Aptima® HCV Quant Dx Testi

Kullanım Talimatları
in vitro diagnostik kullanım için
Sadece ABD'den ihracat için

Genel Bilgiler 2
Kullanım Amacı 2
Testin Özeti ve Açıklaması 2
Prosedürün Esasları 3
Güvenlik ve Performans Özeti 4
Uyarılar ve Önlemler 4
Reaktif Saklama ve Kullanma Gereklilikleri 7
Örnek Toplama ve Saklama 9
Panther System'daki Yerleşik Numuneler 12
Örneğin Taşınması 12
Panther System 13
Sağlanan Reaktifler ve Materyaller 13
Gerekli Olan ancak Ayrı Olarak Mevcut Materyaller 14
İsteğe Bağlı Materyaller 15
Panther System Test Prosedürü 16
Prosedüre Ait Notlar 20
Kalite Kontrolü 21
Test Kalibrasyonu 21
Negatif ve Pozitif Kontroller 21
Dahili Kalibratör/Dahili Kontrol 21
Sonuçların Yorumu 22
Sınırlamalar 23
Analitik Performans 24
WHO 2. Uluslararası Standardı Kullanılarak Saptama Sınırı (LoD) 24
HCV Genotipleri Genelinde Saptama Sınırı 24
Doğrusal Aralık 25
HCV Genotipleri Genelinde Doğrusallık 26
DSÖ 2. Uluslararası Standardı Kullanılarak Alt Kantifikasyon Sınırı 27
HCV Genotipleri Genelinde Alt Kantifikasyon Sınırının (LLoQ) Belirlenmesi 28
DSÖ Standardına İzlenebilirlik 30
Hassasiyet 30
Potansiyel Olarak Enterferans Yapan Maddeler 31
HCV Negatif Örneklerle Performans 33
Analitik Spesifiklik 34
HCV Dışındaki Virüsleri İçeren Klinik Numuneler 35
Matris Eşdeğerliği 35
Aptima Örnek Seyreltici Kullanılarak Numune Seyreltme (1:3) 36
Aptima Örnek Seyreltici Kullanılarak Numune Seyreltme (1:100) 37
Örnek seyrelticide seyreltilen klinik örneklerdeki LLoQ'nun onaylanması 38
Seyreltilen Numunelerin Hassasiyeti 39
Taşıma 39
Serokonversiyon Paneli 39
Tekrarlanabilirlik Çalışması 40
Klinik Performans 42
Yöntem Korelasyonu 42
Klinik Fayda Çalışması 42
Antiviral Tedaviye Tepki 46
Diagnostik Fayda Çalışması 50
HCV ile İlişkili Olmayan Karaciğer Hastalığı Olan Kişilerde Çapraz Reaktivite 52
Kaynakça 54
İletişim Bilgileri ve Revizyon Geçmişi 55

Genel Bilgiler

Kullanım Amacı

Aptima® HCV Quant Dx testi, gerçek zamanlı bir transkripsiyon aracılı amplifikasyon testidir. Bu test, HCV enfekte kişilerden alınan taze ve donmuş insan serumundaki ve plazmasındaki Hepatit C virüsü (HCV) RNA'nın hem saptanması hem de kantifikasyonu için kullanılır.

Plazma, etilendiamintetraasetik asit (EDTA), antikoagülan sitrat dekstroz (ACD) çözeltisi ve plazma hazırlama tüplerinde (PPT) hazırlanabilir. Serum, serum tüplerinde ve serum ayırıcı tüplerde (SST) hazırlanabilir. Örnekler, otomatik örnek işleme, amplifikasyon, saptama ve kantifikasyon için Panther™ system kullanılarak test edilir. HCV genotipleri 1 ila 6'yı içeren örnekler, tahlilde saptama ve kantifikasyon için valide edilir.

Aptima HCV Quant Dx testi, HCV enfeksiyonunun tanısında yardımcı olarak kullanılmak üzere endikedir. Bu test, HCV antikor sonucu pozitif olan hastalarda aktif HCV enfeksiyonunu doğrulamak için kullanılabilir. HCV RNA saptaması, virüsün çoğaldığını ve dolayısıyla, aktif enfeksiyonun kanıtı olduğunu gösterir.

Aptima HCV Quant Dx testi, HCV antiviral ilaç tedavisi gören HCV enfekte hastaların yönetimine yardımcı olarak kullanılmak üzere endikedir. Bu tahlil, kalıcı virolojik yanıtı (SVR) belirlemek için başlangıçta, tedavi sırasında ve tedaviden sonra HCV RNA düzeylerini ölçer. Aptima HCV Quant Dx testinden elde edilen sonuçlar, ilgili tüm klinik ve laboratuvar bulguları bağlamında yorumlanmalıdır.

Aptima HCV Quant Dx testinin, kanda veya kan ürünlerinde HCV varlığına yönelik bir tarama testi olarak kullanılması amaçlanmamıştır.

Testin Özeti ve Açıklaması

HCV kan yoluyla bulaşan bir patojendir ve küresel olarak 170 milyona kadar insanın enfekte olduğu ve siroz ve karaciğer kanseri de dahil olmak üzere HCV ile ilişkili durumlar nedeniyle her yıl 350.000 kişinin öldüğü bir halk sağlığı sorunudur.[1,2] HCV'nin bulaşması kan, kan ürünleri veya perkutan maruz kalma potansiyeli olan aktiviteler yoluyla gerçekleşir.[3,4] Genetik olarak HCV, yapısal proteinleri (çekirdek, E1 ve E2 glikoproteinleri, p7 iyon kanalı proteini) ve yapısal olmayan proteinleri (NS2, NS3, NS4A/B, NS5A/B) kodlayan yaklaşık 9500 nükleotidlik pozitif iplikli bir RNA genomu içerir; sonuncular, önemli viral replikatif proteinler ve doğrudan etkili antivirallerin hedefleridir.[4,5] Genomun iki çevrilmemiş bölgesi (UTR), 5'UTR ve 3'UTR, sırasıyla genom çevirisi ve replikasyon/paketleme rollerinde işlev görür.[5] 5'-UTR, altı majör HCV genotipi boyunca en yüksek oranda korunan genomik bölgedir.[6]

Klinik olarak, asemptomatik HCV enfeksiyonunun prevalansı yüksektir ve hastaların %75'ine kadar kronik HCV enfeksiyonu ortaya çıkar.[2] HCV laboratuvar testi algoritmaları, uygun bakım bağlantısını sağlamak için plazma veya serumda HCV RNA'nın saptanması yoluyla antikor pozitif kişilerde aktif HCV enfeksiyonlarının tanısını gerektirir.[7,8,9]

HCV RNA'nın (viral yük) kantifikasyonu, başarılı HCV tedavisinin tanımlanması ve izlenmesinde pivot bir rol oynamıştır. Başarılı bir tedaviden sonra saptanamayan HCV RNA olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıt (SVR), HCV iyileşmesi için önemli bir belirteçtir.[10,11] İnterferon bazlı tedavide, 12 haftalık tedaviden sonra HCV viral yükünde 2 log veya daha fazla azalma olarak tanımlanan erken virolojik yanıtın (EVR) ve 4 haftalık tedaviden sonra saptanamayan HCV RNA düzeyleri olarak tanımlanan hızlı virolojik yanıtın (RVR), SVR için pozitif prediktörler olduğu gösterilmiştir.[10,12,13] Bu viral kinetik belirteçleri, SVR'ye ulaşmak için tedaviyi durdurmaya veya uzatmaya yönelik tedavi seçeneklerini uyarlayan yanıta dayalı yaklaşımlarda kullanılır.[14] Ayrıca, uzun süreli takip çalışmaları, başarılı tedaviden sonra

SVR'nin kalıcılığını ve viral eradikasyonun karaciğer hastalığının progresyonunu önlediğini göstermiştir.[10]

Doğrudan etkili antivirallerin (DAA'lar) döneminde, HCV RNA'nın (viral yük) kantifikasyonu, başarılı HCV tedavisinin tanımlanması ve izlenmesinde pivot bir rol oynamıştır. Kalıcı virolojik tepki (SVR), tedaviden sonra saptanamayan HCV RNA (tespit limiti <25 IU/mL olan bir test ile) olarak tanımlanır.[10,11] AASLD'nin yakın tarihli kılavuzları, HCV RNA'nın sadece başlangıçta değil, aynı zamanda tedavi sırasında periyodik olarak (yani 4 haftada bir) ve tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra da test edilmesini önermektedir. [10,12,13]

Prosedürün Esasları

Aptima HCV Quant Dx testi, tanıya yardımcı olmak veya bazal viral yükü belirlemek ve ayrıca tedavi sırasında ve tedavi sonrası yanıtları ölçmek için HCV RNA'yı saptamak ve miktarını tespit etmek amacıyla gerçek zamanlı transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) teknolojisini kullanan bir nükleik asit amplifikasyon testidir. Tahlil, HCV genomunun korunan bir bölgesini hedef alarak genotip 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 saptayıp kantifiye eder. Tahlil, Hepatit C Virüsü için 2. WHO Uluslararası Standardına (NIBSC Kodu 96/798) göre standardize edilmiştir.[12]

Aptima HCV Quant Dx testi, Panther system dahilinde tek bir tüpte gerçekleşen üç ana adımı içerir: hedef yakalama, TMA ile hedef amplifikasyonu ve floresan etiketli problar (meşaleler) tarafından amplifikasyon ürünlerinin (amplikon) saptanması.

Hedef yakalama sırasında viral RNA örneklerden izole edilir. Viral zarfı çözmek, proteinleri doğasından uzaklaştırmak ve viral genomik RNA'yı serbest bırakmak için örnek bir deterjanla işlenir. Yakalama oligonükleotidleri, test örneğinde varsa HCV RNA'nın yüksek oranda korunan bölgelerine melezlenir. Melezlenen hedef daha sonra manyetik alan içerisinde örnekten ayrılan manyetik mikro parçacıklar üzerinde yakalanır. Yıkama adımları, yabancı bileşenleri reaksiyon tüpünden uzaklaştırır.

Hedef amplifikasyonu, Moloney fare lösemi virüsü (MMLV) ters transkriptaz ve T7 RNA polimeraz olmak üzere iki enzimi kullanan bir transkripsiyon aracılı nükleik asit amplifikasyon yöntemi olan TMA aracılığıyla gerçekleşir. Ters transkriptaz, hedef dizinin bir DNA kopyasını (T7 RNA polimerazı için bir promotör dizisi bulunur) oluşturmak için kullanılır. T7 RNA polimeraz, DNA kopya şablonundan birden fazla RNA amplikon kopyası üretir. Aptima HCV Quant Dx testi, HCV genomunun 5’ UTR’sinin bir kısmını amplifiye etmek için TMA yöntemini kullanır. Bu bölgenin amplifikasyonu, HCV genotipleri 1, 2, 3, 4, 5 ve 6'yı amplifiye etmek üzere tasarlanmış spesifik primerler kullanılarak gerçekleştirilir.

Tespit, hedefin amplifikasyonu esnasında mevcut bulunan ve amplikona gerçek zamanlı olarak özellikle hibridize olan tek sarmallı nükleik asit fenerleri kullanılarak gerçekleştirilir. Her meşalede bir florofor ve bir söndürücü bulunur. Meşale amplikonla melezlenmediğinde söndürücü florofora yakın mesafede olup floresansı baskılar. Meşale amplikona bağlandığında söndürücü florofordan daha uzağa gider ve bir ışık kaynağı tarafından uyarıldığında belirli bir dalga boyunda bir sinyal yayar. Daha fazla meşale amplikonla melezlendikçe daha yüksek bir floresan sinyali üretilir. Floresan sinyalinin belirli bir eşiğe ulaşması için geçen süre, başlangıçtaki HCV konsantrasyonuyla orantılıdır. Her reaksiyonda numune işleme, amplifikasyon ve tespitteki değişiklikleri kontrol eden bir dahili kalibratör/ dahili kontrol (IC) bulunur. Bir numunenin konsantrasyonu, her reaksiyon için HCV ve IC sinyalleri kullanılarak ve bunlar kalibrasyon bilgileriyle karşılaştırılarak Panther system yazılımı tarafından belirlenir.

Güvenlik ve Performans Özeti

SSP (Güvenlik ve Performans Özeti), Avrupa tıbbi cihazlar veri tabanında (Eudamed) mevcut olup burada cihaz tanımlayıcıları (Temel UDI-DI) ile ilişkilendirilmiştir. Aptima HCV Quant Dx testinin SSP'sini bulmak için Temel Benzersiz Cihaz Tanımlayıcıya (BUDI) bakın: 54200455DIAGAPTHCVAJ.

Uyarılar ve Önlemler

A. *İn vitro* diagnostik kullanım için.

B. Profesyonel kullanım için.

C. Geçersiz sonuç riskini azaltmak için, Panther system'da tahlili yapmadan önce prosedür bilgilerine yönelik tüm kullanma talimatını ve *Panther*/*Panther Fusion™ System Kullanım Kılavuzunu* dikkatle okuyun.

D. Panther system'da kontaminasyonu kontrol etmeye yönelik ek özel uyarılar, önlemler ve prosedürler için *Panther/Panther Fusion System Operatör Kılavuzu* belgesine bakın.

Laboratuvarla İlgili

E. DİKKAT: Bu tahlilin kontrolleri insan plazması içermektedir. Plazma, ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin lisanslı prosedürlerine göre test edildiğinde Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), HCV antikorları, HIV-1 ve HIV-2 antikorları ve HIV antijeni açısından nonreaktif çıkmıştır. Ayrıca, havuza alınmış numuneler kullanılarak lisanslı nükleik asit testleri yapıldığında plazmanın HCV RNA ve HIV-1 RNA'ya karşı reaktif olmadığı görülmüştür. İnsan kanından elde edilen tüm materyaller potansiyel olarak bulaşıcı kabul edilmeli ve Evrensel Önlemlerle işlenmelidir. [14,15,16]

F. Bu prosedür, yalnızca Aptima HCV Quant Dx testinin kullanımı ve potansiyel olarak bulaşıcı materyallerin işlenmesi konusunda yeterli eğitime sahip personel tarafından gerçekleştirilmelidir. Dökülmesi durumunda, uygun çalışma merkezi prosedürlerini izleyerek hemen dezenfekte edin.

G. Yalnızca sağlanan veya belirtilen tek kullanımlık laboratuvar malzemelerini kullanın.

H. Rutin laboratuvar önlemlerini kullanın. Ağız yoluyla pipet kullanmayın. Belirlenen çalışma alanlarında herhangi bir şey yiyip içmeyin veya sigara içmeyin. Örnekleri ve kit reaktiflerini kullanırken tek kullanımlık, pudrasız eldivenler, koruyucu gözlük ve laboratuvar önlükleri kullanın. Örnekleri ve kit reaktiflerini kullandıktan sonra ellerinizi iyice yıkayın.

I. 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.

J. Örnekler ve reaktiflerle temas eden tüm materyalleri yerel, eyalet ve federal yönetmeliklere göre bertaraf edin.[14,15,16,17] Tüm çalışma yüzeylerini iyice temizleyin ve dezenfekte edin.

K. Kontrollerde koruyucu olarak sodyum azit bulunmaktadır. Reaktif aktarımı için metal boru kullanmayın. Sodyum azit bileşiklerin bulunduğu çözeltiler sıhhi tesisat sistemine atılacaksa seyreltilmeli ve bol miktarda akan suyla yıkanmalıdır. Bu önlemler, metal borularda tortu birikmesiyle oluşabilen patlayıcı koşulları önlemek için önerilmektedir.

L. Moleküler laboratuvarlara yönelik iyi standart uygulamalar arasında çevre denetimi de yer alır. Bir laboratuvar ortamını izlemek için aşağıdaki prosedür önerilir:

1. Pamuklu bir çubuk alın ve Aptima Numune Alikot Tüpü (SAT) ile eşleştirin.
2. Her SAT'yi uygun şekilde etiketleyin.
3. Her SAT'ı 1 mL Aptima Numune Seyreltici ile doldurun.
4. Yüzey numunelerini toplamak için bir sürüntü çubuğunu nükleaz içermeyen deiyonize suyla hafifçe nemlendirin.
5. İlgili yüzeyi yukarıdan aşağıya doğru dikey hareketlerle silin. Bölgeyi temizlerken çubuğu yaklaşık yarım tur döndürün.
6. Sürüntü numunesini hemen tüpe yerleştirin ve sürüntüye bulaşabilecek maddeleri çıkarmak için sürüntüyü seyreltici içinde yavaşça döndürün. Taşıma tüpünün yan tarafındaki çubuğu bastırarak mümkün olduğunca fazla sıvıyı çıkarın. Pamuklu çubuğu atıp tüpün kapağını kapatın.
7. Kalan sürüntü numuneleri için adımları tekrarlayın.
8. Moleküler tahlilli test çubuğu.

Numuneyle İlgili

M. Numuneler bulaşıcı olabilir. Bu tahlili gerçekleştirirken Evrensel Önlemleri[14,15,16] alın. Yerel düzenlemelere uygun işleme ve bertaraf yöntemleri belirlenmelidir.[17] Bu prosedür, yalnızca Aptima HCV Quant Dx testinin kullanımı ve bulaşıcı materyallerin işlenmesi konusunda gerekli eğitime sahip personel tarafından gerçekleştirilmelidir.

N. Numunenin bütünlüğünü sağlamak için numune nakliyesi esnasında uygun saklama koşullarını muhafaza edin. Tavsiye edilenler dışındaki nakliye koşulları altında numune stabilitesi değerlendirilmemiştir.

O. Numune işleme adımları esnasında çapraz kontaminasyondan kaçının. Örnekleri gevşetirken veya kapaklarını açarken aerosollerin yayılmasıyla oluşabilecek kontaminasyonu önlemek için özellikle dikkatli olun. Örneklerde son derece yüksek düzeylerde organizma bulunabilir. Örnek kaplarının birbirine temas etmediğinden emin olun ve kullanılmış materyalleri açık kapların üzerinden geçirmeden atın. Örnekle temas halinde eldivenleri değiştirin.

Tahlille İlgili

P. Reaktif kitini, kalibratörü veya kontrolleri son kullanma tarihinden sonra kullanmayın.

Q. Farklı ana parti numaralarına sahip kitlerdeki analiz reaktiflerini birbiriyle değiştirmeyin, karıştırmayın veya birleştirmeyin. Test sıvıları farklı parti numaralarından olabilir. Kontroller ve kalibratör farklı parti numaralarından olabilir.

R. Reaktiflerin mikrobiyal ve nükleaz kontaminasyonundan kaçınılmalıdır.

S. Tüm test reaktiflerinin kapaklarını kapatıp belirtilen sıcaklıklarda saklayın. Uygun şekilde saklamayan test reaktiflerinin kullanılmasını testin performansını etkileyebilir. Daha fazla bilgi için bkz. *Reaktif Saklama ve Kullanma Gereklilikleri* ve *Panther System Test Prosedürü* .

T. Özel talimat olmadan hiçbir tahlil reaktifini veya sıvısını birleştirmeyin. Reaktiflere veya sıvılara ekleme yapmayın. Panther system, reaktif düzeylerini doğrular.

U. Bu kit içindeki bazı reaktifler, risk ve güvenlik sembolleriyle etiketlenmiştir.

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

AB Tehlike Bilgileri	
—	**Amplifikasyon Reaktifi** *MAGNEZYUM KLORÜR %60-65* — H412 – Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P273 – Çevreye verilmesinden kaçının. P501 – İçeriği/kabı onaylı bir atık bertaraf etme tesisinde bertaraf edin.
—	**Promotör Reaktif** *MAGNEZYUM KLORÜR %60-65* — H412 – Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P273 – Çevreye verilmesinden kaçının. P501 – İçeriği/kabı onaylı bir atık bertaraf etme tesisinde bertaraf edin.
—	**Enzim Reaktifi** *Triton X-100 %1-5* *HEPES %1-5* — H412 – Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P273 – Çevreye verilmesinden kaçının. P501 – İçeriği/kabı onaylı bir atık bertaraf etme tesisinde bertaraf edin.
  	**HCV VL Kit Kontrolleri** *SODYUM AZID <%1* — **TEHLİKE** H300 – Yutulduğunda öldürücüdür. H410 – Sucul yaşam için çok zehirlidir ve uzun süreli etkileri vardır. P264 – Elleçlemeden sonra yüzü, elleri ve maruz kalan cildi iyice yıkayın. P273 – Çevreye verilmesinden kaçının. P301 + P310 – YUTULDUĞUNDA: Derhal bir ZEHİR MERKEZİ'ni veya bir doktoru arayın. P321 – Özel tedavi (SDS'deki ek ilk yardım talimatlarına bakın). P330 – Ağzınızı durulayın. P391 – Dökülen maddeyi toplayın.
—	**HCV VL Kit Kalibratörleri** *HEPES %15-20* *Lauril Sülfat Lityum Tuzu %5-10* *Lityum Hidroksit Monohidrat %1-5* *Süksinik Asit %1-5* — H412 – Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P273 – Çevreye verilmesinden kaçının. P501 – İçeriği/kabı onaylı bir atık bertaraf etme tesisinde bertaraf edin.

—	**Enzim Rekonstitüsyon Çözeltisi** *Gliserol %20-25* *Triton X-100 %5-10* *HEPES %1-5* — H412 – Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P273 – Çevreye verilmesinden kaçının. P501 – İçeriği/kabı onaylı bir atık bertaraf etme tesisinde bertaraf edin.
—	**Hedef Yakalama Reaktifi** *HEPES %15-20* *Lauril Sülfat Lityum Tuzu %5-10* *Lityum Hidroksit Monohidrat %1-5* *Süksinik Asit %1-5* — H412 – Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P273 – Çevreye verilmesinden kaçının. P501 – İçeriği/kabı onaylı bir atık bertaraf etme tesisinde bertaraf edin.

Reaktif Saklama ve Kullanma Gereklilikleri

A. Aşağıdaki tabloda reaktifler, kontroller ve kalibratör için saklama koşulları ve stabilite gösterilmektedir.

Reaktif	Açılmamış Halde Saklama	Açık Kit (Rekonstitüye Edilmiş)	
		Saklama	Stabilite
qHCV Amplifikasyon Reaktifi	2 °C ila 8 °C		
qHCV Amplifikasyon Rekonstitüsyon Çözeltisi	2 °C ila 8 °C	2°C ila 8°C	30 gün[a]
qHCV Enzim Reaktifi	2 °C ila 8 °C		
qHCV Enzim Rekonstitüsyon Çözeltisi	2 °C ila 8 °C	2°C ila 8°C	30 gün[a]
qHCV Promotör Reaktif	2 °C ila 8 °C		
qHCV Promotör Rekonstitüsyon Çözeltisi	2 °C ila 8 °C	2°C ila 8°C	30 gün[a]
qHCV Hedef Yakalama Reaktifi	2 °C ila 8 °C	2°C ila 8°C	30 gün[a]
qHCV NC CONTROL – (Negatif Kontrol)	-15 °C ila -35 °C	15 °C ila 30 °C arası	Tek kullanımlık flakon 24 saat içinde kullanın
qHCV LPC KONTROL + (Düşük Pozitif Kontrol)	-15 °C ila -35 °C	15 °C ila 30 °C arası	Tek kullanımlık flakon 24 saat içinde kullanın
qHCV HPC KONTROL + (Yüksek Pozitif Kontrol)	-15 °C ila -35 °C	15 °C ila 30 °C arası	Tek kullanımlık flakon 24 saat içinde kullanın
qHCV PCAL (Pozitif Kalibratör)	-15 °C ila -35 °C	15 °C ila 30 °C arası	Tek kullanımlık flakon 24 saat içinde kullanın

[a] Reaktifler Panther system'dan çıkarıldığında derhâl uygun saklama sıcaklıklarına geri getirilmelidir.

B. Kullanılmayan rekonstitüye reaktifleri ve hedef yakalama reaktifini (TCR) 30 gün sonra veya Ana Parti son kullanma tarihinden sonra (hangisi önce gerçekleşirse) elden çıkarın.

C. Panther system'da saklanan reaktifler 72 saatlik stabiliteye sahiptir. Reaktifler Panther system'a en fazla 8 kez yüklenebilir. Panther system reaktiflerin her yüklenişini günlüğe alır.

D. Kalibratör çözüldükten sonra çözelti berrak olmalıdır; başka bir deyişle bulanık olmamalı ya da tortu içermemelidir.



E. Promotör reaktifi ve rekonstitüye promotör reaktifi ışığa duyarlıdır. Bu reaktifleri saklama ve kullanıma hazırlama sırasında ışıktan koruyun.

Örnek Toplama ve Saklama

Not: *Tüm numunelere potansiyel enfeksiyöz ajanlar içeriyormuş gibi muamelede bulunun. Genel Amaçlı Önlemleri uygulayın.*

Not: *Numune işleme adımları esnasında çapraz kontaminasyondan kaçınmaya özen gösterin. Örneğin kullanılmış malzemeleri açık tüplerin üzerinden geçirmeden atın.*

Not: *Saklama için sadece plastik ikincil tüpler önerilmektedir.*

Aşağıdaki cam veya plastik tüplerde toplanan tam kan örnekleri şu şekillerde kullanılabilir:

- Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) veya asit sitrat dekstroz (ACD) antikoagülanların bulunduğu tüpler veya
- Plazma hazırlama tüpleri (PPT'ler)
- Serum tüpleri
- Serum separatör tüpleri (SST'ler)

Serum için, daha fazla işleme sokmadan önce pıhtı oluşmasına izin verin.

A. Numune Toplama

Tam kan 2 °C ile 30 °C arasında saklanabilir; örnek toplanmasını izleyen 6 saat içinde santrifüj uygulanmalıdır. Kullanılan tüp üreticisinin talimatlarını izleyerek plazmayı veya serumu peletli kırmızı kan hücrelerinden ayırın. Plazma veya serum, Panther system üzerinde bir birincil tüpte test edilebilir veya Aptima Örnek Alikuot Tüpü gibi ikincil bir tüpe aktarılabilir. 500 µl reaksiyon hacmini elde etmek için birincil toplama tüpleri için plazma veya serumun minimum hacmi en çok 1200 µL, ikincil tüpler içinse minimum hacim 700 µL'dir. Aşağıdaki tablo, her bir birincil ve ikincil tüp tipi için ölü hacim gerekliliklerini tanımlamaktadır.

Tüp (Boyut ve Tip)	Panther'de Ölü Hacim
Aptima Numune Alikuotlu Tüp (SAT)	0,2 mL
12x75 mm	0,5 ml
13x100 mm	0,5 ml
13x100 mm, Jelli	0,3 ml
16x100 mm, Jelli	0,7 ml

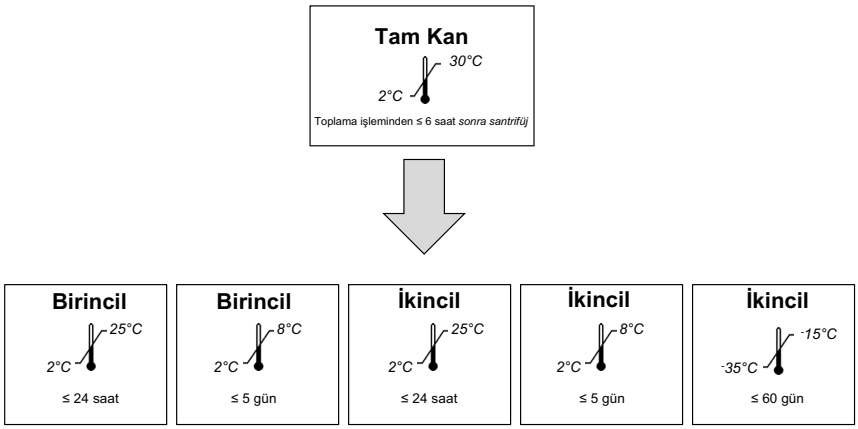
Hemen test edilmezse, plazma ve serum aşağıdaki spesifikasyonlara uygun olarak saklanabilir. İkincil bir tüpe aktarılırsa, plazma veya serum -20 °C sıcaklıkta dondurulabilir. 3 donma-çözülme döngüsünü aşmayın. EDTA, ACD veya serum birincil toplama tüplerindeki örnekleri dondurmayın.

B. Örnek Saklama Koşulları

1. EDTA ve ACD Plazma Örnekleri

Tam kan 2 °C ile 30 °C arasında saklanabilir; örnek toplanmasını izleyen 6 saat içinde santrifüj uygulanmalıdır. Plazma daha sonra aşağıda belirtilen koşullardan biri sağlanarak saklanabilir:

- Birincil toplama tüpünde veya ikincil tüpte 2 °C ila 25 °C arası sıcaklıkta 24 saate kadar,
- Birincil toplama tüpünde veya ikincil tüpte 2 °C ila 8 °C arası sıcaklıkta 5 güne kadar veya
- İkincil tüpte -20 °C sıcaklıkta 60 güne kadar.

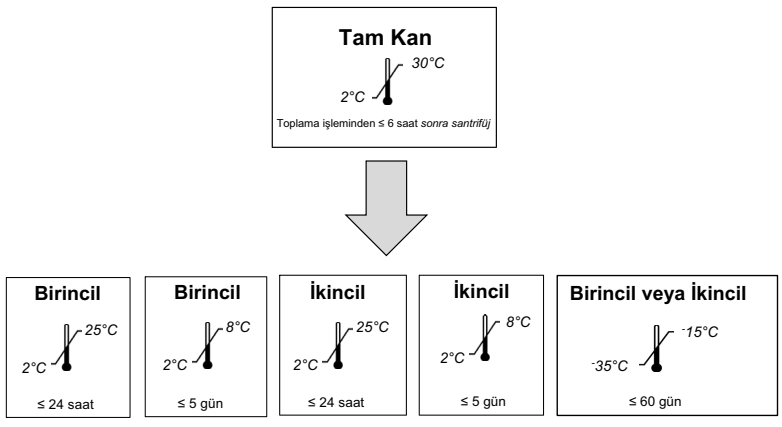


Şekil 1. EDTA/ACD Tüpleri için Saklama Koşulları

2. PPT Örnekleri

Tam kan 2 °C ile 30 °C arasında saklanabilir; örnek toplanmasını izleyen 6 saat içinde santrifüj uygulanmalıdır. Plazma daha sonra aşağıda belirtilen koşullardan biri sağlanarak saklanabilir:

- Birincil toplama tüpünde veya ikincil tüpte 2 °C ila 25 °C arası sıcaklıkta 24 saate kadar,
- Birincil toplama tüpünde veya ikincil tüpte 2 °C ila 8 °C arası sıcaklıkta 5 güne kadar veya
- Birincil toplama tüpünde veya ikincil tüpte -20 °C sıcaklıkta 60 güne kadar.

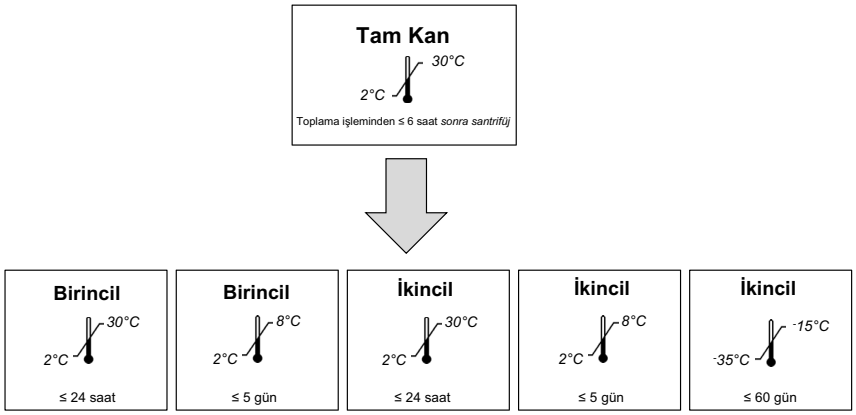


Şekil 2. PPT'ler için Saklama Koşulları

3. Serum Tüpü Örnekleri

   Tam kan 2 °C ile 30 °C arasında saklanabilir; örnek toplanmasını izleyen 6 saat içinde santrifüj uygulanmalıdır. Serum daha sonra aşağıdaki koşullardan biri altında saklanabilir:

   - Birincil toplama tüpünde veya ikincil tüpte 2 °C ila 30 °C arası sıcaklıkta 24 saate kadar,
   - Birincil toplama tüpünde veya ikincil tüpte 2 °C ila 8 °C arası sıcaklıkta 5 güne kadar veya
   - İkincil tüpte -20 °C sıcaklıkta 60 güne kadar.

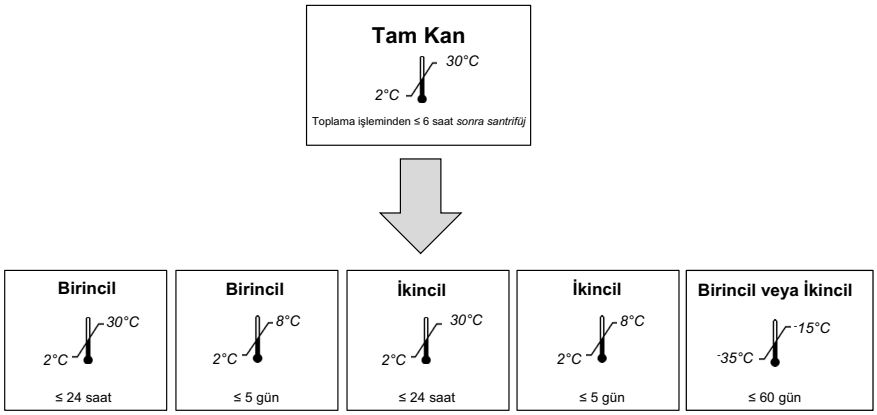


Şekil 3. Serum Tüpleri için Saklama Koşulları

4. SST Örnekleri

   Tam kan 2 °C ile 30 °C arasında saklanabilir; örnek toplanmasını izleyen 6 saat içinde santrifüj uygulanmalıdır. Serum daha sonra aşağıdaki koşullardan biri altında saklanabilir:

   - Birincil toplama tüpünde veya ikincil tüpte 2 °C ila 30 °C arası sıcaklıkta 24 saate kadar,
   - Birincil toplama tüpünde veya ikincil tüpte 2 °C ila 8 °C arası sıcaklıkta 5 güne kadar veya
   - Birincil toplama tüpünde veya ikincil tüpte -20 °C sıcaklıkta 60 güne kadar.



Şekil 4. SST'ler için Saklama Koşulları

C. Uzun Süreli Dondurulmuş Saklama

   Plazma veya serum numuneleri, SAT'lerde -65 °C ila -70 °C arası sıcaklıkta 60 güne kadar saklanabilir.

D. Plazma ve Serum Örneklerinin Seyreltilmesi

Plazma ve serum örnekleri, Panther system'da test için SAT veya ikincil tüpte seyreltilebilir. Daha fazla bilgi edinmek için bkz. aşağıdaki *Panther System Test Prosedürü*, adım E.5.

⚠ *Seyreltilmiş serum veya plazma örneklerinde "Saptanmadı" sonucundan diagnostik bir yorum yapılmamalıdır. Yeni, seyreltilmemiş bir numune alıp tekrar test edin.*

Not: *Numune seyreltilmişse seyreltme işleminden hemen sonra test edilmelidir. Seyreltilmiş numuneyi dondurmayın.*

Panther System'daki Yerleşik Numuneler

Numuneler Panther system'da 8 saate kadar kapaksız şekilde bırakılabilir. Panther system tarafından numunenin pipetle işlenmesinden önce ortamda geçirilen toplam süre 8 saati geçmediği sürece numuneler Panther system'dan çıkarılıp test edilebilir.

Örneğin Taşınması

Numune Saklama Koşullarını *Örnek Toplama ve Saklama*bölümünde açıklandığı şekilde gözetin.

Not: *Numuneler yürürlükteki ulusal, uluslararası ve bölgesel nakliye düzenlemelerine uygun olarak sevk edilmelidir.*

Panther System

Aptima HCV Quant Dx testi için Panther system'a yönelik reaktifler aşağıda listelenmiştir. Reaktif adının yanında reaktif tanımlama sembolleri de listelenmiştir.

Sağlanan Reaktifler ve Materyaller

Aptima HCV Quant Dx Test Kiti, 100 test Kat. No. PRD-03506
(1 tahlil kutusu, 1 kalibratör kiti ve 1 kontrol kiti)
Ek kalibratörler ve kontroller ayrı olarak sipariş edilebilir. İlgili katalog numaralarını aşağıda görebilirsiniz.

Aptima HCV Quant Dx Test Kutusu
(teslim aldıktan sonra -2 °C ila -8 °C arası sıcaklıkta saklayın)

Sembol	Bileşen	Miktar
A	**qHCV Amplifikasyon Reaktifi** *Tamponlu çözeltide kurutulan enfeksiyöz olmayan nükleik asitler.*	1 flakon
E	**qHCV Enzim Reaktifi** *HEPES tamponlu çözeltide kurutulan ters transkriptaz ve RNA polimeraz.*	1 flakon
PRO	**qHCV Promotör Reaktif** *Tamponlu çözeltide kurutulan enfeksiyöz olmayan nükleik asitler.*	1 flakon
AR	**qHCV Amplifikasyon Rekonstitüsyon Çözeltisi** *Gliserol ve koruyucu maddeler içeren sulu çözelti.*	1 x 7,2 mL
ER	**qHCV Enzim Rekonstitüsyon Çözeltisi** *Bir sürfaktan ve gliserol içeren HEPES tamponlu çözelti.*	1 x 5,8 mL
PROR	**qHCV Promotör Rekonstitüsyon Çözeltisi** *Gliserol ve koruyucu maddeler içeren sulu çözelti.*	1 x 4,5 mL
TCR	**qHCV Hedef Yakalama Reaktifi** *Katı fazın bulunduğu tamponlu tuz çözeltisindeki nükleik asitler, bulaşıcı olmayan nükleik asitler ve Dahili Kalibratör.*	1 x 72,0 mL
	Rekonstitüsyon Manşonları	3
	Ana Lot Barkod Sayfası	1 sayfa

Aptima HCV Quant Dx Kalibratör Kiti (Kat. No. PRD-03507)
(teslim aldıktan sonra -15 °C ila -35 °C arası sıcaklıkta saklayın)

Sembol	Bileşen	Miktar
PCAL	**qHCV Pozitif Kalibratör** *Tamponlu çözeltideki transkript.*	5 x 2,5 ml
	Kalibratör Barkod Etiketi	—

Aptima HCV Quant Dx Kontrol Kiti (Kat. No. PRD-03508)
(teslim aldıktan sonra -15 °C ila -35 °C arası sıcaklıkta saklayın)

Sembol	Bileşen	Miktar
NC	**qHCV Negatif Kontrol** *Koruyucu olarak gentamisinin ve %0,2 sodyum azidin yer aldığı HCV negatif fibrinsiz insan plazması.*	5 x 0,8 ml
LPC	**qHCV Düşük Pozitif Kontrol** *Koruyucu olarak gentamisinin ve %0,2 sodyum azidin yer aldığı fibrinsiz insan plazmasında bulaşıcı olmayan HCV Armored RNA.*	5 x 0,8 ml
HPC	**qHCV Yüksek Pozitif Kontrol** *Koruyucu olarak gentamisinin ve %0,2 sodyum azidin yer aldığı fibrinsiz insan plazmasında bulaşıcı olmayan HCV Armored RNA.*	5 x 0,8 ml
	Kontrol Barkod Etiketi	—

Gerekli Olan ancak Ayrı Olarak Mevcut Materyaller

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

Malzeme	Kat. No.
Panther™ System	303095
Panther Fusion™ System	PRD-04172
Panther™ System, Sürekli Sıvı ve Atık (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima® HCV Quant Dx Kontrol Kiti	PRD-03508
Aptima® HCV Quant Dx Kalibratör Kiti	PRD-03507
Gerçek Zamanlı Tahliller için Panther Çalışma Kiti (yalnızca gerçek zamanlı tahliller için)	PRD-03455 (5000 test)
Aptima® Tahlil Sıvıları Kiti (aynı zamanda Genel Amaçlı Sıvı Kiti olarak da bilinir) *şunları kapsar: Aptima® Yıkama Çözeltisi, Aptima® Deaktivasyon Sıvısı Tamponu ve Aptima® Yağ Reaktifi*	303014 (1000 test)
Çoklu tüp üniteleri (MTU'lar)	104772-02
Panther™ Atık Torbası Kiti	902731
Panther™ Çöp Kutusu Kapağı	504405
Veya Panther™ System Çalıştırma Kiti *(gerçek zamanlı TMA tahlilleriyle gerçek zamanlı olmayan TMA tahlilleri paralel olarak çalıştırıldığında) MTU'lar, atık torbaları, atık kutusu kapakları, otomatik saptama ve test sıvıları*	303096 (5000 test)
Uçlar, 1000 µL, filtrelenmiş, sıvı algılama, iletken ve tek kullanımlık *Tüm ürünler her bölgede mevcut değildir. Bölgeye özgü bilgiler için temsilcinizle iletişime geçin.*	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Çamaşır suyu, %5 ila %8,25 (0,7 M ila 1,16 M) sodyum hipoklorür çözeltisi	—
Tek kullanımlık, pudrasız eldivenler	—

Malzeme	Kat. No.
Yedek delinmez kapaklar	103036A
Reaktif yedek kapaklar	
Amplifikasyon, Enzim ve Promotör reaktif rekonstitüsyon şişeleri	CL0041 (100 kapak)
TCR şişesi	CL0040 (100 Kapak)
Plastik destekli laboratuvar tezgah örtüleri	—
Tüy bırakmayan mendiller	—
Pipetör	—
Uçlar	—
Birincil toplama tüpü seçenekleri:	
13 mm x 100 mm	—
13 mm x 75 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Santrifüj	—
Vorteks mikser	—

İsteğe Bağlı Materyaller

Malzeme	Kat. No.
İkincil tüp seçenekleri:	
12 mm x 75 mm	—
13 mm x 100 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Aptima Örnek Alikuotlu Tüpleri (SAT'ler) (100 paket)	FAB-18184
Taşıma Tüpü Kapağı (100 paket) *SAT kapağı*	504415
Aptima® Örnek Seyreltici	PRD-03003
Aptima® Örnek Seyreltici Kiti *örnek seyreltici, 100 SAT ve 100 kapak içerir*	PRD-03478
Taşıma pipetleri	—
Ticari olarak kullanılabilir paneller	—
Pamuklu çubuklar	—
Tüp sallayıcı	PRD-03488

Panther System Test Prosedürü

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

A. Çalışma Alanının Hazırlanması

1. Reaktiflerin hazırlanacağı çalışma yüzeylerini temizleyin. Çalışma yüzeylerini %2,5 ila %3,5 (0,35 M ila 0,5 M) sodyum hipoklorür çözeltisiyle silin. Sodyum hipoklorit çözeltisinin yüzeylerle en az 1 dakika temas etmesini sağlayın, ardından deiyonize (DI) su ile durulayın. Sodyum hipoklorür çözeltisinin kurumasına izin vermeyin. Tezgah yüzeyini temiz, plastik destekli, emici laboratuvar tezgahı örtüleriyle örtün.
2. Numunelerin hazırlanacağı ayrı bir çalışma yüzeyini temizleyin. Yukarıda açıklanan prosedürü kullanın (adım A.1).
3. Pipetleri temizleyin. Yukarıda açıklanan temizleme prosedürünü kullanın (adım A.1).

B. Kalibratörün ve Kontrollerin Hazırlanması

İşleme başlamadan önce kalibratörün ve kontrollerin aşağıdaki gibi 15 °C ila 30 °C sıcaklığa ulaşmasını sağlayın:

1. Kalibratörü ve kontrol ünitelerini depolama yerinden (-15 °C ila -35 °C) çıkarın ve 15 °C ila 30 °C arası sıcaklığa yerleştirin. Çözülme işlemi boyunca, her tüpü iyice karıştırmak için tek tek yavaşça baş aşağı çevirin. Kullanmadan önce tüp içeriğinin tamamen çözüldüğünden emin olun.

   Seçenek. Kalibratör ve kontrol tüpleri iyice karışmaları için tüp sallayıcıya yerleştirilebilir. Kullanmadan önce tüp içeriğinin tamamen çözüldüğünden emin olun.

   Not: *Kalibratörü ve kontrolleri ters çevirirken aşırı köpük oluşturmaktan kaçının. Köpük, Panther System'ın seviye algılama özelliğini tehlikeye atar.*
2. Tüpün içeriği çözüldüğünde, tüpün dışını temiz, kuru, tek kullanımlık bir bezle kurulayın.
3. Kontaminasyonu önlemek için tüpleri bu aşamada açmayın.

C. Reaktif Rekonstitüsyonu/Yeni Kit Hazırlama

Not: *Panther System'da herhangi bir çalışmaya başlamadan önce reaktiflerin rekonstitüye edilmesi gerekir.*

1. Hedef Yakalama Reaktifi'ni (TCR) hazırlamak için aşağıdakileri gerçekleştirin:
   a. TCR'yi sakladığınız yerden (2 °C ila 8 °C arası) çıkarın. TCR şişesindeki parti numarasının, Ana Parti Barkod Sayfasındaki parti numarasıyla aynı olduğundan emin olmak için kontrol edin.

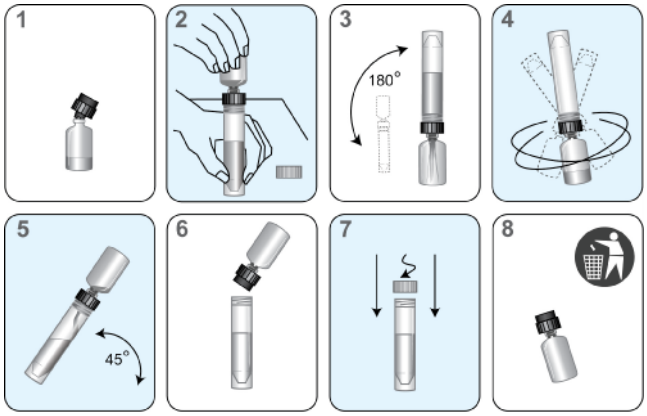
   b. TCR şişesini hemen 10 kez kuvvetli bir şekilde çalkalayın. TCR şişesinin en az 45 dakika boyunca 15 °C ila 30 °C arası bir sıcaklıkta ılımasını sağlayın. Bu süre zarfında TCR şişesini en az 10 dakikada bir çalkalayıp ters çevirin.

      Seçenek. TCR şişesi, aşağıdaki talimatları izleyerek bir tüp sallayıcıda hazırlanabilir: TCR'yi saklandığı yerden (2 °C ila 8 °C) çıkarıp hemen 10 kez kuvvetli bir şekilde çalkalayın. TCR şişesini bir tüp sallayıcıya yerleştirip en az 45 dakika 15 °C ila 30 °C arası bir sıcaklıkta ılımaya bırakın.

   c. Kullanmadan önce tüm tortunun çözeltide olduğundan ve manyetik parçacıkların süspansiyonda tutulduğundan emin olun.

2. Amplifikasyon, Enzim ve Promotör Reaktifleri rekonstitüye etmek için aşağıdakileri gerçekleştirin:
   a. Liyofilize reaktifleri ve ilgili rekonstitüsyon çözeltilerini sakladığınız yerden (2 °C ila 8 °C) çıkarın. Her rekonstitüsyon çözeltisini liyofilize reaktifiyle eşleştirin.
   b. Rekonstitüsyon çözeltisinin ve liyofilize reaktifin etiket renklerinin aynı olduğundan emin olun. Uygun reaktiflerin eşleştirildiğinden emin olmak için Ana Parti Barkod Sayfasındaki parti numaralarını kontrol edin.
      i. Metalik contayı ve kauçuk tıpayı çıkararak liyofilize edilmiş reaktif şişesini açın.
      ii. Rekonstitüsyon manşonunun çentikli ucunu (siyah) flakon üzerine sıkıca yerleştirin (Şekil 5, Adım 1).
      iii. Uygun rekonstitüsyon çözeltisi şişesini açıp kapağını temiz, kaplanmış bir çalışma yüzeyine koyun.
      iv. Rekonstitüsyon çözelti şişesini sabit bir yüzeye (yani tezgaha) koyun. Daha sonra liyofilize reaktif flakonunu, rekonstitüsyon çözeltisi şişesinin üzerinde tersine çevirip manşonu rekonstitüsyon çözeltisi şişesine sıkıca takın (Şekil 5, Adım 2).
      v. Birleştirilmiş şişeleri (çözelti şişesine takılı flakon) yavaşça tersine çevirip çözeltinin cam flakona boşalmasını sağlayın (Şekil 5, Adım 3).
      vi. Birleştirilmiş şişeleri elinize alıp en az 10 saniye süreyle bu şişeleri çalkalayın (Şekil 5, Adım 4).
      vii. Liyofilize reaktifin çözeltiye karışması için en az 30 dakika bekleyin.
      viii. Liyofilize reaktif çözeltiyle karıştıktan sonra, birleştirilmiş şişeleri en az 10 saniye çalkalayın, ardından çözeltiyi cam şişe içinde ileri geri hafifçe sallayarak iyice karışmasını sağlayın.
   c. Birleştirilmiş şişeleri tekrar yavaşça eğerek tüm çözeltinin rekonstitüsyon çözeltisi şişesine geri akmasını sağlayın (Şekil 5, Adım 5).
   d. Rekonstitüsyon manşonunu ve cam flakonu dikkatle çıkarın (Şekil 5, Adım 6).
   e. Şişenin kapağını geri takın. Operatörün baş harflerini ve rekonstitüsyon tarihini etikete kaydedin (Şekil 5, Adım 7).
   f. Rekonstitüsyon Manşonu ve cam flakonu atın (Şekil 5, Adım 8).

Uyarı: *Reaktifleri rekonstitüye ederken aşırı köpük oluşumundan kaçının. Köpük, Panther System'ın seviye algılama özelliğini tehlikeye atar.*



Şekil 5. Reaktif Rekonstitüsyon Süreci

D. Daha Önce Hazırlanmış Reaktifler İçin Reaktif Hazırlama

1. Daha önceden hazırlanmış reaktifleri sakladığınız yerden (2 °C ila 8 °C arası) çıkarın.
2. Daha önceden hazırlanmış Amplifikasyon, Enzim, Promotör reaktiflerin ve TCR'nin, tahlil başlamadan önce 15°C ila 30°C arası sıcaklığa ulaşması gerekir.
3. Önceden hazırlanmış TCR'yi sisteme yüklemeden önce yukarıdaki adım C.1'i uygulayın.
4. Sisteme yüklemeden önce Amplifikasyon, Enzim ve Promotör reaktifleri tamamen karıştırmak için döndürün ve ters çevirin. Reaktifleri ters çevirirken aşırı köpük oluşumundan kaçının.

   Seçenek: Önceden hazırlanmış reaktifler, aşağıdaki talimatlar izlenerek bir tüp salıncağında hazırlanabilir: Reaktifleri saklama yerinden (2 °C ila 8 °C) çıkarın. Reaktifleri bir tüp salıncağına yerleştirip 15 °C ila 30 °C'de en az 30 dakika ısınmaya bırakın.

5. Boş olmayan reaktif şişeleri üzerine ekleme yapmayın. Panther system, ekleme yapılan şişeleri tanıyacak ve reddedecektir.

E. Örneklerin Elleçlenmesi

1. Birincil tüplerdeki işlenmiş örneklerin veya ikincil tüplerdeki seyreltilmemiş örneklerin *Örnek Toplama ve Saklama* uyarınca uygun saklandığından emin olun.
2. Dondurulmuş örneklerin tamamen çözüldüğünden emin olun. Çözülmüş örnekleri 3 ila 5 saniye arasında iyice karıştırmak için vorteksleyin.
3. İşleme başlamadan önce örneklerin 15 °C ila 30 °C arası sıcaklığa ulaşmasını sağlayın. Daha fazla yerleşik bilgi için bkz. *Panther System'daki Yerleşik Numuneler*.
4. Her birincil toplama tüpünde en fazla 1200 µL örnek bulunduğundan veya her SAT'de en az 700 µL örnek bulunduğundan emin olun. Her birincil ve ikincil tüp tipi için ölü hacim gereksinimlerini belirlemek için *Numune Toplama* konumunda verilen tabloya bakın. Örneğin seyreltilmesi gerekiyorsa, ek bilgi için bkz. aşağıdaki adım E.5.
5. Plazma veya serum örneğini, SAT'de 1:3 oranında veya ikincil tüpte 1:100 oranında seyreltin.

   Bir örnek, Panther system üzerinde test etmek için ikincil bir tüpte seyreltilebilir.

⚠ *Seyreltilmiş serum veya plazma örneklerinde "Saptanmadı" sonucundan diagnostik bir yorum yapılmamalıdır. Yeni, seyreltilmemiş bir numune alıp tekrar test edin.*

Not: *Bir örnek seyreltilirse, seyreltmeden hemen sonra test edilmelidir.*

a. Düşük hacimli örneklerin seyreltilmesi

   Örneklerin hacmi, Aptima Örnek Seyreltici kullanılarak gerekli minimum hacme (700 µL) artırılabilir. En az 240 µL içeren örnekler, aşağıdaki şekilde iki parçalı örnek seyreltici (1:3) ile seyreltilebilir:

   i. SAT'ye 240 µL örnek koyun.

   ii. 480 µL Aptima Örnek Seyreltici ekleyin.

   iii. Tüpün kapağını kapatın.

   iv. Karıştırmak için 5 kez yavaşça ters çevirin.

   1:3 oranında seyreltilmiş örnekler, Panther system'daki 1:3 seçeneği kullanılarak test edilebilir (daha fazla bilgi için bkz. *Panther/Panther Fusion System Kullanım Kılavuzu*). Yazılım, seyreltme faktörünü uygulayarak temiz sonucu otomatik olarak bildirecektir. Bu örnekler seyreltilmiş örnek olarak işaretlenecektir.

b. Yüksek titreli örneklerin seyreltilmesi

Bir örneğin sonucu üst kantitasyon sınırının (ULoQ) üzerindeyse, 99 parça Aptima Örnek Seyrelticisi (1:100) ile aşağıdaki gibi seyreltilebilir:

i. SAT'ye veya ikincil tüpe 30 µL örnek koyun.

ii. 2970 µL Aptima Örnek Seyreltici ekleyin.

iii. Tüpün kapağını kapatın.

iv. Karıştırmak için 5 kez yavaşça ters çevirin.

1:100 oranında seyreltilmiş örnekler, Panther system'daki 1:100 seçeneği kullanılarak test edilebilir (daha fazla bilgi için bkz. *Panther/Panther Fusion System Kullanım Kılavuzu*). Yazılım, seyreltme faktörünü uygulayarak temiz sonucu otomatik olarak bildirecektir. Bu örnekler seyreltilmiş örnek olarak işaretlenecektir.

Not: *ULoQ'dan daha yüksek düzgün konsantrasyonlara sahip seyreltilmiş örnekler için sonuçlar bilimsel gösterim kullanılarak rapor edilecektir.*

6. Numuneleri Numune Rafına yüklemeden hemen önce her numuneyi 1000 ila 3000*g* arası ağırlıkta 10 dakika boyunca santrifüjleyin. Kapakları çıkarmayın. Tüpteki kabarcıklar Panther system'ın seviye algılama özelliğini tehlikeye atar.

Rafın yüklenmesi ve kapakların çıkarılması hakkında bilgi için bkz. aşağıdaki *Sistem Hazırlığı*, adım F.2.

F. Sistem Hazırlığı

1. Sistemi *Panther/Panther Fusion System Kullanıcı Kılavuzu* ve *Prosedüre Ait Notlar talimatlarına göre kurun.* Uygun boyutlu reaktif raflarının ve TCR adaptörlerinin kullanıldığından emin olun.
2. Numuneleri Numune Rafına yükleyin. Her numune tüpü (örnek ve gerektiğinde kalibratör ve kontroller) için aşağıdaki adımları gerçekleştirin:
   a. Bir numune tüpünün kapağını gevşetin ancak henüz çıkarmayın.

   Not: *Aerosollerin yayılmasıyla oluşabilecek kontaminasyonu önlemek için özellikle dikkatli olun. Numuneler üzerindeki kapakları yavaşça gevşetin.*

   b. Numune tüpünü Numune Rafına yükleyin.

   c. Adım 2.a ve 2.b'yi tüm kalan numuneler için tekrarlayın.

   d. Numuneler Numune Rafına yüklendikten sonra bir Numune Rafında yer alan her numune tüpünün kapağını çıkarıp atın. Kontaminasyonu önlemek için, kapağı başka hiçbir Numune Rafının veya numune tüpünün üzerinden geçirmeyin.

   e. Gerekirse, kabarcıkları veya köpüğü gidermek için yeni, tek kullanımlık bir aktarma pipeti kullanın.

   f. Son kapak çıkarıldığında, Numune Rafını Numune Bölmesine yükleyin.

   Not: *Aynı anda başka tahliller ve numune tipleri üzerinde çalışılıyorsa, Numune Rafını Numune Bölmesine yüklemeden önce Numune Tutucuyu sabitleyin.*

   g. Bir sonraki Numune Rafı için Adım 2.a ila 2.f arasını tekrarlayın.

Prosedüre Ait Notlar

A. Kalibratör ve Kontroller

1. qHCV positive calibrator, qHCV low positive control, qHCV high positive control ve qHCV negative control tüpleri, Panther system'daki Numune Rafındaki herhangi bir konuma ve herhangi bir Numune Bölmesi Hattına yüklenebilir. Örnek pipetleme işlemi aşağıdaki iki koşuldan biri karşılandığında başlayacaktır:
   a. Kalibratör ve kontroller halihazırda sistem tarafından işlenmelidir.
   b. Kalibratör ve kontroller için geçerli sonuçlar sisteme kaydedilmelidir.
2. Kalibratör ve kontrol tüpleri pipetlendikten ve Aptima HCV Quant Dx test reaktif kiti için işlendikten sonra, örnekler ilgili, rekonstitüye kit ile 24 saate kadar test edilebilir, ancak bu, **şu durumlar haricinde** gerçekleşebilir:
   a. Kalibratör sonucu veya kontrol sonuçları geçersiz.
   b. İlgili test reaktif kiti sistemden çıkarılmıştır.
   c. İlgili tahlil reaktif kiti stabilite limitlerini aşmıştır.
3. Kalibratör ve her kontrol tüpü bir kez kullanılabilir. Tüpü birden fazla kez kullanmaya çalışmak işlem hatalarına yol açabilir.

B. Eldiven Pudrası

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

Kalite Kontrolü

Tahlil gerçekleştirilirken teknik ve operatöre ya da cihaza ilişkin zorluklar gözlemlenip belgelenirse bir çalışma veya numune sonucu operatör tarafından geçersiz kılınabilir. Bu durumda örneklerin tekrar test edilmesi gerekir.

Test Kalibrasyonu

Geçerli sonuçlar elde etmek için bir tahlil kalibrasyonunun tamamlanması gerekir. Panther System'a bir reaktif kiti her yüklendiğinde tek bir positive calibrator üç kez çalıştırılır. Kalibrasyon bir kez başlatıldıktan sonra 24 saate kadar geçerliliğini korur. Panther System'ın yazılımı kalibrasyon gerektiğinde operatörü uyarır. Operatör, her reaktif kitiyle birlikte verilen Ana Parti Barkod Sayfasında bulunan kalibrasyon katsayısını tarar.

İşleme sırasında kalibratörün kabul kriterleri Panther System yazılımı tarafından otomatik olarak doğrulanır. Kalibratör replikalarından ikiden azı geçerliyse, yazılım çalışmayı otomatik olarak geçersiz kılar. Geçersiz kılınan bir çalışmada numuneler, yeni hazırlanmış bir kalibratör ve yeni hazırlanmış kontroller kullanılarak tekrar test edilmelidir.

Negatif ve Pozitif Kontroller

Geçerli sonuçlar elde edilebilmesi için bir dizi tahlil kontrolünün test edilmesi gerekir. Panther System'a her reaktif kiti yüklemesinde negatif kontrolün, düşük pozitif kontrolün ve yüksek pozitif kontrolün birer replikatı test edilmelidir. Kontroller bir kez başlatıldıktan sonra 24 saate kadar geçerliliğini korur. Panther System yazılımı kontrol gerektiğinde operatörü uyarır.

İşleme sırasında kontrollerin kabul kriterleri Panther System'ın yazılımı tarafından otomatik olarak doğrulanır. Geçerli sonuçlar elde etmek için, negatif kontrol "Tespit Edilmedi" sonucu vermeli ve pozitif kontroller önceden tanımlanmış parametreler dahilinde sonuç vermelidir (LPC Nominal Hedef: 2,36 $\log_{10}$ IU/mL, HPC Nominal Hedef: 5,36 $\log_{10}$ IU/mL). Kontrollerden herhangi biri geçersiz bir sonuca sahipse yazılım otomatik olarak çalışmayı geçersiz kılar. Geçersiz kılınan bir çalışmada numuneler, yeni hazırlanmış bir kalibratör ve yeni hazırlanmış kontroller kullanılarak tekrar test edilmelidir.

Dahili Kalibratör/Dahili Kontrol

Her numunede dahili kalibratör/dahili kontrol (IC) bulunur. İşlem sırasında IC kabul kriterleri otomatik olarak Panther System yazılımı tarafından doğrulanır. IC sonucu geçersizse numune sonucu da geçersiz sayılır. Geçersiz IC sonucuna sahip her numunenin geçerli bir sonuç elde etmek için tekrar test edilmesi gerekir.

Panther System yazılımı, prosedürler bu prospektüs ve *Panther/Panther Fusion System Kullanıcı Kılavuzu*'nda verilen talimatlara uygun olarak gerçekleştirildiğinde hatasız şekilde işlem doğrulama için tasarlanmıştır.

Sonuçların Yorumu

Panther System, sonuçları bir kalibrasyon eğrisiyle karşılaştırarak örnekler ve kontroller için HCV RNA konsantrasyonunu otomatik olarak saptar. HCV RNA konsantrasyonları, IU/mL ve log_{10} IU/mL olarak bildirilmektedir. Sonuçların yorumu Tablo 1 üzerinde gösterilmektedir. Seyreltilmiş örnekler için 1:3 veya 1:100 oranında seyreltme kullanılırsa, Panther System seyreltilmiş konsantrasyonu seyreltme faktörüyle çarparak saf örnek için HCV RNA konsantrasyonunu otomatik olarak hesaplar ve seyreltilmiş örnekler seyreltilmiş olarak işaretlenir.

Not: *Seyreltilmiş örnekler için, "Saptanmadı" veya "<10 saptandı" olarak listelenen sonuçlar, LoD veya LLoQ (saptama sınırı veya alt kantifikasyon sınırı) üzerinde, ancak ona yakın bir konsantrasyona sahip bir örneği seyrelterek üretilebilir. Kantitatif bir sonuç elde edilemediği takdirde yeni bir saf numune alınarak bunun test edilmesi önerilir.*

Panther system diagnostik amaçlı kullanım için kalitatif bir sonuç (yani "Reaktif" veya "Reaktif Olmayan") vermez. Operatör, bildirilen HCV RNA konsantrasyonunu kalitatif bir sonuç olarak yorumlamalıdır (Tablo 1). Sonuçları "Saptanmadı" olarak listelenen örnekler HCV RNA için reaktif değildir. "<10 saptandı" ve >100.000.000 (üst kantifikasyon sınırı) şeklinde listelenen örnekler, HCV RNA'nın saptandığını ve bu örneklerin HCV RNA için reaktif olduğunu göstermektedir.

Tablo 1: Sonuç Yorumu

Bildirilmiş Aptima HCV Quant Dx Test Sonucu		HCV RNA Konsantrasyonunun Yorumu	Kullanıcının Diagnostik Kalitatif Yorumu[a]
IU/mL	Log_{10} Değeri[b]		
Saptanmadı	Saptanmadı	HCV RNA saptanmadı.	HCV RNA için reaktif dışı
< 10 olarak saptandı	< 1,00	HCV RNA saptandı, ancak saptanan değer LLoQ'nun altında bir düzeydedir	HCV RNA için reaktif
10 ila 100.000.000 arası	1,00 ila 8,00 arası	HCV RNA konsantrasyonu 10 ila 100.000.000 IU/mL doğrusal aralığındadır	HCV RNA için reaktif
> 100.000.000	> 8,00	HCV RNA konsantrasyonu ULoQ'nun üzerindedir	HCV RNA için reaktif
Geçersiz[c]	Geçersiz[c]	Sonuç oluşturulurken bir hata oluştu. Örnek yeniden test edilmelidir	Geçersiz

[a] Tanı ile ilgili yorum seyreltilmemiş serum veya plazma örnekleri referans alınarak yapılabilir.
[b] Değer iki ondalık basamağa kısaltıldı.
[c] Geçersiz sonuçlar mavi renkte yazıyla gösterilir.

Aptima HCV Quant tahlil kontrollerinin her biri için kabul kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Not: *Aşağıda listelenen geri kazanım aralığı, belirli her bir lotun atanmış değerine göre değişir. Kontrol kutularıyla birlikte verilen Kontrol Barkod Sayfası ekinde listelenen atanmış konsantrasyona bakın.*

Tablo 2: Aptima HCV Quant Dx Testi Kontrolleri için Kurtarma Aralığı Kabul Kriterleri

Bileşen	Geçerli Çalıştırmalarda Geri Kazanım Aralığı
Negatif Kontrol	Yok
Düşük Pozitif Kontrol	+/- 0,5 log_{10} IU/mL
Yüksek Pozitif Kontrol	+/- 0,5 log_{10} IU/mL

Sınırlamalar

A. Bu tahlili yalnızca bu prosedür konusunda eğitim almış personel kullanabilir. Bu kullanma talimatında yer alan talimatlara uyulmaması hatalı sonuçlara yol açabilir.

B. Güvenilir sonuçlar yeterli numune toplama, taşıma, saklama ve işleme süreçlerine bağlıdır.

C. Nadir olmakla birlikte, Aptima HCV Quant Dx testindeki primerlerin ve/veya probların kapsadığı viral genomun oldukça korunan bölgelerindeki mutasyonlar, virüsün tespit edilememesine neden olabilir.

Analitik Performans

WHO 2. Uluslararası Standardı Kullanılarak Saptama Sınırı (LoD)

Tahlilin saptama sınırı (LoD), CLSI EP17-A2'ye göre %95 veya daha yüksek olasılıkla saptanan HCV RNA konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır.[18]

LoD, HCV negatif insan EDTA plazmasında ve serumunda seyreltilmiş Hepatit C Virüsü RNA için DSÖ 2. Uluslararası Standardının (NIBSC 96/798 genotip 1) test panelleri ile belirlenmiştir. Her seyreltmenin en az 36 replikası, seyreltme başına en az 108 replika için üç reaktif lotunun her biri ile test edilmiştir. Tahmin edilen saptama sınırlarını elde etmek için probit analizi yapılmıştır. LoD değerleri, tahmin edilen en yüksek saptama sınırına sahip reaktif lotundan elde edilen sonuçlardır. DSÖ 2. Uluslararası Standardı kullanılarak yapılan Aptima HCV Quant Dx testi için %95 LoD, plazma için 4,3 IU/mL, serum için de 3,9 IU/mL'dir.

HCV Genotipleri Genelinde Saptama Sınırı

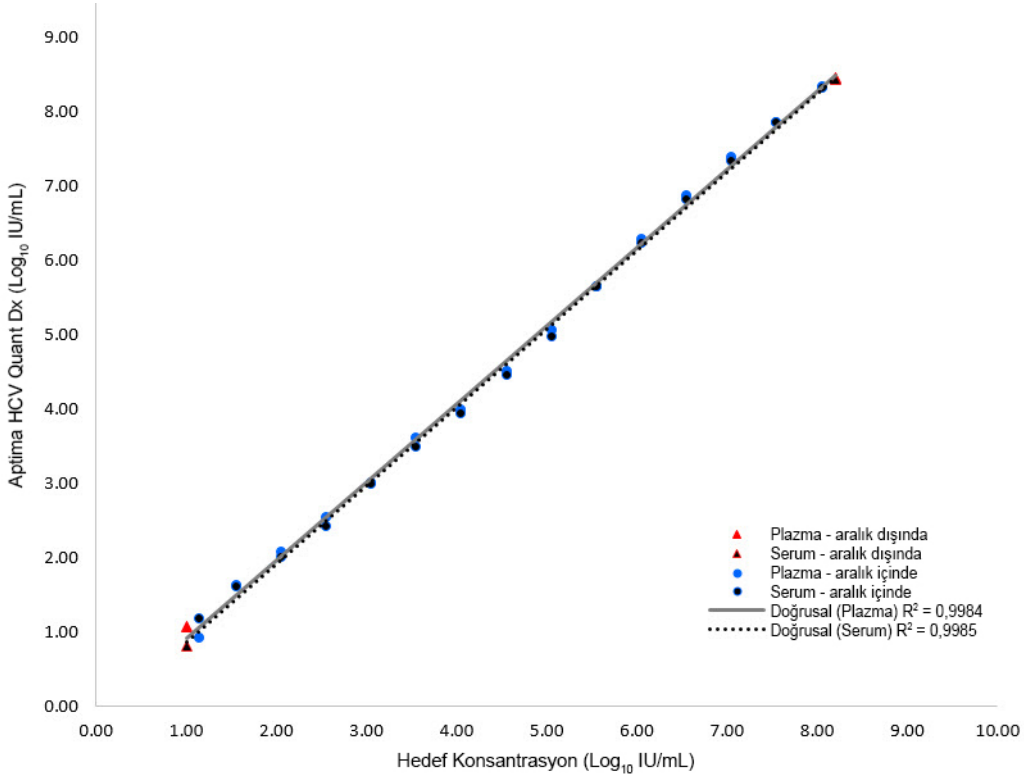
LoD, HCV negatif insan plazmasında ve serumunda genotip 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 için HCV pozitif klinik örneklerinin seyreltilerinin test edilmesiyle belirlenmiştir. Konsantrasyonlar, onaylanmış bir tahlil kullanılarak belirlendi. Her panel üyesinin minimum 20 tekrarı, panel üyesi başına minimum 60 tekrar olacak şekilde üç reaktif partisinin her biri ile test edilmiştir. Tahmin edilen %95 saptama sınırlarını elde etmek için probit analizi gerçekleştirilmiştir. Tablo 3 üzerinde gösterilen LoD değerleri, tahmin edilen en yüksek saptama sınırına sahip reaktif lotundan elde edilen sonuçlardır.

Tablo 3: Klinik Örnekler Kullanılarak HCV Genotipleri Genelinde Saptama Sınırı

Genotip	Tahmini Saptama Sınırı	Konsantrasyon (IU/mL)	
		Plazma	Serum
1	%95	4,0	5,2
2	%95	2,8	4,0
3	%95	4,3	3,4
4	%95	4,8	2,3
5	%95	2,1	3,3
6	%95	4,1	3,9

Doğrusal Aralık

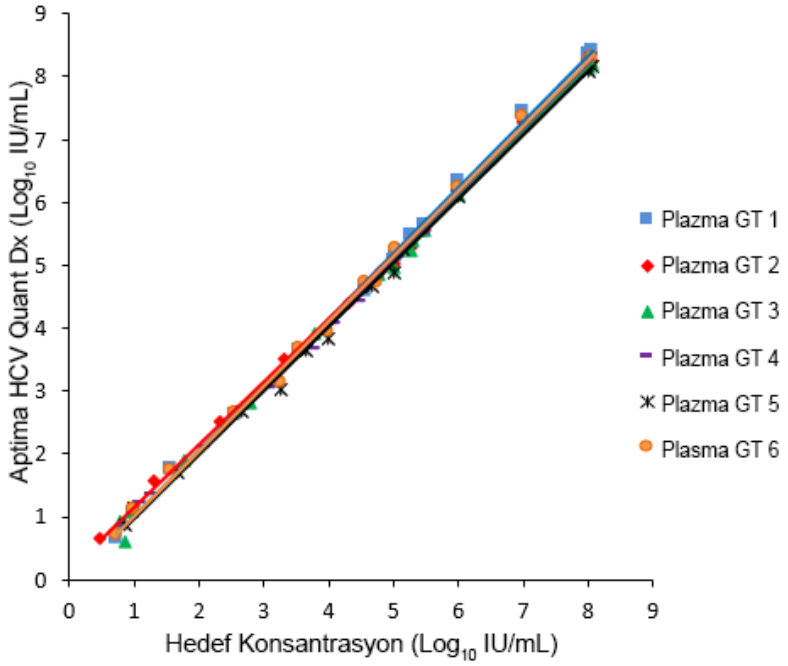
Doğrusal aralık, CLSI EP06-A'ya göre HCV negatif insan plazmasında ve serumunda seyreltilmiş HCV 1a Armored RNA (aRNA) panellerinin test edilmesiyle belirlenmiştir.[19] Panellerin konsantrasyonu 1,0 $\log_{10}$ IU/mL ila 8,2 $\log_{10}$ IU/mL aralığında değişiklik göstermiştir. Aptima HCV Quant Dx testi, 8,0 $\log_{10}$ değerinde bir üst kantifikasyon sınırı (ULoQ) ile test edilen aralıkta doğrusallık göstermiştir (bkz. Şekil 6).



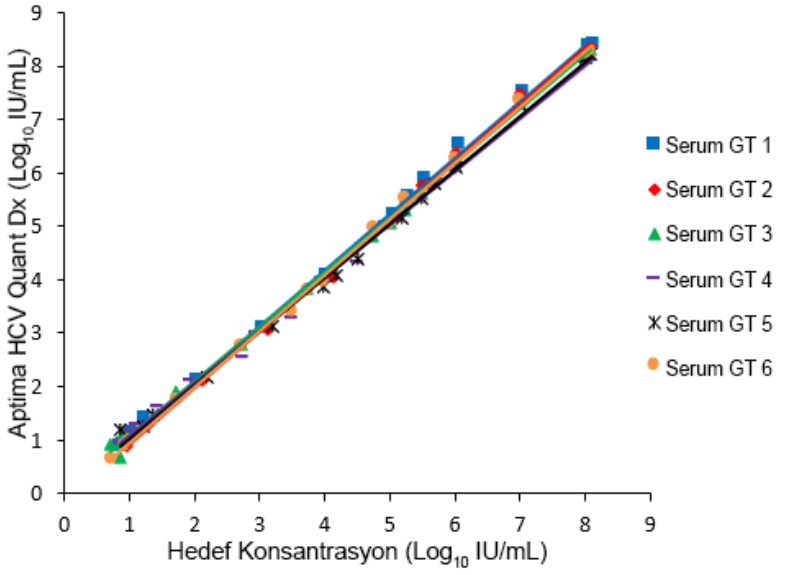
Şekil 6. Plazma ve Serumda Doğrusallık

HCV Genotipleri Genelinde Doğrusallık

HCV genotipleri 1 (Plazma için 1a, Serum için de 1b) ila 6 arasında olan genotiplerin doğrusallığı ve doğrusal aralığı, seyreltilmiş münferit klinik pozitiflerin test edilmesiyle belirlendi; tahlil alt aralığı için her HCV genotipi için bir taneyle, testin üst aralığı (100.000 IU/mL'nin üzeri) için de aRNA (HCV 1a) ile birleştirilmiştir. Hem negatif insan plazması hem de serumundaki seyreltmeler tüm genotipler açısından test edildi. Plazma için Şekil 7'de, serum için de Şekil 8'de gösterildiği gibi, test edilen aralık boyunca altı genotipin tamamı için doğrusallık gösterilmiştir.



Şekil 7. Doğrusal Aralık ve Doğrusallık (Plazma)



Şekil 8. Doğrusal Aralık ve Doğrusallık (Serum)

DSÖ 2. Uluslararası Standardı Kullanılarak Alt Kantifikasyon Sınırı

CLSI EP17-A2'ye göre, alt kantifikasyon sınırı (LLoQ), HCV RNA'nın toplam hata dahilinde güvenilir bir şekilde kantitatif olarak belirlendiği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanmaktadır.[18] Toplam hata iki yöntemle tahmin edilmiştir: Toplam Analitik Hata (TAE) = |eğilim| + 2SS ve Toplam Hata (TE) = SQRT(2) x 2SD. Ölçümlerin doğruluğunu ve hassasiyetini sağlamak için Aptima HCV Quant Dx testinin toplam hatası 1 $\log_{10}$ IU/mL olarak belirlenmiştir (yani LLoQ'da, 1 $\log_{10}$ IU/mL'den fazla olan iki ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır).

LLoQ, HCV negatif insan plazmasında ve serumunda seyreltilmiş Hepatit C Virüsü RNA için WHO 2. Uluslararası Standardının (NIBSC 96/798, genotip 1) test panelleri ile belirlenmiştir. Her seyreltmenin otuz altı (36) replikası, seyreltme başına en az 108 replika için üç reaktif lotunun her biriyle test edilmiştir. LoD'ye eşit veya LoD'den daha büyük olan en yüksek konsantrasyona sahip ve TE ve TAE gerekliliklerini karşılayan reaktif partisinden elde edilen sonuçlar, plazma için Tablo 4'te, serum için de Tablo 5'te gösterilmiştir. DSÖ 2. Uluslararası Standardı için LLoQ, plazma için 7 IU/mL (0,82 $\log_{10}$ IU/mL), serum için de 9 IU/mL (0,93 $\log_{10}$) değerindedir; özek için bkz. Tablo 6. LLoQ, genotipler genelinde belirlenmiştir (bkz. *HCV Genotipleri Genelinde Alt Kantifikasyon Sınırının (LLoQ) Belirlenmesi*). Bu genotip verileri, tahlil için genel LLoQ'yu 10 IU/mL olarak belirlemektedir.

Tablo 4: Plazmada Seyreltilmiş HCV için DSÖ 2. Uluslararası Standardı Kullanılarak LLoQ

Reaktif Lotu	Aptima HCV Quant Dx (IU/mL)	Aptima HCV Quant Dx ($\log_{10}$ IU/mL)	SS ($\log_{10}$ IU/mL)	Eğilim ($\log_{10}$ IU/mL)	Hesaplanan TE ($\log_{10}$ IU/mL)	Hesaplanan TAE ($\log_{10}$ IU/mL)
1	3	0,53	0,30	0,05	0,85	0,65
	5	0,73	0,31	-0,04	0,88	0,67
	12	1,08	0,23	0,18	0,65	0,64
2	2	0,37	0,32	-0,11	0,92	0,75
	7	0,82	0,27	0,04	0,78	0,59
	9	0,96	0,26	0,06	0,74	0,58
3	3	0,46	0,25	-0,01	0,71	0,52
	6	0,76	0,34	-0,02	0,95	0,69
	8	0,89	0,26	-0,01	0,73	0,53

SS=standart sapma

Tablo 5: Serumda Seyreltilmiş HCV için DSÖ 2. Uluslararası Standardı Kullanılarak LLoQ

Reaktif Lotu	Aptima HCV Quant Dx (IU/mL)	Aptima HCV Quant Dx ($\log_{10}$ IU/mL)	SS ($\log_{10}$ IU/mL)	Eğilim ($\log_{10}$ IU/mL)	Hesaplanan TE ($\log_{10}$ IU/mL)	Hesaplanan TAE ($\log_{10}$ IU/mL)
1	4	0,65	0,33	0,17	0,94	0,84
	8	0,93	0,32	0,15	0,90	0,79
	12	1,08	0,28	0,18	0,80	0,74
2	3	0,52	0,36	0,04	1,02	0,76
	8	0,89	0,32	0,11	0,90	0,75
	10	1,01	0,21	0,11	0,60	0,53
3	3	0,47	0,39	-0,01	1,11	0,79
	5	0,71	0,30	-0,06	0,86	0,67
	9	0,95	0,29	0,05	0,83	0,63

SS=standart sapma

Tablo 6: HCV için DSÖ 2. Uluslararası Standardı Kullanılarak LLoQ Özeti

Reaktif Lotu	Plazma LLoQ		Serum LLoQ	
	IU/mL	log_{10} IU/mL	IU/mL	log_{10} IU/mL
1	5	0,73	8	0,93
2	7	0,82	8	0,89
3	6	0,76	5	0,71

HCV Genotipleri Genelinde Alt Kantifikasyon Sınırının (LLoQ) Belirlenmesi

LLoQ, HCV negatif insan plazmasında ve serumunda genotip 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 için HCV pozitif klinik örneklerin seyreltilerinin test edilmesiyle belirlenmiştir. Klinik örnekler için konsantrasyon ataması, komparator tahlili kullanılarak belirlenmiştir. Her panel üyesinin otuz altı (36) tekrarı, panel üyesi başına minimum 108 tekrar olacak şekilde üç reaktif lotunun her biriyle test edilmiştir. CLSI EP 17-A2,[18] gerekliliklerine göre hesaplanan, LoD'ye eşit veya LoD'den daha büyük olan en yüksek konsantrasyona sahip ve TE ve TAE gerekliliklerini karşılayan reaktif lotundan elde edilen sonuçlar, plazma için Tablo 7, serum için de Tablo 8 üzerinde gösterilmiştir. Aşağıdaki Tablo 7 ve Tablo 8 üzerinde, her genotip için LLoQ'dan büyük ve küçük yalnızca bir sonuç bildirilmiştir; çünkü bu sonuçlar beklenen LLoQ'yu en iyi şekilde yansıtmaktadır. Plazmadaki ve serumdaki genotip 1 ila 6 arası LLoQ değerleri Tablo 9 üzerinde özetlenmiştir. Genotip 6, 10 IU/mL'de serum için en yüksek LLoQ değerine sahipti. Bu, tahlil için genel LLoQ'yu 10 IU/mL olarak belirlemektedir.

Tablo 7: Plazmada Genotipler Genelinde LLoQ'nun Belirlenmesi

Genotip	Aptima HCV Quant Dx[a] (IU/mL)	Aptima HCV Quant Dx[a] (log_{10} IU/mL)	SS (log_{10} IU/mL)	Eğilim (log_{10} IU/mL)	Hesaplanan TE (log_{10} IU/mL)	Hesaplanan TAE (log_{10} IU/mL)
1	4	0,65	0,38	0,17	1,08	0,94
	8	0,88	0,35	0,11	1,00	0,82
	10	0,99	0,24	0,09	0,68	0,56
2	4	0,63	0,40	0,16	1,13	0,95
	6	0,76	0,29	0,15	0,81	0,73
	13	1,12	0,30	0,34	0,86	0,94
3	3	0,52	0,30	-0,26	0,85	0,86
	6	0,80	0,21	-0,20	0,59	0,62
	8	0,89	0,26	-0,19	0,74	0,71
4	4	0,61	0,39	-0,29	1,11	1,07
	7	0,82	0,31	-0,18	0,87	0,80
	10	1,01	0,29	-0,07	0,83	0,65
5	4	0,57	0,37	0,10	1,06	0,85
	7	0,87	0,31	0,09	0,89	0,72
	14	1,15	0,16	0,15	0,44	0,46
6	5	0,66	0,36	0,36	1,02	1,08
	6	0,79	0,28	0,31	0,80	0,87
	14	1,14	0,26	0,36	0,74	0,89

SS=standart sapma

[a]Ek seviyeler üzerinde de çalışmalar yapıldı ancak bu veriler tabloda yer almamaktadır.

Tablo 8: Serumdaki Genotipler Arasında LLoQ Tayini

Genotip	Aptima HCV Quant Dx[a] (IU/mL)	Aptima HCV Quant Dx[a] (log_{10} IU/mL)	SS (log_{10} IU/mL)	Eğilim (log_{10} IU/mL)	Hesaplanan TE (log_{10} IU/mL)	Hesaplanan TAE (log_{10} IU/mL)
1	6	0,75	0,36	-0,03	1,02	0,75
	8	0,88	0,32	-0,02	0,89	0,65
	11	1,04	0,29	0,04	0,81	0,61
2	3	0,48	0,35	0,00	0,99	0,70
	6	0,80	0,31	0,02	0,86	0,63
	11	1,04	0,25	0,04	0,72	0,54
3	3	0,45	0,25	-0,33	0,72	0,84
	5	0,67	0,22	-0,33	0,63	0,78
	8	0,92	0,19	-0,16	0,54	0,54
4	2	0,19	0,27	0,19	0,77	0,73
	4	0,65	0,32	0,35	0,91	0,99
	4	0,65	0,34	0,17	0,96	0,85
5	3	0,48	0,37	0,02	1,04	0,76
	5	0,72	0,29	-0,04	0,81	0,61
	11	1,04	0,27	0,10	0,77	0,65
6	4	0,58	0,37	0,11	1,04	0,84
	10	0,99	0,22	0,21	0,61	0,64
	18	1,25	0,22	0,25	0,63	0,70

SS=standart sapma

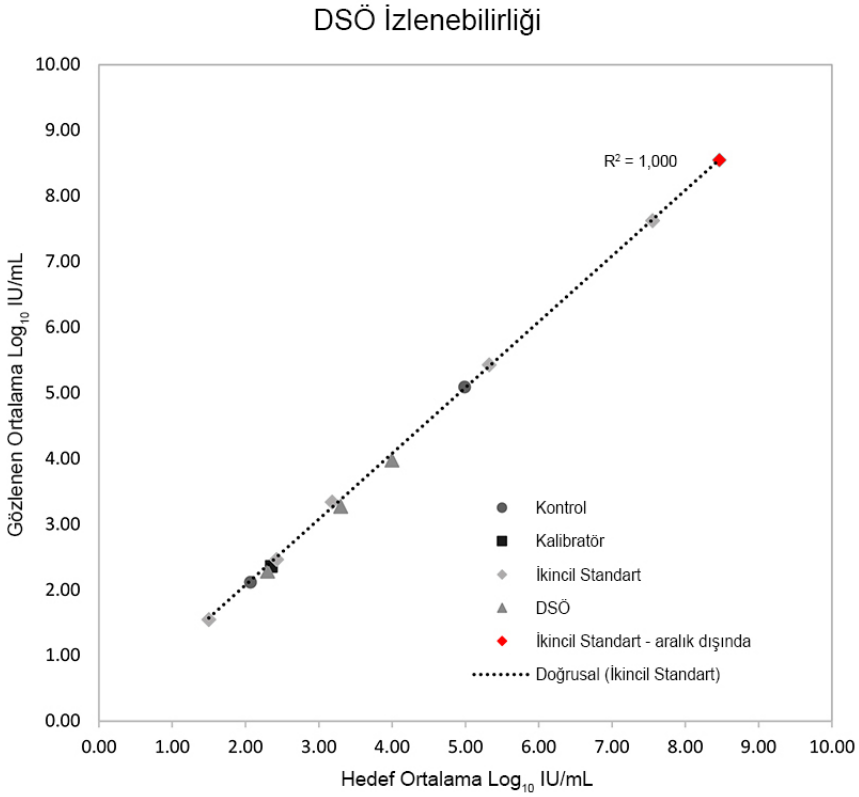
[a]Ek seviyeler üzerinde de çalışmalar yapıldı ancak bu veriler tabloda yer almamaktadır.

Tablo 9: Plazmada ve Serumda Genotipler Genelinde LLoQ Özeti

HCV Genotipi	Plazma LLoQ		Serum LLoQ	
	IU/mL	log_{10} IU/mL	IU/mL	log_{10} IU/mL
1	8	0,88	8	0,88
2	6	0,76	6	0,80
3	6	0,80	5	0,67
4	7	0,82	4	0,65
5	7	0,87	5	0,72
6	6	0,79	10	0,99

DSÖ Standardına İzlenebilirlik

DSÖ standardına izlenebilirlik sağlamak için ürün geliştirme ve ürün üretimi boyunca bilinen konsantrasyonlara sahip bir dizi ikincil standart kullanılmıştır. HCV DSÖ standardı için test edilen konsantrasyonlar 4,00 ila 2,30 $\log_{10}$ IU/mL arasındaydı, ikincil standartların konsantrasyonuysa 1,50 ila 8,46 $\log_{10}$ IU/mL arasında değişiyordu. Aptima HCV Quant Dx test kontrolleri ve kalibratörleri de ikincil standartlar ve DSÖ standardıyla birlikte test edilmiştir. Panellerin tümü benzer sonuçlara sahipti ve bunlar, Şekil 9'da sunulduğu gibi tahlilin doğrusal aralığı boyunca doğrusal olarak dağıtıldı.



Şekil 9. 2. HCV DSÖ Standart Hedef Konsantrasyonlarıyla Aptima HCV Quant Dx Testinden Gözlemlenen Konsantrasyon Arasında İzlenebilirlik

Hassasiyet

Aptima HCV Quant Dx hassas paneli, HCV pozitif klinik plazma ve HCV 1a aRNA'nın HCV negatif klinik plazmaya seyreltilmesiyle oluşturulmuştur (en yüksek iki panel üyesi aRNA'dır). Yedi pozitif panel üyesi tahlil aralığını kapsamıştır (1,86 $\log_{10}$ IU/mL ila 7,68 $\log_{10}$ IU/mL) ve günde iki çalışma olmak üzere 21 test günü boyunca bir Panther system'da reaktiflerin bir pilot lotu kullanılarak bir operatör tarafından çalışma başına üç kopya halinde test edilmiştir.

Tablo 10, çalışmalar arasındaki, çalışmalar içindeki ve genel olarak tahlil sonuçlarının (log_{10} IU/mL cinsinden) kesinliğini gösterir. Tüm panel üyeleri genelinde toplam değişkenlik, ≤%0,14'ün altında olup bu durum esas olarak çalışma içi değişkenlikten (yani rastgele hatadan) kaynaklanmıştır.

Tablo 10: Aptima HCV Quant Dx Testinin Hassasiyeti

N	Ortalama Konsantrasyon (IU/mL)	Ortalama Konsantrasyon (log_{10} IU/mL)	Günler Arası SS	Çalışmalar Arası SS	Çalışma İçi SS	Toplam SS
126	72	1,86	0,02	0,06	0,12	0,14
126	182	2,26	0,00	0,07	0,07	0,10
126	617	2,79	0,00	0,06	0,08	0,10
126	1.950	3,29	0,00	0,07	0,05	0,08
126	8.128	3,91	0,00	0,06	0,07	0,10
126	616.595	5,79	0,03	0,04	0,06	0,08
125[a]	47.863.009	7,68	0,05	0,05	0,06	0,09

SS=standart sapma

a Tahlilin doğrusal aralığı dahilindeki geçerli sonuçların sayısı.

Not: Bazı faktörlerden kaynaklanan değişkenlik, sayısal olarak negatif olabilir; bu durum, söz konusu faktörlerden kaynaklanan değişkenliğin çok küçük olması durumunda ortaya çıkabilir. Bu gerçekleştiğinde SS, 0,00 olarak gösterilir.

Potansiyel Olarak Enterferans Yapan Maddeler

Aptima HCV Quant Dx testinin, endojen maddelerin yüksek düzeyleri veya HCV enfekte kişilere sıklıkla reçete edilen ilaçlar yoluyla enterferansa girme duyarlılığı değerlendirilmiştir. HCV negatif plazma numuneleri ve yaklaşık 15 IU/mL (1,2 log_{10} IU/mL) veya 1995 IU/mL (3,3 log_{10} IU/mL) HCV RNA konsantrasyonuna kadar HCV eklenmiş numuneler test edilmiştir.

Albümin (90 mg/mL), hemoglobin (5 mg/mL), trigliseritler (30 mg/mL) veya konjuge olmayan bilirubin (0,2 mg/mL) varlığında, tahlilin performansında herhangi bir enterferans gözlemlenmemiştir.

Tanımlanmış maddelerin yüksek seviyelerine sahip hastalardan veya hastalıkları olan hastalardan alınan klinik plazma örnekleri (Tablo 11 içinde listelenen her madde için on numune) Aptima HCV Quant Dx testiyle test edilmiştir. Tahlilin performansına yönelik herhangi bir enterferans gözlenmemiştir.

Tablo 11: Test Edilen Klinik Örnek Tipleri

	Klinik Ornek Türleri
1	Romatoid faktör (RF)
2	Antinükleer antikor (ANA)
3	Anti-Jo-1 antikor (JO-1)
4	Sistemik lupus eritematozus (SLE)
5	Romatoid artrit (RA)
6	Multipl skleroz (MS)
7	Hyperglobulinemia
8	Yükselmiş alanin aminotransferaz (ALT)
9	Yükselmiş aspartat aminotransferaz (AST)
10	Alkole bağlı siroz (AC)
11	Multipl miyelom (MM)
12	Lipemik (yükselmiş lipid)
13	İkterik (yükselmiş bilirubin)
14	Hemolize (yükselmiş hemoglobin)
15	Yükselmiş protein albumin
16	HBV antikorları
17	HIV-1 antikorları
18	HIV-2 antikorları

Tablo 12 içinde listelenen ekzojen maddelerin varlığında, Cmax öğesinin (insan plazması) en az üç katı konsantrasyonlarda testin performansında
C_{max} öğesinin (insan plazması) en az üç katı konsantrasyonlarda testin performansında herhangi bir enterferans gözlemlenmemiştir.

Tablo 12: Ekzojen Maddeler

Ekzojen Madde Havuzu	**Test Edilen Ekzojen Maddeler**
1	Telaprevir, klaritromisin, interferon alfa-2a, dolutegravir, azitromisin
2	Simeprevir, sofosbuvir
3	Efavirenz, boseprevir, pegile interferon alfa-2b, emtrisitabin, raltegravir, amoksisilin
4	Abakavir sülfat, ribavirin, dasabuvir, rilpivirin, rifampin/rifampisin
5	Lopinavir, tenofovir, lamivudin, valgansiklovir
6	Heparin, EDTA, sodyum sitrat

HCV Negatif Örneklerle Performans

Spesifiklik, 198 taze ve 538 donmuş HCV negatif klinik örnek kullanılarak belirlenmiştir. Onaylanmış tahliller kullanılarak toplam 370 plazma ve 366 serum örneğinin HCV negatif olduğu doğrulandı. Spesifiklik, "Saptanmadı" sonucuna sahip HCV negatif numunelerin yüzdesi olarak hesaplanmıştır. 736 numunenin tamamında HCV RNA saptanmamıştır. Spesifiklik %100'dür (736/736, %95 CI: 99.6 -%100).

Tablo 13: HCV Negatif Plazma ve Serum Klinik Örneklerinde Performans

	Taze Plazma	Donmuş Plazma	Plazma Toplam	Taze Serum	Dondurulmuş Serum	Serum Toplam	Birleşik
Geçerli replikatlar (n)	100	270	370	98	268	366	736
Saptanmadı	100	270	370	98	268	366	736
Spesifiklik (%95 CI)	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100
	(97,1-100)	(98,9-100)	(99,2-100)	(97,0-100)	(98,9-100)	(99,2-100)	(99,6-100)

CI=güven aralığı

Analitik Spesifiklik

Tablo 14 üzerinde listelenen patojenlere karşı potansiyel çapraz reaktivite, yaklaşık 15 IU/mL (1,2 $\log_{10}$ IU/mL) veya 1995 IU/mL (3,3 $\log_{10}$ IU/mL) HCV varlığında veya yokluğunda HCV negatif insan plazmasında değerlendirilmiştir. Çapraz reaktivite gözlemlenmemiştir. Patojenlerin varlığında herhangi bir enterferans gözlemlenmemiştir.

Tablo 14: Analitik Özgüllük için Test Edilen Patojenler

Patojen	Konsantrasyon	
Hepatit A virüsü	100.000	kopya/ml
Hepatit B virüsü (HBV)	100.000	IU/mL[a]
Hepatit G virüsü	1.470	genom/mL
HIV-1	100.000	kopya/ml
HIV-2	100.000	PFU/mL[b]
Herpes simpleks virüsü 1 (HSV-1)	100.000	PFU/mL
Herpes simpleks virüsü 2 (HSV-2)	100.000	PFU/mL
İnsan herpes virüsü 6B	100.000	kopya/ml
İnsan herpes virüsü 8	2.667	TCID50 U/mL[c]
İnsan T-hücresi lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1)	100.000	vp/mL[d]
İnsan T-hücresi lenfotropik virüs tip 2 (HTLV-2)	100.000	vp/mL
Parvovirüs B19	100.000	IU/mL
Batı Nil virüsü	100.000	PFU/mL
Dang virüsü 1	100.000	PFU/mL
Dang virüsü 2	100.000	PFU/mL
Dang virüsü 3	100.000	PFU/mL
Dang virüsü 4	100.000	PFU/mL
Cytomegalovirus	100.000	PFU/mL
Epstein-Barr virüsü	100.000	kopya/ml
Kızamıkçık virüsü	100.000	PFU/mL
İnsan papilloma virüsü	100.000	hücre/mL
Adenovirüs tip 5	100.000	TCID50 U/mL
İnfluenza A virüsü	100.000	TCID50 U/mL
Japon ensefalit virüsü	NA	NA
St. Louis ensefalit virüsü	NA	NA
Murray Valley ensefalit virüsü	2.643	LD50/mL[e]
Sarıhumma virüsü	100.000	hücre/mL

Patojen	Konsantrasyon	
Corynebacterium diphtheriae	1.000.000	CFU/mL[f]
Streptococcus pneumoniae	1.000.000	CFU/ml
Staphylococcus aureus	1.000.000	CFU/ml
Propionibacterium acnes	1.000.000	CFU/ml
Staphylococcus epidermidis	1.000.000	CFU/ml
Candida albicans	1.000.000	CFU/ml
Neisseria gonorrhoeae	1.000.000	CFU/ml
Chlamydia trachomatis	1.000.000	IFU/mL[g]
Trichomonas vaginalis	1.000.000	hücre/mL

[a]IU/mL = mL başına uluslararası birimler
[b]PFU/mL = mL başına plak oluşturma birimleri
[c]TCID50 U/mL = mL başına doku kültürü enfektif doz birimleri
[d]vp/mL = mL başına viral parçacıklar
[e]LD50/mL = mL başına letal doz
[f]CFU/mL = mL başına koloni oluşturma birimleri
[g]IFU/mL = mL başına inklüzyon oluşturma birimleri

HCV Dışındaki Virüsleri İçeren Klinik Numuneler

Tablo 15 içinde listelenen patojenler, doğal olarak enfekte olmuş bireysel klinik örnekler alınarak değerlendirilmiştir. Bunlar, yaklaşık 15 IU/mL (1,2 $\log_{10}$ IU/mL) veya 1995 IU/mL (3,3 $\log_{10}$ IU/mL) HCV virüsü varlığında veya yokluğunda test edildi. Çapraz reaktivite gözlemlenmemiştir. Herhangi bir enterferans gözlemlenmemiştir.

Tablo 15: Analitik Spesifiklik için Test Edilen Klinik Numuneler

Mikroorganizma	Matris	N (donörler)
HBV	Serum	5
HBV	Plazma	5
Dang virüsü	Plazma	10
Hepatit A virüsü	Plazma	10
HTLV-1	Plazma	10
HTLV-2	Plazma	10
HIV-1	Plazma	10
Batı Nil virüsü	Plazma	10

Matris Eşdeğerliği

Yüz yetmiş altı eşleşen kan toplama tüpü numune seti (serum tüpleri, SST, PPT, ACD, K2 EDTA, K3 EDTA) matris eşdeğerliği açısından değerlendirildi. Bu numune setlerinden 68'i doğal olarak enfekte olmuş HCV pozitif ve 108'i HCV negatif setti. Altmış sekiz pozitifin 26'sı, tahlilin dinamik aralığı boyunca konsantrasyonlarla (toplama tüpü başına 146 pozitif kopya) 1:10, 1:100 ve 1:1000 veya 1:100, 1:10.000 ve 1:100.000'de eşleşen kan toplama tüplerinin 13 negatif örneğiyle daha da seyreltildi. Korelasyon, serum toplama tüpü karşılaştırıcı olarak kullanılarak ölçüldü.

Tablo 16: Matris Eşdeğerliği Çalışması

Kan Toplama Tüpü	Deming Regresyonu	%95 Eğim C.I.		%95 Kesişim C.I.		R^2	Ortalama Fark ($\log_{10}$)
		Alt Limit	Üst Limit	Alt Limit	Üst Limit		
SST	y = 1,00x - 0,01	0,99	1,01	-0,05	0,07	0,998	0,00
K2 EDTA	y = 1,01x - 0,03	0,99	1,02	-0,12	-0,07	0,995	0,00
K3 EDTA	y = 1,00x - 0,01	0,98	1,01	-0,10	0,07	0,996	-0,02
ACD	y = 1,00x - 0,14	0,99	1,01	-0,20	-0.08	0,997	-0,13
PPT	y = 1,00x - 0,01	0,98	1,01	-0,10	0,08	0,996	-0.01

Aptima Örnek Seyreltici Kullanılarak Numune Seyreltme (1:3)

Aptima Örnek Seyreltici plazma veya serum ile seyreltilmiş numunelerde HCV RNA'nın tespit doğruluğunu değerlendirmek için 1,67 log_{10} IU/mL ila 6,34 log_{10} IU/mL arasındaki numuneler Aptima Örnek Seyreltici (480 µL Aptima Örnek Seyreltici ile birleştirilmiş 240 µL numune) ile 1:3 oranında seyreltildi. Her numune üç tekrarlı olarak temiz ve seyreltilmiş (1:3) olarak test edilmiştir. Testler, bir Panther system'da iki Aptima Örnek Seyreltici lotu ile bir tahlil lotu reaktif kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her bir numune setinde saf ve seyreltilmiş test sonuçları arasındaki fark, plazma için Tablo 17, serum için de Tablo 18 içinde gösterildiği gibi hesaplanmıştır.

Tablo 17: Log_{10} IU/mL ile İlgili Plazma Örneği 1:3 Seyreltme Matrisi Karşılaştırma Özeti

Plazma Matrisi Ortalama Bildirilmiş Konsantrasyon (log_{10} IU/mL) n = 3	Seyreltici Ortalama Bildirilmiş Konsantrasyon (log_{10} IU/mL) n = 6	Fark Plazma Matrisine ait Seyreltici (log_{10} IU/mL)
1,74[a]	1,57[b]	-0,18
4,56	4,36	-0,20
5,62	5,46	-0,17
3,69	3,56	-0,13
2,65	2,60	-0,05
4,18	4,09	-0,09
3,25	3,28	0,03
4,12	4,06	-0,07
3,54	3,48	-0,06
6,20	5,91	-0,30

[a]İki replikattan gelen sonuç. Bir sonuç "Saptanmış" ancak nicelleştirilmemiştir.
[b]Dört replikattan gelen sonuç. İki sonuç "Saptanmış" ancak nicelleştirilmemiştir.

Tablo 18: Log_{10} IU/mL ile İlgili Serum Örneği 1:3 Seyreltme Matrisi Karşılaştırma Özeti

Serum Matrisi Ortalama Bildirilmiş Konsantrasyon (log_{10} IU/mL) n = 3	Seyreltici Ortalama Bildirilmiş Konsantrasyon (log_{10} IU/mL) n = 6	Fark Serum Matrisinden Seyreltici (log_{10} IU/mL)
1,50[a]	1,80	0,30
5,32	5,14	-0,18
3,65	3,59	-0,06
4,91	4,71	-0,20
3,66	3,72	0,06
3,81	3,74	-0,07
2,42	2,60	0,18
2,65	2,88	0,23
4,90	4,70	-0,21
6,17	6,00	-0,17

[a]İki replikattan gelen sonuç. Bir sonuç "Saptanmış" ancak nicelleştirilmemiştir.

Aptima Örnek Seyreltici Kullanılarak Numune Seyreltme (1:100)

Aptima Örnek Seyreltici plazma veya serumla seyreltilmiş örneklerde HCV RNA'nın saptama doğruluğunu değerlendirmek için, doğal olarak enfekte olmuş beş plazma örneği ve doğal olarak enfekte olmuş beş serum örneğiyle birlikte her biri HCV negatif plazma ve ULoQ'nun üzerinde hedeflenen HCV aRNA eklenmiş on örnek, 8,30 log_{10} IU/mL'de 8 log_{10} IU/mL üç kopya halinde test edildi. Testten hemen önce bir kısım numune ve 99 parça Aptima Örnek Seyreltici ile 1:100'lük bir seyreltme gerçekleştirildi. Testler, bir Panther system'da iki Aptima Örnek Seyreltici lotu ile bir tahlil lotu reaktif kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her numune setinde saf ve seyreltilmiş test sonuçları arasındaki fark, plazma için Tablo 19, serum için de Tablo 20 içinde gösterildiği gibi hesaplanmıştır.

Tablo 19: Log_{10} IU/mL ile İlgili Plazma Örneği 1:100 Seyreltme Matrisi Karşılaştırma Özeti

Matris	Seyreltme	Plazma Matrisi Ortalama Bildirilmiş Konsantrasyon (log_{10} IU/mL) n = 3	Seyreltici Ortalama Bildirilmiş Konsantrasyon (log_{10} IU/mL) n = 6	Fark
Plazma	1:100	8,03[a]	7,95	-0.08
		8,07[a]	7,93	-0,15
		8,14[a]	7,97	-0,17
		8,16[a]	7,94	-0,22
		8,09[a]	7,96	-0,13
		8,38[a]	7,97	-0,42
		7,98[a]	7,89	-0,09
		8,08[a]	7,89	-0,19
		8,14[a]	7,92	-0,22
		8,08[a]	7,97	-0,11
		6,41	6,22	-0,19
		6,73	6,58	-0,15
		6,88	6,75	-0,14
		6,54	6,51	-0,03
		6,55	6,29	-0.27

bSpayklanmış örnek

Tablo 20: Log_{10} IU/mLile İlgili Serum Örneği 1:100 Seyreltme Matrisi Karşılaştırma Özeti

Matris	Seyreltme	Serim Matrisi Ortalama Bildirilmiş Konsantrasyon (log_{10} IU/mL) n = 3	Seyreltici Ortalama Bildirilmiş Konsantrasyon (log_{10} IU/mL) n = 6	Fark
Serum	1:100	8,04[a]	7,94	-0,09
		8,07[a]	7,91	-0,16
		7,99[a]	7,91	-0.08
		8,03[a]	7,92	-0,11
		7,99[a]	7,89	-0,09
		8,05[a]	7,85	-0,20
		8,16[a]	7,93	-0,23
		8,16[a]	7,90	-0,26
		8,06[a]	7,89	-0,17
		8,26[a]	7,92	-0,34
		7,34	7,09	-0,25
		7,07	6,83	-0,24
		7,18	6,80	-0,38
		7,35[b]	7,12	-0,23
		7,07	6,68	-0,39

bSpayklanmış örnek

[b]Test edilen üç tekrarın ikisinden elde edilen sonuç. Bir aykırı değer tekrarı kaldırılmıştır.

Örnek seyrelticide seyreltilen klinik örneklerdeki LLoQ'nun onaylanması

Aptima HCV Quant testinin LLoQ değeri, Aptima Örnek Seyreltici içinde seyreltilmiş HCV genotip 1 klinik numuneleriyle doğrulandı. Örnekler, HCV negatif insan plazması ve serumunda 21, 30 ve 45 IU/mL konsantrasyonlarında hazırlandı. Her panel, testten hemen önce Aptima Örnek Seyreltici içinde 1:3 oranında yaklaşık 7, 10 ve 15 IU/mL nihai konsantrasyonları vermek için seyreltilmiştir. Her panel üyesinin toplam otuz altı (36) replikatı üç gün boyunca bir reaktif lotuyla test edilmiştir. Tablo 21 üzerinde gösterildiği gibi, Aptima Numune Seyrelticide seyreltilmiş HCV plazması ve serumu için LLoQ ≤ 10 IU/mL olduğu doğrulandı.

Tablo 21: LLoQ Doğrulaması – Aptima Örnek Seyrelticide Klinik Numuneler

Matris	Hedef Konsantrasyon (IU/ml)	Hedef Konsantrasyon (log_{10} IU/ml)	% Saptandı	Aptima HCV Quant Dx (IU/ml)	Aptima HCV Quant Dx (log_{10} IU/ml)	SS (log_{10} IU/ml)	Eğilim (log_{10} IU/ml)	Hesaplanan TE (log_{10} IU/ml)	Hesaplanan TAE (log_{10} IU/ml)
Plazma	7	0,85	%100	9	0,94	0,25	0,10	0,71	0,60
Serum	7	0,85	%100	9	0,96	0,21	0,12	0,60	0,54

Seyreltilen Numunelerin Hassasiyeti

Aptima HCV Quant Dx hassas paneli, HCV pozitif klinik plazma ve HCV aRNA'nın HCV negatif klinik plazmaya seyreltilmesiyle oluşturulmuştur. Bunlar Aptima Örnek Seyrelticide daha da seyreltilmiştir. Pozitif paneller Aptima Örnek Seyrelticide seyreltildi. Bunlar, günde iki çalışma olmak üzere 21 test günü boyunca bir Panther system'da reaktiflerin bir pilot lotu kullanılarak bir operatör tarafından çalışma başına üç kopya halinde test edilmiştir.

Tablo 22, çalışmalar arasındaki, çalışmalar içindeki, günler arasındaki ve genel olarak tahlil sonuçlarının (log_{10} IU/mL cinsinden) kesinliğini gösterir. Tüm panel üyeleri genelinde toplam değişkenlik, ≤%0,15'in altında olup bu durum esas olarak çalışma içi değişkenlikten (yani rastgele hatadan) kaynaklanmıştır.

Tablo 22: Aptima Örnek Seyrelticide Seyreltilen Panellerin Hassasiyeti

Seyreltme	N	Ortalama Konsantrasyon (log_{10} IU/ml)	Standart Sapma			
			Günler arası	Çalışmalar Arası	Çalışma İçi	Toplam
1:3	126	2,24	0,00	0,05	0,13	0,14
1:100	126	3,86	0,06	0,05	0,12	0,15
1:100	126	7,31	0,03	0,10	0,05	0,12

[a]Tahlilin doğrusal aralığı dahilindeki geçerli sonuçların sayısı

Not: *Bazı faktörlerden kaynaklanan değişkenlik, sayısal olarak negatif olabilir; bu durum, söz konusu faktörlerden kaynaklanan değişkenliğin çok küçük olması durumunda ortaya çıkabilir. Bu gerçekleştiğinde SS ve CV 0 olarak gösterilir.*

Taşıma

Panther system'ın, taşıma kontaminasyonundan kaynaklanan yalancı pozitif sonuç riskini en aza indirdiğini belirlemek için, üç Panther system üzerinde spayklanmış paneller kullanılarak bir çalışma yapılmıştır. Taşıma, yüksek titreli aRNA ile spayklanmış plazma numuneleri kullanılarak değerlendirilmiştir (7 log_{10} IU/mL) HCV negatif numunelerin arasına dama tahtası deseni şeklinde serpiştirilmiştir. Test, on beş çalışma üzerinde gerçekleştirilmiştir. Genel taşınma oranı %0,14 (1/704) olmuştur

Serokonversiyon Paneli

Toplam 72 numuneden oluşan on bir adet HCV serokonversiyon paneli seti test edilmiştir. Aptima HCV Quant Dx testi sonuçları, HCV antikor tahlili sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. İlk reaktif sonuca kadar geçen gün sayısı Tablo 23 içinde listelenmiştir. Aptima HCV Quant Dx testi, HCV'nin varlığını antikor tahlillerinden ortalama 20 gün daha erken saptamıştır.

Tablo 23: Serokonversiyon Paneli Veri Özeti

Panel No	Test Edilen Panel Üye Sayısı	Reaktif Panel Üye Sayısı			İlk Reaktif Sonuca Yönelik Gün Sayısı			İlk Reaktif Sonuca Yönelik Gün Cinsinden Fark (Kanama Tarihine Göre)	
		Aptima HCV Quant Dx	HCV Antikor Testi1	HCV Antikor Testi2	Aptima HCV Quant Dx	HCV Antikor Testi1	HCV Antikor Testi2	HCV Antikor Testi 1'den Önceki Günler	HCV Antikor Testi 2'den Önceki Günler
PHV911	4	4	3	3	3[a]	14	14	11	11
PHV913	4	4	0	2	0	9[b]	7	9	7
PH919	7	4	3	3	25	28	28	3	3
PH920	9	9	7	6	0[c]	13	16	13	16
PH921	11	11	9	7	0	7	18	7	18
PH923	6	6	2	2	0	21	21	21	21
PH924	6	6	3	3	0	59	59	59	59

Tablo 23: Serokonversiyon Paneli Veri Özeti (devamı)

Panel No	Test Edilen Panel Üye Sayısı	Reaktif Panel Üye Sayısı			İlk Reaktif Sonuca Yönelik Gün Sayısı			İlk Reaktif Sonuca Yönelik Gün Cinsinden Fark (Kanama Tarihine Göre)	
		Aptima HCV Quant Dx	HCV Antikor Testi1	HCV Antikor Testi2	Aptima HCV Quant Dx	HCV Antikor Testi1	HCV Antikor Testi2	HCV Antikor Testi 1'den Önceki Günler	HCV Antikor Testi 2'den Önceki Günler
PH925	5	5	1	1	0	27	27	27	27
PH926	5	5	1	0	0	14	14[b]	14	14
6227	7	4	2	2	42	74	74	32	32
6229	8	8	4	3	0	17	20	17	20
Toplam	72	66	35	32			Ortalama	19,36	20,73
							Medyan	14	18

HCV antikor tahlili1, Abbott Prism HCV testi ile tamamlanmıştır

HCV antikor tahlili2, aşağıdaki istisnalar dışında, Ortho Enhanced SAVE testi ile tamamlanmıştır:

Her ikisi de Ortho ELISA Anti-HCV 3.0 tahliliyle test edilen Panel 6227 ve 6229

[a] İlk kanama, tedarikçiden numune alınamaması nedeniyle test edilememiştir.

[b] Bu paneldeki tüm kanamalar, HCV antikoru için reaktif değildir. Son kanama günü, "İlk Reaktif Sonuca Kadar Geçen Gün Sayısı" olarak kullanılmıştır.

[c] İkinci kanama, tedarikçiden numune alınamaması nedeniyle test edilememiştir

Tekrarlanabilirlik Çalışması

Tekrarlanabilirlik, Panther system üzerinde ABD'deki üç harici çalışma merkezinde değerlendirildi. Her bölgede iki operatör test gerçekleştirdi. Her operatör, test sırasında 3 reaktif lotu kullanarak üç gün boyunca günde iki kez çalışma gerçekleştirdi. Her çalışma, her panel üyesinin 3 replikasına sahipti. Genel olarak, her panel üyesinin 108 replikatı test edilmiştir.

Tekrarlanabilirlik, HCV-negatif plazmadan elde edilen panel üyeleri kullanılarak test edildi. Pozitif panel üyelerinde HCV genotip 1, genotip 2 veya genotip 3 pozitifti. HCV RNA'sı konsantrasyonları, tahlilin doğrusal aralığını kapsamıştır.

Tablo 24 içinde her bir pozitif panel üyesine yönelik tahlil sonuçlarının tahliller arasında, operatörler arasında, lotlar arasında, günler arasında, çalıştırmalar arasında, çalıştırmalar içinde ve genel olarak tekrarlanabilirliği ve hassasiyetinin yanı sıra Aptima HCV Quant Dx testinin raporlanabilir aralığının dışında sonuç veren tekrarlanan örneklerin oranı da gösterilmiştir.

Varyasyon katsayısı, aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanmış olup burada σ^2, verilerin $\log_{10}$ dönüşümünden sonraki örnek varyansıdır.

$$\%CV = 100 \times \sqrt{(10^{\sigma^2 \ln(10)} - 1)}$$

HCV-negatif panel üyesi için 108 tekrar test edildi ve HCV RNA'sı 108 tekrarın hiçbirinde tespit edilmedi (negatif uyum=%100, %95 CI: %96,6 ila %100). HCV-pozitif tüm panel üyeleri için uyum değerleri %100 oldu.

Tablo 24: Aptima HCV Quant Dx Testinin Panther System Üzerindeki HCV RNA Düzeylerinin Pozitif Panel Üyelerinde Tekrarlanabilirliği

GT	N	Gözlemlenen Ortalama IU/mL	Gözlemlenen Ortalama Log_{10} IU/mL	Merkezler Arası SS (%CV)	Lotlar Arası SS (%CV)	Operatörler/ Günler Arası[a] SS (%CV)	Çalıştırmalar Arası SS (%CV)	Çalıştırma İçi SS (%CV	Toplam SS (%CV)	Aşağısında LLoQ n (%)	Yukarısında ULoQ n (%)
1	108	10,6	1,0	0,070 (16,22)	0,048 (10,98)	0,000 (0,00)	0,040 (9,20)	0,258 (64,93)	0,274 (69,94)	59 (54,6)	0 (0,0)
	107	19,5	1,3	0,034 (7,77)	0,035 (7,97)	0,009 (2,10)	0,064 (14,91)	0,169 (40,31)	0,187 (45,12)	9 (8,4)	0 (0,0)
	108	43,6	1,6	0,000 (0,00)	0,070 (16,11)	0,000 (0,00)	0,061 (14,13)	0,155 (36,82)	0,180 (43,39)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	602,7	2,8	0,042 (9,58)	0,035 (8,02)	0,022 (5,05)	0,023 (5,30)	0,075 (17,40)	0,098 (22,81)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	22710,9	4,3	0,075 (17,42)	0,045 (10,49)	0,044 (10,08)	0,058 (13,46)	0,071 (16,57)	0,135 (31,74)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	4195539,0	6,6	0,007 (1,65)	0,026 (6,08)	0,045 (10,43)	0,000 (0,00)	0,131 (30,97)	0,142 (33,50)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	58549271,2	7,8	0,010 (2,26)	0,000 (0,00)	0,022 (5,10)	0,035 (8,08)	0,105 (24,42)	0,113 (26,43)	0 (0,0)	1 (0,9)
2	108	11,3	1,0	0,062 (14,29)	0,075 (17,28)	0,112 (26,28)	0,000 (0,00)	0,290 (75,02)	0,326 (86,94)	53 (49,1)	0 (0,0)
	108	13,9	1,1	0,000 (0,00)	0,125 (29,36)	0,128 (30,18)	0,068 (15,83)	0,211 (51,69)	0,285 (73,45)	46 (42,6)	0 (0,0)
	108	62,6	1,8	0,000 (0,00)	0,044 (10,18)	0,101 (23,48)	0,069 (16,00)	0,124 (29,25)	0,180 (43,24)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	351,0	2,5	0,022 (5,18)	0,062 (14,38)	0,004 (1,01)	0,045 (10,31)	0,081 (18,70)	0,113 (26,56)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	14519,2	4,1	0,000 (0,00)	0,051 (11,78)	0,048 (11,01)	0,011 (2,42)	0,092 (21,50)	0,116 (27,25)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	5810012,3	6,8	0,000 (0,00)	0,017 (4,00)	0,041 (9,54)	0,015 (3,53)	0,104 (24,25)	0,114 (26,73)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	77499195,7	7,9	0,000 (0,00)	0,018 (4,24)	0,028 (6,56)	0,000 (0,00)	0,077 (17,77)	0,084 (19,46)	0 (0,0)	10 (9,3)

GT	N	Gözlemlenen Ortalama IU/mL	Gözlemlenen Ortalama Log_{10} IU/mL	Merkezler Arası SS (%CV)	Lotlar Arası SS (%CV)	Operatörler/ Günler Arası[a] SS (%CV)	Çalıştırmalar Arası SS (%CV)	Çalıştırma İçi SS (%CV	Toplam SS (%CV)	Aşağısında LLoQ n (%)	Yukarısında ULoQ n (%)
3	107	8,6	0,9	0,049 (11,32)	0,103 (24,05)	0,056 (12,95)	0,000 (0,00)	0,225 (55,47)	0,258 (65,16)	71 (66,4)	0 (0,0)
	108	14,3	1,1	0,157 (37,31)	0,000 (0,00)	0,090 (21,04)	0,000 (0,00)	0,178 (42,88)	0,254 (63,90)	36 (33,3)	0 (0,0)
	107	49,9	1,7	0,119 (27,96)	0,065 (15,08)	0,047 (10,80)	0,034 (7,81)	0,109 (25,42)	0,183 (44,15)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	218,3	2,2	0,324 (86,23)	0,043 (10,01)	0,139 (32,83)	0,063 (14,64)	0,082 (19,09)	0,370 (103,21)	0 (0,0)	0 (0,0)
	107	8541,1	3,9	0,248 (61,97)	0,056 (12,90)	0,151 (35,77)	0,048 (10,99)	0,078 (18,19)	0,309 (81,20)	0 (0,0)	0 (0,0)
	107	4128761,4	6,6	0,044 (10,17)	0,000 (0,00)	0,000 (0,00)	0,042 (9,61)	0,126 (29,65)	0,140 (33,06)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	63813728,0	7,8	0,012 (2,84)	0,000 (0,00)	0,000 (0,00)	0,059 (13,76)	0,092 (21,32)	0,110 (25,71)	0 (0,0)	3 (2,8)

%CV=log-normal varyasyon katsayısı, GT=genotip, SS=standart sapma (log_{10} IU/mL)

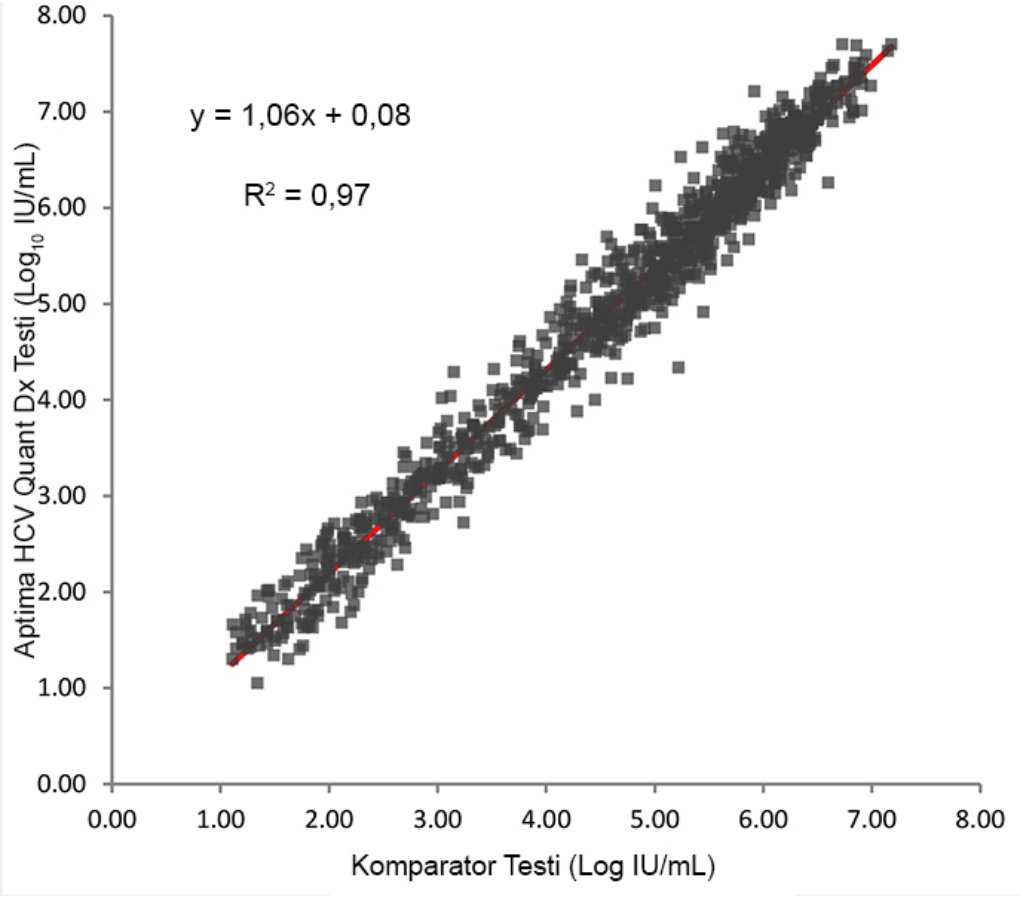
Not: Bazı faktörlerden kaynaklanan değişkenlik sayısal olarak negatif olabilir. Bu faktörlerden kaynaklanan değişkenlik çok küçükse bu durum ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda SS ve CV 0 olarak gösterilir.

[a] Operatörler Arası, Günler Arası ile karıştırılabilir; bu nedenle Operatörler Arası ve Günler Arası tahminleri Operatörler/Günler Arasında birleştirilir.

Klinik Performans

Yöntem Korelasyonu

Aptima HCV Quant Dx testinin performansı, HCV enfekte hastalardan alınan seyreltilmemiş klinik örneklerin dört reaktif partisine sahip üç Panther System'da test edilmesiyle CE işaretli bir komparator testiyle değerlendirilmiştir. Her iki tahlil için de ortak olan doğrusal aralık içindeki tüm HCV genotiplerinde toplam 1058 plazma ve serum numunesi (872 plazma, 186 serum), Şekil 10 içinde gösterildiği gibi doğrusal regresyon için kullanılmıştır.



Şekil 10. Aptima HCV Quant Dx Testi ile Komparator Tahlili Arasındaki Korelasyon

Klinik Fayda Çalışması

Bu çalışma, 8, 12 veya 24 haftalık antiviral tedavi sırasında klinik olarak ilgili belirlenmiş zaman noktalarında kalıcı virolojik yanıt (SVR) veya kalıcı olmayan virolojik yanıt (NSVR) elde etme performans özelliklerini tahmin ederek klinik faydayı göstermek amacıyla tasarlanmıştır. Çalışmada eş değişkenlerin (yani yaş, cinsiyet, ırk, başlangıçtaki HCV RNA düzeyi, sirozun varlığı veya yokluğu) SVR yanıtı üzerindeki etkisi de değerlendirildi.

FDA onaylı ilaçlar kullanılarak ve FDA onaylı etiketleme ve/veya AASLD/IDSA HCV tedavi kılavuzlarına uygun olarak reçete edilen 8, 12 veya 24 haftalık sofosbuvir bazlı tedavilere başlayan, kronik olarak HCV ile enfekte olmuş genotip 1, 2 ve 3 hastalarından prospektif olarak örnekler toplandı.[20,21] Her tedavi rejimi için uygun olduğu üzere, HCV tedavisi almamış veya tedavi görmüş hastalar ve sirozu olmayan veya kompanse sirozu olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Aptima HCV Quant Dx testi kullanılarak HCV RNA viral yükünün belirlenmesi başlangıçta, 1. hafta, 2. hafta, 4. hafta, 8. hafta, 12. hafta ve 24. haftada gerçekleştirildi. Tedavi sonu (TS) ve tedavi sonrası 4. ve 12. hafta takip sonuçları, Aptima HCV Quant Dx testi ve iki onaylı kantitatif HCV RNA testi kullanılarak belirlendi. SVR, tedavi sonrası 12. haftadaki örnek için onaylanmış kantitatif bir tahlille belirlenen HCV RNA seviyesinin < LLoQ olması olarak tanımlandı.

ABD'deki 35 klinik çalışma merkezinden kayıtlı 352 katılımcı arasından 274 katılımcıda kesin SVR durumu tespit edildi ve bu katılımcılar analiz için değerlendirilebilir durumdaydı. 56 katılımcı, değerlendirilemeyen SVR durumuna sahipti ve bu nedenle analize dahil edilmedi. Ek olarak 22 katılımcı kesin SVR durumuna sahipti, ancak tedavi öncesi/başlangıç sonuçlarının eksik olması, tedavi sırasındaki tüm sonuçların <LLoQ olması veya tespit edilememesi ya da genotiplerin onaylanmış bir tahlille belirlenememesi nedeniyle değerlendirilemedi. Bu çalışmada, katılımcıların %90,5'i (248/274) SVR'ye, %9,5'i (26/274) ise NSVR'ye ulaşmıştır (genotip ve DRA'ya göre sayılar için bkz. Tablo 31 ila Tablo 33 arası). Aptima HCV Quant Dx testiyle belirlenen en yüksek bazal viral yük 7,58 $\log_{10}$ IU/mL idi. Değerlendirilebilen tüm katılımcılar tedaviyi tamamladı ve tedavi sırasında herhangi bir başarısızlık (ör. yanıt vermeme) yaşanmadı. Her katılımcıdan farklı zaman noktalarında toplanan toplam 2449 numune ABD'deki üç test merkezinde test edildi.

Tablo 25, değerlendirilebilen 274 denek için demografik ve klinik özellikleri göstermektedir.

Tablo 25: Demografik ve Klinik Özellikler

Özellikler		
Toplam	N	274
Cinsiyet	Kadın, n (%)	112 (40,9)
	Erkek, n (%)	162 (59,1)
Yaş (yıl)	n	274
	Ortalama	55,1
	Medyan	56,0
	SS	10,40
	Minimum	23
	Maksimum	83
	21-49, n (%)	61 (22,3)
	50-70, n (%)	203 (74,1)
	>70, n (%)	10 (3,6)
Etnik köken	n	274
	Hispanik veya Latin, n (%)	65 (23,7)
	Hispanik veya Latin olmayan, n (%)	202 (73,7)
	Bilinmeyen, n (%)	6 (2,2)
	Reddedilen, n (%)	1 (0,4)
Irk[a]	n	274
	Beyaz, n (%)	223 (81,4)
	Siyah veya Afrikalı Amerikalı, n (%)	43 (15,7)
	Asyalı, n (%)	1 (0,4)
	Amerikan Yerlisi/Alaska Yerlisi, n (%)	3 (1,1)
	Hawaii/Pasifik Adaları Yerlisi, n (%)	0 (0,0)
	Diğer, n (%)	3 (1,1)
	Bilinmeyen, n (%)	1 (0,4)
	Reddedilen, n (%)	0 (0,0)
Genotip	n	274
	Genotip 1, n (%)	158 (57,7)
	Genotip 2, n (%)	66 (24,1)
	Genotip 3, n (%)	50 (18,2)

Tablo 25: Demografik ve Klinik Özellikler (devamı)

Özellikler		
HCV tedavi durumu	n	274
	Tedavi almayan, n (%)	232 (84,7)
	Deneyimli, n (%)	42 (15,3)
	Nüksetmiş, n (%)	32 (76,2)
	Tam Yanıtsız, n (%)	1 (2,4)
	Yanıt Vermeyen, n (%)	2 (4,8)
	Kısmi Yanıt Veren, n (%)	3 (7,1)
	Alevlenme, n (%)	1 (2,4)
	Geri tepme, n (%)	0 (0,0)
	Tedaviye yanıt bilinmeyen, n (%)	3 (7,1)
	Eksik, n (%)	0 (0,0)
Siroz durumu	n	274
	Siroz, n (%)	98 (35,8)
	Siroz yok, n (%)	176 (64,2)

[a] Katılımcılar birden fazla ırk bildirebilir

Tablo 26, değerlendirilebilen 274 katılımcı için nihai ilaç rejimi atamalarını göstermektedir.

Tablo 26: Katılımcıların Genotiplerine Göre Son İlaç Tedavisi Atamalarının Özeti

İlaç Tedavisi Ataması	**HCV Genotipi n (%)**		
	1	**2**	**3**
12 hafta boyunca Sofosbuvir, Peginterferon ve Ribavirin	25 (15,8)	-	3 (6,0)
12 hafta boyunca Sofosbuvir ve Simeprevir ve/veya Ribavirin	63 (39,9)	-	-
24 hafta boyunca Sofosbuvir ve Simeprevir ve/veya Ribavirin	4 (2,5)	-	-
12 hafta boyunca Sofosbuvir ve Ribavirin	-	66 (100)	-
24 hafta boyunca Sofosbuvir ve Ribavirin	6 (3,8)	-	47 (94,0)
8 hafta boyunca Ledipasvir ve Sofosbuvir	14 (8,9)	-	-
12 hafta boyunca Ledipasvir ve Sofosbuvir	39 (24,7)	-	-
24 hafta boyunca Ledipasvir ve Sofosbuvir	7 (4,4)	-	-
Toplam uygun katılımcı sayısı	158	66	50

Tablo 27, tek değişkenli (ayarlanmamış) lojistik regresyon analizi kullanılarak, başlangıç değişkenlerinin (yaş, ırk, cinsiyet, başlangıç HCV viral yükü [ikili değişken] ve siroz durumu) ve SVR'nin ilişkisini olasılık oranı (OR) ile değerlendirmektedir. Değerlendirilebilen 274 katılımcı için sonuçlar HCV genotipine göre değerlendirildi. Genotip 1 ve 2 için, sirozlu katılımcıların SVR'ye ulaşma olasılığı sirozlu olmayan katılımcılara göre daha düşüktü (OR=0,16 [95% Wald CI: 0,04 ila 0,63 arası], P=0,009 ve OR=0,13 [%95 Wald CI: 0,02 ila 0,70 arası], P=0,017, (sırasıyla). Genotip 1 ve 2 için diğer eş değişkenlere ve genotip 3 için tüm eş değişkenlere ait %95 güven aralığı değerleri 1 değerini içeriyordu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 27: Başlangıç Değerlerinde SVR'nin Temel Belirleyicilerinin Değerlendirilmesi

GT	Kategori	N	Gruplama	N(%)	Yüzde Başarı SVR	Olasılık Oranı (Wald %95 CI) Tek Değişkenli LR Analizi Kullanımı	P Değeri
1	Yaş	158	≥ 40 yaş	146 (92,4)	91,8	0 [0 – ∞)	Hesaplanamaz
			< 40 yaş	12 (7,6)	100		
	Cinsiyet	158	Erkek	92 (58,2)	90,2	0,44 (0,11 - 1,69)	0,231
			Kadın	66 (41,8)	95,5		
	Irk	158	Beyaz	116 (73,4)	94,0	2,10 (0,63 - 7,03)	0,227
			Beyaz değil	42 (26,6)	88,1		
	HCV RNA bazal viral yükü[a]	156	> 740.000 IU/mL	111 (71,2)	92,8	1,26 (0,36 - 4,40)	0,721
			≤ 740.000 IU/mL	45 (28,8)	91,1		
	Siroz durumu	158	Siroz	57 (36,1)	84,2	0,16 (0,04 - 0,63)	0,009
			Siroz yok	101 (63,9)	97,0		
2	Yaş	66	≥ 40 yaş	60 (90,9)	88,3	1,51 (0,15 - 14,91)	0,722
			< 40 yaş	6 (9,1)	83,3		
	Cinsiyet	66	Erkek	36 (54,5)	86,1	0,69 (0,15 - 3,15)	0,631
			Kadın	30 (45,5)	90,0		
	Irk	66	Beyaz	61 (92,4)	86,9	0 [0 – ∞)	Hesaplanamaz
			Beyaz değil	5 (7,6)	100		
	HCV RNA bazal viral yükü	66	> 740.000 IU/mL	44 (66,7)	84,1	0,25 (0,03 - 2,19)	0,211
			≤ 740.000 IU/mL	22 (33,3)	95,5		
	Siroz durumu	66	Siroz	22 (33,3)	72,7	0,13 (0,02 - 0,70)	0,017
			Siroz yok	44 (66,7)	95,5		
3	Yaş	50	≥ 40 yaş	44 (88,0)	86,4	0 [0 – ∞)	NC
			< 40 yaş	6 (12,0)	100		
	Cinsiyet	50	Erkek	34 (68,0)	85,3	0,39 (0,04 - 3,62)	0,405
			Kadın	16 (32,0)	93,8		
	Irk	50	Beyaz	46 (92,0)	87,0	0 [0 – ∞)	Hesaplanamaz
			Beyaz değil	4 (8,0)	100		
	HCV RNA bazal viral yükü[a]	49	> 740.000 IU/mL	30 (61,2)	83,3	0,28 (0,03 - 2,59)	0,261
			≤ 740.000 IU/mL	19 (38,8)	94,7		
	Siroz durumu	50	Siroz	19 (38,0)	78,9	0,26 (0,04 - 1,58)	0,143
			Siroz yok	31 (62,0)	93,5		

CI=güven aralığı, GT=genotip, LR=lojistik regresyon

[a]HCV RNA başlangıç viral yükü değişkeni, tedaviye başlamadan önce kantitatif HCV RNA viral yükü verisi sağlamayan katılımcıları içermez.

Antiviral Tedaviye Tepki

Belirli DAA rejimleriyle tedavi edilen bireyler için tahlil performans özellikleri belirlenmiştir. Diğer DAA kombinasyon tedavileri kullanıldığında tahlilin öngörücü değeri hakkında herhangi bir bilgi yoktur.

Tanımlar:

1. hafta viral yükü (VL) = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/mL antiviral tedavinin 1. haftasında

2. hafta VL = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/mL antiviral tedavinin 2. haftasında

4. hafta VL = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/mL antiviral tedavinin 4. haftasında

8. hafta VL = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/mL antiviral tedavinin 8. haftasında

8. hafta VL (TS): HCV RNA < LLoQ antiviral tedavinin 8. haftasında

12. hafta VL = HCV RNA < LLoQ = 10 IU/mL antiviral tedavinin 12. haftasında

12. hafta VL (TS): HCV RNA < LLoQ antiviral tedavinin 12. haftasında

24. hafta VL (TS): HCV RNA < LLoQ antiviral tedavinin 24. haftasında

Kalıcı Virolojik Yanıt (SVR)12: Antiviral tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra, bağımsız bir HCV RNA testi ile ölçülen HCV RNA düzeyi < LLoQ'dur.

Tablo 28 ve Tablo 29, sırasıyla, genel olarak, sirozlu, sirozsuz, tedavi görmemiş ve tedavi görmüş katılımcılar için genotip ve ilaç rejimine göre SVR yanıtı ve yanıtsızlığı sıklığını göstermektedir. Katılımcıların büyük çoğunluğu genotipler genelinde şu oranlarda SVR başardı: %92,4 genotip 1, %87,9 genotip 2 ve %88,0 genotip 3. Genotipler genelinde, SVR oranları siroz olmayan katılımcılarda sirozlu katılımcılara göre genellikle daha yüksekti ve tedavi görmemiş katılımcılar ile tedavi görmüş katılımcılar arasında da benzerdi.

Tablo 28: Genotip ve İlaç Rejimine Göre SVR Yanıtının Sıklığı

GT	DRA	SVR Tepkili Katılımcılar n (%)				
		Genel	**Siroz**	**Siroz yok**	**Tedavi almayan**	**Tedavi deneyimli**
1	8 hafta boyunca Ledipasvir ve Sofosbuvir	13/14 (92,9)	YOK	13/14 (92,9)	13/14 (92,9)	YOK
	12 hafta boyunca Ledipasvir ve Sofosbuvir	39/39 (100)	9/9 (100)	30/30 (100)	34/34 (100)	5/5 (100)
	24 hafta boyunca Ledipasvir ve Sofosbuvir	6/7 (85,7)	6/7 (85,7)	YOK	YOK	6/7 (85,7)
	12 hafta boyunca Sofosbuvir, Peginterferon ve Ribavirin	24/25 96,0)	7/7 (100)	17/18 (94,4)	22/23 (95,7)	2/2 (100)
	24 hafta boyunca Sofosbuvir ve Ribavirin	6/6 (100)	1/1 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)
	12 hafta boyunca Sofosbuvir ve Simeprevir ve/veya Ribavirin	54/63 (85,7)	21/29 (72,4)	33/34 (97,1)	45/54 (83,3)	9/9 (100)
	24 hafta boyunca Sofosbuvir ve Simeprevir ve/veya Ribavirin	4/4 (100)	4/4 (100)	YOK	2/2 (100)	2/2 (100)
2	12 hafta boyunca Sofosbuvir ve Ribavirin	58/66 (87,9)	16/22 (72,7)	42/44 (95,5)	53/60 (88,3)	5/6 (83,3)
3	12 hafta boyunca Sofosbuvir, Peginterferon ve Ribavirin	3/3 (100)	3/3 (100)	YOK	1/1 (100)	2/2 (100)
	24 hafta boyunca Sofosbuvir ve Ribavirin	41/47 (87,2)	12/16 (75,0)	29/31 (93,5)	35/39 (89,7)	6/8 (75,0)

DRA=ilaç tedavisi ataması, GT=genotip, YOK=ilaç tedavisi bu katılımcı grubu için geçerli değil

Tablo 29: Genotip ve İlaç Rejimine Göre SVR Tepkisizliğin Sıklığı

GT	DRA	SVR Tepkisiz Katılımcılar n (%)				
		Genel	**Siroz**	**Siroz yok**	**Tedavi almayan**	**Tedavi deneyimli**
1	8 hafta boyunca Ledipasvir ve Sofosbuvir	1/14 (7,1)	Yok	1/14 (7,1)	1/14 (7,1)	Yok
	12 hafta boyunca Ledipasvir ve Sofosbuvir	0/39 (0,0)	0/9 (0,0)	0/30 (0,0)	0/34 (0,0)	0/5 (0,0)
	24 hafta boyunca Ledipasvir ve Sofosbuvir	1/7 (14,3)	1/7 (14,3)	Yok	Yok	1/7 (14,3)
	12 hafta boyunca Sofosbuvir, Peginterferon ve Ribavirin	1/25 (4,0)	0/7 (0,0)	1/18 (5,6)	1/23 (4,3)	0/2 (0,0)
	24 hafta boyunca Sofosbuvir ve Ribavirin	0/6 (0,0)	0/1 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/1 (0,0)
	12 hafta boyunca Sofosbuvir ve Simeprevir ve/veya Ribavirin	9/63 (14,3)	8/29 (27,6)	1/34 (2,9)	9/54 (16,7)	0/9 (0,0)
	24 hafta boyunca Sofosbuvir ve Simeprevir ve/veya Ribavirin	0/4 (0,0)	0/4 (0,0)	YOK	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)
2	12 hafta boyunca Sofosbuvir ve Ribavirin	8/66 (12,1)	6/22 (27,3)	2/44 (4,5)	7/60 (11,7)	1/6 (16,7)
3	12 hafta boyunca Sofosbuvir, Peginterferon ve Ribavirin	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	YOK	0/1 (0,0)	0/2 (0,0)
	24 hafta boyunca Sofosbuvir ve Ribavirin	6/47 (12,8)	4/16 (25,0)	2/31 (6,5)	4/39 (10,3)	2/8 (25,0)

DRA=ilaç tedavisi ataması, GT=genotip, YOK=ilaç tedavisi bu katılımcı grubu için geçerli değil

Tablo 30, her genotip ve ilaç tedavisi ataması için, tedavi süresince ve tedavi sonrasındaki her hafta ziyaretinde virolojik yanıt (Aptima HCV Quant Dx testi sonuçlarının < LLoQ olması olarak tanımlanır) gösteren katılımcıların yüzdesini göstermektedir. Genotiplerin tamamında katılımcıların çoğu 4. haftaya kadar SVR'ye ulaşırken, tüm katılımcılar da 8. haftaya kadar SVR'ye ulaştı.

Tablo 30: Tedavi Sırasında ve Tedavi Sonrasındaki Haftalarda SVR'ye Ulaşma Olasılığı

GT	DRA	N	SVR Tepkili % (n)	SVR Tepkisiz % (n)	Ziyaretlere Göre Virolojik Tepki Gösteren Katılımcıların Yüzdesi[a] n (%)						
					Hafta					TS	PT04
					1	2	4	8	12		
1	LDV + SOF (8 hafta)	14	92,9 (13/14)	7,1 (1/14)	42,9 (6/14)	76,9 (10/13)	100 (14/14)	YOK	YOK	100 (14/14)	90 (9/10)
	LDV + SOF (12 hafta)	39	100 (39/39)	0,0 (0/39)	11,1 (4/36)	%52,6 (20/38)	92,1 (35/38)	100 (36/36)	YOK	100 (39/39)	100 (33/33)
	LDV + SOF (24 hafta)	7	85,7 (6/7)	14,3 (1/7)	0,0 (0/6)	42,9 (3/7)	71,4 (5/7)	100 (7/7)	100 (7/7)	100 (6/6)	80 (4/5)
	SOF+PEG+RBV (12 hafta)	25	96,0 (24/25)	4,0 (1/25)	40,0 (10/25)	80,0 (20/25)	100 (25/25)	100 (25/25)	YOK	100 (25/25)	100 (25/25)
	SOF+RBV (24 hafta)	6	100 (6/6)	0,0 (0/6)	16,7 (1/6)	66,7 (4/6)	83,3 (5/6)	100 (5/5)	100 (6/6)	100 (5/5)	100 (6/6)
	SOF+SIM+RBV (12 hafta)	63	85,7 (54/63)	14,3 (9/63)	20,7 (12/58)	67,9 (38/56)	98,4 (62/63)	100 (57/57)	YOK	96,6 (57/59)	90,0 (54/60)
	SOF+SIM+RBV (24 hafta)	4	100 (4/4)	0,0 (0/4)	66,7 (2/3)	66,7 (2/3)	100 (4/4)	100 (3/3)	100 (3/3)	100 (4/4)	100 (4/4)
2	SOF+RBV (12 hafta)	66	87,9 (58/66)	12,1 (8/66)	22,2 (12/54)	69,4 (43/62)	95,4 (62/65)	100 (64/64)	YOK	98,5 (64/65)	93,5 (58/62)
3	SOF+PEG+RBV (12 hafta)	3	100 (3/3)	0,0 (0/3)	33,3 (1/3)	100 (2/2)	100 (3/3)	100 (2/2)	YOK	100 (3/3)	100 (3/3)
	SOF+RBV (24 hafta)	47	87,2 (41/47)	12,8 (6/47)	20,9 (9/43)	70,5 (31/44)	100 (46/46)	100 (46/46)	100 (47/47)	100 (42/42)	89,1 (41/46)

DRA= ilaç tedavisi ataması, TS=tedavinin sonu, N/A=uygulanamaz çünkü ziyaret verilen tedavi için tedavinin sonuna denk geliyor veya tedavi penceresinin dışında, PT04=tedavi sonrası 4. hafta

[a]Tedavi sırasında ve tedavi sonrasında viral yanıt, < 10 IU/mL olarak tanımlanmıştır.

Not: TS tedavi haftasına dahil değildir

Genotip 1'e sahip katılımcılarda, değerlendirilen katılımcıların %95,5'inde (150/157) 4. haftaya kadar tedavi sırasında viral yanıt gözlemlendi. 4. haftaya kadar yanıt vermeyen 7 genotip 1 katılımcının (3 hasta LDV + SOF [12 hafta] ile, 2 katılımcı LDV + SOF [24 hafta] ile, 1 katılımcı SOF + RBV [24 hafta] veya SOF + SIM ± RBV [12 hafta] ile tedavi edildi) 8. haftada tedaviye yanıt verdiği görüldü. İki (2) denek SOF + SIM ± RBV ile tedavi edildi (12 hafta) tedavi sonunda nüks etmişti ve 6 katılımcıda (LDF + SOF ile tedavi edilen 1 katılımcı [8 hafta], LDF + SOF ile tedavi edilen 1 katılımcı [24 hafta] ve SOF + SIM ± RBV ile tedavi edilen 4 katılımcı [12 hafta]) tedavi sonrası 4. haftada nüks oluşmuştu.

Genotip 2'e sahip katılımcılarda, değerlendirilen katılımcıların %95,4'ünde (62/65) 4. haftaya kadar tedavi sırasında viral yanıt gözlemlendi. Genotip 2'ye sahip olup 4. haftaya kadar yanıt vermeyen 3 katılımcının tamamında, 8. haftada tedaviye yanıt olarak viral yanıt gözlemlendi. SOF + RBV (12 hafta) ile tedavi edilen bir (1) katılımcı tedavi sonunda nüks etti ve aynı ilaç tedavisi atanan 4 katılımcı tedavi sonrası 4. haftada nüks etti.

Genotip 3'e sahip katılımcılarda, değerlendirilen katılımcıların %100'ünde (49/49) 4. haftaya kadar tedavi sırasında viral yanıt gözlemlendi. Tedavi sonunda hiçbir (0) katılımcıda nüks

görülmedi ve SOF + RBV (24 hafta) ile tedavi edilen 5 katılımcıda tedavi sonrası 4. haftada nüks görüldü.

Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, Aptima HCV Quant Dx testi, antiviral sofosbuvir bazlı tedavi gören HCV enfeksiyonlu katılımcıların yönetiminde yardımcı bir araç olarak kullanılabilir ve SVR yanıtını ve yanıtsızlığı belirlemek için kullanılabilir. Bu tahlilin sonuçları, tedavi başlangıcında ve tedavi sırasında insan plazmasındaki HCV RNA seviyelerini niceliksel olarak ölçmek için kullanılabilir.

Diagnostik Fayda Çalışması

Duyarlılık, yüksek risk grubundan 338 HCV antikor pozitif kişide değerlendirildi. Tablo 31, katılımcıların demografik ve klinik özelliklerini göstermektedir.

Tablo 31: HCV Antikoru Pozitif Katılımcılarda Demografik ve Klinik Özellikler

Özellikler		
Toplam	*N*	338
Cinsiyet	Kadın, n (%)	80 (23,7)
	Erkek, n (%)	258 (76,3)
Yaş (yıl)	Ortalama	48,2
	Medyan	51,0
	SS	11,01
	<21, n (%)	2 (0,6)
	21-49, n (%)	152 (45,0)
	50-70, n (%)	182 (53,8)
	>70, n (%)	2 (0,6)
Irk/Etnik Köken[a]	Beyaz, n (%)	86 (25,4)
	Siyah, n (%)	118 (34,9)
	Asyalı, n (%)	1 (0,3)
	Hispanik, n (%)	123 (36,4)
	Karışık etnik köken, n (%)	4 (1,2)
	Diğer, n (%)	10 (3,0)
	Bilinmeyen, n (%)	0 (0,0)
Risk Faktörleri[b]	Enjeksiyon ilaç kullanımı, n (%)	294 (87,0)
	1990'dan önce üretilen pıhtılaşma faktörlerini alan hastalar, n (%)	0 (0,0)
	Hepatit tanısı/tedavisi görmüş, n (%)	172 (50,9)
	HIV tanısı/tedavisi görmüş, n (%)	13 (3,8)
	Enkarserasyon geçmişi, n (%)	311 (92,0)
	Kan veya kan bileşenleri transfüzyonu alma, n (%)	39 (11,5)
	Transplan alma, n (%)	0 (0,0)
	Hemodiyaliz, n (%)	3 (0,9)
	Sürekli yüksek ALT seviyeleri, n (%)	2 (0,6)
	1945 - 1965 arası doğmuş, n (%)	192 (56,8)
HCV Enfeksiyon Durumu	HCV RNA pozitif, n (%)	259 (76,6)
	HCV RNA negatif, n (%)	79 (23,4)

ALT=alanin aminotransferaz, HIV= insan immünyetmezlik virüsü

[a] Birden fazla ırk bildirilebilir.

[b] Birden fazla risk faktörü bildirilebilir.

Örnekler, onaylı bir kalitatif HCV RNA tahlili, onaylı bir HCV antikor testi ve Aptima HCV Quant Dx testi ile incelendi. Çalışmaya HCV antikoru reaktif olan 338 katılmcı dahil edildi. Şu an geçerli olan AASLD kılavuzlarına göre, reaktif bir HCV antikor testi sonucunun ardından pozitif HCV enfeksiyon durumunu doğrulamak için 25 IU/mL veya daha düşük[20] bir tespit seviyesine sahip FDA onaylı bir NAAT kullanılmalıdır. Hastanın enfeksiyon durumu ile Aptima HCV Quant Dx testi sonuçları arasındaki uyum, 25 IU/mL eşik değeri kullanılarak belirlendi. <25 IU/mL değerlere sahip örnekler "saptanmadı", ≥25 IU/mL değerlere sahip örnekler ise "saptandı" olarak kabul edildi. Bkz. Tablo 32.

Aptima HCV Quant Dx testi sonuçları, onaylanmış HCV antikor tahlili sonuçlarına ve onaylanmış kalitatif RNA testi sonuçlarına dayalı olarak hastanın enfeksiyon durumuyla karşılaştırıldı. Hastanın enfeksiyon durumu, hem onaylı HCV antikor testi hem de onaylı kalitatif test sonuçlarının reaktif olması durumunda HCV pozitif olarak kabul edildi. Onaylı HCV antikor testinin reaktif olmayan bir sonuç vermesi durumunda hastanın enfeksiyon durumu HCV negatif olarak kabul edildi.

HCV antikor reaktif sonuçları olan 338 katılımcıdan 256'sı Aptima HCV Quant Dx testi ile tespit edildi (% pozitif uyum = %98,8). HCV RNA düzeyi 25 IU/mL'nin altında ölçülen veya tespit edilemeyen üç katılımcıdan ikisinde tespit edilmiş ancak nicel olarak ölçülmemiş sonuç (HCV RNA <10 IU/mL) bulunurken, bir katılımcıda ise nicel HCV RNA sonucu 12 IU/mL olarak ölçülmüştür.

Tablo 32: Aptima HCV Quant Dx Testi Sonuçlarıyla 25 IU/mL Eşik Değeri Kullanan Hastanın Enfeksiyon Durumu Arasındaki Uyum

Aptima HCV Quant Dx Tahlil Sonucu	**Hasta Enfekte Durumu**		**Toplam**
	HCV Pozitif	**HCV Negatif**	
HCV RNA Nitelenmiş 25 IU/mL değerinde veya üzerinde	256	0	256
HCV RNA Nitelenmiş veya 25 IU/mL Altında Saptanmış veya Saptanmamış	3[a]	79	82
Toplam	259	79	338
% Pozitif Uyum (%95 Puan CI)	98,8 (96,7-99,6)	Yok	Yok
% Negatif Uyum (%95 Puan CI)	Yok	100 (95,4-100)	Yok

CI = güven aralığı, N/A = geçersiz

[a] Aptima HCV Quant Dx testi, iki katılımcı için HCV RNA'yı tespit etti ancak miktarını belirleyemedi (<10 IU/mL), üçüncü katılımcıda ise HCV RNA miktarı 12 IU/mL olarak belirlendi.

Bu çalışma, Aptima HCV Quant Dx testinin, aktif HCV RNA enfeksiyonu olan katılımcıları doğru bir şekilde tanılamada ve daha önce HCV'ye maruz kalmış (HCV antikor pozitif seroloji) bir popülasyonda inaktif enfeksiyonu olan katılımcılardan ayırt etmede klinik faydasını göstermektedir.

HCV ile İlişkili Olmayan Karaciğer Hastalığı Olan Kişilerde Çapraz Reaktivite

Altta yatan neden olarak aktif HCV enfeksiyonunun belirtilmediği diğer karaciğer hastalıklarına sahip kişilerden (n=214) serum ve plazma numuneleri alındı. Numunelerin HCV negatif olduğunu doğrulamak için, numuneler onaylı bir anti-HCV testi ve onaylı bir kalitatif HCV RNA testi ile test edildi. On yedi (17) HCV pozitif numune (anti-HCV pozitif sonuçları ve/veya reaktif kalitatif HCV RNA test sonuçlarıyla) ve üç uygunsuz numune dışlandı. Aptima HCV Quant Dx testi, üç farklı reaktif kiti lotu kullanılarak kurum içinde gerçekleştirildi. Tablo 33, değerlendirilebilen 194 katılımcı için katılımcı demografik bilgilerini ve karaciğer hastalığı durumunu göstermektedir.

Tablo 33: Katılımcının Demografik Özellikleri ve Karaciğer Hastalığı Durumu

Özellikler		Tümü
Toplam	N	194
Cinsiyet	n	193
	Kadın, n (%)	116 (60,1)
	Erkek, n (%)	77 (39,9)
Yaş (yıl)	n	194
	Ortalama	55,2
	Medyan	56,0
	SS	12,19
	Minimum	25
	Maksimum	82
	21-49, n (%)	60 (30,9)
	50-70, n (%)	114 (58,8)
	>70, n (%)	20 (10,3)
Etnik köken	n	194
	Hispanik veya Latin, n (%)	9 (4,6)
	Hispanik veya Latin olmayan, n (%)	147 (75,8)
	Bilinmeyen, n (%)	38 (19,6)
	Reddedilen, n (%)	0 (0,0)
Irk[a]	n	194
	Beyaz, n (%)	122 (62,9)
	Siyah veya Afrikalı Amerikalı, n (%)	20 (10,3)
	Asyalı, n (%)	17 (8,8)
	Amerikan Yerlisi/Alaska Yerlisi, n (%)	0 (0,0)
	Hawaii/Pasifik Adaları Yerlisi, n (%)	1 (0,5)
	Diğer, n (%)	34 (17,5)
	Bilinmeyen, n (%)	2 (1,0)
	Reddedilen, n (%)	0 (0,0)
Karaciğer Hastalığı[b]	n	194
	Otoimmün hepatit, n (%)	31 (16,0)
	Alkolik karaciğer hastalığı, n (%)	51 (26,3)
	Kronik HBV, n (%)	34 (17,5)
	Birincil biliyer siroz, n (%)	37 (19,1)
	NASH, n (%)	39 (20,1)
	Çoklu Karaciğer Hastalığı Bildirildi, n (%)	2 (1,0)

HBV = hepatit B virüsü, NASH= alkolik olmayan steatohepatit

[a] Katılımcılar birden fazla ırk bildirebilir.

[b] Birden fazla karaciğer hastalığı olan katılımcılarda hem otoimmün hepatit hem de primer biliyer siroz bildirilmiştir.

Tablo 34, Aptima HCV Quant Dx testinin karaciğer hastalığına göre özgüllüğünü ve Aptima HCV Quant Dx testi sonuçlarının viral yük kategorileri genelindeki dağılımını göstermektedir. Kronik hepatit B virüsü (HBV), primer biliyer siroz, alkolsüz steatohepatit (NASH) ve çoklu karaciğer hastalığı olan deneklerde özgüllük %100 olarak bildirilmiştir. HCV RNA, otoimmün hepatitli 1 katılımcıda (< 10 IU/mL) ve alkolik karaciğer hastalığı olan 4 katılımcıda (< 10 IU/mL'den 3 katılımcıda ve 16 IU/mL'den 1 katılımcıda) çok düşük seviyelerde tespit edildi. Beş katılımcının birinde, onaylı bir HCV kantitatif tahlili ile HCV RNA'sı tespit edildi.

Tablo 34: HCV Antikoru ve RNA Negatif Olan ve HCV ile İlişkili Olmayan Karaciğer Hastalıklarına Sahip Kişilerde Aptima HCV Quant Dx Testinin Özgüllüğü ve Dağılım Sonuçları

Karaciğer Hastalığı	Özgüllük (%) %95 CI[a]	Saptanmadı	<10 IU/mL	10 ila <25 IU/mL	25 ila 100.000.000 IU/mL	>100.000.000 IU/mL	Toplam
Otoimmün hepatit	96,8 (83,8-99,4)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31
Alkolik karaciğer hastalığı	92,2 (81,5-96,9)	47 (92,2)	3 (5,9)[b]	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	51
Kronik HBV	100 (89,8-100)	34 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	34
Birincil biliyer siroz	100 (90,6-100)	37 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37
NASH	100 (91,0-100)	39 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	39
Çoklu Karaciğer Hastalığı Bildirildi[c]	100 (34,2-100)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Toplam	97,4 (94,1-98,9)	189 (97,4)	4 (2,1)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	194

HBV = hepatit B virüsü, NASH= alkolik olmayan steatohepatit

[a]Puan CI.

[b]Beş katılımcının birinde, FDA onaylı bir HCV kantitatif tahlil ile HCV RNA'sı tespit edildi.

[c]Çalışmaya katılan deneklerde hem otoimmün hepatit hem de primer biliyer siroz vardı.

Kaynakça

1. Averhoff FM, Glass N and Holtzman D. Global Burden of Hepatitis C: Considerations for Healthcare Providers in the United States. Clinical Infectious Diseases 2012; 55 (S1): S10-15.
2. Zalesak M, Francis K, Gedeon A vd. Current and Future Disease Progression of the Chronic HCV Population in the United States. PLoS One. 21 Mayıs 2013;8(5):e63959
3. Engle RE, Bukh J, Alter HJ et al., Transfusion-associated hepatitis before the screening of blood for hepatitis risk factors.Transfusion. 5 Mayıs 2014.
4. Lee M-H, Yang, H-I, Yuan Y et al., Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. World J Gasteroenterology 2014: 20 (28): 9270-9280.
5. Tan SL, Editor. Hepatitis C Viruses: Genome and Molecular Biology. Norfolk (Birleşik Krallık): Horizon Bioscience; 2006.
6. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, vd., P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource.Hepatology. Ocak 2014;59(1):318-27.
7. EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C 2014: www.easl.eu/_clinical-practice-guideline.
8. AASLD and the Infectious Diseases Society of America (IDSA), in collaboration with the International Antiviral Society-USA (IAS-USA). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014: www.hcvguidelines.org.
9. CDC. Testing for HCV infection: An update for clinicians and laboratories. MMWR 2013; 62 (18).
10. Sidharthan, S., Kohli, A., Sims, Z., Nelson, A., Osinusi, A., Masur, H., Kottilil, S. Utility of Hepatitis C Viral Load Monitoring on Directly Acting Antiviral Therapy. Clinical Infectious Diseases, 2015.
11. Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A., Kottilil, S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. JAMA, 2014.
12. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2015. Yayınlandığı yer: hcvguidelines.org, erişim tarihi: 11 Şubat 2016.
13. Simmons, B., Saleem, J., Heath, K., Cooke, G., Hill, A. Long-term treatment outcomes of patients infected with Hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a Sustained Virological Response. Clinical Infectious. 1 Eylül 2015;61(5):730-40.
14. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2005. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI Document MM13-A. Wayne, PA.
15. **29 CFR Part 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; current version.
16. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); current version.
17. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2002. Clinical Laboratory Waste Management. CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA.
18. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**. 2012. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
19. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**. 2003. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
20. AASLD/IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD and IDSA. http://www.hcvguidelines.org/fullreport. Güncelleme tarihi: 21 Mart 2014. Erişim tarihi: 1 Mart 2016.
21. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015;62(3):932-954.

İletişim Bilgileri ve Revizyon Geçmişi

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

IVD

CE 2797

EC REP
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 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, Panther, Panther Fusion ve ilişkili logoları; Hologic, Inc. şirketinin ve/veya iştiraklerinin ABD ve/veya diğer ülkelerdeki ticari marka veya tescilli ticari markalarıdır.

Armored RNA, Asuragen, Inc. şirketinin ticari markasıdır.

Bu prospektüste yer alabilecek diğer tüm ticari markalar ilgili sahiplerinin mülkiyetindedir.

Bu ürün, www.hologic.com/patents adresinde tanımlı bir veya daha fazla ABD patenti kapsamı altında olabilir.

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

AW-28216-3601 Rev. 001

2025-12

Revizyon Geçmişi	Tarih	Açıklama
AW-28216-3601 Rev. 001	Aralık 2025	• İlk sürüm.