

Uputstva za upotrebu panela QIAstat-Dx[®] Meningitis/ Encephalitis (ME) Panel

IVD

Za *In Vitro* dijagnostičku upotrebu

Ovo uputstvo za upotrebu se primenjuje na:



REF

Verzija

QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

6

691612

Verzija 1



0197



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, NEMAČKA

Sadržaj

Namena	4
Predviđeni korisnik	5
Opis i princip rada	6
Informacije o patogenima	6
Zbirni pregled i objašnjenje	17
Princip procedure	19
Materijal koji se isporučuje	23
Sadržaj kompleta	23
Komponente u kompletu	23
Potreban materijal koji se ne isporučuje	24
Platforma i softver	24
Upozorenja i mere predostrožnosti	25
Informacije o bezbednosti	25
Mere predostrožnosti u vezi sa izveštavanjem o javnom zdravlju	29
Odlaganje u otpad	30
Skladištenje i rukovanje reagensima	31
Stabilnost tokom upotrebe	31
Čuvanje uzoraka i rukovanje njima	32
Uzimanje uzorka	32
Protokol	33
Kontrola kvaliteta	33
Informacije o spoljnoj kontroli	33
Postupak: Uzorci cerebrospinalne tečnosti	33
Tumačenje rezultata	47
Tumačenje interne kontrole	47
Pregledanje rezultata analizatora QIAstat- Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat- Dx Analyzer 2.0	48
Pregled krivih amplifikacije	51
Pregled detalja testa	54
Pregledanje rezultata iz prethodnih testova	55

Tumačenje rezultata patogena	63
Ograničenja	64
Karakteristike performansi	67
Analitički učinak	67
Klinički učinak	106
Sažetak bezbednosti i učinka	124
Reference	125
Vodič za rešavanje problema	135
Simboli	136
Kontakt informacije	139
Dodaci	140
Dodatak A: Instaliranje datoteke sa definicijom ispitivanja	140
Dodatak B: Rečnik pojmova	144
Dodatak C: Izjava o odricanju od odgovornosti za garancije	146
Informacije o poručivanju	147
Istorija revizija dokumenta	148

Namena

Panel QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel je kvalitativni multipleksirani nukleinski kiselinski in vitro dijagnostički PCR test u realnom vremenu, namenjen za upotrebu sa analizatorima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0 Panel. QIAstat-Dx ME Panel je sposoban za istovremenu detekciju i identifikaciju više bakterijskih, virusnih i kvasnih nukleinskih kiselina iz uzoraka cerebrospinalne tečnosti dobijenih lumbalnom punkcijom od osoba sa znacima i/ili simptomima meningitisa i/ili encefalitisa.

Sledeći organizmi su identifikovani i diferencirani* koristeći panel QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (inkapsulirani), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, citomegalovirus, herpes simpleks virus 1, herpes simpleks virus 2, humani herpes virus 6, enterovirus, humani parehovirus, varičela zoster virus i *Cryptococcus neoformans/gattii**.

QIAstat-Dx ME Panel je indikovao kao pomoć u dijagnozi specifičnih uzročnika meningitisa i/ili encefalitisa, a rezultati se moraju koristiti zajedno sa drugim kliničkim, epidemiološkim i laboratorijskim podacima. Rezultati dobijeni pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel nisu namenjeni da se koriste kao jedina osnova za dijagnozu, lečenje i donošenje drugih odluka o upravljanju pacijentom. Pozitivni rezultati ne isključuju koinfekciju organizmima koji nisu obuhvaćeni panelom QIAstat-Dx ME Panel. Ovim testom se ne otkrivaju svi uzročnici infekcije CNS-a. Otkriveni agens ili agensi možda nisu presudni uzrok bolesti. Negativni rezultati ne isključuju infekciju centralnog nervnog sistema (CNS).

Panel QIAstat-Dx ME Panel nije namenjen za testiranje uzoraka prikupljenih iz trajno ugrađenih medicinskih uređaja za centralni nervni sistem (CNS).

**Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii* se ne diferenciraju

Panel QIAstat-Dx ME Panel je namenjen za upotrebu zajedno sa standardom zdravstvene nege (npr. kultura za oporavak organizma, serotipizacija i testiranje antimikrobne osetljivosti).

Panel QIAstat-Dx ME Panel je namenjen za in vitro dijagnostičku upotrebu isključivo od strane laboratorijskih stručnjaka.

Predviđeni korisnik

Panel QIAstat-Dx ME Panel je namenjen isključivo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu od strane laboratorijskih stručnjaka.

Opis i princip rada

Informacije o patogenima

Meningitis i encefalitis su potencijalno razorna stanja i mogu biti povezani sa značajnim morbiditetom i mortalitetom¹. Meningitis se definiše kao zapaljenje moždanih ovojnica, encefalitis kao zapaljenje parenhima mozga, a meningoencefalitis kao zapaljenje na obe lokacije. Sva ova stanja mogu biti uzrokovana bakterijama, virusima ili gljivicama, pri čemu je encefalitis češće povezan sa virusnom etiologijom². Kliničke slike su obično nespecifične; pacijenti često doživljavaju glavobolju, promenjeno mentalno stanje i, u slučaju meningitisa, rigidnost vrata. Rana dijagnoza je od vitalnog značaja, jer se simptomi mogu pojaviti iznenada i eskalirati do oštećenja mozga, gubitka sluha i/ili govora, slepila ili čak smrti. Pošto se lečenje razlikuje u zavisnosti od uzroka bolesti, neophodna je identifikacija specifičnog uzročnika kako bi se lečenje prilagodilo u skladu sa tim.

Kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge omogućava detekciju 16 bakterijskih, virusnih i gljivičnih patogenih meta koje izazivaju znakove i/ili simptome meningitisa i/ili encefalitisa. Za testiranje je potrebna mala količina uzorka i minimalno vreme rada, a rezultati su dostupni za manje od 80 minuta.

Patogeni koji se mogu otkriti i identifikovati pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel su navedeni u tabeli 1.

Tabela 1. Patogeni koje detektuje panel QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Klasifikacija (tip genoma)
<i>Escherichia coli</i> K1	Bakterija (DNK)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bakterija (DNK)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bakterija (DNK)

Tabela 1. Patogeni koje detektuje panel QIAstat-Dx ME Panel (nastavak)

Patogen	Klasifikacija (tip genoma)
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Bakterija (DNK)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bakterija (DNK)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bakterija (DNK)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bakterija (DNK)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bakterija (DNK)
Citomegalovirus	Herpes virus (DNK)
Herpes simpleks virus 1	Herpes virus (DNK)
Herpes simpleks virus 2	Herpes virus (DNK)
Humani herpes virus 6	Herpes virus (DNK)
Enterovirus	Pikornavirus (RNK)
Humani parehovirus	Pikornavirus (RNK)
Varičela zoster virus	Herpes virus (DNK)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Kvasac (DNK)

Escherichia coli K1

E. coli, gram-negativni bacil iz reda Enterobacterales, jedan je od najčešćih organizama koji se nalaze u gastrointestinalnom traktu. Većina sojeva *E. coli* su bezopasni, međutim, oni koji ekspresuju kapsulirani polisaharid K1 mogu izazvati ekstraintestinalne infekcije^{3,4}. Sojevi *E. coli* koji poseduju K1 kapsulu su dominantni (~80%) među izolatima cerebrospinalne tečnosti novorođenčadi sa meningitisom⁵, i odgovorni su za ~40% septikemije i ~80% slučajeva meningitisa u ovoj populaciji, u kojoj su povezani sa stopom smrtnosti od 10–15%, i neurološkim posledicama u 30–50% slučajeva⁶. Patogeneza *E. coli* K1 uključuje kolonizaciju sluzokože u gastrointestinalnom traktu i invaziju u intravaskularni prostor⁷. Nakon dostizanja praga bakterijemije, *E. coli* K1 prodire u krvno-moždanu barijeru (BBB) i

napada centralni nervni sistem (CNS)⁷. Kada bakterije uđu u CNS, izazivaju oslobađanje proinflamatornih i toksičnih jedinjenja, što dovodi do povećane propustljivosti krvno-moždane barijere (BBB) i pleocitoze, što dovodi do meningitisa⁸.

Haemophilus influenzae

H. influenzae je gram-negativni kokobacil koji se može razdvojiti na inkapsulirane sojeve, od kojih postoji šest različitih serotipova (od a do f), pri čemu svaki ekspresuje jedinstvenu polisaharidnu kapsulu, kao i na neinkapsulirane ili netipizovane sojeve⁹. Prenos *H. influenzae* se najčešće odvija putem respiratornih kapljica¹⁰. Istorijski gledano, *H. influenzae* serotip b (Hib) bio je vodeći uzrok bakterijskog meningitisa kod dece mlađe od 5 godina. Međutim, u zemljama sa konjugovanim vakcinama protiv Hib-a u nacionalnim programima imunizacije, incidenca je smanjena za preko 90%^{11–14}. Nakon primene vakcinacije protiv Hib-a, netipizovani *H. influenzae* sada uzrokuje većinu invazivnih bolesti u svim starosnim grupama¹⁰. Netipizovani *H. influenzae* može izazvati infekcije uha kod dece i bronhitis, ali može dovesti i do invazivne bolesti¹⁰. Serotip b je najpatogeniji kod ljudi i može dovesti do upale pluća, bakterijemije, meningitisa, epiglotitisa, septičkog artritisa, celulitisa, upale srednjeg uha, gnojnog perikarditisa i, ređe, endokarditisa i osteomijelitisa¹⁰. Infekcije preostalim serotipovima dovode do sličnih procesa bolesti¹⁰.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes je fakultativno anaerobna, štapičasta, gram-pozitivna bakterija¹⁵. Od 12 identifikovanih serotipova *L. monocytogenes*, preko 98% izolata iz ljudske listerioze pripada četirima serotipovima: 1/2a, 1/2b, 1/2c i 4b^{15,16}. Prenos se odvija prvenstveno putem kontaminiranih prehrambenih proizvoda, što može dovesti do velikih epidemija¹⁵, dok se prenos sa čoveka na čoveka može dogoditi sa majke na dete u materici ili pri rođenju¹⁷. Invazivna listerioza pretežno pogađa trudnice, imunokompromitovane osobe, starije osobe i dojenčad i može izazvati bolesti opasne po život kao što su septikemija i meningitis¹⁸. Iako je broj infekcija godišnje umereno nizak, približno 23.150 slučajeva procenjenih globalno u

2010. godini, smrtnost među zaraženim osobama je visoka, sa 5463 smrtnih slučajeva procenjenih globalno u 2010. godini, što predstavlja 26,6% svih slučajeva¹⁹.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae je mala bakterija iz klase Mollicutes koju karakteriše odsustvo peptidoglikanskog ćelijskog zida, što dovodi do otpornosti na mnoge antimikrobne terapije²⁰. *M. pneumoniae* je važan uzrok infekcija respiratornog trakta i pneumonije stečene u zajednici u svim starosnim grupama. Zbog svojih blagih simptoma, često se naziva „hodajuća upala pluća“²⁰. Budući da su infekcije uzrokovane *M. pneumoniae* nedovoljno dijagnostikovane, procena broja slučajeva i smrtnih slučajeva povezanih sa *M. pneumoniae* je teška^{21,22}. Procenjuje se da 25% slučajeva *M. pneumoniae* uključuje ekstra-respiratorna stanja, pri čemu je bolest koja pogađa nervni sistem (i periferni i centralni) najteža. Ovi slučajevi predstavljaju medicinsku hitnu situaciju, jer neuropatije centralnog nervnog sistema povezane sa *M. pneumoniae* mogu dovesti do smrti ili do upornih neuroloških problema sa značajnim uticajem na zdravlje i značajnim smanjenjem kvaliteta života²³. Nažalost, *M. pneumoniae* je teško dijagnostikovati jer je kultivacija komplikovana i spora, a serološki testovi su efikasni u identifikaciji samo kada su dostupni serum i za akutnu i za rekonvalescentnu fazu²³.

Neisseria meningitidis (inkapsulirana)

N. meningitidis ili meningokok, je aerobni, gram-negativni diplokok i glavni uzročnik bakterijskog meningitisa²⁴. Trinaest serogrupa je identifikovano na osnovu antigenosti polisaharidne kapsule; serogrupe A, B, C, W, Y i X su uzrok većine slučajeva invazivnih bolesti²⁵. Najinvazivniji sojevi *N. meningitidis* su obično inkapsulirani, jer kapsula obezbeđuje otpornost na antitela domaćina i sprečava fagocitozu^{24,26}. *N. meningitidis* se asimptomatski prenosi u sluzokoži nazofarinksa kod ~10% zdravih osoba, a prenos se odvija kapljičnim aerosolom ili sekretima kolonizovanih osoba²⁷. Infekcije izazvane ovom bakterijom mogu uticati na osobe bilo koje dobi, ali najveća incidenca je kod dojenčadi i adolescenata²⁸.

Odnos smrtnosti i slučajeva meningokokne bolesti je 10–15%, čak i uz odgovarajuću antibiotsku terapiju²⁷. Sa uvođenjem vakcina, stope meningokokne bolesti opadaju u nekim zemljama, kao što su SAD i Holandija^{29,30}, ali se i sporadični i epidemijski slučajevi *N. meningitidis* i dalje registruju u zemljama gde multivalentna meningokokna vakcinacija još nije uvedena³¹.

Streptococcus agalactiae

Streptokok grupe B (streptokok grupe B, GBS) je gram-pozitivni kok. Identifikovano je deset serotipova na bazi polisaharida sa 97% slučajeva koji se pripisuju pet serotipova (Ia, Ib, II, III i V)^{32,33}. GBS može izazvati infekcije opasne po život kod novorođenčadi i imunokompromitovanih odraslih osoba. Kod novorođenčadi, bolest sa ranim početkom (< 7 dana) i kasnim početkom (7–90 dana) može se manifestovati kao bakterijemija, sepsa, upala pluća i meningitis³⁴. Kod odraslih, teške infekcije mogu se manifestovati kao bakterijemija i infekcije mekih tkiva^{35,36}, ali je GBS redak uzrok bakterijskog meningitisa, koji se uglavnom javlja kod osoba sa postojećim stanjima, kao što su imunokompromitovano stanje, curenje cerebrospinalne tečnosti i endokarditis³⁷. Asimptomatski kliconoštvo GBS- a u gastrointestinalnom i genitalnom traktu je uobičajeno³⁴. Pošto je ova bakterija vodeći uzročnik nepovoljnih ishoda po majku i novorođenčad širom sveta³⁸, SZO preporučuje intrapartalnu primenu antibiotika kod žena kolonizovanih GBS-om tokom trudnoće³⁹.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae je gram-pozitivni, inkapsulirani diplokok sa više od 90 poznatih serotipova identifikovanih na osnovu antigenskih razlika u kapsularnom polisaharidu⁴⁰. *S. pneumoniae* je čest nazalni komensal prisutan kod oko 20–40% dece i 5–10% odraslih, ali je takođe važan uzrok i bolesti sluzokože i invazivnih bolesti^{40,41} i jedan od vodećih uzroka bakterijskog meningitisa^{40,42}. SZO procenjuje da oko 1 milion dece umre svake godine od pneumokokne bolesti⁴³. Iako je uvođenje konjugovanih pneumokoknih vakcina dramatično smanjilo učestalost invazivnih pneumokoknih bolesti, uključujući meningitis^{44,45,46}, slučajevi pneumo-

koknog meningitisa uzrokovani serotipovima koji nisu obuhvaćeni vakcinom su u porastu, što poništava ukupni efekat vakcinacije^{46,47,48}. Zabrinjavajuće je to što je primećen značajan porast prevalencije rezistencije na antibiotike kod serotipova koji nisu obuhvaćeni vakcinom, uključujući rezistenciju na penicilin i eritromicin⁴⁸. Trenutno su dostupne dve vrste vakcina protiv *Streptococcus pneumoniae*: konjugovana pneumokokna vakcina 13 i pneumokokna polisaharidna vakcina 23, koje se preporučuju za decu ≤ 2 godine, odnosno odrasle ≥ 65 godina. Pored toga, vakcinacija se preporučuje za visokorizične populacije⁴⁰.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes je gram-pozitivna bakterija, takođe poznata kao *streptokok* grupe A (GAS), povezana sa ozbiljnim bolestima koje dovode do visokog morbiditeta i mortaliteta⁴⁹. Infekcija izazvana *S. pyogenes* može se javiti prenosom sa osobe na osobu (pljuvačka / nosni sekret, kontakt sa kožom) ili direktno iz okoline kroz oštećenu barijeru, kao što je povreda kože⁵⁰. Infekcije centralnog nervnog sistema koje uzrokuje *S. pyogenes* su relativno retke⁵¹, a studije pokazuju stope od oko 1% svih slučajeva bakterijskog meningitisa izazvanog *S. pyogenes*⁵²⁻⁵⁵, ali su povezane sa povećanim mortalitetom i morbiditetom⁵⁴. U jednoj holandskoj studiji, između 2006. i 2013. godine, GAS je izazvao meningitis kod 26 od 1322 pacijenta sa bakterijskim meningitisom stečenim u zajednici. Od tih 26 pacijenata, 5 (19%) je umrlo, a 11 (52%) od 21 preživelog pacijenta pretrpelo je neurološke posledice⁵⁴. Slično tome, brazilska studija je prijavila nisku učestalost meningitisa uzrokovanog GAS-om među pedijatrijskom populacijom, ali sa stopom smrtnosti od 43% između 2003. i 2011. godine⁵⁵. Infekcija koju uzrokuje *S. pyogenes* može izazvati i lokalizovane, neinvazivne bolesti, kao što su faringitis i impetigo, i invazivne bolesti, poput nekrotizirajućeg fasciitisa i sindroma toksičnog šoka^{49,50}. Neadekvatno antibiotsko lečenje *S. pyogenes* može dovesti do razvoja akutne reumatske groznice⁵⁰. Prevalencija infekcije je veća kod dece nego kod odraslih, ali bolest kod novorođenčadi je neuobičajena⁵⁶. Trenutno ne postoji vakcina za *S. pyogenes*, ali je Inicijativa SZO za istraživanje vakcine identifikovala njen razvoj kao prioritet⁵⁷.

Citomegalovirus

CMV, poznat i kao humani herpes virus tipa 5, je linearni, dvolančani, omotani DNK virus koji pripada beta potporodici Herpesviridae^{58,59}. CMV je uobičajeni ljudski patogen, koji inficira najmanje 50–80% odraslih do 40. godine, prenosi se direktnim kontaktom sa infektivnim telesnim tečnostima⁶⁰. CMV infekcija je generalno asimptomatska kod zdravih osoba ili se manifestuje simptomima koji uključuju groznicu, bol u grlu, umor, otečene žlezde i, povremeno, mononukleozu ili hepatitis⁶⁰. Međutim, kod imunokompromitovanih osoba i novorođenčadi, CMV infekcija može dovesti do sistemske bolesti sa komplikacijama⁵⁹. CMV je najčešći uzrok urođene infekcije, i može izazvati značajan morbiditet^{60,61}. Nakon primarne infekcije, CMV uspostavlja stanje latencije prvenstveno u mijeloidnim ćelijama, iz kojeg se može reaktivirati različitim stimulansima, uključujući imunosupresiju zbog terapija ili bolesti^{58,59}. Iako je CMV redak uzrok infekcije centralnog nervnog sistema^{62,63} imunokompromitovani pacijenti (npr. HIV pacijenti sa niskim brojem CD4 ćelija ili primaoci transplantata) imaju veću podložnost invazivnom CMV-u, kako od primarne infekcije, tako i od reaktivacije latentne bolesti⁶³.

Herpes simpleks virus 1 / Herpes simpleks virus 2

HSV-1 i HSV-2 su linearni, dvolančani, obmotani DNK virusi koji pripadaju alfa potporodici Herpesviridae⁶⁴ i dele približno 50% homologije sekvenci⁶⁵. HSV-1 i HSV-2 mogu zaraziti ista tkiva i izazvati slične bolesti, ali svaki ima sklonost prema određenim mestima i bolestima. HSV-1 je pretežno, ali ne isključivo, povezan sa oralnim infekcijama, dok je HSV-2 uglavnom povezan sa genitalnim lezijama⁶⁶. Procenjuje se da je 2020. godine 3,8 milijardi ljudi imalo HSV-1 infekciju na bilo kom mestu, a procenjuje se da je 519,5 miliona ljudi bilo pogođeno genitalnim HSV-2, što predstavlja oko 64,2% svetske populacije mlađe od 50 godina, odnosno 13,3% ljudi starosti 15–49 godina⁶⁶.

Kod imunokompromitovanih osoba, HSV infekcija može dovesti do ozbiljnih komplikacija kao što su encefalitis, meningitis i meningoencefalitis^{66,67}. Procenjuje se da HSV uzrokuje 11–22% virusnog encefalitisa⁶⁷ i jedan je od najčešćih uzroka fatalnog encefalitisa širom sveta. Procenjena učestalost HSV encefalitisa je 2,3 slučaja/milion ljudi godišnje, a HSV-1 čini 95% svih slučajeva⁶⁸. HSV može izazvati infekciju ili tokom primarne infekcije ili reaktivacijom latentnog virusa unutar centralnog nervnog sistema^{64,69}. HSV-2 takođe može izazvati ponavljajuće epizode meningitisa, nazvane Mollaretov meningitis⁶⁹. Retko se HSV-1 i HSV-2 mogu preneti sa majke na dete tokom porođaja, uzrokujući neonatalni herpes⁶⁶.

S obzirom na ozbiljnost HSV encefalitisa i HSV neonatalnih infekcija, smernice ukazuju na to da negativne rezultate PCR-a treba proceniti zajedno sa celokupnim kliničkim scenarijem, uključujući rezultate drugih testova, i ne treba ih koristiti samostalno da bi se isključila invazivna herpes bolest i prekinula terapija^{70,71}.

Humani herpes virus 6

HHV-6A i HHV-6B su linearni, dvolančani virusi koji pripadaju rodu Roseolovirus potporodice β -herpes virus^{72,73}. HHV-6 je sveprisutan, a više od 95% stanovništva širom sveta stiče seropozitivnost za HHV-6A, HHV-6B ili obe varijante do odrasle dobi⁷⁴. HHV-6B infekcije se obično javljaju tokom detinjstva, obično pre treće godine, i rezultiraju generalno blagim simptomima kao što su groznica, nervoza, dijareja, osip i rozeola^{72,75,76}. HHV-6A je slabo epidemiološki okarakterisan, ali se generalno veruje da izaziva infekcije kasnije u životu, sa izveštajima koji ga povezuju i sa asimptomatskim i simptomatskim infekcijama, i sa različitom seroprevalencijom širom sveta⁷⁴.

Kao i svi herpes virusi, HHV-6 uspostavlja doživotnu latentnu infekciju kod svojih domaćina. Za razliku od drugih ljudskih herpes virusa, HHV-6 se može integrisati u hromosome i prenositi putem Mendelovog nasleđivanja, što rezultira virusnom DNK u svakoj ćeliji sa jedrom u telu. Približno 1% stanovništva nosi hromozomski integrisani HHV-6 (ciHHV-6)⁷⁷.

HHV-6 se može reaktivirati, najčešće kod imunosupresovanih osoba, i povezan je sa bolestima centralnog nervnog sistema (npr. encefalitis), hepatitisom, pneumonitisom i odbacivanjem organa^{78,79}. Međutim, detekcija HHV-6 u cerebrospinalnoj tečnosti može stvoriti dijagnostički izazov, jer je često primećena detekcija latencije, supkliničke reaktivacije ili hromozomski integrisanog HHV-6 virusa⁸⁰. Bez obzira na to, laboratorijska identifikacija HHV-6 kod imunokompromitovanih osoba, pacijenata koji se podvrgavaju alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih ćelija ili imunokompetentne dece sa atipičnim prezentacijama ili komplikacijama može pomoći u postizanju konačne dijagnoze, pod uslovom da se dijagnostički rezultati tumače u kliničkom kontekstu pacijenta^{81, 82}.

Enterovirus

Enterovirus je rod jednolančanih RNK virusa sa pozitivnim smislom, povezanih sa višestrukim ljudskim bolestima⁸³. Enterovirus se može prenositi putem nazofaringealnog sekreta⁸⁴ i izazvati širok spektar bolesti kod ljudi, uključujući respiratorne, gastrointestinalne i bolesti centralnog nervnog sistema^{84,85}. Simptomi su obično blagi i mogu uključivati groznicu, curenje iz nosa, kašalj, kijanje i bolove u mišićima⁸⁴. Međutim, osobe sa oslabljenim imunitetom i deca sa astmom su pod rizikom od teških simptoma enterovirusnih infekcija^{84,85}. Procenjuje se da enterovirusi uzrokuju 1–4% slučajeva virusnog encefalitisa⁸⁶, i najvažniji su uzrok virusnog meningitisa kod novorođenčadi, a studije ukazuju da enterovirusi mogu biti odgovorni za čak 90% svih slučajeva u kojima je identifikovan etiološki agens⁸⁷. Enterovirus D68 i enterovirus A71 (ponekad se nazivaju i nepoliomielitis enterovirusom) povezani su sa teškim sekundarnim neurološkim posledicama infekcije, uključujući aseptični meningitis, encefalitis, akutnu flakcidnu paralizu i akutni flakcidni mijelitis⁸⁸. Nacionalna epidemija enterovirusa D68 u Sjedinjenim Državama 2014. godine, pretežno kod dece, dovela je do > 1.300 laboratorijski potvrđenih slučajeva teške infekcije⁸⁴. Tokom ove epidemije, kod oko 100 pacijenata je dijagnostikovao akutni flakcidni mijelitis⁸⁶, a mnogi od ovih pacijenata se nisu potpuno oporavili⁸⁹.

Humani parehovirus

Humani parehovirus (HPeV) je mali RNK virus bez omotača iz porodice Picornaviridae. Identifikovano je devetnaest genotipova^{90,91}, a serološke studije pokazuju da je > 90% dece inficirano najmanje jednim tipom HPeV do druge godine⁹². HPeV genotip 1 je najrasprostranjeniji tip i generalno izaziva blage gastrointestinalne i respiratorne bolesti⁹³, dok je genotip 3 obično povezan sa težim prezentacijama, kao što su bolesti slične sepsi i meningitis, posebno kod dece mlađe od tri meseca^{91,93}. HPeV je jedan od glavnih identifikovanih etioloških agensa virusnog meningitisa kod dojenčadi i, iako generalno ima dobre stope preživljavanja, navodno je povezan sa potencijalnim neurološkim razvojnim oštećenjem koje zahteva praćenje⁹⁴. Prenos se odvija fekalno-oralnim putem i od asimptomatskih i simptomatskih zaraženih osoba⁹¹. HPeV infekcije su retke kod starije dece i odraslih⁹³.

Varičela zoster virus

Virus varičela zoster (VZV), poznat i kao humani herpes virus tipa 3, je linearni, dvolančani, omotani DNK virus koji pripada alfa potporodici Herpesviridae^{95,96}. Primarna infekcija uzrokuje varičelu (boginje), tokom koje VZV uspostavlja latentnu infekciju u ganglijskim neuronima^{96,97}. Kod zdrave dece, varičela je uglavnom blaga, samoograničavajuća i jednostavna, koju karakteriše groznica, slabost i pruritični osip koji napreduje od makularnih do vezikularnih lezija⁹⁷. Dojenčad, adolescenti, odrasli, imunokompromitovane osobe i trudnice su izloženi riziku od razvoja teže bolesti i imaju veću učestalost komplikacija, uključujući upalu pluća, encefalitis i progresivnu raširenu varičelu^{96,98}. Reaktivacija i replikacija VZV-a kao rezultat povećanja starosti ili imunosupresije uzrokuje herpes zoster (HZ; herpes zoster) u tkivima inerviranim zahvaćenim neuronima. HZ karakteriše bol i jednostrani osip⁹⁵⁻⁹⁷, sa post-herpetičkom neuralgijom kao najčešćom komplikacijom. Ostale komplikacije uključuju oftalmološku zahvaćenost, bakterijsku superinfekciju lezija, paralizu kranijalnih/perifernih živaca i visceralnu uključenost, kao što su meningoencefalitis, pneumonitis, hepatitis i akutna nekroza mrežnjače⁹⁵⁻⁹⁷.

VZV može izazvati širok spektar različitih manifestacija centralnog nervnog sistema, uključujući encefalitis, meningitis, cerebelitis, mijelitis i Ramsay-Huntov sindrom⁹⁸. Procenjuje se da VZV uzrokuje 4–14% virusnog encefalitisa i drugi je najčešći uzrok virusnog meningitisa nakon enterovirusa u razvijenim zemljama⁹⁹. VZV je veoma zarazan i prenosi se respiratornim kapljicama, aerosolima ili direktnim kontaktom.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans i *Cryptococcus gattii* su gljivice iz životne sredine i dva etiološka agensa kriptokokoze¹⁰⁰. Infekcija je uzrokovana udisanjem isušenih ćelija kvasca u vazduhu ili eventualno polno proizvedenih bazidiospora^{101–103}. *C. neoformans* ima globalno rasprostranjenost i obično se nalazi u zemljištu, na trulom drvetu, u šupljinama drveća ili u ptičjem izmetu^{101,102}. Kod imunokompetentnih osoba, infekcije su minimalno simptomatske i brzo se povlače^{101,104}. Kod imunokompromitovanih osoba, *C. neoformans* može da se širi iz pluća, prelazi krvno-moždanu barijeru i dovodi do kriptokoknog meningoencefalitisa¹⁰¹. Simptomi kriptokoknog meningitisa uključuju glavobolju, groznicu, bolove u vratu, mučninu, povraćanje, fotofobiju i konfuziju ili promene u ponašanju¹⁰³. *C. neoformans* je najčešći oportunistički gljivični patogen centralnog nervnog sistema primećen kod HIV pozitivnih pacijenata, a kriptokokni meningitis smatra se pokazateljem bolesti u slučaju AIDS-a¹⁰⁴. Kod pacijenata sa HIV-om, procenjuje se da se godišnje dogodi 220.000 slučajeva kriptokoknog meningitisa, što uzrokuje 181.000 smrtnih slučajeva, prvenstveno u podsaharskoj Africi¹⁰⁵.

C. gattii živi u tlu i na određenom drveću, prvenstveno u tropskim i suptropskim regionima širom sveta, ali je pronađen i na kopnu Britanske Kolumbije, ostrva Vankuver, severozapadnog dela Pacifika (Oregon i Vašington) i u Kaliforniji¹⁰³. U studijama iz Australije, Papue Nove Gvineje, Britanske Kolumbije, Kanade i američkog pacifičkog severozapada, stopa smrtnosti među pacijentima sa infekcijama *C. gattii* kreće se od 13% do 33%¹⁰⁶. Infekcije uzrokovane *C.gattii* mogu uticati i na imunokompromitovane i imunokompetentne domaćine, sa različitim povezanim faktorima rizika identifikovanim u različitim regionima sveta¹⁰⁷.

Zbirni pregled i objašnjenje

Opis kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge je jednokratno plastično sredstvo koje omogućava obavljanje potpuno automatizovanih molekularnih testova za detekciju i identifikaciju nukleinskih kiselina iz više agensa, direktno iz uzoraka cerebrospinalne tečnosti. Glavne funkcije kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge obuhvataju kompatibilnost sa tečnim uzorcima, hermetično zadržavanje unapred ubačenih reagensa koji su neophodni za testiranje i zaista jednostavno korišćenje. Svi koraci pripreme uzorka i ispitivanja obavljaju se u kertridžu.

Svi reagensi potrebni za potpuno izvođenje testa su prethodno ubačeni i kompletni u kertridžu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Korisnik ne mora da dolazi u dodir sa bilo kojim reagensima i/ili da rukuje njima. Tokom testa, reagensima u kertridžu u analitičkom modulu analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 upravljaju pneumatički kontrolisani mikrofluidici i ne dolaze u direktan kontakt sa aktuatorima. Analizatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sadrže filtere za ulazni i izlazni vazduh, čime dodatno štite životnu sredinu. Nakon testiranja kertridž u svakom trenutku ostaje hermetički zatvoren, što u velikoj meri doprinosi bezbednom odlaganju kertridža.

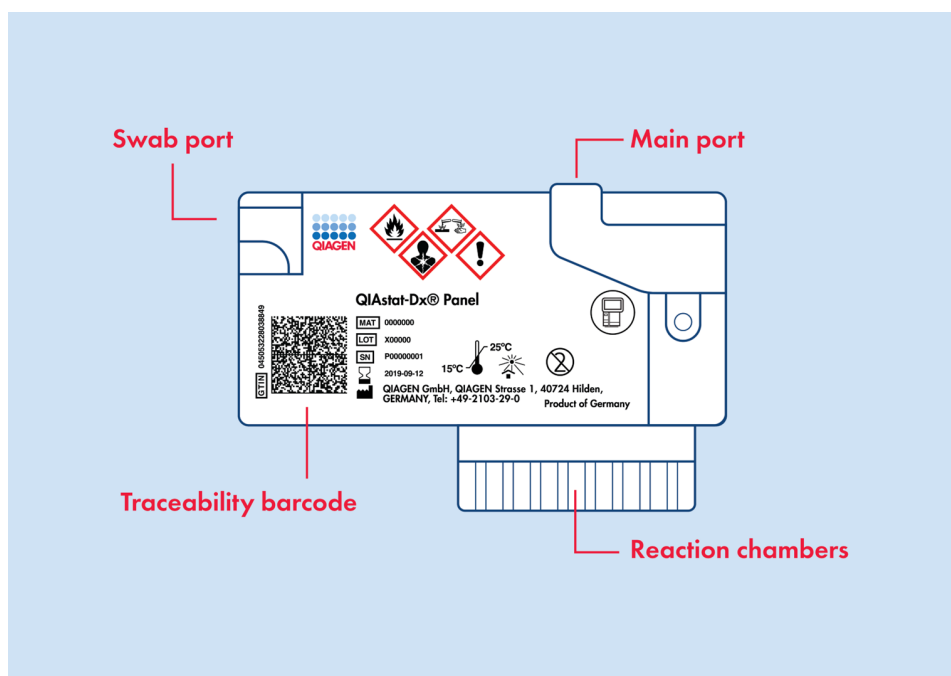
Više koraka se automatski izvršava u sekvenci u kertridžu pri kojima se koristi pneumatički pritisak za prenos uzoraka i tečnosti preko prenosnih komora do ciljnih odredišta.

Kada se kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge koji sadrži uzorak ubaci u analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0, sledeći koraci testa se automatski izvršavaju:

- Resuspenzija interne kontrole
- Liziranje ćelija mehaničkim i hemijskim sredstvima

- Membranska purifikacija nukleinske kiseline
- Mešanje prečišćene nukleinske kiseline sa liofilizovanim reagensima master miksa
- Prebacivanje definisanih alikvota eluata/master miksa u različite reakcione komore
- Učinkovitost multipleks RT-PCR testiranja u realnom vremenu u svakoj reakcionoj komori.

Napomena: Povećanje fluorescencije koje ukazuje na otkrivanje ciljnog analita se otkriva direktno u svakoj reakcionoj komori.



Slika 1. Prikaz kertridža QIAstat-Dx Panel Cartridge i njegovih funkcija.

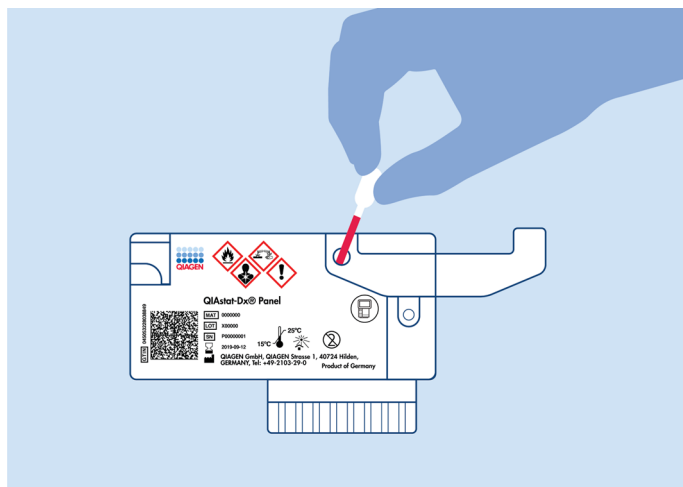
Napomena: Ulaz za bris se ne koristi za testove na panelu QIAstat-Dx ME Panel.

Princip procedure

Opis procesa

Dijagnostički testovi sa panelom QIAstat-Dx ME Panel se obavljaju na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. automatski obavlja sve korake pripreme i analiziranja uzorka. Uzorak se ručno ubacuje u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Transfer pipeta se koristi za prenos tečnog uzorka u glavni ulaz (Slika 2).



Slika 2. Razlivanje uzorka u glavni ulaz.

Uzimanje i ubacivanje uzoraka u kertridž

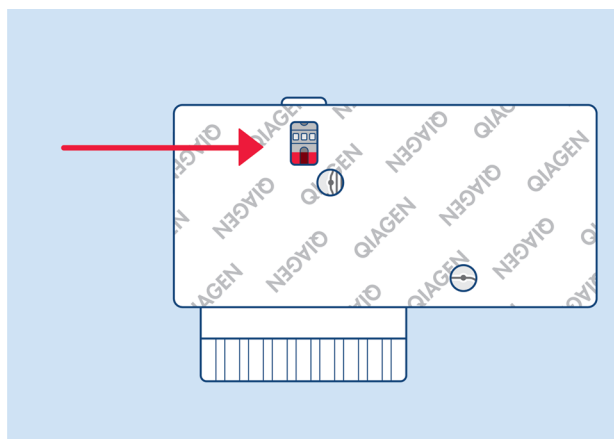
Uzimanje uzoraka i njihovo ubacivanje u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sme da obavlja osoblje koje je obučeno za bezbedno rukovanje biološkim uzorcima.

Obuhvaćeni su sledeći koraci i korisnik mora da ih izvrši:

1. Uzmite uzorak cerebrospinalne tečnosti (CSF).
2. Napišite informacije o uzorku ručno ili pričvrstite oznaku uzorka na gornji deo kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
3. Ručno ubacite uzorak cerebrospinalne tečnosti u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

200 µl uzorka se prenosi u glavni ulaz kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge pomoću jedne od transfer pipeta koje se dobijaju u pakovanju. Koristite alternativne sterilne i graduisane pipete u slučaju da ste iskoristili svih šest pipeta koje su dostavljene u kompletu.

Napomena: Prilikom ubacivanja uzorka cerebrospinalne tečnosti, korisnik vizuelno proverava prozor za proveru uzorka (pogledajte sliku u nastavku) kako bi potvrdio da je tačni uzorak ubačen (Slika 3).



Slika 3. Prozor za proveru uzorka (crvena strelica).

4. Skenirajte bar-kôd uzorka i bar-kôd kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge QR na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Važno: Nemojte skenirati bar-kôd sa pakovanja kertridža.

5. Kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se postavlja na analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
6. Test se pokreće na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Priprema uzorka, amplifikacija i otkrivanje nukleinske kiseline

Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. automatski vrši ekstrakciju, amplifikaciju i otkrivanje nukleinskih kiselina u uzorku.

1. Uzorak se homogenizuje i ćelije se rastvaraju u komori za liziranje kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge koja ima rotor koji se okreće velikom brzinom.
2. Nukleinske kiseline se pročišćuju iz liziranog uzorka preko vezivanja sa silicijumskom membranom u komori za purifikaciju kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u prisustvu haotropskih soli i alkohola.
3. Prečišćene nukleinske kiseline se ispiraju sa membrane u komori za purifikaciju i mešaju se sa liofilizovanim PCR hemikalijama u komori za osušene hemikalije kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. Mešavina uzorka i PCR reagenasa se stavlja u PCR komore kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge PCR koji sadrži liofilizovane prajmere i probe koji su specifični za test.

5. Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 kreira optimalne temperaturne profile za efikasno izvršavanje multipleks RT-PCR testiranja u realnom vremenu i meri fluorescenciju u realnom vremenu radi generisanja krivih amplifikacije.
6. Softver analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 tumači dobijene podatke, obrađuje kontrole i donosi izveštaj o testu.

Materijal koji se isporučuje

Sadržaj kompleta

Panel QIAstat-Dx meningitis/encefalitis (ME)	
Kataloški br.	691612
Broj testova	6
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Transfer pipete†	6

* 6 pojedinačno zapakovanih kertridža koji sadrže sve potrebne reagense za pripremu uzorka i multipleks real-time RT PCR testiranje, kao i internu kontrolu.

† 6 pojedinačno zapakovanih transfer pipeta za razlivanje tečnog uzorka u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Komponente u kompletu

Ključne komponente ovog kompleta objašnjene su u nastavku:

Tabela 2. Aktivni sastojci

Reagens	Aktivni sastojak	Koncentracija (% w/w)
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Interna kontrola	40.000–60.000 CFU/kertridž
	Proteinaza K	≥ 0,1%–< 1%
	Reverzna transkriptaza	20–100 U/kertridž
	dNTP-ovi	1–5 mM
	DNK polimeraza	10–100 U/kertridž
	Ciljani specifični prajmeri	100–1000 µM
	Sonda za detekciju obeležena ciljnim fluoroforom	100–1000 µM

Potreban materijal koji se ne isporučuje

Platforma i softver

Važno: Pre upotrebe se uverite da su instrumenti provereni i kalibrisani u skladu sa preporukama proizvođača.

QIAstat-Dx ME Panel je dizajniran za upotrebu sa analizatorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Pre početka testa proverite da li je dostupno sledeće:

- Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (najmanje jedan operativni modul i jedan analitički modul) sa verzijom softvera 1.4 ili 1.5* ILI analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (najmanje jedan operativni modul PRO i jedan analitički modul) sa verzijom softvera 1.6 ili novijom
- *Korisnički priručnik za analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (za upotrebu sa verzijom softvera 1.4 ili 1.5) ILI *Korisnički priručnik za analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0* (za upotrebu sa verzijom softvera 1.6 ili novijom)
- Najnoviji softver QIAstat-Dx za datoteke sa definicijom ispitivanja za panel QIAstat-Dx ME Panel instaliran na operativnom modulu ili operativnom modulu PRO

Napomena: Verzija softvera aplikacije 1.6 ili novija ne može da se instalira na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* Instrumenti DiagCORE® Analyzer sa verzijom softvera QIAstat-Dx 1.4 ili 1.5 se mogu koristiti kao alternativa instrumentima QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Upozorenja i mere predostrožnosti

Imajte u vidu da ćete možda morati da se konsultujete sa lokalnim propisima kada proizvođaču i regulatornim telima koja su na snazi u zemlji u kojoj se nalazi korisnik i/ili pacijent prijavljujete ozbiljne incidente koji su se desili u vezi sa uređajem.

- QIAstat-Dx ME Panel je za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- QIAstat-Dx ME Panel sme da koristi samo laboratorijsko osoblje koje je obučeno za rad sa analizatorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Informacije o bezbednosti

- Kada radite sa hemikalijama, uvek nosite odgovarajući laboratorijski mantil, rukavice za jednokratnu upotrebu i zaštitne naočare. Više informacija potražite u odgovarajućim listovima sa bezbednosnim podacima (Safety Data Sheet, SDS). Dostupni su na mreži u praktičnom i kompaktnom PDF formatu na adresi www.qiagen.com/safety, na kojoj možete da pronađete, pogledate i odštampate tehničke specifikacije za svaki QIAGEN komplet i komponentu kompleta.
- Pratite standardne laboratorijske procedure za održavanje radnih prostorija čistim i nekontaminiranim. Smernice su navedene u publikacijama kao što je Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety).
- Biološki i analitički uzorci potencijalno su infektivni. Pratite bezbednosne procedure svoje ustanove za rukovanje biološkim uzorcima. Odbacite uzorak i otpad testa u skladu sa lokalnim bezbednosnim procedurama.

- Uvek nosite odgovarajuću ličnu zaštitnu opremu i pratite bezbednosne procedure svoje ustanove za rukovanje biološkim uzorcima. Uvek rukujte svim uzorcima, kertridžima i transfer pipetama kao da mogu da prenesu infektivne agense.
- Uvek rukujte svim uzorcima, kertridžima i transfer pipetama kao da mogu da prenesu infektivne agense. Uvek pratite bezbednosne mere opreza kako su navedene u relevantnim smernicama, kao što je Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline (M29) instituta Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) ili u drugim odgovarajućim dokumentima koje su izdale lokalne vlasti.
- Kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge je zatvoreno sredstvo za jednokratnu upotrebu koje sadrži sve potrebne reagense za pripremu uzorka i multipleks real-time RT-PCR testiranje u analizatorima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Nemojte koristiti kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge kome je istekao rok upotrebe, koji izgleda oštećeno ili iz kog curi tečnost.
- Odložite uzorke, upotrebjene ili oštećene kertridže, i transfer pipete u skladu sa svim nacionalnim i lokalnim zdravstvenim i bezbednosnim zakonima i propisima.

Informacije za hitne slučajeve

CHEMTREC

Van SAD i Kanade +1 703-527-3887

Oprez

Sledeće izjave o opasnostima i merama opreza se odnose na komponente panela QIAstat-Dx ME Panel.



Sadrži: etanol, gvanidinijum hidroklorid, gvanidinijum tiocijanat, izopropil alkohol, proteinazu K, t- oktilfenoksipolietoksijatanol. Opasnost! Veoma zapaljiva tečnost i isparenje. Štetno ako se proguta ili udahne. Može biti štetno u dodiru sa kožom. Uzrokuje ozbiljne opekotine na koži i oštećenje očiju. Može izazvati simptome alergije ili astme ili teškoće u disanju ako se udahne. Može da izazove pospanost ili vrtoglavicu. Štetno po vodene organizme sa dugoročnim posledicama. Kontakt sa kiselinama oslobađa veoma toksičan gas. Korozivno za respiratorni trakt. Držite dalje od toplote/ varnica/otvorenog plamena/toplih površina. Zabranjeno pušenje. Izbegavajte udisanje prašine/isparenja/gasa/kapljica/spreja. Nosite zaštitne rukavice / zaštitnu odeću / zaštitu za oči / zaštitu za lice. Nosite respiratornu zaštitu. AKO UDE U OČI: Pažljivo ispirajte vodom nekoliko minuta. Uklonite sočiva ako ih nosite i ako je to lako uraditi. Nastavite sa ispiranjem. Ako ste bili izloženi ili mislite da je došlo do toga: Odmah pozovite CENTAR ZA TROVANJE ili lekara. Isperite usta. NE izazivajte povraćanje. Izvedite osobu na svež vazduh i omogućite joj slobodno disanje. Operite kontaminiranu odeću pre ponovne upotrebe. Čuvati na dobro provetrenom mestu. Držite posudu dobro zatvorenu. Odložite sadržaj/posudu u odobreni objekat u skladu sa lokalnim, regionalnim, nacionalnim i međunarodnim propisima.

Laboratorijske mere predostrožnosti

Da bi se zaštitili od moguće kontaminacije uzorka i radnog područja treba koristiti standardne laboratorijske procedure bezbednosti i čišćenja, uključujući sledeće mere predostrožnosti:

- Uzorci treba da se obrađuju u kabinetu za biološku bezbednost ili sličnoj čistoj površini koja obezbeđuje zaštitu korisnika. Ako se ne koristi kabinet za biološku bezbednost,

prilikom pripreme uzoraka treba koristiti kutiju za mrtvi vazduh (npr. AirClean PCR radna stanica), štit od prskanja (npr. Bel-Art Sciencevare Splash Shield) ili štitnik za lice.

- Kabinet za biološku bezbednost koji se koristi za obavljanje testiranja patogena (npr. kultura) ne treba da se koristi za pripremu uzoraka ili postavljanje kertridža.
- Pre obrade uzoraka, temeljno očistite radno područje pomoću odgovarajućeg sredstva za čišćenje, kao što je sveže pripremljen 10%-tni izbeljivač ili slično sredstvo za dezinfekciju. Da biste izbegli nakupljanje ostataka i potencijalno oštećenje uzorka ili smetnje uzrokovane dezinfekcionim sredstvima, obrišite dezinfikovane površine vodom.
- Uzorcima i kertridžima treba rukovati pojedinačno.
- Koristite čiste rukavice za uklanjanje materijala iz rasutih vreća za pakovanje i ponovo zatvorite vreće za pakovanje kada nisu u upotrebi.
- Zamenite rukavice i očistite radnu površinu između svakog uzorka.
- Odložite iskorišćene kertridže u odgovarajuću posudu za biološki opasan otpad neposredno nakon završetka testa.
- Izbegavajte preterano rukovanje kertridžom nakon završetka testiranja.
- Izbegavajte oštećenje kertridža (pogledajte „Informacije o bezbednosti“ na strani 25 za informacije o rukovanju oštećenim kertridžima).
- Koristite čiste rukavice za uklanjanje materijala iz rasutih kutija za pakovanje i zatvorite kutije za pakovanje kada nisu u upotrebi.

Zbog osetljive prirode detekcije patogena od strane panela QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel i da se spreči kontaminacija uzorka, ključno je pratiti standardne mikrobiološke laboratorijske prakse. Osoblje kliničke laboratorije može biti izvor patogena (npr. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, HSV-1, itd.) koje može detektovati panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

Kontaminacija uzorka može se dogoditi dok se uzorak sakuplja, transportuje ili testira. Preporučuje se pridržavanje najboljih praksi rukovanja uzorcima i procedura testiranja kako bi se smanjio rizik od kontaminacije koja bi mogla dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Dodatne mere predostrožnosti mogu uključivati dodatnu ličnu zaštitnu opremu, kao što je maska za lice, posebno kada imate znakove ili simptome respiratorne infekcije ili aktivnog herpesa / plika usled povišene temperature.

Mere predostrožnosti u vezi sa izveštavanjem o javnom zdravlju

Državni i lokalni organi za javno zdravlje objavili su smernice za obaveštavanje o bolestima o kojima se prijavljuje u svojim nadležnostima (npr. u skladu sa Službenim listom Evropske unije 6.7.2018 L 170/1, lista uključuje listeriozu, kao i invazivne bolesti izazvane bakterijama *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*) kako bi odredile neophodne mere za verifikaciju rezultata, identifikovanje i praćenje epidemija i za epidemiološka istraživanja. Laboratorije su dužne da se pridržavaju nacionalnih ili lokalnih propisa za podnošenje kliničkog materijala ili izolata za pozitivne uzorke nacionalnim laboratorijama za javno zdravlje.

Odlaganje u otpad

Odložite kao opasan otpad u skladu sa lokalnim i nacionalnim propisima. Ovo se odnosi i na neiskorišćene proizvode. U slučaju oštećenog kertridža pogledajte „Informacije o bezbednosti“ na strani 25.

Pratite preporuke u listu sa bezbednosnim podacima (SDS).

Skladištenje i rukovanje reagensima

Kertridže QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skladištite na suvom i čistom mestu i na sobnoj temperaturi (15–25 °C). Nemojte vaditi kertridže QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ili transfer pipete iz njihovih pojedinačnih pakovanja pre stvarne upotrebe. Kada se kertridž izvadi iz kesice, trebalo bi ga zaštititi od sunčeve svetlosti. Pod tim uslovima, kertridži QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se mogu skladištiti do datuma isteka roka upotrebe koji je odštampan na pojedinačnom pakovanju. Datum isteka roka važenja se takođe nalazi u bar-kôd oznaci kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i očitava ga panel ME Panel kada se u njega ubaci kertridž radi obavljanja testa.

Obratite pažnju na datume isteka roka upotrebe i uslove čuvanja koji su odštampani na kutiji i nalepnicama svih komponenti. Nemojte da koristite komponente kojima je istekao rok upotrebe ili koje su nepropisno čuvane.

U slučaju oštećenja kertridža pogledajte „Informacije o bezbednosti“ na strani 25.

Stabilnost tokom upotrebe

Nakon otvaranja pakovanja kertridža, uzorak treba ubaciti u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u roku od 30 minuta. Kertridži sa uzorkom treba da se postave na analizator QIAstat-Dx Analyzer u roku od 90 minuta.

Nemojte koristiti ako su se skladištili izvan specifikacija, ako je pakovanje oštećeno ili ako su vidljivi drugi znaci propadanja ili neispravnosti.

Čuvanje uzoraka i rukovanje njima

QIAstat-Dx ME Panel je za upotrebu sa CSF-om. Svi uzorci treba da se tretiraju kao potencijalno opasni.

Uzorak CSF-a treba prikupiti lumbalnom punkcijom i ne treba ga centrifugirati ili razblaživati. CSF uzorke treba prikupiti i njima rukovati u skladu sa preporučenim procedurama. Koristite sveže prikupljene uzorke CSF-a. Ako trenutno testiranje nije moguće, preporučeni uslovi skladištenja za CSF su navedeni u nastavku:

- Sobna temperatura (15–25 °C) do 24 sata
- U frižideru (2–8 °C) do 7 dana

Uzimanje uzorka

Uzorak CSF-a treba prikupiti lumbalnom punkcijom i ne treba ga centrifugirati.

Protokol

Kontrola kvaliteta

U skladu sa ISO sistemom upravljanja kvalitetom kompanije QIAGEN, svaka serija kompleta za meningitis/encefalitis QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel je testirana prema unapred utvrđenim zahtevima kako bi se obezbedio ujednačeni kvalitet proizvoda.

Informacije o spoljnoj kontroli

Svi zahtevi u pogledu spoljne kontrole kvaliteta i testiranje potrebno je da budu u skladu sa lokalnim, državnim i saveznim propisima ili organizacijama za akreditaciju i potrebno je da prate standardne korisničke procedure kontrole kvaliteta laboratorije.

Slepe kontrole se ne primenjuju na uređaju, jer se radi o kertridžu za jednokratnu upotrebu za jedno testiranje. Kompanija preporučuje redovno testiranje negativnih i pozitivnih spoljnih kontrola, ali se kontrole ne isporučuju sa panelom QIAstat-Dx ME Panel.

Postupak: Uzorci cerebrospinalne tečnosti

Važne napomene pre početka

- Uverite se da su dostupni svi materijali koji su potrebni, ali nisu obezbeđeni.
- Izaberite kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (kat. br. 691612). Identifikacija kertridža QIAstat-Dx ME Panel je podržana sivom trakom na etiketi i ikonom koja označava mozak (pogledajte „Simboli“ na strani 136).

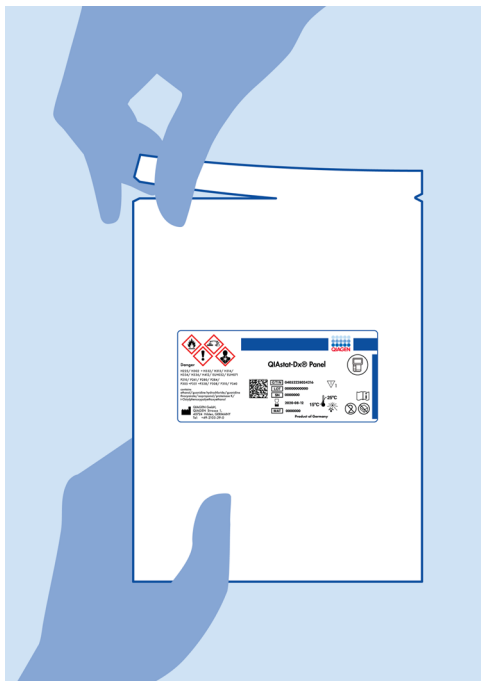
Rukovanje reagensima

- Transfer pipete koje se nalaze u kompletu namenjene su za jednokratnu upotrebu. U slučaju da su pipete za prenos ispuštene ili kontaminirane zbog greške korisnika, koristite bilo koju drugu komercijalno dostupnu pipetu sa minimalnom zapreminom od 200 µl.

Učitavanje uzorka u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

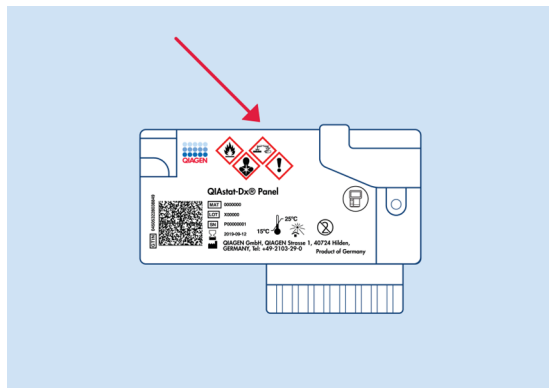
1. Temeljno očistite radno područje sveže pripremljenim 10%-tnim izbeljivačem (ili odgovarajućim dezinfekcionim sredstvom), a nakon toga isperite vodom.
2. Otvorite pakovanje kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge tako što ćete koristiti ureze za cepanje na bočnim stranama pakovanja (Slika 4).

Važno: Kada se pakovanje otvori, uzorak se mora ubaciti u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u roku od 30 minuta. Kertridže sa postavljenim uzorcima treba postaviti u analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 u roku od 90 minuta.



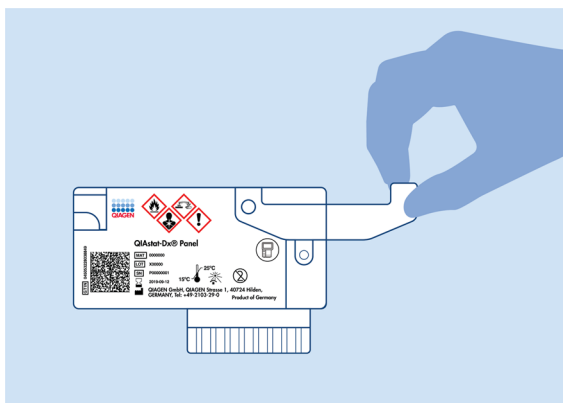
Slika 4. Otvaranje kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Izvadite kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge iz pakovanja i postavite ga tako da bar-kôd na etiketi bude okrenut ka vama.
4. Rukom napišite informacije o uzorku ili stavite etiketu sa informacijama o uzorku na gornju stranu kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Postarajte se da nalepnica bude pravilno postavljena i da ne blokira otvor poklopca (Slika 5).



Slika 5. Postavljanje informacija o uzorku na gornju stranu kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

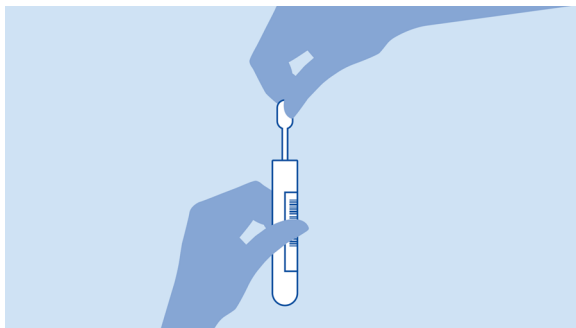
5. Otvorite poklopac za uzorak na glavnom ulazu na prednjoj strani kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Slika 6).



Slika 6. Otvaranje poklopca za uzorak na glavnom ulazu.

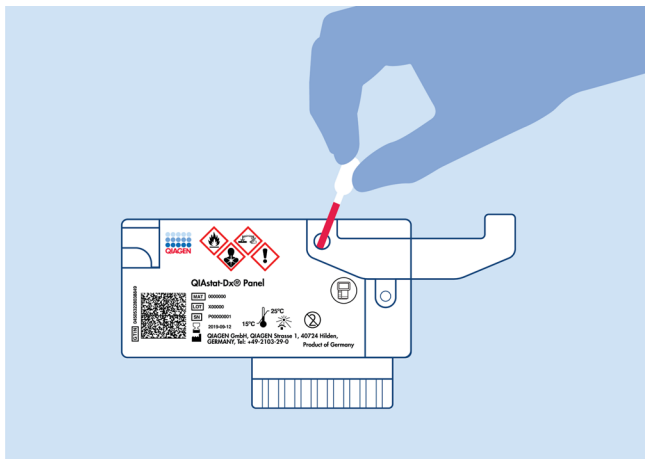
6. Otvorite epruvetu koja sadrži uzorak koji se testira. Transfer pipetom koja se dobija u kompletu izvucite tečnost do druge linije punjenja na pipeti (tj. 200 µl) (Slika 7).

Važno: Nemojte uvlačiti vazduh u pipetu. Ako se vazduh uvuče u pipetu, pažljivo izbacite tečnost uzorka u pipeti nazad u epruvetu sa uzorkom i ponovo uvucite tečnost.



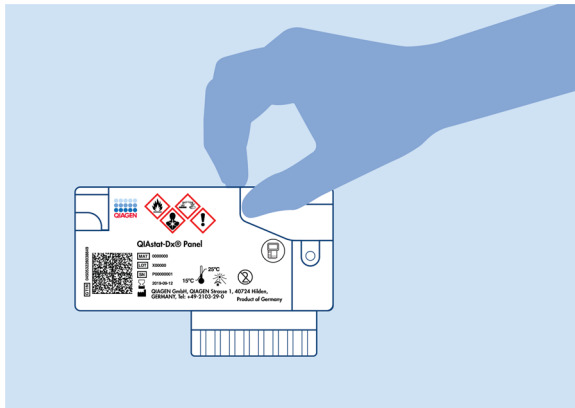
Slika 7. Uzimanje uzorka u transfer pipetu koja se dobija u kompletu.

7. Pažljivo prenesite 200 µl uzorka do glavnog ulaza kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge pomoću transfer pipete za jednokratnu upotrebu koja se dobija u kompletu (Slika 8).



Slika 8. Prenosjenje uzorka do glavnog ulaza kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

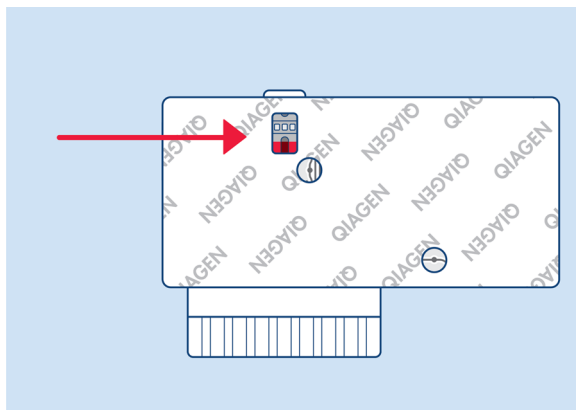
8. Čvrsto zatvorite poklopac glavnog ulaza tako da čujete zvuk zatvaranja (Slika 9).



Slika 9. Zatvaranje poklopca na glavnom ulazu.

9. Vizuelno potvrdite da je uzorak ubačen tako što ćete proveriti prozor za proveru uzorka na kertridžu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Slika 10).

Važno: Kada se uzorak ubaci u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, kertridž mora da se ubaci u analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 u roku od 90 minuta.



Slika 10. Prozor za proveru uzorka (crvena strelica).

Pokretanje analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Uključite analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 pritiskom na dugme **On/Off** (Uključivanje/isključivanje) na prednjoj strani instrumenta.

Napomena: Strujni prekidač na zadnjoj strani analitičkog modula mora da bude postavljen na položaj „I“. Indikatori statusa analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 će promeniti boju u plavu.

2. Sačekajte da se pojavi glavni ekran i da indikatori statusa analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 promene boju u zelenu i da prestanu da trepere.

3. Unesite korisničko ime i lozinku da biste se prijavili.

Napomena: Ekran Login (Prijavljivanje) se pojavljuje ako je aktivirana opcija **User Access Control** (Kontrola korisničkog pristupa). Ako je opcija **User Access Control** (Kontrola korisničkog pristupa) onemogućena, korisničko ime/lozinka nisu potrebni i pojaviće se glavni ekran.

4. Ako softver za datoteke sa definicijom testa nije instaliran na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0, pratite uputstva za instaliranje pre izvršavanja testa (pogledajte „Dodatak A: Instaliranje datoteke sa definicijom ispitivanja“ na strani 140, za dodatne informacije)

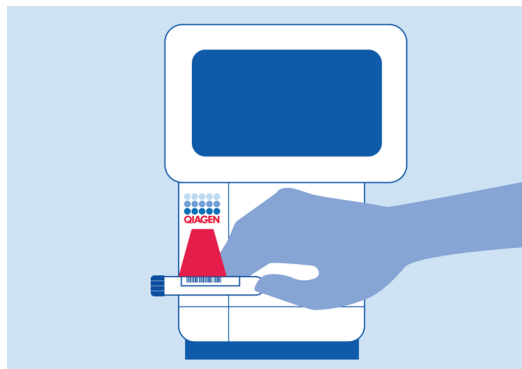
Izvođenje testa

1. Pritisnite **Run Test** (Izvedi test) u gornjem desnom uglu ekrana osetljivog na dodir analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Kada se pojavi zahtev, skenirajte bar-kôd ID-a na CSF epruveti sa uzorkom ili skenirajte bar-kôd sa informacijama o uzorku koji se nalazi na gornjoj strani kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (pogledajte korak 3) tako što ćete koristiti integrisani prednji čitač bar-koda analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Slika 11).

Napomena: Takođe možete uneti ID uzorka i pomoću virtuelne tastature na dodirnom ekranu biranjem polja **Sample ID** (ID uzorka).

Napomena: U zavisnosti od izabrane konfiguracije sistema, unos ID-a pacijenta može biti potreban u ovom koraku.

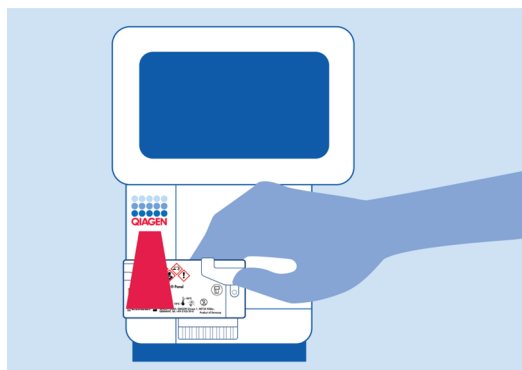
Napomena: Uputstva analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 pojavljuju se na traci uputstava u dnu dodirnog ekrana.



Slika 11. Skeniranje bar-koda ID-a uzorka.

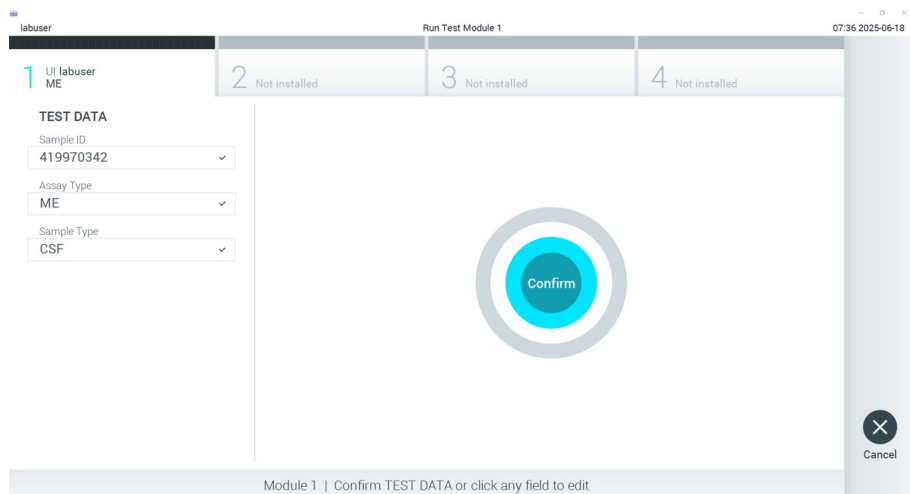
3. Kada se to zatraži, skenirajte bar-kôd kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge koji će biti korišćen (Slika 12). Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatski prepoznaje testove koje treba izvršiti na osnovu bar-kôda kertridža.

Napomena: Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 neće prihvatiti kertridže QIAstat-Dx ME Panel Cartridge kojima je istekao rok upotrebe, koji su ranije korišćeni niti kertridže za ispitivanja koja nisu instalirana na jedinici. U ovim slučajevima se prikazuje poruka o grešci, a kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge će biti odbijen. Više detalja o instaliranju ispitivanja pogledajte u *Korisničkom priručniku* za analizator *QIAstat-Dx Analyzer 1.0* ili *Korisničkom priručniku* za analizator *QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.



Slika 12. Skeniranje bar-koda kertridža QIAstat-Dx QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

4. Na ekranu Confirm (potvrda), pregledajte unete podatke i izvršite sve potrebne promene tako što ćete izabrati odgovarajuća polja na dodirnom ekranu i urediti informacije.
5. Ako su svi prikazani podaci tačni, pritisnite **Confirm** (Potvrdi). Ako je potrebno, izaberite odgovarajuće polje da biste uredili sadržaj tog polja ili pritisnite **Cancel** (Otkazi) da biste otkazali test (Slika 13).

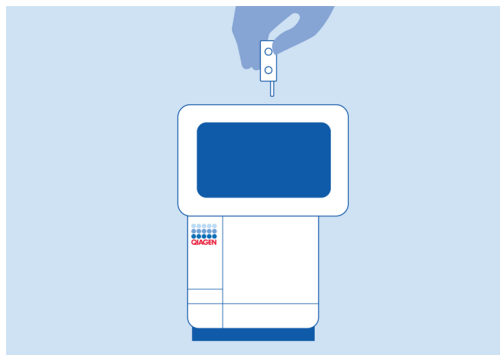


Slika 13. Potvrđivanje unosa podataka.

6. Postarajte se da oba poklopca za uzorak ulaza za bris i glavnog ulaza kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge budu zatvorena. Kada se ulaz za kertridž na gornjoj strani analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatski otvori, postavite kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge tako da bar-kôd bude okrenut nalevo i da reakcione komore budu okrenute nadole (Slika 14).

Napomena: Ne gurajte kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u instrument QIAstat-Dx Analyzer. Stavite ga pravilno u ulaz za kertridž i QIAstat-Dx Analyzer instrument će automatski preneti kertridž u analitički modul.

Napomena: Ulaz za bris se ne koristi za testove na panelu QIAstat-Dx ME Panel.



Slika 14. Ubacivanje kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

- Po detekciji kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 će automatski zatvoriti poklopac ulaza za kertridž i započeti izvođenje testa. Rukovaoc više ništa ne treba da radi da bi započeo analizu.

Napomena: Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 neće prihvatiti kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge koji nije korišćen i skeniran tokom podešavanja testa. Ako se ubaci kertridž drugačiji od onog koji je skeniran, generisaće se greška i kertridž će biti automatski izbačen.

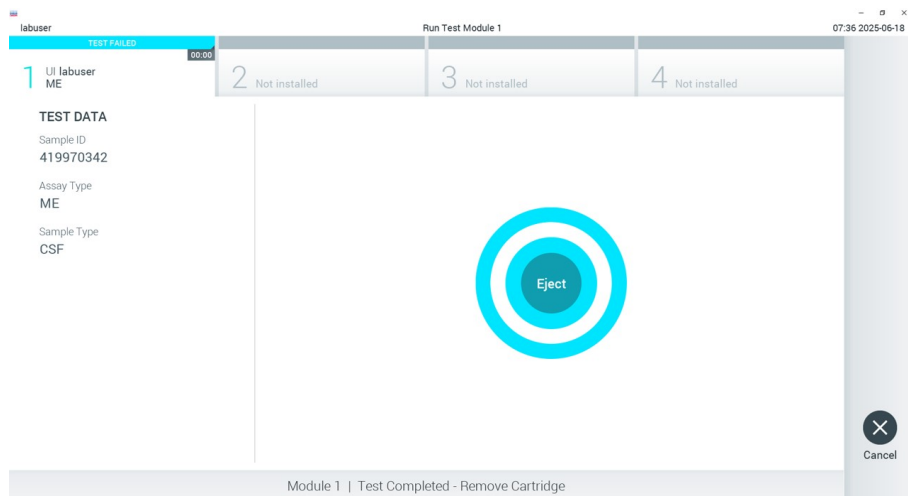
Napomena: Do ovog trenutka možete otkazati probni rad pritiskom na **Cancel** (Otkazi) u donjem desnom uglu ekrana osetljivog na dodir.

Napomena: Zavisnosti od konfiguracije sistema, od rukovaoca se može tražiti da ponovo unese svoju korisničku lozinku da bi započeo izvođenje testa.

Napomena: Poklopac ulaza za kertridž će se automatski zatvoriti nakon 30 sekundi ako kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ne bude postavljen na ulaz. Ako se to dogodi, ponovite proceduru od koraka 1.

8. Preostalo vreme ciklusa se prikazuje na dodirnom ekranu tokom trajanja ciklusa testa.
9. Nakon završetka izvođenja testa pojaviće se ekran Eject (Izbaci) (Slika 15) i na **statusnoj traci modula** će se prikazati rezultat testa u vidu jedne od sledećih opcija:
- **TEST COMPLETED** (TEST JE OBAVLJEN): Test je uspešno obavljen.
 - **TEST FAILED** (TEST NIJE USPEO): Došlo je do greške tokom testa.
 - **TEST CANCELED** (TEST JE OBUSTAVLJEN): Korisnik je otkazao test.

Važno: Ako test ne uspe, obratite se tehničkoj službi kompanije QIAGEN.



Slika 15. Prikaz ekrana Eject (Izbaci).

10. Pritisnite dugme  **Eject** (Izbaci) na dodirnom ekranu da biste uklonili kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i odložili ga kao biološki otpad u skladu sa svim nacionalnim, državnim i lokalnim zdravstvenim i bezbednosnim propisima i zakonima. QIAstat-Dx ME Panel Cartridge treba ukloniti kada se ulaz za kertridž otvori i izbaci kertridž. Ako se kertridž ne ukloni nakon 30 sekundi, automatski će se vratiti u analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 i poklopac ulaza za kertridž će se zatvoriti. Ako dođe do toga, pritisnite **Eject** (Izbaci) da biste ponovo otvorili poklopac ulaza za kertridž i zatim uklonite kertridž.

Važno: Upotrebljeni kertridži QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se moraju odložiti. Nije moguće ponovo upotrebiti kertridže za testove za koje je izvođenje počelo, a zatim otkazano od strane rukovaoca ili za koje je otkrivena greška.

11. Kada se kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge izbaci, prikazaće se ekran Summary (Sažetak) sa rezultatima. Da biste započeli proces izvođenja drugog testa, pritisnite **Run Test** (Izvedi test).

Napomena: Više informacija o upotrebi analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 potražite u *Korisničkom priručniku za analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0* Više informacija o upotrebi analizatora QIAstat-Dx Analyzer 2.0 potražite u *Korisničkom priručniku za analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.

Tumačenje rezultata

Tumačenje interne kontrole

Panel QIAstat-Dx ME Panel Cartridge uključuje kompletan proces interne kontrole, koji je titrovani *Schizosaccharomyces pombe*, kvasac (gljivica) koji se nalazi u kertridžu u suvom obliku i rehidrira nakon ubacivanja. Materijal interne kontrole verifikuje sve korake procesa analize, uključujući homogenizaciju uzorka, lizu virusnih i ćelijskih struktura (hemijskim i mehaničkim razbijanjem), prečišćavanje nukleinske kiseline, reverznu transkripciju i real-time PCR.

Pozitivan signal za internu kontrolu znači da su svi procesni koraci koje je izvršio kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge bili uspešni.

Negativan rezultat interne kontrole ne negira nijedan pozitivan rezultat za otkrivene i identifikovane ciljne patogene, ali poništava sve negativne rezultate u analizi. Zato je potrebno ponoviti test ako je signal interne kontrole negativan.

Rezultati interne kontrole se tumače u skladu sa tabelom 3.

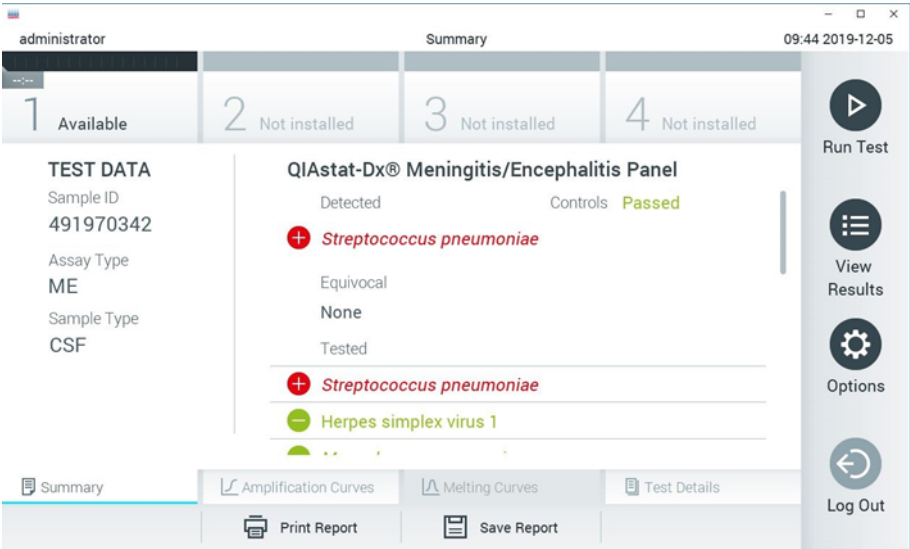
Tabela 3. Tumačenje rezultata interne kontrole

Rezultat kontrole	Objašnjenje	Radnja
Passed (Uspešno)	Interna kontrola je uspešno pojačana	Ciklus je uspešno završen. Svi rezultati su važeći i mogu ući u izveštaj. Otkriveni patogeni ulaze u izveštaj kao „positive“ (pozitivno) a neotkriveni patogeni ulaze u izveštaj kao „negative“ (negativno).
Failed (Nije uspelo)	Interna kontrola nije uspela	Pozitivno otkriveni patogen (ili patogeni) ulazi u izveštaj, ali svi negativni rezultati (patogen [ili patogeni] koji je testiran ali nije otkriven) su nevažeći. Ponovite testiranje pomoću novog kertridža QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Napomena: Slike ekrana analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 u ovom odeljku su zamišljene kao primer i ne mogu predstavljati specifične rezultate patogena date za panel QIAstat-DxME Panel.

Pregledanje rezultata analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0

Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatski tumači i čuva rezultate testova. Nakon izbacivanja kertridža QIAstat-Dx ME Panel, ekran Summary (Sažetak) sa rezultatima će se prikazati automatski (Slika 16).

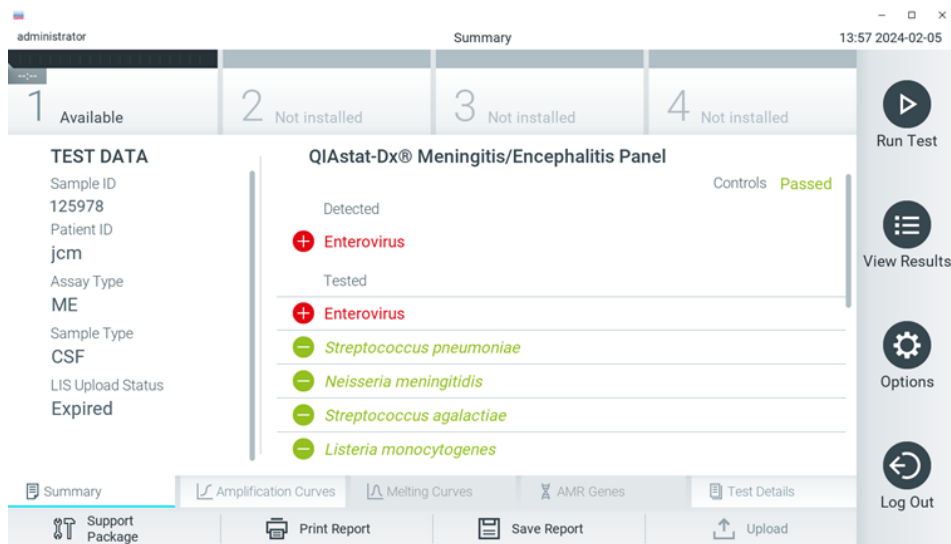


Slika 16. Primer ekrana Results Summary (Sažetak rezultata) na kom su prikazani Test Data (Podaci o testu) u levom panelu i Test Summary (Sažetak testa) u glavnom panelu analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Ostale kartice sa više informacija su dostupne na ovom ekranu. Ove kartice su objašnjene u sledećim odeljcima:

- **Amplification curves** (Krive amplifikacije) („Pregled krivih amplifikacije“ na strani 51)
- **Melting curves** (Krive topljenja) (ova kartica je onemogućena za panel QIAstat-Dx ME Panel)
- **Test Details** (Detalji testa) („Pregled detalja testa“ na strani 54)

Slika 17 prikazuje ekran za analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



Slika 17. Primer ekrana Summary (Sažetak) sa rezultatima na kom su prikazani Test Data (Podaci o testu) u levom panelu i Test Summary (Sažetak testa) u glavnom panelu analizatora QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sadrži dodatnu karticu:

- **AMR genes** (AMR geni): Ova kartica je onemogućena za panel QIAstat-Dx ME Panel.

Napomena: Od ove tačke nadalje, primeri snimaka ekrana će se koristiti kada se govori o analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i/ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 gde se opisuju funkcije koje su iste.

Na glavnom delu ekrana se nalaze sledeće liste i rezultati su označeni bojama i simbolima:

- Prva lista, sa naslovom **Detected** (Otkriveno) sadrži sve patogene koji su otkriveni i identifikovani u uzorku, ispred njih je znak  i crvene su boje.
- Druga lista, pod nazivom **Equivocal** (Dvosmisleno) se ne koristi. Ekvivokalni rezultati nisu primenljivi za panel QIAstat-Dx ME Panel, stoga će lista **Equivocal** (Dvosmisleno) uvek biti prazna.
- Na trećoj listi, pod naslovom **Tested** (Testirano), su navedeni svi patogeni koji su testirani u uzorku. Patogeni koji su detektovani i identifikovani u uzorku obeleženi su crvenom bojom i ispred njih se nalazi znak . Ispred patogena koji su testirani ali nisu detektovani stoji znak  i prikazani su u zelenoj boji. Nevažeci patogeni su takođe prikazani na ovoj listi.

Napomena: Patogeni koji su otkriveni i identifikovani u uzorku prikazani su i na listi **Detected** (Otkriveno) i na listi **Tested** (Testirano).

Ukoliko test nije uspešno obavljen, prikazuje se poruka **Failed** (Nije uspelo) iza koje sledi određeni kôd greške.

Na levoj strani ekrana su prikazani sledeći Test Data (Podaci o testu):

- Sample ID (ID uzorka)
- Patient ID (ID pacijenta) (ako je dostupan)
- Assay Type (Tip ispitivanja)
- Sample Type (Tip uzorka)

Dodatni podaci o ispitivanju su dostupni preko kartica u donjem delu ekrana (npr. dijagrami amplifikacije i pojedinosti o testu) u zavisnosti od prava pristupa rukovaoca.

Izveštaj sa podacima o ispitivanju može da se izveze na eksterni USB skladišni uređaj. Ubacite USB skladišni uređaj u jedan od USB ulaza na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 i pritisnite **Save Report** (Sačuvaj izveštaj) na traci u donjem delu ekrana. Ovaj izveštaj može da se izveze kasnije u svakom trenutku biranjem testa u **listi View Results** (Pregledaj rezultate).

Izveštaj može da se pošalje štampaču pritiskom na dugme **Print Report** (Štampaj izveštaj) na donjoj traci ekrana.

Pregled krivih amplifikacije

Da biste pregledali krive amplifikacije testa otkrivenih patogena, pritisnite karticu [↗](#) **Amplification Curves** (Krive amplifikacije) (Slika 18).



Slika 18. Ekran Amplification Curves (Krive amplifikacije) (kartica PATHOGENS (PATOGENI)).

Pojedinosti o testiranim patogenima i kontrolama prikazane su na levoj strani, a krive amplifikacije prikazane su na sredini.

Napomena: Ako je opcija User Access Control (Kontrola korisničkog pristupa) omogućena na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0, ekran **Amplification Curves** (Krive amplifikacije) dostupan je samo rukovaocima sa pravima pristupa.

Pritisnite karticu **PATHOGENS** (PATOGENI) na levoj strani za prikaz dijagrama koji odgovaraju testiranim patogenima. Pritisnite naziv patogena za izbor patogena koji će biti prikazani na dijagramu amplifikacije. Moguće je odabrati jedan patogen, više patogena ili nijedan patogen. Svakom patogenu na izabranoj listi biće dodeljena boja koja odgovara krivoj amplifikacije povezanoj sa tim patogenom. Patogeni koji nisu izabrani biće prikazani sivom bojom.

Odgovarajuće vrednosti C_T i fluorescencije parametra praćenja (Endpoint Fluorescence, EP) se prikazuju ispod naziva svakog patogena.

Pritisnite karticu **CONTROLS** (KONTROLE) na levoj strani da biste prikazali kontrole u dijagramu amplifikacije. Pritisnite krug pored naziva kontrole da biste je izabrali ili poništili izbor (Slika 19).



Slika 19. Ekran Amplification Curves (Krive amplifikacije) (kartica CONTROLS (KONTROLE)).

Dijagram amplifikacije prikazuje krivu podataka za izabrane patogene ili kontrole. Za promenu između logaritamske i linearne skale za Y-osu, pritisnite dugme Lin ili Log u donjem levom uglu dijagrama.

Skala X-ose i Y-ose može se podešavati pomoću **plavih birača** na svakoj osi. Pritisnite i zadržite plavi birač, a zatim ga premestite na željeno mesto na osi. Premestite plavi birač na početak ose da biste se vratili na podrazumevane vrednosti.

Pregled detalja testa

Pritisnite  **Test Details** (Detalji testa) na kartici sa trakom menija u dnu dodirnog ekrana da biste detaljnije pregledali rezultate. Pomerajte nadole da biste videli kompletan izveštaj.

Sledeći Test Details (Detalji testa) prikazani su na sredini ekrana (Slika 20):

- User ID (ID korisnika)
- Cartridge SN (Serijski broj kertridža)
- Cartridge Expiration Date (Rok upotrebe kertridža)
- Module SN (Serijski broj modula)
- Test Status (Status testa) (Completed (Završeno), Failed (Nije uspeo) ili Canceled (Otkazano) od strane rukovaoca)
- Error Code (Kôd greške) (ako je primenljivo)
- Test Start Date and Time (Datum i vreme početka testa)
- Test Execution Time (Vreme izvođenja testa)
- Assay Name (Naziv ispitivanja)
- Test ID (ID testa)
- Test Result (Rezultat testa)
 - **Positive** (Pozitivno) (ako je otkriven/identifikovan najmanje jedan patogen meningitisa/encefalitisa)
 - **Negative** (Negativno) (ako se ne otkrije patogen meningitisa/encefalitisa)
 - **Failed** (Nije uspeo) (došlo do greške ili je korisnik obustavio test)

- Lista analita koji su testirani u ovom ispitivanju, sa C_T i fluorescencijom parametra praćenja u slučaju pozitivnog signala
- Internal Control (Interna kontrola) sa C_T i fluorescencijom parametra praćenja

The screenshot displays the 'Test Details' window of the QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel software. The interface is divided into several sections:

- Top Bar:** Shows the user 'administrator', the title 'Test Details', and the timestamp '09:33 2024-12-05'.
- Navigation Tabs:** Four tabs are visible: '1 Available', '2 Not installed', '3 Not installed', and '4 Not installed'. The '1 Available' tab is selected.
- TEST DATA (Left Panel):**
 - Sample ID: 10099111025001250
 - Patient ID: m1
 - Assay Type: ME
 - Sample Type: CSF
 - LIS Upload Status: Pending
- TEST DETAILS (Right Panel):**
 - User ID: administrator
 - Cartridge SN: P00000007
 - Cartridge Expiration Date: 2022-12-30 00:00
 - Module SN: 1350
 - Test Status: Completed
 - Test Start Date and Time: 2024-12-04 15:21
 - Test Execution Time: 79 min 14 sec
 - Assay Name: ME
 - Test ID: 202412041520280513
 - Test Result: pos
- Bottom Bar:** Contains icons for 'Support Package', 'Print Report', 'Save Report', and 'Upload'.
- Right Sidebar:** Includes buttons for 'Run Test', 'View Results', 'Options', and 'Log Out'.

Slika 20. Primer ekrana na kom su prikazani Test Data (Podaci o testu) u levom panelu i Test Details (Detalji testa) u glavnom panelu.

Pregledanje rezultata iz prethodnih testova

Da biste pregledali rezultate iz prethodnih testova koji su sačuvani u spremištu rezultata, pritisnite **View Results** (Prikaz rezultata) na traci glavnog menija (Slika 21).

administrator		Test Results		09:34 2024-12-05	
1 Available		2 Not installed		3 Not installed	
4 Not installed					
Sample ID	Assay	Operator ID	Mod	Date/Time	Result
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:51	pos
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:49	pos
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:48	pos
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 13:20	neg
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 13:19	neg
542450826	ME	administrator	-	2024-12-04 13:17	neg

Slika 21. Primer ekrana View Results (Prikaz rezultata).

Sledeće informacije su dostupne za svaki izvedeni test (Slika 21):

- Sample ID (ID uzorka)
- Test (naziv testa koji je „ME“ za panel za meningitis/encefalitis)
- Operator ID (ID korisnika)
- Mod (analitički modul na kom je izvršen test)
- Date/Time (Datum/Vreme) (datum i vreme završetka testa)
- Result (Rezultat) (ishod testa: positive (pozitivno) [pos], negative (negativno) [neg], failed (nije uspeo) [fail] ili successful (uspešno) [suc])

Napomena: Ako je opcija User Access Control (Kontrola korisničkog pristupa) omogućena na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0, podaci za koje korisnik nema prava pristupa će biti sakriveni zvezdicama.

Izaberite jedan ili više rezultata testa tako što ćete pritisnuti sivi krug sa leve strane ID-a uzorka. Pored izabranih rezultata pojavice se oznaka potvrde. Poništite izbor rezultata testa tako što ćete pritisnuti tu kvačicu. Kompletna lista rezultata se može izabrati pritiskom na  **kvačicu** u gornjem redu (Slika 22).

administrator

Test Results

09:34 2024-12-05

1 Available	2 Not installed	3 Not installed	4 Not installed			
☒ Sample ID	Assay	Operator ID	Mod		Date/Time	Result
☒ 0104053228034858...	ME	administrator	-		2024-12-04 14:51	pos
☒ 0104053228034858...	ME	administrator	-		2024-12-04 14:49	pos
☐ 0104053228034858...	ME	administrator	-		2024-12-04 14:48	pos
☐ 0104053228034858...	ME	administrator	-		2024-12-04 13:20	neg
☐ 0104053228034858...	ME	administrator	-		2024-12-04 13:19	neg
☐ 542450826	ME	administrator	-		2024-12-04 13:17	neg

K < Page 2 of 12 > ↗

Remove Filter

Print Report

Save Report

Search

Upload

Run Test

View Results

Options

Log Out

Slika 22. Primer biranja opcije Test Results (Rezultati testa) na ekranu View Results (Prikaz rezultata).

Pritisnite bilo gde u redu testa za pregled rezultata za određeni test.

Pritisnite naslov kolone (npr., Sample ID (ID oznaka uzorka)) da biste sortirali listu po rastućem ili opadajućem redosledu prema tom parametru. Lista istovremeno može da se sortira prema samo jednoj koloni.

U koloni Result (Rezultat) prikazuje se ishod svakog testa (Tabela 4).

Tabela 4. Opisi rezultata testa na ekranu View Results (Prikaz rezultata)

Ishod	Rezultat	Opis	Radnja
Pozitivno	 pos	Najmanje jedan patogen je pozitivan	Rezultate specifične za patogene potražite na ekranu Summary Results (Sažetak rezultata) ili štampanom primerku rezultata.
Positive with warning (Pozitivno sa upozorenjem)	 !pos*	Najmanje jedan patogen je pozitivan, ali je interna kontrola neuspešna	Rezultate specifične za patogene potražite na ekranu Summary Results (Sažetak rezultata) ili štampanom primerku rezultata.
Negativno	 neg	Nisu otkriveni analiti	Rezultate specifične za patogene potražite na ekranu Summary Results (Sažetak rezultata) ili štampanom primerku rezultata.
Failed (Nije uspelo)	 fail	Test nije uspeo jer je došlo do greške, korisnik je otkazao test ili patogeni nisu otkriveni i interna kontrola nije uspeła.	Ponovite test koristeći nov kertridž. Prihvatite rezultate ponovljenog testiranja. Ako greška i dalje postoji, obratite se tehničkoj službi kompanije QIAGEN da biste dobili dodatna uputstva.
Uspešno	 Suc	Test je ili pozitivan ili negativan ali korisnik nema odgovarajuće dozvole da bi video rezultate testa.	Prijavite se sa korisničkog profila koji ima prava da pregleda rezultate.

Pritisnite **Save Report** (Sačuvaj izveštaj) da biste sačuvali izveštaj(e) za izabrani(e) rezultat (e) u PDF formatu na eksterni USB skladišni uređaj.

Izaberite tip izveštaja: **List of Tests** (Lista testova) ili **Test Reports** (Izveštaji o testu).

Pritisnite **Search** (Pretraži) da biste pretražili rezultate testa prema Sample ID (ID uzorka), Assay (Ispitivanje) i Operator ID (ID rukovaoca). Unesite nisku za pretragu pomoću virtuelne tastature i pritisnite **Enter** da biste započeli pretragu. U rezultatima pretrage biće prikazani samo podaci koji sadrže tekst za pretragu.

Ako je lista rezultata filtrirana, pretraga će se odnositi samo na filtriranu listu.

Pritisnite i zadržite naslov kolone da biste primenili filter na osnovu tog parametra. Za neke parametre, kao što je Sample ID (ID uzorka), prikazaće se virtuelna tastatura kako bi mogla da se unese niska za pretragu za filter.

Za druge parametre, kao što je Assay (Ispitivanje), otvoriće se dijalog sa listom ispitivanja sačuvanih u spremištu. Izaberite jedno ili više ispitivanja da biste filtrirali samo testove obavljene sa izabranim ispitivanjima.

Simbol  sa leve strane naslova kolone ukazuje na to da je filter te kolone aktivan.

Filter možete da uklonite tako što ćete pritisnuti Remove Filter (Ukloni filter) na traci podmenija.

Izvoz rezultata na USB disk

Sa bilo koje kartice na ekranu View Results (Prikaz rezultata) izaberite **Save Report** (Sačuvaj izveštaj) da biste izvezli i sačuvali kopiju rezultata testa u PDF formatu na USB disk (od Slika 23 do Slika 24). Ulas se nalazi na prednjoj strani analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Tumačenje rezultata u PDF datoteci je prikazano na tabeli 5 u nastavku.

Tabela 5. Tumačenje rezultata testa na PDF izveštajima

	Ishod	Simbol	Opis
Rezultat patogena	Otkriveno		Otkriveni patogen
	Nije otkriveno	Nema simbola	Patogen nije otkriven
	Nevažeće	Nema simbola	Interna kontrola nije uspjela, ne postoji važeći rezultat za ovaj ciljni patogen i uzorak treba ponovo testirati
Status testa	Dovršeno		Test je završen i interna kontrola i/ili otkriven je jedan ili više ciljnih patogena
	Failed (Nije uspelo)		Test nije uspeo
Interne kontrole	Passed (Uspešno)		Interna kontrola je uspjela
	Failed (Nije uspelo)		Interna kontrola nije uspjela



QIAstat-Dx® ME Panel


www.qiagen.com

TEST REPORT

Patient ID

mix2

Sample ID

440300360

Test Time

2024-02-21 15:50

Detected



 Human parechovirus



Escherichia coli K1



Haemophilus influenzae



Streptococcus pneumoniae



Streptococcus pyogenes



Cryptococcus neoformans/gattii

User

administrator

Test Status

 Completed

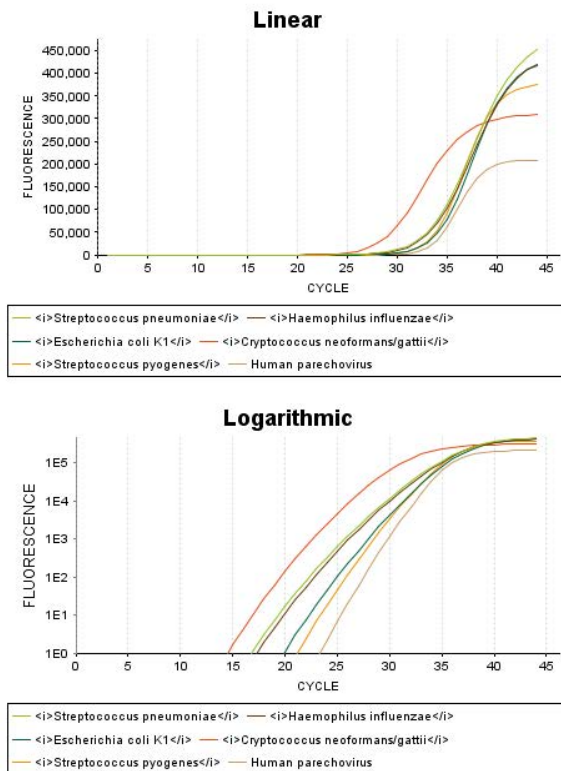
Internal Controls

 Passed

RESULT DETAILS

Ct / EP

Slika 23. Primer izveštaja o testu.



Slika 24. Primer izveštaja o testu prikazuje podatke o testu.

Štampanje rezultata

Uverite se da je štampač povezan sa analizatorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 i da je instaliran odgovarajući upravljački program. Pritisnite **Print Report** (Štampaj izveštaj) da biste poslali kopiju rezultata testa u PDF formatu na štampač.

Tumačenje rezultata patogena

Rezultat za organizam meningitisa/encefalitisa se tumači kao **Positive** (Pozitivan) kada je odgovarajuće ispitivanje PCR pozitivno.

Ograničenja

- Rezultati dobijeni pomoću panela QIAstat-Dx nisu namenjeni da se koriste kao jedina osnova za dijagnozu, lečenje i donošenje drugih odluka o upravljanju pacijentom.
- Pozitivni rezultati ne isključuju koinfekciju organizmima koji nisu obuhvaćeni panelom QIAstat-Dx. Otkriveni agens ili agensi možda nisu presudni uzrok bolesti.
- Ovim testom se ne otkrivaju svi uzročnici infekcije CNS-a, a osetljivost u kliničkoj upotrebi može se razlikovati od one opisane u uputstvu za upotrebu.
- Panel QIAstat-Dx ME Panel nije namenjen za testiranje uzoraka prikupljenih iz trajno ugrađenih medicinskih uređaja za centralni nervni sistem (CNS).
- Negativni rezultat dobijen panelom QIAstat-Dx ME Panel ne isključuje infektivnu prirodu sindroma. Negativni rezultati ispitivanja mogu da budu posledica više faktora i njihovih kombinacija kao što su greške u rukovanju uzorkom, varijacije u sekvencama nukleinske kiseline koje ispitivanje cilja, infekcije organizmima koji nisu obuhvaćeni ispitivanjem, nivoi organizama obuhvaćenih organizama koji su niži od ograničenja detekcije u ispitivanju i korišćenje određenih lekova, terapija ili agensa.
- Panel QIAstat-Dx ME Panel nije predviđen za testiranje uzoraka koji nisu navedeni u ovom uputstvu za upotrebu. Karakteristike performansi testa su uspostavljene samo sa CSF-om.
- Panel QIAstat-Dx ME Panel je namenjen za upotrebu zajedno sa standardom zdravstvene nege (npr. kultura za oporavak organizma, serotipizacija i testiranje antimikrobne osetljivosti). Rezultate panela QIAstat-Dx ME Panel mora da tumači obučeni zdravstveni radnik u kontekstu svih relevantnih kliničkih, laboratorijskih i epidemioloških nalaza.

- Panel QIAstat-Dx ME Panel može da se koristi samo sa analizatorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- Panel QIAstat-Dx ME Panel je kvalitativni test i ne pruža kvantitativnu vrednost za otkrivene organizme.
- Bakterijske, virusne i gljivične nukleinske kiseline mogu da se održavaju in vivo, čak i u slučajevima kada organizam nije održiv ili zarazan. Otkrivanje ciljnog markera ne znači da je odgovarajući organizam uzročnik infekcije ili kliničkih simptoma.
- Detekcija bakterijskih, virusnih i gljivičnih nukleinskih kiselina zavisi od pravilnog uzimanja uzorka, rukovanja, transporta, skladištenja i ubacivanja u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Neodgovarajuće izvršavanje bilo kog od gorenavedenih procesa može da dovede do netačnih rezultata, kao što su lažni pozitivni ili lažni negativni rezultati.
- Senzitivnost i specifičnost ispitivanja, za određene organizme i za sve organizme ukupno, unutrašnji su parametri učinka određenog ispitivanja i ne menjaju se u zavisnosti od prevalencije. S druge strane, i negativne i pozitivne prediktivne vrednosti rezultata testa zavise od prevalencije bolesti/organizma. Imajte na umu da veća prevalencija pogoduje pozitivnoj prediktivnoj vrednosti rezultata testa, dok manja prevalencija pogoduje negativnoj prediktivnoj vrednosti rezultata testa.
- Slučajna kontaminacija uzorka cerebrospinalne tečnosti sa *Propionibacterium acnes*, uobičajenim organizmom komensalne flore kože – može generisati neočekivani signal (slabo pozitivan) za ciljni organizam *Mycoplasma pneumoniae* na panelu QIAstat-Dx ME Panel. Standardno rukovanje uzorcima CSF-a trebalo bi da spreči ovu potencijalnu kontaminaciju.

* Instrumenti DiagCORE Analyzer sa verzijom softvera QIAstat-Dx 1.4 ili 1.5 se mogu koristiti kao alternativa analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

- Rezultati dobijeni tokom studije koinfekcije u analitičkoj verifikaciji pokazuju potencijalnu inhibiciju detekcije HSV1 kada je *S. pneumoniae* prisutan u istom uzorku. Kako je ovaj efekat primećen čak i sa niskim koncentracijama *S. pneumoniae*, negativne rezultate za HSV1 u uzorcima pozitivnim na *S. pneumoniae* treba tumačiti sa oprezom. Suprotan efekat (inhibicija *S. pneumoniae* kada je HSV1 prisutan u istom uzorku) nije primećen pri najvišoj testiranoj koncentraciji HSV1 (1,00E+05 TCID₅₀/ ml).
- Zbog osetljive prirode detekcije patogena od strane panela QIAstat-Dx ME Panel i da se spreči kontaminacija uzorka, ključno je pratiti standardne mikrobiološke laboratorijske prakse. Osoblje kliničke laboratorije može biti izvor patogena (npr. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, itd.) koje može detektovati panel QIAstat-Dx ME Panel.
- Kontaminacija uzorka može se dogoditi dok se uzorak sakuplja, transportuje ili testira. Preporučuje se pridržavanje najboljih praksi rukovanja uzorcima i procedura testiranja kako bi se smanjio rizik od kontaminacije koja bi mogla dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Dodatne mere predostrožnosti mogu uključivati dodatnu ličnu zaštitnu opremu, kao što je maska za lice, posebno kada imate znakove ili simptome respiratorne infekcije.
- Biće otkriveni samo sojevi *E. coli* koji poseduju kapsularni K1 antigen. Svi ostali sojevi/serotipovi *E. coli* neće biti otkriveni.
- Biće otkriveni samo inkapsulirani sojevi *N. meningitidis*. Neinkapsulirani *N. meningitidis* neće biti otkriveni.

Karakteristike performansi

Analitički učinak

Analitički učinak prikazan u nastavku utvrđen je na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 koristi isti analitički modul kao analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0, te analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne utiče na učinak.

Ograničenje detekcije

Ograničenje detekcije (LoD) je definisano kao najniža koncentracija pri kojoj $\geq 95\%$ testiranih uzoraka generiše pozitivan rezultat.

LoD za svaki patogen panela QIAstat-Dx ME Panel procenjen je analizom razblaživanja analitičkih uzoraka pripremljenih od zaliha dobijenih od komercijalnih dobavljača (ZeptoMetrix® i ATCC®).

Koncentracija LoD je određena za ukupno 40 sojeva patogena. LoD panela QIAstat-Dx ME Panel je utvrđen po analitu korišćenjem izabranih sojeva koji predstavljaju pojedinačne patogene koji se mogu otkriti panelom QIAstat-Dx ME Panel. Sva razblaživanja uzoraka pripremljena su korišćenjem veštačkog CSF-a. Da bi se potvrdila utvrđena koncentracija LoD-a, potrebna stopa detekcije svih replikata bila je $\geq 95\%$. Dodatno testiranje uzoraka pripremljenih korišćenjem negativnog kliničkog CSF-a sprovedeno je za procenu ekvivalencije.

Najmanje 4 različita kertridža i najmanje 3 različita analizatora QIAstat-Dx Analyzer su korišćeni za određivanje LoD za svaki patogen.

Pojedinačne vrednosti ograničenja detekcije (LoD) za svaki ciljni organizam panela QIAstat-Dx ME Panel prikazane su u tabeli 6.

Tabela 6. Rezultati ograničenja detekcije

Patogen	Soj	Dobavljač	Koncentracija LoD*	Jedinice	Stopa otkrivanja
HSV1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	HSV-2. (Soj: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Soj C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	CFU/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	CFU/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip b (kapsulirani)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip e [soj AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 4b. Soj Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serotip B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serotip Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	CFU/ml	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupa B	ATCC	3,38E+03	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	CFU/ml	29/30

Tabela 6. Rezultati ograničenja detekcije (nastavak)

Patogen	Soj	Dobavljač	Koncentracija LoD*	Jedinice	Stopa otkrivanja
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; serotip M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Citomegalovirus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus A	Koksaki virus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus A	A6, vrsta A. Soj Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus B	Koksaki virus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus B	Koksaki virus A9, vrsta B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovirus C	Koksaki virus A17, vrsta C. Soj G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus C	Koksaki virus A24. Soj DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus D	EV 70, vrsta D, soj J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31
Enterovirus D	Enterovirus D68. Soj US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30

Tabela 6. Rezultati ograničenja detekcije (nastavak)

Patogen	Soj	Dobavljač	Koncentracija LoD*	Jedinice	Stopa otkrivanja
HHV-6	HHV-6A. (Soj: GS) lizat	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Soj: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Serotip 1. Soj Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Serotip 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip D soj WM629, tip VNIV	ATCC	2,21E+03	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E+02	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj R272, tip VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/ml	29/29

* Prijavljen je najviši LoD.

** Najviši LoD je dobijen u veštačkom CSF-u.

Inkluzivnost (analitička reaktivnost)

Studija inkluzivnosti (analitičke reaktivnosti) proširila je listu sojeva patogena testiranih tokom studije granice detekcije (LoD) panela QIAstat-Dx ME Panel kako bi se potvrdila reaktivnost sistema za detekciju u prisustvu različitih sojeva istih organizama u koncentraciji blizu ili iznad odgovarajuće granice detekcije.

U studiju je uključen niz klinički relevantnih sojeva svakog ciljnog organizma iz panela QIAstat-Dx ME Panel (sojevi inkluzivnosti) koji predstavljaju podtipove organizama, sojeve i serotipove različite vremenske i geografske raznolikosti svakog analita. Analitička reaktivnost (inkluzivnost) je izvedena u dva koraka:

- *In vitro* testiranje: analitički uzorci svakog ciljnog organizma uključenog u panel QIAstat-Dx ME Panel su testirani da bi se procenila reaktivnost testa. U studiju je uključena zbirka od 187 uzoraka reprezentativnih za relevantne sojeve, podtipove, serotipove i genotipove različitih organizama (npr. niz različitih sojeva meningitisa/encefalitisa izolovanih širom sveta i u različitim kalendarskim godinama) (Tabela 7). Panel je detektovao sve sojeve inkluzivnosti testirane kao deo studije.
- *In silico* analiza: da bi se napravila predviđanja reaktivnosti testa svih oligonukleotidnih sekvenci prajmera-sonde uključenih u panel u odnosu na javno dostupne baze podataka sekvenci, kako bi se otkrila bilo kakva moguća unakrsna reakcija ili neočekivano otkrivanje bilo kog skupa prajmera, izvršena je *in silico* analiza. Pored toga, sojevi koji nisu bili dostupni za *in vitro* testiranje uključeni su u *in silico* analizu kako bi se potvrdila predviđena inkluzivnost različitih sojeva istih organizama (Tabela 8). *In silico* analiza je potvrdila inkluzivnost (nema kritičnih obrazaca koji izazivaju negativan uticaj) za sve postojeće sojeve ciljnih patogena panela QIAstat-Dx ME Panel, uključujući sve relevantne podtipove definisane organizmom na panelu.

Na osnovu *in vitro* i *in silico* analize, prajmeri i sonde panela QIAstat-Dx ME Panel su inkluzivni za klinički prevalentne i relevantne sojeve svakog patogena. Panel je detektovao sve sojeve inkluzivnosti testirane kao deo studije. Inkluzivnost je potvrđena *in silico* analizom (nema kritičnih obrazaca koji izazivaju negativan uticaj) za sve postojeće sojeve ciljnih patogena panela QIAstat-Dx ME Panel.

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama.

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Escherichia coli</i> K1	Soj C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	11775	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Sc15 02:K1:H6	ATCC	11101	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-16, F1119-41. Serotip O15:K1:H-	BEI resursi	NR-17674	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-2, U9-41	BEI resursi	NR-17666	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Soj Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Soj H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O,1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip e [soj AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip b (kapsulirani)	ATCC	10211	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	L-378	ATCC	49766	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ne može se tipizirati [soj Rd [KW20]]	ATCC	51907	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ne može se tipizirati [soj 180-a]	ATCC	11116	1x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Haemophilus influ- enzae</i>	Tip a [soj AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x
<i>Haemophilus influ- enzae</i>	Tip d [soj AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3x
<i>Haemophilus influ- enzae</i>	Tip f [soj GA-1264]	ATCC	700223	1x
<i>Haemophilus influ- enzae</i>	Tip c [soj C 9007]	ATCC	49699	0,1x
<i>Haemophilus influ- enzae</i>	Soj Rab	ATCC	31512	0,3x
Listeria monocytogenes	Tip 4b. Soj Li 2	ATCC	19115	1x
Listeria monocytogenes	Tip ½b	ZeptoMetrix	0801534	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
<i>Listeria mono- cytogenes</i>	FSL J2-064	BEI resursi	NR-13237	1x
<i>Listeria mono- cytogenes</i>	Gibson	ATCC	7644	1x
<i>Listeria mono- cytogenes</i>	1071/53. Serotip 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria mono- cytogenes</i>	Tip 1/2a. Soj 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
<i>Listeria mono- cytogenes</i>	Serotip 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Listeria mono- cytogenes</i>	Serotip 1/2a	ATCC	19111	0,3x
<i>Listeria mono- cytogenes</i>	Li 23. Serotip 4a	ATCC	19114	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serotip Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serotip B. M2092	ATCC	13090	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	79 Eur. Serogrupa B	ATCC	23255	0,3x
<i>Neisseria men- ingitidis</i> (inkapsu- lirana)	Serogrupa C, M1628	ATCC	13102	0,3x
<i>Neisseria men- ingitidis</i> (inkapsu- lirana)	Sekvenca sa varijantom ctrA gena	IDT	gBlock	0,1x
<i>Neisseria men- ingitidis</i> (inkapsu- lirana)	Serotip B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria men- ingitidis</i> (inkapsu- lirana)	Serotip D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria men- ingitidis</i> (inkapsu- lirana)	W135	ATCC	43744	0,1x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serogrupa A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupa B	ATCC	13813	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI resursi	NR-43898	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Serotip III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Serotip V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotip III. Tipizacijski soj D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] serotip IV	ATCC	49446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Tipizirajući soj H36B – tip Ib	ATCC	12401	0,1x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Lancefieldova grupa B Tip III	CCUG	29782	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], tip 1c	ATCC	27591	0,1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Sweden 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diplococcus pneumoniae; tip 3. Soj [CIP 104225]	ATCC	6303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 19A. Hungary 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 11A. Tip 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; serotip 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 14. VH14	ATCC	700672	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; serotip M1	ZeptoMetrix	0804351	1x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – tip 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupa a, tip 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupa a, tip 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; serotip M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Lancefieldova grupa A / C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupa a, tip 12. Tipizirajući soj T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (tip 6 sjajni)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Serotip M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	0801579	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	FH soj Eatonovog agensa [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Mycoplasma pneu- moniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x
Enterovirus	A6, vrsta A. Soj Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Enterovirus	Koksaki virus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 FI [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovirus	A12 – Texas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovirus	Vrsta A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovirus	Vrsta A, serotip EV-A71 (izolat 2003)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x
Enterovirus	Tainan/4643/1998	BEI resursi	NR-471	0,1x
Enterovirus	Enterovirus 71. Soj H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovirus	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
Enterovirus	Koksaki virus A9, vrsta B	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Enterovirus	Koksaki virus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Enterovirus	Vrsta B, ehovirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovirus	Vrsta B, serotip CV-B1, soj Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovirus	Vrsta B, ehovirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Vrsta B, koksaki virus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovirus	Ehovirus 18. Soj H07218 472	NCTC	0901047v	3x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Enterovirus	Koksaki virus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Enterovirus	Vrsta B, serotip E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovirus	Vrsta B, serotip CV-B2. Soj Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
Enterovirus	Koksaki virus A17, vrsta C. Soj G-12	ATCC	VR-1023	1x
Enterovirus	Vrsta C, koksaki virus A24. Soj DN-19	ATCC	VR-583	1x
Enterovirus	Vrsta C, koksaki virus A21. Soj Kuykendall [V-024-001- 012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, A11-Belgium-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovirus	Vrsta C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovirus	Vrsta C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovirus	Vrsta C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, CV-A21. Soj H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, CV-A21. Soj H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Soj US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Enterovirus	EV 70, vrsta D, soj J670/71	ATCC	VR-836	1x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. USA/2018-23089	BEI resursi	NR-51998	1x
Enterovirus	Vrsta D, D68. Soj F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovirus	Vrsta D, tip 68. Izolat 2007	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Soj US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Soj Fermion	ATCC	VR-1826	1x
Enterovirus	Vrsta D, tip 68 glavna grupa (09/2014 izolat 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. US/MO/14-18949	BEI resursi	NR-49130	0,3x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Soj US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
Cryptococcus gattii	Serotip B soj R272, tip VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
Cryptococcus gattii	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
Cryptococcus gattii	R265	BEI resursi	NR-50184	0,1x
Cryptococcus gattii	Alg166	BEI resursi	NR-50195	0,01x
Cryptococcus gattii	Alg254	BEI resursi	NR-50198	0,01x
Cryptococcus gattii	Serotip C soj WM779, tip VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj WM161, tip VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj WM179, tip VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip D soj WM629, tip VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	208821	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var. Grubii. Soj D	ATCC	13690	3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI resursi	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99α	BEI resursi	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip AD soj WM628, tip VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI resursi	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Soj tipa, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip A soj WM148, tip VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Herpes simpleks virus 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x
Herpes simpleks virus 1	HF	ATCC	VR-260	1x
Herpes simpleks virus 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Herpes simpleks virus 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Herpes simpleks virus 1	Izolat 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Herpes simpleks virus 1	F	ATCC	VR-733	1x
Herpes simpleks virus 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Herpes simpleks virus 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Herpes simpleks virus 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Herpes simpleks virus 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
Herpes simpleks virus 2	HSV-2. (Soj: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Herpes simpleks virus 2	G	ATCC	VR-734	1x
Herpes simpleks virus 2	Izolat 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Herpes simpleks virus 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Herpes simpleks virus 2	Izolat 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Herpes simpleks virus 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Herpes simpleks virus 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Herpes simpleks virus 2	Izolat 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Herpes simpleks virus 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x
Herpes simpleks virus 2	Izolat 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3x
Citomegalovirus	Davis	ATCC	VR-807	1x
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x
Citomegalovirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Citomegalovirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Citomegalovirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Citomegalovirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Citomegalovirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Humani herpes virus 6	HHV-6B. (Soj: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Humani herpes virus 6	HHV-6A. (Soj: GS) Lizat	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Humani herpes virus 6	6a. Soj U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Humani herpes virus 6	6B – soj SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Humani herpes virus 6	6B – soj HST	NCTC	0006111v	1x
Humani herpes virus 6	Humani β-limfotropni virus soj GS	ATCC	VR-2225	0,3x
Humani parechovirus	Serotip 1. Soj Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x
Humani parechovirus	Serotip 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Humani parechovirus	Serotip 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Humani parechovirus	Serotip 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Humani parechovirus	Tip 3. Soj US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Humani parechovirus	Parechovirus A3. Soj US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Humani parechovirus	Serotip 2. Soj Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Humani parechovirus	Serotip 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Varičela zoster virus	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x

Tabela 7. Rezultati inkluzivnosti in vitro testa za sve patogene testirane testom panela QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima su testirani u LoD studijama. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Varičela zoster virus	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Varičela zoster virus	Webster	ATCC	VR-916	10x
Varičela zoster virus	Izolat A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Varičela zoster virus	Izolat B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Varičela zoster virus	Soj 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Varičela zoster virus	Soj 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Varičela zoster virus	Soj 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Varičela zoster virus	Soj 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Varičela zoster virus	Izolat D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabela 8. Rezultati testa inkluzivnosti in silico

Patogen	Otkriveni klinički relevantni sojevi/podtipovi
<i>S. pneumoniae</i>	Nema biološke podklasifikacije – sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka su otkrivene
HSV1	Nema biološke podklasifikacije – sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka su otkrivene
<i>M. pneumoniae</i>	Nema biološke podklasifikacije – sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka su otkrivene
<i>N. meningitidis</i>	Inkapsulirani serotipovi (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, I, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Serotip A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), serotip D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), serotipovi B i C (<i>C. gattii</i> uključujući sve molekularne tipove VGI, VGII, VGIII, VGIV)
<i>S. agalactiae</i>	Nema biološke podklasifikacije – sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka su otkrivene

Tabela 8. Rezultati testa inkluzivnosti in silico (nastavak)

Patogen	Otkriveni klinički relevantni sojevi/podtipovi
CMV	Nema biološke podklasifikacije – sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka su otkrivene
HPeV	Svi sojevi humanog parehovirusa A sa dostupnom 5'-UTR sekvencom (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 i 19), uključujući ehovirus 22 (HPeV 1) i ehovirus 23 (HPeV 2). Iako su postojale poliproteinske sekvence za HPeV A sojeve 9, 10, 11, 12, 13 i 15, nijedna 5'-UTR sekvenca nije bila dostupna
<i>L. monocytogenes</i>	Serotipovi 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a i HHV-6b
<i>H. influenzae</i>	Svi inkapsulirani serotipovi (a, b, c, d, e, f) i neinkapsulirani sojevi (netipizovani, NTHi) uključujući var. <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Nema biološke podklasifikacije – sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka su otkrivene
HEV	Koksaki virus A (od CV-A1 do CV-A24), koksaki virus B (od CV-B1 do CV-B6), ehovirus (od E-1 do E-33), enterovirus A (EV-A71, EV-A76, od EV-A89 do EV-A92, EV-A119, EV-A120), enterovirus B (EV-B69, od EV-B73 do EV-B75, EV-B79, od EV-B80 do EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, od EV-C116 do EV-C118), enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), poliovirus (od PV-1 do PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Nema biološke podklasifikacije – sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka su otkrivene
<i>E. coli</i> K1	K1 sojevi
VZV	Nema biološke podklasifikacije – sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka su otkrivene

Isključivost (analitička specifičnost)

Studija analitičke specifičnosti sprovedena je *in vitro* testiranjem i *in silico* analizom u cilju procene potencijalne unakrsne reaktivnosti i isključivosti gastrointestinalnog panela QIAstat-Dx ME Panel. Organizmi u okviru panela testirani su da bi se procenila mogućnost unakrsne reaktivnosti u okviru panela, a organizmi van panela testirani su da bi se ispitala unakrsna reaktivnost sa organizmima koji nisu obuhvaćeni sadržajem panela (isključivost panela). Organizmi van panela su izabrani jer su klinički relevantni (kolonizuju centralni nervni sistem ili izazivaju simptome meningitisa i/ili encefalitisa), predstavljaju uobičajenu floru kože ili laboratorijske zagađivače, genetski su slični analitima iz panela ili su mikroorganizmi kojima je veliki deo populacije mogao biti inficiran.

Rezultati *in silico* testiranja

Rezultat *in silico* analize sprovedene za sve dizajne prajmera/sondi uključenih u panel QIAstat-Dx ME Panel ukazao je na 6 potencijalnih unakrsnih reakcija sa ciljnim organizmima van panela (navedenim u tabeli 9).

Tabela 9. Potencijalne unakrsne reakcije iz *in silico* analize

Organizam van panela	Signal na panelu
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Cryptococcus amyloletus</i>	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* Rizik od unakrsne reakcije *in silico* nije potvrđen *in vitro* testiranjem.

Rezultati *in vitro* testiranja

Da bi se demonstrirala analitička specifičnost performansi panela QIAstat-Dx ME Panel za patogene koji mogu biti prisutni u kliničkom uzorku, ali nisu pokriveni sadržajem panela, testiran je izbor potencijalnih unakrsno reaktivnih patogena (testiranje van panela). Pored toga, specifičnost i odsustvo unakrsne reaktivnosti sa patogenima koji su deo panela QIAstat-Dx ME Panel procenjena je na visokim titrima (testiranje na panelu).

Uzorci (20 sojeva na panelu i 109 sojeva van panela) su pripremljeni ubacivanjem potencijalno unakrsnih reaktivnih organizama u veštačku matricu CSF u koncentraciji od 10⁵ TCID₅₀/ml za ciljne viruse, 10⁵ CFU/ml za ciljne gljivice i 10⁶ CFU/ml za ciljne bakterije ili u najvišoj mogućoj koncentraciji na osnovu zaliha organizama.

Svi sojevi testirani na isključivost su detaljno opisani u tabeli 10a i tabeli 10b.

Tabela 10a. Lista patogena testiranih na panelu za analitičku specifičnost (isključivost)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
Bakterija	<i>Escherichia coli</i> K1	Soj C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip e [soj AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 4b. Soj Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotip Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	Zeptomatrix 0801545
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; serotip M1	Zeptomatrix 0804351

Tabela 10a. Lista patogena testiranih na panelu za analitičku specifičnost (isključivost) (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
Virus	Citomegalovirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, vrsta A. Soj Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Koksaki virus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovirus C	Koksaki virus A17, vrsta C. Soj G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68. Soj US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Herpes simpleks virus 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Herpes simpleks virus 2	HSV-2. (Soj: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Humani herpes virus 6	HHV-6B. (Soj: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Humani parehovirus	Serotip 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Varičela zoster virus	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Gljivice (kvasac)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj R272, tip VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabela 10b. Lista patogena testiranih van panela za analitičku specifičnost (isključivost)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
Bakterije	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC 43751
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [Soj Garcia]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047

Tabela 10b. Lista patogena testiranih van panela za analitičku specifičnost (isključivost) (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
	<i>Escherichia coli</i> (sojevi koji nisu K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Sweden 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC 49895
	<i>Neisseria lactamica</i>	NCDC A7515	ATCC 23970
	<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC 49233
	<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC 9913

Tabela 10b. Lista patogena testiranih van panela za analitičku specifičnost (isključivost) (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	<i>Pantoea agglomerans</i> = <i>Enterobacter agglomerans</i>	Beijerinck	ATCC 27155
	<i>Propionibacterium acnes</i>	NCTC 737	ATCC 6919
	<i>Proteus mirabilis</i>	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC 7002
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC 15442
	<i>Salmonella bongori</i>	CIP 82.33	ATCC 43975
	<i>Salmonella enterica</i>	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC 13076
	<i>Serratia marcescens</i>	PCI 1107	ATCC 14756
	<i>Shigella boydii</i>	CDC C-123	ATCC 12033
	<i>Shigella flexneri</i>	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM- 6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FDA soj PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC 49576
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NCTC 7292	ATCC 15305

Tabela 10b. Lista patogena testiranih van panela za analitičku specifičnost (isključivost) (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
	<i>Streptococcus anginosus</i>	NCTC 10713	ATCC 33397
	<i>Streptococcus bovis</i>	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Grupacijski soj C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	Klinički izolat	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
Virus	Adenovirus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovirus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	BK polyoma virus	N. P.	ATCC VR-837
	Koronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Koronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI Resources NR-470

Tabela 10b. Lista patogeni testiranih van panela za analitičku specifičnost (isključivost) (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
	Koronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Virus denge (tip 2)*	New Guinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Epštajn-Bar virus	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Virus hepatitisa B (HBV)*	N. P.	ZeptoMetrix 0810031C
	Virus hepatitisa C (HCV)*	N. P.	ZeptoMetrix 0810032C
	Humani herpes virus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Humani herpes virus 8	N. P.	ZeptoMetrix 0810104CF
	Virus humane imunodeficijencije*	Kvantitativni sintetički virus humane imunodeficijencije 1 (HIV-1) RNK	ATCC VR-3245SD
	Humani rinovirus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Humani rinovirus A16	11.757	ATCC VR-283
	Humani rinovirus B3	FEB	ATCC VR-483
	Humani rinovirus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influenca A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influenca A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenca A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenca B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	JC polyoma virus	MAD-4	ATCC VR-1583

Tabela 10b. Lista patogena testiranih van panela za analitičku specifičnost (isključivost) (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
	Virus morbila	Edmonston	ATCC VR-24
	Virus zauški	Jones	ATCC VR-1438
	Virus Zapadnog Nila*	1986	ATCC VR-3274SD
	Parainfluenza virus 2	Grir	ATCC VR-92
	Parainfluenza virus 4	N. P.	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Respiratorni sincicijalni virus	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (rezus rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Virus rubeole	N. P.	ZeptoMetrix 0810048CF
	Virus St. Louis encefalitisa*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
Gljivice (kvasac)	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	N. P.	ATCC 14243
	<i>Candida lusitanae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140

Tabela 10b. Lista patogena testiranih van panela za analitičku specifičnost (isključivost) (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
	<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336
	<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC 22019
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033
	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>flavescens</i> (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Zbirka Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
Gljivice	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
Parazit	<i>Naegleria fowleri</i> *	Genomska DNK iz <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogrupa 2	ATCC 50611

* Kvantitativna sintetička DNK ili inaktivirani materijal koji se koristi zbog klasifikacije patogena u grupi opasnosti III.

** Najveća moguća koncentracija zbog ograničenja zaliha.

Svi patogeni na panelu rezultirali su specifičnom detekcijom, a svi testirani patogeni van panela pokazali su negativan rezultat i nije primećena unakrsna reaktivnost na panelu QIAstat-Dx ME Panel, osim patogena prikazanih u tabeli u nastavku (Tabela 11). Patogeni koji pokazuju unakrsnu reaktivnost sa panelom i najniža koncentracija u kojoj se detektuje unakrsna reaktivnost su navedeni u tabeli 11.

Tabela 11. Uzorci koji pokazuju unakrsnu reaktivnost sa panelom QIAstat-Dx ME Panel

Ciljni organizam panela QIAstat-Dx ME Panel	Potencijalni unakrsno reaktivni organizam	Navedena unakrsna reaktivna koncentracija u uputstvu za upotrebu
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	≥ 1,00E+04 cfu/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	≥ 1,00E+06 ccu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	≥ 1,00E+03 cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	≥ 1,00E+01 cfu/ml
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	≥ 4,00E+03 cfu/ml
	<i>Cryptococcus amylo lentus</i>	≥ 1,00E+01 cfu/ml

Koinfekcije

Testirani su kombinovani uzorci koji sadrže mešavinu dva različita ciljna organizma ubačena u niskim i visokim koncentracijama u veštačku cerebrospinalnu tečnost. Izbor bakterija, virusa i patogena kvasaca i kombinacija testiranih ciljnih organizama zasnovan je na kliničkom značaju. Testirane su tri kopije po uzorku.

Testiranje koinfekcija pokazalo je da kada su najmanje dva patogena panela QIAstat-Dx ME Panel različitih koncentracija istovremeno prisutna u jednom uzorku, svi ciljni organizmi mogu biti detektovani testom. Sažetak konačnih mešavina za koinfekciju gde visoko pozitivni analit ne inhibira nisko pozitivni analit prikazan je u tabeli 12.

Tabela 12. Mešavine za koinfekciju testirane tamo gde koncentracija visoko pozitivnog analita ne inhibira nisko pozitivni analit

Nisko pozitivan analit		Visoko pozitivan analit	
Patogen	Koncentracija	Patogen	Koncentracija
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E+02 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E+06 cfu/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,84E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	HSV2	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	Citomegalovirus	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml

Tabela 12. Mešavine za koinfekciju testirane tamo gde koncentracija visoko pozitivnog analita ne inhibira nisko pozitivni analit (nastavak)

Nisko pozitivan analit		Visoko pozitivan analit	
Patogen	Koncentracija	Patogen	Koncentracija
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
VZV	1,62E+02 cp/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/ml	VZV	1,00E+06 cp/ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 cfu/ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Citomegalovirus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 cfu/ml	HSV2	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 cfu/ml

Mogućnost reprodukcije

Za procenu ponovljivosti, šema na više lokacija praćena je testiranjem negativnih i pozitivnih uzoraka na tri različita studijska mesta sa različitim varijablama radnog procesa, kao što su lokacije, dani, instrumenti, operateri i serije kertridža koje bi mogle uticati na preciznost sistema. Negativni uzorci sastojali su se od veštačkog CSF-a. Pozitivni kombinovani uzorci sastojali su se od veštačke cerebrospinalne tečnosti obogaćene reprezentativnim panelom patogena koji pokrivaju sve vrste organizama na koje je ciljao panel QIAstat-Dx ME Panel (tj.

RNK virus, DNK virus, gram (+) bakterije, gram (-) bakterije i kvasac) na ograničenju detekcije (1x LoD) i 3x LoD. Za svaku lokaciju, testiranje je sprovedeno tokom 5 neuzastopnih dana po kombinaciji sa 6 ponavljanja dnevno po kombinaciji (što je dovelo do ukupno 90 ponavljanja po ciljnom organizmu, koncentraciji i lokaciji), sa najmanje 9 različitih analizatora QIAstat-Dx Analyzer po lokaciji i najmanje 3 operatera svakog dana testiranja.

Testiranje ponovljivosti je dizajnirano da proceni kritične varijable koje mogu uticati na performanse panela QIAstat-Dx ME Panel u kontekstu njegove rutinske i namenske upotrebe.

Tabela 13 sumira rezultate za koncentracije 3x LoD i 1x LoD gde je primećeno da je stopa detekcije za sve ciljeve bila 100%, odnosno ≥ 98%. Svi negativni uzorci imali su negativnu detekciju 100% vremena.

Tabela 13. Udeo stvarno pozitivnih rezultata reproduktivnosti pri 1x LoD i 3x LoD

Varijabla(e) grupisanja		Udeo			Dvostrana granica pouzdanosti od 95%	
Ciljni organizam	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Procenat	Donja granica	Gornja granica
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Tabela 13. Udeo stvarno pozitivnih rezultata reproduktivnosti pri 1x LoD i 3x LoD (nastavak)

Varijabla(e) grupisanja		Udeo			Dvostrana granica pouzdanosti od 95%	
Ciljni organizam	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Procenat	Donja granica	Gornja granica
Enterovirus	1xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Escherichia coli K1	1xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Tabela 13. Udeo stvarno pozitivnih rezultata reproduktivnosti pri 1x LoD i 3x LoD (nastavak)

Varijabla(e) grupisanja		Udeo			Dvostrana granica pouzdanosti od 95%	
Ciljni organizam	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Procenat	Donja granica	Gornja granica
Herpes simpleks virus 2	1xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1xLoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Tabela 13. Udeo stvarno pozitivnih rezultata reproduktivnosti pri 1x LoD i 3x LoD (nastavak)

Varijabla(e) grupisanja		Udeo			Dvostrana granica pouzdanosti od 95%	
Ciljni organizam	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Procenat	Donja granica	Gornja granica
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1xLoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3xLoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Ponovljivost

Za studiju ponovljivosti, isti panel uzorka je testiran prema šemi jedne lokacije. Testiranje ponovljivosti je osmišljeno da proceni preciznost kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

pod sličnim (internim) uslovima. Studija ponovljivosti je procenjena sa istim uzorcima koji se koriste za testiranje ponovljivosti koristeći lokaciju 1.

Tabela 14 sumira rezultate za koncentracije 3x LoD i 1x LoD gde je primećeno da je stopa detekcije za sve ciljne organizme bila > 98% i ≥ 93%. Svi negativni uzorci imali su negativnu detekciju 100% vremena.

Tabela 14. Udeo stvarno pozitivnih rezultata ponovljivosti pri 1x LoD i 3x LoD

Varijabla(e) grupisanja		Udeo		Dvostrana granica pouzdanosti od 95%	
Ciljni organizam	Koncentracija	Frakcija	Procenat	Donja granica	Gornja granica
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Enterovirus	1xLoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
<i>Escherichia coli</i> K1	1xLoD	56/60	93,33%	83,80%	98,15%
	3xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Herpes simpleks virus 2	1xLoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3xLoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1xLoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3xLoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1xLoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3xLoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%

Prenošenje

Obavljena je studija prenošenja kako bi se procenilo potencijalno pojavljivanje unakrsne kontaminacije između uzastopnih ciklusa kada se koristi panel QIAstat-Dx ME Panel na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Testiranje patogenih uzoraka CSF-a sa naizmeničnim visoko pozitivnim (10^4 – 10^6 organizama/ml) i negativnim uzorcima, izvršeno je na dva instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Nije zabeleženo prenošenje između uzoraka na panelu QIAstat-Dx ME Panel, što pokazuje da su dizajn sistema i preporučene prakse testiranja uzoraka i njihovog rukovanja delotvorne u sprečavanju neočekivanih rezultata usled prenošenja ili unakrsne kontaminacije između uzoraka.

Ometajuće supstance (analitička specifičnost)

Procenjen je uticaj potencijalnih ometajućih supstanci na sposobnost otkrivanja organizama panela QIAstat-Dx ME Panel. Supstance testirane u studiji su obuhvatale endogene i egzogene supstance koje se obično nalaze i/ili unose u uzorke cerebrospinalne tečnosti tokom prikupljanja uzoraka.

Svi ciljni organizmi panela QIAstat-Dx ME Panel su testirani na 3x LoD u veštačkoj CSF matrici i testiranje je sprovedeno u tri primerka. Potencijalne ometajuće supstance su ubačene u uzorak na nivou za koji se predviđa da je iznad koncentracije supstance koja se verovatno nalazi u uzorku CSF-a.

Sve potencijalno ometajuće endogene i egzogene supstance su procenjene i potvrđeno je da ne ometaju nijedan od testova ciljnih organizama panela u koncentracijama koje se potencijalno mogu naći u kliničkim uzorcima. Ovo je izuzetak za izbeljivač i gDNA, gde je primećena interferencija i kao takva je određena najniža koncentracija supstance koja izaziva interferenciju.

Rezultati testiranja ometajućih supstanci su dati u tabeli 15.

Tabela 15. Sažetak rezultata ispitivanja ometajućih supstanci

Testirana supstanca	Testirana koncentracija		Rezultat
Endogene supstance			
Ljudska krv	10	% (v/v)	Nema interferencije
gDNA	20	µg/ml	Ometajući faktori
	2,0	µg/ml	Nema interferencije
D(+)-glukoza	10	mg/ml	Nema interferencije
L-laktat (Na)	2,2	mg/ml	Nema interferencije
Imunoglobulin G (ljudski)	20	mg/ml	Nema interferencije
Albumin (ljudski)	30	mg/ml	Nema interferencije
Mononuklearne ćelije periferne krvi	10.000	ćelije/µl	Nema interferencije
Egzogene supstance			
Hlorheksidin	0,4	% (w/v)	Nema interferencije
Etanol	7	% (v/v)	Nema interferencije
Belilo	1	% (v/v)	Ometajući faktori
	0,1	% (v/v)	Ometajući faktori
	0,01	% (v/v)	Nema interferencije
Aciklovir	69	µg/ml	Nema interferencije
Amfotericin B	5,1	µg/ml	Nema interferencije
Ampicilin	210	µg/ml	Nema interferencije
Ceftriakson	840	µg/ml	Nema interferencije
Cefotaksim	645	µg/ml	Nema interferencije
Ganciklovir	25	µg/ml	Nema interferencije
Gentamicin	30	µg/ml	Nema interferencije

Tabela 15. Sažetak rezultata ispitivanja ometajućih supstanci (nastavak)

Testirana supstanca	Testirana koncentracija		Rezultat
Endogene supstance			
Meropenem	339	µg/ml	Nema interferencije
Vankomicin	180	µg/ml	Nema interferencije
Vorikonazol	11	µg/ml	Nema interferencije
Oseltamivir	0,399	µg/ml	Nema interferencije
Neciljni mikroorganizmi			
Epštajn-Bar virus	1,00E+05	cp/ml	Nema interferencije
Influenca A H1N1-2009	1,00E+05	CEID ₅₀ /ml	Nema interferencije
<i>Cutibacterium acnes</i>	1,00E+06	CFU/ml	Nema interferencije
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06	CFU/ml	Nema interferencije
<i>Escherichia coli</i> (sojevi koji nisu K1)	1,00E+06	CFU/ml	Nema interferencije
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06	CFU/ml	Nema interferencije
Virus morbila	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml	Nema interferencije

Napomena: Svi rastvarači ili puferi koji se koriste u pripremi ometajućih supstanci takođe su testirani na moguće smetnje i nije pronađen nijedan.

Klinički učinak

Klinički učinak prikazan u nastavku utvrđen je na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 koristi isti analitički modul kao analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0; stoga analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne utiče na učinak.

Karakteristike učinka panela QIAstat-Dx ME Panel procenjene su multicentričnom, opservacijskom, prospektivnom i retrospektivnom, kliničkom studijom učinka, testiranjem svežih i zamrznutih rezidualnih uzoraka cerebrospinalne tečnosti (CSF) dobijenih lumbalnom

punkcijom od pacijenata sa znacima i simptomima meningitisa i/ili encefalitisa. Studija je sprovedena na 13 geografski različitih istraživačkih centara: deset (10) lokacija u SAD i tri (3) evropske lokacije.

Između marta 2022. i marta 2023. godine, ukupno 1737 prospektivnih uzoraka rezidualne CSF je uključeno u kliničku studiju. Od toga, 205 je povučeno. Najčešći razlozi za povlačenje uzoraka bili su nepodobnost. Pored toga, neki potencijalni uzorci nisu mogli biti uključeni u analizu slaganja zbog nedostajućih podataka. Konačni skup podataka se sastojao od 1526 potencijalnih uzoraka od kojih 553 (36,2%) su zamrznuti pre testiranja i 973 (63,8%) su testirani sveži (Tabela 16).

Tabela 16. Demografski sažetak za prospektivne uzorke za kliničku evaluaciju panela QIAstat-Dx ME Panel

			N	%
Grupa uzoraka	Promenljiva	Podgrupa		
Prospektivan (svež)	Starosna grupa	< 1 godine	136	14,0
		1–17 godina	87	8,9
		18–44 godine	284	29,2
		45–64 godine	267	27,4
		65–84 godine	187	19,2
		≥ 85 godina	11	1,1
		Nepoznato	1	0,1
	Pol	Ženski	498	51,2
		Muški	475	48,8

Tabela 16. Demografski sažetak za prospektivne uzorke za kliničku evaluaciju panela QIAstat-Dx ME Panel (nastavak)

		N		%
Prospektivan (zamrznut)	Starosna grupa	< 1 godine	27	4,9
		1–17 godina	41	7,4
		18–44 godine	133	24,1
		45–64 godine	175	31,6
		65–84 godine	156	28,2
		≥ 85 godina	20	3,6
		Nepoznato	1	0,2
	Pol	Ženski	271	49,0
		Muški	281	50,8
		Nije dostupno	1	0,2

Uzorci rezidualne CSF tečnosti testirani su pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel i dve vrste uporednih metoda (molekularni uporednik odobren od strane FDA / sa oznakom CE i dve validirane PCR analize na krajnjim tačkama, nakon čega je usledilo dvosmerno sekvenciranje (BDS) za odabrane ciljne organizme). Svi ciljni organizmi su upoređeni molekularnom metodom odobrenom od strane FDA / sa oznakom CE, osim *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* i *Mycoplasma pneumoniae* koje su upoređene sa dve validirane PCR analize na krajnjim tačkama, nakon čega je usledilo dvosmerno sekvenciranje za odabrane ciljne organizme (Tabela 17). Testiranje u okviru standardne nege je variralo na svim lokacijama, ali je uključivalo bakterijsku kulturu, PCR, molekularne metode odobrene od strane FDA / sa oznakom CE i skrining i kulturu antigena *Cryptococcus*. Rezultati kulture u okviru standardne nege su prikupljeni kako bi se omogućila procena kliničke osetljivosti i specifičnosti i ispitivani su u slučajevima neslaganja rezultata. Testiranje neslaganja je takođe sprovedeno korišćenjem laboratorijski razvijenih

pojedinačnih PCR testova, nakon čega je usledilo dvosmerno sekvenciranje za odabrane ciljne organizme.

Svi uzorci testirani su u odnosu na molekularni komparator odobren od strane FDA / sa oznakom CE, međutim, broj uzoraka testiranih u odnosu na svaki set od dve validirane PCR završne tačke, praćene dvosmernim sekvenciranjem za odabrane ciljeve, bio je manji zbog ograničenja zapremine CSF-a. Ukupno 1524 prospektivno prikupljena uzorka je procenjeno u odnosu na molekularni uporedni primerak koji je odobrila FDA. Ukupno 1372 prospektivno prikupljena uzorka su procenjena u odnosu na validiranu PCR analizu krajnje tačke x 2 za *Mycoplasma pneumoniae* praćene BDS-om. Ukupno 1373 prospektivno prikupljena uzorka su procenjena u odnosu na validiranu PCR analizu krajnje tačke x 2 za *Streptococcus pneumoniae* praćene BDS-om. Ukupno 1291 prospektivno prikupljeni uzorak je procenjen u odnosu na validiranu PCR analizu krajnje tačke x 2 za *Streptococcus pyogenes* praćene BDS-om.

Tabela 17. Uporedne metode za kliničku procenu panela QIAstat-Dx ME Panel

Ciljni organizmi	Metoda poređenja
<i>Escherichia coli</i> K1	Molekularni test odobren od strane FDA / sa oznakom CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Potvrđena krajnja tačka x2 PCR praćena BDS-om
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

Tabela 17. Usporedne metode za kliničku procenu panela QIAstat-Dx ME Panel (nastavak)

Ciljni organizmi	Metoda poređenja
Humani herpes virus 6	Molekularni test odobren od strane FDA / sa oznakom CE
Enterovirus	
Humani parehovirus	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferenciran)	
Citomegalovirus	
Herpes simpleks virus 1	
Herpes simpleks virus 2	
Varičela zoster virus	

Nekoliko analita u panelu QIAstat-Dx ME Panel bilo je niske prevalencije i nisu se susreli u dovoljno velikom broju tokom prospektivne studije kako bi adekvatno pokazali kliničke učinke. Da bi se dopunili rezultati prospektivne kliničke studije, izvršena je evaluacija zamrznutih arhiviranih pozitivnih retrospektivnih uzoraka. Uzorci izabrani za testiranje su prethodno bili pozitivni na jedan od ciljnih organizama panela QIAstat-Dx ME Panel korišćenjem metode standardne nege kliničke laboratorije. Testiranje arhiviranih uzoraka je kombinovano sa prospektivnim testiranjem uzoraka na kliničkim lokacijama kako bi se osiguralo zaslepljivanje. Ukupno je 195 retrospektivnih arhiviranih uzoraka je uključeno u studiju. Pedeset pet (55) arhiviranih uzoraka isključeno je iz analize. Ukupno 140 arhiviranih uzoraka koji se mogu proceniti korišćeno je u analizi kako bi se podržala evaluacija učinka panela QIAstat-Dx ME Panel, a tabela 18 pruža sažetak demografskih informacija za arhivirane uzorke.

Tabela 18. Demografski sažetak evaluiranih arhiviranih uzoraka za kliničku evaluaciju panela QIAstat-Dx ME Panel

Grupa uzoraka	Promenljiva	Podgrupa	N	%
Arhivirano	Starosna grupa	< 1 godine	13	9,3
		1–17 godina	14	10,0
		18–44 godine	34	24,3
		45–64 godine	32	22,9
		65–84 godine	39	27,9
		≥ 85 godina	8	5,7
	Pol	Ženski	78	55,7
		Muški	62	44,3

Ukupno je u kliničkoj studiji procenjeno 1666 uzoraka (1526 prospektivno prikupljenih i 140 unapred odabranih arhiviranih uzoraka).

Osetljivost ili pozitivna procentualna saglasnost (PPA) i specifičnost ili negativna procentualna saglasnost (NPA) izračunate su zajedno za prospektivne i retrospektivne kliničke studije.

Klinička senzitivnost ili pozitivan procenat slaganja (PPA) se izračunava kao $100\% \times (TP / (TP + FN))$. Stvarni pozitivan rezultat (True positive, TP) ukazuje na to da i panel QIAstat-Dx ME Panel i uporedna metoda imaju pozitivan rezultat za određeni patogen. Lažno negativan (False Negative, FN) ukazuje na to da je rezultat QIAstat-Dx negativan, dok je rezultat komparatora pozitivan za specifični patogen. Specifičnost ili procenat negativnog slaganja (ili NPA) su izračunati kao $100\% \times (TN / (TN + FP))$. Stvarni negativni rezultat (True Negative, TN) ukazuje na to da i panel QIAstat-Dx Panel i uporedna metoda negativne rezultate za određeni patogen. Lažno pozitivan (False positive, FP) ukazuje na to da je rezultat panela QIAstat-Dx Panel pozitivan za specifični patogen, ali je rezultat komparatora negativan. Izračunati su dvostrani intervali pouzdanosti od 95%.

Pozitivni procenat slaganja i negativni procenat slaganja panela QIAstat-Dx ME Panel u odnosu na uporedne metode za kliničke uzorke (prospektivne i arhivirane) prikazan je po analitu u tabeli 19.

Tabela 19. Performanse kliničkih uzoraka panela QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP / TP+FN	%	95% CI	TN / TN+FP	%	95% CI
Ukupno						
Ukupno	222/260	85,4%	80,6%–89,2%	25.712/25.736	99,9%	99,9%–99,9%
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7%	30,0%–90,3%	1658/1658	100,0%	99,8%–100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9%	62,3%–98,4%	1650/1653	99,8%	99,5%–99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%–96,4%	1659/1659	100,0%	99,8%–100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N. P.	N. P.	1482/1482	100,0%	99,7%–100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	4/4	100,0%	51,0%–100,0%	1659/1660	99,9%	99,7%–100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%–100,0%	1652/1652	100,0%	99,8%–100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%–100,0%	1463/1469	99,6%	99,1%–99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N. P.	N. P.	1401/1401	100,0%	99,7%–100,0%
Bakterije ukupno	46/50	92,0%	81,2%–96,8%	12.624/12.634	99,9%	99,9%–100,0%

Tabela 19. Performanse kliničkih uzoraka panela QIAstat-Dx ME Panel (nastavak)

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP / TP+FN	%	95% CI	TN / TN+FP	%	95% CI
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	3/5	60,0%	23,1%–88,2%	1656/1659	99,8%	99,5%–99,9%
Enterovirus (EV)	31/33	93,9%	80,4%–98,3%	1630/1631	99,9%	99,7%–100,0%
Herpes simpleks virus 1 (HSV-1)	10/12	83,3%	55,2%–95,3%	1652/1652	100,0%	99,8%–100,0%
Herpes simpleks virus 2 (HSV-2)	29/36	80,6%	65,0%–90,2%	1627/1628	99,9%	99,7%–100,0%
Humani parehovirus (HPeV)	4/8	50,0%	21,5%–78,5%	1655/1656	99,9%	99,7%–100,0%
Humani herpes virus 6 (HHV-6)	25/30	83,3%	66,4%–92,7%	1628/1634	99,6%	99,2%–99,8%
Varičela zoster virus (VZV)	62/71	87,3%	77,6%–93,2%	1593/1593	100,0%	99,8%–100,0%
Virus ukupno	164/195	84,1%	78,3%–88,6%	11441/11453	99,9%	99,8%–99,9%
Gljivice i kvasac						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferenciran)	12/15	80,0%	54,8%–93,0%	1647/1649	99,9%	99,6%–100,0%
Gljivice i kvasac ukupno	12/15	80,0%	54,8%–93,0%	1647/1649	99,9%	99,6%–100,0%

Testiranje radi rešavanja nepodudaranja je sprovedeno na uzorcima gde je postojalo neslaganje između rezultata panela QIAstat-Dx ME Panel i uporedne metode, ako je ostalo dovoljno zapremine za uzorke. Metod za razrešenje bio je poređenje sa rezultatima

standardnih testova ili korišćenje laboratorijski razvijenih pojedinačnih PCR testova, nakon čega je usledilo dvosmerno sekvenciranje za odabrane ciljne organizme.

Pozitivni procenat slaganja i negativni procenat slaganja panela QIAstat-Dx ME Panel u odnosu na uporedni preparat nakon rešavanja neslaganja prikazan je po analitu u tabeli 20.

Tabela 20. Performanse kliničkih uzoraka panela QIAstat-Dx ME Panel nakon rešavanja neslaganja

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP / TP+FN	%	95% CI	TN / TN+FP	%	95% CI
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0%	51,0%–100,0%	1660/1660	100,0%	99,8%–100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0%	72,2%–100,0%	1651/1654	99,8%	99,5%–99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%–96,4%	1659/1659	100,0%	99,8%–100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N. P.	N. P.	1482/1482	100,0%	99,7%–100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	4/4	100,0%	51,0%–100,0%	1659/1660	99,9%	99,7%–100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%–100,0%	1652/1652	100,0%	99,8%–100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%–100,0%	1463/1469	99,6%	99,1%–99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N. P.	N. P.	1401/1401	100,0%	99,7%–100,0%
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	3/3	100,0%	43,9%–100,0%	1658/1661	99,8%	99,5%–99,9%

Tabela 20. Performanse kliničkih uzoraka panela QIAstat-Dx ME Panel nakon rešavanja neslaganja (nastavak)

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP / TP+FN	%	95% CI	TN / TN+FP	%	95% CI
Enterovirus (EV)	31/31	100,0%	89,0%–100,0%	1632/1633	99,9%	99,7%–100,0%
Herpes simpleks virus 1 (HSV-1)	10/10	100,0%	72,2%–100,0%	1654/1654	100,0%	99,8%–100,0%
Herpes simpleks virus 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3%–98,2%	1632/1633	99,9%	99,7%–100,0%
Humani parehovirus (HPeV)	4/6	66,7%	30,0%–90,3%	1657/1658	99,9%	99,7%–100,0%
Humani herpes virus 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%–98,0%	1631/1636	99,7%	99,3%–99,9%
Varičela zoster virus	62/66	93,9%	85,4%–97,6%	1598/1598	100,0%	99,8%–100,0%
Gljivice i kvasac						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferenciran)	12/12	100,0%	75,8%–100,0%	1650/1652	99,9%	99,6%–100,0%
Ukupno	223/234	95,3%	91,8%–97,4%	25739/25762	99,9%	99,9%–99,9%

Klinička osetljivost i specifičnost određene u odnosu na kulturu

Mera performansi osetljivosti i specifičnosti je izračunata samo za bakterijske i gljivične analite za koje su rezultati zlatnog standarda CSF kulture bili dostupni u standardu nege za kliničke prospektivne i arhivirane uzorke. Ovi podaci su korišćeni u dodatnim proračunima performansi navedenih u tabeli 21.

Tabela 21. Poređenje bakterijskih ili gljivičnih kultura za dijagnostičku osetljivost i specifičnost za sve kliničke uzorke.

Patogen	Osetljivost (u poređenju sa kulturom)			Specifičnost (u poređenju sa kulturom)		
	TP / TP+FN	%	95% CI	TN / TN+FP	%	95% CI
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7%	20,8%– 93,9%	1125/1126	99,9%	99,5%– 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0%	51,0%– 100,0%	1122/1125	99,7%	99,2%– 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0%	30,1%– 95,4%	1125/1125	100,0%	99,7%– 100,0%
<i>Mycoplasma pneumonia</i> ^e	0/0	N. P.	N. P.	1129/1129	100,0%	99,7%– 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana) ^d	2/2	100,0%	34,2%– 100,0%	1124/1127	99,7%	99,2%– 99,9%
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0%	34,2%– 100,0%	1126/1127	99,9%	99,5%– 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0%	43,9%– 100,0%	1118/1126	99,3%	98,6%– 99,6%
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0/0	N. P.	N. P.	1128/1129	99,9%	99,5%– 100,0%
Gljivice i kvasac						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferenciran) ^h	3/3	100,0%	43,9%– 100,0%	155/157	98,7%	95,5%– 99,6%

Tabela 21. Poređenje bakterijskih ili gljivičnih kultura za dijagnostičku osetljivost i specifičnost za sve kliničke uzorke. (nastavak)

^a Jedan lažno negativan uzorak *Escherichia coli* K1 je takođe testiran molekularnim testom odobrenim od strane FDA / sa oznakom CE i takođe je dao negativan rezultat. Nije bilo volumena za daljnje testiranje uzorka sa potvrđenim PCR/BDS. Postojao je jedan lažno pozitivan uzorak *Escherichia coli* K1, koji je prijavljen kao pozitivan molekularnim testom odobrenim od strane FDA / sa oznakom CE.

^b Postojala su tri lažno pozitivna rezultata na *Haemophilus influenzae*, dva uzorka su dala negativne rezultate molekularnim testom odobrenim od strane FDA / sa oznakom CE i PCR/BDS. Jedan uzorak je dao pozitivan rezultat molekularnim testom odobrenim od strane FDA / sa oznakom CE.

^c Jedan lažno negativan test *Listeria monocytogenes* je pružio pozitivan rezultat kada je testiran SoC LDT testom, ali je pružio negativan rezultat sa validiranim PCR/BDS testom.

^d Postojala su 3 lažno pozitivna uzorka *Neisseria meningitidis* [inkapsulirani] u poređenju sa kulturom, jedan je pružio negativan rezultat sa SoC LDT, molekularnom metodom odobrenom od strane FDA / sa oznakom CE i validiranim PCR/BDS testom. Jedan je pružio pozitivan rezultat molekularnom metodom odobrenom od strane FDA / sa oznakom CE i SoC LDT, međutim, nije preostala zapremina za završetak validiranog PCR/BDS testa. Preostali uzorak je bio pozitivan na bakterijskoj kulturi, ali je identifikovan samo kao gram-negativni diplokok. Molekularna metoda odobrena od strane FDA / sa oznakom CE pokazala je pozitivan rezultat za ovaj patogen, međutim, nije preostala količina uzorka za završetak validiranog PCR/BDS testa.

^e Postojao je jedan lažno pozitivan uzorak u poređenju sa bakterijskom kulturom, ovaj je pružio pozitivan rezultat molekularnom metodom odobrenom od strane FDA / sa oznakom CE, stoga PCR/BDS testiranje nije sprovedeno.

^f Postojalo je osam lažno pozitivnih rezultata u poređenju sa bakterijskom kulturom. Za dva uzorka nije bilo dostupnog uporednog PCR/BDS rezultata. Testiranje pet uzoraka korišćenjem validirane PCR/BDS metode upoređivanja dalo je negativne rezultate, a jedan uzorak je bio pozitivan korišćenjem validirane PCR/BDS metode upoređivanja.

^g Postojao je jedan lažno pozitivan rezultat u poređenju sa bakterijskom kulturom, uzorak je testiran validiranim PCR/BDS uporednim testom, ali je pružio neuverljiv rezultat.

^h Postojala su dva lažno pozitivna uzorka, jedan uzorak koji je bio negativan na gljivičnu kulturu, takođe je testiran molekularnim testom odobrenim od strane FDA / sa oznakom CE i pružio je pozitivan rezultat. Testiranje na kriptokokni antigen nije sprovedeno za ovaj uzorak u vreme prikupljanja. Drugi lažno pozitivan uzorak je pružio negativan rezultat kada je testiran molekularnim testom odobrenim od strane FDA / sa oznakom CE i takođe je bio negativan na SoC testu na kriptokokni antigen.

Sažetak koinfekcije

Među 1667 nepovučenih uzoraka sa važećim rezultatom QIAstat-Dx, 245 uzoraka (14,7%) je pružilo pozitivne rezultate za najmanje jedan analit, dok je preostalih 1422 (85,3%) bilo negativno. Ukupno 6 pozitivnih uzoraka pokazalo je višestruke detekcije. Svaka višestruka detekcija sadržavala je dva organizma i sumirana je u tabeli 22.

Tabela 22. Kombinacije koinfekcija prema određivanju panela QIAstat-Dx ME Panel

Rezultat QIAstat-Dx ME	Broj uzoraka
Herpes simplex virus 2 (HSV-2) + Humani herpes virus 6 (HHV-6)	2
Humani herpes virus 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferenciran)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + Humani herpes virus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Humani herpes virus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + varičela zoster virus	1

Stopa uspešnosti testova panela QIAstat-Dx ME Panel

Ukupno, 26 od 977 (2,7%) prospektivnih svežih uzoraka, 7 od 555 (1,3%) prospektivnih zamrznutih i 3 od 176 (1,7%) arhiviranih uzoraka nije prošlo početne testove. Svi uzorci osim 5 (3 prospektivno sveža i 2 prospektivno zamrznuta) su ponovo testirani i bili su uspešni nakon ponovnog testiranja, što je dalo konačnu stopu uspeha od 99,7% za prospektivno sveže, 99,6% za prospektivno zamrznute i 100,0% za arhivirane uzorke.

Testiranje veštačkih uzoraka

Za sve ciljne organizme na panelu bilo je potrebno testiranje veštačkih uzoraka jer nije bilo dovoljno pozitivnih uzoraka dobijenih kako iz prospektivnih, tako i iz arhiviranih prikupljanja. Veštački uzorci su pripremljeni dodatkom pet različitih kvantifikovanih sojeva reprezentativnih za genetsku raznolikost svakog patogena. Za svaki patogen, LoD koncentracija je proizvedena u 2x (najmanje 50%) i 5x LoD je dodata u skrinirane

pojedinačne jedinstvene uzorke negativnog CSF-a. Veštački uzorci su testirani zajedno sa negativnim uzorcima na zaslepljen način. Rezultati su sumirani u tabeli 23.

Tabela 23. Sažetak učinka veštačkog uzorka panela QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Nivo koncentracije	Učestalost pozitivnih rezultata	Udeo (%) pozitivnih rezultata	Donja granica pouzdanosti od 95%	Gornja granica pouzdanosti od 95%
<i>Escherichia coli</i> K1	2xLoD	48/48	100,0%	92,6%	100,0%
	5xLoD	37/37	100,0%	90,6%	100,0%
	Ukupno	85/85	100,0%	95,7%	100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2xLoD	57/57	100,0%	93,7%	100,0%
	5xLoD	36/36	100,0%	90,4%	100,0%
	Ukupno	93/93	100,0%	96,0%	100,0%
<i>Listeria monocytogenes</i>	2xLoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5xLoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Ukupno	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2xLoD	46/46	100,0%	92,3%	100,0%
	5xLoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Ukupno	85/86	98,8%	93,7%	99,8%
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	2xLoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5xLoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Ukupno	85/88	96,6%	90,5%	98,8%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2xLoD	49/49	100,0%	92,7%	100,0%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Ukupno	88/88	100,0%	95,8%	100,0%

Tabela 23. Sažetak učinka veštačkog uzorka panela QIAstat-Dx ME Panel (nastavak)

Patogen	Nivo koncentracije	Učestalost pozitivnih rezultata	Udeo (%) pozitivnih rezultata	Donja granica pouzdanosti od 95%	Gornja granica pouzdanosti od 95%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2xLoD	55/57	96,5%	88,1%	99,0%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Ukupno	94/96	97,9%	92,7%	99,4%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2xLoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5xLoD	40/40	100,0%	91,2%	100,0%
	Ukupno	87/89	97,8%	92,2%	99,4%
Citomegalovirus (CMV)	2xLoD	46/50	92,0%	81,2%	96,8%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Ukupno	85/89	95,5%	89,0%	98,2%
Enterovirus (EV)	2xLoD	48/49	98,0%	89,3%	99,6%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Ukupno	87/88	98,9%	93,8%	99,8%
Herpes simpleks virus 1 (HSV-1)	2xLoD	50/52	96,2%	87,0%	98,9%
	5xLoD	45/47	95,7%	85,8%	98,8%
	Ukupno	95/99	96,0%	90,1%	98,4%
Humani parehovirus (HPeV)	2xLoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Ukupno	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferenciran)	2xLoD	41/41	100,0%	91,4%	100,0%
	5xLoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Ukupno	79/79	100,0%	95,4%	100,0%

Procenat pozitivnih rezultata bio je $\geq 95\%$ za sve pripremljene veštačke uzorke 2x LoD i 5x LoD u svim testiranim analitima.

Učinak panela QIAstat-DxME Panel za sve tipove uzoraka

Rezultati za sve ciljne patogene dobijene tokom testiranja kliničkih uzoraka u prospektivnim i retrospektivnim studijama nakon kombinovanog testiranja neskladnih uzoraka i veštačkih uzoraka, sažeti su u tabeli 24.

Tabela 24. Učinak panela QIAstat-Dx ME Panel po analitu za sve tipove uzoraka

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP / TP+FN	%	95% CI	TN / TN+FP	%	95% CI
Opšti panel	1356/1388	97,7%	96,8%– 98,4%	42947/42997	99,9%	99,8%– 99,9%
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0%	95,9%– 100,0%	2720/2724	99,9%	99,6%– 99,9%
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0%	96,4%– 100,0%	2703/2710	99,7%	99,5%– 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7%	90,8%– 98,9%	2722/2722	100,0%	99,9%– 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8%	93,7%– 99,8%	2545/2545	100,0%	99,8%– 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	89/92	96,7%	90,8%– 98,9%	2720/2721	100,0%	99,8%– 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0%	96,3%– 100,0%	2710/2714	99,9%	99,6%– 99,9%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1%	93,5%– 99,5%	2516/2522	99,8%	99,5%– 99,9%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8%	92,2%– 99,4%	2461/2461	100,0%	99,8%– 100,0%

Tabela 24. Učinak panela QIAstat-Dx ME Panel po analitu za sve tipove uzoraka (nastavak)

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP / TP+FN	%	95% CI	TN / TN+FP	%	95% CI
Bakterije ukupno	748/759	98,6%	97,4%– 99,2%	21.097/21.119	99,9%	99,8%– 99,9%
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	88/92	95,7%	89,3%– 98,3%	2718/2721	99,9%	99,7%– 100,0%
Enterovirus (EV)	118/119	99,2%	95,4%– 99,9%	2690/2695	99,8%	99,6%– 99,9%
Herpes simpleks virus 1 (HSV-1)	105/109	96,3%	90,9%– 98,6%	2703/2705	99,9%	99,7%– 100,0%
Herpes simpleks virus 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3%– 98,2%	2780/2782	99,9%	99,7%– 100,0%
Humani parehovirus (HPeV)	89/93	95,7%	89,5%– 98,3%	2719/2720	100,0%	99,8%– 100,0%
Humani herpes virus 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%– 98,0%	2773/2785	99,6%	99,2%– 99,8%
Varičela zoster virus (VZV)	62/66	93,9%	85,4%– 97,6%	2746/2747	100,0%	99,8%– 100,0%
Virus ukupno	517/538	96,1%	94,1%– 97,4%	19129/19155	99,9%	99,8%– 99,9%
Gljivice i kvasac						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferenciran)	91/91	100,0%	95,9%– 100,0%	2721/2723	99,9%	99,7%– 100,0%
Gljivice i kvasac ukupno	91/91	100,0%	95,9%– 100,0%	2721/2723	99,9%	99,7%– 100,0%

Ciljni specifični PPA bio je $\geq 95\%$ za sve analite panela QIAstat-Dx ME Panel prilikom procene učinka u prospektivnim, retrospektivnim arhiviranim i veštačkim uzorcima, osim za PPA virusa herpes simpleks 2 (HSV-2), humanog herpes virusa 6 (HHV-6) i virusa varičela zoster koji su iznosili 93,5%, 92,9% i 93,9%. NPA je bio $\geq 98,5\%$ za sve analite panela QIAstat-Dx ME Panel.

Zaključak

Panel QIAstat-Dx ME Panel je pokazao robusne kliničke karakteristike koje pomažu u dijagnozi specifičnih uzročnika meningitisa i/ili encefalitisa. Rezultati se moraju koristiti zajedno sa drugim kliničkim, epidemiološkim i laboratorijskim podacima.

Sažetak bezbednosti i učinka

Sažetak odeljaka o bezbednosti i performansama može se preuzeti sa veb-sajta Eudamed na sledećoj lokaciji:

www.ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/searchdevice

Reference

1. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet. www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet
2. Meningitis. www.cdc.gov/meningitis/index.html
3. Makvana S, Krilov LR. Escherichia coli Infections. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):167-171. doi:10.1542/pir.36-4-167
4. Mushtaq N, Redpath MB, Luzio JP, Taylor PW. Treatment of experimental Escherichia coli infection with recombinant bacteriophage- derived capsule depolymerase. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):160-165. doi:10.1093/jac/dki177
5. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1216-1220. doi:10.1056/NEJM197405302902202
6. Alkeskas A, Ogrodzki P, Saad M, et al. The molecular characterisation of Escherichia coli K1 isolated from neonatal nasogastric feeding tubes. *BMC Infect Dis.* 2015;15:449. Published 2015 Oct 26. doi:10.1186/s12879-015-1210-7
7. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on Escherichia coli K1 translocation of the blood- brain barrier. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42 (3):271- 279. doi:10.1016/j.femsim.2004.09.001
8. CDC bacterial meningitis: www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html
9. Musher DM. Haemophilus Species. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 30;
10. CDC (for clinicians): www.cdc.gov/hi-disease/clinicians.html

11. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Haemophilus Influenzae type b. Atkinson, W et al. eds. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2015;
12. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13(2):302-317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
13. WHO position paper on Hib vaccination: www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1
14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
15. CDC (for healthcare professionals): www.cdc.gov/listeria/technical.html
16. Liu D. Identification, subtyping and virulence determination of Listeria monocytogenes, an important foodborne pathogen. J Med Microbiol. 2006;55 (Pt 6):645- 659. doi:10.1099/jmm.0.46495-0
17. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 210–213];
18. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis
19. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, Havelaar A, Speybroeck N. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14(11):1073-1082. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25241232; PMCID: PMC4369580.
20. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. doi:10.1128/CMR.17.4.697-728.2004

21. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: A Potentially Severe Infection. *J Clin Med Res*. 2018;10(7):535-544. doi:10.14740/jocmr3421w
22. CDC Disease Specifics:
www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/hcp/disease-specifics.html
23. D'Alonzo R, Mencaroni E, Di Genova L, Laino D, Principi N, Esposito S. Pathogenesis and Treatment of Neurologic Diseases Associated With *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Front Microbiol*. 2018;9:2751. Published 2018 Nov 20. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.
24. Roupael, NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2012;799:1-20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1
25. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19 (4):566- 573. doi:10.3201/eid1904.111799
26. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies. *J Exp Med*. 2008;205(6):1423-1434. doi:10.1084/jem.20072577
27. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, et al. eds: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html
28. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease--population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2(4):B64-B70. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.061
29. CDC meningococcal surveillance:
www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html
30. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect*

Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774

31. GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2023;22 (8):685- 711. doi:10.1016/S1474-4422(23)00195-3
32. Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a Proposed New *Streptococcus agalactiae* Serotype. *J Clin Microbiol.* 2007;45 (9):2929- 2936. doi:10.1128/JCM.00117-07
33. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S160-S172. doi:10.1093/cid/cix656
34. CDC (for clinicians): www.cdc.gov/groupbstrep/clinicians/index.html
35. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr.* 2019;7 (2):10.1128/microbiolspec.GPP3- 0007- 2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018
36. CDC signs and symptoms: www.cdc.gov/groupbstrep/about/symptoms.html
37. van Kassel MN, van Haeringen KJ, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Community-acquired group B streptococcal meningitis in adults. *J Infect.* 2020;80 (3):255-260. doi:10.1016/j.jinf.2019.12.002
38. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, et al. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S200-S219. doi:10.1093/cid/cix664
39. WHO recommendation (2015): apps.who.int/iris/bitstream/handle
40. ECDC factsheet: www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts

41. CDC clinical features:
www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html
42. CDC. www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html
43. WHO www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease
44. Iwata S, Takata M, Morozumi M, et al. Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother.* 2021;27 (4):604-612. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.019
45. Lodi L, Ricci S, Nieddu F, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 *Streptococcus Pneumoniae* in Italian Children. *Vaccines (Basel).* 2019;7 (4):128. Published 2019 Sep 24. doi:10.3390/vaccines7040128
46. González-Díaz A, Càmarà J, Ercibengoa M, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26 (6):753-759. doi:10.1016/j.cmi.2019.10.034
47. Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Sci Rep.* 2020;10(1):18977. Published 2020 Nov 4. doi:10.1038/s41598-020-75691-5
48. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):759-769. doi:10.1016/S1473-3099(19)30297-X

49. Kanwal S & Vaitla P. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020;
50. CDC Diseases Caused by Group A Strep (for clinicians): www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html
51. Randhawa E, Woytanowski J, Sibbliss K, Sheffer I. Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18775584. Published 2018 May 31. doi:10.1177/2050313X18775584
52. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
53. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. Clin Infect Dis. 2007;45(7):853-862. doi:10.1086/521264
54. Lucas MJ, Brouwer MC, Bovenkerk S, Man WK, van der Ende A, van de Beek D. Group A Streptococcal meningitis in adults. J Infect. 2015;71:37–42
55. De Almeida Torres RSL, Fedalto LE, de Almeida Torres RF, et al. Group A streptococcus meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 2013; 32(2): 110–114
56. Efstratiou A & Lamagni T. In: Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center 2016
57. WHO Group A Streptococcus Vaccine Development Technology ROADMAP: www.who.int/immunization/research/development/group_a_streptococcus/en
58. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 426]
59. Gugliesi F, et al. Microorganisms 2020;8:685

60. CDC CMV and Congenital CMV Infection:
www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/index.html
61. Carlson A, et al. Rev Obstet Gynecol 2010;3:172–179
62. Parisi SG, et al. Int J Infect Dis 2016;44:8–10
63. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
64. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 426]
65. Kieff ED, et al. J Virol 1972;9:738–745
66. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus
67. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
68. Brashaw MJ, Venkatesan A. Neurotherapeutics. 2016;13:493–508
69. Jakobsen A, et al, Clin Infect Dis. 2022;75(5):753-760. doi:10.1093/cid/ciab1071
70. Ali S, et al, Clinical Guideline: Guideline for the Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, from www.eooneonatalpccsicnetwork.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/06/EOE-HSV-final-guideline.pdf
71. Tunkel AR, Clin Infect Dis. 2008;47(3):303-327. doi:10.1086/589747
72. Braun DK, et al. Clin Microbiol Rev 1997;10:521–567
73. Ablashi D, et al. Arch Virol 2014;159:863–70
74. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/
75. Zerr DM, et al. N Engl J Med 2005;352:768–776
76. HHV-6 foundation. <https://hhv-6foundation.org/what-is-hhv-6>

77. Wang X, Ther Adv Infect Dis. 2021;8:20499361211018027. Published 2021 May 24. doi:10.1177/20499361211018027
78. Caselli E, et al. New Microbiol 2007;30:173–87
79. De Bolle L, et al. Clin Microbiol Rev 2005;18:217–45
80. Wang H, Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;107 (2):116029. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2023.116029
81. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
82. Berzero G, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(2):e942. Published 2021 Jan 12. doi:10.1212/NXI.0000000000000942
83. Royston, Léna, and Caroline Tapparel. "Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC." Viruses vol. 8,1 16. 11 Jan. 2016, doi:10.3390/v8010016
84. CDC. www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/ev-d68.html
85. Messacar, Kevin et al."The Emergence of Enterovirus-D68."Microbiology spectrum vol. 4,3 (2016): 10.1128/microbiolspec.EI10-0018-2016. doi:10.1128/microbiolspec.EI10-0018-201661.
86. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
87. de Crom, S C M et al. "Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview." European journal of pediatrics vol. 175,8 (2016): 1023- 9. doi:10.1007/s00431-016-2725-763.
88. Robinson CP, Busl KM. Crit Care Explor 2020;2:e0107
89. Messacar, Kevin et al. "Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012-2015." Annals of neurology vol. 80,3 (2016): 326-38. doi:10.1002/ana.2473065.
90. Wildenbeest JG, et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2010;8:1417–1429

91. Olijve L, et al. Clin Microbiol Rev 2017;15;31:e00047–17
92. Harvala H, et al. Curr Opin Infect Dis 2010;23:224–30
93. De Crom SCM, et al Eur J Pediatr 2016;175:1023–1029
94. Bozzola, E., et al. Ital J Pediatr 49, 144 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01550-4>
95. Arvin AM. Clin Microbiol Rev 1996;9:361–381
96. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 426]
97. Gershon AA, et al. Nat Rev Dis Primers 2015;2:15016
98. CDC chickenpox for healthcare professionals:
www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html
99. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
100. Kwon-Chung KJ, et al. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4:a019760
101. Maziarz, Eileen K, and John R Perfect. “Cryptococcosis.” Infectious disease clinics of North America vol. 30,1 (2016): 179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
102. Bose, Indrani et al. “A yeast under cover: the capsule of Cryptococcus neoformans.” Eukaryotic cell vol. 2,4 (2003): 655-63. doi:10.1128/EC.2.4.655-663.2003
103. Clinical Overview of Cryptococcosis, CDC (www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html accessed December 2024)
104. Góralska, Katarzyna et al. “Neuroinfections caused by fungi.” Infection vol. 46,4 (2018): 443-459. doi:10.1007/s15010-018-1152-2
105. Rajasingham, Radha et al. “Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis.” The Lancet. Infectious diseases vol. 17,8 (2017): 873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8

106. C. gattii Infection Statistics, Fungal Disease, CDC, ([archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/statistics.html](https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/ cryptococcosis-gattii/statistics.html) accessed December 2024)
107. Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. Cryptococcus gattii infections. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):980-1024. doi:10.1128/CMR.00126-13

Vodič za rešavanje problema

U slučaju oštećenog kertridža, pogledajte „Informacije o bezbednosti“ na strani 25. Za tehničku pomoć i više informacija, posetite naš Centar za tehničku podršku na stranici www.qiagen.com/Support (za kontakt informacije, posetite www.qiagen.com). Za probleme koji se mogu javiti sa analizatorom QIAstat-Dx Analyzer, pogledajte odgovarajuće korisničke priručnike koji su dostupni i na www.qiagen.com.

Simboli

Sledeći simboli se nalaze u uputstvu za upotrebu ili na pakovanju i oznakama:

Simbol	Definicija simbola
 <N>	Sadrži reagense koji su dovoljni za <N> reakcija
	Upotrebiti do
	Medicinsko sredstvo za in vitro dijagnostiku
	Kataloški broj
	Broj partije
	Broj materijala (tj. oznaka komponente)
	Globalni broj trgovinske jedinice
	Jedinstveni identifikator uređaja
	Sadrži
	Komponenta

Simbol

Definicija simbola



Broj

Rn

„R“ označava reviziju uputstva za upotrebu, a „n“ je broj revizije



Temperaturno ograničenje



Proizvođač



Pogledajte uputstvo za upotrebu.



Zaštitite od svetlosti



Nemojte ponovo da koristite



Oprez



Serijski broj

Simbol

Definicija simbola



Nemojte da koristite ako je pakovanje oštećeno



Zapaljivo, rizik od požara



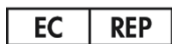
Korozivan, rizik od hemijskih opekotina



Opasnost po zdravlje, rizik od senzitivizacije, karcinogenosti



Rizik od nastanka štete



Ovlašćeni predstavnik u Evropskoj zajednici



Ikona mozga prisutna na kertridžu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Kontakt informacije

Tehničku pomoć i više informacija potražite u našem centru za tehničku podršku na adresi www.qiagen.com/Support, putem telefona 1-800-362-7737, ili se obratite jednom od QIAGEN odeljenja za tehničku pomoć ili lokalnim dobavljačima (pogledajte poledinu ili posetite adresu www.qiagen.com).

Dodaci

Dodatak A: Instaliranje datoteke sa definicijom ispitivanja

Datoteka sa definicijom ispitivanja za panel QIAstat-Dx ME Panel mora da bude instalirana na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 pre testiranja pomoću kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

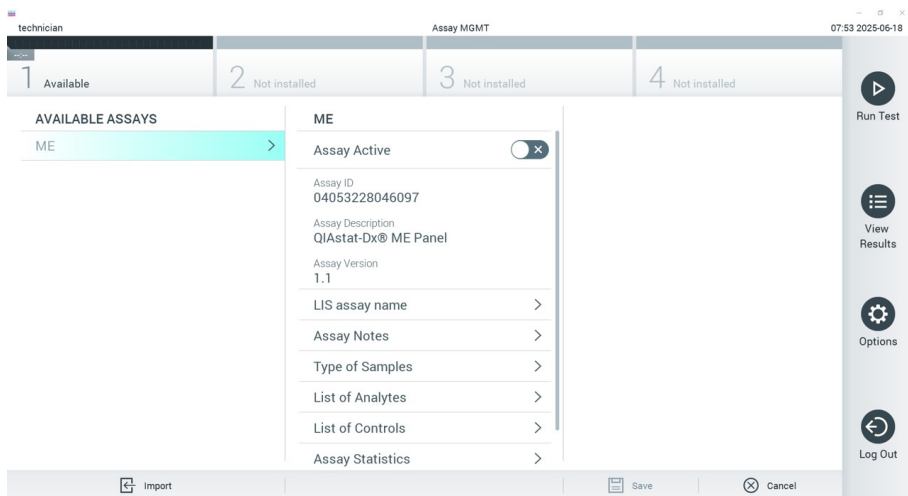
Napomena: Kada se objavi nova verzija ispitivanja panela QIAstat-Dx ME Panel, nova datoteka sa definicijom ispitivanja za panel QIAstat-Dx ME Panel mora da se instalira pre testiranja.

Napomena: Datoteke sa definicijom ispitivanja su dostupne na veb-sajtu www.qiagen.com. Datoteka sa definicijom ispitivanja (datoteka u formatu .asy) mora da se sačuva na USB disk pre instalacije na analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Ovaj USB disk mora da bude formatiran po sistemu datoteka FAT32.

Da biste uvezli testove na analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 preduzmite sledeće korake:

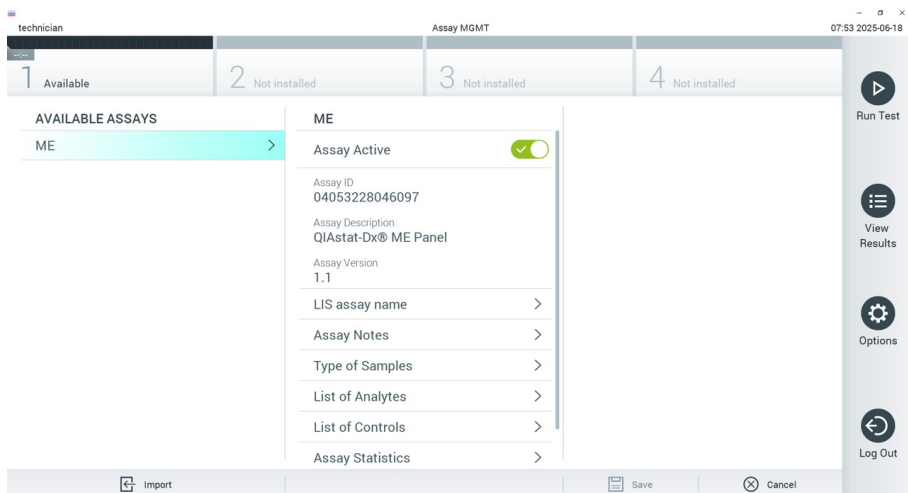
1. Priključite USB skladišni uređaj koji sadrži datoteku sa definicijom ispitivanja u jedan od USB ulaza na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Pritisnite **Options > Assay Management** (Opcije > Upravljanje ispitivanjem).

Ekran Assay Management (Upravljanje ispitivanjem) prikazuje se u delu ekrana Content (Sadržaj) (Slika 25).



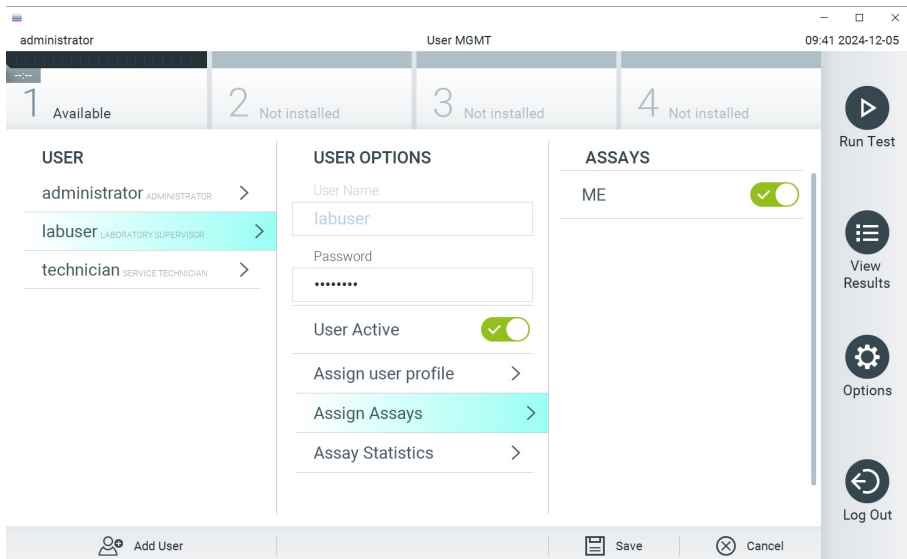
Slika 25. Ekran Assay Management (Upravljanje ispitivanjem).

3. Pritisnite opciju **Import** (Uvoz) koja se nalazi u donjem levom uglu ekrana.
4. Izaberite primenljivu datoteku testa koja će se uvesti.
Pojaviće se dijalog polje za potvrdu otpremanja datoteke.
5. Ako je instalirana prethodna verzija panela QIAstat-Dx ME Panel, pojaviće se dijaloški okvir koji će zameniti trenutnu verziju novom. Pritisnite **Yes** (Da) da biste potvrdili zamenu.
6. Omogućite **Assay Active** (Ispitivanje je aktivno) da biste aktivirali ispitivanje. (Slika 26).



Slika 26. Aktiviranje ispitivanja.

7. Da biste dodelili aktivno ispitivanje korisniku, preduzmite sledeće korake:
 - a. Pritisnite **Options > User Management** (Opcije > Upravljanje korisnicima).
 - b. Izaberite korisnika kome treba dozvoliti izvođenje ispitivanja.
 - c. Na listi **User Options** (Opcije korisnika), izaberite **Assign Assays** (Dodeli ispitivanja).
 - d. Omogućite test i pritisnite **Save** (Sačuvaj).



Slika 27. Dodeljivanje aktivnog ispitivanja.

Dodatak B: Rečnik pojmova

Kriva amplifikacije: Grafički prikaz podataka o amplifikaciji multipleks testiranja real-time PCR (RT-PCR u realnom vremenu).

Analitički modul (AM): Glavni hardverski modul analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili analizatora Analyzer 2.0 koji je zadužen za sprovođenje testova na kertridžima QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge. Njime upravlja operativni modul. Više analitičkih modula može da bude povezano sa jednim operativnim modulom ili operativnim modulom PRO.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 se sastoji od operativnog modula i analitičkog modula. Operativni modul sadrži elemente koji obezbeđuju povezivanje sa analitičkim modulom i omogućava interakciju korisnika sa analizatorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analitički modul sadrži hardver i softver za testiranje i analizu uzoraka.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 se sastoji od operativnog modula PRO i analitičkog modula. Operativni modul PRO sadrži elemente koji obezbeđuju povezivanje sa analitičkim modulom i omogućava interakciju korisnika sa analizatorom QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Analitički modul sadrži hardver i softver za testiranje i analizu uzoraka.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: Kompletно plastično sredstvo za jednokratnu upotrebu sa prethodno ubačenim reagensima koji su potrebni za kompletno izvršavanje potpuno automatizovanih molekularnih ispitivanja za otkrivanje patogena meningitisa/encefalitisa.

IFU: Uputstvo za upotrebu.

Glavni ulaz: Ulaz za tačne uzorke transportnog medijuma na kertridžu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Nukleinske kiseline: Biopolimeri ili mali biomolekuli koji se sastoje od nukleotida koji su monomeri sastavljeni od tri komponente: šećera od 5 ugljenika, fosfatne grupe i azotne baze.

Operativni modul (OM): Namenski hardver analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 koji obezbeđuje korisnički interfejs za 1–4 analitička modula (AM).

Operativni modul PRO (OM PRO): Namenski hardver analizatora QIAstat-Dx Analyzer 2.0 koji obezbeđuje korisnički interfejs za 1–4 analitička modula (AM).

PCR: Lančana reakcija polimeraze (engl. Polymerase Chain Reaction).

RT: Reverzna transkripcija.

Korisnik: Osoba koja koristi analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 / analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 / kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge na predviđeni način.

Dodatak C: Izjava o odricanju od odgovornosti za garancije

OSIM KAKO JE NAVEDENO U ODREDBAMA I USLOVIMA PRODAJE KOMPANIJE QIAGEN ZA KERTRIDŽ QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, KOMPANIJA QIAGEN NE SNOSI NIKAKVU ODGOVORNOST I ODRIČE SE SVAKE IZRIČITE ILI IMPLICITNE GARANCIJE POVEZANE SA KORIŠĆENJEM KERTRIDŽA QIAstat- Dx ME Panel Cartridge. UKLJUČUJUĆI ODGOVORNOST ILI GARANCIJE POVEZANE SA MOGUĆNOŠĆU PRODAJE, POGODNOŠĆU ZA ODREĐENU NAMENU ILI KRŠENJEM BILO KAKVOG PATENTA, AUTORSKOG PRAVA ILI BILO KAKVOG DRUGOG PRAVA NA INTELEKTUALNU SVOJINU BILO GDE U SVETU.

Informacije o poručivanju

Proizvod	Sadržaj	Kat. br.
Panel QIAstat-Dx meningitis/encefalitis (ME)	Za 6 testova: 6 pojedinačno zapakovanih kertridža QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge i 6 pojedinačno zapakovanih transfer pipeta.	691612
Srodni proizvodi		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module i sličan hardver i softver za korišćenje QIAstat-Dx kertridža za molekularno dijagnostičko ispitivanje	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module PRO i sličan hardver i softver za korišćenje QIAstat-Dx kertridža za molekularno dijagnostičko ispitivanje.	9002828

Najnovije informacije o licenciranju i odricanjima od odgovornosti specifičnim za proizvod potražite u odgovarajućem uputstvu za upotrebu za QIAGEN komplet. Uputstvo za upotrebu za QIAGEN komplet je dostupno na stranici www.qiagen.com, a možete da ga zatražite i od tehničke službe kompanije QIAGEN ili svog lokalnog dobavljača.

Istorija revizija dokumenta

Revizija	Opis
R1, jun 2025.	Inicijalno izdanje.

Ugovor o ograničenoj licenci za panel za meningitis/encefalitis QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

Korišćenje ovog proizvoda označava da je kupac ili korisnik ovog proizvoda saglasan sa sledećim uslovima:

1. Ovaj proizvod sme da se koristi samo u skladu sa protokolima navedenim uz proizvod i u ovom uputstvu za upotrebu i samo sa komponentama koje se nalaze u kompletu. QIAGEN ne odobrava licencu u okviru svoje intelektualne svojine za korišćenje ili kombinovanje isporučenih komponenti sa komponentama koje nisu deo ovog kompleta, osim kao što je opisano u protokolima navedenim uz proizvod, u ovom uputstvu za upotrebu i dodatnim protokolima dostupnim na adresi www.qiagen.com. Neki od ovih dodatnih protokola su dobijeni od QIAGEN korisnika za QIAGEN korisnike. Kompanija QIAGEN nije detaljno testirala niti optimizovala te protokole. Kompanija QIAGEN ne daje garancije za njih niti tvrdi da oni ne krše prava nezavisnih proizvođača.
2. Osim izričito navedenih licenci, QIAGEN ne garantuje da ovaj panel i/ili njegovo korišćenje ne krše prava nezavisnih proizvođača.
3. Ovaj panel i njegove komponente su licencirani za jednokratnu upotrebu i ne smeju da se ponovo koriste, dorađuju ili ponovo prodaju.
4. Kompanija QIAGEN posebno se odriče svih drugih licenci, izričitih ili impliciranih, osim onih izričito navedenih.
5. Kupac i korisnik ovog kompleta saglasni su da neće preduzeti i da neće drugim licima dozvoliti da preduzmu korake koji bi mogli da prouzrokuju ili omoguće bilo koje postupke zabranjene u tekstu iznad. QIAGEN može da primeni zabrane ovog Sporazuma o ograničenoj licenci na bilo kom sudu i povратиće sve svoje istražne i sudske troškove, uključujući advokatske troškove, koji su u vezi sa primenom ovog Sporazuma o ograničenoj licenci ili prava na intelektualnu svojinu koja se odnose na panel i/ili njegove komponente.

Ažurirane odredbe licence potražite na adresi www.qiagen.com.

Zaštićeni znakovi: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). Registrovani nazivi, zaštitni znakovi itd., koji se koriste u ovom dokumentu, čak iako nisu posebno naznačeni kao takvi, zaštićeni su zakonom.

06/2025 HB-3697-001 © 2025 QIAGEN, sva prava zadržana.

