

REF 491313	BD PrepMate Consumables Kit (Sarf Malzemeleri Kiti)
REF 491311	BD PrepStain Consumables Kit (Sarf Malzemeleri Kiti)
REF 491312	BD PrepStain Consumables Kit (Sarf Malzemeleri Kiti) – Japonya

KULLANIM AMACI

BD PrepStain Sistemi (eski adı AutoCyte PREP Sistemi) sıvı bazlı ince katmanlı hücre hazırlama prosedir. **BD PrepStain** System (**BD PrepStain** Sistemi), geleneksel jinekolojik Pap smirlerinin yerine geçmesi amaçlanan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (**BD SurePath** Sıvı Bazlı Pap Test) slaytlarını üretir. **BD SurePath** slaytlarının (eski adı AutoCyte PREP slaytları), "Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses" kaynağında tanımlandığı şekilde servikal kanser, prekanseröz lezyonlar, atipik hücreler ve diğer tüm sitolojik kategorilerin tarama ve saptamasında kullanımı amaçlanmaktadır.¹

BD SurePath Preservative Fluid (**BD SurePath** Koruyucu Sıvı), **BD ProbeTec** *Chlamydia trachomatis* (CT) Q^x ve *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Q^x Yükseltilmiş DNA Dizileri ile test edilen jinekolojik numuneler için uygun bir toplama ve taşıma ortamıdır. Bu dizilerle kullanmak üzere numuneler hazırlamak amacıyla **BD SurePath** Preservative Fluid'in (**BD SurePath** Koruyucu Sıvı) kullanımı ile ilgili talimatlar için dizi paketi belgelerine bakın.

ÖZET VE AÇIKLAMA

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

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

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

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

KISITLAMALAR

- BD PrepStain** Sistemi'nde kullanılan preparatların jinekolojik numuneleri, imalatçı tarafından sağlanan standart toplama prosedürüne göre, çıkarılabilir başlıklı süpürge tipi numune alma cihazı veya endoservikal fırça/plastik spatül kombinasyonu kullanılarak toplanmalıdır.

BD PrepStain Sistemi ile birlikte tahta spatüller kullanılmamalıdır. **BD PrepStain** Sistemi ile birlikte çıkarılabilir olmayan endoservikal fırça/ plastik spatül kombinasyonları kullanılmamalıdır.

- BD SurePath** slaytlarının üretimi ve değerlendirilmesi için yetkili kişilerden eğitim almak bir önkoşuldur. Sitoteknolog ve patologlar **BD SurePath** slaytları üzerinde morfoloji değerlendirmesi için eğitim almalıdır. Eğitim, yeterlilik sınavını kapsayacaktır. Laboratuvar müşterileri eğitici slayt ve test setlerinin kullanımı hakkında bilgilendirilecektir. **BD Diagnostics** ayrıca her müşterinin kendi hasta popülasyonundan eğitim slaytlarının hazırlanmasında destek sağlayacaktır.
- BD PrepStain** Sistemi'nin düzgün performans göstermesi, **BD PrepStain** System ile yalnızca **BD Diagnostics** tarafından desteklenen veya tavsiye edilen malzemelerin kullanılmasını gerektirir. Kullanılan malzemeler ve ürünler kurumsal ve resmi düzenlemelere uygun olarak doğru şekilde atılmalıdır.
- Tüm malzemeler yalnızca tek kullanımlıktır ve tekrar kullanılamaz.
- BD SurePath** Liquid-based Pap Test slaytları için **BD SurePath** Collection Vial'a örnekten 8,0 ± 0,5 mL toplanmalıdır.

UYARILAR VE ÖNLEMLER

Sitoloji örnekleri enfeksiyöz ajanlar içerebilir. Uygun, koruyucu kıyafet, eldiven ve göz/yüz koruyucu kullanın. Örnekler ile çalışırken uygun biyotehlike önlemlerini alın.

BD SurePath Koruyucu Sıvı, sulu denatüre etanol çözeltisi içerir. Karışım küçük miktarlarda metanol ve izopropanol içerir. Yutmayın.

Uyarı



H226 Alevlenir sıvı ve buhar.

P233 Kabı sıkıca kapalı tutun. **P280** Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. **P303+P361+P353** DERİ (veya saç) İLE TEMAS HALİNDE İSE: Kirlenmiş tüm giysilerinizi hemen kaldırın/çıkartın. Cildinizi su/duş ile durulayın. **P403+P235** İyi havalandırılmış bir alanda depolayan. Soğuk tutun. **P501** İçeriği/kabı ulusal/bölgesel/yerel/uluslararası yönetmeliklere göre atın.

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

Uyarı



H302 Yutulması halinde zararlıdır.

P264 Elleçlemeden sonra ile iyice yıkayın. **P301+P312** YUTULDUĞUNDA: kendinizi iyi hissetmiyorsanız ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru/hekimi arayın. **P501** İçeriği/kabı ulusal/bölgesel/yerel/uluslararası yönetmeliklere göre atın.

BD EA/OG Combo Stain (BD EA/OG Combo Boyası) metanol ve eozin Y D&C kırmızı boya içermektedir. Yutmayın.

Tehlikelidir



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

P264 Elleçlemeden sonra ile iyice yıkayın. **P280** Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. **P312** YUTULDUĞUNDA: kendinizi iyi hissetmiyorsanız ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru/hekimi arayın. **P403+P235** İyi havalandırılmış bir alanda depolayan. Soğuk tutun. **P501** İçeriği/kabı ulusal/bölgesel/yerel/uluslararası yönetmeliklere göre atın.

ÖNLEMLER

- *In vitro* diyagnostik kullanım içindir.
- Yalnızca profesyonel kullanıma yönelik.
- İyi laboratuvar uygulamaları izlenmeli ve **BD PrepStain** Sistemi'nin tüm kullanım prosedürlerine tam olarak uyulmalıdır.
- Reaktifler oda sıcaklığında (15–30 °C) saklanmalı ve uygun performansın sağlanması için son kullanma tarihlerinden önce kullanılmalıdır. Sitolojik numuneler olmadan **BD SurePath** Preservative Fluid için saklama koşulları imal tarihinden itibaren oda sıcaklığında (15–30 °C) 36 aya kadardır. Sitolojik numuneler içeren **BD SurePath** Preservative Fluid (**BD SurePath** Koruyucu Sıvı) için saklama limiti soğutucu koşullarında (2–10 °C) 6 ay veya oda sıcaklığında (15–30 °C) 4 haftadır. **BD ProbeTec** CT Q^x ve GC Q^x Yükseltilmiş DNA Test Kitleri ile kullanılması amaçlanan sitolojik numune içeren **BD SurePath** Preservative Fluid (**BD SurePath** Koruyucu Sıvı) depolanabilir ve **BD ProbeTec** Q^x Yükseltilmiş DNA Test Kitleri için kullanılan Sıvı Bazlı Sitoloji Numunesi (LBC) Sulandırma Tüplerine taşımadan önce 2–30 °C'de 30 güne kadar saklanabilir.
- Sıçramasını veya aerosollerin oluşumunu önleyin. Kullanıcılar uygun el, göz ve giysi koruması kullanmalıdır.
- **BD SurePath** Koruyucu Sıvı, şunlara karşı antimikrobiyal etkinlik açısından test edilmiş ve etkili olduğu saptanmıştır: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Aspergillus niger*. Her bir türün 10⁶ CFU/mL'si ile inoküle edilen **BD SurePath** Koruyucu numuneleri standart koşullar altında 14 gün (*Mycobacterium tuberculosis* için 28 gün) inkübasyondan sonra hiçbir çoğalma göstermemiştir. Ancak, biyolojik sıvıların güvenli kullanımına yönelik genel önlemler her zaman uygulanmalıdır.
- **BD PrepStain** Sistemi Kullanıcı Kılavuzu'nda belirtilen önerilen prosedürlerin izlenmemesi cihazın performansını olumsuz etkileyebilir.

İSTEĞE BAĞLI PARÇA ÇIKARMA

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

Prosedür

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

4. **BD ProbeTec** CT Q^x ve GC Q^x Yükseltilmiş DNA Dizileri kullanılarak yapılan parça işleme hakkındaki talimatlar için dizi üreticisi tarafından sağlanan Paket Belgeleri'ne bakın.

SAKLAMA

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

Sitolojik numuneler içeren **BD SurePath** Koruyucu Sıvı için saklama limiti soğutucu koşullarında (2 ila 10 °C) 6 ay veya ortam sıcaklığında (15 ila 30 °C) 4 haftadır.

BD ProbeTec CT Q^x ve GC Q^x Yükseltilmiş DNA Dizileri ile kullanılması amaçlanan sitolojik numune içeren SurePath Koruyucu Sıvı depolanabilir ve **BD ProbeTec** Q^x Yükseltilmiş DNA Dizileri için kullanılan Sıvı Bazlı Sitoloji Numunesi (LBC) Sulandırma Tüplerine taşımadan önce 2 –30 °C'de 30 güne kadar saklanabilir.

GEREKLİ MALZEMELER

Reaktifler, bileşenler ve aksesuarlara ilişkin tam bilgiler için **BD PrepStain** Slayt İşleyici Kullanıcı Kılavuzu'na bakın. Aşağıda listelenen materyallerin tümü **BD SurePath** slaytlarını manuel olarak (**BD PrepStain** Slayt İşleyici'yi kullanmadan) hazırlarken gerekmemektedir.

Sağlanan Malzemeler

- **BD PrepStain** Slide Processor
- **BD SurePath** Collection Vial (**BD SurePath** Preservative Fluid dahil)
- Çıkarılabilir Başlıklı Servikal Numune Alma Cihazı/Cihazları
- **BD Density Reagent** (**BD** Dansite Reaktifi)
- **BD Syringing Pipettes** (**BD** Şırınga Pipetleri)
- **BD Settling Chambers** (**BD** Durultma Odaları)
- **BD Cytology Stain Kit** (**BD** Sitoloji Boyama Kiti)
- **BD SurePath** PreCoat Slides (**BD SurePath** PreCoat Slaytları)
- **BD Centrifuge Tubes** (**BD** Santrifüj Tüpleri)
- Slayt ve Tüp Rafları
- **BD PrepStain** Transfer Tips (**BD PrepStain** Transfer Uçları)
- **BD Aspirator Tips** (**BD** Aspiratör Uçları)

Gerekli Fakat Verilmeyen Malzemeler

- Vorteks Karıştırıcı
- Deiyonize Su (pH 7,5 ila 8,5)
- **BD Alcohol Blend Rinse** (Alkol Karışımıyla Yıkama) veya İzopropanol ve Reaktif Dereceli Alkol
- Temizlik Ajanı, Sabitleme Ortamı ve Cam Lameller

TANISAL YORUMLAMA VE PREPARAT YETERLİLİĞİ

BD Diagnostics tarafından yetkilendirilmiş **BD PrepStain** Sistemi ve **BD SurePath** Slaytları üzerinde kullanıcı eğitiminden sonra, şu anda sitoloji laboratuvarlarında geleneksel Pap smearleri için kullanılan Bethesda Sistemi sitolojik diyagnostik kriterleri **BD SurePath** slaytlarına uygulanabilir.¹ Bethesda 2001 Raporlama Sisteminde tavsiye edilen kılavuzlarda sıvı bazlı preparatlara değinilmekte ve özel olarak bu preparatlar için uygun selülaritenin nasıl belirleneceği açıklanmaktadır.

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

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

- Taramada kullanılan her mikroskop modeli için, imalatçının mikroskop kılavuzunu inceleyin veya tercih edilen okülerle 40x bir objektif kullanarak görüş sahası belirlerken mikroskop imalatçısına danışın. Alternatif olarak, hemositometre veya benzer mikroskopik slayt ölçüm skalası kullanarak Saha Alanını hesaplayın (Saha Alanı = πr^2 - r, alanın yarıçapıdır).
- 40x bir objektif alanı başına minimum ortalama hücre sayısı, **BD SurePath** slaydının yaklaşık 130 mm²lik hücre birikimi alanının spesifik mikroskopun saha alanına bölünmesiyle belirlenir. Daha sonra elde edilen sayı minimum 5.000 hücreye bölünür. Elde edilen sayı, 40x bir objektifin görme alanında epitel hücrelerin tavsiye

edilen yeterli minimum ortalama sayıdır. Bu sayıyı kaydederek sitoteknologlar tarafından kullanılan rutin referans olarak saklayın. Bethesda 2001 kılavuzları 13 mm'lik bir preparat için alan başına düşen hücrelerin yaklaşık sayısını belirtir.

- Preparat çapının merkezi boyunca yatay ve dikey olarak minimum on alan sayılmalıdır.
- Selülaritenin değerlendirilmesinde bir uygulama yolu olarak, boyanan preparatın görsel dansitesinin makroskopik değerlendirmesi preparat üretimi çalışmalarının yeterliliğini kontrol etmede kullanılabilir. Ancak, tarama prosesi sırasında sitoteknologlar tarafından gerçekleştirilen mikroskopik değerlendirmenin yerine geçecek bir işlem bulunmamaktadır.

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

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

PERFORMANS ÖZELLİKLERİ: KLİNİK ÇALIŞMALAR RAPORU

İlk Bölünmüş Örnek Çalışması

BD Diagnostics (önceden TriPath Imaging olarak biliniyordu), **BD PrepStain** Sistemiyle üretilen **BD SurePath** slaytlarından elde edilen diyagnostik sonuçları geleneksel olarak hazırlanan Pap smirleri ile karşılaştırmak amacıyla birden çok bölgede prospektif, maskeli, split-numune, ikili eşleştirilmiş klinik araştırma gerçekleştirmiştir. Çalışmanın amacı çeşitli hasta popülasyonlarında ve laboratuvar ortamında servikal kanser, prekanseröz lezyonlar ve atipik hücrelerin saptanmasında geleneksel Pap smirlerine kıyasla **BD SurePath** Sıvı Bazlı Pap Test performansını değerlendirmektir. Her iki preparat için yeterlilik de değerlendirilmiştir.

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

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

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

Patient Özellikleri

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

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

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

Çalışma Sonuçları

Klinik deneyin amacı **BD PrepStain** Sistemiyle üretilen **BD SurePath** slaytlarının performansını geleneksel olarak hazırlanan Pap smirleri ile karşılaştırmaktır. Her iki preparat tipi için slaytlar Bethesda Sistemi kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Çalışma protokolü geleneksel Pap smirlerinin lehine önyargılıdır çünkü geleneksel Pap smiri her zaman ilk olarak hazırlanmış, böylece **BD SurePath** slaydını süpürge tipi cihazda

kalan kalıntı materyalle sınırlamıştır (numunenin bu kısmı genelde atılmış olacaktır).¹² **BD SurePath** Sıvı Bazlı Pap Testi'nin kullanım amacı direct-to-vial bir uygulamadır; burada toplanan tüm hücreler **BD PrepStain** Sistemi için kullanılabilir olacaktır.

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

Tablo 1'de diyagnostik tedavi kategorileri için (Normal Limitler Dahilinde (WNL), Önemli Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler/Önemli Belirsiz Atipik Glandüler Hücreler (ASCUS/AGUS), Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar (LSIL), Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar (HSIL) ve Kanser (CA)) **BD SurePath** slaytlarına karşı Geleneksel slaytlara yönelik tüm bölge sonuçlarının doğrudan karşılaştırması sunulmaktadır.

Tablo 1 İlk Split-Numune Çalışması: 8.807 Eşleştirilmiş Numune — Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması — Referans Patolog Yok

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

SP = **BD SurePath**

CN = Geleneksel

Tablo 2'de tüm diyagnostik tedavi kategorileri için Geleneksel Pap smiri preparatına karşı **BD SurePath** preparatı yönteminin tüm bölge sonuçlarının doğrudan bir karşılaştırması sunulmaktadır.

Tablo 2 İlk Split-Numune Çalışması: 8.807 Eşleştirilmiş Numune — Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması — Referans Patolog Yok

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

Tablo 1 ve Tablo 2'de hiçbir bağımsız referans patolog sonucu yansıtılmamaktadır.

Tablo 3 İlk Split-Numune Çalışması: Referans Yöntemle ASCUS/ AGUS olarak Atanan Vakalara yönelik Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması – Tutarsız Hata Analizi

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

Başarı = ASCUS/AGUS

Hata = WNL ve Reaktif/Reparatif

McNemar Testinin Sonucu: χ^2 mc = 1,62, p = 0,2026

Geleneksel Slayt Hataları: 205

BD SurePath Hataları: 180

Tablo 3'te referans patoloj tarafından ASCUS veya AGUS olarak tanımlanan vakaların sonuçları gösterilmektedir. Bu değerlendirme, split-numune çalışma tasarımında yöntemlerin hassasiyetini değerlendirmek için tutarsız hataların analizine olanak sağlamaktadır. Hatalar, WNL ve Reaktif/Reparatif kapsamaktadır. McNemar testi ile belirlenen p-değeri 0,05'i aştığından **BD SurePath** ve geleneksel Pap smiri sonuçları eşdeğerdir.

Tablo 4 İlk Split-Numune Çalışması: Referans Yöntemle LSIL olarak Atanan Vakalara yönelik Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması – Tutarsız Hata Analizi

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

Başarı = LSIL

Hata = WNL, Reaktif/Reparatif ve ASCUS/AGUS

McNemar Testinin Sonucu: χ^2 mc = 0,69, p = 0,4054

Geleneksel Slayt Hataları: 63

BD SurePath Hataları: 54

Tablo 4'te referans patoloj tarafından LSIL olarak tanımlanan vakaların sonuçları gösterilmektedir. Hatalar, WNL, Reaktif/Reparatif ve ASCUS/AGUS'u kapsamaktadır. ASCUS/AGUS'ta olduğu gibi, split-numune çalışmasında iki yöntemin hassasiyeti 0,05'i aşan p-değeriyle istatistiksel olarak eşdeğerdir.

Tablo 5 İlk Split-Numune Çalışması: Referans Yöntemle HSIL+ olarak Atanan Vakalara yönelik Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması – Tutarsız Hata Analizi (LSIL hata değildir)

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

Başarı = HSIL+

Hata = WNL, Reaktif/Reparatif ve ASCUS/AGUS

McNemar Testinin Sonucu: χ^2 mc = 1,00, p = 0,3173

Geleneksel Slayt Hataları: 28

BD SurePath Hataları: 36

Tablo 5'te referans patoloj tarafından HSIL+ olarak tanımlanan vakaların sonuçları gösterilmektedir. Bu karşılaştırmada LSIL bir hata olarak değil farklılık olarak kabul edilmiştir.^{10,14,15} Hata WNL, Reaktif/Reparatif ve ASCUS/AGUS'u kapsamaktadır. Tutarsız hataların hassasiyet analizi split-numune çalışmasında yöntemlerin istatistiksel eşdeğerliğini göstermiştir.

Tablo 6 İlk Split-Numune Çalışması: Kansere Vakaları için Tutarsız Hata Analizi (HSIL hata değildir; LSIL hata kabul edilir)

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

Başarı = Kansere

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

McNemar Testinin Sonucu: χ^2 mc = 1,645, p = 0,1980

Geleneksel Slayt Hataları: 2

BD SurePath Hataları: 5

Tablo 6'da referans yöntemle kansere olduğuna karar verilen vakalara ilişkin sonuçlar (tüm bölgelerin) gösterilmektedir. Hatalar, WNL, Reaktif/Reparatif, ASCUS/AGUS ve LSIL'yi kapsamaktadır. Tutarsız hataların hassasiyet analizi yöntemlerin istatistiksel eşdeğerliğini göstermiştir. Bu 27 kanser vakası yeniden değerlendirme çalışmasına dahil edilmiştir. Bu veriler Tablo 9'da bulunabilir.

Tablo 7 İlk Split-Numune Çalışması: Referans Yöntemle HSIL+ olarak Atanan Vakalara yönelik Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması – Tutarsız Hata Analizi (LSIL bu analizde hata kabul edilmiştir)

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

Başarı = (HSIL+)

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

McNemar Testinin Sonucu: χ^2 mc = 11,56, p = 0,0007

Geleneksel Slayt Hataları: 33

BD SurePath Hataları: 67

Tablo 7'de referans patoloj tarafından HSIL+ olarak tanımlanan vakaların sonuçları gösterilmektedir. Hata, WNL, Reaktif/Reparatif, ASCUS/AGUS ve LSIL'yi kapsamaktadır. Orijinal çalışma protokolüyle¹⁰ tutarlı olmasa da, yöntemlerin istatistiksel karşılaştırması gerçekleştirilmiştir; burada tek bir bağımsız referans patoloj tarafından LSIL, HSIL+ olarak belirlenen bir vakaya karşı diyagnostik hata olarak kabul edilmiştir. Diyagnostik hassasiyetlerin bu istatistiksel karşılaştırmasında, LSIL önemsiz bir tutarsızlık yerine hata kabul edildiğinde, **BD PrepStain** Sistemiyle hazırlanan **BD SurePath** slaytları, split-numune çalışmasında HSIL+ anormalliğinin saptanması için geleneksel olarak hazırlanan Pap smirlerine eşdeğer olmayacaktır.

HSIL+ VAKALARININ MASKELİ YENİDEN DEĞERLENDİRMESİ

Sonuçların preparat kalitesi veya yorumun subjektifliğinden etkilenip etkilenmediğini belirlemek için yeni bir değerlendirme gerçekleştirilmiştir. Orijinal çalışmada (Tablo 7) HSIL+ olarak tanı konulan 262 vakayı değerlendirmek için, Bethesda Sisteminin diyagnostik grupları arasındaki tutarlı yorumu vurgulamak amacıyla tayin edilen sitoloji uzmanlarına yönelik yeni bir eğitim uygulandıktan sonra ek bir değerlendirme gerçekleştirilmiştir.

Bu HSIL+ vakaları, aynı split numune protokolü kullanılarak hazırlanan toplam 2.438 örneği kapsayan yeniden değerlendirilmenin bir parçası olarak yeniden maskelenmiştir. İki preparata yönelik çalışma bölgesi sonuçları daha sonra yeni bir referans değerle karşılaştırılmıştır; bu değer en anormal sitoloji tanısına göre üç bağımsız referans patologdan en az ikisinin uyuşmasını gerektirmektedir.

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

Tablo 8 Yeniden Değerlendirme Çalışması: Üç Bağımsız Referans Patologu Kapsayan Daha Zorlayıcı Referans Kriterleri ile Yeniden Değerlendirilen 209 Orijinal HSIL+ Vakasının Tutarsız Hata Analizi

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

Başarı = HSIL+

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

McNemar Testinin Sonucu: X^2 mc = 0,02, p = 0,8875

Geleneksel Slayt Hataları: 26

BD SurePath Hataları: 24

Tablo 8'de referans patolog tarafından HSIL+ olarak tanımlanan vakaların sonuçları gösterilmektedir. Hata, WNL, Reaktif/Reparatif, ASCUS/AGUS ve LSIL'yi kapsamaktadır. Bu karşılaştırmada LSIL, bağımsız referans patolog tarafından HSIL+ olarak belirlenen vakaya karşı diyagnostik hata kabul edilmiştir. Diyagnostik hassasiyetlerin karşılaştırması, iki yöntem arasında istatistiksel eşdeğerlik göstermiştir.

Tablo 9 Yeniden Değerlendirme Çalışması: Kanser Vakaları için Tutarsız Hata Analizi (HSIL hata değildir; LSIL hata kabul edilir)

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

Başarı = Kanser

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

McNemar Testinin Sonucu: X^2 mc = 0,00, p = 1,0000

Geleneksel Slayt Hataları: 3

BD SurePath Hataları: 3

Tablo 9'da referans yöntemle kanser olduğuna karar verilen vakalara ilişkin sonuçlar (tüm bölgelerin) gösterilmektedir. Hatalar, WNL, Reaktif/Reparatif, ASCUS/AGUS ve LSIL'yi kapsamaktadır. Bir hata LSIL olarak yorumlamadan kaynaklanmıştır. Diğer tüm hatalar slaytların ASCUS/AGUS veya WNL olarak yorumlanmasını kapsamaktadır. Tutarsız hataların hassasiyet analizi yöntemlerin istatistiksel eşdeğerliğini göstermiştir.

Maskeli yeniden değerlendirme, orijinal HSIL+ numunelerini yeniden maskelemek için kullanılmış 2097 yeni vakayı içermiştir. Bu yeni vakalardan elde edilen preparatların analizi ve karşılaştırması aşağıdaki Tablo 10'da verilmektedir.

Tablo 10 Yeniden Değerlendirme Çalışması: 2.097 Doğrudan Bölge Sonuçlarının Karşılaştırması - Referans Patolog Yok

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

Yukarıda açıklanan 2097 yeni vakadan 77'sine referans patologlar tarafından HSIL+ tanısı konmuştur. Tablo 11'de 77 HSIL+ vakasına yönelik hassasiyet analizi sunulmaktadır.

Tablo 11 Yeniden Değerlendirme Çalışması: Referans Yöntemle HSIL+ olarak Atanan Vakalara yönelik Tüm Bölge Sonuçlarının Karşılaştırılması – Tutarsız Hata Analizi (LSIL bu analizde hata kabul edilmiştir)

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

Başarı = HSIL+

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

McNemar Testinin Sonucu: X^2 mc = 0,00, p = 1,0000

Geleneksel Slayt Hataları: 21

BD SurePath Hataları: 21

Tutarsız hataların Tablo 11'deki analizi aynı sayıdaki HSIL+'nın her iki preparat yönteminde de eksik olduğunu göstermektedir. Hata, WNL, Reaktif/Reparatif, ASCUS/AGUS ve LSIL'yi kapsamaktadır. İstatistiksel test, LSIL, HSIL+ referans değerine karşı hata kabul edildiğinde bile split-numune tasarımı iki yöntem arasında eşdeğerlik kanıtlanmıştır.

Tablo 12'de tüm bölgeler için benign bulguların tanımlayıcı tanıları özetlenmektedir.

Tablo 12 İlk Split-Numune Çalışması: Benign Hücresel Değişikliklerin Özeti

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

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

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

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

Tablo 13 ila 16'da tüm bölgelere yönelik preparat yeterliliği sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 13 İlk Split-Numune Çalışması: Preparat Yeterliliği Sonuçları

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

Not: Bazı hastalarda birden çok alt kategori bulunmaktadır.

Ek tatmin edici olmayan vakalar referans patoloğ tarafından belirlenmiştir; tatmin edici olmayan sonuçların toplam sayısı Tablo 15'te yansıtılmaktadır. Tabloda SAT = Tatmin edici, SBLB = Tatmin Edici Fakat Sınırlı (belirtilen bazı koşullarla) ve UNSAT = Tatmin edici olmayan şeklindedir.

Tablo 14'te her iki preparat yöntemine ilişkin preparat yeterliliği karşılaştırma sonuçları gösterilmektedir. Geleneksel slaytlara kıyasla **BD SurePath** slaytlarıyla anlamlı oranda daha az Tatmin Edici Olmayan ve SBLB vaka mevcuttur.

Tablo 14 İlk Split-Numune Çalışması: Tüm Klinik Çalışma Bölgeleri Preparat Yeterliliği Sonuçlarının Özeti

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

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

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

Tablo 15'te hem deney bölgelerinde hem de referans bölgede yapılan değerlendirmelerden elde edilen tatmin edici ve tatmin edici olmayan preparatların karşılaştırması gösterilmektedir. **BD SurePath** slaytları geleneksel slaytlara kıyasla tatmin edici olmayan vakalar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir.

Tablo 15 İlk Split-Numune Çalışması: Klinik Deney Bölgelerinden ve Referans Bölgeden Tatmin Edici Olmayan Sonuçların Karşılaştırması

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

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

Tablo 16 Bölgeye göre Preparat Yeterliliği Sonuçları—Bulunmayan Endoservikal Bileşen (ECC) için SBLB Oranları

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

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

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

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

BD Diagnostics (önceden TriPath Imaging olarak biliniyordu), **BD SurePath** slaytlarının hazırlanmasına yönelik FDA onaylı prosedürde yapılan iki modifikasyonu değerlendirmek üzere prospektif, çok merkezli bir klinik deney gerçekleştirmiştir. **BD SurePath** slaytlarının hazırlanmasına yönelik onaylı prosedürde yapılan modifikasyonlar aşağıdaki gibidir:

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

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

Çalışmanın birincil amaçları şunlardır:

- **BD PrepStain** Sistemi (**BD PrepStain** yöntemi olarak anılır) kullanılan onaylı yöntemle göre hazırlanan slaytlara kıyasla **BD PrepMate** yöntemi kullanılarak hazırlanan **BD SurePath** slaytlarının morfolojik ve kalite yönlerini değerlendirmek.
 - **BD PrepStain** yöntemi kullanılan onaylı yöntemle göre hazırlanan slaytlara kıyasla **BD SurePath** manuel yöntemi kullanılarak hazırlanan **BD SurePath** Pap Test slaytlarının morfolojik ve kalite yönlerini değerlendirmek.
- Çalışmanın ilave amaçları şunlardır:
- Onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle **BD PrepMate** yöntemi arasındaki uyuşma miktarının tek başına tesadüfle beklenenden daha fazla olup olmadığını belirlemek.
 - Onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle **BD SurePath** manuel yöntemi arasındaki uyuşma miktarının tek başına tesadüfle beklenenden daha fazla olup olmadığını belirlemek.
 - **BD PrepMate** yöntemi kullanılarak **BD SurePath** slaytlarının hazırlanmasına yönelik **BD PrepStain** Sistemi standartlarına göre numune yeterliliğini değerlendirmek.
 - **BD SurePath** manuel yöntemi kullanılarak **BD SurePath** Pap hazırlanmasına yönelik **BD PrepStain** Sistemi standartlarına göre numune yeterliliğini değerlendirmek.

BD PREPMATE OTOMATİK AKSESUARI

BD PrepMate, **BD PrepStain** cihazı laboratuvar prosesinin iki manuel adımını – numune karıştırma ve katmanlama – otomatikleştiren **BD PrepStain** Sistemine yardımcıdır. **BD PrepMate** yöntemi, numuneyi iyi bir şekilde karıştırır ve **BD SurePath** Koruyucu Sıvı Toplama Flakonları'ndan doğru biçimde ayırır; numuneyi bir test tüpünde **BD** Dansite Reaktifine üzerine katmanlar halinde yerleştirir. Toplama flakonları, şırınga pipetleri ve test tüpleri (**BD** Dansite Reaktifine içeren) ile önceden yüklenmiş numune rafı cihazın tepsinine yerleştirilir. Raf, üç sıra halinde her biri dört tane içerecek şekilde ayarlanan on iki flakon, tüp ve şırınga pipeti içerir. Flakonlar, şırınga pipetleri ve tüpler atılabilir niteliktedir. Numune kontaminasyonu olasılığını elimine etmek amacıyla bunlar yalnızca bir kez kullanılmalıdır.

BD SUREPATH MANUEL YÖNTEMİ

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

BD PrepStain yönteminde, santrifüje tabi tutulmuş hücre paletleri boyanmış **BD SurePath** slaytları üretmek için otomatik olarak işlenmek üzere doğrudan **BD PrepStain** Slayt İşleyici'ye yerleştirilir.

BD SurePath manuel yöntemde, deiyonize su santrifüje tabi tutulmuş hücre paletine eklenir, bunu numunenin tekrar bekletilmek ve randomize edilmek üzere vortekse tabi tutulması izler. Numune, **BD SurePath** PreCoat Slaytı'na monte edilmiş **BD** Durultma Odası'na aktarılır. Numune slaydın üstüne çöktükten sonra, numune seri Papanicolaou boyama prosedürüyle boyanır.

SLAYT DENETİMİ

Tablo 17'de klinik çalışma slaytlarına yönelik slayt denetimi gösterilmektedir. Çalışma kümesinin vaka başına üç slayttan oluştuğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 17 Slayt Denetimi

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

* Kayıp numuneler, çift hasta numaraları, vb.

POPÜLASYON DEMOGRAFİLERİ

Tablo 18'de çalışma popülasyonuna dahil edilen tüm vakalar için hasta yaşı demografileri listelenmektedir.

Tablo 18 Hasta Demografileri

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

Tablo 19'da mevcut klinik bilgiler, Tablo 20'de ise çalışma popülasyonundaki tüm vakalara yönelik klinik hikaye listelenmektedir. Birden fazla ögenin seçilmesine izin verildiğini unutmayın; bu nedenle toplam vaka sayısı çalışma popülasyonundaki toplam vaka sayısı ile örtüşmeyebilir.

Tablo 19 Mevcut Klinik Bilgiler

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

Tablo 20 Klinik Hikaye

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

* Bilateral tüp ligasyonu

** Pelvik enflamatuvar hastalık

ÇALIŞMA SONUÇLARI

Bu çalışmanın amacı, **BD PrepMate** yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntem prosedürleri kullanılarak hazırlanan **BD SurePath** slaytlarının onaylı **BD PrepStain** Manuel yöntemi kullanılarak hazırlananlarla olumlu şekilde benzeştiğini kanıtlamaktır. Klinik veriler, **BD PrepMate** yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntemi ile hazırlanan slaytların morfoloji ve kalite açısından onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle hazırlananlarla karşılaştırılabilir nitelikte olduğunu göstermektedir.

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

NUMUNE MORFOLOJİSİ VE KALİTESİ

Tablo 21'de birincil amaçların sonuçları gösterilmektedir. Yöntemlerin her biriyle hazırlanan slaytların kabul edilebilirliği tabloda gösterilen morfoloji ve kalite kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Her bir kriter için, kabul edilebilir slaytların oranı karşılık gelen tam %95 güven aralığıyla hesaplanmıştır.

Tablo 21 Kabul Edilebilirlik Kriterleri için Oranların ve Güven Aralıklarının (CI) Karşılaştırması

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

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

DIYAGNOSTİK UYUŞMA

Bu analiz yöntemlerin her biriyle hazırlanan slaytlar üzerinde tanıları karşılaştırmaktadır. Bu veriler split numunelerden türetildiği için, Tablo 22 ve Tablo 23'te sunulan tanı matrisleri, onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle karşılaştırılan her bir test slaytı hazırlama yöntemiyle (**BD PrepMate** ve **BD SurePath** Manuel Yöntemi) ikili numunelere dayanmaktadır. İdeal olarak, iki yöntemle hazırlanan slaytlardan elde edilen tanıların aynı olacaktır. Bu, aynı tanıları sahip slaytların sayısı ile temsil edilir ve her tablonun ana köşegeninde görülür.

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

ONAYLI BD PREPSTAIN YÖNTEMİ İLE BD PREPMATE YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 22'de ana köşegen üzerindeki slaytların sayısı 367 (2+334+8+6+5+11+1) ve ana köşegen üzerindeki slaytların oranı 0,8785 ile 0,9366 tam %95 güven limitleriyle 0,9107'dir (367/403).

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

Tablo 22'de gösterilen sonuçlar, onaylı **BD PrepStain** yöntemi ile **BD PrepMate** yönteminin tabloda ana köşegen üzerindeki slaytların oranıyla da gösterildiği gibi, diyagnostik uyumla birlikte yüksek oranda slaytlara sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, ağırlıklı kappa analizi uyumunun tek başına tesadüfle ilişkilendirilebilmek için oldukça fazla olduğunu göstermektedir.

Tablo 22 **BD PrepStain** ve **BD PrepMate** Yöntemleri ile Tanıların Çapraz Tablosu.

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

ONAYLI BD PREPSTAIN İLE BD SUREPATH MANUEL YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 23'te ana köşegen üzerindeki slaytların sayısı 353'tür (3+315+6+10+7+11+1). Ana köşegen üzerindeki slaytların oranı 0,8759'dur (353/403). Bu oran için tam binomial %95 güven limitleri 0,8397 ile 0,9065'tir.

Tatmin edici olmayan slaytlar, ilk sıra ve ilk kolon silinerek tablodan çıkarıldığında geriye 398 slayt kalır. Ana köşegen üzerindeki slaytların oranı 0,8433 ile 0,9097 %95 güven limitleriyle birlikte 0,8794'tür (350/398). Tablo 23'te gösterilen sonuçlar, onaylı **BD PrepStain** yöntemi ile **BD SurePath** manuel yönteminin tabloda ana köşegen üzerindeki slaytların oranıyla da gösterildiği gibi, diyagnostik uyumla birlikte yüksek oranda slaytlara sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, ağırlıklı kappa analizi uyumunun tek başına tesadüfle ilişkilendirilebilmek için oldukça fazla olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, diyagnostik performans onaylı yöntem ve iki test yöntemi için aynıdır.

Tablo 23 **BD PrepStain** yöntemi ve **BD SurePath** manuel yöntemleriyle Tanıların Çapraz Tablosu

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

SLAYT YETERLİLİĞİ

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

Tablo 24'te onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle **BD PrepMate** yönteminin karşılaştırılmasından çıkan yeterlilik sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 24 BD PrepMate ve BD PrepStain Yöntemi Slaytları için Yeterlilik sonuçları

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

Tablo 25'te onaylı **BD PrepStain** yöntemiyle **BD SurePath** manuel yönteminin karşılaştırılmasından çıkan yeterlilik sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 25 BD SurePath Manuel Yöntemi ve BD PrepStain Yöntemi Slaytları için Yeterlilik Sonuçları

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

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

DIRECT-TO-VIAL ÇALIŞMASI

BD PrepStain Sistemi'nin ilk FDA onayının ardından, BD Diagnostics (önceden TriPath Imaging olarak biliniyordu) amaçlandığı gibi direct-to-vial numunelerle kullanıldığında büyük, çok merkezli bir **BD PrepStain** Sistemi çalışması gerçekleştirmiştir. Önceki klinik çalışmalarda split-numune yöntemi kullanılmıştır; bu yöntemde numune ilk olarak geleneksel Pap smiri oluşturmada kullanılmıştır ve kalan numune **BD SurePath** Koruyucu Sıvı Toplama Flakonu yerleştirilmiş ve **BD SurePath** slaytı oluşturmak amacıyla **BD PrepStain** Sistemiyle işleme tabi tutulmuştur. Split-numune tasarımlarının kalıntı hücre materyalinden hazırlanan testin tam performansını azalttığı kanıtlanmıştır.¹²

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

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

Geleneksel popülasyon **BD SurePath** slaytlarında olduğu gibi aynı kliniklerden toplanan 58.988 slayttan oluşmaktadır. Bu tarihsel popülasyon, klinikler **BD SurePath** Sıvı Bazlı Pap Testi'ne geçmeden önce en yeni slaytlardan başlanarak toplanmıştır, ardından her klinik testteki geleneksel ve **BD SurePath** slayt popülasyonları sayıca eşitlenene kadar geriye dönmüştür.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar geleneksel slaytların 248/58.988 olan saptama oranına kıyasla **BD SurePath** slaytlarının saptama oranının 405/58.580 olduğunu göstermektedir; böylece saptanabilirlik oranları da sırasıyla %0,691 ve %0,420'dir (Bkz. Tablo 26). Bu klinik tesisler ve çalışma popülasyonları için bu, **BD SurePath** slaytlarına yönelik HSIL+ lezyonlarının saptanmasında %64,4'lük ($p < 0,00001$) bir artış olduğunu göstermektedir.

Tablo 26 Tesislere göre Saptanabilirlik Oranlarının Karşılaştırılması HSIL+

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

LSIL+

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

ASCUS+

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

Tatmin Edici Değil

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

Not: Performans bakımından sahadan sahaya değişiklikler beklenir. Her laboratuvar kendi çalışmasının kalitesini dikkatlice izlemekle yükümlüdür.

PROSEDÜR

BD SurePath Liquid-based Pap Test slaytlarının hazırlanmasına yönelik tam prosedürler **BD PrepStain** Slide Processor Kullanıcı Kılavuzu'nda verilmektedir.

BİBLİYOGRAFYA

1. Solomon D, Nayar R (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York, Springer Verlag, 2004.
2. Bishop JW: Comparison of the CytoRich® System with conventional cervical cytology: Preliminary data on 2,032 cases from a clinical trial site. *Acta Cytol* 1997; 41:15-23.
3. Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi M: Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears: Including initial biopsy results. *Acta Cytol* 1998; 42:189-197.
4. Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M: Preliminary Evaluation of CytoRich®: An improved automated cytology preparation. *Diagn Cytopathol* 1993; 9:417-422.
5. Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW: Standarization of specimen preparation through mono/thin-layer technology in Automated Cervical Cancer Screening. Edited by HK Grohs, OAN Husain. New York, Igaku-Shoin, 1994, pp. 176-185
6. Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J: The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. *Acta Cytol* 1998; 42:171-177.
7. McGoogan E, Reith A: Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? Overview and evaluation of systems available. *Acta Cytol* 1996; 40:107-119.
8. Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E: Efficacy of monolayer preparations for cervical cytology: Emphasis on suboptimal specimens. *Acta Cytol* 1996; 40:496-500.
9. Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford OK, Atkison KM: Clinical trials of the CytoRich® specimen-preparation device for cervical cytology: Preliminary results. *Acta Cytol* 1997; 41:24-29.
10. Center For Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Points to consider: Cervical cytology devices. July 25, 1994. This document is available from the Division of Small Manufacturers (DSMA), 1-800-638-2041
11. Shatzkin A, Conner RJ, Taylor PR, Bunnag B: Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screeners. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 672-678.
12. Austin RM, Ramzy I: Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. *Acta Cytol* 1998; 42:178-184.
13. McNemar Q: Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika* 1947; 12:153-7.
14. Mayeaux EJ, Harper MB, Fleurette A, Pope JB, Phillips GS: A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. *J Fam Pract* 1995; 40:57-62.
15. College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology (PAP). 1995.
16. Bur M, Knowles K, Pekow P, Corral O, and Donovan J: Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears: Practical considerations. *Acta Cytol* 1995; 39: 631-642.
17. Evans SK, Wilbur DC: Identification of endocervical cells and microorganisms on cervical thin layer cytology specimens: Comparison to paired conventional smears. *Acta Cytol* 1993; 37:776.
18. Fleiss, Joseph L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

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



Do not reuse / Не используйте отово / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolositi / Ne использовать повторно / Nepoužívejte opakovaně / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanna / Не використовувати повторно



Use by / Используйте до / Spoftebøjte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдаланура / Naudokite iki / Izljetot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kullanna tarihi / Використати до line

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-NH / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
 AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
 ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-АА / (АА = айдың соңы)
 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 = sluttan 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)



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κυβικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (lot) / Partii kood (Lot) / Код партії



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



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Pristudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristite prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztató / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / Dmesio, žiūrėkite pridėdamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Atқарушы / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tilverkare / Üretici / Виробник



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



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



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 diagnostisk medicinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostics Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики in vitro



Consult Instructions for Use / Направте справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeka kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi urute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / Skatytite 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 / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piling / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / Laikymo temperatūra / Temperatūros ierobežojumi / Temperaturilimiet / Temperaturbegrensnig / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури



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 / Kullaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> testtepi үшін жеткілікті / 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 / Достаточо для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malzeme içerir / Вистачить для аналізів: <n>



Authorized Representative in the European Community / Оторизан 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 / Représentante autorisée pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autorizowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Reprezentante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavnstvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС



Fragile, Handle With Care / Чупливо, Роботете с необходимото внимание. / Krehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, käsitlese ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomjivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сыныш, абайлап пайдаланыңыз. / Трапу, elkités atsargiai. / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ömtålig, händter försiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomjivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın

Australian Sponsor:

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

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

Rovers Cervex-Brush is a registered trademark of Rovers Medical Devices B.V.

Cytobrush Plus and Pap Perfect are registered trademarks of CooperSurgical, Inc.

BD, BD Logo and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company. © 2014 BD