

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

REF GXBCRABLP190-CE-10

Uputstvo za upotrebu

IVD

Obaveštenja o zaštitnim znakovima, patentima i autorskom pravu

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2022–2023 Cepheid.

See Section 26, Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], Cepheid logotip, GeneXpert[®] i Xpert[®] su zaštitni znakovi kompanije Cepheid, registrovani u SAD-u i drugim zemljama.

Svi ostali zaštitni znakovi su vlasništvo njihovih vlasnika.

KUPOVINA OVOG PROIZVODA PRENOSI KUPCU NEPRENOSIVO PRAVO DA GA KORISTI U SKLADU SA OVIM UPUTSTVOM ZA UPOTREBU. NIKAKVA DRUGA PRAVA SE NE PRENOSE IZRIČITO, IMPLIKACIJOM ILI ZABRANOM. ŠTAVIŠE, NIKAKVA PRAVA NA DALJU PRODAJU SE NE DOBIJAJU KUPOVINOM OVOG PROIZVODA.

© 2022–2023 Cepheid.

Za opis promena pogledajte Odeljak 26, Istoriju revizija.

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

Za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

1 Vlasničko ime

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

2 Opšteprihvaćeni ili uobičajeni naziv

Xpert BCR-ABL Ultra p190

3 Namena

3.1 Predviđena upotreba

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190 test je *in vitro* dijagnostički test za upotrebu na Cepheid GeneXpert[®] Dx System za kvantifikaciju BCR-ABL1 p190 i ABL1 mRNK transkripta u uzorcima periferne krvi kod pacijenata sa dijagnostikovanom Filadelfija pozitivnom (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)] hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML) i akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) koji pokazuju ekspresiju BCR-ABL1 fuzije transkripta tipa e1a2. Test koristi automatizovanu, kvantitativnu lančanu reakciju polimeraze reverzne transkriptaze u realnom vremenu (RT-qPCR) i namenjen je za merenje procentualnog odnosa BCR-ABL1 p190 mRNK naspram ABL1 mRNK kod t(9;22) pozitivnih pacijenata sa CML ili ALL tokom praćenja lečenja.

Test ne nadgleda druge fuzije transkripta koje nastaju iz t(9;22) i nije namenjen za dijagnozu CML ili ALL.

3.2 Predviđeni korisnik/okruženje

Xpert BCR-ABL Ultra p190 test je namenjen izvođenju od strane obučениh korisnika u laboratorijskim uslovima.

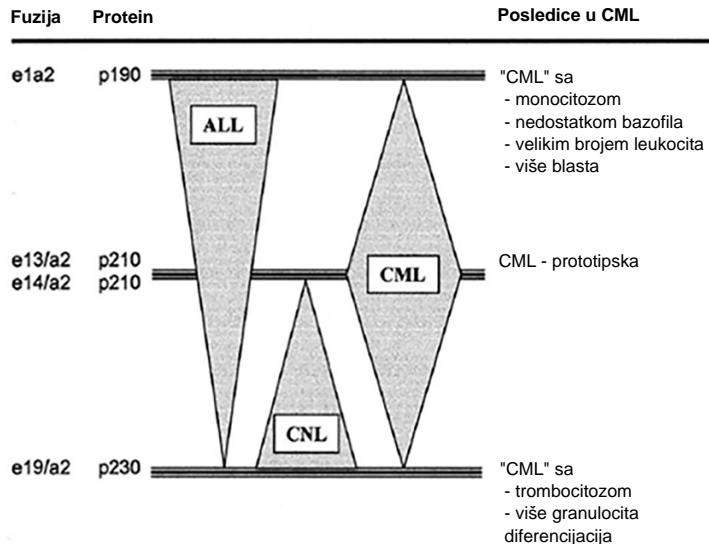
4 Sažetak i objašnjenje

Filadelfija hromozom (Ph) je skraćeni hromozom koji nastaje usled translokacije 3' dela ABL gena na hromozomu 9, do 5' dela BCR gena na hromozomu 22. Tačka prekida na ABL genu je prilično konstantna i javlja se na 5' kraju egzona a2, dok tačke prekida na BCR genu variraju, ali su uglavnom grupisane na 3 različita regiona (regioni grupisanja tačke prekida, breakpoint cluster regions ili bcr). U zavisnosti od tačke prekida na hromozomu 22, spajaju se različiti segmenti unutar 3' sekvenci na ABL genu. Postoje velike (major) (M-bcr), male (minor) (m-bcr) i mikro tačke prekida, a svaka daje različitu veličinu mRNK fuzije transkripta.¹

Ph hromozom je uočen kod više od 95% pacijenata sa hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML) i kod 20-30% odraslih sa akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL), kod 5% dece sa ALL i kod 1-2% pacijenata sa akutnom mijeloidnom leukemijom (AML).¹

Kod CML, BCR-ABL p210 je prisutan kod pacijenata u procentu većem od 95%, a može se naći i kod približno 30% Ph-pozitivnih (Ph+) ALL pacijenata. Kod preostalih pacijenata sa Ph+ ALL i u retkim slučajevima CML (1-3%), BCR-ABL p190 je prisutan. Kod CML, BCR-ABL p210 i p190 mogu koezistirati. I p210 i p190 fuzija proteina demonstrira povećanu aktivnost tirozin fosfokinaze u poređenju sa normalnim p145 c-abl proteinom.^{1,2}

Kod Ph+ ALL pacijenata, p190 forma je detektovana približno u 80% Ph+ ALL u detinjstvu i 20-40% Ph+ ALL kod odraslih.¹ Pored toga, učestalost Ph hromozoma se povećava sa starošću, uz prisustvo od 10% u uzrastu od 15-30 godina, 25% u uzrastu od 40-49 godina i 20-40% kod ALL pacijenata starijih od 50 godina.³⁻⁵



Akutna limfoblastna leukemija (ALL) je hematološki malignitet u kom se nezrele, slabo diferentovane ćelije leukocita (WBC) kao što su limfoblasti, akumuliraju u koštanoj srži, krvi i drugim tkivima. ALL se klasifikuje kao redak karcinom (orfan broj bolesti ORPHA:513; GARD 522) uz prevalenciju od 1,7/100.000. U Sjedinjenim Državama, ALL je najčešći karcinom kod dece od rođenja do 15 godina starosti i javlja se u 75% svih slučajeva leukemija u detinjstvu.^{6, 7}

Prisustvo Ph hromozoma kod pacijenata sa ALL nakon konsolidacije je značajan pokazivač relapsa, te se preporučuje praćenje. Međutim, trenutno nema utvrđenih smernica koje definišu učestalost praćenja pacijenata sa ALL pomoću merenja BCR-ABL p190 transkripta za detekciju minimalne rezidualne bolesti (MRD). Smernice NCCN imaju određene vremenske tačke za praćenje BCR-ABL p210 kod pacijenata sa CML, te se merenje BCR-ABL p190 za praćenje ALL obavlja po sličnoj učestalosti.⁵

Hronična mijeloidna leukemija (CML) se karakteriše prisustvom Ph hromozoma u >95% slučajeva koji su povezani sa BCR-ABL p210 i samo 1-3% slučajeva povezanih sa BCR-ABL p190.^{2,3}

Osim BCR-ABL međunarodnog standarda Svetske zdravstvene organizacije (WHO IS) za p210 transkript, trenutno nema međunarodno priznate reference koja se može koristiti za standardizaciju p190 fuzije transkripta. Stoga aktuelne molekularne analize za p190 tipično detektuju fuziju transkripta i prijavljuju je kao procenat koji se odnosi na ekspresiju unutrašnjeg kontrolnog gena (npr. ABL).

5 Princip postupka

Xpert BCR-ABL Ultra p190 je automatizovani test za kvantifikaciju količine BCR-ABL1 p190 transkripta kao odnos BCR-ABL p190/ABL1. Test se izvodi na Cepheid GeneXpert Dx System, koji automatizuje i integriše prečišćavanje uzorka, amplifikaciju nukleinske kiseline i detekciju ciljane sekvence u prostim i složenim uzorcima, pomoću RT-PCR u realnom vremenu i ugneždenih PCR testova. Sistemi se sastoje od instrumenta, računara i unapred instaliranog softvera za obavljanje testova i pregled rezultata. Sistem zahteva upotrebu jednokratnih GeneXpert patrona koje sadrže RT-PCR i ugneždene PCR reagense i koji su domaćini RT-PCR i ugneždenih PCR procesa. Za pun opis sistema, pogledajte odgovarajući odeljak *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Xpert BCR-ABL Ultra p190 patrona uključuje reagense za detekciju BCR-ABL1 p190 fuzije gena, koji nastaju zbog manje tačke prekida, translokacije e1a2 i ABL1 transkripta kao endogene kontrole u uzorcima periferne krvi. Količina BCR-ABL1 p190 transkripta se kvantifikuje kao procentualni odnos BCR-ABL1 p190/ABL1. Postoje dve kontrole koje su uključene u Xpert BCR-ABL Ultra p190 test – endogena kontrola (ABL1) i kontrola provere probe (PCC). ABL1 endogena kontrola normalizuje BCR-ABL1 p190 cilj i obezbeđuje da je dovoljno uzorka korišćeno u testu. PCC verifikuje rehidraciju reagensa, punjenje PCR epruvete, kao i to da su sve reakcione komponente, uključujući probe i boje, prisutne i funkcionalne u patroni.

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Priloženi materijali

Komplet Xpert BCR-ABL Ultra p190 (GXBCRABLP190-CE-10) sadrži dovoljno reagenasa za obradu 10 uzoraka testa, ili uzoraka za kontrolu kvaliteta. Komplet sadrži sledeće:

Xpert BCR-ABL Ultra reagense		10 od svakog po kompletu
Proteinaza K (PK)		10 x 130 µL po bočici
Komponenta		Sastojci reagensa
Proteinaza K		< 5%
Reagens za lizu (LY) (gvanidinijum-hlorid)		10 x 5,3 ml po bočici
Komponenta		Sastojci reagensa
Gvanidinijum-hlorid		25-50%
Urea		25-50%
Natrijum-dodecil sulfat		< 2%
Reagens za pranje		10 x 2,9 ml po ampuli
Komponenta		Sastojci reagensa
Etanol		< 50%
Gvanidinijum-tiocijanat		< 50%
Xpert BCR-ABL Ultra p190 Patrone sa integrisanim reakcionim epruvetama		10 po kompletu
Komponenta	Sastojci reagensa	Količina
Zrno 1 (osušeno zamrzavanjem)	Enzim: Taq DNK polimeraza < 50U/zrno dNTPs < 0,05%	1 po patroni
Zrno 2 (osušeno zamrzavanjem)	Prajmeri i probe < 0,005%	1 po patroni
Zrno 3 (osušeno zamrzavanjem)	Prajmeri i probe < 0,005%	1 po patroni
Zrno 4 (osušeno zamrzavanjem)	Enzim: Taq DNK polimeraza < 50U/zrno dNTPs < 0,05%	1 po patroni
Reagens za ispiranje	Kalijum-hlorid < 4%	2 ml po patroni
	Natrijum-azid < 0,1%	
	Polietilen-glikol < 15%	
	Polisorbat-20 < 0,2%	
Reagens za eluciju	Trizma baza < 0,3%	2,5 ml po patroni
	Trizma-hidrohlorid < 0,1%	
	Natrijum-azid < 0,05%	

CD**1 po kompletu**

- Datoteka za definiciju testa (ADF)
- Uputstvo za uvoz ADF u GeneXpert Dx softver
- Uputstvo za upotrebu (uputstvo u pakovanju)

Напомена

Goveđi serumski albumin (BSA) u zrnima ovog proizvoda napravljen je i proizveden isključivo od goveđe plazme poreklom iz Sjedinjenih Država. Životinjama nije davan nijedan protein preživara ili drugi proteini životinjskog porekla; životinje su prošle ante- i post-mortem testiranje. Tokom obrade nije bilo mešanja materijala sa drugim životinjskim materijalima.

Напомена

Sertifikati analize i listovi sa podacima o specifikaciji serije dostupni su putem tehničke podrške kompanije Cepheid.

6.2 Materijali koji su potrebni, ali nisu obezbeđeni

- GeneXpert Dx System (kataloški broj se razlikuje u zavisnosti od konfiguracije): GeneXpert instrument, računar, bar-kod skener i priručnik za operatera.
- Za GeneXpert Dx System: GeneXpert Dx verziju softvera 6.2 ili noviju
- Štampač: Ako je štampač neophodan, kontaktirajte Cepheid tehničku podršku da dogovorite kupovinu preporučenog štampača.
- Vorteks mešalica
- Mikrocentrifuga (1000 x g minimum)
- Pipete i vrhovi pipeta sa filterom za aerosoli
- Konusne epruvete od 50 ml
- Reagens gradusa apsolutnog etanola

7 Skladištenje i rukovanje

- Čuvajte sadržaj Xpert BCR-ABL Ultra p190 kompleta na temperaturi od 2–8°C do isteka roka trajanja koji se nalazi na nalepnici.
- Nemojte otvarati poklopac patrone dok niste spremni za testiranje.
- Nemojte koristiti patrone kojima je istekao rok trajanja.
- Reagens za pranje je providna, bezbojna tečnost. Nemojte koristiti reagens za pranje koji je postao zamućen ili je promenio boju.
- Dvadeset (20) minuta pre početka postupka, izvadite uzorak krvi, reagense za pripremu uzoraka i patrone, kako biste ih izjednačili sa sobnom temperaturom (20 – 30°C).

8 Upozorenja i mere predostrožnosti**8.1 Opšte informacije**

- Za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Postupajte sa svim biološkim uzorcima, uključujući iskorišćene patrone i reagense, kao da mogu da prenesu infektivne agense. Kako često nije moguće znati šta bi moglo biti infektivno, prema svim biološkim uzorcima se treba odnositi u skladu sa standardnim merama predostrožnosti. Smernice za rukovanje uzorcima dostupne su u američkim Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti⁹ i Institutu za kliničke i laboratorijske standarde.¹⁰
- Pridržavajte se sigurnosnih procedura koje propisuje vaša ustanova za rad sa hemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Karakteristike performansi ovog testa utvrđene su samo za krv prikupljenu u EDTA epruvete. Performanse ovog testa sa drugim tipovima uzoraka ili uzorcima nisu procenjene.
- Pouzdani rezultati zavise od adekvatnog prikupljanja, transporta, skladištenja i obrade uzoraka. Netačni rezultati testa se događaju zbog nepravilnog prikupljanja, rukovanja ili čuvanja uzorka, tehničke greške, zamene uzoraka, ili zbog toga što

je broj ciljnih transkripta u uzorku ispod granice detekcije (LoD) za test. Da bi se izbegli pogrešni rezultati, neophodno je pažljivo poštovanje uputstava u ovom pakovanju i *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

- Izvođenje Xpert BCR-ABL Ultra p190 testa van preporučenih opsega za temperaturu i vreme skladištenja može proizvesti pogrešne ili nevažeće rezultate.
- Biološke uzorke, sredstva za prenos i iskorišćene patrone treba smatrati sposobnim za prenos infektivnih agenasa i zahtevaju standardne mere predostrožnosti. Pridržavajte se procedura za pravilno odlaganje iskorišćenih patrona i neiskorišćenih reagenasa u vašoj ustanovi. Ovi materijali mogu imati karakteristike hemijski opasnog otpada i zahtevaju posebne nacionalne ili regionalne procedure za odlaganje. Ako nacionalni ili regionalni propisi ne daju jasne smernice o pravilnom odlaganju, biološke uzorke i iskorišćene patrone treba odlagati prema smernicama WHO (SZO, Svetska zdravstvena organizacija) za rukovanje i odlaganje medicinskog otpada.¹¹

8.2 Uzorak

- Održavajte odgovarajuće uslove za skladištenje tokom transporta uzoraka, kako biste osigurali integritet uzoraka (pogledajte Odeljak 10). Stabilnost uzorka u uslovima transporta koji nisu preporučeni, nije procenjena.
- Nemojte zamrzavati uzorke pune krvi.
- Pravilno prikupljanje, skladištenje i transport su esencijalni za tačne rezultate.

8.3 Test/reagens

- Nemojte zamenjivati Xpert BCR-ABL Ultra p190 reagens sa drugim reagensima.
- Nemojte otvarati poklopac Xpert BCR-ABL Ultra p190 patrona osim kad dodajete uzorak i reagens za pranje.
- Nemojte koristiti patronu koja je pala nakon što ste je izvadili iz pakovanja.
- Nemojte protresati patronu. Protresanje ili ispuštanje patrona nakon otvaranja poklopca patrona može dovesti do nevažećih rezultata. Nemojte stavljati nalepnicu za ID uzorka na poklopac patrona ili na nalepnicu sa bar-kodom patrona.
- Nemojte koristiti patronu sa oštećenom nalepnicom sa bar-kodom. Nemojte koristiti patronu čija je reakciona epruveta oštećena.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 patrona treba da budu na sobnoj temperaturi (20°C – 30°C) kad se koriste za testiranje.
- Svaka jednokratna Xpert BCR-ABL Ultra p190 patrona koristi se za obradu jednog testa. Nemojte ponovo koristiti obrađene patrone.
- Nemojte ponovo koristiti vrhove pipeta.
- Nemojte koristiti patronu ako se čini da je mokra ili ako se čini da je zaptivka poklopca polomljena.
- Nemojte koristiti Xpert BCR-ABL Ultra p190 patronu ako je reagens dodat u pogrešan otvor. Nemojte otvarati Xpert BCR-ABL Ultra p190 patrona nakon završetka testa.
- Izaberite komplet pipeta i reagenasa koji će se koristiti isključivo za pripremu uzorka.
- Nosite čiste laboratorijske mantile i rukavice. Menjajte rukavice između rukovanja uzorcima.
- U slučaju prosipanja uzoraka ili kontrola, nosite rukavice i upijte prosutu tečnost papirnim ubrusima. Temeljno očistite i dezinfikujte sve radne površine u laboratoriji pomoću sveže pripremljenog 0,5% rastvora natrijum-hipohlorita u destilovanoj ili dejonizovanoj vodi (razblažite izbeljivač za domaćinstvo u razmeri 1:10). Konačna koncentracija aktivnog hlora treba da bude 0,5%. Nakon što se radna površina osuši, obrišite je 70% etanolom. Za opremu, sledite preporuke proizvođača za dekontaminaciju opreme. Alternativno, sledite standardne procedure vaše ustanove za slučaj kontaminacije ili prosipanja.
- Upotrebene patrone mogu sadržati potencijalno zarazne materijale, kao i visoko amplifikovan PCR target(e). Ne otvarajte niti pokušavajte da menjate bilo koji deo patrona radi odlaganja.


9 Opasnosti od hemikalija^{12,13}

Напомена

Listovi sa bezbednosnim podacima (SDS) dostupni su na www.cepheid.com ili www.cepheidinternational.com na kartici **PODRŠKA (SUPPORT)**.

Напомена

Informacije u nastavku odnose se na proteinazu K, lizu, reagens za pranje i ispiranje.

- UN GHS piktogram opasnosti: 
- Signalna reč: OPASNOST
- UN GHS obaveštenja o opasnosti

- Štetno ako se proguta H302
- Visoko zapaljiva tečnost i isparenje H225
- Izaziva iritaciju kože H315
- Izaziva ozbiljnu iritaciju očiju H319
- Može izazvati pospanost ili vrtoglavicu H336
- Sumnja se da izaziva genetske defekte H341
- **UN GHS obaveštenja o merama predostrožnosti**
 - **Prevenција**
 - Pre upotrebe pogledajte List sa bezbednosnim podacima za specijalna uputstva.
 - Nemojte rukovati proizvodom pre nego što pročitate i razumete sve bezbednosne mere predostrožnosti.
 - Koristite ličnu zaštitnu opremu: rukavice, zaštitu za oči, vizir i zaštitnu odeću.
 - Koristite samo u prostorijama sa dobrom ventilacijom.
 - Držite dalje od toplote, varnica, otvorenog plamena i/ili vrelih površina.
 - Izbegavajte udisanje izmaglice, isparenja ili spreja.
 - Nakon rukovanja dobro operite ruke.
 - **Reagovanje**
 - U slučaju POŽARA: Koristiti odgovarajuće sredstvo za gašenje požara.
 - Ako se UDAHNE: Izvesti žrtvu na svež vazduh i staviti je da miruje u položaju koji je ugodan za disanje.
 - Pozvati CENTAR ZA KONTROLU TROVANJA ili se obratiti lekaru ako se žrtva ne oseća dobro.
 - Ako se PROSPE: Odmah uklonite kontaminiranu odeću. Ako dospe na kožu ili kosu, isperite vodom/pod tušem.
 - Ako dođe do IRITACIJE KOŽE: Potražiti medicinski savet/mišljenje.
 - Ako dospe U OČI: Ukloniti kontaktna sočiva, ukoliko postoje. Temeljno ispirati oči vodom nekoliko minuta. Ako iritacija oka ne prolazi: Potražiti medicinski savet/mišljenje.
 - Posebno lečenje: pogledajte dodatne mere prve pomoći u Listu sa bezbednosnim podacima.
 - Ako ste izloženi ili vas brine da ste izloženi: Potražiti medicinski savet/mišljenje.
 - **Skladištenje/odlaganje**
 - Čuvati u frižideru.
 - Držite ambalažu čvrsto zatvorenom.
 - Odlagati sadržaj i/ili kontejner u skladu sa lokalnim, regionalnim, nacionalnim i/ili internacionalnim propisima.

10 Prikupljanje, transport i skladištenje uzorka

- Test zahteva uzorke pune krvi prikupljene u EDTA vakuumske epruvete. Uzorci se mogu držati do 72 sata na temperaturi od 2-8°C pre upotrebe. Plazmu ne treba odvajati od ćelija.
- Pravilno prikupljanje uzoraka, skladištenje i transport su kritični za funkciju ovog testa.

11 Postupak

11.1 Pre nego što počnete

Dvadeset (20) minuta pre početka postupka, izvadite uzorak krvi, reagens za pripremu uzoraka i patrone iz frižidera, kako biste ih izjednačili sa sobnom temperaturom. Kratko centrifugirajte proteinazu K (PK) u mikrocentrifugi.

Важно Izvadite patronu iz kartonskog pakovanja pre pripreme uzorka. (Pogledajte Odeljak 11.2, Priprema uzorka.)

Важно Započnite test na GeneXpert Dx instrumentu unutar 1 sata od dodavanja pripremljenog uzorka u patronu.

11.2 Priprema uzorka

11.2.1 Priprema uzorka sa nepoznatim brojem leukocita (WBC) ili uzoraka sa manje od 30 miliona WBC/ml

1. Na dno nove konusne epruvete od 50 ml dodajte 100 µl PK (proteinaza K).
2. Pobrnite se za to da se uzorak krvi dobro pomeša okretanjem epruvete za prikupljanje krvi gore-dole 8 puta odmah nakon pipetiranja. Pogledajte uputstva proizvođača za EDTA epruvetu za prikupljanje krvi.
3. Epruveta već sadrži proteinazu K, dodajte 4 ml uzorka krvi.
4. Pomešajte uzorak u vorteks mešalici pri maksimalnom podešavanju, neprekidno u toku 3 sekunde.
5. Inkubirajte uzorak na sobnoj temperaturi 1 minut.
6. U istu epruvetu dodajte 2,5 ml reagensa za lizu (LY).

Напомена Sačuvajte preostali reagens za lizu da biste ga koristili ponovo u koraku 13.

7. Pomešajte uzorak u vorteks mešalici pri maksimalnom podešavanju, neprekidno u toku 10 sekundi.
8. Inkubirajte uzorak na sobnoj temperaturi 5 minuta.
9. Pomešajte uzorak u vorteks mešalici pri maksimalnom podešavanju, neprekidno u toku 10 sekundi.
10. Inkubirajte uzorak na sobnoj temperaturi 5 minuta.
11. Pomešajte uzorak lupkanjem po dnu epruvete 10 puta.
12. Prenesite 1 ml pripremljenog lizata u novu konusnu epruvetu od 50 ml.

Напомена Preostali lizat može se koristiti za ponovno testiranje. Čuvati preostali lizat na temperaturi od 2–8°C do 4 sata, ili čuvati na temperaturi od -20°C ili nižoj do 24 nedelje.

13. U novu konusnu epruvetu koja sadrži lizat, dodajte 1,5 ml preostalog reagensa za lizu (LY) iz koraka 6.
14. Pomešajte uzorak u vorteks mešalici pri maksimalnom podešavanju, neprekidno u toku 10 sekundi.
15. Inkubirajte uzorak na sobnoj temperaturi 10 minuta.
16. U istu konusnu epruvetu dodajte 2 ml reagensa gradusa apsolutnog etanola (treba da obezbedi korisnik).
17. Pomešajte uzorak u vorteks mešalici pri maksimalnom podešavanju, neprekidno u toku 10 sekundi. Odložite sa strane.
18. Bacite sve preostale PK i LY reagense.

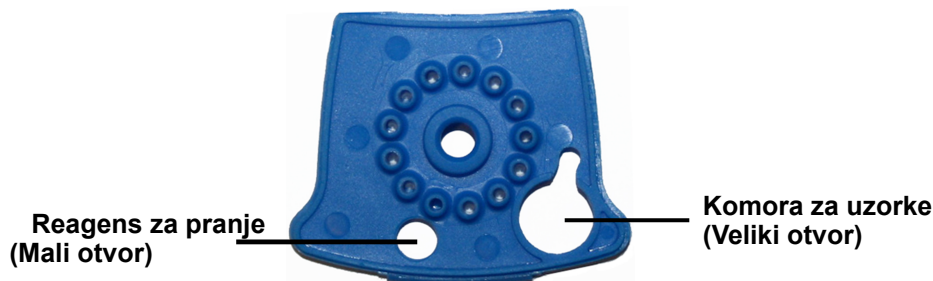
11.2.2 Priprema uzorka sa brojem leukocita (WBC) većim od 30 miliona ćelija/ml

1. Na dno nove konusne epruvete od 50 ml dodajte 100 µl PK (proteinaza K).
2. Pobrnite se za to da se uzorak krvi dobro pomeša okretanjem epruvete za prikupljanje krvi gore-dole 8 puta odmah nakon pipetiranja. Pogledajte uputstva proizvođača za EDTA epruvetu za prikupljanje krvi.
3. U epruvetu koja već sadrži proteinazu K, dodajte 50 µl uzorka krvi.
4. Pomešajte uzorak u vorteks mešalici pri maksimalnom podešavanju, neprekidno u toku 3 sekunde.
5. Inkubirajte uzorak na sobnoj temperaturi 1 minut.
6. U istu epruvetu dodajte 2,5 ml reagensa za lizu (LY).
7. Pomešajte uzorak u vorteks mešalici pri maksimalnom podešavanju, neprekidno u toku 10 sekundi.
8. Inkubirajte uzorak na sobnoj temperaturi 5 minuta.
9. Pomešajte uzorak u vorteks mešalici pri maksimalnom podešavanju, neprekidno u toku 10 sekundi.
10. Inkubirajte uzorak na sobnoj temperaturi 5 minuta.
11. U istu konusnu epruvetu dodajte 2 ml reagensa gradusa apsolutnog etanola (treba da obezbedi korisnik).
12. Pomešajte uzorak u vorteks mešalici pri maksimalnom podešavanju, neprekidno u toku 10 sekundi. Odložite sa strane.
13. Bacite sve preostale PK i LY reagense.

11.3 Priprema patrone

Da biste dodali uzorak u Xpert BCR-ABL Ultra p190 patronu:

1. Izvadite patronu iz kartonskog pakovanja.
2. Pregledajte patronu na oštećenja. Nemojte je koristiti ako je oštećena.
3. Podignite poklopac patrone i prebacite celokupan sadržaj ampule reagensa za pranje (1) u komoru za reagens za pranje (mali otvor). Pogledajte Slika 1.
4. Pipetirajte celokupan sadržaj pripremljenog uzorka u komoru za uzorke (veliki otvor). Pogledajte Slika 1.



Slika 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Patrona (gornja strana)

5. Zatvorite poklopac patrone. Uverite se da je poklopac čvrsto ulegao na mesto. Započnite test (pogledajte Odeljak 11.4, Započinjanje testa).

11.4 Započinjanje testa

Ovaj odeljak navodi osnovne korake za započinjanje testa. Za detaljna uputstva, pogledajte *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Важно

Pre započinjanja testa, uverite se da sistem radi na GeneXpert Dx verziji softvera 6.2 ili novijoj, kao i da je u softver uvezena ispravna datoteka za definiciju testa (ADF).

Напомена

Koraci koje pratite mogu se razlikovati ako je administrator sistema promenio podrazumevani tok rada sistema.

1. Uključite GeneXpert instrument:
Ako koristite GeneXpert Dx instrument, prvo uključite GeneXpert Dx instrument, a zatim uključite računar. GeneXpert softver će se pokrenuti automatski. Ako do toga ne dođe, dvaput kliknite na ikonu prečice za GeneXpert Dx softver na Windows® radnoj površini.
2. Prijavite se na softver GeneXpert sistema instrumenta koristeći svoje korisničko ime i lozinku.
3. U prozoru **GeneXpert Dx sistema**, kliknite na **Kreiraj test (Create Test)** (GeneXpert Dx). Otvara se prozor **Kreiraj test (Create Test)**. Otvara se okvir za dijalog **Skeniraj bar-kod za ID pacijenta (Scan Patient ID barcode)**.
4. Skenirajte ili ukucajte ID pacijenta. Ako unosite ID pacijenta (Patient ID), pobrinite se da ID pacijenta (Patient ID) bude tačno upisan. ID pacijenta (Patient ID) je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru **Prikaz rezultata (View Results)** i u svim izveštajima. Otvara se okvir za dijalog **Skeniraj bar-kod za ID uzorka (Scan Sample ID barcode)**.
5. Skenirajte ili unesite ID uzorka (Sample ID). Ako unosite ID uzorka (Sample ID), pobrinite se da ID uzorka (Sample ID) bude tačno unet. ID uzorka (Sample ID) je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru **Prikaz rezultata (View Results)** i u svim izveštajima. Otvara se okvir za dijalog **Skeniraj bar-kod patrone (Scan Cartridge barcode)**.
6. Skenirajte bar-kod na patroni. Korišćenjem informacija sa bar-koda, softver automatski popunjava sledeća polja: Izbor testa (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), serijski broj patrone (Cartridge SN) i datum isteka roka (Expiration Date).

Напомена

Ako se bar-kod na patroni ne skenira, ponovite test sa novom patronom. Ako ste skenirali bar-kod patrone u softveru i datoteka za definiciju testa (ADF) nije dostupna, pojaviće se ekran koji pokazuje da datoteka za definiciju testa (ADF) nije učitana u sistem. Ako se pojavi ovaj ekran, obratite se tehničkoj podršci kompanije Cepheid.

7. Kliknite na **Pokreni test (Start Test)**. U okviru za dijalog koji se pojavljuje, ukucajte lozinku, ako je potrebno.
8. Otvorite vrata modula instrumenta na kojima trepće zeleno svetlo i ubacite patronu.

9. Zatvorite vrata. Test započinje i zeleno svetlo prestaje da trepće. Kada je test završen, svetlo se gasi.
10. Sačekajte dok sistem ne otpusti bravu vrata pre nego što otvorite vrata modula. Zatim izvadite patronu.
11. Bacite korišćene patrone u odgovarajuće kontejnere za otpad uzoraka u skladu sa standardnom praksom vaše ustanove.

12 Prikazivanje i štampanje rezultata

Ovaj odeljak navodi osnovne korake za prikazivanje i štampanje rezultata. Za detaljnija uputstva o tome kako pregledati i odštampati rezultate, pogledajte *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

1. Kliknite na ikonu **Prikaz rezultata (View Results)** da pregledate rezultate.
2. Po završetku testa, kliknite na dugme **Izveštaj (Report)** u prozoru **Prikaz rezultata (View Results)** da biste pogledali i/ili generisali PDF datoteku izveštaja.

13 Kontrola kvaliteta

Svaki test uključuje endogenu kontrolu (ABL) i kontrolu provere probe (PCC).

ABL endogena kontrola — ABL endogena kontrola verifikuje da je dovoljno uzorka korišćeno u testu. Pored toga, ova kontrola detektuje inhibiciju PCR testa u realnom vremenu povezanu sa uzorkom. ABL je uspešna ako ispunjava dodeljene kriterijume prihvatljivosti.

Kontrola provere probe (PCC) — Pre početka PCR reakcije, GeneXpert sistem meri fluorescentni signal sa proba kako bi nadgledao rehidraciju zrna, punjenje reakcione epruvete, kao i to da su sve reakcione komponente funkcionalne u patroni. PCC je uspešna ako ispunjava dodeljene kriterijume prihvatljivosti.

14 Tumačenje rezultata

Xpert BCR-ABL Ultra p190 kvantitativni izlazi su dati u procentualnom odnosu BCR-ABL1 p190/ABL1. Primeri mogućih rezultata i tumačenja predstavljeni su u Tabela 1.

Tabela 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Mogući rezultati i tumačenje

Provera probe*	ABL Ct*	e1a2 Ct*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 Rezultat testa	Napomene	
USPEŠNO (PASS)	USPEŠNO (PASS)	POZ.	BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [##,## %] BCR-ABL p190 DETECTED [##,## %])	Izračunata vrednost procentualnog odnosa je prijavljena. Pogledajte Slika 2.	
			BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [Ispod LoD; <0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])	Izračunati procentualni odnos je ispod granice detekcije i nije prijavljen. Pogledajte Slika 3.	
			BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [Iznad gornje LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])	Izračunata procentualna vrednost je iznad granice kvantifikacije i nije prijavljena. Pogledajte Slika 4.	
	NEUSPEŠNO (FAIL)	POZ., NEG. ili NEVAŽEĆI (INVALID)	NEG.	BCR-ABL p190 NIJE DETEKTOVAN [Dovoljno ABL transkripta] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])	e1a2 Ct je nula ili iznad praga prihvatljivosti. Pogledajte Slika 5.
			NEVAŽEĆI (INVALID)	NEVAŽEĆI [Previše BCR-ABL p190 transkripta] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript])	e1a2 Ct je ispod praga prihvatljivosti.
			NEVAŽEĆI [Nema ABL transkripta] (INVALID [No ABL transcript])	ABL Ct vrednost je nula. ABL nije detektovan. Pogledajte Slika 6.	
NEUSPEŠNO (FAIL)	NEVAŽEĆI (INVALID)	NEVAŽEĆI [Nedovoljno ABL transkripta] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	ABL Ct je iznad praga prihvatljivosti. Pogledajte Slika 7.		
		NEVAŽEĆI [Previše ABL transkripta] (INVALID [Too high ABL transcript])	ABL Ct je ispod praga prihvatljivosti.		
		NEVAŽEĆI [Previše BCR-ABL p190 i ABL transkripta] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])	Vrednosti e1a2 i ABL Ct su ispod pragova prihvatljivosti. Pogledajte Slika 8.		
NEUSPEŠNO (FAIL)	USPEŠNO ili NEUSPEŠNO (PASS or FAIL)	POZ., NEG. ili NEVAŽEĆI (INVALID)	GREŠKA (ERROR)	Kontrola provere probe nije ispunila kriterijume prihvatljivosti. Pogledajte Slika 9.	
* Pogledajte karticu Rezultati analita (Analyte Results) na softveru GeneXpert Dx sistema za detalje					

GeneXpert sistemi izračunavaju rezultate automatski na osnovu vrednosti *praga ciklusa* (Ct), generisanih pomoću testa i parametara specifičnih za seriju, dodeljenih tokom proizvodnje. Softver primenjuje sledeći algoritam, gde je ΔCt (Delta Ct) vrednost dobijena iz ABL Ct minus BCR-ABL p190 Ct, a efikasnost (E) i faktor skaliranja (SF) su vrednosti specifične za seriju:

Procentualni odnos = efikasnost(ΔCt) x faktor skaliranja x 100

Напомена

Напомена

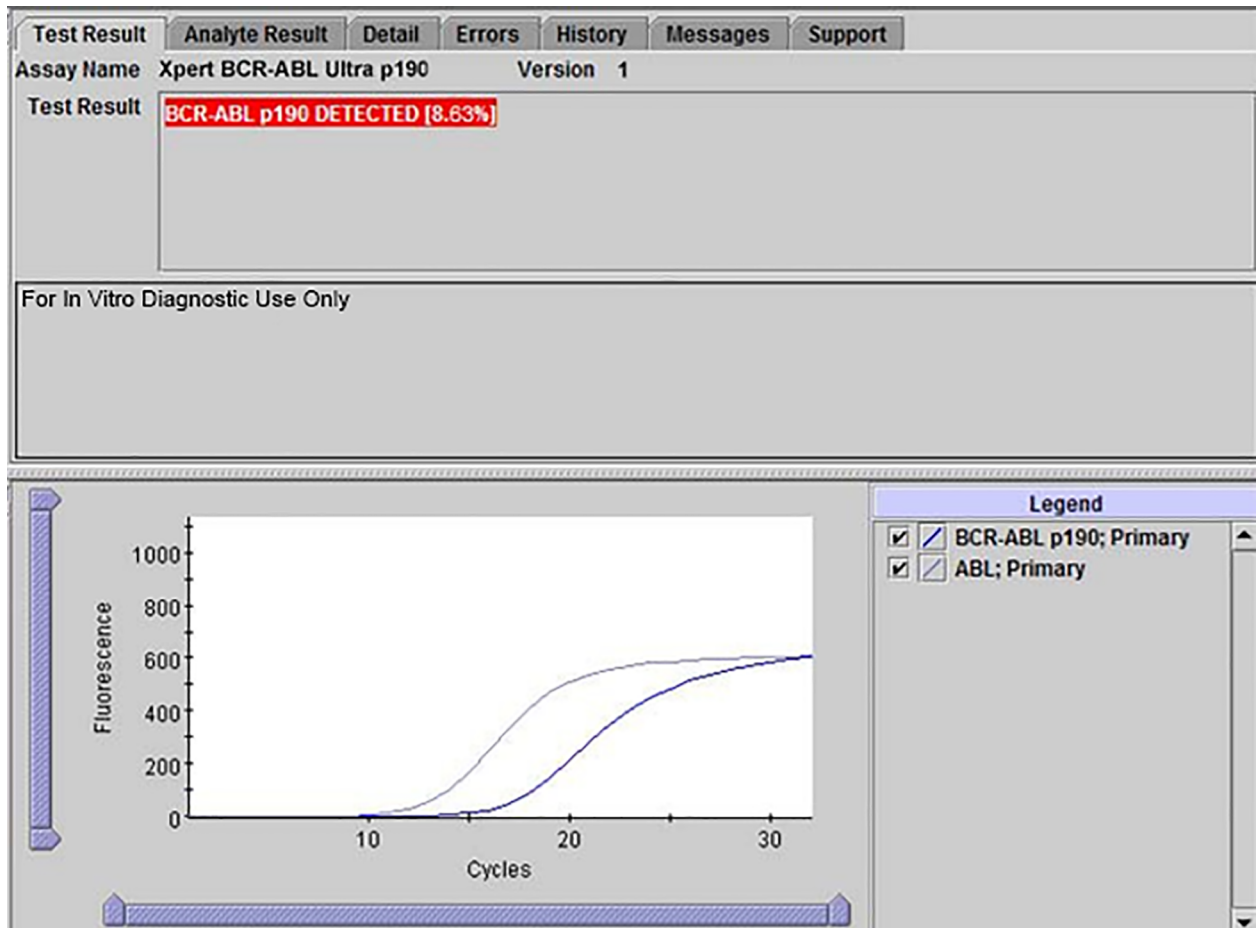
Vrednosti efikasnosti i faktora skaliranja kalibrišu kvantifikaciju BCR-ABL1 p190 (e1a2) i ABL1 transkripte za kopiranje brojeva sintetičkih BCR-ABL p190 i ABL1 RNK *in vitro* transkribovane RNK (IVT-RNK) primarnih standarda. Vrednosti efikasnosti i faktora skaliranja ugrađene su u svaki bar-kod patrone. Listovi sa podacima o specifikaciji serije dostupni su putem tehničke podrške kompanije Cepheid.

14.1 BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [#;##%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#;##%])

Za rezultat „BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [#;##%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#;##%])”, BCR-ABL p190 je detektabilan kad je BCR-ABL p190 Ct veći od ili jednak sa „8” i manji od ili jednak sa presekom od „32” i kad je ABL Ct veći od ili jednak sa „8” i manji od ili jednak sa „18”.

Primer: ABL Ct = 11,4; BCR-ABL p190 Ct = 15,6; $\Delta Ct = -4,2$
 Specifično za seriju $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
 $\% \text{ odnosa} = 2,05^{(-4,2)} \times 100 \times 1,76 = 8,63\%$

Rezultat: **BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [8,63%] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%]).**
 Pogledajte Slika 2.



Slika 2. GeneXpert Dx Prozor Prikaz rezultata: BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [8,63%] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])

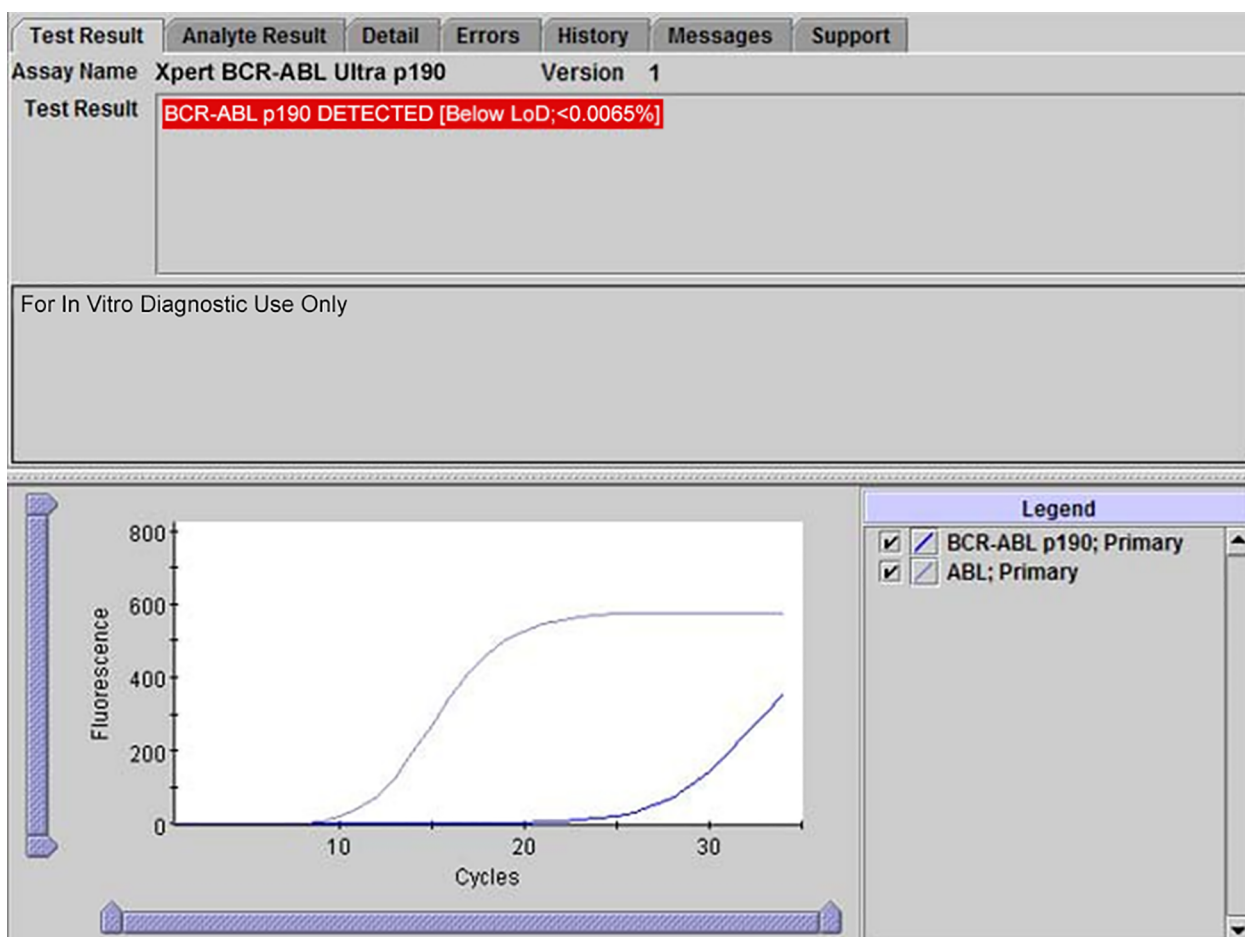
14.2 BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [Ispod LoD; <0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

BCR-ABL p190 je detektovan pri nivou < 0,0065%.

Za rezultat „**BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [Ispod LoD; <0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD]; <0.0065%])**”, BCR-ABL p190 je detektabilan kad je BCR-ABL p190 Ct veći od ili jednak sa „8” i manji od ili jednak sa presekom od „32” i kad je ABL Ct veći od ili jednak sa „8” i manji od ili jednak sa „18”.

Primer: ABL Ct = 10,1; BCR-ABL p190 Ct = 24,8; $\Delta Ct = -14,8$
 Specifično za seriju $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
 $\% \text{ odnosa} = 2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044\%$ je manje od definisane gornje LoD testa pri 0,0065%

Rezultat: **BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [Ispod LoD; <0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])**. Pogledajte Slika 3.



Slika 3. GeneXpert Dx Prozor Prikaz rezultata: BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [Ispod LoD; <0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

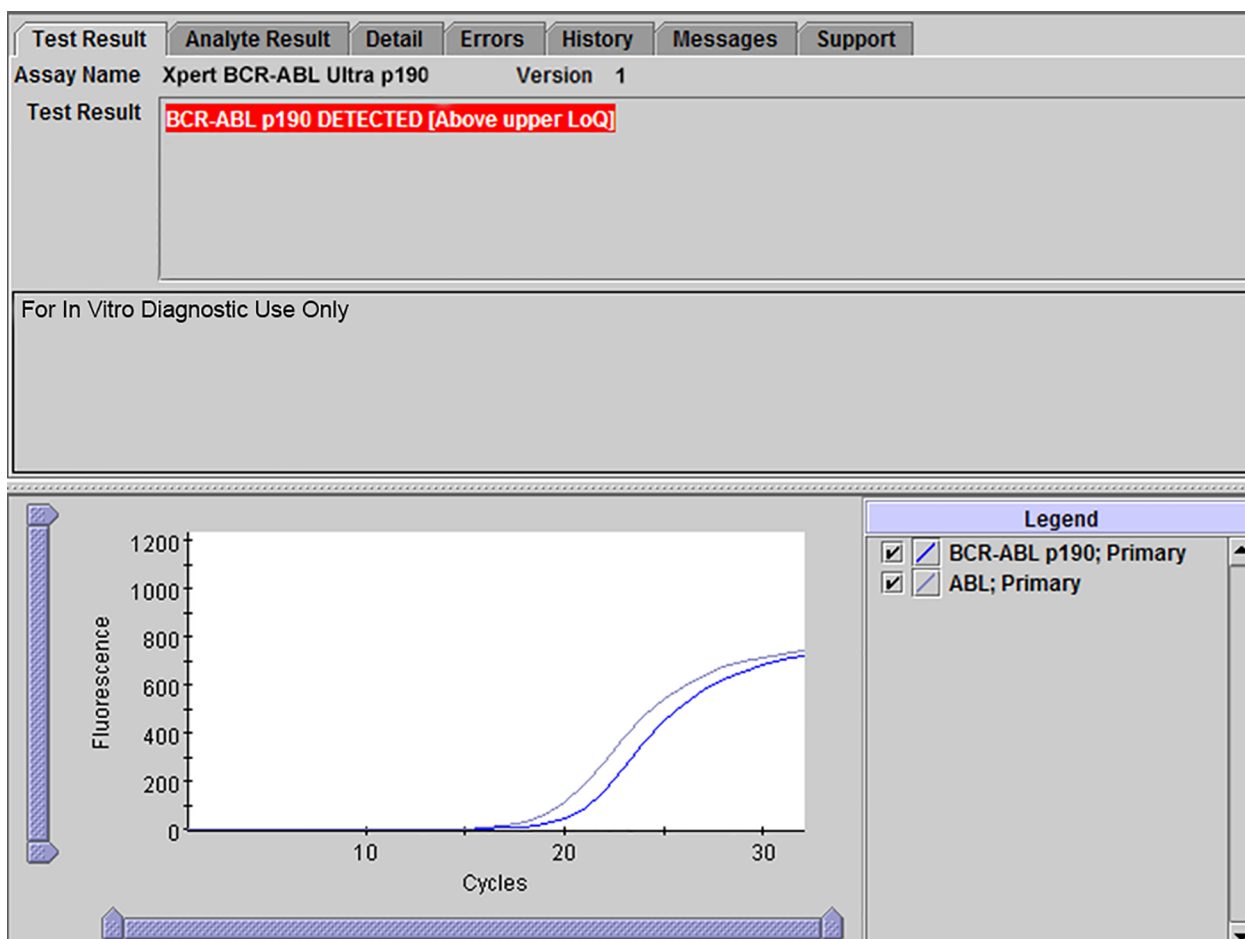
14.3 BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [Iznad gornje LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

BCR-ABL p190 je detektovan pri nivou > 25%.

Za rezultat „**BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [Iznad gornje LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])**“, BCR-ABL p190 je detektabilan kad je BCR-ABL p190 Ct veći od ili jednak sa „8“ i manji od ili jednak sa presekom od „32“ i kad je ABL Ct veći od ili jednak sa „8“ i manji od ili jednak sa „18“.

Primer: ABL Ct = 17,2; BCR-ABL p190 Ct = 18,7; $\Delta Ct = -1,6$
 Specifično za seriju $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
 $\% \text{ odnosa} = 2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6\%$ je veće od definisane gornje LoQ testa pri 25%

Rezultat: **BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [Iznad gornje LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])**. Pogledajte Sliku 4.



Slika 4. GeneXpert Dx Prozor Prikaz rezultata: BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [Iznad gornje LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

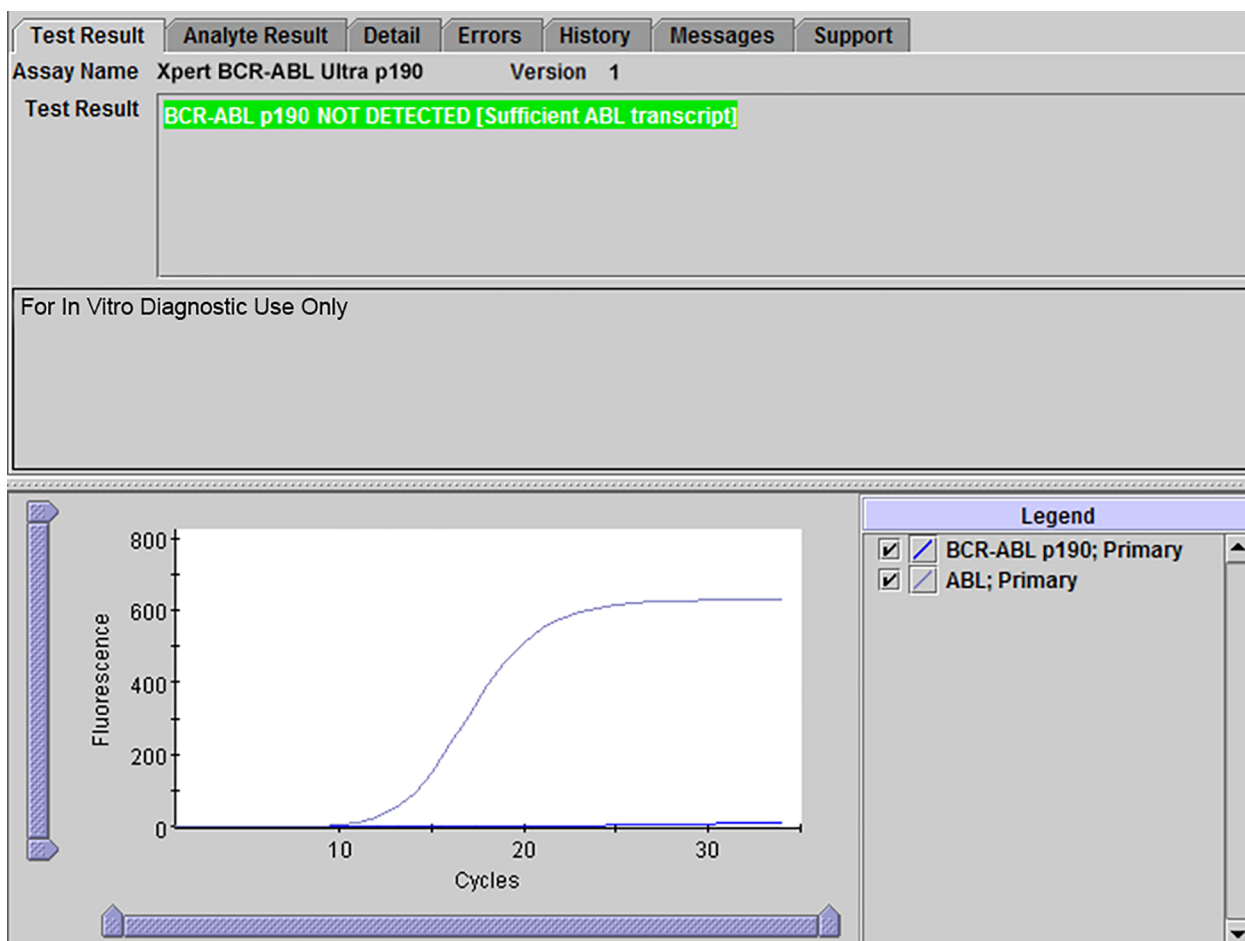
14.4 BCR-ABL p190 NIJE DETEKTOVAN [Dovoljno ABL transkripta] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

BCR-ABL p190 nije detektovan pomoću BCR-ABL p190 Ct jednako sa „0” ili većim od preseka od „32” i ABL Ct većim od „8” i manjim od ili jednakim sa „18”.

Kad je BCR-ABL p190 nedetektabilan pomoću BCR-ABL p190 Ct jednako sa „0” ili većim od preseka od „32”, softver GeneXpert najpre traži da ABL Ct potvrdi da li je ABL Ct veći od ili jednako sa „8” i manji od ili jednako sa „18”, kako bi se osiguralo prisustvo „Dovoljno ABL transkripta (Sufficient ABL transcript)”. Pogledajte Tabela 2.

Primer: BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 11,6 je manje od „18”.

Rezultat: **BCR-ABL p190 NIJE DETEKTOVAN [Dovoljno ABL transkripta] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. Pogledajte Slika 5.



Slika 5. GeneXpert Dx Prozor Prikaz rezultata: **BCR-ABL p190 NIJE DETEKTOVAN [Dovoljno ABL transkripta] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**

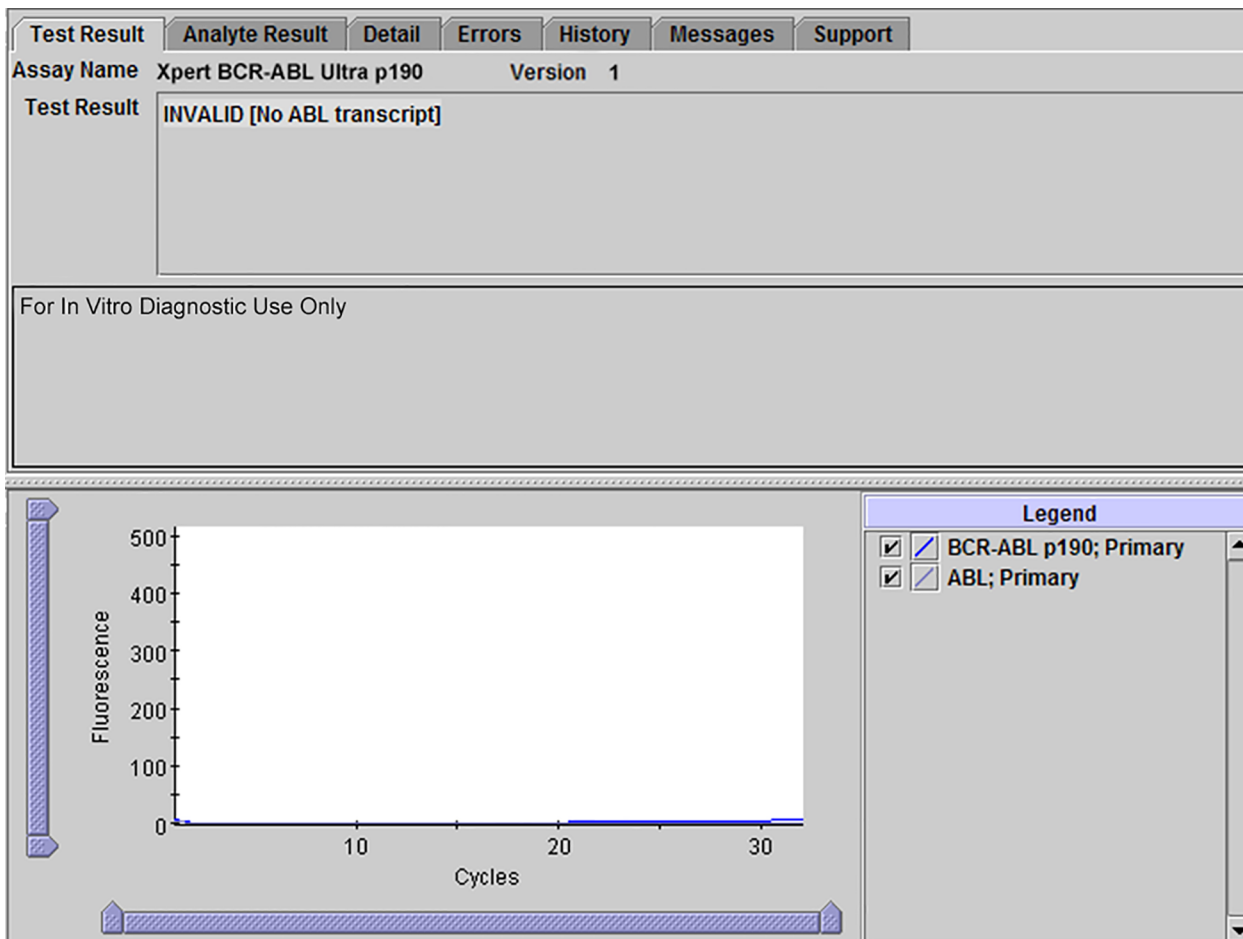
14.5 NEVAŽEĆI [Nema ABL transkripta] (INVALID [No ABL transcript])

BCR-ABL p190 nije detektovan uz ABL Ct jednako „0”.

Kad je BCR-ABL p190 ili detektovan ili nije detektovan, softver GeneXpert najpre traži da ABL Ct potvrdi da li je ABL Ct manji od ili jednak sa „18”, kako bi se osiguralo prisustvo „Dovoljno ABL transkripta (Sufficient ABL transcript)”. Pogledajte Odeljak 16, Vodič za rešavanje problema.

Primer: BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 0.

Rezultat: **NEVAŽEĆI [Nema ABL transkripta] (INVALID [No ABL transcript])**. Pogledajte Slika 6.



Slika 6. GeneXpert Dx Prozor Prikaz rezultata: NEVAŽEĆI [Nema ABL transkripta] (INVALID [No ABL transcript])

14.6 NEVAŽEĆI [Nedovoljno ABL transkripta] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

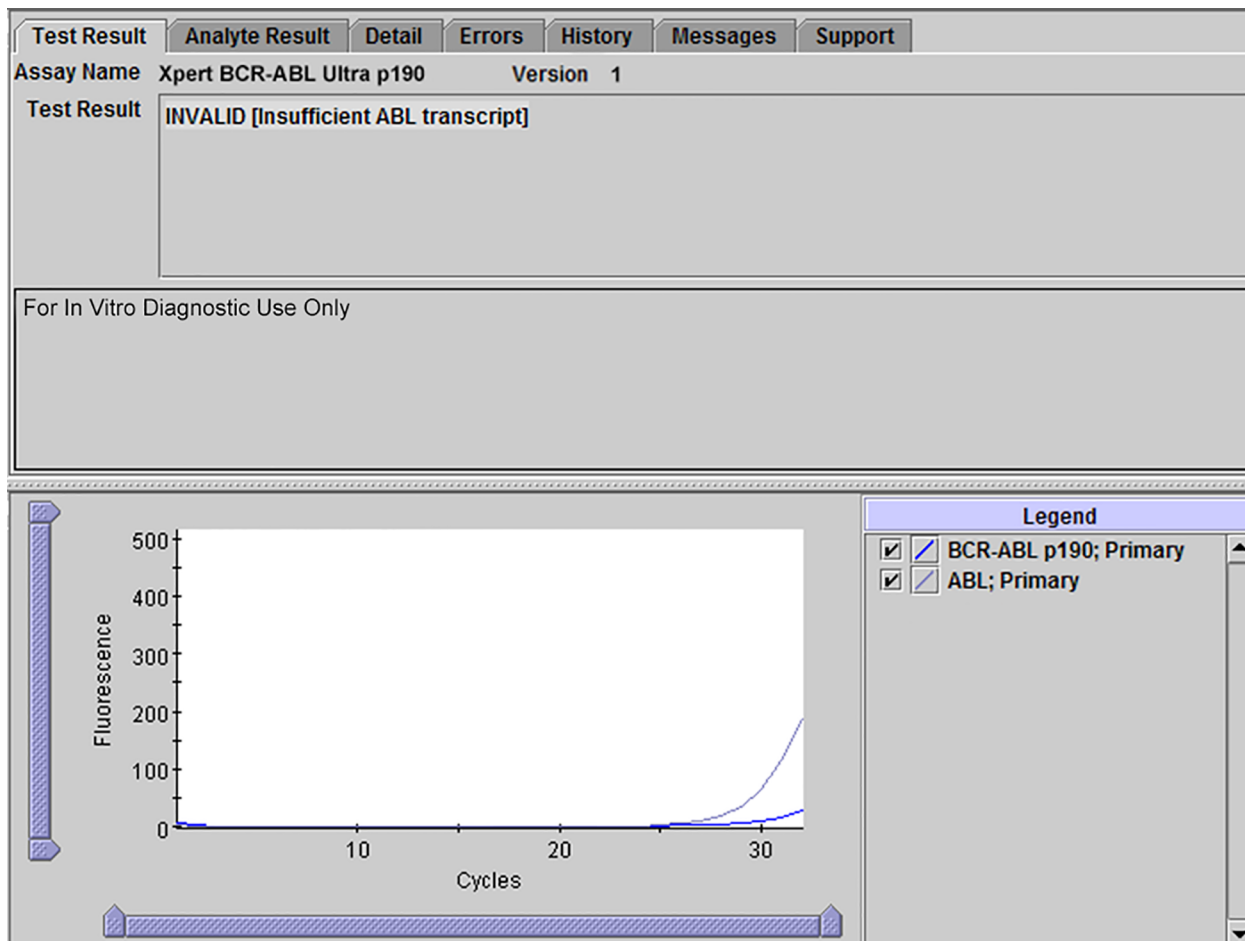
BCR-ABL p190 nije detektovan pomoću ABL Ct većeg od „18“.

Kad je BCR-ABL p190 ili detektovan ili nije detektovan, softver GeneXpert najpre traži da ABL Ct potvrdi da li je ABL Ct manji od ili jednak sa „18“, kako bi se osiguralo prisustvo „Dovoljno ABL transkripta (Sufficient ABL transcript)“.

Pogledajte Odeljak 16, Vodič za rešavanje problema.

Primer: BCR-ABL p190 Ct = 31,2; ABL Ct = 28 je veće od „18“.

Rezultat: **NEVAŽEĆI [Nedovoljno ABL transkripta] (INVALID [Insufficient ABL transcript]).**
Pogledajte Slika 7.



Slika 7. GeneXpert Dx Prozor Prikaz rezultata: NEVAŽEĆI
[Nedovoljno ABL transkripta] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

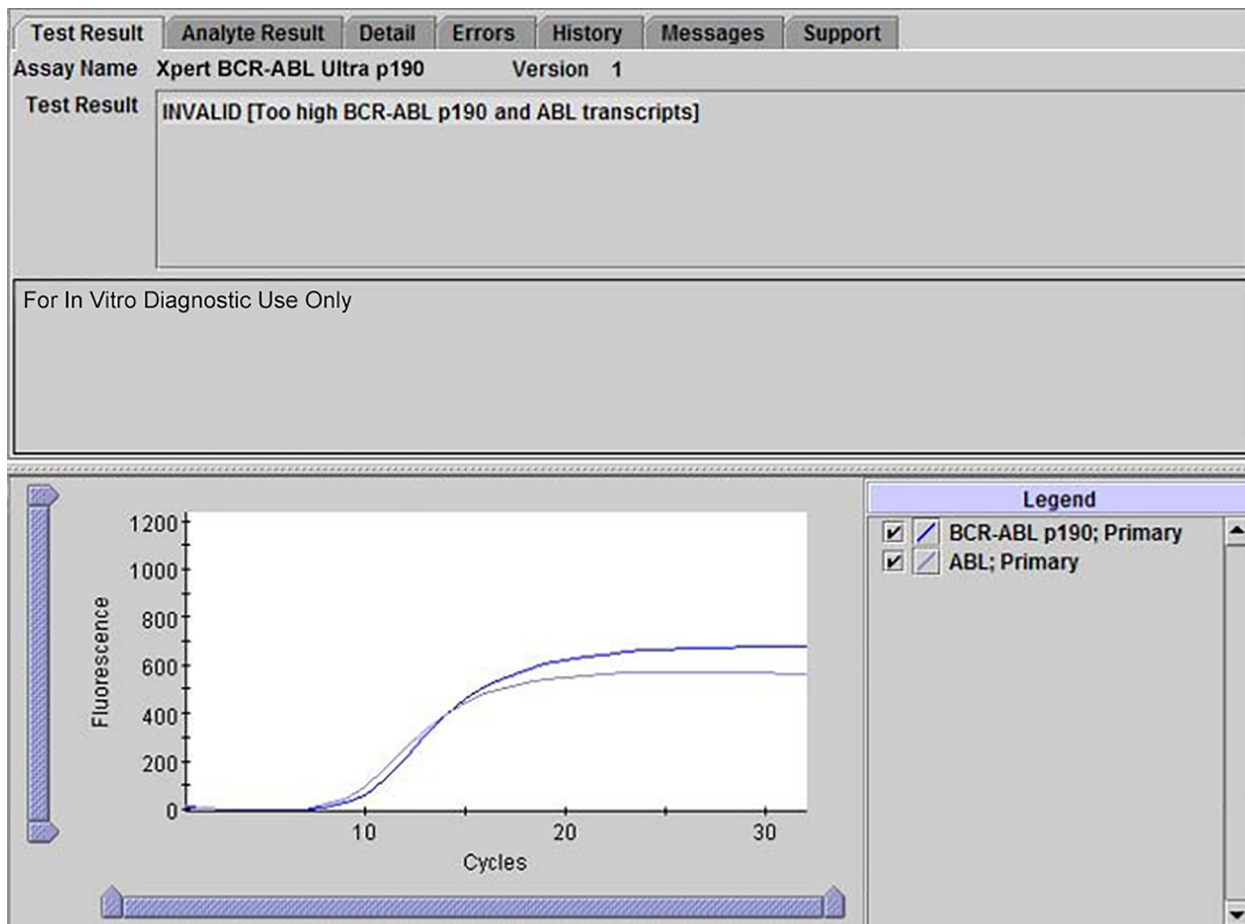
14.7 NEVAŽEĆI [Previše BCR-ABL p190 i ABL transkripta] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

BCR-ABL p190 je detektovan sa oba BCR-ABL p190 i ABL Ct manjim od „8”.

Kad je BCR-ABL p190 ili detektovan ili nije detektovan, softver GeneXpert najpre traži da ABL Ct potvrdi da li je ABL Ct manji od ili jednak sa „18”, kako bi se osiguralo prisustvo „Dovoljno ABL transkripta (Sufficient ABL transcript)”. Pogledajte Odeljak 16, Vodič za rešavanje problema.

Primer: BCR-ABL p190 Ct = 7,9; ABL Ct = 7,6 je manje od „8”.

Rezultat: **NEVAŽEĆI [Previše BCR-ABL p190 i ABL transkripta] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])** Pogledajte Slika 8.



Slika 8. GeneXpert Dx Prozor Prikaz rezultata: NEVAŽEĆI [Previše BCR-ABL p190 i ABL transkripta] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

14.8 GREŠKA (ERROR)

Test Result	Analyte Result	Detail	Errors	History	Messages	Support
Assay Name	Xpert BCR-ABL Ultra p190		Version 1			
Test Result	ERROR					
For In Vitro Diagnostic Use Only						
<No Data Available>						

Slika 9. GeneXpert Dx Prozor Prikaz rezultata: GREŠKA (ERROR)

15 Ograničenja

- Proizvod je namenjen samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Test nije namenjen da se koristi sa eksternim kalibratorima.
- Test nije indikovao za određivanje prekida TKI lečenja, niti za praćenje nakon prekida.
- Performanse Xpert BCR-ABL Ultra p190 testa procenjene su samo pomoću postupaka predviđenih u ovom Uputstvu za upotrebu. Modifikacije ovih postupaka mogu izmeniti performanse testa.
- Ovaj proizvod je potvrđen za krv prikupljenu u EDTA epruvetama.
- Nemojte koristiti heparin kao antikoagulans, jer može inhibirati PCR reakciju.
- Tipovi uzoraka sa natrijum citratom (Na-citrat), slojem leukocita i trombocita i uzoraka koštane srži, nisu potvrđeni.
- Pogrešni rezultati testa se mogu dogoditi prilikom nepravilnog prikupljanja uzorka, rukovanja, skladištenja, ili prilikom zamene uzoraka. Neophodno je strogo poštovanje Uputstva za upotrebu, kako bi se izbegli pogrešni rezultati.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 test je dizajniran samo za detekciju p190 BCR-ABL fuzije transkripta e1a2. Sposobnost detekcije drugih fuzija transkripta nije procenjena van ovih opisanih u ovom uputstvu za upotrebu. Test ne detektuje velike, a ni mikro tačke prekida, mikrodelecije, ni mutacije.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 nije namenjen za detekciju e13a2/b2a2 i e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230), ni za druge manje translokacije, koje mogu biti pristune u uzorku periferne krvi pacijenta sa leukemijom.
- Za neke uzorke sa vrlo visokim brojem leukocita (više od 30 miliona ćelija/ml), Xpert BCR-ABL Ultra p190 može prijaviti **NEVAŽEĆE (INVALID)** (tip 2) rezultate zbog nivoa BCR-ABL p190 ili ABL u uzorku. Pogledajte Tabela 2 za dodatne informacije.
- Neki uzorci sa vrlo niskim nivoima ABL transkripta, ili sa leukocitima nižim od 150.000 ćelija/ml, mogu biti prijavljeni kao **NEVAŽEĆI (INVALID)** (tip 1). Neodređeni rezultat ne isključuje prisustvo vrlo niskih nivoa leukemijskih ćelija kod pacijenta.
- CML p230 transkript sa e19a2 mikro tačkom prekida može prijaviti BCR-ABL pozitivan rezultat ispod LoD testa (0,0065%), kad se testira pri visokim ciljnim nivoima (> 3,52 log iznad LoD).

- Mutacije ili polimorfizmi u regionima vezivanja prajmera ili probe mogu uticati na detekciju novih ili nepoznatih varijanti, što može dovesti do lažno negativnog rezultata.
- Neki pacijenti sa niskim nivoima BCR-ABL1 transkripta (tj. ispod LoD 0,0065%) mogu biti prijavljeni kao **BCR-ABL p190 NIJE DETEKTOVAN [Dovoljno ABL transkripta] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. Ipak, neodređeni rezultat ne isključuje prisustvo niskih nivoa leukemijskih ćelija kod pacijenta.
- Test je potvrđen za upotrebu na GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

16 Vodič za rešavanje problema

Tabela 2. Vodič za rešavanje problema

Rezultat testa	Mogući uzroci	Predlozi
NEVAŽEĆI (INVALID)	Tip 1: Neuspeh endogene kontrole ABL: <ul style="list-style-type: none"> • Slab kvalitet uzorka • RT-PCR inhibicija • Ako je ABL Ct > 18, i/ili krajnja tačka < 200 	<ul style="list-style-type: none"> • Proverite kvalitet uzorka (npr. produženo skladištenje uzorka uključujući vreme i temperaturu). • Ponovite test pomoću originalnog uzorka (ako je dostupan) ili iz preostalog lizata i pomoću nove patrone, sledeći postupak kako je opisano u Odeljak 17.1, Postupak ponovnog testiranja za GREŠKU (ERROR) ili NEVAŽEĆI (INVALID) (tip 1).
	Tip 2: Nivo BCR-ABL transkripta ne može biti određen jer uzorak sadrži prekomernu količinu BCR-ABL p190 i/ili ABL transkripta (Ct < 8)	Ponovite test pomoću originalnog uzorka (ako je dostupan) ili iz preostalog lizata i pomoću nove patrone, sledeći postupak kako je opisano u Odeljak 17.2, Postupak ponovnog testiranja za GREŠKU (šifra 2008) (ERROR (Code 2008)) ili NEVAŽEĆI (INVALID) (tip 2).
GREŠKA (ERROR) (šifra 2008)	Prekoračenje ograničenja za pritisak (poruka o grešci 2008)	<ul style="list-style-type: none"> • Proverite kvalitet uzorka • Proverite na enormno povećan broj leukocita (WBC) • Ponovite test pomoću originalnog uzorka (ako je dostupan) ili iz preostalog lizata i pomoću nove patrone, sledeći postupak kako je opisano u Odeljak 17.2, Postupak ponovnog testiranja za GREŠKU (šifra 2008) (ERROR (Code 2008)) ili NEVAŽEĆI (INVALID) (tip 2).
GREŠKA (ERROR) (šifra 5006, 5007, 5008 i 5009 ^a)	Neuspeh provere probe	Ponovite test pomoću originalnog uzorka (ako je dostupan) ili iz preostalog lizata i pomoću nove patrone, sledeći postupak kako je opisano u Odeljak 17.1, Postupak ponovnog testiranja za GREŠKU (ERROR) ili NEVAŽEĆI (INVALID) (tip 1).
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	Neuspeh u prikupljanju podataka. Na primer, operater je zaustavio test koji je bio u toku ili je došlo do nestanka struje.	Ponovite test pomoću originalnog uzorka (ako je dostupan) ili iz preostalog lizata i pomoću nove patrone, sledeći postupak kako je opisano u Odeljak 17.1, Postupak ponovnog testiranja za GREŠKU (ERROR) ili NEVAŽEĆI (INVALID) (tip 1).

^a Ovo nije konačna lista šifara za GREŠKU (ERROR).

17 Ponovljeni testovi

17.1 Postupak ponovnog testiranja za rezultat GREŠKA (ERROR) ili NEVAŽEĆI (INVALID) (tip 1)

Ponovo testirajte uzorke sa rezultatima **GREŠKA (ERROR)** ili **NEVAŽEĆI (INVALID)** zbog ABL praga ciklusa (Ct) koji prekoračuje maksimalni važeći presek (Ct >18) ili ako je krajnja tačka ispod podešenog praga (< 200). Takođe pogledajte Tabela 2.

1. Merenje zapremine uzorka krvi:

- Ako je dostupno *dovoljno* zapremine uzorka krvi, ponovite test iz prvobitne epruvete za prikupljanje uzorka krvi sledeći postupak u Odeljak 11.2.1.
- ILI-
- Ako je zapremina uzorka krvi *nedovoljna*, ponovno testiranje se može izvesti pomoću preostalog lizata iz Odeljak 11.2.1 koraka 12.
 - a. Ako je preostali lizat iz Odeljak 11.2.1 koraka 12 čuvan u zamrznutom stanju, odmrznite ga na sobnoj temperaturi pre upotrebe.
 - b. Pobrinite se za to da se lizat dobro pomeša, mešanjem uzorka pomoću vorteks mešalice pri maksimalnom podešavanju, neprestano u toku 10 sekundi i ostavite ga sa strane na 3 minuta, kako bi se staložili mehurići. Pređite na korak 2.

2. Prenesite 1 ml preostalog lizata u novu konusnu epruvetu od 50 ml.

3. U novu konusnu epruvetu koja sadrži lizat, dodajte 1,5 ml reagensa za lizu (LY).

4. Sledite korake 14-17 u Odeljak 11.2.1 kako biste napravili konačni lizat.

5. Otvorite poklopac patrone tako što ćete ga podići i prebacite celokupan sadržaj ampule reagensa za pranje (1) u komoru za reagens za pranje (sa malim otvorom). Pogledajte Slika 1.

6. Pipetirajte celokupan sadržaj pripremljenog uzorka u komoru za uzorke (veliki otvor). Pogledajte Slika 1.

7. Zatvorite poklopac patrone. Započnite test (pogledajte Odeljak 11.4).

17.2 Postupak ponovnog testiranja za rezultat GREŠKA (šifra 2008) (ERROR (Code 2008)) ili NEVAŽEĆI (INVALID) (tip 2)

Ponovo testirajte uzorke sa nivoima BCR-ABL i/ili ABL transkripta ispod važećeg minimalnog Ct preseka (Ct < 8) i/ili kad se prekorači ograničenje pritiska. Takođe pogledajte Tabela 2.

1. Na dno nove konusne epruvete od 50 ml dodajte 100 µl PK (proteinaza K).

2. Merenje zapremine uzorka krvi:

- Ako je dostupno *dovoljno* zapremine uzorka krvi, ponovite test iz prvobitne epruvete za prikupljanje uzorka krvi. Pobrinite se za to da se uzorak krvi dobro pomeša okretanjem epruvete za prikupljanje krvi gore-dole 8 puta odmah nakon pipetiranja. Pređite na korak 3.

-ILI-

- Ako je zapremina uzorka krvi *nedovoljna*, ponovno testiranje se može izvesti pomoću preostalog lizata iz Odeljak 11.2.1 koraka 12.

a. Ako je preostali lizat iz Odeljak 11.2.1 koraka 12 čuvan u zamrznutom stanju, odmrznite ga na sobnoj temperaturi pre upotrebe. Ako se koristi lizat koji je čuvan u frižideru, izjednačite ga sa sobnom temperaturom pre upotrebe.

b. Pobrinite se za to da se lizat dobro pomeša, mešanjem uzorka pomoću vorteks mešalice pri maksimalnom podešavanju, neprestano u toku 10 sekundi i ostavite ga sa strane na 3 minuta, kako bi se staložili mehurići. Pređite na korak 3.

3. U epruvetu koja već sadrži proteinazu K dodajte 50 µl prvobitnog uzorka krvi, ako je dostupan, ili 80 µl preostalog lizata iz Odeljak 11.2.1 koraka 12.

4. Pomešajte uzorak u vorteks mešalici pri maksimalnom podešavanju, neprekidno u toku 3 sekunde.

5. Inkubirajte uzorak na sobnoj temperaturi 1 minut.

6. Sledite korake 6-13 u Odeljak 11.2.2 kako biste napravili konačni lizat.

7. Otvorite poklopac patrone tako što ćete ga podići i prebacite celokupan sadržaj ampule reagensa za pranje (1) u komoru za reagens za pranje (sa malim otvorom). Pogledajte Slika 1.

8. Pipetirajte celokupan sadržaj pripremljenog uzorka u komoru za uzorke (veliki otvor). Pogledajte Slika 1.

9. Zatvorite poklopac patrone. Započnite test (pogledajte Odeljak 11.4).

18 Očekivane vrednosti

Xpert BCR-ABL Ultra p190 Opseg pokriva ključne kliničke tačke u odlučivanju za praćenje CML i ALL. Očekivane vrednosti su izražene u procentualnom odnosu BCR-ABL p190 mRNK (e1a2) za ABL mRNK i opsegu između 0,0065% i 25%. Merenja ispod ovog opsega prijavljivana su kao nedetektabilna ili ispod granice detekcije (LoD). Merenja iznad ovog opsega prijavljivana su kao iznad granice kvantifikacije (LoQ). Pogledajte Odeljak 14 za detalje.

19 Kliničke performanse

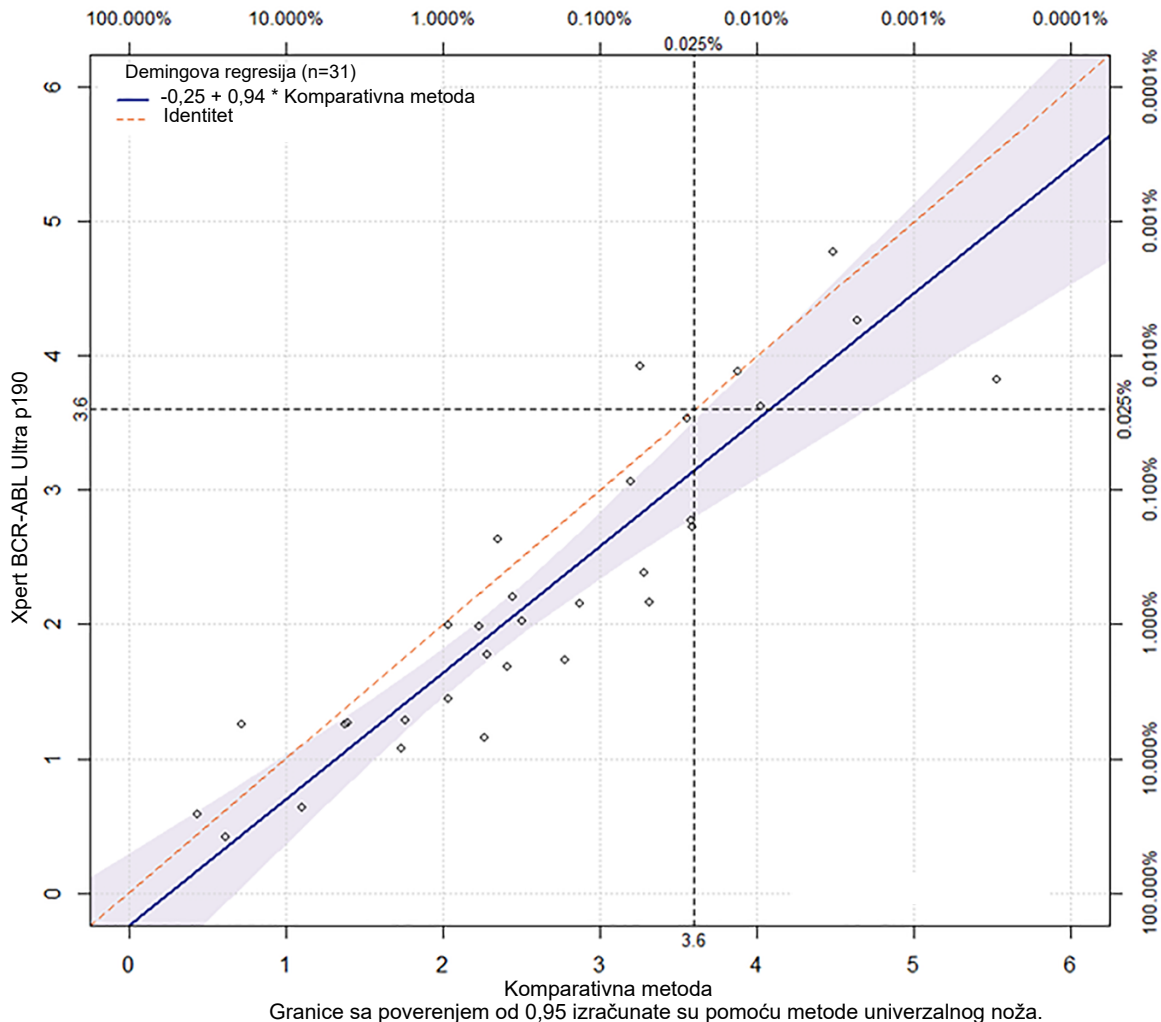
Kliničke performanse Xpert BCR-ABL Ultra p190 testa procenjene su u tri ustanove u SAD-u, kao deo multicentrične kliničke studije. Studija je sprovedena pomoću prospektivno prikupljenih EDTA uzoraka periferne krvi (PB) od pacijenata sa akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) i hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML), tokom praćenja lečenja. Pored toga, studija je uključila i preostale uzorke koji su čuvani kao zamrznuti klinički lizati i koji su pripremljeni iz EDTA PB iz iste populacije pacijenata. Performanse Xpert BCR-ABL Ultra p190 testa upoređene su sa molekularnim testom koji detektuje i kvantifikuje mRNK transkripte za p190 [t(9;22)(q34;q11)] pozitivne CML i ALL pacijente sa ekspresijom BCR-ABL1 fuzije transkripta tipa e1a2 i koristi ABL kao endogenu kontrolu mRNK transkripta.

U ovu studiju je bilo uključeno ukupno 47 uzoraka. Od ovih 47 uzoraka, 9 je imalo RNK < 100 ng/ml i bili su isključeni iz analiza. Ukupno 9 uzoraka je isključeno, a preostalih 38 uzoraka uključeno je u konačni skup podataka. Važno je napomenuti da je svih 9 isključenih uzoraka dalo važeće rezultate Xpert BCR-ABL Ultra p190 testa.

Za 38 uzoraka uključenih u ovu studiju, prikupljeni su podaci o starosti i polu. Uzorci su prikupljeni od 25 muškaraca (65,8%) i 13 žena (34,2%). Svi uzorci su poticali od pacijenata između 20 i 88 godina starosti, sa medijanom od 54,5 godina. Dvadeset tri (61%) uzorka je prikupljeno od pacijenata sa dijagnozom ALL, a 15 (39%) uzoraka je prikupljeno od pacijenata sa dijagnozom CML.

Od 38 uzoraka, sedam (7) uzoraka je bilo isključeno iz Demingove (Deming) regresije, jer su bili negativni na najmanje jedan od testova. U Demingovu analizu regresije uključen je trideset jedan uzorak sa kvantitativnim opsezima za oba testa.

Demingova analiza regresije za rezultate procentualnog odnosa (PR) pokazuje dobru korelaciju između Xpert BCR-ABL Ultra p190 i merenja komparativne metode u smislu PR merenja. Presek je bio 0,01, a nagib 1,08; oba su ispunila kriterijume prihvatljivosti. Pirsonov (Pearson) r bio je 0,814. Sprovedena je Log redukcija (LR) kako bi se normalizovala distribucija PR podataka. Obavljena je Demingova analiza regresije pomoću LR merenja i prikazana je u Slika 10 u nastavku.



Slika 10. Demingova regresija za LR

Slika 10 prikazuje visoku korelaciju između Xpert BCR-ABL Ultra p190 i testova komparativne metode za LR merenja. Demingova regresija ima nagib od 0,94 i presek od -0,25. Rezultati Demingove regresije za vrednosti LR takođe ispunjavaju kriterijume prihvatljivosti za presek i nagib. Sveukupna korelacija (Pirsonov) $r=0,904$ bila je visoka.

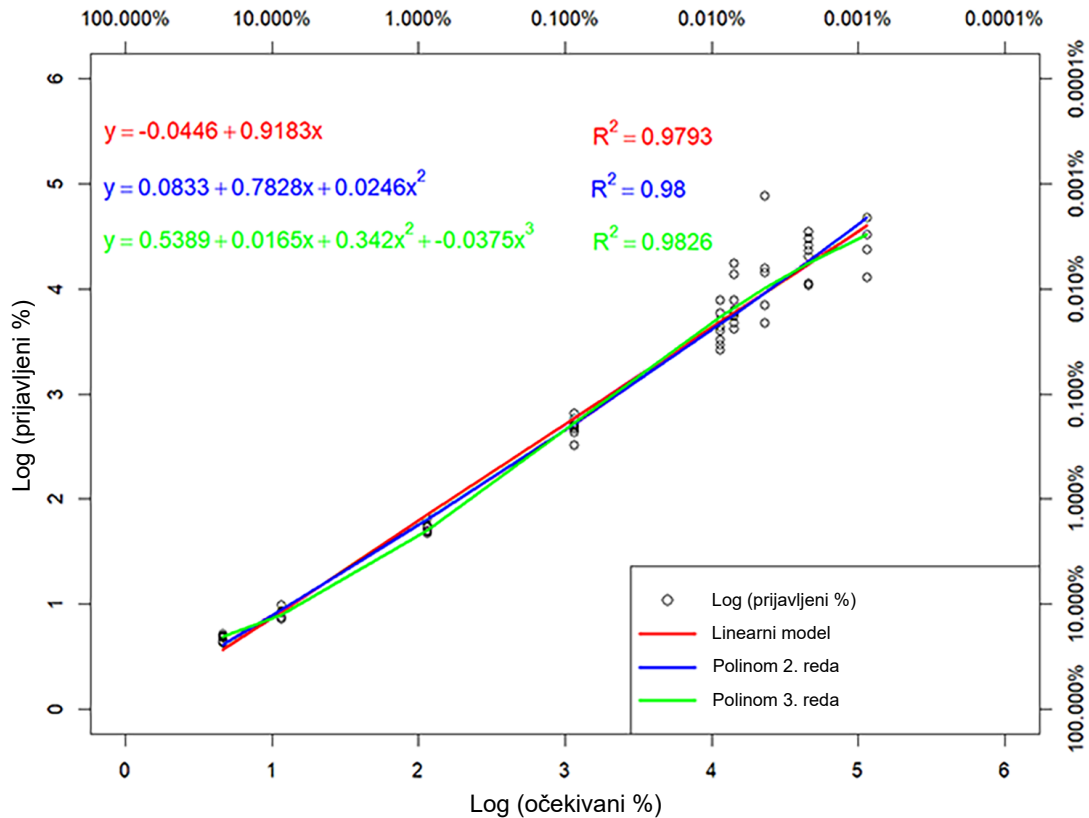
Predviđeni pozitivni nagib od 0,01 u prijavljenim procentima (LR: -0,39) kao i distribucija, ukazuju na to da za većinu uzoraka, Xpert test meri veću koncentraciju p190 transkripta u poređenju sa komparativnom metodom. Xpert BCR-ABL Ultra p190 test je pokazao visoku korelaciju od 0,904 pomoću komparativne metode i imao je nizak nagib pomoću LR merenja. Stopa neodređenosti uočena u ovoj studiji bila je 0%, a ispunjeni su i kriterijumi prihvatljivosti za neodređenost $\leq 5\%$. Xpert BCR-ABL Ultra p190 test je pokazao prihvatljivo poklapanje sa komparativnom metodom, kako je prikazano nagibom i presekom u Demingovoj analizi regresije.

20 Analitičke performanse

20.1 Opseg linearnosti/dinamike

Linearnost je procenjena za malu tačku prekida, e1a2, pomoću ukupne RNK iz ALL SUP-B15 ćelijske linije. Ukupna RNK iz BCR-ABL p190 transkripta razblažena je u pozadinskom lizatu pripremljenom iz ALL-negativnog kliničkog uzorka sa ciljanim opsezima od ~25% do 0,001% (LR [log redukcija] 0,60 do LR5). Članovi panela, uključujući i negativan nivo, testirani su na dve serije kompleta testa u replikatima od 4 po seriji kompleta.

Testiranje i statističke analize sprovedene su u skladu sa CLSI EP06-A. Analize linearne regresije izvedene su za polinome prvog, drugog i trećeg reda. Rezultat za e1a2 tačku prekida smatra se linearnim ako koeficijenti regresije polinoma budu beznačajni (p-vrednosti > 0,05). Kriva linearne regresije prikazana je u Slika 11 u nastavku.



Slika 11. Krive linearne regresije za tačku prekida transkripta e1a2

Procenjeni preseki regresije, nagibi i R² vrednosti iz linearnog modela prikazani su u Tabela 3.

Tabela 3. Koeficijenti regresije iz linearnog modela

Tačka prekida	Presek	Nagib	R ²
e1a2	-0,0561	0,9248	0,9811

Kolektivno, podaci podržavaju uočavanje linearnosti od ~25%/LR 0,60 do 0,001%/LR5 sa maksimalnom SD od 0,26. Prijavljeni opseg se kreće od granica linearnosti pri 25%/LR0,6 do LOQ pri 0,0065%/LR4,19.

20.2 Analitička osetljivost (Granica detekcije, Granica kvantifikacije, Granica praznog)

Granica detekcije (LoD) procenjena je za e1a2 tačku prekida testiranjem serijskih razblaženja ALL pozitivnih kliničkih uzoraka [>10%]. Sakupljeni su podaci o razblaženjima i LoD je procenjena pomoću probit analize regresije. Dobijena analiza dala je procenjenju LoD od 0,0070% za e1a2 tačku prekida.

LoD je potvrđena prilagođavanjem neparametrijske metode opisane u CLSI dokumentu sa smernicama, EP17-A2 (Tabela 4). Tri jedinstvena ALL pozitivna uzorka koji su predstavljali e1a2 tačku razblaženja, razblaženi su na ciljani nivo od 0,0065%. Testirano je dvesta petnaest replikata pomoću 4 operatera sa 3 serije kompleta testa u toku 3 dana.

Tabela 4. Potvrđena granica detekcije u %

Tačka prekida	Pozitivni/replikati	% pozitivnih	Prosečan odnos u %
e1a2	206/215	96,0%	0,0065%

Xpert BCR-ABL Ultra p190 LoD za e1a2 je 0,0065%.

Granica kvantifikacije (LoQ) je procenjena pomoću podataka dobijenih iz LoD i studija linearnosti. Srednja i standardna devijacija za % vrednosti BCR-ABL p190/ABL, izračunata je za replikate pri nivoima jednakim LoD ili višim, sa pozitivnošću većom od ili jednakom sa 95%. LoQ je prijavljena kao minimalni % BCR-ABL p190/ABL koji se pouzdano može kvantifikovati i koji ispunjava cilj preciznosti za detekciju e1a2 transkripta sa pozitivnošću većom od ili jednako sa 95%, uz log redukciju (LR) standardne devijacije od $\leq 0,36$ LR. LoQ testa se smatra za LoD testa; stoga je LoQ određena kao jednaka sa LoD i iznosi 0,0065%. Rezultati su takođe procenjeni u odnosu na kriterijume prihvatljivosti za standardnu devijaciju (SD) $\leq 0,36$ LR i bili su unutar kriterijuma prihvatljivosti.

Sprovedena je studija granice praznog (LoB) kako bi se procenio najveći odnos BCR-ABL p190/ABL za koji je najverovatnije da će biti detektovan u $\geq 95\%$ p190-negativnim EDTA uzorcima pune krvi. LoB testa utvrđena je iz 387 važećih tačaka podataka u necenzurisanom neparometrijskoj analizi, kako je opisano u CLSI EP17-A2, kako bi se procenila LoB od 0,00032% BCR-ABL p190/ABL.

20.3 Analitička specifičnost

Analitička specifičnost Xpert BCR-ABL Ultra p190 testa procenjena je testiranjem EDTA uzoraka pune krvi od dvadeset (20) zdravih donora (non-CML i non-ALL). Svaki uzorak je testiran u kvadriplikatu.

BCR-ABL p190 signal je detektovan u jednom od 80 replikata, što demonstrira da Xpert BCR-ABL Ultra p190 test ima analitičku specifičnost za BCR-ABL p190 transkript od 98,8%.

20.4 Prenosanje kontaminacije

Sprovedena je studija kako bi se demonstriralo da jednokratne, samostalne GeneXpert patrone sprečavaju prenošenje kontaminacije iz patrona obrađenim u sekvencionalnim ciklusima na istom modulu. Da bi se ovo demonstriralo, obrađivani su negativni uzorci nakon visoko pozitivnih uzoraka u istom GeneXpert modulu. Studija se sastojala od obrade **NEGATIVNOG (NEGATIVE)** EDTA normalnog uzorka (ALL-negativna krv) u istom GeneXpert modulu, odmah nakon visoko **POZITIVNOG (POSITIVE)** uzorka (simulirana ALL pozitivna krv), sa SUP-B15 ćelijama dodatim u ALL-negativnu krv da bi se dobilo $\geq 10\%$. Šema testiranja je ponovljena 10 puta za svaki uzorak, počevši i završavajući se negativnim uzorkom, na dva GeneXpert modula, što je dalo 21 negativan i 20 pozitivnih po modulu. Svih dvadeset BCR-ABL p190 pozitivnih uzoraka tačno je prijavljeno kao **BCR-ABL p190 DETEKTOVAN [#,##%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##%])**, dok je svih dvadeset jedan BCR-ABL p190 negativnih uzoraka tačno prijavljeno kao **BCR-ABL p190 NIJE DETEKTOVAN [#,##%] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [#,##%])**.

20.5 Potencijalno ometajuće supstance

Procenjeno je pet supstanci koje mogu biti prisutne u EDTA uzorcima pune krvi sa potencijalom da ometaju performanse Xpert BCR-ABL Ultra p190 testa. Testirana jedinjenja i nivoi (pogledajte Tabela 5) zasnovani su na smernici iz CLSI dokumenta EP07-A2. Ometajuće supstance su testirane u pozadini ALL EDTA uzoraka pune krvi, pripremljenih sa ALL SUP-B15 ćelijama, koji su predstavljali tri nivoa, sa pet uzoraka po nivou: >1%, 0,1-0,02% i negativni. Kontrole testa sastojale su se od SUP-B15 ćelija u EDTA punoj krvi na odgovarajućem nivou BCR-ABL p190 transkripta bez ometajuće supstance. Svaki ALL uzorak testiran je u odsustvu i prisustvu pet pojedinačnih ometajućih supstanci u 4 replikata po stanju.

Za supstancu se smatralo da ne ometa ako je u njenom prisustvu, srednji procentualni odnos bio je unutar 3-struke razlike u poređenju sa kontrolom.

Nisu uočeni klinički značajni inhibitorni efekti Xpert BCR-ABL Ultra p190 testa ni sa jednom procenjenom ometajućom supstancom u ovoj studiji. Iako su uočene neke varijabilnosti i statistički značajne razlike (p-vrednost < 0,05) u nekim testiranim stanjima, prijavljeni procentualni odnosi za test i kontrolna stanja bili su unutar prihvatljivog 3-strukog opsega.

Tabela 5. Potencijalno ometajuće supstance testirane pomoću Xpert BCR-ABL Ultra p190

Ometajuće supstance	Testirana koncentracija
Nekonjugovani bilirubin	20 mg/dl
Ukupni holesterol	500 mg/dl
Ukupni trigliceridi (lipidi)	3000 mg/dl
Heparin	3500 U/l
EDTA (kratko uzimanje)	900 mg/dl

21 Reproducibilnost i preciznost

Reproducibilnost i preciznost Xpert BCR-ABL Ultra p190 testa procenjene su u multicentričnoj studiji u skladu sa CLSI EP05-A3, „Procena performansi preciznosti metoda kvantitativnog merenja; Odobreni vodič (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline)” i CLSI EP15-A3, „Korisnička verifikacija performansi za preciznost i istinitost, Odobreni vodič (User Verification of Performance for Precision and Trueness, Approved Guideline)”.

Tabela 6 prikazuje panel od pet uzoraka koji su pripremljeni i uključeni u studiju.

Tabela 6. Panel reproducibilnosti za Xpert BCR-ABL Ultra p190

Br. uzorka	Opis panela	BCR-ABL p190/ABL detektovani nivo (procentualni odnos)
1	LR1: e1a2	~10%
2	LR2: e1a2	~1%
3	LR3: e1a2	~0,1%
4	LR3,7: e1a2	~0,02%
5	Negativno	Nije detektovano

Svaki od pet članova panela testiran je u duplikatu dva puta dnevno u toku šest različitih dana i od strane dva različita operatera u tri različita centra. Korišćene su tri serije Xpert BCR-ABL Ultra p190 kompleta i svaki operater je izvodio testiranje sa jednom serijom (3 centra x 2 operatera x 3 serije x 2 dana (2 dana testiranja po seriji patrone) x 2 ciklusa x 2 replikata = 144 replikata/članova panela).

Tabela 7. Standardna devijacija i koeficijent varijacije (CV) sa procentualnim odnosom (PR)

Član panela	N	Medijana	Centar		Op		Serija		Dan		Ciklus		Unutar testa		Ukupno	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1: e1a2 (~10% odnos)	144	14,04	0,20	1,44	0,00	0,00	3,14	22,35	0,55	3,94	0,00	0,00	1,63	11,60	3,58	25,53
LR2: e1a2 (~1% odnos)	144	1,65	0,14	8,58	0,00	0,00	0,61	36,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	19,35	0,70	42,45
LR3: e1a2 (~0,1% odnos)	144	0,16	0,01	6,15	0,00	0,00	0,08	50,18	0,01	5,26	0,00	0,00	0,04	24,42	0,09	56,39
LR3,7: e1a2 (~0,02% odnos)	143 ^a	0,03	0,00	6,60	0,00	0,00	0,02	62,48	0,00	11,43	0,00	0,00	0,01	43,56	0,02	77,30

^a Jedan uzorak dao je neodređeni rezultat i na testu i na ponovnom testu.

Ukupni koeficijent varijacije (CV%) utvrđenih kvantitativnih vrednosti procentualnog odnosa u rasponu od 25,53 do 77,30 za pozitivne uzorke. Komponenta varijanse za utvrđene vrednosti procentualnog odnosa nije premašila 50% ukupne varijanse testa za sledeće faktore: Centar-centar, operator-operator, dan-dan i ciklus-ciklus. Analiza varijanse za srednju utvrđenu vrednost procentualnog odnosa dala je slične rezultate.

Tabela 8. Standardna devijacija i koeficijent varijacije (CV) log redukcije (LR)

Član panela	N	Medijana	Centar		Op		Serija		Dan		Ciklus		Unutar testa		Ukupno	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1: e1a2 (~10% odnos)	144	0,86	0,01	1,47	0,00	0,00	0,10	11,17	0,02	2,53	0,00	0,00	0,05	5,87	0,11	26,17
LR 2: e1a2 (~1% odnos)	144	1,81	0,03	1,93	0,00	0,00	0,15	8,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	3,64	0,17	40,75
LR 3: e1a2 (~0,1% odnos)	144	2,84	0,03	1,06	0,00	0,00	0,22	7,60	0,01	0,51	0,00	0,00	0,09	3,34	0,24	59,16
LR 3,7: e1a2 (~0,02% odnos)	143 ^a	3,66	0,04	1,19	0,00	0,00	0,27	7,26	0,04	1,12	0,03	0,86	0,19	5,06	0,33	88,68

^a Jedan uzorak dao je neodređeni rezultat i na testu i na ponovnom testu.

Ukupni koeficijent varijacije (CV) utvrđenih kvantitativnih vrednosti log redukcije u rasponu od 26,17 do 88,68 za pozitivne uzorke.

22 Reference

1. Faderl S. et al. Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1998; 91 (11): 3995-4019.
2. Dushyant, V. et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with p190 BCR-ABL: analysis and characteristics, outcomes and prognostic significance. *Blood*. 2009; 114: 2232-2235.
3. Moorman, A. V. et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115:206-214.
4. Burmeister T. et al. Patient's age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008; 112:918-919.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia v2.2019.
6. Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). National Cancer Institute | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
7. Bondi, A., Chiesa, R. Citterio, C., Conter, V., Rizzari, C., Sala, A. Acute lymphoblastic leukemia. *Orphanet encyclopedia*. August 2007. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=513.
8. White H. E. et al. Establishment of the First World Health Organization international genetic reference panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. *Blood*. 2010; 116:e111-e117.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Dokument M29 (pogledati poslednje izdanje).
11. Health-care Waste. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
12. UREDBA (EZ) br. 1272/2008 EVROPSKOG PARLAMENTA I SAVETA od 16. decembra 2008. o klasifikaciji, označavanju i pakovanju supstanci i smeša, koja menja i ukida Direktive 67/548/EEZ i 1999/45/EZ i izmena Uredbe (EZ) br. 1907/2006.
13. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Lokacije sedišta kompanije Cepheid

Sedišta kompanije

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Sedišta u Evropi

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

24 Tehnička pomoć

Prikupite sledeće informacije pre nego što se obratite tehničkoj podršci kompanije Cepheid:

- Naziv proizvoda
- Broj serije
- Serijski broj instrumenta
- Poruke o greškama (ako ih ima)
- Verzija softvera i ako je primenjivo, broj servisne oznake računara

Sjedinjene Države




















Telefon: + 1 888 838 3222
I-mejl: techsupport@cepheid.com

Francuska

Telefon: + 33 563 825 319
I-mejl: support@cepheideurope.com

Informacije za kontakt sa svim kancelarijama službe tehničke podrške kompanije Cepheid dostupne su na našem veb-sajtu:
www.cepheid.com/en_US/support/contact-us.

25 Tabela simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	CE oznaka – Evropska usklađenost
	<i>In vitro</i> dijagnostičko medicinsko sredstvo
	Serijski kod
	Ne koristiti ponovo
	Rok upotrebe
	Upozorenje
	Pogledajte uputstvo za upotrebu
	Proizvođač
	Zemlja proizvodnje
	Sadrži dovoljno za <i>n</i> testova
	Kontrola
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
	Zapaljive tečnosti
	Toksičnost za reprodukciju i organe
	Ovlašćeni predstavnik u Evropskoj zajednici
	Ovlašćeni predstavnik u Švajcarskoj
	Uvoznik



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Faks: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300

Faks: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



26 Istorija revizija

Opis promena: 302-6673, Rev. B u Rev. C

Svrha: Ažuriranja uputstva za upotrebu

Odeljak	Opis promene
8.3	Dodato upozoravajuće obaveštenje da se ne otvaraju ili menjaju patrone radi odlaganja.
11.2.1	Ažurirana napomena u vezi sa preostalim lizatom.
17	Ažurirano uputstvo za ponovno testiranje i ispravljene reference na odeljke.
19	Ažurirane oznake dijagrama na slici 10.
21	Ažuriran sadržaj o reproducibilnosti i preciznosti.
25	Dodati simboli za CH REP i uvoznika i definicije u tabeli simbola. Dodate informacije o CH REP i uvozniku sa adresom u Švajcarskoj.
26	Tabela sa istorijom revizija je ažurirana.