

Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas
Kasutamiseks koos süsteemiga BD MAX™



SIHTOTSTARVE

Süsteemil BD MAX™ tehtud Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) (Multiresistentse tuberkuloosi analüüs) on automatiseeritud kvalitatiivne *in vitro* diagnostiline test *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi (MTBC) DNA otsetuvastamiseks toorsülje- või kontsentreeritud süljesetest indutseeritud või ekspektoreeritud süljeproovist. Proovidest, milles tuvastatakse MTBC DNA-d, tuvastab analüüs BD MAX MDR-TB ka *rpoB* geeni mutatsioone, mida seostatakse rifampiini-resistentsusega, ning *katG* geeni ja *inhA* promootorpiirkonna mutatsioone, millest mõlemad seostatakse isoniaziidi-resistentsusega.

Testimisel kasutatakse polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) spetsiifiliste DNA sihtmärkide kordistamiseks ja fluorestskeerivaid sihtspetsiifilisi hübridisatsioonimärgiseid MTBC DNA ning *rpoB* ja *katG* geenide ning *inhA* promootorpiirkonna DNA mutatsioonide tuvastamiseks, mida seostatakse multiresistentse TB-ga.

Analüüs BD MAX MDR-TB on mõeldud proovide jaoks, mis on võetud tuberkuloosi (TB) esinemise kahtlusega patsientidelt, kes pole tuberkuloosivastast ravi saanud või on viimase kuue kuu jooksul saanud ravi vähem kui kolm päeva. Test on mõeldud kasutamiseks kopsutuberkuloosi diagnoosimise abivahendina, kui seda kasutatakse koos kliiniliste leidude ja muude laborileidudega.

PROTSEDUURI KOKKUVÕTE JA SELGITUS

Tuberkuloos (TB) on nakkushaigus, mida põhjustavad *M. tuberculosis* kompleksi (MTBC) liigid, ning mis on suur ülemaailmne terviseprobleem, kuna põhjustab 10,4 miljonit haigestumist ja 1,7 miljonit surma aastas.¹ Multiresistentne TB (MDR-TB) on jätkuvalt ohtlik haiguse keerulisem vorm, kuna MTBC on resistentne nii rifampiini (RIF) kui ka isoniaziidi (INH) suhtes.¹ 2016. aastal esines 600 000 kõige tõhusama esmaselt valitava ravimi rifampiini resistentsuse (RRTB) uut juhtu, millest 490 000 puhul oli tegemist multiresistentse TB-ga (MDR-TB).¹ 2016. aastal avaldas WHO uue TB testimisjuhendi kiirete molekulaartestide kasutamiseks MDR-TB tuvastamiseks jaoks.² MTBC ja selle ravimresistentsuse vormide kiire ja täpne tuvastamine on oluline haigestunud patsientide asjakohaselt tuvastamiseks ja ravimiseks, et surmajuhtumite arvu vähendada ja TB levik peatada.³

Analüüs BD MAX MDR-TB annab MTBC integreeritud tulemuse (mitme koopiaga genoomsed sihtmärgid IS6110 ja IS1081 ning ühe koopiaga genoomsed sihtmärgid), RIF- (RRDR kodoonid 507-533) ja INH-resistentsus (*inhA* promootorpiirkond ja *katG* 315 kodoon), automatiseerib testimisprotsessi ja minimeerib kasutaja sekkumist ajavahemikus alates proovi panekust süsteemi BD MAX kuni tulemuste saabumiseni. Süsteemis BD MAX tehtud analüüs BD MAX MDR-TB võib 24 proovi tulemused anda vähem kui 4 tunniga, samas kui tavaliste külvisöötme meetodite ja ravimresistentsuse testide jaoks võib kuluda nädalaid.

PROTSEDUURI PÕHIMÕTTED

Toorsülje või kontsentreeritud süljesett, mis on valmistatud indutseeritud või ekspektoreeritud süljest, kogutakse patsiendilt või transporditakse laborisse lekkimiskindlas kogumismahutis. Proovi lahjendus tehakse kogumismahutis, lisades reaktiivi BD MAX STR kuni STR-i ja proovi lõpliku vahekorra 2:1. Seejärel loksutatakse kogumismahutit 10 korda, inkubeeritakse toatemperatuuril 5 minutit ja loksutatakse veel kord tugevalt 10 korda. Reaktiiviga BD MAX STR töödeldud proovi inkubeeritakse seejärel toatemperatuuril 25 minutit. Pipetti BD MAX Transfer Pipet kasutades teisaldatakse 2,5 ml STR-ga töödeldud proov katsutisse BD MAX MDR-TB Sample Tube. Proovikatsuti BD MAX MDR-TB Sample Tube suletakse membraankorgiga ja teisaldatakse süsteemi BD MAX. Pärast seda, kui tööloend on loodud ning proov koos BD MAX MDR-TB tervikliku reaktiiviriba ja PCR-i kassetiga laaditud seadmele BD MAX, alustatakse analüüsi ja kasutaja sekkumist pole rohkem tarvis. Süsteem BD MAX automatiseerib proovide ettevalmistust, sealhulgas ka sihtmärkorganismi lüüsi, DNA ekstraheerimist ja kontsentreerimist, reaktiivi rehüdreerimist, sihtmärknukleiinhappe järjestuse kordistamist ja tuvastust reaajas jälgitava PCR-i abil. Signaali tõlgendamine toimub automaatselt süsteemiga BD MAX. Analüüs sisaldab ka proovi töötlemise kontrolli, mis asub ekstraheerimiskatsutis ja millega tehakse ekstraheerimise, kontsentreerimise ning kordistamise etapid. Proovi töötlemise kontrolliga jälgitakse analüüsi võimalike inhibeervate ainete ja süsteemi või reaktiivi häirete suhtes.

Süsteem BD MAX kasutab reagentide koos kuumusega rakkude lüüsimiseks ja DNA ekstraheerimiseks. Vabanenud nukleiinhapped kogutakse afiinsetele magnethelmestele. Helmeid koos nendega seotud nukleiinhapetega pestakse ja nukleiinhapped elueeritakse elueerimispuhvril kuumuse abil. Elueeritud DNA neutraliseeritakse ja teisaldatakse põhisegukatsuteisse, et PCR-i reaktiive rehüdreerida. Rehüdreerimise järel väljastab süsteem BD MAX fikseeritud mahus PCR-i jaoks valmisolevat lahust kassetti BD MAX PCR. Süsteem sulgeb enne PCR-i alustamist PCR-i kasseti BD MAX mikrokapid, et säilitada kordistamissegu ning seeläbi takistada aurustumist ja proovi saastumist.

Paljundatud siht-DNA tuvastatakse hüdrolüüsisondidega (TaqMan®), mille üks ots on märgistatud fluorestseeruva tähistusvärviga (fluorofooriga) ja teine ots kustutiga. Kasutatakse eri fluorofooridega märgistatud sonde, et tuvastada *M. tuberculosis* kompleksi DNA-d, rifampiini-resistentsust, isoniatsiidi-resistentsust ja proovi töötlemise kontrolli amplokone süsteemi BD MAX viies erinevas optilises kanalis. Rifampiini-resistentsuste tuvastamiseks kasutatakse sulamiskeemiat, tuvastades *rpoB* geeni RRDR 81 aluspaari pikkuse piirkonna mutatsioone; isoniatsiidi-resistentsust kontrollitakse *inhA* promootorpiirkonna ja *katG* geeni mutatsioonide tuvastamise teel. Süsteem BD MAX jälgib neid signaale igal tsükli ja tõlgendab andmeid programmi lõpul, et raporteerida lõplikud tulemused.

REAKTIIVID JA MATERJALID

REF	Sisu	Kogus
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) (põhisegu) Kuivatatud PCR-i põhisegu, mis sisaldab nukleotide ja sihtmolekulaarsonde (0,006% mass/maht) ja praimereid (0,01% mass/maht) ning PCR-i ensüümi (3E-14% mass/maht).	24 testi (2 × 12 katsutit)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) (põhisegu) Kuivatatud PCR-i põhisegu, mis sisaldab nukleotide, siht- ja proovi töötlemise kontrolli molekulaarsonde (0,006% mass/maht) ja praimereid (0,008 massiprotsenti) ning PCR-i ensüümi (3E-14% mass/maht).	24 testi (2 × 12 katsutit)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (reaktiiviribad) Terviklikud reaktiiviribad, mis sisaldavad pesupuhvrit, kus on 0,1 mahuprotsendiga toodet Tween® 20 ja 3,8 mahuprotsendiga toodet Tween 80 (0,75 ml), elueerimispuhvrit (0,75 ml), neutraliseerimispuhvrit 0,02, kus on 0,02 mahuprotsendiga toodet Tween 20 (0,75 ml) ja sidumislahust, kus on 5 mahuprotsendiga toodet Triton® X-100 (0,75 ml) ning ühekordsed pipetiotsakud, mis on vajalikud proovi töötlemiseks ja DNA ekstraheerimiseks.	24 testi
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) (ekstraheerimiskatsutid) Kuivatatud ekstraheerimisreaktiiv, mis sisaldab DNA afiinseid magnetihelmeid (6,4% mass/maht), proteaasireaktiive (6,7% mass/maht) ja proovi töötlemise kontrolli.	24 testi (2 × 12 katsutit)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (proovikatsuti)	24 testi (2 × 12 katsutit)
	BD MAX™ Transfer Pipets (ülekandepipetid)	25
	Septum Caps (membraankorgid)	25

VAJALIKUD SEADMED JA MATERJALID, MIS EI OLE KOMPLEKTIGA KAASAS

- BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent) (proovi tötlusreaktiiv) (BD kat. nr 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (PCR-i kassetid) (BD kat. nr 437519)
- Välised kontrollid
- Laborikittel, ühekordsed talgivabad kindad
- Biomeditsiini jäätmete mahutid
- Stopper või taimer

Toorsülje kogumiseks:

- Kuivad puhtad lekketkiindlad mahutid süljeproovide kogumiseks

SOOVITATAVAD MATERJALID, MIS EI OLE KOMPLEKTIGA KAASAS

- Nefelomeeter
- Steriilsed katsutid
- Steriilsed 3–5 mm klaashelmed
- Külvisöötmed (puljongsoode MGIT™ või 7H9)
- Middlebrook OADC
- Agariplaadid 7H10/7H11
- Fosfaatpuhvri lisandiga keedusoolalahus
- Plaadispaatlid
- Keerissegur
- BD BBL™ MycoPrep™

HOIATUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD

Ohtlik



H312 Nahale sattumisel kahjulik.

H314 Põhjustab rasket nahasöövitust ja silmakahjustusi.

H315 Põhjustab nahaärritust.

H317 Võib põhjustada allergilist nahareaktsiooni.

H319 Põhjustab tugevat silmade ärritust.

H334 Sissehingamisel võib põhjustada allergia- või astma sümptomeid või hingamisraskusi.

H335 Võib põhjustada hingamisteede ärritust.

H411 MürGINE veeorganismidele, pikaajaline toime.

H412 Ohtlik veeorganismidele, pikaajaline toime.

P260 Tolmu/suitsu/gaasi/udu/aure/pihustatud ainet mitte sisse hingata.

P261 Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/aurude/pihustatud aine sissehingamist.

P264 Pärast käitlemist pesta hooliga.

P272 Saastunud tööriistu töökohast mitte välja viia.

P273 Vältida sattumist keskkonda.

P280 Kanda kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski.

P285 Ebapiisava ventilatsiooni korral kanda hingamisteede kaitsevahendeid.

P301+P330+P331 ALLANEELAMISE KORRAL: loputada suud. MITTE kutsuda esile oksendamist.

P312 Halva enesetunde korral võtta ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE või arstiga.

P303+P361+P353 NAHALE (või juustele) SATTUMISE KORRAL: võtta viivitamata seljast kõik saastunud rõivad. Loputada nahka veega [või loputada duši all].

P363 Saastunud rõivad enne järgmist kasutamist pesta.

P321 Nõuab eriravi (vt käesoleval etiketil).

P304+P340 SISSEHINGAMISE KORRAL: toimetada isik värske õhu kätte ja hoida asendis, mis võimaldab kergesti hingata.

P310 Võtta viivitamata ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE või arstiga.

P305+P351+P338 SILMA SATTUMISE KORRAL: loputada mitme minuti jooksul ettevaatlikult veega. Eemaldada kontaktläätsed, kui need on kasutusel ja kui see on võimalik. Jätkata loputamist.

P302+P352 NAHALE SATTUMISE KORRAL: pesta rohke vee ja seebiga/...

P333+P313 Nahaärrituse või -lööbe korral: pöörduda arsti poole.

P337+P313 Kui silmade ärritus ei möödu: pöörduda arsti poole.

P391 Mahavoolanud toode kokku koguda.

P405 Hoida lukustatult.

P403+P233 Hoida hästi ventileeritavas kohas. Hoida pakend tihedalt suletuna.

P501 Sisu/mahuti kõrvaldada vastavasse töötlemis- ja kõrvaldamisrajaistisse vastavalt kohaldatavatele õigusnormidele ning toote omadustele kõrvaldamise ajal.

- Analüüs BD MAX MDR-TB on mõeldud kasutuseks *in vitro* diagnostikas.
- Analüüsi BD MAX MDR-TB optimaalse resultatiivsuse tagamiseks tuleb analüüsida laborikeskkonnas temperatuuril 18–28 °C ja suhtelisel õhuniiskusel 20–80%.
- Analüüs BD MAX MDR-TB on mõeldud kasutamiseks toorsülje või kontsentreeritud süljesetete testimiseks, mis on valmistatud industseeritud või ekspektoreeritud süljest.
- Ärge kasutage aegunud reaktiive ja/või materjale.
- Ärge kasutage komplekti, kui välimist pakendit sulgev silt on saabumise hetkel katki.
- Ärge kasutage reaktiive, kui kaitsetaskud on saabumise hetkel avatud või katki.
- Ärge kasutage reaktiive, kui desikanti pole reaktiivitaskutes või kui see on katki.
- Ärge eemaldage desikanti reaktiivitaskutest.
- Pärast iga kasutuskorda sulgege reaktiivitaskud kohe lukksulguriga. Enne taskute sulgemist eemaldage neist liigne õhk.
- Kaitske reaktiive kuumuse ja niiskuse eest. Pikaajaline kokkupuude niiskusega võib mõjutada tootekvaliteeti.
- Ärge kasutage reaktiive, kui kile on katki või kahjustatud.
- Ärge segage eri taskute ja/või komplektide ja/või partiide reaktiive kokku.

- Ärge vahetage korre omavahel ega taaskasutage STR-iga töödeldud proovi sisaldaval katsutil kasutatud korre, sest see võib põhjustada saastumist ja rikkuda testi tulemusi.
- Proovikatsuti BD MAX Sample Tube on ühekordseks kasutamiseks.
- Kontrollige, kas terviklikud reaktiiviribad on vedelikuga korralikult täidetud (veenduge, et vedelik oleks anuma põhjas) (vt joonist 1).
- Kontrollige terviklikke reaktiiviribasid ja veenduge, et kõik pipetitsakud oleks olemas (vt joonist 1).
- Keemiliste lahuste kasutamisel olge ettevaatlik, kuna põhisegu- ja ekstraheerimiskatsutite vöötkood võib kahjustuda.
- Hea laboritava järgimine on selle analüüsi korralikuks toimimiseks hädavajalik. Testi kõrge analüütilise tundlikkuse tõttu tuleb kõikide materjalide ja reaktiivide puhtuse säilitamisel olla äärmiselt hoolikas.
- Juhul kui labori samas üldpiirkonnas tehakse ka teisi PCR-i teste, tuleb olla hoolas ja veenduda, et komplekt BD MAX MDR-TB, mis tahes muud testiks tarvilikud reaktiivid ja süsteem BD MAX ei saastuks. Vältige alati reaktiivide saastumist mikroobide ja deoksüribonukleasid (DNA-aas). Enne reaktiivide ja kassetide käsitsemist peab vahetama kindad.
- Keskkonna saastumise vältimiseks amplikonidega ärge lõhkuge pärast kasutamist kassetti BD MAX PCR Cartridge. Kassettide BD MAX PCR Cartridge katted on mõeldud kaitseks saastumise eest.
- Labor peab regulaarselt tegema keskkonnakontrolli, et minimeerida ristsaastumise riski.
- Kui komplekti BD MAX MDR-TB kasutatakse väljaspool proovi transportimiseks ja säilitamiseks soovitud aja- ning temperatuurivahemikke, võivad tulemused olla väärad. Kui analüüsid ei ole tehtud määratud aja jooksul ega soovituslikus temperatuurivahemikus, tuleb neid korrata.
- Kohalike, piirkondlike ja/või riiklike või akrediteerivate asutuste suuniste või seaduste kohaselt võib analüüsida täiendavaid kontrole.
- Käideldes proove alati nakkusohtlikena ja ohutute laboriprotseduuride kohaselt, nagu on kirjeldatud dokumentides CLSI Document M29⁴ ning Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.⁵
- Kõikide reaktiivide käitlemisel kandke kaitserõivastust ja ühekordseid kindaid.
- Pärast testi tegemist peske hoolikalt käsi.
- Ärge pipeteerige suuga.
- Ärge suitsetage, jooge, närige nätsu ega sööge kohtades, kus käideldakse proove või komplekti reaktiive.
- Kasutamata reaktiivid ja jäätmed tuleb kõrvaldada kohalike, piirkondlike ja/või riiklike eeskirjade kohaselt.
- Täiendavaid hoiatusi, ettevaatusabinõusid ja protseduure vaadake dokumendist BD MAX System User's Manual⁸.

SÄILITAMINE JA STABIILSUS

Kogutud toorsülje proove tuleb kuni 3 päeva kestval transportimisel hoida temperatuuril 2–35 °C. Kaitske kokkupuute eest liigse kuumusega.

Toorsülg: proovi võib enne STR-iga töötlemist hoida veel kuni 168 tundi (7 päeva) temperatuuril 2–8 °C.

Sülje sete: proovi võib enne STR-iga töötlemist hoida kuni 168 tundi (7 päeva) temperatuuril 2–8°C.

BD MAX STR-iga töödeldud proove võib hoida kuni 72 tundi temperatuuril 2–28 °C.

Pärast STR-iga töötlemist võib proovikatsuteid BD MAX MDR-TB Sample Tubes hoida kuni 72 tundi temperatuuril 2–28°C.

BD MAX MDR-TB komponendid on stabiilsed temperatuuril 2–28 °C kuni märgitud aegumiskuupäevani. Ärge kasutage aegunud komponente.

BD MAX MDR-TB Master Mix ja ekstraheerimiskatsutid tarnitakse suletud taskutes. Toote niiskuse eest kaitsmiseks sulgege taskud kohe pärast avamist uuesti. Reaktiivikatsutid on stabiilsed kuni 14 päeva temperatuuril 2–28 °C pärast tasku esmast avamist ja taassulgemist.

KASUTUSJUHISED

Proovide kogumine/transport

Õige proovi saamiseks peab proovide kogumise protseduuri täpselt järgima. Kõik proovid tuleb koguda ja transportida vastavalt Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁵ väljaandes *Clinical Microbiology Procedures Handbook*,⁶ esitatud nõudmistele või teie asutuse protseduurijuhisele. Patsient peab toorsülje kogumise ajal seisma või istuma. Enne sülje kogumist peab patsient võimalike toiduosakeste ja prahi eemaldamiseks suud loputama.

Toorsülje või kontsentreeritud süljesettid, mis on valmistatud indutseeritud või ekspektoreeritud süljeproovist, kogutakse järgmist protseduuri järgides.

MÄRKUS. Eemaldage proovid, mis sisaldavad nähtavaid toiduosakesi või muid tahkeid osakesi.

1. Toorsülg: lekkimiskindlat sülje kogumismahuti kasutades koguge vähemalt 1 ml sülge. Sildistage mahuti ja transportige laborisse (vt jaotist Säilitamine ja stabiilsus).
2. Sülje sete: dekontamineerige süljeproov NALC/NaOH-ga Kenti ja Kubica meetodil.⁷ Suspendeerige sete kuni 2 ml 67 mM fosfaadi/vee puhvris. Sildistage mahuti ja transportige laborisse (vt jaotist Säilitamine ja stabiilsus). Testimiseks analüüsiga BD MAX MDR-TB on tarvis vähemalt 1 ml proovi.

Proovide ettevalmistamine

MÄRKUS. Analüüsi BD MAX MDR-TB saab kasutada ainult komplektiga BD MAX STR. Sülje ja süljesetete töötlemise kirjeldus on esitatud BD MAX STR-i pakendi infolehel.

MÄRKUS. Üks (1) BD MAX STR-i katsuti, üks (1) transportpipett, üks (1) proovikatsuti, üks (1) membraankork, kaks (2) põhisegukatsuti (üks (E6) ja üks (E5)), üks (1) ekstraheerimiskatsuti [E7] ja üks (1) terviklik reaktiiviriba on vajalikud iga proovi jaoks ja iga välise kontrolli jaoks, mida testitakse. Võtke kaitsetaskudest või -karpidest välja ning pange kõrvale vajalik kogus materjale. Avatud põhisegu- või ekstraheerimiskatsutite taskute hoiustamiseks eemaldage neist liigne õhk ja sulgege need lukksulguriga.

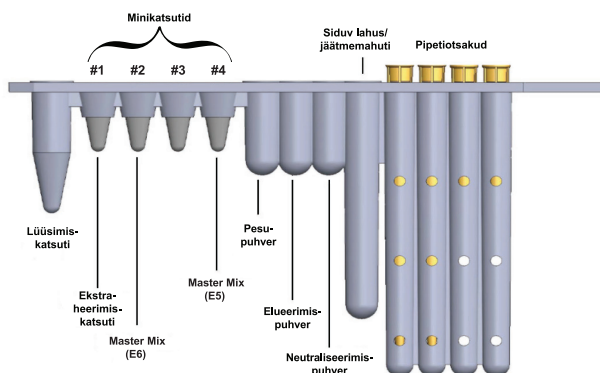
1. Sildistage võtke koodistatud proovikatsuti BD MAX MDR-TB Sample Tube (läbipaistev kork) sobiva prooviidentifikaatoriga. Ärge katke 2D-võtke koodi ega kirjutage sellele või kleepige sellele silte.
Iga toorsülje proovi või süljesette puhul tehke järgmist. (Sammud 2–7 kirjeldavad BD MAX STR-i [ei ole komplektiga kaasas] kasutamist. Lisateavet leiate BD MAX STR-i pakendi infolehel.)
2. Laske proovil toatemperatuurini soojeneda.
3. Avage ettevaatlikult lekkekindla süljekogumise mahuti kaas, vältides lekkimist.
4. Avage ettevaatlikult BD MAX STR-i katsuti ja lisage vajalik kogus, kuni STR-i ja proovi lõplik vahetegur on 2:1.
5. Sulgege kogumismahuti ja loksutage (ärge keeristage) lahust tugevalt 10 korda (üles-alla vastab 1 korrale).
6. Inkubeerige toatemperatuuril 5 minutit ja loksutage uuesti tugevalt 10 korda.
7. Inkubeerige BD MAX STR-iga töödeldud proovi toatemperatuuril 25 minutit.
8. Eemaldage katsuti BD MAX MDR-TB Sample Tube kork ja hoidke kõva kork alles, kui soovite proovi säilitada.
9. Komplektis olevat transpordipipetti kasutades teisaldatakse 2,5 ml STR-iga töödeldud süljeproovi proovikatsutisse BD MAX MDR-TB Sample Tube. Kontrollige veel kord, kas proovikatsutil BD MAX MDR-TB Sample Tube olev proovi ID vastab proovi kogumismahuti sildile.
10. Sulgege proovikatsuti BD MAX MDR-TB Sample Tube sinise membraankorgiga
11. Enne lisaproovide käsitlemist valmistage lisaproovid analüüsiks ette, korrates samme 1. kuni 10. samme.
12. Jätkake jaotisega „Süsteemi BD MAX kasutamine“, et teha BD MAX MDR-TB teste süsteemis BD MAX.

Süsteemi BD MAX kasutamine

MÄRKUS. Üksikasjalikke juhiseid (vt jaotist „Kasutamine“) lugege dokumendist BD MAX System User's Manual⁸.

MÄRKUS. Komplekti BD MAX MDR-TB testimine peab toimuma kohe pärast STR-iga töödeldud proovi teisaldamist proovikatsutisse (vt jaotise „Proovi ettevalmistamine“ 9. sammu).

1. Lülitage süsteem BD MAX sisse (kui seda pole juba tehtud) ja logige sisse, sisestades andmed väljadele <user name> (kasutajanimi) ja <password> (salasõna).
2. Enne reaktiivide ja kassetide käsitlemist peab vahetama kindad.
3. Eemaldage komplektist BD MAX MDR-TB vajalik hulk terviklikke reaktiiviribasid. Koputage iga tervikliku reaktiiviribaga kergelt kõvale pinnale, et kõik vedelikud oleksid katsutite põhjas.
4. Võtke komplekti BD MAX MDR-TB kaitsetaskudest välja vajalik kogus ekstraheerimiskatsuteid ja põhisegukatsuteid.
5. Eemaldage liigne õhk ja sulgege katsutid lukksulguriga.
6. Asetage iga testitava proovi kohta üks (1) terviklik reaktiiviriba süsteemi BD MAX restile, alustades resti A 1. positsioonist.
7. Sisestage iga tervikliku reaktiiviriba 1. positsiooni üks (1) ekstraheerimiskatsuti (E7) (valge kile), nagu on näidatud joonisel 1.
8. Kinnitage iga tervikliku reaktiiviriba 2. positsiooni klõpsuga üks (1) põhisegukatsuti BD MAX MDR-TB Master Mix (E6) (roheline kile), nagu on näidatud joonisel 1.
9. Kinnitage iga tervikliku reaktiiviriba 4. positsiooni klõpsuga üks (1) põhisegukatsuti BD MAX MDR-TB Master Mix (E5) (sinine kile), nagu on näidatud joonisel 1.



Joonis 1. Kinnitage katsutid BD MAX MDR-TB Extraction ja katsutid BD MAX MDR-TB Master Mix klõpsuga terviklike reaktiiviribade külge

10. Klõpsake ikooni Run (Käivita), seejärel valikut Inventory (Inventar). Sisestage komplekti BD MAX MDR-TB partii number (partii jälgitavuse tagamiseks), skannides skanneriga triipkoodi või sisestades selle käsitsi (väliskarbil).

MÄRKUS. Korrake 10. sammu iga kord, kui kasutate uut komplektipartiid.

11. Navigeerige tööloendisse. Valige rippmenüüst <BD MAX MDR TB 70>.
12. Sisestage tööloendisse katsuti BD MAX MDR-TB Sample Tube ID, patsiendi ID ja juurdepääsunumber (kui seda kasutatakse), skannides võõtkoodi skanneriga või sisestades need käsitsi.
13. Valige rippmenüüst sobiv komplekti partii number (mis on märgitud komplekti BD MAX MDR-TB välimisele pakendile).
14. Korrake 11. kuni 13. sammu kõikide ülejäänud proovikatsutitega.
15. Asetage proovi puhvrikatsutid süsteemi BD MAX resti(desse), mis vastavad terviklikele reaktiiviribadele sammudes 6 kuni 9.

MÄRKUS. Asetage proovikatsutid proovide resti nii, et 1D-võõtkoodi sildid oleksid suunatud väljapoole (see lihtsustab proovikatsutite skannimist proovide logimise ajal).

16. Asetage (soovitud kogus) kasset(e) BD MAX PCR Cartridge süsteemi BD MAX (vt joonist 2).
- Igasse kasseti BD MAX PCR Cartridge mahub kuni 12 proovi.
 - Süsteem BD MAX valib iga analüüsi puhul automaatselt positsiooni ja rea kassetis BD MAX PCR Cartridge. Kasseti BD MAX PCR Cartridge võib kasutada mitu korda, kuni kõik rajad on ära kasutatud.
 - Raja määramiseks valige vahekaardilt Worklist (Tööloend) nupp Run Wizard (Analüüsiviisard), et maksimeerida kassetide BD MAX PCR Cartridge kasutust režiimis 2000 Sample Mode (2000 proovi režiim).
 - Täiendavaid üksikasju vaadake dokumendist BD MAX System User's Manual.⁸



Joonis 2. Laadige kassetid BD MAX PCR Cartridge

17. Laadige rest(id) süsteemi BD MAX (vt joonist 3).



A-pool B-pool

Joonis 3. Laadige rest(id) süsteemi BD MAX

18. Sulgege süsteemi BD MAX kaas ja klõpsake töötlemise alustamiseks nuppu <Start> (Alusta).
19. Analüüsi lõppemisel kontrollige tulemusi kohe või pärast STR-iga töötlemist pange proovi puhvrikatsutid hoiule temperatuurile 2–28 °C kuni 72 tunniks, kuni tulemused on kontrollitud.

MÄRKUS. Asendage membraankork enne proovi hoiule kõva korgiga.

MÄRKUS. Ettevalmistatud katsuteid BD MAX MDR-TB Sample Tubes võib hoida kuni 72 tundi temperatuuril 2–28 °C. Kui saadakse ebamäärane (IND), lahendamata (UNR) või mittetäielik (INC) tulemus või kui esineb välise kontrolli tõrge, tuleb ettevalmistatud proovikatsutist teha kordustest selle ajavahemiku jooksul (vt jaotist „Kordustesti tegemine“).

MÄRKUS. Kui väline kontroll nurjub, korrake teste kõikide proovidega, kasutades värskelt ette valmistatud väliseid kontrolle (vt jaotist Kvaliteedikontroll).

KVALITEEDIKONTROLL

Kvaliteedikontrolli protseduurid jälgivad analüüsi toimivust. Laborid peavad kehtestama testitavate kontrollmaterjalide arvu, tüübi ja testimissageduse kohalike, piirkondlike ja/või riiklike reguleerivate või akrediteerimisorganite suuniste või nõuete järgi, et kogu analüütilise protseduuri efektiivsust jälgida. Täpsemat teavet üldiste kvaliteedikontrollisüsteemide kohta leiab kasutaja dokumentidest CLSI MM3⁹ ja EP12.¹⁰

1. BD ei paku välise kontrolli materjale. Süsteemi BD MAX tarkvara ei kasuta väliseid positiivseid ja negatiivseid kontrole proovi testimise tulemuste tõlgendamiseks. Väliseid kontrole käsitletakse patsiendiproovidenä. BD MAX STR on vajalik välise kontrollide ettevalmistamiseks. (Vaadake välise kontrolli analüüsitulemuste tõlgendust jaotise „Tulemuste tõlgendamine“ tabelist.)
2. Üks väline positiivne kontroll ja üks väline negatiivne kontroll tuleks analüüsida vähemalt korra iga päev, kuni igas laborikeskkonnas saavutatakse süsteemi BD MAX protseduuri piisav valideerimine. Kontrollide testimise sageduse vähendamisel tuleb järgida rakenduvaid eeskirju.
3. Väline positiivne kontroll on mõeldud reaktiivide oluliste tõrgete jälgimiseks. Välist negatiivset kontrolli kasutatakse reaktiivi või keskkonna sihtnukleinhapetega saastumise (või ülekandumise) tuvastamiseks.
4. Kontrollide tüvesid tuleb testida tüübi ja testimissageduse kohalike ja/või riiklike reguleerivate või akrediteerimisorganite suuniste järgi, et kogu analüütilise protseduuri efektiivsust jälgida.
5. Soovitatakse mitmesuguseid väliseid kontrole, et kasutaja saaks valida enda labori kvaliteedile sobivaima.
 - a. Välised negatiivsed kontrollid peavad sisaldama 2,5 ml STR-i lahust (2 osa STR: 1 osa deioniseeritud vett).
 - b. Väline positiivne kontroll: Mis tahes ostetud või külvi isoleerimise teel hangitud verifitseeritud *M. tuberculosis* kompleksorganism või eespool kirjeldatud proov, mis on teadaolevalt positiivne.

Kui kasutatakse kontrolliorganisme

- a. Kasvatage organismi puljongis 7H9 või MGIT, millele on lisatud OADC-d, temperatuuril 37 °C. Kasvatage ligikaudse tiheduseni ≥0,5 McFarlandi (tüüpiliselt 7–10 päeva, tüvest sõltuvalt ka kauem).
 - b. Eemaldage vedel külv, tsentrifuugides 10 minutit kiirusel 3000 g.
 - c. Suspenderige organism uuesti fosfaatpuhvri lisandiga keedusoolalahuses (PBS).
 - d. Teisaldage suspensioon steriilsesse katsutisse, milles on kuni kümme (10) 3–5 mm helmest. Keeristage külvi ligikaudu 30 sekundit.
 - e. Laske suspensioonil ligikaudu 5 minutit settida, kuni suuremad osakesed on katsuti põhja vajunud.
 - f. Teisaldage suspensioon uude steriilsesse katsutisse, vältides hõljumite teket kasuti põhjas ja veendudes, et tihedus on endiselt ≥ 0,5 McFarlandi.
 - 1) Katsuti mõõtmised peavad vastama nefelomeetritele.
 - g. Tehke lahjenduste seeria ja laotage organism kvantifitseerimiseks agariplaatidele (agar 7H10 või 7H11). Inkubeerige agariplaate aeroobselt 2–4 nädalat temperatuuril 37 °C.
 - h. Kui organism on kvantifitseeritud, lahjendage organismi PBS-is kontsentratsioonini 1 x 10⁵ CFU/ml.
 - 1) Suspensioonist võib valmistada lõpliku lahjenduse, jagada 300 µl alikvootideks, külmutada ja kasutada rutiinse testimise jaoks.
 - i. Lisage 2,25 ml STR-i lahust (2 osa STR-i: 1 osa deioniseeritud vett) proovikatsutisse.
 - j. Lisage 250 µl lõpplahjendust proovikatsutisse BBD MAX MDR-TB Sample Tube ja sulgege katsuti sinise membraankorgiga.
 - k. Töödelge välist kontrolli nii, nagu see oleks patsiendiproov, vastavalt jaotises Süsteemi BD MAX operatsioonisüsteem kirjeldatud protseduurile.
6. Kõikide välise kontrollidega peaks saama oodatavad tulemused (positiivsed välise positiivse kontrolli puhul, negatiivsed välise negatiivse kontrolli puhul) ega tohiks saada välise kontrolli tõrkeid (lahendamata või ebamäärane tulemus). Vaadake järgmisest tabelist välise positiivse kontrolli aktsepteeritavaid tulemusi.

<i>M. tuberculosis</i> organism või iseloomustatud proov	Analüüsitulemus
RIF Susceptible (RIF tundlik) ja INH Susceptible (INH tundlik)	MTB Detected (MTB tuvastati), RIF Resistance NOT Detected (RIF resistentsuste EI tuvastatud), INH Resistance NOT Detected (INH resistentsuste EI tuvastatud)
RIF Susceptible/INH Resistant (RIF tundlik / INH resistentsus)	MTB Detected (MTB tuvastati), RIF Resistance NOT Detected (RIF resistentsust EI tuvastatud), INH Resistance Detected (INH resistentsus tuvastati)
RIF Resistant/INH Susceptible (RIF resistentsus / INH tundlik)	MTB Detected (MTB tuvastati), RIF Resistance Detected (RIF resistentsus tuvastati), INH Resistance NOT Detected (INH resistentsust EI tuvastatud)
RIF Resistant/INH Resistant (RIF-resistentsus / INH-resistentsus)	MTB Detected (MTB tuvastati), RIF Resistance Detected (RIF resistentsus tuvastati), INH Resistance Detected (INH resistentsus tuvastati)

- a. Väline negatiivne kontroll, mis annab positiivse testitulemuse, viitab probleemile proovi käitlemisel ja/või saastumisele. Kontrollilise proovi käitlemise tehnikat, et vältida segiminekut ja/või saastumist. Väline positiivne kontroll, mis annab negatiivse tulemuse, viitab probleemile proovi käitlemisel/ettevalmistamisel. Kontrollilise proovi käitlemise/ettevalmistamise tehnikat.
- b. Väline kontroll, mis annab lahendamata, ebamäärase või mittetäieliku testitulemuse, viitab reaktiivi või süsteemi BD MAX tõrkele. Kontrollilise süsteemi BD MAX monitori veateadete suhtes. Hoiatus- ja veakoodide tõlgendamiseks vt dokumendi BD MAX System User's Manual[®] jaotist „Veatsing“. Probleemi püsimisel kasutage avamata kotist võetud reaktiive või uusi BD MAX MDR-TB komplekte.

- c. Iga katsuti BD MAX MDR-TB Extraction Tube sisaldab proovianalüüsi edenemise kontrolli, milleks on sünteetiliselt siht-DNA järjestust sisaldav plasmid. Proovi töötlemise kontroll ekstraheeritakse, elueeritakse ja kordistatakse koos töödeldud proovi mis tahes DNA-ga, kindlustades sellega analüüsi ennustatavuse. Proovianalüüsi edenemise kontroll jälgib DNA tuvastamise, proovitöötlemise sammude ajal pesemise ja elueerimise tõhusust ning ka PCR-i analüüsi DNA sihtmärgi kordistamise ja tuvastamise tõhusust. Kui proovi töötlemise kontroll ei vasta vastuvõetavuse kriteeriumitele, on raporteeritav proovitulemus „lahendamata“; raporteeritakse aga mis tahes positiivseid MTBC analüüsitulemusi („MTB Detected“). Korra iga proovi, mille tulemuseks on „lahendamata“, analüüsi alltoodud jaotise „Testiprotseduuri kordamine“ kohaselt.

TULEMUSTE TÕLGENDAMINE

Tulemused on kättesaadavad süsteemi BD MAX monitori akna <Results> (Tulemused) vahekaardilt <Results> (Tulemused). Süsteemi BD MAX tarkvara tõlgendab testitulemusi automaatselt. Tulemused raporteeritakse iga analüüdi ja proovianalüüsi edenemise kontrolli kohta. Testitulemuste võimalikud nimetused sõltuvalt sihtmärgi ja proovi töötlemise kontrolli kordistamise staatusest on MTB Detected (MTB tuvastati), MTB Low POS (MTB madal posit.), MTB NOT Detected (MTB-d ei tuvastatud), RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati), RIF Resistance NOT Detected (RIF-resistentsust ei tuvastatud), RIF Resistance UNREPORTABLE (RIF-resistentsus mitteraporteeritav), INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) (raporteeritakse ka *katG* Mut NOT Detected (*katG* Mut NOT Detected); *katG* Mut Detected (*katG* Mut tuvastati); *inhA* Mut NOT detected (*inhA* Mut ei tuvastatud); *inhA* Mut Detected tuvastati), INH Resistance NOT Detected (INH-resistentsust ei tuvastatud), INH Resistance UNREPORTABLE (INH-resistentsus mitteraporteeritav) või UNR (Lahendamata). Tulemused IND (ebamäärane) või INC (mittetäielik) tulenevad süsteemi BD MAX rikkest. Analüüsi BD MAX MDR-TB tulemuste tõlgendamist on kirjeldatud tabelis 1.

Tabel 1. Analüüsi BD MAX MDR-TB tulemuse tõlgendamine

TEATATUD ANALÜÜSITULEMUS		TULEMUSE TÕLGENDAMINE
MTB Detected		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA tuvastati
MTB Low POS		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA tuvastati, resistentsuse väärtused ei olnud mõõdetavad; ≥ 2 <i>RRDR</i> ^a , <i>katG</i> või <i>inhA</i> promootorsondid ei andnud signaali, viitab bakterite madalale arvukusele
MTB NOT Detected		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA-d ei tuvastatud, proovi töötlemise kontrolli tuvastati
RIF Resistance Detected		Tuvastati <i>RRDR</i> ^a mutatsioon(e)
RIF Resistance NOT Detected		<i>RRDR</i> ^a mutatsioone ei tuvastatud
RIF Resistance UNREPORTABLE		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA tuvastati, aga RIF-resistentsuse väärtused ei olnud mõõdetavad; üks <i>rpoB</i> sond ei andnud signaali ning ülejäänud <i>rpoB</i> sondid andsid loomuliku signaali
INH Resistance Detected^c	<i>katG</i> Mut NOT Detected	INH-resistentne DNA tuvastati; mutatsioone <i>katG</i> analüüsi sihtmärgis ei tuvastatud
	<i>katG</i> Mut Detected	INH-resistentne DNA tuvastati; <i>katG</i> analüüsi sihtmärgis tuvastati mutatsioon(e)
	<i>inhA</i>^b Mut NOT Detected	INH-resistentne DNA tuvastati; mutatsioone <i>inhA</i> promootori analüüsi sihtmärgis ei tuvastatud
	<i>inhA</i>^b Mut Detected	INH-resistentne DNA tuvastati; <i>inhA</i> promootori analüüsi sihtmärgis tuvastati mutatsioon(e)
INH Resistance NOT Detected		<i>katG</i> ja <i>inhA</i> promootori analüüsi sihtmärkides ei tuvastatud mutatsioone
INH Resistance UNREPORTABLE		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA tuvastati, aga INH-resistentsuse väärtused ei olnud mõõdetavad; <i>katG</i> või <i>inhA</i> promootorsond ei andnud signaali ning teine neist andis loomuliku signaali
MTB Unresolved (MTB UNR)		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA-d ei tuvastatud ja proovi töötlemise kontrolli ei tuvastatud (näitab inhibeerivat proovi või reaktiivi mittetoimimist)
Indeterminate (IND)		Ebamäärane süsteemi BD MAX rikke tõttu (hoiatus- või veakoodiga ^d)
Incomplete (INC)		Mittetäielik analüüs (hoiatus- või veakoodiga ^d)

^a *RRDR* = Rifampiini-resistentsuse määramispiirkond (81 bp piirkond *rpoB* geenis, kodoonid 507–533)

^b *inhA* = *inhA* promootorpiirkond

^c Kui tulemuse INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) korral *katG* või *inhA* resistentsust (Mut NOT Detected (Mutatsiooni ei tuvastatud) või Mut Detected (Mutatsioon tuvastati)) ei raporteeritud, on vastava sihtmärgi tulemus mitteraporteeritav. Sihtmärgi analüüsi sond ei andnud signaali.

^d Vaadake dokumendi BD MAX System User's Manual⁸ jaotisest Veatsing teavet hoiatuste ja veakoodide tõlgendamiseks.

KORDUSTESTI TEGEMINE

MÄRKUS. Maht on piisav, et korrata üht testi katsutist BD MAX MDR-TB Sample Tube. Temperatuuril 2–28 °C säilitatavate ettevalmistatud proovikatsutite BD MAX MDR-TB Sample Tubes taastestimine peab toimuma 72 tunni jooksul pärast proovi esmast töötlemist BD MAX STR-iga. Ülejäänud STR-iga töödeldud süljeproove võib samuti kasutada kordustestimiseks 72 tunni jooksul, kui neid on säilitatud temperatuuril 2–28 °C.

MÄRKUS. Uusi proove võib testida kordusproovidega samas analüüsitsükklis.

MTB Low POS Result (MTB madal positiivne tulemus)

Tulemus MTB Low POS (madal positiivne) saadakse, kui proov(id) on MTB-positiivsed ja esineb signaali katkemine ≥ 2 resistentsusega sihtmärgistel, mis annab märku bakterikoormusest MTB tuvastamispiiride ja resistentsuse määramise analüüside vahel.

Katset võib korrata ülalkirjeldatud viisil, kuid on tõenäoline, et resistentsuse tulemusi ei raporteerita, kuna proovi bakterikoormus võib olla RIF-i ja/või INH-analüüside avastamispiiridest madalam.

Proovi/proove saab korrata sellele/neile vastava(te)st proovikatsuti(te)st eelkirjeldatud ajavahemike jooksul. Alustage uuesti jaotisest „Süsteemi BD MAX kasutamine“. Järelejäänud süljeproove võib samuti koos uue proovi puhvrikatsuti ettevalmistamisega uuesti testida eelkirjeldatud ajavahemike jooksul. Alustage jaotisest „Proovi ettevalmistamine“ uuesti.

RIF or INH Resistance Unreportable Result (RIF või INH resistentsuse mitteraporteeritav tulemus)

Mitteraporteeritavad resistentsuse tulemused võidakse saada, kui ühe resistentsuse sihtsondi puhul esines signaali katkemine.

Testi tuleb korrata, nagu on kirjeldatud eespool.

Proovi/proove saab korrata sellele/neile vastava(te)st proovikatsuti(te)st eelkirjeldatud ajavahemike jooksul. Alustage uuesti jaotisest „Süsteemi BD MAX kasutamine“. Järelejäänud süljeproove võib samuti koos uue proovi puhvrikatsuti ettevalmistamisega uuesti testida eelkirjeldatud ajavahemike jooksul. Alustage jaotisest „Proovi ettevalmistamine“ uuesti.

MTB Unresolved Result (MTB lahendamata tulemus)

MTB lahendamata tulemusi võib saada juhul, kui prooviga seotud inhibitsioon või mittetoimiv reaktiiv takistavad sihtmärgi ja/või proovi töötlemise kontrolli korralikkust. Kui proovi töötlemise kontroll ei kordistu, raporteeritakse proovist kui MTB UNR. Testi tuleb korrata, nagu on kirjeldatud eespool.

Proovi/proove saab korrata sellele/neile vastava(te)st proovikatsuti(te)st eelkirjeldatud ajavahemike jooksul. Alustage uuesti jaotisest „Süsteemi BD MAX kasutamine“. Järelejäänud STR-iga töödeldud proove võib samuti koos uue proovi puhvrikatsuti ettevalmistamisega uuesti testida eelkirjeldatud ajavahemike jooksul. Alustage jaotisest „Proovi ettevalmistamine“ uuesti.

Indeterminate Result (ebamäärane tulemus)

Ebamäärased tulemused võib saada süsteemi rikke korral. Proovi/proove saab korrata sellele/neile vastava(te)st proovikatsuti(te)st eelkirjeldatud ajavahemike jooksul. Alustage seejärel uuesti jaotisest „Süsteemi BD MAX kasutamine“. Järelejäänud STR-iga töödeldud, mis on ette valmistatud uues proovikatsutis, võib samuti uuesti testida eelkirjeldatud ajavahemike jooksul. Alustage jaotisest „Proovi ettevalmistamine“ uuesti. Hoiatus- ja veakoodide teadete tõlgendamiseks vaadake dokumenti BD MAX System User's Manual⁸ (jaotis Veatsing).

Incomplete Result (mittetäielik tulemus)

Mittetäielikud tulemused võib saada, kui proovi ettevalmistamise või PCR-i lõpetamine ebaõnnestus. Proovi/proove saab korrata sellele/neile vastava(te)st proovikatsuti(te)st eelkirjeldatud ajavahemike jooksul. Alustage seejärel uuesti jaotisest „Süsteemi BD MAX kasutamine“. Järelejäänud STR-iga töödeldud, mis on ette valmistatud uues proovikatsutis, võib samuti uuesti testida eelkirjeldatud ajavahemike jooksul. Alustage jaotisest „Proovi ettevalmistamine“ uuesti. Hoiatus- ja veakoodide teadete tõlgendamiseks vaadake dokumenti BD MAX System User's Manual⁸ (jaotis Veatsing).

External Control Failure (välise kontrolli ebaõnnestumine)

Välised kontrollid peavad testimisel andma oodatavaid tulemusi. Kui proove peab kordama välise kontrolli väära tulemuse tõttu, peab neid kordama eelkirjeldatud ajavahemiku jooksul neile vastavatest proovikatsutitest koos värskest ettevalmistatud välise kontrollidega. Alustage seejärel uuesti jaotisest „Süsteemi BD MAX kasutamine“.

PROTSEDUURI PIIRANGUD

- Seda toodet võib kasutada ainult süsteemiga BD MAX ja vastava väljaõppe saanud laboripersonal.
- Toode on mõeldud kasutamiseks BD MAX STR-iga töödeldud toorsülje või kontsentreeritud süljesetega, mis on valmistatud industseeritud või ekspektoreeritud süljest.
- Vigaste tulemuste põhjuseks võib olla proovide ebaõige võtmine, käitlemine, säilitamine, tehniline viga, proovide segiajamine või see, et proovis olevate organismide arv jääb allapoole testi analüütilist tundlikkust.
- Kui analüüsi BD MAX MDR-TB tulemuseks on MDR, IND või UNR, tuleb testi korrata.
- Segavat mõju BD MAX MDR-TB analüüsile märgati siis, kui mutsiinide tase oli kõrgem kui 1,5% mass/maht (jaotise Resultatiivsuse karakteristikud tabel 24).
- Positiivne BD MAX MDR-TB ei näita ilmingimata elujõuliste organismide esinemist proovis. Sellegipoolest viitab see siht-DNA esinemisele.
- Preameri või märgise sidumise regioonide mutatsioonid või polümorfismid võivad mõjutada uute või seni tundmatute sihtmärgi variantide tuvastamist, andes analüüsil BD MAX MDR-TB ebaõigeid tulemusi.
- Nagu kõigi PCR-il põhinevate testidega, võib ka see test tuvastada sihtmärgi äärmiselt madalaid tasemeid, mis jäävad analüüsi tuvastamispiirist allapoole, kuid tulemused ei pruugi olla taasesitatavad.
- Valenegatiivsed tulemused võivad tekkida nukleiinhappe kaotamisel proovide ebasobiva kogumise, transportimise või hoiustamise tõttu või bakterite ebapiisava lüüsi tõttu. Testile on lisatud proovianalüüsi edenemise kontroll, et aidata tuvastada proove, mis sisaldavad PCR-i kordistamise inhibiitoreid, ja et kontrollida nii reaktiivi kui ka kogu süsteemi terviklikkust. Proovi töötlemise kontroll ei näita, kas nukleiinhape kaotati proovide ebasobiva kogumise, transportimise või hoiustamise tõttu või kas bakterite rakke lüüsi ebapiisavalt.
- Analüüsi BD MAX MDR-TB tulemusi võib, aga ei pruugi mõjutada samal ajal tehtav antibiootikumravi, mis võib vähendada olemasolevasihtmärgi kogust.
- See test on kvalitatiivne – see ei anna kvantitatiivseid väärtusi ega näita ka sisalduvate organismide hulka.
- BD MAX MDR-TB analüüsi toimivust ei ole hinnatud pediaatriliste patsientide proovidega.

EELDATAVAD VÄÄRTUSED

Mycobacterium tuberculosis (MTB), rifampiini-resistentsuse (RIF) ja isoniasiid (tuntakse ka kui isonikotinüülhüdrasiid) -resistentsuse (INH) suhtes positiivsete proovide positiivsuse määr sõltub patsientide populatsioonist. Üks teguritest on päritolumaa. BD MAX MDR-TB kliinilises uuringus (märtsist 2016 kuni augustini 2017) kasutati 761 proovi, mis olid prospektiivselt kogutud teadaolevalt kõrge TB ja MDR-TB esinemissagedusega riikides. Iga süljeproov jagati kaheks (2) osaks; ühte osa setitati NALC/NaOH setitamismeetodil⁷ (töödeldud), ühte osa analüüsiti toorproovina (setitamata). BD MAX MDR-TB tehti kahele osale. MTB positiivsuse määr arvutati 635 toorsülje- ja 674 töödeldud süljeproovile, mis vastasid nõuetele proovi ja BD MAX MDR-TB tasemel ning andsid raporteeritava tulemuse (tabel 2). RIF-positiivsuse määr arvutati 316 toorsülje- ja 334 töödeldud süljeproovile, mis vastasid nõuetele proovi ja BD MAX MDR-TB tasemel ja andsid RIF-i suhtes raporteeritava tulemuse. INH-positiivsuse määr saadi 327 toorsülje- ja 338 töödeldud süljeproovist, mis vastasid nõuetele proovi ja BD MAX MDR-TB tasemel ja andsid INH suhtes raporteeritava tulemuse. Proovid koguti 6 riigist.

Tabel 2. Külmutatud BD MAX MDR-TB positiivsus sülje päritoluriikide kaupa

Kogumiskoha riik	Proovi tüüp	MAX positiivsuse määr		
		MTB	RIF	INH
Mali	Toorsülg	43,0% (92/214)	4,2% (3/72)	8,3% (6/72)
	Töödeldud sülg	41,0% (87/212)	5,6% (4/71)	9,6% (7/73)
Mehhiko	Toorsülg	100% (5/5)	0,0% (0/5)	0,0% (0/5)
	Töödeldud sülg	75,0% (6/8)	0,0% (0/6)	0,0% (0/6)
Moldova vabariik	Toorsülg	94,3% (82/87)	28,2% (20/71)	43,9% (36/82)
	Töödeldud sülg	96,6% (84/87)	33,3% (25/75)	43,0% (34/79)
Venemaa	Toorsülg	87,5% (14/16)	50,0% (5/10)	36,4% (4/11)
	Töödeldud sülg	81,3% (13/16)	33,3% (3/9)	40,0% (4/10)
Lõuna-Aafrika	Toorsülg	69,2% (72/104)	0,0% (0/65)	1,6% (1/64)
	Töödeldud sülg	67,3% (70/104)	1,5% (1/68)	1,6% (1/64)
Uganda	Toorsülg	51,9% (107/206)	1,1% (1/91)	3,3% (3/91)
	Töödeldud sülg	53,7% (131/244)	0,0% (0/103)	2,9% (3/104)
Teadmata	Toorsülg	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
	Töödeldud sülg	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
Kokku	Toorsülg	58,9% (374/635)	9,2% (29/316)	15,3% (50/327)
	Töödeldud sülg	58,3% (393/674)	9,9% (33/334)	14,5% (49/338)

Teises BD MAX MDR-TB kliinilises uuringus (maist 2017 märtsini 2018) koguti 1063 nõuetele vastavat süljeproovi prospektiivselt teadaolevalt kõrge TB ja MDR-TB esinemissagedusega riikides. Iga värske süljeproov jagati kaheks (2) osaks; ühte osa setitati NALC/NaOH setitamismeetodil⁷ (töödeldud) ja ühte osa analüüsiti toorproovina (setitamata). BD MAX MDR-TB tehti kahele osale. MTB positiivsuse määr arvutati 953 toorsülje- ja 965 töödeldud süljeproovile, mis vastasid nõuetele proovi ja BD MAX MDR-TB tasemel ning andsid raporteeritava tulemuse (tabel 3). RIF-positiivsuse määr arvutati 255 toorsülje- ja 236 töödeldud süljeproovile, mis vastasid nõuetele proovi ja BD MAX MDR-TB tasemel ja andsid RIF-i suhtes raporteeritava tulemuse. INH-positiivsuse määr saadi 256 toorsülje- ja 233 töödeldud süljeproovist, mis vastasid nõuetele proovi ja BD MAX MDR-TB tasemel ja andsid INH suhtes raporteeritava tulemuse. Proovid koguti neljast riigist.

Tabel 3. Värske BD MAX MDR-TB positiivsus sülje päritoluriikide kaupa

Kogumiskoha riik	Proovi tüüp	MAX positiivsuse määr		
		MTBC	RIF	INH
India	Toorsülg	42,3% (52/123)	4,4% (2/45)	9,3% (4/43)
	Töödeldud sülg	43,5% (54/124)	2,5% (1/40)	10,0% (4/40)
Peruu	Toorsülg	49,6% (125/252)	13,1% (16/122)	15,4% (19/123)
	Töödeldud sülg	49,0% (124/253)	14,5% (17/117)	14,2% (16/113)
Lõuna-Aafrika	Toorsülg	10,4% (33/318)	0,0% (0/22)	0,0% (0/23)
	Töödeldud sülg	12,1% (39/322)	4,5% (1/22)	5,0% (1/20)
Uganda	Toorsülg	28,8% (75/260)	3,0% (2/66)	4,5% (3/67)
	Töödeldud sülg	26,7% (71/266)	3,5% (2/57)	5,0% (3/60)
Kokku	Toorsülg	29,9% (285/953)	7,8% (20/255)	10,2% (26/256)
	Töödeldud sülg	29,8% (288/965)	8,9% (21/236)	10,3% (24/233)

Hüpoteetiline positiivne ennustatav väärtus (PPV) ja negatiivne ennustatav väärtus (NPV) on MTB, RIF resistentsuse ja INH resistentsuse suhtes välja arvatud ning esitatud vastavalt tabelites 4–6. Arvutused põhinevad hüpoteetilisel levimusel ning üldisel tundlikkusel ja spetsiifilisusel, võrreldes uuringu võrdlusmeetodidega.

Tabel 4. Värske hüpoteetiline positiivne ja negatiivne ennustatav väärtus *M. tuberculosis* kohta suljetüübiti

MTBC				PPV		NPV	
MAX proovi tüüp	Levimus	Üldine tundlikkus	Üldine spetsiifilisus	Hinnang	95% CI	Hinnang	95% CI
Toorsülg	1%	92,6% (275/297) (89,0%, 95,1%)	98,6% (584/592) (97,4%, 99,3%)	40,9%	(26,6%, 60,7%)	99,9%	(99,9%, 100%)
	2,5%			63,7%	(47,9%, 79,7%)	99,8%	(99,7%, 99,9%)
	5%			78,3%	(65,3%, 88,9%)	99,6%	(99,4%, 99,7%)
	10%			88,4%	(79,9%, 94,4%)	99,2%	(98,8%, 99,5%)
	15%			92,4%	(86,3%, 96,4%)	98,7%	(98,1%, 99,2%)
	20%			94,5%	(90,0%, 97,5%)	98,2%	(97,3%, 98,8%)
	25%			95,8%	(92,3%, 98,1%)	97,6%	(96,4%, 98,4%)
	30%			96,7%	(93,9%, 98,5%)	96,9%	(95,5%, 98,0%)
	40%			97,9%	(96,0%, 99,0%)	95,2%	(93,1%, 96,9%)
	50%			98,6%	(97,3%, 99,4%)	93,0%	(90,0%, 95,4%)
Töödeldud sülg	1%	89,2% (263/295) (85,1%, 92,2%)	96,5% (583/604) (94,7%, 97,7%)	20,6%	(14,8%, 28,9%)	99,9%	(99,8%, 99,9%)
	2,5%			39,7%	(30,6%, 50,8%)	99,7%	(99,6%, 99,8%)
	5%			57,4%	(47,5%, 67,9%)	99,4%	(99,2%, 99,6%)
	10%			74,0%	(65,6%, 81,7%)	98,8%	(98,3%, 99,1%)
	15%			81,9%	(75,2%, 87,7%)	98,1%	(97,4%, 98,6%)
	20%			86,5%	(81,1%, 91,0%)	97,3%	(96,3%, 98,1%)
	25%			89,5%	(85,1%, 93,1%)	96,4%	(95,1%, 97,4%)
	30%			91,7%	(88,0%, 94,5%)	95,4%	(93,8%, 96,7%)
	40%			94,5%	(92,0%, 96,4%)	93,0%	(90,7%, 95,0%)
	50%			96,2%	(94,5%, 97,6%)	89,9%	(86,7%, 92,7%)

Tabel 5. Värske hüpoteetiline positiivne ja negatiivne ennustatav väärtus organismi *M. tuberculosis* rifampiini-resistentsuse (RIF) kohta suljetüübiti

RIF				PPV		NPV	
MAX proovi tüüp	Levimus	Üldine tundlikkus	Üldine spetsiifilisus	Hinnang	95% CI	Hinnang	95% CI
Toorsülg	1%	94,1% (16/17) (73,0%, 99,0%)	98,5% (202/205) (95,8%, 99,5%)	39,4%	(18,9%, 73,9%)	99,9%	(99,7%, 100%)
	2,5%			62,3%	(37,2%, 87,8%)	99,8%	(99,3%, 100%)
	5%			77,2%	(54,8%, 93,6%)	99,7%	(98,5%, 100%)
	10%			87,7%	(71,9%, 96,9%)	99,3%	(96,9%, 100%)
	15%			91,9%	(80,3%, 98,0%)	99,0%	(95,2%, 100%)
	20%			94,1%	(85,2%, 98,6%)	98,5%	(93,3%, 100%)
	25%			95,5%	(88,5%, 98,9%)	98,0%	(91,3%, 99,9%)
	30%			96,5%	(90,8%, 99,2%)	97,5%	(89,0%, 99,9%)
	40%			97,7%	(93,9%, 99,5%)	96,2%	(83,9%, 99,9%)
	50%			98,5%	(95,8%, 99,6%)	94,4%	(77,7%, 99,8%)
Töödeldud sülg	1%	93,8% (15/16) (71,7%, 98,9%)	97,4% (191/196) (94,2%, 98,9%)	27,1%	(14,2%, 51,3%)	99,9%	(99,7%, 100%)
	2,5%			48,5%	(29,5%, 72,8%)	99,8%	(99,2%, 100%)
	5%			65,9%	(46,2%, 84,6%)	99,7%	(98,4%, 100%)
	10%			80,3%	(64,5%, 92,1%)	99,3%	(96,7%, 100%)
	15%			86,6%	(74,2%, 94,8%)	98,9%	(94,9%, 100%)
	20%			90,2%	(80,3%, 96,3%)	98,4%	(92,9%, 100%)
	25%			92,5%	(84,5%, 97,2%)	97,9%	(90,8%, 99,9%)
	30%			94,0%	(87,5%, 97,8%)	97,3%	(88,5%, 99,9%)
	40%			96,1%	(91,6%, 98,6%)	95,9%	(83,1%, 99,9%)
	50%			97,4%	(94,2%, 99,1%)	94,0%	(76,6%, 99,8%)

Tabel 6. Värske hüpoteetiline positiivne ja negatiivne ennustatav väärtus organismi *M. tuberculosis* isoniasiidi-resistentsuse (INH) kohta süljetüübiti

MAX proovi tüüp	INH			PPV		NPV	
	Levimus	Üldine tundlikkus	Üldine spetsiifilisus	Hinnang	95% CI	Hinnang	95% CI
Toorsülg	1%	81,5% (22/27) (63,3%, 91,8%)	100% (205/205) (98,2%, 100%)	100%	(33,9%, 100%)	99,8%	(99,6%, 99,9%)
	2,5%			100%	(56,5%, 100%)	99,5%	(99,0%, 99,8%)
	5%			100%	(72,7%, 100%)	99,0%	(98,0%, 99,7%)
	10%			100%	(84,9%, 100%)	98,0%	(95,9%, 99,3%)
	15%			100%	(89,9%, 100%)	96,8%	(93,7%, 98,9%)
	20%			100%	(92,7%, 100%)	95,6%	(91,3%, 98,4%)
	25%			100%	(94,4%, 100%)	94,2%	(88,7%, 97,9%)
	30%			100%	(95,6%, 100%)	92,6%	(86,0%, 97,4%)
	40%			100%	(97,1%, 100%)	89,0%	(79,8%, 96,0%)
	50%			100%	(98,1%, 100%)	84,4%	(72,4%, 94,1%)
Töödeldud sülg	1%	84,0% (21/25) (65,3%, 93,6%)	100% (188/188) (98,0%, 100%)	100%	(32,5%, 100%)	99,8%	(99,6%, 100%)
	2,5%			100%	(55,0%, 100%)	99,6%	(99,1%, 99,9%)
	5%			100%	(71,5%, 100%)	99,2%	(98,1%, 99,8%)
	10%			100%	(84,1%, 100%)	98,3%	(96,1%, 99,5%)
	15%			100%	(89,4%, 100%)	97,3%	(94,0%, 99,2%)
	20%			100%	(92,3%, 100%)	96,2%	(91,7%, 98,9%)
	25%			100%	(94,1%, 100%)	94,9%	(89,3%, 98,5%)
	30%			100%	(95,3%, 100%)	93,6%	(86,6%, 98,1%)
	40%			100%	(96,9%, 100%)	90,4%	(80,6%, 97,1%)
	50%			100%	(97,9%, 100%)	86,2%	(73,5%, 95,7%)

RESULTATIIVSUSE KARAKTERISTIKUD

Kliiniline resultatiivsus

Analüüsi BD MAX MDR-TB kliinilise resultatiivsuse karakteristikuid hinnati mitmes laboris tehtud uuringus. Uuringus kasutati prospektiivselt kogutud külmutatud proove, mis olid kogutud 761-lt teadaolevalt kõrge TB ja MDR-TB esinemissagedusega patsiendilt kuues riigis. Uuringusse kaasati tuberkuloosi (TB) esinemise kahtlusega osalejaid, kes olid nad vähemalt 18-aastased ja kas polnud saanud tuberkuloosivastast ravi või olid ravi saanud viimase kuue (6) kuu jooksul vähem kui kolm (3) päeva. Külmutatud proovid saadeti BD-sse, need jagati juhuslikult osadeks ja saadeti kahte (2) laborisse, kus iga süljeproov jagati kaheks (2) osaks: ühte osa seetati NALC/NaOH setitamismeetodil⁷ (töödeldud), teist osa analüüsiti toorproovina (setitamata). Kokku kolm (3) laborit testis töödeldud sülje vedelkultuuri referentsmeetodil (RM), milleks oli fluorestsentsmikroskoopia (ainult stratifitseerimise eesmärgil), millele järgnes ravimile tundlikkuse testimine (DST) ja nukleiinhappe Cepheid® Xpert MTB/RIF kordistustest (NAAT). RM positiivse tulemuse saavutamiseks pidi MTB ja RIF-i puhul külvi/DST või NAAT andma positiivse tulemuse. RM negatiivsuse jaoks pidid mõlemad meetodid andma negatiivse tulemuse. INH jaoks kasutati ainult külvi/DST-na ainult RM-i. Kahes (2) teises laboris tehti analüüs BD MAX MDR-TB proovide töödeldud ja toorosadele. Süljeproovi andis kokku 761 patsienti. Proovid kõrvaldati uuringust nende ebatäpse käsitlemise ja töötlemise, saadud proovi ebaõige koguse, asjakohaste BD MAX-i tulemuste puudumise tõttu ja põhjusel, et sülje hulk oli väiksem kui 1,5 ml. Kokku 643 toorsülje- ja 678 töödeldud süljeproovi 686 patsiendilt vastas BD MAX MDR-TB tasemele. Nendest 596 toorsülje- ja 635 töödeldud süljeproovi 645 patsiendilt vastasid võrdlusmeetodile ning need lisati resultatiivsuse karakteristikute arvutustesse. Resultatiivsuse karakteristik hõlmab kokku 384 meest, 256 naist ja 5 isikut, kelle sugu ei olnud registreeritud. Kliiniliste andmete arvutustest eemaldati proovid, mis andsid nõuetele mittevastava tulemuse või mille RM-i või BD MAX-i tulemus puudus. Kõiki esmaselt BD MAX-i mitteraporteeritava tulemusega analüüse korraldi.

Tabelis 7 on esitatud kokkuvõtte tundlikkusest ja spetsiifilisusest proovitüüpide kaupa ning MTB äigepreparaadi staatust.

Tabelites 8 ja 9 on kokkuvõtte tundlikkusest ja spetsiifilisusest proovitüüpide kaupa RIF ja INH resistentsuse kohta.

Tabel 7. Külmutatud MTB tundlikkus ja spetsiifilisus võrreldes liit-RM-ga (külvluss NAAT)

	Toorsülg	Töödeldud sülg
Tundlikkus	98,3%	99,2%
Äigepreparaat positiivne	(229/233)	(245/247)
	(95,7%, 99,3%)	(97,1%, 99,8%)
Tundlikkus	88,5%	90,3%
Äigepreparaat negatiivne	(131/148)	(139/154)
	(82,4%, 92,7%)	(84,6%, 94,0%)
Üldine tundlikkus	94,5%	95,8%
	(360/381)	(384/401)
	(91,7%, 96,4%)	(93,3%, 97,3%)
Üldine spetsiifilisus	94,9%	97,0%
	(204/215)	(227/234)
	(91,1%, 97,1%)	(94,0%, 98,5%)

360 toorsülje MTB õigepositiivsest tulemusest 106 tulemusel oli RIF võrdlusmeetodiga mittehinnatav. 254 MTB õigepositiivsest ja RIF RM-ga hinnatavast proovist 15 proovi andsid esialgse MTB madala positiivse tulemus ja 13 proovi RIF-resistentsus oli mitteraporteeritav. Valiidset kordustestil andsid 7 proovi endiselt MTB madala positiivse tulemuse ja 4 proovi RIF-resistentsus oli mitteraporteeritav.

384 MTB õigepositiivsest töödeldud sülgest 118-l oli RIF võrdlusmeetodiga mittehinnatav. 266 MTB õigepositiivsest ja RIF RM-ga hinnatavast proovist 24 proovi andsid esialgse MTB madala positiivse tulemus ja 11 proovi RIF-resistentsus oli mitteraporteeritav. Valiidset kordustestil andsid 11 proovi endiselt MTB madala positiivse tulemuse ja 2 proovi RIF-resistentsus oli mitteraporteeritav.

Tabel 8. Üldine külmutatud RIF-i resultatiivsus võrreldes liit-RM-ga (külvl/DST pluss NAAT)

	Toorsülg	Töödeldud sülg
Üldine tundlikkus	100%	100%
	(26/26)	(30/30)
	(87,1%, 100%)	(88,6%, 100%)
Üldine spetsiifilisus	100%	99,1%
	(206/206)	(214/216)
	(98,2%, 100%)	(96,7%, 99,7%)

360 toorsülje MTB õigepositiivsest tulemusest 107 tulemusel oli INH võrdlusmeetodiga mittehinnatav. 253 MTB õigepositiivsest ja INH RM-ga hinnatavast proovist 14 proovi andsid esialgse MTB madala positiivse tulemus ja 2 proovi INH-resistentsus oli mitteraporteeritav. Valiidset kordustestil andsid 7 proovi endiselt MTB madala positiivse tulemuse ja 0 proovi INH-resistentsus oli mitteraporteeritav.

384 MTB õigepositiivsest töödeldud sülgest 115-l oli INH võrdlusmeetodiga mittehinnatav. 269 MTB õigepositiivsest ja INH RM-ga hinnatavast proovist 29 proovi andsid esialgse MTB madala positiivse tulemus ja 3 proovi INH-resistentsus oli mitteraporteeritav. Valiidset kordustestil andsid 15 proovi endiselt MTB madala positiivse tulemuse ja 2 proovi INH-resistentsus oli mitteraporteeritav.

Tabel 9. Üldine külmutatud INH resultatiivsus võrreldes RM-ga (külvl/DST)

	Toorsülg	Töödeldud sülg
Üldine tundlikkus	100%	100%
	(43/43)	(41/41)
	(91,8%, 100%)	(91,4%, 100%)
Üldine spetsiifilisus	100%	100%
	(199/199)	(209/209)
	(98,1%, 100%)	(98,2%, 100%)

643 toorsülje- ja 678 töödeldud sülje proovi põhines nõuetele vastavatel süljeproovidel ja BD MAX MDR-TB tulemustel. Kõigi esmaselt BD MAX MDR-TB mitteraporteeritava tulemusega analüüse korraldi. Tabelis 10 on kokkuvõtte MTB lahendamata, ebamääraste ja mittetäielike tulemuste määradest proovitüüpide kaupa.

Tabel 10. Külmutatud MTB UNR, IND, INC ja kombineeritud proovide mitteraporteeritava tulemuse määrad suljetüüpide kaupa

Proovi tüüp	MTB lahendamata (UNR)		Indeterminate (IND)		Incomplete (INC)		Mitteraporteeritavaid kokku (UNR+IND+INC)	
	Esmane (95% CI)	Kehtiv kordustest (95% CI)	Esmane (95% CI)	Kehtiv kordustest (95% CI)	Esmane (95% CI)	Kehtiv kordustest (95% CI)	Esmane (95% CI)	Kehtiv kordustest (95% CI)
Toorsülg	2,5% (16/643) (1,5%, 4,0%)	0,2% (1/636) (0,0%, 0,9%)	3,1% (20/643) (2,0%, 4,8%)	0,0% (0/636) (0,0%, 0,6%)	0,0% (0/643) (0,0%, 0,6%)	0,0% (0/636) (0,0%, 0,6%)	5,6% (36/643) (4,1%, 7,7%)	0,2% (1/636) (0,0%, 0,9%)
Töödeldud sülg	0,7% (5/678) (0,3%, 1,7%)	0,0% (0/674) (0,0%, 0,6%)	1,2% (8/678) (0,6%, 2,3%)	0,0% (0/674) (0,0%, 0,6%)	0,0% (0/678) (0,0%, 0,6%)	0,0% (0/674) (0,0%, 0,6%)	1,9% (13/678) (1,1%, 3,3%)	0,0% (0/674) (0,0%, 0,6%)

Analüüsi BD MAX MDR-TB kliinilise resultatiivsuse karakteristikuid hinnati teise mitmes laboris tehtud uuringu abil. Uuringus kasutati prospektiivselt kogutud värskeid proove nelja teadaolevalt kõrge TB ja MDR-TB esinemissagedusega riigist. Tuvastamisrühma kaasati uuringus osalejad, kellel esines tuberkuloosi (TB) kahtlus, kes olid nad vähemalt 18-aastased ja kas polnud saanud tuberkuloosivastast ravi või olid ravi saanud viimase kuue (6) kuu jooksul vähem kui kolm (3) päeva. Ravimiresistentse TB rühma kaasati uuringus osalejad, kellel esines tuberkuloosi (TB) kahtlus, kes olid vähemalt 18-aastased ja kes vastasid vähemalt ühele järgmistest kriteeriumidest: i) teadaolev kopsu-TB, ravi katkestamise kahtlusega, ii) ravimiresistentse TB ja TB-vastase ravi anamnees 3 kuud või kauem, iii) mikrobioloogiaga kinnitatud kopsu-TB koos dokumenteeritud RIF-resistentsusega, saanud TB-vastast ravi 31 päeva või vähem.

Resultatiivsuse karakteristikud MTB jaoks määrati ainult tuvastamisrühma populatsioonist. Resultatiivsuse karakteristikud RIF- ja INH-resistentsuse kohta määrati mõlemast populatsioonist. Iga värske süljeproov jagati kahte (2) ossa: ühte osa seetiti NALC/NaOH seetitamismeetodil⁷ (töödeldud), teist osa analüüsiti toorproovina (setitamata). Neljas (4) laboris testiti töödeldud ja toorsülje proovide osi analüüsiga BD MAX MDR-TB ja töödeldud sülje referentsmeetodiga (RM), milleks oli vedelkultuur ning millele järgnes ravimile tundlikkuse testimine (DST) ja nukleiinhappe Cepheid Xpert MTB/RIF kordistustest (NAAT). NAAT-i tuvastatud RIF-resistentsuse kinnitamiseks kasutas BD geeni *rpoB* neljasuunalist sekveneerimist. RM-positiivse tulemuse saavutamiseks pidi MTB puhul külv või NAAT andma positiivse tulemuse. RM negatiivsuse jaoks pidid mõlemad meetodid andma negatiivse tulemuse. RM positiivse tulemuse saavutamiseks pidi RIF-i puhul külv/NAAT ja sellele järgnev kahesuunaline sekveneerimine andma positiivse tulemuse. RM negatiivsuse jaoks pidid mõlemad meetodid andma negatiivse tulemuse. INH jaoks kasutati ainult külv/DST-na ainult RM-i. Tooreid ja töödeldud osi värviti Ziehl-Neelsen-i ja Auramine-O-ga.

Uuringu tuvastusrühma kaasati kokku 1091 isikut ja ravimiresistentse TB rühma kaasati 11 isikut. Vastavalt protokoll kriteeriumidele vastasid neist 1076 isikut tuvastusrühma nõuetele ning 10 ravimiresistentse TB rühma nõuetele. Uuringu tuvastusrühmast 1053 isikut ja ravimiresistentse TB rühmast 10 isikut andsid nõuetele vastava süljeproovi. Proovid kõrvaldati uuringust nende ebatäpse käsitlemise ja töötlemise, saadud proovi ebaõige koguse, asjakohaste BD MAX tulemuste puudumise tõttu ja põhjusel, et proov oli testimiseks liiga vana. Kokku 1033 toorsülje- ja 1034 töödeldud sülje proovi vastas BD MAX MDR-TB taseme nõuetele. Nendest 889 toorsülje- ja 899 töödeldud süljeproovi 911 patsiendilt kaasati resultatiivsuse karakteristikute arvutustesse. Resultatiivsuse karakteristik hõlmab nelisada kaheksakümmend üheksa (489) meest ja nelisada kakskümmend kaks (422) naist. Kliiniliste andmete arvutustest eemaldati proovid, mis andsid nõuetele mittevastava tulemuse või mille RM-i või BD MAX-i tulemus puudus. Kõiki esmaselt BD MAX-i mitteraporteeritava tulemusega analüüse korraldati.

Tabelisse 11 on koondatud sihtmärkide esinemus riikide kaupa.

Tabel 11. Värske MTB, RIF- ja INH-resistentsuse esinemus riikide kaupa

Kogumiskoha riik	RM levimus					
	MTB	RIF	INH	Ainult RIF-resistentsus (INH-tundlik) ^a	Ainult INH-resistentsus (RIF-tundlik) ^a	RIF-resistentne ja INH-resistentne ^a
India	43,6% (58/133)	4,9% (2/41)	14,0% (7/50)	0,0% (0/41)	9,8% (4/41)	4,9% (2/41)
Peruu	56,6% (151/267)	11,5% (15/130)	15,6% (22/141)	3,1% (4/129)	7,8% (10/129)	7,8% (10/129)
Lõuna-Aafrika	10,6% (34/320)	3,8% (1/26)	3,4% (1/29)	0,0% (0/26)	0,0% (0/26)	3,8% (1/26)
Uganda	33,7% (88/261)	2,9% (2/68)	3,9% (3/77)	2,9% (2/68)	4,4% (3/68)	0,0% (0/68)
Kokku	33,7% (331/981)	7,5% (20/265)	11,1% (33/297)	2,3% (6/264)	6,4% (17/264)	4,9% (13/264)

^a Nimetajas on kõik raporteeritava POS/NEG-tulemusega proovid nii liit-RIF RM-ilt (külv/DST ja NAAT ning kahesuunaline sekveneerimine) kui ka INH RM-ilt (külv/DST).

Tabelitesse 12 ja 13 on koondatud vastavalt toor- ja töödeldud süljeproovide Auramine O ja Ziehl-Neelsen värvimismeetodil kihistatud MTB resultatiivsuse tulemused.

Tabel 12. Värske MTB tundlikkus Auramine O ja Ziehl-Neelsen värvimismeetoditel kihistatuna, kui värvimismeetodit kasutati toorsüljel

Värvimismeetod toorsüljel kasutamisel	Auramine O meetod ^a		Ziehl-Neelseni meetod ^b	
	BD MAX MDR-TB analüüsi kasutamine		BD MAX MDR-TB analüüsi kasutamine	
	Toorsülg	Töödeldud sülg	Toorsülg	Töödeldud sülg
	Protsent (95% CI)	Protsent (95% CI)	Protsent (95% CI)	Protsent (95% CI)
Tundlikkus Positiivne äigepreparaat	100% (178/178) (97,9%, 100%)	100% (176/176) (97,9%, 100%)	100% (149/149) (97,5%, 100%)	100% (147/147) (97,5%, 100%)
Tundlikkus negatiivne äigepreparaat	81,5% (97/119) (73,6%, 87,5%)	73,1% (87/119) (64,5%, 80,3%)	85,1% (126/148) (78,5%, 90,0%)	78,4% (116/148) (71,1%, 84,2%)

^a Äigepreparaadi tulemused ei olnud saadaval 3 võrdlusmeetodil negatiivsele proovile.

^b Äigepreparaadi tulemused ei olnud saadaval 2 võrdlusmeetodil negatiivsele proovile.

Tabel 13. Värske MTB tundlikkus Auramine O ja Ziehl-Neelsen värvimismeetoditel kihistatuna, kui värvimismeetodit kasutati töödeldud süljel

Värvimismeetod töödeldud süljel kasutamisel	Auramine O meetod ^a		Ziehl-Neelseni meetod ^b	
	BD MAX MDR-TB analüüsi kasutamine		BD MAX MDR-TB analüüsi kasutamine	
	Toorsülg	Töödeldud sülg	Toorsülg	Töödeldud sülg
	Protsent (95% CI)	Protsent (95% CI)	Protsent (95% CI)	Protsent (95% CI)
Tundlikkus Positiivne äigepreparaat	99,1% (214/216) (96,7%, 99,7%)	99,5% (213/214) (97,4%, 99,9%)	99,5% (193/194) (97,1%, 99,9%)	99,5% (191/192) (97,1%, 99,9%)
Tundlikkus negatiivne äigepreparaat	75,3% (61/81) (64,9%, 83,4%)	61,7% (50/81) (50,8%, 71,6%)	79,6% (82/103) (70,8%, 86,3%)	69,9% (72/103) (60,5%, 77,9%)

^a Äigepreparaadi tulemused ei olnud saadaval 2 võrdlusmeetodil negatiivsele proovile.

^b Äigepreparaadi tulemused ei olnud saadaval 3 võrdlusmeetodil negatiivsele proovile.

Tabelis 14 on esitatud kokkuvõtte tundlikkusest ja spetsiifilisusest MTB proovide tüüpide ning kogutud proovide testimiskohtade kaupa. Tabelites 15 ja 16 on kokkuvõtte tundlikkusest ning spetsiifilisusest proovide tüüpide kaupa RIF ja INH resistentsuse kohta.

Tabel 14. Värske MTB tundlikkus ja spetsiifilisus võrreldes liit-RM-ga (külv pluss NAAT)

Asukoht	Toorsülg		Töödeldud sülg	
	Tundlikkus	Spetsiifilisus	Tundlikkus	Spetsiifilisus
	Protsent (95% CI)	Protsent (95% CI)	Protsent (95% CI)	Protsent (95% CI)
Lõuna-Aafrika	91,2% (31/34) (77,0%, 97,0%)	99,3% (265/267) (97,3%, 99,8%)	84,8% (28/33) (69,1%, 93,3%)	95,9% (260/271) (92,9%, 97,7%)
Uganda	92,2% (71/77) (84,0%, 96,4%)	98,7% (148/150) (95,3%, 99,6%)	87,0% (67/77) (77,7%, 92,8%)	98,7% (153/155) (95,4%, 99,6%)
India	98,0% (49/50) (89,5%, 99,6%)	95,6% (65/68) (87,8%, 98,5%)	92,0% (46/50) (81,2%, 96,8%)	91,3% (63/69) (82,3%, 96,0%)
Peruu	91,2% (124/136) (85,2%, 94,9%)	99,1% (106/107) (94,9%, 99,8%)	90,4% (122/135) (84,2%, 94,3%)	98,2% (107/109) (93,6%, 99,5%)
Üldine	92,6% (275/297) (89,0%, 95,1%)	98,6% (584/592) (97,4%, 99,3%)	89,2% (263/295) (85,1%, 92,2%)	96,5% (583/604) (94,7%, 97,7%)

Tuvastusrühma ja resistentsuse rühma toorsülje 275 ja 3 MTB õigepositiivsest tulemusest 44 olid RIF liit-võrdlusmeetodil mittehinnatavad. 234 MTB õigepositiivsest ja RIF RM-ga hinnatavast proovist 16 proovi andsid esialgse MTB madala positiivse tulemus ja 3 proovi RIF-resistentsus oli mitteraporteeritav. Valiidsel kordustestil andsid 9 proovi endiselt MTB madala positiivse tulemuse ja 2 proovi RIF-resistentsus oli mitteraporteeritav.

Tuvastusrühma ja resistentsuse rühma töödeldud sülje 263 ja 3 MTB õigepositiivsest tulemusest 36 olid RIF liit-võrdlusmeetodil mittehinnatavad. 230 MTB õigepositiivsest ja RIF RM-ga hinnatavast proovist 28 proovi andsid esialgse MTB madala positiivse tulemus ja 4 proovi RIF-resistentsus oli mitteraporteeritav. Valiidsel kordustestil andsid 13 proovi endiselt MTB madala positiivse tulemuse ja 1 proovi RIF-resistentsus oli mitteraporteeritav.

Tabel 15. Üldise värske RIF-i resultatiivsus võrreldes liit-RM külvi/DST-ga ning NAAT-i ja kahesuunalise sekveneerimisega

	Toorsülg	Töödeldud sülg
Üldine tundlikkus	94,1% (16/17) ^a (73%, 99%)	93,8% (15/16) ^b (71,7%, 98,9%)
Üldine spetsiifilisus	98,5% (202/205) (95,8%, 99,5%)	97,4% (191/196) (94,2%, 98,9%)

^a 17 RIF-resistentsest proovist 7 oli DST RIF-tundlik või mittehinnatav, aga Xpert MTB/RIF oli tuvastatud RIF-resistentsusega ning kahesuunaline sekveneerimine kinnitas resistentsust. Tuvastatud resistentsuseks oli L511P, D516Y, D516F, H526N ja L533P.

^b 16 RIF-resistentsest proovist 6 oli DST RIF-tundlik, aga Xpert MTB/RIF oli tuvastatud RIF-resistentsusega ning kahesuunaline sekveneerimine kinnitas resistentsust. Tuvastatud resistentsuseks oli L511P, D516Y, D516F ja L533P.

Tuvastusrühma ja resistentsuse rühma toorsülje 275 ja 3 MTBC õigepositiivsest tulemusest 26 olid INH võrdlusmeetodil mittehinnatavad. 252 MTBC õigepositiivsest ja INH RM-ga hinnatavast proovist 22 proovi andsid esialgse MTBC madala positiivse tulemus ja 8 proovi INH-resistentsus oli mitteraporteeritav. Valiidsel kordustestil andsid 17 proovi endiselt MTBC madala positiivse tulemuse ja 2 proovi INH-resistentsus oli mitteraporteeritav.

Tuvastusrühma ja resistentsuse rühma töödeldud sülje 263 ja 3 MTB õigepositiivsest tulemusest 23 olid INH võrdlusmeetodil mittehinnatavad. 243 MTB õigepositiivsest ja INH RM-ga hinnatavast proovist 35 proovi andsid esialgse MTB madala positiivse tulemus ja 12 proovi INH-resistentsus oli mitteraporteeritav. Valiidsel kordustestil andsid 19 proovi endiselt MTB madala positiivse tulemuse ja 10 proovi INH-resistentsus oli mitteraporteeritav.

Tabel 16. Üldine värske INH resultatiivsus võrreldes RM-ga (külvi/DST)

	Toorsülg	Töödeldud sülg
Üldine tundlikkus	81,5% (22/27) (63,3%, 91,8%)	84% (21/25) (65,3%, 93,6%)
Üldine spetsiifilisus	100% (205/205) (98,2%, 100%)	100% (188/188) (98%, 100%)

1033 toorsülje- ja 1034 töödeldud sülje proovi põhines nõuetele vastavatel süljeproovidel ja BD MAX MDR-TB tulemustel.

Kõigi esmaselt BD MAX MDR-TB mitteraporteeritava tulemusega analüüse korralti. Tabelis 17 on kokkuvõtte MTB lahendamata, ebamääraste ja mittetäielike tulemuste määradest proovitüüpide kaupa.

Tabel 17. Värske MTB UNR, IND, INC ja kogu mitteraporteeritav määr süljetüüpide kaupa

	MTB lahendamata (UNR)		Indeterminate (IND)		Incomplete (INC)		Mitteraporteeritavaid kokku (UNR+IND+INC)	
Proovi tüüp	Esmane (95% CI)	Kehtiv kordustest (95% CI)	Esmane (95% CI)	Kehtiv kordustest (95% CI)	Esmane (95% CI)	Kehtiv kordustest (95% CI)	Esmane (95% CI)	Kehtiv kordustest (95% CI)
Toorsülg	3,8% (39/1033) (2,8%, 5,1%)	1,0% (10/1020) (0,5%, 1,8%)	2,8% (29/1033) (2,0%, 4,0%)	0,6% (6/1020) (0,3%, 1,3%)	0,6% (6/1033) (0,3%, 1,3%)	0,6% (6/1020) (0,3%, 1,3%)	7,2% (74/1033) (5,7%, 8,9%)	2,2% (22/1020) (1,4%, 3,2%)
Töödeldud sülg	2,7% (28/1034) (1,9%, 3,9%)	0,3% (3/1022) (0,1%, 0,9%)	1,3% (13/1034) (0,7%, 2,1%)	0,1% (1/1022) (0,0%, 0,6%)	0,7% (7/1034) (0,3%, 1,4%)	0,4% (4/1022) (0,2%, 1,0%)	4,6% (48/1034) (3,5%, 6,1%)	0,8% (8/1022) (0,4%, 1,5%)

Analüütiline kaasatus

Uuringusse kaasati erinevaid analüüsi BD MAX TB-MDR sihtmärktüvesid. Tüve valikukriteeriumideks olid rifampiini ja isoniaziidi suhtes tundlikud ning resistentsed isolaadid erinevatest geograafilistest piirkondadest. Uuringusse lisati kvantitatiivsete organismide, termiliste rakulüsaatide (saadud asutuse Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Institute of Tropical Medicine (BCCM/ITM) avalikust kollektsoonist) ja genoomse DNA kombinatsioon. Testiti neljakümmend nelja (44) hästi iseloomustatud *M. tuberculosis* tüve RIF/INH tuvastamiseks, kasutades analüüsi BD MAX MDR-TB (tabelid 18 ja 19). *M. tuberculosis* kompleksi liikide kaasatuse määramiseks testiti järgmisi tüvesid: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. cannetti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (tabel 20).

Tabel 18. Resistentsuse testimine termiliste rakulüsaatidega analüüsiga BD MAX MDR-TB

Tüve ID	Päritolu	Rifampiini-resistentsus ^a		Isoniasiidi-resistentsus ^b			BD MAX MDR-TB tulemus
		R/S	RRDR kodoon	R/S	katG kodoon	inhApr nukleotiid	
041679	Nepaal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
971524	Bangladesh	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati)
980166	Bangladesh	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati)
970472	Bangladesh	S	WT	R	Ser315Ile	WT	INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
041204	Lõuna-Korea	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut NOT Detected (katG mutatsiooni EI tuvastatud) inhApr Mut Detected (inhApri mutatsioon tuvastati)
041207	Lõuna-Korea	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut NOT Detected (katG mutatsiooni EI tuvastatud) inhApr Mut Detected (inhApri mutatsioon tuvastati)
041226	Lõuna-Korea	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr NOT Detected (inhApri EI tuvastatud)
041203	Lõuna-Korea	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr NOT Detected (inhApri EI tuvastatud)
042763	Filipiinid	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut NOT Detected (katG mutatsiooni EI tuvastatud) inhApr Mut Detected (inhApri mutatsioon tuvastati)
000440	Kasahstan	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr NOT Detected (inhApri EI tuvastatud)

Tüve ID	Päritolu	Rifampiini-resistentsus ^a		Isoniasiidi-resistentsus ^b			BD MAX MDR-TB tulemus
		R/S	RRDR kodoon	R/S	katG kodoon	inhApr nukleotiid	
020115	Georgia	S	WT	R	WT	C-15T	INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) katG Mut NOT Detected (katG mutatsiooni EI tuvastatud) inhApr Mut Detected (inhApri mutatsioon tuvastati)
042928	Hispaania	S	WT	R	Ser315Asn	WT	INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
041668	Saksamaa	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut Detected (inhApri mutatsioon tuvastati)
992092	Prantsusmaa	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
041655	Boliivia	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
041290	Brasiilia	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
041281	Brasiilia	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	RIF AND INH Resistance Detected (RIF- JA INH-resistentsus tuvastati) ^c katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
041289	Brasiilia	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut Detected (inhApri mutatsioon tuvastati)
042611	Peruu	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
040850	Lõuna-Aafrika	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut Detected (inhApri mutatsioon tuvastati)

Tüve ID	Päritolu	Rifampiini-resistentsus ^a		Isoniasiidi-resistentsus ^b			BD MAX MDR-TB tulemus
		R/S	RRDR kodoon	R/S	katG kodoon	inhApr nukleotiid	
041086	Rwanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut Detected (inhApr mutatsioon tuvastati)
991451	Kongo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApr mutatsiooni EI tuvastatud)
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApr mutatsiooni EI tuvastatud)

^a R = rifampiini-resistentne, S= rifampiini-tundlik, WT=loomulik, nukleotiidi või kodooni muutuseta

^b R= isoniasiidi-resistentne, S= isoniasiidi-tundlik, WT=loomulik, nukleotiidi või kodooni muutuseta

^c Fenotüüpselt INH-tundlik, kuid INH-resistentne DNA järjestuse ja BD MAX MDR-TB korral

Tabel 19. Resistentsuse testimine analüüsiga BD MAX MDR-TB, BD Mycobacteriumi repositooriumi isolaatidega

Tüve ID	Rifampiini-resistentsus		Isoniasiidi-resistentsus			BD MAX MDR-TB tulemus
	R/S	RRDR kodoon	R/S	katG kodoon	inhApr nukleotiid	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut NOT Detected (katG mutatsiooni EI tuvastatud) inhApr Mut Detected (inhApr mutatsioon tuvastati)
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut NOT Detected (katG mutatsiooni EI tuvastatud) inhApr Mut Detected (inhApr mutatsioon tuvastati)
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati)
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF ^c and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApr mutatsiooni EI tuvastatud)
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- ja INH-resistentsus tuvastati (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApr mutatsiooni EI tuvastatud)
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati)
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- ja INH-resistentsus tuvastati (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut NOT Detected (inhApr mutatsiooni EI tuvastatud)
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) katG Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) inhApr Mut Detected (inhApr mutatsioon tuvastati)

Tüve ID	Rifampiini-resistentsus		Isoniasiidi-resistentsus			BD MAX MDR-TB tulemus
	R/S	RRDR kodoon	R/S	<i>katG</i> kodoon	<i>inhApr</i> nukleotiid	
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) <i>katG</i> Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati)
TB047	R	kustutamise kodoon 519 (AAC)	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati)
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati), INH Resistance Unreportable (INH-resistentsus mitteraporteeritav) ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) <i>katG</i> Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) <i>katG</i> Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) <i>katG</i> Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati)
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- ja INH-resistentsus tuvastati) <i>katG</i> Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati)
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistentsus tuvastati) <i>katG</i> Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) <i>katG</i> Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) <i>inhApr</i> Mut Detected (inhApri mutatsioon tuvastati)
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (INH-resistentsus tuvastati) <i>katG</i> Mut Detected (katG mutatsioon tuvastati) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApri mutatsiooni EI tuvastatud)

^a Genoomne DNA

^b Fenotüüpselt INH-tundlik, kuid mitteraporteeritava INH DNA järjestuse ja BD MAX MDR-TB korral

^c 20% katse replikaatidest olid RIF mitteraporteeritavad isolaadi TB010 jaoks testitud kontsentratsioonil. Ser531Leu mutatsioon tuvastati õnnestunult isolaadis TB053 ja seetõttu ei testitud isolaati TB010 suurema kontsentratsiooniga.

Tabel 20. *M. tuberculosis* kaasatus

MTB kompleksorganism	Tüve ID
<i>Mycobacterium africanum</i>	ATCC® 25420
<i>Mycobacterium bovis</i>	ATCC TMC 407
<i>Mycobacterium canettii</i>	BCCM/ITM C02321
<i>Mycobacterium caprae</i> ^b	ATCC BAA-824D-2
<i>Mycobacterium microti</i>	ATCC 35782
<i>Mycobacterium pinnipedi</i> ^a	BCCM/ITM 2015-00021

^a Termiline rakulüsaat^b Genoomne DNA**Analüütiline tundlikkus**

Analüüsi BD MAX MDR-TB analüütiline tundlikkus (määramispiir ehk LoD) määrati järgmiselt. *M. tuberculosis* ja *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin) organismi isolaadid valmistati ette ja kvantifitseeriti enne uuringusse lisamist. Organismid teiseldatai proovikatsutisse, mis sisaldas juba STR-ga töödeldud sülg või süljegraanulit, mis oli eelnevalt määratud negatiivseks kõikide analüüsi BD MAX MDR-TB tuvastatavate sihtmärkide suhtes. Sülg LoD-d hinnati iga testitud organismi suhtes vähemalt 36 replikaadiga proovitudübi kohta (sülg või süljepellet), kasutades analüüsi BD MAX MDR-TB 3 erinevat tootepartiid. Spetsiifilise organismi LoD kinnitati veel vähemasti 20 koopia testimisega määratletud LoD kontsentratsioonil. Analüütiline tundlikkus (LoD), ehk madalaim kontsentratsioon, mille korral vähemalt 95% kõikidest replikaatidest annab oodatavalt positiivse tulemuse (vt tabelit 21).

Tabel 21. BD MAX MDR-TB tuvastamispiirangud

Mikroorganism (tüvi)	Eeldatav LoD	Sülg (CFU/ml)	Süljepellet (CFU/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Resistentne	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Resistentne	6,0	

Analüütiline spetsiifilisus (ristreaktiivsus ja välistatus)

Analüüsi BD MAX MDR-TB kasutati fülogeneetilises suguluses olevatel liikidel ja teistel organismidel (bakterid, viirused ja pärmseened), mida võib süljeproovides leida. Bakterirakke ja pärmseeni testiti proovi puhvrikatsutis $\geq 1 \times 10^6$ rakku/ml või CFU/ml ning *Chlamydia* $> 1 \times 10^6$ EB/ml juures STR-ga töödeldud inimsülg. Viirustele, bakteritele või pärmiseentele, mille andmete saamine oli raskendatud, tehti *in silico* analüüs iga MDR-TB analüüsi sihtmärgiga. Kokku testiti 114 organismi, mis on loetletud tabelis 22. Organismid, millele tehti *in silico* analüüs, on loetletud tabelis 23. Kõik testitud bakteritüved ja pärmseened andsid analüüsiga BD MAX MDR-TB negatiivse tulemuse.

Tabel 22. BD MAX MDR-TB spetsiifilisuse tulemused (bakterid, pärmseened ja viirused)

Organism		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> , mis toodab CTX-M-15 ESBL-i	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Fuseobacterium nucleatum</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar H	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>

Organism		
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium gastr</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus equinus</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus criceti</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	
<i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	

Tabel 23. BD MAX MDR-TB *in-silico* analüüs

Organism	
Adenoviirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Inimese immuunpuudulikkuse viirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Inimese influentsaviirus (tüüp A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Inimese influentsaviirus (tüüp B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Inimese metapneumoviirus	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Inimese parainfluentsaviirus tüüp 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Inimese parainfluentsaviirus tüüp 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Inimese parainfluentsaviirus tüüp 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Inimese parainfluentsaviirus tüüp 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Mumpsiviirus	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Respiratoorne Syncytial viirus	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinoviirus	<i>Penicillium</i> spp.
Rubellaviirus	<i>Rhizopus</i> spp.
Rubeolaviirus	<i>Scedosporium</i> spp.
Tuulerõugeviirus	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a *M. obuense* ja *M. shimoidei* siht-DNA kordistamiseks vajalikel praimeritel esineb ka mitmeid aluspaari sobimatusi, mis vähendab nende sihtmärkide puhul kordistamise tõhusust.

Segavad ained

Hinnati kolmekümne nelja (34) inimese sõljes vahel esineva bioloogilise ja keemilise aine võimalikku segavat toimet analüüsile BD MAX MDR-TB. Aineid testitu allpool tabelis 24 näidatud tasemetel, nii koos organismiga *M. bovis* BCG 2x MTBC LoD juures kui ilma selleta. 34 testitud ainekst ainult üks – 5% mutsiin – andis analüüsi segava tulemuse. Kui mutsiini lahjendati 1,5%-ni, segavat mõju enam ei esinenud. Ühtki muud raporteeritavat segavat toimet ühegi muu testitud aine korral ei täheldatud (vt tabelit 24).

Tabel 24. Analüüsiga BD MAX MDR-TB testitud endogeensed ja eksogeensed ained

Aine	Tulemus	Aine	Tulemus
Lidokaiin (12 µg/ml)	NI	Fenüülefriin (50% v/v)	NI
Mupirotsiin (5% w/v)	NI	Oksümetasoliin (20% v/v)	NI
Streptomütsiin (25 µg/ml)	NI	Ninasprei naatriumkloriid (100%)	NI
Sanamiviir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5% w/v)	NI
Inimese veri (40% v/v)	NI	Bensokaiin (5%w/v)	NI
Steariinhape (100%)	NI	Guaifenesiin (5 mg/ml)	NI
Inimese DNA (1.0E+6 rakk/ml)	NI	Tsetüülüpüridiinkloriid (0,5%)	NI
Inimese valged vererakud (100% puhtusastmega)	NI	Nikotiin (4 µg/ml)	NI
Mütsiin (5%)	I ^a	Tobramütsiin (24 µg/ml)	NI
Listeriin (20% v/v)	NI	Amoksitsilliin (75,2 µg/ml)	NI
Epinefriin (1 mg/ml)	NI	Levofloksatsiin (5 mg/ml)	NI
Teepuuõli (1% v/v)	NI	Pentamidiin (300 ng/ml)	NI
Koldjuur (100%)	NI	Isoniasiid (50 µg/ml)	NI
Albuteroolsulfaat (100 µg/ml)	NI	Rifampiin (120 µg/ml)	NI
Budesoniid (12,8 µg/ml)	NI	Pürasinamiid (500 µg/ml)	NI
Flutikasoon (5 µg/ml)	NI	Etaambutool (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 vatipulk 1,67 ml süljeproovi kohta)	NI	Streptomütsiin (25 µg/ml)	NI

NI: Raporteeritav segav toime analüüsiga BD MAX MDR-TB puudub.

I: Raporteeritav segav toime analüüsiga BD MAX MDR-TB.

^a 1,5% w/v ja madalamal kontsentratsioonil segavat toimet ei täheldatud.

Segainfektsioon – võistlevad segavad toimed

Segainfektsiooni / võistlevate segavate toimete uuring koostati selleks, et hinnata BD MAX MDR-TB analüüsi võimet tuvastada madalaid positiivseid tulemusi mitte-mükobakteri põhjustatud tuberkuloosi (NTM) organismide juuresolekul, mis inimese sülgjes võivad esineda. Nelja (4) organismi testiti kõrgetel kontsentratsioonidel (1×10^6 rakk/ml sülgjes) segatuna *M. bovis* BCG 2x MTBC LoD juures. Testitud organismideks olid *M. avium*, *M. intracellular*, *M. kansasii* ja *M. malmoense*. BD MAX MDR-TB analüüs tuvastas MTBC, kui see oli kombineeritud simuleeritud kõrgete sihtmärkide kontsentratsiooniga segainfektsioonide preparaattidega.

Täpsus

Ühes (1) laboris hinnati analüüsi BD MAX MDR-TB laborisest täpsust. Testiti üle 12 päeva, seejuures päevas oli 2 analüüsisüklit (2 operaatorist kumbki tegi ühe), ehk kokku 24 analüüsisüklit. Iga paneel sisaldas metsikut tüüpi *M. tuberculosis* tüve (RIF ja INH tundlik); paneelid valmistati ette töötlemata sülje maatriksis. Igas paneelikomponendis olevate sihtmärkorganismi puhul kasutati täienduse tasemetena järgmisi kontsentratsioone.

- Mõõdukalt positiivne (MP) resistentsus: ≥ 2 ja $\leq 3 \times$ LoD
- Mõõdukalt positiivne (MP) MTB: ≥ 2 ja $\leq 3 \times$ LoD
- Madalalt positiivne (LP) resistentsus: ≥ 1 ja $< 2 \times$ LoD
- Madalalt positiivne (LP) MTB: ≥ 1 ja $< 2 \times$ LoD
- Tõeselt negatiivne (TN): Negatiivne proov (ei sisalda sihtmärki)

Täpsusuuringu tulemused TN, MP resistentsete, MTB MP ja MP resistentsete proovidega ühtisid 100%-lt (tabel 25). Täpsusuuringu tulemused LP resistentsete proovidega ühtisid 98,6%-lt. Kõiki algseid mitteraporteeritavaid tulemusi, välja arvatud ühte, korrati vastavalt pakendi infolehe juhistele. Proovide, mis algsest andsid tulemuseks <MTB Low POS>, korduval analüüsimisel saadi oodatavad tulemused.

Tabel 25. Analüüsi BD MAX MDR-TB ühe partiiga tehtud täpsusuuringu tulemused

Kategooria	Ühtivus oodatavate tulemustega	
	<i>M. tuberculosis</i> (95% CI)	Resistentsus (95% CI)
MP	100% 72/72 (94,9–100,0)	100% 72/72 (94,9–100,0)
LP	100% 72/72 (94,9–100,0)	98,6% 70/71 (92,4–99,8)
TN ^a	100% 72/72 (94,9–100,0)	100% 72/72 (94,9–100,0)

^a Tõeselt negatiivsete (TN) kategooria korral raporteeritud ühtivus näitab negatiivsete tulemuste protsenti.

Korratavus

Instrumentide vahelise korratavuse uuring tehti täpsuse uuringu paneelidega, mida kirjeldati eespool.

Iga kategooria proove testiti kolmekordselt viiel (5) päeval kahe (2) eri tehnika poolt kolmel (3) eri seadmel, kasutades (ühte) 1 reaktiivide partiid.

Üldine ühtivusprotsent instrumentide vahelise korratavuse määramisel MTB MP, MTB LP ja resistentse MP ja TN puhul oli 100%.

Üldine ühtivusprotsent resistentse LP puhul oli 97,8% (tabel 26). Laborite vaheline ja proovikategooriate vaheline kvantitatiivne korratavus on esitatud tabelis 27.

Tabel 26. Instrumentide vahelise korratavuse uuringu tulemused analüüsi BD MAX MDR-TB ühte partiid kasutades

Kategooria	1. instrument	2. instrument	3. instrument	Üldine	
				Ühtivusprotsent	95% CI
TN	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)
MTB LP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)
Resistentne LP	100% (30/30)	96,6% (28/29)	96,7% (29/30)	97,8% (87/89)	(92,2–99,4)
MTB MP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)
Resistentne MP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)

Tabel 27. Instrumentide vahelise korratavuse uuringu numbrilise CT-skoori üldised tulemused

Muutuja	Kategooria	Ühildub/N	Keskmine	Analüüsisisene		Analüüsivaheline, päevasisene		Päeva-vaheline		Seadmete vahel		Üldine	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
CT-skoor (MTB1)	MP	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	LP	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
CT-skoor (MTB2)	MP	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	LP	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

MÄRKUS: Toodud väärtused saadi sihtmärgi kohta tulemuse „MTB Detected“ (MTB tuvastati) andnud proovidega.

Partiide vahelise korratavuse uurimiseks testiti iga kategooria proovide kolme replikaati kolme reaktiivide partiiga ühel seadmel, tehes 2 analüüsi päevas viie päeva jooksul. Kasutatud paneelid olid samad, mida kirjeldati eelolevas jaotises „Täpsus“.

Instrumentide vahelise uuringu 5 päeva tulemusi kasutati partiide vahelise uuringu ühe reaktiivide partii andmete koostamiseks.

Üldine ühtivusprotsent partiide vahelise uuringu jaoks MTB MP, MTB LP ja resistentse MP puhul oli 98,9%; resistentse LP puhul 96,6% ja TN puhul 100% (tabel 28).

Tabel 28. Partiide vahelise korratavuse uuringu tulemused analüüsi BD MAX MDR-TB kolme partiid kasutades

Kategooria	Partii 1	Partii 2	Partii 3	Üldine	
				Ühtivusprotsent	95% CI
TN	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9%, 100%)
MTB LP	100% (30/30)	100% (30/30)	96,7% (29/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)
Resistentne LP	96,6% (28/29)	96,7% (29/30)	96,7% (29/30)	96,6% (86/89)	(90,6%, 98,8%)
MTB MP	100% (30/30)	100% (30/30)	96,7% (29/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)
Resistentne MP	100% (30/30)	96,7% (29/30)	100% (30/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)

Ülekandumine – ristsaastumine

Uuring tehti, et hinnata analüüsitsükli puhust ja analüüsitsükli vahelist ristsaastet, kui analüüsis BD MAX MDR-TB käideldakse suure MTBC bakterikoormusega proove. Positiivne paneel sisaldas STR-iga töödeldud süljele lisatud MTBC organisme kontsentratsiooniga 1×10^6 CFU/ml. Negatiivse paneeli osad ei sisaldanud MTBC organisme. Igas analüüsis testiti negatiivseid ja positiivseid proove vaheldumisi, kasutades paneeli ülipositiivse komponendi kahteteist (12) koopiat ja paneeli negatiivse komponendi 12 koopiat. Mitmel seadmel tehti kokku 9 analüüsi, millest igaüks sisaldas 24 proovi. Selles uuringus testitud 108 negatiivsest proovis andis üks proov positiivse tulemuse.

VIITED

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: WHO, 2017.
2. World Health Organization. Framework of Indicators and Targets for Laboratory Strengthening under the End TB Strategy Geneva: WHO, 2016.
3. Pai M, Schito M. *Tuberculosis* diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. J Infect Dis 2015; 211 Suppl 2:S21-8.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to the latest edition).
5. Centers for Disease Control and Prevention, and National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood L.C. and Wislon D.E. (eds) (2009). HHS Publication No. (CDC) 21–1112.
6. Leber, Amy L. (ed.) 2016. Clinical Microbiology Handbook. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
7. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology – A Guide for the Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
8. BD MAX System User's Manual (refer to the latest version) BD Life Sciences, Sparks, MD 21152 USA.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline. Document MM3 (refer to the latest edition).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test performance; Approved Guideline, Document EP12 (refer to the latest edition).

Muutmise ajalugu

Parandus	Kuupäev	Muudatuste kokkuvõte
(08)	2019-06	Tabelis 19 on uuendatud R/S ID TB112 tüve jaoks. Tabelis 21 on uuendatud sõlje (CFU/ml) tuvastamispiir bakteri <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC jaoks.
(09)	2020-05	Trükitud kasutusjuhend teisendati elektroonilisse vormingusse ja lisati juurdepääsuteave dokumendi hankimiseks veebilehelt bd.com/e-labeling . Täpsustati sihtotstarbe teavet. Lisati täiendavat teavet jaotisesse Reaktiivid ja materjalid. Uuendati jooniseid 1, 2 ja 3. Lisati pediatriliste patsientidega seotud piirang. Uuendati ja täpsustati jaotist Resultatiivsuse karakteristikud. Uuendati Austraalia ja Uus-Meremaa sponsori aadresse.
(10)	2020-11	Jaotist „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ värskendati GHS-i teabega. Tulemuslikkuse tabelleid täiendati pärast tarkvaras rakendatud RIF-resistentsuse tuvastamise täiustusi. Selle muudatuse tulemusena värskendati RIF-i tuvastamise aegu tabelites 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 ja 28 ja nendega seotud tabelites.

Mõni alltoodud sümbol ei pruugi selle toote puhul asjakohane olla.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Атқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirkker / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Proizvođač / 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 / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейин пайдалануға / Naudokite iki / Izljetot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použít do / Upotrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати до / 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)
EEEE-HH-NN / EEEE-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
ЖӨЖӨК-АА-КК / ЖӨЖӨК-АА / (АА = айдың соңы)
YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
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 = конец месяца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalógové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Каталог номер / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalógové 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 / Igaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autorisiert representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Reprezentante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupce v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad 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 meditsiiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicińska pomagala za In Vitro Diagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietais / Medicinas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicínska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicínski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Dyaognostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики ин витро / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuur piriang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hömörsékleti határ / Limiti di temperatura / Temperaturаны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperatuurilimiet / Temperaturbegrensnig / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Тонтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (not) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партии / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder 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 / Innholder 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 miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <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 / Lugeada 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 / Skaitykite 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 / Neopouživejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolositi / Не использовать повторно / Neopoužívajte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kulanmayın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Серийн номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Serijas numurs / Serie nummer / Numer serjiny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarasi / Номер серий / 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 / Anult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Diagnostiku / 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 / Vienligi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-yltelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso esclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики ин витро / Určene iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro diagnostici / 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 / Dolný limit na teplotu / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturergrense / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperaturiuri / Limite inférieure de température / Najnižá dovoljená temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Temperaturų žemesnė riba / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemāk robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturergrense / Dolna granica temperatury / Limite minimo de temperatura / Limita minima de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sıcaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限

CONTROL

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

CONTROL	+
---------	---

Positive control / Положительный контроль / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiveve kontrol / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitív kontrol / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitívā kontrole / Positieve controle / Kontrola dodatná / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивный контроль / 阳性对照试剂

CONTROL -	
-----------	--

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

STERILE EO

Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: етиленов оксид / Zpusob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringsmetode: etylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξειδίο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismeetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde

d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация эдиси – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizācijas metode: etilēnoksidis / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterilizacije: tenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Metod steriliziranja: etilenoeksid / Metóda sterilizácie: etylénoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: етиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷

STERILE	R
---------	---

Method of sterilization: irradiation / Metoda na sterilizacija: iradiacija / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringmetode: bestrålning / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismeetode: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metoda di sterilizazione: irradiazione / Sterilizacija ađići – сачуе тиспу / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringmetode: bestrålning / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Metod steriliziranja: oblučivanje / Metoda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: ırradyasyon / Metod sterilizacij: опроміненням / 灭菌方法: 辐射



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



Cautiune, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Priložite dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συµβαλλούµετα τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeka kaasvat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozoreenje, koristi priložene dokumentacije / Figeleml! Olvassa el a mellékelt tájékoztatást / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동반된 설명서 참조 / Demesio, zürückte pridedamius dokumentus / Piesardzba, skatit pavaddokumentus / Voorzichtig, gaadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagte dokumentasjon / Nalezyt zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atentie, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medfølgende dokumentation / Dikkat, birlfikte verilen belgelerle başvurun / Увага: див. супутню документацию / 小心, 请参阅附件文档。



Upper limit of temperature / Горнi лимит температура / Horni hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / 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 руқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Ausgēja temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrense / Górná granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предель температуры / Horná hranica teploty / Górnica temperatura / Øvre temperaturgráns / Szaklık üst sziniri / Максимальная температура / 温度上限



Keep dry / Pазете cyxo / Skladujte v suchém prostředí / Opbevares tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күнінде ұста / 건조 상태 유지 / Laiykite sausi / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förrvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmeurzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétele időpontja / Ora di raccolta / Жинуа уакты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid provetaking / Godzina pobrania / Hora de coleta / Ora colectării / Врема сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingsstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间



Peel / Obepere / Otevfete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ўстиғи қабатын алып таста / 벗기기 / Plēšti /
čia / Atīmēt / Schillen / Trekk av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odtrhnite / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下



Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διάτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik тесу / 질취선 / Perforacija / Perforācija / Perforatie / Perforacja / Perforação / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорація / 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 Packungsmittel 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 / No usare se la confezione è danneggiata / Erep paket buzgalan bolosa, paldalanbala / पैकेजिंग کا 손상된 경우 사용 금지 / If package is damaged, do not use / Ne uporabljajte, če je pakiranje poškodovano / Ne uporabljajte, če je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженою упаковкою / 如果包装破损，请勿使用



Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte prílišnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Ovjá a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салпын жерде сакта / 열을 피해야 함 / Laiyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargati no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsættes for varme / Przechowywać z dala od źródeł 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 / Берегти від дії тепла / 请远离热源



Cut / Срежете / Odstrānīnēte / Klip / Schneiden / Κόψετε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Keciřiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriezt / Knippen / Kutt / Odciać
Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrīhnite / Iseći / Klipp / Kesme / Розпізати / 剪下



Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskupaäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavételi dátuma / Data di raccolta / Жинаған тізбегінің / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākānsāns datums / Verzameldatum / Dato prėvėtavimas / Data pobrania / Data de colectie / Data colectării / Datum obora / Datum odberu / Datum prikupljanja / Uposamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата збору / 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 světlü / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz /
 Laida eemal valguusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 함을 피해야 함 /
 Hoitiä atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargati nuo gaismas / Netti 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 / Uchovávejte mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Für ej udsattas for lys / Isiktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikigasa tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrži hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газетекс сығуы пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Issärika vandenilio dujas / Rodas udeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengas generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaze de hidrogen / Выделение водорода / Uytrobené použitím vodíku / Osloboda se vodonik / Genererad vätsga / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакція 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 / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identifikationsnummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacienti / Número da ID do doente / Numër ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Identifikator pacienta / 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. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, käsitlege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomijivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkités atsargiai. / Trausls; rīkoties 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. / Lomijivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放



bd.com/e-labeling



Tehniline teenustugi: Võtke ühendust BD kohaliku esindajaga või veebiaadressil bd.com.



Becton, Dickinson and Company
7 Loveton Circle
Sparks, Maryland 21152 USA



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

Australian Sponsor:

Becton Dickinson Pty Ltd.
66 Waterloo Road
Macquarie Park NSW 2113
Australia

New Zealand Sponsor:

Becton Dickinson Limited
14B George Bourke Drive
Mt. Wellington Auckland 1060
New Zealand

BD, the BD Logo, BBL, MAX, MGIT, and MycoPrep are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. © 2020 BD. All rights reserved.