=236	
	Duyarlılık (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Özgüllük (%)	82,1 (206/251)	(76,9, 86,3)	79,6 (180/226)	(73,9, 84,4)
	PPV (%)	11,8 (6/51)	(5,6, 17,7)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	NPV (%)	98,1 (206/210)	(96,6, 99,4)	98,4 (180/183)	(96,6, 99,6)
	Prevalans (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 74 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

**Tablo 5:** ASC-US ≥21 Yaş Popülasyonu: Yaş Grubuna Göre ≥CIN3 Tespiti için Aptima HPV Testinin ve HPV DNA Testinin Performansı

	Performans	Aptima HPV Testi N=937		HPV DNA Testi N=863*	
		Tahmin	(%95 GA)	Tahmin	(%95 GA)
21-29 Yaş		N=415		N=389	
	Duyarlılık (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Özgüllük (%)	42,5 (165/388)	(37,7, 47,5)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	PPV (%)	10,4 (26/249)	(9,0, 11,5)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	NPV (%)	99,4 (165/166)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Prevalans (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30-39 Yaş		N=261		N=238	
	Duyarlılık (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Özgüllük (%)	64,3 (162/252)	(58,2, 69,9)	59,8 (137/229)	(53,4, 66,0)
	PPV (%)	8,2 (8/98)	(5,0, 10,1)	7,1 (7/99)	(4,0, 9,2)
	NPV (%)	99,4 (162/163)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Prevalans (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥ 40 Yıl		N=261		N=236	
	Duyarlılık (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Özgüllük (%)	81,3 (208/256)	(76,0, 85,6)	78,8 (182/231)	(73,1, 83,6)
	PPV (%)	5,9 (3/51)	(1,6, 9,7)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	NPV (%)	99,0 (208/210)	(98,0, 99,9)	99,5 (182/183)	(98,2, 100)
	Prevalans (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 74 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

Aptima HPV test sonucuna göre mutlak hastalık riski (tüm biyopsilerin değerlendirilmesine dayanarak  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3) ve pozitif ve negatif Aptima HPV testi sonuçları için bağıl hastalık riski, piyasada bulunan HPV DNA testine yönelik tahminler ile birlikte Tablo 6 dahilinde gösterilmektedir.  $\geq$ CIN2 bağıl riski 7,4 (%95 GA: 4,3, 13,0) olup, Aptima HPV testi pozitif olan bir kadının, Aptima HPV testi negatif olan bir kadına göre  $\geq$ CIN2 olma ihtimalinin 7,4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir.  $\geq$ CIN3 bağıl riski 12,5 (%95 GA: 4,5, 34,9).

**Tablo 6:** ASC-US  $\geq$ 21 Yaş Popülasyonu: Aptima HPV Testi ve HPV DNA Testi Sonuçları için  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3'ün Mutlak ve Bağıl Riskleri

	Test Sonucu	Aptima HPV Testi N=937		HPV DNA testi N=863*	
		Mutlak Risk (%95 GA)	Bağıl Risk (%95 GA)	Mutlak Risk (%95 GA)	Bağıl Risk (%95 GA)
$\geq$ CIN2	Pozitif	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	7,4 (4,3, 13,0)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Negatif	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Prevalans (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
$\geq$ CIN3	Pozitif	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	12,5 (4,5, 34,9)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Negatif	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Prevalans (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	

\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 74 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

Aptima HPV testi ve piyasada bulunan HPV DNA testi için hastalığa ilişkin mutlak ve bağıl risk tahminleri (tüm biyopsilerin değerlendirilmesine dayanarak  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3) yaş grubuna göre Tablo 7 dahilinde gösterilmiştir.

**Tablo 7:** ASC-US  $\geq$ 21 Yaş Popülasyonu: Yaş Grubuna Göre Aptima HPV Testi ve HPV DNA Testi Sonuçları için  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3'ün Mutlak ve Bağıl Riskleri

	Yaş	Test Sonucu	Aptima HPV Testi N=937		HPV DNA Testi N=863*	
			Mutlak Risk (%95 GA)	Bağıl Risk (%95 GA)	Mutlak Risk (%95 GA)	Bağıl Risk (%95 GA)
$\geq$ CIN2	21-29 Yaş		N=415		N=389	
		Pozitif	21,7 (54/249) (19,3, 23,9)	5,1 (2,4, 11,0)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
		Negatif	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Prevalans (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30-39 Yaş		N=261		N=238	
		Pozitif	17,3 (17/98) (13,1, 21,1)	9,4 (2,8, 31,3)	16,2 (16/99) (11,8, 19,8)	5,6 (1,9, 16,3)
		Negatif	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Prevalans (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	$\geq$ 40 Yaş		N=261		N=236	
		Pozitif	11,8 (6/51) (5,6, 17,7)	6,2 (1,8, 21,1)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,1)
		Negatif	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
		Prevalans (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	
$\geq$ CIN3	21-29 Yaş		N=415		N=389	
		Pozitif	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Hesaplanamaz
		Negatif	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Prevalans (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30-39 Yaş		N=261		N=238	
		Pozitif	8,2 (8/98) (5,0, 10,1)	13,3 (1,7, 105)	7,1 (7/99) (4,0, 9,2)	4,9 (1,0, 23,2)
		Negatif	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Prevalans (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	$\geq$ 40 Yaş		N=261		N=236	
		Pozitif	5,9 (3/51) (1,6, 9,7)	6,2 (1,1, 36,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,8 (1,6, 121)
		Negatif	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
		Prevalans (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 74 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

## NILM ≥30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta ThinPrep Sıvı Sitoloji Örnekleriyle Aptima HPV Testi Klinik Performansı

Toplamda NILM Çalışmasına kayıtlı, NILM sitoloji sonuçlarına sahip 11.644 kadın mevcuttur ve bunlardan 773'ü çalışmadan çıkarılmıştır. Geriye kalan 10.871 kadın Panther Sisteminde test edilmeye hak kazanmıştır. On bir kadın, numuneleri eksik olduğundan Panther Sisteminde Aptima HPV testinin başlangıç değerlendirmesinin dışında tutulmuştur. Geriye kalan 10.860 değerlendirilebilir kadın, Panther Sisteminde NILM sitoloji sonuçları ve Aptima HPV testi sonuçları olan 30 yaş ve üzeri kadınlardır. Panther Sisteminde Aptima HPV testi sonuçları pozitif olan 512 kadından 284'ü başlangıçta kolposkopiye katılmıştır. Aptima HPV testi sonuçları negatif olan 10.348 kadından 580'i başlangıçta kolposkopiye katılmıştır. Yirmi (20) kadında ≥CIN2 ve on bir (11) kadında ≥CIN3 mevcuttu; 798 kadının Normal/CIN1 histolojisi mevcuttu; 46 kadının hastalık durumu belirlenmemiştir. Başlangıçta Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli tarafından Panther Sisteminde yapılan Aptima HPV testinin sonuçları Tablo 8 dahilinde sunulmaktadır.

**Tablo 8:** NILM ≥30 Yaş Popülasyonu: Aptima HPV Testinin ve HPV DNA Testinin Başlangıçtaki Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli Tanısına Göre Sonuçları

Aptima HPV Test Sonucu*	HPV DNA Testi	Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli Tanısı						
		Belirlenmemiş**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Kanser	Toplam
Pozitif	Pozitif	11	211	12	4	7	2	247
Pozitif	Negatif	2	19	0	0	0	1	22
Pozitif	Sonuç Yok***	2	12	1	0	0	0	15
Negatif	Pozitif	10	170	7	2	1	0	190
Negatif	Negatif	20	353	9	2	0	0	384
Negatif	Sonuç Yok***	1	4	0	1	0	0	6
<b>Toplam</b>		46	769	29	9	8	3****	864

\*Tüm numuneler nihai geçerli sonuçlara sahipti (ilk test sonrasında veya prosedür başına ilk geçersizliklerin çözümlenmesinden sonra).

\*\*46 katılımcı kolposkopi vizitine katıldı, ancak aşağıdaki nedenlerden dolayı tanı konulamadı: Biyopsi örneklerinin yetersiz olduğu belirlendi (n=29), biyopsi alınmadı (n=15) ve biyopsi slaytları kayboldu (n=2).

\*\*\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 21 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

\*\*\*\*Üç kadında adenokarsinom in situ (AIS) vardı.

Toplamda 10.042 kadının başlangıçta doğrulanmamış (belirlenmemiş olanlar dahil) hastalık durumu vardı (Tablo 9). Kolposkopiye yalnızca hem Tigris DTS Sistemindeki Aptima HPV testi hem de piyasada bulunan HPV DNA testi için negatif sonuç veren rastgele seçilmiş kadınlar sevk edildiğinden, hastalık durumu doğrulanmamış kadınların oranı bu grupta yüksekti (%96,6). Bu doğrulama yanlılığını düzeltmek için, tüm kadınlara kolposkopi uygulanmış olsaydı tespit edilecek hastalıklı kadın sayısını tahmin etmek amacıyla çoklu atama yöntemi kullanıldı. Başlangıçta hastalık durumu doğrulanmış 818 kadına dayalı olarak, hem doğrulama yanlılığına göre düzeltilmiş performans tahminleri hem de düzeltilmemiş performans tahminleri sunulmaktadır.

**Tablo 9:** NILM  $\geq 30$  Yaş Popülasyonu: Aptima HPV Testi ve HPV DNA Testi Sonuçlarına, Hastalık Durumuna ( $\geq \text{CIN}2$  ve  $\geq \text{CIN}3$ ) ve Hastalık Doğrulama Durumuna Göre Değerlendirilebilir NILM Kadınlarının Sınıflandırılması

Aptima HPV Test Sonucu*		HPV DNA Testi	Toplam Kadın	Doğrulanmış Hastalık Durumu: $\geq \text{CIN}2$		Doğrulanmış Hastalık Durumu: $\geq \text{CIN}3$		Doğrulanmamış Hastalık Durumu
Panther Sistemi	Tigris DTS Sistemi			Hasta Olan Kadınlar ( $\geq \text{CIN}2$ )	Hasta Olmayan Kadınlar ( $< \text{CIN}2$ )	Hasta Olan Kadınlar ( $\geq \text{CIN}3$ )	Hasta Olmayan Kadınlar ( $< \text{CIN}3$ )	Hastalık Durumu Bilinmeyen Kadınlar (% Bilinmeyen)
Pozitif	Pozitif	Pozitif	313	13	189	9	193	111 (%35,5)
Pozitif	Pozitif	Negatif	37	1	18	1	18	18 (%48,6)
Pozitif	Pozitif	Sonuç Yok**	22	0	13	0	13	9 (%40,9)
Pozitif	Negatif	Pozitif	70	0	34	0	34	36 (%51,4)
Pozitif	Negatif	Negatif	60	0	1	0	1	59 (%98,3)
Pozitif	Negatif	Sonuç Yok**	10	0	0	0	0	10 (%100)
Negatif	Pozitif	Pozitif	46	0	33	0	33	13 (%28,3)
Negatif	Pozitif	Negatif	113	1	41	0	42	71 (%62,8)
Negatif	Pozitif	Sonuç Yok**	8	0	4	0	4	4 (%50,0)
Negatif	Negatif	Pozitif	236	3	144	1	146	89 (%37,7)
Negatif	Negatif	Negatif	9.354	1	321	0	322	9.032 (%96,6)
Negatif	Negatif	Sonuç Yok**	591	1	0	0	1	590 (%99,8)
<b>Toplam</b>			10.860	20	798	11	807	10.042 (%92,5)

\*Tüm numuneler nihai sonuçlara sahipti (ilk test sonrasında veya prosedür başına ilk geçersizliklerin çözümlenmesinden sonra).

\*\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 631 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

NILM sitoloji sonuçlarına sahip kadınlarda  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3'ün düzeltilmiş prevalansı sırasıyla %0,9 ve %0,4'tü. Başlangıçta  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3 tespiti için düzeltilmiş mutlak ve bağıl risk tahminleri Tablo 10 dahilinde gösterilmektedir.  $\geq$ CIN2 için düzeltilmiş bağıl risk 7,5 (%95 GA: 2,1, 26,3) olup, Aptima HPV testi pozitif olan bir kadının, Aptima HPV testi negatif olan bir kadına göre  $\geq$ CIN2 olma ihtimalinin 7,5 kat daha fazla olduğunu göstermektedir.  $\geq$ CIN3 için düzeltilmiş bağıl risk 24,9 (%95 GA: 2,0, 307,0). Başlangıçta  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3 tespiti için düzeltilmemiş mutlak ve bağıl risk tahminleri genel olarak Tablo 11 dahilinde ve yaş grubuna göre Tablo 12 dahilinde gösterilmektedir.

**Tablo 10:** NILM  $\geq$ 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV Testi ve HPV DNA Testi Sonuçları için  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3'ün Mutlak ve Bağıl Riskleri (Doğrulama Yanlılığına Göre Düzeltilmiş Tahminler)

	Test Sonucu	Aptima HPV Testi		HPV DNA Testi	
		Mutlak Risk (%95 GA)	Bağıl Risk (%95 GA)	Mutlak Risk (%95 GA)	Bağıl Risk (%95 GA)
$\geq$ CIN2	Pozitif	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Negatif	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Prevalans (%)	0,9		0,9	
$\geq$ CIN3	Pozitif	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Negatif	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Prevalans (%)	0,4		0,4	

**Tablo 11:** NILM  $\geq$ 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV Testi ve HPV DNA Testi Sonuçları için  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3'ün Mutlak ve Bağıl Riskleri (Düzeltilmemiş Tahminler)

	Test Sonucu	Aptima HPV Testi N=818		HPV DNA Testi N=800*	
		Mutlak Risk (%95 GA)	Bağıl Risk (%95 GA)	Mutlak Risk (%95 GA)	Bağıl Risk (%95 GA)
$\geq$ CIN2	Pozitif	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	4,8 (1,9, 12,3)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Negatif	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Prevalans (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
$\geq$ CIN3	Pozitif	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	20,4 (2,6, 159)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Negatif	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Prevalans (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 18 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

**Tablo 12:** NILM  $\geq 30$  Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Yaş Grubuna Göre Aptima HPV Testi ve HPV DNA Testi Sonuçları için  $\geq \text{CIN}2$  ve  $\geq \text{CIN}3$ 'ün Mutlak ve Bağıl Riskleri (Düzeltilmemiş Tahminler)

	Yaş	Test Sonucu	Aptima HPV Testi N=818		HPV DNA Testi N=800*	
			Mutlak Risk (%95 GA)	Bağıl Risk (%95 GA)	Mutlak Risk (%95 GA)	Bağıl Risk (%95 GA)
$\geq \text{CIN}2$	30-39 Yaş		N=383		N=376	
		Pozitif	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Negatif	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Prevalans (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	$\geq 40$ Yıl		N=435		N=424	
		Pozitif	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)
		Negatif	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)		0,4 (1/223) (0,0, 1,8)	
		Prevalans (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)	
$\geq \text{CIN}3$	30-39 Yaş		N=383		N=376	
		Pozitif	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)	3,7 (0,4, 31,7)
		Negatif	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
		Prevalans (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
	$\geq 40$ Yıl		N=435		N=424	
		Pozitif	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Hesaplanamaz	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Hesaplanamaz
		Negatif	0,0 (0/319) (0,0, 0,8)		0,0 (0/223) (0,0, 1,1)	
		Prevalans (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)	

\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 18 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

Aptima HPV testinin başlangıçta  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3 tespiti için duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV dahil olmak üzere düzeltilmiş klinik performans tahminleri, piyasada bulunan HPV DNA testine yönelik tahminler ile birlikte Tablo 13 dahilinde gösterilmektedir. Düzeltilmemiş klinik performans tahminleri Tablo 14 dahilinde gösterilmektedir. Aptima HPV testi ve piyasada bulunan HPV DNA testi benzer duyarlılığa sahipken, Aptima HPV testinin özgüllüğü önemli ölçüde daha yüksekti (örtüşmeyen %95 GA'lar). Aptima HPV testinin tahmin değeri tahminleri klinik açıdan anlamlıydı ve piyasada bulunan HPV DNA testinin tahminlerine benzerdi. NPV'ler benzerdi ancak  $\geq$ CIN2 tespiti açısından Aptima HPV testinin PPV'si, piyasada bulunan HPV DNA testinin PPV'sinden biraz daha yüksekti (%4,5'e karşı %3,7).

**Tablo 13:** NILM  $\geq$ 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta  $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3 Tespiti için Aptima HPV Testinin ve HPV DNA Testinin Performansı (Doğrulama Yanıllığına Göre Düzeltilmiş Tahminler)

	Performans	Aptima HPV Testi		HPV DNA Testi	
		Tahmin	(%95 GA)	Tahmin	(%95 GA)
$\geq$ CIN2	Duyarlılık (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Özgüllük (%)	95,5	(95,1, 95,9)	93,7	(93,2, 94,2)
	PPV (%)	4,5	(2,7, 7,4)	3,7	(2,3, 6,1)
	NPV (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Prevalans (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
$\geq$ CIN3	Duyarlılık (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Özgüllük (%)	95,4	(95,0, 95,8)	93,6	(93,1, 94,1)
	PPV (%)	3,0	(1,6, 5,5)	2,3	(1,3, 4,1)
	NPV (%)	99,9	(98,3, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Prevalans (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

**Tablo 14:** NILM  $\geq 30$  Yaş Popülasyonu: Başlangıçta  $\geq \text{CIN}2$  ve  $\geq \text{CIN}3$  Tespiti için Aptima HPV Testinin ve HPV DNA Testinin Performansı (Düzeltilmemiş Tahminler)

	Performans	Aptima HPV Testi N=818		HPV DNA Testi N=800*	
		Tahmin	(%95 GA)	Tahmin	(%95 GA)
$\geq \text{CIN}2$	Duyarlılık (%)	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Özgüllük (%)	68,0 (543/798)	(64,7, 71,2)	48,8 (381/781)	(45,3, 52,3)
	PPV (%)	5,2 (14/269)	(3,5, 6,6)	3,8 (16/416)	(2,9, 4,5)
	NPV (%)	98,9 (543/549)	(98,1, 99,5)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	Prevalans (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
$\geq \text{CIN}3$	Duyarlılık (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Özgüllük (%)	67,9 (548/807)	(64,6, 71,0)	48,5 (383/789)	(45,1, 52,0)
	PPV (%)	3,7 (10/269)	(2,5, 4,3)	2,4 (10/416)	(1,6, 2,7)
	NPV (%)	99,8 (548/549)	(99,2, 100)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	Prevalans (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 18 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

Panther Sistemindeki Aptima HPV testi ile piyasada bulunan HPV DNA testinin doğrudan karşılaştırması, gerçek pozitiflik ve yalancı pozitiflik oranların (sırasıyla Tablo 15 ve Tablo 16) oranı ile gösterildiği gibi,  $\geq$ CIN2 tespiti için Aptima HPV testinin piyasada bulunan HPV DNA testine göre benzer duyarlılığını ve istatistiksel olarak anlamlı derecede gelişmiş özgüllüğünü göstermektedir.

**Tablo 15:** NILM  $\geq$ 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta  $\geq$ CIN2 Olan Kadınlarda Gerçek Pozitiflik Oranların Oranı (Aptima HPV Testi/HPV DNA Testi) (Düzeltilmemiş Tahminler)

		HPV DNA Testi		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Aptima HPV Testi	Pozitif	13	1	14 (%73,7)
	Negatif	3	2	5
	Toplam	16 (%84,2)	3	19
<b>Gerçek Pozitiflik Oranların Oranı = 0,88 (14/16) (%95 GA: 0,65, 1,10)</b>				

**Tablo 16:** NILM  $\geq$ 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta  $<$ CIN2 Olan Kadınlarda Yalancı Pozitiflik Oranların Oranı (Aptima HPV Testi/HPV DNA Testi) (Düzeltilmemiş Tahminler)

		HPV DNA Testi		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Aptima HPV Testi	Pozitif	223	19	242 (%31,0)
	Negatif	177	362	539
	Toplam	400 (%51,2)	381	781
<b>Yalancı Pozitiflik Oranların Oranı = 0,61 (242/400) (%95 GA: 0,55, 0,66)</b>				

### NILM $\geq$ 30 Yaş Popülasyonu: 3 Yıllık Takip Sonrası Panther Sisteminde Aptima HPV Testi Klinik Performansı

Takip Aşaması için uygun olan, başlangıçta Panther Sisteminde NILM sitoloji sonuçları ve geçerli Aptima HPV testi sonuçları olan 30 yaş ve üzeri 10.843 kadın vardı.  $\geq$ CIN2 olmayan kadınların %67,0'ı (7.247/10.823) 1. yıl, %60,3'ü (6.517/10.814) 2. yıl ve %58,7'si (6.339/10.807) 3. yıl takip Pap vizitini tamamlamıştır. Genel olarak, kadınların %58,8'i (6.375/10.843) çalışmayı tamamlamıştır (başlangıçta veya takip sırasında  $\geq$  CIN2'ye sahiptir ve/veya gerekli vizitleri tamamlamıştır).

Değerlendirilebilen 10.843 kadından 511'inde (%4,7) başlangıçta Panther Sisteminde pozitif Aptima HPV testi sonuçları vardı. Bu 511 kadından 255'inin (%49,9) sitoloji veya kolposkopi/biyopsi sonuçlarına göre 3 yıllık hastalık durumu pozitif veya negatifti. Geriye kalan 10.332 kadının başlangıçta Panther Sisteminde Aptima HPV testi sonuçları negatifti. Bu 10.332 kadından 5.946'sının (%57,5) 3 yıllık hastalık durumu pozitif veya negatifti. 3 yıllık hastalık durumu olan 6.201 kadından 47'sinde  $\geq$ CIN2 vardı; bunların 23'ünde  $\geq$ CIN3 vardı; Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli'ne göre 6.154 kadında normal/CIN1 vardı. Panther Sistemindeki Aptima HPV testinin ve piyasada bulunan HPV DNA testinin başlangıç sonuçları ve Konsensüs

Histoloji İnceleme Paneli tarafından 3 yıllık hastalık durumu (başlangıç ve takip değerlendirmesini içerir) Tablo 17 dahilinde sunulmaktadır.

**Tablo 17:** NILM  $\geq 30$  Yaş Popülasyonu: Başlangıç Aptima HPV Testi Sonuçlarına, Başlangıç HPV DNA Testi Sonuçlarına ve Başlangıç ve Takip Aşamalarında Belirlenen Hastalık Durumuna ( $\geq$ CIN2,  $\geq$ CIN3, Doğrulanmamış) Göre Takip Aşamasına Uygun Kadınların Sınıflandırılması

Aptima HPV Test Sonucu	HPV DNA Testi	Toplam Kadın	Doğrulanmış Hastalık Durumu: $\geq$ CIN2		Doğrulanmış Hastalık Durumu: $\geq$ CIN3		Doğrulanmamış Hastalık Durumu	
			Hasta Olan Kadınlar ( $\geq$ CIN2)	Hasta Olmayan Kadınlar ( $<$ CIN2)	Hasta Olan Kadınlar ( $\geq$ CIN3)	Hasta Olmayan Kadınlar ( $<$ CIN3)	Şuna kaybetti Takip	Belirsiz*
Pozitif	Pozitif	382	23	171	16	178	167	21
Pozitif	Negatif	97	1	48	1	48	44	4
Pozitif	Sonuç Yok**	32	2	10	1	11	17	3
Negatif	Pozitif	281	5	129	2	132	130	17
Negatif	Negatif	9.452	15	5.476	3	5.488	3.756	205
Negatif	Sonuç Yok**	599	1	320	0	321	264	14
<b>Toplam</b>		10.843	47	6.154	23	6.178	4.378	264

\*Takip sırasında anormal sitoloji testi sonuçları olan ve daha sonra Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli sonucu olmayan kadınlar ve son ziyaretlerinde sitolojisi yetersiz olan kadınlar. Hastalık durumu belirsiz 174 kadın, protokole göre takiplerini tamamladı.

\*\*Aptima HPV testi sonuçlarına sahip 631 kadında öncelikle sitoloji örneğinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

3 yıllık kümülatif hastalık riski ( $\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3), Kaplan-Meier tahminine (yaşam tablosu analizi) dayanmaktadır ve başlangıçta veya takipte tespit edilen hastalığı içerir. Bazı hastalık belirtileri olan (ASC-US veya daha şiddetli sitoloji sonuçları) ancak Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli sonucu olmayan kadınlar, kadınlara kolposkopi yapılmış olsaydı tespit edilecek hastalıklı kadın sayısını tahmin etmek için çoklu imputasyon yöntemi kullanılarak analize dahil edilmiştir.

$\geq$ CIN2 ve  $\geq$ CIN3'ün tespiti için 3 yıllık kümülatif mutlak ve bağıl risk tahminleri Tablo 18 dahilinde gösterilmektedir.

**Tablo 18:** NILM  $\geq 30$  Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV Testi ve HPV DNA Testi Sonuçları için  $\geq \text{CIN}2$  ve  $\geq \text{CIN}3$ 'ün 3 Yıllık Kümülatif Mutlak ve Bağlı Riskleri\*

	Test Sonucu	Aptima HPV Testi		HPV DNA Testi	
		Mutlak Risk (%95 GA)	Bağlı Risk (%95 GA)	Mutlak Risk (%95 GA)	Bağlı Risk (%95 GA)
$\geq \text{CIN}2$	Pozitif	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Negatif	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Prevalans (%)	0,68		0,68	
$\geq \text{CIN}3$	Pozitif	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Negatif	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Prevalans (%)	0,34		0,35	

\*Diğer olası ön yargılara göre düzeltilmiş 3 yıllık kümülatif riskler bu tablodaki risklere benzerdi. Takip çalışmasında iki grup kadın için (başlangıçta kolposkopi olanlar ve başlangıçta kolposkopi olmayanlar) 1. ve 2. yılda risklerde beklenen farklılıklar nedeniyle, birleşik gruplar için yalnızca 3 yıllık kümülatif risk rapor edildi.

Başlangıçta NILM sitolojisi sonuçları olan kadınlarda  $\geq \text{CIN}2$  ve  $\geq \text{CIN}3$ 'ün 3 yıllık kümülatif prevalansı sırasıyla %0,68 ve %0,34'tü.  $\geq \text{CIN}2$  'nin bağlı riski 24,45 (%95 GA 13,85, 43,15) idi, bu da Panther Sisteminde Aptima HPV testi pozitif olan bir kadının Aptima HPV testi negatif olan bir kadına göre  $\geq \text{CIN}2$  olma olasılığının 24,45 kat daha fazla olduğunu göstermektedir.  $\geq \text{CIN}3$  bağlı riski 57,11'di (%95 GA: 21,09, 154,62).

### SurePath Sıvı Sitoloji Örnekleriyle Aptima HPV Testi Klinik Performansı

SurePath sıvı sitoloji örnekleri, bir veya daha fazla anormal Pap testi, HPV enfeksiyonu veya başka bir nedenden dolayı takip için sevk edilen Kanadalı kadınlardan (n=1350) toplanmıştır. Her örneğin bir alikuotu (0,5 mL) bir Aptima Örnek Aktarım tüpüne aktarılmış ve ardından Aptima Aktarım Çözeltisi kullanılarak işlenmiştir. Her örneğin tek bir replikası Aptima HPV Testiyle test edilmiştir. Her örnekten ayrı bir alikuot (1 mL), piyasada bulunan bir HPV PCR testi ile değerlendirme için çıkarılmıştır.  $\geq$ CIN3 histoloji sonucu olarak tanımlanan hastalığın tespitine yönelik klinik duyarlılık, hem Aptima HPV testi hem de HPV PCR testi için Tablo 19 dahilinde gösterildiği gibi pozitif ve negatif tahmin değerleri ile hesaplanmıştır.

**Tablo 19:**  $\geq$ CIN3 Tespiti için Aptima HPV Testinin ve HPV PCR Testinin Performansı

Performans	Aptima HPV Testi N=1326		HPV PCR Testi N=1351	
	Tahmin	(%95 GA)	Tahmin	(%95 GA)
Duyarlılık (%)	89,6 (69/77)	(80,8-94,6)	94,8 (73/77)	(87,4-98,0)
Özgüllük (%)	57,3 (716/1249)	(54,6-60,0)	52,0 (663/1274)	(49,3-54,8)
PPV (%)	11,5 (69/602)	(10,3-12,4)	10,7 (73/684)	(9,8-11,4)
NPV (%)	98,9 (716/724)	(98,0-99,5)	99,4 (663/667)	(98,6-99,8)
Prevalans (%)	5,8 (77/1326)		5,7 (77/1351)	

### Servikal Örnek Toplama ve Taşıma Örnekleriyle Aptima HPV Testi Performansı

Eşleştirilmiş ThinPrep sıvı sitoloji örnekleri ve Aptima CSCT Kiti örnekleri 735 katılımcıdan toplanmıştır. Her ThinPrep sıvı sitoloji örneğinin bir mililitresi (1,0 mL), 2,9 mL Aptima örnek taşıma ortamına seyreltilmiş ve tek bir replika, Tigris DTS Sisteminde Aptima HPV Testiyle test edilmiştir. Her CSCT örneğinin tek bir replikası da Aptima HPV Testiyle test edilmiştir. ThinPrep sıvı sitoloji örneği ile CSCT örneği arasındaki Aptima HPV testi yüzde uyumu belirlenmiş ve sonuçlar Tablo 20 dahilinde gösterilmiştir.

Yüzdeler pozitif uyum %95,9 (%95 GA: 92,6-97,8); yüzdeler negatif uyum %95,5 (%95 GA: 93,3-97,0); ve genel uyum %95,6 (%95 GA: 93,9-96,9) olmuştur. Sıvı sitoloji ile taşıma kiti örnekleri arasında güçlü bir korelasyon gözlemlenmiştir (kappa = 0,90).

**Tablo 20:** ThinPrep Sıvı Sitoloji örneklerinden ve Tigris DTS Sisteminde Test Edilen Aptima Servikal Örnek Toplama ve Taşıma Kiti örneklerinden Elde Edilen Aptima HPV Testi Sonuçlarının Genel Uyum

		ThinPrep sıvı sitoloji örneği		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Aptima CSCT Kiti örneği	Pozitif	234	22	256
	Negatif	10	469	479
	Toplam	244	491	735

Pozitif uyum = %95,9 (92,6-97,8)  
 Negatif uyum = %95,5 (93,3-97,0)  
 Genel uyum = %95,6 (93,9-96,9)  
 Kappa katsayısı = 0,90

Aptima CSCT Kiti ile hem tarama (rutin ziyaret) hem de sevk (kolposkopi viziti) popülasyonlarından toplanan yüksek riskli HPV pozitif ve yüksek riskli HPV negatif klinik örnekler, iki reaktif lotu kullanılarak Panther ve Tigris DTS Sisteminde Aptima HPV testi ile test edilmiştir. CSCT örnekleri için Panther ve Tigris DTS Sistemi arasındaki uyum Tablo 21 dahilinde gösterilmiştir.

CSCT örnekleri için Panther ve Tigris DTS Sistemi arasındaki genel uyum, Tablo 21 dahilinde gösterildiği gibi > %98 olmuştur. Test edilen 632 klinik örneğin 69'u CIN2+ ve 38'i CIN3+ idi. CIN2+ tespiti için Aptima HPV testi duyarlılığı Panther Sisteminde %97,1 (%95 GA %90,0-%99,2) ve Tigris DTS Sisteminde %98,6 (%95 GA: 92,2 -99,7) idi. CIN3+ tespiti için duyarlılık hem Panther hem de Tigris DTS Sistemlerinde %100 (GA :%90,8-%100) idi.

**Tablo 21:** Tigris DTS ve Panther Sisteminde Test Edilen Aptima CSCT Örneklerinden Elde Edilen Aptima HPV Testi Sonuçlarının Uyum

		Tigris DTS Sistemi		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Panther Sistemi	Pozitif	490	3	493
	Negatif	9	130	139
	Toplam	499	133	632

Genel Uyum = %98,1 (GA 96,7-98,9)  
 Pozitif Uyum = %98,2 (GA 96,6-99,0)  
 Negatif Uyum = %97,7 (GA 93,6-99,2)

## Analitik Duyarlılık

Klinik sınır değerindeki Belirleme Sınırı (LoD), %95 oranında pozitif sonuç veren (klinik sınır değerinin üzerinde) HPV RNA konsantrasyonudur. Aptima HPV testinin LoD'si, 14 yüksek riskli genotipin tamamı ve HPV ile enfekte olmuş 4 hücre hattı için in vitro transkriptlerin (IVT) seyreltme panellerinin test edilmesiyle belirlenmiştir: SiHa, HeLa, MS751 ve ME180 (ATCC, Manassas, Virginia). IVT panelleri için örnek taşıma ortamına çeşitli konsantrasyonlarda IVT eklenmiş ve ardından test öncesinde ayrı ayrı negatif ThinPrep sıvı sitoloji örnekleriyle seyreltilmiştir. HPV ile enfekte hücre panelleri için, HPV negatif ThinPrep sıvı sitoloji örnekleri havuzlarına çeşitli konsantrasyonlarda HPV ile enfekte hücreler eklenmiş ve ardından testten önce örnek taşıma ortamı ile seyreltilmiştir. Her replika seviyesinden otuz replika, iki reaktif lotunun her biri ile toplam 60 replika halinde test edilmiştir. Testler 17 gün boyunca gerçekleştirilmiştir; günde 1 ila 12 çalıştırma gerçekleştirilmiş ve her çalıştırmada belirli bir genotip ve konsantrasyonun 5 replikası test edilmiştir. %95 belirleme sınırı, her seyreltme paneli için pozitiflik sonuçlarının Probit regresyon analizinden hesaplanmıştır.

Tablo 22 dahilindeki Probit analizi sonuçları HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 ve 68'in %95 tespit sınırlarının 100 kopya/reaksiyondan az olduğunu; 52, 58 ve 66 tiplerinin ise %95 tespit sınırlarının 100 ile 500 kopya/reaksiyon arasında olduğunu göstermektedir. Test edilen dört hücre hattı, 1 hücre/reaksiyondan daha az %95 belirleme sınırına sahiptir.

**Tablo 22:** Aptima HPV Testinin Klinik Sınır Değerde Belirleme Sınırı

Hedef	Belirleme Sınırı* (%95 GA)
HPV 16	49,4 (37,1-73,0)
HPV 18	44,0 (34,4-62,1)
HPV 31	32,5 (23,2-52,1)
HPV 33	67,5 (48,8-106,2)
HPV 35	32,7 (23,6-51,4)
HPV 39	20,9 (16,3-29,5)
HPV 45	37,1 (27,9-54,7)
HPV 51	51,1 (36,3-83,9)
HPV 52	410,2 (310,7-595,1)
HPV 56	59,4 (46,7-81,5)
HPV 58	124,1 (90,7-190,1)
HPV 59	81,1 (61,9-116,6)
HPV 66	118,5 (83,2-202,0)
HPV 68	22,4 (17,1-32,4)
SiHa	0,25 (0,19-0,36)
HeLa	0,11 (0,09-0,14)
ME180	0,10 (0,08-0,16)
MS751	0,17 (0,14-0,25)

\*In vitro transkriptler için reaksiyon başına replikalar ve hücre hatları için reaksiyon başına hücreler

## Test Kesinliği

Aptima HPV testinin kesinliği, aynı 20 üyeli panelin kullanıldığı iki çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma 1, 2'si harici ve 1'i dahili olmak üzere 3 sahada, çalışma 2 ise kurum içinde gerçekleştirilmiştir. Panel, testin belirleme sınırındaki veya üzerindeki konsantrasyonlara sahip 13 HPV-pozitif üye (beklenen pozitiflik:  $\geq\% 95$ ), testin belirleme sınırının altındaki konsantrasyonlara sahip 3 HPV-pozitif üye (beklenen pozitiflik:  $>\%0$  ila  $<\%25$ ) ve 4 HPV - negatif üye içermektedir. HPV pozitif panel üyeleri, in vitro RNA transkriptlerinin (IVT) örnek taşıma ortamı (STM) ile seyreltilmiş PreservCyt çözeltilisine veya HPV ile enfekte kültürlenmiş hücrelerin (SiHa, HeLa ve MS751; ATCC, Manassas, Virginia) STM ile seyreltilen havuzlanmış negatif ThinPrep sıvı sitoloji örneklerine eklenmesiyle hazırlanmıştır. HPV negatif panel üyeleri, PreservCyt çözeltilisi veya STM ile seyreltilen havuzlanmış negatif ThinPrep sıvı sitoloji örnekleri ile hazırlanmıştır.

Çalışma 1'de, 3 test sahasının her birindeki 2 operatör (saha başına 1 enstrüman), 3 gün boyunca günde 2 Aptima HPV testi çalışma listesi (her reaktif lotuyla 1 adet) gerçekleştirmiştir. Her alışma listesi, tekrarlanabilirlik paneli üyelerinin her birinin 3 replikasını içermiştir. Her panel üyesi için yüz sekiz (108) ayrı numune tüpü test edilmiştir (3 saha x 1 enstrüman x 2 operatör x 2 lot x 3 iş listesi x 3 replika). Çalışma 2'de testler, her panel üyesi için toplam 162 reaksiyonun test edilmesiyle 13 gün boyunca kurum içinde gerçekleştirilmiştir (1 saha x 3 enstrüman x 3 operatör x 3 lot x 2 çalışma listesi x 3 replika).

Panel üyeleri, Tablo 23a dahilinde (beklenen pozitif sonuçlara sahip panel üyeleri) ve Tablo 23b dahilinde (beklenen negatif sonuçlara sahip panel üyeleri), beklenen sonuçlarla uyumun bir özeti ve S/CO dağılımının 2,5., 50. ve 97,5. yüzdelik dilimlerindeki analit S/CO değerleri ile birlikte açıklanmaktadır. Beklenen pozitif sonuçlara sahip panel üyeleri için analit S/CO değerliği, çalışma 1 için Tablo 24 ve çalışma 2 için Tablo 25 dahilinde gösterilmektedir.

**Tablo 23a:** Aptima HPV Testi Kesinlik Çalışması 1 ve 2: Panel Açıklaması, Pozitif Uyum ve Beklenen Pozitif Sonuçlara Sahip Panel Üyeleri için Analit S/CO Değerlerinin Yüzdelerle Dağılımı

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/ reaksiyon)	Çalışma 1 (3 test sahası)			Çalışma 2 (1 test sahası)				
	% pozitif uyum (%95 GA)	Analit S/CO Yüzdelerle Değeri			% pozitif uyum (%95 GA)	Analit S/CO Yüzdelerle Değeri		
		2,5.	50.	97,5.		2,5.	50.	97,5.
HPV yüksek pozitif klinik numune 1	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
HPV yüksek pozitif klinik numune 2	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
HPV 16 IVT (1830 kopya)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
HPV 18 IVT (1550 kopya)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
HPV düşük pozitif klinik numune 1	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
HPV düşük pozitif klinik numune 2	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
HPV düşük pozitif klinik numune 3	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
HPV düşük pozitif klinik numune 4	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
HPV 16 IVT (183 kopya)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
HPV 18 IVT (155 kopya)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
MS751 hücreleri (0,63 hücre)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
HeLa hücreleri (0,35 hücre)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
SiHa hücreleri (0,90 hücre)*	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	0,00	9,80	11,04	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)	0,00	9,19	10,94

IVT = in vitro transkript

\*Beklenen pozitif uyum yüzdesi ~%95; muhtemelen panel üyesinin imalat değişkenliğine bağlı olarak daha düşük gözlemlenmiştir.

**Tablo 23b:** Aptima HPV Testi Kesinlik Çalışması 1 ve 2: Panel Açıklaması, Negatif Uyum ve Beklenen Negatif Sonuçlara Sahip Panel Üyeleri için Analit S/CO Değerlerinin Yüzdelerle Dağılımı

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/ reaksiyon)	Çalışma 1 (3 test sahası)			Çalışma 2 (1 test sahası)				
	% negatif uyum (%95 GA)	Analit S/CO Yüzdelerle Değeri			% negatif uyum (%95 GA)	Analit S/CO Yüzdelerle Değeri		
		2,5.	50.	97,5.		2,5.	50.	97,5.
<b>MS751 hücreleri (0,005 hücre)</b>	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	0,00	0,00	4,37	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	0,00	0,00	2,25
<b>SiHa hücreleri (0,008 hücre)</b>	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,53	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)	0,00	0,00	7,56
<b>HeLa hücreleri (0,02 hücre)</b>	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
<b>HPV negatif klinik numune 1</b>	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
<b>HPV negatif klinik numune 2</b>	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
<b>PreservCyt Çözeltisi 1</b>	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
<b>PreservCyt Çözeltisi 2</b>	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

**Tablo 24:** Aptima HPV Testi Kesinlik Çalışması 1: Beklenen Pozitif Sonuçlara Sahip Panel Üyeleri İçin Sinyal Değişkenliği

Panel Açıklaması (kopya veya hücreler/reaksiyon)	n	Ortalama S/CO	Enstrümanlar Arasında		Operatörler Arasında		Lotlar Arasında		İş Listeleri Arasında		İş Listeleri İçinde		Toplam	
			SS	CV (%)	SS	CV (%)	SS	CV (%)	SS	CV (%)	SS	CV (%)	SS	CV (%)
HPV yüksek pozitif klinik numune 1	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
HPV yüksek pozitif klinik numune 2	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
HPV 16 IVT (1830 kopya)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
HPV 18 IVT (1550 kopya)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
HPV düşük pozitif klinik numune 1	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
HPV düşük pozitif klinik numune 2	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
HPV düşük pozitif klinik numune 3	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
HPV düşük pozitif klinik numune 4	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
HPV 16 IVT (183 kopya)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
HPV 18 IVT (155 kopya)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
MS751 hücreleri (0,63 hücre)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
HeLa hücreleri (0,35 hücre)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
SiHa hücreleri (0,90 hücre)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

CV = varyasyon katsayısı; IVT = in vitro transkript; SS = standart sapma

\*On iki numunede geçersiz Aptima HPV test sonuçları mevcuttu (HPV yüksek pozitif klinik numune 1 için 1, HPV yüksek pozitif klinik numune 2 için 1, HPV 16 IVT için 1 (1830 kopya), HPV 18 IVT için 1 (1550 kopya), HPV düşük pozitif klinik numune 1 için 1, HPV 16 IVT için 6 (183 kopya) ve SiHa hücreleri için 1 (0,90 hücre)).

**Not:** Bazı faktörlerden değişkenlik sayısal olarak negatif olabilir. Bu faktörlere bağlı değişkenlik çok küçükse bu durum ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda SS ve CV sıfır olarak gösterilir.

**Tablo 25:** Aptima HPV Testi Kesinlik Çalışması 2: Beklenen Pozitif Sonuçlara Sahip Panel Üyeleri İçin Sinyal Değişkenliği

Panel Açıklaması (kopya veya hücreler/reaksiyon)	n	Ortalama S/CO	Enstrümanlar Arasında		Operatörler Arasında		Lotlar Arasında		İş Listeleri Arasında		İş Listeleri İçinde		Toplam	
			SS	CV (%)	SS	CV (%)	SS	CV (%)	SS	CV (%)	SS	CV (%)	SS	CV (%)
HPV yüksek pozitif klinik numune 1	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
HPV yüksek pozitif klinik numune 2	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
HPV 16 IVT (1830 kopya)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
HPV 18 IVT (1550 kopya)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
HPV düşük pozitif klinik numune 1	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
HPV düşük pozitif klinik numune 2	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
HPV düşük pozitif klinik numune 3	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
HPV düşük pozitif klinik numune 4	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
HPV 16 IVT (183 kopya)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
HPV 18 IVT (155 kopya)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
MS751 hücreleri (0,63 hücre)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
HeLa hücreleri (0,35 hücre)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
SiHa hücreleri (0,90 hücre)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

CV = varyasyon katsayısı; IVT = in vitro transkript; SS = standart sapma

\*Altı numunede geçersiz Aptima HPV testi sonuçları mevcuttu (HPV yüksek pozitif klinik numune 1 için 1, HPV 16 IVT için 1 (1830 kopya), HPV düşük pozitif klinik numune 3 için 1, HPV 18 IVT için 3 (155 kopya)).

**Not:** Bazı faktörlerden değişkenlik sayısal olarak negatif olabilir. Bu faktörlere bağlı değişkenlik çok küçükse bu durum ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda SS ve CV sıfır olarak gösterilir.

## Çapraz Reaktivite

**Not:** Aptima HPV testi için potansiyel olarak çapraz reaktif organizmalarla testler, Tigris DTS Sistemi kullanılarak yapılmıştır. Aptima HPV testi ilk olarak 2008 yılında Tigris DTS Sisteminde başlatılmıştır. 2011 yılında endikasyonlar, Panther Sistemine Aptima HPV testini kullanacak şekilde genişletilmiştir. Panther Sistemi, Tigris DTS Sistemine alternatif, daha küçük bir enstrüman platformudur. Her iki sistemin de tanısal testlerin amplifiye nükleik asit testini tamamen otomatikleştirmesi amaçlanmaktadır. Panther Sistemindeki test performansını desteklemek için Tigris DTS Sistemine tamamlanan seçili test performansı testinden yararlanılmıştır.

Aptima HPV testinin analitik özgüllüğü, STM'de 1:2,9 oranında seyreltilen ve kültürlenmiş bakteri, maya veya mantar; kültürlenmiş virüs; veya düşük riskli HPV *in vitro* transkriptleri eklenen PreservCyt çözelti ortamıyla değerlendirilmiştir. Organizmalar ve test konsantrasyonları Tablo 26 dahilinde tanımlanmaktadır. Mikroorganizma varlığının test özgüllüğü üzerindeki

etkisini değerlendirmeye yönelik çalışma kriterleri pozitifliğe dayalıydı. Düşük riskli HPV genotipleri 26, 67, 70 ve 82 ile çapraz reaktivite gözlemlenmiş, ancak test edilen diğer organizmaların hiçbiri ile gözlemlenmemiştir.

**Tablo 26:** Analitik Özgüllük Paneli: Çapraz Reaktivite Göstermeyen Organizmalar ve Konsantrasyon

Organizma	Testi Konsantrasyon ile Çapraz Reaktivite olmadan	Organizma	Testi Konsantrasyon ile Çapraz Reaktivite olmadan
<b>Bakteriler</b>			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Micrococcus luteus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2x10 <sup>7</sup> CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	5x10 <sup>7</sup> CFU/mL	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Bacillus cereus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5x10 <sup>7</sup> CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	5x10 <sup>7</sup> CFU/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Bifidobacterium breve</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis</i>	2,5x10 <sup>7</sup> CFU/mL 2,3x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
<i>Campylobacter fetus-fetus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	6x10 <sup>7</sup> CFU/mL	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Providencia stuartii</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Ruminococcus productus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Fingoldia magna</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Serratia marcescens</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL		
<b>Maya/protozoa</b>			
<i>Candida albicans</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 <sup>7</sup> hücre/mL
<b>Virüsler</b>			
Adenovirus 2	1x10 <sup>7</sup> vp/mL	Herpes simplex virüsü 1	2.5x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL

**Tablo 26:** Analitik Özgüllük Paneli: Çapraz Reaktivite Göstermeyen Organizmalar ve Konsantrasyon (devamı)

Organizma	Testi Konsantrasyon ile Çapraz Reaktivite olmadan	Organizma	Testi Konsantrasyon ile Çapraz Reaktivite olmadan
Cytomegalovirus	5,6x10 <sup>2</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	Herpes simplex virüsü 2	5x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
Epstein-Barr virüsü	4,3x10 <sup>6</sup> vp/mL	SV40	1,2 x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
HIV-1	1,0x10 <sup>6</sup> kopya/mL		
Hedeflenmemiş HPV genotipleri			
HPV 6	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL	HPV 61	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL
HPV 11	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL	<b>HPV 67</b>	1 kopya/mL
<b>HPV 26</b>	2,5 kopya/mL	HPV 69	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL
HPV 30	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL	<b>HPV 70</b>	1 kopya/mL
HPV 34	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL	HPV 71	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL
HPV 42	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL	HPV 73	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL
HPV 43	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL	HPV 81	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL
HPV 44	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL	<b>HPV 82</b>	1 kopya/mL
HPV 53	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL	HPV 85	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL
HPV 54	2,5x10 <sup>6</sup> kopya/mL		

vp = viral partiküller; CFU = koloni oluşturan birimler; TCID<sub>50</sub> = doku kültürü enfektif dozu 50

**Not:** Kalın renk, tabloda belirtilenden daha yüksek konsantrasyonlarda test edildiğinde çapraz reaktivitenin (>%5 pozitiflik) gözlemlendiği türleri belirtir.

Aptima HPV testinin mikroorganizma varlığında analitik duyarlılığı, Tablo 26 dahilinde açıklanan aynı panel ile değerlendirilmiş ve bu panele düşük konsantrasyonda HPV ile enfekte SiHa hücreleri (reaksiyon başına 1 hücre) eklenmiştir. Mikroorganizma varlığının test duyarlılığı üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik çalışma kriterleri pozitifliğe dayalıydı. Aptima HPV testinin duyarlılığı, test edilen organizmaların hiçbirinden etkilenmemiştir.

## Enterferans

**Not:** Aptima HPV testi için potansiyel enterferans yapıcı maddelerle test, Tigris DTS Sistemi kullanılarak yapılmıştır. Aptima HPV testi ilk olarak 2008 yılında Tigris DTS Sisteminde başlatılmıştır. 2011 yılında endikasyonlar, Panther Sisteminde Aptima HPV testini kullanacak şekilde genişletilmiştir. Panther Sistemi, Tigris DTS Sistemine kıyasla alternatif, daha küçük bir enstrüman platformudur. Her iki sistemin de tanısal testlerin amplifiye nükleik asit testini tamamen otomatikleştirmesi amaçlanmaktadır. Panther Sistemindeki test performansını desteklemek için Tigris DTS Sisteminde tamamlanan seçili test performansı testinden yararlanılmıştır.

Tablo 27 dahilinde açıklanan maddeler PreservCyt çözeltisine ayrı ayrı %1 ve %10 h/h veya a/h oranında eklenmiş, STM ile seyreltilmiş ve ardından Aptima HPV Testiyle test edilmiştir. Tüm maddeler, HPV ile enfekte kültürlenmiş hücrelerin (SiHa, 3 hücre/reaksiyon) varlığında ve yokluğunda test edilmiştir. Polyquaternium 15 içeren yedi kayganlaştırıcıdan ikisinde ve tiokonazol içeren beş mantar önleyici ilaçtan birinde enterferans gözlemlenmiştir. Test edilen diğer maddelerin hiçbirinde enterferans gözlemlenmemiştir.

**Tablo 27:** Aptima HPV Testiyle Olası Enterferans Açısından Test Edilen Maddeler

Ürün Kategorisi	Ürün Markası veya Türü	Test Performansını Etkilemeyen Test Edilmiş En Yüksek Konsantrasyon
<b>Kayganlaştırıcı</b>	KY Sensual Mist	%10 h/h
	KY Warming Jelly	%10 a/h
	KY Warming Liquid	%10 h/h
	CVS Brand Personal Lubricant	%10 a/h
	Target Brand Warming Massage Lotion ve Personal Lubricant	%10 h/h
	Astroglide Personal Lubricant	%0,3 a/h (%0,075 a/h test numunesi)
	Target Brand Lubricating Liquid	%0,1 h/h (%0,025 h/h test numunesi)
<b>Spermit</b>	Gynol II Vaginal Contraceptive Original Formula	%10 a/h
	Gynol II Vaginal Contraceptive Extra Strength	%10 a/h
	Delfen Vaginal Contraceptive Foam	%10 a/h
	Encare Vaginal Contraceptive	%10 a/h
	Conceptrol Vaginal Contraceptive	%10 a/h
<b>Anti-fungal/ Kaşıntı Önleyici İlaç</b>	Vagisil Maximum Strength	%10 a/h
	Monistat Soothing Care	%10 a/h
	Monistat 3 Combination Pack	%10 a/h
	Target Brand Tioconazole 1	%0,3 a/h (%0,075 a/h test numunesi)
	Target Brand Miconazole 3	%10 a/h
<b>Glasiyel Asetik Asit</b>	EMD M/N AX0073-11	%10 h/h
<b>Tam Kan</b>	Tam kan	%10 h/h

\*Polyquaternium 15 içeren kişisel kayganlaştırıcılar.

### ThinPrep 2000 İşlemcide İşlenen Sitoloji Öncesi ve Sonrası ThinPrep Sıvı Sitoloji Numuneleri

ThinPrep sıvı Pap klinik örneklerinin ThinPrep 2000 işlemcide işlenmeden önce ve sonra alınan alikuotlarla eş değerliğini göstermek için testler yapılmıştır. İşlem öncesi ve sonrası elli (50) numune çifti, üç reaktif lotunun her biri ile toplam 150 numune seti için test edilmiştir. İşlem öncesi ve sonrası numuneler arasındaki genel uyum %96,0'dı (GA %95: %91,6 - %98,2). Pozitif uyum (referans olarak işlem sonrası numuneler kullanıldığında) %95,6'ydı (GA %95: %89,2 - %98,3) ve negatif uyum %96,6'ydı (GA %95: %88,5 - %99,1). Kappa katsayısı 0,92'ydi.

## ThinPrep 5000 İşlemcide İşlenen Sitoloji Öncesi ve Sonrası ThinPrep Sıvı Sitoloji Numuneleri

ThinPrep 5000 İşlemcide işlenmeden önce ve sonra Aptima HPV testinde test edilen PreservCyt Çözeltisindeki ThinPrep sıvı sitoloji numunelerinin uyumunu belirlemek için test yapılmıştır. Toplam 200 yapay ThinPrep sıvı sitoloji numunesi (100 HPV pozitif, 100 HPV negatif), ThinPrep 5000 İşlemcide işlenmeden önce ve sonra Aptima HPV testinde değerlendirilmiştir. Çalışma, test edilen tüm konsantrasyonlarda sitoloji öncesi ve sonrası numuneler arasında karşılaştırılabilir performans göstermiştir (Tablo 28).

**Tablo 28:** Sitoloji Öncesi ve Sonrası Numune Sonuçları

		Sitoloji Öncesi			
		Pozitif Numuneler (C95 üzeri)		Negatif Numuneler (C95 altı)	
		~10X LoD'de HeLa ile spayklanmış (%95 GA)	1,5-3X LoD'de HeLa ile spayklanmış (%95 GA)	0,05X LoD'de HeLa ile spayklanmış (%95 GA)	Spayklanmamış (%95 GA)
Sitoloji Sonrası	Pozitif Yüzde Uyumu	100,0	98,7	0,0	Uygulanamaz
		(83,9, 100,0)	(93,2, 99,8)	(0,0, 79,3)	
		20/20	78/79	0/1	
	Negatif Yüzde Uyumu	Uygulanamaz	0,0	97,4	100,0
			(0,0, 79,3)	(86,8, 99,5)	(94,0, 100,0)
			0/1	38/39	60/60
<b>Toplam</b>		20	80	40	60

GA = Güven Aralığı

## Genesis İşlemcide İşlenen Sitoloji Öncesi ve Sonrası ThinPrep Sıvı Sitoloji Numuneleri

ThinPrep sıvı Pap klinik numunelerin Genesis İşlemcide işlenmeden önce ve sonra alınan alikuotlarla eş değerliğini göstermek için testler yapılmıştır. Her ön işleme numunesinden iki benzersiz alikuot test edilmiştir. Her iki ön işleme alikuotundan elde edilen sonuçların uyumlu olduğu numunelerde, aynı numunedan alınan bir işleme sonrası alikuot ile uyumun hesaplanması için bileşik bir ön işleme referans sonucu kullanılmıştır. Bileşik referans sonucuna sahip 2.068 numune için, ön işleme ve işleme sonrası sonuçları arasındaki genel uyum %98,2'ydi (%95 GA %97,5-98,7). Pozitif uyum %97,9'du (%95 GA %94,7-99,2) ve negatif uyum %98,2'ydi (%95 GA: %97,5-98,7).

## Kaynakça

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. **108(3)**:329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. **108(6)**:945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. **189**:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **90(12)**:5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. **325(7364)**: 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. **16(1)**:1-17.
7. **Li N., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. doi: 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol.* **73(1)**: 65-70.
9. **Baseman J.G., and L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. **32 Suppl 1**:S16-24.
10. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. **64(3)**:211-5.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; 20(8):1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(2):557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer*. 2011;129:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology*. 2012;125:175-80.
15. **Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(3):513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*. 2013;108:908-13.
17. **Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lyng E.** Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics*:2013;15(5):670-7.
18. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lyng E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer*. 2015;51:1456-66.
19. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One*. 2016 Jan 20;11(1):e0147326.
20. **Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lyng E, Rygaard C, Bonde J.** Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer*. 2016;16:510.
21. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;54(11):2669-2675.
22. **Rebolj M, Njor S, Lyng E, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Bonde J.** Referral population studies underestimate differences between human papillomavirus assays in primary cervical screening. *Cytopathology*. 2017;28(5):419-428.
23. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(11):3653-7.
24. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlaberg R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods*. 2015;221:95-9.
25. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53:2509-16.

26. **Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al.** Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(1):e01177-18.
27. **Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al.** Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *British Journal of Cancer* volume 115, pages 525-532(2016).
28. **Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al.** Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPVmRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *International Journal of Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3114-3123.
29. **Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, et al.** Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture® 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *Journal of clinical virology* 2017;87:23-29.
30. **Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al.** Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *Journal of Clinical Virology*. 2018;108:32-37.
31. **Huijsmans CJ, Geurts-Giele WR, Leeijen C, Hazenberg HL, van Beek J, de Wild C, et al.** HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer*. 2016;16(1):922.
32. **Loonen AJM, Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, van der Linden JC, van den Brule, AJC.** Performance analysis of high-throughput HPV testing on three automated workflows. *APMIS* 2020; 128: 497- 505.
33. **Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O.** Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventative Medicine*. 2019;124:61-66.
34. **Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J.** HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *International Journal of Cancer*. 2019 Mar 1;144(5):1073-1081.
35. **Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Imsamran W, Ploysawang P, Basu P.** Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women. *Journal of Medical Screening*. 2019 Dec;26(4):212-218.
36. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med*. **148**:493.
37. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet*. **366**, 991.
38. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **208(2)**:144-145.
39. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. 2007. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4); 346-355.
40. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. 2004. *Am J Obstet Gynecol*. **191**:430-434.
41. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. 2006. *J Low Genit Tract Dis*. **10(1)**:5-9.
42. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
43. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. **35**: 1588-1594.
44. **Nelson, N. C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. **35**:8429-8438.

## İletişim Bilgileri ve Revizyon Geçmişi



Hologic, Inc.  
10210 Genetic Center Drive  
San Diego, CA 92121 USA



**Hologic BV**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

**Australian Sponsor**  
Hologic (Australia & New  
Zealand) Pty Ltd.  
Macquarie Park NSW 2113

Ülkeye özgü Teknik Destek ve Müşteri Hizmetleri e-posta adresi ve telefon numarası için [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support) adresini ziyaret edin.

Avrupa Birliği'nde cihazla ilgili olarak meydana gelen ciddi olaylar, üreticiye ve kullanıcının ve/veya hastanın yerleşik olduğu üye devletteki yetkili makama bildirilmelidir.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris ve ilgili logolar, Hologic, Inc. ve/veya yan kuruluşlarının Amerika Birleşik Devletleri ve/veya diğer ülkelerdeki ticari markaları veya tescilli ticari markalarıdır.

SurePath ve PrepStain, BD'nin ticari markalarıdır.

Bu kullanma talimatında gösterilebilecek tüm diğer ticari markalar ilgili sahiplerinin malıdır.

Bu ürün, [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents) adresinde tanımlı bir veya daha fazla ABD patenti kapsamı altında olabilir.

©2016-2025 Hologic, Inc. Tüm hakları saklıdır.

AW-22202-3601 Rev. 001

2025-03

Revizyon Geçmişi	Tarih	Açıklama
AW-22202 Rev. 002	Mart 2025	• Bu sürüm AW-22202-001 Rev. 002 ile uyumludur. (This version aligns with AW-22202-001 Rev. 002.)