

exbio

KOMBITEST TBNK 6-color 50 test | Kat. No. ED7733



Kullanım Kılavuzu (TR)

Versiyon: ED7733_IFU_v4_TR

Yayın Tarihi: 17/04/2025

Cihaz etiketlemesinde kullanılan semboller

	İn Vitro tanı amaçlı tıbbi cihaz		Sıcaklık sınırı
	CE uygunluk işareti Onaylanmış Kuruluş Kimlik Numarası		Güneş ışığından uzak tutun
	Üretici		UKCA işareti
	Benzersiz Cihaz Tanımlayıcısı		
	Kullanım talimatlarına bakın		
	İçeriği <n> test için yeterlidir		
	Katalog numarası		
	Parti kodu		
	Son kullanma tarihi		

1. Kullanım Amacı

KOMBİTEST TBNK 6-color, akış sitometrisi ile insan tam kanında lenfosit popülasyonlarının ve alt kümelerinin tespiti ve sayımı için tasarlanmıştır.

Tespit edilen ve/veya ölçülen nedir?

KOMBİTEST TBNK 6-color cihazı, insan T hücrelerinin (CD3+), B hücrelerinin (CD3-CD19+), NK hücrelerinin (CD3-CD16+56+), yardımcı/indükleyici (CD3+CD4+) ve baskılayıcı/sitotoksik (CD3+CD8+) T hücresi alt kümelerinin göreceli yüzdelerini ve mutlak sayılarını tespit eder ve ölçer.

Cihazın işlevi

Cihaz, normal hastaların immünolojik değerlendirmesinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve immün yetmezliği olan veya olduğundan şüphelenilen hastalara tanı konulmasına yardımcı olabilir.

Fizyolojik veya patolojik durumun kapsamı

Cihaz tarafından ölçülen lenfosit popülasyonlarının frekansları çeşitli patolojik durumlardan etkilenebilir ve bunların yüzdelerinin ve sayılarının değerlendirilmesi aşağıdakilerin değerlendirmesinde kullanılabilir:

- HIV izlemede CD3+/CD4+ yardımcı/indükleyici T hücreleri ^(1, 4, 7, 9)
- Viral enfeksiyonlarda ve kalıtsal immün yetmezliklerde CD3+/CD8+ sitotoksik T hücreleri ^(2, 3, 4, 11, 12, 15, 17)
- Otoimmün hastalıklarda CD3-/CD19+ B hücreleri ^(5, 6)
- Doğuştan gelen immünite ve immünolojik bozuklukta CD3-/CD16+56+ NK hücreleri ^(13, 14)

Test türü

Otomatik değil

Nicel

Gereken örnek türü

İnsan antikoagüle periferik tam kan örneği

Test popülasyonu

Belirli bir popülasyon için tasarlanmamıştır.

2. Hedef kullanıcı

Cihaz yalnızca profesyonel laboratuvar kullanımı için tasarlanmıştır. Hasta başı testler veya kendi kendine yapılan testler için uygun değildir.

Yeterliliğe ilişkin gereklilikler

Hedef kullanıcı, insan hücrelerinin akış sitometrisi analizi, pipetleme becerileri dâhil olmak üzere standart laboratuvar teknikleri, insan vücudundan elde edilen örneklerin güvenli ve uygun şekilde işlenmesi konularında son teknolojiye uygun uzmanlığa sahip olmalıdır.

Hedef kullanıcı EN ISO 15189 standardına veya varsa diğer ulusal standartlara uymalıdır.

3. Test prensibi

Test prensibi, belirli insan kan hücreleri tarafından ifade edilen spesifik bir moleküle (antijen) bağlanan monoklonal antikorun tespitine dayanmaktadır. Testte kullanılan monoklonal antikorlar, antikorla boyanmış kan örneğinin alınması sırasında bir akış sitometresinden çıkan lazer ışını ile uyarılan farklı florokromlarla etiketlenir. Alınan bir kan hücresi üzerinde bulunan her florokromdan gelen sonraki floresan (ışık emisyonu) cihaz tarafından toplanır ve analiz edilir. Floresan yoğunluğu, bir hücredeki antijen ekspresyon yoğunluğuyla doğru orantılıdır ve farklı hücre alt kümelerinin birbirinden ayrılmasını sağlar.

4. Sağlanan reaktif/reaktifler

İçindekiler

KOMBİTEST TBNK 6-color cihazı ile 50 test yapılabilir ve aşağıdaki reaktifle birlikte sağlanır:

15 mM sodyum azid ve %0,2 sığır serum albümini (BSA) içeren stabilize edici fosfat tamponlu salin (PBS) çözeltisi içinde optimum konsantrasyonlarda seyreltilmiş, florokrom etiketli monoklonal CD3 FITC/CD16 PE+CD56 PE/CD45 PerCP-CyTM5.5/CD4 PE-CyTM7/CD19 APC/CD8 APC-CyTM7 antikorlarının önceden karıştırılmış bir kombinasyonunu içeren 1 flakon (1 ml).

Bileşim

Tablo 1 Aktif bileşenlerin açıklaması

Antijen	Florokrom	Klon	İzotip	Konsantrasyon (µg/ml)
CD3	FITC	TB3	IgG2b	2
CD4	PE-Cy TM 7	MEM-241	IgG1	1,5
CD8	APC-Cy TM 7	LT8	IgG1	1,8
CD16	PE	3G8	IgG1	1,5
CD56	PE	LT56	IgG2a	1,5
CD19	APC	LT19	IgG1	2
CD45	PerCP-Cy TM 5.5	MEM-28	IgG1	3

5. Gereken ancak sağlanmayan malzemeler

Yuvarlak tabanlı test tüpleri (12 x 75 mm)

Eritrosit lizis solüsyonu (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., Kat. No. ED7066 veya CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, Kat. No. BD303500)

Deiyonize su (Reaktif dereceli)

Proses kontrol hücreleri (Streck CD-Chex Plus®, Kat. No. 213323 veya eşdeğer çözünebilir hücre kontrolü)

6. Gerekli ekipman

Örnek ve reaktiflerin pipetlenmesi için tek kullanımlık uçlara sahip otomatik pipet (20 - 100 µl)

Eritrosit lizis solüsyonunu dağıtmak için sıvı dispenseri veya tek kullanımlık uçlara sahip pipet (0,5 – 2 ml)

Vorteks mikser

Örnek µl'si başına beyaz kan hücresi (WBC) ve lenfosit sayımı yapabilen hematoloji analizörü (mutlak hücre sayımı için)

İki lazer eksitasyon kaynağı (488 nm ve ~635 nm), saçılan ışık için dedektörler, optik filtreler ve Tablo 2'de verilen florokromlardan sinyal toplamak için uygun emisyon dedektörlerine sahip akış sitometresi.

Tablo 2 Cihazda kullanılan florokromların spektral özelliği

Florokrom	Eksitasyon [nm]	Emisyon [nm]
FITC	488	525
PE	488	576
PerCP-Cy™5.5	488	695
PE-Cy™7	488	780
APC	630 – 640	660
APC-Cy™7	630 – 640	780

NOT: Cihaz, BD FACSCanto™ II (BD Biosciences), DxFLEX (Beckman Coulter) ve Sysmex XF-1600™ (Sysmex Corporation) akış sitometrelerinde test edilmiştir.

7. Depolama ve taşıma

2 – 8°C sıcaklıkta muhafaza edin.

Uzun süre ışığa maruz bırakmaktan kaçının.

Dondurmayın.

Çalışma solüsyonlarının (varsa) saklama koşulları ve stabilitesinin yanı sıra ilk açılışından sonraki Kullanım stabilitesi ve raf ömrü hakkında bilgi edinmek için Bölüm 10 Prosedür (Reaktif Hazırlama) kısmına bakın.

8. Uyarılar, önlemler ve kullanım kısıtlamaları

GHS Tehlike Sınıflandırması

Ürünün içerdiği kimyasal maddeler ve karışımların oluşturduğu riskler ve bunların nasıl ele alınması ve imha edilmesi gerektiği hakkında ayrıntılı bilgi için www.exbio.cz adresindeki ürün sayfasında yer alan Güvenlik Bilgi Formuna (SDS) bakın.

Biyolojik Tehlike

İnsan biyolojik numuneleri ve kan örnekleri ile bunlara temas eden her türlü madde her zaman bulaşıcı madde olarak kabul edilir.

Cilt, göz ve mukoza zarlarıyla temasını önlemek için kişisel koruyucu ekipman ve güvenlik ekipmanları kullanın.

Bulaşıcı maddelerin taşınması ve imha edilmesine ilişkin geçerli tüm yasa, yönetmelik ve prosedürlere uyun.

Bozulma belirtisi

Sağlanan reaktif normalde berrak bir sıvı şeklinde görünür. Görünümünde bulanıklık veya çökeltme belirtileri gibi herhangi bir değişiklik olduğunu gözlemlerseniz reaktifi kullanmayın.

Kullanım kısıtlamaları

Ürün etiketlerinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra kullanmayın.

9. Örnek

Antikoagülan EDTA ile tıbbi cihaz olarak sınıflandırılan örnek kabına alınan venöz periferik kanı kullanın.

NOT: Toplanan kan örneğindeki WBC mutlak hücre sayısını ve lenfosit sayısını bir hematoloji analizörü ile ölçün. KOMBITEST TBNK 6-color cihazı tek başına mutlak hücre sayılarının sayımını sağlamaz.

WBC sayısı 40×10^3 hücre/ μl 'yi aşan kan örneği, numunenin işlenmesinden önce PBS ile seyreltilmelidir.

Kan örneğini toplandıktan sonra en geç 24 saat içinde işleme alın. Örneği laboratuvar sıcaklığında (20–25 °C) saklayın. Örneği soğutmayın.

Endojen İnterferans

Bilimsel literatür araştırması temel alınarak endojen interferans kaynakları Tablo 3'te tanımlanmıştır.

Tablo 3 Cihazın Endojen İnterferansı

Endojen interferans	Etki	Referans
Albümin	Albümin, bağlanma ve büyük miktarlarda ligand salma kabiliyeti nedeniyle yüksek konsantrasyonlarda girişime neden olabilir.	18, 19, 35
Bilirubin (sarılık) (konjuge olmayan)	Bilirubin, yüksek otofloresansı nedeniyle hücrelerin floresan arka planını artırabilir.	22, 24, 28
Hücre debris (lisis sonrası)	Hücre debris yanlış hücre sayımlarına neden olabilir ve cihaz içindeki antikor tüketebilir.	21, 25
Eritrositler	Yetersiz lisis, numunede bulunan kırmızı kan hücreleri hatalı hücre sayımına neden olabilir.	26
Hemoglobin	Hemolize numuneler hatalı sonuçlar verebilir.	23
İnsan anti-murin antikorları	Monoklonal antikor tedavisi hatalı sonuçlar verebilir (hücre yüzeyi antijenlerine bağlanma kabiliyeti).	20, 30, 31, 32, 33, 34
İmmünoglobülinler	Tek platform yönteminde yıkanamaz ve hatalı lenfosit alt küme sayısına neden olabilir.	21
Romatoid faktörler	RF'nin varlığı MIA (multipleks immünoassaylar) ile girişime neden olur.	27
Trigliseridler	Dolaşımdaki yüksek lipid seviyeleri, belirli kan hücresi popülasyonlarının akış sitometrisi analizini etkileyebilir.	29

Eksojen İnterferans

24 saatten daha eski örnekler hatalı sonuçlar verebilir.

Soğutulmuş örnekler hatalı sonuçlar verebilir.

Eritrosit çözülme solüsyonunun uygun şekilde hazırlanmaması (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., Cat. No. ED7066 veya CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, Cat. No. BD303500) hatalı sonuçlar verebilir. Eritrosit çözülme solüsyonunun kullanımı için üreticinin talimatlarını izleyin.

10. Prosedür

Sağlanan reaktifin/reaktiflerin hazırlanması

Reaktifin hazırlanması gerekmez.

Reaktifi kullanmadan önce oda sıcaklığına getirin. Cihazın birincil kabını kuru

tutun.

Reaktif doğrudan orijinal birincil kabından kullanın. Reaktifin kullanımda olduğu (ışığa ve yüksek sıcaklığa maruz kaldığı) süre günde 4 saati geçmemelidir.

İlk açılışından sonra reaktif, orijinal birincil kabında belirtilen koşullarda muhafaza edildiğinde son kullanma tarihine kadar performans özelliklerini korur.

DİKKAT: Reaktif seyreltmeyin.

Gereken ancak sağlanmayan malzemelerin hazırlanması

Konsantre eritrosit lizis solüsyonunu üreticinin talimatlarına göre deiyonize suyla seyreltin. Seyreltilmiş (1X) eritrosit lizis solüsyonu sıvı bir dispenserde veya kapalı bir kaptaki oda sıcaklığında muhafaza edildiğinde 1 ay boyunca stabil kalır.

Kalite kontrolü

Cihazın amaçlandığı şekilde düzgün performans gösterdiğinden emin olmak için pozitif prosedürel kontrol olarak Streck CD-Chex Plus® veya eşdeğer kontrol hücrelerini kullanın. Streck CD-Chex Plus®, klinik olarak ilgili iki CD4+ hücre seviyesi dâhil olmak üzere T hücreleri, B hücreleri, granülositler, monositler ve NK hücrelerinin yüzde pozitif ve mutlak sayıları için belirlenmiş değerler sağlar.

Kontrol hücrelerini KOMBİTEST TBNK 6-color reaktifini kullanarak kullanım kılavuzunda belirtilen örnek işleme yöntemine göre boyayın. Elde edilen sonuçların (%Pozitif Hücreler) kullanılan kontrol hücresi lotu için bildirilen Beklenen aralıkta olduğunu doğrulayın.

Örnek boyama

1. Her bir örnek için 12 × 75 mm'lik yuvarlak tabanlı bir test tüpünü uygun örnek tanımlamasıyla etiketleyin.
2. 12 x 75 mm test tüpünün dibine 20 µl KOMBİTEST TBNK 6-color reaktifi pipetleyin.
3. Test tüpünün dibine 50 µl iyice karıştırılmış kan örneği pipetleyin.

DİKKAT: Test tüpünün yan tarafına kan damlatmaktan kaçının. Tüpün kenarında kan lekesi veya damlacık kalırsa reaktifle boyanmayabilir veya eritrositler çözünmeyebilir ve test sonucu doğru olmayabilir.

4. Karıştırın ve test tüpünü karanlıkta oda sıcaklığında 20 dakika boyunca inkübe edin.
5. Test tüpüne 500 µl seyreltilmiş (1X) lizis solüsyonu ekleyin.
6. Karıştırın ve test tüpünü karanlıkta oda sıcaklığında 10 dakika boyunca inkübe edin.

Boyalı örneği anında akış sitometresinden alın. Boyalı örnek hemen alınmayacaksa 2 – 8°C sıcaklıkta karanlık ortamda saklayın ve 24 saat içinde analiz edin.

DİKKAT: Topaklanmaları önlemek için akış sitometresinde görüntü almadan hemen önce boyalı örneği karıştırın.

Akış sitometrisi analizi

KOMBITEST TBNK 6-color cihazı ile kullanılmak üzere seçilen akış sitometresi, sitometre üreticilerinin talimatlarına göre dedektörlerin sabit hassasiyetini sağlamak için floresan mikro boncuklar kullanılarak rutin olarak kalibre edilmelidir.

Akış sitometresinin bakımı düzgün yapılmazsa yanlış sonuçlar verebilir.

Gerekli ekipman başlıklı Bölüm 6'daki florokromların eksitasyon ve emisyon özelliklerine uygun lazerler ve floresan dedektörleri için üreticinin sitometre spesifikasyonlarına bakın.

Boyalı örnek analizinden önce ilgili floresan dedektörlerindeki gerilimleri ayarlayın. PMT dedektöründeki gerilim yeterli düzeyde yüksek ayarlanmalı, böylece en az negatif boyalı olay floresan eksenindeki 0. kanalla etkileşime girmelidir. PMT dedektörü gerilimi de pozitif olayların sağ eksene baskılandığı değerleri aşmamalıdır.

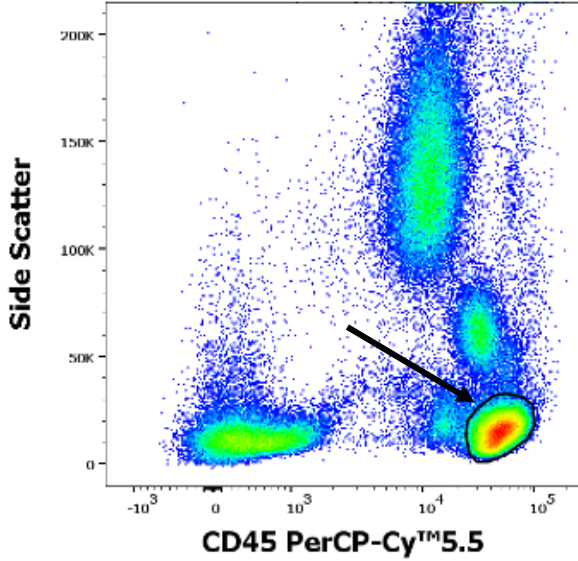
Veri toplamadan önce veya sonra dedektörler arasındaki floresan sinyallerini dengeleyin. Floresan sinyalleri yanlış dengelenirse veya geçitler yanlış konumlandırılırsa veriler yanlış yorumlanabilir.

Ölçülen veri analizi için üretici tarafından geliştirilen sitometre yazılımı veya çevrim dışı sitometri veri analizine özel yazılım (örneğin FlowJo™, VenturiOne®, Infinicyt™) kullanılabilir.

KOMBITEST TBNK 6-color boyalı örneğin veri analizi

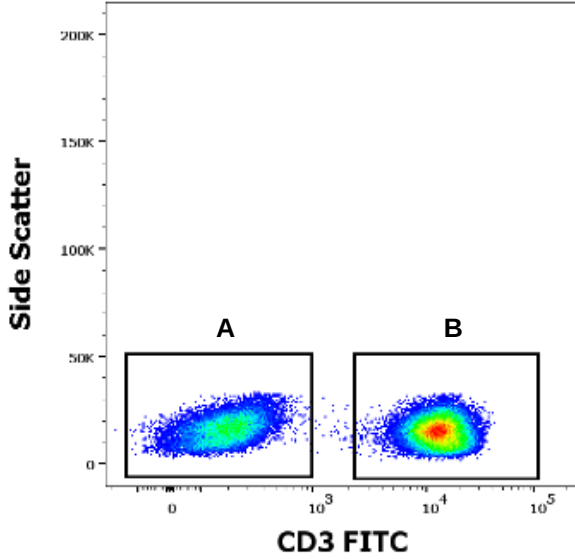
Dengelenmiş verileri yana saçılım (SSC) ve CD45 PerCP-Cy™5.5 grafiğinde görselleştirin. CD45+ lenfosit popülasyonu için geçidi Şekil 1'de gösterildiği gibi ayarlayın.

Şekil 1 CD45+ lenfosit popülasyonunun grafiği
(BD FACSCanto™ II'de elde edilen veriler)



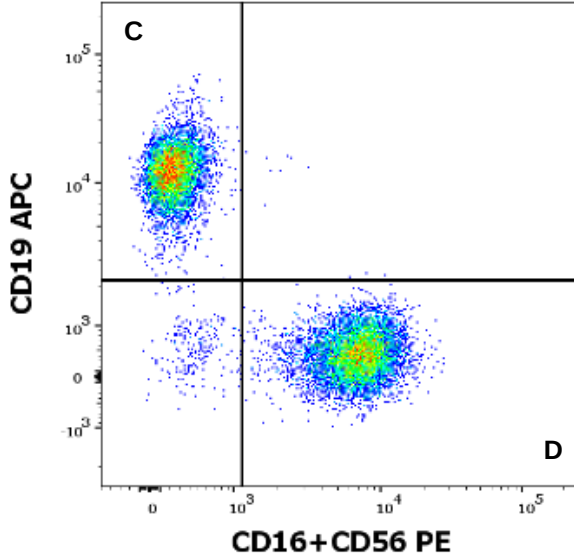
Şekil 2'de gösterildiği üzere geçitli CD45+ lenfositleri yana saçılım (SSC) ve CD3 FITC grafiğine dökün. Uygun geçitleri kullanarak CD3+ ve CD3- lenfositlerini ayırın. Tüm lenfositlerdeki T hücrelerinin (CD3+; Şekil 2'deki B bölgesi) yüzdesini hesaplayın.

Şekil 2 CD3+ ve CD3- lenfositlerinin ayrılması
(BD FACSCanto™ II'de elde edilen veriler)



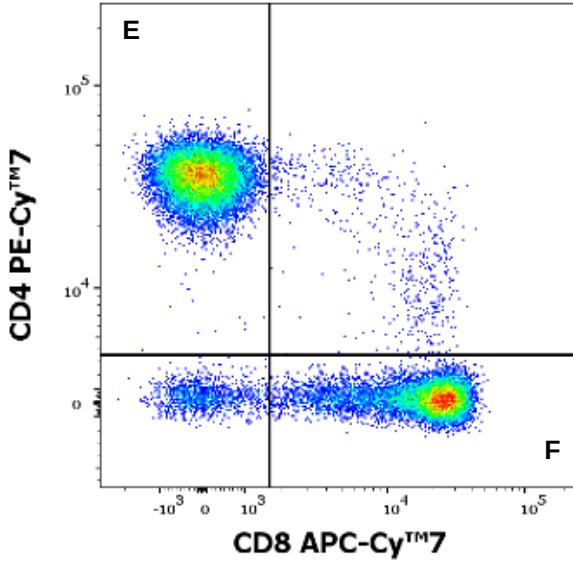
Geçitli CD3- lenfositleri (Şekil 2'deki A bölgesi) Şekil 3'te gösterildiği gibi CD19 APC ve CD16+CD56 PE şeklinde grafiğe dökün. Uygun geçitleri ayarlayın ve tüm lenfositlerdeki B hücrelerinin (CD16-CD56-CD19+; Şekil 3'teki C bölgesi) ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin (CD16+CD56+CD19-; Şekil 3'teki D bölgesi) yüzdesini hesaplayın.

Şekil 3 CD3- CD19 APC ve CD16+CD56 PE noktasal grafiğindeki lenfositler (BD FACSCanto™ II'de elde edilen veriler)



Geçitli T hücrelerini (CD3+; Şekil 2'deki B bölgesi) Şekil 4'te gösterildiği gibi CD4 PE-CyTM7 ve CD8 APC-CyTM7 şeklinde grafiğe dökün. Uygun geçitleri ayarlayın ve tüm lenfositlerdeki yardımcı/indükleyici T hücrelerinin (CD4+CD8-; Şekil 4'teki E bölgesi) ve baskılayıcı/sitotoksik T hücrelerinin (CD4-CD8+; Şekil 4'teki F bölgesi) yüzdesini hesaplayın.

Şekil 4 CD3+ CD4 PE-CyTM7 ve CD8 APC-CyTM7 noktasal grafiğindeki lenfositler (BD FACSCantoTM II'de elde edilen veriler)



Analitik sonuçların hesaplanması ve yorumlanması

Mutlak sayılara ulaşmak amacıyla bir hematoloji analizörü tarafından belirlenen mutlak lenfosit sayısını kullanın. Hematoloji analizörü üreticisinin talimatlarına bakın. Gerekli lenfosit alt kümesinin mutlak sayımı için aşağıdaki formülleri kullanın.

$$A \times \frac{B (\%)}{100 (\%)} = \text{Gerekli lenfosit alt kümesinin mutlak sayısı}$$

A = mutlak lenfosit sayısı (hematoloji analizöründen alınan veriler; hücre/ μ l)

B = gerekli lenfosit alt kümesinin tüm lenfositlerden göreceli yüzdeleri

(akış sitometresinden alınan veriler; %)

11. Analitik performans

Özgüllük

TB3 antikoruna, TCR/CD3 kompleksinin insan CD3 antijenini tanıır. Antikoruun özgüllüğü HCDM Kurulu tarafından onaylanmıştır (HLDA XI atölyesi).

MEM-241 antikoruna, insan CD4 antijenini (T hücresi yüzey glikoproteini CD4) tanıır. Antikoruun özgüllüğü HCDM Kurulu tarafından onaylanmıştır (HLDA VII atölyesi).

LT8 antikoruna insan CD8 antijenini (iki CD8 alfa zinciri homodimeri veya CD8 alfa/beta zinciri heterodimeri olarak ifade edilen disülfid bağılı dimer) tanıır.

Antikoruun özgüllüğü HLDA atölyeleri (HLDA V atölyesi⁽¹⁶⁾ ve HLDA VII atölyesi⁽⁸⁾) tarafından onaylanmıştır.

3G8 antikoruna insan CD16 antijenini (düşük afiniteli immünoglobulin tip III Fc-gama reseptörü) tanıır. Antikoruun özgüllüğü HLDA atölyesi tarafından onaylanmıştır (HLDA V atölyesi⁽¹⁶⁾).

LT56 antikoruna, insan CD56 antijeninin (Nöral hücre adezyon molekülü 1) lökosit izoformunu tanıır. Antikoruun özgüllüğü HCDM Kurulu tarafından onaylanmıştır (HLDA X atölyesi).

LT19 antikoruna, insan CD19 antijenini (B hücresi transmembran glikoproteini CD19) tanıır. Antikoruun özgüllüğü HCDM Kurulu tarafından onaylanmıştır (HLDA X atölyesi).

MEM-28 antikoruna, insan CD45 antijeninin (Protein tirozin fosfataz reseptörü tip C) tüm lökosit izoformlarını tanıır. Antikoruun özgüllüğü HDLA atölyesi tarafından onaylanmıştır (HLDA III atölyesi⁽¹⁰⁾).

Doğruluk

Yöntemin doğruluğu, BD FACSCanto™ II akış sitometresinde ölçülmüş ve 6 renkli KOMBITEST TBNK cihazın piyasada bulunan benzer ürün 6 Renkli BD Multitest™ TBNK Reaktifi (Cat. No. 644611) ile karşılaştırılması olarak, 30 sağlıklı kan donörünün paralel boyanması yoluyla belirlenmiştir.

Beckman Coulter DxFLEx ve Sysmex XF-1600™ akış sitometrelerinde, yöntemin doğruluğu, 39 sağlıklı kan donörünün 6 renkli KOMBITEST TBNK cihazı ile boyanan aynı kan örneklerinin analiz sonuçlarının, sırasıyla BC DxFLEx ve BD FACSCanto™ II akış sitometrelerinde ve Sysmex XF-1600™ ve BD FACSCanto™ II akış sitometrelerinde karşılaştırılmasıyla belirlenmiştir.

Yöntemin doğruluğu, immün sisteminde patolojik bir durum olduğundan şüphelenilen 134 hastanın (bkz. Tablo 7) paralel boyanması ile desteklenmiştir. Doğrusal regresyon analizi parametreleri Tablo 4-7'de verilmiştir.

Tablo 4 Sağlıklı donörlerde lenfosit alt kümeleri için doğrusal regresyon analizi
(KOMBITEST TBNK 6-color cihazının IVD ürünü BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent
(Kat. No. 644611) ile karşılaştırılması)

Lenfosit Alt Kümesi	Birim	n	Eğim	Kesişme Noktası	R ²
CD3+	%	30	1,0030	-0,0059	0,9942
	hücre/μl	30	0,9898	5,4635	0,9986
CD3+CD8+	%	30	0,9820	0,0029	0,9957
	hücre/μl	30	0,9723	8,959	0,9981
CD3+CD4+	%	30	0,9850	0,0035	0,9939
	hücre/μl	30	0,9850	6,5877	0,9975
CD3-CD16+CD56+	%	30	1,0085	-0,0017	0,9968
	hücre/μl	30	1,0192	-6,1863	0,9985
CD3-CD19+	%	30	0,9953	0,0033	0,9948
	hücre/μl	30	1,0189	1,6105	0,9925

n = kan örneklerinin sayısı

Tablo 5 Sağlıklı donörlerde lenfosit alt kümelerinin doğrusal regresyon analizi (ED7733 cihazı ile boyanan analiz kan örneklerinin BD FACSCanto™ II ile Beckman Coulter DxFLEx'te karşılaştırılması)

Beckman Coulter DxFLEx'te ED7733'ün ölçümünün doğruluğu					
Beckman Coulter DxFLEx akış sitometresi ile BD FACSCanto™ II akış sitometresi karşılaştırması					
Ölçümün doğruluğu					
Lenfosit Alt Kümesi	Birim	n	Eğim	Kesişme Noktası	R²
CD3+	%	39	0,9822	0,0145	0,9879
	hücre/μl	39	0,9792	-24,255	0,9811
CD3+CD8+	%	39	1,0171	0,0052	0,9829
	hücre/μl	39	1,0478	-3,0975	0,9930
CD3+CD4+	%	39	0,9789	-0,001	0,9857
	hücre/μl	39	0,9768	-1,499	0,9929
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0,9727	0,0054	0,9815
	hücre/μl	39	0,9699	10,484	0,9886
CD3-CD19+	%	39	1,0212	-0,0047	0,9757
	hücre/μl	39	0,9767	-0,0385	0,9825

n = kan örneklerinin sayısı

Tablo 6 Sağlıklı donörlerde lenfosit alt kümelerinin doğrusal regresyon analizi (ED7733 cihazı ile boyanan analiz kan örneklerinin BD FACSCanto™ II ile Sysmex XF-1600™'de karşılaştırılması)

Sysmex XF-1600'de ED7733'ün ölçümünün doğruluğu					
Sysmex XF-1600™ akış sitometresi ile BD FACSCanto™ II akış sitometresi karşılaştırması					
Ölçümün doğruluğu					
Lenfosit Alt Kümesi	Birim	n	Eğim	Kesişme Noktası	R ²
CD3+	%	39	1,0058	0,0105	0,9918
	hücre/μl	39	1,0174	4,2861	0,9991
CD3+CD8+	%	39	1,0134	0,0015	0,9924
	hücre/μl	39	1,0346	-11,555	0,9976
CD3+CD4+	%	39	1,0017	0,0103	0,9963
	hücre/μl	39	1,0043	17,382	0,9981
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0,9889	-0,0039	0,9868
	hücre/μl	39	0,972	-3,4422	0,9903
CD3-CD19+	%	39	1,0162	-0,0039	0,9852
	hücre/μl	39	0,9777	0,1994	0,9898

n = kan örneklerinin sayısı

Tablo 7 İmmün sistem patolojik durumları olduğundan şüphelenilen hastalarda lenfosit alt kümeleri için doğrusal regresyon analizi (KOMBİTEST TBNK 6-color cihazının AQUİOS CL Akış Sitometri Sistemi (Beckman Coulter, Inc. ve akredite klinik laboratuvar kurum içi yöntemi) ile karşılaştırılması, farklı üreticilerin tek renkli konjuge antikorlarından oluşan bir karışımı ve BD FACSCanto™ II üzerinde analizi)

Lenfosit Alt Kümesi	Birim	n	Eğim	Kesişme Noktası	R ²
CD3+	%	134	1,032	-2,655	0,98
	hücre/μl	134	1,023	-0,047	0,97
CD3+CD8+	%	134	1,020	-0,803	0,98
	hücre/μl	134	1,055	-0,041	0,96
CD3+CD4+	%	134	1,014	-0,651	0,98
	hücre/μl	134	0,994	-0,005	0,98
CD3-CD16+CD56+	%	134	1,064	-0,400	0,98
	hücre/μl	134	1,080	-0,014	0,99
CD3-CD19+	%	134	1,027	-0,376	0,99
	hücre/μl	134	1,043	-0,010	1,00

n = kan örneklerinin sayısı

Doğrusallık

Yöntemin doğrusallığı, lökosit bakımından zenginleştirilmiş bir kan örneğinin (bulutsu katman) 10 kez seri seyreltmesi yapılarak doğrulanmıştır. Hücre örnekleri hekzaplikatlarda KOMBİTEST TBNK 6-color ile boyanmıştır. Örnekler BD FACSCanto™ II akış sitometresi ve Beckman Coulter DxFLEX ve Sysmex XF-1600™ akış sitometresi kullanılarak analiz edilmiştir. Belirtilen lenfosit alt kümeleri için ölçülen verilerin, BD FACSCanto™ II kullanılarak 333-9492 hücre/μl, Beckman Coulter DxFLEX kullanılarak 309-8693 hücre/μl ve Sysmex XF-1600™ kullanılarak 86-6822 hücre/μl lenfosit aralığında doğrusal olduğu gözlenmiştir. Hücre alt kümeleri Tablo 8-10'da bulunan aralıklarda olmuştur.

Tablo 8 BD FACSCanto™ II ile analiz edilen lenfosit alt gruplarının doğrusal aralıkları

BD FACSCanto™ II	
Lenfosit Alt Kümesi	Aralık (hücre/μl)
CD3+	249 – 6594
CD3+CD8+	96 – 2560
CD3+CD4+	136 – 3628
CD3-CD16+CD56+	55 – 1525
CD3-CD19+	44 – 1342

Tablo 9 Beckman Coulter DxFLEx ile analiz edilen lenfosit alt kümelerinin doğrusal aralıkları

Beckman Coulter DxFLEx	
Lenfosit Alt Kümesi	Aralık (hücre/μl)
CD3+	243 – 6565
CD3+CD8+	102 – 2652
CD3+CD4+	128 – 3517
CD3-CD16+CD56+	64 – 1588
CD3-CD19+	41 – 1280

Table 10 Sysmex XF-1600™ ile analiz edilen lenfosit alt kümelerinin doğrusal aralıkları

Sysmex XF-1600™	
Lenfosit Alt Kümesi	Aralık (hücre/μl)
CD3+	45 - 3513
CD3+CD8+	21 - 1507
CD3+CD4+	22 - 1742
CD3-CD16+CD56+	8 - 700
CD3-CD19+	7 - 567

Tespit limiti/Ölçüm limiti/Tahlil Eşiği

Doğrusallık verileri, tespit limiti (LOD) ve ölçüm limitini (LOQ) belirtmek için kullanılmıştır.

Tespit limiti, her bir lenfosit alt kümesi için sıfır olmayan en düşük mutlak hücre sayısı değeri artı $3 \times SD$ (standart sapma) olarak belirtilmiştir (bkz. Tablo 11–13). Ölçüm limiti, lenfosit alt kümesi mutlak sayımı olarak sunulan analit konsantrasyonlarının doğrusallık aralığındaki en düşük değer olarak belirtilmiştir, bu değerde altı kopyalı gruplardan gelen varyasyon katsayısı (CV) %10'u geçmemiştir ve geri kazanım %90 - %110 aralığında olmuştur (bkz. Tablo 11–13). Tahlil sonuçları, tek bir klinik antite için benzersiz bir şekilde tanısal değildir, bu nedenle tahlil eşiği tahmin edilemez.

Tablo 11 BD FACSCanto™ II'de tespit ve ölçüm limitleri

BD FACSCanto™ II				
Lenfosit Alt Kümesi	Sıfır olmayan en düşük hücre sayısı (hücre/ μ l)	$3 \times SD$ (SD)	LOD (hücre/ μ l)	LOQ (hücre/ μ l)
CD3+	1	0,3 (0,1)	1,3	10
CD3+CD8+	1	0,6 (0,2)	1,6	96
CD3+CD4+	2	1,5 (0,5)	3,5	136
CD3-CD16+CD56+	1	1,2 (0,4)	2,2	55
CD3-CD19+	2	1,2 (0,4)	3,2	44

Tablo 12 Beckman Coulter DxFLEx'te tespit ve ölçüm limitleri

Beckman Coulter DxFLEx				
Lenfosit Alt Kümesi	Sıfır olmayan en düşük hücre sayısı (hücre/ μ l)	$3 \times SD$ (SD)	LOD (hücre/ μ l)	LOQ (hücre/ μ l)
CD3+	1	0,6 (0,2)	1,6	9
CD3+CD8+	1	0,6 (0,2)	1,6	34
CD3+CD4+	2	1,2 (0,4)	3,2	43
CD3-CD16+CD56+	1	0,9 (0,3)	1,9	23
CD3-CD19+	2	1,5 (0,5)	3,5	41

Tablo 13 Sysmex XF-1600™'de tespit ve ölçüm limitleri

Sysmex XF-1600™				
Lenfosit Alt Kümesi	Sıfır olmayan en düşük hücre sayısı (hücre/µl)	3×SD (SD)	LOD (hücre/µl)	LOQ (hücre/µl)
CD3+	1	0,12 (0,04)	1,12	5
CD3+CD8+	1	0,3 (0,1)	1,3	2
CD3+CD4+	1	0,3 (0,1)	1,3	8
CD3-CD16+CD56+	1	0,6 (0,2)	1,6	3
CD3-CD19+	1	0,3 (0,1)	1,3	7

Tekrarlanabilirlik

Testin tekrarlanabilirliği on kan örneği üzerinde hekzaplikat olarak ölçülmüştür. Numuneler BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFLEX ve Sysmex XF-1600™ akış sitometreleri kullanılarak analiz edilmiştir. Varyasyon katsayıları (CV) aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 14-16).

Tablo 14 BD FACSCanto™ II'da cihazın tekrarlanabilirliği

BD FACSCanto™ II					
Lenfosit Alt Kümesi	Birim	n	Ortalama	SD	%CV
CD3+	%	10	70,34	0,56	0,91
	hücre/µl	10	1396	10,22	
CD3+CD8+	%	10	23,11	0,27	1,25
	hücre/µl	10	453	5,23	
CD3+CD4+	%	10	41,06	0,53	1,36
	hücre/µl	10	808	9,71	
CD3-CD16+CD56+	%	10	16,35	0,40	2,43
	hücre/µl	10	289	7,20	
CD3-CD19+	%	10	11,63	0,25	2,31
	hücre/µl	10	227	4,78	

n = kan örneklerinin sayısı

Tablo 15 Beckman Coulter DxFLEX'de cihazın tekrarlanabilirliği

Beckman Coulter DxFLEX					
Lenfosit Alt Kümesi	Birim	n	Ortalama	SD	%CV
CD3+	%	10	70,80	0,61	0,95
	hücre/ μ l	10	1406	11,19	
CD3+CD8+	%	10	23,80	0,32	1,42
	hücre/ μ l	10	468	6,12	
CD3+CD4+	%	10	40,81	0,56	1,47
	hücre/ μ l	10	803	10,52	
CD3-CD16+CD56+	%	10	15,89	0,40	2,72
	hücre/ μ l	10	282	7,23	
CD3-CD19+	%	10	11,68	0,32	2,83
	hücre/ μ l	10	227	5,94	

n = kan örneklerinin sayısı

Tablo 16 Sysmex XF-1600™'de cihazın tekrarlanabilirliği

Sysmex XF-1600™					
Lenfosit Alt Kümesi	Birim	n	Ortalama	SD	%CV
CD3+	%	10	69,15	0,89	1,39
	hücre/ μ l	10	1151	14,62	
CD3+CD8+	%	10	23,12	0,36	1,72
	hücre/ μ l	10	389	6,11	
CD3+CD4+	%	10	41,09	0,70	1,76
	hücre/ μ l	10	680	11,39	
CD3-CD16+CD56+	%	10	18,40	0,56	2,71
	hücre/ μ l	10	313	9,45	
CD3-CD19+	%	10	10,62	0,35	3,37
	hücre/ μ l	10	173	5,56	

n = kan örneklerinin sayısı

Yeniden Üretilirlik

BD FACSCanto™ II ve Beckman Coulter DxFLEx'teki tahlilin tekrarlanabilirliği, 2 stabilize kan örneğinde (CD-Chex Plus® ve STRECK'ten CD-Chex Plus® CD4 Düşük) ölçülmüştür. Tahlilin Sysmex XF-1600™'teki tekrarlanabilirliği, 4 stabilize kan örneğinde ölçülmüştür (ek olarak CD-Chex Plus® ve CD-ChexPlus® CD4 Düşük ve IMMUNO-TROL Düşük Hücreler ve Beckman Coulter'dan IMMUNO-TROL Hücreler). Numuneler, aynı koşullar altında 15 gün boyunca Cihazdan 3 lot (her biri 5 gün) kullanılarak ölçülmüştür. Varyasyon katsayıları (CV) aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 17-19).

Tablo 17 BD FACSCanto™ II'da cihazın yeniden üretilirliği

Lenfosit Alt Kümesi	Malzeme	Birim	Ortalama	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	76,84	0,18	0,23
		hücre/µl	1896	4,39	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60,61	0,32	0,53
		hücre/µl	879	4,65	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	23,45	0,23	0,97
		hücre/µl	578	5,62	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	42,17	0,31	0,73
		hücre/µl	612	4,55	
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	48,78	0,45	0,93
		hücre/µl	1203	11,15	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12,53	0,26	2,11
		hücre/µl	182	3,84	
CD3-CD16+CD56+	CD-Chex Plus®	%	10,76	0,22	2,03
		hücre/µl	265	5,39	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19,51	0,38	1,94
		hücre/µl	283	5,49	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	11,30	0,16	1,45
		hücre/µl	279	4,03	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	18,05	0,32	1,75
		hücre/µl	262	4,58	

Tablo 18 Beckman Coulter DxFLEx'de cihazın yeniden üretilebilirliği

Lenfosit Alt Kümesi	Malzeme	Birim	Ortalama	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	77,17	0,21	0,27
		hücre/ μ l	1904	5,23	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60,85	0,43	0,71
		hücre/ μ l	883	6,24	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	23,87	0,20	0,85
		hücre/ μ l	589	4,99	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	42,81	0,32	0,75
		hücre/ μ l	621	4,65	
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	46,47	1,41	3,03
		hücre/ μ l	1146	34,77	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12,16	0,53	4,37
		hücre/ μ l	176	7,71	
CD3-CD16+ CD56+	CD-Chex Plus®	%	10,59	0,20	1,88
		hücre/ μ l	261	4,92	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19,38	0,32	1,63
		hücre/ μ l	281	4,59	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	11,07	0,17	1,54
		hücre/ μ l	273	4,19	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	17,85	0,35	1,95
		hücre/ μ l	259	5,05	

Tablo 19 Sysmex XF-1600™'de cihazın yeniden üretilebilirliği

Lenfosit Alt Kümesi	Malzeme	Birim	Ortalama	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	78,50	0,33	0,43
		hücre/µl	1642	7,0	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60,51	0,42	0,69
		hücre/µl	816	5,7	
	IMMUNO-TROL Cells	%	72,30	0,44	0,61
		hücre/µl	930	5,6	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	53,97	0,79	1,46
		hücre/µl	450	6,6	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	22,39	0,20	0,88
		hücre/µl	468	4,1	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	41,85	0,54	1,29
		hücre/µl	565	7,3	
	IMMUNO-TROL Cells	%	24,06	0,28	1,14
		hücre/µl	309	3,5	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	33,99	0,76	2,23
		hücre/µl	283	6,3	
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	51,87	0,35	0,67
		hücre/µl	1085	7,2	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12,30	0,44	3,61
		hücre/µl	166	6,0	
	IMMUNO-TROL Cells	%	44,77	0,42	0,93
		hücre/µl	576	5,3	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	15,35	0,29	1,90
		hücre/µl	128	2,4	
CD3-CD16+ CD56+	CD-Chex Plus®	%	9,80	0,16	1,61
		hücre/µl	205	3,3	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	17,79	0,34	1,91
		hücre/µl	240	4,6	
	IMMUNO-TROL Cells	%	10,33	0,22	2,11
		hücre/µl	133	2,8	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	22,35	0,40	1,80
		hücre/µl	186	3,4	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	10,06	0,17	1,74
		hücre/µl	210	3,7	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19,70	0,31	1,61
		hücre/µl	260	4,2	
	IMMUNO-TROL Cells	%	12,92	0,32	2,48
		hücre/µl	166	4,1	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	17,31	0,51	2,97
		hücre/µl	144	4,3	

NOT: Tüm analitik performans verileri eritrosit lizis solüsyonu EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., Kat. No. ED7066) kullanılarak ölçülmüştür.

Akış sitometrisi analizi için yazılım sürümünü içeren aşağıdaki akış sitometreleri kullanıldı:

BD FACSCanto™ II BD FACSDiva Yazılımı – sürüm 8.0.2
Beckman Coulter DxFLEX CytExpert for DxFLEX – sürüm 2.0.2.18
Sysmex XF-1600™ IPU Yazılımı – sürüm 0(0.09-00)

Mutlak hücre sayımları için aşağıdaki spesifikasyonlara sahip çift platformlu hematoloji analizörü kullanıldı:

Sysmex XN-1000™ IPU Yazılımı – sürüm 00-22(164)

Ölçülen verilerin değerlendirilmesi için aşağıdaki analiz platformu kullanıldı:
FlowJo™ (Becton, Dickinson and Company) - sürüm 10.9.0

12.Klinik performans

Prime immün yetmezliği olan hastalar

Ortak Değişken İmmün Yetmezlik (CVID) şüphesi olan 30 hastanın klinik verileri bir klinik sahada toplanmıştır. ED7733 cihazının klinik performansı, eritrosit lizis solüsyonu EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., Kat. No. ED7066) ile kullanılan KOMBITEST TBNK 6-color cihazının akredite klinik No. yöntemiyle (AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc.) karşılaştırılmasıyla belirlenmiştir.

Hastaların immün durum değerlendirme sonuçları immün yetmezliği bağlamında değerlendirilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20 KOMBITEST TBNK 6-color cihazının klinik performansı – CVID hastaları

		Akredite klinik laboratuvar yöntemiyle değerlendirilen immün durum	
		İmmün yetmezliği	Normal durum
KOMBITEST TBNK 6-color cihazı tarafından değerlendirilen immün durumu	İmmün yetmezliği	24 hasta	0 hasta
	Normal durum	0 hasta	6 hasta

Edinilmiş immün yetmezliği olan hastalar

İnsan İmmün Yetmezliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu olduğu onaylanmış 53 hastanın klinik verileri bir klinik sahada toplanmıştır. Cihazın klinik performansı, eritrosit lizis solüsyonu EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., Kat. No. ED7066) ile kullanılan KOMBITEST TBNK 6-color cihazının akredite klinik No. kurum içi yöntemiyle (farklı üreticilerin tek renk konjuge antikorlarından oluşan bir karışım ve BD FACSCanto™ II üzerinde analiz) karşılaştırılmasıyla belirlenmiştir.

Hastaların immün durum değerlendirme sonuçları immün yetmezliği bağlamında değerlendirilmiştir (Tablo 21).

Tablo 21 KOMBITEST TBNK 6-color cihazının klinik performansı – HIV hastaları

		Akredite klinik laboratuvar tarafından kurum içi yöntemle değerlendirilen immün durum	
		İmmün yetmezliği	Normal durum
KOMBITEST TBNK 6-color cihazı tarafından değerlendirilen immün durumu	İmmün yetmezliği	29 hastadan 28'i*	0 hasta
	Normal durum	0 hasta	24 hasta

DİKKAT:

*6 renkli KOMBITEST TBNK cihazı, kritik sağlık durumuna sahip bir (1) HIV hastasında T hücrelerinin (CD3+) belirgin bir şekilde ayrılması için yeterli olmayan boyama göstermiştir.

13. Beklenen değerler

Referans Aralığı

Tablo 22 BD FACSCanto™ II'de ölçülen sağlıklı kan donörlerinin Referans Aralıkları

Lenfosit Alt Kümesi	n	Birim	Aralık		Medyan
			Min	Min	
CD3+	65	%	49,0	84,9	72,4
	65	hücre/µl	608	2415	1269
CD3+CD8+	65	%	10,4	40,2	22,2
	65	hücre/µl	127	1075	405
CD3+CD4+	65	%	28,1	62,6	43,3
	65	hücre/µl	321	1463	785
CD3-CD16+CD56+	65	%	3,5	38,9	15,8
	65	hücre/µl	84	1036	266
CD3-CD19+	65	%	5,4	25,0	10,6
	65	hücre/µl	74	404	209

n = kan örneklerinin sayısı

Tablo 22'teki referans aralıkları, bir kan bankasına kan donörlüğü için belirlenen katı kriterleri karşılayan ve Çek Cumhuriyeti mevzuatına göre kan donörü kabul edilen sağlıklı hastalar üzerinde oluşturulmuştur. Veriler BD FACSCanto™ II akış sitometresi ile ölçülmüştür.

Belirli referans aralıkları, değerlerin oluşturulduğu bölgeye ve popölasyona bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle laboratuvarlar; yaş, cinsiyet, klinik özellikler ve etnik kökene bağlı değer farklılıkları nedeniyle normal donörlerin yerel popölasyonundan KOMBİTEST TBNK 6-color kullanılarak tanımlanan lenfosit alt kümeleri için kendi normal referans aralıklarını oluşturmalıdır.

14. Kısıtlamalar

KOMBİTEST TBNK 6-color cihazı, heparin veya asit sitrat dekstrozu (ACD) antikoagülanları ile toplanan numunelerin bağlı ve mutlak sayımlarının belirlenmesinde kullanım için onaylanmamıştır.

KOMBİTEST TBNK 6-color cihazı, lösemi ve lenfoma örneklerinin taranması ve/veya fenotiplendirilmesi için tasarlanmamıştır.

Mutlak sayımlar, çeşitli üreticilerin farklı ekipmanlarını kullanan laboratuvarlar arasında karşılaştırılamaz.

15.Referanslar

- Bensussan, A et al. Significant enlargement of a specific subset of CD3+CD8+ peripheral blood leukocytes mediating cytotoxic T-lymphocyte activity during human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 15;90(20):9427-30. doi: 10.1073/pnas.90.20.9427.
- 2) Boldt, A et al. Eight-color immunophenotyping of T-, B-, and NK-cell subpopulations for characterization of chronic immunodeficiencies. *Cytometry B Clin Cytom* 2014 May;86(3):191-206. doi:10.1002/cyto.b.21162.
 - 3) de Saint Basile, G et al. Severe combined immunodeficiency caused by deficiency in either the delta or the epsilon subunit of CD3. *J Clin Invest*. 2004 Nov;114(10):1512-7. doi: 10.1172/JCI22588.
 - 4) Giorgi, J V. Characterization of T lymphocyte subset alterations by flow cytometry in HIV disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Mar 20;677:417-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb38803.x.
 - 5) Iwatani, Y et al. Decreases in alpha beta T cell receptor negative T cells and CD8 cells, and an increase in CD4+ CD8+ cells in active Hashimoto's disease and subacute thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1992 Mar;87(3):444-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb03017.x.
 - 6) Kucuksezer, U C et al. The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12:622306. doi: 10.3389/fimmu.2021.622306.
 - 7) Li, Y et al. AIDS prevention and control in the Yunnan region by T cell subset assessment. *PLoS One*. 2019 Apr 18;14(4):e0214800. doi: 10.1371/journal.pone.0214800.
 - 8) Mason, D et al, eds.: *Leucocyte Typing VII: White Cell Differentiation Antigens: Proceedings of the Seventh International Workshop and Conference Held in Harrogate, United Kindom: Oxford University Press; 2002.*
 - 9) McCarty, B et al. Low Peripheral T Follicular Helper Cells in Perinatally HIV-Infected Children Correlate With Advancing HIV Disease. *Front Immunol*. 2018 Aug 24;9:1901. doi: 10.3389/fimmu.2018.01901.
 - 10) McMichael AJ, ed. *Leucocyte Typing III: 54 White Cell Differentiation Antigens*. New York, NY: Oxford University Press; 1987.
 - 11) Monafu, W J et al. A hereditary immunodeficiency characterized by CD8+ T lymphocyte deficiency and impaired lymphocyte activation. *Clin Exp Immunol*. 1992 Dec;90(3):390-3. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05856.x.
 - 12) North, M E et al. Primary defect in CD8+ lymphocytes in the antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency): abnormalities in intracellular production of interferon-gamma (IFN-gamma) in CD28+ ('cytotoxic') and CD28- ('suppressor') CD8+ subsets. *Clin Exp Immunol*. 1998 Jan;111(1):70-5. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00479.x.

- 13) Orange, J S. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep;132(3):515-525. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.020.
- 14) Orange, J S. How I Manage Natural Killer Cell Deficiency. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):13-23. doi: 10.1007/s10875-019-00711-7.
- 15) Picat, M Q et al. T-cell activation discriminates subclasses of symptomatic primary humoral immunodeficiency diseases in adults. *BMC Immunol.* 2014 Mar 12;15:13. doi: 10.1186/1471-2172-15-13.
- 16) Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, et al, eds.: *Leucocyte Typing V: White Cell Differentiation Antigens.* New York, NY: Oxford University Press; 1995.
- 17) van Dongen, J J M et al. EuroFlow-Based Flowcytometric Diagnostic Screening and Classification of Primary Immunodeficiencies of the Lymphoid System. *Front Immunol.* 2019 Jun 13;10:1271. doi: 10.3389/fimmu.2019.01271.
- 18) Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev.* 2004 May;25(2):105-20. PMID: 18458713; PMCID: PMC1904417.
- 19) Selby C. Interference in immunoassay. *Ann Clin Biochem.* 1999 Nov; 36 (Pt 6):704-21. doi: 10.1177/000456329903600603. PMID: 10586307.
- 20) Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem.* 1999 Jul;45(7):942-56. Erratum in: *Clin Chem* 2000 Oct;46(10):1722. PMID: 10388468.
- 21) Higgins J, Hill V, Lau K, Simpson V, Roayaei J, Klabansky R, Stevens RA, Metcalf JA, Baseler M. Evaluation of a single-platform technology for lymphocyte immunophenotyping. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 Oct;14(10):1342-8. doi: 10.1128/CVI.00168-07. Epub 2007 Aug 29. PMID: 17761524; PMCID: PMC2168127.
- 22) Htun NM, Chen YC, Lim B, et al. Near-infrared autofluorescence induced by intraplaque hemorrhage and heme degradation as marker for high-risk atherosclerotic plaques. *Nat Commun.* 2017;8(1):75. Published 2017 Jul 13. doi:10.1038/s41467-017-00138-x
- 23) de Jonge G, Dos Santos TL, Cruz BR, Simionatto M, Bittencourt JIM, Krum EA, Moss MF, Borato DCK. Interference of in vitro hemolysis complete blood count. *J Clin Lab Anal.* 2018 Jun;32(5):e22396. doi: 10.1002/jcla.22396. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29396875; PMCID: PMC6817011.
- 24) Haga Y, Kay HD, Tempero MA, Zetterman RK. Flow cytometric measurement of intracellular bilirubin in human peripheral blood mononuclear cells exposed to unconjugated bilirubin. *Clin Biochem.* 1992 Aug;25(4):277-83. doi: 10.1016/0009-9120(92)80033-d. PMID: 1381998.
- 25) Lam WK, Law YFW, Yip SF. Resolution of platelet count interference due to cytoplasmic fragments of leukaemic cells by flow cytometry in acute myeloid leukaemia. *Int J Lab Hematol.* 2022 Dec;44(6):983-985. doi: 10.1111/ijlh.13859. Epub 2022 May 3. PMID: 35504732.

- 26) Hervé Lecoœur, Marie-Lise Gougeon, Comparative analysis of flow cytometric methods for apoptosis quantitation in murine thymocytes and human peripheral lymphocytes from controls and HIV-infected persons Evidence for interference by granulocytes and erythrocytes, *Journal of Immunological Methods*, Volume 198, Issue 1, 1996, Pages 87-99, ISSN 0022-1759, [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(96\)00148-2](https://doi.org/10.1016/0022-1759(96)00148-2).
- 27) Bartels EM, Falbe Wätjen I, Littrup Andersen E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H, Ribel-Madsen S. Rheumatoid factor and its interference with cytokine measurements: problems and solutions. *Arthritis*. 2011;2011:741071. doi: 10.1155/2011/741071. Epub 2011 Jun 22. PMID: 22046523; PMCID: PMC3200114.
- 28) XUE Yan, XU Li, DANG Liheng, WANG Chao, CUI Yaqiong, WANG Ping, WANG Ning, ZHANG Xinjie, LIU Yang. Interference of high levels of bilirubin on lymphocyte subset determination in peripheral blood by flow cytometry and its elimination methods[J]. *Laboratory Medicine*, 2022, 37(12): 1169-1173
- 29) van Ierssel SH, Hoymans VY, Van Craenenbroeck EM, Van Tendeloo VF, Vrints CJ, et al. (2012) Endothelial Microparticles (EMP) for the Assessment of Endothelial Function: An In Vitro and In Vivo Study on Possible Interference of Plasma Lipids. *PLOS ONE* 7(2): e31496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031496>
- 30) Yasmine Van Caeneghem, Stijn De Munter, Paola Tieppo, Glenn Goetgeluk, Karin Weening, Greet Verstichel, Sarah Bonte, Tom Taghon, Georges Leclercq, Tessa Kerre, Reno Debets, David Vermijlen, Hinrich Abken & Bart Vandekerckhove (2017) Antigen receptor-redirected T cells derived from hematopoietic precursor cells lack expression of the endogenous TCR/CD3 receptor and exhibit specific antitumor capacities, *OncolImmunology*, 6:3, DOI: 10.1080/2162402X.2017.1283460
- 31) Lamia Achour, Mark G. H. Scott, Hamasseh Shirvani, Alain Thuret, Georges Bismuth, Catherine Labbé-Jullié, Stefano Marullo; CD4-CCR5 interaction in intracellular compartments contributes to receptor expression at the cell surface. *Blood* 2009; 113 (9): 1938–1947. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-141275>
- 32) A. Stronkhorst, G. N. J. Tytgat & S. J. H. Van Deventer (1992) CD4 Antibody Treatment in Crohn's Disease, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 27:sup194, 61-65, DOI: 10.3109/00365529209096029
- 33) Zinzani, P.L., Minotti, G. Anti-CD19 monoclonal antibodies for the treatment of relapsed or refractory B-cell malignancies: a narrative review with focus on diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 148, 177–190 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03833-x>
- 34) Whiteman KR, Johnson HA, Mayo MF, Audette CA, Carrigan CN, LaBelle A, Zukerberg L, Lambert JM, Lutz RJ. Lorvotuzumab mertansine, a CD56-

targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against small cell lung cancer in human xenograft models. MABS. 2014 Mar-Apr;6(2):556-66. doi: 10.4161/mabs.27756. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24492307; PMCID: PMC3984343.

- 35) J Frengen, B Kierulf, R Schmid, T Lindmo, K Nustad, Demonstration and minimization of serum interference in flow cytometric two-site immunoassays, Clinical Chemistry, Volume 40, Issue 3, 1 March 1994, Pages 420–425, <https://doi.org/10.1093/clinchem/40.3.420>

16. Güvenlik ve performans özeti

Güvenlik ve performans özeti <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home> adresindeki Eudamed veritabanında mevcut olacaktır. O zamana kadar güvenlik ve performans özeti talep üzerine temin edilebilir.

17. Üçüncü Taraf Ticari Markaların Kullanımı

BD FACSCanto™ II, BD FACSLytic™, BD Multitest™ ve FlowJo™; Becton, Dickinson and Company'nin tescilli ticari markalarıdır. CD-Chex Plus®, Streck'in tescilli ticari markasıdır. Cy™, Cytiva'nın tescilli ticari markasıdır. CyLyse™ FX, Sysmex XN-1000™ ve Sysmex XF-1600™, Sysmex Corporation'nin tescilli ticari markalarıdır. VenturiOne®, Applied Cytometry'nin tescilli ticari markasıdır. Infinicyt™, Cytognos S.L.'nin tescilli ticari markasıdır.

18. Revizyon Geçmişi

Versiyon 4, ED7733_IFU_v4

"Fizyolojik veya patolojik durumun kapsamı" bölümündeki metnin düzeltilmesi.

13. bölümün daha kesin açıklaması. Beklenen değerler - Referans Aralığı.

19. Üretici

EXBIO Praha, a.s.

Nad Safinou II 341

25250 Vestec

Çek Cumhuriyeti

İletişim Bilgileri

info@exbio.cz

technical@exbio.cz

orders@exbio.cz

www.exbio.cz

20. Yetkili Temsilciler

N/A

NOT: Cihaza ilişkin olarak meydana gelen herhangi bir ciddi olay üreticiye ve yerel yetkili makama bildirilmelidir.