

**REF** 617007 NeuMoDx™ HPV Test Strip

R only

DİKKAT: Yalnızca ABD İhracatı İçin

**IVD** NeuMoDx 288 ve NeuMoDx 96 Molecular System'lar ile *in vitro* tanı amaçlı kullanım içinElektronik versiyon şu adreste mevcuttur: [www.qiagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiagen.com/neumodx-ifu)

Ayrıntılı talimatlar için NeuMoDx 288 Molecular System Operatör Kılavuzu; P/N 40600108 belgesine başvurun

Ayrıntılı talimatlar için NeuMoDx 96 Molecular System Operatör Kılavuzu; P/N 40600317 belgesine başvurun

### KULLANIM AMACI

NeuMoDx 96 Molecular System ve NeuMoDx 288 Molecular System'da (NeuMoDx System'lar) gerçekleştirilen NeuMoDx HPV Assay, servikal numunelerde yüksek riskli insan papillom virüsü (Human Papillomavirus, HPV) DNA'sı tiplerinin kalitatif tespitine yönelik hızlı, otomatik, *in vitro* tanı amaçlı, gerçek zamanlı PCR bazlı bir nükleik asit amplifikasyon tayinidir. Test özel olarak HPV16 ve HPV18'i tanımlar ve eş zamanlı olarak, klinik olarak anlamlı enfeksiyon seviyelerindeki diğer yüksek riskli tipleri (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 ve 68) tespit eder. NeuMoDx HPV Assay ile test edilebilen servikal numuneler arasında, fırça/süpürge tipi bir toplama cihazı kullanılarak klinisyen tarafından alınan ve PreservCyt® (HOLOGIC) ve SurePath™ (BD) sıvı bazlı sitoloji içinde muhafaza edilen servikal numuneler yer alır. Tayin, 21 yaş ve üzeri kadınlarda, kolposkopiye veya diğer takip prosedürlerine sevk gerekliliğini belirlemek için servikal (ön) kanser riski bakımından tarama amacıyla birincil test olarak ve Pap test sonuçlarında önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US) veya düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (Low-grade Squamous Intra-epithelial Lesion, LSIL) bulunan kadınlarda, kolposkopi veya diğer takip prosedürlerine sevk gerekliliğini belirlemek için takip testi olarak kullanıma yöneliktir. Bu bilgiler, doktorun sitoloji geçmişine yönelik değerlendirmesi, diğer risk faktörleri ve mesleki yönergelerle birlikte hasta yönetimine rehberlik etmede kullanılabilir.

Bu ürün, *in vitro* tanı amaçlı prosedürler ve moleküler biyoloji teknikleri konusunda eğitim almış teknisyenler ve laborantlar gibi profesyonel kullanıcılar tarafından kullanıma yöneliktir.

### ÖZET VE AÇIKLAMA

Servikal kanser ve öncül lezyonları (servikal intraepitelial neoplazi (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN)) insan papillom virüsünün (Human Papillomavirus, HPV) yüksek riskli bir tipiyle inatçı bir enfeksiyondan kaynaklanmaktadır.<sup>1-3</sup> HPV, Papillomaviridae ailesinin üyesidir ve bunlar, küçük çift sarmallı DNA virüsleridir. Dairesel genomun boyutu yaklaşık 7,9 kilobazdır. 100'ün üzerinde HPV tipi tanımlanmıştır ve bunlar arasında, HPV 16 ve 18 gibi yüksek riskli HPV (High-Risk HPV, hrHPV) olarak bilinen belirli HPV tipleri, ilerleyerek maligniteye yol açabilecek mukozal lezyonların oluşumuyla ilişkilidir. Viral genom, HPV yaşam döngüsünün sırasıyla erken ve geç aşamaları için gerekli olan proteinleri kodlayan erken (Early, E) ve geç (Late, L) genleri içerir. hrHPV tiplerinin E6 ve E7 gen ürünleri, kanserogen özelliklere sahiptir ve konak hücrenin malign dönüşümü için gereklidir.<sup>4</sup> Malign ilerlemeyle birlikte genellikle, konak hücre genomuna viral entegrasyon görülmektedir.<sup>5</sup> Entegrasyon, E1 açık okuma çerçevesinden L1'e uzanan bir bölgede viral genomdan kaynaklı kesinti ile sonuçlanır.<sup>6</sup> Bunun, bu bölgelerde viral DNA'nın PCR aracılığıyla amplifikasyonu yönünden sonuçları olabilir. Dönüştürülen fenotipin yalnızca başlatılması değil, aynı zamanda korunması da, viral onkoproteinlerin sürekli ekspresyonuna bağlıdır. Viral E6/E7 bölgesi, servikal kanserlerde görülen entegre viral genomlarda sürekli olarak tutulur.<sup>6,7,8</sup>

Servikal kanser, HPV enfeksiyonunun nadir görülen bir komplikasyonudur. Ömür boyu bir hrHPV enfeksiyonunun görülme riskinin %80 civarında olduğu tahmin edilmektedir ve enfeksiyonların büyük çoğunluğu, konağın bağışıklık sistemi tarafından temizlenir ve lezyonlara yol açmaz.<sup>9</sup> HPV enfeksiyonu giderildikten sonra CIN lezyonları genellikle geriler.<sup>10</sup>

Servikal örneklerin, 30 yaş ve üzeri kadınlarda birincil taramada ve ASC-US veya LSIL servikal sitolojisi (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US) bulunan 21 yaş ve üzeri kadınların triyajında, HPV DNA'sının test edilmesi, sitomorfolojik analize (Pap smear) kıyasla servikal kansere ve CIN öncül lezyonlarına karşı daha iyi koruma sağlar.<sup>11-15</sup> Birincil HPV bazlı servikal tarama, dünya genelinde çeşitli ülkelerde uygulanmaktadır ve birincil servikal kanser taraması için HPV DNA'sı test gerekliliklerine ilişkin uluslararası yönergeler yayınlanmıştır.<sup>16</sup> NeuMoDx HPV Assay, HPV genomunun E7 geni içindeki korunmuş bir bölgeyi hedef alır ve böylece, konak genomuna viral entegrasyon sonrasında potansiyel yanlış negatif sonuçlar görülmesinin önüne geçer.

### PROSEDÜR PRENSİPLERİ

NeuMoDx HPV Assay, gerçek zamanlı PCR ile otomatik DNA ekstraksiyonu ve amplifikasyonu/saptamasını bir araya getirir. Servikal numuneler bir sıvı sitoloji solüsyonunda toplanır ve ardından ikincil bir uyumlu numune tüpüne aktarılır, barkodlanır ve NeuMoDx System'a yerleştirilir. NeuMoDx System, işlemeye başlamak için NeuMoDx Lysis Buffer 2 ve NeuMoDx Extraction Plate içinde bulunan ajanlarla karıştırılmak üzere, numunenin bir alikotunu otomatik olarak aspire eder. NeuMoDx System, gerçek zamanlı PCR kullanarak, DNA ekstraksiyonu ve konsantrasyonunu, reaktif hazırlığını ve hedef sekansların nükleik asit amplifikasyonu/saptamasını otomatik hale getirir ve entegre eder. Doğru alınan her numunede bulunan β-globin (βG) DNA'sı, endojen bir örnek işleme kontrolü görevi görür ve inhibitör maddelerin varlığının ve sistem, işleme veya reaktif hatalarının izlenmesine yardımcı olur. Numune ve gerekli sarf malzemeleri NeuMoDx System'a yüklendikten sonra hiçbir operatör müdahalesi gerekmez.

NeuMoDx System lizisi, DNA ekstraksiyonunu ve inhibitör giderme işlemini otomatik olarak gerçekleştirir. Serbest kalan nükleik asitler, paramanyetik partiküller tarafından yakalanır. Bağlı nükleik asitle birlikte partiküller, bağlanmayan elemanların NeuMoDx Wash Reagent ile yıkanarak giderildiği NeuMoDx Cartridge içine yüklenir. Bağlanan DNA daha sonra, NeuMoDx Release Reagent kullanılarak elüsyona tabi tutulur. NeuMoDx System, 15 HPV hedefinin (mevcutsa) yanı sıra β-globin hedefinin 40 döngülük amplifikasyonu için gerekli olan tüm bileşenleri içeren tescilli NeuDry™ amplifikasyon reaktiflerini rehidre etmek için elüsyonu yapılan DNA'yı kullanır. Böylece, hedef ve kontrol DNA sekanslarının eş zamanlı amplifikasyonu ve tespiti sağlanır. Kurutulmuş PCR reaktifleri sulandırıldıktan sonra NeuMoDx System, hazırlanan PCR'ye hazır karışımı,

NeuMoDx Cartridge'in bir PCR bölmesine (numuneye göre) dağıtır. Kontrol ve hedef sekanslarının (mevcutsa) amplifikasyonu ve saptanması, PCR bölmesinde gerçekleşir. NeuMoDx Cartridge, PCR sonrasında ampikonu bulunduracak ve böylece, amplifikasyon sonrası kontaminasyon riskini neredeyse tamamen ortadan kaldıracak şekilde tasarlanmıştır.

Amplifiye hedefler, ilgili hedeflerinin ampikonlarına özgü florojenik oligonükleotid prob moleküllerinin kullanıldığı hidroliz probu kimyası (yaygın olarak TaqMan® kimyası olarak adlandırılır) kullanılarak gerçek zamanlı olarak saptanır. TaqMan problemleri, oligonükleotid probunun 5' ucuna kovalent bağlanan bir florofordan ve 3' ucunda bir baskılayıcıdan oluşur. Prob intakt durumdayken florofor ve baskılayıcı birbirine yakındır. Bu da, baskılayıcı molekülünün, florofor tarafından Förster Rezonans Enerji Transferi (Förster Resonance Energy Transfer, FRET) aracılığıyla yayılan floresansı baskılamasını sağlar.

TaqMan problemleri, belirli bir primer seti tarafından amplifiye edilen bir DNA bölgesi içinde bağlanacak şekilde tasarlanmıştır. Taq DNA polimerazı primeri uzattıkça ve yeni iplikçiği sentezledikçe Taq DNA polimerazının 5' ile 3' ekzonükleaz aktivitesi şablona bağlanan probu degrade eder. Probu degradasyonu, floroforun salınmasını ve baskılayıcı ile yakın mesafeyi aşarak FRET kaynaklı baskılama etkisinin aşılmasına yol açar ve floroforun saptanmasını sağlar. NeuMoDx System PCR ısı döngüleyicide saptanan floresan sinyali, salınan florofor ile doğru orantılıdır ve mevcut olan hedef miktarı ile korele edilebilir.

5' ucunda bir florofor ve 3' ucunda bir koyu baskılayıcı ile etiketlenen bir TaqMan probu, HPV 16 (470/510 nm), HPV 18 (625/660 nm) ve geri kalan klinik açıdan önemli yüksek riskli (High Risk, HR) tiplerin ("HPV Other" (HPV Diğer); 530/555 nm) saptanmasında kullanılır. β-globin saptanmasında TaqMan probu, 5' uçta alternatif bir floresan boya (585/610 nm), 3' uçta ise koyu baskılayıcı ile etiketlenir. NeuMoDx System yazılımı, her amplifikasyon döngüsünün sonunda TaqMan problemleri tarafından yayılan floresan sinyalini izler. Amplifikasyon tamamlandığında NeuMoDx System yazılımı, verileri analiz eder ve sonucu (POSITIVE (POZİTİF)/NEGATIVE (NEGATİF)/INDETERMINATE (ŞÜPHELİ)/UNRESOLVED (ÇÖZÜMLENMEMİŞ/NO RESULT (SONUÇ YOK)) raporlar.

### REAKTİFLER/SARF MALZEMELERİ

#### Sağlanan Materyal

REF	İçindekiler	Paket başına birim	Birim başına test	Paket başına test
617007	<b>NeuMoDx HPV Test Strip</b> HPV ve βG'ye özgü TaqMan® prob ve primerlerini içeren kurutulmuş PCR reaktifleri	6	16	96

#### Gerekli Olan Ancak Sağlanmayan Materyaller (NeuMoDx'ten Ayrı Olarak Temin Edilebilir)

REF	İçindekiler
100200	<b>NeuMoDx Extraction Plate</b> Kurutulmuş paramanyetik partiküller, litik enzim ve β-globin kontrolü
400500	<b>NeuMoDx Lysis Buffer 2</b>
401600	<b>NeuMoDx Viral Lysis Buffer*</b>
400100	<b>NeuMoDx Wash Reagent</b>
400200	<b>NeuMoDx Release Reagent</b>
100100	<b>NeuMoDx Cartridge</b>
235903	<b>Filtreler ile Hamilton® CO-RE/CO-RE II Uçlar (300 µL)</b>
235905	<b>Filtreler ile Hamilton CO-RE/CO-RE II Uçlar (1000 µL)</b>

\*Önceden işlenmiş SurePath örneklerinin işlenmesi için gereklidir

#### Gerekli Cihazlar

**NeuMoDx 288 Molecular System** [REF 500100] veya **NeuMoDx 96 Molecular System** [REF 500200]

### UYARILAR VE ÖNLEMLER

- NeuMoDx HPV Test Strip, yalnızca NeuMoDx System'lar ile *in vitro* tanı amaçlı kullanım içindir.
- Listelenen son kullanma tarihini geçmiş reaktifleri veya sarf malzemelerini kullanmayın.
- Ürün geldiğinde güvenlik mührü kırılmışsa veya ambalaj hasar görmüşse reaktifleri kullanmayın.
- Ürün geldiğinde koruyucu kese açık veya kırıkta sarf malzemelerini veya reaktifleri kullanmayın.
- İkincil alikotların minimum numune hacmi, aşağıda tanımlandığı şekilde tüp boyutu/numune tüp taşıyıcısına bağlıdır. Belirtilen minimum değer altındaki hacim "Quantity Not Sufficient" (Miktar Yeterli Değil) hatasına neden olabilir.

- Uygun olmayan sıcaklıklarda veya belirtilen saklama sürelerinden daha uzun süreliğine saklanan numunelerin kullanımı geçersiz veya hatalı sonuçlar verebilir.
- NeuMoDx Molecular System'larda yalnızca, Viral Lysis Buffer ile ön işleme tabi tutulmuş SurePath numuneleri kullanılabilir. Seyreltilmemiş numuneler geçersiz veya optimumun altında sonuçlar getirebilir.
- PreservCyt toplama besiyerinin yüksek uçuculuğu nedeniyle sistemdeki numune stabilitesini değerlendirme amacıyla gerçekleştirilen doğrulama çalışmalarında numunede %20'ye kadar buharlaşma gözlemlenmiştir. Bunun örnek sonuçlarını olumsuz yönde etkilemesi beklenmemektedir ancak bu durum, ertelenen işleme yönelik örnekler hazırlanırken dikkate alınmalıdır. Ön işleme tabi tutulmuş SurePath numunelerinde önemli bir buharlaşma gözlemlenmemiştir.
- Tüm reaktiflerin ve sarf malzemelerinin mikrobiyal ve deoksiribonükleaz (DNaz) kontaminasyonundan kaçının. İkincil tüpler kullanılırken, steril, DNaz içermeyen, tek kullanımlık transfer pipetlerinin kullanımı önerilir. Her numune için yeni bir pipet kullanın.
- Kontaminasyonu önlemek için NeuMoDx Cartridge'i amplifikasyondan sonra kullanmayın veya parçalarına ayırmayın. NeuMoDx Cartridge'leri hiçbir durumda Biyolojik Tehlikeli Atık Kabından (NeuMoDx 288 Molecular System) veya Biyolojik Tehlikeli Atık Kutusundan (NeuMoDx 96 Molecular System) almayın. NeuMoDx Cartridge, kontaminasyonu engellemek üzere tasarlanmıştır.
- Açık tüp PCR testlerinin de laboratuvar tarafından yürütüldüğü durumlarda, NeuMoDx HPV Test Strip'in, test için gerekli olan ilave sarf malzemelerinin ve reaktiflerin, eldiven ve laboratuvar önlüğü gibi kişisel koruyucu donanımların ve NeuMoDx System'in kontamine olmamasına dikkat edilmelidir.
- NeuMoDx reaktifleri ve sarf malzemeleri kullanılırken temiz, pudrasız, nitril eldivenler kullanılmalıdır. NeuMoDx Cartridge'in üst yüzeyine, NeuMoDx HPV Test Strip'in ve NeuMoDx Extraction Plate'in folyo mührüne veya NeuMoDx Lysis Buffer 2'nin üst yüzeyine dokunmamaya dikkat edilmelidir. Sarf malzemeleri ve reaktifler yalnızca yan yüzeylere dokunarak kullanılmalıdır.
- Her reaktif için (uygun olduğu durumlarda) [www.qiagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiagen.com/neumodx-ifu) adresinde Güvenlik Veri Sayfaları (Safety Data Sheets, SDS) sağlanmıştır.
- Testi yaptıktan sonra ellerinizi iyice yıkayın.
- Ağzla pipetlemeyin. Numunelerin veya reaktiflerin kullanıldığı yerlerde sigara içmeyin ve bir şey yiyip içmeyin.
- Numuneleri her zaman enfeksiyöz gibi düşünerek ve *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*<sup>17</sup> ile CLSI Belgesi M29-A4<sup>18</sup> içinde açıklananlar gibi güvenli laboratuvar prosedürleri doğrultusunda kullanın.
- Kullanılmayan reaktifleri ve atığı, ülkeye özel, federal, bölgesel, eyalete özel ve yerel yönetmelikler doğrultusunda bertaraf edin.
- Tekrar kullanmayın.

### ÜRÜNÜ SAKLAMA, KULLANMA VE STABİLİTE

- NeuMoDx HPV Test Strip'ler, 15 ila 23 °C sıcaklıkta saklandığında, birincil ambalajı içinde, ürünün üzerindeki etikette belirtilen son kullanma tarihine kadar stabildir.
- *Başka bir NeuMoDx System'a önceden yüklenmiş hiçbir test ürününü yeniden yüklemeyin.*
- NeuMoDx HPV Test Strip, yüklendikten sonra, NeuMoDx System üzerinde 14 gün boyunca kalabilir. Yüklü test şeritlerinin kalan raf ömrü yazılım tarafından takip edilir ve kullanıcıya gerçek zamanlı olarak bildirilir. Sistem, izin verileden daha uzun süreliğine kullanılmış test şeritlerinin çıkarılmasını ister.

### NUMUNE TOPLAMA, KULLANMA, SAKLAMA VE TAŞIMA

1. NeuMoDx HPV Assay, servikal numunelerden elde edilen örneklerle kullanıma yöneliktir. Servikal numuneler için onaylanan toplama besiyeri PreservCyt ve SurePath'tir. Hazırlık ve saklama için numune toplama cihazı üreticisinin talimatlarına uyun.
2. SurePath Numuneleri, aşağıdaki spesifik talimatlar izlenerek, kullanımdan önce ön işleme tabi tutulmalıdır.
3. **Uygun sistem performansı için, soğutulmuş örnekler işlenmeden önce oda sıcaklığına gelmeleri için en az 30 dakika bekletilmelidir.**
4. Hazırlanan servikal numuneler, işlenmeden önce NeuMoDx System'da 24 saate kadar saklanabilir. İlave saklama süresi gerekiyorsa numunelerin aşağıdaki kurallara göre saklanması önerilir:

#### PreservCyt içindeki servikal numuneler:

- a. 15-25 °C'de saklandığında örnek alımını takiben 6 haftaya kadar
- b. 2-8 °C'de saklandığında örnek alımını takiben 3 aya kadar
- c. -80 °C'de saklandığında 8 yıla kadar. Numuneler dondurulmuşsa oda sıcaklığında (15-30 °C) tamamen çözülmesini bekleyin ve eşit dağılımlı bir örnek elde etmek için vorteksleyin.

#### SurePath içindeki servikal numuneler:

- a. 2-30 °C'de saklandığında örnek alımını takiben 30 güne kadar
- b. 2-8 °C'de saklandığında örnek alımını takiben 180 güne kadar
- c. -20 °C'de saklandığında 180 güne kadar. Numuneler dondurulmuşsa oda sıcaklığında (15-30 °C) tamamen çözülmesini bekleyin ve eşit dağılımlı bir örnek elde etmek için vorteksleyin.

5. Gönderilen numuneler ambalajlanmalı ve uygun ülke düzenlemeleri ve/veya uluslararası düzenlemeler ile uyumlu bir şekilde etiketlenmelidir.
6. Numuneleri anlaşılır bir şekilde etiketleyin ve numunelerin HPV testi için olduğunu belirtin.

### KULLANMA TALİMATI

#### Test Hazırlığı - PRESERVCYT

1. Numune barkod etiketini, NeuMoDx System ile uyumlu numune tüpüne uygulayın.
2. Barkodlu tüpü bir Numune Tüpü Taşıyıcısına yerleştirin ve NeuMoDx System'a yüklemeyen önce kapağının çıkarıldığından emin olun.
3. Numune alikotunu aşağıda **PreservCyt** Örnekleri için tanımlanan hacimlere göre hazırlayın:
  - Numune Tüpü Taşıyıcısı (32 tüplü): 11-14 mm çap ve 60-120 mm yükseklik; minimum dolum hacmi = 400 µL
  - Numune Tüpü Taşıyıcısı (24 tüplü): 14,5-18 mm çap ve 60-120 mm yükseklik; minimum dolum hacmi = 850 µL
  - Düşük Hacimli Numune Tüpü Taşıyıcısı (32 tüplü): 1,5 mL konik tabanlı mikrosantrifüj tüpü; minimum dolum hacmi = 250 µL

#### Test Hazırlığı - SUREPATH

1. SurePath numunesini NeuMoDx Viral Lysis Buffer'dan 1:1 hacimle ön işleme tabi tutun ve iyice karıştırın. Aşağıda tanımlandığı şekilde minimum numune hacmini karşılamak için uygun hacim kullanın.
2. İlerlemeden önce, oda sıcaklığına getirmenin ardından, 90°C'de 20 dakika boyunca inkübe edin.
3. Numune barkod etiketini, NeuMoDx System ile uyumlu numune tüpüne uygulayın.
4. Barkodlu tüpü bir Numune Tüpü Taşıyıcısına yerleştirin ve NeuMoDx System'a yüklemeyen önce kapağının çıkarıldığından emin olun.
5. Numune alikotunu aşağıda **SurePath** örnekleri için tanımlanan hacimlere göre hazırlayın:
  - Numune Tüpü Taşıyıcısı (32 tüplü): 11-14 mm çap ve 60-120 mm yükseklik; minimum dolum hacmi = 450 µL
  - Numune Tüpü Taşıyıcısı (24 tüplü): 14,5-18 mm çap ve 60-120 mm yükseklik; minimum dolum hacmi = 800 µL
  - Düşük Hacimli Numune Tüpü Taşıyıcısı (32 tüplü): 1,5 mL konik tabanlı mikrosantrifüj tüpü; minimum dolum hacmi = 300 µL

#### NeuMoDx System Çalışması

Ayrıntılı talimatlar için NeuMoDx 288 ve 96 Molecular System'lar Operatör Kılavuzlarına (P/N 40600108 ve 40600317) başvurun

1. Test isteğini, istenen numune tipine göre NeuMoDx System'a yükleyin.
    - PreservCyt örnekleri, numunenin "Cytology" (Sitoloji) olarak tanımlanmasıyla test edilir.
    - Ön işleme tabi tutulmuş SurePath örnekleri, numunenin "UserSpecified1" (KullanıcıTanımlı1) olarak tanımlanmasıyla test edilir.
- Test isteğinde tanımlanmamışsa varsayılan olarak PreservCyt numune tipi kullanılır.
2. Bir veya daha fazla NeuMoDx System Test Strip Carrier'ları, NeuMoDx HPV Test Strip'leri ile doldurun ve Test Strip Carrier'ları NeuMoDx System'a yüklemek için dokunmatik ekranı kullanın.
  3. NeuMoDx System yazılımı tarafından istenmesi durumunda gerekli sarf malzemelerini NeuMoDx System sarf malzemesi taşıyıcılarına ekleyin ve taşıyıcıları NeuMoDx System'a yüklemek için dokunmatik ekranı kullanın.
  4. NeuMoDx System yazılımı tarafından istenmesi halinde NeuMoDx Wash Reagent, NeuMoDx Release Reagent'ı değiştirin, Sıvı Geçirme Atığı, Biyolojik Tehlikeli Atık Kabı (yalnızca NeuMoDx 288 Molecular System), Uç Atık Kutusu (yalnızca NeuMoDx 96 Molecular System) veya Biyolojik Tehlikeli Atık Kutusunu (yalnızca NeuMoDx 96 Molecular System) uygun şekilde boşaltın.
  5. Numune tüplerini bir Numune Tüpü Taşıyıcısına yükleyin ve tüm tüplerin kapaklarının çıkarılmış olduğundan emin olun.
  6. Numune Tüpü Taşıyıcılarını otomatik yükleyici rafına yerleştirin ve taşıyıcıyı NeuMoDx System'a yüklemek için dokunmatik ekranı kullanın. Böylece, sistemde geçerli bir test isteği bulunduğu sürece, tanımlanan testler için yüklenen numuneler işlenmeye başlar.

### SINIRLAMALAR

1. NeuMoDx HPV Test Strip yalnızca NeuMoDx System'lar üzerinde kullanılabilir.
2. NeuMoDx HPV Test Strip'in performansı, PreservCyt, SurePath veya muadili sitoloji besiyerindeki servikal numunelerden (kazıntı) elde edilen örneklerde kullanım için belirlenmiştir. NeuMoDx HPV Test Strip'in başka kaynaklar ile kullanımı değerlendirilmemiştir ve diğer numune tipleri veya toplama besiyerleri için performans özellikleri bilinmemektedir.
3. NeuMoDx Molecular System'larda yalnızca, Viral Lysis Buffer ile ön işleme tabi tutulmuş SurePath numuneleri kullanılabilir. Seyreltilmemiş numuneler geçersiz veya optimumun altında sonuçlar getirebilir.
4. HPV saptaması örnekte bulunan doku miktarına bağlı olduğundan güvenilir sonuçlar alınması, doğru numune toplama, kullanımı ve saklamaya bağlıdır.
5. Uygun olmayan numune toplama, kullanma, saklama, teknik hata veya numune tüplerinin karıştırılması sonucu hatalı sonuçlar elde edilebilir. Bunlara ek olarak, örnekteki viral partiküllerin sayısı NeuMoDx HPV Assay'in saptama limitinin altında olduğu için yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir.
6. NeuMoDx System'ın kullanımı, NeuMoDx System kullanımı konusunda eğitim almış personelle sınırlandırılmıştır.
7. Hem HPV hedeflerinin hem de β-globin hedefinin amplifiye olmaması durumunda geçersiz bir sonuç (Indeterminate (Şüpheli), No Result (Sonuç Yok) veya Unresolved (Çözümlememiş)) raporlanır ve testin tekrarlanması gerekir.
8. Pozitif bir sonuç, her zaman canlı HPV varlığına işaret etmez. Bununla birlikte pozitif bir sonuç, HPV DNA'sı varlığının olası olduğu anlamına gelir.

9. NeuMoDx HPV Assay tarafından hedeflenen korunmuş bölgelerdeki silinme veya mutasyonlar, saptamayı etkileyebilir ve hatalı bir sonuca yol açabilir.
10. NeuMoDx HPV Assay'den elde edilen sonuçlar, klinik gözlemler ve doktorun ulaşabildiği diğer bilgilere ek olarak kullanılmalıdır.
11. Kontaminasyonu önlemek için hasta numuneleriyle yapılan çalışmalar arasında eldiven değiştirmek gibi iyi laboratuvar uygulamaları önerilir.

### SONUÇLARI İŞLEME

Mevcut sonuçlar, NeuMoDx System dokunmatik ekranında bulunan Results (Sonuçlar) penceresindeki "Results" (Sonuçlar) sekmesinden görüntülenebilir veya yazdırılabilir. NeuMoDx HPV Assay sonuçları NeuMoDx System yazılımı tarafından, NeuMoDx HPV Tahlil Tanımlama Dosyasında (HPV Assay Definition File, HPV ADF) belirtilen karar algoritması ve sonuç işleme parametreleri kullanılarak otomatik olarak oluşturulur. Bir NeuMoDx HPV Assay sonucu, hedeflerin ve örnek işleme kontrolünün amplifikasyon durumuna dayalı olarak, Negative (Negatif), Positive (Pozitif), Indeterminate (Şüpheli) (IND), No Result (Sonuç Yok) (NR) veya Unresolved (Çözümlememiş) (UNR) olarak raporlanabilir. Sonuçlar, aşağıda *Tablo 1*'de özetlenen ADF karar algoritmasına dayalı olarak raporlanır.

Tayinin klinik ilişkisiyle uyumlu olması adına hedeflerin her biri için Ct eşikleri belirlenmiştir ve aşağıda *Tablo 2*'de sunulmaktadır. Bir hedef amplifikasyon eğrisinin gözlemlendiği ancak Negative (Negatif) bir sonucun raporlandığı senaryolar olabilir. Bu rapora, NeuMoDx tarafından onaylanan sonuç işleme ve kesme değeri kriterleriyle tutarlıdır.

NeuMoDx HPV Test tarafından raporlanan sonuçlar, diğer bulgular bağlamında doktor tarafından değerlendirilmelidir.

**Tablo 1. HPV Assay Karar Algoritmasının Özeti**

SONUÇ	HPV16	HPV18	HPV Diğer	İŞLEME KONTROLÜ (βG)
<b>POSITIVE (POZİTİF)</b>	AMPLIFIED (AMPLİFİYE)	N/A (UYGULANAMAZ)^	N/A (UYGULANAMAZ)^	N/A (UYGULANAMAZ)^
<b>POSITIVE (POZİTİF)</b>	N/A (UYGULANAMAZ)^	AMPLIFIED (AMPLİFİYE)	N/A (UYGULANAMAZ)^	N/A (UYGULANAMAZ)^
<b>POSITIVE (POZİTİF)</b>	N/A (UYGULANAMAZ)^	N/A (UYGULANAMAZ)^	AMPLIFIED (AMPLİFİYE)	N/A (UYGULANAMAZ)^
<b>NEGATIVE (NEGATİF)</b>	NOT AMPLIFIED (AMPLİFİYE DEĞİL)	NOT AMPLIFIED (AMPLİFİYE DEĞİL)	NOT AMPLIFIED (AMPLİFİYE DEĞİL)	AMPLIFIED (AMPLİFİYE)
<b>IND (ŞÜP)</b>	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Completed (Amplifiye Değil, Sistem Hatası Saptandı, Örnek İşleme Tamamlandı)			
<b>IND/NR* (ŞÜP/SY)</b>	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Amplifiye Değil, Sistem Hatası Saptandı, Örnek İşleme İptal Edildi)			
<b>UNR (ÇÖZ)</b>	NOT AMPLIFIED, No System Errors Noted (AMPLİFİYE DEĞİL, Sistem Hataları Belirtilmemiş)			

\* No Result (Sonuç Yok) işareti yalnızca NeuMoDx System yazılım sürümleri 1.8 ve üzerinde raporlanır.

^ N/A = Uygulanamaz

**Tablo 2. Pozitif Sonuçlar İçin Ct Kesme Değerleri**

SONUÇ	HPV16	HPV18	HPV Diğer	İŞLEME KONTROLÜ (βG)
<b>POSITIVE (POZİTİF)</b>	33	33	30	N/A*

\* N/A = Uygulanamaz

### Kalite Kontrol

Yerel yönetmelikler tipik olarak, analitik işlemin tamamının doğruluğunu ve kesinliğini izleyen kontrol prosedürlerinden laboratuvarın sorumlu olduğunu ve üzerinde değişiklik yapılmamış, onaylı bir test sistemine yönelik doğrulanmış performans özellikleri kullanılarak kontrol materyallerinin sayısı, türü ve sıklığının laboratuvar tarafından belirlenmesi gerektiğini belirtir.

### Kullanıcı Tanımlı (Harici) Kontroller

1. Uygun kullanıcı tanımlı kontroller yerel yönergeler uyarınca laboratuvar tarafından seçilmeli ve onaylanmalıdır. Kullanıcı tanımlı kontrollerin, Numune Tüpü Taşıyıcısının boyutuna dayalı olarak yukarıda belirtilen klinik örneklerle aynı minimum hacim özelliklerini karşılaması gereklidir.
2. Kullanıcı tanımlı kontrolleri işliyorsanız etiketlenen kontrolleri bir Numune Tüpü Taşıyıcısına yerleştirin ve taşıyıcıyı otomatik yükleyici rafından NeuMoDx System'a yüklemek için dokunmatik ekranı kullanın. NeuMoDx System, tanımlandığında barkodları tanı ve kontrolleri işlemeye başlar.
3. Kullanıcıların, 24 saatte bir olmak üzere bir set pozitif ve negatif kullanıcı tanımlı kontrol işlemleri önerilir.

4. Negatif kullanıcı tanımlı kontrol örneği için pozitif test sonucu raporlanması, numune kontaminasyon sorununa işaret ediyor olabilir. Sorun gidermeye ilişkin ipuçları için lütfen NeuMoDx 288 veya 96 Molecular System Operatör Kılavuzu belgesine başvurun.
5. Pozitif kullanıcı tanımlı kontrol örneği için negatif sonuç raporlanması, reaktif veya NeuMoDx System ile ilgili bir sorun olduğuna işaret eder. Sorun gidermeye ilişkin ipuçları için lütfen NeuMoDx 288 veya 96 Molecular System Operatör Kılavuzu belgesine başvurun.

### Örnek İşleme (Dahili) Kontrolü

$\beta$ -Globin ( $\beta$ G), doğru alınan servikal kazıntılarda mevcut olduğundan, endojen dahili kontrol görevi görür.  $\beta$ G hedefi, her bir örnekle birlikte nükleik asit ekstraksiyonu ve gerçek zamanlı PCR işlemlerinin tümünden geçer ve ayrıca örnek kalite kontrolü görevi de görür.  $\beta$ G'ye özgü primerler ve prob, birden fazla HPV hedefine yönelik primerler ve prob ile birlikte her bir NeuMoDx HPV Test Strip'e eklenerek, multipleks PCR aracılığıyla, hedef HPV DNA'sı (varsa) ile  $\beta$ G'nin saptanmasını sağlar.  $\beta$ G amplifikasyonunun saptanması, NeuMoDx System yazılımının numune alımı, DNA ekstraksiyonu ve PCR amplifikasyonu işlemlerinin etkililiğini izlemesini sağlar.

### NeuMoDx System'ların Kontrolleri

NeuMoDx System'lar aşağıdaki gibi çeşitli cihaz dahili kontrolleri gerçekleştirir:

1. NeuMoDx System, PCR'den önce, PCR bölmesinin solüsyonla dolduğundan ve yeterli miktarda floresan prob içerdiğinden emin olmak için otomatik olarak bir "FILL CHECK" (Dolum Kontrolü) gerçekleştirir.
2. NeuMoDx System yazılımı, Sistemin güvenli ve etkili çalışmasını sağlamak için sürekli olarak sistem üzerindeki sensörleri ve aktüatörleri izler.
3. Sistemin, tüm örneklerin işlemlerini güvenli ve etkili bir şekilde tamamlayabildiğinden veya uygun bir hata kodu sağlayabildiğinden emin olmak adına, aspirasyon ve dağıtım işlemleri aktif bir şekilde izlenerek birden fazla sıvı hatası kurtarma modu uygulanmıştır.
4. NeuMoDx System, son kullanıcının, sonuç raporlamasındaki gecikmeleri en aza indirmek için INVALID (Geçersiz) bir sonucun otomatik olarak yeniden işleneceğinden emin olmak üzere seçebileceği, otomatik Rerun (Tekrar Çalıştırma)/Repeat (Tekrarlama) özelliğine sahiptir.

### Geçersiz Sonuçlar

NeuMoDx System üzerinde gerçekleştirilen bir NeuMoDx HPV Assay'in geçerli bir sonuç üretmemesi durumunda test, meydana gelen hatanın türüne dayalı olarak Indeterminate (IND) (Şüpheli), Unresolved (UNR) (Çözümlememiş) veya No Result (Sonuç Yok) (NR) olarak raporlanır.

Örnek işleme sırasında bir NeuMoDx System hatası saptanırsa IND (Şüpheli) sonucu raporlanır. IND (Şüpheli) sonucunun raporlanması durumunda tekrar test yapılması önerilir.

UNR (Çözümlememiş) sonucu, HPV DNA'sı veya  $\beta$ G'nin geçerli bir amplifikasyonu saptanmamışsa raporlanır; bu durum, olası bir reaktif hatasına veya inhibitörlerin varlığına işaret eder. UNR (Çözümlememiş) sonucunun raporlanması halinde ilk adım olarak tekrar test yapılması önerilir. Yeniden yapılan test başarısız olursa örnek inhibisyonunun etkilerini hafifletmek için numune dilüsyonu kullanılabilir.

NR (Sonuç Yok) sonucu, örnek işleme bir sistem hatası nedeniyle iptal edilmişse raporlanır. NR (Sonuç Yok) sonucunun raporlanması halinde tekrar test yapılması önerilir. Bu işaret yalnızca NeuMoDx Yazılım sürümleri 1.8 ve üzerinde raporlanır. Yazılımın daha düşük sürümlerinde bu hata IND (Şüpheli) olarak raporlanır.

## PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

### Analitik Duyarlılık

Saptama limiti (Limit of Detection, LoD), hedeflenen HPV tiplerinin (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68) her birinden amplikon bölgesini içeren seri üç katlı bir gBlok (genomik DNA'nın çift sarmallı blokları) dilüsyon serisi ve  $\beta$ -globin kullanılarak belirlenmiştir. Her bir altı elemanlı dilüsyon serisi, arka planda 2000 ng/mL insan DNA'sı ( $\beta$ -globin hariç) kullanılarak hazırlanmış ve konsantrasyon 45 katlı olarak test edilmiştir. LoD'nin %95'lik doğruluk oranı kullanılarak belirlendiği çalışmanın sonuçları aşağıdaki *Tablo 3*'te sunulmaktadır.

**Tablo 3.** NeuMoDx HPV Assay'in 15 hrHPV tipi ve  $\beta$ -globin geni için Saptama Limiti (Limit of Detection, LoD)

Hedef	Saptama Limiti (kopya/mL)
HPV 16	8.230
HPV 18	2.743
HPV 31	24.691
HPV 33, 35, 39, 45, 51, 56, 66, 67	74.074
HPV 52, 58, 59	222.222
HPV 68	666.667
$\beta$ -globin	74.074

### Analitik Özgüllük

NeuMoDx HPV Assay'in analitik özgüllüğü, hedeflenmemiş HPV genomlarının (*Tablo 4*) DNA'sına göre,  $1 \times 10^6$  kopya/mL'de ve *Tablo 5* içinde gösterilen potansiyel olarak patojenik vajinal mikroorganizmalara göre,  $1 \times 10^5$  CFU/mL veya  $1 \times 10^5$  PFU/mL'de belirlenmiştir. Tayin, hedeflenmemiş HPV tipleri 6, 11, 26, 30, 34, 53, 69, 73, 82, 85 veya diğer mikroorganizmalar ile çapraz reaktivite göstermemiştir. Pozitif "HPV Other" (HPV Diğer) sonuçları, muhtemelen 39, 68 ve 70 tipleri arasındaki yüksek sekans homolojisinden kaynaklı olarak HPV 70'de gözlemlenmiştir ve sonradan yapılan bir titrasyon çalışmasında, bu tipin  $\geq 4,12 \times 10^6$  kopya/mL'de saptanabileceği gösterilmiştir. HPV 70, epidemiyolojik, filogenetik ve fonksiyonel çalışmalar baz alınarak muhtemelen kanserojen olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 4.** Çapraz reaktivite için değerlendirilen hedeflenmemiş HPV tipleri

Hedeflenmemiş HPV Genotipleri	
HPV 6	HPV 69
HPV 11	HPV 70
HPV 26	HPV 73
HPV 30	HPV 82
HPV 34	HPV 85
HPV 53	

**Tablo 5.** Çapraz reaktivite için değerlendirilen mikroorganizmalar

Mikroorganizma		
Adenovirüs*	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	Epstein Barr virüsü	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus agalactiae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Herpes simplex virüsü 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	Herpes simplex virüsü 2	<i>Staphylococcus faecalis</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Staphylococcus pyogenes</i>
Sitomegalovirüs	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Treponema pallidum**</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	

\*  $1 \times 10^5$  (TCID<sub>50</sub>)/mL'de test edilmiştir

\*\*in siliko analizle gerçekleştirilmiştir

### Analitik Yeniden Üretilirlik

NeuMoDx HPV Assay'in analitik yeniden üretilebilirliği, saptama limiti çalışmasında kullanılan veri seti kullanılarak değerlendirilmiştir. Örnekler, 1 N288 ve 2 N96 sistemi olmak üzere 3 farklı NeuMoDx Molecular System'da, NeuMoDx HPV Test Strip'in 3 farklı lotu kullanılarak 3X LoD seviyesinde test edilmiştir. Veriler, *Tablo 6* içinde gösterildiği şekilde, test edilen her bir genotip için maksimum %3,0 CV ile genel olarak mükemmel bir yeniden üretilebilirlik bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca bu veri seti, *Tablo 7* içinde gösterildiği şekilde, reaktif lotları ve sistemler arasındaki yeniden üretilebilirliği göstermek için de kullanılmıştır.



**Tablo 6.** Test edilen hrHPV genotipleri

Hedef	Hedef konsantrasyon	kopya/mL	Doğruluk Oranı	Genel CV
β-globin	3X LoD	222222	%100 (45/45)	%1,8
HPV 16		24691	%100 (44/44)	%1,3
HPV 18		8230	%100 (45/45)	%1,3
HPV 31		74074	%100 (45/45)	%1,3
HPV 33		222222	%100 (45/45)	%1,6
HPV 35		222222	%100 (45/45)	%0,8
HPV 39		222222	%100 (45/45)	%1,4
HPV 45		222222	%100 (45/45)	%1,5
HPV 51		222222	%100 (45/45)	%1,8
HPV 52		666667	%97,8 (44/45)	%3,0
HPV 56		222222	%100 (45/45)	%1,3
HPV 58		666667	%100 (44/44)	%2,4
HPV 59		666667	%100 (45/45)	%2,5
HPV 66		222222	%100 (45/45)	%1,8
HPV 67		222222	%100 (45/45)	%1,4
HPV 68		2000000	%100 (45/45)	%2,9

**Tablo 7.** Lotlar arası ve sistemler arası yeniden üretilebilirlik

Hedef	Lot Değişkenliği CV			Sistem Değişkenliği CV		
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Sistem 1 (N96)	Sistem 2 (N288)	Sistem 3 (N96)
β-globin	%1,5	%2,4	%1,0	%1,7	%2,4	%1,0
HPV 16	%0,9	%1,1	%1,6	%1,8	%1,0	%0,9
HPV 18	%1,2	%1,6	%0,9	%1,1	%1,0	%1,5
HPV 31	%1,3	%1,5	%1,1	%1,1	%1,2	%1,1
HPV 33	%2,1	%1,4	%1,2	%0,9	%2,5	%0,9
HPV 35	%0,7	%0,7	%0,9	%0,9	%0,7	%0,8
HPV 39	%1,6	%1,6	%0,8	%1,1	%1,9	%0,9
HPV 45	%1,5	%1,4	%1,7	%1,4	%1,6	%1,1
HPV 51	%2,1	%1,2	%1,9	%1,1	%2,3	%1,4
HPV 52	%2,2	%4,0	%2,5	%1,5	%3,9	%1,6
HPV 56	%1,4	%1,5	%1,1	%0,6	%1,5	%1,3
HPV 58	%1,3	%3,2	%2,2	%2,1	%1,8	%3,0
HPV 59	%2,3	%2,4	%2,7	%1,1	%2,3	%0,9
HPV 66	%2,5	%1,5	%0,8	%1,3	%2,3	%1,3
HPV 67	%1,1	%1,2	%1,8	%0,6	%2,1	%1,1
HPV 68	%1,4	%3,1	%3,8	%1,5	%3,9	%1,9

**Olumsuz Etkileyen Maddeler**

Uydurma PreservCyt örneklerine HPV 16, 18, 51 ampikon bölgelerinin yanı sıra 1.000 kopya/mL'de β-globin ve *Tablo 8'*de listelenen maddeleri içeren rekombinan bakulovirüs eklenmiştir. Ajanlardan hiçbirinin tayin performansı üzerinde kayda değer bir inhibe edici etkisi olmamıştır.



**Tablo 8.** Test edilen potansiyel olarak etkileşimde bulunabilecek maddeler

	Madde	Konsantrasyon
Endojen	Tam kan (insan)	%1 (h/h)
	Lökosit	10 <sup>6</sup> hücre/mL
	Müsin	%1 (h/h)
Eksojen	Duş	%1 (h/h)
	Antifungal krem	%1 (a/h)
	Spermisid	%1 (a/h)
	Vajinal kayganlaştırıcı	%1 (a/h)
	Feminen sprey	%1 (h/h)
	Kontraseptif köpük	%1 (a/h)

### Cihaz Üzerindeki Örnek Stabilitesi

HPV 16, 18, 51 ve  $\beta$ -globin hedeflerini içeren rekombinant bakulovirüs kontrolü, ~3x LOD (kopya/mL) düzeyinde SurePath veya PreservCyt Toplama Besiyerine eklenmiş ve NeuMoDx HPV Assay kullanılarak işlenmiştir. İşlemin sonunda, tüm pozitif ve negatif numune tüpleri, sistem çalışma tablasında 4, 8 ve 24 saat bırakılmış ve ardından yeniden test edilmiştir. Tüm zaman noktalarında beklenen sonuç, hedef eklenen tüm sitoloji numuneleri için POSITIVE (POZİTİF) ve hedef eklenmeyen sitoloji numuneleri için NEGATIVE (NEGATİF) (tüm hedefler için) olmuştur. Beklenen sonuçla tam uyumluluk 24 saat zaman noktasında gözlemlenmiştir. Bu da, NeuMoDx HPV Assay ile test için cihaz üzerinde 24 saatlik bir stabilizeyi ortaya koymaktadır. Sonuçlar aşağıda yer alan *Tablo 9* içinde özetlenmiştir. PreservCyt örneklerinde, sistemde yerleşik olarak 24 saat boyunca saklandığında %20'ye kadar buharlaşma görülmüştür ancak test edilen seviyelerde hedeflerin tespit edilmesini etkilememiştir.

**Tablo 9.** Cihaz Üzerindeki Örnek Stabilitesi Veri Özeti

Cihaz Üzerindeki Numune Stabilitesi	Hedef	PreservCyt		SurePath	
		T <sub>0</sub>	24 sa	T <sub>0</sub>	24 sa
		% Uyum	% Uyum	% Uyum	% Uyum
Pozitif Set	HPV 16	%100	%100	%100	%100
	HPV 18	%100	%100	%100	%100
	HPV Diğer	%100	%100	%100	%100
	$\beta$ -Globin	%100	%100	%100	%100
Negatif Set	Negatif (yalnızca $\beta$ -Globin)	%100	%100	%100	%100

### Klinik Performans - PreservCyt Toplama Besiyeri

NeuMoDx HPV Assay'in PreservCyt içinde toplanan servikal numunelerde servikal intraepitelyal neoplazi derece 2 veya üzeri (CIN2+) bakımından klinik duyarlılığı ve özgüllüğü, servikal kanser taraması HPV testi gerekliliklerine yönelik uluslararası yönergeler izlenerek, referans tayine (yüksek riskli HPV GP5+/6+-PCR-EIA) göre eşit etkinlik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.<sup>16</sup> Bir vaka kontrol çalışması formatı izlenerek, histolojik olarak doğrulanmış CIN2+ görülen (*Tablo 10*'da gösterilen vakalar) 30 yaş ve üzeri kadınlardan 67 örnek alınıp test edilmiştir. Klinik özgüllük için, normal sitoloji görülen ve takip testlerinden (kontroller) itibaren 2 yıl içinde CIN2+ kanıtı göstermeyen kadınlardan oluşan tarama popülasyonundan 823 adet ardışık olarak alınan sıvı bazlı sitoloji örneği test edilmiştir. NeuMoDx HPV Assay ile genel başarı oranı *Tablo 11*'de gösterildiği şekilde %99,4 (818/823) olmuştur. NeuMoDx HPV Assay'in CIN2+ bakımından klinik duyarlılığı %92,5 (62/67; %95 CI 83,3-96,9) ve CIN2+ bakımından klinik özgüllüğü %95,6 (782/818; %95 CI 92,2-97,6) olmuştur ve her iki değer de GP5+/6+-PCR-EIA (sırasıyla P=0,02 ve P<0,0001) referans tayini ile eşit etkinlik göstermiştir.

**Tablo 10.** Doğrulanmış CIN2+ görülen 30 yaş ve üzeri kadınlardan alınan örneklerin klinik duyarlılık sonuçları

Referans Test	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOPLAM
POS	61	2	63
NEG	1	3	4
TOPLAM	62	5	67
NeuMoDx HPV Assay'in Klinik Duyarlılığı: %92,5 (%95 CI 83,3-96,9)			

**Tablo 11.** Normal sitoloji görülen ve doğrulanmış CIN2+ görülmeyen kadınlardan alınan örneklerin klinik özgüllük sonuçları

Referans Test	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOPLAM
POS	28	19	47
NEG	8	763	771
TOPLAM	36	782	818
NeuMoDx HPV Assay'in Klinik Özgüllüğü: %95,6 (%95 CI 92,2-97,6)			

30 yaş altı kadınlar için, 173 adet sıvı bazlı sitoloji örneği, polikliniğe gelen kadınlardan alınarak test edilmiştir. NeuMoDx HPV Assay'in başarı oranı %98,3 (170/173) (Tablo 12) olmuştur. NeuMoDx HPV Assay'in CIN3+ duyarlılığı %91,1 (41/45; %95 CI 78,6-96,6) ve CIN3+ özgüllüğü %51,2 (64/125; %95 CI 42,5-60,0) olmuştur. QIAScreen HPV PCR Test'e kıyasla bağlı duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla 1,03 ve 1,10 olmuştur.

**Tablo 12.** NeuMoDx HPV Assay'in 30 yaş altı kadınlarda histolojiye ve QIAScreen HPV PCR Test'e göre sınıflandırılmış performansı

Histoloji	QIAScreen HPV PCR Test	NeuMoDx HPV Assay		
		NEG	POS	TOPLAM
<=CIN1	NEG	53	1	54
	POS	6	43	49
	TOPLAM	59	44	103
CIN2	NEG	4	-	4
	POS	1	17	18
	TOPLAM	5	17	22
CIN3+	NEG	4	1	5
	POS	-	40	40
	TOPLAM	4	41	45
GENEL	NEG	61	2	63
	POS	7	100	107
	TOPLAM	68	102	170

ASC-US veya LSIL görülen kadınlarda, CIN2+ için klinik duyarlılık %91,7 (11/12; %95 CI 58,7-98,8) ve CIN2+ için klinik özgüllük %75,0 (15/20; %95 CI 52,2-89,2) olmuştur (Tablo 13).

**Tablo 13.** NeuMoDx HPV Assay'in ASC-US/LSIL sitolojisi görülen kadınlarda histolojiye ve referans test sonucuna göre sınıflandırılmış performansı

Histoloji	Referans Tayin	NeuMoDx HPV Assay		
		NEG	POS	TOPLAM
<=CIN1	NEG	13	-	13
	POS	2	5	7
	TOPLAM	15	5	20
CIN2	NEG	-	-	-
	POS	-	6	6
	TOPLAM	-	6	6
CIN3+	NEG	1	-	1
	POS	-	5	5
	TOPLAM	1	5	6
GENEL	NEG	14	-	14
	POS	2	16	18
	TOPLAM	16	16	32

### Klinik Performans - SurePath Toplama Besiyeri

NeuMoDx HPV Assay'in CIN2+ tespiti bakımından klinik duyarlılığı ve özgüllüğü, bir vaka kontrol çalışması tasarımı ile SurePath toplama besiyerinde toplanan 948 servikal kazıntı numunesi kullanılarak belirlenmiştir. NeuMoDx HPV Assay'in CIN2+ bakımından bağlı duyarlılığı ve özgüllüğü, klinik olarak doğrulanmış bir referans tayinle (HPV Risk Tayini) karşılaştırmalı olarak ve bir "eşit etkinlik skor testinin" istatistiksel yöntemine dayalı olarak belirlenmiştir.

Klinik duyarlılık, histolojik olarak doğrulanmış CIN2+ durumu teşhisi konmuş kadınlardan (vakalar) alınan 106 örnek kullanılarak belirlenmiştir. Kadınların ortalama yaşı 38'dir (30-58 aralığı). NeuMoDx HPV Assay'in duyarlılığının %92,5 (98/106; %95 CI: 85,6-96,2) olduğu ve HPV-Risk referans tayininin duyarlılığına eşit olduğu belirlenmiştir (Tablo 14). NeuMoDx HPV Assay'in HPV-Risk tayinine kıyasla bağlı duyarlılığı, eşit etkinlik skoru test değeri P=0,0009 ile 1,00 olmuştur.

Klinik özgüllük, normal sitolojiye sahip olan ve takipten itibaren 2 yıl içinde CIN2+ bulgusu görülmeyen kadınlardan oluşan bir tarama popülasyonundan alınan 842 adet LBC örneğine (SurePath) dayalı olarak belirlenmiştir. Kadınların ortalama yaşı 43'tür (30-59 aralığı) ve test edilen örneklerin %98,6'sı (935/948) geçerlidir. NeuMoDx HPV Assay'in özgüllüğü %93,5 (775/829; %95 CI:91,6-95,0), HPV-Risk referans tayinine özgüllüğü ise %91,9 (762/829; %95 CI: 89,9-93,6) olmuştur (Tablo 15). NeuMoDx HPV Assay'in HPV-Risk tayinine kıyasla bağlı özgüllüğü, eşit etkinlik skoru test değeri P<0,0001 ile 1,02 olmuştur.

**Tablo 14.** Doğrulanmış CIN2+ görülen kadınlardan alınan ve SurePath toplama besiyerinde bulunan örneklerin klinik duyarlılık sonuçları

Referans Test	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOPLAM
POS	97	1	98
NEG	1	7	8
TOPLAM	98	8	106
NeuMoDx HPV Assay'in Klinik Duyarlılığı: %92,5 (%95 CI 85,6-96,2)			

**Tablo 15.** Normal sitoloji görülen ve doğrulanmış CIN2+ görülmeyen kadınlardan alınan ve SurePath toplama besiyerinde bulunan örneklerin klinik özgüllük sonuçları

Referans Test	NeuMoDx HPV Assay		
	POS	NEG	TOPLAM
POS	48	6	54
NEG	19	756	775
TOPLAM	67	775	842
NeuMoDx HPV Assay'in Klinik Özgüllüğü: %93,5 (%95 CI 91,6-95,0)			

### Klinik Yeniden Üretilirlik

PreservCyt içinde toplanan klinik numuneler üzerinde yapılan testin laboratuvar içi yeniden üretilebilirliği ve laboratuvarlar arası uyumu, servikal kanser taraması HPV test gerekliliklerine yönelik uluslararası yönergeler doğrultusunda değerlendirilmiştir.<sup>16</sup> Çalışma süresi boyunca servikal numunelerdeki laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik, 0,90 kappa değeriyle ( $\kappa$ ) %96,0 (484/504; %95 CI 94,3-97,4) olmuştur (Tablo 16). Daha sonra bu test zamanlarına ait sonuçlar, başka bir test tesisinin sonuçlarıyla uyum bakımından değerlendirilmiş ve ilk ve ikinci test zamanları için laboratuvarlar arası uyumlar sırasıyla,  $\kappa=0,91$  değeriyle %96,4 (486/504; %95 CI 94,8-97,7) ve  $\kappa=0,86$  değeriyle %94,4 (476/504; %95 CI 92,5-96,1) olmuştur (Tablo 17).

**Tablo 16.** NeuMoDx HPV Assay'in zaman içindeki laboratuvar içi yeniden üretilebilirliği

NeuMoDx HPV Assay Test Sonucu 1	NeuMoDx HPV Assay Test Sonucu 2		
	NEG	POS	TOPLAM
NEG	347	13	360
POS	7	137	144
TOPLAM	354	150	504
Yeniden üretilebilirlik = %96,0 (%95 CI 94,3-97,4); $\kappa=0,90$			

**Tablo 17.** NeuMoDx HPV Assay'in laboratuvarlar arası uyumu

NeuMoDx HPV Assay Harici Testi	NeuMoDx HPV Assay – Dahili Test Sonucu 1			NeuMoDx HPV Assay – Dahili Test Sonucu 2		
	NEG	POS	TOPLAM	NEG	POS	TOPLAM
NEG	355	13	368	347	21	368
POS	5	131	136	7	129	136
TOPLAM	360	144	504	354	150	504
%96,4 Uyum (%95 CI 94,8-97,7); $\kappa=0,91$			%94,4 Uyum (%95 CI 92,5-96,1); $\kappa=0,86$			

### REFERANSLAR

1. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, Shah K, Snijders P, Peto J, Meijer C, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J.Pathol.* 1999;189(1):12-9.
2. Munoz N, Bosch F, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah K, Snijders P, Meijer C. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;348(6):518-27.
3. Bosch F, Lorincz A, Munoz N, Meijer C, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J.Clin.Pathol.* 2002;55(4):244-65.
4. Snijders P, Steenbergen R, Heideman D, Meijer C. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J.Pathol.* 2006;208(2):152-64.
5. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, Kisseljov F, Durst M, Schneider A, von Knebel DM. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* 2008;68(1):307-13.
6. Kraus I, Driesch C, Vinokurova S, Hovig E, Schneider A, von Knebel D, Durst M. The majority of viral-cellular fusion transcripts in cervical carcinomas cotranscribe cellular sequences of known or predicted genes. *Cancer Res.* 2008;68(7):2514-22.
7. Horner S, DeFilippis R, Manuelidis L, DiMaio D. Repression of the human papillomavirus E6 gene initiates p53-dependent, telomerase-independent senescence and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *J.Virol.* 2004;78(8):4063-73.
8. Butz K, Ristriani T, Hengstermann A, Denk C, Scheffner M, Hoppe-Seyler F. siRNA targeting of the viral E6 oncogene efficiently kills human papillomavirus-positive cancer cells. *Oncogene* 2003;22(38):5938-45.
9. Baseman, J. G. & Koutsky, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 32 (Suppl. 1), S16–S24 (2005).
10. Nobbenhuis M, Helmerhorst T, van den Brule A, Rozendaal L, Voorhorst F, Bezemer P, Verheijen R, Meijer C. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet.* 2001;358(9295):1782-1783.
11. Rijkaart D, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade F, Bulkman N, Heideman D, Kenter G, Cuzick J, Snijders P, Meijer C. 2012. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 13:78–88.
12. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, Jayant K, Muwonge R, Budukh A, Hingmire S, Malvi S, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar V, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw K. 2009. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N. Engl. J. Med.* 360:1385–1394
13. Cubie H, Cuschieri K, Understanding HPV tests and their appropriate applications, *Cytopathology* 24 (5) (2013) 289–308.
14. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J, Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer, *Vaccine* 30 (Suppl. 5) (2012) F88–99.
15. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions, *Cochrane Database Syst. Rev.* (3) (2013)
16. Meijer C, Berkhof J, Castle P, Hesselink A, Franco E, Ronco G, Arbyn M, Bosch F, Cuzick J, Dillner J, Heideman D, Snijders P. 2009. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int.J.Cancer* 124:516–520.
17. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5<sup>th</sup> edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.

### TİCARİ MARKALAR

NeuMoDx™ ve NeuDry™, NeuMoDx Molecular, Inc. firmasının ticari markalarıdır.














Hamilton®, Hamilton Company firmasının tescilli ticari markasıdır.

PreservCyt®, Hologic, Inc. firmasının tescilli ticari markasıdır.

SurePath™, Becton Dickinson (BD) firmasının ticari markasıdır.

Bu belgede görülebilecek diğer tüm ürün isimleri, ticari markalar ve tescilli markalar ilgili sahiplerinin mülkiyetindedir.

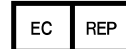
### SEMBOL ANAHTARI

<b>R only</b>	Yalnızca reçete ile kullanılır		Sıcaklık limiti
	Üretici		Tekrar kullanmayın
	<i>In vitro</i> tanı amaçlı tıbbi cihaz		<n> test için yeterli içerik
	Avrupa Topluluğu yetkili temsilcisi		Kullanma talimatına bakın
	Katalog numarası		Dikkat
	Parti kodu		Biyolojik riskler
	Son kullanma tarihi		CE İşareti



NeuMoDx Molecular, Inc.  
1250 Eisenhower Place  
Ann Arbor, MI 48108, USA

Sponsor (AUS):  
QIAGEN Pty Ltd  
Level 2 Chadstone Place  
1341 Dandenong Rd  
Chadstone VIC 3148  
Australia



Emergo Europe B.V.  
Westervoortsedijk 60  
6827 AT Arnhem  
The Netherlands



Teknik destek/Vijilans raporlaması: [support@qiagen.com](mailto:support@qiagen.com)

Patent: [www.neumodx.com/patents](http://www.neumodx.com/patents)