

cobas® MTB-RIF/INH

cobas® 5800/6800/8800 Sistemleri ile kullanıma yönelik nükleik asit testi

In vitro diagnostik kullanım içindir

cobas® MTB-RIF/INH

P/N: 09040617190

cobas® 5800 Sisteminde kullanım için

cobas® MTB-RIF/INH Positive Control Kit

P/N: 09040625190

cobas® Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

cobas® 6800/8800 Sistemlerinde kullanım için

cobas® MTB-RIF/INH Positive Control Kit

P/N: 07833342190 veya
P/N: 09040625190

cobas® Buffer Negative Control Kit

P/N: 07002238190 veya
P/N: 09051953190

İçindekiler

Kullanım amacı.....	4
Test özeti ve açıklaması	4
Reaktifler ve materyaller	7
cobas® MTB-RIF/INH reaktifleri ve kontrolleri	7
Numune hazırlamada cobas omni reaktifleri	9
Reaktif saklama ve kullanma koşulları	10
cobas® 5800 Sistemi için reaktif kullanım gereklilikleri	10
cobas® 6800/8800 Sistemleri için reaktif kullanım gereklilikleri.....	11
cobas® 5800 Sistemi için gerekli ek materyaller.....	12
cobas® 6800/8800 Sistemleri için gerekli ek materyaller	12
Gerekli cihazlar ve yazılımlar.....	13
Önlemler ve taşıma gereklilikleri.....	14
Uyarılar ve önlemler	14
Reaktif kullanımı	15
İyi laboratuvar uygulamaları.....	15
Numune alma, taşıma ve saklama	16
Numuneler	16
Numune taşıma ve saklama	16
İnaktive edilmiş numunelerin saklanması	16
Kullanım talimatları	16
Prosedürle ilgili notlar	16
Ham balgam numunelerinin işlenmesi	19
Balgam ve BAL sedimentlerinin işlenmesi.....	19
Numunelerin sonikasyonu.....	20
cobas® 5800 Sistemi üzerinde cobas® MTB-RIF/INH testini çalıştırma	21
cobas® 6800/8800 Sistemlerinde üzerinde cobas® MTB-RIF/INH testini çalıştırma	23
Sonuçlar	24
cobas® 5800 Sistemi ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği.....	24
cobas® 5800 Sistemindeki kontrol sonuçları	24

cobas® 6800/8800 Sistemleri ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği	24
Sonuçların yorumlanması	25
cobas® 5800 Sistemindeki sonuçların yorumlanması	26
cobas® 6800/8800 Sistemlerindeki sonuçların yorumlanması	27
Prosedür ile ilgili sınırlamalar	29
Performans değerlendirmesi	31
cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde gerçekleştirilen temel performans özellikleri	31
Numune inaktivasyonu	31
Saptama limiti (LoD)	31
Heterodirenç	31
Dirençle ilişkili mutasyonlar için kapsayıcılık	31
Yabancıl tip MTB kompleksi için özgüllük	32
Kesinlik	32
Analitik özgüllük/çapraz reaktivite	34
İnterferans	36
Tüm sistem hatası	37
Çapraz kontaminasyon	37
Klinik numuneler kullanılarak performans	37
Sistem eşdeğerliği/sistem karşılaştırması	39
Ek bilgiler	40
Temel test özellikleri	40
Semboller	41
Teknik destek	42
Üretici	42
Ticari markalar ve patentler	42
Telif hakkı	42
Referanslar	43
Belge revizyonu	44

Kullanım amacı

cobas® 5800/6800/8800 Sistemleri ile kullanıma yönelik **cobas® MTB-RIF/INH**, insan solunum numunelerinde *Mycobacterium tuberculosis*'in *rpoB* geninin rifampisin direnciyle ilişkili mutasyonlarının ve *katG* ve *inhA* genlerinde izoniyazid direnciyle ilişkili mutasyonlarının doğrudan saptanması için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonunu (PCR) kullanan otomatik, kalitatif bir *in vitro* tanı testidir. Test, **cobas® MTB** ile *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi (MTBC) için pozitif sonuç veren ham balgam ve sindirilmiş ve dekontamine edilmiş (N-asetil-L-sistein/NaOH ile işlenmiş) balgam ve bronşiyal alveolar lavaj (BAL) numuneleri üzerinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Bu test, kültür ve ilaç duyarlılığı testi ve çoklu ilaca dirençli *M. tuberculosis* (MDR-TB) enfeksiyonunun tanısına yardımcı olarak **cobas® MTB** ile birlikte bir refleks testi olarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

Test özeti ve açıklaması

Temel bilgiler

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinden (MTBC) kaynaklanan bakteriyel bir enfeksiyondur. Tüberküloz, önemli bir küresel sağlık sorunudur ve dünya genelinde bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir.¹ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2020'de 9,9 milyon yeni aktif TB enfeksiyonu ve 1,5 milyon ölüm olduğunu tahmin etmektedir.¹

M. tuberculosis kompleksi, insanlarda ve hayvanlarda hastalığa neden olan *Mycobacterium* cinsi içinde bir grup yakından ilişkili türü kapsar ve *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette–Guérin), *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*, *M. suricattae*, *M. orygis*, dassie basili ve şempanze basili içerir. MTB kompleksinin herhangi bir üyesi ile enfeksiyon tüberküloza yol açabilirken, en sık görülen nedeni *M. tuberculosis*'tir. MTB kompleksinden kaynaklanan en sık görülen hastalık pulmoner hastalıktır. Ekstrapulmoner hastalık ortaya çıkabilir ancak çocuklarda nispeten daha yaygındır. *M. bovis*, farklı coğrafi yerlerdeki hastaların %2,8'inde tüberkülozun nedenidir.² MTB kompleksinin *M. bovis* ve *M. tuberculosis* dışındaki diğer üyeleri, insanlarda hastalığın daha az sık görülen nedenleridir. Batı Afrika ülkelerinde *M. africanum* ve Afrika Boynuzunda *M. canetti*, tüberkülozla ilişkilidir ve *M. orygis*, Afrika ve Güney Asya'da insanlar ve hayvanlarda tüberküloza neden olur. *M. caprae*, *M. bovis*'in bir alt türü olarak değerlendirilir. *M. microti* birincil olarak kemirgenlerde hastalığa neden olur, *M. pinnipedii* fok balıklarındaki hastalıkla ilişkilidir ve *M. suricattae*, Güney Afrika'daki mirketlerde tüberküloza neden olur. *M. mungi* şeritli firavunfarelerinde tüberküloz hastalığının bir nedeni olarak tanımlanmıştır.³

Tüberküloz, solunum damlacıkları yoluyla kişiden kişiye yayılır. *M. tuberculosis* enfeksiyonu bulunan çoğu insan asemptomatiktir ve primer enfeksiyonu takiben hastalığı taşıyabilirler. Bu aynı zamanda latent tüberküloz enfeksiyonu olarak bilinir. Latent enfeksiyonlar, on yıllarca devam edebilir ve çoğu durumda hiçbir zaman klinik bir hastalıkla sonuçlanmaz. Bazı insanlarda organizma, bağışıklık savunmasını aşarak latent tüberküloz enfeksiyonundan aktif tüberküloza ilerlemeye neden olur. Bu genellikle enfeksiyonun ilk iki yılında veya uzun süreli latent kalma döneminden sonra meydana gelir. Genel olarak, latent enfeksiyonu olan hastalarda aktif TB hastalığının gelişme riski %5–10'dur; bununla birlikte, risk birçok faktöre bağlı olarak değişir ve “biyolojik ilaçlarla”⁴ (ör. TNF-inhibitörleri) tedavi ve HIV enfeksiyonu gibi immünosupresyon nedeniyle önemli oranda artabilir.^{5,6} Aktif pulmoner TB'si olan kişiler öksürerek, konuşarak veya tıbbi prosedürler sırasında damlacıklar yayabilir. Aktif pulmoner hastalığı olan kişiler yüksek oranda bulaşıcı olarak kabul edilir ve sonuç olarak tanı zorunludur.

Aktif TB tanısı, klinik bulguların/şüphenin yanı sıra laboratuvar ve radyografik çalışmalara dayanır. Aside dirençli bakteri smear testi, mikobakteriyel kültürü ve doğrudan nükleik asit amplifikasyon testi için hastalardan solunum numuneleri vermeleri istenebilir. Yanlış negatif sonuç riskini azaltmaya yardımcı olmak ve pozitif hastalarda ilaç duyarlılığı testine olanak tanımak için nükleik asit testine ek olarak mikobakteriyel kültür yapılması zorunludur.

İlaça dirençli bir TB suşu, tüberkülozu tedavi etmek için kullanılan en az bir ilaca karşı olan direnç olarak tanımlanır. Çoklu ilaca dirençli TB (MDR-TB), en azından iki en etkili anti-TB ilacı olan izoniyazid ve rifampisine direnç olarak tanımlanır. Geniş ölçüde ilaca dirençli bir TB suşu (XDR-TB); rifampisine, herhangi bir florokinolona ve bedakuilin ve linezolid ilaçlarından en az birine karşı ek direnç gösterir. 2020 yılında dünya çapında bakteriyolojik olarak doğrulanmış pulmoner TB tanısı konan kişilerin %71'i (2,1/3,0 milyon) rifampisin direnci için test edilmiştir. Bunların arasında 132.222 vakada MDR/rifampisin dirençli TB, 25.681 vakada pre-XDR-TB veya XDR-TB saptanmıştır.¹

MDR-TB sıklığı bölgeye göre değişir. MDR-TB insidansı, daha önce tedavi edilen hastalar arasında daha yüksektir. Tüberküloz tedavisi, birden fazla ilacın uzun süreli uygulanmasını içerir ve genellikle etkilidir. Ancak bir veya daha fazla ilaca dirençli MTB suşlarının tedavisi, iyileşmeyi zorlaştırır. MDR-TB ve XDR-TB tedavisi, ilaca duyarlı TB hastalarına uygulanana göre daha uzun süre birden fazla toksik ilacın uygulanmasını gerektirir ve tedavinin başarı olasılığı daha düşüktür.⁷

TB tanısı klinik tabloya, aside dirençli bakteri smear testleri/mikobakteriyel kültürler ve nükleik asit amplifikasyon testleri dahil olmak üzere laboratuvar ve radyografik bulgulara dayalı olarak konulabilir. Ek olarak, antikor veya antijen yanıtını ölçen testler de kullanılabilir (ör. tüberkülin cilt testi, interferon-gamma (INF γ)-salımı testi (IGRAs)).⁸ Ancak, tüberkülin cilt testi ve IGRA testleri aktif hastalıkta negatif çıkabilir ve latent enfeksiyon ile aktif hastalık arasında ayırım yapamaz. Hastalığın kesin tanısı, kültürden organizma geri kazanılarak veya klinik numunedeki MTB kompleksi nükleid asidi doğrudan saptanarak doğrulanabilir. Uygun ampirik tedavinin doğrulanması için ilaç duyarlılığı testi (DST) gereklidir, ancak bu test oldukça yavaştır ve yönteme bağlı olarak sonuçların alınması birkaç hafta sürer. Alternatif olarak, daha hızlı sonuçlar almak için moleküler yöntemler kullanılarak doğrudan klinik numunelerden veya kültür izolatlarından ilaç direnciyle ilişkili genetik belirteçler saptanabilir. MTB'nin bulaşıcı doğası ve ortaya çıkan direncin varlığı göz önüne alındığında, hızlı ve doğru tanı, MTB tedavisinin ve kontrolünün önemli bir faktörüdür.⁸

Testin açıklaması

cobas® 5800/6800/8800 Sistemleri ile kullanıma yönelik **cobas® MTB-RIF/INH** *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinin *rpoB* geninin Rifampisin direnciyle ilişkili mutasyonları ve *katG* ve *inhA* genlerindeki İzoniyazid direnciyle ilişkili mutasyonları saptamak için **cobas® MTB** ile birlikte bir refleks testi olarak tasarlanmış otomatik, kalitatif, gerçek zamanlı bir PCR testidir. Test, **cobas® MTB** ile *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi (MTBC) için pozitif sonuç veren ham balgam ve sindirilmiş ve dekontamine edilmiş (N-asetil-L-sistein/NaOH ile işlenmiş) balgam ve bronşiyal alveolar lavaj (BAL) numuneleri üzerinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Yabancıl tip MTB kompleksi DNA'sının saptanması, tüm numune hazırlama ve PCR amplifikasyonu işlemini izlemek için Dahili Kontrol görevi görür. Ek olarak, testte düşük titreli pozitif kontrol ve negatif kontrol kullanılmaktadır.

Prosedür prensipleri

cobas® MTB-RIF/INH, pre-analitik numune sıvılaştırma ve mikobakteriyel inaktivasyona, ardından numune sonikasyonuna ve tam otomatik numune hazırlanmasına (nükleik asit ekstraksiyonu ve saflaştırılması) ve PCR amplifikasyonuna ve saptanmasına dayanır. Numune sıvılaştırma ve mikobakteriyel inaktivasyon, **cobas®** Microbial Inactivation Solution (MIS) ile numune inkübasyonu sırasında eş zamanlı olarak gerçekleşir. Sıvılaştırılmış ve inaktive edilmiş numunenin sonikasyonu, **cobas®** 5800/6800/8800 Sistemlerine yüklenmeden önce gerçekleştirilir. **cobas®** 5800 Sistemi, tek entegre cihaz olarak tasarlanmıştır. **cobas®** 6800/8800 Sistemleri; numune hazırlama modülünden, transfer modülünden, işleme modülünden ve analitik modülden oluşmaktadır. Otomatik veri yönetimi, tüm testler için test sonuçlarını pozitif, negatif veya geçersiz şeklinde atayan **cobas®** 5800 veya **cobas®** 6800/8800 Sistemleri yazılımı tarafından gerçekleştirilmektedir. Sonuçlar, doğrudan sistem ekranında incelenebilir, dışa aktarılabilir veya rapor olarak yazdırılabilir.

Nükleik asit, hasta numunelerinden ve harici kontrollerden aynı anda ekstrakte edilir. Özetle bakteriyel nükleik asit, bakterilerin kimyasal (MIS, **cobas omni** Lysis Reagent), enzimatik (proteinaz) ve fiziksel (sonikasyon) olarak parçalanması yoluyla salınır. Salınan nükleik asit, eklenen manyetik cam partiküllerinin silika yüzeyine bağlanır. Denatüre protein, hücresel atık ve potansiyel PCR inhibitörleri gibi bağlanmayan maddeler ve safsızlıklar, sonraki yıkama adımları ile giderilir ve saflaştırılmış nükleik asit, yüksek sıcaklıkta elüsyon tamponu ile manyetik cam partiküllerden elüe edilir.

Hedef nükleik asidin numuneden selektif amplifikasyonu ve saptanması, hedef gene özel ileri ve geri primerlerin kullanılmasıyla elde edilir. Rifampisin direnci ile ilişkili 18 mutasyon (*rpoB* geni), bir set primer ve çoklu mutasyona özel prob lar tarafından saptanır. İzonyazid direnci ile ilişkili yedi mutasyon (*katG* geni ve *inhA* geni promotör bölgesi) iki set primer ve çoklu mutasyona özel prob lar tarafından saptanır. MTB, bir set primer ve MTB kompleksinin yüksek oranda korunan tek kopya genomik sekansını hedefleyen bir prob tarafından saptanır. PCR amplifikasyon için termostabil DNA polimeraz enzimi kullanılır. Hedef sekanslarına, önceden tanımlanmış sıcaklık adımları ve döngü sayısı ile evrensel bir PCR amplifikasyon profili kullanılarak eş zamanlı amplifikasyon uygulanır. Master Mix, deoksitimidin trifosfat (dTTP) yerine, yeni sentezlenen DNA'ya (amplikon) dahil edilen deoksiüridin trifosfat (dUTP) içerir. Önceki PCR çalışmalarından kalan kontamine edici herhangi bir amplikon, ilk ısı döngü adımında PCR Master Mix'e dahil olan AmpErase enzimi tarafından imha edilir.⁹ Ancak AmpErase enzimi 55°C üzerinde sıcaklıklara maruz kaldığında etkisiz hale geldiğinden, yeni oluşan amplikon imha edilmemiş olur.

cobas® MTB-RIF/INH Master Mix, Rifampisin direnci ile ilişkili mutasyonlar ve İzonyazid direnci ile ilişkili mutasyonlara özel çoklu prob lar ve MTB kompleksine özel bir prob içerir. Problar, beş farklı hedef kanalda Rifampisin direnciyle ilişkili mutasyonlar, İzonyazid direnciyle ilişkili mutasyonlar ve MTB kompleks hedefinin eş zamanlı saptanmasını sağlayan hedefe özgü farklı floresan haberci boylarla işaretlenir (Rifampisin direnciyle ilişkili mutasyonlar, beş saptama kanalının üçünde saptanır).^{10, 11} Hedef sekansa bağlı olmadığında, intakt problemlerin floresan sinyali, söndürücü boya tarafından baskılanır. PCR amplifikasyon adımı sırasında problemlerin spesifik tek zincirli DNA şablonuna hibridizasyonu, probun DNA polimerazda 5' ila 3' ekzonükleaz aktivitesi ile klevajına neden olur ve bu durum da, haberci ve söndürücü boyların ayrılmasına ve floresan sinyal oluşumuna neden olur. Her bir PCR döngüsünde, artan miktarlarda klevaj problemleri oluşturulur ve haberci boyanın kümülatif sinyali eş zamanlı olarak artar. PCR ürünlerinin gerçek zamanlı saptanması ve ayırt edilmesi, sırasıyla Rifampisin direnciyle ilişkili mutasyonlar, İzonyazid direnciyle ilişkili mutasyonlar ve MTB kompleks hedefi için verilen haberci boyların floresanı ölçülerek sağlanır.

Reaktifler ve materyaller

cobas® MTB-RIF/INH reaktifleri ve kontrolleri

cobas® MTB-RIF/INH için sağlanan materyaller Tablo 1 içinde belirtilmiştir. Tüm açılmamış reaktifler ve kontroller, Tablo 1 ile Tablo 4 içinde önerilen şekilde saklanmalıdır. Gereken ancak sağlanmayan materyaller, Tablo 2 ile Tablo 4 arasında ve Tablo 8 ile Tablo 9 arasında bulunabilir.

Tablo 1 cobas® MTB-RIF/INH

cobas® MTB-RIF/INH

2–8°C'de saklayın

192 test kaseti (P/N 09040617190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar
Proteinaz Çözeltisi (PASE)	Tris tamponu, < %0,05 EDTA, kalsiyum klorür, kalsiyum asetat, %8 proteinaz, gliserol EUH210: Talep halinde güvenlik bilgi formu sağlanabilir. EUH208: <i>Bacillus subtilis</i> 'te bulunan Subtilizin içerir. Alerjik reaksiyonlara yol açabilir.	22,3 mL
Generic Specimen Diluent (GSD)	Tris tamponu, < %0,05 EDTA, < %0,001 MTB ile ilişkili olmayan zırlı RNA yapısı, %0,002 Poly rA RNA (sentetik), < %0,1 sodyum azit	21,2 mL
Elüsyon Tamponu (EB)	Tris tamponu, %0,2 metil-4 hidroksibenzoat	21,2 mL
Master Mix Reagent 1 (MMX-R1)	Manganez asetat, potasyum hidroksit, < %0,1 sodyum azit	7,5 mL
MTB-RIF/INH Master Mix Reagent 2 (MTB-RIF/INH MMX-R2)	Trisin tamponu, potasyum asetat, EDTA, gliserol, %18 dimetil sülfoksit, < %0,12 dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < %0,1 Tween 20, < %0,1 sodyum azit, < %0,1 Z05 DNA polimeraz, < %0,1 AmpErase (urasil-N glikosilaz) enzimi (mikrobik), < %0,01 ileri ve geri primerler, < %0,01 rifampisin direnciyle ilişkili mutasyonlar, İzonyazid direnciyle ilişkili mutasyonlar ve MTB kompleksine özel Floresan etiketli oligonükleotit problemleri, < %0,01 oligonükleotit aptamer	9,7 mL

Tablo 2 cobas® MTB-RIF/INH Positive Control Kit**cobas® MTB-RIF/INH Positive Control Kit**

2–8°C'de saklayın

cobas® 5800 Sisteminde kullanım için (P/N 09040625190)

cobas® 6800/8800 Sistemlerinde kullanım için (P/N 07833342190 veya P/N 09040625190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar
MTB-RIF/INH Positive Control (MTB-RIF/INH (+) C)	Tris tamponu, < %0,05 sodyum azit, < %0,05 EDTA, %0,002 Poly rA, < %0,01 <i>M. tuberculosis</i> genomik sekanslarını içeren, bulaşıcı olmayan plazmid DNA (mikrobik) (16S, mutasyona uğramış <i>rpoB</i> ve mutasyona uğramış <i>inhA</i> promotör bölgesi)	16 mL (16 × 1 mL)

Tablo 3 cobas® Buffer Negative Control Kit**cobas® Buffer Negative Control Kit**

2–8°C'de saklayın

cobas® 5800 Sisteminde kullanım için (P/N 09051953190)

cobas® 6800/8800 Sistemlerinde kullanım için (P/N 07002238190 veya P/N 09051953190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tris tamponu, < %0,1 sodyum azit, EDTA, %0,002 Poly rA RNA (sentetik)	16 mL (16 × 1 mL)

Numune hazırlamada cobas omni reaktifleri

Tablo 4 Numune hazırlamada **cobas omni** reaktifleri*

Reaktifler	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı**
cobas omni MGP Reagent (MGP) 2-8°C'de saklayın (P/N 06997546190)	Manyetik cam partiküller, Tris tamponu, %0,1 metil-4 hidroksibenzoat, < %0,1 sodyum azit	480 test	Uygulanmaz
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) 2-8°C'de saklayın (P/N 06997511190)	Tris tamponu, %0,1 metil-4 hidroksibenzoat, < %0,1 sodyum azit	4 × 875 mL	Uygulanmaz
cobas omni Lysis Reagent (LYS) 2-8°C'de saklayın (P/N 06997538190)	%43 (a/a) guanidin tiyosiyanat***, %5 (a/h) polidokanol***, %2 (a/h) ditiyotritol***, dihidro sodyum sitrat	4 × 875 mL	 TEHLİKE H302: Yutulması halinde zararlıdır. H314: Ciddi cilt yanıklarına ve göz hasarına yol açar. H411: Sucul ortamda uzun süre kalıcı, toksik etki. EUH032: Asitlerle temasında çok toksik gaz çıkarır. EUH071: Solunum yolu için aşındırıcıdır. P273: Çevreye verilmesinden kaçının. P280: Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/yüz koruyucu kullanın. P303 + P361 + P353: DERİ (veya saç) İLE TEMAS HALİNDE İSE: Kirlenmiş tüm giysilerinizi hemen kaldırın/çıkarın. Cildinizi su ile durulayın. P304 + P340 + P310: SOLUNDUĞUNDA: Zarar gören kişiyi temiz havaya çıkartın ve kolay biçimde nefes alması için rahat bir pozisyonda tutun. Hemen ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru. P305 + P351 + P338 + P310: GÖZ İLE TEMASI HALİNDE: Su ile birkaç dakika dikkatlice durulayın. Takılı ve yapması kolaysa, kontak lensleri çıkartın. Durulamaya devam edin. Hemen ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru. P391: Döküntüleri toplayın. 593-84-0 Guanidinyum tiyosiyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutan-2,3-diol
cobas omni Wash Reagent (WASH) 15-30°C'de saklayın (P/N 06997503190)	Sodyum sitrat dihidrat, %0,1 metil-4 hidroksibenzoat	4,2 L	Uygulanmaz

* Bu reaktifler **cobas®** MTB-RIF/INH test kit'e dahil edilmemiştir. Gerekli ek malzeme listesine bakın (Tablo 8 ile Tablo 10).

** Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir

*** Tehlikeli madde

Reaktif saklama ve kullanma koşulları

Reaktifler, Tablo 5, Tablo 6 ve Tablo 7 içinde belirtilen şekilde saklanmalı ve kullanılmalıdır.

Reaktifler **cobas® 5800** veya **cobas® 6800/8800** Sistemlerine yüklü olmadığında, bunları Tablo 5 içinde belirtilen karşılık gelen sıcaklıkta saklayın.

Tablo 5 Reaktif saklama (reaktif sistemde olmadığında)

Reaktif	Saklama sıcaklığı
cobas® MTB-RIF/INH	2–8°C
cobas® MTB-RIF/INH Positive Control Kit	2–8°C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8°C
cobas omni Lysis Reagent	2–8°C
cobas omni MGP Reagent	2–8°C
cobas omni Specimen Diluent	2–8°C
cobas omni Wash Reagent	15–30°C

cobas® 5800 Sistemi için reaktif kullanım gereklilikleri

cobas® 5800 Sistemine yüklenen reaktifler, uygun sıcaklıklarda saklanır ve bu reaktiflerin son kullanma tarihi sistem tarafından izlenir. Sistem, yalnızca Tablo 6 içinde gösterilen koşulların tamamının karşılanması halinde reaktiflerin kullanılmasına izin verir. Sistem, son kullanma tarihi geçmiş olan reaktiflerin kullanımını otomatik olarak engeller. Tablo 6 kullanıcının **cobas® 5800** Sistemi ile sunulan reaktif kullanım koşullarını anlamasını sağlar.

Tablo 6 **cobas® 5800** Sistemi ile sunulan reaktif son kullanım koşulları

Reaktif	Kit son kullanma tarihi	Açık kit stabilitesi	Bu kitin kullanılabileceği çalışma sayısı	Cihaz üzeri stabilite
cobas® MTB-RIF/INH	Tarihi geçmemiş	İlk kullanımdan itibaren 90 gün	En fazla 40 çalışma	En fazla 36 gün ^b
cobas® MTB-RIF/INH Positive Control Kit	Tarihi geçmemiş	Geçerli değil ^a	Uygulanmaz	En fazla 36 gün ^b
cobas® Buffer Negative Control Kit	Tarihi geçmemiş	Geçerli değil ^a	Uygulanmaz	En fazla 36 gün ^b
cobas omni Lysis Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün ^b	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni MGP Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün ^b	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni Specimen Diluent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün ^b	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni Wash Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün ^b	Uygulanmaz	Uygulanmaz

^a Tek kullanımlık reaktifler.

^b Süre, reaktifin **cobas® 5800** Sistemine yüklendiği ilk tarihten itibaren ölçülür.

cobas® 6800/8800 Sistemleri için reaktif kullanım gereklilikleri

cobas® 6800/8800 Sistemlerine yüklenen reaktifler, uygun sıcaklıklarda saklanır ve bu reaktiflerin son kullanma tarihi sistem tarafından izlenir. cobas® 6800/8800 Sistemleri, yalnızca Tablo 7 içinde gösterilen koşulların tamamının karşılanması halinde reaktiflerin kullanılmasına izin verir. Sistem, son kullanma tarihi geçmiş olan reaktiflerin kullanımını otomatik olarak engeller. Tablo 7 kullanıcının cobas® 6800/8800 Sistemleri ile sunulan reaktif kullanım koşullarını anlamasını sağlar.

Tablo 7 cobas® 6800/8800 Sistemleri ile sunulan reaktif son kullanım koşulları

Reaktif	Kit son kullanma tarihi	Açık kit stabilitesi	Bu kitin kullanılabileceği çalışma sayısı	Cihaz üzeri stabilite (buzdolabı dışında cihaz üzeri kümülatif süre)
cobas® MTB-RIF/INH	Tarihi geçmemiş	İlk kullanımdan itibaren 90 gün	En fazla 40 çalışma	En fazla 40 saat
cobas® MTB-RIF/INH Positive Control Kit	Tarihi geçmemiş	Geçerli değil ^a	Uygulanmaz	En fazla 10 saat
cobas® Buffer Negative Control Kit	Tarihi geçmemiş	Geçerli değil ^a	Uygulanmaz	En fazla 10 saat
cobas omni Lysis Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün ^b	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni MGP Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün ^b	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni Specimen Diluent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün ^b	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas omni Wash Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün ^b	Uygulanmaz	Uygulanmaz

^a Tek kullanımlık reaktifler.

^b Süre, reaktifin cobas® 6800/8800 Sistemlerine yüklendiği ilk tarihten itibaren ölçülür.

cobas® 5800 Sistemi için gerekli ek materyaller

Tablo 8 cobas® 5800 Sistemi ile kullanıma yönelik materyaller ve sarf malzemeleri

Materyal	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Uç CORE TIPS, Filtreli, 1 mL	04639642001
Uç CORE TIPS, Filtreli, 300 µL	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Katı atık torbası veya Gömmeli katı atık torbası	07435967001 veya 08030073001

cobas® 6800/8800 Sistemleri için gerekli ek materyaller

Tablo 9 cobas® 6800/8800 Sistemleri ile kullanıma yönelik materyaller ve sarf malzemeleri

Materyal	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Katı Atık Torbası ve Katı Atık Kabı veya Katı Atık Torbası Tutucu ve Kit Çekmeceli Katı Atık Güncellemesi	07435967001 ve 07094361001 veya 08030073001 ve 08387281001

Tablo 10 Pre-analitik iş akışı için gerekli olan materyaller ve sarf malzemeleri

Materyaller
cobas® Microbial Inactivation Solution (P/N 08185476001)
Tüp sonikatör TS 5 (Rinco Ultrasonics AG – P/N 46690)
5 mL polipropilen vidalı kapaklı tüpler 75×13 mm, yuvarlak tabanlı (Sarstedt – tüp P/N 60.504.010, kapak P/N 65.163)*
MPA RAK 13 MM AÇIK YEŞİL 7001-7050 (Roche – P/N 03118878001 veya eşdeğeri)**
Santrifüj (RCF'yi maks. 3000 × g ile sınırlama seçeneği, 75 × 13 mm vidalı kapaklı tüplerle uyumlu)
Vorteks karıştırıcı
Termostabil barkod etiketleri (OPAL Associates AG, P/N 20300824 TTR PE-Folie Pharma veya eşdeğeri)***

* Yukarıda önerilenler dışında diğer tüplerin kullanılması, laboratuvarda **cobas®** MTB-RIF/INH iş akışına uygulanmadan önce kullanıcı tarafından doğrulanmalıdır.

** Tüp sonikatör TS 5'in çalıştırılması için MPA 13 mm raklar gereklidir. Diğer renklerde veya sayı aralıklarındaki eşdeğer numune raklarının ayrıntılı sipariş listesi için yerel Roche temsilcinizle iletişime geçin. RD5 raklarının tüp sonikatör TS 5 ile uyumlu olmadığını dikkate alın.

*** Barkod özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi için **cobas®** 5800/6800/8800 Sistemleri Yardım Asistanına ve/veya Kullanıcı Kılavuzuna bakın. Yukarıda önerilenler dışında diğer barkod etiketlerinin kullanılması, laboratuvarda **cobas®** MTB-RIF/INH iş akışına uygulanmadan önce kullanıcı tarafından doğrulanmalıdır. Uyumlu barkod etiketleri hakkında detaylı bilgi ve uyumluluğu doğrulama önerileri için yerel Roche temsilcinizle iletişime geçin. Uyumlu olmayan barkod etiketlerinin kullanılması sonikasyon sırasında tüp hasarına ve ardından cihazın kontaminasyonuna yol açabilir.

Gerekli cihazlar ve yazılımlar

cobas® 5800 cihazına **cobas®** 5800 Sistemi için **cobas®** 5800 yazılımı ve **cobas®** MTB-RIF/INH analiz paketi yüklenmelidir. **cobas®** 5800 Sistemi için Data Manager yazılımı ve PC, sistemle birlikte sağlanacaktır.

cobas® 6800/8800 cihazına/cihazlarına **cobas®** 6800/8800 Sisteminde kullanıma yönelik **cobas®** 6800/8800 Sistemi yazılımı ve **cobas®** MTB-RIF/INH analiz paketi yüklenmelidir. Sistemde Instrument Gateway (IG) sunucusu sağlanacaktır.

Tablo 11 Cihazlar

Ekipmanlar	P/N
cobas® 5800 Sistemi	08707464001
cobas® 6800 Sistemi (hareket ettirilebilir seçenek)	06379672001
cobas® 6800 Sistemi (Sabit)	05524245001
cobas® 8800 Sistemi	05412722001
Numune hazırlama modülü	06301037001

Ek bilgi için **cobas®** 5800 Sistemi veya **cobas®** 6800/8800 Sistemleri – Yardım Asistanına ve/veya Kullanıcı Kılavuzlarına başvurun.

Önlemler ve taşıma gereklilikleri

Uyarılar ve önlemler

Herhangi bir test prosedüründe olduğu gibi, bu testin iyi performans sağlaması için iyi laboratuvar uygulamaları esastır. Bu testin hassasiyetinin yüksek olması nedeniyle, reaktifleri ve amplifikasyon karışımlarını kontaminasyondan korumaya dikkat edilmelidir.

- Sadece *in vitro* diagnostik kullanım içindir.
- Tüm hasta numuneleri, potansiyel bulaşıcı olarak değerlendirilmelidir. Dolayısıyla, tüm biyolojik numuneler, Mikrobiyoloji ve Biyomedikal Laboratuvarlarında Biyogüvenlik (Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories), CLSI Dokümanı M29-A4'te ve DSÖ tarafından Tüberküloz Laboratuvarı Biyogüvenlik Rehberi'nde tanımlanan iyi laboratuvar uygulamaları ve uygun risk değerlendirmesi kullanılarak bulaşıcı madde gibi değerlendirilmelidir.¹²⁻¹⁴ Yalnızca bulaşıcı materyaller ve **cobas® MTB-RIF/INH** ve **cobas® 5800/6800/8800** Sistemleri kullanımı konusunda uzman olan personel bu prosedürü gerçekleştirmelidir.
- Tüm personel, kurumlarının güvenlik prosedürleri ve uygulamalarına göre laboratuvar önlüğü, tek kullanımlık eldivenler, göz ve solunum koruması dahil koruyucu kişisel ekipman kullanmalı ve kimyasallar ve biyolojik numunelerle çalışırken kurumlarının güvenlik prosedürlerine uymalıdır.
- MIS ile numune sıvılaştırma ve mikobakteriyel aktivasyon; Biyogüvenlik Seviyesi B3¹² olan bir biyolojik güvenlik kabininde (BSC), yerel ve kurumsal kılavuzlara¹⁴ veya düzenlemelere göre ve uygun risk değerlendirmesine dayanılarak gerçekleştirilmelidir.
- TB inaktivasyonundaki başarı, bu belgede tanımlanan prosedürlere uyulmasına ve numunenin tamamen MIS ile karıştırılmasına bağlıdır. Hasta numunelerinin MIS ile pre-analitik işleme tabi tutulması TB enfeksiyonu riskini tamamen ortadan kaldırmaya da azaltır.
- Tüm insan kaynaklı materyaller, bulaşıcı olma potansiyeli açısından değerlendirilmeli ve evrensel önlemler uygulanarak kullanılmalıdır. Dökülme meydana gelirse, uygun tesis prosedürlerini izleyerek derhal dezenfekte edin.
- MIS'deki (guanidin tiyosiyanat içerir) numuneler dökülürse çamaşır suyu gibi sodyum hipoklorit içeren dezenfektanlarla temas etmesine izin vermeyin. Bu karışım, oldukça toksik bir gaz açığa çıkarabilir.
- MIS'deki numuneler dökülürse İLK ÖNCE uygun bir laboratuvar deterjanı ve suyla, ardından %70 etanol ile temizleyin.
- MIS, ışığa karşı duyarlıdır ve ışık korumalı şişelerde sevk edilir. MIS, dik olacak şekilde saklanmalıdır.
- Belirlenen test performansı için yalnızca temin edilen veya gerekli olduğu belirtilen sarf malzemelerini kullanın.
- Testin doğru şekilde gerçekleştirildiğinden emin olmak için temin edilen kılavuzları ve prosedürleri yakından takip edin. Prosedürlerden ve kılavuzlardan herhangi bir sapma, belirlenen test performansını etkileyebilir.
- Numunelerin kullanılması ve işlenmesi sırasında numune taşınması yeterli şekilde kontrol altına alınmazsa yanlış pozitif sonuçlar meydana gelebilir.
- Güvenlik Bilgi Formları (SDS) talep halinde bölge Roche temsilcinizden temin edilebilir.
- Bu testi kullanırken meydana gelebilecek tüm ciddi olayları yerel yetkili makama bildirin.

Reaktif kullanımı

- Numunelerin, reaktiflerin veya kontrollerin taşınmasını önlemek için tüm reaktifleri, kontrolleri ve numuneleri iyi laboratuvar uygulamalarına uygun şekilde kullanın.
- Kullanımdan önce, her bir reaktif kasetini, dilüenti, lizis reaktifini ve yıkama reaktifini görsel olarak inceleyerek sızıntı belirtisi olmadığından emin olun. Herhangi bir sızıntı kanıtı varsa bu materyali test için kullanmayın.
- **cobas omni** Lysis Reagent ve MIS, potansiyel olarak tehlikeli bir kimyasal olan guanidin tiyosiyanat içerir. Reaktiflerin cildinize, gözlerinize veya mukoza membranlarına temas etmesinden kaçın. Temas etmeniz durumunda, vakit kaybetmeden bol miktarda suyla yıkayın; aksi halde yanıklar meydana gelebilir.
- Guanidin tiyosiyanat içeren **cobas omni** Lysis Reagent veya MIS'nin, sodyum hipoklorit (çamaşır suyu) çözeltisine temas etmesine izin vermeyin. Bu karışım, oldukça toksik bir gaz açığa çıkarabilir.
- Tüklenmiş kontrol kitleri, kalan reaktif içeren delinmiş flakonlar içerir; dökülmeleri ve teması önlemek için imha sırasında çok dikkat edilmelidir.
- **cobas® MTB-RIF/INH**, **cobas® MTB-RIF/INH Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas omni** MGP Reagent ve **cobas omni** Specimen Diluent, koruyucu olarak sodyum azit içerir. Reaktiflerin cildinize, gözlerinize veya mukoza membranlarına temas etmesinden kaçın. Temas etmeniz durumunda, vakit kaybetmeden bol miktarda suyla yıkayın; aksi halde yanıklar meydana gelebilir. Bu reaktiflerin dökülmesi halinde, silerek kurulamadan önce suyla seyreltin.
- Numunelere ve reaktiflere temas eden tüm materyalleri ülke, eyalet gerekliliklerine ve yerel gerekliliklere uygun şekilde atın.

İyi laboratuvar uygulamaları

- Ağzınızla pipetleme yapmayın.
- Belirlenen çalışma ortamlarında yiyecek veya içecek tüketmeyin veya sigara içmeyin.
- MIS ile numune inaktivasyonu, Biyogüvenlik Seviyesi B3¹² olan bir biyolojik güvenlik kabini (BSC) ya da yerel ve kurumsal kılavuzlara veya düzenlemelere göre diğer biyogüvenlik kontrol ortamlarında ve uygun bir risk değerlendirmesine dayanılarak gerçekleştirilmelidir.
- Kurumların güvenlik prosedürlerine göre numuneleri ve reaktifleri kullanırken laboratuvar eldiveni, laboratuvar önlüğü ve göz ve solunum koruması kullanın. Numunelerle ve kontrollerle işlem yaparken kontamine edici eldiven kullanmaktan kaçın. Eldivenler, kontaminasyonun önlenmesi için numuneler ile **cobas® MTB-RIF/INH**, **cobas® MTB-RIF/INH Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas omni** reaktifler ve sarf malzemelerinin kullanılması arasında değiştirilmelidir.
- Numuneleri ve reaktifleri kullandıktan ve eldivenleri çıkardıktan sonra ellerinizi dezenfekte edin ve iyice yıkayın.
- Distile veya deiyonize suya %0,6 oranında sodyum veya potasyum hipoklorit ekleyerek taze hazırlayacağınız çözeltiyle laboratuvardaki tüm çalışma yüzeylerini iyice temizleyin ve dezenfekte edin. Bunun ardından %70 etanol içeren çözeltiyle yüzeyi silin.
- **cobas® 5800/6800/8800** Sistemlerinde dökülme meydana gelirse, cihazların yüzeyini düzgün şekilde temizleyip dekontamine etmek için **cobas®** Sistemleri – Yardım Asistanı ve/veya Kullanıcı Kılavuzu içinde verilen talimatları takip edin.

Numune alma, taşıma ve saklama

Not: Tüm numuneleri ve kontrolleri bulaşıcı madde yayma potansiyeli olduğunu varsayarak kullanın.

Numuneler

Ham balgam, NALC-NaOH ile işlenmiş balgam ve BAL sedimentleri, **cobas®** MTB-RIF/INH ile kullanılabilir.

Numune taşıma ve saklama

Ham balgam numuneleri 2°C ila 35°C'de 3 güne kadar saklanabilir ve/veya taşınabilir, ardından numune sıvılaştırma ve MIS ile inaktivasyondan önce 2°C ila 8°C'de 7 güne kadar saklanabilir ve/veya taşınabilir. MIS ile ham balgam numunelerinin uzun süreli saklanması için $\leq -20^{\circ}\text{C}$ sıcaklıklar önerilir.

NALC-NaOH ile işlenmiş balgam ve BAL sedimenti numuneleri, MIS ile numune inaktivasyonundan önce 2°C ila 8°C'de 7 güne kadar saklanabilir. MIS ile ham balgam ve BAL sedimentlerinin uzun süreli saklanması için numuneler, iki donma/çözdürme döngüsü dahil olmak üzere 9 aya kadar $\leq -20^{\circ}\text{C}$ sıcaklıklarda donmuş halde saklanabilir.

Numuneler sevk edilecekse numunelerin ve etiyolojik ajanların taşınmasına ilişkin geçerli ülke düzenlemelerine ve/veya ulusal düzenlemelere uygun şekilde ambalajlanıp etiketlenmelidir.

İnaktive edilmiş numunelerin saklanması

Ham balgam ve NALC-NaOH ile işlenmiş balgam ve MIS ile işlenmiş (inaktive edilmiş) BAL sediment numuneleri, 15°C ila 35°C'de 12 saate kadar, ardından 2°C ila 8°C'de 7 güne kadar ve **cobas®** 5800/6800/8800 Sistemlerinde işlem öncesi iki donma/çözdürme döngüsü dahil olmak üzere $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 'de 30 güne kadar saklanabilir.

Not: MIS ile işlenmiş numuneler, yüksek izopropanol içeriğinden ötürü donmayabilir.

Not: Numunelerin sonikasyonu, en az 60 dakika boyunca MIS ile ilk inkübasyondan sonra herhangi bir zamanda yapılabilir. Daha ayrıntılı bilgi için "Numunelerin sonikasyonu" bölümüne bakın.

Kullanım talimatları

Prosedürle ilgili notlar

- **cobas®** MTB-RIF/INH, **cobas®** MTB-RIF/INH Positive Control Kit'i, **cobas®** Buffer Negative Control Kit'i, MIS veya **cobas omni** reaktiflerini son kullanma tarihlerinden sonra kullanmayın.
- Sarf malzemelerini tekrar kullanmayın. Bunlar yalnızca tek kullanımlıktır.
- Numune tüpleri üzerindeki termostabil barkod etiketlerinin, MPA numune raklarının yan tarafının üstünde açık olan yarıklara doğru yönlendirildiğinden ve bu yarıklardan görüldüğünden emin olun. Doğru barkod spesifikasyonları ve numune tüplerinin yüklenmesine ilişkin ek bilgiler için Şekil 1'e ve **cobas®** 5800/6800/8800 Sistemleri Yardım Asistanı ve/veya Kullanıcı Kılavuzlarına bakın.
- Numune tüplerinin, sonikasyondan sonra ve **cobas®** 5800/6800/8800 Sistemlerine yüklenmeden önce kapaklarının çıkarıldığından emin olun.
- Doğru cihaz bakımı için **cobas®** 5800/6800/8800 Sistemleri – Yardım Asistanı ve/veya Kullanıcı Kılavuzlarına bakın.

cobas® MTB-RIF/INH'yi cobas® 5800/6800/8800 sistemlerinde çalıştırmadan önce numuneler, aşağıdaki bölümlere göre işlenmelidir: “Ham balgam numunelerinin işlenmesi”, “Balgam ve BAL sedimentlerinin işlenmesi” ve “Numunelerin sonikasyonu”. Kısaltılmış temsili iş akışları, ham balgam numune tipi için Tablo 12 içinde ve sediment numune tipi için Tablo 13 içinde özetlenmiştir. Daha detaylı bilgi için sonraki bölümlere bakın.

Not: MIS ile numune inaktivasyonu, Biyogüvenlik Seviyesi B3¹² olan bir biyolojik güvenlik kabininde (BSC) ya da yerel ve kurumsal kılavuzlara¹⁴ veya düzenlemelere göre diğer biyogüvenlik kontrol ortamlarında ve uygun bir risk değerlendirmesine dayanılarak gerçekleştirilmelidir.

Not: MIS ile işlenmiş numunenin sonikasyonu, Biyogüvenlik Seviyesi 2 olan bir laboratuvarı veya yerel ve kurumsal kılavuzlara veya düzenlemelere göre diğer biyogüvenlik kontrol ortamında gerçekleştirilebilir.

Tablo 12 İş akışının genel görünümü – ham balgam numune tipi

BSL-3 (BSC)	1				1 ölçü ham balgama 2 ölçü MIS ekleyin
	2		30–60 saniye		30–60 saniye boyunca kuvvetlice çalkalayın veya vorteksleyin
	3		≥ 60 dakika		Numuneyi en az 60 dakika 15–30°C'de (oda sıcaklığı) inkübe edin
	4		30–60 saniye		30–60 saniye boyunca kuvvetlice çalkalayın veya vorteksleyin
	5		1 test için 1,2 mL 2 test için 2,4 mL 3 test için 3,6 mL		1,2 ila 3,6 mL MIS ile işlenmiş numuneyi vidalı kapaklı sekonder tüpe aktarın
BSL-2	6		5 dakika		MIS ile işlenmiş numuneyi sonike edin
	7		En fazla 1 dakika		Numuneyi 3000 × g'lik en yüksek RCF'de en fazla 1 dakika santrifüjleyin
	8				Kapaksız numuneyi cobas® 5800 veya cobas® 6800/8800 Sistemlerine yükleyin ve ham balgam numune tipini kullanarak çalışmayı başlatın

Tablo 13 İş akışının genel görünümü – Sediment numune tipi

BSL-3 (BSC)	1		1 test için 0,2 mL 2 test için 0,4 mL 3 test için 0,6 mL	Vorteksleyin ve 0,2 ila 0,6 mL sediment numunesini vidalı kapaklı sekonder tüpe aktarın
	2			 1 ölçü sediment numunesine 5 ölçü MIS ekleyin • 1 test için 1 mL MIS (0,2 mL sediment numunesi) • 2 test için 2 mL MIS (0,4 mL sediment numunesi) • 3 test için 3 mL MIS (0,6 mL sediment numunesi)
	3		30–60 saniye	30–60 saniye boyunca kuvvetlice çalkalayın veya vorteksleyin
	4		≥ 60 dakika	Numuneyi en az 60 dakika 15–30°C'de (oda sıcaklığı) inkübe edin
	5		30–60 saniye	30–60 saniye boyunca kuvvetlice çalkalayın veya vorteksleyin
BSL-2	6		5 dakika	MIS ile işlenmiş numuneyi sonike edin
	7		En fazla 1 dakika	Numuneyi 3000 × g'lik en yüksek RCF'de en fazla 1 dakika santrifüjleyin
	8			Kapaksız numuneyi cobas® 5800 veya cobas® 6800/8800 Sistemlerine yükleyin ve sediment numune tipini kullanarak çalışmayı başlatın

Ham balgam numunelerinin işlenmesi

- Ham balgam kabının doğru etiketlendiğini ve minimum 0,4 mL balgam içerdiğini doğrulayın. Dondurulmuş olarak saklanmışsa, numuneyi çözündürerek ortam sıcaklığına gelmesine izin verin.
- Kullanmadan önce MIS şişelerini iki ila dört kez ters düz edin.
- Balgam kabını açın ve görsel hacim tahmini yoluyla ve tek kullanımlık bir pipet kullanarak bir ölçü balgam numunesine yaklaşık iki ölçü MIS ekleyin (ör., 1 mL balgam numunesine 2 mL MIS). Balgam kabını sıkıca kapatın.
- MIS şişelerini kullandıktan hemen sonra kapatın.
- 30–60 saniye boyunca kuvvetlice çalkalayın veya vorteksleyin.
Not: Tüm balgam numunesinin MIS ile karıştırıldığından emin olun.
- Numuneyi en az 60 dakika 15–30°C'de (oda sıcaklığı) inkübe edin.
Not: Maksimum saklama koşulları için “İnaktif numune saklama” bölümüne bakın.
- Numune tamamen homojen hale gelinceye kadar 30–60 saniye boyunca kuvvetlice çalkalayın veya vorteksleyin.
- En az 1,2 mL ve en fazla 3,6 mL MIS ile işlenmiş balgam numunesini termostabil bir barkod etiketli 5 mL'lik polipropilen vidalı kapaklı 75×13 mm, yuvarlak tabanlı tüpe (Sarstedt – tüp P/N 60.504.010, kapak P/N 65.163) aktarın. Tüpü sıkıca kapatın.
Not: Numunenin aktarılmasından önce, balgam kabı ve 5 mL sekonder tüp üzerindeki barkod bilgilerinin eşleştiğini doğrulayın.
Not: Bkz. Tablo 14.
- İnaktif numuneyi cobas® MTB-RIF/INH'de çalıştırmadan önce “Numunelerin sonikasyonu” bölümüne göre sonike edin.

Balgam ve BAL sedimentlerinin işlenmesi

- NALC-NaOH ile işlenmiş balgam ve BAL sedimenti kabının doğru etiketlendiğini ve en az 0,2 mL numune içerdiğini doğrulayın. Dondurulmuş olarak saklanmışsa, numuneyi çözündürerek ortam sıcaklığına gelmesine izin verin.
- Sediment numunesini en az 10 saniye vorteksleyin.
- En az 0,2 mL ve en fazla 0,6 mL sediment numunesini, barkod etiketli 5 mL'lik polipropilen vidalı kapaklı 75×13 mm, yuvarlak tabanlı tüpe (Sarstedt – tüp P/N 60.504.010, kapak P/N 65.163) aktarın.
Not: Numunenin aktarılmasından önce, numune kabı ve 5 mL sekonder tüp üzerindeki barkod bilgilerinin eşleştiğini doğrulayın.
- Kullanmadan önce MIS şişelerini iki ila dört kez ters düz edin.
- Bir ölçü numuneye beş ölçü MIS ekleyin (ör., 0,2 mL numuneye 1 mL MIS). Tüpü sıkıca kapatın.
Not: Bkz. Tablo 14.
- MIS şişelerini kullandıktan hemen sonra kapatın.
- 30–60 saniye boyunca kuvvetlice çalkalayın veya vorteksleyin.
Not: Tüm numunenin MIS ile karıştırıldığından emin olun.
- Numuneyi en az 60 dakika 15–30°C'de (oda sıcaklığı) inkübe edin.
Not: Maksimum saklama koşulları için “İnaktif numune saklama” bölümüne bakın.
- 30–60 saniye boyunca kuvvetlice çalkalayın veya vorteksleyin.

- İnaktif numuneyi cobas® MTB-RIF/INH'de çalıştırmadan önce “Numunelerin sonikasyonu” bölümüne göre sonike edin.

Tablo 14 cobas® MTB-RIF/INH'de çalıştırmak için cobas® Microbial Inactivation Solution ile işlenmiş numune hacmi gereklilikleri

Sekonder tüpten yapılacak test sayısı	Gerekli olan en düşük MIS ile işlenmiş numune hacmi	Gerekli olan en yüksek MIS ile işlenmiş numune hacmi
1 test isteği	1,2 mL	3,6 mL
2 test istemi*	2,4 mL	3,6 mL
3 test istemi*	3,6 mL	3,6 mL

* Aynı numune tipini kullanan diğer cobas® 5800/6800/8800 testleriyle karışık seri halinde işlem için veya testin tekrarı için kullanılabilir.

Numunelerin sonikasyonu

- cobas® MTB-RIF/INH'nin çalıştırılması için numunelerin sonikasyonu, Rinco Ultrasonics AG (P/N 46690) tüp sonikatörü TS 5 cihazı kullanılarak yapılmalıdır. Diğer sonikasyon cihazlarının kullanılması yanlış pozitif, yanlış negatif ve/veya geçersiz sonuçlara yol açabilir. Sonikatörün kullanımı, üreticinin Kullanıcı Kılavuzunda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.
- 1,2 mL ila 3,6 mL MIS ile işlenmiş numuneyi içeren beş barkod etiketli kapalı vidalı kapaklı tüpü bir MPA rakına yerleştirin.

Not: Numune tüpleri üzerindeki termostabil barkod etiketlerinin, MPA numune raklarının yan tarafının üstünde açık olan yarıklara doğru yönlendirildiğinden ve bu yarıklardan görüldüğünden emin olun (bkz. Şekil 1).

Not: Her tüpün bir termostabil barkod etiketi olduğundan emin olun.

Not: MPA rakının beş tüp konumunun tamamen dolu olduğundan emin olun. MIS ile işlenmiş numuneyi içeren beşten az tüp varsa, kalan konumlar aynı tüp tipinde ve termostabil barkod etiketli, suyla veya MIS ile doldurulmuş “sahte” tüplerle doldurulmalıdır.

Şekil 1 Sonikasyondan önce MPA rakına numune tüplerinin doğru yerleşimi



- Tüp sonikatörünü başlatın.
- Önceden tanımlanmış “Solunum numuneleri” sonikasyon profilini seçin.
- Tüp sonikatörü cihazını açın ve MPA rakını üreticinin talimatlarına göre yerleştirin.
- Tüp sonikatörünü kapatın.
- Sonikasyonun çalışmasını başlatın.
- Sonikasyon çalışmasının başarılı olduğunu doğrulayın ve MPA rakını çıkarın.

Not: Numune tüplerinin sonikasyon çalışması sırasında ısınması beklenir. Numune tüpleriyle birlikte MPA rakını çıkarırken dikkatli olun.

Not: Sonikasyon hatası durumunda, üreticinin talimatlarına bakın, nedenini düzeltin ve numunelerin en az 15 dakika soğumasını bekledikten sonra sonikasyon çalışmasını tekrarlayın.

- MIS ile işlenmiş ve sonike edilmiş numuneler artık cobas® MTB-RIF/INH'de çalıştırılabilir veya “İnaktif numune saklama” bölümüne göre saklanabilir.

cobas® 5800 Sistemi üzerinde cobas® MTB-RIF/INH testini çalıştırma

cobas® MTB-RIF/INH, minimum 1,2 mL numune hacmiyle çalıştırılabilir ve bunun 850 µL kadarı işlenir. Test prosedürü, cobas® 5800 Sistemi Yardım Asistanında ve/veya Kullanıcı Kılavuzunda ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Şekil 2 aşağıda prosedür özetini göstermektedir.

- Tüplerin kapaklarının çıkarılmasından ve numunelerin cobas® 5800 Sistemine yüklenmesinden önce, en fazla 3000 × g RCF'de maksimum 1 dakika boyunca numunenin santrifüjlenmesi yoluyla hücre ve matris birikintilerinin pelletlenmesi önerilir.
- Tek bir çalışmada numune kombinasyonu (ham balgam, sediment) kullanılabilir.

Not: Numuneler sonikasyondan sonra ve santrifüjden önce 1 saatten fazla saklandıysa, numuneleri en az 10 saniye vorteksleyin.

Not: Santrifüjleme adımının atlanması, cobas® 5800 Sisteminde numune pıhtılarının oranının artmasına neden olabilir.

Şekil 2 cobas® 5800 Sistemi üzerinde cobas® MTB-RIF/INH test prosedürü

1	Sistemde oturum açın
2	Numuneleri sisteme yükleme: - Tüpün kapağını çıkarın - Tüpü doğrudan raka transfer edin - Numune raklarını sisteme yükleyin - Sistem otomatik olarak hazırlar - Test istemi gönderin - MIS eklenen ham balgam numunelerini tanımlamak için "Raw sputum" (Ham balgam) seçin - MIS eklenen balgam/BAL sedimenti numunelerini tanımlamak için "Sediment"i seçin
3	Sistem tarafından komut verilen şekilde reaktifleri ve sarf malzemelerini tekrar doldurun: - Teste özel reaktif kasetlerini yükleyin - Kontrol mini raklarını yükleyin - İşleme uçlarını yükleyin - Elüsyon uçlarını yükleyin - İşleme plakalarını yükleyin - Sıvı atık plakalarını yükleyin - Amplifikasyon plakalarını yükleyin - MGP kasetini yükleyin - Numune dilüentini doldurun - Lizis reaktifini doldurun - Yıkama reaktifini doldurun
4	Kullanıcı arayüzünden "Start processing" (İşlemi başlat) düğmesini seçerek çalışmayı başlatın; sonraki tüm çalışmalar, manuel olarak ertelenmediği sürece otomatik olarak çalıştırılacaktır
5	Sonuçları inceleyip dışa aktarın
6	Tekrar kullanım için gerekliyse minimum hacmi yeterli olan tüm numune tüplerini çıkarıp kapaklarını kapatın Cihazı temizleyin: - Boş kontrol mini raklarını çıkarın - Teste özel boş reaktif kasetlerini çıkarın - Amplifikasyon plakası çekmecesini boşaltın - Sıvı atığı boşaltın - Katı atığı boşaltın

cobas® 6800/8800 Sistemlerinde üzerinde cobas® MTB-RIF/INH testini çalıştırma

cobas® MTB-RIF/INH testini çalıştırmak için minimum 1,2 mL numune hacmi gerekir ve bunun 850 µL kadarı işlenir. Cihazın çalışması, cobas® 6800/8800 Sistemleri Yardım Asistanında ve/veya Kullanıcı Kılavuzunda ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Şekil 3 aşağıda prosedür özetini göstermektedir.

- Tüplerin kapaklarının çıkarılmasından ve numunelerin cobas® 6800/8800 Sistemlerine yüklenmesinden önce, en fazla 3000 × g RCF'de maksimum 1 dakika boyunca numunenin santrifüjlenmesi yoluyla hücre ve matris birikintilerinin pelletlenmesi önerilir.
- Tek bir çalışmada numune kombinasyonu (ham balgam, sediment) kullanılabilir.

Not: Numuneler sonikasyondan sonra ve santrifüjden önce 1 saatten fazla saklandıysa, numuneleri en az 10 saniye vorteksleyin.

Not: Santrifüjleme adımının atlanması, cobas® 6800/8800 Sistemlerinde numune pıhtılarının oranının artmasına neden olabilir.

Şekil 3 cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde cobas® MTB-RIF/INH prosedürü

1	Sistemde oturum açın Sistemi hazırlamak için "Start" (Başlat) düğmesine basın Test istemi gönderin • MIS eklenen ham balgam numunelerini tanımlamak için "Raw sputum" (Ham balgam) seçin • MIS eklenen balgam/BAL sedimenti numunelerini tanımlamak için "Sediment"i seçin
2	Sistem tarafından komut verilen şekilde reaktifleri ve sarf malzemelerini tekrar doldurun: • Teste özel reaktif kasetini yükleyin • Kontrol kasetlerini yükleyin • Pipet uçlarını yükleyin • İşleme plakalarını yükleyin • MGP reaktifini yükleyin • Amplifikasyon plakalarını yükleyin • Numune dilüentini doldurun • Lizis reaktifini doldurun • Yıkama reaktifini doldurun
3	Numuneleri sisteme yükleme: • Her numune için ◦ Tüpün kapağını çıkarın ◦ Tüpü raka transfer edin • Numune rakını ve pıhtı uç raklarını numune hazırlama modülüne yükleyin • Numunelerin transfer modülüne kabul edildiğini onaylayın
4	Çalışmayı başlatın
5	Sonuçları inceleyip dışa aktarın
6	Tekrar kullanım için gerekliyse minimum hacmi yeterli olan tüm numune tüplerini çıkarıp kapaklarını kapatın Cihazı temizleyin • Boş kontrol kasetlerini çıkarın • Amplifikasyon plakası çekmecesini boşaltın • Sıvı atığı boşaltın • Katı atığı boşaltın

Sonuçlar

cobas® MTB-RIF/INH, testin geçerliliğini ve ayrı hedef sonuçlarını görüntüleyerek numuneler ve kontroller için Rifampisin direnciyle ilişkili mutasyonları ve İzonyazid direnciyle ilişkili mutasyonları otomatik olarak saptar.

cobas® 5800 Sistemi ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği

- En az her 72 saatte bir ve her yeni kit lotu ile bir negatif kontrol [(-) Ctrl] ve bir pozitif kontrol [MTB-RIF/INH (+) C] işlenir. Pozitif ve/veya negatif kontroller, laboratuvar prosedürlerine ve/veya yerel düzenlemelere göre daha sık olacak şekilde planlanabilir.
- cobas® 5800** yazılımında ve/veya raporda, sonuç geçerliliğinden emin olmak için uyarı işareti ve bunlarla ilişkili sonuçlar olup olmadığını kontrol edin.

Sonuçların invalidasyonu, negatif veya pozitif kontrol hatalarına göre **cobas® 5800** yazılımı tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.

NOT: **cobas® 5800 Sistemi**, her çalışmada kontrol seti (pozitif ve negatif) çalıştırılacak şekilde belirlenmiş standart ayarla temin edilir ancak laboratuvar prosedürlerinize ve/veya yerel düzenlemelere göre her 72 saatten daha az sıklıkta bir kontrol planına yapılandırılabilir. Daha fazla bilgi için Roche servis mühendisiniz ve/veya Roche müşteri teknik destek birimi ile iletişime geçin.

cobas® 5800 Sistemindeki kontrol sonuçları

Kontrollerin sonuçları, “Controls” uygulamasında **cobas® 5800** yazılımı içinde gösterilir.

- Kontrolün tüm hedefleri geçerli olarak rapor edilirse kontroller, “Control result” (Kontrol sonucu) sütununda “Valid” (Geçerli) olarak işaretlenir. Kontrolün tüm hedefleri veya bir hedefi geçersiz olarak rapor edilirse kontroller, “Control result” sütununda “Invalid” (Geçersiz) olarak işaretlenir.
- “Invalid” işaretli kontroller, “Flags” (Uyarı İşaretleri) sütununda bir uyarı işareti gösterir. Uyarı işareti bilgileri dahil olmak üzere kontrolün neden geçersiz olarak rapor edildiğine dair daha fazla bilgi, ayrıntılı görünüm içinde gösterilir.
- Kontrollerden biri geçersiz olursa, tüm kontrollerin ve tüm ilişkili numunelerin test işleminin tekrarlanması gerekir.

cobas® 6800/8800 Sistemleri ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği

- İstenilen sonuç tipinin her serisi ile birlikte bir negatif kontrol [(-) Ctrl] ve bir pozitif kontrol [MTB-RIF/INH (+) C] işlenir.
- cobas® 6800/8800** yazılımında ve/veya raporda, seri geçerliliğinden emin olmak için uyarı işareti ve bunlarla ilişkili sonuçlar olup olmadığını kontrol edin.
- Tüm uyarı işaretleri, **cobas® 6800/8800 Sistemleri Yardım Asistanında** ve/veya **Kullanıcı Kılavuzunda** açıklanmıştır.
- Hiçbir kontrol için uyarı işareti görünmüyorsa seri geçerlidir. Seri geçersizse tüm seride testi tekrarlayın.

Sonuçların validasyonu, negatif ve pozitif kontrol performansına göre **cobas® 6800/8800 Sistemlerinin** yazılımı tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.

Target 1	Target 2	Target 3	Target 4	Yorum
INH Positive	RIF 1 Negative	RIF 2 Positive	RIF 3 Positive	INH sonucu geçerlidir. INH direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
INH Positive	Invalid	RIF 2 Positive	RIF 3 Positive	INH sonucu geçerlidir. INH direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
INH Positive	RIF 1 Positive	RIF 2 Positive	RIF 3 Positive	INH sonucu geçerlidir. INH direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
INH Positive	Invalid	Invalid	Invalid	INH sonucu geçerlidir. INH direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır. RIF sonucu geçersizdir. Yukarıda belirtilen talimatlara bakın.
Invalid	RIF 1 Positive	Invalid	Invalid	INH sonucu geçersizdir. Yukarıda belirtilen talimatlara bakın. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
Invalid	Invalid	RIF 2 Positive	Invalid	INH sonucu geçersizdir. Yukarıda belirtilen talimatlara bakın. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
Invalid	Invalid	Invalid	RIF 3 Positive	INH sonucu geçersizdir. Yukarıda belirtilen talimatlara bakın. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
Invalid	RIF 1 Positive	RIF 2 Positive	Invalid	INH sonucu geçersizdir. Yukarıda belirtilen talimatlara bakın. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
Invalid	RIF 1 Positive	Invalid	RIF 3 Positive	INH sonucu geçersizdir. Yukarıda belirtilen talimatlara bakın. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
Invalid	Invalid	RIF 2 Positive	RIF 3 Positive	INH sonucu geçersizdir. Yukarıda belirtilen talimatlara bakın. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
Invalid	RIF 1 Positive	RIF 2 Positive	RIF 3 Positive	INH sonucu geçersizdir. Yukarıda belirtilen talimatlara bakın. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
INH Positive	RIF 1 Negative	Invalid	RIF 3 Positive	INH sonucu geçerlidir. INH direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır. RIF sonucu geçerlidir. RIF direnciyle ilişkili mutasyon/mutasyonlar saptanmıştır.
Invalid	Invalid	Invalid	Invalid	INH sonucu geçersizdir. Yukarıda belirtilen talimatlara bakın. RIF sonucu geçersizdir. Yukarıda belirtilen talimatlara bakın.

cobas® 5800 Sistemindeki sonuçların yorumlanması

Numunelerin sonuçları, “Results” uygulamasında cobas® 5800 yazılımı içinde gösterilir.

Geçerli bir kontrol serisi için, cobas® 5800 yazılımında ve/veya raporda her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- Kontrol hedefi sonuçlarının tümü geçerli olarak bildirildiyse, geçerli bir kontrol serisi ile ilişkili olan numuneler “Control result” (Kontrol sonucu) sütununda “Valid” (Geçerli) şeklinde gösterilir. Kontrol hedefi sonuçlarının tümü geçersiz olarak bildirildiyse, başarısız bir kontrol serisi ile ilişkili olan numuneler “Control result” sütununda “Invalid” (Geçersiz) şeklinde gösterilir.
- Bir numune sonucunun ilişkili kontrolleri geçersizse, numune sonucuna aşağıdaki gibi belirli bir uyarı işareti eklenir:
 - Q05D: Geçersiz pozitif kontrol nedeniyle sonuç validasyonu hatası
 - Q06D: Geçersiz negatif kontrol nedeniyle sonuç validasyonu hatası

- Ayrı numune hedef sonucu için “Results” (Sonuçlar) sütununda yer alan değerler, yukarıda Tablo 15 içinde gösterilen şekilde yorumlanmalıdır.

Bir veya daha fazla numune hedefi “Invalid” (Geçersiz) olarak işaretlendiyse **cobas® 5800** yazılımı, “Flags” (Uyarı İşaretleri) sütununda bir uyarı işareti görüntüler. Uyarı işareti bilgileri dahil olmak üzere numune hedefinin/hedeflerinin neden geçersiz olarak rapor edildiğine dair daha fazla bilgi, ayrıntılı görünüm içinde gösterilmiştir.

Şekil 4 **cobas® 5800** Sistemi üzerinde **cobas® MTB-RIF/INH** sonuçlarının örneği

Sample ID	Test	Control result	Flag	Status	Result				Creation date/time
MRI_RS_inv-01	MTB-RIF/INH	Valid		Released	INH Invalid	RIF1 Invalid	RIF2 Invalid	RIF3 Invalid	7/1/2022 11:45:19 AM
MRI_RS_neg-01	MTB-RIF/INH	Valid		Released	INH Negative	RIF1 Negative	RIF2 Negative	RIF3 Negative	7/1/2022 11:45:20 AM
MRI_RS_neg-02	MTB-RIF/INH	Valid		Released	INH Negative	RIF1 Negative	RIF2 Negative	RIF3 Negative	7/1/2022 11:45:20 AM
MRI_RS_pos-01	MTB-RIF/INH	Valid		Released	INH Positive (Ct 41.56)	RIF1 Positive (Ct 40.12)	RIF2 Positive (Ct 41.08)	RIF3 Positive (Ct 40.38)	7/1/2022 11:45:18 AM
MRI_RS_pos-02	MTB-RIF/INH	Valid		Released	INH Positive (Ct 40.22)	RIF1 Positive (Ct 42.00)	RIF2 Positive (Ct 42.78)	RIF3 Positive (Ct 42.77)	7/1/2022 11:45:19 AM
MRI_S_inv-01	MTB-RIF/INH	Valid		Released	INH Invalid	RIF1 Invalid	RIF2 Invalid	RIF3 Invalid	7/1/2022 11:45:18 AM
MRI_S_neg-01	MTB-RIF/INH	Valid		Released	INH Negative	RIF1 Negative	RIF2 Negative	INH Negative	7/1/2022 11:45:18 AM

cobas® 6800/8800 Sistemlerindeki sonuçların yorumlanması

Geçerli bir seri için, **cobas® 6800/8800** Sistemleri yazılımında ve/veya raporda her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- Geçerli bir seri hem geçerli hem de geçersiz numune sonuçlarını içerebilir.
- “Valid” (Geçerli) ve “Overall Result” (Genel Sonuç) sütunları, **cobas® MTB-RIF/INH** için numune sonuçlarında uygulanmaz ve “NA” (Uygulanmaz) olarak işaretlenir. Bu sütunlarda raporlanan değerler uygulanmaz ve ayrı Hedef Sonuç sütunlarında raporlanan sonuçların geçerliliğini **etkilemez**.
- Ayrı numuneler için raporlanan hedef sonuçlar, ayrı hedef sonucu sütununda “Invalid” (Geçersiz) olarak belirtilmediği sürece geçerlidir. Bildirilebilir RIF direnciyle ilişkili mutasyon sonuçlarının, Tablo 15 içinde belirtildiği gibi bir veya iki geçersiz ayrı hedef sonucu içerebileceğini dikkate alın.
- Birden fazla RIF direnciyle ilişkili mutasyon mevcut olabilir ve RIF saptama kanallarından birinde (Hedef 2, Hedef 3, Hedef 4) saptanabilir. **cobas® MTB-RIF/INH**, özel RIF direnciyle ilişkili mutasyonları ayırt etmez.
- Birden fazla INH direnciyle ilişkili mutasyon mevcut olabilir ve INH saptama kanalında (Hedef 1) saptanabilir. **cobas® MTB-RIF/INH**, özel INH direnciyle ilişkili mutasyonları ayırt etmez.

- **cobas® MTB-RIF/INH**, **cobas® MTB** için bir refleks testidir ve bu nedenle tüm numune hazırlama ve PCR amplifikasyon işlemini izlemek için yabanıl tip MTB kompleksi DNA'sının saptanmasına dayanır. **cobas® MTB**, birden fazla genomik kopyada bir hedefin bulunduğu ikili hedef yaklaşımı sayesinde MTB kompleksi DNA saptaması için daha yüksek hassasiyetle **cobas® MTB-RIF/INH**'den ayrılır. Dolayısıyla, ne MTB ne de ilgili dirençle ilişkili mutasyonların saptandığı bazı durumlarda, dirençle ilişkili mutasyonların varlığı veya yokluğu, **cobas® MTB-RIF/INH** tarafından belirlenemez (ilgili Hedef Sonucu sütununda “Geçersiz” sonuç, Tablo 15).

Bu durum meydana gelirse:

- İlişkili uyarı işaretlerini kontrol edin. “C02H1–H5” uyarı işaretleri, diğer uyarı işaretlerinin yokluğunda yetersiz MTB kompleksi DNA'sını gösterir.
- Tablo 14'e göre yeterli hacim varsa ve inaktive edilmiş numune, “İnaktive edilmiş numunelerin saklanması” bölümüne göre saklandıysa inaktive edilmiş numuneyi tekrar test edin veya yeni taze bir numune kullanarak tekrar test edin.
- Aynı hasta için tekrarlı şekilde geçersiz sonuçlar gözleniyorsa, kültür ekspansiyonu yoluyla veya alternatif yöntemler kullanarak *M. tuberculosis* bakteriyi yükünü arttırmayı değerlendirin.
- Bu testin sonuçları yalnızca hastanın klinik değerlendirmesi ve hasta geçmişinde mevcut olan bilgilerle birlikte yorumlanmalıdır.

Rifampisin ve İzoniiazid direnciyle ilişkili mutasyonların saptanması için sonuçlar ve ilgili yorumlamaları, Tablo 15 içinde gösterilmiştir.

Şekil 5 **cobas®** 6800/8800 Sistemleri üzerinde **cobas®** MTB-RIF/INH sonuçlarının örneği

Test	Sample ID	Valid	Flags	Sample type	Overall result	Target 1	Target 2	Target 3	Target 4
MTB-RIF/INH 850 µL	MDR_Suspect_R_0001	NA		Raw Sputum	NA	INH Negative	RIF1 Negative	RIF2 Positive	RIF3 Negative
MTB-RIF/INH 850 µL	MDR_Suspect_R_0002	NA		Raw Sputum	NA	INH Positive	RIF1 Negative	RIF2 Negative	RIF3 Positive
MTB-RIF/INH 850 µL	MDR_Suspect_R_0003	NA	P02T	Raw Sputum	NA	Invalid	Invalid	Invalid	Invalid
MTB-RIF/INH 850 µL	MDR_Suspect_S_0001	NA		Sediment	NA	INH Negative	RIF1 Negative	RIF2 Positive	RIF3 Negative
MTB-RIF/INH 850 µL	MDR_Suspect_S_0002	NA		Sediment	NA	INH Positive	RIF1 Negative	RIF2 Negative	RIF3 Positive
MTB-RIF/INH 850 µL	MDR_Suspect_S_0003	NA	C02H1	Sediment	NA	Invalid	Invalid	Invalid	Invalid
MTB-RIF/INH 850 µL	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid	Valid	Valid
MTB-RIF/INH 850 µL	C161420284093009580264	Yes		MTB-RIF/INH (+) C	Valid	Valid	Valid	Valid	Valid

Prosedür ile ilgili sınırlamalar

- **cobas® MTB-RIF/INH**, yanlış pozitif, yanlış negatif ve/veya geçersiz sonuç riskini en aza indirmek amacıyla her zaman mikobakteriyel kültür ve ilaç duyarlılığı testiyle ve refleks testi olarak **cobas® MTB** (**cobas® MTB** ile pozitif tayin edilen numuneler) ile birlikte yapılmalıdır. **cobas® MTB-RIF/INH**'nin performansı, ham balgam için ve NALC-NaOH kullanılarak sıvılaştırılan, dekontamine edilen ve konsantre hale getirilen balgam ve BAL sedimenti numuneleri için doğrulanmıştır. Diğer numune tiplerinin kullanılması yanlış pozitif, yanlış negatif ve/veya geçersiz sonuçlara neden olabilir. CDC'nin önerdiği NALC-NaOH prosedürleri kullanılarak sindirim ve dekontaminasyon işlemi gerçekleştirilmelidir.¹⁵ Pre-analitik alternatif numune hazırlama prosedürlerinin kullanılması yanlış pozitif, yanlış negatif ve/veya geçersiz sonuçlara neden olabilir.
- **cobas® MTB-RIF/INH**, ham balgam ve MIS kullanılarak kimyasal olarak inaktive edilmiş BAL sedimenti ve NALC-NaOH ile işlenmiş balgam numuneleri ile kullanım için valide edilmiştir. Diğer inaktivasyon prosedürleri değerlendirilmemiştir ve yanlış pozitif, yanlış negatif ve/veya geçersiz sonuçlara yol açabilir.
- TB inaktivasyonundaki başarı, bu belgede tanımlanan prosedürlere uyulmasına ve numunenin tamamen MIS ile karıştırılmasına bağlıdır. Hasta numunelerinin MIS ile pre-analitik işleme tabi tutulması TB enfeksiyonu riskini tamamen ortadan kaldırmaya da azaltır.
- Hacim kısıtlamalarının aşılması ve/veya “Ham balgam numunelerinin işlenmesi”, “Balgam ve BAL sedimentlerinin işlenmesi” ve “Numunelerin sonikasyonu” bölümlerinde belirtilen prosedür adımlarında sapma olması yanlış pozitif, yanlış negatif ve/veya geçersiz sonuçlara yol açabilir.
- Nükleik Asit Amplifikasyonu testleri, organizmanın canlılığını tespit edemeyebilir.
- Bu test kullanılarak antitüberküloz rejiminin terapötik başarısı veya başarısızlığı tayin edilemez.
- Bu ürünü sadece PCR tekniklerinde ve **cobas® 5800/6800/8800** Sistemlerinin kullanımında eğitimli olan personel kullanmalıdır.
- **cobas® MTB-RIF/INH**, yalnızca **cobas® 5800/6800/8800** Sistemleri ile kullanıma yönelik **cobas® MTB-RIF/INH** Positive Control Kit, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas omni** MGP Reagent, **cobas omni** Lysis Reagent, **cobas omni** Specimen Diluent ve **cobas omni** Wash Reagent, MIS ve Rinco Ultrasonics AG tüp sonikatörü TS 5 ile birlikte kullanım için değerlendirilmiştir.
- Güvenilir sonuçlar, doğru numune alma, saklama ve kullanım prosedürlerine dayalıdır.
- **cobas® MTB-RIF/INH**, 18 yaşından küçük hastalarda değerlendirilmemiştir.
- **cobas® MTB-RIF/INH**, tam iyileşme için bir test olarak solunum numuneleriyle kullanım için endike değildir.
- **cobas® MTB-RIF/INH**, MTB kompleksinin çeşitli türleri arasında ayırım yapmaz.
- Rifampisin direnciyle ilişkili mutasyonların ve İzoniiazid direnciyle ilişkili mutasyonların saptanması, numunede bulunan MTB kompleks organizmalarının sayısına bağlıdır ve numune toplama yöntemleri ve hasta faktörlerinden (yaş, hastalığın şiddeti, HIV durumu) etkilenebilir.
- Hem MTB hem de HIV ile enfekte olan hastalarda, numunelerin smear testinde negatif olma ve dolayısıyla testin saptama limitinin altında MTB kompleksinin bulunması olasılığı daha yüksektir.
- Sağlık hizmeti uzmanları, sonuçları hastanın öyküsü, klinik tablosu ve diğer laboratuvar ve radyoloji test sonuçları ile birlikte yorumlamalıdır.
- Polimeraz inhibisyonu nedeniyle yanlış negatif veya geçersiz sonuçlar alınabilir. Numunenin doğasında bulunan MTB kompleks DNA'sının saptanması, numunelerin yeterli MTB kompleks DNA'sı içerdiğinden emin olmak için internal kontrol olarak **cobas® MTB-RIF/INH** tasarımına dahil edilmiştir.

- AmpErase enziminin **cobas®** MTB-RIF/INH Master Mix reaktifine eklenmesi, hedef DNA'nın selektif amplifikasyonunu sağlar; ancak iyi laboratuvar uygulamaları ve bu Kullanım Talimatları belgesinde belirtilen prosedürlere tam uyum, reaktiflerde kontaminasyondan kaçınmak için gereklidir.
- Nadir olmakla birlikte, yakın çevrede ek mutasyonlar varsa dirençle ilişkili mutasyonlar saptanmayabilir.
- Teknolojiler arasındaki içsel farklılıklardan ötürü, bir teknolojiye başka birine geçmeden önce kullanıcıların, teknoloji farklılıklarını değerlendirmek için kendi laboratuvarlarında yöntem korelasyon çalışmaları yapmaları önerilir. Teknolojiler arasında yukarıda belirtilen farklılıklar nedeniyle sonuçlar arasında yüzde yüz uyum beklenmemelidir.
- Tablo 10 içinde önerilenler dışında diğer tüplerin kullanılması, laboratuvarda **cobas®** MTB-RIF/INH iş akışına uygulanmadan önce kullanıcı tarafından doğrulanmalıdır. Diğer tüp tiplerinin kullanılması, tüplerin hasar görmesine ve sonikatör yüzeylerinin kontaminasyonuna neden olabilir. Yetersiz sonikasyon enerji aktarımı nedeniyle yanlış negatif sonuçlar da oluşabilir.
- Tablo 10 içinde önerilenler dışında diğer barkodların kullanılması, laboratuvarda **cobas®** MTB-RIF/INH iş akışına uygulanmadan önce kullanıcı tarafından doğrulanmalıdır. Diğer barkod tiplerinin kullanılması barkodun zarar görmesine neden olabilir.

Performans değerlendirmesi

cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde gerçekleştirilen temel performans zellikleri

Numune inaktivasyonu

Numunelerin MIS ile işlenmesiyle MTB enfeksiyonu riskinin azaltılması, üç farklı tesiste iki MTB kompleks suşunun (MTB CDC268 ve MTB H37) yüksek pozitif kültürleri ve üç farklı MIS reaktif lotu kullanılarak değerlendirilmiştir. Her durum için, 5×10^7 CFU/mL'ye kadar konsantrasyon seviyelerine sahip beş kültür alikotu, 1:2 oranında MIS ile oda sıcaklığında 60 dakika boyunca işlenmiştir. Numuneler daha sonra 15 dakika boyunca $3000 \times g$ 'de santrifüjlenmiş, iki kez steril PBS ile yıkanmış ve son olarak 0,5 mL steril PBS içinde yeniden süspanse edilmiştir. İki tesiste, inaktive edilmiş numunenin tamamı inoküle edilmiş ve BACTEC™ MGIT™ 320 Mikobakteriyel Saptama Sistemi (Becton Dickinson) kullanılarak üreme açısından test edilmiştir. nc tesiste MTB canlılığı, katı Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerinde test edilmiştir. İnaktive edilen numunelerin hiçbirinde, 56 günlük inkübasyon sresinin sonunda *M. tuberculosis* kompleks bakteri üremesi görülmemiştir.

Saptama limiti (LoD)

cobas® MTB-RIF/INH'nin saptama limiti, iki havuzlanmış negatif klinik matriste (ham balgam ve balgam/BAL sedimentleri) en yaygın rifampisin direnciyle ilişkili (*rpoB* geni) mutasyon S531L ve en yaygın izoniyazid direnciyle ilişkili (*katG* geni) mutasyon S315T'yi taşıyan mutant bir MTB kompleks suşunun seri dilüsyonlarının analizi ile tayin edilmiştir. On ila on bir konsantrasyon seviyesinden oluşan paneller artı bir kr panel, birden fazla çalışma, gün, operatör ve cihaz üzerinde üç cobas® MTB-RIF/INH test reaktif lotu kullanılarak konsantrasyon seviyesi ve numune tipi başına toplam 72 kopya ile test edilmiştir.

RIF dirençli *M. tuberculosis* saptaması için LoD, 94,0 CFU/mL (balgam/BAL sedimenti) ila 182 CFU/mL (ham balgam) aralığında olmuştur.

INH dirençli *M. tuberculosis* saptaması için LoD, 12,6 CFU/mL (balgam/BAL sedimenti) ila 27,5 CFU/mL (ham balgam) aralığında olmuştur.

Heterodiren

Yabanıl tip MTB ile karışık bir enfeksiyonda mutant MTB'yi saptama yeteneği, farklı mutant ila yabanıl tip oranları test edilerek doğrulanmıştır. cobas® MTB-RIF/INH; ham balgamda, balgamda ve BAL sediment numunelerinde %60'a kadar yabanıl tip MTB arka planında MDR MTB kültür izolatının düşük konsantrasyon seviyelerini ($\sim 3 \times \text{LoD}$) saptar.

Dirençle ilişkili mutasyonlar için kapsayıcılık

Rifampisin direnciyle ilişkili *rpoB* genindeki ve MTB kompleksi organizmalarında izoniyazid direnciyle ilişkili *katG* geni ve *inhA* geninin promotör bölgesindeki mutasyonlar için kapsayıcılık, aşağıdaki 23 mutasyonu taşıyan rifampisin ve/veya izoniyazid dirençli MTB kompleksi suşlarının kültür stoklarının test edilmesiyle doğrulanmıştır:

- Fenotipik rifampisin direnciyle ilişkili *rpoB* gen mutasyonları:
 - L511P
 - Q513K, Q513L, Q513P
 - D516V, D516Y
 - S522L, S522Q
 - H526D, H526L, H526N, H526R, H526Y
 - S531L, S531W
 - L533P
- Fenotipik izoniyazid direnciyle ilişkili *katG* gen mutasyonları ve *inhA* geni promotör bölgesi mutasyonları:
 - katG* geni:
 - S315I, S315N, S315T, S315T2
 - inhA* geni promotör bölgesi:
 - T-8A, T-8C
 - C-15T

Ham balgamda 545 CFU/mL'de ve balgamda ve BAL sediment numunelerinde 282 CFU/mL'de tüm mutasyonlar saptanmıştır.

Rifampisin direnciyle ilişkili iki ek *rpoB* geni mutasyonu için kapsayıcılık (S522W ve D516G), her ikisi de 77 kopya/mL'de saptanarak test plazmidleriyle doğrulanmıştır.

Yabancı tip MTB kompleksi için özgüllük

Analitik özgüllük; ham balgamda, balgamda ve BAL sedimentinde yüksek konsantrasyon seviyelerinde (~1,00E+04 CFU/mL) yabancı tip MTB kompleksi için 13 MTB suşu ve sedimentte düşük konsantrasyon seviyelerinde (~3 × LoD) aşağıdaki MTB kompleksi suşları için test edilerek doğrulanmıştır:

- M. tuberculosis* (H37 ATCC® 25177™)
- M. bovis* BCG (Tokyo 172 NIBSC 07/272 DSÖ alt suşu ve Moskova NIBSC 07/274 DSÖ alt suşu)
- M. africanum* (ATCC® 25420™)
- M. bovis* alt türü *bovis* (ATCC® 19210™)
- M. canetti* (NLA 000016778)
- M. caprae* (ATCC® BAA-824™)
- M. microti* (ATCC® 19422™)
- M. orygis* (NLA 001300863)
- M. pinnipedii* (ATCC® BAA-688™)

Tüm yabancı tip suşlar, RIF ve INH için geçerli negatif sonuçlar vermiştir.

Kesinlik

Kurum içi kesinlik, iki havuzlanmış negatif klinik matriste (ham balgam ve balgam/BAL sedimentleri) en yaygın rifampisin direnciyle ilişkili (*rpoB* geni) mutasyonu S531L ve en yaygın izoniyazid direnciyle ilişkili (*katG* geni) mutasyonu S315T'yi taşıyan kültürlenmiş bir mutant MTB kompleksi suşundan oluşan bir panel kullanılarak incelenmiştir. Değişkenlik kaynakları, üç cobas® MTB-RIF/INH reaktif lotu ve iki cihaz kullanılarak üç konsantrasyon seviyesinden oluşan paneller (kör dahil) ile 12 günlük bir süre boyunca ve toplam 24 çalışma ile incelenmiştir. Kesinlik

panellerinin tanımı ve gözlenen pozitiflik oranları Tablo 16 içinde gösterilmiştir. Tüm negatif panel ögeleri, çalışma boyunca negatif test sonucu vermiştir. Standart sapma analizi ve pozitif panel ögelerinde uygulanan testlerden Ct değerlerinin varyasyon katsayısı (CV) oranı (bkz. Tablo 17), INH direnciyle ilişkili mutasyonların saptanması için %1,8 ila %2,7 ve RIF direnciyle ilişkili mutasyonların saptanması için %1,5 ila %2,1 arasında değişen genel CV (%) oranını vermiştir.

Tablo 16 Laboratuvar içi kesinlik özeti

Hedef konsantrasyon	Test edilen N	N pozitif	Pozitiflik oranı	%95 güven aralığı	
				Alt limit	Üst limit
M. tuberculosis – RIF hedefi için ham balgam					
Negatif	48	0	%0,0	%0,0	%7,4
182 CFU/mL	48	48	%100	%92,6	%100
545 CFU/mL	48	48	%100	%92,6	%100
M. tuberculosis – RIF hedefi için sediment					
Negatif	48	0	%0,0	%0,0	%7,4
94,0 CFU/mL	48	48	%100	%92,6	%100
282 CFU/mL	48	48	%100	%92,6	%100
M. tuberculosis – INH hedefi için ham balgam					
Negatif	48	0	%0,0	%0,0	%7,4
27,5 CFU/mL	48	48	%100	%92,6	%100
82,5 CFU/mL	48	48	%100	%92,6	%100
M. tuberculosis – INH hedefi için sediment					
Negatif	48	0	%0,0	%0,0	%7,4
12,6 CFU/mL	48	47	%97,9	%88,9	%99,9
37,8 CFU/mL	48	48	%100	%92,6	%100

Tablo 17 Döngü eşiği için genel ortalama, standart sapmalar ve varyasyon katsayıları (%), MTBC pozitif paneller

Hedef konsantrasyon	Pozitiflik oranı	Ortalama Ct	Çalışma içi		Çalışma arası		Gün arası		Cihaz arası		Lot arası		Toplam	
			SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%
M. tuberculosis – RIF hedefi için ham balgam														
182 CFU/mL	%100	37,3	0,48	1,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,34	0,9	0,00	0,0	0,59	1,6
545 CFU/mL	%100	35,6	0,40	1,1	0,00	0,0	0,29	0,8	0,00	0,0	0,24	0,7	0,55	1,5
M. tuberculosis – RIF hedefi için sediment														
94,0 CFU/mL	%100	39,3	0,36	0,9	0,14	0,3	0,45	1,1	0,00	0,0	0,42	1,1	0,72	1,8
282 CFU/mL	%100	38,0	0,40	1,0	0,12	0,3	0,54	1,4	0,41	1,1	0,00	0,0	0,80	2,1
M. tuberculosis – INH hedefi için ham balgam														
27,5 CFU/mL	%100	37,5	0,74	2,0	0,00	0,0	0,31	0,8	0,17	0,5	0,00	0,0	0,82	2,2
82,5 CFU/mL	%100	35,9	0,52	1,5	0,00	0,0	0,43	1,2	0,31	0,9	0,00	0,0	0,74	2,1
M. tuberculosis – INH hedefi için sediment														
12,6 CFU/mL	%97,9	39,4	0,75	1,9	0,66	1,7	0,00	0,0	0,34	0,9	0,00	0,0	1,06	2,7
37,8 CFU/mL	%100	37,5	0,56	1,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,31	0,8	0,15	0,4	0,66	1,8

Analitik özgüllük/çapraz reaktivite

Solunum yolunda yaygın şekilde bulunanlar dahil 145 bakteri, mantar ve virüsten oluşan bir panel, analitik özgüllüğün ve diğer organizmaların varlığında mutant ve yabancı tip MTB'nin düşük konsantrasyonlarını saptayabilme becerisinin değerlendirilmesi için **cobas® MTB-RIF/INH** ile test edilmiştir. Tablo 18 içinde listelenen organizmalar, bakteriler için yaklaşık 1×10^6 birim/mL ve virüsler için yaklaşık 1×10^5 birim/mL konsantrasyonlarda eklenmiştir. Test, mutant MTB kompleksi hedefinin (282 CFU/mL'de eklenmiştir) ve yabancı tip MTB kompleksi hedefinin (200 CFU/mL'de eklenmiştir) yokluğunda ve varlığında potansiyel olarak etkileşimde bulunan her organizma ile gerçekleştirilmiştir. Organizmaların hiçbirisi, test performansı ile interferans oluşturarak yanlış pozitif sonuçlara neden olmamıştır. Mutant MTB kompleksi hedefinin saptanması, konsantrasyon seviyeleri $> 1 \times 10^5$ CFU/mL'de *M. asiaticum*, *M. fuerth*, *M. intermedium*, *M. marseillense*, *M. peregrinum* ve *M. szulgai* ve konsantrasyon seviyeleri $> 1 \times 10^4$ CFU/mL'de *M. chubuense* haricinde test edilen organizmalardan etkilenmemiştir. Yabancı tip MTB kompleksi hedefinin saptanması, konsantrasyon seviyeleri $> 1 \times 10^5$ CFU/mL'de *M. avium* alt türü *hominissuis*, *M. avium* alt türü *silvaticum*, *M. colombiense*, *M. gastri*, *M. lentiflavum* ve *M. marinum* ve konsantrasyon seviyeleri $> 1 \times 10^4$ CFU/mL'de *M. avium* alt türü *paratuberculosis*, *M. bouchardurhonense* ve *M. vulneris* haricinde test edilen organizmalardan etkilenmemiştir. *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium mantenii* ve *Mycobacterium timonense* için potansiyel çapraz reaktivite, in siliko olarak değerlendirilmiştir. In siliko analizlerin sonuçları, **cobas® MTB-RIF/INH** kullanırken bu organizmaların amplifikasyon ve saptama olasılığının çok düşük olduğunu tahmin eder.

Tablo 18 Analitik özgüllük/çapraz reaktivite için test edilen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Konsantrasyon	Mikroorganizma	Konsantrasyon
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium gordonae</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium haemophilum</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	8,5E+05 CFU/mL	<i>Mycobacterium holsaticum</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Adenovirüs</i>	1,0E+05 kopya/mL	<i>Mycobacterium indicus pranii</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium intermedium</i>	1,0E+05 CFU/mL*
<i>Bacillus cereus</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Bacillus subtilis</i> alt türü <i>subtilis</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium kansasii</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium kumamontense</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	1,0E+06 geq/mL	<i>Mycobacterium lentiflavum</i>	1,0E+05 CFU/mL*
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium malmoeense</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium marinum</i>	1,0E+05 CFU/mL*
<i>Candida glabrata</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium marseillense</i>	1,0E+05 CFU/mL*
<i>Candida krusei</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Candida parapsilosis</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium neoaurum</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Candida tropicalis</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium nonchromogenicum</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,0E+06 IFU/mL	<i>Mycobacterium peregrinum</i>	1,0E+05 CFU/mL*
<i>Citrobacter freundii</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium simiae</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium szulgai</i>	1,0E+05 CFU/mL*
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium terrae</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Eikenella corrodens</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium triviale</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium vaccae</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i> alt türü <i>cloacae</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium vulneris</i>	1,0E+04 CFU/mL*

Mikroorganizma	Konsantrasyon	Mikroorganizma	Konsantrasyon
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium xenopi</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Enterococcus faecium</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycobacterium yongonense</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 CCU/mL
CTX-M-15 ESBL üreten <i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i> alt türü <i>nucleatum</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Neisseria lactamica</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Neisseria mucosa</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Neisseria sicca</i>	1,0E+06 CFU/mL
İnsan immünyetmezlik virüsü	1,0E+05 kopya/mL	<i>Nocardia brasiliensis</i>	1,0E+06 geq/mL
İnsan influenza virüsü A	1,0E+05 U/mL	<i>Nocardia farcinica</i>	1,0E+06 CFU/mL
İnsan influenza virüsü B	1,0E+05 U/mL	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>	1,0E+06 CFU/mL
İnsan metapnömovirüs	1,0E+05 U/mL	<i>Pediococcus acidilactici</i>	1,0E+06 geq/mL
İnsan parainfluenza tip 1	1,0E+05 U/mL	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	1,0E+06 CFU/mL
İnsan parainfluenza tip 2	1,0E+05 U/mL	<i>Penicillium</i> spp.	1,0E+06 CFU/mL
İnsan parainfluenza tip 3	1,0E+05 U/mL	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1,0E+06 CFU/mL
İnsan parainfluenza tip 4	1,0E+05 U/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1,0E+06 CFU/mL
İnsan solunum sinsityal virüsü tip A	1,0E+05 U/mL	<i>Proteus mirabilis</i>	1,0E+06 CFU/mL
İnsan solunum sinsityal virüsü tip B	1,0E+05 U/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1,0E+06 CFU/mL
İnsan Rinovirüs	1,0E+05 U/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Kingella kingae</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Rhizopus</i> spp.	1,0E+06 CFU/mL
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Rhodococcus equi</i>	1,0E+06 CFU/mL
KPC-3 carbapenemase üreten <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Rubella virüsü</i>	1,0E+05 U/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i> alt türü <i>pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Rubeola virüsü</i>	1,0E+05 U/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Rubulavirüs</i>	1,0E+05 U/mL
<i>Lactobacillus casei</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Scedosporium</i> spp.	1,0E+06 CFU/mL
<i>Legionella micdadei</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Serratia marcescens</i> alt türü <i>marcescens</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Legionella pneumophila</i> alt türü <i>pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i> alt türü <i>aureus</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Leuconostoc mesenteroides</i> alt türü <i>mesenteroides</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Listeria monocytogenes</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium arosiense</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	1,0E+05 CFU/mL*	<i>Streptococcus constellatus</i> alt türü <i>constellatus</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium avium</i> alt türü <i>avium</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Streptococcus equi</i> alt türü <i>equi</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium avium</i> alt türü <i>hominissuis</i>	1,0E+05 CFU/mL*	<i>Streptococcus mitis</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium avium</i> alt türü <i>silvaticum</i>	1,0E+05 CFU/mL*	<i>Streptococcus mutans</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium avium</i> alt türü <i>paratuberculosis</i>	1,0E+04 CFU/mL*	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium bouchardurhonense</i>	1,0E+04 CFU/mL*	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium celatum</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium chelonae</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Streptococcus salivarius</i> alt türü <i>salivarius</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium chimaera</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium chubuense</i>	1,0E+04 CFU/mL*	<i>Streptococcus uberis</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium colombiense</i>	1,0E+05 CFU/mL*	<i>Streptomyces anulatus</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium confluentis</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Tsukamurella</i> spp.	1,0E+06 geq/mL
<i>Mycobacterium flavescens</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Varicella Zoster virüsü</i>	1,0E+05 kopya/mL
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	1,0E+06 CFU/mL	<i>Veillonella atypica</i>	1,0E+06 CFU/mL

Mikroorganizma	Konsantrasyon	Mikroorganizma	Konsantrasyon
<i>Mycobacterium fuerth</i>	1,0E+05 CFU/mL*	<i>Veillonella parvula</i>	1,0E+06 CFU/mL
<i>Mycobacterium gastri</i>	1,0E+05 CFU/mL*	-	-

* *M. tuberculosis* saptanması ile hiçbir interferansın gözlemlenmediği seviye, 1,0E+06 CFU/mL'de test edilmiştir ve interferans göstermiştir.

İnterferans

Solunum numunelerine salgılanma potansiyeli olan egzogen maddelerin etkisi değerlendirilmiştir (Tablo 19). Potansiyel olarak etkileşimde bulunan her madde, mutant MTB kompleksi hedefinin (545 CFU/mL'de eklenmiş) ve yabancıl tip MTB kompleksi hedefinin (200 CFU/mL'de eklenmiş) yokluğunda ve varlığında, yapay balgam numunelerinde klinik olarak ilgili seviyelerde veya üzerinde test edilmiştir.

Maddelerin hiçbirisi, test performansı ile interferans oluşturarak yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlara neden olmamıştır. Hiçbir madde, konsantrasyon seviyeleri > 25 mg/mL'de Butterbur hariç, geçersiz/bildirilemez sonuçlar üreterek test performansı ile etkileşimde bulunmamıştır.

Tablo 19 İnterferans açısından test edilen egzogen maddelerin listesi

Madde	Konsantrasyon	Madde	Konsantrasyon
Albüterol sülfat	0,5 µg/mL	Kanamisin monosülfat	240 µg/mL
Amikasin	80,1 µg/mL	Levofloksasin	5 mg/mL
Amoksisilin	86,4 µg/mL	Lidokain HCl	%1,2 (a/h)
Beklometazon	3459 pg/mL	Mentol	%0,50 (a/h)
Benzokain	%1,2 (a/h)	Metil salisilat	%0,06 (h/h)
Budezonid	3 mg/mL	Mometazon	100 µg/mL
Butterbur ekstraktı	25 mg/mL*	Moksifloksasin	15 µg/mL
Kapreomisin	80 µg/mL	Mupirosin	%0,05 (a/h)
Setilipiridinyum klorür	%0,5 (a/h)	NaCl	%5 (a/h)
Klorheksidin glukonat	%1 (h/h)	Nikotin	1 µg/mL
Sikloserin	105 µg/mL	Nistatin	%1 (h/h)
Klaritromisin	20 µg/mL	Oksimetazolin	12 ng/mL
Dekzametazon	601 ng/mL	Pentamidin	1366 ng/mL
Efedrin hidroklorür	1 mg/mL	Fenilefrin	5 mg/mL
Epinefrin	100 pg/mL	Prednizolon	3 µg/mL
Etambutol	50 µg/mL	Pirazinamid	240 µg/mL
Etiyonamid	15 µg/mL	Rifampisin	25 µg/mL
Ökaliptol	%0,002 (h/h)	Isırganotu özü (500 mg)	5 mg/mL
Flunisolid	400 µg/mL	Streptomisin	240 µg/mL
Flutikazon Propiyonat	5 µg/mL	Sülfür	%0,01 (a/h)
Formoterol Fumarat Dihidrat	66 µg/mL	Çay Çiçeği Yağı	%0,50 (h/h)
Goldenseal kökü (kapsül 570 mg)	5,7 mg/mL	Teofilin	20 µg/mL
Guaifenesin	2,5 mg/mL	Tobramisin	24,1 µg/mL
İzoniyazid	50 µg/mL	Zanamivir	0,1 mg/mL

* İnterferansın gözlenmediği en yüksek seviye

Solunum numunelerinde mevcut olabilecek endojen maddeler interferans açısından test edilmiştir (Tablo 20). Potansiyel olarak etkileşimde bulunan her madde, mutant MTB kompleksi hedefinin (545 CFU/mL'ye kadar eklenmiş) ve yabancı tip MTB kompleksi hedefinin (200 CFU/mL'de eklenmiş) yokluğunda ve varlığında, yapay balgam numunelerinde klinik olarak ilgili seviyelerde veya üzerinde test edilmiştir.

Maddelerin hiçbirisi, test performansı ile interferans oluşturarak yanlış negatif, yanlış pozitif veya geçersiz/bildirilemez sonuçlara neden olmamıştır.

Tablo 20 Interferans açısından test edilen endojen maddelerin listesi

Madde	Konsantrasyon	Madde	Konsantrasyon
Mide suyu	%10 (h/h)	Müsin	%5 (a/h)
Hemoglobin	2 g/L	İltihap	%5 (h/h)
İnsan Tam Kanı	%5 (h/h)	Tükürük	%10 (h/h)
hDNA	4 mg/L	-	-

Tüm sistem hatası

Tüm sistem hatası çalışmasında test edilen numuneler, ilgili matriste cobas® MTB-RIF/INH'nin yaklaşık $3 \times \text{LoD}$ konsantrasyonuna kadar en yaygın rifampisin direnciyle ilişkili (*rpoB* geni) mutasyonu S531L ve en yaygın izoniyazid direnciyle ilişkili (*katG* geni) mutasyonu S315T'yi taşıyan bir mutant MTB kompleksi suşu eklenen yapay balgam ve balgam sedimenti numuneleridir. Numune tipi başına test edilen 100 kopyanın tümü, MTB kompleksi için geçerli ve pozitifdir ve tüm sistem hata oranı, üst tek taraflı %95 güven aralığı %3,0 ile %0,0 olarak bulunmuştur.

Çapraz kontaminasyon

Çok yüksek pozitif yabancı tip MTB numuneleri ve negatif numuneler dönüşümlü olarak cobas® MTB ile birden fazla çalışmada test edildiğinde numuneden numuneye çapraz kontaminasyon oranı %0,0 (0/240) olarak belirlenmiştir. Test, 2×10^6 CFU/mL'de MTB kompleksi hedefi eklenmiş yapay balgam sedimenti numuneleri kullanılarak yapılmıştır; bu numune konsantrasyonu da amaçlanan kullanım popülasyonunda enfekte hastalardan alınan numunelerin %95'inden daha erken Ct değerleri üretir.

Klinik numuneler kullanılarak performans

cobas® MTB-RIF/INH'nin klinik numuneler kullanılarak performansı, Peru, Ukrayna, Rusya, Güney Afrika ve Uganda'da toplanan olası TB olan gönüllülerden, prospektif olarak toplanmış ve arşivlenmiş numunelerin (ham balgam ve NaOH-NALC ile işlenmiş balgam sedimentleri) test edilmesiyle değerlendirilmiştir. Abbott Realtime MTB RIF/INH Resistance testi ile birlikte karşılaştırma testi yapılmıştır.

Sonuçlar, Tablo 21 ve Tablo 22 içinde gösterilmiştir.

Tablo 21 Klinik numuneler kullanılarak **cobas®** MTB-RIF/INH'nin hassasiyeti ve özgüllüğü – RIF direnci

		Roche cobas® MTB-RIF/INH	Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance
Hassasiyet	Ham balgam	116/120 %96,7 [%91,7–99,1]	115/120 %95,8 [%90,5–98,6]
Hassasiyet	Sediment	23/23 %100 [%85,2–100]	23/23 %100 [%85,2–100]
Hassasiyet	Kombine	139/143 %97,2 [%93,0–99,2]	138/143 %96,5 [%92,0–98,9]
Özgüllük	Ham balgam	331/338 %97,9 [%95,8–99,2]	329/338 %97,3 [%95,0–98,8]
Özgüllük	Sediment	219/220 %99,5 [%97,5–100]	219/220 %99,5 [%97,5–100]
Özgüllük	Kombine	550/558 %98,6 [%97,2–99,4]	548/558 %98,2 [%96,7–99,1]
Pozitif Tahmin Değeri	Ham balgam	116/123 %94,3 [%88,6–97,7]	115/124 %92,7 [%86,7–96,6]
Pozitif Tahmin Değeri	Sediment	23/24 %95,8 [%78,8–99,9]	23/24 %95,8 [%78,8–99,9]
Pozitif Tahmin Değeri	Kombine	139/147 %94,5 [%89,5–97,6]	138/148 %93,2 [%87,9–96,7]
Negatif Tahmin Değeri	Ham balgam	331/335 %98,8 [%97,0–99,7]	329/334 %98,5 [%96,6–99,5]
Negatif Tahmin Değeri	Sediment	219/219 %100 [%98,3–100]	219/219 %100 [%98,3–100]
Negatif Tahmin Değeri	Kombine	550/554 %99,3 [%98,3–99,8]	548/553 %99,1 [%97,9–99,7]

Tablo 22 Klinik numuneler kullanılarak cobas® MTB-RIF/INH'nin hassasiyeti ve özgüllüğü – INH direnci

		Roche cobas® MTB-RIF/INH	Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance
Hassasiyet	Ham balgam	150/154 %97,4 [%93,5–99,3]	147/154 %95,5 [%90,9–98,2]
Hassasiyet	Sediment	35/37 %94,6 [%81,8–99,3]	32/37 %86,5 [%71,2–95,5]
Hassasiyet	Kombine	185/191 %96,9 [%93,3–98,8]	179/191 %93,7 [%89,3–96,7]
Özgüllük	Ham balgam	297/299 %99,3 [%97,6–99,9]	297/299 %99,3 [%97,6–99,9]
Özgüllük	Sediment	206/207 %99,5 [%97,3–100]	206/207 %99,5 [%97,3–100]
Özgüllük	Kombine	503/506 %99,4 [%98,3–99,9]	503/506 %99,4 [%98,3–99,9]
Pozitif Tahmin Değeri	Ham balgam	150/152 %98,7 [%95,3–99,8]	147/149 %98,7 [%95,2–99,8]
Pozitif Tahmin Değeri	Sediment	35/36 %97,2 [%85,5–99,9]	32/33 %97,0 [%84,2–99,9]
Pozitif Tahmin Değeri	Kombine	185/188 %98,4 [%95,4–99,7]	179/182 %98,4 [%95,3–99,7]
Negatif Tahmin Değeri	Ham balgam	297/301 %98,7 [%96,6–99,7]	297/304 %97,7 [%95,3–99,1]
Negatif Tahmin Değeri	Sediment	206/208 %99,0 [%96,6–100]	206/211 %97,6 [%94,6–99,2]
Negatif Tahmin Değeri	Kombine	503/509 %98,8 [%97,5–99,6]	503/515 %97,7 [%96,0–98,9]

Sistem eşdeğerliği/sistem karşılaştırması

cobas® 5800, cobas® 6800 ve cobas® 8800 Sistemlerinin sistem eşdeğerliği, performans çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Kullanım Talimatları belgesinde sunulan sonuçlar, tüm sistemler için eşdeğer performansı destekler.

Ek bilgiler

Temel test özellikleri

Numune tipleri

- Ham balgam
- NALC-NaOH ile işlenmiş balgam ve BAL sedimentleri

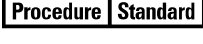
İşlenen numune miktarı

- Ham balgam için numune tüpünde gerekli olan 1:2 oranında (toplam hacim $\geq 1,2$ mL) MIS ile işlenen $\geq 0,4$ mL hasta numunesi, cihaz, 0,85 mL'yi işler
- Balam/BAL sedimenti için numune tüpünde gerekli olan 1:5 oranında (toplam hacim $\geq 1,2$ mL) MIS ile işlenen $\geq 0,2$ mL hasta numunesi, cihaz, 0,85 mL'yi işler

Semboller

Aşağıdaki semboller Roche PCR diagnostik ürünlerinin etiketlenmesinde kullanılır.

Tablo 23 Roche PCR diagnostik ürünlerinin etiketlenmesinde kullanılan semboller

 Yaş veya doğum tarihi	 Hasta yanında test için uygun olmayan cihaz	 PCR reaksiyonu başına QS IU, sonuçların hesaplanmasında PCR reaksiyonu başına QS ulusal birimlerini (IU) kullanın.
 Yardımcı yazılım	 Kendi kendine test için uygun olmayan cihaz	 Seri numarası
 Atanan aralık (kopya/mL)	 Distribütör (Not: Sembolün altında geçerli ülke/bölge belirtilmiş olabilir)	 Tesis
 Atanan aralık (IU/mL)	 Tekrar kullanmayın	 Standart prosedür
 Avrupa Topluluğundaki yetkili temsilci	 Kadın	 Etilen oksit ile sterilize edilmiştir
 Barkod Veri Sayfası	 Sadece IVD performans değerlendirmesi için	 Karanlık ortamda muhafaza edin
 Seri kodu	 Küresel ticaret ürün numarası	 Sıcaklık sınırı
 Biyolojik riskler	 İthalatçı	 Test tanım dosyası
 Katalog numarası	 <i>In vitro</i> tıbbi tanı cihazı	 Burası yukarı gelecek
 CE uygunluk işareti; bu cihaz, <i>in vitro</i> tıbbi tanı cihazı için geçerli CE işareti gerekliliklerine uygundur	 Belirlenen aralığın alt limiti	 Ultra hassas prosedür
 Numune alma tarihi	 Erkek	 Benzersiz cihaz tanımlayıcı
 Kullanım talimatlarına bakın	 Üretici	 Belirlenen aralığın üst limiti
 <n> test için yeterli miktarda içerir	 Negatif kontrol	 İdrar dolum çizgisi
 Kit içeriği	 Steril değil	 Yalnızca ABD: Federal yasalar, bu cihazın yalnızca bir hekim tarafından veya hekimin siparişiyle satışına izin verir.
 Kontrol	 Hasta adı	 Son kullanma tarihi
 Üretim tarihi	 Hasta numarası	
 Hasta yanında test için uygun cihaz	 Buradan soyarak açın	
 Kendi kendine test için uygun cihaz	 Pozitif kontrol	
	 PCR reaksiyonu başına QS kopya, sonuçların hesaplanmasında PCR reaksiyonu başına QS kopyalarını kullanın.	

Teknik destek

Teknik destek için lütfen yerel bağlı şirket ile iletişime geçin:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Üretici

Tablo 24 Üretici

Amerika Birleşik Devletleri'nde üretilmiştir



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany
www.roche.com

ABD'de imal edilir

Ticari markalar ve patentler

Bkz. <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Telif hakkı

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Referanslar

1. World Health Organization. *World Health Organization Global Tuberculosis Report 2021*. WHO: Geneva, Switzerland; 2021.
2. Sithidit Tharinjaroen C, Intorasoot S, Anukool U, et al. Novel targeting of the *lepB* gene using PCR with confronting two-pair primers for simultaneous detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and *Mycobacterium bovis*. *J Med Microbiol*. 2016;65:36-43.
3. Alexander KA, Laver PN, Michel AL, et al. Novel *Mycobacterium tuberculosis* complex pathogen, *M. mungi*. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1296-9.
4. Novosad SA, Winthrop KL. Beyond tumor necrosis factor inhibition: the expanding pipeline of biologic therapies for inflammatory diseases and their associated infectious sequelae. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1587-98.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49:1-51.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1650-3.
7. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:153-61.
8. Pai M, Schito M. Tuberculosis diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. *J Infect Dis*. 2015;211 Suppl 2:S21-8.
9. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
10. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
11. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
12. Chosewood LC, Wilson DE, eds. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services; 2009.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th ed. M29-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA; 2014.
14. World Health Organization. *Tuberculosis Laboratory Biosafety Manual*. WHO: Geneva, Switzerland; 2012.
15. Kent PT, Kubica GP. *Public Health Mycobacteriology: A Guide for the Level III Laboratory*. Centers for Disease Control: Atlanta, GA; 1985.

Belge revizyonu

Belge revizyonu bilgileri	
Doc Rev. 1.0 10/2022	Birinci basım.

Güvenlik ve performans raporunun özeti, aşağıdaki bağlantı adresi kullanılarak bulunabilir:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>