

BD BBL Paper Discs for the Detection of β-Lactamase Enzymes Cefinase Discs

Χάρτινοι δίσκοι BBL για την ανίχνευση ενζύμων β-λακταμάσης Cefinase Discs



8800801JAA(03)

2018-09

Ελληνικά

ΧΡΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ

Οι BD BBL Cefinase discs προορίζονται για χρήση στην ταχεία εξέταση απομονωμένων αποικιών του *Neisseria gonorrhoeae*, ειδών *Staphylococcus*, του *Haemophilus influenzae*, εντερόκοκκων και αναερόβιων βακτηριδίων για την παραγωγή της β-λακταμάσης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ

Η ικανότητα ορισμένων βακτηριδίων να παράγουν ένζυμα που αδρανοποιούν τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως π.χ. τις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες, έχει αναγνωριστεί εδώ και καιρό. Οι Abraham και Chain το 1940 πρώτοι αναγνώρισαν μια ενζυμική δραστηριότητα σε εκχυλίσματα της *Escherichia coli* που αδρανοποιούσαν την πενικιλίνη.¹ Από τότε, έχει απομονωθεί ένας μεγάλος αριθμός παρόμοιων ενζύμων από διάφορα είδη βακτηριδίων με κάπως διαφορετικές ειδικότητες υποστρωμάτων. Μερικά υδρολύουν εκλεκτικά αντιμικροβιακούς παράγοντες της τάξης της πενικιλίνης (όπως π.χ. πενικιλίνη G, αμπικιλίνη, καρβενιλλίνη) και έχουν περιγραφεί ως 'πενικιλινάσες'. Άλλα υδρολύουν εκλεκτικά αντιμικροβιακούς παράγοντες της τάξης της κεφαλοσπορίνης (όπως π.χ. κεφαλοθίνη, κεφαλεξίνη, κεφραδίνη) και έχουν περιγραφεί ως 'κεφαλοσπορινάσες'. Ωστόσο, άλλα ένζυμα υδρολύουν τόσο τις κεφαλοσπορίνες όσο και τις πενικιλίνες.²

Από διάφορες φαρμακευτικές εταιρείες έχει αναπτυχθεί ένας μεγάλος αριθμός ανθεκτικών στη β-λακταμάση αντιμικροβιακών παραγόντων της τάξης της πενικιλίνης και της κεφαλοσπορίνης. Μία ομάδα περιλαμβάνει τις ημισυνθετικές πενικιλίνες, όπως μεθικιλίνη, οξακιλίνη, ναφκιλίνη και άλλες, οι οποίες είναι ανθεκτικές στα ένζυμα πενικιλινάσες που παράγονται από τους σταφυλόκοκκους.³ Έχει επίσης αναπτυχθεί ένας μεγάλος αριθμός κεφαλοσπορινών, οι οποίες έχουν διάφορους βαθμούς ανθεκτικότητας στις β-λακταμάσες. Αυτές περιλαμβάνουν τις κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς (κεφοξιτίνη, κεφαμανδόλη και κεφουροξίμη) και τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς (κεφοταξίμη, μοξαλακτάμη, κεφοπεραζόνη και άλλες).⁴

Για την ανίχνευση των β-λακταμασών, έχουν αναπτυχθεί διάφορες κλινικές εξετάσεις. Οι εξετάσεις αυτές παρέχουν ταχείες πληροφορίες προγνωστικές της ανάπτυξης ανθεκτικότητας. Κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων εξέτασης β-λακταμάσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη: η ευαισθησία της εξέτασης για διάφορες τάξεις ενζύμων β-λακταμάσες, οι τύποι των β-λακταμασών που παράγονται από διάφορες ταξινομικές ομάδες μικροοργανισμών και οι ειδικότητες υποστρωμάτων των διαφόρων β-λακταμασών.

Οι πλέον συνήθως χρησιμοποιούμενες κλινικές διαδικασίες περιλαμβάνουν την ιωδομετρική μέθοδο, την οξυμετρική μέθοδο και μια ποικιλία χρωμογόνων υποστρωμάτων.⁵ Οι ιωδομετρικές και οι οξυμετρικές εξετάσεις εκτελούνται γενικά με χρήση της πενικιλίνης ως υπόστρωμα και, επομένως, είναι δυνατό μόνον να ανιχνεύσουν ένζυμα που υδρολύουν την πενικιλίνη. Μία από τις χρωμογόνες κεφαλοσπορίνες, η PADAC (της Calbiochem-Behring), έχει διαπιστωθεί ότι είναι αποτελεσματική στην ανίχνευση των περισσότερων από τις γνωστές β-λακταμάσες, εκτός από μερικές από τις πενικιλινάσες που παράγονται από τους σταφυλόκοκκους και μερικές β-λακταμάσες που παράγονται από αναερόβια βακτηρίδια.⁶ Μια άλλη χρωμογόνος κεφαλοσπορίνη, η νιτροσεφίνη (της Glaxo Research), έχει διαπιστωθεί ότι είναι αποτελεσματική στην ανίχνευση όλων των γνωστών β-λακταμασών, συμπεριλαμβανομένων των σταφυλοκοκκικών πενικιλινάσων.⁷⁻⁹

Για πολλές ταξινομικές ομάδες μικροοργανισμών, π.χ. *Enterobacteriaceae*, η εξέταση β-λακταμάσης έχει μικρή αξία επειδή ενδέχεται να παραχθεί μια ποικιλομορφία ενζύμων β-λακταμάσης με διαφορετικές ειδικότητες υποστρωμάτων εντός της ομάδας ή ακόμα εντός ενός μόνο στελέχους.¹⁰

Σε άλλα βακτηρίδια, όπως είναι για παράδειγμα τα ανθεκτικά στην πενικιλίνη *Neisseria gonorrhoeae*,¹¹ *Staphylococcus aureus*,^{12,13} *Moraxella catarrhalis*¹⁴ και ο ανθεκτικός στην αμπικιλίνη *Haemophilus influenzae*,^{5,9,15} παράγεται μόνο μία τάξη ενζύμου από ανθεκτικά στελέχη. Η εκτέλεση εξέτασης β-λακταμάσης με αυτούς τους μικροοργανισμούς επιτρέπει την πραγματοποίηση πρόβλεψης ανθεκτικότητας αμέσως μετά την πρωτογενή απομόνωση, 18 Π 24 ώρες νωρίτερα από το χρόνο που θα ήταν διαθέσιμα αποτελέσματα ευαισθησίας που εξαρτώνται από την ανάπτυξη.

Ενώ ο επιπολασμός των εντερόκοκκων που παράγουν β-λακταμάση φαίνεται να είναι μικρός, ένα χαμηλό ενοφθάλμισμα ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα τη μη ανίχνευση στελεχών με διαδικασίες εξέτασης ευαισθησίας και συνιστάται διερεύνηση ρουτίνας με τη διαδικασία δίσκου νιτροσεφίνης.¹⁶

Στα αναερόβια βακτηρίδια, η σχέση μεταξύ της παραγωγής της β-λακταμάσης και της ανθεκτικότητας στα β-λακταμικά αντιμικροβιακά είναι πολύπλοκη και κάπως παρόμοια με τους *Enterobacteriaceae*. Οι β-λακταμάσες απαντώνται πολύ συχνά στα είδη *Bacteroides*,¹⁷ ωστόσο, έχουν αναφερθεί στελέχη των *Clostridium butyricum*, *C. perfringens* και *Fusobacterium* sp. που παράγουν β-λακταμάση.^{18,19} Εντός της ομάδας *Bacteroides*, είναι δυνατό να παραχθεί μια ποικιλία ενζύμων με διάφορες ειδικότητες υποστρωμάτων. Οι β-λακταμάσες που απαντώνται συχνά σε στελέχη του *Prevotella melaninogenica* και του *P. oralis* είναι συνήθως ειδικές για τις πενικιλίνες (πενικιλινάση),²⁰ ενώ οι β-λακταμάσες που απαντώνται συχνά στην ομάδα του *B. fragilis* είναι κεφαλοσπορινάσες.^{21,22} Στην ομάδα του *B. fragilis* έχει αναφερθεί μια ποικιλία κεφαλοσπορινάσων και περιλαμβάνουν μερικά πολύ δραστικά ένζυμα που είναι δυνατό να υδρολύσουν μερικές από τις αναφερόμενες ως ανθεκτικές στη β-λακταμάση κεφαλοσπορίνες, όπως η κεφοταξίμη.^{23,24} Έχουν αναφερθεί σπάνια στελέχη που υδρολύουν σε υψηλούς ρυθμούς όλες τις γνωστές β-λακτάμες, συμπεριλαμβανομένης της κεφοξιτίνης.^{24,25}

Παρότι οι β-λακταμάσες που παράγονται από την ομάδα του *B. fragilis* είναι ιδιαίτερα δραστικές ενάντια των κεφαλοσπορινών, τα περισσότερα στελέχη διαπιστώνεται ότι είναι ανθεκτικά στην πενικιλίνη, την καρβενικιλίνη και την αμπικιλίνη σε εξαρτώμενες από την ανάπτυξη εξετάσεις ευαισθησίας.^{17,26} Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η ομάδα του *B. fragilis* ενδέχεται να είναι ενδογενώς ανθεκτική στις πενικιλίνες μέσω παραγόντων όπως φραγμοί διαπερατότητας²² ή ότι η β-λακταμάση παράγεται σε ποσότητες που επαρκούν για να ξεπεραστεί ο σχετικά βραδύς ρυθμός υδρόλυσης του ενζύμου με πενικιλίνες. Ενδείξεις που τείνουν να υποστηρίζουν ότι η β-λακταμάση είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην ανθεκτικότητα στις πενικιλίνες βρίσκονται σε αναφορές σύμφωνα με τις οποίες ο συνδυασμός του κλαβουλανικού οξέος (αναστολέας της β-λακταμάσης) και των πενικιλινών είναι πολλές φορές πιο δραστικός ενάντια στο *B. fragilis* απ' ό,τι η πενικιλίνη μόνη της.²⁷

Οποιαδήποτε και εάν είναι η αιτία ή οι αιτίες της ανθεκτικότητας του *B. fragilis* στην πενικιλίνη, όλα τα στελέχη πρέπει πιθανώς να θεωρούνται ανθεκτικά.²⁸ Τα άλλα Gram-αρνητικά αναερόβια στελέχη είναι πιθανώς ευαίσθητα στην πενικιλίνη, εφόσον είναι αρνητικά στη β-λακταμάση.²⁸

ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Ο δίσκος BD BBL Cefinase είναι διαποτισμένος με τη χρωμογόνο κεφαλοσπορίνη, τη νιτροσεφίνη. Η ένωση αυτή εμφανίζει μια πολύ ταχεία χρωματική μεταβολή από κίτρινο σε κόκκινο καθώς υδrolύεται ο αμιδικός δεσμός του β-λακταμικού δακτυλίου από μια β-λακταμάση. Όταν ένα βακτηρίδιο παράγει το ένζυμο αυτό σε σημαντικές ποσότητες, ο κίτρινος δίσκος γίνεται κόκκινος στην περιοχή επιχρίσματος του απομονωμένου στελέχους.

Παρότι είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες ως υποστρώματα για ειδικά ένζυμα, η νιτροσεφίνη διαθέτει το ευρύ φάσμα επιδεκτικότητας και ευαισθησίας των β-λακταμών που διατίθενται στο εμπόριο. Δεν είναι γνωστό ότι αντιδρά με άλλα μικροβιακά ένζυμα.²⁹

Κάθε δίσκος χρησιμοποιείται για την εξέταση ενός βακτηριδιακού στελέχους για την παρουσία της β-λακταμάσης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

BD BBL Cefinase discs διαποτισμένοι με νιτροσεφίνη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

Για *in vitro* διαγνωστική χρήση.

Οι δίσκοι αυτοί δεν προορίζονται για χρήση σε εξετάσεις ευαισθησίας.

Εφαρμόζετε άσηπτες τεχνικές και καθιερωμένες προφυλάξεις από μικροβιολογικούς κινδύνους καθόλη την πορεία όλων των διαδικασιών. Μετά τη χρήση, οι πλάκες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρασκευή και άλλα μολυσμένα υλικά πρέπει να αποστειρώνονται σε αυτόκαυστο πριν από την απόρριψη.

Η νιτροσεφίνη επάγει μεταλλάξεις σε ορισμένα στελέχη βακτηριδίων (εξέταση Ames) και ενδέχεται να προκαλεί ευαισθητοποίηση. Η κατάποση, η εισπνοή ή η επαφή με το δέρμα ή τα μάτια πρέπει να αποφεύγεται.

Οδηγίες φύλαξης: Κατά την παραλαβή, φυλάσσετε τη μη ανοιγμένη συσκευασία στους -20 έως +8 °C. Μετά τη χρήση, η φύσιγγα BD BBL Cefinase πρέπει να φυλάσσεται σε οποιονδήποτε γυάλινο, αεροστεγή περιέκτη που περιέχει αποξηραντικό υλικό σε θερμοκρασία -20 έως +8 °C. Απορρίψτε τους υπόλοιπους BD BBL Cefinase discs 60 ημέρες μετά το άνοιγμα της συσκευασίας φυσαλίδων. Η ημερομηνία λήξης στη φύσιγγα ισχύει μόνο για άθικτους δίσκους σε μη ανοιγμένη συσκευασία φυσαλίδων.

Ενδείξεις αλλοίωσης: Μη χρησιμοποιείτε τη φύσιγγα εάν οι δίσκοι εμφανίζουν πορτοκαλί ή κόκκινο χρώμα.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Η διαδικασία αυτή δεν προορίζεται για χρήση απευθείας με κλινικά δείγματα ή άλλες πηγές που περιέχουν μεικτή μικροβιακή χλωρίδα. Τα βακτηρίδια που θα εξεταστούν πρέπει πρώτα να απομονωθούν ως ξεχωριστές αποικίες με γραμμωτή επίστρωση του δείγματος πάνω σε κατάλληλες πλάκες υλικών καλλιέργειας.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Παρεχόμενο υλικό: BD BBL Cefinase discs, 50 δίσκοι ανά φύσιγγα.

Υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται: Βοηθητικά αντιδραστήρια, μικροοργανισμοί ποιοτικού ελέγχου και εργαστηριακός εξοπλισμός, όπως απαιτείται για τη διαδικασία.

Διαδικασία της εξέτασης:

1. Με χρήση δοσιμετρικής συσκευής ενός δίσκου, διανείμετε τον απαιτούμενο αριθμό δίσκων από τη φύσιγγα μέσα σε ένα κενό τριβλίο Petri ή πάνω σε μια αντικειμενοφόρο πλάκα μικροσκοπίου.
2. Εφυγράνετε κάθε δίσκο με μία σταγόνα κεκαθαρμένου νερού.
3. Με έναν κρίκο ή μια ξύλινη μπατονέτα που έχει αποστειρωθεί, αφαιρέστε αρκετές καλά απομονωμένες παρόμοιες αποικίες και επιχρίστε πάνω σε στην επιφάνεια ενός δίσκου.
4. Παρατηρήστε το δίσκο για τυχόν χρωματική μεταβολή.
5. Εναλλακτική διαδικασία: Με τη βοήθεια λαβίδας, εφυγράνετε το δίσκο με μία σταγόνα κεκαθαρμένου νερού και κατόπιν σαρώστε κατά πλάτος της αποικίας.

Ποιοτικός έλεγχος χρήστη: Με κάθε ομάδα αγνώστων δειγμάτων πρέπει να εξετάζονται καλλιέργειες αναφοράς ελέγχου. Οι ακόλουθοι μικροοργανισμοί συνιστώνται για χρήση ως στελέχη εξέτασης.

Στέλεχος εξέτασης	Αναμενόμενα αποτελέσματα
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	Θετικό
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	Αρνητικό

Πρέπει να τηρούνται οι απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου σύμφωνα με τους ισχύοντες τοπικούς, πολιτειακούς ή/και ομοσπονδιακούς κανονισμούς ή τις απαιτήσεις πιστοποίησης και τις πρότυπες διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου του εργαστηρίου σας. Συνιστάται ο χρήστης να ανατρέχει στις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες του CLSI και τους κανονισμούς του CLIA για τις κατάλληλες πρακτικές ποιοτικού ελέγχου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ

Εάν η αντίδραση είναι θετική, θα εμφανιστεί χρωματική μεταβολή από κίτρινο σε κόκκινο στην περιοχή όπου εφαρμόστηκε η καλλιέργεια. Σημείωση: χρωματική μεταβολή δεν αναπτύσσεται συνήθως πάνω σε ολόκληρο το δίσκο. Στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, δεν εμφανίζεται χρωματική μεταβολή στο δίσκο.

Για τα περισσότερα στελέχη βακτηριδίων, θετικό αποτέλεσμα εμφανίζεται εντός 5 λεπτών. Ωστόσο, για μερικούς σταφυλόκοκκους ενδέχεται να χρειαστεί έως και 1 ώρα για να εμφανιστούν θετικές αντιδράσεις.

Μικροοργανισμός	Αποτέλεσμα	Χρόνος αντίδρασης κατά προσέγγιση	Ερμηνεία
<i>Staphylococcus aureus</i>	Θετικό	1 ώρα	Ανθεκτικός στην πενικιλίνη, αμπικιλίνη, καρβενικιλίνη και τικαρκιλίνη. Πιθανώς ευαίσθητος στην κεφαλοθίνη, τη μεθικιλίνη, την οξακιλίνη, τη ναφκιλίνη και άλλες ανθεκτικές στην πενικιλινάση πενικιλίνες.*
<i>Haemophilus influenzae</i>	Θετικό	1 λεπτό	Ανθεκτικός στην αμπικιλίνη. Ευαίσθητος σε κεφαλοσπορίνες.*
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> και <i>Moraxella catarrhalis</i>	Θετικό	1 λεπτό	Ανθεκτικοί στην πενικιλίνη.
<i>Enterococcus faecalis</i>	Θετικό	5 λεπτά	Ανθεκτικός στην πενικιλίνη και την αμπικιλίνη.
Αναερόβια βακτηρίδια	Θετικό	30 λεπτά	Πιθανή ταυτοποίηση είναι είδος <i>Bacteroides</i> . Πιθανώς ανθεκτικά στην πενικιλίνη και ενδέχεται να είναι ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες, συμπεριλαμβανομένης της κεφοταξίμης και σπανίως της κεφοξιτίνης.

* Η ευαισθησία πρέπει να επιβεβαιώνεται με εξαρτώμενες από την ανάπτυξη εξετάσεις ευαισθησίας.

Τυχόν αρνητικά αποτελέσματα υποδηλώνουν αλλά δεν εγγυώνται την ευαισθησία.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Η αποτελεσματικότητα της εξέτασης αυτής στην πρόβλεψη της ανθεκτικότητας μικροοργανισμών εκτός των *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, σταφυλόκοκκων, εντερόκοκκων και ορισμένων αναερόβιων βακτηριδίων στη β-λακτάμη δεν έχει αποδειχθεί.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ανθεκτικότητα μερικών από τους παραπάνω μικροοργανισμούς στα β-λακταμικά αντιβιοτικά χωρίς την παραγωγή β-λακταμασών.^{30,31} Στις περιπτώσεις αυτές, έχουν προταθεί ως ερμηνεία μηχανισμοί ανθεκτικότητας, όπως π.χ. φραγμοί διαπερατότητας. Επομένως, η εξέταση β-λακταμάσης πρέπει να χρησιμοποιείται ως ταχύ συμπλήρωμα και όχι ως αντικατάσταση συμβατικών εξετάσεων ευαισθησίας.

Για μερικά στελέχη σταφυλόκοκκων,¹³ ιδιαίτερα του *S. epidermidis*, έχει περιγραφεί μια επαγώγιμη β-λακταμάση που ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα μια ψευδώς αρνητική αντίδραση β-λακταμάσης με ένα στέλεχος, το οποίο είναι ανθεκτικό στην πενικιλίνη ή την αμπικιλίνη.

ΕΙΔΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Σε μια συγκριτική μελέτη τεσσάρων μεθόδων για την ανίχνευση της δραστηριότητας της β-λακταμάσης σε αναερόβια βακτηρίδια, ελήφθησαν τα ακόλουθα ποσοστά συμφωνίας με ένα πρότυπο που χρησιμοποιεί διηθητικό χαρτί κεκορεσμένο με νιτροσεφίνη: Cefinase, 100%, κεφαλοσπορίνη πυριδίνη-2-αζω-π-διμεθυλανιλίνης, 96%, δίσκος πενικιλινάσης που χρησιμοποιεί δείκτη pH μωβ της βρωμοκρεζόλης, 72%, ιωδομετρική τεχνική σε αντικειμενοφόρο πλάκα, 78%.³²

ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ

Αρ. κατ. Περιγραφή
231650 BD BBL Cefinase Discs, 50

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Abraham, E.P., and E. Chain. 1940. An enzyme from bacteria capable of destroying penicillin. *Nature* 146:837.
2. McCarthy, L.R. 1980. β -lactamases. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2 (2): 1–3. G.K. Hall and Co., Boston.
3. Richmond, M.H. 1979. β -lactam antibiotics and β -lactamases: two sides of a continuing story. *Rev. Inf. Dis.* 1:30–36.
4. Bush, K., and R.B. Sykes. 1982. Interaction of new β -lactams with β -lactamases and β -lactamases-producing gram-negative rods, p.47–63. *In* H.C. Neu (ed.), *New β -lactam antibiotics: review from chemistry to clinical efficacy of new cephalosporins*. College of Physicians of Philadelphia, Philadelphia.
5. Thornsberry, C., T.L. Gavan, and E.H. Gerlach. 1977. Cumitech 6, New developments in antimicrobial agent susceptibility testing. Coordinating ed., J.C. Sherris. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
6. Jorgensen, J.H., S.A. Crawford, and G.A. Alexander. 1982. Pyridine-2-azo-p-dimethylaniline chromophore, a new chromogenic cephalosporin for rapid beta-lactamase testing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22:162–164.
7. Montgomery, K., L. Raymundo, Jr., and W.L. Drew. 1979. Chromogenic cephalosporin spot test to detect beta-lactamase in clinically significant bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 9:205–207.
8. O'Callaghan, C.H., A. Morris, S.M. Kirby, and S.H. Shingler. 1972. Novel method for detection of β -lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1:283–288.
9. Skinner, A., and R. Wise. 1977. A comparison of three rapid methods of β -lactamase activity in *Haemophilus influenzae*. *J. Clin. Pathol.* 30:1030–1032.
10. Sykes, R.B., and M. Mathew. 1976. The β -lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to β -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2:115–157.
11. Ashford, W.A., R.G. Golash, and V.G. Hemming. 1976. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* ii:657–658.
12. Adam, A.P., A.L. Barry, and E. Benner. 1970. A simple rapid test to differentiate penicillin-susceptible from penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* 122:544–546.
13. Kirby, W.M.M. 1944. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science* 99:452–453.
14. Malmvall, B.E., J.E. Brorsson, and J. Johnsson. 1977. *In vitro* sensitivity to penicillin V and β -lactamase production of *Branhamella catarrhalis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 3:374–375.
15. Khan, W., S. Ross, W. Rodriguez, G. Conroni, and A.K. Saz. 1974. *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin. *J. Am. Med. Assoc.* 299:298–301.
16. Neumann, M.A., D.F. Sahm, C. Thornsberry, and J.E. McGowan, Jr. 1991. Cumitech 6A, New developments in antimicrobial agent susceptibility testing: a practical guide. Coordinating ed., J.E. McGowan, Jr. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
17. Olsson, B., K. Dornbush, and C.E. Nord. 1977. Susceptibility testing of β -lactam antibiotics and production of β -lactamase in *Bacteroides fragilis*. *Med. Microbiol. Immunol.* 163:183–194.
18. Hart, C.A., K. Barr, T. Makin, P. Brown, and R.W.I. Cooke. 1982. Characteristics of a β -lactamase produced by *Clostridium butyricum*. *J. Antimicrob. Chemother.* 10:31–35.
19. Marrie, T.J., E.V. Haldane, C.A. Swantee, and E.A. Kerr. 1981. Susceptibility of anaerobic bacteria to nine antimicrobial agents and demonstration of decreased susceptibility of *Clostridium perfringens* to penicillin. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 19:51–55.
20. Salyers, A.A., J. Wong and T.D. Wilkins. 1977. β -lactamase activity in strains of *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides oralis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11:142–146.
21. Del Bene, V.E., and W.E. Farrar, Jr. 1973. Cephalosporinase activity in *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3:369–372.
22. Timewell, R., E. Taylor, and I. Phillips. 1981. The β -lactamases of *Bacteroides* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 7:137–146.
23. Pechere, J.C., R. Guay, J. Dubois, and R. Letarte. 1980. Hydrolysis of cefotaxime by a β -lactamase from *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17:1001–1003.
24. Yotsuji, A., S. Minami, M. Inoue, and S. Mitsuhashi. 1983. Properties of novel β -lactamase produced by *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24:925–929.
25. Cuchural, G.J., F.P. Tally, N.V. Jacobus, P.K. Marsh, and J. W. Mayhew. 1983. Cefoxitin inactivation by *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24:936–940.
26. Olsson, B., K. Dornbush, and C.E. Nord. 1979. Factors contributing to β -lactam antibiotics in *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15:263–268.
27. Lamonthe, F., F. Auger, and J.M. Lacroix. 1984. Effect of clavulanic acid on the activities of ten β -lactam agents against members of the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25:662–665.
28. Gabay, E.L., V.L. Sutter, and S.M. Finegold. 1981. Rapid β -lactamase testing in *Bacteroides*. *J. Antimicrob. Chemother.* 8:413–416.
29. Bush, K., and R.B. Sykes. 1984. β -lactamase (penicillinase, cephalosporinase), p. 280–285, 406, 407. *In* H.U. Bergmeyer (ed.) *Methods of enzymatic analysis*, 3rd ed, vol. IV. Verlag. Chemie, Deerfield Beach, Fla.
30. Sabath, L.D., F.F. Barrett, C. Wilcox, D.A. Gerstein, and M. Finland. 1969. Methicillin resistance of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, p. 302–306. *In* G.L. Hobby (ed.), *Antimicrob. Agents Chemother.* 1968. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
31. Markowitz, S.M. 1980. Isolation of an ampicillin-resistant, non β -lactamase producing strain of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17:302–306.
32. Lee, D.T., and J.E. Rosenblatt. 1983. A comparison of four methods for detecting beta-lactamase activity in anaerobic bacteria, abstr. C302, p. 362. *Abstr. Annu. Meet. Am. Soc. Microbiol.* 1983.

Τεχνική Εξυπηρέτηση και Υποστήριξη: παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της BD ή τη διεύθυνση www.bd.com.

Ιστορικό αλλαγών

Αναθεώρηση	Ημερομηνία	Περίληψη αλλαγών
(03)	2018-09	Ενημέρωση μορφοποίησης.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Аткарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商



Use by / Използвайте до / Spotfejuije do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήσις έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóas dátuma / Usare entro / Δείναι பயιδானறு / Naudokite iki / Izzelfiet tot / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Изпользовать до / Pouzítie do / Upotrebiti do / Använd före / Son kullanna tarifi / 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 = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
 JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
 EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
 AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
 AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
 ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
 AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
 ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА / (АА = айдын соңы)
 YYYY-MM-DD/YYYY-MM(MM = 월말)
 MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mėnesio pabaiga)
 GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēnesia beigas)
 JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutten 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 meseca)
 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 / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Kataloogszám / Numero di catalogo / Katalog nemiri / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Numár de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Kataloga numaras / Номер за каталогом / 目錄号



Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autoriserter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτούμενος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatus esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті екіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojatis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavnstvo u Evropskoj uniji / Autoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avruua Tooplulugu Yettiyl Timsilsici / Уповноважений представник в країнах ЄС / 歐洲共同體授權代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Medicinskii ured za dijagnostiku in vitro / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medicinsches In-vitro-Diagnostikum / In vitro diuqututkuvit itruki osuqku / Dispositivo medico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiinaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostizálti orvosok eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жұмыс іетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietais / Medicinas ierices, ko lieto in vitro diagnostika / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk udstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шекте / 온도제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūros ierobojėjumi / Temperatuurlimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograniczenie temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-code (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotti) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-code (lot) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії (партия) (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 / Kalländande <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> testetiz elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> تستերی үшін жеткілікті / <n> 테스트 için 충분한 포함량 / 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> testů / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malzeme 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 / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нукдаулыгымэн таньсып алынз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultati instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullaniini Talimatları'na başvurun / Див. інструкцію з використання / 请参阅使用说明



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



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

Australian Sponsor:

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

Nitrocefin is a product of Glaxo Research; distributed exclusively by BD Diagnostics.
ATCC is a trademark of American Type Culture Collection.
© 2018 BD. BD and the BD Logo are trademarks of Becton, Dickinson and Company.