

Za *in vitro* dijagnostičku upotrebu
Koristiti sa sistemom BD MAX™

P0228(10)
2020-11
Srpski



NAMENA

Analiza BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) (tuberkuloza otporna na više lekova) (MDR-TB) koja se obavlja na sistemu BD MAX je automatizovani kvalitativni *in vitro* dijagnostički test za direktno opažanje DNK *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa (MTBC) u sedimentima sirovog ili koncentrovanog iskašljaja pripremljenih od indukovanih ili izbačenih iskašljaja. U uzorcima u kojima je opažen DNK MTBC, BD MAX MDR-TB detektuje i mutacije *rpoB* gena povezanog sa otpornošću na rifampin, kao i mutacije u *katG* genu i *inhA* promoter regionu, pri čemu su oba povezana sa otpornošću na isoniazid.

Test koristi lančanu reakciju polimeraze (PCR) u realnom vremenu za amplifikaciju određenih DNK i fluorogene, ciljane hibridizacijske probe za opažanje MTBC DNK i DNK povezanog sa mutacijama u *rpoB* i *katG* genima i *inhA* promoter regionu povezanim sa tuberkulozom otpornom na više lekova.

Analiza BD MAX MDR-TB je namenjena za upotrebu sa uzorcima od pacijenata za koje postoji klinički opravdana sumnja da su zaraženi tuberkulozom (TB) i koji nisu dobijali terapiju protiv tuberkuloze ili je terapija trajala kraće od tri dana u proteklih šest meseci. Ovaj test treba da bude dodatak u dijagnostikovanju pulmonarne tuberkuloze kada se koristi zajedno sa kliničkim i drugim laboratorijskim nalazima.

SAŽETAK I OBJAŠNJENJE POSTUPKA

Tuberkuloza (TB) je zarazna bolest koju izazivaju vrste *M. tuberculosis* kompleksa (MTBC) i još uvek predstavlja veliki zdravstveni problem, jer je procenjeno da godišnje od nje oboli 10,4 miliona, a umre 1,7 miliona ljudi.¹ Tuberkuloza otporna na više lekova (MDR-TB) predstavlja stalnu pretnju i komplikovaniji je oblik bolesti zbog toga što je MTBC kompleks otporan i na rifampin (RIF) i isoniazid (INH).¹ U 2016. godini, evidentirano je 600.000 novih slučajeva otpornosti na rifampin (RRTB), najefikasniji lek koji se prvi koristi, a od toga 490.000 slučajeva je zabeleženo sa tuberkulozom otpornom na više lekova (MDR-TB).¹ U 2016. godini, Svetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization, WHO) je objavila nove smernice za testiranje na tuberkulozu u kojima se preporučuju brzi molekularni testovi za opažanje MDR-TB.² Brzo i precizno opažanje MTBC i njenih oblika otpornih na lekove je važno radi tačne identifikacije i pravovremenog lečenja zaraženih pacijenata, čime se smanjuje stopa smrtnosti i zaustavlja širenje tuberkuloze.³

BD MAX MDR-TB analiza pruža integrisani rezultat za MTBC (višestruki genomski ciljevi IS6110 i IS1081, kao i jednostruki genomski cilj), RIF (RRDR kodoni 507-533) i INH (*inhA* promoter region i *katG* 315 kodon) otpornost, i automatizuje proces testiranja i intervenciju korisnika svodi na minimum od trenutka postavljanja uzorka na sistem BD MAX do trenutka u kom rezultati postaju dostupni. Analiza BD MAX MDR-TB koja se obavlja na sistemu BD MAX može da pruži rezultate za 24 uzorka za manje od 4 sata, u poređenju sa tradicionalnim metodama kulture i testovima na otpornost na lek za koje mogu biti potrebne nedelje.

PRINCIPI PROCEDURE

Sirovi ili koncentrisani sedimenti iskašljaja pripremljeni od indukovanih ili izbačenih iskašljaja se prikupljaju od subjekata i prenose u laboratoriju u kontejneru za prikupljanje otpornom na curenje. Rastvor uzorka se priprema u kontejneru za prikupljanje koji sadrži BD MAX STR, tako da konačan odnos STR i uzorka bude 2:1. Kontejner za prikupljanje se zatim protrese 10 puta, inkubira na sobnoj temperaturi 5 minuta i ponovo snažno protrese 10 puta. Uzorak tretiran reagensom BD MAX STR se zatim inkubira na sobnoj temperaturi 25 minuta. Pomoću BD MAX pipete za prenos, 2,5 ml uzorka tretiranog rastvorom STR se prenosi i označenu BD MAX MDR-TB epruvetu sa uzorkom. BD MAX MDR-TB epruveta sa uzorkom se zatvara opnastim čepom i prenosi u sistem BD MAX. U trenutku kad je radna lista generisana i uzorak stavljen u instrument BD MAX, zajedno sa BD MAX MDR-TB unificiranom reagens trakom i patronom PCR, obrada je pokrenuta i nije potrebna nikakva dalja intervencija korisnika. Sistem BD MAX automatski priprema uzorke, uključujući liziranje ciljnih organizama, izdvajanje i koncentraciju DNK, rehidraciju reagensa, kao i pojačavanje i otkrivanje ciljnih nizova nukleinske kiseline pomoću PCR-a u stvarnom vremenu. Tumačenje signala sistem BD MAX obavlja automatski. Analiza uključuje i kontrolu obrade uzoraka koja se nalazi u epruveti za ekstrakciju i podvrgava se koracima ekstrakcije, koncentrisanja i pojačavanja. Kontrola obrade uzoraka prati prisutnost potencijalnih inhibitornih supstanci, kao i grešaka u sistemu ili reagensima.

Sistem BD MAX koristi kombinaciju reagenasa i toplote za obavljanje lize ćelije i izdvajanja DNK. Otpuštene nukleinske kiseline se zadržavaju magnetnim prijanjajućim kuglicama. Kuglice, koje vežu nukleinske kiseline, se peru, a nukleinske kiseline se ispiru toplotom u puferu za eluciju. Isprana DNK se neutralizuje i prenosi se u epruvete sa glavnom mešavinu kako bi rehidratizovala PCR reagens. Nakon rehidracije, sistem BD MAX uliva fiksnu količinu rastvora spremnog za PCR u patronu BD MAX PCR. Sistem zapečaćuje mikroventile u BD MAX PCR patroni pre pokretanja PCR procesa koji uključuje mešavinu za amplifikaciju i tako sprečava isparavanje i kontaminaciju amplikonom.

Pojačana DNK otkriva se pomoću proba (TaqMan®) za hidrolizu, označenim na jednom kraju fluorescentnom bojom (fluorofor), a na drugom kraju fluorescentnim apsorberom. Probe označene različitim fluoroforima koriste se za opažanje DNK *M. tuberculosis* kompleksa, otpornosti na rifampin, isoniazid i amplikona za kontrolu obrade uzoraka u pet različitim optičkih kanala sistema BD MAX. Opažanje otpornosti na rifampin koristi hemiju promene stanja detekcijom mutacija u regionu 81 baznog para RRDR gena *rpoB*, a opažanje otpornosti na isoniazid se utvrđuje detekcijom mutacija u *inhA* promotor regionu i genu *katG*. Sistem BD MAX prati ove signale u svakom ciklusu i tumači podatke na kraju programa kako bi izvestio o krajnjim rezultatima.

REAGENSI I MATERIJALI

Kat. br.	Sadržaj	Količina
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (glavna mešavina) (E6) <i>Osušena glavna mešavina PCR sadrži nukleotide, ciljne molekularne probe (0,006% w/v) i prajmere (0,01% w/v), zajedno sa kontrolom obrade uzoraka i PCR enzimom (3E-14% w/v).</i>	24 testa (2 x 12 epruveta)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (glavna mešavina) (E5) <i>Glavna mešavina PCR osušena u pećnici koja sadrži nukleotide, molekularne probe ciljne i kontrole obrade uzoraka (0,006% w/v) i prajmere (0,008% w/v), kao i PCR enzim (3E-14% w/v).</i>	24 testa (2 x 12 epruveta)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (reagens trake) <i>Unificirane reagens trake koje sadrže sledeće reagense: pufer za ispiranje sa 0,1% v/v Tween® 20 i 3,8% v/v Tween 80 (0,75 ml), pufer za eluciju (0,75 ml), pufer za neutralizaciju sa 0,02% v/v Tween 20 (0,75 ml) i rastvor za vezivanje sa 5% v/v Triton® X-100 (0,75 ml), kao i vrhove pipeta za jednokratnu upotrebu neophodne za obradu uzoraka i izdvajanje DNK.</i>	24 testa
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (epruvete za izdvajanje) (E7) <i>Dried extraction reagent containing DNA magnetic affinity beads (6.4% w/v), protease reagents (6.7% w/v) and Sample Processing Control (Sušeni reagens za izdvajanje koji sadrži DNK magnetne prijanjajuće kuglice (6,4% w/v), proteazne reagense (6,7% w/v) i kontrolu obrade uzoraka).</i>	24 testa (2 x 12 epruveta)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (epruveta za uzorak)	24 testa (2 x 12 epruveta)
	BD MAX™ Transfer Pipets (pipete za prenos)	25
	Opnasti čepići	25

OPREMA I MATERIJAL KOJI SU POTREBNI ALI NISU OBEZBEĐENI

- BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent) (reagens za tretiranje uzoraka) (BD kat. br. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (patrone) (BD kat. br. 437519)
- Spoljne kontrole
- Laboratorijski mantil i rukavice za jednokratnu upotrebu, bez pudera
- Kontejneri za biomedicinski otpad
- Štoperica ili tajmer

Za prikupljanje sirovog iskašljaja:

- Suvi, čisti kontejneri za skupljanje uzoraka iskašljaja otporni na curenje

MATERIJAL KOJI JE PREPORUČEN, ALI NIJE OBEZBEĐEN U KOMPLETU

- Nefelometar
- Sterilne epruvete
- Sterilne staklene granule 3–5 mm
- Podloga sa kulturom (bujon MGIT™ ili 7H9)
- Middlebrook OADC
- 7H10/7H11 ploče sa agarom
- Fiziološki rastvor sa fosfatnim puferom
- Rasipači za ploču
- Vorteks mešalica
- BD BBL™ MycoPrep™

UPOZORENJA I MERE OPREZA

Opasnost



H312 Štetno u kontaktu sa kožom.

H314 Izaziva ozbiljne opekotine na koži i povredu oči.

H315 Izaziva iritaciju kože.

H317 Može da izazove alergijske reakcije na koži.

H319 Dovodi do jake iritacije oka.

H334 Ako se udiše može da dovede do pojave alergijskih reakcija, astme ili problema sa disanjem.

H335 Može da izazove iritaciju respiratornih organa.

H411 Toksično po živi svet u vodi sa dugotrajnim posledicama.

H412 Štetno za živi svet u vodi sa dugotrajnim posledicama.

P260 Nemojte udisati prašinu/dim/gas/maglu/isparenja/sprej.

P261 Izbegavati udisanje prašine/dima/gasa/magle/pare/spreja.

P264 Oprati detaljno nakon rukovanja.

P272 Kontaminirana radna odeća ne sme da se iznosi van radnog mesta.

P273 Izbegavati ispuštanje/oslobađanje u životnu sredinu.

P280 Nosite zaštitne rukavice / zaštitnu odeću / zaštitne naočare / zaštitu za lice.

P285 Ako ne postoji odgovarajuća ventilacija, nosite respiratornu zaštitu.

P301+P330+P331 U SLUČAJU GUTANJA: Isprati usta. NEMOJTE izazivati povraćanje.

P312 Pozovite CENTAR ZA KONTROLU TROVANJA / lekara ako se ne osećate dobro.

P303+P361+P353 UKOLIKO DOĐE U KONTAKT SA KOŽOM (ili kosom): Odmah uklonite/skinite svu kontaminiranu odeću. Isperite kožu vodom [ili se istuširajte].

P363 Oprati kontaminiranu odeću pre ponovne upotrebe.

P321 Specifičan tretman (videti na ovoj nalepnici).

P304+P340 AKO SE UDAHNE: Izneti osobu na svež vazduh i obezbediti nesmetane uslove za disanje.

P310 Odmah pozovite CENTAR ZA KONTROLU TROVANJA ili lekara.

P305+P351+P338 AKO DOSPE U OČI: Pažljivo ispirati vodom nekoliko minuta. Ukloniti kontaktna sočiva ukoliko postoje i ukoliko je to moguće učiniti. Nastaviti sa ispiranjem.

P302+P352 AKO DOSPE NA KOŽU: Oprati velikom količinom vode/...

P333+P313 Ako dođe do iritacije kože ili osipa: Potražiti medicinski savet/mišljenje.

P337+P313 Ako iritacija oka ne prolazi: Potražiti medicinski savet/mišljenje.

P391 Sakupiti prosuti sadržaj

P405 Skladištiti pod ključem.

P403+P233 Čuvati u prostoriji sa dobrom ventilacijom. Ambalažu čvrsto zatvoriti.

P501 Odlaganje sadržaja/ambalaže u skladu sa lokalnim / regionalnim / nacionalnim / međunarodnim propisima.

- Analiza BD MAX MDR-TB služi za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Za optimalne performanse, analizu BD MAX MDR-TB treba obaviti u opsegu temperature okruženja u laboratoriji od 18 °C do 28 °C i opsegu relativne vlažnosti od 20 do 80%.
- Analiza BD MAX MDR-TB je predviđena za testiranje sirovih ili koncentrovanih sedimenata iskašljaja pripremljenih od indukovano ili izbačenog iskašljaja.
- Nemojte koristiti reagense i/ili materijale nakon isteka roka trajanja.
- Komplet nemojte upotrebljavati ako je sigurnosni pečat na spoljnoj kutiji slomljen prilikom dostave.
- Ne koristite reagense ako je njihova zaštitna kesica otvorena ili oštećena prilikom dostave.
- Ne koristite reagense ako u kesicama reagensa nema upijачa vlage ili ako je slomljen.
- Ne uklanjajte upijач vlage iz kesica reagensa.
- Brzo zatvorite zaštitne kesice reagensa patent zatvaračem nakon svake upotrebe. Uklonite sav višak vazduha u kesicama pre zatvaranja.
- Zaštitite reagense od toplote i vlage. Duža izloženost vlazi može uticati na rad proizvoda.
- Ne koristite reagense ako je folija pocepana ili oštećena.
- Nemojte mešati reagense iz različitih kesica i/ili kompleta i/ili serija.

- Ne zamenjujte i ne koristite ponovo poklopce koji su već korišćeni na epruveti sa uzorcima tretiranim rastvorom STR, jer može doći do kontaminacije koja može da kompromituje rezultate testa.
- Nemojte ponovo koristiti BD MAX STR epruvetu za uzorak.
- Proverite da li su unificirane reagens trake u dodiru sa odgovarajućim tečnostima (proverite da li su tečnosti na dnu rezervoara sa reagensom (pogledajte sliku 1).
- Proverite unificirane reagens trake da biste se uverili da sadrže vrhove pipeta (pogledajte sliku 1).
- Prilikom upotrebe hemijskih rastvora postupajte oprezno jer se čitljivost bar kodova glavne mešavine i epruvete za izdvajanje može smanjiti.
- Dobra laboratorijska tehnika ključna je za odgovarajuće sprovođenje ovog testa. Zbog visoke analitičke osetljivosti ovog testa potrebno je biti krajnje pažljiv kako bi se očuvala čistoća svih materijala i reagenasa.
- U slučaju u kom se drugi PCR testovi obavljaju u istim opštim oblastima laboratorije, potrebno je biti oprezan kako se ne bi kontaminirao komplet BD MAX MDR-TB, ostali reagensi potrebni za testiranje, kao ni sistem BD MAX. Uvek izbegavajte kontaminaciju reagensa mikrobima i dezoksiribonukleazom (DNaza). Rukavice se moraju promeniti pre rukovanja reagensima i patronom.
- Kako bi se izbegla kontaminacija okoline amplikonima, ne razdvajajte uloške BD MAX PCR nakon korišćenja. Sigurnosni pečati na patronama BD MAX PCR osmišljeni su za sprečavanje zagađenja.
- Laboratorija mora da obavlja rutinsko praćenje okoline kako bi se smanjio rizik unakrsne kontaminacije.
- Obavljanje analize BD MAX MDR-TB van preporučenih vremenskih i temperaturnih okvira preporučenih za prevoz i čuvanje uzoraka može dati pogrešne rezultate. Potrebno je ponoviti testove koji nisu završeni u okviru određenog vremena i određenom temperaturnom opsegu.
- Mogu se testirati dodatne kontrole u skladu sa smernicama ili zahtevima lokalnih, pokrajinskih i/ili državnih propisa ili organizacija koje donose propise.
- Uvek rukujte uzorcima kao da su infektivni i u skladu sa sigurnosnim postupcima u laboratoriji, kao što su oni opisani u dokumentu CLSI Document M29⁴ i dokumentu Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.⁵
- Dok rukujete svim reagensima, nosite zaštitnu odeću i rukavice za jednokratnu upotrebu.
- Nakon obavljenog testa temeljno operite ruke.
- Ne pipetirajte ustima.
- Ne pušite, ne pijte, ne žvačite i ne jedite u prostorima gde se rukuje uzorcima ili reagensima kompleta.
- Neiskorišćene reagense i otpad odložite u skladu sa lokalnim, državnim, regionalnim i/ili saveznim propisima.
- Proučite korisnički priručnik sistema BD MAX[®] za dodatna upozorenja, mere opreza i postupke.

ČUVANJE I STABILNOST

Prikupljeni uzorci sirovog iskašljaja treba da se čuvaju tokom prevoza na temperaturi između 2 °C i 35 °C, najduže 3 dana. Zaštitite ih od izlaganja prevelikoj toploti.

Sirovi iskašljaj: uzorak se može čuvati do dodatnih 168 sati (7 dana) na temperaturi 2–8 °C pre tretiranja rastvorom STR.

Sediment iskašljaja: uzorak se može čuvati najviše 168 sati (7 dana) na temperaturi 2–8 °C pre tretiranja rastvorom STR.

Uzorci tretirani reagensom BD MAX STR mogu da se čuvaju na temperaturi 2–28 °C najviše 72 sata.

Pripremljene BD MAX MDR-TB epruvete za uzorke mogu da se čuvaju na temperaturi 2–28 °C najviše 72 sata nakon tretiranja rastvorom STR.

Komponente sistema BD MAX MDR-TB su stabilne na 2 – 28 °C do navedenog roka trajanja. Nemojte koristiti komponente nakon isteka roka trajanja.

Glavna mešavina i epruvete za izdvajanje BD MAX MDR-TB dolaze u zapečaćenim kesicama. Za zaštitu proizvoda od vlage, odmah zatvoriti nakon otvaranja. Epruvete reagensa su stabilne do 14 dana na 2 – 28 °C nakon prvog otvaranja i zatvaranja kesice.

UPUTSTVA ZA UPOTREBU

Prikupljanje/transport uzoraka

Da bi se dobio odgovarajući uzorak, mora se tačno pratiti postupak prikupljanja uzoraka. Sve uzorke treba sakupljati i transportovati onako kako preporučuje centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC),⁵ priručnik *Clinical Microbiology Procedures Handbook*⁶ ili priručnik sa procedurama vaše institucije. Pacijenti treba da sede ili stoje prilikom prikupljanja sirovog iskašljaja. Pacijenti treba da isperu usta da bi se odstranili svi ostaci hrane ili drugi ostaci pre prikupljanja iskašljaja.

Sirovi ili koncentrovani sedimenti iskašljaja pripremljeni od uzoraka indukovanih ili izbačenih iskašljaja se prikupljaju u skladu sa sledećom procedurom:

NAPOMENA: Odbijte uzorke sa očiglednim česticama hrane ili drugim čvrstim česticama.

1. Sirovi iskašljaj: Prikupite najmanje 1 ml iskašljaja koristeći kontejner za prikupljanje iskašljaja otporan na curenje. Označite kontejner i transportujte ga u laboratoriju (pogledajte odeljak „Čuvanje i stabilnost“).
2. Sediment iskašljaja: Dekontaminirajte uzorak iskašljaja koristeći NALC/NaOH, u skladu sa metodom Kenta i Kubice.⁷ Ponovo rastvorite sediment u najviše 2 ml fosfatnog/vodenog pufera od 67 mM. Označite kontejner i transportujte ga u laboratoriju (pogledajte odeljak „Čuvanje i stabilnost“). Potrebno je najmanje 1 ml za testiranje kada se koristi BD MAX MDR-TB.

Priprema uzoraka

NAPOMENA: Analiza BD MAX MDR-TB može da se koristi samo sa kompletom BD MAX STR. Korake obrade za iskašljaj i sedimente iskašljaja možete pronaći u uputstvu u pakovanju proizvoda BD MAX STR.

NAPOMENA: Jedna (1) BD MAX STR epruveta, jedna (1) pipeta za prenos, jedna (1) epruveta za uzorak, jedan (1) opnasti čep, dve (2) epruvete za glavnu mešavinu (jedna [E6] i jedna [E5]), jedna (1) epruveta za izdvajanje [E7] i jedna (1) unificirana reagens traka potrebni su za svaki uzorak i svaku spoljnu kontrolu koji se testiraju. Pripremite potrebnu količinu materijala i izvadite ih iz zaštitnih kesica ili kutija. Da biste odložili otvorene kesice glavne mešavine ili epruveta za izdvajanje, uklonite višak vazduha i zatvorite kesice patent zatvaračem.

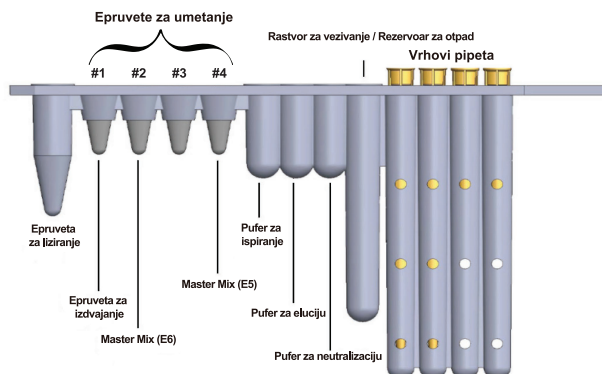
1. Označite epruvetu za uzorak BD MAX MDR-TB koja ima bar-kod (providni čep) odgovarajućim identifikatorom uzorka. Nemojte da prekrivate 2D bar-kod, niti da pišete ili označavate preko njega.
Za svaki uzorak sirovog iskašljaja ili sediment iskašljaja: (Koraci od 2. do 7. opisuju upotrebu reagensa BD MAX STR [Nije obezbeđen]. Dodatne informacije potražite u uputstvu u pakovanju reagensa BD MAX STR).
2. Ostavite da se temperatura uzorka izjednači sa sobnom temperaturom.
3. Pažljivo otvorite poklopac kontejnera za prikupljanje iskašljaja otpornog na curenje i pazite da ne prospete sadržaj.
4. Pažljivo otvorite BD MAX STR epruvetu i dodajte potrebnu zapreminu tako da konačan odnos STR:uzorak bude 2:1.
5. Zatvorite kontejner za prikupljanje poklopcem i protresite (nemojte mućkati) rastvor snažno 10 puta (pokret nagore-nadole se računa kao jedan pokret).
6. Inkubirajte na sobnoj temperaturi 5 minuta i ponovo snažno protresite 10 puta.
7. Inkubirajte uzorak tretiran reagensom BD MAX STR na sobnoj temperaturi 25 minuta.
8. Skinite poklopac sa epruvete sa uzorkom BD MAX MDR-TB i zadržite tvrdi poklopac ako skladištite uzorak.
9. Pomoću pipete za prenos koju ste dobili, prenesite 2,5 ml uzorka tretiranog rastvorom STR u označenu epruvetu za uzorak BD MAX MDR-TB. Dva puta proverite da li se ID na epruveti za uzorak BD MAX MDR-TB podudara sa oznakom na kontejneru za prikupljanje.
10. Zatvorite epruvetu za uzorak BD MAX MDR-TB plavim opnastim čepićem
11. Pripremite sve dodatne uzorke za testiranje ponavljanjem koraka od 1 do 10; pre rukovanja dodatnim uzorcima.
12. Za obavljanje testiranja BD MAX MDR-TB u sistemu BD MAX, pređite na poglavlje „Rad sistema BD MAX“.

Rad sistema BD MAX

NAPOMENA: Detaljna uputstva potražite u Korisničkom priručniku sistema BD MAX⁸ (pogledajte odeljak „Rad sistema“).

NAPOMENA: Testiranje kompleta BD MAX MDR-TB se mora obaviti odmah nakon gore opisanog prenosa uzorka tretiranog rastvorom STR (pogledajte odeljak „Priprema uzorka“, korak 9).

1. Uključite sistem BD MAX (ako već niste) i prijavite se tako da unesete <user name> (korisničko ime) i <password> (lozinku).
2. Rukavice se moraju promeniti pre rukovanja reagensima i patronama.
3. Izvadite potreban broj unificiranih reagens traka iz kompleta BD MAX MDR-TB. Nežno tapkajte unificiranom reagens trakom o tvrdu površinu da biste sve tečnosti doveli na dno epruveta.
4. Iz kompleta BD MAX MDR-TB izvadite potreban broj epruveta za izdvajanje i epruveta sa glavnom mešavinom i izvadite ih iz zaštitnih kesica.
5. Uklonite sav višak vazduha iz kesica i zatvorite ih patent zatvaračem.
6. Za testiranje svakog uzorka postavite jednu (1) unificiranu reagens traku na stalak sistema BD MAX počevši od položaja 1 na stalku A.
7. Utisnite jednu (1) epruvetu za izdvajanje (E7) (bela folija) u unificirane reagens trake u položaju 1 kako je prikazano na slici 1.
8. Umetnite jednu (1) BD MAX MDR-TB epruvetu sa glavnom mešavinom (E6) (zelena folija) u unificirane reagens trake u položaju 2 kako je prikazano na slici 1.
9. Umetnite jednu (1) BD MAX MDR-TB epruvetu sa glavnom mešavinom (E5) (plava folija) u unificirane reagens trake u položaju 4 kako je prikazano na slici 1.



Slika 1: Umetnite BD MAX MDR-TB epruvete za izdvajanje i BD MAX MDR-TB epruvete sa glavnom mešavinom u unificirane trake reagensa

10. Kliknite na ikonu „Run“ (Pokreni), a potom na „Inventory“ (Popis stavki). Unesite broj serije kompleta za BD MAX MDR-TB (radi praćenja serije) skeniranjem bar koda (koji se nalazi na spoljnoj kutiji) skenerom ili ručnim unosom.

NAPOMENA: Ponovite 10. korak prilikom svake upotrebe nove serije kompleta.

11. Dođite do kartice „Worklist“ (Radna lista). U padajućem meniju izaberite **<BD MAX MDR TB 70>**.
12. U radnu listu unesite ID epruvete sa uzorkom BD MAX MDR-TB, ID pacijenta i pristupni broj (ako se traži), što možete učiniti skeniranjem bar koda ili ručnim unosom.
13. U padajućem meniju izaberite odgovarajući broj serije kompleta (koji se nalazi na spoljnoj kutiji kompleta BD MAX MDR-TB).
14. Ponovite korake od 11 do 13 za sve preostale epruvete sa uzorkom.
15. Postavite epruvete sa uzorkom na stalke sistema BD MAX u skladu sa unificiranim trakama reagensa složenim u koracima 6 do 9.

NAPOMENA: Epruvete sa uzorkom postavite u stalak tako da 1D nalepnice sa bar kodovima budu okrenute ka spolja (to će vam olakšati skeniranje epruveta sa uzorkom prilikom prijave uzoraka).

16. Stavite potreban broj patrona BD MAX PCR u sistem BD MAX (pogledajte sliku 2):
- U svaku patronu BD MAX PCR može da stane do 12 uzorka.
 - Sistem BD MAX će automatski odabrati položaj i red na patroni BD MAX PCR za svaki krug testiranja. Patrone BD MAX PCR se mogu koristiti više puta, dok se svi žlebovi ne iskoriste.
 - Da biste maksimalno iskoristili patrone BD MAX PCR, u „2000 Sample Mode“ (načinu rada za 2.000 uzoraka) odaberite „Run Wizard“ (Čarobnjak za obradu) na kartici „Worklist“ (Radna lista) za dodelu žleba.
 - Više informacija potražite u Korisničkom priručniku za sistem BD MAX.⁸



Slika 2: Umetanje patrona BD MAX PCR

17. Umetanje stalaka u sistem BD MAX (pogledajte sliku 3).



Slika 3: Umetanje stalaka u sistem BD MAX

18. Zatvorite poklopac sistema BD MAX i kliknite na **<Start> (Pokreni)** da biste pokrenuli obradu.
19. Na kraju ciklusa odmah proverite rezultate ili smestite epruvete sa uzorkom na 2–28 °C najviše 72 sata nakon tretiranja rastvorom STR sati dok se rezultati ne provere.

NAPOMENA: Zamenite opnasti čep tvrdim čepom pre skladištenja uzorka.

NAPOMENA: Pripremljene BD MAX MDR-TB epruvete za uzorke mogu da se čuvaju na temperaturi 2–28 °C najviše 72 sata. Kada se dobije Neodređeni (IND), Nerazrešeni (UNR) ili Nepotpuni (INC) rezultat, ili kada dođe do greške spoljnih kontrola, u tom vremenskom roku treba ponoviti testiranje sa pripremljenom epruветom za uzorak (pogledajte odeljak „Ponavljanje postupka testiranja“).

NAPOMENA: Ako spoljna kontrola ne uspe, ponovite testiranje svih uzoraka pomoću sveže pripremljenih spoljnih kontrola (pogledajte odeljak „Kontrola kvaliteta“).

KONTROLA KVALITETA

Postupci kontrole kvaliteta osmišljeni su za nadzor izvođenja testa. Laboratorije su u obavezi da odrede broj, vrstu i učestalost testiranja kontrolnih materijala u skladu sa smernicama ili zahtevima lokalnih, regionalnih, državnih i federalnih propisa ili akreditacijske ustanove kako bi se nadgledala efikasnost celokupnog analitičkog postupka. Za opšte smernice u vezi sa kontrolom kvaliteta korisnik može da pogleda CLSI MM3⁹ i EP12.¹⁰

1. BD ne isporučuje materijale za spoljnu kontrolu. Spoljne pozitivne i negativne kontrole se ne koriste u softveru sistema BD MAX u svrhu interpretacije rezultata testa uzoraka. Spoljne kontrole se tretiraju kao da su uzorci pacijenata. Za pripremu spoljnih kontrola je obavezan BD MAX STR. (Radi detaljnog tumačenja rezultata testiranja spoljnih kontrola, pogledajte tabelu u odeljku Interpretacija rezultata.
2. Bar jednom dnevno potrebno je da se izvodi jedna pozitivna spoljna kontrola i jedna negativna spoljna kontrola dok se ne postigne zadovoljavajuća potvrda procesa u sistemu BD MAX u svim laboratorijskim okruženjima. Smanjivanje učestalosti kontrolnog testiranja treba sprovoditi u skladu sa primenljivim propisima.
3. Spoljna pozitivna kontrola je namenjena za nadzor velike greške u vezi sa reagensom. Spoljna negativna kontrola se upotrebljava za otkrivanje kontaminacije reagensa ili okoline (ili prenošenja) putem nukleinskih kiselina.
4. Kontrolni sojevi treba da se testiraju u skladu sa smernicama ili zahtevima lokalnih, državnih i/ili federalnih propisa ili akreditacijske ustanove kako bi se nadgledala efikasnost celokupnog analitičkog postupka.
5. Preporučuje se sprovođenje različitih spoljnih kontrola kako bi se korisniku omogućilo da izabere onu koja je najprikladnija za kvalitet u laboratoriji.
 - a. Spoljne negativne kontrole moraju da sadrže 2,5 ml rastvora STR (2 dela STR: 1 deo dejonizovane vode).
 - b. Pozitivna spoljna kontrola: Rastvor bilo kog verifikovanog *M. tuberculosis* kompleks organizma pribavljenog u prodaji, putem procedura izolacije kultura ili bilo koji uzorak koji je ranije okarakterisan kao pozitivan.

Ako se koriste organizmi za kontrolu

- a. Napravite organizam u bujonu 7H9 ili MGIT uz OADC dodatak na temperaturi od 37 °C. Razvijte ga do približne zamućenosti od McFarland standarda $\geq 0,5$ (obično je potrebno 7 do 10 dana, ali može biti potrebno i više u zavisnosti od soja).
 - b. Uklonite tečnu kulturu centrifugiranjem u trajanju od 10 minuta pri 3.000 g.
 - c. Ponovo rastvorite organizam u fiziološkom rastvoru sa fosfatnim puferom (PBS).
 - d. Prenesite rastvor u sterilnu epruvetu koja sadrži do deset (10) granula 3–5 mm. Mućkajte u vorteksu kulturu približno 30 sekundi.
 - e. Ostavite rastvor da se slegne približno 5 minuta da biste omogućili da veće čestice padnu na dno epruvete.
 - f. Prenesite rastvor u novu sterilnu epruvetu, izbegavajući grudve na dnu epruvete i zadržavajući zamućenost po McFarland standardu od $\geq 0,5$.
 - 1) Dimenzije epruvete treba da budu specifične za nefelometar.
 - g. Obavite nekoliko rastvaranja i postavite organizam na pločicu (7H10 ili 7H11 ploče sa agarom) za kvantifikaciju. Ostavite ploče sa agarom da se inkubiraju na temperaturi od 37 °C 2 do 4 nedelje.
 - h. Nakon kvantifikacije organizma, rastvorite ga na koncentraciju od 1×10^5 CFU/ml u PBS-u.
 - 1) Rastvor može da se pripremi do konačnog, podeljenog u alikvotne od 300 μ l, zamrznute, koji će se koristiti za rutinske testove.
 - i. Dodajte 2,25 ml rastvora STR (2 dela STR: 1 deo dejonizovane vode) u epruvetu sa uzorkom.
 - j. Dodajte 250 μ l konačnog rastvora u BD MAX MDR-TB epruvetu sa uzorkom i ponovo je zatvorite plavim opnastim čepom.
 - k. Obradite spoljnu kontrolu kao da je uzorak pacijenta, u skladu sa procedurom navedenom u odeljku „Operativni sistem sistema BD MAX“.
6. Sve spoljne kontrole treba da daju očekivane rezultate (pozitivne za pozitivne spoljne kontrole i negativne za negativne spoljne kontrole) bez neuspelih spoljnih kontrola (sa nerazrešenim ili nepotpunim rezultatima). Pogledajte tabelu u nastavku da biste pronašli prihvatljive rezultate za spoljnu pozitivnu kontrolu:

<i>M. tuberculosis</i> organizam ili karakterističan uzorak	Rezultat testa
Osetljivo na RIF i osetljivo na INH	MTB opažena. otpornost na RIF NIJE opažena, otpornost na INH NIJE opažena
Osetljivo na RIF / otporno na INH	MTB opažena. otpornost na RIF NIJE opažena, otpornost na INH opažena
Otporno na RIF / osetljivo na INH	MTB opažena. otpornost na RIF opažena, otpornost na INH NIJE opažena
Otporno na RIF / otporno na INH	MTB opažena. otpornost na RIF opažena, otpornost na INH opažena

- a. Spoljna negativna kontrola koja da pozitivan rezultat testa ukazuje na rukovanje uzorkom i/ili na kontaminaciju. Razmotrite tehniku rukovanja uzorkom kako biste izbegli mešanje uzoraka i/ili kontaminaciju. Spoljna pozitivna kontrola koja daje negativan rezultat ukazuje na probleme pri rukovanju uzorkom / pripremi. Razmotrite tehniku rukovanja uzorkom / pripreme.
- b. Spoljna kontrola koja da nerazrešeni, neodređeni ili nepotpuni rezultat ukazuje na grešku reagensa ili sistema BD MAX. Pogledajte na monitoru sistema BD MAX da li ima poruka o greškama. Pogledajte odeljak Rešavanje problema u Korisničkom priručniku sistema BD MAX System® radi tumačenja kodova upozorenja i grešaka. Ako se problem ne ukloni, upotrebite reagente iz neotvorene kesice ili nove kompletne BD MAX MDR-TB.

- c. Svaka od BD MAX MDR-TB epruveta za izdvajanje sadrži kontrole obrade uzorka (SPC), odnosno plazmid sa sintetičkim ciljanim DNK redosledom. Kontrola obrade uzoraka se izdvaja, ispire i uvećava zajedno sa svim ciljanim DNK eventualno prisutnim u obrađenom uzorku. Kontrola obrade uzoraka nadgleda efikasnost hvatanja DNK, pranja i ispiranja tokom obrade uzoraka, kao i efikasnost ciljane amplifikacije i otkrivanja DNK tokom PCR analize. Ako rezultati kontrole obrade uzorka ne ispune kriterijume prihvatljivosti, rezultat uzorka se prijavljuje kao nerazrešen, međutim, biće prijavljeni svi rezultati pozitivni na MTBC („Opažena MTB“). Ponovite svaki uzorak prijavljen kao nerazrešen kako je opisano u odeljku Ponavljanje postupka testiranja.

TUMAČENJE REZULTATA

Rezultati su dostupni na kartici <Results> (Rezultati) u prozoru <Results> (Rezultati) na monitoru sistema BD MAX. Softver sistema BD MAX automatski tumači rezultate testa. Rezultati se prijavljuju za svaki od analita i za kontrolu obrade uzorka. Rezultat testa može da se označi kao „MTB opažena“, „MTB nisko POZ.“, „MTB NIJE opažena“, „Otpornost na RIF opažena“, „Otpornost na RIF NIJE opažena“, „Otpornost na RIF NE MOŽE DA SE PRIJAVI“, „Otpornost na INH opažena (Mut. *katG* NIJE opažena; Mut. *katG* NIJE opažena; Mut. *inhApr* NIJE opažena; Mut. *inhApr* opažena se takođe izveštava), „Otpornost na INH NIJE opažena“, „Otpornost na INH NE MOŽE DA SE PRIJAVI“ ili kao „UNR“ (nerazrešeno) na osnovu statusa amplifikacije cilja i kontrole obrade uzorka. IND (neodređeni) ili INC (nepotpuni) rezultati posledica su greške u sistemu BD MAX. Tumačenje rezultata testa BD MAX MDR-TB opisano je u nastavku, u tabeli 1.

Tabela 1: Tumačenje rezultata testa BD MAX MDR-TB

PRIJAVLJENI REZULTAT TESTA		TUMAČENJE REZULTATA
MTB Detected (MTB opažena)		DNK <i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksa opažen
MTB Low POS (MTB nisko POZ.)		DNK <i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksa opažen, vrednosti otpornosti ne mogu da se izmere; ≥ 2 RRDR ^a , probe <i>katG</i> ili <i>inhA</i> promotera nisu dale signal, što označava da je prisustvo bakterija malo
MTB NOT Detected (MTB NIJE opažena)		Nije opažen DNK <i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksa i opažena je kontrola obrade uzroka
Otpornost na RIF opažena		Opažene su mutacije u RRDR ^a
Otpornost na RIF NIJE opažena		Nisu opažene mutacije u RRDR ^a
Otpornost na RIF NE MOŽE DA SE PRIJAVI		DNK <i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksa je opažen, ali vrednosti otpornosti na RIF ne mogu da se izmere; jedna proba za <i>rpoB</i> nije dala signal, a preostale <i>rpoB</i> probe daju signale za divlji tip
Otpornost na INH opažena ^c	Mut. <i>katG</i> NIJE opažena	DNK otporan na INH je opažen; nisu opažene mutacije u <i>katG</i> cilju testa
	Mut. <i>katG</i> opažena	DNK otporan na INH je opažen; mutacije u <i>katG</i> cilju testa su opažene
	Mut. <i>inhApr</i> ^b NIJE opažena	DNK otporan na INH je opažen; nisu opažene mutacije u cilju testa <i>inhA</i> promotera
	Mut. <i>inhApr</i> ^b opažena	DNK otporan na INH je opažen; opažene su mutacije u cilju testa <i>inhA</i> promotera
Otpornost na INH NIJE opažena		Nisu opažene mutacije u ciljevima testa <i>katG</i> i <i>inhA</i> promotera
Otpornost na INH NE MOŽE DA SE PRIJAVI		DNK <i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksa je opažen, ali vrednosti otpornosti na INH ne mogu da se izmere; proba <i>katG</i> ili <i>inhA</i> promotera nije dala signal, a preostali signali označavaju divlji tip
MTB nerazrešena (MTB UNR)		Nije opažen DNK <i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksa i nije opažena kontrola obrade uzroka (ukazuje na inhibitorni uzorak ili na grešku reagensa)
Neodređeni (IND)		Neodređeno kao posledica greške u sistemu BD MAX (sa kodovima upozorenja ili greške ^d)
Nepotpuni (INC)		Nepotpuna obrada (sa kodovima upozorenja ili greške ^d)

^aRRDR= Regija koja određuje otpornost na rifampin (81 bp regija gena *rpoB*, kodoni 507–533)

^b*inhApr* = *inhA* promoter region

^cAko *katG* ili *inhApr* otpornost (Mut. NIJE opažena ili Mut. opažena) nije prijavljena u okviru rezultata „Otpornost na INH opažena“, onda pozivanje cilja ne može da se prijavi. Proba testiranja za taj cilj nije dala signal.

^dPogledajte poglavlje „Rešavanje problema“ u Korisničkom priručniku sistema BD MAX[®] da biste pronašli tumačenje kodova upozorenja i greške.

PONAVLJANJE POSTUPKA TESTIRANJA

NAPOMENA: Epruveta sa uzorkom BD MAX MDR-TB sadrži dovoljnu količinu za jedno ponavljanje testiranja. Za pripremljene epruvete sa uzorkom BD MAX MDR-TB koje se čuvaju na 2–28 °C potrebno je ponoviti testiranje u roku od 72 sata nakon početnog tretiranja uzorka reagensom BD MAX STR. Preostali uzorak iskašljaja tretiranog rastvorom STR se može koristiti i za ponovljeno testiranje u periodu od 72 sata ako je čuvan na temperaturi 2–28 °C.

NAPOMENA: Novi uzorci se mogu testirati u istom krugu sa ponovljenim uzorcima.

Rezultat „MTB nisko POZ.“

Rezultati „MTB nisko POZ.“ se dobijaju kada su uzorci pozitivni na MTB, ali postoji gubitak signala za ≥ 2 probe cilja na otpornost, što označava da je bakterijska prisutnost između ograničenja opažanja testiranja za opažanje MTB i utvrđivanje otpornosti.

Test može da se ponovi na prethodno opisan način, ali postoji mogućnost da rezultati otpornosti ne budu prijavljeni, jer je prisustvo bakterije u uzorku možda ispod ograničenja za opažanje za testiranja za RIF i/ili INH.

Uzorci se mogu ponoviti iz odgovarajućih epruveta sa uzorcima u prethodno definisanim vremenskim rasponima. Krenite iznova od odeljka „Rad sistema BD MAX“. Preostali uzorci iskašljaja se mogu koristiti i za ponovljeno testiranje uz pripremu nove epruvete sa uzorkom u vremenskom okviru koji je prethodno definisan. Krenite iznova iz odeljka „Priprema uzorka“.

Rezultat „Otpornost na RIF ili INH ne može da se prijavi“

Rezultati u kojima otpornost ne može da se prijavi mogu se dobiti kada postoji gubitak signala za jednu probu cilja na otpornost. Test bi trebalo ponoviti na prethodno opisan način.

Uzorci se mogu ponoviti iz odgovarajućih epruveta sa uzorcima u prethodno definisanim vremenskim rasponima. Krenite iznova od odeljka „Rad sistema BD MAX“. Preostali uzorci iskašljaja se mogu koristiti i za ponovljeno testiranje uz pripremu nove epruvete sa uzorkom u vremenskom okviru koji je prethodno definisan. Krenite iznova iz odeljka „Priprema uzorka“.

MTB nerazrešeni rezultat

Do MTB nerazrešenog rezultata može doći u slučaju kada inhibitorna svojstva uzorka ili greška reagensa spreče pravilnu amplifikaciju cilja i/ili kontrole obrade uzorka. Ako se kontrola obrade uzorka ne pojača uzorak će biti prijavljen kao „MTB UNR“. Test bi trebalo ponoviti na prethodno opisan način.

Uzorci se mogu ponoviti iz odgovarajućih epruveta sa uzorcima u prethodno definisanim vremenskim rasponima. Krenite iznova od odeljka „Rad sistema BD MAX“. Preostali uzorci tretirani rastvorom STR se mogu koristiti i za ponovljeno testiranje uz pripremu nove epruvete sa uzorkom u vremenskom okviru koji je prethodno definisan. Krenite iznova iz odeljka „Priprema uzorka“.

Neodređeni rezultat

Neodređeni rezultat se može dobiti u slučaju kvara sistema. Uzorci se mogu ponoviti iz odgovarajućih epruveta sa uzorcima u prethodno definisanim vremenskim rasponima. Krenite iznova pridržavajući se uputstava iz odeljka „Rad sistema BD MAX“. Preostali uzorci tretirani rastvorom STR, pripremljeni u novoj epruveti za uzorak, mogu da se koriste i za ponovljeno testiranje u vremenskom okviru koji je prethodno definisan. Krenite iznova iz odeljka „Priprema uzorka“. Tumačenje kodova upozorenja ili grešaka potražite u Korisničkom priručniku sistema BD MAX[®] (u odeljku Rešavanje problema).

Nepotpuni rezultat

Do nepotpunih rezultata može doći u slučaju da nije dovršena priprema uzorka ili PCR. Uzorci se mogu ponoviti iz odgovarajućih epruveta sa uzorcima u prethodno definisanim vremenskim rasponima. Krenite iznova pridržavajući se uputstava iz odeljka „Rad sistema BD MAX“. Preostali uzorci tretirani rastvorom STR, pripremljeni u novoj epruveti za uzorak, mogu da se koriste i za ponovljeno testiranje u vremenskom okviru koji je prethodno definisan. Krenite iznova iz odeljka „Priprema uzorka“. Tumačenje kodova upozorenja ili grešaka potražite u Korisničkom priručniku sistema BD MAX[®] (u odeljku Rešavanje problema).

Greška spoljne kontrole

Spoljne kontrole bi trebalo da daju očekivani rezultat prilikom testiranja. Ako se testiranje uzoraka mora ponoviti zbog netačnog rezultata spoljne kontrole, treba ih ponoviti iz njihovih epruveta sa uzorcima zajedno sa sveže pripremljenim spoljnim kontrolama u prethodno definisanim vremenskim okvirima. Krenite iznova pridržavajući se uputstava iz odeljka „Rad sistema BD MAX“.

OGRANIČENJA PROCEDURE

- Ovaj proizvod sa sistemom BD MAX može da koristi samo obučeno laboratorijsko osoblje.
- Ovaj proizvod je namenjen isključivo za upotrebu sa sirovim ili koncentrovanim sedimentima iskašljaja tretiranim reagensom BD MAX STR i pripremljenim od indukovanih ili izbačenih iskašljaja.
- Pogrešni rezultati testa se mogu javiti i zbog nepravilnog prikupljanja uzorka, nepravilnog rukovanja ili čuvanja, tehničke greške, pomešanih uzoraka ili zbog toga što je broj organizama u uzorku manji od analitičke osetljivosti testa.
- Ako test BD MAX MDR-TB daje rezultat IND, INC ili UNR, potrebno ga je ponoviti.
- Interferencija sa analizom BD MAX MDR-TB je primećena u prisustvu mucina u nivoima iznad 1,5% w/v (tabela 24 u odeljku sa funkcionalnim karakteristikama).
- Pozitivan rezultat testa BD MAX MDR-TB ne upućuje nužno na prisutnost vijabilnih organizama. Međutim, upućuje na prisutnost ciljane DNK.
- Mutacije ili polimorfizmi u područjima veze prajmera ili probe mogu da utiču na otkrivanje novih ili nepoznatih ciljanih varijacija, što rezultira netačnim rezultatom testa BD MAX MDR-TB.
- Kao i kod svih in vitro dijagnostičkih testova baziranih na PCR-u, moguće je detektovati izuzetno niske nivoe ciljane supstance ispod granice opažanja ili LoD, ali rezultat možda neće biti moguće reprodukovati.
- Lažni negativni rezultati se mogu pokazati zbog gubitka nukleinske kiseline zbog neprikladnog prikupljanja, transporta ili čuvanja uzoraka ili zbog neodgovarajuće lize bakterija. Testu je dodata kontrola obrade uzoraka kako bi potpomogla u identifikaciji uzoraka koji sadrže inhibitore PCR amplifikacije i delovala kao kontrola celovitosti reagensa i sistema za testiranje. Kontrola obrade uzoraka ne pokazuje da li je do gubitka nukleinske kiseline došlo zbog neprikladnog prikupljanja, transporta ili čuvanja uzoraka, kao ni da li su bakterijske ćelije nepravilno lizirane.
- Na rezultate testa BD MAX MDR-TB može i ne mora da utiče istovremena medicinska terapija, zbog koje može doći do smanjenja prisutnih ciljanih uzoraka.
- Ovo je kvalitativni test i ne daje kvantitativne vrednosti, niti pokazuje u kojoj su količini organizmi prisutni.
- Uspešnost testa BD MAX MDR-TB nije procenjivana na uzorcima pedijatrijskih pacijenata.

OČEKIVANE VREDNOSTI

Stopa pozitivnosti uzoraka koji su pozitivni na *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), otpornost na rifampin (RIF) i isoniazid (poznat i kao isonicotinyl hydrazide) (INH) zavise od populacije pacijenta. Faktori uključuju zemlju porekla. U kliničkom ispitivanju BD MAX MDR-TB (mart 2016.–avgust 2017.) prikupljen je ukupno 761 iskašljaj prospektivno iz zemalja za koje je poznato da imaju visoku učestalost slučajeva infekcije vrstama TB i MDR-TB, a zatim su zamrznuti. Svaki uzorak iskašljaja je podeljen u dva (2) dela, jedan je bio za rastvaranje metodom NALC/NaOH rastvora⁷ (obrađeno) i drugi deo se smatrao sirovim uzorkom (bez rastvaranja). Na oba dela je obavljen test BD MAX MDR-TB. Stopa pozitivnosti na MTB je izračunata na 635 sirovih iskašljaja i na 674 obrađenih koji su bili u skladu na nivoima uzorka i BD MAX MDR-TB, sa rezultatom koji se može prijaviti (Tabela 2). Stopa pozitivnosti na RIF je izračunata na 316 sirovih iskašljaja i na 334 obrađenih koji su bili u skladu na nivoima uzorka i BD MAX MDR-TB, sa rezultatom za RIF koji se može prijaviti. Stopa pozitivnosti na INH je dobijena za 327 sirovih iskašljaja i na 338 obrađenih u skladu na nivoima uzorka i BD MAX MDR-TB, sa rezultatom za INH koji se može prijaviti. Ovi uzorci su uzeti iz šest zemalja.

Tabela 2: Pozitivnost testa BD MAX MDR-TB na zamrznutim uzorcima po zemlji porekla iskašljaja

Zemlja u kojoj je prikupljano	Tip uzorka	MAX stopa pozitivnosti		
		MTB	RIF	INH
Mali	Sirovi iskašljaj	43,0% (92/214)	4,2% (3/72)	8,3% (6/72)
	Obrađeni iskašljaj	41,0% (87/212)	5,6% (4/71)	9,6% (7/73)
Meksiko	Sirovi iskašljaj	100% (5/5)	0,0% (0/5)	0,0% (0/5)
	Obrađeni iskašljaj	75,0% (6/8)	0,0% (0/6)	0,0% (0/6)
Republika Moldavija	Sirovi iskašljaj	94,3% (82/87)	28,2% (20/71)	43,9% (36/82)
	Obrađeni iskašljaj	96,6% (84/87)	33,3% (25/75)	43,0% (34/79)
Rusija	Sirovi iskašljaj	87,5% (14/16)	50,0% (5/10)	36,4% (4/11)
	Obrađeni iskašljaj	81,3% (13/16)	33,3% (3/9)	40,0% (4/10)
Južnoafrička Republika	Sirovi iskašljaj	69,2% (72/104)	0,0% (0/65)	1,6% (1/64)
	Obrađeni iskašljaj	67,3% (70/104)	1,5% (1/68)	1,6% (1/64)
Uganda	Sirovi iskašljaj	51,9% (107/206)	1,1% (1/91)	3,3% (3/91)
	Obrađeni iskašljaj	53,7% (131/244)	0,0% (0/103)	2,9% (3/104)
Nepoznato	Sirovi iskašljaj	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
	Obrađeni iskašljaj	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
Ukupno	Sirovi iskašljaj	58,9% (374/635)	9,2% (29/316)	15,3% (50/327)
	Obrađeni iskašljaj	58,3% (393/674)	9,9% (33/334)	14,5% (49/338)

U drugom kliničkom ispitivanju BD MAX MDR-TB (maj 2017–mart 2018.) prikupljeno je ukupno 1063 usklađenih iskašljaja prospektivno iz zemalja za koje je poznato da imaju visoku učestalost slučajeva infekcije vrstama TB i MDR-TB. Svaki sveži uzorak iskašljaja je podeljen u dva (2) dela, jedan je bio za rastvaranje metodom NALC/NaOH rastvora⁷ (obrađeno) i drugi deo se smatrao sirovim uzorkom (bez rastvaranja). Na oba dela je obavljen test BD MAX MDR-TB. Stopa pozitivnosti na MTB je izračunata na 953 sirovih iskašljaja i na 965 obrađenih koji su bili u skladu na nivoima uzorka i BD MAX MDR-TB, sa rezultatom koji se može prijaviti (Tabela 3). Stopa pozitivnosti na RIF je izračunata na 255 sirovih iskašljaja i na 236 obrađenih koji su bili u skladu na nivoima uzorka i BD MAX MDR-TB, sa rezultatom za RIF koji se može prijaviti. Stopa pozitivnosti na INH je dobijena za 256 sirovih iskašljaja i na 233 obrađenih u skladu na nivoima uzorka i BD MAX MDR-TB, sa rezultatom za INH koji se može prijaviti. Ovi uzorci su uzeti iz četiri zemlje.

Tabela 3: Pozitivnost testa BD MAX MDR-TB na svežim uzorcima po zemlji porekla iskašljaja

Zemlja u kojoj je prikupljano	Tip uzorka	MAX stopa pozitivnosti		
		MTBC	RIF	INH
Indija	Sirovi iskašljaj	42,3% (52/123)	4,4% (2/45)	9,3% (4/43)
	Obrađeni iskašljaj	43,5% (54/124)	2,5% (1/40)	10,0% (4/40)
Peru	Sirovi iskašljaj	49,6% (125/252)	13,1% (16/122)	15,4% (19/123)
	Obrađeni iskašljaj	49,0% (124/253)	14,5% (17/117)	14,2% (16/113)
Južnoafrička Republika	Sirovi iskašljaj	10,4% (33/318)	0,0% (0/22)	0,0% (0/23)
	Obrađeni iskašljaj	12,1% (39/322)	4,5% (1/22)	5,0% (1/20)
Uganda	Sirovi iskašljaj	28,8% (75/260)	3,0% (2/66)	4,5% (3/67)
	Obrađeni iskašljaj	26,7% (71/266)	3,5% (2/57)	5,0% (3/60)
Ukupno	Sirovi iskašljaj	29,9% (285/953)	7,8% (20/255)	10,2% (26/256)
	Obrađeni iskašljaj	29,8% (288/965)	8,9% (21/236)	10,3% (24/233)

Izračunate su hipotetička pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) koje su predstavljene u tabelama 4–6 za MTB, otpornost na RIF i INH. Proračuni su zasnovani na hipotetičkoj učestalosti, sveukupnoj osetljivosti i specifičnosti dobijenim u poređenju sa referentnim metodama studije.

Tabela 4: Hipotetička pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) za sveže uzorke za *M. tuberculosis* po tipu iskašljaja

MAX tip uzorka	MTBC			PPV		NPV	
	Učestalost	Ukupna osetljivost	Ukupna specifičnost	Procena	IP od 95%	Procena	IP od 95%
Sirovi iskašljaj	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%)
Obrađeni iskašljaj	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%)

Tabela 5: Hipotetička pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) za sveže uzorke za *M. tuberculosis* otpornost na rifampin (RIF) po tipu iskašljaja

MAX tip uzorka	RIF			PPV		NPV	
	Učestalost	Ukupna osetljivost	Ukupna specifičnost	Procena	IP od 95%	Procena	IP od 95%
Sirovi iskašljaj	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%)
Obradeni iskašljaj	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%)

Tabela 6: Hipotetička pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) za sveže uzorke za *M. tuberculosis* otpornost na isoniazid (INH) po tipu iskašljaja

MAX tip uzorka	INH			PPV		NPV	
	Učestalost	Ukupna osetljivost	Ukupna specifičnost	Procena	IP od 95%	Procena	IP od 95%
Sirovi iskašljaj	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%)
Obrađeni iskašljaj	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%)

KARAKTERISTIKE UČINKA

Klinički učinak

Karakteristike kliničkog učinka testa BD MAX MDR-TB utvrđene su istraživačkom studijom na više mesta. Studija je koristila prospektivno prikupljene, zamrznute uzorke dobijene od 761 pacijenta iz šest zemalja za koje je poznato da imaju visoku učestalost slučajeva infekcije vrstama TB i MDR-TB. Subjekti su mogli da učestvuju u studiji ako je postojala sumnja da imaju tuberkulozu (TB), ako su imali 18 godina i više i ako nisu dobijali terapiju protiv tuberkuloze ili su je dobijali kraće od tri (3) dana u proteklih šest (6) meseci. Zamrznuti uzorci su se slali u BD gde su nasumično deljeni i odakle su slati na dve (2) lokacije, pri čemu je svaki uzorak iskašljaja bio podeljen u dva (2) dela: jedan deo je bio rastvaran metodom NALC/NaOH rastvora⁷ (obrađeno), a drugi deo se smatrao sirovim uzorkom (bez rastvaranja). Referentni metod (RM) je obavljan na obrađenom iskašljaju na ukupno tri (3) lokacije, a to je podrazumevalo fluorescentnu mikroskopiju (isključivo u svrhu stratifikacije), tečnu kulturu koju prati test osetljivosti na lekove (DST) i Cepheid® Xpert test za amplifikaciju nukleinske kiseline (NAAT) za MTB/RIF. Za MTB i RIF potrebno je da kultura/ DST ili NAAT budu pozitivni da bi RM bila pozitivna. Obe metode moraju da budu negativne da bi se dobila negativna RM. Za INH samo kultura/DST je bila RM. Dve (2) druge lokacije su obavljale test BD MAX MDR-TB na obrađenim i sirovim delovima uzoraka. Ukupno 761 pacijent je dao uzorak iskašljaja. Uzorci su izuzeti iz studije zbog nepropisnog rukovanja uzorcima i nepropisne obrade, nedovoljne količine dobijenog iskašljaja, odsustva odgovarajućih BD MAX rezultata i nedovoljne zapremine iskašljaja koja je bila manja od 1,5 ml. Ukupno 643 uzoraka sirovog iskašljaja i 678 uzoraka obrađenog iskašljaja od 686 je bilo usklađeno na nivou BD MAX MDR-TB. O toga, 596 sirovih iskašljaja i 635 obrađenih iskašljaja od 645 pacijenata su takođe imali usklađen referentni metod i uključeni su u izračunavanja karakteristika učinka. Ukupno 384 muškaraca, 256 žena i 5 osoba bez zabeleženog pola je uključeno u karakteristike učinka. Uzorci koji su dali neusklađen RM rezultat ili za koje je nedostajao RM ili BD MAX rezultat isključeni su iz izračunavanja kliničkih podataka. Svaki BD MAX rezultat koji prvobitno nije mogao da se prijavi je ponovljen.

U tabeli 7 se navode osetljivost i specifičnost po tipu uzorka i status razmaza za MTB. U tabeli 8 i 9 se navode osetljivost i specifičnost po tipu uzorka za otpornost na RIF i INH.

Tabela 7: Osetljivost i specifičnost zamrznutog uzorka za MTB u poređenju sa kompozitnom RM (kultura uz NAAT)

	Sirovi iskašljaj	Obrađeni iskašljaj
Osetljivost	98,3%	99,2%
Pozitivno na razmaz	(229/233)	(245/247)
	(95,7%, 99,3%)	(97,1%, 99,8%)
Osetljivost	88,5%	90,3%
Negativno na razmaz	(131/148)	(139/154)
	(82,4%, 92,7%)	(84,6%, 94,0%)
Ukupna osetljivost	94,5%	95,8%
	(360/381)	(384/401)
	(91,7%, 96,4%)	(93,3%, 97,3%)
Ukupna specifičnost	94,9%	97,0%
	(204/215)	(227/234)
	(91,1%, 97,1%)	(94,0%, 98,5%)

Od 360 tačnih pozitivnih rezultata za MTB sa sirovim iskašljajem, 106 je imalo referentni metod za RIF koji nije mogao da se oceni. Od 254 uzoraka tačno pozitivnih za MTB i sa RM za RIF koja je mogla da se oceni, 15 uzoraka je prvobitno imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 13 otpornost na RIF koja nije mogla da se prijavi. Nakon valjanog ponavljanja, 7 uzoraka je i dalje imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 4 otpornost na RIF koja nije mogla da se prijavi.

Od 384 tačnih pozitivnih za MTB sa obrađenim iskašljajem, 118 je imalo referentni metod za RIF koji nije mogao da se oceni. Od 266 uzoraka tačno pozitivnih za MTB i sa RM za RIF koja je mogla da se oceni, 24 uzoraka je prvobitno imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 11 otpornost na RIF koja nije mogla da se prijavi. Nakon valjanog ponavljanja, 11 uzoraka je i dalje imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 2 otpornost na RIF koja nije mogla da se prijavi.

Tabela 8: Opšti učinak za RIF za zamrznuti uzorak u poređenju sa kompozitnom RM (kultura/DST uz NAAT)

	Sirovi iskašljaj	Obrađeni iskašljaj
Ukupna osetljivost	100%	100%
	(26/26)	(30/30)
	(87,1%, 100%)	(88,6%, 100%)
Ukupna specifičnost	100%	99,1%
	(206/206)	(214/216)
	(98,2%, 100%)	(96,7%, 99,7%)

Od 360 tačnih pozitivnih rezultata za MTB sa sirovim iskašljajem, 107 je imalo referentni metod za INH koji nije mogao da se oceni. Od 253 uzoraka tačno pozitivnih za MTB i sa RM za INH koja je mogla da se oceni, 14 uzoraka je prvobitno imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 2 otpornost na INH koja nije mogla da se prijavi. Nakon valjanog ponavljanja, 7 uzoraka je i dalje imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 0 otpornost na INH koja nije mogla da se prijavi.

Od 384 tačnih pozitivnih za MTB sa obrađenim iskašljajem, 115 je imalo referentni metod za INH koji nije mogao da se oceni. Od 269 uzoraka tačno pozitivnih za MTB i sa RM za INH koja je mogla da se oceni, 29 uzoraka je prvobitno imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 3 otpornost na INH koja nije mogla da se prijavi. Nakon valjanog ponavljanja, 15 uzoraka je i dalje imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 2 otpornost na INH koja nije mogla da se prijavi.

Tabela 9: Opšti učinak za INH za zamrznuti uzorak u poređenju sa RM (kultura/DST)

	Sirovi iskašljaj	Obrađeni iskašljaj
Ukupna osetljivost	100%	100%
	(43/43)	(41/41)
	(91,8%, 100%)	(91,4%, 100%)
Ukupna specifičnost	100%	100%
	(199/199)	(209/209)
	(98,1%, 100%)	(98,2%, 100%)

Ukupno 643 uzoraka sirovog iskašljaja i 678 uzoraka obrađenog iskašljaja je bilo zasnovano na usklađenim uzorcima iskašljaja i rezultatima testa BD MAX MDR-TB. BD MAX MDR-TB rezultat koji prvobitno nije mogao da se prijavi je ponovljen. U tabeli 10 se navode stope nerazrešenih, neodređenih i nepotpunih rezultata za MTB po tipu uzorka.

Tabela 10: Stope rezultata UNR, IND, INC i kombinovanih rezultata koji ne mogu da se prijave za MTB na zamrznutom uzorku po tipu iskašljaja

	MTB nerazrešena (UNR)		Neodređeni (IND)		Nepotpuni (INC)		Ukupno rezultata koji ne mogu da se prijave (UNR+IND+INC)	
Tip uzorka	Početni (IP od 95%)	Valjano ponavljanje (IP od 95%)	Početni (IP od 95%)	Valjano ponavljanje (IP od 95%)	Početni (IP od 95%)	Valjano ponavljanje (IP od 95%)	Početni (IP od 95%)	Valjano ponavljanje (IP od 95%)
Sirovi iskašljaj	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%)
Obrađeni iskašljaj	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%)

Karakteristike kliničkog učinka testa BD MAX MDR-TB utvrđene su drugom istraživačkom studijom na više mesta. Studija je koristila prospektivno prikupljene, sveže uzorke iz četiri zemlje za koje je poznato da imaju visoku učestalost slučajeva infekcije vrstama TB i MDR-TB. Subjekti su mogli da učestvuju u grupi za opažanje slučaja ako je postojala sumnja da imaju tuberkulozu (TB), ako su imali 18 godina i više i ako nisu dobijali terapiju protiv tuberkuloze ili su je dobijali kraće od tri (3) dana u proteklih šest (6) meseci. Subjekti su mogli da učestvuju u grupi u kojoj je TB otporna na lekove ako je postojala sumnja da imaju tuberkulozu (TB), ako su imali 18 godina i više i ako su ispunjavali najmanje jedan od sledećih kriterijuma: i) poznata plućna TB, pri čemu se pretpostavlja da terapija neće biti uspešna, ii) istorija TB otporne na lekove i terapija protiv TB koja je trajala 3 meseca ili duže, iii) mikrobiološki potvrđena plućna TB sa dokumentovanom otpornošću na RIF kod pacijenata koji su primali terapiju protiv TB 31 dan ili kraće.

Karakteristike učinka za MTB su utvrđene isključivo na populaciji grupe za opažanje slučaja. Za utvrđivanje performansi učinka otpornosti na RIF i INH kombinovane su obe populacije. Svaki sveži uzorak iskašljaja je podeljen u dva (2) dela: jedan deo je bio rastvaran metodom NALC/NaOH rastvora⁷ (obrađeno), a drugi deo se smatrao sirovim uzorkom (bez rastvaranja). Svaka od četiri (4) lokacije je obavila test BD MAX MDR-TB na obrađenim i sirovim delovima uzoraka, a referentni metod (RM) je obavljan na obrađenom iskašljaju, a to je podrazumevalo tečnu kulturu koju prati test osetljivosti na lekove (DST) i Cepheid Xpert test za amplifikaciju nukleinske kiseline (NAAT) za MTB/RIF. Dvosmerno sekvenciranje regiona gena *rpoB* je obavila kompanija BD da bi se potvrdili rezultati koje je dao NAAT i koji su opazili otpornost na RIF. Za MTB potrebno je da kultura ili NAAT budu pozitivni da bi RM bila pozitivna. Obe metode moraju da budu negativne da bi se dobila negativna RM. Za otpornost na RIF potrebno je da DST ili NAAT posle kojih sledi dvosmerno sekvenciranje budu pozitivni da bi RM bila pozitivna. Obe metode moraju da budu negativne da bi se dobila negativna RM. Za INH samo kultura/DST je bila RM. Bojenje po Cilu-Nilsenu i auramin o bojenje su obavljani na sirovim i obrađenim delovima.

Ukupno 1.091 subjekat je učestvovao u studiji u grupi za opažanje slučaja i 11 subjekata je učestvovalo u grupi sa TB otpornom na lekove. Od toga, 1.076 subjekat je ispunjavao uslove za grupu za opažanje slučaja i 10 subjekata za grupu sa TB otpornom na lekove, prema kriterijumima protokola. Ukupno 1.053 pacijenata u grupi za opažanje slučaja i 10 subjekata u grupi sa TB otpornom na lekove je dalo odgovarajući uzorak iskašljaja. Uzorci su izuzeti iz studije zbog nepropisnog rukovanja uzorcima i nepropisne obrade, nedovoljne količine dobijenog uzorka, odsustva odgovarajućih BD MAX rezultata i nedovoljne svežine uzorka za testiranje. Ukupno 1.033 uzoraka sirovog iskašljaja i 1.034 uzoraka obrađenog iskašljaja je ispunjavalo uslove na nivou testa BD MAX MDR-TB. Od toga, 889 sirovih iskašljaja i 899 obrađenih iskašljaja od 911 pacijenata je uključeno u izračunavanja karakteristika učinka. Četiri stotine osamdeset i devet (489) muškaraca i četiri stotine dvadeset i dve (422) žene je uključeno u karakteristike učinka. Uzorci koji su dali neusklađen RM rezultat ili za koje je nedostajao RM ili BD MAX rezultat isključeni su iz izračunavanja kliničkih podataka. Svaki BD MAX rezultat koji prvobitno nije mogao da se prijavi je ponovljen.

U tabeli 11 navedena je učestalost dobijena za svaki cilj po zemljama.

Tabela 11: Sveža učestalost za MTB, otpornost na RIF i INH po zemljama

	RM učestalost					
Zemlja u kojoj je prikupljano	MTB	RIF	INH	Samo otporno na RIF (osetljivo na INH) ^a	Samo otporno na INH (osetljivo na RIF) ^a	Otporno na RIF i na INH ^a
Indija	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)
Južnoafrička Republika	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)
Ukupno	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 Imenilac predstavljaju sve vrste koje imaju POZ./NEG. rezultat koji može da se prijavi za kompozitni RIF RM (kultura/DST uz NAAT i dvosmerno sekvenciranje) i INH RM (kultura/DST).

U tabelama 12 i 13 su navedene performanse za MTB stratifikovane bojenjem po Cilu-Nilsenu i auramin o bojenjem prilikom obavljanja iz sirovih, odnosno obrađenih iskašljaja.

Tabela 12: Sveža osetljivost na MTB stratifikovana metodama bojenja po Cilu-Nilsenu i auramin o bojenjem prilikom obavljanja iz sirovog iskašljaja

Metode bojenja obavljene iz sirovog iskašljaja	Auramin o metod ^a		Cil-Nilsen metod ^b	
	Test BD MAX MDR-TB izveden na uzorku		Test BD MAX MDR-TB izveden na uzorku	
	Sirovi iskašljaj	Obrađeni iskašljaj	Sirovi iskašljaj	Obrađeni iskašljaj
	Procenat (IP od 95%)	Procenat (IP od 95%)	Procenat (IP od 95%)	Procenat (IP od 95%)
Osetljivost na razmaz poz.	100% (178/178) (97,9%, 100%)	100% (176/176) (97,9%, 100%)	100% (149/149) (97,5%, 100%)	100% (147/147) (97,5%, 100%)
Osetljivost na razmaz neg.	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 Rezultati razmaza nisu bili dostupni za 3 uzorka sa negativnim referentnim metodama.

^b Rezultati razmaza nisu bili dostupni za 2 uzorka sa negativnim referentnim metodama.

Tabela 13: Sveža osetljivost na MTB stratifikovana metodama bojenja po Cilu-Nilsenu i auramin o bojenjem prilikom obavljanja iz obrađenog iskašljaja

Metode bojenja obavljene iz obrađenog iskašljaja	Auramin o metod ^a		Cil-Nilsen metod ^b	
	Test BD MAX MDR-TB izveden na uzorku		Test BD MAX MDR-TB izveden na uzorku	
	Sirovi iskašljaj	Obrađeni iskašljaj	Sirovi iskašljaj	Obrađeni iskašljaj
	Procenat (IP od 95%)	Procenat (IP od 95%)	Procenat (IP od 95%)	Procenat (IP od 95%)
Osetljivost na razmaz poz.	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%)
Osetljivost na razmaz neg.	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 Rezultati razmaza nisu bili dostupni za 2 uzorka sa negativnim referentnim metodama.

^b Rezultati razmaza nisu bili dostupni za 3 uzorka sa negativnim referentnim metodama.

U tabeli 14 se navode osetljivost i specifičnost po tipu uzorka i mestima prikupljanja za test za MTB. U tabeli 15 i 16 se navode osetljivost i specifičnost po tipu uzorka za otpornost na RIF i INH.

Tabela 14: Osetljivost i specifičnost svežeg uzorka za MTB u poređenju sa kompozitnom RM (kultura uz NAAT)

Studijska lokacija	Sirovi iskašljaj		Obrađeni iskašljaj	
	Osetljivost	Specifičnost	Osetljivost	Specifičnost
	Procenat (IP od 95%)	Procenat (IP od 95%)	Procenat (IP od 95%)	Procenat (IP od 95%)
Južnoafrička Republika	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%)
Indija	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%)
Sveukupno	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%)

Od 275 tačnih pozitivnih rezultata za MTB sa sirovim iskašljajem iz grupe za opažanje slučaja i 3 iz grupe otpornosti, 44 je imalo kompozitni referentni metod za RIF koji nije mogao da se oceni. Od 234 uzoraka tačno pozitivnih za MTB i sa RM za RIF koja je mogla da se oceni, 16 uzoraka je prvobitno imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 3 otpornost na RIF koja nije mogla da se prijavi. Nakon valjanog ponavljanja, 9 uzoraka je i dalje imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 2 otpornost na RIF koja nije mogla da se prijavi. Od 263 tačnih pozitivnih rezultata za MTB sa obrađenim iskašljajem iz grupe za opažanje slučaja i 3 iz grupe otpornosti, 36 je imalo kompozitni referentni metod za RIF koji nije mogao da se oceni. Od 230 uzoraka tačno pozitivnih za MTB i sa RM za RIF koja je mogla da se oceni, 28 uzoraka je prvobitno imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 4 otpornost na RIF koja nije mogla da se prijavi. Nakon valjanog ponavljanja, 13 uzoraka je i dalje imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 1 otpornost na RIF koja nije mogla da se prijavi.

Tabela 15: Opšti učinak za RIF za sveži uzorak u poređenju sa kompozitnom RM kulture/DST uz NAAT i dvosmerno sekvenciranje

	Sirovi iskašljaj	Obrađeni iskašljaj
Ukupna osetljivost	94,1% (16/17) ^a (73%, 99%)	93,8% (15/16) ^b (71,7%, 98,9%)
Ukupna specifičnost	98,5% (202/205) (95,8%, 99,5%)	97,4% (191/196) (94,2%, 98,9%)

^a Od 17 uzoraka otpornih na RIF, 7 je po DST-u bilo osetljivo na RIF ili nije moglo da se proceni, ali Xpert MTB/RIF je opazio otpornost na RIF i dvosmerno sekvenciranje je potvrdilo ovu otpornost. Opažene otpornosti su bile L511P, D516Y, D516F, H526N i L533P.

^b Od 16 uzoraka otpornih na RIF, 6 je po DST-u bilo osetljivo na RIF, ali Xpert MTB/RIF je opazio otpornost na RIF i dvosmerno sekvenciranje je potvrdilo ovu otpornost. Opažene otpornosti su bile L511P, D516Y, D516F i L533P.

Od 275 tačnih pozitivnih rezultata za MTBC sa sirovim iskašljajem iz grupe za opažanje slučaja i 3 iz grupe otpornosti, 26 je imalo referentni metod za INH koji nije mogao da se oceni. Od 252 uzoraka tačno pozitivnih za MTBC i sa RM za INH koja je mogla da se oceni, 22 uzoraka je prvobitno imalo rezultat „MTBC nisko POZ.“, a 8 otpornost na INH koja nije mogla da se prijavi. Nakon valjanog ponavljanja, 17 uzoraka je i dalje imalo rezultat „MTBC nisko POZ.“, a 2 otpornost na INH koja nije mogla da se prijavi.

Od 263 tačnih pozitivnih rezultata za MTB sa obrađenim iskašljajem iz grupe za opažanje slučaja i 3 iz grupe otpornosti, 23 je imalo referentni metod za INH koji nije mogao da se oceni. Od 243 uzoraka tačno pozitivnih za MTB i sa RM za INH koja je mogla da se oceni, 35 uzoraka je prvobitno imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 12 otpornost na INH koja nije mogla da se prijavi. Nakon valjanog ponavljanja, 19 uzoraka je i dalje imalo rezultat „MTB nisko POZ.“, a 10 otpornost na INH koja nije mogla da se prijavi.

Tabela 16: Opšti učinak za INH za sveži uzorak u poređenju sa RM (kultura/DST)

	Sirovi iskašljaj	Obrađeni iskašljaj
Ukupna osetljivost	81,5% (22/27) (63,3%, 91,8%)	84% (21/25) (65,3%, 93,6%)
Ukupna specifičnost	100% (205/205) (98,2%, 100%)	100% (188/188) (98%, 100%)

Ukupno 1.033 uzoraka sirovog iskašljaja i 1.034 uzoraka obrađenog iskašljaja je bilo zasnovano na usklađenim uzorcima iskašljaja i rezultatima testa BD MAX MDR-TB. BD MAX MDR-TB rezultat koji prvobitno nije mogao da se prijavi je ponovljen. U tabeli 17 se navode stope nerazrešenih, neodređenih i nepotpunih rezultata za MTB po tipu uzorka.

Tabela 17: Stopa rezultata UNR, IND, INC i ukupnog broja rezultata koji ne mogu da se prijave za MTB na svežem uzorku po tipu iskašljaja

	MTB nerazrešena (UNR)		Neodređeni (IND)		Nepotpuni (INC)		Ukupno rezultata koji ne mogu da se prijave (UNR+IND+INC)	
Tip uzorka	Početni (IP od 95%)	Valjano ponavljanje (IP od 95%)	Početni (IP od 95%)	Valjano ponavljanje (IP od 95%)	Početni (IP od 95%)	Valjano ponavljanje (IP od 95%)	Početni (IP od 95%)	Valjano ponavljanje (IP od 95%)
Sirovi iskašljaj	3,8% (39/1033) (2,8%, 5,1%)	1,0% (10/1020) (0,5%, 1,8%)	2,8% (29/1033) (2,0%, 4,0%)	0,6% (6/1020) (0,3%, 1,3%)	0,6% (6/1033) (0,3%, 1,3%)	0,6% (6/1020) (0,3%, 1,3%)	7,2% (74/1033) (5,7%, 8,9%)	2,2% (22/1020) (1,4%, 3,2%)
Obrađeni iskašljaj	2,7% (28/1034) (1,9%, 3,9%)	0,3% (3/1022) (0,1%, 0,9%)	1,3% (13/1034) (0,7%, 2,1%)	0,1% (1/1022) (0,0%, 0,6%)	0,7% (7/1034) (0,3%, 1,4%)	0,4% (4/1022) (0,2%, 1,0%)	4,6% (48/1034) (3,5%, 6,1%)	0,8% (8/1022) (0,4%, 1,5%)

Analitička uključivost

U ovu studiju su uključene različite vrste ciljnih sojeva za analizu BD MAX TB-MDR. Kriterijumi izbora soja su uključivali izolate osjetljive i otporne na rifampin i isoniazid sa različitih geografskih lokacija. Kombinacija kvantifikovanih organizama, termalni čelijski lizati (dobijeni iz javne kolekcije Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Institute of Tropical Medicine (BCCM/ITM)) i genomski DNK su bili obuhvaćeni studijom. Četrdeset četiri (44) dovoljno karakterističnih sojeva *M. tuberculosis* je testirano za opažanje RIF/INH testom BD MAX MDR-TB (tabele 18 i 19). Sojevi testirani na uključivost vrsta *M. tuberculosis* kompleksa su; *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. cannetti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (tabela 20).

Tabela 18: Testiranje otpornosti testom BD MAX MDR-TB sa termalnim čelijskim lizatima

ID vrste	Poreklo	Otpornost na rifampin ^a		Otpornost na isoniazid ^b			BD MAX MDR-TB rezultat
		R/S	RRDR kodon	R/S	katG kodon	inhApr nukleotid	
041679	Nepal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
971524	Bangladeš	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	Otpornost na RIF opažena
980166	Bangladeš	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	Otpornost na RIF opažena
970472	Bangladeš	S	WT	R	Ser315Ile	WT	Otpornost na INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
041204	Južna Koreja	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> NIJE opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
041207	Južna Koreja	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> NIJE opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
041226	Južna Koreja	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena <i>inhApr</i> NIJE opažen
041203	Južna Koreja	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena <i>inhApr</i> NIJE opažen
042763	Filipini	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> NIJE opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
000440	Kazahstan	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena <i>inhApr</i> NIJE opažen
020115	Gruzija	S	WT	R	WT	C-15T	Otpornost na INH opažena Mut. <i>katG</i> NIJE opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
042928	Španija	S	WT	R	Ser315Asn	WT	Otpornost na INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
041668	Nemačka	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	Otpornost na INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
992092	Francuska	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
041655	Bolivija	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
041290	Brazil	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
041281	Brazil	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	Otpornost na RIF i INH opaženac Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena

ID vrste	Poreklo	Otpornost na rifampin ^a		Otpornost na isoniazid ^b			BD MAX MDR-TB rezultat
		R/S	RRDR kodon	R/S	katG kodon	inhApr nukleotid	
041289	Brazil	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
042611	Peru	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
040850	Južnoafrička Republika	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
041086	Ruanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
991451	Kongo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena

^a R= otporno na rifampin, S= osetljivo na rifampin, WT =divlji tip, nema promena nukleotida ili kodona

^b R=otporno na isoniazid, S= osetljivo na isoniazid, WT= divlji tip, nema promena nukleotida ili kodona

^c Fenotipski osetljivo na INH, ali otporno na INH po DNK sekvenci i testu BD MAX MDR-TB

Tabela 19: Testiranje otpornosti testom BD MAXTM MDR-TB sa BD izolatima nosiocima Mycobacterium

ID vrste	Otpornost na rifampin		Otpornost na isoniazid			BD MAX MDR-TB rezultat
	R/S	RRDR kodon	R/S	katG kodon	inhApr nukleotid	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> NIJE opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> NIJE opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	Otpornost na RIF opažena
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF ^c i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	Otpornost na RIF opažena
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	Otpornost na RIF opažena
TB047	R	kodon delecije 519 (AAC)	S	WT	WT	Otpornost na RIF opažena
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	Otpornost na RIF opažena, Otpornost na INH ne može da se prijavi ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena

ID vrste	Otpornost na rifampin		Otpornost na isoniazid			BD MAX MDR-TB rezultat
	R/S	RRDR kodon	R/S	katG kodon	inhApr nukleotid	
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	Otpornost na RIF opažena
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF i INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	Otpornost na RIF opažena
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na RIF opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	Otpornost na INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> opažena
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Otpornost na INH opažena Mut. <i>katG</i> opažena Mut. <i>inhApr</i> NIJE opažena

^a Genomska DNK

^b Fenotipski osetljivo na INH, ali ne može da se prijavi za INH po DNK sekvenci i testu BD MAX MDR-TB

^c Kod 20% replika testa RIF nije mogla da se prijavi za izolat TB010 pri testiranoj koncentraciji. Mutacija Ser531Leu je uspešno opažena u izolatu TB053, zbog toga se TB010 nije testirao u višim koncentracijama.

Tabela 20: *M. tuberculosis* uključivost

MTB kompleks organizma	ID vrste
<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 Termalni ćelijski lizat

^b Genomska DNK

Analitička osetljivost

Analitička osetljivost (granica opažanja ili LoD) za test BD MAX MDR-TB utvrđena je na sledeći način: Izolati *M. tuberculosis* i *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin) organizma su pripremljeni i kvantifikovani pre uključivanja u studiju. Organizmi su preneti u epruvetu sa uzorkom koja već sadrži iskašljaj ili granule iskašljaja tretirane rastvorom STR i za taj uzorak je unapred utvrđeno da je negativan na sve ciljeve koje opaža test BD MAX MDR-TB. Pretpostavljeni LoD je procenjen za svaki organizam testiran sa minimalno 36 replika po tipu uzorka (iskašljaj ili granule iskašljaja) pomoću 3 različite proizvodne serije testa BD MAX MDR-TB. Granica opažanja (LoD) za određene organizme potvrđena je ispitivanjem najmanje 20 dodatnih replika pri određenoj koncentraciji za granicu opažanja (LoD). Analitička osetljivost (LoD), definisana kao najniža koncentracija pri kojoj se očekuje da će 95% ili više procenata svih replika dati pozitivan rezultat testa (pogledajte tabelu 21).

Tabela 21: Ograničenje opažanja za test BD MAX MDR-TB

Mikroorganizam (soj)	Zahtevani LoD	Iskašljaj (CFU/ml)	Granula iskašljaja (CFU/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Otpornost	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Otpornost	6,0	

Analitička specifičnost (unakrsna reaktivnost i isključivost)

Test BD MAX MDR-TB je obavljen na uzorcima koji su sadržali filogenetski povezane vrste i druge organizme (bakterije, viruse i kvasac) za koje postoji velika vjerojatnost da se pronađu u uzorcima iskašljaja. Bakterijske ćelije i kvasci su testirani u epruveti sa puferom za uzorak sa $\geq 1 \times 10^6$ ćelija/ml ili CFU/ml, a *Chlamydia* na $>1 \times 10^6$ EB/ml u ljudskom iskašljaju tretiranom rastvorom STR. Vrste virusa, bakterija i kvasca koje nisu lako dobijene su bile predmet *in silico* analize za svaki cilj MDR-TB testa. Ukupno 114 organizama je testirano i navedeno u tabli 22. Organizmi koji su bili predmet *in silico* analize su navedeni u tabeli 23. Svi sojevi bakterija i kvasci koji su testirani su dali negativne rezultate u okviru testa BD MAX MDR-TB.

Tabela 22: Rezultati specifičnosti testa BD MAX MDR-TB (bakterije, gljivice i virusi)

Organizam		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> koja proizvodi CTX-M-15 ESBL	<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 parapertussi</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 mageritense</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>	

Tabela 23: BD MAX MDR-TB *in silico* analiza

Organizam	
Adenovirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Virus humane imunodeficijencije (HIV)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Virus gripa – ljudski soj (tip A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Virus gripa – ljudski soj (tip B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Humani metapneumovirus	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Parainfluenza virus – ljudski soj Tip 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Parainfluenza virus – ljudski soj Tip 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Parainfluenza virus – ljudski soj Tip 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Parainfluenza virus – ljudski soj Tip 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Virus zaušaka	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Respiratorni sincinijski virus	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinovirus	<i>Penicillium</i> , rod.
Rubela virus	<i>Rhizopus</i> , soj
Rubeola virus	<i>Scedosporium</i> , rod
Varičela zoster virus	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> , rod
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a Prajmeri dobijeni za amplifikaciju ciljane DNK u *M. obuense* i *M. shimoidei* imaju nekoliko podudaranja osnovnih parova, čime se smanjuje efikasnost amplifikacije za ove ciljeve.

Supstance koje izazivaju interferenciju

Trideset četiri (34) biološke i hemijske supstance koje mogu povremeno biti prisutne u ljudskom iskašljaju procenjene su zbog moguće interferencije sa testom BD MAX MDR-TB. Supstance su testirane na nivoima opisanim u tabeli 24 u nastavku, u prisustvu i odsustvu *M. bovis* BCG pri 2x MTBC LoD. Od 34 testirane supstance, samo jedna supstanca, mucin od 5% je pokazala inhibiciju na test. Kada je mucin rastvoren na 1,5%, inhibicija više nije bila uočljiva. Nije primećena nijedna druga interferencija sa drugim supstancama (pogledajte tabelu 24).

Tabela 24: Endogene i egzogene supstance testirane testom BD MAX MDR-TB

Supstanca	Rezultat	Supstanca	Rezultat
Lidokain (12 µg/ml)	NI	Fenilefrin (50% v/v)	NI
Mupirocin (5% w/v)	NI	Oksimetazolin (20% v/v)	NI
Streptomycin (25 µg/ml)	NI	Natrijum-hlorid sprej za nos (100%)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5% w/v)	NI
Ljudska krv (40% v/v)	NI	Benzokain (5% w/v)	NI
Želudačna kiselina (100%)	NI	Gvaifenezin (5 mg/ml)	NI
Ljudska DNK (1,0E+6 ćelija/ml)	NI	Cetilpiridinijum hlorid (0,5%)	NI
Ljudske bele krvne ćelije (100% sloj belih ćelija u ugrušku)	NI	Nikotin (4 µg/ml)	NI
Mucin (5%)	I ^a	Tobramicin (24 µg/ml)	NI
Listerin (20% v/v)	NI	Amoksisilin (75,2 µg/ml)	NI
Epinefrin (1 mg/ml)	NI	Levofloksacin (5 mg/ml)	NI
Ulje čajevca (1% v/v)	NI	Pentamidin (300 ng/ml)	NI
Kanadski ljutić (100%)	NI	Isoniazid (50 µg/ml)	NI
Albuterol-sulfat (100 µg/ml)	NI	Rifampin (120 µg/ml)	NI
Budesonid (12,8 µg/ml)	NI	Pirazinamid (500 µg/ml)	NI
Flutikazon (5 µg/ml)	NI	Etambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 bris/1,67 ml uzorka iskašljaja)	NI	Streptomycin (25 µg/ml)	NI

NI: nije zabeležena interferencija sa testom BD MAX MDR-T.

I: zabeležena je interferencija sa testom BD MAX MDR-T.

^a1,5 % w/v maksimalne koncentracije bez zabeležene interferencije.

Kombinacija infektivne-kompetitivne interferencije

Kombinovano ispitivanje infektivne/kompetitivne interferencije osmišljeno je da oceni sposobnost testa BD MAX MDR-TB da utvrdi niske pozitivne rezultate u prisustvu organizama netuberkulozne mikobakterije (NTM) koji mogu biti prisutni u ljudskom iskašljaju. Ispitano je četiri (4) organizama u visokoj koncentraciji (1×10^6 čelija/ml iskašljaja) pomešanih sa *M. bovis* BCG pri 2x MTBC LoD. Testirani organizmi su bili *M. avium*, *M. intracellular*, *M. kansasii* i *M. malmoeense* MTBC je uspešno otkrivena testom BD MAX MDR-TB kada je pomešana sa preparatima mešane infekcije u kojima su simulirane visoke koncentracije ciljnih organizama.

Preciznost

Preciznost unutar laboratorije procenjena je za test BD MAX MDR-TB na jednoj (1) lokaciji. Testiranje je vršeno tokom 12 dana sa 2 testa svakoga dana (2 operatera po jedan test), za ukupno 24 testa. Svaki panel je sadržao soj *M. tuberculosis* divljeg tipa (osetljiv na RIF i INH) i pripreman je u matrici neobrađenog iskašljaja. Sledeće koncentracije su korišćene kao gornji nivoi za ciljani organizam sadržan u svakom uzorku studije.

- Umereno pozitivna otpornost (UP): ≥ 2 i $\leq 3 \times \text{LoD}$
- Umereno pozitivna MTB (UP): ≥ 2 i $\leq 3 \times \text{LoD}$
- Nisko pozitivna otpornost (NP): ≥ 1 i $< 2 \times \text{LoD}$
- Nisko pozitivna MTB (NP): ≥ 1 i $< 2 \times \text{LoD}$
- Stvarno negativna (SN): Negativan uzorak (nema cilj)

Rezultati ispitivanja preciznosti za uzorke koji su dali SN, UP otpornost, UP MTB i UP otpornost su pokazali 100% poklapanja (tabela 25). Rezultati ispitivanja preciznosti za uzorke koji su dali UP otpornost su pokazali 98,6% poklapanja. Svi rezultati koji prvobitno nisu mogli da se prijave, izuzev jednog, ponovljeni su u skladu sa uputstvima za umetanje paketa. Uzorci koji su prvobitno dali rezultat <MTB nisko POZ> dali su očekivani rezultat nakon ponavljanja.

Tabela 25: Rezultati ispitivanja preciznosti upotrebom jedne serije testa BD MAX MDR-TB

Kategorija	Slaganje sa očekivanim rezultatima	
	<i>M. tuberculosis</i> (IP od 95%)	Otpornost (IP od 95%)
UP	100% 72/72 (94,9–100)	100% 72/72 (94,9–100)
NP	100% 72/72 (94,9–100)	98,6% 70/71 (92,4–99,8)
SN ^a	100% 72/72 (94,9–100)	100% 72/72 (94,9–100)

^a Za kategoriju stvarno negativni (SN) prijavljeno podudaranje pokazuje procenat negativnih rezultata.

Ponovljivost

Studija ponovljivosti između instrumenata je obavljena sa istim panelima kao što je opisano ranije za ispitivanje preciznosti.

Uzorci u svakoj kategoriji su testirani u triplikatu tokom pet (5) različitih dana, testiranja su obavljala dva (2) različita tehnologa, na tri (3) različita instrumenta pomoću (jedne) 1 serije reagensa.

Za ponovljivost između instrumenata, ukupan procenat poklapanja je bio 100% za MTB UP, MTB NP, UP otpornost i SN. Ukupan procenat poklapanja je bio 97,8% za otpornost NP (tabela 26). Kvantitativna ponovljivost po lokacijama i kategoriji uzorka predstavljena je u tabeli 27 u nastavku.

Tabela 26: Rezultati ispitivanja ponovljivosti između instrumenata upotrebom jedne serije testa BD MAX MDR-TB

Kategorija	Instrument 1	Instrument 2	Instrument 3	Sveukupno	
				Podudaranje	IP od 95%
SN	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100)
MTB NP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100)
Otpornost NP	100% (30/30)	96,6% (28/29)	96,7% (29/30)	97,8% (87/89)	(92,2–99,4)
MTB UP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100)
Otpornost UP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100)

Tabela 27: Ukupni rezultati vrednosti praga ciklusa ispitivanja ponovljivosti između instrumenata

Promenljiva	Kategorija	Podudarnost	Srednja vrednost	Unutar testova		Između testa istog dana		Između dana		Između instrumenata		Sveukupno	
				SD	%KV	SD	%KV	SD	%KV	SD	%KV	SD	%KV
Vrednost praga ciklusa (MTB1)	UP	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	NP	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Vrednost praga ciklusa (MTB2)	UP	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	NP	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

NAPOMENA: Vrednosti prikazane su one dobijene za cilj u uzorcima koji su dali rezultat „MTB opažena“.

Za potrebe studije ponovljivosti od serije do serije, testirana su tri replikata uzoraka u svakoj kategoriji u okviru tri serije reagenasa na jednom instrumentu, sa dva testiranja dnevno, tokom pet različitih dana. Ovde korišćeni testovi su isti kao oni opisani u prethodnom poglavlju „Preciznost“. Rezultati petodnevnog ispitivanja instrumenata korišćeni su za prikupljanje podataka za jednu seriju reagensa ispitivanja između serija. Za ponovljivost od serije do serije, ukupan procenat poklapanja je bio 98,9% za MTB UP, MTB NP, UP otpornost, 96,6% za NP otpornost i 100% za SN (tabela 28).

Tabela 28: Rezultati ispitivanja ponovljivosti između serija upotrebom tri serije testa BD MAX MDR-TB

Kategorija	Serija 1	Serija 2	Serija 3	Sveukupno	
				Podudaranje	IP od 95%
SN	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9%, 100%)
MTB NP	100% (30/30)	100% (30/30)	96,7% (29/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)
Otpornost NP	96,6% (28/29)	96,7% (29/30)	96,7% (29/30)	96,6% (86/89)	(90,6%, 98,8%)
MTB UP	100% (30/30)	100% (30/30)	96,7% (29/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)
Otpornost UP	100% (30/30)	96,7% (29/30)	100% (30/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)

Prenosna prelazna kontaminacija

Sprovedeno je ispitivanje radi utvrđivanja prenosivosti unutar ciklusa i između ciklusa testiranja tokom obrade uzoraka visoke koncentracije bakterija MTBC u testu BD MAX MDR-TB. Pozitivan panel se sastojao od MTBC organizma napunjenog u iskašljaju tretiranom rastvorom STR pri koncentraciji od 1×10^6 CFU/ml. Negativni uzorci nisu sadržali nijedan MTBC organizam. Testirano je dvanaest (12) replika visoko pozitivnog člana uzorka i 12 replika negativnog člana uzorka u svakom testu uz izmenu negativnih i pozitivnih uzoraka. Ukupno 9 testiranja od kojih svaki ima 24 uzorka obavljeno je na različitim instrumentima. Od 108 negativnih uzoraka koji su bili testirani u ovom ispitivanju, jedan uzorak je dao pozitivan rezultat.

REFERENCE

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).

Istorija promena

Revizija	Datum	Rezime promena
(08)	2019-06	Ažuriran je R/S za ID vrste TB112 u tabeli 19. Ažurirana je granica opažanja u iskašljaju (CFU/ml) za <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC u tabeli 21.
(09)	2020-05	Odštampano uputstvo za upotrebu je pretvoreno u elektronski oblik i dodati su podaci za pristup radi preuzimanja dokumenta sa veb lokacije bd.com/e-labeling. Namena je pojašnjena. Dodatne informacije su unete u odeljak Reagensi i materijali. Ažurirane su slike 1, 2 i 3. Dodato je ograničenje u pogledu pedijatrijskih pacijenata. Ažuriran je i pojašnjen odeljak Funkcionalne karakteristike. Ažurirane su adrese sponzora za Australiju i Novi Zeland.
(10)	2020-11	Ažurirane informacije sistema GHS u odeljku Upozorenja i mere opreza. Tabele učinka su revidirane nakon primene poboljšanja opažanja otpornosti na RIF u softveru. Ova promena je dovela do ažuriranja brojeva opažanja za RIF u tabelama 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 i 28 i u vezi sa njima.

Neki od dole navedenih simbola se možda ne odnose na ovaj proizvod.



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



Use by / Используйте до / Spotføjte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / 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 kulanma tarihi / Використати до / 使用截止日期

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = konec měsíce)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
 JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
 EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
 AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
 AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
 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 / Katalógusszám / Numero di catalogo / Каталог номер / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号



Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret representant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizuirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségen / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojatis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Reprezentante 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 / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүзгізетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisas / Medicinas ierices, 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 in vitro / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diyagnostik Tibbi Cihaz / Медицинний 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 / Temperaturi piriang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Temperaturaryni shekre / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturilimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ограничение теплоты / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Омеження 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 / Tétel száma / Lot / Codice batch (lotto) / Тонтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / 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> teszthez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati útmutatót / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нускаўлягымем танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / Ne reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Neliotat atkārtoti / 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 kullannatma / 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 / Тонтамагык нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérjas numurs / Serie number / Numer seryjny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarasi / Номер серий / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / 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-ytelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu účinka u in vitro diagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Tikmki для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估

For US: "For Investigational Use Only"



Lower limit of temperature / Донеа лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperaturiiri / Limite inférieure de température / Najnižia dovoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Temperatūranyn tēmēni rukast šeri / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurilimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite mínimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sıcaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限



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



Positive control / Положительный контроль / 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 / Позитивний контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицательный контроль / 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 / Негативний контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: ethylenoxid / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringmethode: etüleenoksidi / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módsszere: etilén-oxid / Metoda di sterilizzazione: ossido di etilene / Sterilizacija etici – etilen totuty / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etylénoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: этиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷



Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringmethode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseringmethode: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módsszere: besugárzás / Metoda di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacija etici – cayne tycipy / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringmethode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metoda de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringmetod: stråling / 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 / Biooogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biologiallag veszélyes / Rischio biologico / Biologialgini tveekend / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisk risiko / Biologisk risiko / Zagrozenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biolojlik Riskler / Bioloģna nebezpeka / 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 / Ettevaatus! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dmesio, žiūrėkite 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 / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnjal 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 / Ulemine temperaturiiri / Limite supérieure de température / Gornja dovoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Temperatūranyn rukast etilgen jogary šeri / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurilimiet / Øvre temperaturgrænse / Gónna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Övre temperaturgräns / Sıcaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限



Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Orbevares 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 / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥



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



Peel / Обелете / Očienfete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprendre / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Υστίγρι қабатын алып таста / 벗기기 / Plešti čia / Atimēt / Schellen / Trekk av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odrhנית / Oljušiti / Dira isår / Ayırma / Відклеїти / 撕下

	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διότρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik teci / 절취선 / Perforacija / Perforăcija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔
	Do not use if package damaged / Не используйте, 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 ζημιό. / 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 бүзылган болса, пайдаланба / 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 использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal poškodený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用
	Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte 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 / Салқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не нагревать / 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 / Nogriezť / Knippen / Kutt / Odciać / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Pozpaziti / 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 / Жинаган тібекүні / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Data 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 světlu / 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 / Feriți 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 plyného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrží hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejeleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтекес сутери пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdegradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / 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. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Ευθραusto. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, kāsītsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkites atsargiai. / Trausls; rūkotių uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålīg, händter forsiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşınır. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放

 bd.com/e-labeling



Tehnička služba: Obratite se lokalnom predstavniku kompanije BD ili posetite bd.com.

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

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

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

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

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