

# Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra

**REF** GXBCRABL-10

Petunjuk Penggunaan

**IVD** CE

## **Pernyataan Merek-merek Dagang, Paten, dan Hak Cipta**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> 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.

© 2019–2022 Cepheid.

Cepheid<sup>®</sup>, logo Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup>, dan Xpert<sup>®</sup> adalah merek-merek dagang Cepheid, terdaftar di A.S. dan negara-negara lain.

Semua merek dagang lain merupakan hak milik dari pemiliknya masing-masing.

PEMBELIAN PRODUK INI MEMBERIKAN KEPADA PEMBELI HAK YANG TIDAK DAPAT DIALIHKAN UNTUK MENGGUNAKANNYA SESUAI DENGAN PETUNJUK PENGGUNAAN INI. TIDAK ADA HAK LAIN YANG DIBERIKAN SECARA TEGAS, SECARA TERSIRAT, ATAU DENGAN ESTOPEL. SELANJUTNYA, TIDAK ADA HAK UNTUK MENJUAL KEMBALI YANG DIBERIKAN BERSAMA PEMBELIAN PRODUK INI.

© 2019–2022 Cepheid.

Lihat Bagian 27 Riwayat Revisi untuk mengetahui deskripsi perubahan.

# Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra

---

*Untuk Penggunaan Diagnostik In Vitro*

## 1 Nama Terdaftar

Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra

## 2 Nama Umum atau Biasa

Xpert BCR-ABL Ultra

## 3 Tujuan Penggunaan

Uji Xpert BCR-ABL Ultra merupakan uji diagnostik *in vitro* untuk kuantitasi transkrip mRNA BCR-ABL1 dan ABL1 dalam spesimen darah perifer dari pasien Leukemia Mieloid Kronis (Chronic Myeloid Leukemia, CML) yang didiagnosis positif t(9;22) yang mengekspresikan transkrip fusi BCR-ABL1 tipe e13a2 dan/atau e14a2. Uji ini menggunakan reaksi rantai polimerase transkripsi balik waktu nyata otomatis, dan kuantitatif (RT-qPCR). Uji Xpert BCR-ABL Ultra ditujukan untuk mengukur persen rasio BCR-ABL1 terhadap ABL1 pada Skala Internasional (International Scale, *IS*), dan juga dinyatakan sebagai log pengurangan molekuler (nilai MR, molecular reduction) dari garis dasar 100% (*IS*), pada pasien CML positif t(9;22) selama pemantauan pengobatan dengan Penghambat Tirosin Kinase (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI).

Uji ini tidak mendiferensiasi antara transkrip fusi e13a2/b2a2 atau e14a2/b3a2 dan tidak memantau transkrip fusi langka lainnya yang dihasilkan dari t(9;22). Uji ini tidak ditujukan untuk diagnosis CML.

Uji Xpert BCR-ABL Ultra ditujukan untuk digunakan hanya pada Sistem Cepheid GeneXpert<sup>®</sup> Dx dan Sistem GeneXpert Infinity.

## 4 Ringkasan dan Uraian

Leukemia mielogenus kronis (CML) adalah salah satu dari keganasan hematologis yang paling umum dan merupakan 15-20% dari semua kasus leukemia.<sup>1</sup> Insidensi CML adalah sekitar 1,8/100.000, yang berarti bahwa 1 dari setiap 55.555 pria dan wanita akan didiagnosis dengan CML selama masa hidup mereka.<sup>2</sup> Lebih dari 95% pasien dengan CML memiliki kromosom Philadelphia (Ph1) khas, yang dihasilkan dari translokasi timbal-balik antara lengan panjang kromosom 9 dan 22.<sup>2</sup> Translokasi ini melibatkan transfer gen Abelson atau ABL1 (selanjutnya disebut ABL) pada kromosom 9 ke wilayah kluster titik pemisahan (BCR) dari kromosom 22, yang menghasilkan gen BCR-ABL1 (selanjutnya disebut BCR-ABL) yang terfusi. Gen fusi tersebut menghasilkan BCR-ABL, suatu tirosin kinase dengan aktivitas terderegulasi yang memainkan peran utama dalam pengembangan CML.<sup>3</sup> Xpert BCR-ABL Ultra mendeteksi transkrip mRNA translokasi kromosom untuk bentuk p210 yang dihasilkan dari dua titik pemisahan utama, translokasi e13a2/b2a2 dan e14a2/b3a2.

Kegunaan klinis dari pemantauan kadar mRNA BCR-ABL dengan menggunakan RT-PCR telah ditetapkan dalam International Randomized Study of Interferon and STI571 (Studi Acak Internasional mengenai Interferon dan STI571; IRIS), yaitu ketika pasien menerima terapi interferon dan/atau pengobatan inhibitor tirosin kinase (TKI). Berbagai hasil BCR-ABL dinormalisasi di bawah garis dasar yang distandardisasi yang umum bagi tiga laboratorium yang turut serta dalam percobaan tersebut.<sup>4</sup> Kemudian, diajukan asai pemantauan BCR-ABL yang selaras dengan suatu skala internasional (*IS*) yang didasari oleh dua nilai yang ditentukan dalam percobaan IRIS, yang oleh karena itu mendukung hasil yang diekspresikan pada skala yang umum.<sup>5</sup> Yang pertama dari semua ini adalah garis dasar yang distandardisasi, yang mewakili 100% (*IS*). Yang kedua adalah Major Molecular Response (Tanggapan Molekuler Besar, MMR) yang didefinisikan sebagai pengurangan 3 log dari garis dasar yang distandardisasi, yang mewakili 0,10% (*IS*)/MR3. Suatu pengurangan 3 log dikaitkan dengan hasil penyintasan yang menguntungkan.<sup>6</sup> Dengan cara ini, pengujian molekuler yang distandardisasi *IS* memberikan bantuan klinis yang penting bagi klinisi untuk mengelola penyakit CML pada pasien mereka.<sup>6</sup>

Uji Xpert BCR-ABL Ultra mengkuantifikasi kadar mRNA BCR-ABL sebagai % (*IS*) melalui kalibrasi asai ke panel rujukan genetika internasional pertama World Health Organization (WHO) untuk kuantitasi mRNA BCR-ABL. Sesuai dengan protokol yang direkomendasikan<sup>7</sup>, Cepheid telah mengembangkan dan memvalidasi standar kuantitatif sekunder yang selaras dengan panel rujukan utama WHO. Hal ini mendukung penentuan faktor konversi spesifik lot, termasuk efisiensi asai (*E*) dan faktor penskalaan (*SF*) bagi setiap lot dari kit Xpert BCR-ABL Ultra. Keefektifan kalibrasi yang relatif terhadap standar sekunder dipantau secara berkala.

## 5 Prinsip Prosedur

Xpert BCR-ABL Ultra adalah uji otomatis untuk mengkuantifikasi jumlah transkrip BCR-ABL sebagai rasio dari BCR-ABL/ABL. Uji ini menggunakan reaksi rantai polimerase transkripsi balik waktu nyata otomatis, dan kuantitatif (RT-qPCR).

Uji dilakukan pada Sistem Cepheid GeneXpert Dx dan Sistem GeneXpert Infinity. Sistem GeneXpert mengotomatiskan dan memadukan pemurnian sampel, amplifikasi asam nukleat, dan deteksi sekuens target dalam sampel sederhana atau kompleks menggunakan asai RT-PCR dan PCR. Sistem terdiri atas instrumen, komputer, dan perangkat lunak yang telah dimuatkan sebelumnya, untuk menjalankan uji dan melihat hasil. Sistem membutuhkan penggunaan kartrid sekali pakai GeneXpert yang menampung reagensia-reagensia RT-PCR dan PCR, serta mewardahi reaksi. Untuk deskripsi lengkap mengenai sistem, harap lihat *GeneXpert Dx System Operator Manual* atau *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Xpert BCR-ABL Ultra mencakup reagensia untuk mendeteksi gen fusi BCR-ABL yang dihasilkan dari dua titik pemisahan p210 utama, translokasi e13a2/b2a2 dan e14a2/b3a2, serta transkrip ABL sebagai kontrol endogen dalam spesimen darah perifer.<sup>7,8,9,10,11</sup> Jumlah transkrip BCR-ABL dalam sampel pasien dilaporkan sebagai rasio BCR-ABL/ABL, sebagaimana juga pengurangan molekuler log (nilai MR) dari garis dasar 100% pada Skala Internasional (*IS*), menggunakan perangkat lunak GeneXpert.

Terdapat dua kontrol yang disertakan dalam setiap uji Xpert BCR-ABL Ultra, yaitu Kontrol Endogen ABL dan Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC). ABL Endogenous Control (Kontrol Endogen; ABL) menormalkan target BCR-ABL dan memastikan bahwa jumlah sampel yang memadai digunakan dalam uji. PCC memverifikasi rehidrasi reagensia, pengisian tabung PCR, dan bahwa semua komponen reaksi, termasuk probe dan pewarna, ada dan fungsional dalam kartrid.

## 6 Reagensia dan Instrumen

### 6.1 Bahan yang Disediakan

Kit Xpert BCR-ABL Ultra (GXBCRABL-10) berisi cukup reagensia untuk memproses 10 spesimen atau sampel kendali mutu. Kit berisi bahan-bahan berikut ini:

<b>Reagensia Xpert BCR-ABL Ultra</b>	<b>Masing-masing 10 per kit</b>
• Proteinase K (PK)	10 x 130 µl per vial
• Reagensia Lisis (LY) (Guanidinium Klorida)	10 x 5,3 ml per vial
• Reagensia Pencuci (1)	10 x 2,9 ml per ampul
• Etanol	
• Guanidinium tiosianat	
<b>Kartrid Xpert BCR-ABL Ultra dengan Tabung Reaksi Terpadu</b>	<b>10 per kit</b>
• Manik 1, 2, 3, dan 4 (kering beku)	Masing-masing 1 per kartrid
• Reagensia Pembilas	2,0 ml per kartrid
• Reagensia Elusi	2,5 ml per kartrid

**CD** **1 per kit**

- Berkas Definisi Asai (ADF, Assay Definition File)
- Petunjuk untuk mengimpor ADF ke dalam perangkat lunak GeneXpert
- Petunjuk Penggunaan (Sisipan Paket)

Sertifikat Analisis **1 per kit**

**Catatan** Lembar Data Keselamatan (SDS) tersedia di [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) atau [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) **di bawah tab SUPPORT (DUKUNGAN)**.

**Catatan** Albumin serum sapi (bovine serum albumin, BSA) dalam manik-manik di dalam produk ini diproduksi dan dihasilkan secara eksklusif dari plasma sapi yang berasal dari Amerika Serikat. Tidak ada protein hewan memamah biak atau protein hewan lain yang diberikan dalam pakan hewan tersebut; hewan tersebut lulus dalam pengujian sebelum dan sesudah kematian. Selama pemrosesan, tidak ada pencampuran bahan dengan bahan dari hewan lain.

## 6.2 Bahan yang Dibutuhkan tetapi Tidak Disediakan

- Sistem Instrumen GeneXpert Dx atau GeneXpert Infinity (nomor katalog bervariasi sesuai konfigurasi): Instrumen GeneXpert, komputer, pemindai kode batang, dan Panduan Operator.
- Untuk Sistem GeneXpert Dx: Perangkat lunak GeneXpert Dx versi 5.1 atau lebih tinggi
- Untuk Sistem GeneXpert Infinity-80 dan Infinity-48s: Perangkat lunak Xpertise versi 6.6 atau lebih tinggi
- Printer: Jika dibutuhkan printer, hubungi Dukungan Teknis Cepheid untuk mengatur pembelian printer yang disarankan.
- Pencampur vorteks
- Alat mikrosentrifuga (minimum 1.000 X g)
- Pipet dan ujung pipet dengan filter aerosol
- Tabung kerucut 50 ml
- Etanol absolut peringkat reagensia

## 6.3 Bahan yang Disarankan tetapi Tidak Disediakan

Xpert BCR-ABL IS Panel C130, nomor katalog C130 adalah kontrol kualitas dari Maine Molecular Quality Controls, Inc.

# 7 Penyimpanan dan Penanganan

- Simpan isi kit Xpert BCR-ABL Ultra pada suhu 2–8 °C hingga tanggal kedaluwarsa yang tercantum pada label.
- Jangan membuka penutup kartrid hingga Anda siap melakukan asai.
- Jangan menggunakan kartrid yang sudah melewati tanggal kedaluwarsa.
- Reagensia Pencuci adalah cairan yang bening tanpa warna. Jangan menggunakan Reagensia Pencuci jika telah menjadi keruh atau berubah warna.
- Dua puluh (20) menit sebelum memulai prosedur, keluarkan spesimen darah, kartrid, dan reagensia penyiapan sampel dari penyimpanan, agar semuanya memiliki suhu ruangan (20 °C – 30 °C).

# 8 Peringatan dan Kawaspadaan

## 8.1 Umum

Untuk penggunaan diagnostik *in vitro*.

Perlakukan semua spesimen biologi, termasuk kartrid dan reagensia bekas sebagai bahan yang mampu menjangkitkan agen yang menular. Karena sering kali tidak mungkin untuk mengetahui mana yang bersifat menular, semua spesimen biologis harus diperlakukan dengan langkah pencegahan standar. Pedoman untuk penanganan spesimen tersedia dari Centers for Disease Control and Prevention (Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit) A.S.<sup>12</sup> dan Clinical and Laboratory Standards Institute (Badan Standar Klinis dan Laboratorium).<sup>13</sup>

Ikuti prosedur keamanan yang ditetapkan oleh institusi Anda dalam bekerja dengan bahan kimia dan menangani sampel biologis.

Karakteristik kinerja uji ini telah ditentukan hanya dengan darah yang dikumpulkan dalam tabung EDTA. Kinerja uji ini dengan tipe spesimen atau sampel lain belum dievaluasi.

Hasil yang andal bergantung pada pengumpulan, transportasi, pemindahan, dan pemrosesan spesimen yang memadai. Hasil uji yang tidak tepat dapat muncul dari pengumpulan, penanganan, atau penyimpanan spesimen yang tidak semestinya, kesalahan teknis, tertukarnya sampel, atau karena transkrip target dalam spesimen berada di bawah batas deteksi uji. Dibutuhkan kepatuhan yang saksama terhadap petunjuk dalam Sisipan Paket dan *GeneXpert Dx System Operator Manual* dan *GeneXpert Infinity System Operator Manual* untuk menghindari hasil yang keliru.

Melakukan uji Xpert BCR-ABL Ultra di luar rentang suhu dan waktu penyimpanan kit atau spesimen yang dianjurkan dapat memberikan hasil yang keliru atau hasil yang tidak valid.

Spesimen biologis, alat transfer, dan kartrid bekas pakai harus dianggap sebagai mampu menularkan agen penyebab infeksi, yang membutuhkan kewaspadaan standar. Ikuti prosedur limbah lingkungan institusi Anda untuk pembuangan dengan benar kartrid bekas dan reagensia tidak terpakai. Berbagai bahan ini dapat menunjukkan karakteristik limbah kimia berbahaya yang membutuhkan prosedur pembuangan spesifik nasional atau regional. Jika peraturan negara atau regional tidak menyediakan arahan yang jelas mengenai pembuangan dengan benar, spesimen biologis dan kartrid bekas harus dibuang sesuai pedoman penanganan dan pembuangan limbah medis dari WHO [World Health Organization (Organisasi Kesehatan Dunia)].<sup>14</sup>

## 8.2 Spesimen

Jaga kondisi penyimpanan yang benar selama pengiriman spesimen untuk menjamin integritas spesimen (lihat Bagian 10). Kestabilan spesimen di bawah kondisi pengiriman selain dari yang disarankan, belum dievaluasi.

Jangan membekukan spesimen darah lengkap.

Pengumpulan, penyimpanan, dan pemindahan sampel yang baik merupakan hal-hal yang sangat penting untuk memperoleh hasil yang tepat.

## 8.3 Uji/Reagensia

Jangan mengganti reagensia Xpert BCR-ABL Ultra dengan reagensia lain.

Jangan membuka tutup kartrid Xpert BCR-ABL Ultra kecuali ketika menambahkan spesimen dan Reagensia Pencuci.

Jangan menggunakan kartrid yang telah terjatuh setelah mengeluarkannya dari kemasan.

Jangan mengocok kartrid. Mengocok atau menjatuhkan kartrid setelah membuka penutup kartrid dapat memberikan hasil yang tidak valid.

Jangan memasang label ID Sampel pada penutup kartrid atau pada label kode batang dari kartrid.

Jangan menggunakan kartrid dengan label kode batang yang rusak.

Jangan menggunakan kartrid yang mempunyai tabung reaksi yang rusak.

Disarankan bahwa kartrid Xpert BCR-ABL Ultra berada pada suhu ruangan (20 °C – 30 °C) ketika digunakan untuk pengujian.

Setiap kartrid Xpert BCR-ABL Ultra sekali pakai digunakan untuk memproses satu uji. Jangan memakai ulang kartrid yang sudah diproses.

Jangan memakai ulang ujung pipet.

Jangan menggunakan kartrid jika tampak basah atau jika segel penutup tampak sudah rusak.

Jangan menggunakan kartrid Xpert BCR-ABL Ultra jika suatu reagensia ditambahkan ke bukaan yang salah.

Jangan membuka kartrid Xpert BCR-ABL Ultra setelah uji selesai.

Hitungan sel darah putih yang tinggi secara berlebihan dapat menyebabkan pengumpulan tekanan dalam kartrid dan menyebabkan proses terhenti.

Dedikasikan serangkaian pipet dan reagensia khusus untuk penyiapan sampel.

Kenakan sarung tangan dan jas laboratorium yang bersih. Ganti sarung tangan antara penanganan setiap spesimen.

Ketika terjadi tumpahan spesimen atau kontrol, kenakan sarung tangan dan serap tumpahan menggunakan handuk kertas. Kemudian bersihkan area yang terkontaminasi secara menyeluruh menggunakan pengenceran bahan pemutih klorin rumah tangga dengan perbandingan 1:10 yang disiapkan segar. Konsentrasi klorin akhir harus sebesar 0,5%, dengan tidak memandang konsentrasi bahan pemutih rumah tangga di negara Anda. Berikan waktu kontak minimal dua menit. Pastikan bahwa area kerja kering sebelum menggunakan etanol denaturasi 70% untuk menghilangkan residu bahan pemutih. Biarkan permukaan kering sepenuhnya sebelum melanjutkan. Atau, ikuti prosedur standar institusi Anda dalam peristiwa kontaminasi atau tumpahan. Untuk peralatan, ikuti saran produsen untuk dekontaminasi peralatan.

## 9 Bahaya Zat Kimia<sup>15,16</sup>

**Catatan** Informasi di bawah ini berlaku bagi seluruh produk yang mengandung Proteinase K, Reagensia Lisis, Reagensia Pencuci, dan Reagensia Pembilas.

- Piktogram Bahaya GHS PBB: 
- Kata Sinyal: BAHAYA
- **Pernyataan Bahaya GHS PBB**
  - Berbahaya jika ditelan
  - Cairan dan uap yang sangat mudah terbakar
  - Menyebabkan iritasi kulit
  - Menyebabkan iritasi mata serius
  - Dapat menyebabkan kantuk atau rasa pusing
  - Diduga menyebabkan cacat genetik.
- **Pernyataan Pencegahan GHS PBB**
  - **Pencegahan**
    - Dapatkan petunjuk khusus sebelum menggunakan.
    - Jangan menanganinya sampai semua tindakan pencegahan keamanan sudah dibaca dan dipahami.
    - Jauhkan dari panas, bunga api, nyala api, dan/atau permukaan panas. Tidak boleh merokok.
    - Jaga agar wadah tertutup rapat.
    - Jangan menghirup kabut/uap/semprotan.
    - Cuci dengan saksama setelah penanganan.
    - Gunakan hanya di luar ruangan dan di area yang berventilasi baik.
    - Pakai sarung tangan pelindung/pakaian pelindung/pelindung mata/pelindung wajah.
    - Gunakan alat pelindung diri yang diperlukan.
  - **Respons**
    - Jika terjadi kebakaran: Gunakan media yang sesuai untuk memadamkan.
    - JIKA TERHIRUP: Pindahkan korban ke udara segar dan biarkan dalam posisi istirahat yang nyaman untuk bernapas.
    - Hubungi SENTRA INFORMASI KERACUNAN NASIONAL atau dokter jika Anda merasa kurang sehat.
    - JIKA TERKENA KULIT (atau rambut): Segera lepas/buka semua pakaian yang terkontaminasi. Bilas kulit dengan air/pancuran.
    - Penanganan spesifik, lihat informasi pertolongan pertama tambahan.
    - Lepaskan pakaian yang terkontaminasi dan cuci sebelum digunakan kembali.
    - Jika terjadi iritasi kulit: Dapatkan saran/bantuan medis.
    - JIKA TERKENA MATA: Bilas dengan hati-hati menggunakan air selama beberapa menit. Lepaskan lensa kontak, jika ada dan mudah dilakukan. Lanjutkan membilas.
    - Jika iritasi mata berlanjut: Dapatkan saran/bantuan medis.
    - JIKA terpapar atau khawatir: Dapatkan saran/bantuan medis.
  - **Penyimpanan/Pembuangan**
    - Jaga agar tetap sejuk.
    - Simpan di tempat yang berventilasi baik. Jaga agar wadah tertutup rapat.
    - Simpan di tempat terkunci.
    - Buang isi dan/atau wadah sesuai dengan peraturan setempat, regional, nasional, dan/atau internasional.

## 10 Pengumpulan, Pemindahan, dan Penyimpanan Spesimen

- Spesimen darah utuh harus dikumpulkan dalam tabung EDTA sesuai dengan pedoman institusi Anda. Selama pengujian kestabilan spesimen, spesimen darah tampak stabil hingga 72 jam jika disimpan pada kondisi dalam lemari pendingin ( $5 \pm 3$  °C). Plasma dari sel tidak boleh dipisahkan.
- Pengumpulan, penyimpanan, dan pemindahan spesimen yang baik, semuanya merupakan hal yang sangat penting bagi kinerja uji ini. Kestabilan spesimen dalam kondisi pengiriman dan penyimpanan selain dari yang dicantumkan di bawah belum dievaluasi dengan uji Xpert BCR-ABL Ultra.

## 11 Prosedur

### 11.1 Sebelum Anda Mulai

Dua puluh (20) menit sebelum memulai prosedur, keluarkan spesimen darah dan reagensia Penyiapan Sampel (termasuk kartrid) dari penyimpanan yang didinginkan agar semuanya memiliki suhu ruangan, dan kemudian putar Proteinase K (PK) secara singkat dalam mikrosentrifuga.

**Penting**

Jika menggunakan GeneXpert Dx System, mulai uji dalam waktu 1 jam setelah penambahan sampel yang telah diberi perlakuan dengan Reagensia Sampel ke kartrid. Jika menggunakan GeneXpert Infinity System, pastikan untuk memulai uji dan menempatkan kartrid pada konveyor dalam waktu 15 menit setelah penambahan sampel yang telah diberi perlakuan dengan Reagensia Sampel ke kartrid. Waktu simpan yang tersisa dilacak oleh sistem melalui Perangkat Lunak Xpertise sehingga uji-uji dijalankan sebelum masa kedaluwarsa satu jam dalam alat.

**Penting**

Keluarkan kartrid dari kemasan karton sebelum menyiapkan sampel. (Lihat Bagian 11.3.)

### 11.2 Menyiapkan Sampel

1. Ke bagian dasar tabung kerucut 50 ml baru, tambahkan 100 µl PK (Proteinase K).
2. Pastikan bahwa spesimen darah tercampur dengan baik dengan membalik tabung pengumpulan darah sebanyak 8 kali segera sebelum melakukan pipet. Lihat petunjuk produsen untuk tabung pengumpulan darah EDTA.
3. Ke tabung yang telah berisi Proteinase K, tambahkan 4 ml spesimen darah.
4. Campur sampel menggunakan mikser vorteks dengan pengaturan maksimum secara terus-menerus, selama 3 detik.
5. Inkubasikan sampel selama 1 menit pada suhu ruangan.
6. Ke dalam tabung yang sama, tambahkan 2,5 ml Reagensia Lisis (LY).

**Catatan**

Simpan reagensia lisis yang tersisa untuk digunakan kembali dalam Langkah 13.

7. Campur sampel menggunakan mikser vorteks dengan pengaturan maksimum secara terus-menerus, selama 10 detik.
8. Inkubasikan selama 5 menit pada suhu ruangan.
9. Campur sampel menggunakan mikser vorteks dengan pengaturan maksimum secara terus-menerus, selama 10 detik.
10. Inkubasikan selama 5 menit pada suhu ruangan.
11. Campur sampel dengan mengetuk bagian dasar tabung sebanyak 10 kali.
12. Pindahkan 1 ml lisat yang telah disiapkan ke dalam tabung kerucut 50 ml baru.

**Catatan**

Lisat yang tersisa dapat disimpan pada suhu 2–8 °C hingga 4 jam atau disimpan pada suhu -20 °C atau lebih rendah hingga 24 minggu.

13. Ke dalam tabung kerucut baru yang berisi lisat, tambahkan 1,5 ml Reagensia Lisis (LY) yang disimpan dari Langkah 6.
14. Campur sampel menggunakan mikser vorteks dengan pengaturan maksimum secara terus-menerus, selama 10 detik.
15. Inkubasikan selama 10 menit pada suhu ruangan.
16. Ke tabung kerucut yang sama, tambahkan 2 ml etanol absolut peringkat reagensia (disediakan oleh pengguna).
17. Campur sampel menggunakan mikser vorteks dengan pengaturan maksimum secara terus-menerus, selama 10 detik. Sisihkan.

18. Buang semua sisa reagensia PK atau LY.

### 11.3 Menyiapkan Kartrid

Untuk menambahkan sampel ke kartrid Xpert BCR-ABL Ultra:

1. Keluarkan kartrid dari kemasan karton.
2. Periksa adanya kerusakan pada kartrid. Jika rusak, jangan digunakan.
3. Buka kartrid dengan mengangkat tutup kartrid dan pindahkan seluruh isi dari ampul Reagensia Pencuci (1) ke Ruang Reagensia Pencuci (dengan bukaan kecil). Lihat Gambar 1.
4. Pipetkan seluruh isi dari sampel yang disiapkan ke dalam Ruang Sampel (bukaan besar). Lihat Gambar 1.



Gambar 1. Kartrid Xpert BCR-ABL Ultra (Tampak Atas)

5. Tutuplah penutup kartrid. Pastikan bahwa penutup terpasang erat di tempatnya. Mulai uji (lihat Memulai Uji).

### 11.4 Memulai Uji

**Penting** Perangkat lunak sistem Xpertise melacak waktu simpan yang tersisa sehingga uji diproses sebelum masa kedaluwarsa satu jam dalam alat.

**Penting** Jika Anda menjalankan *sistem GeneXpert Dx*, sebelum memulai uji, pastikan bahwa sistem menjalankan perangkat lunak GeneXpert Dx versi 5.1 atau lebih tinggi dan bahwa berkas definisi asai yang benar telah diimpor ke dalam perangkat lunak. Mulai uji dalam waktu 1 jam setelah penambahan sampel ke kartrid.

**Penting** Jika Anda menjalankan *sistem GeneXpert Infinity*, sebelum memulai uji, pastikan bahwa sistem menjalankan perangkat lunak Xpertise versi 6.6 atau lebih tinggi dan bahwa berkas definisi asai yang benar telah diimpor ke dalam perangkat lunak. Tempatkan kartrid pada konveyor dalam waktu 15 menit setelah penambahan sampel ke kartrid.

Bagian ini mencantumkan langkah dasar untuk menjalankan uji. Untuk petunjuk terperinci, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx* atau *Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity*, bergantung pada model yang sedang digunakan.

**Catatan** Langkah-langkah yang Anda ikuti dapat berbeda jika administrator sistem mengubah alur kerja default sistem.

1. Aktifkan instrumen GeneXpert:
  - Jika menggunakan *instrumen GeneXpert Dx*, pertama-tama hidupkan instrumen GeneXpert Dx, lalu hidupkan komputer. Perangkat lunak GeneXpert akan langsung dijalankan. Jika tidak, klik ganda pada ikon pintasan perangkat lunak GeneXpert Dx pada desktop Windows®.
  - atau
  - Jika menggunakan *instrumen GeneXpert Infinity*, hidupkan instrumen. Perangkat lunak Xpertise akan langsung dijalankan. Jika tidak, klik ganda pada ikon pintasan perangkat lunak Xpertise pada desktop Windows®.
2. Masuk ke perangkat lunak Sistem Instrumen GeneXpert menggunakan nama pengguna dan kata sandi Anda.
3. Di jendela Sistem GeneXpert, klik **Buat Uji (Create Test)** (GeneXpert Dx) atau klik **Perintah (Orders)** dan **Perintah Uji (Order Test)** (Infinity). Jendela **Buat Uji (Create Test)** terbuka. Kotak dialog **Pindai kode batang ID Pasien (Scan Patient ID barcode)** terbuka.
4. Pindai atau ketikkan ID Pasien (Patient ID). Jika mengetik ID Pasien (Patient ID), pastikan bahwa ID Pasien (Patient ID) diketik dengan benar. ID Pasien (Patient ID) berkaitan dengan hasil uji dan ditampilkan di jendela **Lihat Hasil (View Results)** dan semua laporan. Kotak dialog **Pindai kode batang ID Sampel (Scan Sample ID barcode)** terbuka.

5. Pindai atau ketikkan ID Sampel (Sample ID). Jika mengetikkan ID Sampel (Sample ID), pastikan bahwa ID Sampel (Sample ID) diketik dengan benar. ID Sampel (Sample ID) berkaitan dengan hasil uji dan ditampilkan di jendela **Lihat Hasil (View Results)** dan semua laporan. Kotak dialog **Pindai Kode Batang Kartrid (Scan Cartridge Barcode)** terbuka.
6. Pindai kode batang pada kartrid . Dengan menggunakan informasi kode batang, perangkat lunak mengisi secara otomatis kotak untuk bidang berikut: Pilih Asai (Select Assay), ID Lot Reagensia (Reagent Lot ID), Nomor Seri Kartrid (Cartridge SN), dan Tanggal Kedaluwarsa (Expiration Date).

**Catatan**

Jika kode batang pada kartrid tidak dapat terpindai, maka ulangi uji dengan kartrid baru. Jika Anda telah memindai kode batang kartrid pada perangkat lunak dan berkas definisi asai tidak tersedia, maka akan muncul layar yang menunjukkan bahwa berkas definisi asai tidak termuat pada sistem. Jika layar ini muncul, hubungi Dukungan Teknis Cepheid.

7. Klik **Mulai Uji (Start Test)** (GeneXpert Dx) atau **Kirim (Submit)** (Infinity). Di dalam kotak dialog yang muncul, ketikkan kata sandi Anda, jika diperlukan.
8. Untuk *Sistem GeneXpert Infinity*, tempatkan kartrid pada sabuk konveyor. Kartrid akan dimuat secara otomatis, uji akan berjalan, dan kartrid bekas akan ditempatkan di dalam wadah limbah.

atau

*Untuk Instrumen GeneXpert Dx:*

- a) Buka pintu modul instrumen dengan lampu hijau berkedip dan muat kartrid.
- b) Tutup pintu. Uji dimulai dan lampu hijau berhenti berkedip. Saat uji selesai, lampu padam.
- c) Tunggu hingga sistem melepas kunci pintu sebelum membuka pintu modul. Lalu keluarkan kartrid.
- d) Buang kartrid bekas di wadah limbah spesimen yang sesuai, menurut praktik standar institusi Anda.

**Catatan**

Waktu hingga memperoleh hasil adalah kurang dari 2,5 jam (kira-kira 30 menit persiapan sampel di luar peralatan dan waktu proses asai 1 jam 45 menit).

## 12 Melihat dan Mencetak Hasil

Bagian ini mencantumkan langkah dasar untuk melihat dan mencetak hasil. Untuk petunjuk yang lebih terperinci tentang cara untuk melihat dan mencetak hasil, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx* atau *Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity*, bergantung pada model yang digunakan.

1. Klik pada ikon **Lihat Hasil (View Results)** untuk melihat hasil.
2. Setelah uji selesai, klik tombol **Laporan (Report)** pada jendela **Lihat Hasil (View Results)** untuk melihat dan/atau membuat file PDF laporan.

## 13 Kendali Mutu

Setiap kartrid menyertakan ABL Endogenous Control (Kontrol Endogen ABL) dan Probe Check Control (Kontrol Pemeriksaan Probe; PCC).

**ABL Endogenous Control (Kontrol Endogen ABL)** — Kontrol ABL Endogenous Control (Kontrol Endogen ABL) memverifikasi bahwa sampel yang mencukupi telah digunakan bersama uji. Kontrol ini juga mendeteksi penghambatan terkait spesimen dari asai PCR waktu nyata. ABL lulus jika memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

**Probe Check Control (Kontrol Pemeriksaan Probe; PCC)** – Sebelum memulai reaksi PCR, sistem GeneXpert mengukur sinyal fluoresensi dari probe untuk memantau rehidrasi manik, pengisian tabung reaksi, dan bahwa semua komponen reaksi berfungsi dalam kartrid. PCC lulus jika memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

## 14 Interpretasi Hasil

Hasil diinterpretasikan secara otomatis oleh sistem GeneXpert dari sinyal fluoresens yang terukur dan algoritme perhitungan yang tertanam, serta ditampilkan secara jelas dalam jendela Lihat Hasil (View Results). Kemungkinan hasil dan interpretasinya diperlihatkan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Xpert BCR-ABL Ultra Hasil dan Interpretasi

Hasil	Interpretasi
<p><b>POSITIF (POSITIVE)</b></p> <p>Lihat Gambar 2, Gambar 3, Gambar 4</p>	<p>Terdeteksi transkrip BCR-ABL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>POSITIF (POSITIVE) BCR-ABL – Transkrip BCR-ABL terdeteksi dan memiliki ambang batas siklus (Ct) dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas.</li> <li>Kemungkinan hasil positif: <ul style="list-style-type: none"> <li>POSITIF [#.##% (IS) dan MR#.##] (POSITIVE [#.##% (IS) and MR#.##]); Gambar 2.</li> <li>POSITIF [Di atas LoQ atas] (POSITIVE [Above upper LoQ]); Gambar 3.</li> <li>POSITIF [Di bawah LoD; &gt;MR4.52/&lt;0,003% (IS)] (POSITIVE [Below LoD; MR4.52/0.003% (IS)]; Gambar 4.</li> </ul> </li> <li>ABL LULUS (PASS); Transkrip ABL terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas.</li> <li>Apabila nilai Ct ABL berada di bawah 18, minimal sebanyak 32.000 jumlah salinan ABL ada dalam reaksi.<sup>17,18</sup></li> <li>Pemeriksaan Probe LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul>
<p><b>NEGATIF (NEGATIVE)</b></p> <p>Lih Gambar 5.</p>	<p>Transkrip BCR-ABL tidak terdeteksi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BCR-ABL NEGATIF [Transkrip ABL mencukupi] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript]) – Transkrip BCR-ABL tidak terdeteksi dan memiliki ambang batas siklus (Ct) di atas ambang batas siklus valid.</li> <li>ABL LULUS (PASS); Transkrip ABL terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas</li> <li>Apabila nilai Ct ABL berada di bawah 18, minimal sebanyak 32.000 jumlah salinan ABL ada dalam reaksi.<sup>17,18</sup></li> <li>Pemeriksaan Probe LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul>
<p><b>TIDAK VALID (INVALID)</b></p> <p>Lih Gambar 6.</p>	<p>Kadar transkrip BCR-ABL tidak dapat ditentukan.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TIDAK VALID (INVALID) – kadar transkrip BCR-ABL tidak dapat ditentukan karena sampel yang mengandung transkrip BCR-ABL dan/atau transkrip ABL berlebih. Lihat Bagian 17 untuk memperoleh petunjuk tambahan mengenai pengujian ulang spesimen.</li> <li>ABL GAGAL (FAIL) – Ambang batas siklus (Ct) ABL tidak berada dalam rentang valid atau titik akhir berada di bawah pengaturan ambang batas. Lihat Bagian 17 untuk memperoleh petunjuk tambahan mengenai pengujian ulang spesimen.</li> <li>Pemeriksaan Probe LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul>
<p><b>KESALAHAN (ERROR)</b></p> <p>Lih Gambar 7.</p>	<p>Kadar transkrip BCR-ABL tidak dapat ditentukan. Lihat Bagian 17 untuk memperoleh petunjuk tambahan mengenai pengujian ulang spesimen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BCR-ABL – TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</li> <li>ABL – TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</li> <li>Pemeriksaan Probe GAGAL (FAIL) – semua atau salah satu hasil pemeriksaan probe gagal.</li> <li>Pemeriksaan Probe LULUS (PASS) atau TB (NA) (tidak berlaku) dan Penghentian Tekanan.</li> </ul> <p>Jika pemeriksaan probe lulus atau memperlihatkan TB (N/A), kesalahan disebabkan oleh batas tekanan maksimum yang melampaui rentang yang dapat diterima atau karena kegagalan komponen sistem.</p>
<p><b>TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</b></p>	<p>Kadar transkrip BCR-ABL tidak dapat ditentukan. Data yang dikumpulkan tidak mencukupi untuk memberikan hasil uji. Misalnya, ini dapat terjadi jika operator menghentikan uji yang sedang berlangsung. Lihat Bagian 17 untuk memperoleh petunjuk tambahan mengenai pengujian ulang spesimen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BCR-ABL TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</li> <li>ABL TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</li> <li>Pemeriksaan Probe TB (NA) (tidak berlaku)</li> </ul>

## 14.1 POSITIF [#.##% (IS) dan MR#.##] (POSITIVE [#.##% (IS) and MR#.##])

BCR-ABL telah terdeteksi pada kadar #.##% (IS) dan MR#.##.

Untuk hasil **POSITIF [#.##% (IS) dan MR#.##] (POSITIVE [#.##% (IS) and MR#.##])**, BCR-ABL terdeteksi dengan Ct BCR-ABL yang lebih besar dari atau sama dengan “8” dan kurang dari atau sama dengan pemotongan sebesar “32”, dan Ct ABL yang lebih besar dari atau sama dengan “8” dan kurang dari atau sama dengan “18”. Perangkat lunak GeneXpert menghitung % (IS) menggunakan persamaan berikut, dengan nilai Delta Ct ( $\Delta Ct$ ) diperoleh dari Ct ABL dikurangi Ct BCR-ABL:

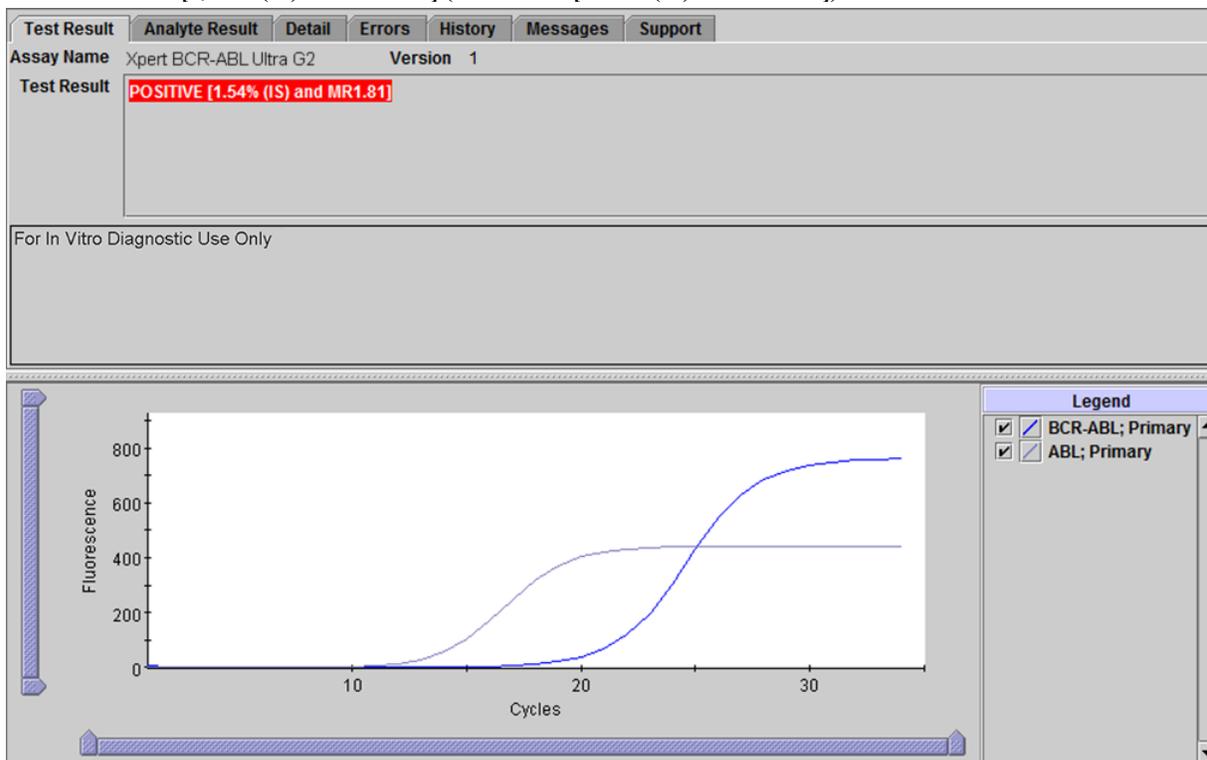
$$\% (IS) = E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)} \times 100 \times \text{Faktor Penskalaan (SF)}$$

### Catatan

Faktor Penskalaan (Scaling Factor; SF) adalah parameter spesifik lot yang disematkan dalam kode batang kartrid uji. Nilai dari faktor ini dan Efisiensi asai spesifik lot ( $E_{\Delta Ct}$ ) ditentukan dalam pengujian kendali mutu dari setiap lot asai dengan menggunakan standar sekunder yang dikalibrasi ke panel rujukan genetika internasional World Health Organization (Organisasi Kesehatan Dunia, WHO) untuk kuantitasi transkrip BCR-ABL.<sup>7</sup> Bersama-sama, standar-standar sekunder serta nilai spesifik lot  $E_{\Delta Ct}$  dan SF, menyalurkan keluaran kuantitatif dari uji ke IS.  $E_{\Delta Ct}$  ditetapkan sebesar 1,92 dan nilai SF ditetapkan sebesar 1,22 untuk digunakan dalam contoh yang diperlihatkan di sini.

**Contoh:**  $E_{\Delta Ct}$  spesifik lot = 1,92; SF = 1,22  
 Ct ABL asai = 11,3; Ct BCR-ABL = 18,0 ;  $\Delta Ct = -6,7$   
 $\% (IS) = 1,92^{(-6,7)} \times 100 \times 1,22 = 1,54\% (IS)$   
 $MRx.xx = \log_{10}[100/\% \text{ Ditentukan (IS)}] = \log_{10}(100) - \log_{10}(1,54) = 2 - \log_{10}(1,54) = MR1.81$

Hasil: **POSITIF [1,54% (IS) dan MR1.81] (POSITIVE [1.54% (IS) and MR1.81])**. Lihat Gambar 2.



**Gambar 2. Jendela Lihat Hasil (View Results) GeneXpert Dx: POSITIF [1,54% (IS) dan MR1.81] (POSITIVE [1.54% (IS) and MR1.81])**

## 14.2 POSITIF [Di atas LoQ atas] (POSITIVE [Above upper LoQ])

BCR-ABL telah terdeteksi pada kadar >55% (IS) dan <MR0.26.

Untuk hasil **POSITIF [Di atas LoQ atas] (POSITIVE [Above upper LoQ])**, BCR-ABL dapat dideteksi dengan Ct BCR-ABL yang lebih besar dari atau sama dengan “8” dan kurang dari atau sama dengan pemotongan sebesar “32”, dan Ct ABL yang lebih besar dari atau sama dengan “8” dan kurang dari atau sama dengan “18”. Perangkat lunak GeneXpert menghitung % (IS) menggunakan persamaan berikut, dengan nilai Delta Ct ( $\Delta Ct$ ) diperoleh dari Ct ABL dikurangi Ct BCR-ABL:

$$\% (IS) = E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)} \times 100 \times \text{Faktor Penskalaan} (SF)$$

**Catatan**

Faktor Penskalaan (Scaling Factor; *SF*) adalah parameter spesifik lot yang disematkan dalam kode batang kartrid uji. Nilai dari faktor ini dan Efisiensi asai spesifik lot ( $E_{\Delta Ct}$ ) ditentukan dalam pengujian kendali mutu dari setiap lot asai dengan menggunakan standar sekunder yang dikalibrasi ke panel rujukan genetika internasional World Health Organization (Organisasi Kesehatan Dunia, WHO) untuk kuantitasi transkrip BCR-ABL.<sup>7</sup> Bersama-sama, standar-standar sekunder serta nilai spesifik lot  $E_{\Delta Ct}$  dan *SF*, menyelaraskan keluaran kuantitatif dari uji ke *IS*.  $E_{\Delta Ct}$  ditetapkan sebesar 1,92 dan nilai *SF* ditetapkan sebesar 1,10 untuk digunakan dalam contoh yang diperlihatkan di sini.

**Contoh:**

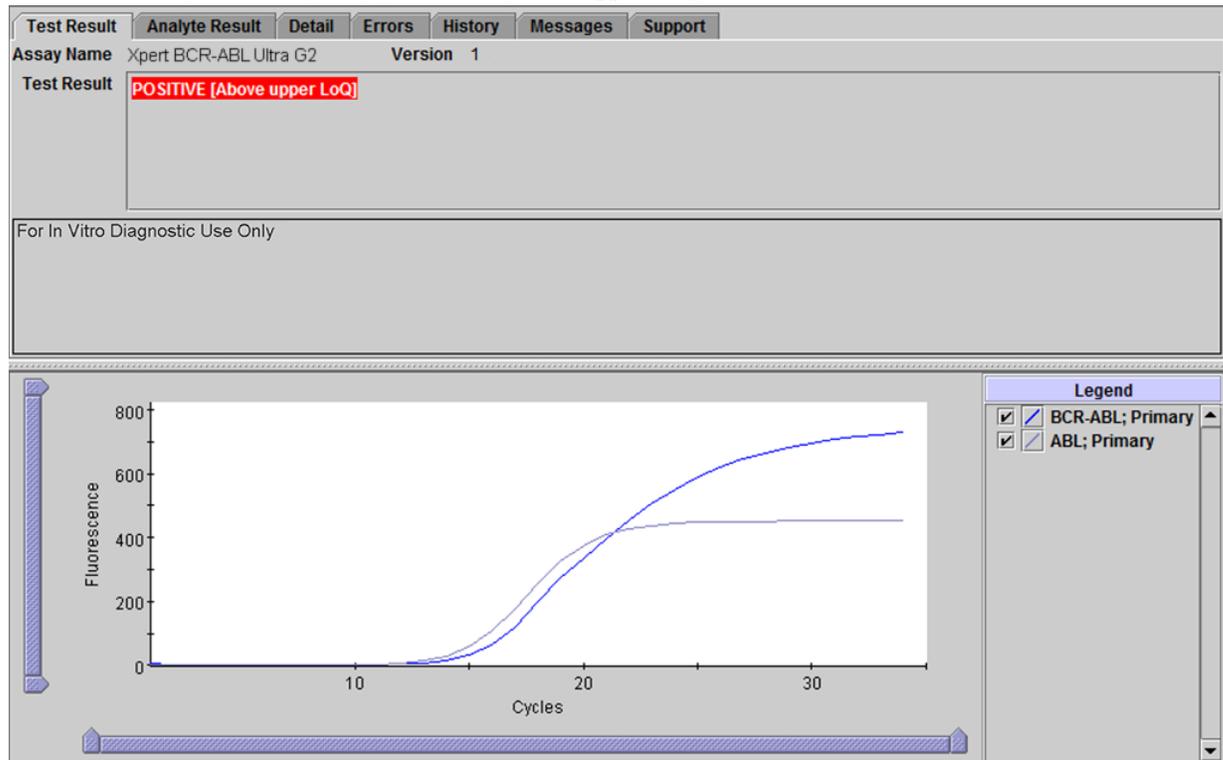
$E_{\Delta Ct}$  spesifik lot = 1,92; *SF* = 1,10

Ct ABL asai = 13,4; Ct BCR-ABL = 14,2 ;  $\Delta Ct$  = -0,8

$\% (IS) = 1,92^{(-0,8)} \times 100 \times 1,10 = 65\%$  adalah lebih besar dari LoQ atas asai yang ditentukan pada 55% (*IS*)

$MR_{x.xx} = \log_{10}[100/\% \text{ Ditentukan } (IS)] = \log_{10}(100) - \log_{10}(65) = 2 - \log_{10}(65) = MR0.19$  adalah lebih kecil dari LoQ atas asai yang ditentukan pada MR0.26.

Hasil: **POSITIF [Di atas LoQ atas] (POSITIVE [Above upper LoQ])**. Lihat Gambar 3.



**Gambar 3. Jendela Lihat Hasil (View Results) GeneXpert Dx: POSITIF [Di atas LoQ atas] (POSITIVE [Above upper LoQ])**

### 14.3 POSITIF [Di bawah LoD; >MR4.52/<0,0030% (IS)] (POSITIVE [Below LoD; MR4.52/0.0030% (IS)])

BCR-ABL telah terdeteksi pada kadar <0.0030% (*IS*) and >MR4.52.

Untuk hasil **POSITIF [Di bawah LoD; >MR4.52/<0,0030% (IS)] (POSITIVE [Below LoD; MR4.52/0.0030% (IS)])**, BCR-ABL terdeteksi dengan Ct BCR-ABL yang lebih besar dari atau sama dengan “8” dan kurang dari atau sama dengan pemotongan sebesar “32”, dan Ct ABL yang lebih besar dari atau sama dengan “8” dan kurang dari atau sama dengan “18”. Perangkat lunak GeneXpert menghitung % (IS) menggunakan persamaan berikut, dengan nilai Delta Ct ( $\Delta Ct$ ) diperoleh dari Ct ABL dikurangi Ct BCR-ABL

$$\% (IS) = E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)} \times 100 \times \text{Faktor Penskalaan} (SF)$$

**Catatan**

Faktor Penskalaan (Scaling Factor; *SF*) adalah parameter spesifik lot yang disematkan dalam kode batang kartrid uji. Nilai dari faktor ini dan Efisiensi asai spesifik lot ( $E_{\Delta Ct}$ ) ditentukan dalam pengujian kendali mutu dari setiap lot asai dengan menggunakan standar sekunder yang dikalibrasi ke panel rujukan genetika internasional World Health Organization (Organisasi Kesehatan Dunia, WHO) untuk kuantitasi transkrip BCR-ABL.<sup>7</sup> Bersama-sama, standar-standar sekunder serta nilai spesifik lot  $E_{\Delta Ct}$  dan *SF*, menelaraskan keluaran kuantitatif dari uji ke *IS*.  $E_{\Delta Ct}$  ditetapkan sebesar 1,91 dan nilai *SF* ditetapkan sebesar 1,14 untuk digunakan dalam contoh yang diperlihatkan di sini.

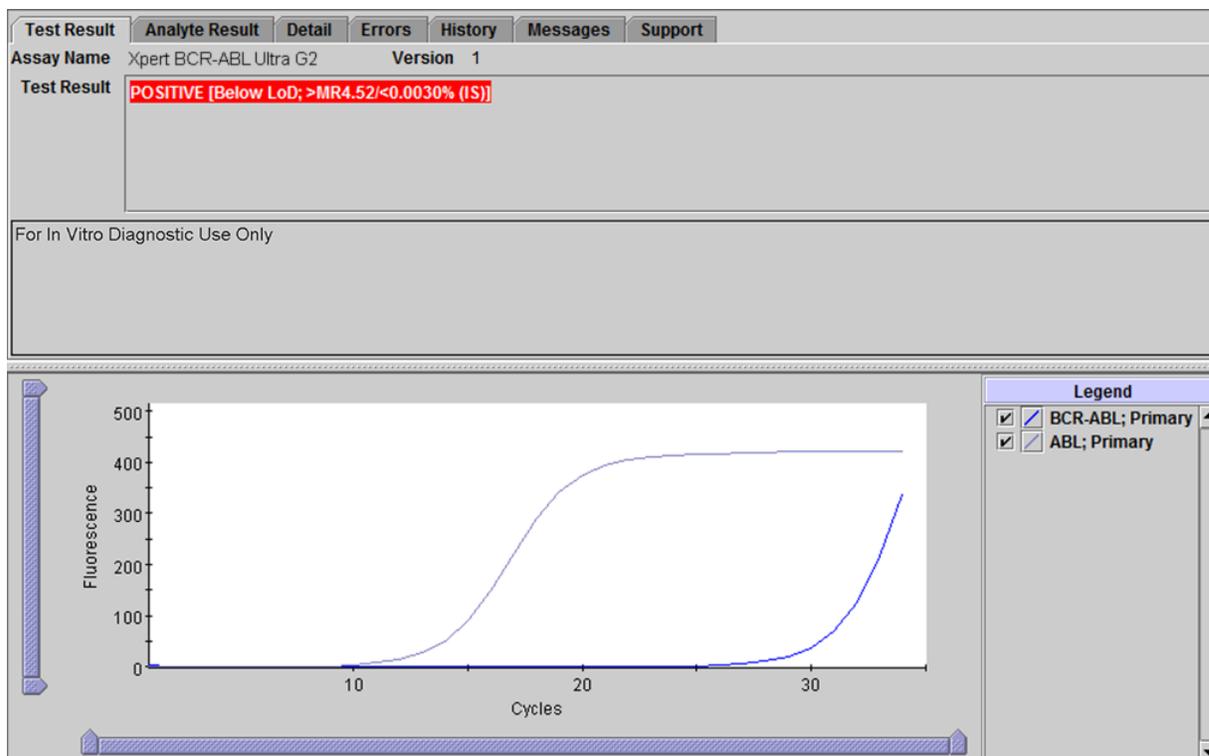
**Contoh:**  $E_{\Delta Ct}$  spesifik lot = 1,91; *SF* = 1,14

Ct ABL asai = 12.5; Ct BCR-ABL = 29 ;  $\Delta Ct$  = -16,6

$\% (IS) = 1,91^{(-16,6)} \times 100 \times 1,14 = 0,0025\%$  adalah lebih kecil dari LoD asai yang ditentukan pada 0,0030% (*IS*)

$MRx.xx = \log_{10}[100/\% \text{ Ditetapkan } (IS)] = \log_{10}(100) - \log_{10}(0,0025) = 2 - \log_{10}(0,0025) = MR4.60$  adalah lebih besar dari LoD asai yang ditentukan pada MR4.52.

Hasil: **POSITIF [Di bawah LoD; >MR4.52/<0,0030% (IS)] (POSITIVE [Below LoD; MR4.52/0.0030% (IS)])**. Lihat Gambar 4.



**Gambar 4. Jendela Lihat Hasil (View Results) GeneXpert Dx: POSITIF [Di bawah LoD; >MR4.52/<0,0030% (IS)] (POSITIVE [Below LoD; MR4.52/0.0030% (IS)])**

## 14.4 NEGATIF [Transkrip ABL mencukupi] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])

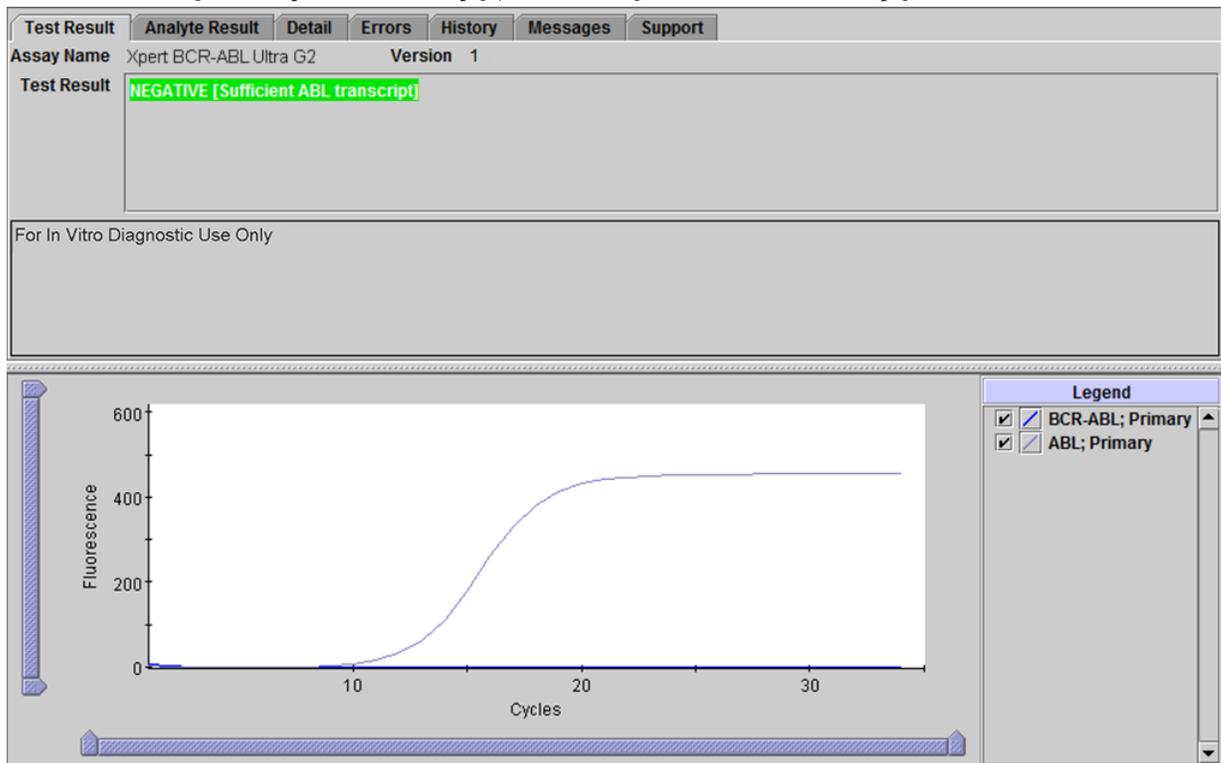
BCR-ABL tidak terdeteksi dengan Ct BCR-ABL yang sama dengan “0” atau lebih besar dari pemotongan sebesar “32”, dan Ct ABL lebih besar dari “8” dan kurang dari atau sama dengan “18”.

Ketika BCR-ABL tidak dapat dideteksi dengan Ct BCR-ABL sama dengan “0” atau lebih besar dari pemotongan sebesar “32”, perangkat lunak GeneXpert pertama-tama mencari Ct ABL untuk mengonfirmasi apakah Ct ABL lebih besar dari atau sama dengan “8”, dan kurang dari atau sama dengan “18”, untuk memastikan adanya “Transkrip ABL mencukupi”. Lihat Tabel 1.

**Contoh:**

Ct BCR-ABL asai = 0; Ct ABL = 11,3 adalah kurang dari “18”.

Hasil: **NEGATIF [Transkrip ABL mencukupi] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])**. Lihat Gambar 5.



**Gambar 5. Jendela Lihat Hasil (View Results) GeneXpert Dx: NEGATIF [Transkrip ABL mencukupi] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])**

## 14.5 TIDAK VALID [Transkrip ABL tidak mencukupi] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

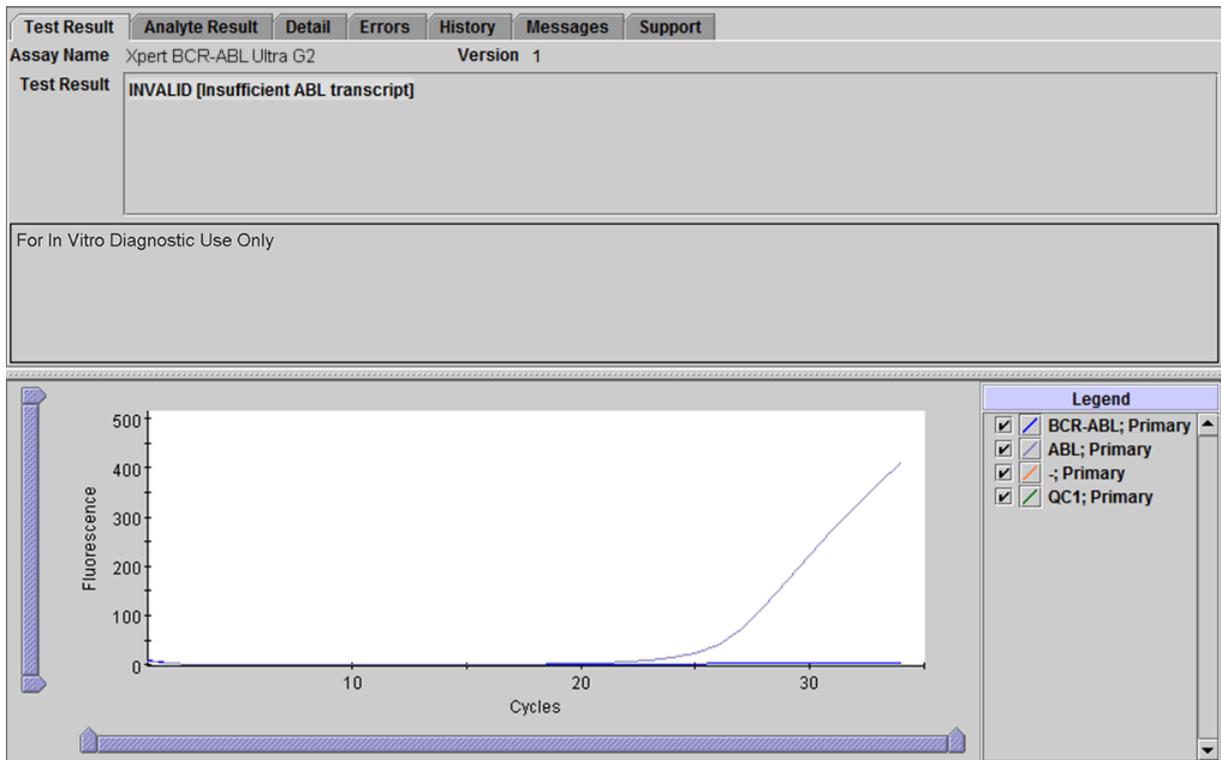
BCR-ABL terdeteksi atau tidak terdeteksi dengan Ct ABL lebih besar dari “18”.

Ketika BCR-ABL terdeteksi atau tidak terdeteksi, perangkat lunak GeneXpert pertama-tama mencari Ct ABL untuk mengonfirmasi apakah Ct ABL kurang dari atau sama dengan “18” untuk memastikan adanya “Transkrip ABL mencukupi”. Lihat Bagian 17.

**Contoh:**

Ct BCR-ABL asai = 0 ; Ct ABL = 24 adalah lebih besar dari “18”.

Hasil: **TIDAK VALID [Transkrip ABL tidak mencukupi] (INVALID [Insufficient ABL transcript])**. Lihat Gambar 6.



Gambar 6. Jendela Lihat Hasil (View Results) GeneXpert Dx: TIDAK VALID [Transkrip ABL tidak mencukupi] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

### 14.6 KESALAHAN (ERROR)



Gambar 7. Jendela Lihat Hasil (View Results) GeneXpert Dx: KESALAHAN (ERROR)

## 15 Hasil Kuantitatif

Sertifikat analisis disediakan bersama setiap kit Uji Xpert BCR-ABL Ultra dan memuat kurva standar spesifik lot untuk kit Xpert BCR-ABL Ultra dan Nilai Efisiensi ( $E_{AC}$ ). Nilai Efisiensi disematkan dalam kode batang dari kartrid Xpert BCR-ABL Ultra. Lihat sertifikat analisis untuk perhitungan terperinci dari Nilai Efisiensi. Setiap lot kit juga memuat faktor penskalaan spesifik lot ( $SF$ ) yang disematkan dalam kode batang, yang mengaitkan output uji kuantitatif dengan Skala Internasional (International Scale,  $IS$ ).<sup>7</sup> Hasil uji diberikan dengan output uji kuantitatif baik dalam skala % ( $IS$ ) maupun tanggapan molekuler (MR) (lihat Tabel 2 dan Tabel 3). Nilai kuantitatif ini harus diinterpretasikan dalam konteks presisi dari uji Xpert BCR-ABL (lihat Bagian 22, Presisi dan Reprodusibilitas).

**Tabel 2. Korelasi Pengurangan Log, Skala Internasional (International Scale,  $IS$ ), dan Tanggapan Molekuler (Molecular Response, MR)**

Pengurangan Log dalam % BCR-ABL/ABL ( $IS$ )	MR	% BCR-ABL/ABL ( $IS$ ) <sup>a</sup>
0	0	100
1	1	10
2	2	1
3	3	0,1
4	4	0,01
4,5	4,5	0,0032
5	5	0,001

<sup>a</sup> % BCR-ABL/ABL ( $IS$ ) = % ( $IS$ ).

$$MR_{xx.x} = \log_{10}[100/\% \text{ Ditetukan } (IS)] = \log_{10}(100) - \log_{10}[\% \text{ Ditetukan } (IS)] = 2 - \log_{10}[\% \text{ Ditetukan } (IS)]$$

**Tabel 3. Contoh Xpert BCR-ABL Ultra Hasil Uji**

Uji	BCR-ABL		ABL		Xpert BCR-ABL Ultra Hasil Uji	Catatan
	Ct	Hasil (Result)	Ct	Hasil (Result)		
1	7,1	TIDAK VALID (INVALID)	7,3	GAGAL (FAIL)	TIDAK VALID [Transkrip BCR-ABL dan ABL terlalu tinggi] (INVALID [Too high BCR-ABL and ABL transcripts])	Nilai % yang diperhitungkan: 149,92%
2	8,1	TIDAK VALID (INVALID)	7,9	GAGAL (FAIL)	TIDAK VALID [Transkrip ABL terlalu tinggi] (INVALID [Too high ABL transcript])	Nilai % yang diperhitungkan: 121,05%
3	7,9	TIDAK VALID (INVALID)	8,1	LULUS (PASS)	TIDAK VALID [Transkrip BCR-ABL terlalu tinggi] (INVALID [Too high BCR-ABL transcript])	Nilai % yang diperhitungkan: 149,92%
4	11,4	POS	10,9	LULUS (PASS)	POSITIF [Di atas LoQ atas] (POSITIVE [Above upper LoQ])	Nilai % yang diperhitungkan: 78,92%
5	18,2	POS	13,5	LULUS (PASS)	POSITIF [33,93% ( $IS$ ) dan MR0.47] (POSITIVE [33.93% ( $IS$ ) and MR0.47])	Nilai % yang diperhitungkan: 33,93%
6	21,4	POS	13,4	LULUS (PASS)	POSITIF [4,68% ( $IS$ ) dan MR1.33] (POSITIVE [4.68% ( $IS$ ) and MR1.33])	Nilai % yang diperhitungkan: 4,68%

Uji	BCR-ABL		ABL		Xpert BCR-ABL Ultra Hasil Uji	Catatan
	Ct	Hasil (Result)	Ct	Hasil (Result)		
7	28,6	POS	15,2	LULUS (PASS)	POSITIF [0,012% (IS) dan MR3.92] (POSITIVE [0.012% (IS) and MR3.92])	Nilai % yang diperhitungkan: 0,012%
8	30,0	POS	12,7	LULUS (PASS)	POSITIF [Di bawah LoD; >MR4.52/<0,0030% (IS)] (POSITIVE [Below LoD; MR4.52/0.0030% (IS)])	Nilai % yang diperhitungkan: 0,0008%
9	0	NEG	13,3	LULUS (PASS)	NEGATIF [Transkrip ABL mencukupi] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])	0%
10	31,6	TIDAK VALID (INVALID)	18,2	GAGAL (FAIL)	TIDAK VALID [Transkrip ABL tidak mencukupi] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	NA
11	0	TIDAK VALID (INVALID)	18,6	GAGAL (FAIL)	TIDAK VALID [Transkrip ABL tidak mencukupi] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	NA
12	0	TIDAK VALID (INVALID)	0	GAGAL (FAIL)	TIDAK VALID [Tidak ada transkrip ABL] (INVALID [No ABL transcript])	NA
13	0	TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)	0	TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)	KESALAHAN (ERROR)	Contohnya, Kesalahan5017: [ABL] pemeriksaan probe gagal

## 16 Batasan Asai

- Produk ini hanya ditujukan untuk penggunaan diagnostik *in vitro*.
- Asai tidak ditujukan untuk digunakan dengan kalibrator eksternal.
- Presisi asai tidak ditunjukkan atau dijamin di bawah MR4.5.
- Asai tidak diindikasikan untuk menentukan penghentian dari pengobatan TKI atau untuk pemantauan setelah penghentian.
- Kinerja dari uji Xpert BCR-ABL Ultra dievaluasi menggunakan prosedur yang disediakan hanya dalam sisipan paket ini. Modifikasi terhadap berbagai prosedur ini dapat mengubah kinerja dari uji.
- Produk ini telah divalidasi untuk darah yang dikumpulkan dalam tabung EDTA.
- Jangan menggunakan heparin sebagai antikoagulan karena zat ini dapat menghambat reaksi PCR.
- Tipe-tipe sampel Natrium sitrat (NaSitrat), buffy-coat, dan sumsum tulang belum divalidasi.
- Hasil uji yang keliru dapat muncul akibat pengumpulan, penanganan, atau penyimpanan spesimen yang tidak semestinya, atau sampel yang tertukar. Kepatuhan yang saksama terhadap petunjuk dalam sisipan paket ini adalah perlu untuk menghindari hasil yang keliru.
- Uji Xpert BCR-ABL Ultra hanya dirancang untuk mendeteksi, tetapi tidak untuk membedakan antara transkrip-transkrip fusi BCR-ABL p210, yaitu e13a2/b2a2 dan e14a2/b3a2. Kemampuan untuk mendeteksi transkrip fusi lain belum dievaluasi di luar yang telah diuraikan dalam petunjuk penggunaan ini. Berbagai uji ini tidak mendeteksi titik pemisahan kecil atau mikro, penghilangan mikro, atau mutasi.
- Xpert BCR-ABL Ultra tidak dimaksudkan untuk mendeteksi e1a2 (p190), e19a2 (p230), atau translokasi kecil lain yang mungkin ada dalam sampel darah perifer pasien yang mengidap leukemia.
- Xpert BCR-ABL Ultra tidak akan mendeteksi transkrip fusi e13a2/b2a2 aberan, ketika bagian-bagian dari urutan yang bersebelahan dengan titik pemisahan terdeslesi.
- Untuk beberapa spesimen dengan hitungan sel darah putih yang sangat tinggi (lebih tinggi dari 30 juta sel/ml), Xpert BCR-ABL Ultra mungkin melaporkan hasil **TIDAK VALID (INVALID)** (Tipe 2) karena adanya kadar BCR-ABL atau ABL yang berlebih dalam sampel. Lihat Tabel 4 untuk memperoleh informasi tambahan.
- Beberapa spesimen dengan kadar transkrip ABL yang sangat rendah atau dengan sel darah putih lebih rendah dari 150.000 sel/ml dapat dilaporkan sebagai **TIDAK VALID (INVALID)** (Tipe 1). Suatu hasil yang tidak ditentukan, tidak mengecualikan keberadaan sel leukemia dengan kadar sangat rendah pada pasien tersebut.

- Transkrip p230 CML dengan titik pemisahan mikro e19a2 dapat melaporkan hasil positif BCR-ABL di bawah LoD asai (0,0030% (IS)/MR4.52) ketika diuji pada kadar dengan target tinggi (>3,52 log di atas LoD).
- Mutasi atau polimorfisme dalam primer atau wilayah pengikat probe dapat memengaruhi deteksi dari varian baru atau yang tidak diketahui, dan dapat memberikan hasil negatif palsu.
- Hasil Xpert BCR-ABL Ultra harus digunakan bersama dengan riwayat pasien, termasuk informasi klinis dan laboratorium sesuai pedoman NCCN, ELN, dan ESMO, jika berlaku, guna membuat interpretasi klinis yang lengkap dan untuk penatalaksanaan pasien.
- Beberapa pasien yang mempunyai kadar transkrip BCR-ABL1 yang sangat rendah (yaitu di bawah LoD 0,0030% (IS) atau lebih tinggi daripada MR4.52) mungkin dilaporkan sebagai **NEGATIF [Transkrip ABL mencukupi] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])**. Hasil yang tidak terdeteksi tidak berarti bahwa tidak ada sel leukemia dalam kadar rendah pada pasien.
- Asai divalidasi untuk digunakan pada GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI) dan GeneXpert Infinity System (Infinity-48s dan Infinity-80).

## 17 Panduan Pemecahan Masalah

Tabel 4. Panduan Pemecahan Masalah

Hasil Uji	Kemungkinan Penyebab	Saran
<b>TIDAK VALID (INVALID)</b>	Tipe 1: Kegagalan ABL kontrol endogen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kualitas sampel yang buruk</li> <li>• Penghambatan RT-PCR</li> <li>• Jika Ct ABL &gt; 18, dan/atau titik akhir &lt;200</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periksa kualitas spesimen (misalnya, melampaui persyaratan penyimpanan spesimen, termasuk waktu dan suhunya).</li> <li>• Ulangi uji dengan spesimen awal (jika tersedia) atau dari lisat yang disimpan serta kartrid baru sesuai dengan prosedur yang dijelaskan pada Bagian 18.1, Prosedur Uji Ulang untuk KESALAHAN (ERROR) atau TIDAK VALID (INVALID) (Tipe 1).</li> </ul>
	Tipe 2: Kadar transkrip BCR-ABL tidak dapat ditentukan karena sampel yang mengandung transkrip BCR-ABL dan/ atau transkrip ABL berlebih (Ct < 8)	Ulangi uji dengan spesimen awal (jika tersedia) atau dari lisat yang disimpan serta kartrid baru sesuai dengan prosedur yang dijelaskan pada Bagian 18.2, Prosedur Uji Ulang untuk KESALAHAN (ERROR) (Kode 2008) atau TIDAK VALID (INVALID) (Tipe 2).
<b>KESALAHAN (Kode 2008)</b>	Tekanan melebihi batas (pesan kesalahan 2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periksa mutu spesimen.</li> <li>• Periksa hitungan WBC yang meningkat secara kasar.</li> <li>• Ulangi uji dengan spesimen awal (jika tersedia) atau dari lisat yang disimpan serta kartrid baru sesuai dengan prosedur yang dijelaskan pada Bagian 18.2, Prosedur Uji Ulang untuk KESALAHAN (ERROR) (Kode 2008) atau TIDAK VALID (INVALID) (Tipe 2).</li> </ul>
<b>KESALAHAN (ERROR) (Kode 5006, 5007, 5008, dan 5009<sup>a</sup>)</b>	Kegagalan pemeriksaan probe	Ulangi uji dengan spesimen awal (jika tersedia) atau dari lisat yang disimpan serta dengan kartrid baru sesuai dengan prosedur yang dijelaskan pada Bagian 18.1, Prosedur Uji Ulang untuk KESALAHAN (ERROR) atau TIDAK VALID (INVALID) (Tipe 1).

Hasil Uji	Kemungkinan Penyebab	Saran
<b>TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</b>	Kegagalan pengumpulan data. Misalnya, operator menghentikan uji yang sedang berlangsung atau terjadi listrik padam.	Ulangi uji dengan spesimen awal (jika tersedia) atau dari lisat yang disimpan serta dengan kartrid baru sesuai dengan prosedur yang dijelaskan pada Bagian 18.1, Prosedur Uji Ulang untuk KESALAHAN (ERROR) atau TIDAK VALID (INVALID) (Tipe 1).

<sup>a</sup> Ini bukan merupakan daftar lengkap kode KESALAHAN (ERROR).

## 18 Uji Ulang

### 18.1 Prosedur Uji Ulang untuk KESALAHAN (ERROR) atau TIDAK VALID (Tipe 1)

Uji ulang sampel dengan hasil **KESALAHAN (ERROR)** atau **TIDAK VALID (INVALID)** yang disebabkan oleh ambang batas siklus (Ct) ABL melampaui pemotongan Ct maksimum yang valid (Ct >18) atau titik akhir berada di bawah pengaturan ambang batas (<200). Juga lihat Tabel 4.

- Jika terdapat volume spesimen darah *yang mencukupi*, lakukan uji ulang dari tabung pengumpulan spesimen darah awal dengan mengikuti prosedur di Bagian 11.2, Menyiapkan Sampel.  
-ATAU-  
Jika volume spesimen darah *tidak mencukupi*, uji ulang dapat dilakukan dari lisat yang disimpan dari Bagian 11.2, Menyiapkan Sampel, Langkah 12.
  - Jika lisat yang disimpan dari Bagian 11.2, Menyiapkan Sampel, langkah 12 disimpan dalam keadaan beku, cairkan hingga suhu ruangan sebelum digunakan.
  - Pastikan lisat tercampur dengan baik dengan mencampur sampel menggunakan mikser vorteks pada pengaturan maksimum secara terus-menerus selama 10 detik, dan sisihkan selama 3 menit agar gelembungnya menghilang. Lanjutkan ke langkah 2.
- Pindahkan 1 ml lisat yang telah disiapkan ke dalam tabung kerucut 50 ml baru.
- Ke dalam tabung kerucut baru yang berisi lisat, tambahkan 1,5 ml Reagensia Lisis (LY).
- Campur sampel menggunakan mikser vorteks dengan pengaturan maksimum secara terus-menerus, selama 10 detik.
- Inkubasikan selama 10 menit pada suhu ruangan.
- Ke tabung kerucut yang sama, tambahkan 2 ml etanol absolut peringkat reagensia (tidak disediakan).
- Campur sampel menggunakan mikser vorteks dengan pengaturan maksimum secara terus-menerus, selama 10 detik.
- Buka kartrid dengan mengangkat tutup kartrid dan pindahkan seluruh isi dari ampul Reagensia Pencuci (1) ke ruang Reagensia Pencuci (dengan bukaan kecil). Lih Gambar 1.
- Pipetkan seluruh isi dari sampel yang disiapkan ke dalam Ruang Sampel (bukaan besar). Lih Gambar 1.
- Tutuplah penutup kartrid. Mulai uji (lihat Bagian 11.4).

### 18.2 Prosedur Uji Ulang untuk KESALAHAN (ERROR) (Kode 2008) atau TIDAK VALID (Tipe 2)

Uji ulang sampel-sampel dengan kadar transkrip BCR-ABL dan/atau ABL di bawah pemotongan Ct minimum yang valid (Ct <8) dan/atau ketika batasan tekanan terlampaui. Juga lihat Tabel 4.

- Ke bagian dasar tabung kerucut 50 ml baru, tambahkan 100 µl PK (Proteinase K).
- Jika terdapat volume spesimen darah *yang mencukupi*, lakukan uji ulang dari tabung pengumpulan spesimen darah awal. Pastikan bahwa spesimen darah tercampur dengan baik dengan membalik tabung pengumpulan darah sebanyak 8 kali segera sebelum melakukan pipetkan. Lanjutkan ke langkah 4.

-ATAU-

Jika volume spesimen darah *tidak mencukupi*, uji ulang dapat dilakukan dari lisat yang disimpan dari Bagian 11.2, Menyiapkan Sampel, Langkah 12.

- a) Jika lisat yang disimpan dari Bagian 11.2, Menyiapkan Sampel, langkah 12 disimpan dalam keadaan beku, cairkan hingga suhu ruangan sebelum digunakan. Jika digunakan lisat yang didinginkan, biarkan agar setimbang ke suhu ruangan sebelum digunakan.
- b) Pastikan lisat tercampur dengan baik dengan mencampur sampel menggunakan mikser vorteks pada pengaturan maksimum secara terus-menerus selama 10 detik, dan sisihkan selama 3 menit agar gelembungnya menghilang. Lanjutkan ke langkah 3.
3. Ke dalam tabung yang telah berisi Proteinase K, tambahkan 50 µl spesimen darah, jika tersedia, atau 80 µl sisa lisat dari Bagian 11.2, Menyiapkan Sampel.
  - a) Campur sampel menggunakan mikser vorteks dengan pengaturan maksimum secara terus-menerus, selama 3 detik.
  - b) Inkubasikan sampel selama 1 menit pada suhu ruangan.
4. Ke dalam tabung kerucut baru yang berisi lisat, tambahkan 2,5 ml Reagensia Lisis (LY).
5. Campur sampel menggunakan mikser vorteks dengan pengaturan maksimum secara terus-menerus, selama 10 detik.
6. Inkubasikan selama 10 menit pada suhu ruangan.
7. Ke tabung kerucut yang sama, tambahkan 2 ml etanol absolut peringkat reagensia (tidak disediakan).
8. Campur sampel menggunakan mikser vorteks dengan pengaturan maksimum secara terus-menerus, selama 10 detik.
9. Buka kartrid dengan mengangkat tutup kartrid dan pindahkan seluruh isi dari ampul Reagensia Pencuci (1) ke ruang Reagensia Pencuci (dengan bukaan kecil). Lih Gambar 1.
10. Pipetkan seluruh isi dari sampel yang disiapkan ke dalam Ruang Sampel (bukaan besar). Lih Gambar 1.
11. Tutuplah penutup kartrid. Mulai uji (lihat Bagian 11.4).

## 19 Nilai Yang Diperkirakan

Rentang Xpert BCR-ABL Ultra mencakup titik-titik keputusan klinis penting untuk pemantauan CML (yang merentang dari MR 1 hingga 4,5)<sup>5</sup> dengan deteksi kuantitatif mRNA BCR-ABL (transkrip e13a2/b2a2 atau e14a2/b3a2) serta mRNA kontrol endogen ABL. Nilai yang diperkirakan berada dalam rentang Xpert BCR-ABL Ultra sebesar 0,0030 hingga 55% (IS) (MR4.52 hingga MR0.26).

## 20 Kinerja Klinis

Kinerja klinis dari uji Xpert BCR-ABL Ultra dievaluasi di empat institusi di A.S sebagai bagian dari studi klinis beberapa lokasi. Tiga institusi tambahan berfungsi sebagai lokasi hanya untuk pengumpulan spesimen. Studi dilakukan menggunakan spesimen darah utuh EDTA segar yang dikumpulkan secara prospektif, dari pasien-pasien dengan CML pada setiap stadium penyakit, setelah diagnosis awal, dengan atau tanpa pemaparan sebelumnya terhadap terapi Penghambat Tirosin Kinase atau perawatan +CML lainnya. Sebagai tambahan, studi ini menyertakan spesimen sisa yang disimpan sebagai lisat beku, yang disiapkan dari darah utuh EDTA dari populasi pasien yang sama. Kinerja uji Xpert BCR-ABL Ultra dibandingkan dengan asai molekuler yang telah diloloskan FDA, yang mendeteksi serta mengkuantifikasi transkrip mRNA untuk tipe translokasi p210 (e13a2/b2a2 atau e14a2/b3a2), dan menggunakan ABL sebagai transkrip mRNA kontrol endogen.

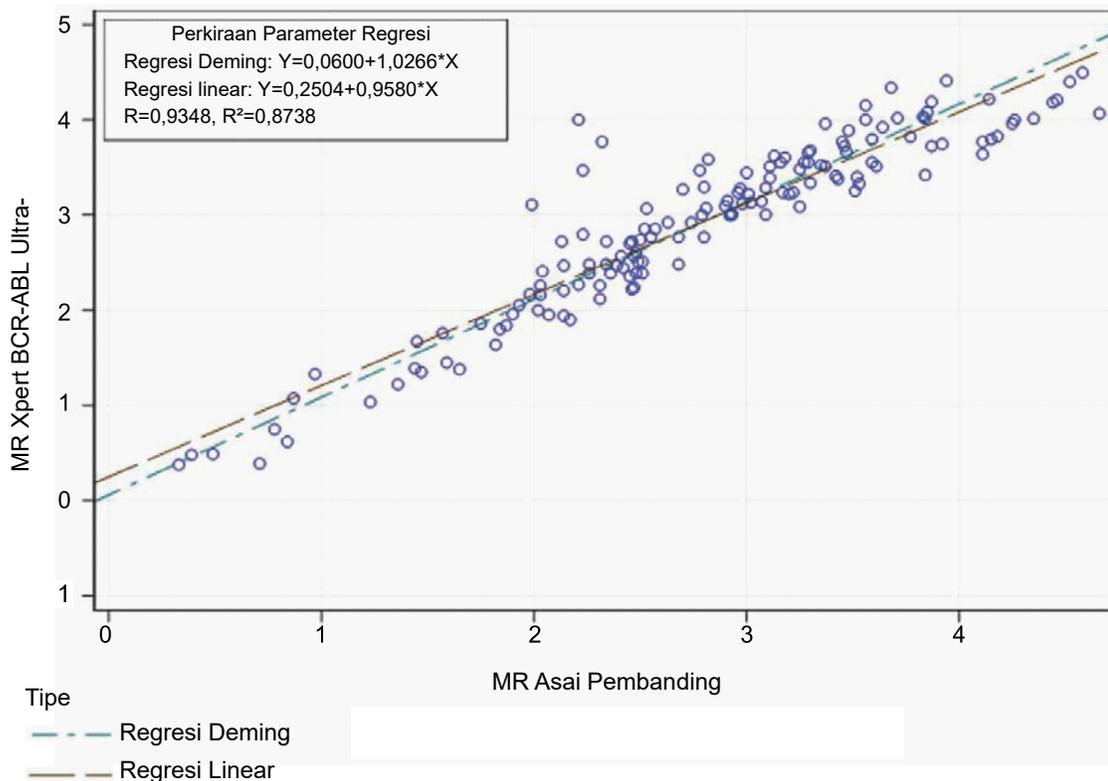
Sebanyak total 266 spesimen yang memenuhi syarat pada awalnya didaftarkan dalam studi, dan kemudian 57 dikecualikan karena penggunaan prosedur yang telah tidak berlaku untuk metode ekstraksinya (27), subjek tidak menyelesaikan pengambilan darah (8), penundaan pengiriman atau pengujian (6), volume yang tidak mencukupi untuk pengujian (6), kegagalan uji pembandingan (6), atau pengujian dengan berkas definisi asai Xpert BCR-ABL Ultra yang tidak tepat (4), sehingga menyisakan 209 spesimen yang kemudian diuji.

Dari 209 spesimen, sebanyak 97,1% (203/209) dari hasil Xpert BCR-ABL Ultra berhasil pada upaya pertama, yang memberikan tingkat yang tidak ditentukan awal sebesar 2,9% (6/209) dan 99,5% (208/209) berhasil ketika diuji kembali, yang memberikan tingkat yang tidak ditentukan akhir sebesar 0,5% (1/209).

Dari 208 spesimen yang tersedia untuk analisis, sebanyak 150 (72,1%) adalah spesimen lisat beku dan 58 (27,9%) adalah spesimen segar yang dikumpulkan secara prospektif, dengan ketersediaan informasi demografis. Di antara spesimen segar, sebanyak 24 (41,4%) diambil dari subjek wanita dan 34 (58,6%) berasal dari subjek pria. Rata-rata usia subjek untuk yang memberikan spesimen segar adalah 60,5 tahun (rentang 28-85 tahun).

Dari 208 hasil yang tersedia untuk analisis, sebanyak 147 memiliki hasil yang berada dalam rentang kuantitatif yang dapat dilaporkan bagi kedua asai [0,0030% - 55% (IS)/MR4.52 - MR0.26] untuk Xpert BCR-ABL Ultra dan 0,0020% - 50% (IS)/MR4.72 - MR0.30 untuk Asai Pembandingan: 117 di antaranya berasal dari lisat tersisa yang dibekukan dan 30 di antaranya

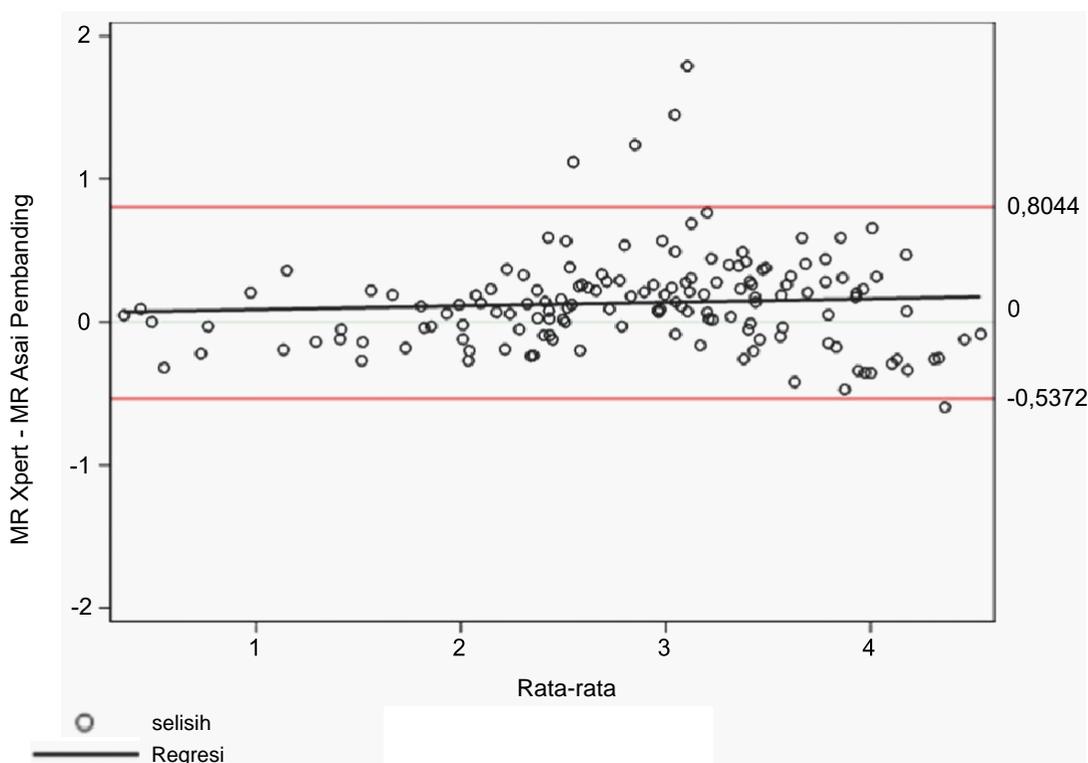
merupakan spesimen segar yang dikumpulkan secara prospektif. Kinerja dari uji Xpert BCR-ABL Ultra dibandingkan dengan Asai Pemanding, dievaluasi menggunakan regresi Deming untuk menentukan kemiringan dan perpotongan. Gambar 8 memperlihatkan analisis regresi Deming dan regresi linear dari 147 hasil asai (nilai MR).



**Gambar 8. Analisis Regresi Deming dan Regresi Linear**

Kemiringan dan perpotongan dari regresi Deming berturut-turut adalah 1,0266 dan 0,0600. Dari berbagai hasil ini, bias yang diperkirakan pada MMR (MR3) diperhitungkan sebagai MR0.1244 (interval keyakinan 95% sebesar 0,0969 – 0,1519).

Analisis selisih Bland-Altman juga dilakukan dengan menggunakan 147 hasil kuantitatif yang berada dalam rentang yang dapat dilaporkan baik untuk uji Xpert BCR-ABL Ultra maupun Asai Pemanding. Grafik Bland-Altman (lihat Gambar 9) memperlihatkan 2SD lebih atas dan lebih bawah dari rata-rata selisih yang teramati. Garis trend dari bias di sepanjang rentang MR juga diperlihatkan.



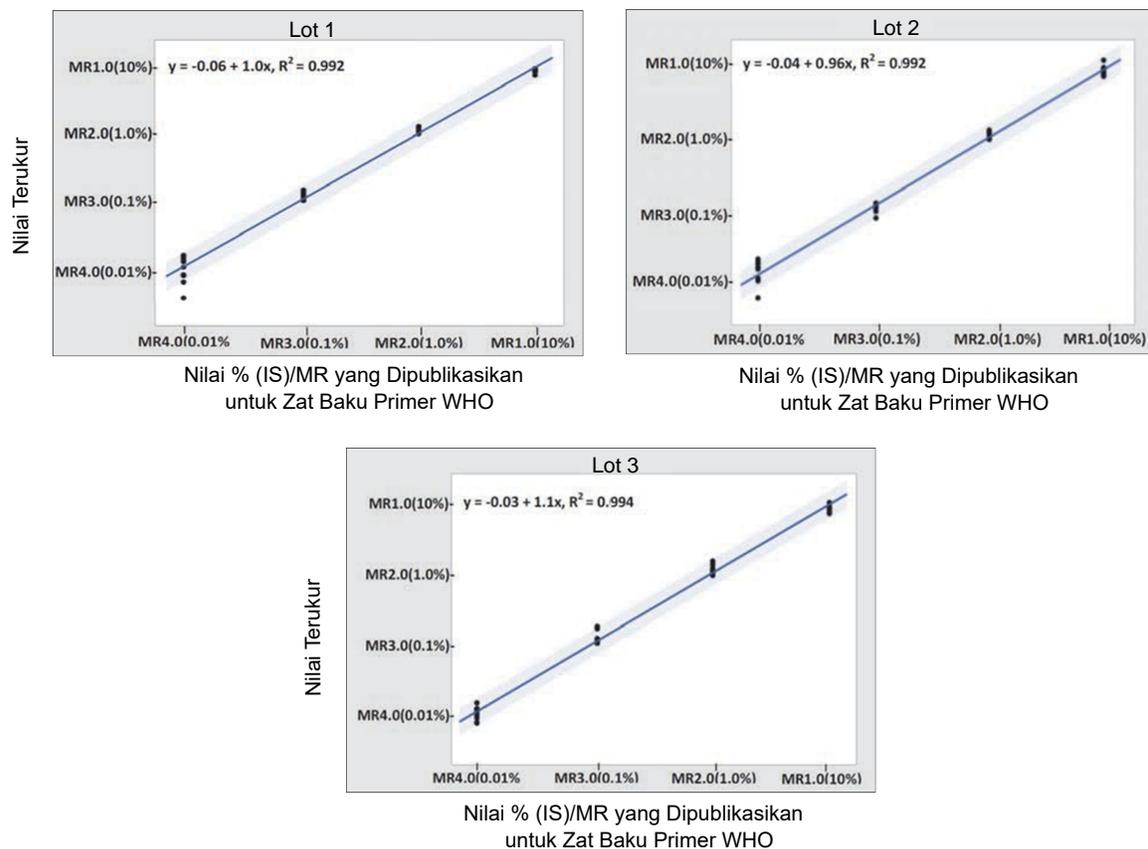
**Gambar 9. Xpert BCR-ABL Ultra Analisis Selisih Bland-Altman MR Uji dibandingkan dengan MR BCR-ABL Asai Pembeding**

Selisih rata-rata (bias) diperhitungkan sebagai 0,1336 dengan SD sebesar 0,3354. Kebanyakan hasil (96,6%, 142/147) berada dalam rentang 2SD (di antara -0,5372 dan 0,8044).

## 21 Kinerja Analitis

### 21.1 Keterlacakan ke Panel WHO

Keterlacakan ke Panel Rujukan Genetika Internasional Pertama World Health Organization (WHO) untuk kuantitas translokasi BCR-ABL dengan RQ-PCR (kode NIBSC: 09/138) diperlihatkan dengan mengukur Panel Rujukan WHO menggunakan 3 lot dari uji Xpert BCR-ABL Ultra dan membandingkan nilai terukur tersebut dengan nilai yang dipublikasikan dalam Petunjuk Penggunaan Panel Rujukan.<sup>19</sup> Tiap-tiap dari 4 anggota Panel Rujukan tersebut diuji dengan minimal 10 replikat per lot kit asai. Nilai MR yang diukur untuk setiap kadar dari panel Utama WHO dihitung dengan regresi pada setiap lot dari uji Xpert BCR-ABL Ultra (yaitu anggota panel WHO diperlakukan sebagai sampel klinis dan dicocokkan dengan model regresi linear dari kurva standar asai). Lebih jauh lagi, nilai MR yang diukur dibandingkan dengan nilai MR yang dipublikasi melalui analisis regresi tambahan, untuk menentukan nilai-nilai kemiringan dan perpotongan. Kemiringan garis ini hampir bersatu (0,96 ke 1,1) dan perpotongannya diperhitungkan sebagai dekat ke (-0,03 ke -0,06).



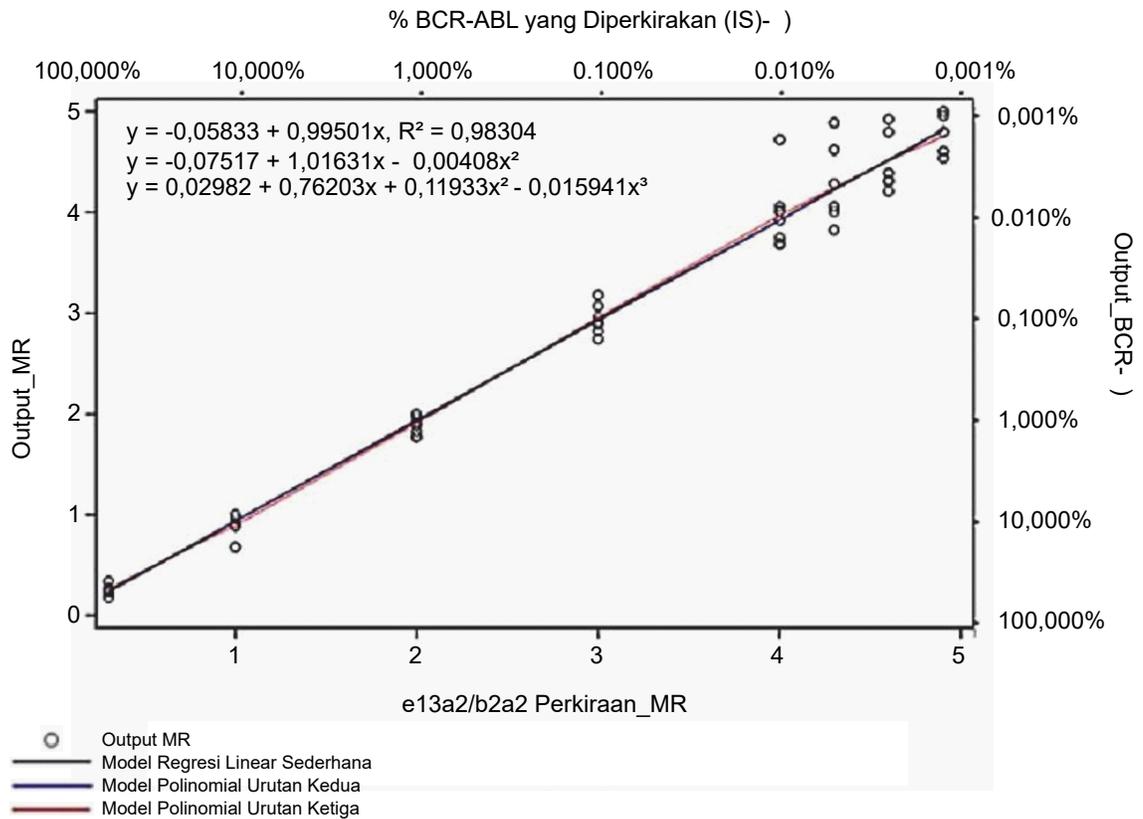
**Gambar 10. Nilai Terukur dibandingkan dengan Nilai Yang Dipublikasikan untuk Panel Rujukan Utama WHO, Lot ke Lot.**

Xpert BCR-ABL Ultra Nilai MR yang dihasilkan kit X (sumbu y) diplotkan terhadap nilai MR yang dipublikasikan dalam Petunjuk Penggunaan Panel Rujukan Utama WHO (sumbu x). Tiga lot tersebut diwakili oleh titik data (hitam). Analisis regresi dan interval keyakinan didasarkan pada data bagi setiap lot secara terpisah.

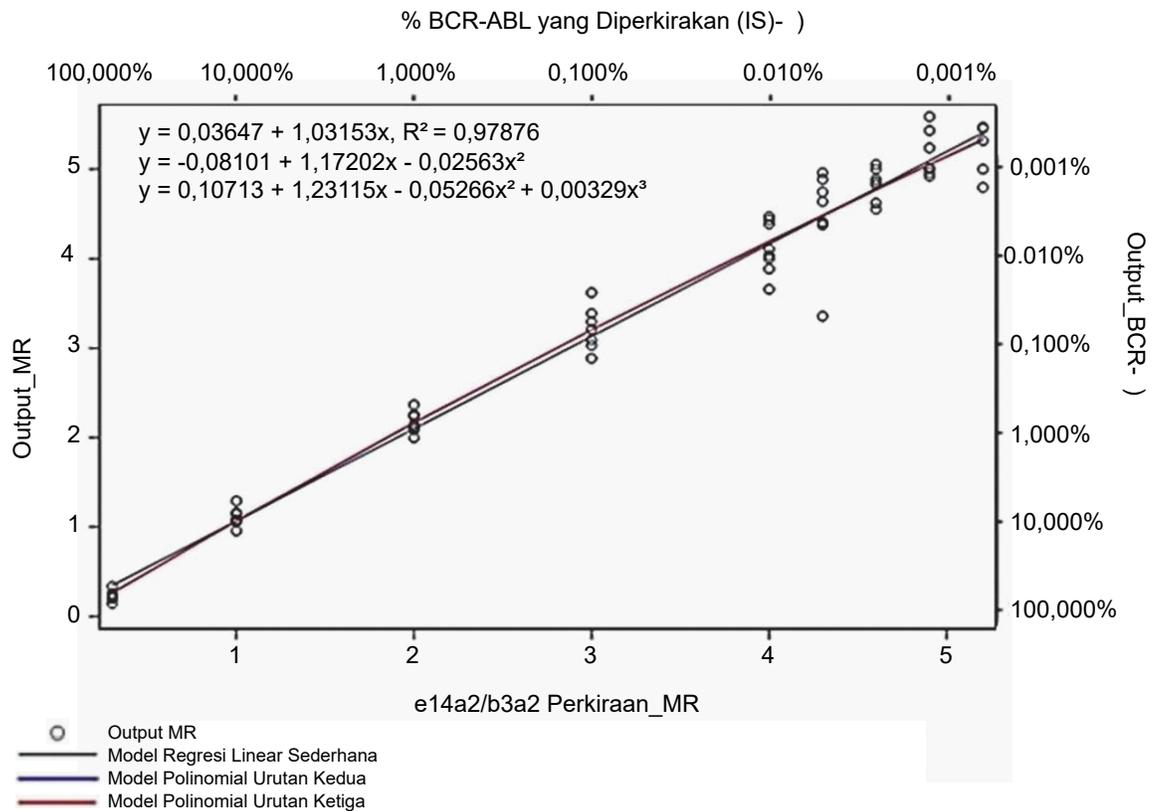
## 21.2 Linearitas/Rentang Dinamis

Linearitas dievaluasi secara terpisah untuk setiap dari dua titik pemisahan utama, e13a2/b2a2 dan e14a2/b3a2, dengan menggunakan spesimen klinis CML yang spesifik bagi kadar tinggi dari salah satu titik pemisahan e13a2/b2a2 atau e14a2/b3a2. Lisat dari setiap kadar tinggi dari spesimen CML transkrip BCR-ABL diencerkan dalam lisat latar belakang yang disiapkan untuk spesimen klinis negatif CML, ke rentang target ~50% (IS)/MR0.30 hingga 0,000625% (IS)/MR5.20. Anggota panel, termasuk kadar negatif, diuji pada dua lot kit asai tersebut dalam 4 replikat per lot kit.

Pengujian dan analisis statistik dilakukan sesuai dengan CLSI EP06-A. Analisis regresi linear dilakukan pada polinomial urutan pertama, kedua, dan ketiga. Hasil untuk setiap titik pemisahan dianggap linear jika koefisien regresi polinomial tidak signifikan (nilai  $p > 0.05$ ). Kurva regresi linear bagi kedua transkrip diperlihatkan dalam Gambar 11 dan Gambar 12 di bawah ini.



Gambar 11. Kurva Regresi Linear untuk Transkrip Titik Pemisahan e13a2/b2a2



Gambar 12. Kurva Regresi Linear untuk Transkrip Titik Pemisahan e14a2/b3a2

Perkiraan perpotongan, kemiringan, dan nilai  $R^2$  regresi dari model linear ditunjukkan dalam Tabel 5.

**Tabel 5. Koefisien Regresi dari Model Linear**

Titik Pemisahan	Perpotongan	Kemiringan	$R^2$
e13a2/b2a2	-0,05833	0,99501	0,98304
e14a2/b3a2	0,03647	1,03153	0,9788

Secara kolektif, data mendukung pengamatan linearitas dari sedikitnya 55% (*IS*)/MR 0.26 hingga ~0,0019% (*IS*)/MR4.75 dengan SD maksimum sebesar 0,26. Rentang yang dapat dilaporkan meluas dari batas-batas linearitas sebesar 55% (*IS*)/MR0.26 hingga LOQ pada 0,0030% (*IS*)/MR4.52.

### 21.3 Sensitivitas Analitis (Batas Deteksi, Batas Kuantitasi, Batas Kosong)

Batas deteksi (LoD) diperkirakan baik untuk titik pemisahan e13a2/b2a2 maupun e14a2/b3a2 dengan menguji pengenceran berseri dari spesimen positif CML Tinggi [ $>10\%$  (*IS*)/MR1] dan juga menguji spesimen positif CML Rendah [ $<0,1\%$  (*IS*)/MR3]. Data bagi setiap titik pemisahan di seluruh pengenceran dan spesimen dikompilasi secara terpisah, dan LoD diperkirakan dengan menggunakan analisis regresi probit. Analisis yang dihasilkan memberikan perkiraan LoD sebesar 0,0035% (*IS*)/MR4.45 untuk titik pemisahan e13a2/b2a2, dan 0,0030% (*IS*)/MR4.52 untuk titik pemisahan e14a2/b3a2.

LoD diverifikasi dengan mengadaptasi metode non-parametrik yang diuraikan dalam dokumen panduan CLSI, EP17-A2 (Tabel 6). Dua spesimen positif CML unik yang mewakili setiap titik pemisahan diencerkan ke kadar target 0,0030% (*IS*)/MR4.52. Untuk e13a2/b2a2, 94 replikat diuji oleh 2 operator di seluruh 4 lot kit uji, selama 4 hari. Untuk e14a2/b3a2, 101 replikat diuji oleh 2 operator di seluruh 4 lot kit uji, selama 7 hari.

**Tabel 6. Batas Deteksi Terverifikasi dalam % (*IS*)/MR**

Titik Pemisahan	Positif/Replik	% Positif	% Median ( <i>IS</i> )/MR
e13a2/b2a2	90/94	95,74%	0,0030% ( <i>IS</i> )/MR4.52
e14a2/b3a2	97/101	96,04%	0,0029% ( <i>IS</i> )/MR4.55

Karena uji Xpert BCR-ABL Ultra tidak membedakan antara dua titik pemisahan, e13a2/b2a2 dan e14a2/b3a2, yang lebih tinggi di antara kedua titik ini diklaim sebagai LoD asai. Oleh karena itu, keseluruhan LoD Xpert BCR-ABL Ultra untuk e13a2/b2a2 maupun e14a2/b3a2 adalah 0,0030% (*IS*)/MR4.52.

Batas kuantitasi (LoQ) diperkirakan dengan data yang diperoleh dari studi LoD. Rata-rata dan simpangan baku untuk nilai % (*IS*) dan nilai MR diperhitungkan untuk replikat pada kadar yang sama dengan LoD, 0,0030% (*IS*)/MR4.52, atau lebih besar dengan positifitas lebih besar atau sama dengan 95%. LoQ dari asai dibatasi oleh LoD dari asai; oleh karena itu LoQ ditentukan sebagai sama dengan LoD, 0,0030% (*IS*)/MR 4.52. Hasilnya juga dievaluasi terhadap kriteria penerimaan untuk simpangan baku ( $SD \leq 0,36$ ). Simpangan baku MR untuk e13a2/b2a2 (rentang SD yang teramati adalah MR0.27-MR0.34) dan juga e14a2/b3a2 (rentang SD yang teramati adalah MR0.29-MR0.31) berada dalam kriteria penerimaan.

Batas kosong (LoB) ditentukan dengan 50 non-CML presumtif, spesimen darah dari donor normal dan sehat, yang diambil dengan tabung EDTA. Tidak ada nilai BCR-ABL terukur yang teramati untuk setiap uji tersebut. Oleh karena itu, keseluruhan LoB ditentukan sebagai 0,00% (*IS*).

### 21.4 Spesifisitas Analitis

Spesifisitas analitis dan klinis dari Xpert BCR-ABL Ultra dievaluasi eksklusivitasnya dengan menganalisis spesimen darah utuh EDTA yang diambil dari lima puluh (50) donor sehat (non-CML) dan dua puluh (20) spesimen leukemia (AML/ALL). Spesifisitas titik pemisahan ditentukan dengan menguji darah EDTA donor sehat yang normal yang dibubuhi lima (5) jalur sel leukemia yang berbeda, yang mewakili 3 tipe berbeda dari leukemia (CML, ALL, dan APL) serta 5 titik pemisahan penyakit: K562 (CML/e14a2/b3a2) dan BV173 (CML/e13a2/b2a2) berfungsi sebagai kontrol positif; SUP-B15 (ALL/e1a2), AR230 (CML/e19a2), dan NB4 (APL/PML-RARA) dievaluasi spesifisitasnya.

Tidak ada sinyal BCR-ABL yang terdeteksi oleh Xpert BCR-ABL Ultra dalam setiap spesimen non-CML sehat atau spesimen leukemia AML/ALL yang dievaluasi dalam studi ini.

Di antara jalur sel leukemia yang diuji, jalur sel CML (K562 dan BV173) dengan titik pemisahan utama p210 memberikan hasil positif yang diperkirakan. Jalur sel CML (AR230) dengan titik pemisahan p230 e19a2 dilaporkan **POSITIF [Di bawah LoD; >MR4.52/<0,0030% (IS)] (POSITIVE [Below LoD; MR4.52/0.0030% (IS)])** untuk 1 dari 4 replikat yang diuji pada kadar target 10% (IS)/MR1.00 berdasarkan pada jumlah sel K562. Hasil positif untuk jalur sel AR230 adalah untuk log dengan kadar target 3,52 di atas LoD asai dan tidak teramati pada kadar yang lebih rendah sebesar 1% (IS)/MR2.00 dan 0,1% (IS)/MR3.00.

Xpert BCR-ABL Ultra spesifik bagi transkrip fusi BCR-ABL p210 yang berkaitan dengan CML dan memiliki spesifisitas analitis sebesar 100% untuk spesimen darah EDTA non-CML.

## 21.5 Kontaminasi Ikutan (Carry-over)

Suatu studi dilakukan untuk memperlihatkan bahwa kartrid GeneXpert satu kali pakai terpisah mencegah kontaminasi bawaan dari kartrid yang diproses secara berurutan dalam modul yang sama. Untuk memperlihatkan hal ini, sampel negatif diproses setelah pemrosesan sampel dengan positif yang sangat tinggi, dalam modul GeneXpert yang sama. Studi ini terdiri dari pemrosesan sampel normal EDTA **NEGATIF (NEGATIVE)** (darah negatif CML) dalam modul GeneXpert yang sama, segera setelah suatu sampel **POSITIF (POSITIVE)** tinggi (darah positif CML yang disimulasikan) dengan pembubuhan sel K562 sebanyak  $4,5 \times 10^5$  sel/ml ke dalam darah negatif CML, untuk memberikan hasil ~10% (IS)/MR1.00. Urutan pengujian ini diulangi lima kali pada tiap-tiap dari empat modul GeneXpert. Semua dari dua puluh sampel positif BCR-ABL dilaporkan secara tepat sebagai **POSITIF [#.##% (IS) dan MR#.##] (POSITIVE [#.##% (IS) and MR#.##])**, sedangkan semua dari dua puluh sampel negatif BCR-ABL dilaporkan secara tepat sebagai **NEGATIF [Transkrip ABL mencukupi] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])**.

## 21.6 Zat yang Berpotensi Mengganggu

Studi ini mengevaluasi lima zat yang mungkin ada dalam spesimen darah utuh EDTA yang memiliki potensi untuk mengganggu kinerja uji Xpert BCR-ABL Ultra. Senyawa dan kadar yang diuji (lihat Tabel 7) didasarkan pada panduan dari dokumen CLSI EP07-A2. Zat pengganggu diuji dalam latar belakang spesimen darah utuh EDTA klinis CML yang mewakili tiga kadar, dengan lima spesimen per kadarnya: >1% (IS)/<MR2, 0.1-1% (IS)/MR3-MR2, and <0.1% (IS)/>MR3). Kontrol uji terdiri dari spesimen klinis CML dalam darah utuh EDTA pada setiap kadar transkrip BCR-ABL, yang tidak mengandung zat pengganggu. Setiap spesimen CML diuji dengan ketiadaan dan keberadaan lima zat pengganggu terpisah pada 4 replikat per kondisi.

Suatu zat dianggap tidak mengganggu ketika dalam keberadaannya rata-rata rasio % (IS)/MR yang teramati berada dalam selisih 3 kali lipat ketika dibandingkan dengan kontrol.

Tidak ada efek penghambatan yang signifikan secara klinis pada uji Xpert BCR-ABL Ultra yang teramati dengan semua zat pengganggu yang dievaluasi dalam studi ini. Walaupun teramati adanya beberapa variabilitas dan selisih yang signifikan secara statistik (nilai  $p < 0,05$ ) dalam beberapa kondisi yang diuji, rasio % (IS)/MR yang dilaporkan untuk kondisi uji dan kontrol berada dalam rentang 3 kali lipat yang berterima.

**Tabel 7. Zat yang Berpotensi Mengganggu Diuji Menggunakan Xpert BCR-ABL Ultra**

Zat Pengganggu	Konsentrasi yang Diuji
Bilirubin Tidak Terkonjugasi	20 mg/dl
Kolesterol, Total	500 mg/dl
Trigliserida, Total (Lipida)	1800 mg/dl
Heparin	3500 U/L
EDTA (penarikan cepat)	750 mg/dl (5X)

## 22 Presisi dan Reprodusibilitas

Presisi dan reprodusibilitas dari uji Xpert BCR-ABL Ultra dievaluasi dalam studi beberapa lokasi sesuai dengan CLSI EP05-A3, "Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline" dan CLSI EP15-A3, "User Verification of Performance for Precision and Trueness, Approved Guideline".

Suatu panel dengan sebelas sampel disiapkan, yang mencakup yang berikut: Satu sampel yang negatif BCR-ABL, dua sampel pada batas deteksi (LoD), dan delapan sampel pada kadar tanggapan molekuler (MR) 1-4, dengan menggunakan dua target yang dideteksi oleh uji Xpert BCR-ABL Ultra: e13a2/b2a2 dan e14a2/b3a2. Panel sampel dibuat dengan mengencerkan lisat volume besar dari spesimen %BCR-ABL/ ABL tinggi, dari pasien yang mengidap CML, ke dalam kumpulan darah utuh yang dikumpulkan dari donor sehat untuk memperoleh kadar yang diinginkan.

Tabel 8 memperlihatkan sebelas sampel yang disertakan dalam studi ini.

**Tabel 8. Panel Reprodusibilitas untuk Xpert BCR-ABL Ultra**

No. Sampel	Deskripsi	% (IS)
1	MR1.0 e13a2/b2a2	BCR-ABL pada ~ 10% (IS)
2	MR1.0 e14a2/b3a2	BCR-ABL pada ~ 10% (IS)
3	MR2.0 e13a2/b2a2	BCR-ABL pada ~ 1% (IS)
4	MR2.0 e14a2/b3a2	BCR-ABL pada ~ 1% (IS)
5	MR3.0 e13a2/b2a2	BCR-ABL pada ~ 0,1% (IS)
6	MR3.0 e14a2/b3a2	BCR-ABL pada ~ 0,1% (IS)
7	MR4.0 e13a2/b2a2	BCR-ABL pada ~ 0,01% (IS)
8	MR4.0 e14a2/b3a2	BCR-ABL pada ~ 0,01% (IS)
9	Dekat LoD e13a2/b2a2	BCR-ABL pada ~ 0,005% (IS)
10	Dekat LoD e14a2/b3a2	BCR-ABL pada ~ 0,005% (IS)
11	Negatif	BCR-ABL Tidak Terdeteksi

Setiap dari sebelas anggota panel diuji dalam duplikat dua kali per harinya pada empat hari berbeda, oleh masing-masing dari tiga operator yang berbeda di tiga lokasi berbeda. Sebanyak tiga lot kit Xpert BCR-ABL Ultra digunakan dan masing-masing operator melakukan pengujian dengan satu lot (3 lokasi x 3 lot x 1 operator/lot x 4 hari x 2 proses/operator x 2 replikat/proses = 144 replikat/anggota panel).

Hasil kuantitatifnya dianalisis menggunakan Analisis Varians (ANOVA\_ dan komponen utama dari varians diidentifikasi.

Analisis ANOVA untuk setiap anggota panel ditunjukkan dalam Tabel 9.

**Tabel 9. Studi Reprodusibilitas: Hasil dari Analisis Varians**

Sample: (Sampel)	N	Rata-rata (MR)	SD Lokasi/ Instrumen	SD Operator/ Lot	SD Hari	SD Dalam proses	SD total <sup>a</sup>
MR1.0 Target e13a2/b2a2	144	0,96	0	0,05	0,01	0,06	0,08
MR1.0 Target e14a2/b3a2	144	0,99	0	0,06	0	0,08	0,1
MR2.0 Target e13a2/b2a2	143	2,04	0	0,06	0,02	0,10	0,11
MR2.0 Target e14a2/b3a2	144	2,09	0,03	0,07	0,02	0,10	0,13
MR3.0 Target e13a2/b2a2	144	2,89	0,06	0,04	0,03	0,10	0,12
MR3.0 Target e14a2/b3a2	144	3,12	0,06	0,08	0	0,11	0,15
MR4.0 Target e13a2/b2a2	143 <sup>b</sup>	3,67	0,03	0,02	0	0,15	0,15
MR4.0 Target e14a2/b3a2	144	3,91	0,05	0,08	0,04	0,14	0,17
MR>4.0 Target e13a2/b2a2	140 <sup>c</sup>	4,36	0,04	0,04	0	0,33	0,33

Sample: (Sampel)	N	Rata-rata (MR)	SD Lokasi/ Instrumen	SD Operator/ Lot	SD Hari	SD Dalam proses	SD total <sup>a</sup>
MR>4.0 Target e14a2/b3a2	143 <sup>d</sup>	4,22	0,03	0,08	0	0.17	0,19

<sup>a</sup> Uji Xpert BCR-ABL Ultra yang dilakukan pada Sistem GeneXpert Dx dan GeneXpert Infinity memadukan pemurnian sampel dan amplifikasi asam nukleat. Variabilitas keseluruhan dari uji yang diamati dalam penelitian ini (diekspresikan sebagai SB Total) termasuk variabilitas kontribusi dari sediaan sampel dalam alat dan langkah RT-qPCR.

<sup>b</sup> Satu replikat yang memenuhi persyaratan pencilan pada kadar 99% per CLSI EP15-A3, dihapus dari analisis.

<sup>c</sup> Hasil uji 4 dari 144 sampel memberikan hasil NEGATIF (NEGATIVE).

<sup>d</sup> Hasil uji 1 dari 144 sampel memberikan hasil NEGATIF (NEGATIVE).

Simpangan baku total yang teramati untuk sampel pada MR1, MR2, dan MR3 adalah  $\leq 0,15$ . Simpangan baku total maksimum yang teramati untuk sampel di dekat LoD dan MR4 adalah 0,33.

## 23 Referensi

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2008; CA Cancer J Clin. 2008;58:71-96.
- NIH/NCI – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Chronic Myeloid Leukemia (CML). Diakses 21 Desember 2018. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>
- Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. Mayo Clin Proc. 2015;90(10):1440-1454.
- Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. 2005;105(7):2640-2653.
- Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood. 2006;108(1):28-37.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology; Chronic Myelogenous Leukemia (Access Version 1, 2019).
- White H, Matejtschuk P, Rigsby P, et al. Establishment of the first World Organization International Generic Reference Panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. Blood. 2010; 116:e111-e117.
- Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer Program. Leukemia. 2003;17:2318-2357.
- Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH, et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) - a Europe Against Cancer Program. Leukemia. 2003;17:2474-2486.
- van der Velden VH, Boeckx N, Gonzalez M, et al. Differential stability of control gene and fusion gene transcripts over time may hamper accurate quantification of minimal residual disease—a study within the Europe Against Cancer Program. Leukemia. 2004;18:884-886.
- van der Velden VH, Hochhaus A, Cazzaniga G, et al. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. Leukemia. 2003;17:1013-1034.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (lihat edisi terbaru). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline. Dokumen M29 (lihat edisi terbaru).
- World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. Bulletin of the World Health Organization (lihat edisi terbaru).
- REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
- Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
- Baccarani M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Blood. 2013 Jun;122(6):872-884.
- Hochhaus A. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology. 2017 May; 28(4):iv41-iv51.

19. WHO International Standard 1st WHO International Genetic Reference Panel for the quantitation of BCR-ABL translocation NIBSC code: 09/138. Petunjuk penggunaan. (Versi 4.0., Tanggal 13/12/2012).

## 24 Lokasi Kantor Pusat Cepheid

### Kantor Pusat Korporasi

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telepon: + 1 408 541 4191 Faks: + 1 408 541 4192 [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com)

### Kantor Pusat Eropa

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telepon: + 33 563 825 300 Faks: + 33 563 825 301 [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com)

## 25 Bantuan Teknis

### Sebelum Menghubungi Kami

Sebelum menghubungi Dukungan Teknis Cepheid, kumpulkan informasi berikut:

- Nama produk
- Nomor Lot
- Nomor seri pada instrumen
- Pesan kesalahan (jika ada)
- Versi perangkat lunak dan, jika berlaku, Nomor Tag Servis Komputer (Computer Service Tag)

### Amerika Serikat

Telepon: + 1 888 838 3222 Surel: [techsupport@cepheid.com](mailto:techsupport@cepheid.com)

### Prancis

Telepon: + 33 563 825 319 Surel: [support@cepheideurope.com](mailto:support@cepheideurope.com)

Informasi kontak untuk semua kantor Dukungan Teknis Cepheid tersedia di situs web kami: [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us)

## 26 Tabel Simbol

Simbol	Arti
	Nomor katalog
	Penandaan CE – Kesesuaian Eropa
	Perangkat medis diagnostik <i>in vitro</i>
	Kode batch

Simbol	Arti
	Jangan dipakai ulang
	Tanggal kedaluwarsa
	Peringatan
	Baca petunjuk penggunaan
	Produsen
	Negara produsen
	Kandungan cukup untuk $n$ uji
<b>CONTROL</b>	Kontrol
	Batasan suhu
	Risiko biologis
	Cairan mudah terbakar
	Toksistas reproduktif dan organ
<b>EC REP</b>	Perwakilan Resmi di Masyarakat Eropa
<b>CH REP</b>	Perwakilan Resmi di Swiss
	Importir



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telepon: + 1 408 541 4191 Faks: + 1 408 541 4192 [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com)



Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telepon: + 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



## 27 Riwayat Revisi

**Deskripsi Perubahan:** 302-0742, Rev. C ke Rev. D

**Tujuan:** Agar sesuai dengan Swiss IVDO (Ordonansi IVD untuk Swiss)

Bagian	Deskripsi Perubahan
6.3	Penambahan Bahan yang Disarankan tetapi tidak Disediakan.
26	Penambahan simbol dan deskripsi CH REP dan Importir pada tabel simbol. Penambahan simbol CH REP dan Importir serta alamat di Swiss.