

ETS 084(1974)

* Ülkemiz tarafından imzalanmıştır

DOKU TİPİ TAYİNİNE YARAYAN REAKTİFLERİN DEĞİŞİMİNE İLİŞKİN AVRUPA ANLAŞMASI (ETS 84)

Strazburg, 17.IX.1974

Metin 23 Nisan 1977 tarihinde yürürlüğe giren Ek Protokol (ETS No.89) hükümlerine göre değiştirilmiştir.

Bu Anlaşma'ya taraf olan Avrupa Konseyi üyesi devletler,

Doku tipi tayinine yarayan reaktiflerin sınırsız miktarlarda elde edilebilir olmadığını değerlendirerek;

Avrupa dayanışması zihniyeti içinde, üye Devletlerin, bu reaktiflerin sağlanması amacıyla, ihtiyaç duyulması halinde karşılıklı yardımlaşmalarının kuvvetle temenni edildiği düşüncesiyle;

Bu tür bir karşılıklı yardımlaşmanın, ancak doku tipi tayinine yarayan reaktiflerin niteliği ve kullanımının üye Devletler tarafından müştereken düzenlenen kurallara tâbi kılınması ve gerekli ithalat kolaylıkları ve muafiyetlerin garanti altına alınmasının sağlanması halinde gerçekleştirilebileceği göz önünde bulundurularak,

Aşağıda belirtilen hususlarda mutabık kalmışlardır:

Madde 1

1. Bu Anlaşma'nın uygulanmasında, "Doku Tipi Tayinine Yarayan Reaktifler"

terimi, doku tiplerinin tayini için kullanılan, insan, hayvan, bitki ve diğer kaynaklı reaktifleri belirtmektedir.

2. Bu Anlaşma'nın 2 ilâ 6. maddelerinin hükümleri, tayine yarayan reaktiflerin araştırılması için kullanılan, bilinen antijenik bileşimli hücreleri de kapsar.

Madde 2

Âkit Taraflar yalnızca kendi gereksinimleri için yeterli stoklara sahip olmaları koşuluyla, doku tipi tayinine yarayan reaktiflerin, toplanma, işlenme, nakil ve (eğer varsa) satın alınma maliyetleri üzerinden diğer Taraflara sağlanmasını taahhüt ederler.

Madde 3

Doku tipi tayinine yarayan reaktifler, bunlar üzerinden hiçbir şekilde kazanç sağlamamak kaydıyla ve sadece tıbbî ve bilimsel amaçlarla, -ticaret dışı kullanım amacıyla- diğer Âkit Tarafların kullanımına sunulacak ve sadece ilgili hükümetler tarafından bu Anlaşma'nın 6. maddesi uyarınca tayin edilen laboratuarlara teslim edilecektir.

Madde 4

1. Âkit Taraflar bu Anlaşma Protokolü'nde yer alan hükümlere uyulmasını taahhüt edeceklerdir.
2. Bu konuda uluslararası standardizasyon ile ilgili olarak kabul ettikleri bütün kurallara da uygun hareket edeceklerdir.
3. Doku tipi tayinine yarayan reaktiflerin tüm sevkiyatları Protokol'de belirtilen niteliklere uygun olarak hazırlanmış olduklarını gösteren bir sertifika taşımalıdır. Bu sertifika, Protokol Eki'nde gösterilen şekle uygun olarak hazırlanacaktır.
4. Protokol ve Eki idarî bir düzenlemeyi oluşturur ve bu Anlaşma'nın Âkit Tarafları hükümetlerince değiştirilebilir veya ilave yapılabilir.

Madde 5

1. Âkit Taraflar, diğer Taraflarca kendilerinin kullanımına sunulan doku tipi tayinine yarayan reaktiflerin tüm ithal vergilerinden muaf olması için gerekli bütün önlemleri alacaktır.
2. Taraflar, bu Anlaşma'nın 3. maddesinde belirtilen alıcılara bu maddeleri en kısa yoldan hızlı bir biçimde sağlamak üzere gerekli tüm önlemleri alacaktır.

Madde 6

Âkit Taraflar, Avrupa Konseyi Genel Sekreteri aracılığıyla birbirlerine bu Anlaşma'nın 4. maddesinde belirtilen sertifikayı düzenleme ve ithal edilmiş doku tipi tayinine yarayan reaktiflerin dağıtımını yapma yetkisine sahip ulusal ve/veya bölgesel danışma laboratuvarlarının bir listesini göndereceklerdir.

Madde 7

1. Bu Anlaşma aşağıda belirtilen usullerde taraf olunabilecek şekilde Avrupa Konseyi'ne üye devletlerin imzasına açılacaktır:

- a) onay ya da kabul açısından herhangi bir çekince koymadan imza, veya
- b) onay ya da kabul sonrası, onay ya da kabul açısından herhangi bir çekince koyarak imza.

Avrupa Ekonomik Topluluğu bu Anlaşma'yı imzalayarak Anlaşma'ya tabi bir taraf olabilir. Bakınız Dip Not: 1

2. Onay ya da kabul belgeleri Avrupa Konseyi Genel Sekreteri'ne sunulacaktır.

Madde 8

1. Bu Anlaşma 7. madde hükümlerine uygun olarak, üç Konsey üyesi Devletin söz konusu Anlaşma'ya taraf olduğu tarihten itibaren bir ay sonra yürürlüğe girecektir.

2. Anlaşma, onay ya da kabul açısından çekince koymadan, daha sonra imzalayacak ya da onaylayacak ya da kabul edecek herhangi bir üye Devlet için imzalama ya da onay veya kabul belgelerinin teslim tarihinden itibaren bir ay sonra yürürlüğe girecektir.

Madde 9

1. Bu Anlaşma'nın yürürlüğe girmesini müteakiben Avrupa Konseyi Bakanlar Komitesi, Konsey'e üye olmayan herhangi bir devleti Anlaşma'ya katılmaya davet edebilir.

2. Bu tür bir katılım, bir katılım belgesinin Avrupa Konseyi Genel Sekreteri'ne sunulmasından itibaren bir ay sonra yürürlüğe girecektir.

Madde 10

1. Herhangi bir Âkit Taraf, imza ya da onay, kabul ya da üyeliğe alınma esnasında bu Anlaşma'nın uygulanacağı toprakları belirtebilir.

2. Herhangi bir Âkit Taraf, onay, kabul veya katılım belgesini tevdi ettiği sırada veya daha sonraki bir tarihte, Avrupa Konseyi Genel Sekreteri'ne yapacağı bir bildirimle, bu Anlaşma'nın uygulanma alanını, uluslararası ilişkilerinden sorumlu olduğu veya adına yükümlülükler almaya yetkili bulunduğu bildirimde belirtilen herhangi bir diğer toprağı veya toprakları da kapsayacak şekilde genişleteceğini

belirtebilir.

3. Bir önceki paragraf uyarınca yapılan herhangi bir bildirim, bu tür bir bildirim belirtilen herhangi bir toprak ile ilgili olarak bu Anlaşma'nın II. maddesinde belirtilen usule uygun olarak geri alınabilir.

Madde 11

1. Herhangi bir Âkit Taraf ilgili olduğu ölçüde Avrupa Konseyi Genel Sekreteri'ne muhatap bir bildirim ile Anlaşma'nın feshini ihbar edebilir.

2. Böyle bir Fesih, ihbarın Avrupa Konseyi Genel Sekreteri'ne ulaştığı tarihten altı ay sonra yürürlüğe girecektir.

Madde 12

Avrupa Konseyi Genel Sekreteri Konsey üyesi Devletlere ve bu Anlaşma'ya katılan her bir Devlete:

a) Onay ya da kabul ile ilgili bir çekince olmaksızın konan her bir imzayı;

b) Onay ya da kabul ile ilgili bir çekince ile konan her bir imzayı;

c) Onay, kabul ya da üyeliğe alınma ile ilgili herhangi bir belge teslimini;

d) Bu Anlaşma'nın 8. maddesi uyarınca bu Anlaşma'nın her bir taraf için yürürlüğe giriş tarihini;

e) 10. maddenin 2. ve 3. bentlerinin hükümleri uyarınca alınan her bir bildirimini;

f) 11. madde hükümleri uyarınca alınan her bir fesih ihbarı ve feshin geçerlilik kazandığı tarihi;

g) Bu Anlaşma'nın 4. maddesinin 4. bendi kapsamında Protokol ve Eki ile ilgili olarak yapılan her bir değişikliği veya ilaveleri bildirecektir.

Bu konuda gereğince yetkili kılınmış aşağıda imzası bulunanlar bu Anlaşma'yı imzalamışlardır.

Bu Anlaşma, Fransızca ve İngilizce dillerinde ve her iki metin de aynı derecede geçerli olmak üzere, Avrupa Konseyi arşivlerinde saklanacak tek nüsha halinde Strazburg' da 17 Eylül 1974 tarihinde yapılmıştır. Avrupa Konseyi Genel Sekreteri bu nüshanın onaylı bir örneğini bu Anlaşma' yı imzalayan ve üyeliğe kabul edilen her bir Devlete gönderecektir.

Dip Not: 1

23 Nisan 1977 tarihinde yürürlüğe giren Doku Tipi Tayinine Yarayan Reaktifler-in Değişimine İlişkin Avrupa Anlaşması'na Ek Protokol (ETS No. 089) ile eklenen hüküm.

ANLAŞMA PROTOKOLÜ

GENEL HÜKÜMLER

I. Spesifite

A. Lenfositler üzerinde sitotoksik tekniklerde kullanılacak olan doku tipi ayıraçlar

(reaktifler)

Bu ayıraçlar (reaktifler), üretici tarafından tavsiye edilen tekniklere uygun olarak kullanıldığında, etiket üzerinde belirtilen antijeni/antijenleri içerdiği bilinen tüm lenfositlerle reaksiyona girmelidir. Bu antijeni/antijenleri içerdiği bilinen hiçbir hücre ile reaksiyona girmemelidir. Eğer yalnızca bir bileşen madde bu koşulları sağlamıyorsa, aynı özellikte dört örnekle bir kombinasyon ile birlikte kullanılmalıdır. Bu durumda, karşılık gelen antijeni içeren her bir lenfosit örneği ile reaksiyona girmeli ve/veya aksi olarak bu antijeni içermeyen hücrelerle reaksiyona girmemelidir.

Bu ayıraçlar (reaktifler), üretici tarafından tavsiye edilen tekniklere göre kullanılması halinde aşağıda örnek olarak belirtilen hiçbir serolojik interferansı olmamalıdır.

a. Prozon etkisi,

b. Anti komplemanter etki

B. Trombositler ile komplemanter fiksasyon teknikleri kullanılmasıyla ilgili olan doku tipi ayıraçlar (reaktifler)

Bu ayıraçlar (reaktifler), üretici tarafından tavsiye edilen tekniklere uygun olarak kullanıldığında, etiket üzerinde belirtilen antijeni/antijenleri içerdiği bilinen tüm trombositlere komplemanter fiksasyon meydana getirmelidir. Bu antijeni/antijenleri içerdiği bilinen herhangi bir trombositte komplemanter fiksasyon oluşturmamalıdır. Eğer yalnızca bir bileşen madde bu koşulları sağlamıyorsa, aynı özellikte dört örnekle bir kombinasyon birlikte kullanılmalıdır. Bu durumda en az üç örnek, karşılık gelen antijeni içeren her bir trombosit örneği ile reaksiyona girmeli ve/veya aksi olarak bu antijeni içermeyen hücrelerle reaksiyona girmemelidir.

Bu ayıraçlar (reaktifler), üretici tarafından tavsiye edilen tekniklere göre kullanılması halinde aşağıda

örnek olarak belirtilen hiçbir serolojik interferansı olmamalıdır.

a. Prozon etkisi,

b. Anti komplemanter etki

2. Etkinliği (Potens)

A. Lenfositler üzerinde sitotoksik tekniklerde kullanılacak olan doku tipi ayıraçlar (reaktifler)

Ayıraç (reaktif)'in titrasyonu inaktif AB serumu transfüzyon, gebelik yada diğer sebeplerle doku antijeni ile immunize olmamış ve Ayıraç (reaktif) içindeki antijenlere karşı cevap oluşmamış uygun donörlerden elde edilen serumların iki kat seyreltilerek yapılan çalışmada başarılı olmalıdır. Her bir seyrelti, üreticinin önerdiği teknikler kullanılarak, reaktijen içinde bulunan antijenlere karşı bilinen lenfositler test edilir. Korpusküler süspansiyon veya herhangi bir katkı maddesi hacime katılmaksızın hesaplanmış olan, anlamlı pozitif reaksiyon oluşturan yüksek serum seyreltilerini temsil eden rakam (figur), ayıraçların (reaktif) titrasyonunun karşılığını oluşturur.

B. Trombositlere komplement fiksasyon teknikleri uygulayan doku tipi ayıraçları (reaktifler)

Ayıraç (reaktif)'in titrasyonu, 0,01 oranındaki veronal (R) tampon içindeki inaktif AB serumu bulunduran solüsyonda, iki kat seyreltilerek yapılan çalışmalarda başarılı olmalıdır. Her bir örnek üreticinin önerdiği teknikler kullanılarak Ayıraç (reaktif) içinde bulunan antikorlara, homolog antijen içerdiği bilinen trombositler ile test edilir. Korpusküler süspansiyon veya herhangi bir katkı maddesi hacime katılmaksızın hesaplanmış olan, anlamlı pozitif reaksiyon oluşturan yüksek serum seyreltilerini temsil eden rakam (figur), Ayıraçların (reaktif) titrasyonunun karşılığını oluşturur.

Ayrıca, lenfositlerin sitotoksik teknikler ile, trombositlerin komplement fiksasyon teknikleri kullanılarak doku tipi belirlenmesinde uygulanan diğer işlemler:

3. Saklama

Doku tipi ayıraçlar (reaktifler) sıvı yada kurutulmuş halde korunabilir. Sıvı bileşen maddeler -40°C 'nin üzerinde bir derecede saklanabilir ve $+4^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde bir sıcaklıktan daha aşağıda bir sıcaklıkta korunacaktır.

Depolama esnasında bileşen maddelerin erimesi ve tekrar soğutulmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Kurutulmuş ayıraçların (reaktifler) inert gaz veya vakumlu ortamda korunacak ve kurutulduktan sonra neme karşı korunacak şekilde kapatılmış olmalıdır. 24 saatlik bir süre için 0,02 mm'lik basıncı geçmeyen bir basınçta fosforlu peroksit ile kuruluşu test edilirken ağırlığını % 0,5' den fazla kayba uğramamalıdır.

Ayıracılar (reaktiller), aseptik tedbirlerle hazırlanacak ve bakteriyel kontaminasyondan korunacaktır. Bakteriyel çoğalmayı önlemek için üretici bir aseptik ve/veya antibiyotiğin ayıraca (reaktif) ilave edilmesini isteyebilir. Bu durumlarda ilave edilen madde etkinlik (spesifite) için ayıracılar (reaktifler) ile ilgili gereklilik yeterliliklerini yerine getirmelidir.

Yukarıdakilere aynı zamanda antikoagulant gibi diğer katkı maddeleri de eklenebilir. erime ve tekrar yapılanma sonrası ayıracılar (reaktifler) şeffaf olmalı, bulanıklık, çökelti veya görünür partiküller olmamalıdır.

4. Stabilite ve Son Kullanma Tarihi

Uygun koşullarda saklandığında her bir ayıracı (reaktif) en az bir yıl gerekli özelliklerini korumalıdır.

Etikette belirtildiği üzere, sıvı konumdaki ayıracın (reaktif) son kullanma tarihi kabul edilen etkinlik tarihinden itibaren bir yıldan fazla olmamalıdır. Son kullanma tarihi etkinlik testlerinin tekrarlanması şartı ile bir yıldan fazla dönemlere uzatılabilir.

5. Uygulama ve Hacim

Doku tipi ayıracıları (reaktifleri) öyle bir şekilde ve hacimde uygulanmalıdır ki bir kap içindeki ayıracılar (reaktifler) bilinmeyen kaplar (korpüskül) ile testlerin performansına ilave olarak, pozitif ve negatif kontrol kabı (korpüskül) ile bilinmeyen kabın (korpüskül) testlerinin performansı için yeterli olmalıdır.

Bir kap içinde bulunan hacim öyle bir oranda olmalıdır ki gerektiğinde, bu protokolda belirtilen uygun etkinlik testleri için muhteviyatların kullanılabilir olmalıdır.

6. Kayıtlar ve Numuneler

Doku tipi ayıracıları (reaktifleri) üretimi ve kontrolünde tüm laboratuvar kayıtları yazılı olarak saklanmalıdır. Üretilen tüm ayıracıların (reaktiflerin) yedek örnekleri laboratuvar tarafından ilgili batch kullanılması tamamlanana kadar saklanmalıdır.

7. Sevkiyat

Dondurulmuş ayıracılar (reaktifler) varış yerine kadar soğukluğu muhafaza edilecek şekilde sevk edilmelidir. CO2 sızması ile aktivitesizliğe karşı ayıracıları (reaktifleri) korumasına özen göstermelidir. Kurutulmuş ayıracılar (reaktifler) ortam sıcaklığında sevk edilmelidir.

8. Etiketler, Broşürler ve Sertifikalar

Biri İngilizce, diğeri Fransızca olmak üzere beyaz kağıt üzerine siyah renkli iki

etiketin her biri nihai kabın üzerine yapıştırılacak ve aşağıdaki bilgileri içerecektir:

- a. Üreticinin adı ve adresi,
- b. Ayıracın (reaktif) spesifitesi,
- c. Antiseptik ve/veya antibiyotik ismi ve miktarı ya da yokluğu,
- d. Hacmi ya da ayıraç (reaktif) kuru ise kullanma için gerekli olan hacim ve bileşen maddeler,
- e. Son kullanma tarihi,
- f. Tanımlama,
- g. Depolama/ saklama koşulları,
- h. HBs-Ag için test sonuçları,

Kaplar ile birlikte bulunacak broşürde ayrıca aşağıdaki bilgiler bulunacaktır:

- a. Üreticinin tam adı ve adresi,
- b. Ayıracın (reaktif) tanımlı spesifitesi,
- c. Hacmi ya da ayıraç (reaktif) kuru ise kullanma için gerekli olan hacim ve bileşen maddeler,
- d. En son etkinlik test tarihi,
- e. Son kullanma tarihi,
- f. Ayıracın (reaktif) tanımı ve eğer varsa adı,
- g. Kullanılacak teknik, hacim ve seyreltik dahil üretici tarafından önerilen kullanım metodunun yeterli açıklaması,
- h. Açılmamış ampullerin depolama koşulları ve açılma sonrası alınacak tedbirler,
- i. Eğer varsa antiseptik ve/veya antibiyotik dahil tam bileşen,
- j. Ürünün insan orijinli malzeme içerip, içermediği ile ilgili açıklama,
- k. Reaksiyon puanı ++, +, +-, -- ve r çarpanı değerleri (serum/antijen)

Her bir sevkiyat Anlaşma'nın 4üncü Maddesinde ve bu Protokol'ün Ek'inde belirtildiği gibi bir sertifika taşıyacaktır. Etiket ve broşür örnekleri bu Protokol'e ilişik olarak yer almaktadır.

ÖZEL HÜKÜMLER (2)

(2) Doku Tipi Tayinine Yarayan Reaktiflerin Değişimine İlişkin Avrupa Anlaşması'nın 4ncü Maddesinin 4ncü Bendi kapsamında tamamlanacaktır..

ETİKET ÖRNEĞİ

AVRUPA KONSEYİ

Doku Tipi Tayinine Yarayan Reaktiflerin Değişimine İlişkin Avrupa Anlaşması

<p>a. Laboratoire national de reference pour le groupage tissulaire: 1 MainStreet Metropolis,Westland</p> <p>b. Reactif pour groupage tissulaire: anti-HLA-A I</p> <p>c. Une solution de N3Na</p> <p>d. Volume: 1 ml ou: Reconstituer avec 1 ml d'eau distillee</p> <p>e. Date de peremption: 5 decembre 1985</p> <p>f. Identification</p> <p>g. A conserver à: - 40°C</p> <p>h. Resultat de 1'e reuve A HBs: ...</p>	<p>a. Ulusal Doku Tiplendirici Referans Laboratuari: 1MainStreet Metropolis,Westland</p> <p>b. Doku Tiplendirici Ayıraç: anti-HLA-A I</p> <p>c. 1g/1'lık N3Na solüsyonu ilave edilmiştir.</p> <p>d. Hacmi:1ml ya da: 1 ml'lik distile su ile tekrar yapılandırılacak. (kullanıma hazır hale getirilecek)</p> <p>e. Son Kullanım Tarihi: 5 Aralık 1985</p> <p>f. Tanımı</p> <p>g. Depolama ısısı: - 40°C</p> <p>h. HbsAg için test sonucu : ..</p>
---	--

BROŞÜR ÖRNEĞİ

AVRUPA KONSEYİ

Doku Tipi Tayinine Yarayan Reaktiflerin Değişimine İlişkin Avrupa Anlaşması

<p>a. Nom et adresse complets du producteur</p> <p>b. Reactif de groupage tissulaire: anti-HLA-A 1</p> <p>c. Volume: 1 ml (ou: reconstituer avec 1 ml d'eau distillee)</p> <p>d. Date du dernier contrôle d'activite:</p> <p>e. Date de peremption:</p> <p>f. Identification et (si possible) nom du reactif:</p> <p>g. Mode d'emploi; technique à utiliser: Lymphocytotoxicite NIH, etc.</p> <p>h. A conserver à: (temperature, ...)</p> <p>i. Composition</p> <p>j. Le reactif contient du serum humain</p> <p>k. Resultats de reactions: ++ -+</p>	<p>a. Üreticinin ismi ve açık adresi</p> <p>b. Doku Tiplendirici Ayıraç: anti-HLA-A 1</p> <p>c. Hacim: 1 ml (ya da : 1 ml'lik distile su ile tekrar yapılandırılacak)</p> <p>d. Son yapılan etki testi tarihi:</p> <p>e. Son Kullanım tarihi:</p> <p>f. Tanım ve (eğer mümkünse) ayıracın ismi:</p> <p>g. Kullanım Yöntemi; kullanılacak teknik: NIHLenfotoksitate, vb.</p> <p>h. Depolama ısısı: (derece, ...)</p> <p>i. Bileşimi</p> <p>j. Ayıraç, insan serumu içermektedir</p> <p>k. Reaksiyon skoru : ++ -+</p>
--	--

+- -- 30 0 1 300 Serum/antigene r = 0,90	+- -- 30 0 1 300 Serum/ antijen r = 0.90
--	--

Bu broşür birkaç nihai kabı içermekte olan koli ile birlikte verilmelidir

PROTOKOL EKİ

AVRUPA KONSEYİ

Doku Tipi Tayinine Yarayan Reaktiflerin Değişimine İlişkin Avrupa Anlaşması

Sertifika(Anlaşma'nın 4ncü Maddesi)

SEVKİYATTAN MÜNFERİT OLMAYACAK

..... 19.....

(yer) (tarih)

Nombre de colis Le soussigne declare que l'envoi cite en marge

Koli Sayısı

..... Aşağıda imzası olan şahıs,

marjında belirtilen sevkiyatın

Marque(s) prepare sous la responsabilite de

İşaretli Bu Anlaşmanın 6ncı Maddesinde atf yapılan kuruluşlardan biri olan

.....

.....'nin sorumluluğunda
hazırlanarak

Identification I'un des organismes vises à l'article 6 de l'Accord, Tanım
est conforme aux specifications de l'article 5 du
Protocole à cet Accord et doit etre

..... delivre immediatement au destinataire (nom et lieu)

bu Anlaşmanın 5nci Maddesinin şartları ile uyumlu olduğunu ve alıcıya olan (isim ve yer).....'e derhal teslim edilmesi gerektiğini tasdik eder.

(nom et lieu)

(isim ve yer)

(cachet)

(signature)

(kaşe)

(imza)

(unvan)