

Xpert[®] *C. difficile*

REF GXCDIFFICILE-CE-10

Petunjuk Penggunaan

IVD CE

Pernyataan Merek Dagang, Paten, dan Hak Cipta

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2011–2023 Cepheid.

See Section 27, Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], logo Cepheid, GeneXpert[®], dan Xpert[®] adalah merek-merek dagang Cepheid, terdaftar di A.S. dan negara-negara lain.

Semua merek dagang lain merupakan hak milik dari pemiliknya masing-masing.

PEMBELIAN PRODUK INI MEMBERIKAN KEPADA PEMBELI HAK YANG TIDAK DAPAT DIALIHKAN UNTUK MENGGUNAKANNYA SESUAI DENGAN PETUNJUK PENGGUNAAN INI. TIDAK ADA HAK LAIN YANG DIBERIKAN SECARA TEGAS, SECARA TERSIRAT, ATAU DENGAN ESTOPEL. SELANJUTNYA, TIDAK ADA HAK UNTUK MENJUAL KEMBALI YANG DIBERIKAN BERSAMA PEMBELIAN PRODUK INI.

© 2011–2023 Cepheid.

Lihat Riwayat Revisi Bagian 27 untuk mengetahui deskripsi perubahan.

Xpert[®] C. difficile

Untuk Penggunaan Diagnostik *In Vitro*.

1 Nama Terdaftar

Xpert[®] C. difficile

2 Nama Umum atau Biasa

Xpert C. difficile Uji

3 Tujuan Penggunaan

Uji Xpert C. difficile, yang dilakukan pada GeneXpert[®] Instrument Systems Cepheid, merupakan uji diagnostik *in vitro* kualitatif untuk identifikasi dan diferensiasi cepat Toksin B, serta Toksin Biner dari spesimen feses yang sesuai yang diambil dari pasien yang diduga terkena infeksi *Clostridium difficile* (CDI, clostridium difficile infection). Uji ini menggunakan reaksi rantai polimerase (PCR, polymerase chain reaction) waktu nyata otomatis untuk mendeteksi C. difficile penghasil Toksin yang terkait dengan CDI. Uji Xpert C. difficile ditujukan sebagai alat bantu dalam diagnosis CDI. Pengujian konkomitan dilakukan hanya jika diperlukan penentuan tipe lebih lanjut.

4 Ringkasan dan Uraian

Clostridium difficile (C. difficile) merupakan basil anaerob Gram-positif pembentuk spora yang pertama kali dikaitkan dengan penyakit pada tahun 1978.¹ Ragam infeksi *Clostridium-difficile* (CDI) mulai dari diare hingga kolitis pseudomembran berat yang mengancam nyawa.² Flora bakteri usus dewasa pada orang dewasa sehat pada umumnya resisten terhadap kolonisasi C. difficile.³ Namun, jika flora usus normal berubah, resistensi terhadap kolonisasi hilang. Faktor risiko yang paling umum adalah paparan terhadap antibiotik.⁴ Faktor virulensi primer C. difficile adalah enterotoksin A dan sitotoksin B.⁵ Kode gen untuk toksin A (*tcdA*) dan toksin B (*tcdB*) merupakan bagian dari lokus patogenisitas (PaLoc, pathogenicity locus).^{6,7} Kebanyakan galur patogen merupakan galur toksin A-positif, toksin B-positif (A+B+) walaupun isolat varian toksin A-negatif, toksin B-positif (A-B+) telah diakui sebagai patogen.⁸ Beberapa galur C. difficile juga menghasilkan ADP-ribosiltransferase spesifik aktin yang disebut CDT atau toksin biner. Lokus toksin biner mengandung dua gen (*cdtA* dan *cdtB*) dan terletak di luar PaLoc.⁹⁻¹¹ Dalam beberapa tahun terakhir, telah terjadi wabah CDI yang disebabkan oleh galur “hipervirulen” dan resisten fluorokuinolon yang berasal dari PCR ribotipe 027, PFGE tipe NAP1, dan REA Tipe B1.^{8,12} Galur ini juga menunjukkan peningkatan produksi toksin yang dianggap timbul akibat delesi gen pengatur *tcdC*.^{13,14}

Pusat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Eropa (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) telah mengidentifikasi kebutuhan mendesak untuk uji diagnostik cepat dengan kinerja yang lebih baik daripada asai yang tersedia saat ini untuk C. difficile.¹² Diagnosis C. difficile biasanya didasarkan pada deteksi toksin A atau B. Asai sitotoksitas sel yang padat karya masih dianggap sebagai “acuan paling tepercaya” karena spesifisitasnya yang tinggi.^{15,16} Beberapa immunoasai enzim cepat telah dikembangkan untuk deteksi toksin A dan B. Namun, uji-uji ini mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan asai sitotoksitas sel. Baru-baru ini, metode PCR untuk deteksi toksin A dan/atau toksin B telah dikembangkan dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi jika dibandingkan dengan sitotoksitas sel dan immunoasai. Namun, saat ini belum tersedia asai PCR terstandar yang komersial untuk deteksi toksin A dan B.¹⁷

5 Prinsip Prosedur

GeneXpert Instrument Systems mengotomatiskan dan memadukan penyiapan sampel, ekstraksi asam nukleat, amplifikasi, serta deteksi urutan target dalam sampel sederhana atau kompleks menggunakan asai PCR waktu-nyata dan RT-PCR. Sistem terdiri atas peralatan, komputer, dan perangkat lunak yang telah dimuatkan sebelumnya, untuk menjalankan uji pada sampel yang dikumpulkan dan melihat hasil. Sistem membutuhkan penggunaan kartrid sekali pakai GeneXpert yang menampung reagensia PCR dan mewadahi proses ekstraksi DNA dan PCR. Karena kartrid swakandung, kontaminasi silang antara sampel diminimalkan. Untuk deskripsi lengkap mengenai sistem, harap lihat *GeneXpert Dx System Operator Manual* dan/atau *GeneXpert Infinity System Operator Manual* yang sesuai.

Uji Xpert *C. difficile* masing-masing dilengkapi dengan reagensia untuk deteksi *C. difficile* penghasil Toksin dan *C. difficile* penghasil Toksin praduga 027/NAP1/BI serta Kontrol Pemrosesan Sampel (SPC, Sample Processing Control). SPC hadir untuk mengontrol kecukupan proses amplifikasi dan memantau adanya penghambat dalam reaksi PCR. Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC, Probe Check Control) memverifikasi rehidrasi reagensia, pengisian tabung PCR dalam kartrid, dan semua komponen reaksi, termasuk probe dan pewarna, tersedia dan berfungsi di dalam kartrid.

Primer dan probe dalam Uji Xpert *C. difficile* mendeteksi urutan dalam gen untuk Toksin B (*tdcB*), Toksin Biner (*cdt*), dan *tdcC* delesi nt 117 (*tdcCΔ117*).

6 Bahan yang Disediakan

Kit Xpert *C. difficile* berisi cukup reagensia untuk memproses 10 spesimen atau sampel kendali mutu.

Kit berisi hal berikut:

Xpert <i>C. difficile</i> Kartrid Uji dengan Tabung Reaksi Terpadu	10
<ul style="list-style-type: none"> Manik 1, Manik 2, dan Manik 3 (dikeringkan dengan pembekuan) Reagensia 1 Reagensia 2 (Natrium Hidroksida) 	<ul style="list-style-type: none"> Masing-masing 1 per kartrid 3,0 mL per kartrid 3,0 mL per kartrid
Kantong Reagensia Xpert <i>C. difficile</i>	10
<ul style="list-style-type: none"> Reagensia Sampel (Guanidinium Tiosianat) 	<ul style="list-style-type: none"> 10 x 2,0 mL per kantong
CD	1 per kit
<ul style="list-style-type: none"> Berkas Definisi Asai (ADF) Petunjuk untuk mengimpor ADF ke dalam perangkat lunak GeneXpert Petunjuk Penggunaan (Sisipan Paket) 	

Catatan Lembar Data Keselamatan (SDS) tersedia di www.cepheid.com atau www.cepheidinternational.com **di bawah tab SUPPORT (DUKUNGAN)**.

Catatan Albumin serum sapi (bovine serum albumin, BSA) dalam manik-manik di dalam produk ini diproduksi dan dihasilkan secara eksklusif dari plasma sapi yang berasal dari Amerika Serikat. Tidak ada protein hewan memamah biak atau protein hewan lain yang diberikan dalam pakan hewan tersebut; hewan tersebut lulus dalam pengujian sebelum dan sesudah kematian. Selama pemrosesan, tidak ada pencampuran bahan dengan bahan dari hewan lain.

7 Penyimpanan dan Penanganan

- Simpan kit Xpert *C. difficile* pada suhu 2–28 °C hingga tanggal kedaluwarsa yang tercantum pada label.
- Jangan menggunakan reagensia sampel atau kartrid yang sudah melewati tanggal kedaluwarsa.
- Jangan membuka penutup kartrid hingga Anda siap melakukan pengujian.
- Jangan menggunakan kartrid yang basah atau bocor.
- Reagensia Sampel merupakan cairan bening tanpa warna. Jangan menggunakan Reagensia Sampel jika sudah keruh atau berwarna.

8 Bahan yang Dibutuhkan tetapi Tidak Disediakan

- GeneXpert Dx System atau GeneXpert Infinity System (nomor katalog beragam sesuai konfigurasi): Instrumen GeneXpert, komputer dengan perangkat lunak GeneXpert berlisensi pemindai barcode, dan Panduan Pengoperasian.
- Untuk GeneXpert Dx System: Perangkat lunak versi 4.3 atau lebih tinggi.


Printer: Jika dibutuhkan printer, hubungi Dukungan Teknis Cepheid untuk mengatur pembelian printer yang disarankan.

- Pencampur vorteks
- Pipet transfer steril sekali pakai
- Swab kering untuk memindahkan spesimen feses, Alat Pengumpulan Sampel Cepheid nomor katalog 900-0370 (Copan Venturi Transystem® Culture, 139CFA) atau Swab Sekali Pakai Cepheid nomor katalog SDPS-120 (Copan 138CS01.PH).

9 Peringatan dan Kewaspadaan

- Perlakukan semua spesimen biologi, termasuk kartrid dan reagensia bekas sebagai bahan yang mampu menjangkitkan agen yang menular. Karena sering kali tidak mungkin untuk mengetahui mana yang bersifat menular, semua spesimen biologis harus diperlakukan dengan kewaspadaan standar. Pedoman untuk penanganan sampel tersedia dari Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit A.S. (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) serta Institut Standar Klinis dan Laboratorium (Clinical and Laboratory Standards Institute ^{18,19}).
- Ikuti prosedur keamanan institusi Anda dalam bekerja dengan bahan kimia dan menangani sampel biologi.
- Melakukan Uji Xpert *C. difficile* di luar rentang suhu penyimpanan dan waktu yang dianjurkan dapat memberikan hasil yang salah atau tidak valid.
- Jangan mengocok kartrid. Mengocok atau menjatuhkan kartrid setelah membuka penutup dapat memberikan hasil yang tidak valid
- Jangan memasang label ID Sampel pada penutup kartrid atau pada label kode batang dari kartrid. Jangan menggunakan kartrid dengan label kode batang yang rusak.
- Uji Xpert *C. difficile* tidak memberikan hasil kerentanan. Tambahan waktu diperlukan untuk mengkultur dan melakukan pengujian kerentanan.
- Jangan mengganti reagensia Xpert *C. difficile* dengan reagensia lain.
- Jangan membuka penutup kartrid Xpert *C. difficile* kecuali saat menambahkan sampel dan reagensia atau melakukan uji ulang.
- Jangan menggunakan kartrid yang telah terjatuh setelah mengeluarkannya dari kemasan.
- Jangan menggunakan kartrid yang mempunyai tabung reaksi yang rusak.
- Setiap kartrid Xpert *C. difficile* sekali pakai digunakan untuk memproses satu uji. Jangan memakai ulang kartrid yang sudah diproses.
- Kenakan sarung tangan dan jas laboratorium yang bersih. Ganti sarung tangan antara penanganan setiap spesimen.
- Jika terjadi kontaminasi area kerja atau peralatan dengan sampel atau kontrol, bersihkan dengan saksama area yang terkontaminasi dengan pengenceran 1:10 dari pemutih klorin rumah tangga lalu ulangi pembersihan area kerja dengan etanol denaturasi 70%. Seka permukaan kerja dan biarkan mengering sepenuhnya sebelum melanjutkan.
- Spesimen biologis, alat transfer, dan kartrid bekas pakai harus dianggap sebagai mampu menularkan agen penyebab infeksi, yang membutuhkan kewaspadaan standar. Ikuti prosedur limbah lingkungan institusi Anda untuk pembuangan dengan benar kartrid bekas dan reagensia tidak terpakai. Berbagai bahan ini dapat menunjukkan karakteristik limbah kimia berbahaya yang membutuhkan prosedur pembuangan spesifik nasional atau regional. Jika peraturan nasional atau regional tidak menyediakan arahan yang jelas mengenai pembuangan yang benar, maka spesimen biologis dan kartrid bekas pakai harus dibuang sesuai pedoman penanganan dan pembuangan limbah medis WHO [World Health Organization].
- Jangan membuka penutup kartrid hingga Anda siap melakukan pengujian.

10 Bahaya Kimia^{20,21}

- Piktogram Bahaya GHS PBB: 
- Kata Sinyal: PERINGATAN
- Pernyataan Bahaya GHS PBB

- Berbahaya jika ditelan
- Menyebabkan iritasi kulit
- Menyebabkan iritasi mata serius
- **Pernyataan Pencegahan GHS PBB**
 - **Pencegahan**
 - Cuci dengan saksama setelah penanganan.
 - Jangan makan, minum, atau merokok ketika menggunakan produk ini.
 - Jangan dilepaskan ke lingkungan.
 - Pakai sarung tangan pelindung/pakaian pelindung/pelindung mata/pelindung wajah
 - **Respons**
 - **JIKA TERKENA KULIT:** Cuci dengan sabun dan air yang banyak.
 - Lepaskan pakaian yang terkontaminasi dan cuci sebelum digunakan kembali.
 - Penanganan spesifik, lihat informasi pertolongan pertama tambahan.
 - Jika terjadi iritasi kulit: Dapatkan saran/bantuan medis
 - **JIKA TERKENA MATA:** Bilas dengan hati-hati menggunakan air selama beberapa menit. Lepaskan lensa kontak, jika ada dan mudah dilakukan. Lanjutkan membilas.
 - Jika iritasi mata berlanjut: Dapatkan saran/bantuan medis
 - **JIKA TERTELAN:** Hubungi SENTRA INFORMASI KERACUNAN atau dokter segera jika Anda merasa kurang sehat.
 - Bilas mulut.
 - **Penyimpanan/Pembuangan**
 - Buang isi dan/atau wadah sesuai dengan peraturan setempat, regional, nasional, dan/atau internasional.

11 Pengumpulan, Pemindahan, dan Penyimpanan Spesimen

1. Kumpulkan feses yang tidak berbentuk dalam wadah bersih. Ikuti pedoman institusi Anda tentang pengumpulan spesimen untuk pengujian *C. difficile*.
2. Beri label dengan ID Pasien dan kirimkan ke laboratorium untuk pengujian.
3. Simpan spesimen pada suhu 2–8 °C. Spesimen stabil hingga 5 hari saat disimpan pada suhu 2–8 °C. Atau spesimen dapat disimpan pada suhu ruangan (20–30 °C) hingga 24 jam.

12 Prosedur

12.1 Menyiapkan Kartrid

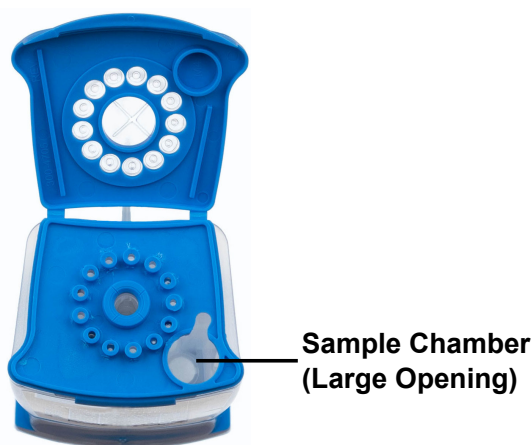
Penting Mulai uji dalam 30 menit setelah penambahan sampel ke kartrid.

Untuk menambahkan sampel ke dalam kartrid:

1. Keluarkan kartrid dan reagensia sampel dari kemasan.
2. Rendam swab sesaat dalam sampel feses yang tidak berbentuk.. Swab tidak harus basah sepenuhnya.
3. Masukkan swab ke dalam tabung berisi Reagensia Sampel.

Catatan Gunakan kasa steril untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

4. Pegang swab pada tangkainya di dekat tepi vial, angkat swab beberapa milimeter dari dasar vial dan dorong tangkainya di bibir vial untuk mematahkannya. Pastikan swab cukup pendek supaya penutup dapat menutup dengan rapat.
5. Tutup penutupnya putar pada kecepatan tinggi selama 10 detik.
6. Buka penutup kartrid. Dengan menggunakan pipet transfer yang bersih, pindahkan seluruh isi Reagensia Sampel ke Ruang Sampel kartrid.
7. Tutuplah penutup kartrid.



Gambar 1. Kartrid (Tampak Atas)

12.2 Memulai Uji

Penting Jika Anda menjalankan sistem GeneXpert Dx, sebelum memulai uji, pastikan bahwa sistem menjalankan perangkat lunak GeneXpert Dx versi 4.7b atau lebih tinggi dan bahwa berkas definisi asai yang benar telah diimpor ke dalam perangkat lunak.

Penting Jika Anda menjalankan sistem GeneXpert Infinity, sebelum memulai uji, pastikan bahwa sistem menjalankan perangkat lunak Xpertise versi 6.4b atau lebih tinggi dan bahwa berkas definisi asai yang benar telah diimpor ke dalam perangkat lunak.

Bagian ini mencantumkan langkah dasar untuk menjalankan uji. Untuk petunjuk terperinci, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx* atau *Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity*, bergantung pada model yang sedang digunakan.

Catatan Langkah-langkah yang Anda ikuti dapat berbeda jika administrator sistem mengubah alur kerja default sistem.

1. Aktifkan instrumen GeneXpert:

- Jika menggunakan *instrumen GeneXpert Dx*, pertama-tama hidupkan instrumen GeneXpert Dx, lalu hidupkan komputer. Perangkat lunak GeneXpert akan langsung dijalankan. Jika tidak, klik ganda pada ikon pintasan perangkat lunak GeneXpert Dx pada desktop Windows®.

atau

- Jika menggunakan *instrumen GeneXpert Infinity*, hidupkan instrumen. Perangkat lunak Xpertise akan langsung dijalankan. Jika tidak, klik ganda pada ikon pintasan perangkat lunak Xpertise pada desktop Windows®.

2. Masuk ke perangkat lunak Sistem Instrumen GeneXpert menggunakan nama pengguna dan kata sandi Anda.

3. Di jendela Sistem GeneXpert, klik **Buat Uji (Create Test)** (GeneXpert Dx) atau klik **Perintah (Orders)** dan **Perintah Uji (Order Test)** (Infinity). Jendela **Buat Uji (Create Test)** terbuka. Kotak dialog **Pindai kode batang ID Pasien (Scan Patient ID barcode)** terbuka.

4. Pindai atau ketikkan ID Pasien (Patient ID). Jika mengetik ID Pasien (Patient ID), pastikan bahwa ID Pasien (Patient ID) diketik dengan benar. ID Pasien (Patient ID) berkaitan dengan hasil uji dan ditampilkan di jendela **Lihat Hasil (View Results)** dan semua laporan. Kotak dialog **Pindai kode batang ID Sampel (Scan Sample ID barcode)** terbuka.

5. Pindai atau ketikkan ID Sampel (Sample ID). Jika mengetikkan ID Sampel (Sample ID), pastikan bahwa ID Sampel (Sample ID) diketik dengan benar. ID Sampel (Sample ID) berkaitan dengan hasil uji dan ditampilkan di jendela **Lihat Hasil (View Results)** dan semua laporan. Kotak dialog **Pindai Kode Batang Kartrid (Scan Cartridge Barcode)** terbuka.

6. Pindai kode batang pada kartrid. Dengan menggunakan informasi kode batang, perangkat lunak mengisi secara otomatis kotak untuk bidang berikut: Pilih Asai (Select Assay), ID Lot Reagensia (Reagent Lot ID), Nomor Seri Katrij (Cartridge SN), dan Tanggal Kedaluwarsa (Expiration Date).

Catatan Jika kode batang pada katrij tidak dapat terpindai, maka ulangi uji dengan katrij baru. Jika Anda telah memindai kode batang kartrid pada perangkat lunak dan berkas definisi asai tidak tersedia, maka akan muncul layar yang menunjukkan bahwa berkas definisi asai tidak termuat pada sistem. Jika layar ini muncul, hubungi Dukungan Teknis Cepheid.

7. Klik **Mulai Uji (Start Test)** (GeneXpert Dx) atau **Kirim (Submit)** (Infinity). Di dalam kotak dialog yang muncul, ketikkan kata sandi Anda, jika diperlukan.
8. Untuk *Sistem GeneXpert Infinity*, tempatkan kartrid pada sabuk konveyor. Kartrid akan dimuat secara otomatis, uji akan berjalan, dan kartrid bekas akan ditempatkan di dalam wadah limbah.

atau

Untuk Instrumen GeneXpert Dx:

- a) Buka pintu modul instrumen dengan lampu hijau berkedip dan muat katrij.
- b) Tutup pintu. Uji dimulai dan lampu hijau berhenti berkedip. Saat uji selesai, lampu padam.
- c) Tunggu hingga sistem melepas kunci pintu sebelum membuka pintu modul. Lalu keluarkan kartrid.
- d) Buang katrij bekas di wadah limbah spesimen yang sesuai, menurut praktik standar institusi Anda.

13 Melihat dan Mencetak Hasil

Bagian ini mencantumkan langkah dasar untuk melihat dan mencetak hasil. Untuk petunjuk yang lebih terperinci tentang cara untuk melihat dan mencetak hasil, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx* atau *Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity*, bergantung pada model yang digunakan.

1. Klik pada ikon **Lihat Hasil (View Results)** untuk melihat hasil.
2. Setelah uji selesai, klik tombol **Laporan (Report)** pada jendela **Lihat Hasil (View Results)** untuk melihat dan/atau membuat file PDF laporan.

14 Kendali Mutu

Setiap uji mencakup suatu Kontrol Pemrosesan Sampel (SPC, Sample Processing Control), dan Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC, Probe Check Control).

- **Kontrol Pemrosesan Sampel (SPC, Sample Processing Control)**—Memastikan bahwa sampel diproses dengan benar. SPC mengandung spora *Bacillus globigii* dalam bentuk padatan spora kering, yang disertakan dalam tiap kartrid untuk memverifikasi kecukupan pemrosesan dari bakteri sampel. SPC memverifikasi bahwa lisis bakteri *C. difficile* dan spora telah terjadi jika organismenya ada, dan memverifikasi bahwa pemrosesan spesimen mencukupi. Kontrol ini juga mendeteksi penghambatan terkait spesimen dari asai PCR waktu nyata. SPC harus positif dalam sampel negatif dan dapat negatif atau positif dalam sampel positif. SPC lulus jika memenuhi kriteria penerimaan tervalidasi.
- **Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC, Probe Check Control)**—Sebelum memulai reaksi PCR, Sistem GeneXpert mengukur sinyal fluoresens dari probe untuk memantau rehidrasi manik, pengisian tabung reaksi, integritas probe, dan kestabilan pewarna. Pemeriksaan Probe lulus jika memenuhi kriteria penerimaan yang ditentukan.

15 Interpretasi Hasil

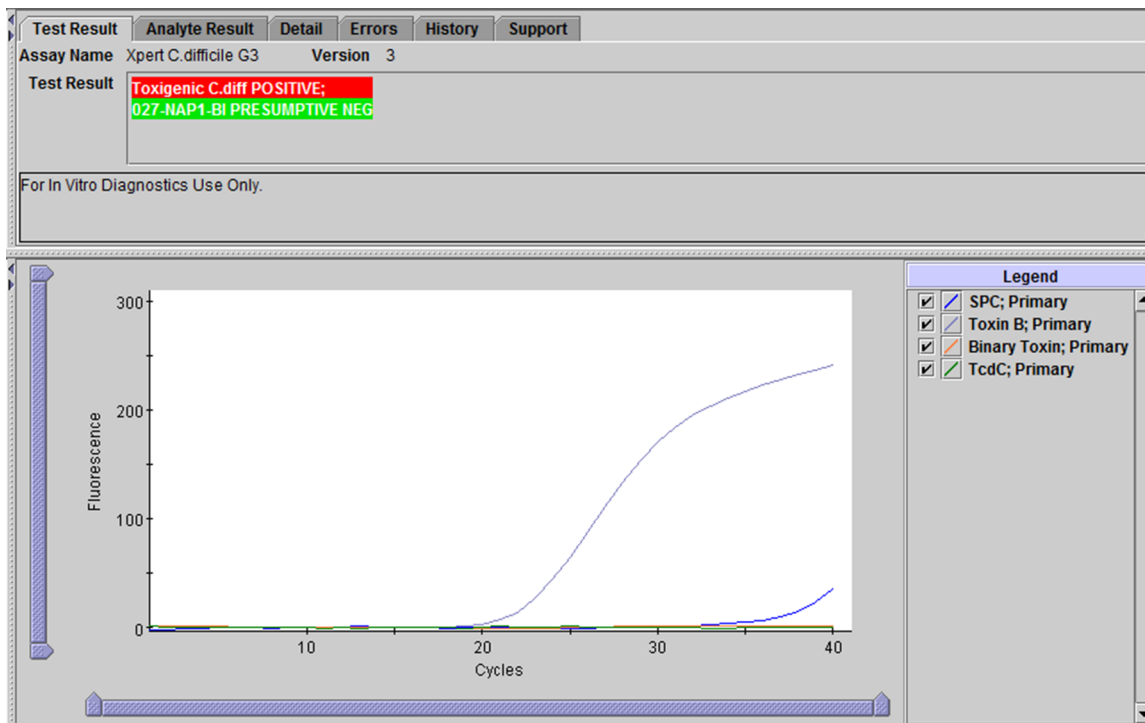
Hasil diinterpolasikan oleh Sistem Instrumen GeneXpert dari sinyal fluoresens yang terukur dan algoritme perhitungan yang tertanam, serta ditampilkan dalam jendela **Lihat Hasil (View Results)**. Hasil yang mungkin adalah:

Tabel 1. Xpert *C. difficile* Hasil dan Interpretasi

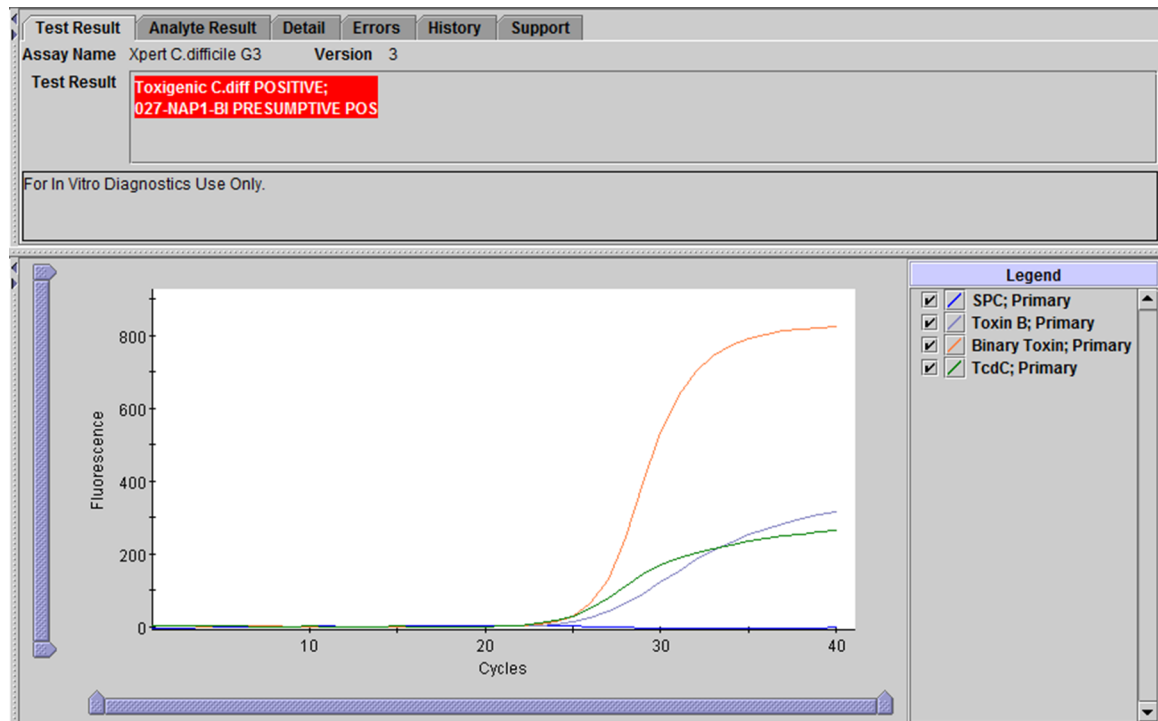
Hasil	Interpretasi
C. diff Toksigenik POSITIF, 027 PRADUGA NEG Lihat Gambar 2	Urutan DNA target <i>C. difficile</i> penghasil toksin terdeteksi <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. difficile</i> penghasil toksin — Target <i>C. difficile</i> penghasil toksin (Toksigen B atau Toksin B plus Toksin Biner atau <i>tcdC</i> delesi nt 117) yang mempunyai Ct di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan minimum • SPC — TB (tidak berlaku) (NA (not applicable)); SPC diabaikan karena amplifikasi target <i>C. difficile</i> dapat bersaing dengan kontrol ini • Pemeriksaan Probe — LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
C. diff Toksigenik POSITIF, 027 PRADUGA POS Lihat Gambar 3	Urutan DNA target <i>C. difficile</i> penghasil toksin, praduga 027/NAP1/BI terdeteksi. <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. difficile</i> penghasil toksin, praduga 027/NAP1/BI — Semua target <i>C. difficile</i> penghasil toksin, praduga 027/NAP1/BI (Toksigen B, Toksin Biner, dan <i>tcdC</i> delesi nt 117) yang mempunyai Ct di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan minimum. • SPC — TB (tidak berlaku) (NA (not applicable)); SPC diabaikan karena amplifikasi target <i>C. difficile</i> dapat bersaing dengan kontrol ini. • Pemeriksaan Probe — LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
C. diff Toksigenik NEGATIF, 027 PRADUGA NEG Lihat Gambar 4	Urutan DNA target <i>C. difficile</i> (Toksigen B) tidak terdeteksi. NEGATIF (NEGATIVE) — Urutan DNA <i>C. difficile</i> penghasil toksin (Toksigen B) tidak terdeteksi, DNA target lainnya untuk <i>C. diff</i> toksigenik (Toksigen Biner dan <i>tcdC</i> delesi nt 117) tidak terdeteksi. SPC memenuhi kriteria penerimaan. <ul style="list-style-type: none"> • NEGATIF (NEGATIVE) — DNA target <i>C. difficile</i> tidak terdeteksi. • SPC — LULUS (PASS); SPC memiliki Ct dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan minimum titik akhir. • Pemeriksaan Probe — LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
TIDAK VALID (INVALID) Lihat Gambar 5	Keberadaan atau ketiadaan DNA target <i>C. difficile</i> tidak dapat ditentukan, ulangi uji sesuai petunjuk di bagian Prosedur Uji Ulang di bawah. SPC tidak memenuhi kriteria penerimaan, sampel tidak diproses dengan semestinya, atau PCR dihambat. <ul style="list-style-type: none"> • TIDAK VALID (INVALID) — Ada atau tidak adanya DNA target <i>C. difficile</i> tidak dapat ditentukan. • SPC — GAGAL (FAIL); Hasil target negatif dan Ct SPC tidak berada dalam rentang valid dan titik akhir di bawah pengaturan minimum. • Pemeriksaan Probe — LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
KESALAHAN (ERROR)	Keberadaan atau ketiadaan DNA target <i>C. difficile</i> tidak dapat ditentukan, ulangi uji sesuai petunjuk di bagian Prosedur Uji Ulang di bawah. Kontrol Pemeriksaan Probe gagal mungkin karena tabung reaksi yang diisi dengan tidak semestinya, terdeteksi suatu masalah integritas probe, atau karena batas tekanan maksimum telah terlampaui. <ul style="list-style-type: none"> • Toksin B (<i>tcdB</i>) — TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • Toksin Biner (<i>cdt</i>) — TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • <i>tcdC</i>Δ117 — TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • *SPC — TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) Pemeriksaan Probe — GAGAL (FAIL) ^a ; semua atau salah satu hasil pemeriksaan probe gagal

Hasil	Interpretasi
TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)	<p>Keberadaan atau ketiadaan DNA target <i>C. difficile</i> tidak dapat ditentukan, ulangi uji sesuai petunjuk di bagian Prosedur Uji Ulang di bawah. Data yang dikumpulkan tidak cukup untuk memberikan hasil uji (misalnya, operator menghentikan uji yang sedang berlangsung).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksin B (<i>tcdB</i>) — TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • Toksin Biner (<i>cdt</i>) — TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • <i>tcdC</i>Δ117 — TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • SPC — TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • Pemeriksaan Probe — TB (tidak berlaku) (NA (not applicable))

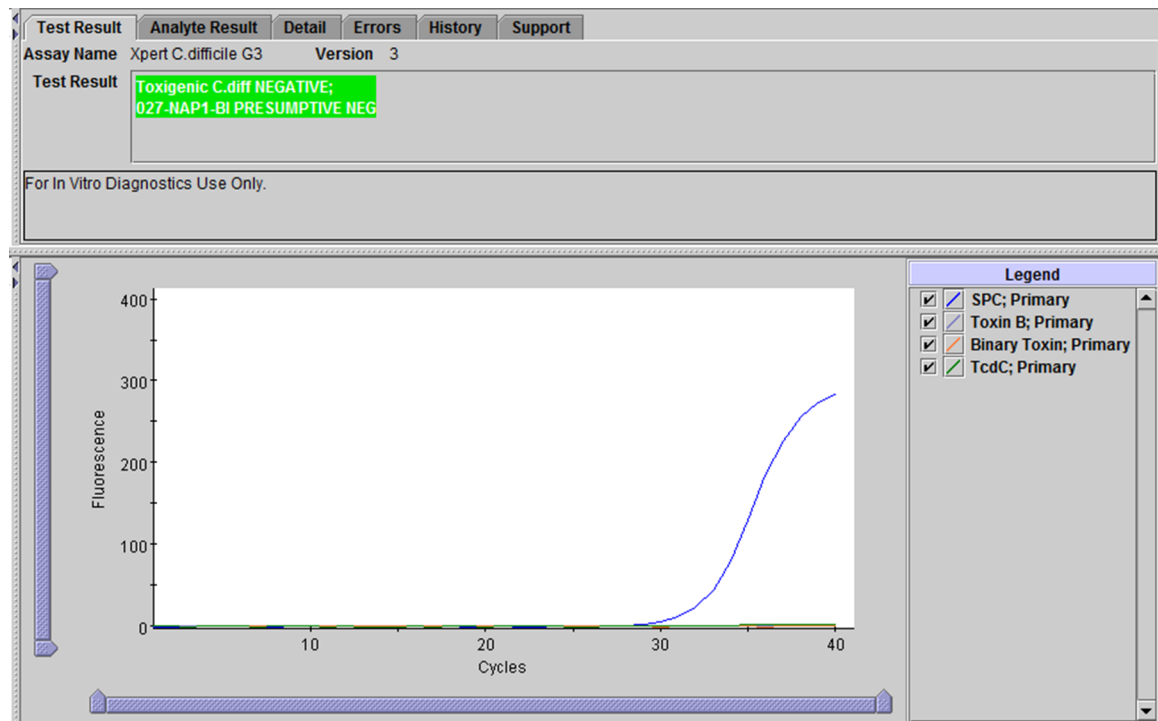
^a Jika pemeriksaan probe lulus, kesalahan disebabkan oleh kegagalan komponen sistem.



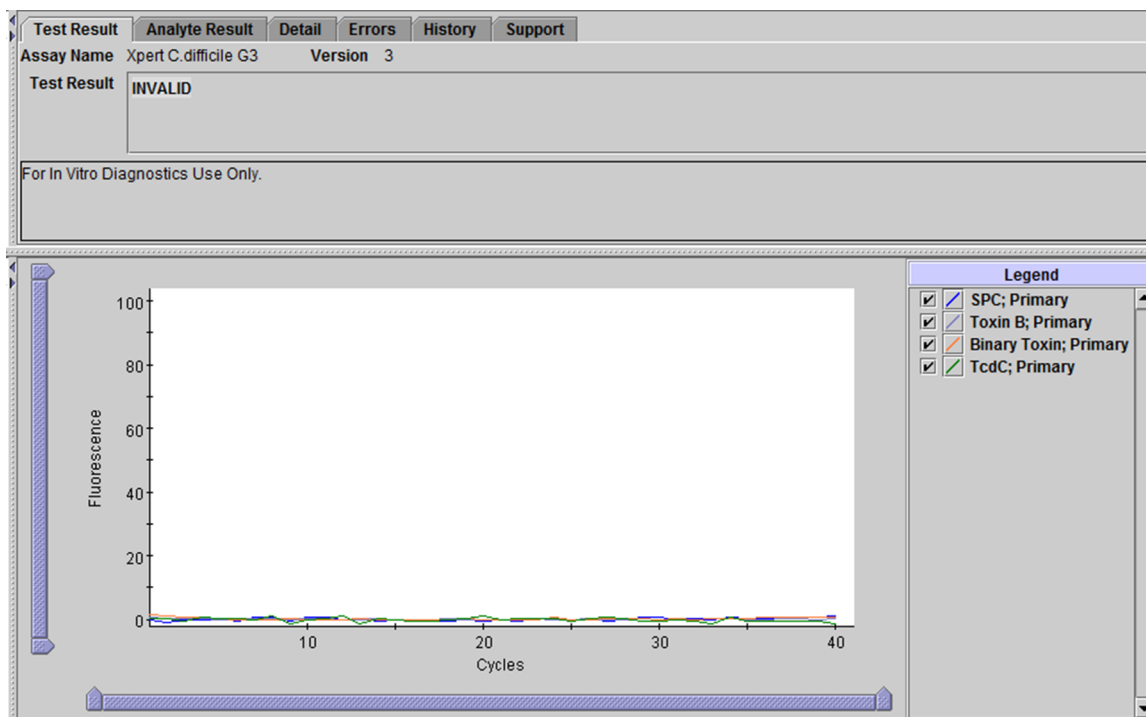
Gambar 2. Contoh Hasil Xpert *C. difficile* Positif dan 027 Praduga Negatif



Gambar 3. Contoh Hasil Xpert C. difficile Positif dan 027 Praduga Positif



Gambar 4. Contoh Hasil C. difficile Negatif dan 027 Praduga Negatif



Gambar 5. Contoh Hasil Tidak Valid

16 Alasan untuk Mengulangi Asai

16.1 Alasan untuk Mengulangi Uji

Jika salah satu dari hasil uji yang disebutkan di bawah muncul, ulangi uji sesuai dengan petunjuk di Bagian 16.2.

- Hasil **TIDAK VALID (INVALID)** menunjukkan bahwa SPC gagal. Sampel tidak diproses dengan benar atau PCR diinhibisi.
- Hasil **KESALAHAN (ERROR)** menunjukkan bahwa kontrol Pemeriksaan Probe mungkin gagal dan uji terbatalkan, kemungkinan karena tabung reaksi yang diisi dengan tidak semestinya, terdeteksi masalah integritas probe reagensia, karena batas tekanan maksimum telah terlampaui, atau terdeteksi kesalahan pada posisi katup.
- **TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)** menandakan bahwa data yang dikumpulkan tidak cukup. Misalnya, operator menghentikan uji yang sedang berlangsung.

16.2 Prosedur Uji Ulang

Untuk uji ulang dalam 3 jam dari hasil yang tidak dapat ditentukan, gunakan kartrid baru (jangan menggunakan ulang kartrid) dan reagensia baru.

1. Keluarkan kartrid baru dari kit.
2. Pindahkan sisa isi dari Ruang Sampel ke vial Reagensia Sampel baru dengan menggunakan pipet transfer sekali pakai.
3. Putar dengan vorteks dan tambahkan seluruh isi Reagensia Sampel ke Ruang Sampel kartrid Xpert *C. difficile* yang baru.
4. Tutup penutup dan mulai uji baru tersebut.

Untuk pengujian ulang setelah 3 jam dari hasil yang tidak dapat ditentukan, ulangi uji dengan sampel swab baru dari spesimen pasien asli.

17 Batasan

Isolat non-027/NAP1/BI yang mewakili toksinotipe XIV akan dilaporkan sebagai **C. diff Toksigenik POSITIF; 027 PRADUGA POSITIF (Toxigenic C. diff POSITIVE; 027 PRESUMPTIVE POSITIVE)** menggunakan Uji Xpert *C. difficile*.

Terkadang, isolat non-027/NAP1/BI yang mewakili toksinotipe IV, V, dan X akan dilaporkan sebagai **C. diff Toksigenik POSITIF; 027 PRADUGA POSITIF (Toxigenic C. diff POSITIVE; 027 PRESUMPTIVE POSITIVE)** dengan menggunakan Uji Xpert *C. difficile*.

Kinerja Uji Xpert *C. difficile* divalidasi hanya menggunakan prosedur yang disediakan dalam sisipan paket ini. Modifikasi terhadap berbagai prosedur ini dapat mengubah kinerja dari uji. Hasil dari Uji Xpert *C. difficile* harus diinterpretasikan bersama dengan data laboratorium dan data klinis lain yang tersedia bagi klinisi.

Hasil uji yang salah dapat muncul akibat pengumpulan spesimen yang tidak semestinya, tidak mengikuti pengumpulan sampel yang direkomendasikan, prosedur penanganan dan penyimpanan, kesalahan teknis, sampel tertukar, atau karena jumlah organisme dalam spesimen terlalu rendah untuk dapat terdeteksi oleh uji. Kepatuhan yang saksama terhadap instruksi dalam sisipan ini adalah perlu untuk menghindari hasil yang salah.

Karena deteksi *C. difficile* bergantung pada jumlah organisme yang ada dalam sampel, hasil yang andal bergantung pada pengumpulan, penanganan, dan penyimpanan spesimen yang benar.

Karena faktor pengenceran yang terkait dengan prosedur uji ulang, ada kemungkinan bahwa spesimen *C. difficile* positif, yang berada sangat dekat atau pada limit deteksi (LoD) dari Uji *C. difficile*, dapat memberikan hasil negatif palsu pada uji ulang.

Mengulangi proses Uji Xpert *C. difficile* jika hasilnya **TIDAK VALID (INVALID), KESALAHAN (ERROR)**, atau **TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)**, harus bergantung pada praktik dan kebijakan di dalam setiap fasilitas. Prosedur lain harus tersedia. Untuk mengkultur, spesimen swab yang tersisa harus ditempatkan dalam sistem pemindahan yang sesuai dan dikultur dalam 4 hari.

Hasil uji positif tidak selalu menunjukkan keberadaan organisme yang viabel. Namun, hasil ini adalah praduga mengenai keberadaan *C. difficile*.

Wabah CDI dapat disebabkan oleh galur selain 027/NAP1/BI.

Terdeteksinya asam nukleat *C. difficile* pada feses mengonfirmasi keberadaan organisme ini pada pasien diare tetapi tidak menunjukkan bahwa *C. difficile* merupakan agen etiologi diarenya.

Karakteristik kinerja uji ini telah ditentukan hanya dengan tipe spesimen yang tercantum pada Bagian Tujuan Penggunaan. Kinerja uji ini dengan tipe spesimen atau sampel lain belum dievaluasi.

Hasil negatif palsu dapat timbul jika organisme yang menginfeksi mempunyai mutasi, insersi, delesi, atau penataan ulang genomik, atau jika dilakukan sangat dini dalam perkembangan penyakitnya.

18 Zat Pengganggu

Zat berpotensi menghambat yang diuji termasuk darah, feses berlebihan, dan mukus. Zat diuji dalam tiga replikat galur bakteri *C. difficile* 027/NAP1/BI yang dibubuhkan di dekat Limit Deteksi analitis (~3x LoD) dan yang lebih tinggi (~50x LoD). Bahan feses berlebihan dievaluasi dengan sampel klinis yang sesungguhnya dalam penelitian investigasi multilokasi. Efek penghambat kadang terlihat dalam keberadaan feses berlebihan pada swab. Tidak ada efek penghambat yang berarti yang teramati dalam keberadaan darah atau mukus.

19 Karakteristik Kinerja

Karakteristik kinerja Uji Xpert *C. difficile* ditentukan dalam penelitian investigasi prospektif di dua lokasi di Eropa dengan membandingkan Uji Xpert *C. difficile* pada Sistem GeneXpert (Uji Xpert *C. difficile*) terhadap kultur toksinogenik disusul dengan PCR ribotipe sampel kultur positif. Untuk didaftarkan pada penelitian ini, spesimen harus berasal dari individu yang kulturnya terindikasi dan/atau dipesan, menurut praktik institusional.

19.1 Hasil Keseluruhan

Total sebanyak 285 spesimen diuji untuk *C. difficile* dengan Uji Xpert *C. difficile* dan dibandingkan dengan metode kultur langsung (lihat tabel di bawah).

Tabel 2. Karakteristik Kinerja Uji Xpert *C. difficile* Dibandingkan dengan Kultur Langsung

		Kultur Toksinogenik				
		<i>C. difficile</i>	027/NAP1/ BI pos	Negatif		
Xpert <i>C. difficile</i>	Toksin B+	34	0	16	Sensitivitas	100%
	027/NAP1/BI	0	0	1	Spesifisitas	93%
	Negatif	0	0	234		

20 Karakteristik Kinerja 027/NAP1/BI

Untuk menentukan karakteristik kinerja galur 027/NAP1/BI, sampel klinis dievaluasi secara internal menggunakan Xpert *C. difficile*, kultur, dan PCR ribotipe. Data penelitian diberikan pada tabel di bawah. Negatif dalam kasus ini berarti galur *C. difficile* toksinogenik yang bukan 027/NAP1/BI.

Tabel 3. Karakteristik Kinerja Uji Xpert *C. difficile* Dibandingkan dengan PCR Ribotipe

		Kultur Toksinogenik dan PCR Ribotipe			
		027/NAP1/ BI Pos	027/NAP1/ BI Neg		
Xpert <i>C. difficile</i>	027/NAP1/ BI Pos	14	1	Sensitivitas	100%
	027/NAP1/ BI Neg	0	10	Spesifisitas	91%

21 Spesifisitas Analitis

Kultur dari Koleksi Kultur Tipe Amerika (ATCC, American Type Culture Collection) dan Koleksi Kultur University of Göteborg (CCUG, Culture Collection, University of Göteborg) yang mewakili organisme yang terkait erat dengan *C. difficile* serta flora rektal normal dan patogenik diuji dalam penelitian reaktivitas silang. Dua galur *C. difficile* non-penghasil toksin diuji menggunakan Uji Xpert *C. difficile*. Organisme yang diuji diwakili oleh 24 spesies aerob, 14 spesies anaerob, dan dua spesies mikroaerofilik. Tiga replikat dari setiap isolat diuji pada konsentrasi minimal 10^9 CFU per reaksi. Di bawah kondisi penelitian, semua isolat dilaporkan sebagai *C. difficile* toksinogenik negatif; tidak ada dari isolat tersebut yang terdeteksi oleh Uji Xpert *C. difficile*. Kontrol positif dan negatif disertakan dalam penelitian ini. Spesifisitas analitis adalah 100%.

22 Sensitivitas Analitis

Penelitian tambahan dilakukan untuk menentukan interval keyakinan 95% untuk limit deteksi (LoD, limit of detection) analitis asai ini. Limit deteksi ditentukan sebagai jumlah terendah unit pembentuk koloni (CFU) per sampel, dengan perbedaan yang dapat direproduksi dari sampel negatif dengan keyakinan 95%. Sebanyak 20 replikat dievaluasi pada enam konsentrasi (100, 300, 600, 1200, 2400, dan 4800 CFU/sampel).

Di bawah kondisi penelitian dan menggunakan pengaturan Ct maksimum yang valid sebesar 37, untuk hasil *tcdB* dan *cdt*, dan 40 untuk hasil *tcdC* menunjukkan bahwa estimasi titik LoD untuk *C. difficile* toksigenik adalah 1657 CFU/swab dengan interval keyakinan 95% dalam rentang dari 1157 CFU/swab hingga 3561 CFU/swab dan untuk galur *C. difficile* toksigenik 027/NAP1/BI adalah 2058 CFU/sampel dengan interval keyakinan 95% dalam rentang dari 1581 CFU/swab hingga 3441 CFU/swab.

23 Referensi

1. Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis, Lancet 1978; 1:1063-1066.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 31:334-339
3. Borriello SP. The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonization of the gut. Ann Med 1990; 22:61-7
4. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40:1-15.
5. Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994; 330:257-262.
6. Braun VT, Hundsberger P, Leukel M, Sauerborn and C. von Eichel-Striber. Definition of the single integration site of the pathogenicity locus of *Clostridium difficile*. 1996; Gene 181:29-38.
7. Hammond GA, Johnson JL. The toxigenic element of *Clostridium difficile* strain VPI 10463. Microb Pathog. 1995;19:203-213.
8. Sambol SPMM, Merrigan D, Lysterly DN Gerding, Johnson S. Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human clinical disease. Infect. Immun 2000;68:5480-5487.
9. Goncalves C, Decre D, Barbut F, Burghoffer B, Petit JC. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyl-transferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004; 42:1933-9
10. Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, Brazier J, Duerden B, Popoff M. Production of actin-specific ADP-ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. FEMS Microbiol Lett 2000;186:307-12.
11. Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P. Action-specific ADP-ribotransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. Infect Immun 1998; 56:2299-306.
12. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006; Oct; 12 Suppl 6:2-18. Review.
13. Curry SR, Marsh JW, Muto CA, O'Leary MM, Pasculle AW, Harrison LH. *tcdC* genotypes associated with severe *TcdC* truncation in an epidemic clone and other strains of *Clostridium difficile*, J Clin Microbiol. 2007 Jan; 45(1):215-21. Epub 2006 Oct 11. Erratum in: J Clin Microbiol. 2007 Jun;45(6):2103.
14. MacCannell DR, Louie TJ, Gregson DB, Laverdiere M, Labbe AC, Laing F, Henwick S. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada, J Clin Microbiol. 2006 Jun; 44(6):2147-52.
15. Wilkins TD, Lysterly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. Clin Microbiol. 2003 Feb; 41(2):531-4. Review.
16. Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect. 2001 Aug; 7(8):411-6. Review.
17. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ. 2004 Jul 6; 171(1):51-8. Review.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). Nomor Publikasi HHS (CDC) 93-8395.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Dokumen M29 (lihat edisi terbaru).
20. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
21. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

24 Lokasi Kantor Pusat Cepheid

Kantor Pusat Korporasi

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telepon: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Kantor Pusat Eropa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telepon: + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

25 Bantuan Teknis

Sebelum Menghubungi Kami

Sebelum menghubungi Dukungan Teknis Cepheid, kumpulkan informasi berikut:

- Nama produk
- Nomor Lot
- Nomor seri pada instrumen
- Pesan kesalahan (jika ada)
- Versi perangkat lunak dan, jika berlaku, Nomor Tag Servis Komputer (Computer Service Tag)

Amerika Serikat










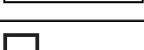






Telepon: + 1 888 838 3222
Surel: techsupport@cepheid.com

Prancis

Telepon: + 33 563 825 319
Surel: support@cepheideurope.com

Informasi kontak untuk semua kantor Dukungan Teknis Cepheid tersedia di situs web kami: www.cepheid.com/en/support/contact-us

26 Tabel Simbol

Simbol	Arti
	Nomor katalog
	Perangkat medis diagnostik <i>in vitro</i>
	Jangan dipakai ulang
	Kode batch
	Baca petunjuk penggunaan
	Perhatian
	Produsen
	Negara produsen
	Kandungan cukup untuk n uji
	Kontrol
	Tanggal kedaluwarsa
	Penandaan CE – Kesesuaian Eropa
	Batasan suhu
	Risiko biologis
	Perwakilan Resmi di Swiss
	Importir



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden

Telp: +46 8 6843 7000

Faks: +46 8 6843 7010



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



27 Riwayat Revisi

Deskripsi Perubahan: 300-9291, Rev. G ke Rev. H

Tujuan: Untuk memperbaiki grafik dan menyelaraskan dengan persyaratan Peraturan (UE) 2017/746

Bagian	Deskripsi Perubahan
Pernyataan Merek Dagang, Paten, dan Hak Cipta	Pembaruan informasi hukum menjadi standar hukum Cepheid saat ini.
12	Pembaruan susunan kata pada bagian-bagian Prosedur agar konsisten antara Petunjuk Penggunaan Cepheid.
15	Pengurutan gambar agar sesuai dengan urutan hasil pada Tabel 1.
16.2	Pembaruan susunan kata pada bagian Prosedur Uji Ulang agar konsisten antara Petunjuk Penggunaan Cepheid.
26	Menambahkan simbol dan definisi CH REP serta Importir ke Tabel Simbol. Menambahkan informasi CH REP dan Importir dengan alamat di Swiss.
27	Memperbarui tabel Riwayat Revisi.
Keseluruhan	Tulisan "asai" yang digunakan sebagai nama merek diubah menjadi "uji".