

REF	491308	BD Totalys SlidePrep Consumables Kit	Σ	480
REF	491313	BD PrepMate Consumables Kit	Σ	480

KULLANIM AMACI

BD Totalys SlidePrep, standart jinekolojik smirlerin yerine geçmesi amaçlanan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (**BD SurePath** Sıvı Bazlı Pap Testi) slaytlarını üreten otomatik sıvı bazlı ince tabaka hücre preparat sistemidir. **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının (eski adı AutoCyte PREP slaytları), "Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses" kaynağında tanımlandığı şekilde servikal kanser, prekanseröz lezyonlar, atipik hücreler ve diğer tüm sitolojik kategorilerin tarama ve saptamasında kullanımı amaçlanmaktadır.

ÖZET VE AÇIKLAMA

BD Totalys SlidePrep, servikal hücre numunesi sıvı süspansiyonunu, diyagnostik hücre grupları sağlayarak farklı şekilde boyalı, homojen ince hücre katmanına dönüştürür.²⁻⁹ Proses, Bethesda Sistemi tarafından tanımlandığı şekilde rutin sitoloji taraması ve kategorizasyonunda kullanılmak üzere **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının oluşturulması için hücre koruma, randomizasyon, diyagnostik materyalin yoğunlaştırılması, pipetleme, sedimentasyon, boyama ve lamele yerleştirme işlemlerini içerir.¹ **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaydı, 13 mm çapında bir daire içinde iyi korunmuş boyalı hücre popülasyonu ortaya koyar. Havayla kuruyan yapılar, engelleyici, üst üste binen hücre maddeleri ve debris büyük oranda elimine edilir. Akyuvarların sayısı önemli oranda düşürülerek epitelyal hücrelerin, diyagnostik açıdan yararlı hücrelerin ve enfeksiyöz organizmaların daha kolay görüntülenmesi sağlanır.

BD SurePath prosesi, jinekolojik numunelerin toplanması için çıkarılabilir başlıklı süpürge tipi numune alma cihazı (örn. Rovers Cervex Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss – Hollanda) veya endoservikal fırça/plastik spatül kombinasyonu (örn. Cytobrush Plus GT ve Pap Perfect spatül, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) kullanan kalifiye sağlık personeliyle başlar. Numune alma cihazlarıyla toplanan hücreleri cam bir slayt üzerine yaymak yerine, numune alma cihazlarının başlıkları koldan çıkarılır ve **BD SurePath** Preservative Fluid flakonuna konur. Flakonun kapağı kapatılır, etiketlenir ve ilgili belgelerle birlikte işlenmek üzere laboratuvara gönderilir. Numune alma cihazlarının başlıkları, toplanan numunenin bulunduğu koruyucu flakondan hiçbir zaman çıkarılmaz.

Laboratuvarda, korunan numune vorteks* cihazıyla karıştırılır ve ardından **BD** Dansite Reaktifine aktarılır. **BD** Density Reagent (**BD** Dansite Reaktif) santrifüjlü sedimentasyondan oluşan yoğunlaştırma adımında, diyagnostik olmayan debris ve fazla enflamatuvar hücreler numuneden kısmen uzaklaştırılır. Santrifüj işleminden sonra paletli hücreler tekrar bekletilir, karıştırılır ve **BD SurePath** PreCoat slaydına monte edilmiş **BD** Durultma Odası'na aktarılır. Hücreler ağırlık ile çökeltilir ve daha sonra modifiye edilmiş Papanicolaou boyama prosedürüyle boyanır. Slayt, ksilen veya ksilen yerine kullanılan bir maddeyle temizlenir ve lamele yerleştirilir. 13 mm çapında bir daire içinde sunulan hücreler, gerekli diğer hasta bilgilerine erişimi olan eğitimli sitoteknologlar ve patologlar tarafından mikroskopla incelenir.

* Not: Yardımcı testler için, 0,5 mL'ye varan bir numune **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (**BD SurePath** Sıvı Bazlı Pap Testi) sürecinde bu vorteksleme adımından sonra alınabilir.

KISITLAMALAR

- BD Totalys** SlidePrep'te kullanılan preparatların jinekolojik numuneleri, imalatçı tarafından sağlanan standart toplama prosedürüne göre, çıkarılabilir başlıklı süpürge tipi numune alma cihazı veya endoservikal fırça/plastik spatül kombinasyonu kullanılarak toplanmalıdır. **BD Totalys** SlidePrep ile birlikte tahta spatüller kullanılmamalıdır. **BD Totalys** SlidePrep ile birlikte çıkarılabilir olmayan endoservikal fırça/plastik spatül kombinasyonları kullanılmamalıdır.
- BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının üretimi ve değerlendirilmesi için yetkili kişilerden eğitim almak bir önkoşuldur. Sitoteknolog ve patologlar **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları üzerinde morfoloji değerlendirmesi için eğitim almalıdır. Eğitim, yeterlilik sınavını kapsayacaktır. Laboratuvar müşterileri eğitici slayt ve test setlerinin kullanımı hakkında bilgilendirilecektir. **BD** Life Sciences ayrıca her müşterinin kendi hasta popülasyonundan eğitim slaytlarının hazırlanmasında destek sağlayacaktır.
- BD Totalys** SlidePrep'in düzgün performans göstermesi, **BD Totalys** SlidePrep ile yalnızca **BD** Life Sciences tarafından desteklenen veya tavsiye edilen malzemelerin kullanılmasını gerektirir. Kullanılan malzemeler ve ürünler kurumsal ve resmi düzenlemelere uygun olarak doğru şekilde atılmalıdır.
- Tüm malzemeler yalnızca tek kullanımlıktır ve tekrar kullanılamaz.

UYARILAR VE ÖNLEMLER

Sitolojik numuneler enfeksiyöz ajanlar içerebilir. Uygun, koruyucu kıyafet, eldiven ve göz/yüz koruyucu kullanın. Numunelerle çalışırken ilgili biyolojik tehlike önlemlerine uyun.

BD SurePath Preservative Fluid (**BD SurePath** Koruyucu Sıvı), sulu denatüre etanol çözeltisi içerir. Karışım az miktarda metanol ve izopropanol içermektedir. Yutmayın.

Uyarı

H226 Alevlenir sıvı ve buhar.

P210 Isıdan/kıvılcımdan/alevden/sıcak yüzeylerden uzak tutun. – Sigara içilmez. **P241** Patlamaya dayanıklı elektrikli/havalandırma/tutuşturucu malzeme kullanın. **P280** Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. **P240** Kabı ve alıcı ekipmanı toprağa oturtun/bağlayın. **P233** Kabı sıkıca kapalı tutun. **P242** Sadece ateş almayan aletler kullanın. **P243** Statik boşalmaya karşı önleyici tedbirler alın. **P303+P361+P353** DERİ (veya saç) İLE TEMAS HALİNDE İSE: Kirlenmiş tüm giysilerinizi hemen kaldırın/çıkartın. Cildinizi su/duş ile durulayın. **P370+P378** Yangın durumunda: Söndürme için CO₂, köpüklü veya sulu sprey kullanın. **P403+P235** İyi havalandırılmış bir alanda depolayan. Soğuk tutun. **P501** İçeriği/kabı ulusal/bölgesel/yerel/uluslararası yönetmeliklere göre atın.

BD Density Reagent (**BD** Dansite Reaktif) sodyum azit içerir. Yutmayın.

Uyarı

H302 Yutulması halinde zararlıdır.

P264 Elleçlemeden sonra ile iyice yıkayın. **P270** Bu ürünü kullanırken hiçbir şey yemeyin, içmeyiniz veya sigara içmeyin. **P301+P312** YUTULDUĞUNDA: kendinizi iyi hissetmiyorsanız ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru/hekimi arayın. **P330** Ağzınızı çalkalayın. **P501** İçeriği/kabı ulusal/bölgesel/yerel/uluslararası yönetmeliklere göre atın.

BD EA/OG Combo Stain (BD EA/OG Combo Boyası) etanol, metanol ve asetik asit içermektedir. Yutmayın.

Tehlikelidir



H225 Kolay alevlenir sıvı ve buhar. **H312+H332** Ciltle temas ettiğinde veya solunduğunda zararlıdır. **H370** Organlarda hasara yol açar.

P210 Isıdan/kıvılcımdan/alevden/sıcak yüzeylerden uzak tutun. – Sigara içilmez. **P241** Patlamaya dayanıklı elektrikli/havalandırma/tutuşturucu malzeme kullanın. **P260** Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumayın. **P280** Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. **P240** Kabı ve alıcı ekipmanı toprağa oturtun/bağlayın. **P233** Kabı sıkıca kapalı tutun. **P242** Sadece ateş almayan aletler kullanın. **P243** Statik boşalmaya karşı önleyici tedbirler alın. **P264** Elleçlemeden sonra ile iyice yıkayın. **P270** Bu ürünü kullanırken hiçbir şey yemeyin, içmeyiniz veya sigara içmeyin. **P271** Sadece dışarıda veya iyi havalandırılan bir alanda kullanın. **P303+P361+P353** DERİ (veya saç) İLE TEMAS HALİNDE İSE: Kirlenmiş tüm giysilerinizi hemen kaldırın/çıkartın. Cildinizi su/duş ile durulayın. **P321** Özel müdahale gerekli (etikete bakın) **P304+P340** SOLUNDUĞUNDA: Zarar gören kişiyi temiz havaya çıkartın ve kolay biçimde nefes alması için rahat bir pozisyonda tutun. **P312** İyi hissetmiyorsanız, bir ZEHİR DANIŞMA MERKEZİ ile veya bir doktorla irtibata geçin. **P370+P378** Yangın durumunda: Söndürme için CO₂, köpüklü veya sulu sprey kullanın. **P362+P364** Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın. **P405** Kilit altında saklayın. **P403+P235** İyi havalandırılmış bir alanda depolayan. Soğuk tutun. **P501** İçeriği/kabı ulusal/bölgesel/yerel/uluslararası yönetmeliklere göre atın.

BD Hematoxylin Stain 0,75 etilen glikol içermektedir. Yutmayın.

Uyarı



H302 Yutulması halinde zararlıdır. **H315** Cilt tahrişine yol açar. **H319** Ciddi göz tahrişine yol açar. **H335** Solunum yolu tahrişine yol açabilir.

P261 Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. **P280** Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. **P264** Elleçlemeden sonra ile iyice yıkayın. **P270** Bu ürünü kullanırken hiçbir şey yemeyin, içmeyiniz veya sigara içmeyin. **P271** Sadece dışarıda veya iyi havalandırılan bir alanda kullanın. **P305+P351+P338** GÖZ İLE TEMASI HALİNDE: Su ile birkaç dakika dikkatlice durulayın. Takılı ve yapması kolaysa, kontak lensleri çıkartın. Durulamaya devam edin. **P301+P312** YUTULDUĞUNDA: kendinizi iyi hissetmiyorsanız ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru/hekimi arayın. **P304+P340** SOLUNDUĞUNDA: Zarar gören kişiyi temiz havaya çıkartın ve kolay biçimde nefes alması için rahat bir pozisyonda tutun. **P332+P313** Ciltte tahriş söz konusu ise: Tıbbi yardım/müdahale alın. **P337+P313** Göz tahrişi kalıcı ise: Tıbbi yardım/bakım alın. **P330** Ağzınızı çalkalayın. **P302+P352** DERİ İLE TEMAS HALİNDE İSE: Bol sabun ve su ile yıkayın. **P405** Kilit altında saklayın. **P403+P233** İyi havalandırılmış bir alanda depolayınız. Kabı sıkıca kapalı tutun. **P501** İçeriği/kabı ulusal/bölgesel/yerel/uluslararası yönetmeliklere göre atın.

ÖNLEMLER

- *In vitro* diyagnostik kullanım içindir.
- Yalnızca profesyonel kullanıma yönelik.
- İyi laboratuvar uygulamaları izlenmeli ve **BD Totalys** SlidePrep'in tüm kullanım prosedürlerine tam olarak uyulmalıdır.
- Reaktifler oda sıcaklığında (15–30 °C) saklanmalı ve uygun performansın sağlanması için son kullanma tarihlerinden önce kullanılmalıdır.

- Sıçramaları veya aerosollerin oluşumunu önleyin. Kullanıcılar uygun el, göz ve kıyafet koruması kullanmalıdır.
- **BD SurePath** Preservative Fluid (**BD SurePath** Koruyucu Sıvı), şunlara karşı antimikrobiyal etkinlik açısından test edilmiş ve etkili olduğu saptanmıştır: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Aspergillus niger*. Her bir türün 10⁶ CFU/mL'si ile inoküle edilen **BD SurePath** Koruyucu numuneleri standart koşullar altında 14 gün (*Mycobacterium tuberculosis* için 28 gün) inkübasyondan sonra hiçbir çoğalma göstermemiştir. Ancak, biyolojik sıvıların güvenli kullanımına yönelik genel önlemler her zaman uygulanmalıdır.
- **BD Totalys** SlidePrep Kullanıcı Kılavuzunda belirtilen önerilen prosedürlerin izlenmemesi cihazın performansını olumsuz etkileyebilir.

PROSEDÜR

BD SurePath Liquid-based Pap Test slaytlarının hazırlanmasına yönelik tam prosedürler **BD Totalys** SlidePrep kullanıcı kılavuzunda verilmektedir.

İSTEĞE BAĞLI PARÇA ÇIKARMA

- **BD SurePath** Liquid-based Pap Test yapılmadan önce, **BD SurePath** Collection Vial'da, PapTest için yeterli hacmin yanında yardımcı testler için 0,5 mL'ye kadar homojen hücre karışımı ve sıvısı çıkarılmasına yetecek hacim mevcuttur.
- Bir parçanın **BD SurePath** Collection Vial'dan çıkarılmasının sitoloji testleri açısından numunenin kalitesini etkilediğine dair hiçbir kanıt olmamasına rağmen, bu işlem sırasında uygun diyagnostik materyalin yanlış tahsis edilmesinin nadir örnekleri meydana gelebilir. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, sonuçlar hastanın klinik geçmişi ile bağlantılı değilse yeni bir numune almaya ihtiyaç duyabilir. Ayrıca sitoloji, cinsel yolla bulaşan hastalık (STD) testlerinden farklı klinik sorulara yanıt verir; bu nedenle parça çıkarma tüm klinik durumlar için uygun olmayabilir. Gerekirse, **BD SurePath** Collection Vial'dan bir parça almak yerine STD testleri için ayrı bir numune alınabilir.
- Düşük hücreli numunelerden parça alınması, tatmin edici bir **BD SurePath** Liquid-based Pap Test'inin hazırlanması açısından **BD SurePath** Collection Vial'da yetersiz materyal bırakabilir.
- Parça **BD SurePath** Liquid-based Pap Test'ini gerçekleştirilmeden önce çıkarılmalıdır. Parçanın hacminden bağımsız olarak, Pap Testini yapmadan önce **BD SurePath** Collection Vial'dan yalnızca bir numune parçası çıkarılabilir.

Prosedür

1. Homojen bir karışım elde edilebilmesi için, **BD SurePath** Collection Vial 10–20 saniye boyunca vortekse tabi tutulmalı ve 0,5 mL'lik parça vortekse tabi tutulduktan sonra bir dakika içinde çıkarılmalıdır.
2. Parça çıkarma için çekilmekte olan hacme uygun boyuttaki bir polipropilen aerosol bariyer pipeti kullanılmalıdır. *Not:* Serolojik pipetler kullanılmamalıdır. **BD SurePath** Collection Vial'a veya parçaya kirlenmelerin girmesini önlemek için iyi laboratuvar uygulamaları kullanılmalıdır. Parça çıkarma işlemi yükseltme yapılan bir alanın dışında uygun bir konumda yapılmalıdır.
3. Pipetteki parça materyalini büyük sulu partiküllerin veya yarı katıların varlığını belirlemek üzere görsel olarak kontrol edin. Parça materyalini çekerken bu tür materyallerin varlığına ilişkin kanıtlarla karşılaşılması tüm materyalin numune flakonuna geri gönderilmesini ve numunenin Pap testi yapmadan önce yardımcı testler açısından reddedilmesini gerektirir.

SAKLAMA

Sitolojik numuneler olmadan **BD SurePath** Preservative Fluid için saklama koşulları imal tarihinden itibaren oda sıcaklığında (15–30 °C) 36 aya kadardır.

Sitolojik numuneler içeren **BD SurePath** Preservative Fluid için saklama limiti soğutucu koşullarında (2–10 °C) 6 ay veya oda sıcaklığında (15–30 °C) 4 haftadır.

GEREKLİ MALZEMELER

Aşağıda listelenen materyallerin tümü **BD SurePath Liquid-based Pap Test** slaytlarını manuel olarak (**BD Totalys SlidePrep**'i kullanmadan) hazırlarken gerekmektedir. Malzemelerin tam listesi için, bkz. **BD Totalys SlidePrep Kullanıcı Kılavuzu**.

SAĞLANAN MALZEMELER

- **BD Totalys SlidePrep** ve aksesuarları
- **BD SurePath Collection Vials** (**BD SurePath Toplama Şişeleri**) (**BD SurePath Preservative Fluid'u** (**BD SurePath Koruyucu Sıvı**) içerir)
- Sökülebilir kafalı servikal numune alma cihazı(ları)
- **BD Density Reagent** (**BD Dansite Reaktif**)
- **BD Cytology Stain Kit** (**BD Sitoloji Boyama Kiti**)
- **BD Settling Chambers** (**BD Durultma Odaları**)
- **BD SurePath PreCoat Slides** (**BD SurePath PreCoat Slaytları**)
- **BD Totalys Transfer Tips** (**BD Totalys Transfer Uçları**)
- **BD Centrifuge Tubes** (**BD Santrifüj Tüpleri**)
- **BD Syringing Pipettes** (**BD Şırınga Pipetleri**)
- **BD Aspirator Tips** (**BD Aspiratör Uçları**)

GEREKLİ FAKAT SAĞLANMAMIŞ MALZEMELER

- **BD PrepMate Automated Accessory** (Otomatik Aksesuar)
- Kolay Aspiratör
- Santrifüj ve aksesuarlar
- 4 mL Yoğunluk Reaktif Dağıtıcı
- Contrad 70
- Vorteks Karıştırıcı
- Deiyonize Su (pH 7,5 ila 8,5)
- Tris Tamponlu Salin Paketi
- **BD Alcohol Blend Rinse** (Alkol Karışımıyla Yıkama) veya İzopropanol ve Reaktif Dereceli Alkol
- **BD SurePath Preservative Fluid** (**BD SurePath Koruyucu Sıvı**)
- Temizleme Ajanı, Sabitleme Ortamı ve Cam Lameller

KİTİN İÇİNDEKİLER

BD Totalys SlidePrep Consumables Kit (**BD Totalys SlidePrep Sarf Malzemeleri Kiti**)

- 2 x 240 – **BD Settling Chambers** (**BD Durultma Odaları**)
- 5 x 96 – **BD SurePath PreCoat Slides** (**BD SurePath PreCoat Slaytları**)
- 6 x 96 – **BD Totalys Transfer Tips** (**BD Totalys Transfer Uçları**)

BD PrepMate Consumables Kit (**Sarf Malzemeleri Kiti**)

- 4 – **BD Density Reagent** (**BD Dansite Reaktif**), 480 mL
- 480 – **BD Centrifuge Tubes** (**BD Santrifüj Tüpleri**)
- 2 x 240 – **BD Syringing Pipettes** (**BD Şırınga Pipetleri**)
- 5 x 96 – **BD Aspirator Tips** (**BD Aspiratör Uçları**)

TANISAL YORUMLAMA VE PREPARAT YETERLİLİĞİ

Bethesda 2001 Raporlama Sistemi'nde önerilen kılavuzlar sıvı bazı preparatlara değinmekte ve spesifik olarak bu preparatlar için yeterli selülaritenin nasıl belirleneceğini tanımlamaktadır.

Anormal hücrelerin yokluğunda, aşağıdaki durumlardan biri veya birkaçı görülüyorsa preparat tatmin edici kabul edilmez:

- (1) Diyagnostik hücrelerin sayısı yeterli değilse (her preparatta 5.000'den az skuamöz epitel hücre). Aşağıda **BD SurePath Liquid-based Pap Test** slaytlarında iyi korunmuş skuamöz epitel hücrelerin sayısını hesaplamaya yönelik tavsiye edilen prosedürler verilmiştir:

- Taramada kullanılan her mikroskop modeli için, imalatçının mikroskop kılavuzunu inceleyin veya tercih edilen okülerle 40x bir objektif kullanarak görüş sahası belirlerken mikroskop imalatçısına danışın. Alternatif olarak, hemositometre veya benzer mikroskopik slayt ölçüm skalası kullanarak Saha Alanını hesaplayın (Saha Alanı = πr^2 , alanın yarıçapıdır).

- 40x bir objektif alanı başına minimum ortalama hücre sayısı, **BD SurePath Liquid-based Pap Test** slaydının yaklaşık 130 mm²'lik hücre birikimi alanının spesifik mikroskobun saha alanına bölünmesiyle belirlenir. Daha sonra elde edilen sayı minimum 5.000 hücreye bölünür. Elde edilen sayı, 40x bir objektifin görme alanında epitel hücrelerin tavsiye edilen yeterli minimum ortalama sayısıdır. Bu sayıyı kaydederek sitoteknologlar tarafından kullanılan rutin referans olarak saklayın. Bethesda 2001 kılavuzları 13 mm'lik bir preparat için alan başına düşen hücrelerin yaklaşık sayısını belirtir.
- Preparat çapının merkezi boyunca yatay ve dikey olarak minimum on alan sayılmalıdır.
- Selülaritenin değerlendirilmesinde bir uygulama yolu olarak, boyanan preparatın görsel dansitesinin makroskopik değerlendirmesi preparat üretimi çalışmalarının yeterliliğini kontrol etmede kullanılabilir. Ancak, tarama prosesi sırasında sitoteknologlar tarafından gerçekleştirilen mikroskopik değerlendirmenin yerine geçecek bir işlem bulunmamaktadır.

- (2) Hücre bileşenlerinin %75 veya daha fazlası enflamasyon, kan, bakteri, mukoza veya slaydın sitolojik yorumunu engelleyen yapı tarafından gizlenir.

Her türlü anormal veya şüpheli tarama gözlemleri yeniden inceleme ve tanı için patologa gönderilmelidir. Patolog tanı için önemli her tür selüler morfolojik değişikliği dikkate almalıdır.

BD TOTALYS SLIDEPREP KULLANARAK PERFORMANS ÇALIŞMALARI

BD SUREPATH SPLIT-NUMUNE KARŞILAŞTIRMA ÇALIŞMASI

BD Totalys SlidePrep ile üretilen **BD SurePath Liquid-based Pap Test** slaytlarından elde edilen diyagnostik sonuçları **BD PrepStain** Slayt işleyici tarafından hazırlanan **BD SurePath Liquid-based Pap Test** slaytları ile karşılaştırmak amacıyla birden çok bölgede retrospektif, maskeli, split-numune, ikili eşleştirilmiş karşılaştırma çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, **BD Totalys SlidePrep** kullanılarak hazırlanan **BD SurePath Liquid-based Pap Test** slaytlarından elde edilen morfoloji yorumlarının klinik veya istatistiksel olarak **BD PrepStain** Slayt işleyici tarafından hazırlanan **BD SurePath Liquid-based Pap Test** slaytlarından farklı olmadığını göstermekti.

Bu çalışmada, birincil ölçüm olarak Bethesda Sisteminde ve ikinci ölçüm olarak slayt kalite özelliklerinin (hücresel dağılım, hücresel koruma ve boya kalitesi) puanlanmasından faydalanan randomize ve maskelenmiş bir karşılaştırma ile 1.005 adet vaka değerlendirilmiştir.

Her bir çalışma merkezi, bir numune **BD Totalys SlidePrep** ile diğeri ise **BD PrepStain** Slide Processor ile işlenmiş rezidüel split numunelerinin kohortunu almıştır. Ortaya çıkan **BD SurePath Liquid-based Pap Test** slaytları, randomize ve maskelenmiş şekilde, incelenmek üzere bağımsız bir laboratuvara gönderildi. Slaytlar bağımsız laboratuvar da üç sertifikalı sitoteknologlar arasında eşit olarak dağıtılmış ve Bethesda Sistemi ile slayt kalite özellikleri açısından elle puanlanmıştır. Buna ek olarak tüm slaytlar, üç sitopatolojisten oluşan Sitoloji Hüküm Komitesi (CAC) tarafından Bethesda Sistemine göre değerlendirilmiştir.

Hüküm sonuçlarıyla ilgili olarak eğer Sitopatolojist 1 ve 2'nin sonuçları konusunda mutabakata varıldıysa, başka hükme gerek kalmamıştır. Sitopatolojist 1 ve 2 arasındaki sonuçlar farklı olduğunda, Sitopatolojist 3 slaytı incelemiş ve bu sonuçların Sitopatolojist 1 veya 2'den biriyle uyuşması halinde başka hükme gerek kalmamıştır. Üç sitopatolojisten hiçbirisi mutabakata varamazsa, eksiksiz bir panel (üç sitopatolojisten oluşan) slaytı incelemiş ve tam panelin inceleme sonu, final hükmü olarak kabul edilmiştir. CAC tarafından bir slayt çifti için atanan en şiddetli tanı, analiz için "sitolojik gerçek" (nihai referans hükmü) olarak kullanılmıştır.

KARŞILAŞTIRMA ÇALIŞMASI SONUÇLARI

Tablo 1 aşağıdaki diyagnostik tedavi kategorileri için **BD Totalys SlidePrep** tarafından hazırlanan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları ile **BD PrepStain** Slayt İşleyici tarafından hazırlanan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları için tüm sahalara dair kümülatif hüküm sonuçlarının doğrudan karşılaştırmasını sağlamaktadır: NILM, ASC-US/AGUS, LSIL, ASC-H ve HSIL/Kanser. Gözlemlenen UNSAT sonuçlarının sayısı da dikkate alınmıştır.

Tablo 1 BD SurePath Split-Numune Çalışması: Kümülatif CAC Sonuçları Karşılaştırması

BD Totalys SlidePrep Bethesda Sınıflandırması (CAC)	BD PrepStain Bethesda Sınıflandırması (CAC)						
	NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	Unsat	Toplam
NILM	488	42	19	1	1	1	552
ASC- US/AGUS	49	39	29	3	10	0	130
LSIL	18	29	177	1	4	0	229
ASC-H	3	3	1	1	1	0	9
HSIL+	0	4	1	5	74	0	84
Unsat	0	0	0	0	0	1	1
Toplam	558	117	227	11	90	2	1.005

Hüküm verilen Bethesda sınıflandırması ve nihai referans hükmü kullanılarak Pozitif Yüzde Anlaşması (PPA) hesaplanmıştır. Tarafılığı ortadan kaldırmak için hüküm verilmeyen Sitoteknolog Bethesda sınıflandırması ve nihai referans hükmü kullanılarak Negatif Yüzde Anlaşması (NPA) hesaplanmıştır.

Tablo 2 ASC-US+, LSIL+ ve HSIL+ için %95 Güven Aralıklarında (CI) PPA karşılaştırmasını göstermektedir. Tablo 3 NILM, <LSIL ve <HSIL için %95 Güven Aralıklarında (CI) NPA karşılaştırmasını göstermektedir. Tablo 4 Slayt Kalite Özellikleri (hücrel dağılım, hücrel koruma ve boya kalitesi) için kabul edilebilir oran karşılaştırmasını göstermektedir. Tablo 5 Selülarite için uyum oranını göstermektedir.

Tablo 2 Bethesda Sınıflandırmasına (CAC) göre BD Totalys SlidePrep ve BD PrepStain arasında %95 CI'da PPA Karşılaştırması

Nihai Sonuç	PPA		%95 CI ile fark (BD Totalys SlidePrep ile BD PrepStain karşılaştırması)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
ASC-US+	%87,8 (452/515)	%86,4 (445/515)	%1,4 (%-3,0, %5,8)
LSIL+	%83,6 (322/385)	%85,2 (328/385)	%-1,6 (%-7,1, %4,0)
HSIL+	%84,0 (84/100)	%90,0 (90/100)	%-6,0 (%-16,1, %4,1)

Tablo 3 Bethesda Sınıflandırmasına göre BD Totalys SlidePrep ve BD PrepStain arasında %95 CI'da NPA Karşılaştırması

Nihai Sonuç	NPA		%95 CI ile fark (BD Totalys SlidePrep ile BD PrepStain karşılaştırması)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM	%97,3 (475/488)	%97,7 (477/488)	%-0,4 (%-2,3, %1,5)
<LSIL	%97,4 (602/618)	%98,1 (606/618)	%-0,6 (%-2,1, %0,7)
<HSIL	%99,3 (897/903)	%99,3 (897/903)	%0,0 (%-0,8, %0,8)

Tablo 4 Slayt Kalite Özelliğine göre BD Totalys SlidePrep ve BD PrepStain arasında %95 CI'da Kabul Oranları Karşılaştırması

Slayt Kalite Özellikleri	Kabul Oranları - Tüm Çalışma Merkezleri Birlikte	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Selülar Dağılımı	%100,0 (1.005/1.005) (%99,6, %100,0)	%100,0 (1.004/1.004) (%99,6, %100,0)
Selülar Koruma	%100,0 (1.005/1.005) (%99,6, %100,0)	%100,0 (1.004/1.004) (%99,6, %100,0)
Boyama Kalitesi	%99,9 (1.004/1.005) (%99,4, %100,0)	%100,0 (1.004/1.004) (%99,6, %100,0)

Tablo 5 Selülariteye için BD Totalys SlidePrep ve BD PrepStain arasında %95 CI'da Uyum Oranı

Slayt Kalite Özelliği	Uyum Oranı - Tüm Çalışma Merkezleri Birlikte
Selülarite	%100,0 (1.005/1.005) (%99,6, %100,0)

TEKRARLANABİLİRLİK

Bu çalışmanın amacı **BD Totalys SlidePrep**'in **BD PrepStain** Slayt İşleyici ile karşılaştırıldığında tekrarlanabilir sonuçlarla sürekli olarak **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytı oluşturma kabiliyetini saptamaktır. Çalışma, her sahada her türden bir aletin bulunduğu üç laboratuvar tesisinde gerçekleştirildi. Bu çalışma için NILM, LSIL ve HSIL havuzlanmış sitoloji numuneleri kullanıldı. Her bir havuzun kopyası dört kopyası günde iki defa beş ardışık olmayan beş gün boyunca her bir alet türünde test edildi. Havuzlanmış panel numunelerinin slayt hazırlığı randomizedir.

Ortaya çıkan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları, randomize ve maskelenmiş şekilde, incelenmek üzere bağımsız bir laboratuvara gönderildi. Slaytlar bağımsız laboratuvara sertifikalı üç sitoteknolog arasında eşit olarak dağıtılmış ve birincil ölçüm olarak Bethesda Sistemi ve slayt özellikleri (selülar dağılım, selülar koruma ve boya kalitesi) için ikincil ölçüm olarak elle puanlandırılmıştır.

TEKRARLANABİLİRLİK SONUÇLARI

Tablo 6–8 NILM, LSIL VE HSIL kategorileri için çalışma merkezi ve tüm çalışma merkezlerine göre %95 CI'da uyum oranlarını göstermektedir. Tablo 9 Tüm çalışma merkezleri için Bethesda sınıflandırmasında **BD Totalys SlidePrep** ve **BD PrepStain** Slide Processor arasında %95 CI'da uyum oranlarının karşılaştırmasını göstermektedir. Tablo 10 NILM, LSIL ve HSIL kategorilerinde Slayt Kalite Özellikleri (hücrel dağılım, selülarite, hücrel koruma ve boya kalitesi) için kabul edilebilir oran karşılaştırmasını göstermektedir.

Tablo 6: Tekrarlanabilirlik - Çalışma Merkezi ve Tüm Çalışma Merkezlerine göre %95 CI'da NILM Kategorisi için Uyum Oranları

NILM Havuzu	Sistem	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Bölge 1	%95,0 (38/40) (%83,5, %98,6)	%95,0 (38/40) (%83,5, %98,6)
Bölge 2	%97,5 (39/40) (%87,1, %99,6)	%97,5 (39/40) (%87,1, %99,6)
Bölge 3	%97,5 (39/40) (%87,1, %99,6)	%100,0 (40/40) (%91,2, %100,0)
Tüm Çalışma Merkezleri	%96,7 (116/120) (%91,7, %98,7)	%97,5 (117/120) (%92,9, %99,1)

Tablo 7 Tekrarlanabilirlik - Çalışma Merkezi ve Tüm Çalışma Merkezlerine göre %95 CI'da LSIL Kategorisi için Uyum Oranları

LSIL Havuzu	Sistem	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Bölge 1	%100,0 (40/40) (%91,2, %100,0)	%100,0 (40/40) (%91,2, %100,0)
Bölge 2	%100,0 (40/40) (%91,2, %100,0)	%100,0 (40/40) (%91,2, %100,0)
Bölge 3	%100,0 (40/40) (%91,2, %100,0)	%100,0 (40/40) (%91,2, %100,0)
Tüm Çalışma Merkezleri	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)

Tablo 8 Tekrarlanabilirlik - Çalışma Merkezi ve Tüm Çalışma Merkezlerine göre %95 Güven Aralığında HSIL Kategorisi için Uyum Oranları

HSIL Havuzu	Sistem	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Bölge 1	%100,0 (40/40) (%91,2, %100,0)	%95,0 (38/40) (%83,5, %98,6)
Bölge 2	%92,5 (37/40) (%80,1, %97,4)	%94,9 (37/39)* (%83,1, %98,6)
Bölge 3	%97,5 (39/40) (%87,1, %99,6)	%97,5 (39/40) (%87,1, %99,6)
Tüm Çalışma Merkezleri	%96,7 (116/120) (%91,7, %98,7)	%95,8 (114/119) (%90,5, %98,2)

* Çalışma Merkezi 2'de hazırlanan bir HSIL slayt yeterli bulunmamış dolayısıyla da inceleme için kabul edilmemiştir.

Tablo 9 Tekrarlanabilirlik - Tüm Çalışma Merkezleri için Bethesda Sınıflandırmasında BD Totalys SlidePrep ve BD PrepStain arasında %95 Cİ'da Uyum Oranlarının karşılaştırması

Panel Üyesi	Sistem		%95 Cİ ile fark (BD Totalys SlidePrep ile BD PrepStain karşılaştırması)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM Havuzu	%96,7 (116/120)	%97,5 (117/120)	%-0,8 (%-6,0, %4,2)
LSIL Havuzu	%100,0 (120/120)	%100,0 (120/120)	%0,0 (%-3,1, %3,1)
HSIL Havuzu	%96,7 (116/120)	%95,8 (114/119)	%0,9 (%-4,6, %6,5)

Tablo 10: Tekrarlanabilirlik - Slayt Kalite Özelliğine göre BD Totalys SlidePrep ve BD PrepStain arasında %95 Cİ'da Kabul Oranları Karşılaştırması

Slayt Kalite Özellikleri	Kabul Edilebilirlik Oranları NILM		Kabul Edilebilirlik Oranları LSIL		Kabul Edilebilirlik Oranları HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Selüler Dağılım	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)
Selülarite	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%97,5 (117/120) (%92,9, %99,1)
Selüler Koruma	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)
Boyama Kalitesi	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)	%100,0 (120/120) (%96,9, %100,0)

HASSASİYET

Bu çalışmanın amacı **BD Totalys** SlidePrep'in BD PrepStain Slayt işleyici ile karşılaştırıldığında tekrarlanabilir sonuçlarla sürekli olarak **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytı oluşturabilme kabiliyetini saptamaktır. Çalışma, her sahada her türden bir aletin bulunduğu tek bir laboratuvar tesisinde gerçekleştirildi. Bu çalışma için NILM, LSIL ve HSIL havuzlanmış sitoloji numuneleri kullanıldı. Her bir havuzun kopyası dört kopyası günde iki defa beş ardışık olmayan on iki gün boyunca her bir alet türünde test edildi. Havuzlanmış panel numunelerinin slayt hazırlığı randomizedir. **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları, randomize ve maskelenmiş şekilde, kurul sertifikalı sitoteknolog tarafından değerlendirildi. Slaytlar daha sonra birincil ölçüm olarak Bethesda Sistemi ve ikinci ölçüm olarak slayt kalite özelliklerine (hücresel dağılım, hücresel koruma ve boya kalitesi) göre elle puanlandırılmıştır.

HASSASİYET SONUÇLARI

Tablo 11 Bethesda sınıflandırması için **BD Totalys** SlidePrep ve **BD PrepStain** Slide Processor arasında %95 Cİ'da uyum oranlarının karşılaştırmasını göstermektedir Tablo 12 NILM, LSIL ve HSIL kategorilerinde Slayt Kalite Özellikleri (hücresel dağılım, selülarite, hücresel koruma ve boya kalitesi) için kabul edilebilir oran karşılaştırmasını göstermektedir.

Tablo 11 Hassasiyet - Bethesda Sınıflandırması için **BD Totalys** SlidePrep ve **BD PrepStain** Slide Processor arasında %95 Cİ'da Uyum Oranlarının karşılaştırması

Panel Üyesi	Sistem		%95 Cİ ile fark (BD Totalys SlidePrep ile BD PrepStain karşılaştırması)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM Havuzu	%100,0 (96/96)	%100,0 (96/96)	%0,0 (%-3,9, %3,9)
LSIL Havuzu	%100,0 (96/96)	%100,0 (96/96)	%0,0 (%-3,9, %3,9)
HSIL Havuzu	%100,0 (96/96)	%100,0 (96/96)	%0,0 (%-3,9, %3,9)
Tüm Havuzlar	%100,0 (288/288)	%100,0 (288/288)	%0,0 (%-1,3, %1,3)

Tablo12 Hassasiyet - Slayt Kalite Özelliğine göre **BD Totalys** SlidePrep ve **BD PrepStain** arasında %95 Cİ'da Kabul Oranları Karşılaştırması

Slayt Kalite Özellikleri	Kabul Edilebilirlik Oranları NILM		Kabul Edilebilirlik Oranları LSIL		Kabul Edilebilirlik Oranları HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Selüler Dağılım	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)
Selülarite	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)
Selüler Koruma	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)
Boyama Kalitesi	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)	%100,0 (96/96) (%96,2, %100,0)

TAŞINMA

BD Totalys SlidePrep ile **BD PrepStain** Slide Processor karşılaştırılarak bunlar üzerinde çapraz kontaminasyon (hücre taşıması) riskini belirlemek amacıyla bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Negatif/boş numuneler, yalnızca **BD SurePath** Preservative Fluid oluşur. Pozitif numuneler, SiHa hücreleriyle bozundurulmuş NILM servikal numune havuzundan oluşur. Her bir sistem toplam sekiz kez çalıştırıldı. Başlangıç kontrolü olarak iki "tamamı negatif" çalışma (48 numune/ çalışma) gerçekleştirilmiştir. Bir dama tahtası düzeninde negatif ve pozitif numuneler (24 pozitif ve 24 negatif) değiştirilerek beş çalışma gerçekleştirilmiş ve ardından 48 negatif numunedan oluşan son bir çalışma yapılmıştır. Tamamı negatif slaytlar (168/cihaz tipi) herhangi bir SiHa hücresi varlığı açısından kurul onaylı bir sitoteknolog tarafından değerlendirilmiştir (yani hücre taşıma vakası).

BD Totalys SlidePrep veya **BD PrepStain** Slide Processor'den alınan hiçbir negatif/boş slaytta SiHa hücresi gözlemlenmemiştir.

ENGELLEYİCİ MADDELER

Eksojen ve endojen engelleyici maddelerin varlığının **BD Totalys** SlidePrep üzerinde gerçekleştirildiğinde **BD SurePath** Liquid-based Pap Test'in performansını etkileyip etkilemediğini veya müdahale etmediğini saptamak için analitik çalışmalar yürütüldü. Eksojen maddelere yaygın tezgah üstü (OTC) ve reçeteli ilaçlar dahil edildi ve endojen maddelere insan tam kanı ve insan mukoza dahil edildi. Enterferan kokteyller işlenmeden önce her bir flakonun içine yerleştirildi. Test edilen her enterferan için iki havuzdan (4 NILM, 4 HSIL) toplamda sekiz **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytı işlendi. Slaytlar, Bethesda sınıflandırması ve slayt kalite özellikleri

(selülarite, selüler dağılım, selüler korunma ve boya kalitesi) için kurul onaylı bir sitoteknolog tarafından manuel olarak değerlendirildi ve puanlandı. Test edilen konsantrasyonlarda, **BD SurePath** Liquid-based Pap Test ile hiçbir enterferans gözlemlenmedi. Tablo 13 **BD SurePath** Liquid-based Pap Test ile enterferans oluşturmeyen test edilen maddelerin konsantrasyonlarını tanımlamaktadır.

Tablo 13 BD SurePath Liquid-based Pap Test ile enterferans oluşturmeyen test edilen Olası Engelleyici Maddelerin Konsantrasyonu

Ürün Kategorisi	Ürün Markası veya Türü	BD SurePath Pap Test ile enterferans göstermeyen test edilen konsantrasyon
Kontraseptif	VCF Kontraseptif Köpük	%0,66 v/v Fiili Enterferant
	VCF Kontraseptif Film	%0,66 v/v Fiili Enterferant
	Conceptrol Kontraseptif Jel	%0,66 v/v Fiili Enterferant
Anti-Fungal / Anti-Vajinozis	Clotrimazole 3	%0,50 v/v Fiili Enterferant
	Gyne-Lotrimin 3	%0,50 v/v Fiili Enterferant
	Monistat 3	%0,50 v/v Fiili Enterferant
	Tioconazole 1	%0,50 v/v Fiili Enterferant
OTC / Yağ	Vagisil Kaşınma Önleyici Krem	%0,66 v/v Fiili Enterferant
	E-Z Vazelin	%0,66 v/v Fiili Enterferant
	Surgilube – Cerrahi Yağ	%0,66 v/v Fiili Enterferant
Reçete	Anti-Viral (Zovirax-Acyclovir)	%0,66 v/v Fiili Enterferant
	Anti-Protozoal (Metronidazole)	%0,66 v/v Fiili Enterferant
	%2 Klindamisin Fosfat	%0,66 v/v Fiili Enterferant
İnsan Tam Kanı	YOK	%2,0 v/v Fiili Enterferant
İnsan Mukozu	YOK	%2,0 v/v Fiili Enterferant

PERFORMANS ÖZELLİKLERİ: KLİNİK ÇALIŞMALAR RAPORU

BD PREPSTAIN SİSTEMİ ile Yapılan Eski Klinik Çalışmalar

BD Totalys SlidePrep, **BD PrepStain** Sisteminin parçası olan **BD PrepStain** Slayt İşleyicide bir değişiklik sunar. Asıl Klinik Çalışmalar **BD PrepStain** Slayt İşleyici kullanılarak yürütülmüş ve ortaya çıkan klinik veriler **BD Totalys** SlidePrep için geçerli kalmıştır. Bu klinik çalışmaların bir özeti aşağıda verilmektedir.

İlk Split-Numune Çalışması

BD PrepStain Sistemi ile üretilen **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarından elde edilen diyagnostik sonuçları geleneksel olarak hazırlanan Pap smirleri ile karşılaştırmak amacıyla birden çok bölgede prospektif, maskeli, split-numune, ikili eşleştirilmiş klinik araştırma gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın amacı çeşitli hasta popülasyonlarında ve laboratuvar ortamında servikal kanser, prekanseröz lezyonlar ve atipik hücrelerin saptanmasında geleneksel Pap smirlerine kıyasla **BD SurePath** performansını değerlendirmektir. Her iki preparat için yeterlilik de değerlendirilmiştir.

Servikal Sitoloji Cihazlarına yönelik FDA'nın "Points to Consider" belgesinin¹⁰ tavsiyelerine uyarak, ilk olarak geleneksel Pap smirlerinin her biri hazırlanmış, ardından süpürge türü numune alma cihazında kalan kalıntı örneği **BD SurePath** Collection Vial'e aktarılmıştır.

Laboratuvara gönderildikten sonra, korunmuş her bir hücre süspansiyonu **BD PrepStain** Sistemi protokolüne göre işleme tabi tutulmuştur. Elde edilen **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaydı ve eşleşen Pap smiri slaydı manuel olarak taranmış ve Bethesda Sistemiyle tutarlı diyagnostik kategoriler kullanılarak bağımsız olarak teşhis edilmiştir. Her bölgede, bir patoloğ tüm anormal slaytları değerlendirmiştir.

Shatzkin¹¹ tarafından açıklanan yöntemle tutarlı olarak, bu çalışmada atanan bir sevk bölgesinde her bir vaka için diyagnostik "gerçeği" sağlamak amacıyla tüm bölgelerden maskeli bir biçimde elde edilen tüm anormal ve tutarsız vakaları, onarım vakalarını ve normal vakaların %5'ini gözden geçiren bağımsız bir referans patoloğ kullanılır.

Patient Özellikleri

Çalışmada yer alan kadınların yaşları 16 ila 87 arasında değişmektedir; bunların 772'si postmenopozal dönemdedir. Çalışmada temsil edilen 8.807 hastadan 1.059'unda geçmişte anormal Pap smiri hikayesi vardır. Çalışılan hasta popülasyonunun tamamı aşağıdaki ırk gruplarından oluşmaktadır: Beyaz (%44), Siyah (%30), Asyalı (%12), Hispanik (%10), Yerli Amerikalı (%3) ve Diğer (%1).

Hatalı dokümantasyon, 16 yaşın altındaki hastalar, histerektomi olan hastalar ve sitolojik olarak tatmin edici olmayan ve yetersiz numuneler çalışma dışı bırakılmıştır. Yüksek risk taşıyan, seyrek olarak taranan hastalar ve sevk hastalarına ulaşılarak mümkün olduğunca çok servikal kanser ve prekanseröz hastalık vakası çalışmaya dahil edilmeye çalışılmıştır.

Toplam 10.335 vakadan 9.046'sı kabul edilmiş ve sekiz farklı çalışma bölgesinde değerlendirilmiştir. 9.046 vakadan 8.807'si preparat yeterliliğine yönelik Bethesda Sistemi gerekliliklerini karşılamıştır ve her iki preparatın tam teşhisi için kullanılabilir durumdadır.

Çalışma Sonuçları

Klinik deneyin amacı **BD PrepStain** Sistemiyle üretilen **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının performansını geleneksel olarak hazırlanan Pap smirleri ile karşılaştırmaktır. Her iki preparat tipi için slaytlar Bethesda Sistemi kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Çalışma protokolü geleneksel Pap smirlerinin lehine önyargılıdır çünkü geleneksel Pap smiri her zaman ilk olarak hazırlanmış, böylece **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytını süpürge türü cihazda kalan kalıntı materyalle sınırlamıştır (numunenin bu kısmı genelde atılmış olacaktır).¹² **BD SurePath** Liquid-based Pap Testinin kullanım amacı direct-to-vial bir uygulamadır; burada toplanan tüm hücreler **BD PrepStain** Sistemi için kullanılır olacaktır.

Manuel olarak okurken **BD SurePath** ve geleneksel Pap smirlerinin hassasiyetlerini karşılaştırmak için, referans patoloğ tarafından vakaların anormallik düzeyi belirlenir ve çalışma bölgelerinde yapılan tanımlarla karşılaştırılır. Referans tanı bağımsız referans patoloğ tarafından her iki slayt preparatının en anormal tanısını dayandırmaktadır. Bu sonuç, **BD PrepStain** Liquid-based Pap Test slaytlarının **BD PrepStain** Sistemi preparatına karşı geleneksel Pap smiri preparatı kullanılarak bölge sonuçlarının karşılaştırılması için "gerçek" tanı veya referans değer olarak kullanılmıştır. Slayt preparatlarında iki yöntemin hassasiyetlerinin eşdeğer olduğuna dair geçersiz hipotez ikili veriler için McNemar ki-kare testi kullanılarak test edilmiştir.¹³ Bu istatistiksel testte iki preparat yönteminin farklı sonuçları karşılaştırılmıştır.

Tablo 14'de diyagnostik tedavi kategorileri için (Normal Limitler Dahilinde (WNL), Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler/Önemi Belirsiz Atipik Glandüler Hücreler (ASCUS/AGUS), Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar (LSIL), Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar (HSIL) ve Kanser (CA)) **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarına karşı geleneksel slaytlara yönelik tüm bölge sonuçlarının doğrudan karşılaştırması sunulmaktadır.

Tablo 14 İlk Split-Numune Çalışması: 8.807 Eşleştirilmiş Numune — Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması — Referans Patoloğ Yok

Bölgeye Göre Sonuçlar								
Bölge No.	Slayt Tipi	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Toplam
1	SP	873	56	2	42	5	0	978
	CN	881	46	2	29	20	0	978
2	SP	1.514	47	4	81	24	0	1.670
	CN	1.560	33	6	40	31	0	1.670
3	SP	668	15	1	13	7	0	704
	CN	673	11	0	13	6	1	704
4	SP	1.302	60	2	19	5	0	1.388
	CN	1.326	37	2	19	4	0	1.388
5	SP	465	25	1	5	1	0	497
	CN	444	45	1	4	3	0	497
6	SP	1.272	179	6	83	35	1	1.576
	CN	1.258	209	9	68	30	2	1.576
7	SP	438	66	17	13	14	23	571
	CN	417	93	19	4	22	16	571
8	SP	1.227	61	3	86	44	2	1.423
	CN	1.209	57	0	94	61	2	1.423
Toplam	SP	7.759	509	36	342	135	26	8.807
	CN	7.768	531	39	271	177	21	8.807

SP = **BD SurePath**

CN = Geleneksel

Tablo 15'de tüm diyagnostik tedavi kategorileri için geleneksel Pap smiri preparatına karşı **BD SurePath** preparatı yönteminin tüm bölge sonuçlarının doğrudan bir karşılaştırması sunulmaktadır.

Tablo 15 İlk Split-Numune Çalışması: 8.807 Eşleştirilmiş Numune — Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması — Referans Patolog Yok

Geleneksel Olarak Hazırlanan Pap Smiri								
		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Toplam
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Slaydı	WNL	7.290	361	20	63	24	1	7.759
	ASCUS	343	101	4	44	15	2	509
	AGUS	26	6	4	0	0	0	36
	LSIL	87	52	2	147	53	1	342
	HSIL	20	10	7	17	79	2	135
	CA	2	1	2	0	6	15	26
Toplam		7.768	531	39	271	177	21	8.807

Tablo 14 ve Tablo 15'de hiçbir bağımsız referans patolog sonucu yansıtılmamaktadır.

Tablo 16 İlk Split-Numune Çalışması: Referans Yöntemle ASCUS/AGUS olarak Atanan Vakalara yönelik Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması — Tutarsız Hata Analizi

Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt				
		Başarı	Hata	
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	Başarı	113	205	318
	Hata	180	229	409
		293	434	727

Başarı = ASCUS/AGUS

Hata = WNL ve Reaktif/Reparatif

McNemar Testinin Sonucu: $\chi^2 mc = 1,62, p = 0,2026$

Geleneksel Slayt Hataları: 205

BD SurePath Hataları: 180

Tablo 16'da referans patolog tarafından ASCUS veya AGUS olarak tanımlanan vakaların sonuçları gösterilmektedir. Bu değerlendirme, split-numune çalışma tasarımıyla yöntemlerin hassasiyetini değerlendirmek için tutarsız hataların analizine olanak sağlamaktadır. Hatalar, WNL ve Reaktif/Reparatif kapsamaktadır. McNemar testi ile belirlenen p-değeri 0,05'i aştığından **BD SurePath** ve geleneksel Pap smiri sonuçları eşdeğerdir.

Tablo 17 İlk Split-Numune Çalışması: Referans Yöntemle LSIL olarak Atanan Vakalara yönelik Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması — Tutarsız Hata Analizi

Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt				
		Başarı	Hata	
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	Başarı	140	63	203
	Hata	54	86	140
		194	149	343

Başarı = LSIL

Hata = WNL, Reaktif/Reparatif ve ASCUS/AGUS

McNemar Testinin Sonucu: $\chi^2 mc = 0,69, p = 0,4054$

Geleneksel Slayt Hataları: 63

BD SurePath Hataları: 54

Tablo 17'te referans patolog tarafından LSIL olarak tanımlanan vakaların sonuçları gösterilmektedir. Hatalar, WNL, Reaktif/Reparatif ve ASCUS/AGUS'u kapsamaktadır. ASCUS/AGUS'ta olduğu gibi, split-numune çalışmasında iki yöntemin hassasiyeti 0,05'i aşan p-değerleriyle istatistiksel olarak eşdeğerdir.

Tablo 18 İlk Split-Numune Çalışması: Referans Yöntemle HSIL+ olarak Atanan Vakalara yönelik Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması — Tutarsız Hata Analizi (LSIL hata değildir)

Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt				
		Başarı	Hata	
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	Başarı	160	28	188
	Hata	36	38	74
		196	66	262

Başarı = HSIL+

Hata = WNL, Reaktif/Reparatif ve ASCUS/AGUS

McNemar Testinin Sonucu: $\chi^2 mc = 1,00, p = 0,3173$

Geleneksel Slayt Hataları: 28

BD SurePath Hataları: 36

Tablo 18'de referans patolog tarafından HSIL+ olarak tanımlanan vakaların sonuçları gösterilmektedir. Bu karşılaştırmada LSIL bir hata olarak değil farklılık olarak kabul edilmiştir.^{10,14,15} Hata WNL, Reaktif/Reparatif ve ASCUS/AGUS'u kapsamaktadır. Tutarsız hataların hassasiyet analizi split-numune çalışmasında yöntemlerin istatistiksel eşdeğerliğini göstermiştir.

Tablo 19 İlk Split-Numune Çalışması: Kanser Vakaları için Tutarsız Hata Analizi (HSIL hata değildir; LSIL hata kabul edilir)

Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt				
		Başarı	Hata	
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	Başarı	19	2	21
	Hata	5	1	6
		24	3	27

Başarı = Kanser

Hata = WNL, Reaktif/Reparatif ASCUS/AGUS ve LSIL

McNemar Testinin Sonucu: $\chi^2 mc = 1,645, p = 0,1980$

Geleneksel Slayt Hataları: 2

BD SurePath Hataları: 5

Tablo 19'da referans yöntemle kanser olduğuna karar verilen vakalara ilişkin sonuçlar (tüm bölgelerin) gösterilmektedir. Hatalar, WNL, Reaktif/Reparatif, ASCUS/AGUS ve LSIL'yi kapsamaktadır. Tutarsız hataların hassasiyet analizi yöntemlerin istatistiksel eşdeğerliğini göstermiştir. Bu 27 kanser vakası yeniden değerlendirme çalışmasına dahil edilmiştir. Bu veriler Tablo 22'da bulunabilir.

Tablo 20 İlk Split-Numune Çalışması: Referans Yöntemle HSIL+ olarak Atanan Vakalara yönelik Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması — Tutarsız Hata Analizi (LSIL bu analizde hata kabul edilmiştir)

Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt				
		Başarı	Hata	
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	Başarı	94	33	127
	Hata	67	68	135
		161	101	262

Başarı = (HSIL+)

Hata = WNL, Reaktif/Reparatif ASCUS/AGUS ve LSIL

McNemar Testinin Sonucu: $\chi^2 mc = 11,56, p = 0,0007$

Geleneksel Slayt Hataları: 33

BD SurePath Hataları: 67

Tablo 20'de referans patolog tarafından HSIL+ olarak tanımlanan vakaların sonuçları gösterilmektedir. Hata, WNL, Reaktif/Reparatif, ASCUS/AGUS ve LSIL'yi kapsamaktadır. Orijinal çalışma protokolüyle¹⁰ tutarlı olmasa da, yöntemlerin istatistiksel karşılaştırması gerçekleştirilmiştir; burada tek bir bağımsız referans patolog tarafından LSIL, HSIL+ olarak belirlenen bir vakaya karşı diyagnostik hata olarak kabul edilmiştir. Diyagnostik hassasiyetlerin bu istatistiksel karşılaştırmasında, LSIL önemsiz bir tutarsızlık yerine hata

kabul edildiğinde, **BD PrepStain** Sistemiyle hazırlanan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları, split-numune çalışmasında HSIL+ anormalliğinin saptanması için geleneksel olarak hazırlanan Pap smirlerine eşdeğer olmayacaktır.

HSIL+ VAKALARININ MASKELİ YENİDEN DEĞERLENDİRMESİ

Sonuçların preparat kalitesi veya yorumun subjektifliğinden etkilenip etkilenmediğini belirlemek için yeni bir değerlendirme gerçekleştirilmiştir. Orijinal çalışmada (Tablo 20) HSIL+ olarak tanı konulan 262 vakayı değerlendirmek için, Bethesda Sisteminin diyagnostik grupları arasındaki tutarlı yorumu vurgulamak amacıyla tayin edilen sitoloji uzmanlarına yönelik yeni bir eğitim uygulandıktan sonra ek bir değerlendirme gerçekleştirilmiştir. Bu HSIL+ vakaları, aynı split numune protokolü kullanılarak hazırlanan toplam 2.438 örneği kapsayan yeniden değerlendirme bir parçası olarak yeniden maskelenmiştir. İki preparata yönelik çalışma bölgesi sonuçları daha sonra yeni bir referans değerle karşılaştırılmıştır; bu değer en anormal sitoloji tanısına göre üç bağımsız referans patologdan en az ikisinin uyuşmasını gerektirmektedir.

Yeniden değerlendirmeye yönelik referans prosete, tutarsız vakalardan (**BD PrepStain** ile hazırlanan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları ve geleneksel olarak hazırlanan slaytlar) elde edilen her iki slayt preparatı ikinci bir sitoteknolog tarafından yeniden taranmış ve yeni tanımlanan anormallikler ilk taramadan olanlara eklenmiştir. Üç referans sitopatolog daha sonra maskeli bir protokol kullanarak tüm tutarsız vakaları değerlendirmiştir. Bu daha zorlayıcı referans yöntem, orijinal çalışmadaki HSIL+ referans vakalarının sayısını 262'den yeniden değerlendirmede 209'a düşürmüştür. 53 vaka farkı aşağıdaki gibi açıklanabilir: 48 vakaya daha zorlayıcı referans yöntemle LSIL veya daha az şiddetli olarak tanı konmuştur; 3 vakanın yeterliliği yeniden değerlendirme ardından tatmin edici kabul edilmemiştir; kalan 2 vaka ise maskeli yeniden değerlendirme çalışmasında değerlendirilmek için uygun değildir.

Tablo 21 Yeniden Değerlendirme Çalışması: Üç Bağımsız Referans Patologu Kapsayan Daha Zorlayıcı Referans Kriterleri ile Yeniden Değerlendirilen 209 Orijinal HSIL+ Vakasının Tutarsız Hata Analizi

Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt		Başarı	Hata	
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	Başarı	153	26	179
	Hata	24	6	30
		177	32	209

Başarı = (HSIL+)

Hata = WNL, Reaktif/Reparatif ASCUS/AGUS ve LSIL

McNemar Testinin Sonucu: $\chi^2 mc = 0,02, p = 0,8875$

Geleneksel Slayt Hataları: 26

BD SurePath Hataları: 24

Tablo 21'de referans patolog tarafından HSIL+ olarak tanımlanan vakaların sonuçları gösterilmektedir. Hata, WNL, Reaktif/Reparatif, ASCUS/AGUS ve LSIL'yi kapsamaktadır. Bu karşılaştırmada LSIL, bağımsız referans patolojisi tarafından HSIL+ olarak belirlenen vakaya karşı diyagnostik hata kabul edilmiştir. Diyagnostik hassasiyetlerin karşılaştırması, iki yöntem arasında istatistiksel eşdeğerlik göstermiştir.

Tablo 22 Yeniden Değerlendirme Çalışması: Kanser Vakaları için Tutarsız Hata Analizi (HSIL hata değildir; LSIL hata kabul edilir)

Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt		Başarı	Hata	
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	Başarı	32	3	35
	Hata	3	0	3
		35	3	38

Başarı = Kanser

Hata = WNL, Reaktif/Reparatif ASCUS/AGUS ve LSIL

McNemar Testinin Sonucu: $\chi^2 mc = 0,00, p = 1,0000$

Geleneksel Slayt Hataları: 3

BD SurePath Hataları: 3

Tablo 22'da referans yöntemle kanser olduğuna karar verilen vakalara ilişkin sonuçlar (tüm bölgelerin) gösterilmektedir. Hatalar, WNL, Reaktif/Reparatif, ASCUS/AGUS ve LSIL'yi kapsamaktadır. Bir hata LSIL olarak yorumlanmadan kaynaklanmıştır. Diğer tüm hatalar slaytların ASCUS/AGUS veya WNL olarak yorumlanmasını kapsamaktadır. Tutarsız hataların hassasiyet analizi yöntemlerin istatistiksel eşdeğerliğini göstermiştir.

Maskeli yeniden değerlendirme, orijinal HSIL+ numunelerini yeniden maskelemek için kullanılmış 2.097 yeni vakayı içermiştir. Bu yeni vakalardan elde edilen preparatların analizi ve karşılaştırması aşağıdaki Tablo 23'te verilmektedir.

Tablo 23 Yeniden Değerlendirme Çalışması: 2.097 Doğrudan Bölge Sonuçlarının Karşılaştırması - Referans Patolog Yok

Geleneksel Olarak Hazırlanan Pap Smiri		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Toplam
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	WNL	1.561	128	0	47	30	0	1.766
	ASCUS	80	37	1	6	8	1	133
	AGUS	9	7	0	0	1	0	17
BD SurePath Pap Test Slaydı	LSIL	33	11	1	33	11	1	90
	HSIL	26	18	1	18	19	3	85
	CA	1	2	0	0	1	2	6
Toplam		1.710	203	3	104	70	7	2.097

Yukarıda açıklanan 2.097 yeni vakadan 77'sine referans patologlar tarafından HSIL+ tanısı konmuştur. Tablo 24'de 77 HSIL+ vakasına yönelik hassasiyet analizi sunulmaktadır.

Tablo 24 Yeniden Değerlendirme Çalışması: Referans Yöntemle HSIL+ olarak Atanan Vakalara yönelik Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması – Tutarsız Hata Analizi (LSIL bu analizde hata kabul edilmiştir)

Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt		Başarı	Hata	
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	Başarı	25	21	46
	Hata	21	10	31
		46	31	77

Başarı = HSIL+

Hata = WNL, Reaktif/Reparatif ASCUS/AGUS ve LSIL

McNemar Testinin Sonucu: $\chi^2 mc = 0,00, p = 1,0000$

Geleneksel Slayt Hataları: 21

BD SurePath Hataları: 21

Tutarsız hataların Tablo 24'deki analizi aynı sayıdaki HSIL+'nın her iki preparat yönteminde de eksik olduğunu göstermektedir. Hata, WNL, Reaktif/Reparatif, ASCUS/AGUS ve LSIL'yi kapsamaktadır. İstatistiksel test, LSIL, HSIL+ referans değerine karşı hata kabul edildiğinde bile split-numune tasarımı iki yöntem arasında eşdeğerlik kanıtlanmıştır.

Tablo 25'de tüm bölgeler için benign bulguların tanımlayıcı tanıları özetlenmektedir.

Tablo 25 İlk Split-Numune Çalışması: Benign Hücresel Değişikliklerin Özeti

Tanımlayıcı Tanı (Hastaların Sayısı: 8.807)	BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı		Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt	
	N	%	N	%
Benign Hücresel Değişiklikler				
* Enfeksiyon:				
<i>Candida</i> türleri	440	5,0	445	5,1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	118	1,3	202	2,3
Herpes	8	0,1	6	0,1
<i>Gardnerella</i>	85	1,0	44	0,5
<i>Actinomyces</i> türleri	6	0,1	2	<0,1
Bakteriler (diğer)	52	0,6	191	2,2
**Reaktif Reparatif Değişiklikler	424	4,8	319	3,6

* Yukarıdaki Enfeksiyon kategorisi için, enfeksiyöz ajanlara yönelik gözlemler rapor edilmektedir. Vaka başına birden fazla organizma sınıfı temsil edilebilir.

** Reaktif reparatif değişiklikler, skuamöz, skuamöz metaplastik veya kolumnar epitel hücreleri içeren tipik onarımın yanı sıra enfeksiyon, atrofik vajinit, radyasyon ve IUD kullanımı ile ilişkilendirilen reaktif değişiklikleri içerir.

Toplam 8.807 vaka hem deney bölgelerinden, hem de referans bölgelerden “tatmin edici olmayan” hiçbir değerlendirme içermemiştir. Ek 239 numunenin, preparatlardan biri veya her ikisi üzerinde, ya deney bölgesinde ya da referans bölgede veya her ikisinde de “tatmin edici olmadığı” kaydedilmiştir. Tatmin edici olmayan 239 vakadan 151’i yalnızca geleneksel slaytlarda; 70’i yalnızca **BD SurePath** ve 18’i hem geleneksel hem de **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarda kaydedilmiştir. Tatmin edici olmayan tüm vakalar, Bethesda Sistemi kategorileri ile diyagnostik karşılaştırmaların dışında bırakılmış, ancak preparat yeterliliğine yönelik karşılaştırmaya tekrar dahil edilmiştir.

Tablo 26 ila 29’da tüm bölgelere yönelik preparat yeterliliği sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 26 İlk Split-Numune Çalışması: Preparat Yeterliliği Sonuçları

Preparat Yeterliliği (Hastaların Sayısı: 9.046)	BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı		Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt	
	N	%	N	%
Tatmin edici	7.607	84,1	6.468	71,5
Tatmin Edici Ancak Şunlarla Sınırlı:	1.385	15,3	2.489	27,5
Endoservikal Bileşen Yok	1.283	14,2	1.118	12,4
Havayla Kuruyan Yapı	0	0	17	0,2
Kalın Smir	1	<0,1	0	0
Engelleyici Kan	53	0,6	121	1,3
Engelleyici enflamasyon	102	1,1	310	3,4
Yetersiz Skuamöz Epitel Hücreler	4	< 0,1	7	0,1
Sitoliz	10	0,1	11	0,1
Klinik Hikaye yok	0	0	0	0
Belirtilmemiş	60	0,7	1.018	11,3
Değerlendirme için Tatmin Edici Değil:	54	0,6	89	1,0
Endoservikal Bileşen Yok	42	0,5	42	0,5
Havayla Kuruyan Yapı	0	0	0	0
Kalın Smir	0	0	2	< 0,1
Engelleyici Kan	7	0,1	6	0,1
Engelleyici Enflamasyon	6	0,1	6	0,1
Yetersiz Skuamöz Epitel Hücreler	6	0,1	0	0
Sitoliz	0	0	1	< 0,1
Klinik Hikaye yok	0	0	0	0
Belirtilmemiş	37	0,4	32	0,5

Not: Bazı hastalarda birden çok alt kategori bulunmaktadır.

Ek tatmin edici olmayan vakalar referans patolog tarafından belirlenmiştir; tatmin edici olmayan sonuçların toplam sayısı Tablo 28’de yansıtılmaktadır. Tabloda SAT = Tatmin edici, SBLB = Tatmin Edici Fakat Sınırlı (belirtilen bazı koşullarla) ve UNSAT = Tatmin edici olmayan şeklindedir.

Tablo 27’de her iki preparat yöntemine ilişkin preparat yeterliliği karşılaştırma sonuçları gösterilmektedir. Geleneksel slaytlara kıyasla **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarıyla anlamlı oranda daha az Tatmin Edici Olmayan ve SBLB vaka mevcuttur.

Tablo 27 İlk Split-Numune Çalışması: Tüm Klinik Çalışma Bölgeleri Preparat Yeterliliği Sonuçlarının Özeti

Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt					
		SAT	SBLB	UNSAT	
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	SAT	5.868	1.693	46	7.607
	SBLB	579	772	34	1.385
	UNSAT	21	24	9	54
		6.468	2.489	89	9.046

UNSAT: McNemar Testinin Sonucu X^2 mc = 9,33, p = 0,0023

SBLB: McNemar Testinin Sonucu X^2 mc = 546,21, p = 0,0000

Tablo 28’te hem deney bölgelerinde hem de referans bölgede yapılan değerlendirmelerden elde edilen tatmin edici ve tatmin edici olmayan preparatların karşılaştırması gösterilmektedir. **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları geleneksel slaytlara kıyasla tatmin edici olmayan vakalar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir.

Tablo 28 İlk Split-Numune Çalışması: Klinik Deney Bölgelerinden ve Referans Bölgeden Tatmin Edici Olmayan Sonuçların Karşılaştırması

Geleneksel Olarak Hazırlanan Slayt				
BD PrepStain ile Hazırlanan BD SurePath Pap Test Slaydı	SAT		UNSAT	
	SAT		UNSAT	
	SAT		UNSAT	
	8.807	151	8.958	
	70	18	88	
	8.877	169	9.046	

McNemar Testinin Sonucu X^2 mc = 29,69, p = 0,0000

Tablo 29 Bölgeye göre Preparat Yeterliliği Sonuçları—Bulunmayan Endoservikal Bileşen (ECC) için SBLB Oranları

Bölge	Vakalar	BD SurePath SBLB ECC’ler yok N (%)	Geleneksel SBLB ECC’ler yok N (%)
1	995	60 (6,0)	85 (8,5)
2	1.712	121 (7,1)	54 (3,2)
3	712	180 (25,3)	141 (19,8)
4	1.395	165 (11,8)	331 (23,7)
5	500	58 (11,6)	56 (11,2)
6	1.695	473 (28,2)	238 (14,2)
7	589	19 (3,3)	3 (0,5)
8	1.448	207 (14,3)	210 (14,5)
Tüm Bölgeler	9.046	1.283 (14,2)	1.118 (12,4)

Endoservikal hücrelerin saptanması (Tablo 29) farklı deney bölgelerine göre farklılık göstermektedir. Genel olarak, geleneksel Pap smiri ile **BD SurePath** yöntemleri arasında endoservikal hücre saptama açısından %1,8 farklılık vardır; bu oran split-numune metodolojisini içeren önceki çalışmalardakine benzerdir.^{16,17}

BD PrepStain Sistemiyle üretilen **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları çeşitli hasta popülasyonlarında ve laboratuvar ortamında yapılan split-numune karşılaştırmalarında geleneksel Pap smirleri ile benzer sonuçlar sergilemektedir. Bunun yanı sıra, geleneksel Pap smirlerine kıyasla **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarıyla anlamlı oranda daha az Tatmin Edici Olmayan ve SBLB vaka mevcuttur. Bu nedenle, **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytı, atipik hücrelerin, prekanseröz lezyonların, servikal kanser ve Bethesda Sistemi tarafından tanımlanan diğer tüm sitolojik kategorilerin saptanmasında geleneksel Pap smirlerinin yerine kullanılabilir.

BD PREPMATE VE BD SUREPATH MANUEL YÖNTEMLERİ KULLANILARAK BD SUREPATH SIVI BAZLI PAP TEST SLAYT PREPARATININ DEĞERLENDİRİLMESİ

BD SurePath slaytlarının hazırlanmasına yönelik FDA onaylı prosedürde yapılan iki modifikasyonu değerlendirmek üzere prospektif, çok merkezli bir klinik deney gerçekleştirilmiştir. **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının hazırlanmasına yönelik onaylı prosedürde yapılan modifikasyonlar aşağıdaki gibidir:

- BD PrepStain** laboratuvar prosesinin başlangıç manuel adımlarını otomatikleştiren **BD PrepMate** aksesuarının (**BD PrepMate** yöntemi) eklenmesi. **BD PrepMate**, örneği otomatik olarak karıştırır ve **BD SurePath** Koruyucu Flakonlarından ayırır; örneği bir test tüpünde **BD** Dansite Reaktifli üzerine katmanlar halinde yerleştirir.
- BD SurePath** Manuel Yönteminin eklenmesi; bu yöntemde hücre süspansiyonu ve slayt boyama için **BD PrepStain** Slayt İşleyici cihazını kullanmak yerine, hücre süspansiyonu manuel olarak slaydın üzerine katman halinde yerleştirildikten sonra laboratuvar teknisyeni tarafından boyanır.

Bu çalışmada 400’ün üstünde vaka **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının hazırlanmasına yönelik iki alternatif yöntemin şu anda onaylı prosedürle maskeli bir biçimde karşılaştırılmasıyla değerlendirilmiştir. Karşılaştırma her bir yöntemle hazırlanan slaytlara uygulanan morfolojik kriterlere ve kalite kriterlerine dayanmaktadır.

Çalışmanın birincil amaçları şunlardır:

- **BD PrepStain** Sistemi (**BD PrepStain** yöntemi olarak anılır) kullanılan onaylı yöntemle göre hazırlanan slaytlara kıyasla **BD PrepMate** yöntemi kullanılarak hazırlanan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının morfolojik ve kalite yönlerini değerlendirmek.
- **BD PrepStain** yöntemi kullanılan onaylı yöntemle göre hazırlanan slaytlara kıyasla **BD SurePath** Manuel Yöntemi kullanılarak hazırlanan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının morfolojik ve kalite yönlerini değerlendirmek.

Çalışmanın ilave amaçları şunlardır:

- Onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle **BD PrepMate** yöntemi arasındaki uyuşma miktarının tek başına tesadüfle beklenenden daha fazla olup olmadığını belirlemek.
- Onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle **BD SurePath** manuel yöntemi arasındaki uyuşma miktarının tek başına tesadüfle beklenenden daha fazla olup olmadığını belirlemek.
- **BD PrepMate** yöntemi kullanılarak **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının hazırlanmasına yönelik **BD PrepStain** Sistemi standartlarına göre numune yeterliliğini değerlendirmek.
- **BD SurePath** manuel yöntemi kullanılarak **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları hazırlanmasına yönelik **BD PrepStain** Sistemi standartlarına göre numune yeterliliğini değerlendirmek.

BD PREPMATE AKSESUARI

BD PrepMate, **BD PrepStain** cihazı laboratuvar prosesinin iki manuel adımını – numune karıştırma ve katmanlama – otomatikleştiren **BD PrepStain** Sistemine yardımcıdır. **BD PrepMate**, örneği iyice karıştırır ve **BD SurePath** Koruyucu Flakonlarından doğru şekilde ayırır; örneği bir test tüpünde **BD** Dansite Reaktif üzerine katmanlar halinde yerleştirir. Örnek flakonları, şırınga pipetleri ve test tüpleri (dansite sıvısı içeren) ile önceden yüklenmiş örnek rafı cihazın tepsisine yerleştirilir. Raf, üç sıra halinde her biri dört tane içerecek şekilde ayarlanan on iki flakon, tüp ve şırınga pipeti içerir. Flakonlar, şırınga pipetleri ve tüpler atılabilir niteliktedir. Numune kontaminasyonu olasılığını elimine etmek amacıyla bunlar yalnızca bir kez kullanılmalıdır.

BD SUREPATH MANUEL YÖNTEMİ

BD SurePath Manuel Yöntemde hücre süspansiyonunu slaytlar üzerine katmanlar halinde yerleştirmek ve preparatı boyamak için manuel bir prosedür kullanılır. Jinekolojik örnek toplama ve işleme **BD PrepStain** cihazının kullanılması yönüyle hem manuel yöntem hem de onaylı **BD PrepStain** yöntemi için aynıdır.

BD PrepStain yönteminde, santrifüje tabi tutulmuş hücre paletleri boyanmış **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları üretmek için otomatik olarak işlenmek üzere doğrudan **BD PrepStain** cihazına yerleştirilir.

BD SurePath Manuel Yöntemde, deiyonize su santrifüje tabi tutulmuş hücre paletine eklenir, bunu numunenin tekrar bekletilmek ve randomize edilmek üzere vortekse tabi tutulması izler. Numune, **BD SurePath** PreCoat slaytına monte edilmiş BD durultma odasına aktarılır. Numune slaydın üstüne çöktükten sonra, numune seri Papanicolaou boyama prosedürüyle boyanır.

SLAYT DENETİMİ

Tablo 30'da klinik çalışma slaytlarına yönelik slayt denetimi gösterilmektedir. Çalışma kümesinin **vaka başına üç slayttan** oluştuğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 30 Slayt Denetimi

	Vakalar	Slaytlar
Çalışmaya kaydedilenlerin toplam sayısı	471	1.413
Analizden çıkarılanların toplam sayısı	-68	-204
Eksik Dokümantasyon	-39	-117
Doğru Hazırlanmamış Slaytlar	-24	-72
Diğer çalışma dışı bırakma nedenleri *	-5	-15
Analize dahil edilenlerin toplam sayısı	403	1.209

* Kayıp numuneler, çift hasta numaraları, vb.

POPÜLASYON DEMOGRAFİLERİ

Tablo 31'de çalışma popülasyonuna dahil edilen tüm vakalar için hasta yaşı demografileri listelenmektedir.

Tablo 31 Hasta Demografileri

Yaş	Vaka Sayısı
19 veya daha küçük	3
20-29	73
30-39	158
40-49	105
50 +	64
Toplam	403

Tablo 32'de mevcut klinik bilgiler, Tablo 33'de ise çalışma popülasyonundaki tüm vakalara yönelik klinik hikaye listelenmektedir. Birden fazla ögenin seçilmesine izin verildiğini unutmayın; bu nedenle toplam vaka sayısı çalışma popülasyonundaki toplam vaka sayısı ile örtüşmeyebilir.

Tablo 32 Mevcut Klinik Bilgiler

Klinik Bilgiler	Vaka Sayısı
Döngü	241
Düzensiz Döngü	69
Histerektomi	16
Gebelik	9
Post Abortus	0
Postnatal	9
Postmenopozal	58
Perimenopozal	1
Bastırılmış İmmün	0
Anormal GYN Sunumu	0
Vajinal Akıntı	137
Östrojen Replasman Tedavisi	19
IUD(Rahim içi cihaz)	2
Oral Kontraseptifler/Implant	20
Doğum Kontrolü yok	181
Bilgi mevcut değil	22

Tablo 33 Klinik Hikaye

Geçmiş	Vaka Sayısı
Önceki anormal sitoloji	13
Anormal kanama hikayesi	36
Biyopsi	3
Kanser Hikayesi	1
Kemoterapi	0
Radyasyon	0
Kolposkopi	9
HIV/AIDS	0
HPV (Sigil virüsü)	0
Herpes	1
BTL Hikayesi*	1
PID Hikayesi**	57
Hiçbiri kaydedilmemiş	363

* Bilateral tüp ligasyonu

** Pelvik enflamatuvar hastalık

ÇALIŞMA SONUÇLARI

Bu çalışmanın amacı, **BD PrepMate** yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntem prosedürleri kullanılarak hazırlanan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test sayıtlarının onaylı **BD PrepStain** manuel yöntemi kullanılarak hazırlananlarla olumlu şekilde benzeştiğini kanıtlamaktır. Klinik veriler, **BD PrepMate** yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntemi ile hazırlanan sayıtların morfoloji ve kalite açısından onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle hazırlananlarla karşılaştırılabilir nitelikte olduğunu göstermektedir.

Klinik veriler ayrıca onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle karşılaştırıldığında diyagnostik performansın **BD PrepMate** yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntemiyle aynı olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra, **BD PrepMate** yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntemiyle hazırlanan sayıtların yeterliliği, onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle hazırlananlardan farklı değildir. Bu bulgular, **BD PrepMate** yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntemin onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle karşılaştırılabilir nitelikte olduğunu desteklemektedir.

NUMUNE MORFOLOJİSİ VE KALİTESİ

Tablo 34'de birincil amaçların sonuçları gösterilmektedir. Yöntemlerin her biriyle hazırlanan sayıtların kabul edilebilirliği tabloda gösterilen morfoloji ve kalite kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Her bir kriter için, kabul edilebilir sayıtların oranı karşılık gelen tam %95 güven aralığıyla hesaplanmıştır.

Tablo 34 Kabul Edilebilirlik Kriterleri için Oranların ve Güven Aralıklarının (CI) Karşılaştırması

	Slayt Hazırlama Yöntemi					
	BD PrepStain		BD PrepMate		BD SurePath Manuel Yöntemi	
	Oran (n/N)	Tam %95 CI	Oran (n/N)	Tam %95 CI	Oran (n/N)	Tam %95 CI
Boyama	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973
Berraklık	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
Nükleer	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
Sitoloji	0,9950 (401/403)	0,9822, 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909, 1,0000
Kümeleme	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363, 0,9771
Selülarite	0,9305 (375/403)	0,9011, 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185, 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127, 0,9615

BD PrepMate yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntemin kabul edilebilirlik oranları her zaman için yaklaşık olarak **BD PrepStain** yöntemininkilere eşit veya bu oranların üstündedir. Bunun yanı sıra, **BD PrepMate** yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntemle ilişkin %95 tam güven aralıkları her bir kriter için onaylı **BD PrepStain** yöntemininkilerle önemli ölçüde örtüşmektedir. Bu, **BD PrepMate** yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntemi ile hazırlanan sayıtların morfoloji ve kalite açısından onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle hazırlananlarla karşılaştırılabilir nitelikte olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, preparat kalitesi onaylı yöntem ve iki test yöntemi için aynıdır.

DİYAGNOSTİK UYUŞMA

Bu analiz yöntemlerin her biriyle hazırlanan sayıtlar üzerinde tanıları karşılaştırmaktadır. Bu veriler split numunelerden türetildiği için, Tablo 35 ve Tablo 36'da sunulan tanı matrisleri, onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle karşılaştırılan her bir test sayıtı hazırlama yöntemiyle (**BD PrepMate** ve **BD SurePath** manuel yöntemi) ikili numunelere dayanmaktadır. İdeal olarak, iki yöntemle hazırlanan sayıtlardan elde edilen tanıları aynı olacaktır. Bu, aynı tanıları sahip sayıtların sayısıyla temsil edilir ve her tablonun ana köşegeninde görülür.

Birinci uyuşma ölçütü ana köşegen üzerindeki sayıtların ve karşılık gelen tam %95 güven aralıklarının oranıdır. İkinci uyuşma ölçütü her karşılaştırma için hesaplanmış ve test edilmiş kappa istatistiğinden elde edilir. Test, iki yöntem arasındaki uyuşma miktarının tek başına tesadüfle beklenenden daha fazla olup olmadığını belirler. Gözlemler sıralandığı için, ana köşegenin üzerinde veya ana köşegene yakın gözlemlerin olması çok daha önem taşımaktadır. Ağırlıklı kappa istatistiği tablolarda ana köşegenin üzerinde veya köşegene yakın gözlemlere ağırlık vermektedir.

ONAYLI BD PREPSTAIN YÖNTEMİ İLE BD PREPMATE YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 35'de ana köşegen üzerindeki sayıtların sayısı 367 (2+334+8+6+5+11+1) ve ana köşegen üzerindeki sayıtların oranı 0,8785 ile 0,9366 tam %95 güven limitleriyle 0,9107'dir (367/403).

Tatmin edici olmayan sayıtlar, ilk sıra ve ilk kolon silinerek tablodan çıkarıldığında geriye 397 sayıt kalır. Ana köşegen üzerindeki sayıtların oranı 0,8881 ile 0,9442 %95 güven limitleriyle birlikte 0,9194'tür (365/397).

Tablo 35'de gösterilen sonuçlar, onaylı **BD PrepStain** yöntemi ile **BD PrepMate** yönteminin tabloda ana köşegen üzerindeki sayıtların oranıyla da gösterildiği gibi, diyagnostik uyuşmayla birlikte yüksek oranda sayıtlara sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, ağırlıklı kappa analizi uyuşmanın tek başına tesadüfle ilişkilendirilebilmek için oldukça fazla olduğunu göstermektedir.

Tablo 35 **BD PrepStain** ve **BD PrepMate** Yöntemleri ile Tanıların Çapraz Tablosu.

	BD PrepStain Yöntemi Tanısı									
	Unsat	WNL	BCC-RR	Atipi	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Toplam
	Unsat	WNL	BCC-RR	Atipi	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Toplam
Unsat	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
WNL	2	334	2	7	2	0	0	0	0	347
BCC-RR	0	6	8	0	1	0	0	0	0	15
Atipi	1	3	2	6	0	0	0	0	0	12
LSIL	0	3	0	3	5	0	0	0	0	11
HSIL	0	1	0	1	0	11	0	0	0	13
DYSPL	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Toplam	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

ONAYLI BD PREPSTAIN İLE BD SUREPATH MANUEL YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 36'te ana köşegen üzerindeki slaytların sayısı 353'tür (3+315+6+10+7+11+1). Ana köşegen üzerindeki slaytların oranı 0,8759'dur (353/403). Bu oran için tam binomial %95 güven limitleri 0,8397 ile 0,9065'tir.

Tatmin edici olmayan slaytlar, ilk sıra ve ilk kolon silinerek tablodan çıkarıldığında geriye 398 slayt kalır. Ana köşegen üzerindeki slaytların oranı 0,8433 ile 0,9097 %95 güven limitleriyle birlikte 0,8794'tür (350/398). Tablo 36'da gösterilen sonuçlar, onaylı **BD PrepStain** yöntemi ile **BD SurePath** manuel yönteminin tabloda ana köşegen üzerindeki slaytların oranıyla da gösterildiği gibi, diyagnostik uyuşmayla birlikte yüksek oranda slaytlara sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, ağırlıklı kappa analizi uyuşmanın tek başına tesadüfle ilişkilendirilebilmek için oldukça fazla olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, diyagnostik performans onaylı yöntem ve iki test yöntemi için aynıdır.

Tablo 36 BD PrepStain yöntemi ve BD SurePath Manuel Yöntemleriyle Tanıların Çapraz Tablosu

		BD PrepStain Yöntemi Tanısı									
		Unsat	WNL	BCC-RR	Atipi	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Toplam
Manuel Yöntem Tanısı	Unsat	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	WNL	1	315	1	3	1	0	0	0	0	321
	BCC-RR	0	19	6	0	0	0	0	0	0	25
	Atipi	0	12	4	10	0	0	0	0	0	26
	LSIL	0	1	1	3	7	0	0	0	0	12
	HSIL	1	1	0	1	1	11	0	0	0	15
	DYSPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Toplam	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

SLAYT YETERLİLİĞİ

Slayt yeterliliği hazırlama yöntemlerinin her biri için değerlendirilmiştir. Veriler iki taraflı McNemar testi kullanılarak analiz edilmiştir.¹⁸

Tablo 37'de onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle **BD PrepMate** yönteminin karşılaştırılmasından çıkan yeterlilik sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 37 BD PrepMate ve BD PrepStain Yöntemi Slaytları için Yeterlilik sonuçları

		BD PrepStain Yöntemi Sonucu		
BD PrepMate Yöntemi Sonucu		SAT veya SBLB	UNSAT	
	SAT veya SBLB	398	3	401
	UNSAT	0	2	2
		398	5	403

Tablo 38'de onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle **BD SurePath** manuel yönteminin karşılaştırılmasından çıkan yeterlilik sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 38 BD SurePath Manuel Yöntemi ve BD PrepStain Yöntemi Slaytları için Yeterlilik Sonuçları

		BD PrepStain Yöntemi Sonucu		
BD SurePath Manuel Yöntemi Sonucu		SAT veya SBLB	UNSAT	
	SAT veya SBLB	398	2	400
	UNSAT	0	3	3
		398	5	403

Bu iki karşılaştırma, **BD PrepMate** yöntemiyle **BD SurePath** manuel yönteminin slayt yeterliliği açısından onaylı **BD PrepStain** yönteminden farklı olmadığını göstermiştir.

DIRECT-TO-VIAL ÇALIŞMASI

BD PrepStain Sisteminin ilk FDA onayının ardından, amaçlandığı gibi direct-to-vial örneklerle kullanılırken **BD PrepStain** Sistemini değerlendirmek için büyük, çok merkezli bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Önceki klinik çalışmalarda split-numune yöntemi kullanılmıştır; bu

yöntemde numune ilk olarak geleneksel Pap smiri oluşturmada kullanılmıştır ve kalan numune **BD SurePath** toplama sıvısı yerleştirilmiş ve **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytı oluşturmak amacıyla **BD PrepStain** Sistemiyle işleme tabi tutulmuştur. Split-numune tasarımlarının kalıntı hücre materyalinden hazırlanan testin tam performansını azalttığı kanıtlanmıştır.¹²

Bu çalışmada direct-to-vial numunelerden üretilen **BD SurePath** slaytlarının performansı geleneksel Pap smirleriyle karşılaştırılmıştır. **BD SurePath** ile elde edilen sonuçlar geleneksel Pap smirlerinin tarihsel kohortundan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Özel olarak, bu çalışmada **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların (HSIL), adenokarsinom in-situ ve kanserin (HSIL+) saptanmasını artırıp artırmadığı değerlendirilmiştir. Tüm mevcut biyopsi verileri her iki slayt popülasyonu için toplanmıştır.

BD SurePath popülasyonu prospektif olarak 57 klinikten toplanmış 58.580 slayttan oluşmaktadır; klinikler geleneksel Pap smiri toplamadan neredeyse %100 olarak **BD SurePath** örneği toplamaya geçmiştir. Bu kliniklerde toplanan numuneler işlenmek üzere üç klinik tesise gönderilmiştir.

Geleneksel popülasyon **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarında olduğu gibi aynı kliniklerden toplanan 58.988 slayttan oluşmaktadır. Bu tarihsel popülasyon, klinikler **BD SurePath**'e geçmeden önce en yeni slaytlardan başlanarak toplanmıştır, ardından her klinik testisteki geleneksel ve **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slayt popülasyonları sayıca eşitlenene kadar geriye döndürülmüştür.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar geleneksel slaytların 248/58.988 olan HSIL+ saptama oranına kıyasla **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarının saptama oranının 405/58.580 olduğunu göstermektedir; böylece saptanabilirlik oranları da sırasıyla %0,691 ve %0,420'dir (Bkz. Tablo 39). Bu klinik tesisler ve çalışma popülasyonları için bu, **BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytlarına yönelik HSIL+ lezyonlarının saptanmasında %64,4'lük (p<0,00001) bir artış olduğunu göstermektedir.

Tablo 39 Tesislere göre Saptanabilirlik Oranlarının Karşılaştırılması HSIL+

Bölge	Geleneksel			BD SurePath		
	Toplam	HSIL+	Yüzde (%)	Toplam	HSIL+	Yüzde (%)
1	41.274	216	0,523	40.735	300	0,736
2	10.421	19	0,182	10.676	78	0,731
3	7.293	13	0,178	7.169	27	0,377
Toplam	58.988	248	0,420	58.580	405	0,691

LSIL+

Bölge	Geleneksel			BD SurePath		
	Toplam	LSIL+	Yüzde (%)	Toplam	LSIL+	Yüzde (%)
1	41.274	765	1,853	40.735	1.501	3,685
2	10.421	96	0,921	10.676	347	3,250
3	7.293	99	1,357	7.169	127	1,772
Toplam	58.988	960	1,627	58.580	1.975	3,371

ASCUS+

Bölge	Geleneksel			BD SurePath		
	Toplam	ASCUS+	Yüzde (%)	Toplam	ASCUS+	Yüzde (%)
1	41.274	1.439	3,486	40.735	2.612	6,412
2	10.421	347	3,330	10.676	689	6,454
3	7.293	276	3,784	7.169	285	3,975
Toplam	58.988	2.062	3,496	58.580	3.586	6,122

Unsatisfactory (Tatmin Edici Değil)

Bölge	Geleneksel			BD SurePath		
	Toplam	UNSAT+	Yüzde (%)	Toplam	UNSAT+	Yüzde (%)
1	41.274	132	0,320	40.735	37	0,091
2	10.421	163	1,564	10.676	89	0,834
3	7.293	20	0,274	7.169	4	0,056
Toplam	58.988	315	0,534	58.580	130	0,222

Not: Bölgeden bölgeye performansta değişiklik olması beklenir. Her laboratuvar kendi çalışmasının kalitesini dikkatlice izlemekle yükümlüdür

REFERANSLAR

1. Solomon D, Nayar R (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York, Springer Verlag, 2004
2. Bishop JW: Comparison of the CytoRich System with conventional cervical cytology: Preliminary data on 2,032 cases from a clinical trial site. *Acta Cytol* 1997; 41:15–23
3. Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi M: Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears: Including initial biopsy results. *Acta Cytol* 1998; 42:189–197
4. Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M: Preliminary Evaluation of CytoRich: An improved automated cytology preparation. *Diagn Cytopathol* 1993; 9:417–422
5. Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW: Standarization of specimen preparation through mono/thin-layer technology in Automated Cervical Cancer Screening. Edited by HK Grohs, OAN Husain. New York, Igaku-Shoin, 1994, pp. 176–185
6. Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J: The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. *Acta Cytol* 1998; 42:171–177
7. McGoogan E, Reith A: Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? Overview and evaluation of systems available. *Acta Cytol* 1996; 40:107–119
8. Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E: Efficacy of monolayer preparations for cervical cytology: Emphasis on suboptimal specimens. *Acta Cytol* 1996; 40:496–500
9. Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford OK, Atkison KM: Clinical trials of the CytoRich specimen-preparation device for cervical cytology: Preliminary results. *Acta Cytol* 1997; 41:24–29
10. Center For Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Points to consider: Cervical cytology devices. July 25, 1994. This document is available from the Division of Small Manufacturers (DSMA), 1.800.638.2041
11. Shatzkin A, Conner RJ, Taylor PR, Bunnag B: Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screeners. *Am J Epidemiol* 1987; 125:672–678
12. Austin RM, Ramzy I: Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. *Acta Cytol* 1998; 42:178–184
13. McNemar Q: Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika* 1947; 12:153–7
14. Mayeaux EJ, Harper MB, Fleurette A, Pope JB, Phillips GS: A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. *J Fam Pract* 1995; 40:57–62
15. College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology (PAP). 1995
16. Bur M, Knowles K, Pekow P, Corral O, and Donovan J: Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears: Practical considerations. *Acta Cytol* 1995; 39:631–642
17. Evans SK, Wilbur DC: Identification of endocervical cells and microorganisms on cervical thin layer cytology specimens: Comparison to paired conventional smears. *Acta Cytol* 1993; 37:776
18. Fleiss, Joseph L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

Teknik Desteği: yerel BD temsilcinizle temasa geçin veya www.bd.com adresine başvurun.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Produzovateľ / Gyártó / Fabbrikante / Atқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Produzovateľ / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商
 Use by / Използвайте до / Spotřebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználásig dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlijetot līdz / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Использовать до / Použite do / Upotřebiti do / Använd före / Son kullanna tarhi / Використати доліне / 使用截止日期
 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = konec měsíce)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
 JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
 EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
 AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
 AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
 ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
 AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
 ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА / (АА = айдың соңы)
 YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
 MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mês do ano)
 GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
 JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet av måneden)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
 AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конце месяца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet av måneden)
 YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = аяын солу)
 PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Katalor nөмірі / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号



Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojasis atstovas Europos Bendrijėje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Autoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisai / Medicinas įrešcos, ko lieto in vitro diagnostika / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diyagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμός θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Temperaturany shekrej / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturulimiet / Temperaturbegrænsning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sicaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-code (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-code (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serie / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečně množství pro <n> testů / Ineholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor <n> testen / Inholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malmaze içerir / Вистачить для аналізу: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaityti naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyeszer használnál / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / Не использовать повторно / Nepoužívajte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Far ej återanvändas / Tekrar kullanmayın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Сериен номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianummer / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérjas numurs / Serie nummer / Numer seryjny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ydelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso esclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估



For US: "For Investigational Use Only" / Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najniža dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite minimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sicaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限



Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolè / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照



Positive control / Положителен контрол / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positive kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontrol / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitivná kontrola / Positive controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивный контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negative kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negatív kontrol / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativá kontrola / Negative controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatív kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: ethylenoxid / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringismetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация әдісі – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksis / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringmethode: ethylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etýlenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: етиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷

Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Стерилизация әдісі – сәуле түсіру / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metoda de sterilizare: radiație / Метод стерилизации: облучение / Metoda sterilizácie: ožarovanie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опромінення / 灭菌方法: 辐射



Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Biologilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiai veszélyes / Rischio biologico / Биологиялык төөкөлдөр / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si příloženou dokumentaci! / Forsiktig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dêmesio, žiūrėkite pridėdamas dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažňal! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se meðfóljande dokumentation / Dikkat, bilirlike verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацию / 小心, 请参阅附带文档。



Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrense / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrense / Górna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sıcaklık üst sınırı / Максимальная температура / 温度上限



Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostredí / Opbevears tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávať v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Беретти від вологи / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmehszeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жинау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toploma zamani / Час забору / 采集时间



Peel / Обелете / Otevfete zde / Äbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ўстиғи қабатын алып таста / 벗기기 / Plešti čia / Atflimēt / Schillen / Trekk av / Oderwaç / Destacar / Se dezliprește / Odkleint / Odrhните / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下 / Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διήτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik tescy / 찢히전 / Perforacija / Perforăcija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔



Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packungnicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά. / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Ереп пакет бүзылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakutė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal poškodený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用



Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přilísnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgukest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródła ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не награвать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Беретти від дії тепла / 请远离热源



Cut / Срезете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Keciiz / 잘라내기 / Kippti / Nogriest / Knippen / Kutt / Odciać / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Pozpizati / 剪下



Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmdatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаган тизбекүні / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato praveťaking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Datum odboru / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toploma tarihi / Дата забору / 采集日期



μL/test / μL/тест / μL/Test / μL/εξέταση / μL/prueba / μL/teszt / μL/테스트 / мкл/тест / μL/tyrimas / μL/pārbaude / μL/teste / мкл/анализ / μL/检测



Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgukest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródła światła / Manter ao abrigo da luz / Feriti de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образован е водород газ / Možnost úniku plyného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrží hydrogen vodík / Hidrogén gázt fejeleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөрес сүтері пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdegradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Osloada se vodonik / Genererad vätegas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакция з виділенням водню / 会产生氢气



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacjski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялык нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacienta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarasi / Идентификатор пациента / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Ευθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Öm, kāsītsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomlívjo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынғыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkitės atsargiai. / Trausls; tikoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomlívjo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放



 TriPath Imaging, Inc.
780 Plantation Drive
Burlington, NC 27215 USA

 Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

Australian Sponsor:
Becton Dickinson Pty Ltd.
4 Research Park Drive
Macquarie University Research Park
North Ryde, NSW 2113
Australia

U.S. Patent Number: 8,617,895

Rovers and Cervex-Brush are registered trademarks of Rovers Medical Devices B.V.
Cytobrush Plus and Pap Perfect are registered trademarks of CooperSurgical, Inc.
© 2017 BD. BD, the BD Logo and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company.