

**REF** 200400 NeuMoDx™ GBS Test Strip**R only**

DİKKAT: Yalnızca ABD İhracatı İçin

**IVD** NeuMoDx 288 ve NeuMoDx 96 Molecular System'lar ile *in vitro* tanı amaçlı kullanım içinProspektüs güncellemeleri için bakınız: [www.qiaagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiaagen.com/neumodx-ifu)

Ayrıntılı talimatlar için NeuMoDx 288 Molecular System Operatör Kılavuzu; P/N 40600108 belgesine başvurun

Ayrıntılı talimatlar için NeuMoDx 96 Molecular System Operatör Kılavuzu; P/N 40600317 belgesine başvurun

**KULLANIM AMACI**

NeuMoDx 288 Molecular System ve NeuMoDx 96 Molecular System (NeuMoDx System'lar) üzerinde uygulandığı şekliyle NeuMoDx GBS Assay, hamile kadınlardan alınan vajinal/rektal sürüntülerin 18-24 saatlik Lim broth zenginleştirmelerinden, grup B *Streptococcus* (GBS) DNA'sını saptamak için tasarlanmış kalitatif ve *in vitro* tanı amaçlı bir testtir. Test, hedef nükleik asidi numuneden izole etmek için otomatik DNA ekstraksiyonunu ve *Streptococcus agalactiae* kromozomunda bulunan *pcsB* gen sekansındaki bir 88 bp bölgesini saptamak için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonunu (polymerase chain reaction, PCR) kullanır. NeuMoDx GBS Assay'den elde edilen sonuçlar, antepartum kadınlarda kolonizasyon durumunu belirlemede yardımcı olarak kullanılabilir.

NeuMoDx GBS Assay duyarlılık sonuçları sağlamaz. Penisilin alerjisi olan kadınlarda önerildiği gibi duyarlılık testi gerçekleştirmek için kültürlenmiş izolatlar gereklidir.

**ÖZET VE AÇIKLAMA**

Vajinal/rektal sürüntü alınır ve besleyici olmayan bir nakil ortamı içeren standart bakteriyel sürüntü nakil sistemleri kullanılarak laboratuvara nakledilir. Uygun nakil ortamları (örn. Amies veya Stuart's) piyasadan temin edilebilir. Numune laboratuvarında, Lim broth (kolistin ve nalidiksik asit ile desteklenmiş Todd-Hewitt broth) gibi seçici bir broth ortamı içine inoküle edilir. İnoküle edilmiş seçici broth'un 18-24 saat süreyle 37°C'de ortam havasında veya %5 CO<sub>2</sub>'de inkübasyonundan sonra broth'un bir alikotu, örnek parçalama işlemini başlatmak için NeuMoDx Lysis Buffer 4 ile karıştırılır ve NeuMoDx System üzerinde NeuMoDx GBS Test Strip reaktifleri kullanılarak tamamen işlenir. NeuMoDx System, hedef nükleik asidi otomatik olarak ekstrakte eder ve mevcutsa GBS kromozomunun *pcsB* gen sekansının bir kısmını amplifiye eder. NeuMoDx GBS Test Strip, ekstraksiyon ve amplifikasyon işlemlerinde karşılaşılabilecek sistem veya reaktif hatalarının yanı sıra, potansiyel inhibe edici maddelerin varlığını izlemek amacıyla bir DNA Örnek İşleme Kontrolü (Sample Process Control, SPC1) içerir.

GBS, sağlıklı yetişkinlerin %10-35'inde bulunan Gram pozitif bir bakteridir. GBS taşıyıcısı olan ancak GBS hastalığının belirtilerini göstermeyen kişilerin GBS ile "kolonize" oldukları ifade edilir. GBS, insan vücudu ile ilişkili olan ve yaygın olarak görülen bakterilerdir. GBS belirli şartlar altında vücudu işgal edebilir ve ciddi enfeksiyona neden olabilir; bu enfeksiyonlar, grup B *Streptokokal* hastalık olarak adlandırılır.<sup>1</sup>

GBS, yenidoğanlarda ciddi hastalığa neden olabilir ve yenidoğanlarda yaşamı tehdit edici bakteriyel enfeksiyonların önde gelen nedenidir. Patojenin bazı suşları toplumda dolaşım halindedir ve yenidoğan enfeksiyonlarının yaklaşık %80'i, doğum sırasında dikey geçişle (anneden bebeğe) bulaşma yoluyla gerçekleşir. Araştırmalar GBS'nin, sağlıklı kadınların %25-40'ının anogenital mukozasında kolonize olduğunu göstermiştir. Etkin önleme süreci başlatılmadan önce, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl tahmini olarak 7.500 neonatal GBS hastalığı vakası görülmekteydi.<sup>1</sup> Hastalığın görülme oranında göze çarpan düşüş, 1990'lı yıllardaki önleyici faaliyetlerin artmasıyla aynı döneme denk gelmiş<sup>2</sup> ve 2002 yılında genel kapsamlı tarama önerisinin sunulmasını takiben bu oran daha da düşmüştür.<sup>3</sup> ABD'de antibiyotik profilaksisi uygulanmış olmasına rağmen GBS hastalığı, yılda yaklaşık 2000 yenidoğan enfeksiyon vakası ve 1000 canlı doğum başına 0,27 mortalite oranıyla, Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğanlar arasında önde gelen enfeksiyöz morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.<sup>4-6</sup>

Neonatal GBS hastalığının önlenmesine yönelik mevcut bakım standardı, hamile kadınların gestasyonun 35-37. haftasında GBS kolonizasyon durumlarını belirlemek için taranmalarıdır.<sup>7</sup> GBS testi kültür ile gerçekleştirildiğinde, GBS'nin kesin olarak tanımlanması, GBS'nin ilk ≥18 saatlik inkübasyon adımını takiben 48 saate kadar zaman alabilir. NeuMoDx System'da uygulandığı şekilde NeuMoDx GBS Test Strip, ilk ≥18 saatlik inkübasyon/zenginleştirme adımından sonraki bir saat içinde ilk 8 numune için sonuç sağlayabilir. NeuMoDx GBS Assay, örneğin sisteme yerleştirilmesinden sonuçlar elde edilinceye kadar operatör müdahalesi gereksinimini ortadan kaldırarak test sürecini modernize eder ve sadeleştirir.

**PROSEDÜR PRENSİPLERİ**

18-24 saatlik inkübasyon süresinin ardından zenginleştirilmiş broth, GBS'nin varlığını saptamak için kullanılır. NeuMoDx System, işlemeye başlamak için Lim broth'un 25 µL'sini, NeuMoDx Lysis Buffer 4 ve ekstraksiyon reaktifleriyle karıştırır. NeuMoDx System; DNA ekstraksiyonu ve konsantrasyonu, reaktif hazırlığı ve gerçek zamanlı PCR kullanılarak hedef sekansın nükleik asit amplifikasyonu ve saptanması işlemlerini otomatik hale getirir ve entegre eder. Örnek İşleme Kontrolü de, sistem veya reaktif hatalarının yanı sıra potansiyel inhibe edici maddelerin varlığını izlemek amacıyla örnek işleme ve amplifikasyon adımlarına dahil edilir. Numune NeuMoDx System'a yüklendikten sonra hiçbir operatör müdahalesi gerekmez.

NeuMoDx System'lar; hücre lizisi, DNA ekstraksiyonu ve inhibitörlerin giderilmesi işlemlerini gerçekleştirmek için ısı, litik enzim ve ekstraksiyon reaktiflerinin bir bileşimini kullanır. Serbest kalan nükleik asitler, paramanyetik partiküller tarafından yakalanır. Partiküller, bağlanan nükleik asitler ile birlikte, bağlanmayan, DNA dışı bileşenlerin NeuMoDx Wash Reagent ile yıkanarak daha fazla giderildiği ve bağlanan DNA'nın NeuMoDx Release Reagent kullanılarak elüsyonunun yapıldığı NeuMoDx Cartridge'e yüklenir. NeuMoDx System'lar daha sonra, GBS'ye özgü hedefin amplifikasyonu için gerekli olan tüm öğeleri içeren tescilli NeuDry™ reaktiflerini rehidre etmek için serbest kalan DNA'yı kullanır. Kurutulmuş PCR reaktifleri, hedef ve kontrol DNA sekanslarının eş zamanlı amplifikasyonunu ve saptanmasını sağlamak amacıyla Örnek İşleme Kontrolü sekansının bir kısmını amplifiye etmek için gerekli bileşenleri de içerir. NeuDry PCR reaktifleri sulandırıldıktan sonra NeuMoDx System, hazırlanan PCR'ye hazır karışımı, NeuMoDx Cartridge'in bir PCR bölmesine (numune başına) dağıtır. Kontrol ve hedef (mevcutsa) DNA sekanslarının amplifikasyonu ve saptanması PCR bölmesinde gerçekleşir. Bölme ve Cartridge, gerçek zamanlı PCR'nin ardından amplikonu tutmak ve böylece temel olarak, amplifikasyon sonrası kontaminasyon riskini ortadan kaldırmak üzere tasarlanmıştır.

Amplifiye hedefler, ampikonların ilgili hedeflerine özgü florojenik oligonükleotid prob moleküllerinin kullanıldığı hidroliz probu kimyası (yaygın olarak TaqMan® kimyası olarak adlandırılır) kullanılarak gerçek zamanlı olarak saptanır. TaqMan problemleri, oligonükleotid probunun 5' ucuna kovalent bağlanan bir florofordan ve 3' ucunda bir baskılayıcıdan oluşur. Prob intakt durumdakten florofor ve baskılayıcı birbirine yakındır; Bu da, baskılayıcı molekülünün, florofor tarafından FRET (Förster Rezonans Enerji Transferi) aracılığıyla yayılan floresansı baskılamasına yol açar.

TaqMan problemleri, belirli bir primer seti tarafından amplifiye edilen bir DNA bölgesi içinde bağlanacak şekilde tasarlanmıştır. Taq DNA polimerazı primeri uzattıkça ve yeni iplikçığı sentezledikçe Taq DNA polimerazının 5' ile 3' ekzonükleaz aktivitesi, şablona bağlanan probu degrade eder. Probu degradasyonu, floroforun probdan salınmasına ve baskılayıcıya olan mesafeyi aşarak FRET kaynaklı baskılama etkisinin aşılmasına yol açar ve floroforun floresansını tespit edilmesini sağlar. Kantitatif PCR ısıl döngüleyicide tespit edilen floresans sinyali, salınan florofor ile doğru orantılıdır ve bulunan hedef DNA miktarı ile korele edilebilir.

5' uçta florofor ile etiketli (Eksitasyon: 490 nm ve Emisyon: 521 nm), 3' uçta ise koyu baskılayıcı ile etiketlenmiş bir TaqMan probu, GBS DNA'sının saptanmasında kullanılır. Örnek İşleme Kontrolünün saptanmasında TaqMan probu, 5' uçta alternatif bir floresan boya (Eksitasyon: 535 nm ve Emisyon: 556 nm), 3' uçta ise koyu baskılayıcı ile etiketlenir. NeuMoDx System, her amplifikasyon döngüsünün sonunda TaqMan problemleri tarafından yayılan floresan sinyalini izler. Amplifikasyon tamamlandığında NeuMoDx System, verileri analiz eder ve nihai sonucu (POSITIVE (POZİTİF)/NEGATIVE (NEGATİF)/INDETERMINATE (ŞÜPHELİ)/UNRESOLVED (ÇÖZÜMLENMEMİŞ)) raporlar.

### REAKTİFLER/SARF MALZEMELERİ

#### Sağlanan Materyal

REF	İçindekiler	Birim başına test	Paket başına test
200400	<b>NeuMoDx GBS Test Strip</b> <i>Örnek İşleme Kontrolüne özgü TaqMan probu ve primerlerinin yanı sıra GBS'ye özgü TaqMan probu ve primerlerini içeren kurutulmuş PCR reaktifleri.</i>	16	96

#### Gerekli Olan Ancak Sağlanmayan Reaktifler ve Sarf Malzemeleri (NeuMoDx'ten Ayrı Olarak Temin Edilebilir)

REF	İçindekiler
100200	<b>NeuMoDx Extraction Plate</b> <i>Kurutulmuş paramanyetik partiküller, litik enzim ve örnek işleme kontrolleri</i>
400700	<b>NeuMoDx Lysis Buffer 4</b>
400100	<b>NeuMoDx Wash Reagent</b>
400200	<b>NeuMoDx Release Reagent</b>
100100	<b>NeuMoDx Cartridge</b>
235903	<b>Filtreler ile Hamilton CO-RE/CO-RE II Uçlar (300 µL)</b>
235905	<b>Filtreler ile Hamilton CO-RE/CO-RE II Uçlar (1000 µL)</b>

#### Gerekli Cihazlar

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] VEYA NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200]

### UYARILAR VE ÖNLEMLER

- Yalnızca NeuMoDx System'lar ile *in vitro* tanı amaçlı kullanım için.
- Listelenen son kullanma tarihini geçmiş reaktifleri kullanmayın.
- Ürün geldiğinde güvenlik mührü kırılmışsa veya ambalaj hasar görmüşse reaktifleri kullanmayın.
- Ürün geldiğinde koruyucu kese açık veya kırık reaktifleri kullanmayın.
- İkincil alikotların minimum numune hacmi, aşağıda tanımlandığı şekilde tüp boyutu/numune tüpü taşıyıcısına bağlıdır. Belirtilen minimum değer altındaki hacim "Quantity Not Sufficient" (Miktar Yeterli Değil) hatasına neden olabilir.
- CDC tarafından önerilen koşullar dışında test yapılması, NeuMoDx GBS Assay kullanılırken hatalı sonuçlar alınmasına neden olabilir.
- Her zaman reaktiflerin mikrobiyal ve deoksiribonükleaz (DNaz) kontaminasyonundan kaçının. Steril DNaz içermeyen tek kullanımlık transfer pipetlerinin kullanılması önerilir. Her numune için yeni bir pipet kullanın.
- Kontaminasyonu önlemek için NeuMoDx Cartridge'i amplifikasyondan sonra kullanmayın veya parçalarına ayırmayın. Amplifikasyon sonrası kartuşları, hiçbir koşulda atık içinden almayın. NeuMoDx Cartridge, kontaminasyonu engellemek üzere tasarlanmıştır.
- Açık tüp PCR testlerinin de laboratuvar tarafından yürütüldüğü durumlarda NeuMoDx GBS Test Strip'in, test için gerekli ilave reaktiflerin ve NeuMoDx System'in kontamine olmamasına özen gösterilmelidir.

- NeuMoDx reaktifleri ve sarf malzemeleri kullanılırken temiz, pudrasız, nitril eldivenler kullanılmalıdır. NeuMoDx Cartridge'in üst yüzeyine veya NeuMoDx GBS Test Strip'in ya da NeuMoDx Extraction Plate'in folyo mühürlü yüzeyine dokunmamaya dikkat edilmelidir. Ürünler yalnızca yan yüzeylere dokunarak kullanılmalıdır.
- Güvenlik Veri Sayfaları (Safety Data Sheets, SDS) talep üzerine temin edilebilir.
- Sistemde kullanılması önerilen temizlik solüsyonları için *NeuMoDx 288/96 Molecular System Operatör Kılavuzları* belgelerinde yer alan talimatları izleyin.
- Ağızla pipetlemeyin. Numunelerin veya kit reaktiflerinin kullanıldığı yerlerde sigara içmeyin ve bir şey yiyip içmeyin.
- Numuneleri her zaman enfeksiyöz gibi düşünerek ve *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*<sup>8</sup> ile CLSI Belgesi M29-A4<sup>9</sup> içinde açıklananlar gibi güvenli laboratuvar prosedürleri doğrultusunda kullanın.
- Kullanılmayan reaktifleri ve atığı, ülkeye özel, federal, bölgesel, eyalete özel ve yerel yönetmelikler doğrultusunda bertaraf edin.

### ÜRÜNÜ SAKLAMA, KULLANMA VE STABİLİTE

- NeuMoDx reaktifleri ve sarf malzemeleri, birincil ambalajında, 18 ila 28 °C sıcaklıkta, ürünün üzerindeki etikette belirtilen son kullanma tarihine kadar stabildir.
- Belirtilen son kullanma tarihi geçmiş reaktifleri kullanmayın.
- Birincil veya ikincil ambalajının hasar gördüğü görsel olarak tespit edilen hiçbir test ürününü kullanmayın.
- NeuMoDx GBS Test Strip, yüklendikten sonra, NeuMoDx System üzerinde 28 gün boyunca kalabilir. Yüklü test şeritlerinin kalan raf ömrü yazılım tarafından takip edilir ve kullanıcıya gerçek zamanlı olarak bildirilir. Sistem, izin verileden daha uzun süreliğine kullanılmış test şeritlerinin çıkarılmasını ister.

### NUMUNE TOPLAMA, TAŞIMA VE SAKLAMA

1. Lim broth içinde zenginleştirilmek üzere antepartum kadınlardan alınan vajinal/rektal sürüntü numuneleri, CDC tarafından önerilen klinik prosedürler doğrultusunda toplanmalı, saklanmalı ve taşınmalıdır.<sup>7</sup>
2. Numuneler laboratuvara, Amies veya Stuart's gibi besleyici olmayan bir nakil besiyeri içinde nakledilmelidir.
3. Vajinal ve rektal sürüntüler aynı hastadan ayrı olarak toplanırsa her iki sürüntü, nakil ortamının aynı kabına yerleştirilebilir.
4. Numuneleri açık bir şekilde etiketleyin ve numunelerin GBS testi amaçlı olduğunu belirtin; etiket üzerinde ayrıca antibiyotiğe duyarlılık testinin yapılıp yapılmayacağı da belirtilmelidir.
5. Sürüntüleri nakil ortamından çıkarın ve Lim broth (kolistin ve nalidiksik asit ile desteklenmiş Todd-Hewitt broth) gibi önerilen seçici bir broth ortamına inoküle edin.
6. İnoküle edilmiş seçici broth'u (Lim broth) 18-24 saat boyunca 37 °C'de ortam havasında veya %5 CO<sub>2</sub>'de inkübe edin.
7. Test Hazırlığı bölümüne ilerleyin.

### KULLANMA TALİMATI

#### Test Hazırlığı

1. Numune barkod etiketini, NeuMoDx System ile uyumlu numune tüpüne uygulayın.
2. Eşit dağılım sağlamak için zenginleştirilmiş broth numunesini nazikçe vorteksleyin.
3. İkincil bir numune üzerinde tayin gerçekleştirilirken, barkodlu numune tüpüne  $\geq 1$  mL Lim broth transfer etmek için transfer pipetini kullanın. Her numune için farklı bir transfer pipeti kullanın. İkincil tüp, işleme için kullanılan Numune Tüpü Taşıyıcısına dayalı olarak, aşağıdaki NeuMoDx System ile uyumlu tüp özelliklerini karşılamalıdır.
  - Numune Tüpü Taşıyıcısı (32 tüplü): 11-14 mm çap ve 60-120 mm yükseklik
  - Numune Tüpü Taşıyıcısı (24 tüplü): 14,5-18 mm çap ve 60-120 mm yükseklik
  - Düşük Hacimli Numune Tüpü Taşıyıcısı (32 tüplü): 1,5 mL'lik konik tabanlı mikrosantrifüj tüpü

#### NeuMoDx System'ların Çalışması

1. Sistem taşıyıcılarını gerekli oldukça aşağıdaki sarf malzemeleri ile doldurun ve taşıyıcıları NeuMoDx System'a yüklemek için dokunmatik ekranı kullanın:
  - a. 1000  $\mu$ L Pipet Uçları
  - b. 300  $\mu$ L Pipet Uçları
  - c. NeuMoDx Cartridge
  - d. NeuMoDx Extraction Plate
  - e. NeuMoDx GBS Test Strip
  - f. NeuMoDx Lysis Buffer 4 (**NOT: yüklemeden önce kaplardaki folyo mührü çıkarın**)
2. Gerekli oldukça NeuMoDx Wash ve NeuMoDx Release Reagent'ları değiştirin ve Sıvı Geçirme Atığını boşaltın.

3. Biyolojik Tehlikeli Atık Kabını gerekli oldukça veya NeuMoDx System yazılımı tarafından istendikçe boşaltın.
4. Numune tüplerini bir Numune Tüpü Taşıyıcısına yükleyin ve tüm numune tüplerinin kapaklarının çıkarılmış olduğundan emin olun.
5. Numune Tüpü taşıyıcısını, Otomatik Yükleyici rafına yerleştirin ve taşıyıcıyı sisteme yüklemek için dokunmatik ekranı kullanın. Böylece testlerin işlenmesi başlatılır.

### SINIRLAMALAR

- NeuMoDx GBS Test Strip yalnızca NeuMoDx System'lar üzerinde kullanılabilir.
- NeuMoDx GBS Assay'in performansı, antepartum hastalardan toplanan vajinal/rektal numuneler ile, besleyici olmayan bir nakil ortamındaki (Amies veya Stuart's gibi) sürüntüler kullanılarak, seçici Lim broth ile zenginleştirme işleminden sonra belirlenmiştir. NeuMoDx GBS Assay'in yalnızca Lim broth ile olan performansı onaylanmıştır. Performans, diğer GBS seçici broth zenginleştirme ortamları ile onaylanmamıştır.
- NeuMoDx GBS Assay'in başka klinik kaynaklar ile kullanımı değerlendirilmemiştir ve bu testin diğer numune türleri için performans özellikleri bilinmemektedir.
- Grup B *Streptococcus* saptaması örnekte bulunan organizmaların sayısına bağlı olduğundan güvenilir sonuçlar alınması, doğru numune toplama, kullanım ve saklamaya bağlıdır.
- Uygun olmayan numune toplanması, kullanımı, saklanması, teknik hata veya örneklerde karışıklık olması sonucu hatalı test sonuçları elde edilebilir. Yanlış negatif sonuçlar ayrıca, numunedeki organizmaların sayısının, testin analitik duyarlılığının altında kalmasından da kaynaklanabilir.
- Testin kullanımı, NeuMoDx System kullanımı konusunda eğitim almış personelle sınırlandırılmıştır.
- Örnek İşleme Kontrolünün amplifiye etmemesi ve NeuMoDx GBS Assay sonucunun Negative (Negatif) olması durumunda geçersiz bir sonuç (Indeterminate (Şüpheli) veya Unresolved (Çözümlememiş)) raporlanır ve testin tekrarlanması gerekir.
- Pozitif test sonucu, her zaman canlı organizmaların varlığına işaret etmez. Ancak bu sonuç, grup B *Streptococcus* DNA'sının varlığının muhtemel olduğu anlamına gelir.
- Negatif sonuçlar, GBS'nin varlığı olasılığını ortadan kaldırmaz ve tedavi veya diğer hasta yönetim kararları için tek temel olarak kullanılmamalıdır.
- Hamilelik sırasında GBS kolonizasyonu, kesintili, sürekli veya geçici olabilir. Test, doğumdan beş hafta öncesinden daha önce gerçekleştirildiğinde GBS taramasının klinik yararlılığı azalır.
- NeuMoDx GBS testi, duyarlılık sonuçları sağlamaz. Penisilin alerjisi olan kadınlarda önerildiği gibi duyarlılık testi gerçekleştirmek için kültür izolatları gereklidir.
- GBS'nin *pcsB* geni bulunmayan bilinen suşları/izolatları bulunmasa da, bu tür bir suşun bulunması, NeuMoDx GBS Test Strip kullanılırken hatalı bir sonuca yol açabilir.
- Primer/prob bağlanma bölgelerindeki mutasyonlar, NeuMoDx GBS Test Strip kullanılarak yapılan saptamayı etkileyebilir.
- NeuMoDx GBS Assay'den elde edilen sonuçlar, klinik gözlemler ve doktorun ulaşabildiği diğer bilgilere ek olarak kullanılmalıdır. Test, grup B *Streptococcus* taşıyıcılarını, streptokokal hastalığa sahip olanlardan ayırt etme amacı taşımamaktadır. GBS DNA'sı antimikrobiyal tedavinin ardından saptanmaya devam edilebileceği için test sonuçları, eş zamanlı antibiyotik tedavisinden etkilenebilir.
- Numunelerin kontamine olmasını önlemek için hasta numuneleriyle yapılan çalışmalar arasında eldiven değiştirmek gibi iyi laboratuvar uygulamaları önerilir.

### SONUÇLAR

#### Beklenen Değerler - Prevalans

Hamile kadınların yaklaşık %10-40'ı GBS ile kolonizedir. Gestasyonun ileri dönemlerinde (genellikle 35-37. haftalarda), prenatal bakım sırasında hem vajina hem de rektumun GBS yönünden kültür taraması, doğum sırasında GBS ile kolonize olması muhtemel kadınları tespit edebilir. Klinik yöntem karşılaştırma çalışması sırasında 1193 rezidüel Lim broth örneği kaydedilmiş ve Amerika Birleşik Devletleri'nde coğrafi olarak farklı üç laboratuvar da test edilmiştir. GBS'nin çalışma kapsamında, dahil edilen tüm sonuçları için referans yöntem olarak sağlanan altın standart kültür tanımlama sonuçlarına dayalı genel prevalansı, CLSI kılavuzu EP12-A2 uyarınca %95 skor güven aralığı yöntemi kullanılarak hesaplandığı şekilde, %95 CI (%19,6-%24,3) ile %21,9 (261/1193) olmuştur.<sup>10</sup> Gerçek prevalans oranları, yerel hasta popülasyonlarına dayalı olarak coğrafi konumlar arasında farklılık gösterebilir.

#### NeuMoDx 288/96 Molecular System'lar

Mevcut sonuçlar, NeuMoDx System dokunmatik ekranında bulunan Results (Sonuçlar) penceresindeki "Results" (Sonuçlar) sekmesinden görüntülenebilir veya yazdırılabilir.

Test sonuçları NeuMoDx System yazılımı tarafından otomatik olarak oluşturulur. Bir test sonucu, hedefin ve örnek işleme kontrolünün amplifikasyon durumuna dayalı olarak, Negative (Negatif), Positive (Pozitif), Indeterminate (Şüpheli) veya Unresolved (Çözümlememiş) olarak raporlanabilir. Sonuçlar, *Tablo 1*'deki karar algoritmasına dayalı olarak raporlanır.

**Tablo 1: NeuMoDx GBS Assay Karar Algoritması**

Sonuç	GBS C <sub>t</sub>	Örnek İşleme Kontrolü (Sample Process Control, SPC1) C <sub>t</sub>
<b>Positive (Pozitif)</b>	9 < C <sub>t</sub> < 37 And (Ve) EP > 3000	Uygulanamaz
<b>Negative (Negatif)</b>	Uygulanamaz <b>OR (VEYA)</b> C <sub>t</sub> <9 <b>OR (VEYA)</b> > 37	25 < C <sub>t</sub> < 35 <b>And (Ve)</b> EP>2000
<b>Indeterminate (Şüpheli)</b>	Uygulanamaz SYSTEM ERROR NOTED (SİSTEM HATASI BELİRTİLMİŞ)	Uygulanamaz SYSTEM ERROR NOTED (SİSTEM HATASI BELİRTİLMİŞ)
<b>Unresolved (Çözümlememiş)</b>	Not detected (Saptanmadı)	Not detected (Saptanmadı)

EP = End Point Fluorescence (Son Nokta Floresansı) (bazal çizgi düzeltmesinden sonra)

### Kalite Kontrol

Klinik Laboratuvar Geliştirme Değişiklikleri (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) yönetmelikleri, analitik işlemin tamamının doğruluğunu ve kesinliğini izleyen kontrol prosedürlerinin varlığından laboratuvarın sorumlu olduğunu ve üzerinde değişiklik yapılmamış, FDA izinli veya onaylı bir test sistemine (42 CFR Bölüm 493.1256) yönelik doğrulanmış performans özellikleri kullanılarak kontrol materyallerinin sayısı, türü ve sıklığının laboratuvar tarafından belirlenmesi gerektiğini belirtir.

1. NeuMoDx Molecular, Inc. tarafından harici kontrol materyalleri sağlanmayacaktır. Uygun kontroller laboratuvar tarafından seçilmeli ve onaylanmalıdır.

Önerilen pozitif kontrol: 1 mL Lim broth içinde seyreltilmiş 10 µL AcroMatrix™ GBS Positive Control (Thermo Fisher Scientific REF 960041).

Önerilen negatif kontrol: İnokülasyon yapılmamış 1 mL Lim broth.

2. Örnek İşleme Kontrolü 1'e (SPC1) özel primerler ve prob, her bir NeuMoDx GBS Test Strip'e eklenir. Bu Örnek İşleme Kontrolü, sistemin DNA ekstraksiyonunun ve PCR amplifikasyon işlemlerinin etkililiğini izlemesini sağlar.
3. Negatif kontrol örneği için positive (pozitif) test sonucu raporlanması, numune kontaminasyon sorununa işaret eder. Sorun Gidermeye ilişkin ipuçları için lütfen *NeuMoDx 288/96 Molecular System Operatör Kılavuzlarına* başvurun.
4. Pozitif kontrol örneği için Negative (Negatif) sonuç raporlanması, reaktif veya cihaz ile ilgili bir sorun olduğuna işaret eder.

### Geçersiz Sonuçlar

NeuMoDx System üzerinde gerçekleştirilen bir testin geçerli bir sonuç üretilmemesi durumunda test, meydana gelen hatanın türüne dayalı olarak Indeterminate (Şüpheli) veya Unresolved (Çözümlememiş) olarak raporlanır.

Örnek işleme sırasında bir Sistem hatası saptanırsa Indeterminate (Şüpheli) sonucu raporlanır. Indeterminate (Şüpheli) (IND) sonucunun raporlanması durumunda tekrar test yapılması önerilir.

Hiçbir hedef saptanmazsa ve Örnek İşleme Kontrolünün amplifikasyonu mevcut değilse olası reaktif hatasına veya inhibitörlerin varlığına işaret eden Unresolved (Çözümlememiş) sonucu raporlanır. Unresolved (Çözümlememiş) (UNR) sonucunun raporlanması durumunda tekrar test yapılması önerilir.

### PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

#### Klinik Performans

Performans özellikleri, NeuMoDx GBS Assay'in NeuMoDx 288 Molecular System üzerinde uygulandığı şekliyle performansını, Hastalık Kontrol Merkezi (Center for Disease Control, CDC) tarafından GBS'yi zenginleştirilmiş Lim broth alt kültürlerinden tanımlama amacıyla önerilen geleneksel kültür yöntemleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirmek için üç (3) adet coğrafi olarak farklı laboratuvar konumunda yürütülen prospektif bir klinik yöntem karşılaştırma çalışması sırasında belirlenmiştir. Kayıt için uygun numuneler, CDC tarafından önerilen rutin bakım standardı tarama amaçları doğrultusunda, gestasyonun 35-37. haftaları arasında, sağlık hizmetleri kuruluşları tarafından hamile kadınlardan toplanmıştır.

Toplanan vajinal/rektal sürüntü numuneleri, uygun nakil ortamında çeşitli laboratuvarlara nakledilmiş ve daha sonra, 18-24 saatlik inkübasyon süresine hazırlık olarak laboratuvar personeli tarafından seçici bir Lim broth ortamı içine inoküle edilmiştir. Inkübasyon süresi ve rutin bakım testinin ardından rezidüel Lim broth örnekleri, 2010'da yayınlanan klinik numunelerin GBS kültürüne yönelik olarak işlenmesine ilişkin CDC prosedürleri tarafından önerildiği şekilde, koyun kanlı agar plakasında alt kültürlenmiştir. Agar plakaları en fazla 48 saat boyunca inkübe edilmiş ve GBS'yi düşündüren organizmalar bakımından incelenmiştir. Şüphelenilen koloniler Gram boyanmıştır ve Gram pozitif koksî kolonileri, katalaz üretimi bakımından test edilmiştir. Katalaz üretimi için negatif sonuç veren gram pozitif koksî kolonileri, GBS'nin varlığını belirlemek için streptokokal gruplandırma lateks aglütinasyon testiyle daha fazla tanımlanmak üzere geliştirilmiştir. Klinik performans, çalışmaya dahil edilen ve aşağıdaki *Tablo 2* ve *Tablo 3*'te özetlenen eksiksiz, geçerli ve uyumlu sonuçlara sahip 1193 numuneyi temel almıştır. Sunulan %95 güven aralığının (confidence interval, CI) alt ve üst limitleri, %95 skor güven aralığı yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

**Tablo 2: NeuMoDx GBS Assay Klinik Performans Özeti**

Klinik Merkez Özeti		Kültür/Referans Yöntemi		
		Positive (Pozitif)	Negative (Negatif)	Toplam
NeuMoDx GBS	Positive (Pozitif)	253	37	290
	Negative (Negatif)	8	895	903
	Toplam	261	932	1193

Duyarlılık = %96,9  
%95 CI (94,1-98,4)  
Özgüllük = %96,0  
%95 CI (94,6-97,1)

**Tablo 3: NeuMoDx GBS Assay'in Merkeze Özgü Klinik Performansı**

Merkez	n	Duyarlılık (%95 CI) <sup>a</sup>	Özgüllük (%95 CI) <sup>a</sup>	Prevalans <sup>b</sup> (%95 CI) <sup>a</sup>
A	351	%92,4 73/79 (84,4-96,5)	%96,7 263/272 (93,8-98,3)	%22,5 79/351 (15,1-22,2)
B	400	%98,4 62/63 (91,5-99,7)	%94,4 318/337 (91,4-96,4)	%15,8 63/400 (10,8-17,0)
C	442	%99,2 118/119 (95,4-99,9)	%97,2 314/323 (94,8-98,5)	%26,9 119/442 (18,2-24,7)
Toplam	1193	%96,9 253/261 (94,1-98,4)	%96,0 895/932 (94,6-97,1)	%21,9 261/1193 (19,6-24,3)

<sup>a</sup> Sunulan %95 güven aralığının (confidence interval, CI) alt ve üst limitleri, %95 skor güven aralığı yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

<sup>b</sup> Prevalans hesaplamalarında, grup B *Streptococcus* kültürü için klinik numunelerin işlenmesine yönelik CDC tarafından önerilen prosedürler izlenerek elde edilen referans yöntem sonuçları temel alınmıştır. (2010'da yayınlanmıştır).

NeuMoDx GBS Assay'in NeuMoDx 96 Molecular System üzerinde uygulandığı şekliyle duyarlılığı ve özgüllüğünün, NeuMoDx 288 Molecular System'da klinik çalışma sırasında önceden belirlenen performansa eşdeğer olduğunu sergilemek amacıyla 100 klinik örneğin ilave kurum içi testleri gerçekleştirilmiştir.

### Duyarlılık

NeuMoDx GBS Test Strip'in kullandığı NeuMoDx GBS Assay'in Analitik Duyarlılığı, GBS'nin (ATCC BAA-611 serotip V) NeuMoDx 288 Molecular System'da beş bağımsız klinik negatif havuzdan hazırlanan beş farklı seviyesinin test edilmesiyle karakterize edilmiştir. Çalışma, her bir sistemin günde her bir seviyede on tekrar işlediği birden fazla sistem boyunca, ardışık olmayan günlerde gerçekleştirilmiştir. Aşağıdakilerden her birinin benzersiz bir lotu: NeuMoDx GBS Test Strip, NeuMoDx Extraction Plate ve NeuMoDx Lysis Buffer 4 her bir Sistemde test edilmiştir. Saptama oranları *Tablo 4*'te gösterilmektedir. LoD'nin 500 CFU/mL olduğu belirlenmiş ve LoD seviyesinde  $\geq$  %95 saptama oranını doğrulamak için doğruluk oranı yöntemi kullanılarak NeuMoDx 96 Molecular System üzerinde yapılan testlerle doğrulanmıştır.

**Tablo 4: NeuMoDx GBS Assay'in LoD'sini belirlemek için kullanılan örneklerin pozitif yüzde saptama oranları**

GBS CFU/mL	Geçerli Testlerin Sayısı	Pozitiflerin Sayısı	Negatiflerin Sayısı	Saptama Oranı
1000	60	60	0	%100
500*	60	60	0	%100
200	60	53	7	%88
100	60	35	25	%58
0	60	0	60	%0

\*20 CFU/test'e eşdeğer

NeuMoDx GBS Test Strip kullanılarak uygulandığı şekliyle NeuMoDx GBS Assay, klinik açıdan en ilgili olan dört serotip de dahil olmak üzere, dört ana grup B *Streptococcus* serotipini saptamıştır. NeuMoDx GBS Test Strip kullanılarak test edilen serotipleri kapsayan GBS bakterilerinin on iki farklı suşu, *Tablo 5*'te gösterilmektedir.

**Tablo 5: Test Edilen GBS Serotipleri**

GBS Serotipi	GBS Suşu	ATCC/BEI# Sayısı	%100 Saptama ile Konsantrasyon (CFU/mL)
Ia	A909	ATCC: BAA-1138	1500
Ib	H36b	ATCC: BAA-1174	1000
II	MNZ933	BEI: NR-43896	400
III	MNZ938	BEI: NR-43897	400
Ic	CDC SS700	ATCC: 27591	800
IV	2011201884	ATCC: BAA-2673	800
VI	2010228816	ATCC: BAA-2671	800
VII	4832-06	ATCC: BAA-2670	800
VIII	5030-08	ATCC: BAA-2669	800
IX	7509-07	ATCC: BAA-2668	800
Hemolitik olmayan	NCTC 8181	ATCC: 13813	800
TX Klinik İzolatı 2012	SGBS030	BEI: NR-44144	800

**Analitik Özgüllük ve Çapraz Reaktivite**

Analitik özgüllük, ürogenital kanalda ve sindirim kanalında yaygın olan 136 organizmanın yanı sıra filogenetik olarak GBS ile ilişkili türlerin NeuMoDx GBS Test Strip'in kullanıldığı NeuMoDx 288 Molecular System üzerinde çapraz reaktivitesi bakımından taranmasıyla ortaya konmuştur. Organizmalar 5-6'lı havuzlarda hazırlanmış ve yüksek konsantrasyonda (bakteriler  $6-9 \times 10^6$  CFU/mL; virüsler  $1 \times 10^6-1 \times 10^7$  kopya/mL) test edilmiştir. Taranan organizmalardan hiçbiri, NeuMoDx GBS Assay kullanıldığında çapraz reaktivite göstermemiştir. Test edilen organizmalar, *Tablo 6*'da gösterilmektedir.



**Tablo 6: Analitik Özgüllüğü Göstermek İçin Kullanılan Patojenler**

Bakteriler, Maya ve Parazitler		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Salmonella enterica</i> (serovar Minnesota)	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Achromobacter xerosis</i>
<i>Moraxella</i> (Branhamella) <i>catarrhalis</i>	<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria subflava</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Morganella morganii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Moraxella lacunata</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Streptomyces griseus</i>
<i>Salmonella enterica</i> (serovar Typhi)	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>Dexia gummosa</i>
<i>Providencia stuartii</i>	<i>Pseudomonas protegens</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Corynebacterium</i> , strain HFH0082
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Streptococcus canis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Kingella denitrificans</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Neisseria perflava</i>	<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Streptococcus suis</i>
<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Candida krusei</i>	<b>Virüsler</b>
<i>Neisseria meningitidis</i> Sero C	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	CMV*
<i>Neisseria meningitidis</i> Sero A	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	EBV (HHV-4)
<i>Streptococcus anginosus</i> (Grp C)	MRSA	HSV1*
<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	HSV2*
<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>	VZV (HHV 3)*
<i>Neisseria meningitidis</i> M158 grup D	<i>Mobiluncus mulieris</i>	HPV-16*
<i>Neisseria flavescens</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	JC virüsü*
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	BK virüsü
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	HHV-6A
<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	HHV-6B
<i>Haemophilus influenzae</i> tip B	<i>Mycoplasma genitalium</i>	HHV-7
<i>Salmonella newport</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	HHV-8
<i>Shigella flexneri</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Shigella sonnei</i>	<i>Enterococcus dispar</i>	
<i>Enterococcus durans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Enterococcus sp.</i> (ATCC® 202155™)	<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	

\* 10 ng/mL'de test edilmiştir



### Olumsuz Etkileyen Maddeler - Kommensal Organizmalar

NeuMoDx GBS Assay, tayinin düşük GBS seviyelerinde NeuMoDx 288 Molecular System üzerindeki performansı değerlendirilerek, hedef dışı organizmaların (ürogenital kanalda bir arada bulunan) varlığını olumsuz etkileme bakımından test edilmiştir. Çapraz reaktiviteyi değerlendirme amacıyla kullanılan 136 organizmadan oluşan aynı panel [Tablo 6] bu çalışmada da kullanılmıştır. Organizmalar 5-6'lı gruplar halinde klinik negatif Lim broth içinde birleştirilmiş ve bunlara 1200 CFU/mL kültürlenmiş GBS eklenmiştir. Test sonucunda, test edilen tüm havuzlarda grup B streptococcus saptandığı onaylanmıştır. Kommensal organizmalardan kaynaklı herhangi bir olumsuz etki gözlemlenmemiştir.

### GBS Klinik Numunelerinde Karşılaşılan Endojen ve Eksojen Maddeler

NeuMoDx GBS Assay'in performansı, NeuMoDx 288 Molecular System üzerinde, GBS klinik numunelerinde tipik olarak karşılaşılabilecek eksojen ve endojen olumsuz etkileyen maddelerin varlığında değerlendirilmiştir. Aşağıdaki Tablo 7'de listelenen eksojen ve endojen maddelerin her biri, havuzda birleştirilmiş 1200 CFU/mL veya 4000 CFU/mL'de GBS içeren klinik negatif Lim broth örneklerine eklenmiştir. NeuMoDx GBS Test Strip kullanılarak olumsuz etkileme bakımından test edilen 20 eksojen ve 6 endojen madde, test edilen hiçbir seviyede GBS saptanması üzerinde olumsuz bir etki göstermemiş ve böylece, NeuMoDx GBS Assay'in güçlülüğü daha da ortaya konmuştur.

**Tablo 7: Test Edilen Eksojen ve Endojen Olumsuz Etkileyen Ajanlar**

Eksojen Maddeler			Endojen Maddeler
Monistat® Krem	Dulcolax® Fitiller	K-Y™ Jelly	İnsan Amniyotik Sıvısı
Yeast Gard Advanced™ (Duş)	Fleet® Lavman	McKesson Jel	İnsan Tam Kan
Metamucil® Lif Takviyesi	Preparation H® Krem	Kontraseptif Köpük	İnsan İdrarı
Ex-lax® (Çikolata Parçaları)	Vagisil™ Pudra	Nemlendirici Losyon	İnsan Fekal Örneği
Phillips® Magnezyum Sütü	Norforms® Fitol	Neutrogena® Vücut yağı	Mukus
Pepto-Bismol™	FDS® Deodorant Sprey	Gold Bond® Pudra	İnsan Genomik DNA
Kaopectate®	New Mama Bottom Sprey		

### Hassasiyet

NeuMoDx GBS Test Strip'in kullanıldığı NeuMoDx 288 Molecular System üzerinde, ardışık olmayan 12 gün boyunca 3 sistem üzerinde günde 2 çalışmanın yapıldığı kalitatif testler gerçekleştirilmiştir. Bu laboratuvar içi hassasiyet testinde 2 reaktif lotu kullanılmış ve testler 2 operatör tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışma, sistem başına çalışma başına toplam 15 numune için Tablo 8'de gösterilen beş farklı seviyenin her biri (True Negative (Gerçek Negatif), Low Negative (Düşük Negatif), Moderate Negative (Orta Negatif), Low Positive (Düşük Pozitif) ve Moderate Positive (Orta Pozitif)) için test edilen üç kopya olarak tanımlanmıştır. Numuneler, havuzda birleştirilmiş, taranmış negatif klinik kalıntı Lim broth içine kültürlenmiş GBS eklenerek hazırlanmıştır. Gerçekleştirilen her bir çalışmada, 15 numuneye ek olarak, bir pozitif ve bir negatif harici kontrol işlenmiştir. Bu çalışmada, harici kontroller dahil olmak üzere toplam 72 çalışma ve 1224 test gerçekleştirilmiştir. Tablo 9 cihazlar arası karşılaştırmayı göstermektedir. Tablo 10 operatörler arası hassasiyeti göstermektedir.

**Tablo 8: Laboratuvar İçi Hassasiyet Paneli**

Panel Üyesi	Test Edilen Seviye	GBS (CFU/mL)
Moderate Positive (Orta Pozitif) (MP)	3-4x LoD	1600
Low Positive (Düşük Pozitif) (LP)	1-2x LoD	600
Moderate Negative (Orta Negatif) (MN)	1x LoD'nin > 10 kat seyreltmesi	40
Low Negative (Düşük Negatif) (LN)	1x LoD'nin > 100 kat seyreltmesi	4
True/Blank Negative (Doğru/Boş Negatif) (TN)	0	0

**Tablo 9: Laboratuvar İçi Hassasiyet Çalışmasından Elde Edilen Kalitatif Sonuçlar (Cihazlar Arasında)**

Seviye	Cihaz 1	Cihaz 2	Cihaz 3	Genel
	Yüzde Pozitif	Yüzde Pozitif	Yüzde Pozitif	Yüzde Pozitif
MP	%100 (72/72)	%100 (72/72)	%100 (72/72)	%100 (216/216)
LP	%100 (72/72)	%95,8 (69/72)	%97,2 (70/72)	%97,7 (211/216)
	Yüzde Negatif	Yüzde Negatif	Yüzde Negatif	Yüzde Negatif
MN	%77,7 (56/72)	%86,1 (62/72)	%83,3 (60/72)	%82 (178/216)
LN	%97,2 (70/72)	%100 (72/72)	%98,6 (71/72)	%98,6 (213/216)
TN	%100 (72/72)	%100 (72/72)	%100 (72/72)	%100 (216/216)

**Tablo 10: Laboratuvar İçi Hassasiyetten Kantitatif GBS Parametresi Analizi (Operatörler Arasında)**

Seviye	Birinci Operatör					İkinci Operatör					Birleştirilmiş Veri Seti				
	Saptanan Poz./Toplam	% Pozitif	Ort. Ct	Standart Sapma	%CV*	Saptanan Poz./Toplam	% Pozitif	Ort. Ct	Standart Sapma	%CV	Saptanan Poz./Toplam	% Pozitif	Ort. Ct	Standart Sapma	%CV
MP	108/108	%100,0	31,61	0,54	%1,7	108/108	%100,0	32,22	0,51	%1,6	216/216	%100,0	31,91	0,61	%1,9
LP	106/108	%98,1	34,16	0,68	%2,0	105/108	%97,2	34,39	0,72	%2,1	211/216	%97,7	34,27	0,71	%2,1
MN	20/108	%18,5	35,00	0,53	%1,5	18/108	%16,7	35,28	0,40	%1,1	38/216	%17,6	35,10	0,49	%1,4
LN	2/108	%1,9	35,49	0,12	%0,3	1/108	%0,9	35,03	Uygulanamaz		3/216	%1,4	35,33	0,28	%0,8
TN	0/108	%0,0	Uygulanamaz			0/108	%0,0	Uygulanamaz			0/216	%0,0	Uygulanamaz		

\*CV: Varyasyon katsayısı, 100\* standart sapma/Ort. Ct.

### Laboratuvarlar Arası Yeniden Üretilirlik

NeuMoDx GBS Test Strip kullanılan NeuMoDx 288 Molecular System üzerinde uygulandığı şekliyle NeuMoDx GBS Assay'in yeniden üretilebilirliği, 3 farklı test merkezinde 5 gün boyunca 4 üyeli bir panelin 5 tekrarı test edilerek değerlendirilmiş ve böylece panel üyesi başına toplam 75 tekrar kullanılmıştır. Panel örnekleri, Düşük Negatif, Düşük Pozitif ve Orta Pozitif panel üyeleri oluşturmak için havuzda birleştirilmiş negatif klinik Lim broth'a kültürlenmiş GBS eklenerek hazırlanmış ve Gerçek (Boş) Negatif örnekler eklenmemiştir. Panel üyelerinin konsantrasyonları, Hassasiyet (Orta Negatif örnek hariç) için kullanılan ve yukarıdaki Tablo 8'de listelenen seviyelere karşılık gelmektedir. Test yapılan her gün ayrıca, birer pozitif ve negatif harici kontrol de işlenmiştir.

Yeniden Üretilirlik çalışması süresince genelde 4 geçersiz sonuç elde edilmiştir. 4 konsantrasyondan her birinin bir kopyası, "Indeterminate" (Şüpheli) sonuç vermiş ve tümü, testin aynı gününde (2. Gün) B Merkezinde gerçekleşmiştir. Tekrar testi yapıldığında 4 örneğin 2'si geçerli ve doğru sonuç vermiş, kalan iki örnek ise geçerli ve doğru bir sonuç vermeden önce ikinci bir kez "Indeterminate" (Şüpheli) sonuç vermiştir. Tüm merkezlerin bir arada panel üyelerinin beklenen sonucu ile uyum yüzdesi aşağıdaki Tablo 11'de sunulmaktadır.

**Tablo 11: NeuMoDx GBS Assay'in Laboratuvarlar Arası Yeniden Üretilirlik Performans Özeti**

Panel Üyesi Konsantrasyonu	Merkez 1 (A)	Merkez 2 (B)	Merkez 3 (D)	Toplam Uyum (CI %95) <sup>a</sup>
Moderate Positive (Orta Pozitif)	25/25	25/25	25/25	<b>%100 (75/75)</b> <b>(95,1-100)</b>
Low Positive (Düşük Pozitif)	24/25	25/25	24/25	<b>%97,3 (73/75)</b> <b>(90,8-99,3)</b>
Low Negative (Düşük Negatif)	25/25	25/25	24/25 <sup>b</sup>	<b>%98,7 (74/75)</b> <b>(92,8-99,8)</b>
Blank Negative (Boş Negatif)	25/25	25/25	25/25	<b>%100 (75/75)</b> <b>(95,1-100)</b>

<sup>a</sup> Sunulan %95 güven aralığının (confidence interval, CI) alt ve üst limitleri, %95 skor güven aralığı yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

<sup>b</sup> Low Negative (Düşük Negatif) örnek konsantrasyonunun ~%5 oranında pozitif olarak saptanması beklenmektedir.

### Bulaşma ve Çapraz Kontaminasyon

Potansiyel örnek bulaşma ve çapraz kontaminasyon çalışmaları, NeuMoDx 288 Molecular System üzerinde, NeuMoDx GBS Test Strip kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İki aşamalı çalışmada öncelikle, GBS negatif örneklerin yüksek GBS hedefi ( $1 \times 10^7$  CFU/mL konsantrasyonda) içeren örnekler ile karışmasının etkisi değerlendirilmiştir. Pozitif ve negatif örnekler, her bir negatif örnek bir yüksek pozitif örneğe bitişik olacak şekilde yüklenmiştir. Bu çalışmanın ikinci kısmında, tüm negatif örnekler işlenmiş ve hemen ardından tüm yüksek GBS konsantrasyonlu örneklerin işlendiği bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Yüksek seviyeli örnekler ile entegre olan negatif örneklerde veya yüksek GBS konsantrasyonlarına sahip örneklerin ardından gelen negatif örneklerde herhangi bir kontaminasyon görülmemiştir. Bu durum, hiçbir bulaşma ve/veya çapraz kontaminasyonun söz konusu olmadığını göstermiştir.

### Kontrolün Etkinliği

NeuMoDx GBS Test Strip'e eklenen örnek işleme kontrolünün, NeuMoDx GBS Assay performansını etkileyen her türlü işleme adımı hatasını veya inhibisyonu raporlama konusundaki etkinliği, NeuMoDx 288 Molecular System üzerinde değerlendirilmiştir. Test edilen koşullar, örnek işleme sırasında potansiyel olarak gerçekleşebilecek ve NeuMoDx System'in performansını izleyen cihaz üzerindeki sensörler tarafından saptanamayabilecek kritik işleme adımı hatalarını temsil eder niteliktedir. Bu durum, potansiyel bir sistem hatasını taklit etmek üzere çeşitli örnek işleme akışı adımlarının arızalarını simüle ederek ve örneğe, etkisiz inhibitör azalmasının Örnek İşleme Kontrolünün saptanması üzerindeki etkisini gözlemlemek üzere bilinen bir inhibitör ekleyerek değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 12). İşleme hatalarının örnek işleme kontrolünün performansını olumsuz yönde etkilemediği durumlarda (NO WASH/NO WASH BLOWOUT (YIKAMA YOK/YIKAMA ÜFLEME YOK)) test, işleme hatasının da GBS Hedefinin saptanması üzerinde HİÇBİR olumsuz bir etkisinin bulunmadığını doğrulamak amacıyla pozitif GBS örnekleri (400 CFU/mL'de) ile tekrarlanmıştır. Tablo 12, kontrol doğrulama testinin etkinliğine ilişkin sonuçları özetlemektedir.

**Tablo 12: Kontrolün Etkinliği Veri Özeti**

Koşul	Beklenen Sonuç	Gözlemlenen Sonuç
Normal Processing (Normal İşleme)	Negative (Negatif)	Negative (Negatif)
Normal Processing + Inhibitor (Normal İşleme + inhibitör)	Unresolved (Çözümlememiş)	Unresolved (Çözümlememiş)
No Wash Reagent (Yıkama Reaktifi Yok)	Unresolved (Çözümlememiş) veya Negative (Negatif)	Negative (Negatif)
No Wash Blowout (Yıkama Üfleme Yok)	Unresolved (Çözümlememiş) veya Negative (Negatif)	Negative (Negatif)
No Release Reagent (Salınım Reaktifi Yok)	Indeterminate (Şüpheli)	Indeterminate (Şüpheli)
No PCR Master Mix Reagents (PCR Master Mix Reaktifi Yok)	Indeterminate (Şüpheli)	Indeterminate (Şüpheli)

### Cihaz Üzerindeki Örnek Stabilitesi

Farklı toplama tarihlerine sahip örnekler, NeuMoDx GBS Assay için cihaz üzerindeki örnek stabilitesini belirlemek amacıyla NeuMoDx 288 Molecular System üzerinde "0 Zamanı" ve "24 Zamanı"nda işlenmiştir. Başlangıçta hem klinik GBS pozitif örnekler hem de negatif örnekler işlenmiş ve ikinci bir kez işlenmeden önce sistem çalışma tablasında 24 saat süreyle bırakılmıştır. Test edilen 23 GBS negatif örnekte, ilk testten (0 Zamanı) elde edilen sonuçlar ile 24 saat sonra (24 Zamanı) elde edilen sonuçlar arasında %100 uyumluluk gözlemlenmiştir [Tablo 13]. 24 saat sonra, pozitif örneklerin biri dışında tümü, beklenen sonuçla %95,8 uyumluluk oranıyla pozitif bir sonuç oluşturmuştur.

**Tablo 13: Cihaz Üzerindeki Örnek Stabilitesi Veri Özeti**

		Doğrulanmış Pozitif Örnekler (A Örnekleri)		Doğrulanmış Negatif Örnekler (B Örnekleri)	
		Pozitif sayısı	Negatif sayısı	Pozitif sayısı	Negatif sayısı
Test 1	0 Zamanı	23	0	0	23
Test 2	24 Zamanı	22	1*	0	23
% Uyumluluk		95,8		100	

\* Bir örnek başlangıçta 0 Zamanında pozitif olarak tanımlanmıştır; daha fazla değerlendirme sonucunda örneğin düşük GBS DNA'sı seviyesi veya cansız hücreler nedeniyle yanlış bir şekilde pozitif olarak tanımlandığı sonucuna varılmıştır; çünkü referans laboratuvar tarafından raporlanan kültürde GBS oluşumu görülmemiştir.

### REFERANSLAR

- Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. In Surveillance Summaries, November 20, 1992. MMWR 1992; 41:25–32.
- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000; 342:15–20.
- CDC. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations—United States, 2003–2005. MMWR 2007;56: 701–5.
- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. JAMA 2008; 299:2056–65.
- CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease—United States, 2000–2006. MMWR 2009; 58:109–12.
- Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network Group B Streptococcus, 2014
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guideline from CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report, November 19, 2010;59(No. RR-10);1-23
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Richmond JY and McKinney RW, Fifth edition (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
- Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.
- Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI). User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP12-A2; 2008.

### TİCARİ MARKALAR

NeuMoDx™ ve NeuDry™, NeuMoDx Molecular, Inc. firmasının ticari markasıdır.  
TaqMan®, Roche Molecular Systems, Inc. firmasının tescilli ticari markasıdır.

AcroMetrix™, Thermo Fisher Scientific firmasının ticari markasıdır.

Monistat®, Pfizer, Inc. firmasının tescilli ticari markasıdır.  
Yeast Gard Advanced™, Lake Consumer Products, Inc. firmasının ticari markasıdır.

Metamucil®, Procter & Gamble şirketinin tescilli ticari markasıdır.

Ex-lax®, GSK plc. firmasının tescilli ticari markasıdır.

Phillips®, Bayer firmasının tescilli ticari markasıdır.

Kaopectate®, SANOFI firmasının tescilli ticari markasıdır.  
Neutrogena®, Johnson & Johnson Consumer, Inc. firmasının tescilli ticari markasıdır.

Dulcolax®, SANOFI firmasının tescilli ticari markasıdır.  
Fleet®, C.B. Fleet Company şirketinin tescilli ticari markasıdır.

Preparation H®, Pfizer, Inc. firmasının tescilli ticari markasıdır.

Vagisil™, COMBE, Inc. firmasının ticari markasıdır.  
Norforms®, C.B. Fleet Company şirketinin tescilli ticari markasıdır.










FDS®, WellSpring Pharmaceutical Corp. şirketinin tescilli ticari markasıdır.

K-Y™ Jelly, Reckitt Benckiser Group firmasının ticari markasıdır.

Pepto-Bismol™, Procter & Gamble firmasının ticari markasıdır.

Gold Bond®, SANOFI firmasının tescilli ticari markasıdır.

### SEMBOLLER

SEMBOL	ANLAMI
<b>R only</b>	Yalnızca reçete ile kullanılır
	Üretici
<b>IVD</b>	<i>In vitro</i> tanı amaçlı tıbbi cihaz
<b>EC REP</b>	Avrupa Topluluğu yetkili temsilcisi
<b>REF</b>	Katalog numarası
<b>LOT</b>	Parti kodu
	Son kullanma tarihi
	Sıcaklık limiti
	Nem sınırlaması
	Tekrar kullanmayın
	<n> test için yeterli içerik
	Kullanma talimatına bakın
	Dikkat
	Biyolojik riskler
<b>CE</b>	CE İşareti



NeuMoDx Molecular, Inc.  
1250 Eisenhower Place  
Ann Arbor, MI 48108, USA

Sponsor (AUS):  
QIAGEN Pty Ltd  
Level 2 Chadstone Place  
1341 Dandenong Rd  
Chadstone VIC 3148  
Australia



Emergo Europe B.V.  
Westervoortsedijk 60  
6827 AT Arnhem  
The Netherlands



Teknik destek/Vijilans raporlaması: [support@qiagen.com](mailto:support@qiagen.com)

Patent: [www.neumodx.com/patents](http://www.neumodx.com/patents)