

Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay (Panther™ System)

Kullanım Talimatları
In vitro diagnostik kullanım için
Sadece ABD'den İhracat İçin

Genel Bilgiler	2
Kullanım Amacı	2
Testin Özeti ve Açıklaması	2
Prosedür Esasları	3
Güvenlik ve Performans Özeti	3
Uyarılar ve Önlemler	4
Reaktif Saklama ve Taşıma Gereklilikleri	5
Numune Toplama ve Saklama	6
Panther System	8
Sağlanan Reaktifler ve Materyaller	8
Gerekli Olan Ancak Ayrı Olarak Mevcut Materyaller	10
Panther System Test Prosedürü	11
Prosedür Notları	13
Kalite Kontrol Prosedürleri	14
Test Yorumlaması	16
Sınırlamalar	17
Panther System Beklenen Sonuçları: Yüksek Riskli HPV mRNA Prevalansı	18
Panther System Tahlil Performansı	19
Kaynakça	49
İletişim Bilgileri ve Revizyon Geçmişi	50

Genel Bilgiler

Kullanım Amacı

Aptima™ HPV 16 18/45 genotip tahlili, Aptima HPV tahlili pozitif sonuç veren kadınlardan alınan servikal numunelerde insan papilloma virüsü (HPV) 16, 18 ve 45'in E6/E7 viral mesajcı RNA'sının (mRNA) kalitatif tespiti için bir *in vitro* nükleik asit amplifikasyon testidir. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, HPV 16'yı HPV 18 ve/veya HPV 45'ten ayırt edebilir, ancak HPV 18 ve HPV 45 arasında ayırım yapamaz.

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, Panther System'da aşağıdaki numune türlerini test etmek için kullanılabilir: Pap işlemi öncesi veya sonrası PreservCyt™ solüsyonu içeren ThinPrep™ Pap Test flakonlarında toplanan servikal numuneler, Aptima Servikal Numune Toplama ve Taşıma Kiti ile toplanan servikal numuneler veya SurePath Koruyucu Sıvısında toplanan servikal numuneler.

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin rutin rahim ağzı kanseri taramasında kullanılması endikedir. HPV tip 16, 18 veya 45 için testi pozitif veya negatif olan kadınlar, profesyonel tıbbi kılavuz ilkelere, sağlık hizmeti sağlayıcısının tarama değerlendirmesine, tıbbi geçmişi ve servikal displazi ve kanser riskinin değerlendirilmesine yönelik diğer risk faktörlerine uygun olarak triyajlanmalı/takip edilmelidir.

Testin Özeti ve Açıklaması

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

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

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

Çalışmalar, farklı yüksek riskli HPV tiplerinin, şiddetli displazi veya rahim ağzı karsinoması gelişimi için farklı risk düzeyleri sağladığını göstermiştir. Dünya çapında HPV tip 16, 18 ve 45, tüm invazif rahim ağzı kanserlerinin yaklaşık %80'iyle ilişkilidir.^{7,10} Bu üç tip, tüm skuamöz karsinomaların %75'inde bulunur ve tip 16, bu enfeksiyonların çoğunluğunu (%85) oluşturur. Adenokarsinomlarda HPV tipleri 16, 18 ve 45 vakaların %80-94'ünde bulunur; tip 18 ve 45 bu enfeksiyonların neredeyse yarısını oluşturur.^{7,10} Erken evre rahim ağzı kanserinde HPV tip 18 varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.¹¹ HPV tip 18 ve 45, prekanseröz lezyonlarda eksik rapor edilmektedir; bu durum, servikal kanalda kolposkopik muayene ile erişilemeyen gizli lezyonların varlığından kaynaklanabilir.¹² HPV tip 16 ve/veya 18 ile enfekte kadınlarda servikal hastalık gelişme kümülatif riski, diğer yüksek riskli tiplere bağlı hastalık gelişme riskine kıyasla 10 kat daha yüksektir.^{13,14,15}

Prosedür Esasları

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, tek bir tüpte gerçekleşen üç ana adımı içerir: hedef yakalama; Transkripsiyon Aracılı Amplifikasyon (TMA) ile hedef amplifikasyonu;¹⁶ ve Hibridizasyon Korumalı Tahlil (HPA) ile amplifikasyon ürünlerinin (amplikon) tespiti.¹⁷ Tahlil; nükleik asit yakalama, amplifikasyon ve tespitin yanı sıra operatör veya alet hatasını izlemek için bir Dahili Kontrol (IC) içerir.

Numuneler hücreleri parçalayan, mRNA'yı serbest bırakan ve saklama sırasında bozulmaya karşı koruyan Numune Taşıma Besiyerini (STM) içeren bir tüpte toplanır veya tüpe aktarılır. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili gerçekleştirildiğinde hedef mRNA, manyetik mikropartiküllere bağlı yakalama oligomerleri kullanılarak numuneden izole edilir. Yakalama oligomerleri, HPV mRNA hedef moleküllerinin belirli bölgelerine tamamlayıcı dizilerin yanı sıra bir dizi deoksiadenozin kalıntısı içerir. Hibridizasyon adımı sırasında, yakalama oligomerlerinin diziyeye özgü bölgeleri, HPV mRNA hedef molekülünün belirli bölgelerine bağlanır. Yakalama oligomeri-hedef kompleksi daha sonra reaksiyonun sıcaklığının oda sıcaklığına düşürülmesiyle solüsyondan yakalanır. Bu sıcaklık düşüşü, yakalama oligomeri üzerindeki deoksiadenozin bölgesi ile manyetik partiküllere kovalent olarak bağlanan poli-deoksitimidin molekülleri arasında hibridizasyonun meydana gelmesine izin verir. Bunlara bağlı yakalanan HPV mRNA hedef molekülleri de dahil olmak üzere mikropartiküller, mıknatıslar kullanılarak reaksiyon tüpünün yanına çekilir ve süpernatant aspire edilir. Partiküller, amplifikasyon inhibitörleri içerebilecek rezidüel numune matrisini gidermek için yıkanır.

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

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

Hedef Yakalama Reaktif yoluyla her reaksiyona IC eklenir. IC, tahlilin hedef yakalama, amplifikasyon ve tespit adımlarını izler. İkili Kinetik Tahlil (DKA), HPV sinyallerini ve IC sinyalini ayırt etmek için kullanılan yöntemdir.¹⁸ IC ve HPV 16 amplikonu, hızlı ışık emisyon kinetiğine (flaşör) sahip problemler tarafından tespit edilir. Her reaksiyondaki IC sinyali, ışık emisyonunun büyüklüğüne göre HPV 16 sinyalinden ayırt edilir. HPV 18 ve 45'e özgü amplikonlar, nispeten daha yavaş ışık emisyonu kinetiğine (ışığıcı) sahip problemler kullanılarak tespit edilir.

Güvenlik ve Performans Özeti

SSP (Güvenlik ve Performans Özeti), cihaz tanımlayıcılarına (Temel UDI-DI) bağlı olduğu Avrupa tıbbi cihazlar veri tabanında (Eudamed) mevcuttur. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahliline yönelik SSP'yi bulmak için Temel Benzersiz Cihaz Tanımlayıcıya (BUDI) bakın: **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

Uyarılar ve Önlemler

- A. *In vitro* diagnostik kullanım için.
- B. Profesyonel kullanım için.
- C. Aletlerle ilgili ek özel uyarılar ve önlemler için bkz. *Panther/Panther Fusion System Kullanıcı Kılavuzu*.

Laboratuvarla İlgili

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

Numuneyle İlgili


- H. Numunenin bütünlüğünü sağlamak için, numune nakliyesi ve saklanması sırasında uygun sıcaklık koşullarını koruyun. Numune stabilitesi, tavsiye edilenlerin dışındaki nakliye ve saklama koşulları altında değerlendirilmemiştir.
- I. Numune toplama/aktarım kitleri ve tüpleri üzerinde listelenen son kullanma tarihleri, test tesisine değil, aktarım sahasına aittir. Bu son kullanma tarihlerinden önce herhangi bir zamanda toplanan/aktarılan numuneler, bu son kullanma tarihleri geçmiş olsa bile, uygun prospektüs ile uyumlu olarak nakledilmeleri ve saklanmaları koşuluyla test için geçerlidir.
- J. Numuneler bulaşıcı olabilir. Bu tahlili gerçekleştirirken Genel Amaçlı Önlemleri kullanın. Laboratuvar yöneticisi tarafından uygun kullanım ve imha yöntemleri belirlenmelidir. Yalnızca bulaşıcı materyallerin kullanımı konusunda yeterli eğitime sahip personelin bu prosedürü gerçekleştirmesine izin verilmelidir.
- K. Numune işleme adımları sırasında çapraz kontaminasyondan kaçınin. Numune kaplarının birbirine temas etmediğinden emin olun ve kullanılmış materyalleri açık kapların üzerinden geçirmeden atın. Numuneyle temas halinde eldivenleri değiştirin.
- L. Belirli koşullar altında delme sonrasında tüp kapaklarından sıvı boşalabilir. Daha fazla bilgi için bkz. *Panther System Test Prosedürü*.
- M. ThinPrep sıvı sitolojisi ve Aptima Servikal Numune Toplama ve Taşıma (CSCT) numuneleri, örnek tüpünde bir toplama cihazı bırakılmıyorsa reddedilmelidir.
- N. Flakonda toplama cihazı yoksa, SurePath sıvı sitoloji numuneleri reddedilmelidir.

Tahlille İlgili

- O. Reaktifleri belirtilen sıcaklıklarda saklayın. Tahlilin performansı, uygun şekilde saklanmayan reaktiflerin kullanımından etkilenebilir.
- P. Reaktiflerin mikrobiyal ve ribonükleaz kontaminasyonundan kaçınin.

- Q. Son kullanma tarihi geçtikten sonra kiti kullanmayın.
- R. Farklı lot numaralarına sahip kitlerdeki tahlil reaktiflerini veya Kalibratörleri birbiriyle değiştirmeyin, karıştırmayın veya birleştirmeyin.
- S. Aptima Tahlil Sıvıları ve Auto Detect Reaktifleri Ana Lotun parçası değildir; herhangi bir lot kullanılabilir.
- T. Doğru tahlil sonuçlarına ulaşmak için tahlil reaktiflerinin iyice karıştırılması gerekir.
- U. Hidrofobik tıkaçlı uçlar kullanılmalıdır.
- V. Bu kitin bazı reaktifleri, risk ve güvenlik sembolleriyle etiketlenmiştir.

Not: Tehlike İletişimi, AB Güvenlik Veri Sayfaları (SDS) sınıflandırmalarını yansıtmaktadır. Bölgenize özel tehlike iletişimi bilgileri için www.hologic.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 açıklamasına bakın.

AB Tehlike Bilgileri	
	<p>Seçim Reaktif BORİK ASİT %1-5</p> <p>UYARI H315 – Cilt tahrişine neden olur</p>
—	<p>Hedef Yakalama Reaktif HEPES %5-10 EDTA %1-5 LITYUM HIDROKSİT, MONOHİDRAT %1-5</p> <p>—</p> <p>H412 – Uzun süreli etkilerle sudaki yaşam için zararlıdır P273 – Çevreye salınmasından kaçının P280 – Göz koruması/yüz koruması kullanın</p>
—	<p>Amplifikasyon Reaktif HEPES %25-30</p> <p>—</p> <p>H412 – Uzun süreli etkilerle sudaki yaşam için zararlıdır P273 – Çevreye salınmasından kaçının P280 – Göz koruması/yüz koruması kullanın</p>
—	<p>Enzim Reaktif HEPES %1-5</p> <p>—</p> <p>H412 – Uzun süreli etkilerle sudaki yaşam için zararlıdır P273 – Çevreye salınmasından kaçının P280 – Göz koruması/yüz koruması kullanın</p>
—	<p>Prob Reaktif LAURİL SÜLFAT LITYUM TUZU %35-40 SÜKSİNİK ASİT %10-15 LITYUM HIDROKSİT, MONOHİDRAT %10-15</p> <p>—</p> <p>H412 – Uzun süreli etkilerle sudaki yaşam için zararlıdır P273 – Çevreye salınmasından kaçının P280 – Göz koruması/yüz koruması kullanın</p>

Reaktif Saklama ve Taşıma Gereklilikleri

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

- A. Aşağıdaki reaktifler alındıktan sonra 2 °C ila 8 °C'de (soğutulmuş) saklanır:
- HPV 16 18/45 Amplifikasyon Reaktifi
 - HPV 16 18/45 Enzim Reaktifi
 - HPV 16 18/45 Prob Reaktifi
 - HPV 16 18/45 Dahili Kontrol Reaktifi
 - HPV 16 18/45 Pozitif Kalibratörler ve HPV 16 18/45 Negatif Kalibratörler
- B. Aşağıdaki reaktifler 15 °C ila 30 °C'de (oda sıcaklığı) saklanır:
- HPV 16 18/45 Amplifikasyon Rekonstitüsyon Solüsyonu
 - HPV 16 18/45 Enzim Rekonstitüsyon Solüsyonu
 - HPV 16 18/45 Prob Rekonstitüsyon Solüsyonu
 - HPV 16 18/45 Hedef Yakalama Reaktifi
 - HPV 16 18/45 Seçim Reaktifi
- C. Rekonstitüsyondan sonra, aşağıdaki reaktifler 2 °C ila 8 °C'de saklandığında 30 gün boyunca stabildir:
- HPV 16 18/45 Amplifikasyon Reaktifi
 - HPV 16 18/45 Enzim Reaktifi
 - HPV 16 18/45 Prob Reaktifi
- D. Faaliyette olan Hedef Yakalama Reaktifi (wTCR), 15 °C ila 30 °C'de saklandığında 30 gün boyunca stabildir. Soğutmayın.
- E. Kullanılmayan rekonstitüye reaktifleri ve wTCR'yi 30 gün sonra veya Ana Lotun son kullanma tarihinden sonra (hangisi önce gelirse) atın.
- F. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlil reaktifleri, Panther System'da saklandığında kümülatif olarak 72 saat boyunca stabildir.
- G. Prob Reaktifi ve Rekonstitüye Prob Reaktifi ışığa duyarlıdır. Reaktifleri ışıktan koruyarak saklayın.
- H. **Reaktifleri dondurmayın.**

Numune Toplama ve Saklama

- A. Numune toplama ve işleme

ThinPrep sıvı sitoloji numuneleri

1. Üreticinin talimatlarına göre süpürge tipi veya sitobrush/spatula toplama cihazlarıyla, PreservCyt Solüsyonu içeren ThinPrep Pap Test flakonlarında servikal numuneleri toplayın.
2. ThinPrep 5000 İşlemci, Otomatik Yükleyicili ThinPrep 5000 İşlemci veya ThinPrep Genesis İşlemci ile işlemeyen önce veya sonra, 1 mL ThinPrep sıvı sitoloji numunesini Aptima Numune Aktarım Kiti prospektüsüne göre bir Aptima Numune Aktarım tüpüne aktarın.

SurePath sıvı sitoloji numuneleri

1. SurePath Pap Testi ve/veya PrepStain System kullanım talimatlarına göre bir SurePath sıvı sitoloji numunesi toplayın.
2. SurePath sıvı sitoloji numunesini Aptima Numune Aktarım Kiti prospektüsündeki talimatlara göre bir Aptima Numune Aktarım tüpüne aktarın.

Aptima Servikal Numune Toplama ve Taşıma Kiti numuneleri

Numuneyi CSCT Kiti kullanım talimatlarına göre toplayın.

B. Testten önce taşıma ve saklama

ThinPrep sıvı sitoloji numuneleri

1. ThinPrep sıvı sitoloji numunelerini 2 °C ila 30 °C'de nakledin.
2. Numuneler toplandıktan sonraki 105 gün içinde Aptima Numune Aktarım tüpüne aktarılmalıdır.
3. Aktarımdan önce ThinPrep sıvı sitoloji numuneleri 2 °C ila 30 °C'de saklanmalıdır ve 8 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda en fazla 30 gün saklanmalıdır.
4. Aptima Numune Aktarım tüpüne aktarılan ThinPrep sıvı sitoloji numuneleri 2 °C ila 30 °C'de 60 güne kadar saklanabilir.
5. Daha uzun süre saklama gerekiyorsa, ThinPrep sıvı sitoloji numunesi veya Numune Aktarım tüpünde seyreltilen ThinPrep sıvı sitoloji numunesi -20 °C ila -70 °C'de 24 aya kadar saklanabilir.

SurePath sıvı sitoloji numuneleri

1. SurePath sıvı sitoloji numunelerini 2 °C ila 25 °C'de nakledin.
2. Numuneler toplandıktan sonraki 7 gün içinde Aptima Numune Aktarım tüpüne aktarılmalıdır.
3. Aktarımdan önce SurePath sıvı sitoloji numuneleri 2 °C ila 25 °C'de saklanmalıdır.
4. Aptima Numune Aktarım tüpüne aktarılan SurePath sıvı sitoloji numuneleri 2 °C ila 25 °C'de 7 güne kadar saklanabilir.
5. Aktarılan SurePath numuneleri, Aptima HPV 16 18/45 genotip tahliliyle test edilmeden önce Aptima Aktarım Solüsyonu ile işlenmelidir. İşlenen örnekler, Aptima HPV 16 18/45 genotip tahliliyle test edilmeden önce 2 °C ila 8 °C'de 17 güne kadar saklanabilir. Daha fazla ayrıntı için Numune Aktarım kiti prospektüsüne bakın.

Aptima Servikal Numune Toplama ve Taşıma Kiti numuneleri

1. Numuneleri 2 °C ila 30 °C'de 60 güne kadar taşıyın ve saklayın.
2. Daha uzun süre saklama gerekiyorsa, taşıma kiti numuneleri -20 °C ila -70°C'de 24 aya kadar saklanabilir.

C. Testten sonra numune saklama

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

Not: Numuneler geçerli yerel, ulusal ve uluslararası nakliye düzenlemelerine uygun olarak nakledilmelidir.

Panther System

Sağlanan Reaktifler ve Materyaller

Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili, 100 test, (3 kutu) Kat. No. 303236

Kalibratörler ayrı olarak satın alınabilir. Aşağıdaki bireysel kutu katalog numarasına bakın.

Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Soğutmalı Kutu
(alındıktan sonra 2 °C ila 8 °C'de saklayın)

Sembol	Bileşen	Miktar
A	HPV 16 18/45 Amplifikasyon Reaktifi < %5 hacim artırıcı ajan içeren tamponlu solüsyonda kurutulan, bulaşıcı olmayan nükleik asitler.	1 flakon
E	HPV 16 18/45 Enzim Reaktifi < %10 hacim artırıcı reaktif içeren HEPES tamponlu solüsyonda kurutulan ters transkriptaz ve RNA polimeraz.	1 flakon
P	HPV 16 18/45 Prob Reaktifi < %5 deterjan içeren süksinat tamponlu solüsyonda kurutulan, bulaşıcı olmayan kemilüminesans DNA probları (< 500 ng/flakon).	1 flakon
IC	HPV 16 18/45 Dahili Kontrol Reaktifi < %5 deterjan içeren tamponlu solüsyondaki bulaşıcı olmayan RNA transkripti.	1 flakon

Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Oda Sıcaklığı Kutusu
(alındıktan sonra 15 °C ila 30 °C'de saklayın)

Sembol	Bileşen	Miktar
AR	HPV 16 18/45 Amplifikasyon Rekonstitüsyon Solüsyonu Koruyucu maddeler içeren sulu solüsyon.	1 flakon
ER	HPV 16 18/45 Enzim Rekonstitüsyon Solüsyonu Bir sürfaktan ve gliserol içeren HEPES tamponlu solüsyon.	1 flakon
PR	HPV 16 18/45 Prob Rekonstitüsyon Solüsyonu <%5 deterjan içeren süksinat tamponlu solüsyon.	1 flakon
S	HPV 16 18/45 Seçim Reaktifi Sürfaktan içeren 600 mM borat tamponlu solüsyon.	1 flakon
TCR	HPV 16 18/45 Hedef Yakalama Reaktifi Katı faz ve yakalama oligomerleri (<0,5 mg/mL) içeren tamponlu solüsyon.	1 flakon
	Rekonstitüsyon Manşonları	3
	Ana Lot Barkod Sayfası	1 sayfa

Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Kalibratör Kutusu (Kat. No. 303235)
(alındıktan sonra 2 °C ila 8 °C'de saklayın)

Sembol	Bileşen	Miktar
PCAL1	HPV 16 18/45 Pozitif Kalibratör 1 < %5 deterjan içeren tamponlu solüsyonda mL başına 750 kopya, bulaşıcı olmayan HPV 18 in vitro transkripti.	5 flakon
PCAL2	HPV 16 18/45 Pozitif Kalibratör 2 < %5 deterjan içeren tamponlu solüsyonda mL başına 1000 kopya, bulaşıcı olmayan HPV 16 in vitro transkripti.	5 flakon
NCAL	HPV 16 18/45 Negatif Kalibratör < %5 deterjan içeren tamponlu solüsyon.	5 flakon

Gerekli Olan Ancak Ayrı Olarak Mevcut Materyaller

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

	Kat. No.
Panther System	303095
Panther Çalıştırma Kiti	303096
	303014
<i>Aptima Tahlil Sıvıları Kiti</i> (<i>Aptima Yıkama Solüsyonu, Aptima Deaktivasyon Sıvısı Tamponu ve Aptima Yağ Reaktif</i>)	
<i>Aptima Auto Detect Kiti</i>	303013
<i>Çoklu tüp üniteleri (MTU'lar)</i>	104772-02
<i>Panther Atık Torbası Kiti</i>	902731
<i>Panther Çöp Kutusu Kapağı</i>	504405
Uçlar, 1000 µL filtrelili, iletken, sıvı algılamalı ve tek kullanımlık. <i>Tüm ürünler her bölgede mevcut değildir. Bölgeye özgü bilgiler için temsilcinizle iletişime geçin</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Numune Aktarım Kiti	301154C
Aptima Numune Aktarım Kiti — yazdırılabilir	PRD-05110
Aptima Servikal Numune Toplama ve Taşıma Kiti	302657
Aptima Geçirgen Kapaklar	105668
Delinmeyen yedek kapaklar	103036A
100 test kiti için Yedek Kapaklar:	
<i>Amplifikasyon Reaktif ve Prob Reaktif rekonstitüsyon solüsyonları</i>	CL0041
<i>Enzim Reaktif rekonstitüsyon solüsyonu</i>	CL0041
<i>TCR ve Seçim Reaktif</i>	501604
Çamaşır suyu, %5 ila %8,25 (0,7 M ila 1,16 M) sodyum hipoklorür solüsyonu	—
Tek kullanımlık pudrasız eldivenler	—
Plastik destekli laboratuvar tezgahı örtüleri	—
Tüy bırakmayan mendiller	—
Pipetör	—
Aptima Aktarım Solüsyonu kiti (yalnızca SurePath numuneleri için)	303658
İsteğe Bağlı Materyaller	
	<u>Kat. No.</u>
Temizlik için Çamaşır Suyu Geliştirici	302101

Panther System Test Prosedürü

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

A. Çalışma Alanı Hazırlığı

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

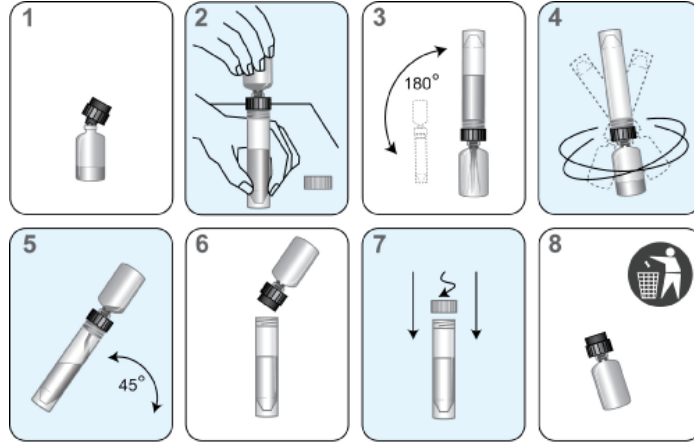
B. Yeni Bir Kitin Reaktif Hazırlığı

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

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

Uyarı: Reaktiflerin rekonstitüsyonunu yaparken köpük oluşturmaktan kaçının. Köpük, Panther System'daki seviye algılamasını riske atar.

Not: Amplifikasyon, Enzim, Prob ve Seçim Reaktiflerini sisteme yüklemeyen önce yavaşça ters çevirerek iyice karıştırın. Reaktiflerin ters çevrilmesi sırasında köpük oluşturmaktan kaçının.



Şekil 1. Panther System Rekonstitüsyon İşlemi

2. Faaliyette olan Hedef Yakalama Reaktifini (wTCR) hazırlayın:

- Uygun TCR ve IC şişelerini eşleştirin.
- Kitteki uygun reaktiflerin eşleştirildiğinden emin olmak için Ana Lot Barkod Sayfasındaki reaktif lot numaralarını kontrol edin.
- TCR şişesini açın ve kapağı temiz, kapalı bir çalışma yüzeyine yerleştirin.
- IC şişesini açın ve tüm içeriği TCR şişesine dökün. IC şişesinde az miktarda sıvı kalmasını bekleyin.
- TCR şişesinin kapağını kapatın ve içindekileri karıştırmak için solüsyonu yavaşça döndürün. Bu adımda köpük oluşturmaktan kaçının.
- Operatörün baş harflerini ve güncel tarihi etikete kaydedin.
- IC şişesini ve kapağını atın.
- wTCR'de hacim doğrulama hataları nedeniyle geçersiz sonuçlara yol açabilecek çökelti oluşabilir. Çökelti, wTCR'nin 42 °C ila 60 °C'de 90 dakikaya kadar ısıtılmasıyla çözülebilir. Kullanmadan önce wTCR'nin oda sıcaklığına gelmesine izin verin. Çökelti devam ederse kullanmayın.

3. Seçim Reaktifini Hazırlayın

- Kite ait olduğundan emin olmak için Ana Lot Barkod Sayfasındaki reaktif lot numarasını kontrol edin.
- Seçim Reaktif çökelti içeriyorsa, çökeltinin çözünmesini kolaylaştırmak için Seçim Reaktifini 60 °C ± 1 °C'de 45 dakikaya kadar ısıtın. Şişeyi her 5 ila 10 dakikada bir yavaşça karıştırın. Seçim Reaktifinin kullanımdan önce oda sıcaklığına gelmesini bekleyin. Çökelti veya bulanıklık devam ederse kullanmayın.

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

C. Önceden Rekonstitüsyonu Yapılan Reaktifler için Reaktif Hazırlama

- Önceden rekonstitüsyonu yapılan Amplifikasyon, Enzim ve Prob Reaktifleri, tahlilin başlamasından önce oda sıcaklığına (15 °C ila 30 °C) ulaşmalıdır.
- Rekonstitüye Prob Reaktif oda sıcaklığında solüsyona dönüşmeyen çökelti içeriyorsa, 6 0°C'yi aşmayan bir sıcaklıkta 1 ila 2 dakika ısıtın. Çökelti veya bulanıklık varsa kullanmayın.
- wTCR çökelti içeriyorsa, wTCR'yi 42 °C ila 60 °C'de 90 dakikaya kadar ısıtın. Kullanmadan önce wTCR'nin oda sıcaklığına gelmesine izin verin. Çökelti devam ederse kullanmayın.

4. Seçim Reaktifi çökelti içeriyorsa, çökeltinin çözünmesini kolaylaştırmak için Seçim Reaktifini 60 °C \pm 1 °C'de 45 dakikaya kadar ısıtın. Şişeyi her 5 ila 10 dakikada bir yavaşça karıştırın. Seçim Reaktifinin kullanımdan önce oda sıcaklığına gelmesini bekleyin. Çökelti veya bulanıklık devam ederse kullanmayın.
5. Sisteme yüklemeye önce her reaktif yavaşça ters çevirerek iyice karıştırın. Reaktiflerin ters çevrilmesi sırasında köpük oluşturmaktan kaçının.
6. Boş olmayan reaktif şişeleri üzerine ekleme yapmayın. Panther System, ekleme yapılan şişeleri tanır ve reddeder.

D. Örnek İşleme

1. Örneklerin (kalibratörler, numuneler ve kullanıcı tarafından sağlanan her türlü harici kalite kontrol örneği) işlemeden önce oda sıcaklığına ulaşmasını sağlayın.
2. **Örnekleri vortekslemeyin.**
3. Örnek tüplerini rafa yüklemeye önce inceleyin. Bir örnek tüpü kabarcıklı içeriyorsa veya tipik olarak gözlemlenenenden daha düşük bir hacme sahipse, kapakta sıvı olmadığından emin olmak için tüpü 5 dakika boyunca 420 RCF'de santrifüjleyin.

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

E. Sistemi Hazırlama

Sistemi *Panther/Panther Fusion System Kullanıcı Kılavuzu* ve aşağıdaki *Prosedür Notları* bölümünde yer alan talimatlara göre kurun. Uygun boyutlu reaktif raflarının ve TCR adaptörlerinin kullanıldığından emin olun.

Prosedür Notları

A. Kalibratörler

1. Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlil yazılımıyla düzgün şekilde çalışmak için Negatif Kalibratörün ve her Pozitif Kalibratörün iki kopyası gereklidir. Her kalibratörün bir flakonu, Panther System'daki bir Örnek Yuvası Hattında herhangi bir raf pozisyonuna yüklenebilir. Numune pipetleme işlemi aşağıdaki iki koşuldaki biri karşılandığında başlayacaktır:
 - a. Pozitif ve Negatif Kalibratörler şu anda Panther System tarafından işlenmektedir.
 - b. Kalibratörlere yönelik geçerli sonuçlar Panther System'a kaydedilir.
2. Kalibratör tüpleri pipetlendikten ve belirli bir reaktif kiti için işlendikten sonra, numuneler aşağıdaki durumlar haricinde ilgili tahlil reaktif kitiyle 24 saate kadar çalıştırılabilir:
 - a. Kalibratörler geçersizdir.
 - b. İlgili tahlil reaktif kiti Panther System'dan çıkarılmıştır.
 - c. İlgili tahlil reaktif kiti stabilite sınırlarını aşmıştır.
3. Bir kalibratör tüpünden iki kopyadan fazla pipetleme girişimleri, yetersiz hacim hatalarına yol açabilir.

B. Sıcaklık

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

C. Eldiven Pudrası

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

Kalite Kontrol Prosedürleri

A. Çalıştırma Geçerliliği Ölçütü

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

- Birden fazla geçersiz Negatif Kalibratör kopyası.
- Birden fazla geçersiz Pozitif Kalibratör 1 kopyası.
- Birden fazla geçersiz Pozitif Kalibratör 2 kopyası.
- 6 geçersiz kalibratör kopyasının 1'inden fazlası birleştirilmiştir.

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

Geçersiz bir çalıştırma tekrarlanmalıdır. Durdurulan çalıştırmalar tekrarlanmalıdır.

B. Kalibratör Kabul Kriterleri

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

	Panther System
Negatif Kalibratör	
18/45 RLU	≥ 0 ve ≤ 60.000 RLU
IC/16 RLU	≥ 75.000 ve ≤ 300.000 RLU
Pozitif Kalibratör 1	
18/45 RLU	≥ 800.000 ve $\leq 2.200.000$ RLU
IC/16 RLU	≤ 475.000 RLU
Pozitif Kalibratör 2	
18/45 RLU	≤ 115.000 RLU
IC/16 RLU	≥ 625.000 ve $\leq 4.000.000$ RLU

C. IC Sınır Değeri

IC sınır değeri, geçerli Negatif Kalibratör kopyalarından gelen IC/16 Analit sinyalinden belirlenir.

$$\text{IC Sınır Değeri} = 0,5 \times [\text{geçerli Negatif Kalibratör kopyalarının ortalama IC/16 RLU'su}]$$

D. Analit 16 Sınır Değeri

HPV 16 için analit sınır değeri, geçerli Negatif Kalibratör kopyalarından ve geçerli Pozitif Kalibratör 2 kopyalarından gelen IC/16 RLU sinyalinden belirlenir.

$$\text{Analit 16 Sınır Değeri} = 2 \times [\text{geçerli Negatif Kalibratör kopyalarının ortalama IC/16 RLU'su}] + 0,1 \times [\text{geçerli Pozitif Kalibratör 2 kopyalarının ortalama IC/16 RLU'su}]$$

E. Analit 18/45 Sınır Değeri

HPV 18/45 için analit sınır değeri, geçerli Negatif Kalibratör kopyalarından ve geçerli Pozitif Kalibratör 1 kopyalarından gelen 18/45 RLU sinyalinden belirlenir.

$$\text{Analit 18/45 Sınır Değeri} = 1 \times [\text{geçerli Negatif Kalibratör kopyalarının ortalama 18/45 RLU'su}] + 0,18 \times [\text{geçerli Pozitif Kalibratör 1 kopyalarının ortalama 18/45 RLU'su}]$$

F. Analit 16 Sinyal/Sınır Değeri (S/CO)

HPV 16 için analit S/CO, test örneğinin IC/16 RLU sinyalinden ve çalıştırma için analit 16 sınır değerinden belirlenir.

$$\text{Analit 16 S/CO} = \frac{\text{test örneği IC/16 RLU}}{\text{analit 16 sınır değeri}}$$

G. Analit 18/45 Sinyal/Sınır Değeri (S/CO)

HPV 18/45 için analit S/CO, test örneğinin 18/45 RLU sinyalinden ve çalıştırma için analit 18/45 sınır değerinden belirlenir.

$$\text{Analit 18/45 S/CO} = \frac{\text{test örneği 18/45 RLU}}{\text{analit 18/45 sınır değeri}}$$

Test Yorumlaması

Test sonuçları, tahlil yazılımı tarafından otomatik olarak belirlenir. Bir test sonucu, aşağıdaki tabloda açıklandığı gibi, hem HPV 16 hem de HPV 18/45 için negatif, HPV 16 için negatif ve HPV 18/45 için pozitif, HPV 16 için pozitif ve HPV 18/45 için negatif, hem HPV 16 hem de HPV 18/45 için pozitif veya IC RLU ve S/CO oranlarına göre belirlendiği şekilde geçersiz olabilir. Bir test sonucu, diğer parametrelerin (örneğin anormal eğri şekli) normal beklenen aralıkların dışında olması nedeniyle de geçersiz olabilir. Geçersiz test sonuçları tekrarlanmalıdır.

CSCT Kiti numuneleri, potansiyel engelleyici maddelerin üstesinden gelmek için seyreltilir. Geçersiz numunenin 1 kısmını 8 kısım numune taşıma besiyerine (CSCT Kiti tüplerindeki solüsyon) seyreltin; örneğin 560 µL numuneyi 4,5 mL numune taşıma besiyeri içeren yeni bir CSCT Kiti tüpüne seyreltin. Seyreltilmiş numuneyi karıştırmak için yavaşça ters çevirin; köpük oluşturmaktan kaçının. Seyreltilmiş numuneyi standart tahlil prosedürüne göre test edin.

Not: Geçersiz seyreltilmiş numuneyi seyreltmeyin. Seyreltilmiş numune geçersiz sonuç verirse, hastadan yeni bir numune alınmalıdır.

Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlil Sonucu	Kriterler
Negatif - 16 Negatif - 18/45	<i>IC/HPV 16 RLU \geq IC Sınır Değeri ve HPV 16 S/CO $<1,00$ ve HPV 18/45 S/CO $<1,00$</i>
Negatif - 16 Pozitif - 18/45	<i>HPV 16 S/CO $<1,00$ ve HPV 18/45 S/CO $\geq 1,00$ ve HPV 18/45 RLU $\leq 3.000.000$</i>
Pozitif - 16 Negatif - 18/45	<i>HPV 16 S/CO $\geq 1,00$ ve IC/HPV 16 RLU $\leq 4.000.000$ ve HPV 18/45 S/CO $<1,00$</i>
Pozitif - 16 Pozitif - 18/45	<i>HPV 16 S/CO $\geq 1,00$ ve IC/HPV 16 RLU $\leq 4.000.000$ ve HPV 18/45 S/CO $\geq 1,00$ ve HPV 18/45 RLU $\leq 3.000.000$</i>
Geçersiz	<i>HPV 16 S/CO $<1,00$ ve HPV 18/45 S/CO $<1,00$ ve IC/HPV 16 RLU $<$ IC sınır değeri veya IC/HPV 16 RLU $>4.000.000$ veya HPV 18/45 RLU $>3.000.000$</i>

Sınırlamalar

- A. Kullanım amacına uygun olarak tanımlananlar dışındaki numune türleri değerlendirilmemiştir.
- B. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin performansı, HPV aşılı bireyler için değerlendirilmemiştir.
- C. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, şüpheli cinsel istismar vakalarında değerlendirilmemiştir.
- D. Bir popülasyonda HPV enfeksiyonunun prevalansı performansı etkileyebilir. Düşük prevalansa sahip popülasyonları veya enfeksiyon riski olmayan bireyleri test ederken pozitif tahmin değerleri azalır.
- E. ThinPrep Pap Test slaydı hazırlandıktan sonra 1 mL'den az içeren ThinPrep sıvı sitoloji numunelerinin Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili için yetersiz olduğu kabul edilir.
- F. Test sonuçları, numunelerin uygunsuz toplanması, saklanması veya işlenmesinden etkilenebilir.
- G. Dahili Kontrol, tahlilin hedef yakalama, amplifikasyon ve tespit adımlarını izler. Servikal örnekleme yeterliliğinin kontrolü amaçlanmamıştır.
- H. Negatif bir Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlil sonucu, sitolojik anormalliklerin olasılığını veya gelecekteki ya da altta yatan CIN2, CIN3 veya kanser olasılığını dışlamaz.
- I. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili kalitatif sonuçlar sağlar. Bu nedenle, pozitif tahlil sinyalinin büyüklüğü ile bir numunedeki mRNA'nın ekspresyon düzeyi arasında korelasyon kurulamaz.
- J. Yüksek riskli HPV (tip 16, 18 ve 45) mRNA'nın tespiti numunede bulunan kopya sayısına bağlıdır ve numune toplama yöntemlerinden, hasta faktörlerinden, enfeksiyonun evresinden ve enterferans yapıcı maddelerin varlığından etkilenebilir.
- K. HPV enfeksiyonu, sitolojik HSIL'nin veya altta yatan yüksek dereceli CIN'nin bir göstergesi değildir ve CIN2, CIN3 veya kanserin gelişeceği anlamına da gelmez. Bir veya daha fazla yüksek riskli HPV tipiyle enfekte olan kadınların çoğunda CIN2, CIN3 veya kanser gelişmez.
- L. Aşağıdakiler belirtilenlerden daha yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğunda tahlilin performansını etkileyebilir: %1 a/h oranında vajinal kayganlaştırıcılar (Polyquaternium 15 içeren), %0,03 a/h oranında mantar önleyici krem (tiokonazol içeren), %0,3 a/h oranında mukus, %1 a/h oranında intravajinal hormonlar (progesteron içeren), 3×10^4 hücre/mL oranında Trichomonas vaginalis.
- M. Yüksek HPV 45 konsantrasyonları, Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin düşük seviyelerde HPV 16 varlığını tespit etme yeteneğini azaltabilir.
- N. Vajinal akıntı, tampon kullanımı vb. gibi diğer potansiyel değişkenlerin ve numune toplama değişkenlerinin etkileri değerlendirilmemiştir.
- O. Bu cihazın kullanımı, Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin kullanımı konusunda eğitim almış personel ile sınırlı olabilir.
- P. Örneklerin çapraz kontaminasyonu yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin Panther System'daki taşıma oranı, klinik olmayan bir çalışmada belirlendiği üzere %0,19'dur.
- Q. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, klinisyenin kullanabileceği diğer laboratuvar verileri ve klinik verilerle birlikte yorumlanmalıdır.

Panther System Beklenen Sonuçları: Yüksek Riskli HPV mRNA Prevalansı

Yüksek riskli HPV enfeksiyonunun prevalansı büyük ölçüde değişir ve çeşitli faktörlerden etkilenir; bu faktörler arasında en büyük etken yaştır. HPV DNA'sının tespitiyle belirlenen HPV prevalansı pek çok çalışmada araştırılmıştır, ancak HPV onkogenik mRNA'nın tespitine dayanan prevalans az sayıda çalışmada rapor edilmektedir. Geniş bir coğrafi dağılımı ve farklı bir popülasyonu (ABD'de 10 eyalet) temsil eden çeşitli klinik sahalardan (n=18) kadınlar, 14 yüksek riskli HPV tipini tespit eden Aptima HPV tahlilini değerlendirmek için CLEAR çalışması olarak bilinen prospektif bir klinik çalışmaya dahil edilmiştir. Panther System'da Aptima HPV tahlili pozitif sonuç veren CLEAR çalışmasındaki kadınlardan alınan örnekler, ayrı bir klinik çalışmada Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili ile üç test sahasında değerlendirilmiştir. Panther System'da Aptima HPV tahlili ve Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili ile yapılan test sonuçlarına göre HPV 16, 18/45 ve ayrıca klinik çalışmada gözlemlenen diğer 11 yüksek riskli HPV tipinin prevalansı genel olarak, yaş grubuna ve test sahasına göre kategorize edilmiştir. Panther System'daki Aptima HPV tahlili negatif sonucu, 14 yüksek riskli HPV tipinden hiçbirinin mevcut olmadığını ve analiz amacıyla Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak tanımlandıklarını gösterir. Sonuçlar, ASC-US (önemi belirlenmemiş atipik skuamöz hücreler) ve NILM (intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif) popülasyonları için Tablo 1 dahilinde gösterilmiştir.

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

	Pozitiflik Oranı % (x/n)							
	ASC-US Popülasyonu (≥21 Yaş)				NILM Popülasyonu (≥30 Yaş)			
	HPV 16 Poz	HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	11 Diğer HR* Poz	HPV 16 Poz	HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	11 Diğer HR* Poz
Tümü	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10.839)	0,5 (49/10.839)	<0,1 (1/10.839)	3,6 (391/10.839)
Yaş Grubu (yaş)								
21 ila 29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	N/A	N/A	N/A	N/A
30 ila 39	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4.183)	0,7 (31/4.183)	0 (0/4.183)	5,1 (215/4.183)
≥40	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6.656)	0,3 (18/6.656)	<0,1 (1/6.656)	2,6 (176/6.656)
Test Sahası**								
1	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3.610)	0,4 (16/3.610)	<0,1 (1/3.610)	3,6 (130/3.610)
2	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3.614)	0,4 (15/3.614)	0 (0/3.614)	3,6 (130/3.614)
3	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3.615)	0,5 (18/3.615)	0 (0/3.615)	3,6 (131/3.615)

N/A = Geçerli Değil, HR = Yüksek Risk, Poz = Pozitif

Not: Panther System'da Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlenmiştir.

* HPV tipleri 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68

** NILM popülasyonunda, Panther System'da Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan deneklerin tümü, Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahliliyle test edilmemiştir. Test sahasına göre analiz için, bu kadınlara yönelik sonuçlar 3 test sahasından birine rastgele atanmıştır.

Panther System Tahlil Performansı

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili ilk olarak 2012 yılında Tigris DTS System'da başlatılmıştır. 2013 yılında endikasyonlar, Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilini kullanacak şekilde genişletilmiştir. Panther System, Tigris DTS System'a alternatif, daha küçük bir alet platformudur. Her iki sistemin de tanısal tahlillerin amplifiye nükleik asit testini tamamen otomatikleştirmesi amaçlanmaktadır. Panther System'daki tahlil performansını desteklemek için Tigris DTS System'da tamamlanan seçili tahlil performansı testinden yararlanılmıştır.

ThinPrep Sıvı Sitoloji Numuneleriyle Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Klinik Çalışma Tasarımı

Panther System'daki Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, CLEAR çalışması olarak bilinen prospektif, çok merkezli ABD klinik çalışması sırasında onay veren kadınlardan toplanan sevk sitoloji numuneleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

CLEAR Çalışması – Başlangıç Değerlendirmesi

CLEAR çalışması, servikal intraepitelyal neoplazi derece 2 veya daha şiddetli servikal hastalığın (\geq CIN2) tespiti için Tigris DTS System'da Aptima HPV tahlilinin klinik performansını belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. CLEAR çalışması, bir başlangıç değerlendirmesi ve 3 yıllık bir takip değerlendirmesi içermiştir. Kadınlar, rutin rahim ağzı kanseri taramasından elde edilmiş sevk edilen ThinPrep sıvı bazlı sitoloji sonuçlarına dayanarak ASC-US Çalışmasına veya NILM Çalışmasına kaydolmuştur. ASC-US Çalışması popülasyonu, ASC-US sitoloji sonuçlarına sahip 21 yaş ve üzeri kadınları içermiştir ve NILM Çalışması popülasyonu, NILM sitoloji sonuçlarına sahip 30 yaş ve üzeri kadınları içermiştir.

Başta obstetrik/jinekoloji klinikleri olmak üzere, geniş bir coğrafi dağılım ve farklı bir popülasyonu kapsayan 18 klinik sahadan kadınlar kaydedilmiştir. Başlangıçta, rezidüel sevk sitoloji numuneleri hem Tigris DTS System'da Aptima HPV tahliliyle hem de FDA onaylı HPV DNA testi ile test edilmiştir. Bu numuneler daha sonra alikotlara bölünerek arşivlenmiş ve Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili klinik çalışmasında Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili ile test edilene kadar -70°C 'de saklanmıştır.

Başlangıçta, ASC-US Çalışmasındaki tüm kadınlar, Tigris DTS System'daki Aptima HPV tahliline ve FDA onaylı HPV DNA testi sonuçlarına bakılmaksızın kolposkopiye yönlendirilmiştir. Endoservikal küretaj (ECC) biyopsisi ve servikal punch biyopsiler (4 kadranın her birinden 1 biyopsi) alınmıştır. Lezyon görünürse punch biyopsi alınmıştır (yönlendirilmiş yöntem; lezyon başına 1 biyopsi) ve görünür lezyon olmayan kadranlarda skuamokolumnar bileşkedeki biyopsi alınmıştır (rastgele yöntem).

NILM Çalışmasında, Tigris DTS System'daki Aptima HPV tahlili ve/veya FDA onaylı HPV DNA testi pozitif olan kadınlar ve ayrıca her iki tahlili de negatif olan rastgele seçilmiş kadınlar, başlangıç değerlendirmesi için kolposkopiye sevk edilmiştir. Kolposkopiye katılan her kadından ECC biyopsisi alınmıştır. Punch biyopsiler yalnızca görünür lezyonlardan alınmıştır (doğrudan yöntem; lezyon başına 1 biyopsi).

Hastalık durumu, en az 2 uzman patoloğun mutabakatına dayanan konsensüs histoloji inceleme panelinden belirlenmiştir. Uzman patoloğlara kadınların HPV ve sitoloji durumları, ayrıca birbirlerinin histoloji tanıları gizlenmiştir. Eğer 3 patoloğ aynı fikirde değilse, 3 patoloğ da fikir birliğine varmak için slaytları çok başlıklı bir mikroskopta incelemiştir. Ön yargıyı önlemek için, kolposkopi viziti tamamlanana kadar HPV testi sonuçları araştırmacılar, klinisyenler ve kadınlardan gizlenmiştir.

Başlangıçta, Panther System'daki Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin \geq CIN2 ve servikal intraepitelyal neoplazi derece 3 veya daha şiddetli servikal hastalığın (\geq CIN3) tespitine yönelik klinik performansı, başlangıçta belirlenen servikal hastalık durumuna göre değerlendirilmiştir.

CLEAR Çalışması – Takip Değerlendirmesi

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

Takip çalışmasının amacı, başlangıçta Aptima HPV tahlili sonuçları pozitif olan ve başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili sonuçları pozitif olan kadınlarda kümülatif 3 yıllık servikal hastalık riskini, başlangıçta Aptima HPV tahlili pozitif olan ve başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili sonuçları negatif olan kadınlarda kümülatif 3 yıllık servikal hastalık riski ile karşılaştırmaktır. 3 yıllık servikal hastalık durumu şu şekilde belirlenmiştir:

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

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin \geq CIN2 ve \geq CIN3 tespiti için klinik performansı, 3 yıllık servikal hastalık durumuna göre değerlendirilmiştir.

ASC-US \geq 21 Yaş Popülasyonu: ThinPrep Sıvı Sitoloji Numuneleriyle Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Klinik Performansı

Toplamda, ASC-US sitoloji sonuçları ve Panther System'da Aptima HPV tahlili pozitif sonuçları olan ve sevk sitoloji örnekleri Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili ile test için uygun olan 21 yaş ve üzeri 404 değerlendirilebilir kadın mevcuttu. Aralarından 45 kadında bu çalışmada test için yeterli sevk sitoloji örnek hacmi mevcut değildi ve 6'sı belirlenmemiş hastalık tanısına sahipti; eksik değerler analizi sonrasında bunlar performans hesaplamalarına dahil edilmemiştir. Kesin hastalık durumuna sahip 353 değerlendirilebilir kadın, Panther System'da Aptima HPV tahlili pozitif sonucundan elde edilen refleks testine dayanarak Panther System'da geçerli Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili sonuçlarına sahipti. Altmış yedi (67) kadında \geq CIN2 ve 30 kadında \geq CIN3 mevcuttu.

Panther System'da Aptima HPV tahlili sonuçları pozitif olan 353 değerlendirilebilir kadın arasında 118 kadında, Panther System'da HPV 16 ve/veya HPV 18/45'in varlığını gösteren Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili pozitif sonuçları vardı; 235'inin ise negatif sonuçları vardı ve bu durum, Aptima HPV tahliliyle tespit edilen diğer 11 yüksek riskli HPV tipinden bir veya daha fazlasının varlığını gösteriyordu (yani HPV tipleri 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68). ASC-US sitoloji sonuçlarına sahip 21 yaş ve üzeri 539 değerlendirilebilir ek kadında, Panther System'da Aptima HPV tahlili negatif sonuçları vardı. Aptima HPV tahlili negatif sonucu, 14 yüksek riskli HPV tipinden hiçbirinin mevcut olmadığını ve analiz amacıyla Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak tanımlandıklarını gösterir. ASC-US sitoloji sonuçlarına sahip değerlendirilebilir kadınlarda \geq CIN2 ve \geq CIN3 prevalansı sırasıyla %9,1 ve %3,8'di. Panther System ile yapılan testlere dayanarak, Aptima HPV tahlil sonucu ve konsensüs histoloji inceleme paneli tanısına göre Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin sonuçları Tablo 2 dahilinde sunulmaktadır.

Tablo 2: ASC-US \geq 21 Yaş Popülasyonu: Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli Tanısına Göre Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları

Aptima HPV Tahlil Sonucu	AHPV-GT Tahlil Sonucu*	Yorum	Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli Tanısı						
			Belirlenmemiş**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Kanser	Toplam
Pozitif	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	1	26	18	11	15	0	71
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	3	23	16	2	3	1	48
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	2	132	70	23	10	0	237
Toplam			6	182	104	37	29	1	359
Negatif	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	13	450	75	10	4	0	552
Toplam			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, CIN1 = Servikal İntraepitelyal Neoplazi Derece 1, HR = Yüksek risk, Neg = Negatif, Poz = Pozitif

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

**19 kadın kolposkopi vizitine katıldı, ancak aşağıdaki nedenlerden dolayı tanı konulamadı: <5 biyopsi numunesi alındı ve hepsinin histoloji sonucu normal/CIN1 çıktı (n=15), biyopsi alınmadı (n=3) ve biyopsi slaytları kayboldu (n=1).

***Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

****Bir kadında adenokarsinom in situ (AIS) vardı.

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlil sonucuna ve Aptima HPV tahlil sonucuna göre mutlak hastalık riski (\geq CIN2 ve \geq CIN3) Tablo 3 dahilinde gösterilmektedir. HPV tip 16, 18 ve/veya 45'in mevcut olduğu kadınlarda \geq CIN2 riski %28,8 iken, diğer 11 yüksek riskli HPV tipinden biri veya daha fazlasının mevcut olduğu kadınlarda %14,0 ve hiçbir yüksek riskli HPV tipinin mevcut olmadığı kadınlarda %2,6'dı. Mutlak risk, Tablo 4 dahilinde yaş grubuna göre gösterilmektedir.

Tablo 3: ASC-US \geq 21 Yaş Popülasyonu: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları İçin Mutlak \geq CIN2 ve \geq CIN3 Riski

Aptima HPV Tahlil Sonucu	AHPV-GT Tahlil Sonucu	Yorum	\geq CIN2	\geq CIN3
			Mutlak Risk (%95 CI)	Mutlak Risk (%95 CI)
Pozitif	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve/veya HPV 18/45 Poz	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Yalnızca HPV 16 Poz	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Yalnızca HPV 18/45 Poz	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Poz veya Neg	HR HPV Poz	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Negatif	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Prevalans			%9,1 (81/892)	%3,8 (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, HR = Yüksek risk, Pos = Pozitif, Neg = Negatif

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Tablo 4: ASC-US ≥21 Yaş Popülasyonu: Yaş Grubuna Göre Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları İçin Mutlak ≥CIN2 ve ≥CIN3 Riski

	Aptima HPV Tahlil Sonucu	AHPV-GT Tahlil Sonucu	Yorum	≥CIN2	≥CIN3
				Mutlak Risk (%95 CI)	Mutlak Risk (%95 CI)
21-29 Yaş	Pozitif	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve/veya HPV 18/45 Poz	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Yalnızca HPV 16 Poz	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Yalnızca HPV 18/45 Poz	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Poz veya Neg	HR HPV Poz	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Negatif	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Prevalans				%13,5 (52/385)	%5,5 (21/385)
30-39 Yaş	Pozitif	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve/veya HPV 18/45 Poz	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Yalnızca HPV 16 Poz	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Yalnızca HPV 18/45 Poz	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Poz veya Neg	HR HPV Poz	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Negatif	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Prevalans				%7,6 (19/251)	%3,2 (8/251)
≥40 Yaş	Pozitif	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve/veya HPV 18/45 Poz	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Yalnızca HPV 16 Poz	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Yalnızca HPV 18/45 Poz	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Poz veya Neg	HR HPV Poz	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Negatif	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Prevalans				%3,9 (10/256)	%2,0 (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, HR = Yüksek risk, Pos = Pozitif, Neg = Negatif

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin pozitif ve negatif sonuçları için bağıl hastalık riski Tablo 5 dahilinde gösterilmektedir. HPV tip 16, 18 ve/veya 45'in mevcut olduğu kadınların, yüksek riskli HPV tipleri bulunmayan kadınlara kıyasla \geq CIN2'ye sahip olma olasılığı 11,1 kat ve \geq CIN3'e sahip olma olasılığı 22,8 kat daha fazladır. HPV tip 16, 18 ve/veya 45'in mevcut olduğu kadınların, diğer 11 yüksek riskli HPV tipinden bir veya daha fazlasının mevcut olduğu kadınlara kıyasla \geq CIN2'ye sahip olma olasılığı 2,1 kat ve \geq CIN3'e sahip olma olasılığı 4,0 kat daha fazladır.

Tablo 5: ASC-US \geq 21 Yaş Popülasyonu: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları İçin \geq CIN2 ve \geq CIN3 Bağıl Riski

Aptima Tahlil Sonucunun Yorumlanması*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Bağıl Risk (%95 CI)	Bağıl Risk (%95 CI)
HPV 16 ve/veya 18/45 Pozitif ve HR HPV Negatif Karşılaştırması	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV 16 ve/veya 18/45 Pozitif ve Diğer HR HPV Pozitif Karşılaştırması	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Diğer HR HPV Pozitif ve HR HPV Negatif Karşılaştırması	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR HPV Pozitif ve HR HPV Negatif Karşılaştırması	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prevalans	%9,1 (81/892)	%3,8 (34/892)

CI = Güven Aralığı, HR = Yüksek Risk

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlil sonucuna göre olasılık oranları (\geq CIN2 ve \geq CIN3) Tablo 6 dahilinde gösterilmektedir. HPV tip 16, 18 ve/veya 45'in \geq CIN2'ye sahip bir kadında mevcut olma olasılığı 4,1 kat ve \geq CIN3'e sahip bir kadında mevcut olma olasılığı 5,2 kat daha fazlaydı.

Tablo 6: ASC-US \geq 21 Yaş Popülasyonu: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçlarına Göre \geq CIN2 ve \geq CIN3 Olasılık Oranları

Aptima Tahlil Sonucunun Yorumlanması*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Olasılık Oranı (%95 CI)	Olasılık Oranı (%95 CI)
HPV 16 ve/veya 18/45 Pozitif	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Diğer HR HPV Pozitif	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR HPV Negatif	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = Güven Aralığı, HR = Yüksek Risk

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

NILM ≥30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta ThinPrep Sıvı Sitoloji Numuneleriyle Aptima HPV 16/18/45 Genotip Tahlili Klinik Performansı

Toplamda, NILM sitoloji sonuçları ve Panther System'da Aptima HPV tahlili pozitif sonuçları olan ve sevk sitoloji örnekleri Panther System'da Aptima HPV 16/18/45 genotip tahlili ile test için uygun olan 30 yaş ve üzeri 512 değerlendirilebilir kadın mevcuttu. Aralarından 21 kadında (11'i kolposkopiye katılmış ve 10'u kolposkopiye katılmamıştır) bu çalışmada test için sevk sitoloji örneği hacmi mevcut değildi; eksik değerler analizi sonrasında bunlar performans hesaplamalarına dahil edilmemiştir. Değerlendirilebilen 491 kadının geçerli Aptima HPV 16/18/45 genotip tahlili sonuçları vardı. Bunlardan 273'ü kolposkopiye katılmıştır. On dört (14) kadında ≥CIN2 ve 10 kadında ≥CIN3 mevcuttu; 245 kadının normal/CIN1 histolojisi mevcuttu; 14 kadının ise hastalık durumu belirlenmemiştir.

Başlangıçta Panther System'da kesin hastalık durumu ve Aptima HPV tahlili pozitif sonuçları olan 259 değerlendirilebilir kadından 65'inde, Panther System'da HPV 16 ve/veya HPV 18/45'in varlığını gösteren Aptima HPV 16/18/45 genotip tahlili pozitif sonuçları vardı; 194'ünün ise negatif sonuçları vardı ve bu durum, diğer 11 yüksek riskli HPV tipinden bir veya daha fazlasının varlığını gösteriyordu. NILM sitoloji sonuçları ve kesin hastalık durumu olan 30 yaş ve üzeri 549 değerlendirilebilir kadında, Panther System'da Aptima HPV tahlili negatif sonuçları vardı. Aptima HPV tahlili negatif sonucu, 14 yüksek riskli HPV tipinden hiçbirinin mevcut olmadığını ve analiz amacıyla Panther System'da Aptima HPV 16/18/45 genotip tahlili negatif olarak tanımlandıklarını gösterir. Aptima HPV tahlil sonucu ve konsensüs histoloji inceleme paneli tanısına göre Aptima HPV 16/18/45 genotip tahlilinin sonuçları Tablo 7 dahilinde sunulmaktadır.

Tablo 7: NILM ≥30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli Tanısına Göre Aptima HPV 16/18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları

Aptima HPV Tahlil Sonucu	AHPV-GT Tahlil Sonucu*	Yorum	Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli Tanısı						
			Belirlenmemiş**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Kanser	Toplam
Pozitif	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	2	28	0	0	3	1	34
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	1	28	1	1	0	2	33
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	11	175	12	3	4	0	205
Toplam			14	232	13	4	7	3	273
Negatif	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	31	527	16	5	1	0	580
Toplam			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16/18/45 genotip tahlili, HR = Yüksek risk, Pos = Pozitif, Neg = Negatif

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

**45 kadın kolposkopi vizitine katıldı, ancak aşağıdaki nedenlerden dolayı tanı konulamadı: Numunelerin yetersiz olması nedeniyle fikir birliğine varılamadı (n=29), altta yatan faktörler nedeniyle biyopsi alınamadı (n=13), hata nedeniyle biyopsi alınamadı veya incelenemedi (n=3).

***Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16/18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

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

Panther System'da Aptima HPV tahlili pozitif sonuçları ve Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili sonuçları olan 491 kadın arasından 232 kadın, doğrulanmamış (belirlenmemiş olanlar dahil) hastalık durumuna sahipti (Tablo 8). Orijinal CLEAR çalışmasında Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan 10.348 kadından 9.799'unun hastalık durumu doğrulanmamıştı. Çalışma, hem Tigris DTS System'daki Aptima HPV tahlili hem de FDA onaylı DNA testi için negatif sonuç veren rastgele seçilmiş kadınların kolposkopiye sevk edileceği şekilde tasarlandığından, hastalık durumu doğrulanmamış kadınların oranı bu grupta yüksekti. (%96,2). Bu doğrulama yanlılığını düzeltmek için, test sonuçları göz önünde bulundurularak tüm kadınlara kolposkopi uygulanmış olsaydı tespit edilecek hastalıklı kadın sayısını tahmin etmek amacıyla çoklu atama yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde, Panther System'daki Aptima HPV tahlilinin, Panther System'daki Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin ve FDA onaylı HPV DNA testinin sonuçlarına dayanarak eksik hastalık durumu hesaplanmıştır. Hastalık durumu doğrulanmış 808 kadına dayalı olarak, hem doğrulama yanlılığına göre düzeltilmiş performans tahminleri hem de düzeltilmemiş performans tahminleri sunulmaktadır.

Tablo 8: NILM ≥ 30 Yaş Popülasyonu: Aptima HPV Tahlili, Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili, HPV DNA Testi Sonuçları, Hastalık Durumu ($\geq \text{CIN}2$ ve $\geq \text{CIN}3$) ve Başlangıçtaki Hastalık Doğrulama Durumuna göre Değerlendirilebilir NILM Kadınlarının Sınıflandırılması

Aptima HPV Tahlil Sonucu*	AHPV-GT Tahlil Sonucu*	HPV DNA Testi	Toplam Kadın	Doğrulanmış Hastalık Durumu: $\geq \text{CIN}2$		Doğrulanmış Hastalık Durumu: $\geq \text{CIN}3$		Doğrulanmamış Hastalık Durumu
				Hastalıklı Kadınlar ($\geq \text{CIN}2$)	Hasta Olmayan Kadınlar ($< \text{CIN}2$)	Hastalıklı Kadınlar ($\geq \text{CIN}3$)	Hasta Olmayan Kadınlar ($< \text{CIN}3$)	Hastalık Durumu Bilinmeyen Kadınlar (% Bilinmeyen)
Pozitif	Pozitif	Pozitif	88	6	52	5	53	30 (%34,1)
	Pozitif	Negatif	10	1	5	1	5	4 (%40,0)
	Pozitif	Sonuç Yok**	2	0	1	0	1	1 (%50,0)
	Negatif	Pozitif	291	7	169	4	172	115 (%39,5)
	Negatif	Negatif	85	0	14	0	14	71 (%83,5)
	Negatif	Sonuç Yok**	15	0	4	0	4	11 (%73,3)
Toplam			491	14	245	10	249	232 (%47,3)
Negatif	N/A***	Pozitif	282	3	177	1	179	102 (%36,2)
	N/A***	Negatif	9.467	2	362	0	364	9.103 (%96,2)
	N/A***	Sonuç Yok**	599	1	4	0	5	594 (%99,2)
Toplam			10.839	20	788	11	797	10.031 (%92,5)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, N/A = Geçerli Değil

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

**Aptima HPV tahlili sonuçlarına sahip 616 kadında öncelikle sitoloji numunesinin yetersiz hacmi nedeniyle HPV DNA testi sonuçları yoktu.

***Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlil sonucuna ve Aptima HPV tahlil sonucuna göre düzeltilmiş mutlak hastalık riskleri (\geq CIN2 ve \geq CIN3) Tablo 9a dahilinde gösterilmektedir. HPV tip 16, 18 ve/veya 45'in mevcut olduğu kadınlarda \geq CIN2 riski %9,7 iken, diğer 11 yüksek riskli HPV tipinden biri veya daha fazlasının mevcut olduğu kadınlarda %3,2 ve hiçbir yüksek riskli HPV tipinin mevcut olmadığı kadınlarda %0,7'ydi. Düzeltilmemiş mutlak hastalık riskleri genel olarak Tablo 9b dahilinde ve yaş grubuna göre Tablo 10 dahilinde gösterilmektedir.

Tablo 9a: NILM \geq 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları İçin \geq CIN2 ve \geq CIN3 Mutlak Riski (Doğrulama Yanlılığına Göre Düzeltilmiş Tahminler)

Aptima HPV Tahlil Sonucu	AHPV-GT Tahlil Sonucu	Yorum	\geq CIN2	\geq CIN3
			Mutlak Risk (%95 CI)	Mutlak Risk (%95 CI)
Pozitif	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve/veya HPV 18/45 Poz	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Yalnızca HPV 16 Poz	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Yalnızca HPV 18/45 Poz	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	0,0	0,0
	HPV 16/18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Poz veya Neg	HR HPV Poz	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negatif	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Prevalans			%1,1	%0,8

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, HR = Yüksek risk, Pos = Pozitif, Neg = Negatif, N/A = Geçerli değil

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Tablo 9b: NILM \geq 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları İçin \geq CIN2 ve \geq CIN3 Mutlak Riski (Düzeltilmemiş Tahminler)

Aptima HPV Tahlil Sonucu	AHPV-GT Tahlil Sonucu	Yorum	\geq CIN2	\geq CIN3
			Mutlak Risk (%95 CI)	Mutlak Risk (%95 CI)
Pozitif	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve/veya HPV 18/45 Poz	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Yalnızca HPV 16 Poz	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Yalnızca HPV 18/45 Poz	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV 16/18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Poz veya Neg	HR HPV Poz	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negatif	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Prevalans			%2,5 (20/808)	%1,4 (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, HR = Yüksek risk, Pos = Pozitif, Neg = Negatif, N/A = Geçerli değil

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Tablo 10: NILM ≥ 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Yaş Grubuna Göre Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları İçin Mutlak $\geq \text{CIN}2$ ve $\geq \text{CIN}3$ Riski (Düzeltilmemiş Tahminler)

	Aptima HPV Tahlil Sonucu	AHPV-GT Tahlil Sonucu	Yorum	$\geq \text{CIN}2$	$\geq \text{CIN}3$
				Mutlak Risk (%95 CI)	Mutlak Risk (%95 CI)
30-39 Yaş	Pozitif	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve/veya HPV 18/45 Poz	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Yalnızca HPV 16 Poz	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Yalnızca HPV 18/45 Poz	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	N/A (0/0)	N/A (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Poz veya Neg	HR HPV Poz	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Negatif	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Prevalans				%2,4 (9/378)	%1,6 (6/378)
≥ 40 Yaş	Pozitif	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve/veya HPV 18/45 Poz	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Yalnızca HPV 16 Poz	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Yalnızca HPV 18/45 Poz	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Poz veya Neg	HR HPV Poz	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Negatif	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Prevalans				%2,6 (11/430)	%1,2 (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili, HR = Yüksek risk, Pos = Pozitif, Neg = Negatif, N/A = Geçerli değil

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili pozitif ve negatif sonuçları için bağıl hastalık riski Tablo 11 dahilinde (doğrulama yanlılığı düzeltilmiş) ve Tablo 12 dahilinde (düzeltilmemiş) gösterilmektedir. HPV tip 16, 18 ve/veya 45'in mevcut olduğu kadınların, yüksek riskli HPV tipleri bulunmayan kadınlara kıyasla \geq CIN2'ye sahip olma olasılığı 12,9 kat ve \geq CIN3'e sahip olma olasılığı 53,3 kat daha fazladır. HPV tip 16, 18 ve/veya 45'in mevcut olduğu kadınların, diğer 11 yüksek riskli HPV tipinden bir veya daha fazlasının mevcut olduğu kadınlara kıyasla \geq CIN2'ye sahip olma olasılığı 3,0 kat ve \geq CIN3'e sahip olma olasılığı 4,8 kat daha fazladır.

Tablo 11: NILM \geq 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları İçin \geq CIN2 ve \geq CIN3 Bağıl Riski (Doğrulama Yanlılığına Göre Düzeltilmiş Tahminler)

Aptima Tahlili Test Yorumlaması*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Bağıl Risk (%95 CI)	Bağıl Risk (%95 CI)
HPV 16 ve/veya 18/45 Poz ve HR HPV Neg Karşılaştırması	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, >999)
HPV 16 ve/veya 18/45 Poz ve Diğer HR HPV Poz Karşılaştırması	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Diğer HR HPV Poz ve HR HPV Neg Karşılaştırması	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
HR HPV Poz ve HR HPV Neg Karşılaştırması	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prevalans	%1,1	%0,8

CI = Güven Aralığı, HR = Yüksek Risk, Pos = Pozitif, Neg = Negatif

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Tablo 12: NILM \geq 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları İçin \geq CIN2 ve \geq CIN3 Bağıl Riski (Düzeltilmemiş Tahminler)

Aptima Tahlili Test Yorumlaması*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Bağıl Risk (%95 CI)	Bağıl Risk (%95 CI)
HPV 16 ve/veya 18/45 Poz ve HR HPV Neg Karşılaştırması	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 ve/veya 18/45 Poz ve Diğer HR HPV Poz Karşılaştırması	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Diğer HR HPV Poz ve HR HPV Neg Karşılaştırması	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
HR HPV Poz ve HR HPV Neg Karşılaştırması	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prevalans	%2,5 (20/808)	%1,4 (11/808)

CI = Güven Aralığı, HR = Yüksek Risk, Pos = Pozitif, Neg = Negatif

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlil sonucuna göre başlangıçtaki olasılık oranları (\geq CIN2 ve \geq CIN3) Tablo 13 dahilinde (doğrulama yanlılığı düzeltilmiş) ve Tablo 14 dahilinde (düzeltilmemiş) gösterilmektedir. HPV tip 16, 18 ve/veya 45'in başlangıçta \geq CIN2'ye sahip bir kadında mevcut olma olasılığı 11,2 kat ve \geq CIN3'e sahip bir kadında mevcut olma olasılığı 24,1 kat daha fazlaydı.

Tablo 13: NILM \geq 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçlarına Göre \geq CIN2 ve \geq CIN3 Olasılık Oranları (Doğrulama Yanlılığına Göre Düzeltilmiş Tahminler)

Aptima Tahlil Sonucunun Yorumlanması*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Olasılık Oranı (%95 CI)	Olasılık Oranı (%95 CI)
HPV 16 ve/veya 18/45 Pozitif	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Diğer HR HPV Pozitif	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR HPV Negatif	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = Güven Aralığı, HR = Yüksek Risk

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Tablo 14: NILM \geq 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçlarına Göre \geq CIN2 ve \geq CIN3 Olasılık Oranları (Düzeltilmemiş Tahminler)

Aptima Tahlil Sonucunun Yorumlanması*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Olasılık Oranı (%95 CI)	Olasılık Oranı (%95 CI)
HPV 16 ve/veya 18/45 Pozitif	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Diğer HR HPV Pozitif	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR HPV Negatif	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = Güven Aralığı, HR = Yüksek Risk

*Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

NILM ≥30 Yaş Popülasyonu: 3 Yıllık Takip Sonrası Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Klinik Performansı

Başlangıçta Panther System'da NILM sitoloji sonuçları, pozitif Aptima HPV tahlil sonuçları ve geçerli Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlil sonuçları veya negatif Aptima HPV tahlil sonuçları olan ve Takip Aşaması için uygun olan 30 yaş ve üzeri 10.822 kadın vardı. ≥CIN2 olmayan kadınların %67,0'ı (7.235/10.802) 1. yıl, %60,3'ü (6.505/10.793) 2. yıl ve %58,7'si (6.330/10.786) 3. yıl takip Pap vizitini tamamlamıştır. Genel olarak, kadınların %58,8'i (6.366/10.822) çalışmayı tamamlamıştır (başlangıçta veya takip sırasında ≥ CIN2'ye sahiptir) ve/veya gerekli vizitleri tamamlamıştır.

10.822 katılımcı arasından 490 (%4,5) kadında başlangıçta Aptima HPV tahlili pozitif sonuçları ve geçerli Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili sonuçları vardı. Bu 490 kadından 247'sinin (%50,4) sitoloji veya kolposkopi/biyopsi sonuçlarına göre 3 yıllık hastalık durumu pozitif veya negatifti. Yirmi beş (25) kadında ≥CIN2 mevcuttu ve içlerinden 18'inde ≥CIN3 vardı; 222 kadının normal/CIN1 histolojisi mevcuttu.

3 yıllık hastalık durumu ve pozitif Aptima HPV tahlil sonuçları olan 247 değerlendirilebilir kadından 47'sinin (%19,0) klinik sınır değerinin üzerinde HPV 16 ve/veya HPV 18/45 varlığını gösteren pozitif Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlil sonuçları vardı; 200'ünün (%81,0) ise klinik sınır değerinin üzerinde diğer 11 yüksek riskli HPV tipinden bir veya daha fazlasının varlığını gösteren negatif sonuçları vardı.

Geriye kalan 10.332 kadının CLEAR çalışması sırasında Aptima HPV tahlili başlangıç sonuçları negatifti. İçlerinden %57,6'sının (5.946/10.322) 3 yıllık hastalık durumu vardı. Analiz amacıyla, Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin başlangıçtaki sonuçları ve konsensüs histoloji inceleme panelinin 3 yıllık hastalık durumu (başlangıç ve takip değerlendirmesini içerir) Tablo 15 dahilinde sunulmaktadır.

Tablo 15: NILM ≥30 Yaş Popülasyonu: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlilinin Başlangıç Sonuçlarına ve Başlangıç ve Takip Aşamalarında Belirlenen Hastalık Durumuna Göre Takip Aşamasına Uygun Kadınların Sınıflandırılması

Aptima HPV Tahlil Sonucu	AHPV-GT Tahlil Sonucu	Yorum	3 Yıllık Hastalık Durumu (Başlangıç ve Takip Değerlendirmesini İçerir)							
			Takipten Çıkmış	Belirsiz*	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Kanser	Toplam
Pozitif	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	25	2	16	0	1	5	1	50
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	22	3	18	2	2	0	2	49
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	1	0	0	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	168	22	178	8	4	10	0	390
Toplam			216	27	212	10	7	15	3	490
Negatif	HPV 16/18/45 Neg**	HR HPV Neg	4.150	236	5.879	46	16	5	0	10.332
Toplam			4.366	263	6.091	56	23	20	3 [^]	10.822

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili; HR = Yüksek risk; Negatif = Negatif; Poz = Pozitif

*Takip sırasında anormal sitoloji testi sonuçları olan ve daha sonra Konsensüs Histoloji İnceleme Paneli sonucu olmayan kadınlar veya son vizitlerinde sitolojisi yetersiz olan kadınlar

**Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

[^]Üç kadında adenokarsinom in situ (AIS) vardı.

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

Aptima HPV tahlili sonuçlarına ve Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlil sonucuna göre 3 yıllık kümülatif mutlak hastalık riskleri (\geq CIN2 ve \geq CIN3) Tablo 16 dahilinde gösterilmektedir. Aptima 16 18/45 genotip tahlilinin pozitif ve negatif sonuçları için 3 yıllık kümülatif bağıl hastalık riski Tablo 17 dahilinde gösterilmektedir.

Tablo 16: NILM \geq 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları İçin \geq CIN2 ve \geq CIN3 3 Yıllık Kümülatif Mutlak Riski*

Aptima HPV Tahlil Sonucu	AHPV-GT Tahlil Sonucu	Yorum	\geq CIN2	\geq CIN3
			Mutlak Risk (%95 CI)	Mutlak Risk (%95 CI)
Pozitif	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve/veya HPV 18/45 Poz	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	Yalnızca HPV 16 Poz	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Yalnızca HPV 18/45 Poz	12,2 (4,7, 29,6)	5,4 (1,3, 21,1)
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 ve 18/45 Poz	N/A	N/A
	HPV 16/18/45 Neg	Diğer HR HPV Poz	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Poz veya Neg	HR HPV Poz	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Negatif	HPV 16/18/45 Neg**	HR HPV Neg	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
Prevalans			%0,7	%0,3

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili; HR = Yüksek Risk; N/A = Geçerli Değil; Neg = Negatif; Poz = Pozitif

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

**Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Tablo 17: NILM \geq 30 Yaş Popülasyonu: Başlangıçta Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Aptima HPV Tahlili Sonuçları İçin \geq CIN2 ve \geq CIN3 3 Yıllık Kümülatif Bağıl Riski*

Aptima Tahlili Test Yorumlaması**	\geq CIN2	\geq CIN3
	Bağıl Risk (%95 CI)	Bağıl Risk (%95 CI)
HPV 16 ve/veya 18/45 Poz ve HR HPV Neg Karşılaştırması	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
HPV 16 ve/veya 18/45 Poz ve Diğer HR HPV Poz Karşılaştırması	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Diğer HR HPV Poz ve HR HPV Neg Karşılaştırması	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
HR HPV Poz ve HR HPV Neg Karşılaştırması	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Prevalans	%0,7	%0,3

CI = Güven Aralığı; HR = Yüksek risk; Negatif = Negatif; Poz = Pozitif

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

**Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Başlangıçta NILM sitolojisi sonuçları olan kadınlarda \geq CIN2 ve \geq CIN3'ün 3 yıllık kümülatif prevalansı sırasıyla %0,7 ve %0,3'tü. Diğer HR HPV Pozitif sonuçlarına kıyasla HPV 16 ve/veya 18/45 pozitif sonuçları olan kadınlar için \geq CIN2 tespitinin bağıl riski 2,9'du (%95 CI: 1,4, 6,2) ve bu da HPV 16 ve/veya 18/45 pozitif sonuçları olan kadınlarda \geq CIN2'nin, diğer HR HPV pozitif sonuçları olan kadınlara göre 2,9 kat daha sık tespit edildiğini gösteriyordu. \geq CIN3 bağıl riski 3,1'di (%95 CI: 1,2, 7,9). HR HPV Negatif sonuçlarına kıyasla diğer HR HPV pozitif sonuçları olan kadınlar için \geq CIN2 tespitinin bağıl riski 17,6'ydı (%95 CI: 8,9, 34,9) ve bu da diğer HR HPV pozitif sonuçları olan kadınlarda \geq CIN2'nin, HR HPV Negatif sonuçları olan kadınlara göre 17,6 kat daha sık tespit edildiğini gösteriyordu. \geq CIN3 bağıl riski 42,0'dı (%95 CI: 14,2, 124,0).

SurePath Sıvı Sitoloji Numuneleriyle Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Klinik Performansı

SurePath sıvı sitoloji numuneleri, bir veya daha fazla anormal Pap testi, HPV enfeksiyonu veya başka bir nedenden dolayı takip için sevk edilen Kanadalı kadınlardan toplanmıştır. Her numunenin bir alikotu (0,5 mL) bir Aptima Numune Aktarım tüpüne aktarılmış ve ardından Aptima Aktarım Solüsyonu kullanılarak işlenmiştir. Her numunenin tek bir kopyası Aptima HPV tahliliyle test edilmiştir (n=500). Pozitif örnekler daha sonra Aptima HPV 16 18/45 genotip tahliliyle test edilmiştir ve Aptima HPV tahlili sonuçları Tablo 18 dahilinde gösterilmektedir. Diğer yüksek riskli genotiplerden ayrı olarak, HPV 16 ve HPV 18'i ayırt eden ancak HPV 45'i ayırt etmeyen, piyasada bulunan HPV PCR testi için de benzer sonuçlar gösterilmiştir. Genotip pozitif ve negatif sonuçlarına yönelik bağıl hastalık riski, Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili ve HPV PCR testi için Tablo 19 dahilinde gösterilmektedir.

Tablo 18: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Piyasada Bulunan HPV PCR Testi Sonuçları İçin \geq CIN3 Mutlak Riski

HR HPV Sonucu	Genotip Sonucu	Yorum	Aptima Mutlak Risk \geq CIN3 (%95 CI)	HPV PCR Mutlak Risk \geq CIN3 (%95 CI)
Pozitif	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45* Poz	HPV 16 ve/veya HPV 18/45* Poz	13,9 (10,8-17,0)	13,9 (11,4-16,4)
	HPV 16 Poz ve HPV 18/45* Neg	Yalnızca HPV 16 Poz	16,8 (12,4-21,3)	16,2 (12,8-19,5)
	HPV 16 Neg ve/veya HPV 18/45* Poz	Yalnızca HPV 18/45* Poz	6,1 (2,0-12,9)	6,6 (2,1-13,9)
	HPV 16 Poz ve/veya HPV 18/45* Poz	HPV 16 ve HPV 18/45* Poz	25,0 (2,9-59,8)	12,5 (1,3-34,5)
	HPV 16 Neg ve/veya HPV 18/45* Neg	Diğer HR HPV Poz	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,7)
	Poz veya Neg	HR HPV Poz	11,5 (10,3-12,4)	10,7 (9,8-11,4)
Negatif**	HPV 16 Neg ve/veya HPV 18/45* Neg	HR HPV Neg	1,1 (0,5-2,0)	0,6 (0,2-1,4)
Prevalans (%)			%4,2	%4,6

HR = yüksek risk; Poz = Pozitif; Neg = Negatif

*HPV PCR testi yalnızca HPV 16 ve HPV 18'i HPV 45 dahil diğer 12 yüksek riskli genotipten ayırır.

**Aptima HPV tahlili sonuçları negatif olan kadınlar, analiz amacıyla Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili negatif olarak belirlendi.

Tablo 19: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ve Piyasada Bulunan HPV PCR Testi Sonuçları İçin \geq CIN3 Bağıl Riski

Aptima Tahlili Sonuçları		HPV PCR Testi Sonuçları	
Test Yorumlaması	Bağıl Risk \geq CIN3 (%95 CI)	Test Yorumlaması	Bağıl Risk \geq CIN3 (%95 CI)
HPV 16 ve/veya 18/45 pozitif ve HR HPV negatif karşılaştırması	12,6 (5,9-27,0)	HPV 16 ve/veya 18/45 pozitif ve HR HPV negatif karşılaştırması	23,3 (8,4-64,3)
HPV 16 ve/veya 18/45 pozitif ve diğer HR HPV pozitif karşılaştırması	3,0 (1,6-5,5)	HPV 16 ve/veya 18/45 pozitif ve diğer HR HPV pozitif karşılaştırması	3,1 (1,8-5,3)
Diğer HR HPV pozitif ve HR HPV negatif karşılaştırması	4,2 (1,8-10,1)	Diğer HR HPV pozitif ve HR HPV negatif karşılaştırması	7,6 (2,6-22,4)
HR HPV pozitif ve HR HPV negatif karşılaştırması	8,3 (4,0-17,3)	HR HPV pozitif ve HR HPV negatif karşılaştırması	14,4 (5,3-39,5)
Prevalans	%4,2	Prevalans	%4,6

Servikal Numune Toplama ve Taşıma Numuneleriyle Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Klinik Performansı

Rutin tarama veya takip vizitlerinde kadınlardan CSCT numuneleri toplanmış ve Aptima HPV tahliliyle test edilmiştir. Aptima HPV tahlil sonucu pozitif olan rezidüel CSCT numuneleri (n=378), Tigris DTS System'da Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili ile test edilmiştir. Her numunenin HPV genotipi, bir DNA genotipleme testi kullanılarak belirlenmiştir. Genotipleme testi (DNA ve Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili) arasında uyumsuz sonuçlara sahip numuneler; HPV 16, HPV 18 ve HPV 45 durumlarını çözümlmek için doğrulanmış bir ters transkriptaz PCR dizileme testiyle test edilmiştir. Yüksek riskli HPV 16, 18 ve 45'in tespiti için Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin klinik uyumu (pozitif ve negatif) belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 20 dahilinde sunulmaktadır.

Tablo 20: CSCT Numunelerinde Yüksek Riskli HPV 16, 18 ve 45'in Tespiti İçin Tigris DTS System'da Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlilinin Klinik Uyumu

		Referans Yöntem				Toplam
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	125	0	1	0	126
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	0	43	0	1	44
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	0	0	8	1	9
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	197	199
	Toplam	126	44	9	199	378

Poz = Pozitif, Neg = Negatif

Pozitif uyum: %98,3 (176/179) (%95 CI: 95,2, 99,4)

Negatif uyum: %99,0 (197/199) (%95 CI: 96,4, 99,7)

Servikal Numune Toplama ve Taşıma Numuneleriyle Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Klinik Performansı

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili performansı, anormal Pap sonucu nedeniyle takip viziti için sevk edilen kadınlardan toplanan CSCT örnekleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Numuneler başlangıçta Aptima HPV tahliliyle test edilmiştir (n=651). Aptima HPV tahlil sonucu pozitif olan numuneler (n=414) daha sonra hem Tigris DTS System'da hem de Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahliliyle test edilmiştir.

Panther System için yüksek riskli HPV 16, 18 ve 45'in tespitine yönelik Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin klinik uyumu, referans yöntem olarak Tigris DTS System sonucuna göre belirlenmiştir. Pozitif ve negatif yüzde uyumları ve ilgili %95 Puan güven aralıkları hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 21 dahilinde sunulmaktadır.

Tablo 21: CSCT Numunelerinde Yüksek Riskli HPV 16, 18 ve 45'in Tespiti İçin Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlilinin Klinik Uyumu

		Tigris DTS System Sonucu				Toplam
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Panther System Sonucu	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	194	0	1	3	198
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	0	34	0	0	34
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	0	0	7	0	7
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	173	175
	Toplam	195	35	8	176	414

Poz = Pozitif, Neg = Negatif

Pozitif uyum: %98,7 (235/238) (%95 CI: 96,4, 99,6)

Negatif uyum: %98,3 (173/176) (%95 CI: 95,1, 99,4)

Sitoloji Öncesi ve Sonrası ThinPrep Klinik Örnekleri İçin Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlilinden elde edilen sonuçların karşılaştırılması

ThinPrep 5000 İşlemcide sitoloji işleminden önce (Sitoloji öncesi) veya sonra (Sitoloji sonrası) test edilen servikal örneklerde Panther System'daki Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili sonuçlarının uyumunu değerlendirmek için bir çalışma yapılmıştır.

Örnekler, standart rahim ağzı kanseri taramasının bir parçası olarak servikal numuneleri toplanan ve ThinPrep Pap Test flakonlarına daldırılan kadınlardan alınmıştır.

Her katılımcı için, ThinPrep Pap Test flakonlarında saklanan servikal numunenin iki adet 1 mL'lik alikotu manuel olarak Aptima Numune Aktarım tüpüne (Sitoloji öncesi örnek A ve örnek B) aktarılmıştır. ThinPrep 5000 ile işlendikten sonra, 1 mL'lik rezidüel ThinPrep numunesi bir Aptima Numune Aktarım tüpüne (Sitoloji sonrası örnek C) aktarılmıştır.

Aptima HPV tahlili sonuçları pozitif olan toplam 214 örnek, Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili kullanılarak değerlendirilmiştir. Tahlille tespit edilen HPV 16 ve/veya HPV 18/45 sıklığı, toplam popülasyon için Tablo 22, NILM (≥ 30 yaş) popülasyonu için Tablo 23 ve ASC-US (≥ 21 yaş) popülasyonu için Tablo 24 dahilinde gösterilmektedir. Analize yalnızca örnek A veya örnek B için Aptima HPV tahlili sonuçları pozitif olan ve örnek C için pozitif olan örnekler dahil edilmiştir.

Tablo 22: Toplam Popülasyon¹: Sitoloji Öncesi ve Sonrası Örneklerde Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Tarafından Tespit Edilen HPV 16 ve/veya 18/45 Genotiplerinin Sıklığı

		Sitoloji Öncesi Örnekler A ve B			
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Diğer HR HPV ³ Poz, HPV 16/18/45 Neg	Belirlenmemiş ⁴
Sitoloji Sonrası Örnek C ²	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	18	0	0	2
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	0	9	2	4
	HPV 16 Poz ve HPV 18/45 Poz	0	0	0	1
	Diğer HR HPV ³ Poz, HPV 16/18/45 Neg	0	0	175	3

HR = yüksek risk, Neg = negatif, Poz = pozitif.

¹ Toplam popülasyon, >ASC-US, NILM, ASC-US'yi içerir.

² Tüm örnekler, Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilindeki bir numune için eksiksiz sonuç setine sahiptir.

³ HPV genotipi 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve/veya 68.

⁴ En az bir sitoloji öncesi örneğin (A veya B) HPV 16 ve/veya HPV 18/45 negatif olduğu örnekleri içerir.

Tablo 23: NILM ≥30 Yaş Popülasyonu: Sitoloji Öncesi ve Sonrası Örneklerde Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Tarafından Tespit Edilen HPV 16 ve/veya 18/45 Genotiplerinin Sıklığı

		Sitoloji Öncesi Örnekler A ve B			
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Diğer HR HPV ² Poz, HPV 16/18/45 Neg	Belirlenmemiş ³
Sitoloji Sonrası Örnek C ¹	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	5	0	0	2
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	0	1	0	1
	Diğer HR HPV ² Poz, HPV 16/18/45 Neg	0	0	71	2

HR = yüksek risk, Neg = negatif, Poz = pozitif.

¹ Tüm örnekler, Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilindeki bir numune için eksiksiz sonuç setine sahiptir.

² HPV genotipi 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve/veya 68.

³ En az bir sitoloji öncesi örneğin (A veya B) HPV 16 ve/veya HPV 18/45 negatif olduğu örnekleri içerir.

Table 24: ASC-US ≥21 Yaş Popülasyonu: Sitoloji Öncesi ve Sonrası Örneklerde Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Tarafından Tespit Edilen HPV 16 ve/veya 18/45 Genotiplerinin Sıklığı

		Sitoloji Öncesi Örnekler A ve B			
		HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Diğer HR HPV ² Poz, HPV 16/18/45 Neg	Belirlenmemiş ³
Sitoloji Sonrası Örnek C ¹	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	3	0	0	0
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	0	3	1	1
	Diğer HR HPV ² Poz, HPV 16/18/45 Neg	0	0	48	0

HR = yüksek risk, Neg = negatif, Poz = pozitif.

¹ Tüm örnekler, Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilindeki bir numune için eksiksiz sonuç setine sahiptir.

² HPV genotipi 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve/veya 68.

³ En az bir sitoloji öncesi örneğin (A veya B) HPV 16 ve/veya HPV 18/45 negatif olduğu örnekleri içerir.

Analitik Duyarlılık

Klinik sınır değerindeki Tespit Sınırı (LoD), %95 oranında pozitif sonuç veren (klinik sınır değerinin üzerinde) bir konsantrasyondur. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin LoD'si, çeşitli konsantrasyonlarda HPV *in vitro* transkriptlerinin veya HPV ile enfekte kültürlenmiş hücrelerin (SiHa, HeLa ve MS751; ATCC, Manassas, Virginia) eklendiği negatif klinik ThinPrep sıvı sitoloji numunelerinin tek tek veya havuzlar halinde test edilmesiyle tahmin edilmiştir. *In vitro* transkript panelleri için, her kopya seviyesinden 60 kopya, iki reaktif lotunun her biri ile toplam 120 kopya halinde test edilmiştir. Hücre hattı panelleri için, her kopya seviyesinden 30 kopya, iki reaktif lotunun her biri ile toplam 60 kopya halinde test edilmiştir. Testler, her gün en az üç çalıştırma ve her çalıştırmada test edilen belirli bir genotip için beş kopya ile sekiz gün boyunca gerçekleştirilmiştir. %95 tespit sınırı (Tablo 25), her seyreltme paneli için pozitiflik sonuçlarının Probit regresyon analizinden hesaplanmıştır.

Tablo 25: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlilinin Klinik Sınır Değerde Tespit Sınırı

Hedef	Tespit Sınırı* (%95 CI)
HPV 16	23,7 (19,1, 30,9)
HPV 18	26,1 (21,2, 33,9)
HPV 45	34,5 (28,5, 43,6)
SiHa	0,4 (0,3, 0,7)
HeLa	0,7 (0,4, 1,4)
MS751	0,2 (0,1, 0,3)

**in vitro* transkriptler için reaksiyon başına kopyalar ve hücre hatları için reaksiyon başına hücreler

Tahlil Kesinliği

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin kesinliği, aynı 24 üyeli panelin kullanıldığı iki çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma 1, tahlilin tekrarlanabilirliğini belirlemek için 3 harici test sahasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma 2, laboratuvar kesinliğini belirlemek için kurum içinde gerçekleştirilmiştir. Panelde, tahlilin tespit sınırında veya üzerinde konsantrasyonlara sahip 17 HPV 16 ve/veya 18/45 pozitif üye (beklenen pozitiflik: $\geq 95\%$), tahlilin tespit sınırının altında konsantrasyonlara sahip 3 HPV 16 ve/veya 18/45 pozitif üye (beklenen pozitiflik: $> 0\%$ ila $< 25\%$) ve 4 HPV negatif üye yer almıştır. HPV 16 ve/veya 18/45 pozitif panel üyeleri, *in vitro* transkriptin veya HPV ile enfekte kültürlenmiş hücrelerin (SiHa, HeLa ve MS751; ATCC, Manassas, Virginia) havuzlanmış rezidüel ThinPrep sıvı sitoloji numunelerine eklenmesi veya HPV 16, 18 ve/veya 45 klinik numunelerinin STM ile seyreltilen havuzlanmış rezidüel ThinPrep sıvı sitoloji numunelerine seyreltilmesi yoluyla hazırlanmıştır. HPV negatif panel üyeleri, havuzlanmış ThinPrep sıvı sitoloji numuneleri veya STM ile seyreltilmiş PreservCyt Solüsyonu ile hazırlanmıştır.

Çalışma 1'de, 3 test sahasının her birindeki 2 operatör (saha başına 1 alet), 3 gün boyunca günde 2 Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili çalışma listesi gerçekleştirmiştir. Test, 2 reaktif lotu kullanılarak yapılmıştır. Her çalışma listesi, tekrarlanabilirlik paneli üyelerinin her birinin 3 kopyasını içermiştir. Her panel üyesi için yüz sekiz (108) ayrı örnek tüpü test edilmiştir (3 saha x 1 alet x 2 operatör x 2 lot x 3 gün x 3 kopya). Çalışma 2'de testler, her panel üyesi için toplam 162 reaksiyonun test edilmesiyle 13 gün boyunca kurum içinde gerçekleştirilmiştir (1 saha x 3 alet x 3 operatör x 3 lot x 2 çalışma listesi x 3 kopya).

Panel üyeleri, Tablo 26a ve Tablo 26b dahilinde, sırasıyla HPV 16 ve HPV 18/45 için beklenen sonuçlarla uyumun bir özeti ile birlikte açıklanmaktadır. Tablo 27, S/CO dağılımının 2,5., 50. ve 97,5. yüzdilik dilimlerindeki HPV 16 ve HPV 18/45 analit S/CO değerlerini sunmaktadır. HPV 16 için beklenen pozitif sonuca sahip panel üyelerine yönelik HPV 16 analit S/CO değişkenliği, Çalışma 1 için Tablo 28 ve Çalışma 2 için Tablo 29 dahilinde gösterilmektedir. HPV 18/45 için beklenen pozitif sonuca sahip panel üyelerine yönelik HPV 18/45 analit S/CO değişkenliği, Çalışma 1 için Tablo 30 ve Çalışma 2 için Tablo 31 dahilinde gösterilmektedir.

Tablo 26a: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Kesinlik Çalışması 1 ve 2: HPV 16 Beklenen Sonuçları ile Panel Açıklaması ve Yüzde Uyumu

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/reaksiyon)	HPV 16 Beklenen Sonuç	Yüzde Uyumu (%95 CI)	
		Çalışma 1 (3 test sahası)	Çalışma 2 (1 test sahası)
HPV 16 IVT (240 kopya) Yüksek Pozitif	Pozitif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kopya) Yüksek Pozitif	Negatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kopya) Yüksek Pozitif	Negatif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 16 klinik örnek 1 Yüksek Pozitif	Pozitif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinik örnek 1 Yüksek Pozitif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa hücreleri (4 hücre) - Yüksek Pozitif ve HeLa hücreleri (0,7 hücre) - Düşük Pozitif	Pozitif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa hücreleri (0,4 hücre) - Düşük Pozitif ve HeLa hücreleri (7 hücre) - Yüksek Pozitif	Pozitif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa hücreleri (0,4 hücre) Düşük Pozitif	Pozitif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HeLa hücreleri (0,7 hücre) Düşük Pozitif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 hücreleri (0,2 hücre) Düşük Pozitif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)

Tablo 26a: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Kesinlik Çalışması 1 ve 2: HPV 16 Beklenen Sonuçları ile Panel Açıklaması ve Yüzde Uyumu (devamı)

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/reaksiyon)	HPV 16 Beklenen Sonuç	Yüzde Uyumu (%95 CI)	
		Çalışma 1 (3 test sahası)	Çalışma 2 (1 test sahası)
HPV 16 IVT (24 kopya) Düşük Pozitif	Pozitif	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 kopya) Düşük Pozitif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kopya) Düşük Pozitif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinik örnek 2 Düşük Pozitif	Pozitif	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
HPV 16 klinik örnek 3 Düşük Pozitif	Pozitif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HPV 18/45 klinik örnek 2 Düşük Pozitif	Negatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinik örnek 3 Düşük Pozitif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa hücreleri (0,001 hücre) Yüksek Negatif	Negatif	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
HeLa hücreleri (0,001 hücre) Yüksek Negatif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 hücreleri (0,006 hücre) Yüksek Negatif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV negatif klinik örnek 1	Negatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV negatif klinik örnek 2	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV negatif PreservCyt 1	Negatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV negatif PreservCyt 2	Negatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = Puan Güven Aralığı

Not: Yüzde uyumu; ekleme, seyreltme ve/veya alikotlamadaki değişikliklerden etkilenmiş olabilir.

Tablo 26b: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Kesinlik Çalışması 1 ve 2: HPV 18/45 Beklenen Sonuçları ile Panel Açıklaması ve Yüzde Uyumu

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/reaksiyon)	HPV 18/45 Beklenen Sonucu	Yüzde Uyumu (%95 CI)	
		Çalışma 1 (3 test sahası)	Çalışma 2 (1 test sahası)
HPV 16 IVT (240 kopya) Yüksek Pozitif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kopya) Yüksek Pozitif	Pozitif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kopya) Yüksek Pozitif	Pozitif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinik örnek 1 Yüksek Pozitif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinik örnek 1 Yüksek Pozitif	Pozitif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa hücreleri (4 hücre) - Yüksek Pozitif ve HeLa hücreleri (0,7 hücre) - Düşük Pozitif	Pozitif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa hücreleri (0,4 hücre) - Düşük Pozitif ve HeLa hücreleri (7 hücre) - Yüksek Pozitif	Pozitif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa hücreleri (0,4 hücre) Düşük Pozitif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)

Tablo 26b: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Kesinlik Çalışması 1 ve 2: HPV 18/45 Beklenen Sonuçları ile Panel Açıklaması ve Yüzde Uyumu (devamı)

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/reaksiyon)	Yüzde Uyumu (%95 CI)		
	HPV 18/45 Beklenen Sonucu	Çalışma 1 (3 test sahası)	Çalışma 2 (1 test sahası)
HeLa hücreleri (0,7 hücre) Düşük Pozitif	Pozitif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 hücreleri (0,2 hücre) Düşük Pozitif	Pozitif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 kopya) Düşük Pozitif	Negatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 kopya) Düşük Pozitif	Pozitif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kopya) Düşük Pozitif	Pozitif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
HPV 16 klinik örnek 2 Düşük Pozitif	Negatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 klinik örnek 3 Düşük Pozitif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 klinik örnek 2 Düşük Pozitif	Pozitif	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
HPV 18/45 klinik örnek 3 Düşük Pozitif	Pozitif	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa hücreleri (0,001 hücre) Yüksek Negatif	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HeLa hücreleri (0,001 hücre) Yüksek Negatif	Negatif	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751 hücreleri (0,006 hücre) Yüksek Negatif	Negatif	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
HPV negatif klinik örnek 1	Negatif	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV negatif klinik örnek 2	Negatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV negatif PreservCyt 1	Negatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV negatif PreservCyt 2	Negatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = Puan Güven Aralığı

Not: Yüzde uyumu; ekleme, seyreltme ve/veya alikotlamadaki değişikliklerden etkilenmiş olabilir.

Table 27: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Kesinlik Çalışması 1 ve 2: HPV 16 ve HPV 18/45 Analit S/CO Değerlerinin Yüzdeleri Dağılımı

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/reaksiyon)	HPV 16 Analit S/CO Yüzdeleri Değeri						HPV 18/45 Analit S/CO Yüzdeleri Değeri					
	Çalışma 1 (3 test sahası)			Çalışma 2 (1 test sahası)			Çalışma 1 (3 test sahası)			Çalışma 2 (1 test sahası)		
	2,5.	50.	97,5.	2,5.	50.	97,5.	2,5.	50.	97,5.	2,5.	50.	97,5.
HPV 16 IVT (240 kopya) Yüksek Pozitif	2,86	3,26	3,53	2,92	3,30	3,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18 IVT (260 kopya) Yüksek Pozitif	0,00	0,30	0,59	0,13	0,34	0,51	5,22	5,66	8,86	5,24	5,53	6,17
HPV 45 IVT (350 kopya) Yüksek Pozitif	0,00	0,22	0,43	0,08	0,24	0,41	4,37	4,92	8,78	4,40	5,05	5,99
HPV 16 klinik örnek 1 Yüksek Pozitif	2,49	3,12	3,34	2,67	3,10	3,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18/45 klinik örnek 1 Yüksek Pozitif	0,00	0,30	0,56	0,15	0,33	0,50	4,95	6,67	8,95	4,49	6,22	8,27
SiHa hücreleri (4 hücre) – Yüksek Pozitif ve HeLa hücreleri (0,7 hücre) – Düşük Pozitif	2,48	3,26	3,60	2,83	3,29	3,62	3,76	4,64	6,16	4,12	4,58	5,28
SiHa hücreleri (0,4 hücre) – Düşük Pozitif ve HeLa hücreleri (7 hücre) – Yüksek Pozitif	1,14	2,77	3,40	1,25	2,95	3,47	4,01	4,87	6,73	4,36	4,70	5,34
SiHa hücreleri (0,4 hücre) Düşük Pozitif	1,60	2,81	3,24	1,13	2,70	3,26	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
HeLa hücreleri (0,7 hücre) Düşük Pozitif	0,00	0,31	0,56	0,17	0,33	0,52	3,63	5,11	7,17	4,15	5,15	5,66
MS751 hücreleri (0,2 hücre) Düşük Pozitif	0,00	0,26	0,41	0,12	0,28	0,38	1,33	4,23	6,28	0,34	3,34	5,38
HPV 16 IVT (24 kopya) Düşük Pozitif	1,56	3,16	3,43	0,99	3,16	3,57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18 IVT (26 kopya) Düşük Pozitif	0,00	0,30	0,52	0,14	0,30	0,51	4,76	5,48	8,01	4,47	5,42	5,86
HPV 45 IVT (35 kopya) Düşük Pozitif	0,00	0,24	0,43	0,12	0,24	0,39	1,57	4,81	8,91	2,04	4,80	5,85
HPV 16 klinik örnek 2 Düşük Pozitif	1,37	2,95	3,51	1,25	2,90	3,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 16 klinik örnek 3 Düşük Pozitif	1,80	2,96	3,58	1,15	2,84	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18/45 klinik örnek 2 Düşük Pozitif	0,03	0,28	0,46	0,16	0,33	0,46	2,50	4,20	7,04	0,69	3,60	4,85
HPV 18/45 klinik örnek 3 Düşük Pozitif	0,00	0,32	0,54	0,14	0,32	0,48	2,37	4,83	8,07	1,68	4,08	7,21
SiHa hücreleri (0,001 hücre) Yüksek Negatif	0,28	0,32	1,12	0,28	0,31	0,43	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,02
HeLa hücreleri (0,001 hücre) Yüksek Negatif	0,28	0,33	0,43	0,29	0,32	0,36	0,00	0,00	1,28	0,00	0,00	0,87
MS751 hücreleri (0,006 hücre) Yüksek Negatif	0,17	0,32	0,35	0,27	0,32	0,36	0,00	0,01	4,32	0,00	0,01	2,03
HPV negatif klinik örnek 1	0,24	0,32	0,35	0,28	0,31	0,35	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,02
HPV negatif klinik örnek 2	0,27	0,32	0,35	0,29	0,32	0,34	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,03
HPV negatif PreservCyt 1	0,27	0,33	0,37	0,30	0,33	0,36	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02
HPV negatif PreservCyt 2	0,29	0,33	0,37	0,30	0,33	0,35	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01

Table 28: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Kesinlik Çalışması 1: HPV 16 İçin Beklenen Pozitif Sonuca Sahip Panel Üyelerine Yönelik HPV 16 Analit Sinyal Değişkenliği

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/ reaksiyon)	N	Orta- lama S/CO	Sahalar Arasında		Operatörler Arasında		Lotlar Arasında		İş Listeleri Arasında		İş Listeleri İçinde		Toplam	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kopya) Yüksek Pozitif	108	3,23	0,06	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,09	2,9	0,14	4,2	0,18	5,5
HPV 16 klinik örnek 1 Yüksek Pozitif	108	3,07	0,07	2,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	3,6	0,16	5,2	0,21	6,8
SiHa hücreleri (4 hücre) Yüksek Pozitif ve HeLa hücreleri (0,7 hücre) Düşük Pozitif	108	3,22	0,10	3,2	0,02	0,6	0,00	0,0	0,08	2,4	0,21	6,5	0,25	7,6
SiHa hücreleri (0,4 hücre) Düşük Pozitif ve HeLa hücreleri (7 hücre) Yüksek Pozitif	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	<0,01	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
SiHa hücreleri (0,4 hücre) Düşük Pozitif	108	2,65	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	4,6	0,00	0,0	0,44	16,6	0,46	17,3
HPV 16 IVT (24 kopya) Düşük Pozitif	107*	3,01	0,06	2,1	0,05	1,5	0,05	1,6	0,00	0,0	0,44	14,6	0,45	14,9
HPV 16 klinik örnek 2 Düşük Pozitif	107*	2,88	0,08	2,8	0,00	0,0	0,08	2,9	0,17	5,9	0,39	13,7	0,44	15,4
HPV 16 klinik örnek 3 Düşük Pozitif	108	2,89	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,14	4,8	0,39	13,5	0,41	14,4

CV = Değişim Katsayısı; SD = Standart Sapma

*İki örnekte geçersiz Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili sonuçları mevcuttu ve analizlere dahil edilmedi.

Not: Bazı faktörlerden kaynaklanan değişkenlik sayısal olarak negatif olabilir. Söz konusu faktörlerden kaynaklanan değişkenlik çok küçükse bu durum meydana gelebilir. Böyle durumlarda SD ve CV sıfır olarak gösterilir.

Table 29: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Kesinlik Çalışması 2: HPV 16 İçin Beklenen Pozitif Sonuca Sahip Panel Üyelerine Yönelik HPV 16 Analit Sinyal Değişkenliği

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/ reaksiyon)	N	Orta- lama S/CO	Aletler Arasında		Operatörler Arasında		Lotlar Arasında		İş Listeleri Arasında		İş Listeleri İçinde		Toplam	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kopya) Yüksek Pozitif	162	3,28	0,05	1,5	0,02	0,5	0,12	3,8	0,17	5,3	0,13	3,8	0,25	7,7
HPV 16 klinik örnek 1 Yüksek Pozitif	162	3,08	0,04	1,2	0,00	0,0	0,08	2,6	0,07	2,3	0,19	6,2	0,22	7,2
SiHa hücreleri (4 hücre) Yüksek Pozitif ve HeLa hücreleri (0,7 hücre) Düşük Pozitif	162	3,27	0,05	1,6	0,00	0,0	0,05	1,4	0,13	4,0	0,18	5,5	0,23	7,2
SiHa hücreleri (0,4 hücre) Düşük Pozitif ve HeLa hücreleri (7 hücre) Yüksek Pozitif	162	2,78	0,08	2,8	0,04	1,3	0,28	10,2	0,20	7,1	0,53	18,9	0,64	22,8
SiHa hücreleri (0,4 hücre) Düşük Pozitif	162	2,54	0,16	6,2	0,05	2,0	0,29	11,4	0,25	9,9	0,47	18,6	0,63	24,8
HPV 16 IVT (24 kopya) Düşük Pozitif	162	3,04	0,03	1,0	0,05	1,5	0,20	6,5	0,34	11,3	0,36	11,8	0,54	17,7
HPV 16 klinik örnek 2 Düşük Pozitif	162	2,77	0,08	2,9	0,00	0,0	0,23	8,3	0,21	7,5	0,37	13,3	0,49	17,7
HPV 16 klinik örnek 3 Düşük Pozitif	162	2,67	0,03	1,1	0,04	1,6	0,22	8,1	0,25	9,2	0,49	18,2	0,59	22,0

CV = Değişim Katsayısı; SD = Standart Sapma

Not: Bazı faktörlerden kaynaklanan değişkenlik sayısal olarak negatif olabilir. Söz konusu faktörlerden kaynaklanan değişkenlik çok küçükse bu durum meydana gelebilir. Böyle durumlarda SD ve CV sıfır olarak gösterilir.

Table 30: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Kesinlik Çalışması 1: HPV 18/45 için Beklenen Pozitif Sonuca Sahip Panel Üyelerine Yönelik HPV 18/45 Analit Sinyal Değişkenliği

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/ reaksiyon)	N	Orta- lama S/CO	Siteler Arasında		Operatörler Arasında		Lotlar Arasında		İş Listeleri Arasında		İş Listeleri İçinde		Toplam	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kopya) Yüksek Pozitif	107*	5,88	0,33	5,5	0,52	8,9	0,00	0,0	0,43	7,4	0,17	2,8	0,77	13,1
HPV 45 IVT (350 kopya) Yüksek Pozitif	108	5,12	0,43	8,4	0,47	9,2	0,31	6,1	0,58	11,3	0,18	3,6	0,93	18,2
HPV 18/45 klinik örnek 1 Yüksek Pozitif	108	6,71	0,66	9,8	0,58	8,7	0,50	7,5	0,42	6,2	0,94	14,0	1,44	21,5
SiHa hücreleri (4 hücre) Yüksek Pozitif ve HeLa hücreleri (0,7 hücre) Düşük Pozitif	108	4,69	0,22	4,7	0,10	2,1	0,08	1,7	0,10	2,2	0,54	11,4	0,60	12,8
SiHa hücreleri (0,4 hücre) Düşük Pozitif ve HeLa hücreleri (7 hücre) Yüksek Pozitif	108	4,94	0,28	5,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	7,7	0,42	8,4	0,63	12,7
HeLa hücreleri (0,7 hücre) Düşük Pozitif	108	5,17	0,38	7,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,40	7,6	0,56	10,8	0,78	15,1
MS751 hücreleri (0,2 hücre) Düşük Pozitif	108	4,00	0,62	15,4	0,00	0,0	0,38	9,5	0,47	11,8	0,94	23,5	1,28	31,9
HPV 18 IVT (26 kopya) Düşük Pozitif	108	5,52	0,21	3,8	0,15	2,7	0,00	0,0	0,37	6,7	0,60	10,9	0,75	13,7
HPV 45 IVT (35 kopya) Düşük Pozitif	108	4,71	0,34	7,1	0,41	8,6	0,15	3,1	0,69	14,6	0,88	18,6	1,24	26,3
HPV 18/45 klinik örnek 2 Düşük Pozitif	107*	4,29	0,17	4,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	8,9	1,05	24,6	1,13	26,5
HPV 18/45 klinik örnek 3 Düşük Pozitif	108	5,12	0,38	7,5	0,00	0,0	0,38	7,4	0,00	0,0	1,37	26,8	1,47	28,8

CV = Değişim Katsayısı; SD = Standart Sapma

*İki örnekte geçersiz Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili sonuçları mevcuttu ve analizlere dahil edilmedi.

Not: Bazı faktörlerden kaynaklanan değişkenlik sayısal olarak negatif olabilir. Söz konusu faktörlerden kaynaklanan değişkenlik çok küçükse bu durum meydana gelebilir. Böyle durumlarda SD ve CV sıfır olarak gösterilir.

Tablo 31: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Kesinlik Çalışması 2: HPV 18/45 İçin Beklenen Pozitif Sonuca Sahip Panel Üyelerine Yönelik HPV 18/45 Analit Sinyal Değişkenliği

Panel Açıklaması (kopyalar veya hücreler/ reaksiyon)	N	Orta- lama S/CO	Aletler Arasında		Operatörler Arasında		Lotlar Arasında		İş Listeleri Arasında		İş Listeleri İçinde		Toplam	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kopya) Yüksek Pozitif	162	5,56	0,08	1,5	0,06	1,1	0,05	0,9	0,13	2,4	0,14	2,6	0,23	4,1
HPV 45 IVT (350 kopya) Yüksek Pozitif	162	5,09	0,16	3,1	0,00	0,0	0,54	10,6	0,46	9,1	0,12	2,3	0,74	14,5
HPV 18/45 klinik örnek 1 Yüksek Pozitif	161*	6,22	0,10	1,7	0,00	0,0	0,26	4,2	0,00	0,0	1,06	17,1	1,10	17,7
SiHa hücreleri (4 hücre) Yüksek Pozitif ve HeLa hücreleri (0,7 hücre) Düşük Pozitif	162	4,59	0,00	0,0	0,07	1,5	0,07	1,4	0,20	4,3	0,23	5,0	0,32	6,9
SiHa hücreleri (0,4 hücre) Düşük Pozitif ve HeLa hücreleri (7 hücre) Yüksek Pozitif	162	4,78	0,00	0,0	0,08	1,7	0,00	0,0	0,30	6,3	0,24	5,0	0,39	8,2
HeLa hücreleri (0,7 hücre) Düşük Pozitif	162	5,08	0,08	1,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,0	0,31	6,1	0,35	7,0
MS751 hücreleri (0,2 hücre) Düşük Pozitif	159*	3,19	0,18	5,7	0,36	11,2	0,71	22,4	0,15	4,7	1,36	42,6	1,59	50,0
HPV 18 IVT (26 kopya) Düşük Pozitif	162	5,38	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,23	4,4	0,25	4,7	0,35	6,4
HPV 45 IVT (35 kopya) Düşük Pozitif	162	4,79	0,31	6,4	0,11	2,3	0,55	11,4	0,62	13,0	0,50	10,5	1,02	21,4
HPV 18/45 klinik örnek 2 Düşük Pozitif	162	3,21	0,00	0,0	0,02	0,8	0,36	11,1	0,00	0,0	1,14	35,5	1,20	37,2
HPV 18/45 klinik örnek 3 Düşük Pozitif	162	4,09	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,6	1,33	32,6	1,34	32,8

CV = Değişim Katsayısı; SD = Standart Sapma

*İki örnekte geçersiz Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili sonuçları mevcuttu ve analizlere dahil edilmedi.

Not: Bazı faktörlerden kaynaklanan değişkenlik sayısal olarak negatif olabilir. Söz konusu faktörlerden kaynaklanan değişkenlik çok küçükse bu durum meydana gelebilir. Böyle durumlarda SD ve CV sıfır olarak gösterilir.

Çapraz Reaktivite

Not: Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili için potansiyel olarak çapraz reaktif organizmalarla testler, Tigris DTS System kullanılarak yapılmıştır. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili ilk olarak 2012 yılında Tigris DTS System'da başlatılmıştır. 2013 yılında endikasyonlar, Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilini kullanacak şekilde genişletilmiştir. Panther System, Tigris DTS System'a alternatif, daha küçük bir alet platformudur. Her iki sistemin de tanısal tahlillerin amplifiye nükleik asit testini tamamen otomatikleştirmesi amaçlanmaktadır. Panther System'daki tahlil performansını desteklemek için Tigris DTS System'da tamamlanan seçili tahlil performansı testinden yararlanılmıştır.

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin analitik özgüllüğü, (Aptima Numune Aktarım tüpüne aktarılan numuneye kıyasla) STM'ye 1:2,9 oranında seyreltilen ve kültürlenmiş bakteri, maya veya mantar; kültürlenmiş virüs veya hedeflenmemiş HPV *in vitro* transkriptleri eklenen rezidüel ThinPrep sıvı sitoloji numunelerinden oluşan havuzlarla değerlendirilmiştir. Çapraz reaktivitenin gözlemlenmediği organizmalar ve test konsantrasyonları Tablo 32 dahilinde tanımlanmaktadır. Mikroorganizma varlığının tahlil özgüllüğü üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik çalışma kriterleri pozitifliğe dayalıydı.

Tablo 32: Analitik Özgüllük Paneli: Çapraz Reaktivite Göstermeyen Organizmalar ve Konsantrasyon

Organizma	Çapraz Reaktivite Göstermeyen Test Konsantrasyonu	Organizma	Çapraz Reaktivite Göstermeyen Test Konsantrasyonu
Bakteriler			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 ⁶ kopya/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 ⁵ IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL		
Hedeflenmemiş Yüksek Riskli HPV genotipleri*			
HPV 31	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 56	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 33	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 58	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 35	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 59	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 39	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 66	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 51	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 68	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 52	2,5x10 ⁶ kopya/mL		

Tablo 32: Analitik Özgüllük Paneli: Çapraz Reaktivite Göstermeyen Organizmalar ve Konsantrasyon (devamı)

Organizma	Çapraz Reaktivite Göstermeyen Test Konsantrasyonu	Organizma	Çapraz Reaktivite Göstermeyen Test Konsantrasyonu
Maya/protozoa			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1x10 ⁵ hücre/mL
Virüsler			
Adenovirus	5,25x10 ⁷ PFU/mL	HIV-1	2,5x10 ⁶ kopya/mL
Cytomegalovirus	1,58x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	Herpes simplex virüsü 1	3,39x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Epstein-Barr virüsü	1,59x10 ⁵ TD ₅₀ /mL	Herpes simplex virüsü 2	2,29x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Hedeflenmemiş diğer HPV genotipleri*			
HPV 6	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 53	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 11	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 67	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 26	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 30	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 70	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 73	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 42	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 82	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 43	2,5x10 ⁶ kopya/mL	HPV 85	2,5x10 ⁶ kopya/mL
HPV 44	2,5x10 ⁶ kopya/mL		

CFU = Koloni Oluşturan Birimler, PFU = Plak Oluşturan Birimler, TD₅₀ = Transformasyon Dozu 50, TCID₅₀ = Doku Kültürü Enfektif Dozu 50
**In vitro* transkript test edildi.

***Trichomonas vaginalis* için çapraz reaksiyon gözlemlenmemesine rağmen enterferans gözlemlendi (aşağıya bakın).

Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilinin mikroorganizma varlığında analitik duyarlılığı, Tablo 32 dahilinde açıklanan aynı panel ile değerlendirilmiş ve bu panele düşük konsantrasyonda HPV ile enfekte SiHa hücreleri (reaksiyon başına 1,6 hücre) ve HPV ile enfekte HeLa hücreleri (0,3 hücre/reaksiyon) eklenmiştir. Mikroorganizma varlığının tahlil duyarlılığı üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik çalışma kriterleri pozitifliğe dayalıydı. Mikroorganizmaların varlığı, *Trichomonas vaginalis* (TV) haricinde Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilini etkilememiştir. 3 x 10⁴ hücre/mL'den büyük konsantrasyonlarda mevcut olduğunda TV ile enterferans gözlemlenmiştir.

Enterferans

Not: Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili için potansiyel enterferans yapıcı maddelerle test, Tigris DTS System kullanılarak yapılmıştır. Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlili ilk olarak 2012 yılında Tigris DTS System'da başlatılmıştır. 2013 yılında endikasyonlar, Panther System'da Aptima HPV 16 18/45 genotip tahlilini kullanacak şekilde genişletilmiştir. Panther System, Tigris DTS System'a alternatif, daha küçük bir alet platformudur. Her iki sistemin de tanısal tahlillerin amplifiye nükleik asit testini tamamen otomatikleştirmesi amaçlanmaktadır. Panther System'daki tahlil performansını desteklemek için Tigris DTS System'da tamamlanan seçili tahlil performansı testinden yararlanılmıştır.

Tablo 33 dahilinde tanımlanan maddeler, tabloda belirtilen konsantrasyonlarda STM'de 1:2,9 oranında seyreltilen havuzlanmış ThinPrep sıvı sitoloji numunelerine ayrı ayrı eklenmiştir. Tüm maddeler, HPV ile enfekte kültürlenmiş hücrelerin (SiHa, 1,6 hücre/reaksiyon ve HeLa, 0,3 hücre/reaksiyon) varlığında ve yokluğunda Aptima HPV 16 18/45 genotip tahliliyle test edilmiştir. Belirtilenlerden daha yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğunda aşağıdakilerle enterferans gözlemlenmiştir: %1 a/h oranında vajinal kayganlaştırıcılar (Polyquaternium 15 içeren), %0,03 a/h oranında mantar önleyici krem (tiokonazol içeren), %0,3 a/h oranında mukus, %1 a/h oranında intravajinal hormonlar (progesteron içeren).

Tablo 33: Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahliliyle Olası Enterferans Açısından Test Edilen Maddeler

Ürün Kategorisi	Ürün Markası veya Türü	Tahlili etkilemeyen test edilmiş en yüksek konsantrasyon*
Vajinal Kayganlaştırıcı	KY natural feeling liquid	%10 h/h
	up & up (Target brand) personal lubricant liquid	
	Astroglide**	%1 a/h
Spermisit/Kontraseptif Jöle	Vaginal Contraceptive Foam (VCF)	%10 a/h
	Options Conceptrol Vaginal Contraceptive Gel	
Mantar önleyici krem	up & up (Target brand) miconazole 3	%10 a/h
	Monistat 3 Combination Pack	
	up & up (Target brand) Tioconazole 1	%0,03 a/h
Douche	Summer's Eve Douche	%10 h/h
	up & up (Target brand) feminine douche	
Feminen Sprey	Summer's Eve Feminine Deodorant Spray	%10 a/h
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Mukus	Domuz mäsini	%0,3 a/h
İntravajinal Hormonlar	Estrace Vaginal Cream (östrojen)	%10 a/h
	Crinone Cream (progesteron)	%1 a/h
Tam Kan***	tam kan	%5 h/h
Lökositler	lökositler	1x10 ⁷ hücre/mL
Glasiyel Asetik Asit Yıkama Solüsyonu [^]	Glasiyel Asetik Asit + CytoLyt Solüsyonu	%2,6 h/h

*test örneğindeki konsantrasyon; STM'de 1:2,9 oranında seyreltilmiş ThinPrep sıvı sitoloji numunesi (Aptima Numune Aktarım tüpüne aktarılan numuneye kıyasla)

**Polyquaternium 15 içeren kişisel kayganlaştırıcı.

***%10 h/h test konsantrasyonunda mevcut olduğunda tahlili etkileyen tam kan

[^]ThinPrep Systems Kullanıcı Kılavuzu'nda belirtildiği gibi 1 kısım glasiyel asetik asit ve 9 kısım Cytolyt solüsyonunun karıştırılmasıyla hazırlanan glasiyel asetik asit yıkama solüsyonu.

Kaynakça

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonego J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. 108(6):945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 189:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90(12):5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Sunyum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 325(7364): 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 16(1):1-17.
7. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol*. 73(1): 65-70.
9. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. 64(3):211-5.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute*. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res*. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst*. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf. Accessed March 22, 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. 35:8429-8438.

İletişim Bilgileri ve Revizyon Geçmişi



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



Avustralya Sponsor Adresi:
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da Vinciilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Ülkeye özgü Teknik Destek ve Müşteri Hizmetleri e-posta adresi ve telefon numarası için www.hologic.com/support adresini ziyaret edin.

Bu ürün yalnızca insan *in vitro* tanılama alanında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

Avrupa Birliği'nde cihazla ilgili olarak meydana gelen ciddi olaylar, üreticiye ve kullanıcının ve/veya hastanın yerleşik olduğu Üye Devletin yetkili makamına bildirilmelidir.

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

SUREPATH ve PREPSTAIN, TriPath Imaging, Inc şirketinin ticari markalarıdır.

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

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

© 2007-2022 Hologic, Inc. Tüm hakları saklıdır.
AW-22203-3601 Rev. 001
2022-09

Revizyon Geçmişi	Tarih	Açıklama
AW-22203 Rev. 001	Eylül 2022	<ul style="list-style-type: none">IVDR ile mevzuat uyumu için AW-11504 Rev. 010 temel alınarak Aptima HPV-GT tahlili IFU AW-22203 Rev.001 oluşturulmuştur.AB Tehlike Bilgileri güncellenmiştir.Kullanım Amacına İlişkin Genel Bilgiler, Uyarılar ve Önlemler, Reaktif Saklama ve Taşıma Gereklilikleri, Kalite Kontrol Prosedürü, Numune Toplama ve Saklama, Sağlanan Reaktifler ve Materyaller, Gerekli ve Ayrı Olarak Mevcut Materyaller ve Panther System Tahlil Performansı bölümleri güncellenmiştir.SurePath Sıvı Sitoloji Numuneleriyle Aptima HPV 16 18/45 Genotip Tahlili Klinik Performansı bölümünden Tablo 18 ve Tablo 19 güncellenmiştir.Aşağıdakileri içeren iletişim bilgileri güncellenmiştir: EC Temsilcisi, CE İşareti, Avustralya Temsilcisi bilgileri ve teknik destek.