

In Vitro Diyagnostik Kullanım İçindir
BD MAX™ Sistemi ile kullanım içindir

P0228(10)
2020-11
Türkçe



KULLANIM AMAGÜVEN ARALIĞI

BD MAX Sisteminde gerçekleştirilen BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) (Çoklu İlaç Dirençli Tüberküloz) testi, ham sputum veya indüklenen veya ekspektore sputa numunelerinden hazırlanan konsantre sputum sedimentlerindeki *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi (MTBC) DNA'sının doğrudan saptanmasında kullanılan otomatik kalitatif *in vitro* diyagnostik bir testtir. MTBC DNA'sının saptandığı numunelerde BD MAX MDR-TB ayrıca rifampin direnciyle ilişkili *rpoB* genindeki mutasyonları ve izoniazid direnciyle ilişkili *katG* geni ve *inhA* başlatıcı bölgesindeki mutasyonları da saptar.

Test, MTBC DNA'sının yanı sıra *rpoB* ve *katG* genlerindeki mutasyonlarla ilişkili DNA'yı ve çoklu ilaç dirençli TB ile ilişkili *inhA* başlatıcı bölgesini saptamak üzere spesifik DNA hedeflerinin amplifikasyonu için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve florojenik, hedefe spesifik hibridizasyon problemleri kullanır.

BD MAX MDR-TB testi, klinik olarak tüberküloz (TB) şüphesi olan ve tüberküloz karşıtı tedavi almamış veya son altı ay içerisinde üç günden az tedavi görmüş hastalardan alınan örneklerde kullanılmak içindir. Bu testin, klinik ve diğer laboratuvar bulguları ile birlikte kullanıldığında pulmoner tüberküloz tanısına yardımcı olması amaçlanmıştır.

PROSEDÜRÜN ÖZETİ VE AÇIKLAMASI

Tüberküloz (TB) *M. tuberculosis* kompleksi (MTBC) türünden kaynaklanan ve yılda tahmini 10,4 milyon vakaya ve 1,7 milyon ölüme neden olan küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.¹ Çoklu ilaç dirençli TB (MDR-TB) hem rifampin (RRTB) hem de izoniazide (INH) karşı dirençli MTBC nedeniyle sürekli bir tehdit ve hastalığın çok daha karmaşık bir formudur.¹ 2016 yılında, en etkili ilk basamak ilacı olan rifampine (RRTB) karşı dirençli 600.000 yeni vaka görülmüş, bunlardan 490.000 vaka çoklu ilaç dirençli TB (MDR-TB) olmuştur.¹ 2016 yılında WHO, MDR-TB saptaması için hızlı moleküler testler gerektiren yeni TB test kılavuzunu yayınladı.² MTBC'nin ve bunun ilaç direnci foranının hızlı ve doğru tespiti, ölüm oranını azaltmaya ve TB'nin yayılmasını durdurmaya yardımcı olmak için bu hastalıktan yakınan hastaların uygun biçimde tanımlanması ve tedavi edilmesi açısından önemlidir.³

BD MAX MDR-TB testi MTBC (çok kopyalı genomik hedefler IS6110 ve IS1081 ve tek kopya genomik hedef), RIF (RRDR kodonları 507-533) ve INH (*inhA* başlatma bölgesi ve *katG* 315 kodonu) direnci için entegre sonuçlar sağlar ve BD MAX Sistemine yerleştirilmesinden sonuçların alınmasına kadar kullanıcı müdahalesini en aza indirerek test sürecini otomatikleştirir. BD MAX Sistemi üzerinde gerçekleştirilen BD MAX MDR-TB testi, haftalar sürebilen geleneksel kültür yöntemlerine ve ilaç direnç testlerine kıyasla 4 saatten kısa bir sürede 24 numune için sonuç sağlayabilir.

PROSEDÜR İLKELERİ

Ham sputum veya indüklenen ya da ekspektore sputadan hazırlanan konsantre sputum sedimentleri hastalardan alınır ve sızdırmaz bir toplama kabında laboratuvara nakledilir. Nihai STR oranı aşağıdaki gibi olacak şekilde, BD MAX STR ile toplama kabında bir numune seyreltilmesi hazırlanır: Numune 2:1'dir. Toplama kabı 10 kez çalkalanır, 5 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilir ve 10 kez tekrar iyice çalkalanır. BD MAX STR'de işlem gören numune 25 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilir. BD MAX Transfer Pipet (Transfer Pipeti) kullanarak STR ile işlenmiş numuneden 2,5 ml etiketli BD MAX MDR-TB Sample Tube'a (Numune Tüpü) aktarılır. BD MAX MDR-TB Sample Tube bir septum kapağıyla kapatılır ve BD MAX Sistemine aktarılır. İş listesi oluşturulup örnek, BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (MDR-TB Ünitelendirilmiş Reaktif Stripi) ve PCR Cartridge (Kartuş) ile birlikte BD MAX cihazına yüklendikten sonra, çalışma başlatılır ve daha fazla kullanıcı müdahalesi gerekmez. BD MAX Sistemi hedef organizma lizisi, DNA ekstraksiyonu ve konsantrasyonu dahil örnek hazırlanmasını, reaktif rehidrasyonu, hedef nükleik asit sekansının amplifikasyonu ve gerçek zamanlı PCR kullanılarak saptanmasını otomatik olarak gerçekleştirir. Sinyalin yorumlanması BD MAX Sistemi tarafından otomatik olarak yapılır. Bu test ayrıca Ekstraksiyon Tüpünde bulunan ve ekstraksiyon, konsantrasyon ve amplifikasyon adımlarına tabi olan bir Numune İşleme Kontrolü içerir. Numune İşleme Kontrolü, potansiyel inhibe edici maddelerin ve sistem veya reaktif arızalarının varlığını izler.

BD MAX Sistemi, hücre lizisi ve DNA ekstraksiyonu gerçekleştirmek üzere reaktiflerin ve ısının bir kombinasyonunu kullanır. Serbest kalan nükleik asitler manyetik afinite boncuklarla yakalanır. Bağlı nükleik asitlerin bulunduğu boncuklar yıkanır ve nükleik asitler Elüsyon Tamponunda ısıyla elüsyona uğratılır. Elüsyona uğratılmış DNA nötralize edilir ve PCR reaktiflerinin rehidrasyonu için Ana Karışım tüpleri içine aktarılır. Rehidrasyon sonrasında, BD MAX Sistemi BD MAX PCR Cartridge'a PCR için sabit bir hazır solüsyon hacmi verir. BD MAX PCR Cartridge'daki mikrovalfler PCR başlamadan önce amplifikasyon karışımını sınırlamak ve böylece buharlaşma ve ampikon kontaminasyonu önlemek için sistem tarafından mühürlenir.

Amplifiye DNA hedefleri bir uçta söndürücü kısım ve öteki uçta bir floresan raportör boya (florofor) ile etiketlenmiş hidroliz (TaqMan®) problemleriyle saptanır. *M. tuberculosis* kompleksi DNA'sını, rifampin direncini, izoniazid direncini ve BD MAX Sistemi'nin beş farklı optik kanalındaki Numune İşleme Kontrolü amplikonlarını saptamak üzere farklı floroforlarla etiketlenmiş problemler kullanılır. Rifampin direnci saptaması, *rpoB* geninin RRDR'sinin 81 baz çift bölgesindeki mutasyonları saptayarak erime kimyası kullanılır ve izoniazid direnci saptaması *inhA* başlatma bölgesi ve *katG* genindeki mutasyonlar saptanarak belirlenir. BD MAX Sistemi bu sinyalleri her döngüde izler ve program sonunda verileri son sonuçları raporlamak üzere yorumlar.

REAKTİFLER VE MATERYALLER

REF	İçindekiler	Miktar
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) (BD MAX MDR-TB Ana Karışım (E6)) Nükleotidler, Hedef moleküler problemler (%0,006 w/v) ile primerler (%0,01 w/v) ve PCR enzimi (%3E-%14 w/v) içeren Kurutulmuş PCR Master Mix.	24 test (2 x 12 tüp)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) (BD MAX MDR-TB Ana Karışım (E5)) Nükleotidler, Hedef ve Numune İşleme Kontrolü moleküler problemleri (%0,006 w/v) ve primerler (%0,008 w/v) ve PCR enzimi (%3E-%14 w/v) içeren Kurutulmuş PCR Master Mix.	24 test (2 x 12 tüp)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (BD MAX MDR-TB Reaktif Stripleri) %0,1 v/v Tween® 20 ve %3,8 v/v Tween 80 (0,75 ml), Elüsyon tamponu (0,75 ml), %0,02 v/v Tween 20 ile Nötralizasyon tamponu (0,75 ml) ve %5 v/v Triton® X-100 ile bağlayıcı çözelti (0,75 ml) ile Yıkama tamponu ve numune işleme ve DNA ekstraksiyonu için gerekli olan tek kullanımlık pipet uçları içeren Ünitelendirilmiş Reaktif Stripleri.	24 test
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) (BD MAX MDR-TB Ekstraksiyon Tüpleri (E7)) DNA manyetik afinite boncukları (%6,4 w/v), protaz reaktifleri (%6,7 w/v) ve Numune İşleme Kontrolü içeren kurutulmuş ekstraksiyon reaktifi.	24 test (2 x 12 tüp)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (BD MAX MDR-TB Numune Tüpü)	24 test (2 x 12 tüp)
	BD MAX™ Transfer Pipets (Transfer Pipetleri)	25
	Septum Kapakları	25

GEREKLI FAKAT SAĞLANMAMIŞ EKIPMAN VE MALZEMELER

- BD MAX™ STR (Numune İşleme Reaktifi) (BD Kat. No. 443806)
- BD MAX™ PCR Kartuşları (BD Kat. No. 437519)
- Harici Kontroller
- Laboratuvar önlüğü ve tek kullanımlık eldivenler, pudrasız
- Biyomedikal Atık Kapları
- Kronometre veya süre ölçer

Ham sputumu almak için:

- Sputumu toplamak için kuru, temiz, sızdırmayan kaplar

GEREKLI FAKAT KITTE SAĞLANMAMIŞ MALZEMELER

- Nefelometre
- Steril tüpler
- Steril 3–5 mm cam boncuklar
- Kültür ortamı (MGIT™ besiyeri veya 7H9 besiyeri)
- Middlebrook OADC
- 7H10/7H11 Agar Plakları
- Fosfat Tamponlu Salin
- Plak Yayıcılar
- Vorteksleyici
- BD BBL™ MycoPrep™

UYARILAR VE ÖNLEMLER

Tehlike



H312 Cilt ile teması halinde zararlıdır.

H314 Ciddi cilt yanıklarına ve göz hasarına yol açar.

H315 Cilt tahrişine yol açar.

H317 Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar.

H319 Ciddi göz tahrişine yol açar.

H334 Solunması halinde nefes alma zorlukları, astım nöbetleri veya alerjiye yol açabilir.

H335 Solunum yolu tahrişine yol açabilir.

H411 Sucul ortamda uzun süre kalıcı, toksik etki.

H412 Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki.

P260 Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumayın.

P261 Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının.

P264 Kullandıktan sonra iyice yıkayın.

P272 Kirlenmiş kıyafetleri iş yeri dışına çıkarmayın.

P273 Çevreye salınımından kaçının.

P280 Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın.

P285 Yetersiz havalandırma varsa, solunum koruyucu giyin.

P301+P330+P331 YUTULMASI HALİNDE: Ağzınızı çalkalayın. KUSTURMAYIN.

P312 İyi hissetmiyorsanız, bir ZEHİR DANIŞMA MERKEZİ ile veya bir doktorla irtibata geçin.

P303+P361+P353 Cilde (veya saçta) bulaşması halinde: Kirlenmiş tüm giysilerinizi hemen çıkarın. Cildinizi su ile yıkayın [ya da duş alın].

P363 Kirlenmiş giysilerinizi yeniden kullanmadan önce yıkayın.

P321 Özel müdahale gerekli (etikete bakın).

P304+P340 SOLUNMASI HALİNDE: Zarar gören kişiyi açık havaya çıkarın ve rahat nefes alabileceği pozisyonda olmasını sağlayın.

P310 Hemen ZEHİR DANIŞMA MERKEZİ'ni veya doktoru arayın.

P305+P351+P338 GÖZLE TEMASI HALİNDE: Su ile birkaç dakika dikkatlice yıkayın. Takılı ve yapması kolaysa, kontak lensleri çıkartın. Yıkamaya devam edin.

P302+P352 CİLTLE TEMASI HALİNDE: Bol su ile yıkayın/...

P333+P313 Cilt tahrişi veya kaşıntı oluşması halinde: Tıbbi tavsiye alın/doktorunuza başvurun.

P337+P313 Göz tahrişinin geçmemesi halinde: Tıbbi tavsiye alın/doktorunuza başvurun.

P391 Döküntüleri temizleyin

P405 Kilit altında saklayın.

P403+P233 İyi havalandırılan bir yerde saklayın. Kabı sıkıca kapalı tutun.

P501 Atıldığı zaman geçerli yasa ve düzenlemeler ve ürün özelliklerine uygun olarak içindekileri/kabı uygun bir arıtma ve atık tesisine atın.

- BD MAX MDR-TB testi *in vitro* Diyagnostik Kullanım içindir.
- Optimum performans için BD MAX MDR-TB testi 18 °C–28 °C'de arasındaki laboratuvar ortamı sınırlarında ve %20 – %80 laboratuvar nispi nem sınırlarında gerçekleştirilmelidir.
- BD MAX MDR-TB testi, ham sputum veya indüklenen ya da ekspektore sputumdan hazırlanan konsantre sputum sedimentlerinin test edilmesi içindir.
- Son kullanma tarihi geçmiş reaktifler ve/veya materyalleri kullanmayın.
- Dış kartonu mühürleyen etiketi bozuk olarak gelen kitleri kullanmayın.
- Koruyucu poşetler geldiklerinde açık veya yırtıksa reaktifleri kullanmayın.
- Reaktifleri, reaktif poşetleri içinde kurutucu yoksa veya açılmışsa kullanmayın.
- Reaktif poşetlerinden kurutucuyu çıkarmayın.
- Reaktifin koruyucu poşetini her kullanımdan sonra fermuar şeklinde kapanan mühürle hemen kapatın. Mühürlemeden önce varsa poşetlerdeki fazla havayı çıkarın.
- Reaktifleri ısıya ve neme karşı koruyun. Neme uzun süre maruz kalmak ürün performansına etki edebilir.
- Reaktifleri folyo bozulmuş veya hasarlıysa kullanmayın.
- Farklı poşetler ve/veya kitler ve/veya lotlardan reaktifleri karıştırmayın.

- Kontaminasyon oluşacağından ve test sonuçlarını olumsuz etkileyebileceğinden STR ile işlenmiş numuneler için bir tüpte kullanıldıktan sonra kapakları değiştirmeyin veya yeniden kullanmayın.
- BD MAX Sample Tube'ü tekrar kullanmayın.
- Ünitelendirilmiş Reaktif Striplerini uygun sıvı dolumu açısından kontrol edin (sıvıların reaktif rezervuarlarının alt kısmında olmasını sağlayın) (bkz. Şekil 1).
- Tüm pipet uçlarının var olduğundan emin olmak için Ünitelendirilmiş Reaktif Striplerini kontrol edin (bkz. Şekil 1).
- Ana Karışım ve Ekstraksiyon tüpü barkod okunabilirliği bozulabileceğinden kimyasal solüsyonları kullanırken dikkatli hareket edin.
- Bu testin düzgün yapılması için uygun laboratuvar tekniği şarttır. Testin yüksek analitik hassasiyeti nedeniyle tüm malzemelerin ve reaktiflerin saflığını korumak için büyük dikkat gösterilmelidir.
- Laboratuvarın aynı genel alanında diğer PCR testlerinin yapıldığı durumlarda BD MAX MDR-TB kitinin, test için gereken herhangi bir ek reaktif ve BD MAX Sistemin kontamine olmamasına dikkat edilmelidir. Her zaman reaktiflerin mikrobiyal ve deoksiribonükleaz (DNase) kontaminasyonunu önleyin. Reaktifler ve kartuşlar kullanılmadan önce eldivenler değiştirilmelidir.
- Ortamın amplikonlar tarafından kontaminasyonunu önlemek için kullandıktan sonra BD MAX PCR Kartuşunu parçalarına ayırmayın. BD MAX PCR Cartridges'teki (PCR Kartuşları) mühürler kontaminasyonu önleyecek şekilde tasarlanmıştır.
- Çapraz kontaminasyon riskinin en aza indirilmesi için laboratuvar rutin olarak çevrenin izlenmesi gerekmektedir.
- BD MAX MDR-TB testinin örnek taşınması ve saklanması için tavsiye edilen süre ve sıcaklık aralıklarının dışına çıkılarak uygulanması geçersiz sonuçlara neden olabilir. Belirtilen süre ve sıcaklık aralığı içinde yapılmayan testler tekrarlanmalıdır.
- Yerel, eyalet, bölgesel ve/veya federal veya sertifikasyon sağlayan kurumların koşulları veya kılavuz ilkelere göre ek kontroller test edilebilir.
- Numuneleri daima bulaşıcı olabilirler gibi ve CLSI Document M29⁴'da ve Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories⁵'te tanımlandığı şekilde güvenli laboratuvar prosedürlerine göre kullanın.
- Tüm reaktifleri kullanırken koruyucu giysiler ve tek kullanımlık eldivenler kullanın.
- Testi yaptıktan sonra ellerinizi iyice yıkayın.
- Ağzınızla pipetlemeyin.
- Numunelerin veya kit reaktiflerinin kullanıldığı yerlerde sigara içmeyin ve bir şey yemeyin, içmeyin ve çiğnemeyin.
- Kullanılmamış reaktifleri ve atığı yerel, eyalet, bölgesel ve/veya federal yetkililere göre bertaraf edin.
- Ek uyarılar, önlemler ve işlemler için BD MAX System User's Manual'a (BD MAX Sistemi Kullanıcı Kılavuzu)⁸ göz atın.

SAKLAMA VE STABİLİTE

Toplanan ham sputum numuneleri taşıma sırasında 3 güne kadar 2 °C–35 °C'de arasında tutulmalıdır. Aşırı ısıya maruz kalmaya karşı koruyun.

Ham sputum: numune, STR işleminden önce 2 °C–8 °C'de, en çok ek bir 168 saat (7 gün) kadar saklanabilir.

Sputum sedimenti: numune, STR işleminden önce 2 °C–8 °C'de, en çok 168 saat (7 gün) kadar saklanabilir.

BD MAX STR'de işlem gören numuneler, 2 °C–28 °C'de maksimum 72 saat saklanabilir.

Hazırlanan BD MAX MDR-TB Sample Tube'lar STR işleminden sonra 2 °C–28 °C'de maksimum 72 saat boyunca saklanabilir.

BD MAX MDR-TB bileşenleri 2 °C–28 °C'de belirtilen son kullanma tarihine kadar stabildir. Son kullanma tarihi geçmiş bileşenleri kullanmayın.

BD MAX MDR-TB Master Mix (Ana Karışım) ve Extraction Tubes (Ekstraksiyon Tüpleri) mühürlenmiş poşetlerde sağlanır. Ürünü nemden korumak için açtıktan hemen sonra tekrar mühürleyin. Reaktif tüpleri, poşetin ilk açılışından ve tekrar mühürlenmesinden sonra 2 °C–28 °C'de 14 güne kadar stabildir.

KULLANIM TALİMATLARI

Numune Toplama/Nakil

Yeterli miktarda örnek almak için örnek toplama prosedürü yakından izlenmelidir. Tüm örnekler, Hastalık Kontrolü ve Önleme Merkezleri (CDC),⁵ *Clinical Microbiology Procedures Handbook*,⁶ veya kurumunuzun prosedür kılavuzu tarafından önerilen şekilde toplanmalı ve taşınmalıdır. Hastalar, ham sputumun alınması için oturmalı veya ayakta olmalıdır. Hastalar, sputum alınmadan önce potansiyel herhangi bir yiyecek parçacığına veya birikintiyeye yönelik ağızlarını yıkamalıdır.

Ham sputum veya indüklenen veya ekspektore sputa numunelerinden hazırlanan konsantre sputum sedimentleri aşağıdaki prosedüre göre alınır:

NOT: Belirgin yiyecek parçacıklarına veya diğer katı partikülatlara sahip numuneleri reddedin.

1. Ham sputum: Sızdırmaz bir sputum toplama kabını kullanarak, en az 1 ml sputum toplayın. Kabı etiketleyin ve laboratuvara taşıyın (Saklama ve Stabilité bölümüne bakın).
2. Sputum sedimenti: Sputum numunesini Kent ve Kubica yöntemine göre NALC/NaOH ile dekontamine edin.⁷ Sedimenti en çok 2 ml 67 mM Fosfat/su tamponunda yeniden süspanse edin. Kabı etiketleyin ve laboratuvara taşıyın (Saklama ve Stabilité bölümüne bakın). BD MAX MDR-TB ile test için minimum 1 ml gereklidir.

Numune Hazırlama

NOT: BD MAX MDR-TB testi yalnızca BD MAX STR kit ile birlikte kullanılabilir. Sputum ve sputum sedimentlerine yönelik proses adımları BD MAC STR prospektüsünde bulunabilir.

NOT: Test edilecek her numune ve her Harici Kontrol için bir (1) BD MAX STR tüpü, bir (1) Transfer Pipeti, bir (1) Numune Tüpü, bir (1) Septum Kapağı, iki (2) Ana Karışım Tüpü (bir [E6] ve bir [E5]), bir (1) Ekstraksiyon Tüpü [E7] ve bir (1) Ünitelendirilmiş Reaktif Stribi gereklidir. Gereken sayıda malzemeyi koruyucu poşetlerinden veya kutularından çıkarın. Açılmış Ana Karışım veya Ekstraksiyon Tüpü torbalarını saklamak için fazla havayı tahliye edin ve poşetleri fermuar şeklinde kapanan mühür kullanarak kapatın.

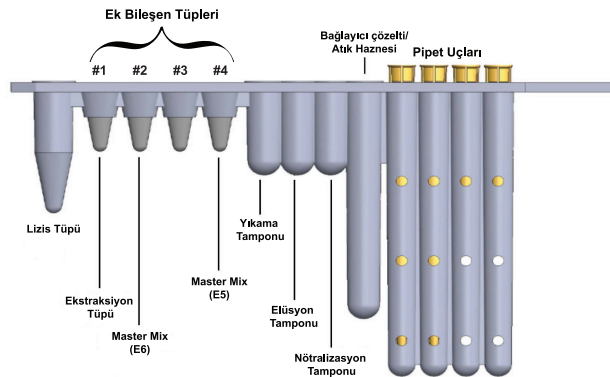
1. Barkodlanmış BD MAX MDR-TB Sample Tube'ü (saydam kapak) uygun numune tanımlaması ile etiketleyin. 2B barkodu gizlemeyin, üzerine yazmayın veya etiket yapıştırmayın.
Her bir ham sputa numunesi veya sputum sedimenti için: (2. – 7. adımlar BD MAX STR'nin [Temin edilmemiştir] kullanımını açıklar. Daha fazla bilgi için bkz. BD MAX STR prospektüsü.)
2. Numuneyi oda sıcaklığında dengelenmeye bırakın.
3. Sızdırmaz sputum toplama kabının kapağını, dökmemeye dikkat ederek dikkatlice açın.
4. BD MAX STR tüpünü dikkatlice açın ve STR: numune nihai oranının 2:1 olacağı şekilde gerekli hacmi ekleyin.
5. Toplama kabının kapağını kapatın ve çözeltiyi 10 kez iyice çalkalayın (vortekslemeyin) (yukarı ve aşağı 1 defaya eşittir).
6. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edin ve 10 kez tekrar iyice çalkalayın.
7. BD MAX STR'de işlem gören numuneyi 25 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edin.
8. BD MAX MDR-TB Sample Tube'ten sert kapağı çıkarın ve numune saklayacaksanız sert kapağı saklayın.
9. Temin edilen aktarım pipetini kullanarak STR ile işlenmiş sputum örneğinden 2,5 ml etiketli BD MAX MDR-TB Sample Tube'a aktarın. BD MAX MDR-TB Sample Tube üzerindeki numune numarasının toplama kabı üzerindeki etiketle eşleştiğini iki kez kontrol edin.
10. BD MAX MDR-TB Sample Tube'u mavi bir septum kapağıyla kapatın
11. Ek örnekleri elinize almadan önce varsa test için ek örnekleri Adım 1 - 10'u tekrarlayarak hazırlayın.
12. BD MAX Sistemi'nde BD MAX MDR-TB'yi test etmek için BD MAX Sisteminin Çalışması bölümüne ilerleyin.

BD MAX Sistemi Çalışması

NOT: Ayrıntılı talimatlar için BD MAX System Kullanıcı Kılavuzuna⁸ bakın (Çalıştırma bölümüne bakın).

NOT: BD MAX MDR-TB kitin testi, STR ile işlenmiş numunenin yukarıdaki Numune Tüpüne transferinden hemen sonra yapılmalıdır (Numune Hazırlama, Adım 9'a bakın).

1. BD MAX Sisteminin gücünü açın (daha önce yapılmadıysa) ve <user name> (kullanıcı adı) ve <password> (şifre) girerek oturum açın.
2. Reaktifler ve kartuşlar kullanılmadan önce eldivenler değiştirilmelidir.
3. BD MAX MDR-TB kitinden gerekli sayıda Ünitelendirilmiş Reaktif Stripleri çıkarın. Her Ünitelendirilmiş Reaktif Şeridini, tüm sıvıların tüplerin alt kısmında olmasını sağlayacak şekilde sert bir yüzeye hafifçe vurun.
4. Gerekli sayıda Ekstraksiyon Tüpünü (Tüplerini) koruyucu poşetlerinden ve Ana Karışım Tüpünü (Tüplerini) BD MAX MDR-TB kitinden çıkarın.
5. Fazla havayı tahliye edin ve poşetleri fermuar şeklinde kapanan mühür ile kapatın.
6. Test edilecek her numune için bir (1) Ünitelendirilmiş Reaktif Stribi BD MAX Sistemi Rafı'na, Rak A Pozisyon 1 ile başlayarak yerleştirin.
7. Bir (1) Ekstraksiyon Tüpünü (E7) (beyaz folyo) Şekil 1'de gösterildiği gibi her Ünitelendirilmiş Reaktif Stribinde Pozisyon 1 içine tıklatarak oturtun.
8. Bir (1) BD MAX MDR-TB Master Mix tüpünü (E6) (yeşil folyo) Şekil 1'de gösterildiği gibi her Ünitelendirilmiş Reaktif Stribinde Pozisyon 2 içine tıklatarak oturtun.
9. Bir (1) BD MAX MDR-TB Master Mix tüpünü (E5) (mavi folyo) Şekil 1'de gösterildiği gibi her Ünitelendirilmiş Reaktif Stribinde Pozisyon 4 içine tıklatarak oturtun.



Şekil 1: BD MAX MDR-TB Extraction tüpleri ve BD MAX MDR-TB Master Mix tüplerini Ünitelendirilmiş Reaktif Striplerine oturtun.

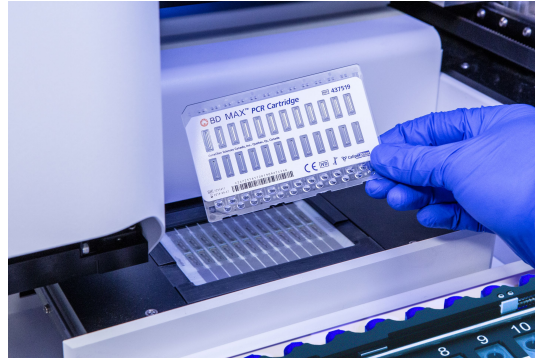
10. Çalıştır simgesine ardından Envanter ögesine tıklayın. BD MAX MDR-TB kiti için kit lot numarasını barkodu tarayıcı ile tarayarak veya (dış kutudaki) manuel giriş ile girin (lot izlenebilirliği için).

NOT: Adım 10'u her yeni kit lotu kullanıldığında tekrarlayın.

11. Worklist'te (Çalışma Listesi) gezinin. Açılır menüyü kullanarak <BD MAX MDR TB 70> ögesini seçin.
12. Çalışma Listesine BD MAX MDR-TB Sample Tube Kimliği, Hasta Kimliği ve Erişim Numarasını (varsa) barkodu tarayıcıyla tarayarak veya manuel olarak girin.
13. Aşağı açılan menüden uygun kit lot numarasını seçin (BD MAX MDR-TB kitin dış kutusunda bulabilirsiniz).
14. Geriye kalan tüm Numune Tüpleri için adım 11--13'ü tekrarlayın.
15. Örnek Tüplerini adım 6-9'da belirtildiği gibi ilgili Ünitelendirilmiş Reaktif Striplerine karşılık gelen BD MAX System Rack'lar içine yerleştirin.

NOT: Numune Tüplerini, 1D barkod etiketleri dışarıya bakacak şekilde (böylece örnek kaydedilirken Numune Tüpleri daha kolay taranabilir) numune rafına yerleştirin.

16. BD MAX Sistemine gereken sayıda BD MAX PCR Kartuşu/Kartuşları yerleştirin (bkz. Şekil 2):
- Her BD MAX PCR Kartuşu en fazla 12 numune barındırır.
 - BD MAX Sistemi, her çalışma için BD MAX PCR Cartridge'da pozisyon ve sırası otomatik olarak seçer. BD MAX PCR Cartridges tüm şeritler kullanılıncaya dek birden fazla kullanılabilir.
 - BD MAX PCR Kartuşlarının kullanımını maksimuma çıkarmak üzere 2000 Numune Modunu kullanarak, şerit atamaları için Çalışma listesi sekmesinin altında Sihirbazı Çalıştır ögesini seçin.
 - Daha fazla ayrıntı için BD MAX Sistemi Kullanıcı Kılavuzuna⁸ başvurun.



Şekil 2: BD MAX PCR Kartuşlarını Yükleyin

17. Rafı/rafları BD MAX Sistemine yükleyin (bkz. Şekil 3).



Şekil 3: Rafları BD MAX Sistemine yükleyin

18. BD MAX Sisteminin kapağını kapatın ve işleme başlamak için <Start> (Başlat) ögesine tıklayın.
19. Çalışma sonunda, sonuçları hemen kontrol edin veya Numune Tüplerini 2 °C-28 °C'de en fazla 72 saat olmak üzere sonuçlar kontrol edilinceye kadar saklayın.

NOT: Numuneyi saklamadan önce septum kapağını sert bir kapakla değiştirin.

NOT: Hazırlanan BD MAX MDR-TB Sample Tube'lar 2 °C-28 °C'de maksimum 72 saat boyunca saklanabilir. Bir IND (Belirsiz), UNR (Çözümlememiş) veya INC (Eksik) sonuç elde edildiğinde veya bir Harici Kontrol hatası oluştuğunda bu süre boyunca hazırlanan Sample Tube'ten bir test tekrarı yapılmalıdır ("Tekrar Test Prosedürü" kısmına bakın).

NOT: Bir harici kontrol başarısız olursa, taze hazırlanmış harici kontroller kullanarak tüm numunelerin testini tekrarlayın (bkz. "Kalite Kontrolü" bölümü).

KALİTE KONTROLÜ

Kalite kontrol prosedürleri test performansını izler. Laboratuvarlar, tüm analitik sürecin etkililiğini izlemek için yerel, bölgesel, eyalet, ulusal ve/veya ülke yönetmeliklerinin ya da sertifikasyon sağlayan kurumların kılavuz ilkelerine veya koşullarına göre kontrol malzemelerinin sayısını, türünü ve test edilme sıklığını ortaya koymalıdır. Genel Kalite Kontrolü rehberliği için CLSI MM3⁹ ve EP12.¹⁰ kısımlarına bakabilirsiniz.

1. Harici Kontrol materyallerini BD sağlamaz. BD MAX Sistemi yazılımında numune test sonucunu yorumlamak amacıyla Harici Pozitif veya Negatif Kontroller kullanılmaz. External Control'ler (Harici Kontroller) hasta numuneleriymiş gibi ele alınır. Harici Kontrolleri hazırlamak için BD MAX STR gereklidir. (Harici Kontrol test sonuçlarının yorumlanması için Sonuçların Yorumlanması bölümündeki tabloya bakın.)
2. Bir (1) Harici Pozitif Kontrol ve bir (1) Harici Negatif Kontrol, her bir laboratuvar düzeninde BD MAX Sistemi'nde yeterli işlem doğrulama elde edilinceye kadar en azından günlük olarak yürütülmelidir. Kontrol testinin azaltılmış sıklığı ilgili yönetmeliklere uygun olmalıdır.
3. Harici Pozitif Kontrol, önemli reaktif hatalarını izlemek üzere tasarlanmıştır. Harici Negatif Kontrol hedef nükleik asitlerle ayıraç veya çevresel kontaminasyonu (veya taşımayı) saptamak üzere tasarlanmıştır.
4. Tüm analitik sürecin etkinliğini izlemek için, yerel, eyalet ve/veya federal yönetmelikler veya sertifikasyon sağlayan kurumların koşulları veya kılavuz ilkelerine göre kontrol suşları test edilmelidir.
5. Kullanıcının laboratuvar kalitesi için en uygun kontrolü seçmesini mümkün kılmak üzere çeşitli tiplerde harici kontroller önerilir.
 - a. Harici Negatif kontroller 2,5 ml STR çözeltisi içermelidir (2 parça STR: 1 parça deiyonize su).
 - b. Harici Pozitif Kontrol: Ticari olarak veya kültür izolasyonu prosedürleri aracılığıyla elde edilen doğrulanmış her türlü *M. tuberculosis* kompleks organizması süspansiyonu veya pozitif olduğu bilinen daha önce karakterize edilmiş numune.

Kontrol organizmaları kullanılırsa

- a. Organizmayı 37 °C'de 7H9 besiyerinde veya OADC eklenmiş MGIT besiyerinde büyütün. Yaklaşık $\geq 0,5$ McFarland türbiditeye büyütün (tipik olarak 7 – 10 gün ancak suşa bağlı olarak daha uzun olabilir).
 - b. 3.000 g'de 10 dakika boyunca santrifüj yaparak sıvı kültürü çıkarın.
 - c. Organizmayı fosfatla tamponlanmış salinde (PBS) tekrar süspansiyon haline getirin.
 - d. Süspansiyonu maksimum on (10) adet 3-5 mm'lik boncuk içeren steril bir tüpe aktarın. Kültürü yaklaşık 30 saniye boyunca vorteksleyin.
 - e. Daha büyük partiküllerin tüpün alt kısmına ulaşması için yaklaşık 5 dakika boyunca süspansiyonu çökelmeye bırakın.
 - f. Tüpün alt kısmındaki topaklara dikkat ederek süspansiyonu yeni bir steril tüpe aktarın ve türbiditenin $\geq 0,5$ McFarland değerinde kaldığından emin olun.
 - 1) Tüp boyutları nefelometreye özel olmalıdır.
 - g. Seri dilüsyonlar gerçekleştirin ve miktar tayini için agar plakalarına (7H10 veya 7H11 agarı) organizmayı yerleştirin. Agar plakalarını 2 - 4 hafta boyunca 37 °C'de inkübe edin.
 - h. Organizmanın miktar tayininden sonra, organizmayı PBS'de 1×10^5 CFU/ml konsantrasyona seyreltin.
 - 1) Süspansiyon nihai dilüsyona göre hazırlanabilir, 300 μ l alikotlara bölünebilir, dondurulabilir ve rutin test için kullanılabilir.
 - i. Numune tüpüne 2,25 ml STR çözeltisi (2 parça STR: 1 parça deiyonize su) ekleyin.
 - j. Nihai dilüsyonun 250 μ l'sini BD MAX MDR-TB Sample Buffer Tube'e ekleyin ve tüpü mavi bir septum kapağıyla kapatın.
 - k. Harici Kontrolü bir hasta örneği gibi BD MAX Sistemin Çalışma Sistemi bölümünde belirtilen prosedüre göre işleyin.
6. Tüm Harici Kontroller beklenen sonuçları vermeli (Harici Pozitif Kontrol için pozitif, Harici Negatif Kontrol için negatif) ve hiç başarısız harici kontrol olmamalıdır (Çözümlememiş veya Belirsiz sonuçlar). Harici Kontrol test sonuçlarının yorumlanması için aşağıdaki tabloya bakınız:

<i>M. tuberculosis</i> Organizması veya Karakterize Edilmiş Numune	Test Sonucu
RIF Duyarlı ve INH Duyarlı	MTB Detected, RIF Resistance NOT Detected, INH Resistance NOT Detected (MTB Saptandı, RIF Direnci Saptanmadı, INH Direnci Saptanmadı)
RIF Şüpheli/INH Dirençli	MTB Detected, RIF Resistance NOT Detected, INH Resistance Detected (MTB Saptandı, RIF Direnci Saptanmadı, INH Direnci Saptandı)
RIF Dirençli/INH Şüpheli	MTB Detected, RIF Resistance Detected, INH Resistance NOT Detected (MTB Saptandı, RIF Direnci Saptandı, INH Direnci Saptanmadı)
RIF Dirençli/INH Dirençli	MTB Detected, RIF Resistance Detected, INH Resistance Detected (MTB Saptandı, RIF Direnci Saptandı, INH Direnci Saptandı)

- a. Pozitif test sonucu veren bir Harici Negatif Kontrol numune kullanımına ve/veya kontaminasyon olayına işaret eder. Karışma ve/veya kontaminasyondan kaçınmak için numune işleme tekniğini gözden geçirin. Negatif bir sonuç veren bir Harici Pozitif Kontrol bir numune işleme/hazırlık sorununa işaret eder. Numune işleme/hazırlık tekniğini gözden geçirin.
- b. Bir Çözümlememiş, Belirsiz veya Eksik test sonucu veren bir Harici Kontrol, bir reaktif veya BD MAX Sistemi başarısızlığına işaret eder. BD MAX Sistemi monitörünü herhangi bir hata mesajı açısından kontrol edin. Uyarı ve hata kodlarının yorumlanması için BD MAX Sistemi Kullanıcı Kılavuzunda⁸ Sorun Giderme bölümüne bakın. Sorun devam ederse açılmamış bir poşetten reaktifler kullanın veya yeni bir BD MAX MDR-TB kitini kullanın.

- c. Her BD MAX MDR-TB Extraction Tube bir sentetik hedef DNA dizisi içeren bir plazmid olan bir Numune İşleme Kontrolü içerir. İşlenen numunede bulunan hedef DNA ile birlikte Numune İşleme Kontrolü çıkarılır, yerleştirilir ve amplifiye edilir. Numune İşleme Kontrolü, numune işleme adımları sırasında DNA yakalama, yıkama ve DNA elüsyonunun etkinliğini ve ayrıca PCR analizi sırasında DNA hedef amplifikasyonu ve saptamanın etkinliğini izler. Örnek İşleme Kontrolü sonucu kabul kriterlerini karşılayamazsa, numune sonucu Çözülmemiş olarak rapor edilir; ancak, tüm pozitif (MTBC) test kiti sonuçları rapor edilir ve hiçbir hedef negatif ("MTB Detected" (MTB Saptandı)) olarak adlandırılmaz. Çözülmemiş olarak bildirilen herhangi bir numuneyi aşağıdaki "Tekrar Test Prosedürü" kısmına göre tekrarlayın.

SONUÇLARIN YORUMLANMASI

Sonuçlar BD MAX Sistem monitöründe <Results> (Sonuçlar) penceresinde <Results> (Sonuçlar) sekmesinde bulunur. BD MAX Sistem yazılımı otomatik olarak test sonuçlarını yorumlar. Sonuçlar analitlerin her biri için ve Numune İşleme Kontrolü için raporlanır. Bir test sonucu hedefin ve Numune İşleme Kontrolünün amplifikasyonuna dayanarak MTB Detected (MTB Saptandı), MTB Low POS (MTB Düşük Pozitif), MTB NOT Detected (MTB Saptanmadı), RIF Resistance Detected (RIF Direnci Saptandı), RIF Resistance NOT Detected (RIF Direnci Saptanmadı), RIF Resistance UNREPORTABLE (RIF Direnci RAPOR EDİLEMEZ), INH Resistance Detected (INH Direnci Saptandı), (*katG* Mut NOT Detected (*katG* Saptanmadı)); *katG* Mut Detected (*katG* Saptandı); *inhApr* Mut NOT detected (*inhApr* Mut Saptanmadı); *inhApr* Mut Detected also reported (*inhApr* Mut Saptandı aynı zamanda rapor edildi), INH Resistance NOT Detected (INH Direnci Saptanmadı), INH Resistance UNREPORTABLE (INH Direnci RAPOR EDİLEMEZ) veya UNR (Çözülmemiş) olarak adlandırılabilir. IND (Belirsiz) veya INC (Eksik) sonuçlar BD MAX Sistemi hatasından kaynaklanır. BD MAX MDR-TB sonuçlarının yorumlanması aşağıda Tablo 1'de açıklanmaktadır.

Tablo 1: BD MAX MDR-TB Testi Sonuç Yorumlama

BİLDİRİLEN TEST SONUCU		SONUCUN YORUMLANMASI
MTB Saptandı		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA'sı saptandı
MTB Düşük POS		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA'sı saptandı, direnç değerleri ölçülemez; ≥ 2 <i>RRDR</i> ^a , <i>katG</i> veya <i>inhA</i> başlatıcı problemleri sinyal veremedi, düşük bakteriyel yük göstergesi
MTB NOT Detected (MTB Saptanmadı)		Hiç <i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA'sı saptanmadı ve Numune İşleme Kontrolü saptandı
RIF Direnci Saptandı		<i>RRDR</i> ^a 'de mutasyon(lar) saptandı
RIF Resistance NOT Detected (RIF Direnci Saptanmadı)		<i>RRDR</i> ^a 'de mutasyon(lar) saptanmadı
RIF Resistance UNREPORTABLE (RIF Direnci RAPOR EDİLEMEZ)		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA'sı saptandı ancak RIF direnç ölçümleri ölçülemez; tek bir <i>rpoB</i> probu vahşi türde sinyaller sunan kalan <i>rpoB</i> problemleri ile sinyal veremedi
INH Resistance Detected (INH Direnci Saptandı) ^c	<i>katG</i> Mut SAPTANMADI	INH dirençli DNA saptandı; <i>katG</i> test hedefinde mutasyonlar saptanmadı
	<i>katG</i> Mut Saptandı	INH dirençli DNA saptandı; <i>katG</i> test hedefinde mutasyonlar saptandı
	<i>inhApr</i>^b Mut NOT Detected (inhApr Saptanmadı)	INH dirençli DNA saptandı; <i>inhA</i> başlangıç test hedefinde mutasyonlar saptanmadı
	<i>inhApr</i>^b Mut Detected (inhApr Saptandı)	INH dirençli DNA saptandı; <i>inhA</i> başlangıç test hedefinde mutasyonlar saptandı
INH Direnci SAPTANMADI		Hem <i>katG</i> hem de <i>inhA</i> başlangıç test hedeflerinde mutasyonlar saptanmadı
INH Resistance UNREPORTABLE (RIF Direnci RAPOR EDİLEMEZ)		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA'sı saptandı ancak INH direnç ölçümleri ölçülemez; <i>katG</i> veya <i>inhA</i> başlangıç problemlerinden biri vahşi türde sinyaller sunan kalan diğer sinyallerle sinyal veremedi
MTB Unresolved (MTB Çözülmemiş) (MTB UNR)		Hiç <i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi DNA'sı saptanmadı ve hiç Numune İşleme Kontrolü saptanmadı (inhibitör numune veya reaktif başarısızlığı göstergesi)
Belirsiz (IND)		BD MAX Sistemi hatası nedeniyle belirsiz (Uyarı veya Hata Kodlu ^d)
Eksik (INC)		Eksik Çalışma (Uyarı veya Hata Kodlu ^d)

^a RRDR= Rifampin Direnci Belirleme Bölgesi (*rpoB* geninin 81 bp bölgesi, kodonlar 507–533)

^b *inhApr* = *inhA* başlangıç bölgesi

^c *katG* veya *inhApr* direncinden biri (Mut SAPTANMADI veya Mut Saptandı) INH Direnci Saptandı sonuçlarıyla rapor edilmezse, ilgili hedef çağrı rapor edilemez. O hedef için test probu sinyal veremedi.

^d Uyarı ve hata kodlarının yorumlanması için BD MAX Sistemi Kullanıcı Kılavuzunun⁸ Sorun Giderme kısmına göz atın.

TEKRAR TEST PROSEDÜRÜ

NOT: Numune hacmi nedeniyle, BD MAX MDR-TB Sample Tube'den bir tekrar testi yapılması için yeterli hacim mevcuttur. 2 °C–28 °C'de saklanan hazırlanmış BD MAX MDR-TB Sample Tube'lar için tekrar test numuneyle numunenin BD MAX STR ile ilk işlenmesinin ardından 72 saat içinde yapılmalıdır. Kalan STR ile işlenmiş sputa numunesi de 2 °C–28 °C'de saklanması halinde 72 saat içinde tekrar test için kullanılabilir.

NOT: Yeni numuneler tekrar numunelerle aynı çalışmada test edilebilir.

MTB Low POS (MTB Düşük Pozitif) Sonucu

MTB Low POS (MTB Düşük Pozitif) sonuçları numunelerin MTB pozitif olması durumunda ve MTB saptamasının saptama sınırları ve direnç tespit testleri arasındaki bakteriyel yükü işaret eden ≥ 2 direnç hedefi problemlerine yönelik sinyal kaybı olduğunda elde edilir. Test yukarıda açıklanan şekilde tekrarlanabilir ancak numunedeki bakteriyel yük RIF ve/veya INH testleri için saptama sınırlarının altında olabileceğinden direnç sonuçlarının raporlanamaması ihtimali vardır.

Numuneler, yukarıda tanımlanan zaman dilimlerinde ilgili Numune Tüpleriyle tekrarlanabilir. "BD MAX Sisteminin Çalışması" kısmından yeniden başlayın. Kalan sputa numunesi, yukarıda belirtilen zaman çerçeveleri içinde yeni bir Numune Tüpünün hazırlanmasıyla tekrar test için de kullanılabilir. Numune Hazırlama kısmından yeniden başlayın.

RIF veya INH Resistance Unreportable (RIF veya INH Direnci Rapor Edilemez) Sonucu

Direnç Rapor Edilemez sonuçları bir direnç hedefi probu için sinyal kaybı olması durumunda alınabilir. Test yukarıda açıklandığı gibi tekrarlanmalıdır.

Numuneler, yukarıda tanımlanan zaman dilimlerinde ilgili Numune Tüpleriyle tekrarlanabilir. "BD MAX Sisteminin Çalışması" kısmından yeniden başlayın. Kalan sputa numunesi, yukarıda belirtilen zaman çerçeveleri içinde yeni bir Numune Tüpünün hazırlanmasıyla tekrar test için de kullanılabilir. Numune Hazırlama kısmından yeniden başlayın.

MTB Çözümlememiş Sonucu

MTB Çözümlememiş sonuçları, numuneyle ilişkili inhibisyon veya reaktif başarısızlığı, uygun hedef ve/veya Numune İşleme Kontrolü amplifikasyonunu önlerse alınabilirler. Numune İşleme Kontrolü amplifiye olmuyorsa, numune MTB UNR olarak raporlanacaktır. Test yukarıda açıklandığı gibi tekrarlanmalıdır.

Numuneler, yukarıda tanımlanan zaman dilimlerinde ilgili Numune Tüpleriyle tekrarlanabilir. "BD MAX Sistemi'nin Çalışması" kısmından yeniden başlayın. Kalan STR'de işlem gören numuneyi, yukarıda belirtilen zaman çerçeveleri içinde yeni bir Numune Tüpünün hazırlanmasıyla tekrar test için de kullanılabilir. Numune Hazırlama kısmından yeniden başlayın.

Belirsiz Sonuç

Belirsiz sonuçlar, bir Sistem hatası olması durumunda alınabilir. Numuneler, yukarıda tanımlanan zaman dilimlerinde ilgili Numune Tüpleriyle tekrarlanabilir. "BD MAX sisteminin Çalışması" bölümünü izleyerek tekrar başlayın. Yeni bir Numune Tüpünde hazırlanmış kalan STR ile işlenmiş numune de yukarıda tanımlanan zaman içerisinde yeniden test için kullanılabilir. Numune Hazırlama kısmından tekrar başlayın. Uyarı veya hata kodu mesajlarının yorumlanması için BD MAX Kullanıcı El Kitabına⁸ (Sorun Giderme kısmı) bakın.

Eksik Sonuç

Eksik sonuçlar, Örnek Hazırlama veya PCR tamamlanamazsa alınabilir. Numuneler, yukarıda tanımlanan zaman dilimlerinde ilgili Numune Tüpleriyle tekrarlanabilir. "BD MAX Sisteminin Çalışması" bölümünü izleyerek tekrar başlayın. Yeni bir Numune Tüpünde hazırlanmış kalan STR ile işlenmiş numune de yukarıda tanımlanan zaman içerisinde yeniden test için kullanılabilir. Numune Hazırlama kısmından tekrar başlayın. Uyarı veya hata kodu mesajlarının yorumlanması için BD MAX Sistemi Kullanıcı El Kitabına⁸ (Sorun Giderme kısmı) bakın.

Harici Kontrol Hatası

Harici Kontroller test edildiklerinde beklenen sonuçlar vermemelidir. Numunelerin hatalı bir Harici Kontrol sonucu nedeniyle tekrarlanması gerekirse, Numune Tüplerinden taze hazırlanmış Harici Kontroller ile birlikte yukarıda tanımlanan zaman çerçeveleri içinde tekrarlanmaları gerekir. "BD MAX Sisteminin Çalışması" bölümünü izleyerek tekrar başlayın.

PROSEDÜRÜN KISITLI OLDUĞU ALANLAR

- Bu ürün yalnızca eğitimli laboratuvar personeli tarafından BD MAX System ile birlikte kullanılmalıdır.
- Bu ürün, yalnızca BD MAX STR ile işlenmiş ham sputum veya indüklenen veya ekspektore sputa örneklerinden hazırlanan konsantre sputum sedimentleri ile kullanılmak içindir.
- Hatalı sonuçların nedeni uygunsuz numune toplama, işleme, saklama, teknik hata, numune karışması veya numunedeki organizma sayısının testin analitik duyarlılığının altında olması olabilir.
- BD MAX MDR-TB test sonucu IND, INC veya UNR ise bu durumda test tekrar edilmelidir.
- %1,5 w/v'nin üzerindeki seviyelerde Müsin olduğunda BD MAX MDR-TB testi ile interferans gözlemlenmiştir (Tablo 24 Performans Özellikleri bölümü).
- BD MAX MDR-TB pozitif test sonucu canlı organizmaların mutlaka bulunduğu anlamına gelmez. Ancak hedef DNA varlığına işaret eder.
- Primer veya prob bağlayıcı bölgelerdeki mutasyonlar veya polimorfizmler yeni veya bilinmeyen hedef varyantlarının saptanmasını etkileyebilir ve BD MAX MDR-TB testi ile hatalı bir sonuç verebilir.
- Tüm PCR tabanlı testlerde olduğu gibi testin LoD (Saptama Sınırı) altında çok düşük hedef düzeyleri saptanabilir ama sonuçlar tekrar edilemeyebilir.
- Yanlış negatif sonuçlar örneklerin yetersiz toplanması, taşınması veya saklanması sonucunda nükleik asit kaybı veya yetersiz bakteriyel lizis nedeniyle oluşabilir. Numune İşleme Kontrolü teste PCR amplifikasyonu inhibitörleri içeren örneklerin tanımlanmasına yardımcı olmak üzere, bir bütün halinde reaktif entegrasyonu ve test sisteminin kontrolü olarak eklenmiştir. Numune İşleme Kontrolü nükleik asidin numunelerinin yetersiz toplanması, taşınması veya saklanması nedeniyle kaybedilip kaybedilmediğini veya bakteriyel hücrelerin yetersiz lizise uğrayıp uğramadığını belirtmez.
- BD MAX MDR-TB test sonuçları hedef varlığını azaltabilecek eş zamanlı tıbbi tedaviden etkilenebilir veya etkilenmeyebilir.
- Bu test kalifiye bir testtir ve kantitatif değerler sağlamaz veya mevcut organizmaların miktarını göstermez.
- BD MAX MDR-TB Testinin pediatrik hastalardan gelen numunelerle performansı değerlendirilmemiştir.

BEKLENEN DEĞERLER

Mycobacterium tuberculosis (MTB), rifampin direnci (RIF) ve izoniazid (izonikotinil hidrazid olarak da bilinir) direnci (INH) bakımından pozitif olan numunelerin pozitiflik oranı hasta popülasyonuna bağlıdır. Faktörler menşee ülkeyi içerir. BD MAX MDR-TB klinik çalışmasında (Mart 2016-Ağustos 2017), yüksek TB ve MDR -TB vakası insidansı olduğu bilinen ülkelere prospektif olarak toplam 761 sputa toplandı ve sonrasında donduruldu. Her bir sputum numunesi bir tanesi NALC/NaOH sindirim yöntemi⁷ aracılığıyla sindirilmek (işlenmek) üzere ve bir parçası ham örnek olarak kabul edilmek üzere (sindirim olmayan) iki (2) parçaya ayrıldı BD MAX MDR-TB her iki parçada da gerçekleştirildi. MTB bakımından pozitifite oranı, raporlanabilir bir sonuçla örnek ve BD MAX MDR-TB seviyeleriyle uyumlu olan 635 ham sputa artı 674 işlenmiş sputada hesaplandı (Tablo 2). RIF bakımından pozitifite oranı, RIF bakımından raporlanabilir bir sonuçla örnek ve BD MAX MDR-TB seviyeleriyle uyumlu olan 316 ham sputa artı 334 işlenmiş sputada hesaplandı. INH pozitifite oranı INH bakımından raporlanabilir bir sonuca sahip örnek ve BD MAX MDR-TB seviyeleriyle uyumlu 327 ham sputa artı 338 işlenmiş sputadan elde edildi. Bu numuneler 6 ülkeden toplandı.

Tablo 2: Sputum Menşee Ülkesine Göre Donmuş BD MAX MDR-TB Pozitivitesi

Toplanan Ülke	Specimen Type (Numune Tipi)	MAKS Pozitivite Oranı		
		MTB	RIF	INH
Mali	Ham Sputum	%43,0 (92/214)	%4,2 (3/72)	%8,3 (6/72)
	İşlenmiş Sputum	%41,0 (87/212)	%5,6 (4/71)	%9,6 (7/73)
Meksika	Ham Sputum	%100 (5/5)	%0,0 (0/5)	%0,0 (0/5)
	İşlenmiş Sputum	%75,0 (6/8)	%0,0 (0/6)	%0,0 (0/6)
Moldova Cumhuriyeti	Ham Sputum	%94,3 (82/87)	%28,2 (20/71)	%43,9 (36/82)
	İşlenmiş Sputum	%96,6 (84/87)	%33,3 (25/75)	%43,0 (34/79)
Rusya	Ham Sputum	%87,5 (14/16)	%50,0 (5/10)	%36,4 (4/11)
	İşlenmiş Sputum	%81,3 (13/16)	%33,3 (3/9)	%40,0 (4/10)
Güney Afrika	Ham Sputum	%69,2 (72/104)	%0,0 (0/65)	%1,6 (1/64)
	İşlenmiş Sputum	%67,3 (70/104)	%1,5 (1/68)	%1,6 (1/64)
Uganda	Ham Sputum	%51,9 (107/206)	%1,1 (1/91)	%3,3 (3/91)
	İşlenmiş Sputum	%53,7 (131/244)	%0,0 (0/103)	%2,9 (3/104)
Unknown (Bilinmeyen)	Ham Sputum	%66,7 (2/3)	%0,0 (0/2)	%0,0 (0/2)
	İşlenmiş Sputum	%66,7 (2/3)	%0,0 (0/2)	%0,0 (0/2)
Toplam	Ham Sputum	%58,9 (374/635)	%9,2 (29/316)	%15,3 (50/327)
	İşlenmiş Sputum	%58,3 (393/674)	%9,9 (33/334)	%14,5 (49/338)

İkinci bir BD MAX MDR-TB klinik çalışmasında (Mayıs 2017-Mart 2018), yüksek TB ve MDR -TB vakası insidansı olduğu bilinen ülkelere prospektif olarak toplam 1.063 uyumlu sputa toplandı. Her bir taze sputum numunesi bir tanesi NALC/NaOH sindirim yöntemi⁷ aracılığıyla sindirilmek (işlenmek) üzere ve bir parçası ham örnek olarak kabul edilmek üzere (sindirim olmayan) iki (2) parçaya ayrıldı. BD MAX MDR-TB her iki parçada da gerçekleştirildi. MTB bakımından pozitifite oranı, raporlanabilir bir sonuçla örnek ve BD MAX MDR-TB seviyeleriyle uyumlu olan 953 ham sputa artı 965 işlenmiş sputada hesaplandı (Tablo 3). RIF bakımından pozitifite oranı, RIF bakımından raporlanabilir bir sonuçla örnek ve BD MAX MDR-TB seviyeleriyle uyumlu olan 255 ham sputa artı 236 işlenmiş sputada hesaplandı. INH pozitifite oranı INH bakımından raporlanabilir bir sonuca sahip numune ve BD MAX MDR-TB seviyeleriyle uyumlu 256 ham sputa artı 233 işlenmiş sputadan elde edildi. Bu numuneler dört ülkeden toplandı.

Tablo 3: Sputum Menşee Ülkesine Göre Taze BD MAX MDR-TB Pozitivitesi

Toplanan Ülke	Specimen Type (Numune Tipi)	MAKS Pozitivite Oranı		
		MTBC	RIF	INH
Hindistan	Ham Sputum	%42,3 (52/123)	%4,4 (2/45)	%9,3 (4/43)
	İşlenmiş Sputum	%43,5 (54/124)	%2,5 (1/40)	%10,0 (4/40)
Peru	Ham Sputum	%49,6 (125/252)	%13,1 (16/122)	%15,4 (19/123)
	İşlenmiş Sputum	%49,0 (124/253)	%14,5 (17/117)	%14,2 (16/113)
Güney Afrika	Ham Sputum	%10,4 (33/318)	%0,0 (0/22)	%0,0 (0/23)
	İşlenmiş Sputum	%12,1 (39/322)	%4,5 (1/22)	%5,0 (1/20)
Uganda	Ham Sputum	%28,8 (75/260)	%3,0 (2/66)	%4,5 (3/67)
	İşlenmiş Sputum	%26,7 (71/266)	%3,5 (2/57)	%5,0 (3/60)
Toplam	Ham Sputum	%29,9 (285/953)	%7,8 (20/255)	%10,2 (26/256)
	İşlenmiş Sputum	%29,8 (288/965)	%8,9 (21/236)	%10,3 (24/233)

Hipotetik Pozitif Değer (PPV) ve Negatif Tahminleyici Değer (NPV) hesaplanmıştır ve MTB, RIF direnci ve INH direnci bakımından sırasıyla Tablo 4–6’te sunulmaktadır. Bu hesaplamalar çalışma referans yöntemlerine kıyasla hipotetik görülme sıklığına ve elde edilen genel duyarlılığa ve özgüllüğe bağlıdır.

Tablo 4: Sputum Tipine Göre *M. tuberculosis* için Taze Hipotetik Pozitif ve Negatif Tahminleyici Değer

MAX Numune Türü	MTBC			PPV		NPV	
	Prevalans	Genel Duyarlılık	Genel Özgüllük	Tahmin	%95 Güven Aralığı	Tahmin	%95 Güven Aralığı
Ham Sputum	%1	%92,6 (275/297) (%89,0, %95,1)	%98,6 (584/592) (%97,4, %99,3)	%40,9	(%26,6, %60,7)	%99,9	(%99,9, %100)
	%2,5			%63,7	(%47,9, %79,7)	%99,8	(%99,7, %99,9)
	%5			%78,3	(%65,3, %88,9)	%99,6	(%99,4, %99,7)
	%10			%88,4	(%79,9, %94,4)	%99,2	(%98,8, %99,5)
	%15			%92,4	(%86,3, %96,4)	%98,7	(%98,1, %99,2)
	%20			%94,5	(%90,0, %97,5)	%98,2	(%97,3, %98,8)
	%25			%95,8	(%92,3, %98,1)	%97,6	(%96,4, %98,4)
	%30			%96,7	(%93,9, %98,5)	%96,9	(%95,5, %98,0)
	%40			%97,9	(%96,0, %99,0)	%95,2	(%93,1, %96,9)
	%50			%98,6	(%97,3, %99,4)	%93,0	(%90,0, %95,4)
İşlenmiş Sputum	%1	%89,2 (263/295) (%85,1, %92,2)	%96,5 (583/604) (%94,7, %97,7)	%20,6	(%14,8, %28,9)	%99,9	(%99,8, %99,9)
	%2,5			%39,7	(%30,6, %50,8)	%99,7	(%99,6, %99,8)
	%5			%57,4	(%47,5, %67,9)	%99,4	(%99,2, %99,6)
	%10			%74,0	(%65,6, %81,7)	%98,8	(%98,3, %99,1)
	%15			%81,9	(%75,2, %87,7)	%98,1	(%97,4, %98,6)
	%20			%86,5	(%81,1, %91,0)	%97,3	(%96,3, %98,1)
	%25			%89,5	(%85,1, %93,1)	%96,4	(%95,1, %97,4)
	%30			%91,7	(%88,0, %94,5)	%95,4	(%93,8, %96,7)
	%40			%94,5	(%92,0, %96,4)	%93,0	(%90,7, %95,0)
	%50			%96,2	(%94,5, %97,6)	%89,9	(%86,7, %92,7)

Tablo 5: Sputum Tipine Göre *M. tuberculosis* rifampin direnci (RIF) için Taze Hipotetik Pozitif ve Negatif Tahminleyici Değer

MAX Numune Türü	RIF			PPV		NPV	
	Prevalans	Genel Duyarlılık	Genel Özgüllük	Tahmin	%95 Güven Aralığı	Tahmin	%95 Güven Aralığı
Ham Sputum	%1	%94,1 (16/17) (%73,0, %99,0)	%98,5 (202/205) (%95,8, %99,5)	%39,4	(%18,9, %73,9)	%99,9	(%99,7, %100)
	%2,5			%62,3	(%37,2, %87,8)	%99,8	(%99,3, %100)
	%5			%77,2	(%54,8, %93,6)	%99,7	(%98,5, %100)
	%10			%87,7	(%71,9, %96,9)	%99,3	(%96,9, %100)
	%15			%91,9	(%80,3, %98,0)	%99,0	(%95,2, %100)
	%20			%94,1	(%85,2, %98,6)	%98,5	(%93,3, %100)
	%25			%95,5	(%88,5, %98,9)	%98,0	(%91,3, %99,9)
	%30			%96,5	(%90,8, %99,2)	%97,5	(%89,0, %99,9)
	%40			%97,7	(%93,9, %99,5)	%96,2	(%83,9, %99,9)
	%50			%98,5	(%95,8, %99,6)	%94,4	(%77,7, %99,8)
İşlenmiş Sputum	%1	%93,8 (15/16) (%71,7, %98,9)	%97,4 (191/196) (%94,2, %98,9)	%27,1	(%14,2, %51,3)	%99,9	(%99,7, %100)
	%2,5			%48,5	(%29,5, %72,8)	%99,8	(%99,2, %100)
	%5			%65,9	(%46,2, %84,6)	%99,7	(%98,4, %100)
	%10			%80,3	(%64,5, %92,1)	%99,3	(%96,7, %100)
	%15			%86,6	(%74,2, %94,8)	%98,9	(%94,9, %100)
	%20			%90,2	(%80,3, %96,3)	%98,4	(%92,9, %100)
	%25			%92,5	(%84,5, %97,2)	%97,9	(%90,8, %99,9)
	%30			%94,0	(%87,5, %97,8)	%97,3	(%88,5, %99,9)
	%40			%96,1	(%91,6, %98,6)	%95,9	(%83,1, %99,9)
	%50			%97,4	(%94,2, %99,1)	%94,0	(%76,6, %99,8)

Tablo 6: Sputum Tipine Göre *M. tuberculosis* izoniazid direnci (INH) için Taze Hipotetik Pozitif ve Negatif Tahminleyici Değer

MAX Numune Türü	INH			PPV		NPV	
	Prevalans	Genel Duyarlılık	Genel Özgüllük	Tahmin	%95 Güven Aralığı	Tahmin	%95 Güven Aralığı
Ham Sputum	%1	%81,5 (22/27) (%63,3, %91,8)	%100 (205/205) (%98,2, %100)	%100	(%33,9, %100)	%99,8	(%99,6, %99,9)
	%2,5			%100	(%56,5, %100)	%99,5	(%99,0, %99,8)
	%5			%100	(%72,7, %100)	%99,0	(%98,0, %99,7)
	%10			%100	(%84,9, %100)	%98,0	(%95,9, %99,3)
	%15			%100	(%89,9, %100)	%96,8	(%93,7, %98,9)
	%20			%100	(%92,7, %100)	%95,6	(%91,3, %98,4)
	%25			%100	(%94,4, %100)	%94,2	(%88,7, %97,9)
	%30			%100	(%95,6, %100)	%92,6	(%86,0, %97,4)
	%40			%100	(%97,1, %100)	%89,0	(%79,8, %96,0)
	%50			%100	(%98,1, %100)	%84,4	(%72,4, %94,1)
İşlenmiş Sputum	%1	%84,0 (21/25) (%65,3, %93,6)	%100 (188/188) (%98,0, %100)	%100	(%32,5, %100)	%99,8	(%99,6, %100)
	%2,5			%100	(%55,0, %100)	%99,6	(%99,1, %99,9)
	%5			%100	(%71,5, %100)	%99,2	(%98,1, %99,8)
	%10			%100	(%84,1, %100)	%98,3	(%96,1, %99,5)
	%15			%100	(%89,4, %100)	%97,3	(%94,0, %99,2)
	%20			%100	(%92,3, %100)	%96,2	(%91,7, %98,9)
	%25			%100	(%94,1, %100)	%94,9	(%89,3, %98,5)
	%30			%100	(%95,3, %100)	%93,6	(%86,6, %98,1)
	%40			%100	(%96,9, %100)	%90,4	(%80,6, %97,1)
	%50			%100	(%97,9, %100)	%86,2	(%73,5, %95,7)

PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

Klinik Performans

BD MAX MDR-TB testinin klinik performans özellikleri, çok merkezli bir araştırma çalışmasında belirlenmiştir. Çalışmada, yüksek TB ve MDR -TB vakası insidansı olduğu bilinen altı ülkeden 761 hastadan prospektif olarak toplanmış, dondurulmuş numuneler kullanılmıştır. Çalışma katılımcıları tüberküloz (TB) şüphesi olması, en az 18 yaşında ve son altı (6) ay içerisinde tüberküloz karşıtı tedavi almamış veya üç (3) günden az tedavi almış olmaları durumunda kaydedildi. Dondurulmuş numuneler BD'ye gönderildi; burada rastgele olarak bölündü ve her bir sputum numunesinin iki (2) parçaya bölündüğü iki (2) merkeze gönderildi: bir parça NALC/NaOH sindirim yöntemi⁷ aracılığıyla sindirildi (işlendi) ve diğer parça ham numune olarak kabul edildi (sindirim olmayan). Toplamda üç (3) merkez işlenmiş sputum üzerinde referans yöntemi (RM) gerçekleştirdi; bunlar floresan mikroskopisi (yalnızca katmanlandırma amacıyla), İlaç Duyarlılık Testi (DST) ile devam eden sıvı kültür ve Cepheid® Xpert MTB/RIF Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT) olmuştur. RM pozitif elde etmek için MTB ve RIF için ya kültür/DST ya da NAAT sonucunun pozitif olması gerekiyordu. Negatif RM elde etmek için tüm yöntemlerin negatif olması gerekiyordu. INH için yalnızca kültür/DST RM idi. Farklı iki (2) merkez numunelerin işlenmiş ve ham parçalarında BD MAX MDR-TB testi gerçekleştirdi. Toplam 761 hasta sputum numunelerini verdi. Numuneler, numunenin hatalı taşınması ve işlenmesi, alınan yetersiz numune miktarı, karşılık gelen BD MAX sonuçlarının olmaması ve 1,5 ml'den az sputum hacmi nedeniyle çalışmadan hariç tutuldu. 686 hastadan alınan toplam 643 ham sputum ve 678 işlenmiş sputa numunesi B MAX MDR-TB seviyesiyle uyumluydu. Bunların içinden 645 hastadan alınan 596 ham sputa ve 635 işlenmiş sputa uyumlu bir referans yöntemine sahipti ve performans özellikleri hesaplamalarına dahil edildi. Toplamda, 384 erkek, 256 kadın ve cinsiyeti kaydedilmeyen 5 birey performans özelliklerine dahil edildi. Uyumsuz veya eksik RM sonucu ya da BD MAX eksik sonucu veren numuneler klinik veri hesaplamalarından çıkarıldı. Tüm ilk BD MAX raporlanamaz sonuçları tekrarlandı.

Tablo 7 numune türüne göre duyarlılığı ve özgüllüğü ile MTB bakımından sürüntü durumunu özetlemektedir. Tablo 8 ile 9 RIF ve INH direnci bakımından numune türüne göre duyarlılığı ve özgüllüğü özetlemektedir.

Tablo 7: Kompozit RM ile kıyasla Donmuş MTB Duyarlılığı ve Özgüllüğü (kültür artı NAAT)

	Ham Sputum	İşlenmiş Sputum
Duyarlılık Sürüntü-Pozitif	%98,3 (229/233) (%95,7, %99,3)	%99,2 (245/247) (%97,1, %99,8)
Duyarlılık Sürüntü-Negatif	%88,5 (131/148) (%82,4, %92,7)	%90,3 (139/154) (%84,6, %94,0)
Genel Duyarlılık	%94,5 (360/381) (%91,7, %96,4)	%95,8 (384/401) (%93,3, %97,3)
Genel Özgüllük	%94,9 (204/215) (%91,1, %97,1)	%97,0 (227/234) (%94,0, %98,5)

Ham sputalı 360 MTB gerçek pozitif sonucundan, 106'sı değerlendirilemez bir RIF Referans yöntemine sahip olmuştur. MTB gerçek pozitif ve RIF RM değerlendirilebilir özellikli 254 numune arasından, 15 ve 13 numune sırasıyla ilk MTB Düşük POS sonucuna ve RIF Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur. Geçerli şekilde tekrarlanması ardından, 7 ve 4 numune sırasıyla hala MTB Düşük POS sonucuna ve RIF Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur.

İşlenmiş sputalı 384 MTB gerçek pozitiften, 118'si değerlendirilemez bir RIF Referans yöntemine sahip olmuştur. MTB gerçek pozitif ve RIF RM değerlendirilebilir özellikli 266 numune arasından, 24 ve 11 numune sırasıyla ilk MTB Düşük POS sonucuna ve RIF Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur. Geçerli şekilde tekrarlanması ardından, 11 ve 2 numune sırasıyla hala MTB Düşük POS sonucuna ve RIF Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur.

Tablo 8: Kompozit RM'ye kıyasla Toplam Donmuş RIF Performansı (kültür/DST artı NAAT)

	Ham Sputum	İşlenmiş Sputum
Genel Duyarlılık	%100 (26/26) (%87,1, %100)	%100 (30/30) (%88,6, %100)
Genel Özgüllük	100 (206/206) (%98,2, %100)	%99,1 (214/216) (%96,7, %99,7)

Ham sputalı 360 MTB gerçek pozitif sonucundan, 107'si değerlendirilemez bir INH Referans yöntemine sahip olmuştur. MTB gerçek pozitif ve INH RM değerlendirilebilir özellikli 253 numune arasından, 14 ve 2 numune sırasıyla ilk MTB Düşük POS sonucuna ve INH Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur. Geçerli şekilde tekrarlanması ardından, 7 ve 0 numune sırasıyla hala MTB Düşük POS sonucuna ve INH Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur.

İşlenmiş sputalı 384 MTB gerçek pozitiften, 115'si değerlendirilemez bir INH Referans yöntemine sahip olmuştur. MTB gerçek pozitif ve INH RM değerlendirilebilir özellikli 269 numune arasından, 29 ve 3 numune sırasıyla ilk MTB Düşük POS sonucuna ve INH Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur. Geçerli şekilde tekrarlanması ardından, 15 ve 2 numune sırasıyla hala MTB Düşük POS sonucuna ve INH Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur.

Tablo 9: RM'ye kıyasla Toplam Donmuş INH Performansı (kültür/DST)

	Ham Sputum	İşlenmiş Sputum
Genel Duyarlılık	%100 (43/43) (%91,8, %100)	%100 (41/41) (%91,4, %100)
Genel Özgüllük	%100 (199/199) (%98,1, %100)	%100 (209/209) (%98,2, %100)

Toplam 643 ham sputa ve 678 işlenmiş sputa numunesi uyumlu sputum numunelerini ve BD MAX MDR-TB sonuçlarını temel aldı. İlk BD MAX MDR-TB raporlanamaz sonucu tekrarlandı. Tablo 10 numune türüne göre MTB Çözümlememiş, Belirsiz ve Eksik sonuç oranlarını özetlemektedir.

Tablo 10: Sputum Türüne Göre Dondurulmuş MTB UNR, IND, INC ve Birleştirilmiş Rapor Edilemez Sonuç Oranları

Specimen Type (Numune Tipi)	MTB Unresolved (UNR) (MTB Çözümlememiş)		Belirsiz (IND)		Eksik (INC)		Toplam Rapor Edilemez (UNR+IND+INC)	
	Başlangıç (%95 Güven Aralığı)	Geçerli Tekrar (%95 Güven Aralığı)	Başlangıç (%95 Güven Aralığı)	Geçerli Tekrar (%95 Güven Aralığı)	Başlangıç (%95 Güven Aralığı)	Geçerli Tekrar (%95 Güven Aralığı)	Başlangıç (%95 Güven Aralığı)	Geçerli Tekrar (%95 Güven Aralığı)
Ham Sputum	%2,5 (16/643) (%1,5, %4,0)	%0,2 (1/636) (%0,0, %0,9)	%3,1 (20/643) (%2,0, %4,8)	%0,0 (0/636) (%0,0, %0,6)	%0,0 (0/643) (%0,0, %0,6)	%0,0 (0/636) (%0,0, %0,6)	%5,6 (36/643) (%4,1, %7,7)	%0,2 (1/636) (%0,0, %0,9)
İşlenmiş Sputum	%0,7 (5/678) (%0,3, %1,7)	%0,0 (0/674) (%0,0, %0,6)	%1,2 (8/678) (%0,6, %2,3)	%0,0 (0/674) (%0,0, %0,6)	%0,0 (0/678) (%0,0, %0,6)	%0,0 (0/674) (%0,0, %0,6)	%1,9 (13/678) (%1,1, %3,3)	%0,0 (0/674) (%0,0, %0,6)

BD MAX MDR-TB testinin klinik performans özellikleri, çok merkezli ikinci bir araştırma çalışmasında belirlenmiştir. Çalışma, yüksek TB ve MDR -TB vakası insidansı olduğu bilinen dört ülkeden prospektif olarak toplanmış, dondurulmuş taze numuneleri kullandı. Çalışma katılımcıları tüberküloz (TB) şüphesi olması, en az 18 yaşında ve son altı (6) ay içerisinde tüberküloz karşıtı tedavi almamış veya üç (3) günden az tedavi almış olmaları durumunda vaka saptama grubuna kaydedildi. Çalışma katılımcıları tüberküloz (TB) şüphesi olması, en az 18 yaşında ve aşağıdaki kriterlerin en az birini karşılamaları durumunda ilaca dirençli TB grubuna kaydedildi: i) şüphe edilen tedavi yetmezliğiyle bilinen pulmoner TB, ii) 3 ay veya daha fazla ilaca dirençli TB ve anti-TB tedavisi geçmişi, iii) 31 gün veya daha az anti-TB tedavisi almış, belgelenmiş RIF direnciyle mikrobiyolojik olarak onaylı pulmoner TB.

Yalnızca vaka saptama grubu popülasyonundan MTB için performans özellikleri belirlendi. RIF ve INH direnci performans özelliklerinin belirlenmesi için her iki popülasyon birleştirildi. Her bir taze sputum numunesi iki (2) parçaya ayrıldı: bir parça NALC/NaOH sindirim yöntemi⁷ aracılığıyla sindirildi (işlendi) ve diğer parça ham numune olarak kabul edildi (sindirim olmayan). Dört (4) merkezin her biri numunenin işlenmiş ve ham parçalarında BD MAX MDR-TB testini ve işlenmiş sputum üzerinde referans yöntemini (RM) gerçekleştirdi; bunlar İlaç Duyarlılık Testi (DST) ile devam eden sıvı kültür ve Cepheid Xpert MTB/RIF Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT) idi. *rpoB* geninin iki yönlü sıralanması, NAAT tarafından RIF direnci saptandı sonuçlarını onaylamak üzere BD tarafından gerçekleştirildi. RM pozitif elde etmek için MTB için ya kültür ya da NAAT sonucunun pozitif olması gerekiyordu. Negatif RM elde etmek için tüm yöntemlerin negatif olması gerekiyordu. RM pozitif elde etmek üzere RIF direnci için DST veya NAAT ve ardından iki yönlü sıralama gerekiyordu. Negatif RM elde etmek için tüm yöntemlerin negatif olması gerekiyordu. INH için yalnızca kültür/DST RM idi. Ziehl-Neelsen ve Auramine-O suşları ham ve işlenmiş parçalar üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmada, sırasıyla vaka saptama grubuna ve ilaca dirençli TB grubuna toplam 1.091 ve 11 denek katıldı. Bunlarda, 1.076 ve 10 denek protokol kriterleri uyarınca sırasıyla vaka saptama grubu ve ilaca dirençli TB grubu için uyumluydu. Sırasıyla vaka saptama grubunda ve ilaca dirençli TB grubunda toplam 1.053 ve 10 hasta uyumlu bir sputum numunesi sağladı. Numuneler, yanlış numune kullanımı ve işlemesi, yetersiz miktarda numune alımı, ilgili BD MAX sonuçlarının olmayışı ve bir numunenin test için çok eski olması nedeniyle çalışmanın dışında bırakıldı. Toplam 1.033 ve ham sputa ve 1.034 işlenmiş sputa numunesi BD MAX MDR-TB seviyesinde uyumlu oldu. Bunların içinden 911 hastadan alınan 889 ham sputa ve 899 işlenmiş sputa performans özellikleri hesaplamalarına dahil edildi. Dört yüz seksen dokuz (489) erkek ve dört yüz yirmi iki (422) kadın, performans özelliklerine dahil edildi. Uyumsuz veya eksik RM sonucu ya da BD MAX eksik sonucu veren örnekler klinik veri hesaplamalarından çıkarıldı. Tüm ilk BD MAX raporlanamaz sonuçları tekrarlandı.

Tablo 11 ülkeye göre her bir hedef için edinilen prevalansı özetlemektedir.

Tablo 11: Ülkeye göre MTB, RIF ve INH direncinin Taze Prevalansı

Toplanan Ülke	RM Prevalansı					
	MTB	RIF	INH	Sadece RIF-Dirençli (INH Şüpheli) ^a	Sadece INH-Dirençli (RIF Şüpheli) ^a	RIF-Dirençli ve INH-Dirençli ^a
Hindistan	%43,6 (58/133)	%4,9 (2/41)	%14,0 (7/50)	%0,0 (0/41)	%9,8 (4/41)	%4,9 (2/41)
Peru	%56,6 (151/267)	%11,5 (15/130)	%15,6 (22/141)	%3,1 (4/129)	%7,8 (10/129)	%7,8 (10/129)
Güney Afrika	%10,6 (34/320)	%3,8 (1/26)	%3,4 (1/29)	%0,0 (0/26)	%0,0 (0/26)	%3,8 (1/26)
Uganda	%33,7 (88/261)	%2,9 (2/68)	%3,9 (3/77)	%2,9 (2/68)	%4,4 (3/68)	%0,0 (0/68)
Toplam	%33,7 (331/981)	%7,5 (20/265)	%11,1 (33/297)	%2,3 (6/264)	%6,4 (17/264)	%4,9 (13/264)

^a Payda, hem kompozit RIF RM (kültür/DST ve NAAT ve iki yönlü sıralama) ve INH RM (kültür/DST) için rapor edilebilir POZ/NEG sonucuna sahip tüm numunelerdir.

Tablo 12 ve 13, sırasıyla ham ve işlenmiş sputumdan gerçekleştirilen Auramine O ve Ziehl-Neelsen Boyama Yöntemleriyle ayrıştırılan MTB performansını özetler.

Tablo 12: Boyama Yöntemi Ham Sputumdan Gerçekleştirildiğinde Auramine O ve Ziehl-Neelsen Boyama Yöntemleriyle Ayrıştırılan Taze MTB Duyarlılığı

Ham Sputumdan Gerçekleştirilen Boyama Yöntemleri	Auramine O Yöntemi ^a		Ziehl-Neelsen Yöntemi ^b	
	Gerçekleştirilen BD MAX MDR-TB Testi		Gerçekleştirilen BD MAX MDR-TB Testi	
	Ham Sputum	İşlenmiş Sputum	Ham Sputum	İşlenmiş Sputum
	Yüzde (%95 Güven Aralığı)	Yüzde (%95 Güven Aralığı)	Yüzde (%95 Güven Aralığı)	Yüzde (%95 Güven Aralığı)
Duyarlılık Sürüntü Pozitif	%100 (178/178) (%97,9, %100)	%100 (176/176) (%97,9, %100)	%100 (149/149) (%97,5, %100)	%100 (147/147) (%97,5, %100)
Duyarlılık Sürüntü Negatif	%81,5 (97/119) (%73,6, %87,5)	%73,1 (87/119) (%64,5, %80,3)	%85,1 (126/148) (%78,5, %90,0)	%78,4 (116/148) (%71,1, %84,2)

^a Referans Yöntemi negatif olan 3 numune için sürüntü sonuçları mevcut değildi.

^b Referans Yöntemi negatif olan 2 numune için sürüntü sonuçları mevcut değildi.

Tablo 13: Boyama Yöntemi İşlenmiş Sputumdan Gerçekleştirildiğinde Auramine O ve Ziehl-Neelsen Boyama Yöntemleriyle Ayrıştırılan Taze MTB Duyarlılığı

İşlenmiş Sputumdan Gerçekleştirilen Boyama Yöntemleri	Auramine O Yöntemi ^a		Ziehl-Neelsen Yöntemi ^b	
	Gerçekleştirilen BD MAX MDR-TB Testi		Gerçekleştirilen BD MAX MDR-TB Testi	
	Ham Sputum	İşlenmiş Sputum	Ham Sputum	İşlenmiş Sputum
	Yüzde (%95 Güven Aralığı)	Yüzde (%95 Güven Aralığı)	Yüzde (%95 Güven Aralığı)	Yüzde (%95 Güven Aralığı)
Duyarlılık Sürüntü Pozitif	%99,1 (214/216) (%96,7, %99,7)	%99,5 (213/214) (%97,4, %99,9)	%99,5 (193/194) (%97,1, %99,9)	%99,5 (191/192) (%97,1, %99,9)
Duyarlılık Sürüntü Negatif	%75,3 (61/81) (%64,9, %83,4)	%61,7 (50/81) (%50,8, %71,6)	%79,6 (82/103) (%70,8, %86,3)	%69,9 (72/103) (%60,5, %77,9)

^a Referans Yöntemi negatif olan 2 numune için sürüntü sonuçları mevcut değildi.

^b Referans Yöntemi negatif olan 3 numune için sürüntü sonuçları mevcut değildi.

Tablo 14 numune türüne göre duyarlılığı ve özgüllüğü ile MTB bakımından toplama test tesislerini özetlemektedir. Tablo 15 ve 16 RIF ve INH direnci bakımından numune türüne göre duyarlılığı ve özgüllüğü özetlemektedir.

Tablo 14: Kompozit RM'ye kıyasla Taze MTB Duyarlılığı ve Özgüllüğü (kültür artı NAAT)

Tesis	Ham Sputum		İşlenmiş Sputum	
	Duyarlılık	Özgüllük	Duyarlılık	Özgüllük
	Yüzde (%95 Güven Aralığı)	Yüzde (%95 Güven Aralığı)	Yüzde (%95 Güven Aralığı)	Yüzde (%95 Güven Aralığı)
Güney Afrika	%91,2 (31/34) (%77,0, %97,0)	%99,3 (265/267) (%97,3, %99,8)	%84,8 (28/33) (%69,1, %93,3)	%95,9 (260/271) (%92,9, %97,7)
Uganda	%92,2 (71/77) (%84,0, %96,4)	%98,7 (148/150) (%95,3, %99,6)	%87,0 (67/77) (%77,7, %92,8)	%98,7 (153/155) (%95,4, %99,6)
Hindistan	%98,0 (49/50) (%89,5, %99,6)	%95,6 (65/68) (%87,8, %98,5)	%92,0 (46/50) (%81,2, %96,8)	%91,3 (63/69) (%82,3, %96,0)
Peru	%91,2 (124/136) (%85,2, %94,9)	%99,1 (106/107) (%94,9, %99,8)	%90,4 (122/135) (%84,2, %94,3)	%98,2 (107/109) (%93,6, %99,5)
Genel	%92,6 (275/297) (%89,0, %95,1)	%98,6 (584/592) (%97,4, %99,3)	%89,2 (263/295) (%85,1, %92,2)	%96,5 (583/604) (%94,7, %97,7)

Vaka saptama grubu ve direnç grubundan ham sputalı 275 artı 3 MTB gerçek pozitif sonuçtan, 44'ünün RIF kompozit referans yöntemi değerlendirilememiştir. MTB gerçek pozitif ve RIF RM değerlendirilebilir özellikli 234 numune arasından, 16 ve 3 numune sırasıyla ilk MTB Düşük POS sonucuna ve RIF Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur. Geçerli şekilde tekrarlanmasının ardından, 9 ve 2 numune sırasıyla hala MTB Düşük POS sonucuna ve RIF Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur.

Vaka saptama grubu ve direnç grubundan işlenmiş sputalı 263 artı 3 MTB gerçek pozitif sonuçtan, 36'sının RIF kompozit referans yöntemi değerlendirilememiştir. MTB gerçek pozitif ve RIF RM değerlendirilebilir özellikli 230 numune arasından, 28 ve 4 numune sırasıyla ilk MTB Düşük POS sonucuna ve RIF Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur. Geçerli şekilde tekrarlanmasının ardından, 13 ve 1 numune sırasıyla hala MTB Düşük POS sonucuna ve RIF Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur.

Tablo 15: Kompozit RM Kültür/DST Artı NAAT ve İki Yönlü Sıralamaya kıyasla Toplam Taze RIF Performansı

	Ham Sputum	İşlenmiş Sputum
Genel Duyarlılık	%94,1 (16/17) ^a (%73, %99)	%93,8 (15/16) ^b (%71,7, %98,9)
Genel Özgüllük	%98,5 (202/205) (%95,8, %99,5)	%97,4 (191/196) (%94,2, %98,9)

^a 17 RIF dirençli numuneden, 7'si DST RIF şüpheli veya değerlendirilemezdi, ancak Xpert MTB/RIF'nin RIF direnci saptandı ve iki yönlü sıralama direnci doğruladı. Saptanan direnç L511P, D516Y, D516F, H526N ve L533P oldu.

^b 16 RIF dirençli numuneden, 6'sı DST RIF şüpheliydi, ancak Xpert MTB/RIF'nin RIF direnci saptandı ve iki yönlü sıralama direnci doğruladı. Saptanan direnç L511P, D516Y, D516F ve L533P idi.

Vaka saptama grubu ve direnç grubundan ham sputalı 275 artı 3 MTBC gerçek pozitif sonuçtan, 26'sının INH referans yöntemi değerlendirilememiştir. MTBC gerçek pozitif ve INH RM değerlendirilebilir özellikli 252 numune arasından, 22 ve 8 numune sırasıyla ilk MTBC Düşük POS sonucuna ve INH Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur. Geçerli şekilde tekrarlanmasının ardından, 17 ve 2 numune sırasıyla hala MTBC Düşük POS sonucuna ve INH Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur.

Vaka saptama grubu ve direnç grubundan işlenmiş sputalı 263 artı 3 MTB gerçek pozitif sonuçtan, 23'ünün INH referans yöntemi değerlendirilememiştir. MTB gerçek pozitif ve INH RM değerlendirilebilir özellikli 243 numune arasından, 35 ve 12 numune sırasıyla ilk MTB Düşük POS sonucuna ve INH Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur. Geçerli şekilde tekrarlanmasının ardından, 19 ve 10 numune sırasıyla hala MTB Düşük POS sonucuna ve INH Direnci Bildirilemez değerine sahip olmuştur.

Tablo 16: RM'ye kıyasla Toplam Taze INH Performansı (kültür/DST)

	Ham Sputum	İşlenmiş Sputum
Genel Duyarlılık	%81,5 (22/27) (%63,3, %91,8)	%84 (21/25) (%65,3, %93,6)
Genel Özgüllük	%100 (205/205) (%98,2, %100)	%100 (188/188) (%98, %100)

Toplam 1.033 ham sputa ve 1.034 işlenmiş sputa numunesi uyumlu sputum numunelerini ve BD MAX MDR-TB sonuçlarını temel aldı. İlk BD MAX MDR-TB raporlanamaz sonucu tekrarlandı. Tablo 17 örnek türüne göre MTB Çözümlememiş, Belirsiz ve Eksik sonuç oranlarını özetlemektedir.

Tablo 17: Sputum Türüne Göre ve Genel Taze INH Direnci MTB UNR, IND, INC Raporlanamaz Oranı

	MTB Unresolved (UNR) (MTB Çözümlememiş)		Belirsiz (IND)		Eksik (INC)		Toplam Rapor Edilemez (UNR+IND+INC)	
Specimen Type (Numune Tipi)	Başlangıç (%95 Güven Aralığı)	Geçerli Tekrar (%95 Güven Aralığı)	Başlangıç (%95 Güven Aralığı)	Geçerli Tekrar (%95 Güven Aralığı)	Başlangıç (%95 Güven Aralığı)	Geçerli Tekrar (%95 Güven Aralığı)	Başlangıç (%95 Güven Aralığı)	Geçerli Tekrar (%95 Güven Aralığı)
Ham Sputum	%3,8 (39/1.033) (%2,8, %5,1)	%1,0 (10/1.020) (%0,5, %1,8)	%2,8 (29/1.033) (%2,0, %4,0)	%0,6 (6/1.020) (%0,3, %1,3)	%0,6 (6/1.033) (%0,3, %1,3)	%0,6 (6/1.020) (%0,3, %1,3)	%7,2 (74/1.033) (%5,7, %8,9)	%2,2 (22/1.020) (%1,4, %3,2)
İşlenmiş Sputum	%2,7 (28/1.034) (%1,9, %3,9)	%0,3 (3/1.022) (%0,1, %0,9)	%1,3 (13/1.034) (%0,7, %2,1)	%0,1 (1/1.022) (%0,0, %0,6)	%0,7 (7/1.034) (%0,3, %1,4)	%0,4 (4/1.022) (%0,2, %1,0)	%4,6 (48/1.034) (%3,5, %6,1)	%0,8 (8/1.022) (%0,4, %1,5)

Analitik Dahil Olma

Bu çalışmaya, bir dizi BD MAX TB-MDR testi hedef suşu dahil edilmiştir. Suş seçim kriterleri farklı coğrafi konumlardan rifampin ve izoniazid duyarlılık ve direnç izolatlarını içeriyordu. Miktar tayini yapılmış organizmalar, termal hücre lizatları (Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Institute of Tropical Medicine (BCCM/ITM) tarafından halktan toplanarak elde edilmiş) ve genomik DNA'nın bir kombinasyonu bu çalışmaya dahil edildi. Kırk dört (44) iyi karakterize *M. tuberculosis* suşu BD MAX MDR-TB testi ile RIF/INH tespiti bakımından test edildi (Tablo 18 ve 19). *M. tuberculosis* kompleksi türlerinin dahil edilmesi bakımından test edilen suşlar; *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canneti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* idi (Tablo 20).

Tablo 18: Termal Hücre Lizatlarıyla BD MAX MDR-TB Assay ile Direnç Testi

Suş No	Menşei	Rifampin Direnci ^a		İzoniazid Direnci ^b			BD MAX MDR-TB Sonucu
		R/S	RRDR Kodon	R/S	katG Kodon	inhApr nükleotid	
041679	Nepal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı
971524	Bangladeş	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	RIF Direnci Saptandı
980166	Bangladeş	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	RIF Direnci Saptandı
970472	Bangladeş	S	WT	R	Ser315Ile	WT	INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı
041204	Güney Kore	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptanmadı inhApr Mut Saptandı
041207	Güney Kore	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptanmadı inhApr Mut Saptandı
041226	Güney Kore	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Saptanmadı
041203	Güney Kore	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Saptanmadı
042763	Filipinler	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptanmadı inhApr Mut Saptandı
000440	Kazakistan	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Saptanmadı
020115	Gürcistan	S	WT	R	WT	C-15T	INH Direnci Saptandı katG Mut Saptanmadı inhApr Mut Saptandı
042928	İspanya	S	WT	R	Ser315Asn	WT	INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı
041668	Almanya	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptandı
992092	Fransa	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı
041655	Bolivya	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı
041290	Brezilya	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı
041281	Brezilya	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı ^c katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı

Suş No	Menşei	Rifampin Direnci ^a		İzoniazid Direnci ^b			BD MAX MDR-TB Sonucu
		R/S	RRDR Kodon	R/S	<i>katG</i> Kodon	<i>inhApr</i> nükleotid	
041289	Brezilya	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptandı
042611	Peru	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptanmadı
040850	Güney Afrika	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptandı
041086	Ruanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptandı
991451	Kongo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptanmadı
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptanmadı

^a R= Rifampine Dirençli, S= Rifampine Duyarlı, WT= vahşi türde, nükleotid veya kodon değişikliği yok

^b R= İzoniazide Dirençli, S= İzoniazide Duyarlı, WT= vahşi türde, nükleotid veya kodon değişikliği yok

^c Fenotipik olarak INH Duyarlı ancak DNA sekansı ve BD MAX MDR-TB'ye göre INH dirençli

Tablo 19: BD Mycobacterium Saklanmış İzolatlarıyla BD MAX TM MDR-TB Assay ile Direnç Testi

Suş No	Rifampisin Direnci		İzoniazid Direnci			BD MAX MDR-TB Sonucu
	R/S	RRDR Kodon	R/S	<i>katG</i> Kodon	<i>inhApr</i> nükleotid	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut SAPTANMADI <i>inhApr</i> Mut Saptandı
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut SAPTANMADI <i>inhApr</i> Mut Saptandı
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	RIF Direnci Saptandı
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF ^c ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptanmadı
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptanmadı
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	RIF Direnci Saptandı
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptanmadı
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptandı
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptanmadı
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	RIF Direnci Saptandı
TB047	R	silme kodonu 519 (AAC)	S	WT	WT	RIF Direnci Saptandı
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	RIF Direnci Saptandı, INH Direnci Rapor Edilemez ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı <i>katG</i> Mut Saptandı <i>inhApr</i> Mut Saptanmadı

Suş No	Rifampisin Direnci		İzoniazid Direnci			BD MAX MDR-TB Sonucu
	R/S	RRDR Kodon	R/S	katG Kodon	inhApr nükleotid	
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	RIF Direnci Saptandı
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	RIF ve INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	RIF Direnci Saptandı
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptandı
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Direnci Saptandı katG Mut Saptandı inhApr Mut Saptanmadı

^a Genomik DNA

^b Fenotipik olarak INH Duyarlı ancak DNA sekansı ve BD MAX MDR-TB'ye göre INH Rapor Edilemez

^c Test edilen konsantrasyonlarda test kopyalarının %20'si izolat TB010 için RIF raporlanamaz değerine sahip olmuştur. Ser531Leu mutasyonu izolat TB053'te başarılı bir şekilde saptanmıştır bu nedenle TB010 daha yüksek konsantrasyonlarda test edilmemiştir.

Tablo 20: *M. tuberculosis* Dahil Etme

MTB Kompleks Organizması	Suş No
<i>Mycobacterium africanum</i>	ATCC® 25420
<i>Mycobacterium bovis</i>	ATCC TMC 407
<i>Mycobacterium canettii</i>	BCCM/ITM C02321
<i>Mycobacterium caprae</i> ^b	ATCC BAA-824D-2
<i>Mycobacterium microti</i>	ATCC 35782
<i>Mycobacterium pinnipedi</i> ^a	BCCM/ITM 2015-00021

^a Termal Hücre Lizatı

^b Genomik DNA

Analitik Duyarlılık

BD MAX MDR-TB testi için analitik hassasiyet (Saptama Limiti veya LoD) şu şekilde saptanır: *M. tuberculosis* ve *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin) organizması izolatları hazırlandı ve bu çalışmaya dahil edilmeden önce miktar tayini yapıldı. Organizmalar halihazırda STR ile işlenmiş sputum veya BD MAX MDR-TB testi tarafından tüm hedefler için negatif olduğu önceden belirlenmiş sputum peleti içeren bir numune tüpüne aktarıldı. 3 farklı BD MAX MDR-TB testi üretim lotu kullanarak her numune tipi (sputum veya sputum pelet) için minimum 36 tekrarlı test edilen her bir organizma için varsayılan LoD değerlendirildi. Belirli bir organizma için LoD, belirlenen LoD konsantrasyonunun en az 20 ek replikat test edilerek onaylanmıştır. Analitik duyarlılık (LoD), tüm replikatların %95'inin veya daha fazlasının pozitif test edildiği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır (bkz. Tablo 21).

Tablo 21: BD MAX MDR-TB'ye Göre Saptama Limiti

Mikroorganizma (suş)	İddia Edilen LoD	Sputum (CFU/ml)	Sputum Pelet (CFU/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Direnç	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Direnç	6,0	

Analitik Özgünlük (Çapraz Reaktivite ve Hariç Tutma)

BD MAX MDR-TB testi ürogenital numunelerde bulunması muhtemel diğer organizmalar (bakteriler, virüsler ve maya) veya filogenetik olarak ilgili numuneleri içeren sputa numunelerle yapılmıştır. Bakteriye hücreler ve mayalar $\geq 1 \times 10^6$ hücre/ml'de veya CFU/ml'de Numune Tampon Tüpünde ve $> 1 \times 10^6$ EB/ml'de *Chlamydia*'da STR ile işlenmiş insan sputası içinde test edildi. Kolaylıkla elde edilmeyen virüs, bakteri veya maya türleri her bir MDR-TB test hedefiyle *in silico* analizine tabi tutuldu. Genel olarak 114 organizma test edildi ve bunlar Tablo 22'de verilmektedir. *In silico* analizine tabi tutulan organizmalar Tablo 23'de verilmektedir. Test edilen tüm bakteriyel suşlar ve mayalar BD MAX MDR-TB testiyle negatif sonuçlar ortaya koydu.

Tablo 22: BD MAX MDR-TB Özgüllük Sonuçları (Bakteriler, Mayalar ve Virüsler)

Organizma		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CTX-M-15 ESBL üreten <i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Fuseobacterium nucleatum</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar H	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmoeense</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus equinus</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus criceti</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	
<i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	

Tablo 23: BD MAX MDR-TB *in-silico* analizi

Organizma	
Adenovirüs	<i>Moraxella catarrhalis</i>
İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
İnsan İnfluenza Virüsü (Tip A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
İnsan İnfluenza Virüsü (Tip B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
İnsan Metapnömovirüsü	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
İnsan Parainfluenza Virüsü Tip 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
İnsan Parainfluenza Virüsü Tip 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
İnsan Parainfluenza Virüsü Tip 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
İnsan Parainfluenza Virüsü Tip 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Kabakulak Virüsü	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Respiratuvar Sinsitiyal Virüs	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinovirus	<i>Penicillium</i> spp.
Kızamıkçık Virüsü	<i>Rhizopus</i> spp.
Kızamık Virüsü	<i>Scedosporium</i> spp.
Varicella Zoster Virus	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a *M. obuense* ve *M. shimoidei*'deki hedef DNA'nın amplifikasyonu için gerekli primerler de bazı baz çift hatalı eşleşmesine sahiptir; bu da bu hedeflerin amplifikasyon etkililiğini azaltmaktadır.

Etkileşen Maddeler

BD MAX MDR-TB testi ile potansiyel enterferans açısından insan sputasında bazen bulunabilen otuz dört (34) biyolojik ve kimyasal madde değerlendirilmiştir. Maddeler 2x MTBC LoD'de hem *M. bovis* BCG varlığında hem de yokluğunda aşağıda tablo 24'te verilen seviyelerde test edilmiştir. Test edilen 34 maddeden yalnızca bir madde (%5 müsün) test inhibisyonu göstermiştir. Müsün %1,5'e seyreltildiğinde artık görülmemiştir. Test edilen diğer maddelerde başka hiç rapor edilebilir enterferans gözlemlenmemiştir (bkz. Tablo 24).

Tablo 24: BD MAX MDR-TB ile Test Edilen Endojen ve Ticari Olarak Eksojen Maddeler

Madde	Sonuç	Madde	Sonuç
Lidokain (12 µg/ml)	NI	Fenilefrin (%50 v/v)	NI
Mupirosin (%5 w/v)	NI	Oksimetazolin (%20 v/v)	NI
Streptomisin (25 µg/ml)	NI	Sodyum klorür nazal sprey (%100)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (%5 w/v)	NI
İnsan Kanı (%40 v/v)	NI	Benzokain (%5 w/v)	NI
Gastrik Asit (%100)	NI	Guaifenesin (5 mg/ml)	NI
İnsan DNA'sı (1.0E+6 hücre/ml)	NI	Setilpiridinyum Klorür (%0,5)	NI
İnsan beyaz kan hücreleri (%100 buffy tabakası)	NI	Nikotin (4 µg/ml)	NI
Müsün (%5)	I ^a	Tobramisin (24 µg/ml)	NI
Listerin (%20 v/v)	NI	Amoksisilin (75,2 µg/ml)	NI
Epinefrin (1 mg/ml)	NI	Levofloksasin (5 mg/ml)	NI
Çay Ağacı Yağı (%1 v/v)	NI	Pentamidin (300 ng/ml)	NI
Altınmühür (%100)	NI	İzoniazid (50 µg/ml)	NI
Albuterol sülfat (100 µg/ml)	NI	Rifampin (120 µg/ml)	NI
Budesonid (12,8 µg/ml)	NI	Pirazinamid (500 µg/ml)	NI
Flutikason (5 µg/ml)	NI	Etambutol (60 µg/ml)	NI
Zikam (1 swab/1,67 ml sputa numunesi)	NI	Streptomisin (25 µg/ml)	NI

NI: BD MAX MDR XT testi ile rapor edilebilir enterferans yok.

I: BD MAX MDR-TB testi ile rapor edilebilir enterferans.

^a %1,5 w/v maksimum konsantrasyon, burada enterferans gözlenmemiştir.

Karışık Enfeksiyon–Kompetitif Interferant

Karışık enfeksiyon/kompetitif interferans çalışması, insan sputasında bulunabilecek mycobacterium tuberculosis olmayan (NTM) organizmaların mevcudiyetinde düşük pozitif sonuçları saptamak için BD MAX MDR-TB testinin becerisini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Dört (4) organizma yüksek konsantrasyonda (1×10^6 hücre/ml sputa) 2x MTBC LoD'de *M. bovis* BCG ile karıştırılarak test edildi. Test edilen organizmalar *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* ve *M. mageritense* idi. Simüle yüksek hedef konsantrasyonlarında karıştırılmış enfeksiyon preparatlarıyla birleştirildiğinde, MTBC BD MAX MDR-TB testi tarafından başarılı bir şekilde tespit edilmiştir.

Kesinlik

Laboratuvar içi kesinlik bir (1) çalışma yerinde BD MAX MDR-TB testi için değerlendirilmiştir. Testler 12 gün boyunca günde 2 çalışmayla (2 operatör tarafından birer tane) toplam 24 çalışma için yapılmıştır. Her bir panel vahşi tip *M. tuberculosis* suşu (RIF ve INH duyarlı) içeriyordu ve işlenmemiş bir sputa matrisinde hazırlanmıştır. Aşağıdaki konsantrasyonlar her bir panel üyesinde bulunan hedef organizma için güçlendirme düzeyi olarak kullanılmıştır:

- Direnç Orta Pozitif (MP): ≥ 2 ve $\leq 3 \times \text{LoD}$
- MTB Orta Pozitif (MP): ≥ 2 ve $\leq 3 \times \text{LoD}$
- Direnç Düşük Pozitif (LP): ≥ 1 ve $< 2 \times \text{LoD}$
- MTB Düşük Pozitif (LP): ≥ 1 ve $< 2 \times \text{LoD}$
- Gerçek negatif (TN): Negatif örnek (hedef yok)

TN, Direnç MP, MTB MP ve Direnç LP numuneleri için kesinlik çalışması sonuçları %100 benzerlik göstermiştir (Tablo 25). Direnç LP numuneleri için kesinlik çalışması sonuçları %98,6 anlaşma göstermiştir. Başlangıçtaki raporlanamaz sonuçlarının biri hariç tümü prospektüs talimatları uyarınca tekrarlanmıştır. Başlangıçta <MTB Low POS> sonucu veren numuneler tekrardan sonra beklenen sonucu vermiştir.

Tablo 25: Bir Lot BD MAX MDR-TB Assay Kullanarak Kesinlik Çalışması Sonuçları

Kategori	Beklenen Sonuçlarla Benzerlik	
	<i>M. tuberculosis</i> (%95 Güven Aralığı)	Direnç (%95 Güven Aralığı)
OP	%100 72/72 (94,9–100,0)	%100 72/72 (94,9–100,0)
DP	%100 72/72 (94,9–100,0)	%98,6 70/71 (92,4–99,8)
TN ^a	%100 72/72 (94,9–100,0)	%100 72/72 (94,9–100,0)

^a Gerçek Negatif (TN) kategorisi için bildirilen mutabakat negatif sonuçların yüzdesini belirtir.

Tekrarlanabilirlik

Cihazdan Cihaza tekrarlanabilirlik yukarıdaki Kesinlik çalışmasında tanımlandığı şekilde aynı paneller kullanılarak yapılmıştır.

Her kategorideki numuneler üçlü olarak beş (5) ayrı günde iki (2) farklı teknisyen tarafından üç (3) farklı alet üzerinde (bir) 1 lot reaktif kullanılarak test edildi.

Cihazdan Cihaza Tekrarlanabilirlik için genel anlaşma yüzdesi MTB MP, MTB LP, Direnç MP ve TN için %100 idi. Genel anlaşma yüzdesi Direnç LP için %97,8 idi (Tablo 26). Merkezler arasında ve numune kategorisine göre kantitatif tekrarlanabilirlik Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 26: Bir BD MAX MDR-TB Test Lotu Kullanarak Cihazdan Cihaza Tekrarlanabilirlik Çalışması Sonuçları

Kategori	Cihaz 1	Cihaz 2	Cihaz 3	Genel	
				Anlaşma	%95 Güven Aralığı
TN	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%100 (90/90)	(95,9–100,0)
MTB LP	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%100 (90/90)	(95,9–100,0)
Direnç LP	%100 (30/30)	%96,6 (28/29)	%96,7 (29/30)	%97,8 (87/89)	(92,2–99,4)
MTB MP	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%100 (90/90)	(95,9–100,0)
Direnç MP	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%100 (90/90)	(95,9–100,0)

Tablo 27: Cihazdan Cihaza Tekrarlanabilirlik Çalışması Altta Yatan Sayısal CT Puanı Genel Sonuçları

Değişken	Kategori	Benzerlik Sayısı	Ortalama	Çalışma İçinde		Gün içinde Çalıştırma Arasında		Günler arasında		Aletler Arasında		Genel	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Ct. Puanı (MTB1)	OP	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	DP	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Ct. Puanı (MTB2)	OP	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	DP	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

NOT: Gösterilen değerler, MTB Saptandı sonucu veren numunelerdeki hedefi için elde edilenlerdir.

Lottan Lota Tekrarlanabilirlik çalışması için her bir kategorideki numunelerin üç tekrarı tek bir alette üç lot reaktifle beş farklı günde gerçekleştirilen günde 2 çalışmayla test edilmiştir. Kullanılan paneller yukarıdaki Kesinlik bölümünde açıklananla aynıdır.

5 günlük Cihazdan Cihaza çalışmasının sonuçları Lottan Lota çalışmasına yönelik bir reaktif lotu için veri oluşturmak üzere kullanıldı. Lottan Lota Tekrarlanabilirlik için genel anlaşma yüzdesi sırasıyla MTB MP, MTB LP ve Direnç MP için %98,9; Direnç LP için %96,6 ve TN için %100 olmuştur (Tablo 28).

Tablo 28: Üç BD MAX MDR-TB Assay Lotu Kullanarak Lottan Lota Tekrarlanabilirlik Çalışması Sonuçları

Kategori	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Genel	
				Anlaşma	%95 Güven Aralığı
TN	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%100 (90/90)	(%95,9, %100)
MTB LP	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%96,7 (29/30)	%98,9 (89/90)	(%94,0, %99,8)
Direnç LP	%96,6 (28/29)	%96,7 (29/30)	%96,7 (29/30)	%96,6 (86/89)	(%90,6, %98,8)
MTB MP	%100 (30/30)	%100 (30/30)	%96,7 (29/30)	%98,9 (89/90)	(%94,0, %99,8)
Direnç MP	%100 (30/30)	%96,7 (29/30)	%100 (30/30)	%98,9 (89/90)	(%94,0, %99,8)

Bulaşma-Çapraz Kontaminasyon

BD MAX MTBC testinde yüksek MTBC bakteriyel yüklü numuneleri işlerken çalışma içi bulaşma ve çalışmalar arası bulaşmayı araştırmak üzere bir çalışma yapılmıştır. Pozitif panel 1 x 10⁶ CFU/ml konsantrasyonunda STR ile işlenmiş sputumda güçlendirilmiş MTBC organizmasından oluşmaktaydı. Negatif panel üyeleri herhangi bir MTBC organizması içermemekteydi. Yüksek pozitif panel üyesinden on iki (12) replikat ve negatif panel üyesinden 12 replikat, her çalışmada negatif ve pozitif örnekler sırasıyla kullanılarak test edilmiştir. Her biri 24 numune içeren toplam 9 çalışma birden çok alette çalışılmıştır. Bu çalışmada test edilen 108 negatif numuneden biri pozitif sonuç oluşturmuştur.

REFERANSLAR

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

Değişiklik Geçmişi

Revizyon	Tarih	Değişiklik Özeti
(08)	2019-06	Tablo 19'da Suş No TB112 için güncellenmiş R/S. Tablo 21'de <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC için Sputum (CFU/ml) Saptama Sınırı güncellendi.
(09)	2020-05	Basılı kullanım talimatları elektronik biçime dönüştürüldü ve belgenin bd.com/e-labelingadresinden edinilebilmesi için erişim bilgileri eklendi. Kullanım Amacı netleştirildi. Ek bilgiler Reaktifler ve Malzemeler bölümüne eklendi. Şekil 1, 2 ve 3 güncellendi. Pediatrik hastalara ilişkin kısıtlamalar eklendi. Performans Özellikleri bölümü güncellendi ve netleştirildi. Avustralya ve Yeni Zelanda Sponsorlarının adresleri güncellendi.
(10)	2020-11	Uyarılar ve Önlemler bölümünde GHS bilgileri güncellenmiştir. Yazılımda uygulanan RIF direnci saptamasında yapılan bir gelişmeyi takiben performans tabloları değiştirilmiştir. Bu değişiklik 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 ve 28 tablolarında ve bunlarla ilgili olarak RIF saptama numaralarında bir güncellemeye neden olmuştur.

Aşağıdaki sembollerden bazıları bu ürün için geçerli olmayabilir.



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



Use by / Използвайте до / Spotřebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейн пайдаланура / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kullanma tarihi / Використати до / 使用截止日期
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = konec měsíce)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА / (АА = айдың соңы)
YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša 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 / Katalogsszám / Numero di catalogo / Каталог нөмірі / 카탈로그 번호 / Katalog / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号



Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentante autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유엔 공동체의 위임 대표 / Įgaliotasis 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 predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avvtrupa Toptluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 歐洲共同体授權代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska romagala za In Vitro Diagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisais / Medicinas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska rombodka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики 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 шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturlimit / Temperaturbegrensnig / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatura / Organichenie temperatury / Ograničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringmetode: bestrålning / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismetod: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Стерилизация әдісі – сәуле түсірі / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringmetode: bestraling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metóda sterilizácie: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metodă de sterilizácie: oziarene / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐射



Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biologiallag veszélyes / Rischio biologico / Биологичный тауекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologisk risk / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biolojoli Riskler / Биологична небезпека / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si příloženou dokumentaci / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatusti! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Urozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тілсіз құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dămesio, ziurekile priedamus 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 / Vysnaha, pozri sprieovné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацию / 小心, 请参阅附带文档



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



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



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жынау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de coleta / Hora colectării / Време сбора / Doba odberu / Vreme prikupljanja / Opsamlingstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间



Peel / Обелете / Otevfete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Υετίρη қабатын алып таста / 벗기다 / Plešti čia / Atimēt / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odtrhnit / Oljušiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下



Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διότρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Текіс тес / 절취선 / Perforacija / Perforácia / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔



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



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



Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Rezi / Vágja ki / Tagliare / Keciңiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogrietz / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Розрізати / 剪下



Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаған тізбекүні / 수집 날짜 / Paëmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Datum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата забору / 采集日期 / μL/test / μL/тест / μL/Test / μL/εξέταση / μL/prueba / μL/teszt / μL/테스트 / мкл/тест / μL/tyrimas / μL/pārbaude / μL/teste / мкл/анализ / μL/检测



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



Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržaji hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктөс сүрөтү пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas udegnadis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobađa se vodonik / Genererad vätgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакция з виділенням водню / 会产生氢气



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



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

 bd.com/e-labeling



Teknik Servis ve Destek: Yerel BD temsilcinizle iletişime geçin veya bd.com adresini ziyaret edin.



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



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

Australian Sponsor:

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

New Zealand Sponsor:

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

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