

Gentian GCAL® Calprotectin Reagent Kit

REF 1201 ve REF 1202

Laboratuvar uzmanları tarafından *in vitro* tanı amaçlı kullanım içindir.

Bu belge, yukarıdaki ürünün genel kullanımını açıklamaktadır. Cihaza özgü ayarlar için lütfen talep üzerine marketing@gentian.com adresinden temin edilebilen uygulama notlarına bakın.

Kullanım amacı

Gentian Calprotectin Immunoassay, insan lityum heparin plazması ve serum örneklerinde inflamasyonun bir belirtici olan nötrofilik bir protein olan kalprotektinin *in vitro* kantitatif tayini için tasarlanmış bir immünoturbidimetrik testtir. Gentian Calprotectin Immunoassay, profesyonel laboratuvar kullanıcıları tarafından otomatik klinik analizörlerde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Diğer laboratuvar bulguları ve klinik değerlendirmelerle birlikte kullanılan Gentian Calprotectin'in, inflamasyonun ve enfeksiyonlara inflamatuvar yanıtın tespiti ve değerlendirilmesinde yardımcı olarak kullanılması amaçlanmıştır.

Testin özeti ve açıklaması

Kalprotektin, iki Ca^{2+} bağlayıcı protein S100A8 ve S100A9'dan oluşan [ayrıca miyeloid ilişkili proteinler 8 ve 14 (MRP8 ve MRP14)] olarak da adlandırılan, moleküler kütlesi 24 kDa olan heterodimerik bir protein S100A8/A9'dur. Kalprotektin ağırlıklı olarak nötrofillerde bulunur ve burada sitozolün protein içeriğinin yaklaşık %50'sini oluşturur [1]. Nötrofil granülositler, inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyona ilk yanıt verenlerden biridir [3]. Kalprotektin, aktive nötrofillerden salınır, ardından ana biyolojik etkileri iyonların sekestresi [3] ve Toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) ve Gelişmiş Glikasyon Son Ürünlerinin Reseptörüne (RAGE) bağlanmasıdır [1, 2, 4]. Kalprotektin kanda saatler içinde 100 kate kadar artar (bakteri veya endotoksine yanıt olarak [5]) ve önemli bir inflamasyon belirtici olarak kabul edilir [1, 2, 5-7].

Kalprotektin, fagosit aktivasyonunu geleneksel inflamasyon parametrelerinden daha hassas bir şekilde gösterir [4]. Sonuç olarak çeşitli akut ve kronik bozuklukların iltihaplanmasıyla güçlü bir korelasyon vardır, bu da bu proteini bireysel hastalarda hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için hassas bir parametre haline getirir [4].

Kalibratör standardizasyonu

Kalprotektin için uluslararası bir standart mevcut değildir. Bu nedenle en yüksek metrolojik giriş seviyesinin üreticinin seçtiği ölçüm prosedürü olduğu ISO 17511'deki [20] bölüm 5.6 uyarınca izlenebilirlik sağlanır. Kalibratör, UV₂₈₀ ile toplam protein tayini ile atanan değer ve bilinen sönüm katsayısı ile atanan oldukça saf bir rekombinant kalprotektin çözeltisine kadar izlenebilir. Kalibratör matrisindeki saf rekombinant malzemenin çalışın bir kalibratörü, yayımlanmış bir değer aktarım protokolü aracılığıyla ürün kalibratörlerine değer atamak için üreticinin sabit ölçüm prosedürleriyle birlikte kullanılır [8].

Tahlil prensibi

Gentian Calprotectin Immunoassay, Parçacıkla Geliştirilmiş Türbidimetrik İmmünoassaydır (PETIA). Lityum heparin plazması veya serum örneği kalprotektin immünopartikülleri ile karıştırılır. Numuneden alınan kalprotektin ve immünopartikül çözeltisinden gelen anti-kalprotektin antikorları, çözeltinin bulanıklığını artıran agregatlar oluşturmak üzere bağlanır. Bulanıklık derecesi, belirlenmiş bir standart kalibrasyon eğrisi ile ölçülebilen kalprotektin konsantrasyonu ile orantılıdır.

Tahlil kiti bileşenleri

Sağlanan ürünler	
Gentian GCAL® Calprotectin Reagent Kit	REF 1201
• R1 Assay Buffer (54 mL)	
• R2 Immunoparticles (9 mL)	
Gentian GCAL® Calprotectin Reagent Kit S	REF 1202
• R1 Assay Buffer (30 mL)	
• R2 Immunoparticles (5 mL)	
Diğer mevcut ürünler (dahil değildir)	
Gentian GCAL® Calprotectin Calibrator Kit (6 levels x 1 mL)	REF 1251
Gentian GCAL® Calprotectin Control Kit (2 levels x 1 mL)	REF 1219

Tüm ürünler kullanıma hazırdır.

Bileşim

Reaksiyon Tamponu 1 (R1, 54 ml inaktif bileşen): Gentian Calprotectin Assay Buffer. R1, kuş proteinleri içeren ve ProClin® 950 ile korunmuş bir MOPS [3-(N-Morfolino)-propan sülfonik asit] tamponlu salindir. Reaksiyon Tamponu 2 (R2, 9 ml aktif bileşen): Gentian Calprotectin Immunoparticles. R2, polistiren nanoparçacıklarına kovalent olarak bağlanan insan kalprotektinine yönelik saflaştırılmış bir immünooglobulin fraksiyonu içerir. Çözelti, ProClin® 950 ile korunur.

Tehlikelerin tanımlanması



Tehlike piktogramları (CLP):

GHS07

Sinyal kelimesi (CLP): Uyarı

İçeriği: 2-metilzotiazol-3(2H)-on

Tehlike ifadeleri (CLP):

H317 - Alerjik cilt reaksiyonuna neden olabilir.

Önlem ifadeleri (CLP):

P280 - Göz koruması, koruyucu eldiven, koruyucu giysi kullanın.
P302+P352 - CİLTLE TEMASI HALİNDE: Bol sabun ve su ile yıkayın.
P305+P351+P338 - GÖZLE TEMASI HALİNDE: Su ile birkaç dakika dikkatlice durulayın. Varsa ve yapılması kolaysa kontakt lensleri çıkarın. Durulamaya devam edin.
P337+P313 - Göz tahrişi devam ederse: Tıbbi tavsiye/bakım alın.
P333+P313 - Cilt tahrişi veya döküntü meydana gelirse: Tıbbi tavsiye/bakım alın.
P362+P364 - Kirlenmiş giysileri çıkarın ve tekrar kullanmadan önce yıkayın.

SDS'yi (güvenlilik bilgi formu) almak için lütfen marketing@gentian.com adresinden Gentian ile iletişime geçin.

Uyarılar ve önlemler

1. İnsan veya hayvan kökenli maddeler içerir ve potansiyel olarak bulaşıcı materyal olarak düşünülmelidir. Dikkatli kullanın ve yerel düzenlemelere uyararak atın.
2. MOP/Tween (R1) ve EDTA (R2) içeren reaktifler gözleri, solunum yollarını ve cildi tahriş edebilir. Dikkatli bir şekilde kullanın ve yutmayın.

3. R1, kuş proteinleri içerir. Alerjik cilt reaksiyonunu önlemek için dikkatli kullanın.
4. Maruz kalma, cilt ve gözlerin tahriş olmasına neden olabilir.
5. Geçimsiz malzemelerle temastan kaçının.
6. Isıya ve doğrudan güneş ışığına maruz kalmaktan kaçının.

Ek kullanım talimatları

1. Bu test sadece *in vitro* kullanım içindir ve laboratuvar uzmanları tarafından yapılmalıdır.
2. Yalnızca doğrulanmış ve onaylanmış cihaz uygulamalarını kullanın.
3. Son kullanma tarihi geçtikten sonra ürünleri kullanmayın.
4. Farklı lotlardaki reaktifleri karıştırmayın veya reaktiflerin, kontrollerin, kalibratörlerin ve lotların kapaklarını birbirleriyle değiştirmeyin.
5. Buharlaşmayı önlemek için reaktifleri, kalibratörleri ve kontrolleri kullandıktan sonra kapakları dikkatlice tekrar sıkın.

Reaktifin saklanması ve stabilitesi

Gentian Calprotectin Immunoassay için sağlanan tüm ürünler 2-8 °C'de saklanmalıdır. Son kullanma tarihi etiketlere basılmıştır. Bir Architect c4000 cihazı (Abbott) kullanılarak, Gentian GCAL® Calprotectin Reagent Kit'in kullanım stabilitesinin, CLSI kılavuzu EP25'e dayalı bir şirket içi çalışmada en az 4 hafta olduğu bulunmuştur [14].

Numune toplama ve işleme

Gerekli numune malzemesi, lityum heparin plazması veya serumdur. Gentian, lityum heparin plazması ve jel olmayan tüpleri önerir. Numunelerin mümkün olduğunca taze analiz edilmesi önerilir. Serum numuneleri işlenmeden önce 30 dakika bekletilmelidir. Numuneyi kan toplamadan sonraki 2 saat içinde santrifüj edin ve plazma veya serum fraksiyonunu hemen başka bir tüpe aktarın. Jel ve jel olmayan tüpleri birbirinin yerine kullanmayın. Numune stabilitesi testi, kalprotektinin 2-8 °C'de santrifüjlemeden sonra en az 48 saat stabil olduğunu göstermiştir. Analizden önce numuneleri iyice karıştırın.

Performans özellikleri

Bulgular, aksi belirtilmedikçe, 3 lot reaktif, kontrol ve kalibratör içeren bir cihaz bölgesinde bir Architect c4000 cihazı (Abbott) üzerinde Gentian Calprotectin Immunoassay'in ana validasyonuna atıfta bulunmaktadır. Cihaza özgü performans özellikleri için lütfen cihaza özgü uygulama notlarına bakın.

Ölçüm aralığı

Gentian Calprotectin Immunoassay'in ölçüm aralığı, hem lityum heparin hem de serum numunelerinde yaklaşık 0,4 - 20,3 mg/L'dir ve 95 mg/L'ye kadar bir güvenlik bölgesi vardır. Kesin ölçüm aralığı kalibratör ve cihaza özeldir, lütfen lota özgü kalibratör değerleri (www.gentian.com adresinde mevcuttur) ve cihaza özel uygulama notları için analitik değer sayfasına bakın.

Analitik duyarlılık

Gentian Calprotectin Immunoassay'in analitik duyarlılığının analizi, CLSI kılavuzu EP17'ye dayalı bir çalışmada test edilmiştir [15]. Nicelik sınırı (LoQ), güvenilir bir şekilde tespit edilebilen ve toplam hatanın doğruluk gereksinimlerini karşıladığı bir analitin en düşük konsantrasyonu olarak tanımlanır. LoQ lityum heparin plazmasında 0,31 mg/L ve serum örneklerinde 0,30 mg/L olarak ölçülmüştür. Cihaza özgü LoQ için lütfen cihaza özgü uygulama notlarına bakın.

Hassasiyet

Gentian Calprotectin Immunoassay'in toplam hassasiyeti, CLSI kılavuzu EP05'e dayalı bir çalışmada >1 mg/L'lik örnekler için <4.0 bir CV ile ölçülmüştür [16]. Cihaza özgü toplam hassasiyet için lütfen cihaza özgü uygulama notlarına bakın.

Analitik özgüllük ve sınırlamalar

CLSI kılavuzu EP07'ye dayalı bir çalışmada test edilen konsantrasyonlarda hemoglobinin, intralipid veya bilirubin ile bu ürünün herhangi bir etkileşimi tespit edilmemiştir [17]. Cihaza özgü etkileşim için lütfen cihaza özgü

uygulama notlarına bakın. Sonntag and Scholer'in önerileri üzerine test edilen ilaçlarla herhangi bir müdahale tespit edilmemiştir [9]. Gentian Calprotectin Immunoassay'deki antikorlar kuş kökenli olduğundan numunelerde Romatoid Faktör nedeniyle herhangi bir etkileşim yoktur [10]. CLSI kılavuzu EP07'ye dayanan bir çalışmada MRP8, MRP14 ve S100A12 ile çapraz reaktivitenin <1 olduğu bulunmuştur.

Yöntem karşılaştırması

Architect c4000 cihazında (Abbott) Gentian Calprotectin Immunoassay ile elde edilen sonuçlar, CLSI kılavuzu EP09'a dayalı 1 lot reaktifle yapılan bir çalışmada Multiskan 60 spektrofotometre cihazı (Thermo Fisher) üzerindeki IDK® Calprotectin ELISA Test™ (Immundiagnostik) sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır [18]. Uluslararası kalibratörlerin veya referans prosedürlerinin olmaması nedeniyle sadece tayin katsayısı R² değerlendirilmiştir.

Numune türü	n	Numune aralığı [mg/L]	R ² Katsayı
Li-Hep plazması	78	0,7 - 31,9	0,83
Serum	99	0,6 - 27,8	0,89

Tahlil prosedürü

Uygulama notları

Gentian Calprotectin Immunoassay uygulamaları çeşitli klinik kimya analizörleri üzerinde tesis edilmiştir. Belirli cihazların kurulum ve analiz prosedürlerini açıklayan ayrıntılı, doğrulanmış uygulama notları talep üzerine marketing@gentian.com adresinden temin edilebilir. Yeni bir uygulamanın nasıl kurulacağına ilişkin talimatlar için cihaz kılavuzuna bakın. Bakım, çalıştırma ve önlemler, özel cihaz kılavuzuna uygun olarak ele alınmalıdır.

Reaktif hazırlama

Reaktifler kullanıma hazırdır. Reaktifleri, atanan reaktif pozisyonlarına yerleştirmeden önce hafifçe karıştırın. Reaktif şişeleri, uygulama notlarında aksi belirtilmedikçe doğrudan cihaza sığabilir.

Kalibrasyon eğrisinin oluşturulması

Lütfen www.gentian.com adresinde bulunan Gentian GCAL® Calprotectin Calibrator Kit (REF 1251) kullanım talimatına bakın.

Kalite Kontrolleri

Lütfen www.gentian.com adresinde bulunan Gentian GCAL® Calprotectin Control Kit (REF 1219) kullanım talimatına bakın.

Hasta numunelerinin ölçülmesi

Geçerli bir kalibrasyon eğrisi oluşturulduğunda ve kontrol değerleri geçerli aralıkta olduğunda, lityum heparin plazması veya serum numunesi ölçülebilir. Numune kaplarında/tüplerinde minimum numune hacminin bulunduğundan emin olun ve numuneleri cihaz kılavuzunda verilen talimatlara göre test edin.

Bulgular

Bulgular, Gentian Calprotectin Immunoassay için oluşturulan tüm uygulamalar için cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Bulgular mg/L cinsinden sunulmuştur.

Klinik performans

Gentian Calprotectin Immunoassay'in klinik performansı klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir [11-13]. Spesifik kesim (cut-off) değerleri ve klinik performans özellikleri aşağıda özetlenmiştir. Kesim değerleri ve performans özelliklerini içeren klinik spesifikasyonlar, numune türüne ve hastalık alanına bağlıdır. Bu nedenle numune tipine, test edilen popülasyona ve klinik karar noktasına bağlı olarak değerler değişebileceğinden her laboratuvarın yerel kesim değerlerini belirlemesi önerilir.

Havelka A, et al. Scientific reports. 2020 [11].

Bakteriyel pnömoni ve viral solunum yolu enfeksiyonları olan hastalar arasındaki ayırım

Parametre	Değer	%95 GA
Kesim değeri [mg/L]	2,37	
ROC alanı	0,775	[0,667, 0,861]
Duyarlılık [%]	60	[44, 75]
Özgüllük [%]	79	[63, 90]
LR+	2,9	[1,5, 5,6]
LR-	0,5	[0,3, 0,8]
PPV [%]	84*	
NPV [%]	53*	

Kısaltmalar: ROC: alıcı çalışma eğrisi, LR+: pozitif olabilirlik oranı, LR-: negatif olabilirlik oranı

*Çalışma örneğinden alınan bakteriyel enfeksiyonların prevalansına göre hesaplanmıştır: %64 (71/((71+40)))

Mikoplazma pnömonisi ve viral solunum yolu enfeksiyonları olan hastalar arasındaki ayırım

Parametre	Değer	%95 GA
Kesim değeri [mg/L]	2,37	
ROC alanı	0,883	[0,774, 0,952]
Duyarlılık [%]	91	[71, 99]
Özgüllük [%]	77	[67, 93]
LR+	3,9	[2,2, 7,1]
LR-	0,12	[0,03, 0,4]
PPV [%]	70*	
NPV [%]	93*	

Kısaltmalar: ROC: alıcı çalışma eğrisi, LR+: pozitif olabilirlik oranı, LR-: negatif olabilirlik oranı

*Çalışma örneğinden elde edilen mikoplazma enfeksiyonlarının prevalansına göre hesaplanmıştır: %38 (24/((24+40)))

Çalışmada 279 gönüllü (144 asemptomatik sağlıklı kontrol, 71 bakteriyel enfeksiyonlu, 24'ü mikoplazma enfeksiyonu ve 40'ı viral enfeksiyonlu) yer almıştır. Çalışmaya hastaların dahil edilme kriterleri >38 °C ateş ve solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularıydı.

Numune türü: Lityum heparin plazması

Cihaz: Mindray BS380

de Guadiana Romualdo LG, et al. J Infect. 2020 [12].

COVID-19 hastalarında mortalite tahmini

Parametre	Değer	%95 GA
Kesim değeri [mg/L]	3,9	
ROC alanı	0,801	[0,691, 0,894]
Ayarlanmamış OR oranı	13,30	[1,53, 116]

Kısaltmalar: ROC: alıcı çalışma eğrisi, OR: olasılık oranı

Bu çalışma, doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye başvuran arka arkaya 66 hastayı içermiştir. 66 COVID-19 hastasından 8'i hastanede kalış sırasında ölmüş ve 66 COVID-19 hastasından 9'unun mekanik ventilasyona ihtiyacı olmuştur.

Numune türü: Serum

Cihaz: Roche Cobas c502

de Guadiana Romualdo LG, et al. Inflamm. Res. 2022 [13].

Mekanik ventilasyon ihtiyacının tahmini

Parametre	Değer	%95 GA
Kesim değeri* [mg/L]	2,98	
ROC alanı	0,723	[0,652, 0,790]
Duyarlılık [%]	73,7	[60,3, 84,5]
Özgüllük [%]	60,4	[54,9, 65,6]
PPV [%]	23,9	[17,8, 30,9]
NPV [%]	93,2	[89,0, 96,1]

Kısaltmalar: ROC: alıcı çalışma eğrisi

*Youden indeksine göre optimal kesim değeri

Mekanik ventilasyon ihtiyacının dışlanması

Parametre	Değer	%95 GA
Kesim değeri* [mg/L]	2,23	
Duyarlılık [%]	86,0	[74,2, 93,7]
NPV [%]	94,7	[89,7, 96,4]

Kısaltmalar: ROC: alıcı çalışma eğrisi

* İnvasiv mekanik ventilasyon ihtiyacını ortadan kaldırmak için optimal kesim değeri

Bu çok merkezli çalışma, doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastanelere başvuran ardışık 395 hastayı içermiştir. Bu COVID-19 hastalarından 57'si invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur.

Numune türü: Serum

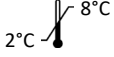
Cihaz: Roche Cobas c702

Üst referans sınır

Normal bir yetişkin popülasyonda beklenen kalprotektin değerleri, bir Cobas c501 (Roche) üzerindeki CLSI kılavuzu C28'e [19] dayalı bir protokol kullanılarak bir çalışmada belirlendi. Referans aralığı, görünüşte sağlıklı gönüllülerden oluşan bir popülasyondan belirlenmiştir. Yaşları 16 ile 80 arasında değişen bireylerden (%52 erkek, %48 kadın) toplam 416 numune ölçülmüştür. Kullanılan numuneler, hem jel olmayan hem de jel tüplerin kullanıldığı lityum heparin plazması ve serum numuneleridir (51 lityum heparin jel olmayan, 163 lityum heparin jel, 51 serum jel olmayan, 151 serum jel). Üst referans sınır, popülasyonun üst %97,5'ini temsil edecek şekilde parametrik olarak hesaplanmıştır. Değerler test edilen popülasyona bağlı olarak değişebileceğinden her laboratuvarın yerel bir referans sınır belirlemesi önerilir.

Numune türü	Değer
Li-Hep plazması jel olmayan	<0,97 mg/L
Li-Hep plazması jel	<1,69 mg/L
Serum jel olmayan	<1,41 mg/L
Serum jel	<1,75 mg/L

Sembollerin açıklaması



Sıcaklık sınırı



Son kullanma tarihi



Kullanım talimatlarına bakın



Üretici



Onaylanmış Kuruluş numarası ile CE işareti



UKCA işareti



İsviçre yetkili temsilcisi



In Vitro Tanı amaçlı tıbbi cihaz



Lot numarası



Katalog numarası



Benzersiz Cihaz Tanımlayıcısı



İçindekiler



R1 Test Tamponu



R2 İmmünopartiküller



Uyarı



Björnasveien 5
N-1596 Moss
Norveç
TEL: +47 99 33 99 05
www.gentian.com



Temsilciler

Birleşik Krallık
Sorumlu Kişisi

Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 — UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
Birleşik Krallık



MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
İsviçre

Referanslar

1. Stríz I, Trebichavský I. *Physiol Res.* 2004;53(3):245-53.
2. Wang S, et al. *Front Immunol.* 2018;9:1298.
3. Teng TS, et al. *J Immunol Res.* 2017;2017:9671604.
4. Zackular JP, et al. *J Biol Chem.* 2015;290(31):18991-8.
5. Johne B, et al. *Mol Pathol.* 1997;50(3):113-23.
6. Pruenster M, et al. *Pharmacol Ther.* 2016;167:120-31.
7. Foell D, et al. *Clin Chim Acta.* 2004;344(1-2):37-51.
8. Blirup Jensen et al. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(10):1470-1479
9. Sonntag O, Scholer A. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-85.
10. Larsson A, et al. *Poultry Science* 1993;72:1807-18
11. Havelka A, et al. *Scientific reports.* 2020;10(1):4208-.
12. de Guadiana Romualdo LG, et al. *J Infect.* 2020:S0163-4453(20)30543-0.
13. de Guadiana-Romualdo LG, et al. *Inflamm. Res.* 2022;71(1):57-67.
14. CLSI. Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. CLSI document EP25-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
15. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute ;2012
16. CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2014
17. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2018.
18. CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
19. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document C28-A3c. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008
20. EN ISO 17511:2021 In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples. (ISO 17511:2020).

Ciddi olaylar

Cihazla ilgili ciddi olaylar meydana gelirse lütfen üreticimize ve yetkili makama bildiriniz.

Önceki sürüme göre yapılan değişiklikler

- 2022'den yeni klinik performans verileri, referans 13 eklendi.
- CE işaretine Onaylanmış Kuruluş numarası eklendi.
- UKCA işareti eklendi.
- "Temsilciler" bölümü eklendi.
- CLSI referansları 14-19 ve ISO referansı 20 eklendi.
- Uyarılar ve Önlemlerde 4-6 eklendi.
- Belge genelinde küçük yazım değişiklikleri ve düzeltmeler yapıldı.

Düzenlenme tarihi

2023-03-01