

# HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

## Bộ IVD xét nghiệm định lượng DNA vi rút Epstein-Barr

Tên Trang thiết bị y tế	Chủng loại	Mã sản phẩm	Quy cách đóng gói
Thuốc thử xét nghiệm định lượng DNA vi rút Epstein-Barr	<b>cobas</b> <sup>®</sup> EBV	09040943190	Hộp 192 xét nghiệm
<b>Để sử dụng trên hệ thống cobas<sup>®</sup> 5800</b>			
Vật liệu kiểm soát dương tính xét nghiệm định lượng DNA vi rút BK, DNA vi rút Epstein-Barr	<b>cobas</b> <sup>®</sup> EBV/BKV Control Kit	09040951190	Hộp 8 xét nghiệm (2 loại mẫu chứng x 8 ống x 0.5 mL)
Vật liệu kiểm soát âm tính xét nghiệm định tính, định lượng DNA/RNA 14 thông số	<b>cobas</b> <sup>®</sup> Buffer Negative Control Kit	09051953190	Hộp 16 xét nghiệm (4 giá x 4 ống x 1 mL)
<b>Để sử dụng trên hệ thống cobas<sup>®</sup> 6800/8800</b>			
Vật liệu kiểm soát dương tính xét nghiệm định lượng DNA vi rút BK, DNA vi rút Epstein-Barr	<b>cobas</b> <sup>®</sup> EBV/BKV Control Kit	08688214190 Hoặc 09040951190	Hộp 8 xét nghiệm (2 loại mẫu chứng x 8 ống x 0.5 mL)
Vật liệu kiểm soát âm tính xét nghiệm định tính, định lượng DNA/RNA 12 thông số Hoặc Vật liệu kiểm soát âm tính xét nghiệm định tính, định lượng DNA/RNA 14 thông số	<b>cobas</b> <sup>®</sup> Buffer Negative Control Kit	07002238190 Hoặc 09051953190	Hộp 16 xét nghiệm (4 giá x 4 ống x 1 mL)

*Lưu ý: Luôn sử dụng một dấu chấm (dấu chấm câu/dấu chấm hết) trong tờ hướng dẫn sử dụng để ngăn cách phần nguyên và phần thập phân của một số thập phân. Không sử dụng dấu phân cách cho hàng nghìn.*

*Lưu ý: Trong tài liệu này, vật liệu kiểm soát còn được gọi là chứng/mẫu chứng.*



Rx Only

## **cobas<sup>®</sup> EBV**

---

### **Xét nghiệm định lượng axit nucleic để sử dụng trên Hệ thống cobas<sup>®</sup> 5800/6800/8800 Dùng cho chẩn đoán in vitro**

**cobas<sup>®</sup> EBV** P/N: 09040943190

**Để sử dụng trên Hệ thống cobas<sup>®</sup> 5800**

**cobas<sup>®</sup> EBV/BKV Control Kit** P/N: 09040951190

**cobas<sup>®</sup> Buffer Negative Control Kit** P/N: 09051953190

**Để sử dụng trên Hệ thống cobas<sup>®</sup> 6800/8800**

**cobas<sup>®</sup> EBV/BKV Control Kit** P/N: 08688214190 hoặc  
P/N: 09040951190

**cobas<sup>®</sup> Buffer Negative Control Kit** P/N: 07002238190 hoặc  
P/N: 09051953190

# MỤC LỤC

<b>Mục đích sử dụng</b> .....	<b>4</b>
<b>Tóm tắt và diễn giải xét nghiệm</b> .....	<b>5</b>
<b>Thuốc thử và vật liệu</b> .....	<b>8</b>
Thuốc thử và vật liệu kiểm soát (mẫu chứng) <b>cobas® EBV</b> .....	8
Thuốc thử <b>cobas® omni</b> để chuẩn bị mẫu .....	12
Yêu cầu bảo quản thuốc thử .....	14
Yêu cầu thao tác thuốc thử đối với hệ thống <b>cobas® 5800</b> .....	14
Yêu cầu thao tác thuốc thử đối với hệ thống <b>cobas® 6800/8800</b> .....	15
Các vật liệu bổ sung cần thiết cho hệ thống <b>cobas® 5800</b> .....	16
Các vật liệu bổ sung cần thiết cho hệ thống <b>cobas® 6800/8800</b> .....	16
Thiết bị và phần mềm yêu cầu .....	17
<b>Yêu cầu về thận trọng và thao tác</b> .....	<b>18</b>
Cảnh báo và thận trọng .....	18
Thao tác với thuốc thử .....	18
Thực hành tốt phòng thí nghiệm .....	19
<b>Lấy mẫu, vận chuyển và bảo quản mẫu</b> .....	<b>20</b>
Mẫu .....	20
<b>Hướng dẫn sử dụng</b> .....	<b>22</b>
Những lưu ý quy trình .....	22
Chạy xét nghiệm <b>cobas® EBV</b> trên hệ thống <b>cobas® 5800</b> .....	23
Chạy xét nghiệm <b>cobas® EBV</b> trên hệ thống <b>cobas® 6800/8800</b> .....	24
<b>Kết quả</b> .....	<b>25</b>
Kiểm soát chất lượng và tính hợp lệ của kết quả trên hệ thống <b>cobas® 5800</b> .....	25
Kiểm tra kết quả trên hệ thống <b>cobas® 5800</b> .....	25
Kiểm tra chất lượng và tính hợp lệ của kết quả trên hệ thống <b>cobas® 6800/8800</b> .....	25
Cờ kiểm soát trên Hệ thống <b>cobas® 6800/8800</b> .....	26
Biện luận kết quả .....	26
Biện luận kết quả trên hệ thống <b>cobas® 5800</b> .....	27
Biện luận kết quả trên hệ thống <b>cobas® 6800/8800</b> .....	27
Các giới hạn về quy trình .....	27
<b>Đánh giá hiệu năng cận lâm sàng</b> .....	<b>28</b>
Các đặc tính hiệu năng chính được thực hiện trên hệ thống <b>cobas® 6800/8800</b> .....	28
Giới hạn phát hiện (LoD) .....	28

Khoảng tuyến tính.....	29
Độ chụm – trong phòng thí nghiệm .....	30
Thẩm định các kiểu gen .....	31
Độ đặc hiệu .....	31
Độ đặc hiệu phân tích .....	31
Độ đặc hiệu phân tích – chất gây nhiễu .....	32
Tương quan giữa các phương pháp.....	33
Sai số hệ thống.....	33
Lây nhiễm chéo.....	33
<b>Đánh giá hiệu năng lâm sàng được thực hiện trên Hệ thống cobas® 6800/8800 .....</b>	<b>34</b>
Độ tái lập của cobas® EBV .....	34
Hiệu năng của cobas® EBV .....	35
Sự tương đương giữa các hệ thống / so sánh hệ thống .....	37
<b>Thông tin bổ sung .....</b>	<b>38</b>
Tính năng chính của xét nghiệm .....	38
Ký hiệu.....	39
Hỗ trợ kỹ thuật .....	40
Chủ sở hữu và cơ sở sản xuất .....	40
Thương hiệu và sáng chế .....	40
Bản quyền .....	40
Tài liệu tham khảo .....	41
Sửa đổi tài liệu .....	42

## Mục đích sử dụng

Xét nghiệm **cobas**® EBV là xét nghiệm khuếch đại axit nucleic in vitro để định lượng DNA của vi rút Epstein-Barr (EBV) trong huyết tương chống đông bằng EDTA của người trên Hệ thống **cobas**® 5800/6800/8800.

Xét nghiệm **cobas**® EBV được chỉ định hỗ trợ chẩn đoán và quản lý bệnh nhân nhiễm EBV trong các bệnh nhân ghép tạng. Ở những bệnh nhân đang được theo dõi EBV, các lần định lượng DNA liên tiếp có thể được sử dụng để xác định sự cần thiết của việc thay đổi phương pháp điều trị và đánh giá đáp ứng của vi rút với phương pháp điều trị.

Kết quả từ xét nghiệm **cobas**® EBV phải được biện luận trong bối cảnh tất cả các kết quả lâm sàng và xét nghiệm có liên quan.

# Tóm tắt và diễn giải xét nghiệm

## Tổng quan

Những bệnh nhân ghép tạng có nguy cơ cao nhiễm nhiều loại vi khuẩn và vi rút gây nên các biến cố bất lợi sức khỏe nghiêm trọng so với nhóm dân số khỏe mạnh nói chung. Nguy cơ này gia tăng một phần là do chức năng hệ thống miễn dịch bị suy giảm do các thuốc ức chế miễn dịch mà bệnh nhân ghép tạng dùng để giảm khả năng thải ghép.<sup>1,2</sup>

EBV là một loại vi rút axit deoxyribonucleic (DNA) sợi đôi, có kích thước khoảng 172kb, thuộc họ vi rút herpes. EBV có hai kiểu gen chính, loại 1 và loại 2, đã được xác định bởi sự khác biệt trong gen EBNA-2. Nhiễm EBV ở người khá phổ biến; hơn 90% người trưởng thành bị nhiễm bệnh và nhiễm tiềm ẩn tồn tại trong suốt cuộc đời. EBV gây ra bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng ở một nhóm nhỏ thanh thiếu niên và người lớn mới bị nhiễm bệnh, đồng thời có liên quan đến một số loại ung thư, bao gồm ung thư biểu mô vòm họng, ung thư hạch Burkitt và ung thư hạch Hodgkin. EBV có thể là nguyên nhân gây rối loạn tăng sinh tế bào lympho ở những người bị suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải, bao gồm cả những người được ghép tạng và bệnh nhân nhiễm vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người/hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV/AIDS).<sup>3</sup>

Ở những bệnh nhân ghép tạng, EBV có thể gây bệnh thông qua việc kích hoạt lại vi rút tiềm ẩn từ các tế bào lympho B nhớ hoặc thông qua một nhiễm trùng nguyên phát mới, đặc biệt là ở những người nhận ghép tạng âm tính với EBV nhận tạng ghép từ người hiến tạng dương tính với EBV.<sup>3</sup> Đối với những bệnh nhân này, dạng nghiêm trọng nhất của bệnh liên quan đến EBV là rối loạn tăng sinh tế bào lympho sau ghép (PTLD), là kết quả của sự tăng sinh không kiểm soát được của tế bào lympho, điển hình là tế bào B.<sup>4</sup> Nhìn chung, tỉ lệ PTLT ở những người được ghép tạng có liên quan đến nhiễm EBV là > 70%. Nguy cơ cao nhất đối với PTLT xảy ra trong năm đầu tiên sau khi cấy ghép và >90% trường hợp PTLT xảy ra trong giai đoạn này có liên quan đến EBV. Có tới 20% trường hợp PTLT xảy ra sau năm đầu tiên sau ghép là âm tính với EBV.<sup>4,5</sup>

Các yếu tố nguy cơ đối với PTLT khởi phát sớm bao gồm tình trạng huyết thanh của người nhận âm tính với EBV khi ghép, tuổi trẻ, tiếp xúc với kháng thể làm suy giảm tế bào lympho và loại tạng được ghép.<sup>5,6</sup>

Việc xác định sớm các trường hợp nhiễm EBV nguyên phát và theo dõi nồng độ DNA có thể hỗ trợ can thiệp điều trị kịp thời để ngăn ngừa tiến triển thành bệnh liên quan đến EBV. Các hướng dẫn khuyến cáo theo dõi thường xuyên EBV bằng cách sử dụng các xét nghiệm axit nucleic định lượng (NATs), đặc biệt ở những người nhận tạng âm tính với EBV ở những bệnh nhân ghép tạng có nguy cơ cao.<sup>4,5</sup> Mặc dù ngưỡng vi rút chính xác liên quan đến y tế vẫn là một chủ đề tranh luận do tính biến thiên giữa các xét nghiệm, nhưng khái niệm ngưỡng tối hạn có vẻ hợp lệ và đã được báo cáo trong các nghiên cứu bệnh tự nhiên cho thấy nồng độ DNA EBV càng cao càng tăng nguy cơ phát triển của bệnh EBV và PTLT.<sup>4,5,7</sup> Cả hai loại mẫu huyết tương và máu toàn phần đều được sử dụng để xét nghiệm EBV, nhưng bằng chứng cho thấy rằng huyết tương đặc hiệu hơn để phát hiện PTLT.<sup>4,5,7,8</sup>

Các biện pháp can thiệp điều trị phổ biến để giảm nồng độ DNA của EBV và ngăn ngừa sự khởi phát của PTLT bao gồm giảm liều thuốc ức chế miễn dịch và điều trị bằng kháng thể làm suy giảm tế bào B.<sup>7</sup> Liệu pháp ưu tiên để giảm nồng độ DNA EBV thành công ở hầu hết bệnh nhân, mặc dù có tới 20% bệnh nhân vẫn có thể phát triển PTLT, đặc biệt là những người sau hơn một năm ghép tạng.<sup>7</sup>

Hầu hết các xét nghiệm định lượng EBV trong phòng thí nghiệm không được chuẩn hóa, dẫn đến sự khác biệt cao giữa các phòng thí nghiệm và giữa các xét nghiệm về kết quả nồng độ DNA và ngăn cản việc so sánh các nồng độ DNA được xác định từ các phòng thí nghiệm và xét nghiệm khác nhau.<sup>7</sup> Để giải quyết vấn đề này, WHO đã tạo ra Mẫu chuẩn quốc tế về định lượng EBV, cho phép báo cáo các xét nghiệm tiêu chuẩn hóa theo đơn vị IU/mL.<sup>9</sup> Đánh giá chính thức về khả năng tái tạo và giá trị của các mức nồng độ DNA EBV là rất quan trọng để đảm bảo kết quả nhất quán giữa các phòng xét nghiệm nhằm cải thiện việc quản lý lâm sàng bệnh nhân có nguy cơ cao mắc các bệnh liên quan đến EBV và PTLT.

## Cơ sở lý luận cho xét nghiệm NAT

Huyết thanh học EBV của người cho và người nhận được xác định trước khi ghép để giúp xác định nguy cơ biến chứng liên quan đến EBV của bệnh nhân ghép, nhưng huyết thanh học không đủ nhạy hoặc chính xác để theo dõi bệnh nhân sau ghép. Các phương pháp nuôi cấy EBV chậm và có giá trị tiên đoán kém trong điều kiện này. Phát hiện trực tiếp DNA EBV bằng real-time PCR có khả năng cung cấp dải động học rộng, độ chụm, độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

## Diễn giải xét nghiệm

**cobas® EBV** là xét nghiệm định lượng chạy trên hệ thống **cobas® 5800/6800/8800**. **cobas® EBV** cho phép phát hiện và định lượng DNA EBV trong huyết tương chống đông bằng EDTA của bệnh nhân bị nhiễm bệnh. Tải lượng vi rút EBV được định lượng theo Mẫu chuẩn định lượng DNA không phải EBV (DNA-QS), Mẫu chuẩn này được thêm vào từng mẫu xét nghiệm trong quá trình xử lý mẫu. DNA-QS cũng có chức năng kiểm soát toàn bộ quá trình chuẩn bị mẫu và khuếch đại PCR. Ngoài ra, xét nghiệm sử dụng mẫu chứng kiểm soát đi kèm trong bộ kit: mẫu chứng dương tính nồng độ cao, mẫu chứng dương tính nồng độ thấp và mẫu chứng âm tính. Các mẫu chứng dương tính cao và dương tính thấp được sản xuất bằng cách pha loãng từ nguyên liệu gốc với hiệu giá có thể truy nguyên theo bộ mẫu chuẩn EBV theo Quốc tế WHO. Mỗi lô bộ Khuếch đại/Phát hiện được hiệu chuẩn có thể truy xuất nguồn gốc theo Mẫu chuẩn Quốc tế EBV WHO.

## Nguyên lý xét nghiệm

**cobas® EBV** dựa trên quá trình chuẩn bị mẫu hoàn toàn tự động (chiết xuất và tinh chế axit nucleic), sau đó là khuếch đại và phát hiện PCR. Hệ thống **cobas® 5800** được thiết kế như một thiết bị tích hợp. Hệ thống **cobas® 6800/8800** bao gồm mô-đun cung cấp mẫu, mô-đun chuyển mẫu, mô-đun xử lý và mô-đun phân tích. Quản lý dữ liệu tự động được thực hiện bởi phần mềm Hệ thống **cobas® 5800** hoặc **cobas® 6800/8800**. Phần mềm này xác định kết quả xét nghiệm cho tất cả các xét nghiệm là không phát hiện được mục tiêu, phát hiện DNA EBV < LLoQ (giới hạn định lượng dưới), phát hiện DNA EBV > ULoQ (giới hạn định lượng trên), hoặc một giá trị trong khoảng tuyến tính  $LLoQ < x < ULoQ$ . Kết quả có thể được xem lại trực tiếp trên màn hình hệ thống, xuất, hoặc in dưới dạng báo cáo.

Axit nucleic từ các mẫu bệnh phẩm và các phân tử lambda DNA-QS bổ sung được tách chiết đồng thời. Tóm lại, axit nucleic của vi rút được giải phóng bằng cách bổ sung proteinase và thuốc thử ly giải vào mẫu. Axit nucleic được giải phóng liên kết với bề mặt silica của các hạt thủy tinh từ tính được thêm vào. Các chất và tạp chất không liên kết, chẳng hạn như protein biến tính, mảnh vỡ tế bào và chất có khả năng ức chế PCR được loại bỏ bằng các bước thuốc thử rửa tiếp theo và axit nucleic tinh khiết được rửa giải khỏi các hạt thủy tinh bằng dung dịch đệm rửa giải ở nhiệt độ cao.

Quá trình khuếch đại có chọn lọc axit nucleic đích từ mẫu bằng cách sử dụng phương pháp đặc hiệu với vi rút đích kẹp từ các vùng EBV được bảo tồn cao nằm trong gen EBNA-1 của EBV và gen BMRFLP của EBV. Quá trình khuếch đại có chọn lọc của DNA-QS bằng cách sử dụng các đoạn môi xuôi và ngược theo trình tự được chọn để không tương đồng với bộ gen của EBV. Một enzyme DNA polymerase bền nhiệt được sử dụng để khuếch đại. Các trình tự đích và DNA-QS được khuếch đại đồng thời bằng cách sử dụng chương trình khuếch đại PCR chung với các bước nhiệt độ và số chu kỳ được xác định trước. Hỗn hợp chính bao gồm deoxyuridine triphosphate (dUTP), thay vì deoxythymidine triphosphate (dTTP), được gắn vào DNA mới được tổng hợp (amplicon).<sup>10-12</sup> Bất kỳ bản sao tạo thành nhiễm vào mẫu từ các lần chạy PCR trước đó đều bị loại bỏ bởi enzym AmpErase, enzym này có trong hỗn hợp PCR, khi được làm nóng trong bước chu kỳ nhiệt đầu tiên. Tuy nhiên, sản phẩm khuếch đại mới hình thành không bị loại bỏ do enzym AmpErase bị bất hoạt ở nhiệt độ trên 55°C.

Master mix **cobas® EBV** chứa hai mẫu dò phát hiện đặc hiệu cho các trình tự mục tiêu EBV và một mẫu dò cho DNA-QS. Các mẫu dò được đánh dấu bằng chất phát huỳnh quang đặc hiệu cho mục tiêu, cho phép phát hiện đồng thời mục tiêu EBV và DNA-QS ở hai kênh mục tiêu khác nhau.<sup>13,14</sup> Tín hiệu huỳnh quang của các mẫu dò

còn nguyên vẹn bị triệt tiêu bởi chất dập tắt. Trong bước khuếch đại PCR, việc lai đặc hiệu mẫu dò với các mạch khuôn DNA sợi đơn dẫn đến sự phân cắt bởi hoạt động nuclease 5'-to-3' của DNA polymerase dẫn đến sự phân tách của chất phát huỳnh quang và chất dập tắt và tạo ra một tín hiệu huỳnh quang. Với mỗi chu kỳ PCR, số lượng mẫu dò bị cắt tăng lên và tín hiệu tích lũy của chất phát huỳnh quang cũng đồng thời tăng lên. Việc phát hiện và phân biệt các sản phẩm PCR theo thời gian thực được thực hiện bằng cách đo huỳnh quang của chất phát huỳnh quang được tạo ra với mỗi vi rút mục tiêu và DNA-QS.

# Thuốc thử và vật liệu

## Thuốc thử và vật liệu kiểm soát (mẫu chứng) cobas® EBV

Các vật liệu cần thiết cho xét nghiệm cobas® EBV được tìm thấy trong Bảng 1. Các vật liệu yêu cầu khác, nhưng không được cung cấp có thể được tìm từ Bảng 2 đến Bảng 4 và Bảng 8 đến Bảng 9.

Tham khảo phần **Thuốc thử và vật liệu** và phần **Yêu cầu thận trọng và thao tác** để biết thông tin nguy hiểm đối với sản phẩm.

### Bảng 1 cobas® EBV

#### cobas® EBV

Bảo quản ở 2-8°C

Hộp cassette 192 xét nghiệm (P/N 09040943190)



Thành phần hộp thuốc thử	Thành phần thuốc thử	Số lượng cho mỗi hộp thuốc thử 192 xét nghiệm
<b>Dung dịch Proteinase Solution (PASE)</b>	Đệm Tris, EDTA, canxi chloride, canxi acetate, proteinase 8%, glycerol EUH210: Bảng dữ liệu an toàn hóa chất có sẵn khi có yêu cầu. EUH208: Có chứa Subtilisin từ vi khuẩn Bacillus subtilis. Có thể gây phản ứng dị ứng.	22.3 mL
<b>Chuẩn định lượng DNA (DNA QS)</b>	Đệm Tris, EDTA < 0.05%, cấu trúc DNA không EBV chứa đoạn môi gắn kết không EBV và một vùng mẫu dò duy nhất (DNA không nhiễm) < 0.001%, Poly rA RNA (tổng hợp) < 0.002%, natri azide < 0.1%	21.2 mL
<b>Đệm thu hồi (EB)</b>	Đệm Tris, methyl-4 hydroxybenzoate 0.2%	21.2 mL
<b>Master Mix Reagent 1 (MMX-R1)</b>	Mangan acetate, kali hydroxide, natri azide < 0.1%	7.5 mL
<b>EBV Master Mix Reagent 2 (EBV MMX-R2)</b>	Đệm Tricine, kali acetate, dimethyl sulfoxide < 18%, glycerol, Tween 20 < 0.1%, EDTA, dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0.12%, các đoạn môi xuôi và môi ngược EBV < 0.01%, các đoạn môi xuôi và môi ngược Chuẩn định lượng < 0.01%, đầu dò oligonucleotide đánh dấu huỳnh quang đặc hiệu cho EBV và Chuẩn định lượng EBV < 0.01%, oligonucleotide aptamer < 0.01%, Z05D DNA polymerase < 0.01%, AmpErase (uracil-N-glycosylase) enzyme (microbial) < 0.10%, natri azide < 0.1%	9.7 mL



**Bảng 2 cobas® EBV/BKV Control Kit****cobas® EBV/BKV Control Kit**

Bảo quản ở 2–8°C

Sử dụng trên hệ thống cobas® 5800 (P/N 09040951190)

Sử dụng trên hệ thống cobas® 6800/8800 (P/N 08688214190 hoặc P/N 09040951190)

Thành phần hộp thuốc thử	Thành phần thuốc thử	Số lượng cho mỗi hộp thuốc thử	Ký hiệu an toàn và cảnh báo*
<b>Vật liệu kiểm soát dương tính nồng độ thấp EBV/BKV (EBV/BKV L(+))C)</b>	DNA EBV tổng hợp (plasmid) đóng gói trong thực khuẩn thể Lambda phủ protein < 0.001%, huyết tương người bình thường, không có phản ứng với các phương pháp PCR phát hiện EBV DNA đã được cấp phép.  chất bảo quản ProClin® 300 0.1%**	4 mL (8 x 0.5 mL)	  <p><b>CẢNH BÁO</b> H317: Có thể gây phản ứng dị ứng da. H412: Độc hại với sinh vật thủy sinh với hậu quả lâu dài. P261: Tránh hít bụi/hơi khói/khí/sương mù/hơi/bụi phun. P273: Tránh thải ra môi trường. P280: Đeo găng tay bảo vệ. P333 + P313: Nếu bị kích ứng da hoặc phát ban: Tìm tư vấn y tế/chăm sóc y tế. P362 + P364: Cởi bỏ trang phục bị nhiễm và giặt sạch trước khi sử dụng lại. P501: Xử lý các thành phần/dụng cụ chứa ở cơ sở xử lý chất thải đã được chấp thuận. 55965-84-9 Sản phẩm phản ứng của: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one và 2-methyl-2H - isothiazol-3-one (3:1)</p>

<b>Vật liệu kiểm soát dương tính nồng độ cao EBV/BKV (EBV/BKV H(+))C</b>	DNA EBV tổng hợp (plasmid) đóng gói trong thực khuẩn thể Lambda phủ protein < 0.001%, huyết tương người bình thường, không có phản ứng với các phương pháp PCR phát hiện EBV DNA đã được cấp phép. chất bảo quản ProClin® 300 0.1%**	4 mL (8 x 0.5 mL)	  <p><b>CẢNH BÁO</b></p> <p>H317: Có thể gây phản ứng dị ứng da.          H412: Độc hại với sinh vật thủy sinh với hậu quả lâu dài.          P261: Tránh hít bụi/hơi khói/khí/sương mù/hơi/bụi phun.          P273: Tránh thải ra môi trường.          P280: Đeo găng tay bảo vệ.          P333 + P313: Nếu bị kích ứng da hoặc phát ban: Tìm tư vấn y tế/chăm sóc y tế.          P362 + P364: Cởi bỏ trang phục bị nhiễm và giặt sạch trước khi sử dụng lại.          P501: Xử lý các thành phần/dụng cụ chứa ở cơ sở xử lý chất thải đã được chấp thuận.          55965-84-9 Sản phẩm phản ứng của: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one và 2-methyl-2H - isothiazol-3-one (3:1)</p>
--	---	----------------------	---

\*Nhãn an toàn sản phẩm chủ yếu theo hướng dẫn của GHS Châu Âu

\*\*Chất hoặc hỗn hợp nguy hiểm

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

Bảo quản ở 2-8°C


Sử dụng trên hệ thống cobas® 5800 (P/N 09051953190)

Sử dụng trên hệ thống cobas® 6800/8800 (P/N 07002238190 hoặc P/N 09051953190)

<b>Thành phần hộp thuốc thử</b>	<b>Thành phần thuốc thử</b>	<b>Số lượng cho mỗi hộp thuốc thử</b>
<b>cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)</b>	Đệm Tris, natri azide < 0.1%, EDTA, Poly rA RNA (tổng hợp) 0.002%	16 mL (16 x 1mL)

## Thuốc thử cobas® omni để chuẩn bị mẫu

Bảng 4 Thuốc thử cobas® omni để chuẩn bị mẫu

Thuốc thử	Thành phần thuốc thử	Số lượng cho mỗi hộp thuốc thử	Ký hiệu an toàn và cảnh báo*
<b>cobas® omni MGP Reagent (MGP)</b> Bảo quản ở 2–8°C (P/N 06997546190)	Hạt thủy tinh từ tinh, Đệm Tris, methyl-4 hydroxybenzoate 0.1%, natri azide <0.1%	480 xét nghiệm	Không áp dụng
<b>cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b> Bảo quản ở 2–8°C (P/N 06997511190)	Đệm Tris, methyl-4 hydroxybenzoate 0.1%, natri azide <0.1%	4 x 875 mL	Không áp dụng
<b>cobas® omni Lysis Reagent (LYS)</b> Bảo quản ở 2–8°C (P/N 06997538190)	guanidine thiocyanate 43% (kl/kl)**, polydocanol 5% (kl/tt)**, dithiothreitol 2% (kl/tt)**, natri citrate	4 x 875 mL	 <p><b>NGUY HIỂM</b>  H302 + H332: Có hại nếu nuốt phải hoặc hít phải.  H314: Có thể gây bỏng da nặng và tổn thương mắt.  H411: Độc hại với sinh vật thủy sinh với hậu quả lâu dài.  EUH032: Phản ứng với axit tạo ra khí độc.  P273: Tránh thải ra môi trường.  P280: Mang găng tay bảo hộ/ quần áo bảo hộ/ dụng cụ bảo vệ mắt/ dụng cụ bảo vệ mặt./ dụng cụ bảo vệ tai.  P303 + P361 + P353: NẾU TRÊN DA (hoặc tóc): Cởi bỏ ngay lập tức tất cả quần áo bị nhiễm. Rửa sạch da bằng nước.  P304 + P340 + P310: NẾU HÍT PHẢI: Chuyển nạn nhân đến khu vực có không khí sạch và giữ ở tư thế thoải mái để thở. Ngay lập tức gọi TRUNG TÂM CHỐNG ĐỘC/ bác sĩ.  P305 + P351 + P338 + P310: NẾU VÀO MẮT: Rửa cẩn thận bằng nước trong vài phút. Gỡ kính áp tròng, nếu có và dễ thực hiện. Tiếp tục rửa. Ngay lập tức gọi TRUNG TÂM CHỐNG ĐỘC/ bác sĩ.  593-84-0 Guanidinium thiocyanate</p>

			9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol
<b>cobas® omni Wash Reagent (WASH)</b> Bảo quản ở 15 - 30°C (P/N 06997503190)	Natri citrate dihydrate, methyl-4 hydroxybenzoate	4.2 L	Không áp dụng

\*Nhãn an toàn sản phẩm chủ yếu theo hướng dẫn của GHS Châu Âu

\*\*Chất nguy hiểm khi hòa trộn

## Yêu cầu bảo quản thuốc thử

Thuốc thử nên được bảo quản và xử lý theo quy định trong Bảng 5, Bảng 6 và Bảng 7.

Khi thuốc thử không được nạp vào Hệ thống cobas® 5800 hoặc cobas® 6800/8800, bảo quản chúng ở nhiệt độ tương ứng quy định trong Bảng 5.

**Bảng 5** Bảo quản thuốc thử (khi thuốc thử không ở trên hệ thống)

Thuốc thử	Nhiệt độ bảo quản
cobas® EBV	2–8°C
cobas® EBV/BKV Control Kit	2–8°C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8°C
cobas® omni Lysis Reagent	2–8°C
cobas® omni MGP Reagent	2–8°C
cobas® omni Specimen Diluent	2–8°C
cobas® omni Wash Reagent	15–30°C

## Yêu cầu thao tác thuốc thử đối với hệ thống cobas® 5800

Thuốc thử được nạp vào Hệ thống cobas® 5800 được bảo quản ở nhiệt độ thích hợp và hạn sử dụng của thuốc thử được giám sát bởi hệ thống. Hệ thống chỉ cho phép sử dụng thuốc thử khi thỏa mãn tất cả các điều kiện trong Bảng 6. Hệ thống tự động ngăn chặn việc sử dụng các thuốc thử quá hạn sử dụng. Bảng 6 cho phép người dùng hiểu các điều kiện xử lý thuốc thử được tuân thủ bởi hệ thống cobas® 5800.

**Bảng 6** Điều kiện hết hạn sử dụng của thuốc thử được tuân thủ bởi hệ thống cobas® 5800

Thuốc thử	Ngày hết hạn của hộp thuốc thử	Độ ổn định hộp thuốc thử đã mở nắp	Số mẻ chạy mà hộp thuốc thử có thể được sử dụng	Độ ổn định trên máy
cobas® EBV	Hạn dùng không quá	90 ngày kể từ ngày đầu tiên sử dụng	Tối đa 40 lần chạy	Tối đa 36 ngày**
cobas® EBV/BKV Control Kit	Hạn dùng không quá	Không áp dụng*	Không áp dụng	Tối đa 36 ngày**
cobas® Buffer Negative Control Kit	Hạn dùng không quá	Không áp dụng*	Không áp dụng	Tối đa 36 ngày**
cobas® omni Lysis Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni MGP Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni Specimen Diluent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni Wash Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng

\* Thuốc thử sử dụng một lần

\*\* Thời gian được đo kể từ lần đầu tiên nạp thuốc thử lên hệ thống cobas® 5800.

## Yêu cầu thao tác thuốc thử đối với hệ thống cobas® 6800/8800

Thuốc thử được nạp vào hệ thống cobas® 6800/8800 được bảo quản ở nhiệt độ thích hợp và hạn sử dụng của thuốc thử được hệ thống theo dõi. Hệ thống cobas® 6800/8800 chỉ cho phép sử dụng thuốc thử khi đáp ứng tất cả các điều kiện trong Bảng 7. Hệ thống tự động ngăn việc sử dụng thuốc thử quá hạn sử dụng. Bảng 7 cho phép người dùng hiểu các điều kiện xử lý thuốc thử được thực thi bởi Hệ thống cobas® 6800/8800.

**Bảng 7** Điều kiện hết hạn sử dụng của thuốc thử được tuân thủ bởi hệ thống cobas® 6800/8800

Thuốc thử	Ngày hết hạn của hộp thuốc thử	Độ ổn định hộp thuốc thử đã mở nắp	Số mẻ chạy mà hộp thuốc thử có thể được sử dụng	Độ ổn định trên máy (thời gian lưu trữ trên máy)
cobas® EBV	Hạn dùng không quá	90 ngày kể từ ngày đầu tiên sử dụng	Tối đa 40 lần chạy	Tối đa 40 giờ
cobas® EBV/BKV Control Kit	Hạn dùng không quá	Không áp dụng*	Không áp dụng	Tối đa 8 giờ
cobas® Buffer Negative Control Kit	Hạn dùng không quá	Không áp dụng*	Không áp dụng	Tối đa 10 giờ
cobas® omni Lysis Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni MGP Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni Specimen Diluent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni Wash Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng

\* Thuốc thử sử dụng một lần

\*\* Thời gian được đo kể từ lần đầu tiên nạp thuốc thử lên hệ thống cobas® 6800/8800.

### Hạn dùng:

cobas® EBV (P/N 09040943190)	Tuổi thọ theo nghiên cứu độ ổn định: 24 tháng Hạn dùng của từng lô: xem trên nhãn gốc
cobas® EBV/BKV Control Kit (P/N 08688214190 hoặc P/N 09040951190)	Tuổi thọ theo nghiên cứu độ ổn định: 24 tháng Hạn dùng của từng lô: xem trên nhãn gốc
cobas® Buffer Negative Control Kit (P/N 07002238190 hoặc P/N 09051953190)	Tuổi thọ theo nghiên cứu độ ổn định: 25 tháng Hạn dùng của từng lô: xem trên nhãn gốc

## Các vật liệu bổ sung cần thiết cho hệ thống cobas® 5800

**Bảng 8** Vật liệu và vật tư tiêu hao được sử dụng trên hệ thống cobas® 5800

Vật liệu	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Tip CORE TIPS with Filter, 1mL	04639642001
Tip CORE TIPS with Filter, 300µL	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Solid Waste Bag hoặc Solid Waste Bag With Insert	07435967001 hoặc 08030073001
cobas® omni Secondary Tubes 13x75 (tùy chọn)*	06438776001

\* Liên hệ văn phòng đại diện của Roche tại địa phương để biết danh sách đặt hàng chi tiết cho khay đựng mẫu.

## Các vật liệu bổ sung cần thiết cho hệ thống cobas® 6800/8800

**Bảng 9** Vật liệu và vật tư tiêu hao được sử dụng trên hệ thống cobas® 6800/8800

Vật liệu	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Solid Waste Bag và Solid Waste Container hoặc Solid Waste Bag With Insert và Kit Drawer Solid Waste Update	07435967001 và 07094361001 hoặc 08030073001 và 08387281001

## Thiết bị và phần mềm yêu cầu

Phần mềm hệ thống **cobas**® 5800 và bộ phân tích **cobas**® EBV cho hệ thống **cobas**® 5800 phải được cài đặt trên **cobas**® 5800. Phần mềm Quản lý Dữ liệu và máy tính cho hệ thống **cobas**® 5800 sẽ được cung cấp cùng với hệ thống.

Phần mềm **cobas**® 6800/8800 và bộ phân tích **cobas**® EBV phải được cài đặt trên (các) thiết bị. Máy chủ Instrument Gateway (IG) sẽ được cung cấp cùng với hệ thống.

**Bảng 10** Thiết bị

Thiết bị	P/N
Hệ thống <b>cobas</b> ® 5800	08707464001
Hệ thống <b>cobas</b> ® 6800 (Tùy chọn có di chuyển)	06379672001
Hệ thống <b>cobas</b> ® 6800 (Cố định)	05524245001
Hệ thống <b>cobas</b> ® 8800	05412722001
Sample Supply Module	06301037001

Tham khảo Hướng dẫn vận hành hệ thống **cobas**® 5800 hoặc **cobas**® 6800/8800 để biết thêm thông tin.

Lưu ý: Liên hệ văn phòng đại diện của Roche tại địa phương để biết danh sách đặt hàng chi tiết cho giá đựng mẫu, giá đựng các đầu tít có vốn cục và khay đựng giá được chấp nhận trên thiết bị.

# Yêu cầu về thận trọng và thao tác

## Cảnh báo và thận trọng

Như với bất kỳ quy trình xét nghiệm nào, thực hành tốt phòng xét nghiệm cần thiết để đảm bảo cho hiệu năng xét nghiệm đúng. Do độ nhạy cao của xét nghiệm này, nên thận trọng để giữ cho thuốc thử và hỗn hợp khuếch đại không bị nhiễm.

- Chỉ sử dụng trong chẩn đoán in vitro.
- **cobas® EBV** chưa được đánh giá để sử dụng làm xét nghiệm sàng lọc sự hiện diện của EBV trong máu hoặc các sản phẩm máu.
- Tất cả các mẫu bệnh phẩm phải được xử lý như vật liệu có nguy cơ lây nhiễm, sử dụng quy trình thực hành tốt phòng xét nghiệm như các quy trình đã nêu trong An toàn sinh học trong Phòng xét nghiệm vi sinh và y sinh và trong Tài liệu CLSI M29-A4.<sup>15,16</sup> Chỉ những nhân viên thành thạo trong việc xử lý các vật liệu lây nhiễm và sử dụng hệ thống **cobas® EBV** và **cobas® 5800/6800/8800** mới được thực hiện quy trình này.
- Tất cả các vật liệu có nguồn gốc từ con người nên được coi là có khả năng lây nhiễm và nên được xử lý bằng với các thận trọng chung. Nếu xảy ra tràn đổ, khử trùng ngay với dung dịch natri hypochlorite 0.6% hoặc kali hypochlorite mới pha trong nước cất hoặc nước khử ion hoặc làm theo các quy trình thích hợp tại chỗ.
- **cobas® EBV/BKV Control Kit** chứa huyết tương lấy từ máu người. Nguyên vật liệu đã được xét nghiệm bằng phương pháp PCR hiện hành và có kết quả không phản ứng đối với mẫu nồng độ DNA EBV thấp. Không có phương pháp xét nghiệm nào có thể đảm bảo tuyệt đối khả năng không lây nhiễm từ các sản phẩm lấy từ máu người.
- **Không đông lạnh mẫu máu toàn phần hoặc bất kỳ mẫu nào được lưu trữ trong các ống sơ cấp.**
- Chỉ sử dụng các vật tư tiêu hao được cung cấp hoặc được chỉ định để đảm bảo hiệu năng xét nghiệm tối ưu.
- Bảng dữ liệu an toàn hóa chất (SDS) có sẵn khi có yêu cầu từ đại diện Roche tại địa phương.
- Tuân thủ chặt chẽ các quy trình và hướng dẫn được cung cấp để đảm bảo rằng xét nghiệm được thực hiện chính xác. Bất kỳ sai lệch nào so với các quy trình và hướng dẫn đều có thể ảnh hưởng đến hiệu năng xét nghiệm tối ưu.
- Kết quả dương tính giả có thể xảy ra nếu không kiểm soát nhiễm chéo mẫu thích hợp trong quá trình thao tác và xử lý mẫu.
- Vì > 90% người trưởng thành mang mầm bệnh EBV mãn tính có thể tiết ra tới  $10^8$  bản sao EBV/mL trong nước bọt và do xét nghiệm có độ nhạy cao nên điều quan trọng là phải thực hiện đầy đủ các biện pháp kiểm soát nhiễm trong phòng thí nghiệm.<sup>17</sup>
- Thông báo cho cơ quan có thẩm quyền tại địa phương và nhà sản xuất về bất kỳ sự cố nghiêm trọng nào có thể xảy ra khi sử dụng xét nghiệm này.

## Thao tác với thuốc thử

- Thao tác với tất cả thuốc thử, mẫu vật liệu kiểm soát (mẫu chứng), và mẫu thử theo nguyên tắc thực hành tốt phòng thí nghiệm nhằm tránh nhiễm chéo giữa mẫu thử hoặc mẫu vật liệu kiểm soát.
- Trước khi sử dụng, kiểm tra cảm quan mỗi hộp cassette thuốc thử, chất pha loãng, thuốc thử ly giải, và dung dịch rửa để đảm bảo không có dấu hiệu rò rỉ. Nếu có bất kỳ dấu hiệu rò rỉ nào, không sử dụng vật liệu đó để xét nghiệm.
- **cobas® omni Lysis Reagent** chứa guanidine thiocyanate, một chất hóa học có khả năng gây hại. Tránh để những thuốc thử tiếp xúc với da, mắt, hoặc niêm mạc. Nếu có sự cố xảy ra, rửa ngay lập tức với thật nhiều nước; nếu không, có thể gây bỏng.
- Hộp thuốc thử xét nghiệm **cobas® EBV**, **cobas® omni MGP Reagent**, và **cobas® omni Specimen Diluent**

có chứa natri azide làm chất bảo quản. Tránh để những thuốc thử tiếp xúc với da, mắt, hoặc niêm mạc. Nếu có sự cố xảy ra, rửa ngay lập tức với thật nhiều nước; nếu không, có thể gây bỏng. Nếu các thuốc thử này bị tràn, pha loãng với nước trước khi lau khô.

- Không được cho **cobas® omni** Lysis Reagent, chứa guanidine thiocyanate, tiếp xúc với dung dịch natri hypochlorite (dung dịch tẩy rửa). Hỗn hợp này có thể tạo ra khí rất độc.
- Vứt bỏ tất cả các vật liệu đã tiếp xúc với các mẫu và thuốc thử theo quy định của quốc gia, nhà nước, và địa phương.

## Thực hành tốt phòng thí nghiệm

- Không được hút pipet bằng miệng.
- Không được ăn, uống, hoặc hút thuốc trong khu vực làm việc được chỉ định.
- Mang găng tay dùng cho phòng thí nghiệm, mặc áo khoác dùng cho phòng thí nghiệm, và mang kính bảo vệ mắt khi thao tác với mẫu thử và thuốc thử. Phải thay đổi găng tay giữa những lần làm việc với mẫu và hộp thuốc thử xét nghiệm **cobas® EBV**, **EBV/BKV Low Positive Control (EBV/BKV L (+)C)**, **EBV/BKV High Positive Control (EBV/BKV H(+ )C)**, **cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)** và thuốc thử **cobas® omni** để tránh nhiễm. Tránh làm dính vào găng tay khi thao tác trên mẫu thử và mẫu vật liệu kiểm soát (mẫu chứng).
- Rửa tay kỹ sau khi thao tác trên mẫu thử và bộ thuốc thử, và sau khi tháo găng tay.
- Rửa kỹ và tẩy trùng tất cả các bề mặt tại khu vực làm việc trong phòng thí nghiệm với dung dịch natri hoặc kali hypochlorite 0.6% mới pha trong nước cất hoặc nước khử ion. Sau đó lau bề mặt với ethanol 70%.
- Nếu tràn đổ trên thiết bị **cobas® 5800** hoặc **cobas® 6800/8800**, làm theo hướng dẫn trong Hướng dẫn vận hành Hệ thống **cobas® 5800** hoặc **cobas® 6800/8800** – Hỗ trợ người dùng và hoặc Hướng dẫn người dùng để vệ sinh và khử nhiễm bề mặt thiết bị đúng cách.

# Lấy mẫu, vận chuyển và bảo quản mẫu

**Lưu ý: Thao tác trên tất cả các mẫu xét nghiệm và vật liệu kiểm soát (mẫu chứng) như là mẫu bệnh phẩm có khả năng lây nhiễm.**

Bảo quản tất cả các mẫu ở nhiệt độ quy định.

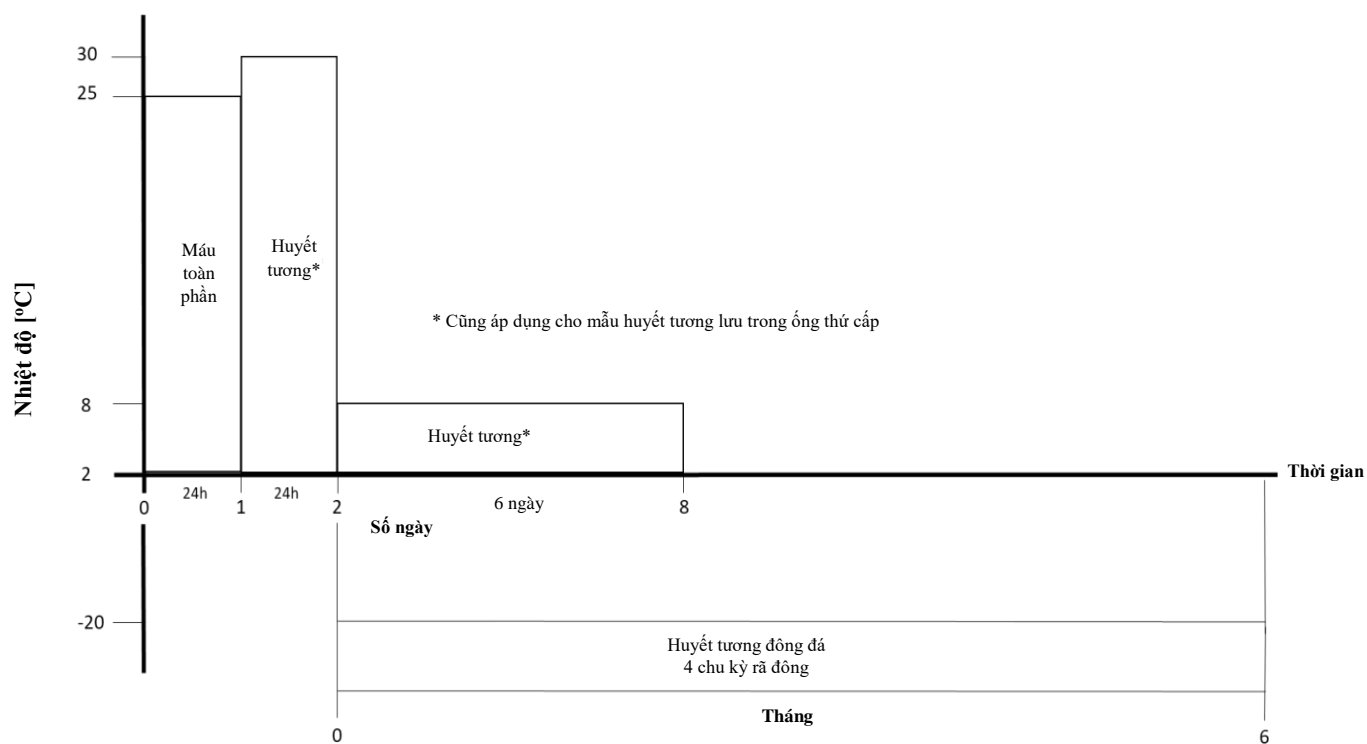
Độ ổn định của mẫu bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ cao.

Nếu sử dụng mẫu đông lạnh trong ống thứ cấp, đặt mẫu ở nhiệt độ phòng (15-30°C) cho đến khi rã đông hoàn toàn rồi trộn nhanh (ví dụ vortex trong 3-5 giây) và ly tâm để thu toàn bộ thể tích mẫu ở đáy ống.

Sau khi ly tâm, nếu có khả năng các tế bào đã tái huyền phù vào huyết tương, hãy xem xét việc ly tâm trước khi xử lý trên thiết bị.

## Mẫu

- Máu toàn phần được thu nhận trong Ống Chuẩn bị Huyết tương BD Vacutainer® PPT™ cho các Phương pháp Xét nghiệm Chẩn đoán Phân tử hoặc trong các ống vô trùng sử dụng EDTA làm chất chống đông máu. Làm theo hướng dẫn của nhà sản xuất ống lấy mẫu. Tham khảo Hình 1.
- Máu toàn phần được thu nhận trong Ống Chuẩn bị Huyết tương BD Vacutainer® PPT™ cho các Phương pháp Xét nghiệm Chẩn đoán Phân tử hoặc trong các ống vô trùng sử dụng EDTA làm chất chống đông máu có thể được bảo quản và/hoặc vận chuyển trong tối đa 24 giờ ở 2-25°C trước khi chuẩn bị huyết tương. Quá trình ly tâm nên được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất.
- Các mẫu huyết tương sau khi tách có thể được bảo quản trong 24 giờ ở 2-30°C trong các ống sơ cấp hoặc thứ cấp, tiếp theo là:
  - o Bảo quản trong ống sơ cấp hoặc thứ cấp tối đa 6 ngày ở 2-8 °C.
  - o Bảo quản trong ống thứ cấp lên đến 6 tháng ở  $\leq -18^{\circ}\text{C}$ .
- Các mẫu huyết tương ổn định trong tối đa bốn chu kỳ đông/rã đông khi đông lạnh ở  $\leq -18^{\circ}\text{C}$ .

**Hình 1** Điều kiện bảo quản cho mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA

- Nếu các mẫu được vận chuyển, chúng phải được đóng gói và dán nhãn tuân thủ các quy định hiện hành của quốc gia và/hoặc quốc tế về vận chuyển mẫu và tác nhân gây bệnh.

# Hướng dẫn sử dụng

## Những lưu ý quy trình

- Không sử dụng thuốc thử cobas® EBV, cobas® EBV/BKV Control Kit, cobas® Buffer Negative Control Kit hoặc thuốc thử cobas® **omni** sau khi hết hạn sử dụng.
- Không tái sử dụng vật tư tiêu hao. Chúng chỉ dành cho sử dụng một lần.
- Tham khảo Hướng dẫn vận hành hệ thống cobas® 5800 hoặc cobas® 6800/8800 để bảo trì thiết bị thích hợp.

## Chạy xét nghiệm cobas® EBV trên hệ thống cobas® 5800

Xét nghiệm cobas® EBV có thể chạy với thể tích mẫu tối thiểu là 350 µL trong đó 200 µL được xử lý. Quy trình xét nghiệm được mô tả chi tiết trong Hướng dẫn vận hành hệ thống cobas® 5800. Hình 2 dưới đây tóm tắt quy trình xét nghiệm.

**Hình 2** Quy trình xét nghiệm cobas® EBV trên Hệ thống cobas® 5800

<b>1</b>	Đăng nhập hệ thống
<b>2</b>	Nạp mẫu lên hệ thống Nạp khay mẫu thử vào hệ thống Hệ thống tự động chuẩn bị Đăng kí xét nghiệm cho mẫu
<b>3</b>	Thêm thuốc thử và vật tư tiêu hao theo yêu cầu của hệ thống Nạp hộp cassette thuốc thử xét nghiệm đặc hiệu Nạp giá mini vật liệu kiểm soát (mẫu chứng) Nạp các đầu tip xử lý Nạp các đầu tip rửa giải Nạp các đĩa xử lý Nạp các đĩa chất thải lỏng Nạp các đĩa khuếch đại Nạp hộp cassette MGP Thêm chất pha loãng mẫu Thêm thuốc thử ly giải Thêm đệm rửa
<b>4</b>	Bắt đầu chạy xét nghiệm bằng cách chọn nút Start processing trên giao diện người sử dụng, tất cả các mẻ chạy sau đó sẽ được tự động bắt đầu nếu không bị hoãn thủ công bởi người sử dụng.
<b>5</b>	Kiểm tra và xuất kết quả
<b>6</b>	Lấy ra và đậy nắp bất kỳ ống mẫu nào đáp ứng yêu cầu thể tích tối thiểu để sử dụng thêm nếu cần Vệ sinh thiết bị Lấy giá mini vật liệu kiểm soát (mẫu chứng) đã hết ra khỏi máy Lấy hộp cassette thuốc thử xét nghiệm đặc hiệu đã hết ra khỏi máy Dọn khay đựng các đĩa khuếch đại Đổ bỏ chất thải lỏng Đổ bỏ chất thải rắn

## Chạy xét nghiệm cobas® EBV trên hệ thống cobas® 6800/8800

Xét nghiệm cobas® EBV có thể chạy với thể tích mẫu tối thiểu là 350 µL trong đó 200 µL được xử lý. Quy trình xét nghiệm được mô tả chi tiết trong Hướng dẫn vận hành hệ thống cobas® 6800/8800. Hình 3 dưới đây tóm tắt quy trình xét nghiệm.

**Hình 3** Quy trình cobas® EBV trên Hệ thống cobas® 6800/8800

<b>1</b>	<p>Đăng nhập hệ thống</p> <p>Nhấn Start để chuẩn bị hệ thống</p> <p>Đăng kí xét nghiệm cho từng mẫu</p>
<b>2</b>	<p>Thêm thuốc thử và vật tư tiêu hao theo yêu cầu của hệ thống</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nạp đúng hộp cassette thuốc thử xét nghiệm</li> <li>• Nạp hộp cassette vật liệu kiểm soát (mẫu chứng)</li> <li>• Nạp các đầu tip pipet</li> <li>• Nạp các đĩa xử lý</li> <li>• Nạp thuốc thử MGP</li> <li>• Nạp các đĩa khuếch đại</li> <li>• Thêm chất pha loãng mẫu</li> <li>• Thêm thuốc thử ly giải</li> <li>• Thêm dung dịch rửa</li> </ul>
<b>3</b>	<p>Nạp mẫu lên hệ thống</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nạp giá mẫu thử và giá đựng các đầu tip vón cục vào môđun cung cấp mẫu</li> <li>• Xác nhận mẫu đã được chấp nhận chỉ định vào môđun chuyển mẫu</li> </ul>
<b>4</b>	<p>Bắt đầu chạy xét nghiệm bằng cách chọn nút Start manually trên giao diện người sử dụng hoặc để máy tự động chạy sau 120 phút hoặc khi mẻ xét nghiệm đã có đủ mẫu</p>
<b>5</b>	<p>Kiểm tra và xuất kết quả</p>
<b>6</b>	<p>Lấy ra và đậy nắp bất kỳ ống mẫu nào đáp ứng yêu cầu thể tích tối thiểu để sử dụng thêm nếu cần</p> <p>Vệ sinh thiết bị</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lấy các hộp cassette mẫu chứng đã hết ra</li> <li>• Dọn khay đựng các đĩa khuếch đại</li> <li>• Đổ bỏ chất thải lỏng</li> <li>• Đổ bỏ chất thải rắn</li> </ul>

# Kết quả

Hệ thống **cobas**® 5800/6800/8800 tự động xác định nồng độ DNA EBV cho các mẫu thử và mẫu chứng. Nồng độ DNA của EBV được thể hiện bằng Đơn vị quốc tế trong mỗi mililit (IU/mL).

## Kiểm soát chất lượng và tính hợp lệ của kết quả trên hệ thống **cobas**® 5800

- Một mẫu vật liệu kiểm soát âm tính (mẫu chứng âm) [(-) Ctrl] và hai mẫu vật liệu kiểm soát dương tính (mẫu chứng dương), gồm một mẫu vật liệu kiểm soát dương tính nồng độ thấp [EBV/BKV L (+) C] và một mẫu vật liệu kiểm soát dương tính nồng độ cao [EBV/BKV H (+) C], được xử lý ít nhất mỗi 72 giờ hoặc với mỗi lô bộ kit mới. Mẫu vật liệu kiểm soát dương tính và/hoặc âm tính có thể được chạy thường xuyên hơn tuân theo quy trình của phòng thí nghiệm và/hoặc quy định của địa phương.
- Trong phần mềm hệ thống **cobas**® 5800 và/hoặc báo cáo, kiểm tra cờ hiệu và các kết quả liên quan để đảm bảo tính hợp lệ của mẻ.

Kết quả được tự động gán là không hợp lệ bởi phần mềm **cobas**® 5800 khi kết quả của mẫu vật liệu kiểm soát (mẫu chứng) âm tính hoặc dương tính không đạt.

**LƯU Ý:** Hệ thống **cobas**® 5800 được cung cấp với cài đặt tiêu chuẩn là chạy một bộ các mẫu vật liệu kiểm soát (âm tính và dương tính) trong mỗi mẻ chạy, tuy nhiên cài đặt này có thể được điều chỉnh ít thường xuyên hơn, thành mỗi 72 giờ tuân theo quy trình của phòng thí nghiệm và/hoặc quy định của địa phương. Vui lòng liên hệ với đại diện Roche tại địa phương để biết thêm thông tin.

## Kiểm tra kết quả trên hệ thống **cobas**® 5800

Các kết quả điều khiển được hiển thị trong phần mềm **cobas**® 5800 trong ứng dụng “Điều khiển”.

- Mẫu vật liệu kiểm soát được hiển thị “Valid” ở cột “Control result” nếu tất cả các đích của mẫu vật liệu kiểm soát được báo cáo là hợp lệ. Mẫu vật liệu kiểm soát được hiển thị “Invalid” ở cột “Control result” nếu tất cả hoặc một trong các đích của mẫu vật liệu kiểm soát được báo cáo là không hợp lệ.
- Mẫu vật liệu kiểm soát được hiển thị ‘Invalid’ sẽ xuất hiện cờ hiệu ở cột “Flags”. Thông tin thêm về lý do mẫu vật liệu kiểm soát được báo cáo là không hợp lệ bao gồm cả thông tin cờ hiệu được hiển thị trong chế độ xem thông tin chi tiết.
- Nếu một trong các mẫu vật liệu kiểm soát là không hợp lệ, lặp lại xét nghiệm cho tất cả các mẫu vật liệu kiểm soát và mẫu thử có liên quan.

## Kiểm tra chất lượng và tính hợp lệ của kết quả trên hệ thống **cobas**® 6800/8800

- Một mẫu vật liệu kiểm soát âm tính (mẫu chứng âm) [(-) Ctrl] và hai mẫu vật liệu kiểm soát dương tính (mẫu chứng dương), gồm một mẫu vật liệu kiểm soát dương tính nồng độ thấp [EBV/BKV L (+) C] và một mẫu vật liệu kiểm soát dương tính nồng độ cao [EBV/BKV H (+) C], được xử lý trong mỗi mẻ xét nghiệm.
- Trong phần mềm hệ thống **cobas**® 6800/8800 và/hoặc báo cáo, kiểm tra cờ hiệu và các kết quả liên quan để đảm bảo tính hợp lệ của mẻ.
- Mẻ xét nghiệm hợp lệ nếu không xuất hiện cờ hiệu cho tất cả ba mẫu vật liệu kiểm soát, gồm một mẫu vật liệu kiểm soát âm tính và hai mẫu vật liệu kiểm soát dương tính: EBV/BKV L (+) C, EBV/BKV H (+) C. Kết quả mẫu vật liệu kiểm soát âm tính được hiển thị là (-) Ctrl và kết quả mẫu vật liệu kiểm soát dương tính nồng độ thấp và cao được hiển thị là EBV/BKV L (+) C và EBV/BKV H (+) C.

Kết quả được tự động gán là không hợp lệ bởi phần mềm **cobas**® 6800/8800 khi kết quả của mẫu vật liệu kiểm soát (mẫu chứng) âm tính và dương tính không đạt.

## Cờ kiểm soát trên Hệ thống cobas® 6800/8800

**Bảng 11** Cờ hiệu kiểm soát cho mẫu vật liệu kiểm soát (mẫu chứng) âm tính và dương tính

Vật liệu kiểm soát âm tính (Mẫu chứng âm)	Cờ hiệu	Kết quả	Biện luận
(-) Ctrl	Q02 (Mẻ vật liệu kiểm soát không đạt)	Không hợp lệ	Một kết quả không hợp lệ hoặc kết quả tính nồng độ cho mẫu vật liệu kiểm soát (mẫu chứng) âm tính là không âm tính.
Mẫu chứng dương	Cờ hiệu	Kết quả	Biện luận
EBV/BKV L (+) C	Q02 (Mẻ vật liệu kiểm soát không đạt)	Không hợp lệ	Một kết quả không hợp lệ hoặc kết quả tính nồng độ cho mẫu vật liệu kiểm soát dương tính nồng độ thấp không nằm trong khoảng giá trị chỉ định
EBV/BKV H (+) C	Q02 (Mẻ vật liệu kiểm soát không đạt)	Không hợp lệ	Một kết quả không hợp lệ hoặc kết quả tính nồng độ cho mẫu vật liệu kiểm soát dương tính nồng độ cao không nằm trong khoảng giá trị chỉ định.

Nếu mẻ xét nghiệm không hợp lệ, lặp lại xét nghiệm của toàn bộ mẻ bao gồm mẫu thử và mẫu vật liệu kiểm soát (mẫu chứng).

## Biện luận kết quả

Đối với một mẻ chạy hợp lệ, kiểm tra từng mẫu riêng lẻ về cờ hiệu trong phần mềm hệ thống **cobas® 5800** và **cobas® 6800/8800** và/hoặc báo cáo. Biện luận kết quả nên được thực hiện như sau:

- Một mẻ xét nghiệm hợp lệ có thể bao gồm kết quả mẫu hợp lệ và không hợp lệ.

**Bảng 12** Biện luận kết quả đích cho từng kết quả đích riêng lẻ

Kết quả	Biện luận
Target Not Detected	Không phát hiện DNA EBV Báo cáo kết quả là "không phát hiện EBV".
< Titer Min <sup>a</sup>	Nồng độ tính nằm dưới Giới hạn định lượng dưới (LLOQ) của xét nghiệm. Báo cáo kết quả là "Phát hiện EBV, thấp hơn (Nồng độ tối thiểu)." Nồng độ tối thiểu = 35.0 IU/mL
Titer	Nồng độ tính nằm trong Khoảng tuyến tính của xét nghiệm - lớn hơn hoặc bằng Nồng độ tối thiểu và nhỏ hơn hoặc bằng Nồng độ tối đa. Báo cáo kết quả là "Phát hiện (Nồng độ) EBV".
> Titer Max <sup>b</sup>	Nồng độ tính nằm trên Giới hạn định lượng trên (ULOQ) của xét nghiệm. Báo cáo kết quả là "Phát hiện EBV cao hơn (Nồng độ tối đa)." Nồng độ tối đa = 1.0E+08 IU/mL

<sup>a</sup> Kết quả mẫu < Titer min (Nồng độ mẫu phát hiện EBV < LLOQ) nên được biện luận cùng với các dữ liệu lâm sàng khác và không nên chỉ dựa vào mình nó để làm cơ sở đưa đến các quyết định điều trị.

<sup>b</sup> Kết quả mẫu > Titermax là do những mẫu dương tính với EBV được phát hiện với nồng độ nằm trên giới hạn định lượng trên (ULOQ). Nếu muốn thu được kết quả định lượng, phải pha loãng mẫu ban đầu với huyết tương chống đông bằng EDTA âm tính với EBV và mẫu nên được làm lặp lại. Nhận kết quả xét nghiệm thu được với hệ số pha loãng.

## Biện luận kết quả trên hệ thống cobas® 5800

Các kết quả của mẫu được hiển thị trên phần mềm **cobas® 5800** trong ứng dụng “Results”.

Đối với một mẻ chạy hợp lệ, kiểm tra từng mẫu riêng lẻ về cờ hiệu trong phần mềm **cobas® 5800** và/hoặc báo cáo. Biện luận kết quả nên được thực hiện như sau:

- Nếu tất cả kết quả đích của mẫu vật liệu kiểm soát đều được báo cáo hợp lệ, các mẫu có liên quan đến mẻ chạy hợp lệ sẽ được hiển thị là ‘Valid’ ở cột “Control result”. Nếu tất cả kết quả đích của mẫu vật liệu kiểm soát đều được báo cáo không hợp lệ, các mẫu có liên quan đến mẻ chạy không đạt sẽ được hiển thị là ‘Invalid’ ở cột “Control result”.
- Nếu các mẫu vật liệu kiểm soát có liên quan của một kết quả mẫu là không hợp lệ, một cờ hiệu đặc biệt sẽ xuất hiện trong kết quả mẫu thử như sau:
  - Q05D : Thăm định kết quả không đạt do vật liệu kiểm soát dương tính (mẫu chứng dương) không hợp lệ
  - Q06D : Thăm định kết quả không đạt do vật liệu kiểm soát âm tính (mẫu chứng âm) không hợp lệ
- Các giá trị trong cột “Results” cho kết quả đích của mỗi mẫu riêng lẻ phải được biện luận như Bảng 11 ở trên.

Nếu có một hoặc nhiều hơn đích mẫu được đánh dấu là “Invalid”, phần mềm **cobas® 5800** sẽ báo cờ hiệu ở cột “Flags”. Thông tin thêm về lý do đích mẫu được báo cáo là không hợp lệ, bao gồm cả thông tin cờ hiệu được hiển thị trong chế độ xem thông tin chi tiết.

## Biện luận kết quả trên hệ thống cobas® 6800/8800

Đối với một mẻ xét nghiệm hợp lệ, kiểm tra từng mẫu riêng lẻ về cờ hiệu trong phần mềm hệ thống **cobas® 6800/8800** và/hoặc báo cáo. Biện luận kết quả nên được thực hiện như sau:

- Các mẫu được đánh dấu “Yes” ở cột ‘Valid’ nếu tất cả Kết quả đích yêu cầu được báo cáo là kết quả hợp lệ. Các mẫu được đánh dấu “No” ở cột ‘Valid’ có thể cần thao tác và biện luận thêm.
- Các giá trị cho kết quả đích của mỗi mẫu thử riêng lẻ phải được biện luận như Bảng 12 ở trên.

## Các giới hạn về quy trình

- Xét nghiệm **cobas® EBV** chỉ được đánh giá để sử dụng kết hợp với **cobas® EBV/BKV Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent**, **cobas® omni Lysis Reagent**, **cobas® omni Specimen Diluent**, và **cobas® omni Wash Reagent** để sử dụng trên hệ thống **cobas® 5800/6800/8800**.
- Các kết quả đáng tin cậy phụ thuộc vào quy trình lấy mẫu, bảo quản và xử lý mẫu đúng cách.
- Xét nghiệm **cobas EBV** này đã được thăm định chỉ sử dụng cho huyết tương chống đông bằng EDTA. Xét nghiệm **cobas EBV** trên các loại mẫu khác có thể cho kết quả không chính xác. Nồng độ DNA trong mẫu huyết tương không được so sánh với các loại mẫu khác.
- Việc định lượng DNA EBV có thể bị ảnh hưởng bởi các phương pháp lấy mẫu, các yếu tố bệnh nhân (tuổi, sự hiện diện của các triệu chứng), và/hoặc giai đoạn lây nhiễm.
- Như với bất kỳ xét nghiệm phân tử nào, các đột biến trong vùng gen thuộc xét nghiệm **cobas® EBV** có thể ảnh hưởng đến gắn kết các đoạn môi và/hoặc đoạn mẫu dò dẫn đến định lượng vi rút thấp hơn hoặc thất bại trong việc phát hiện sự hiện diện của vi rút.
- Do sự khác biệt vốn có giữa các kỹ thuật, khuyến cáo rằng, trước khi chuyển từ công nghệ này sang công nghệ khác, người sử dụng nên thực hiện các nghiên cứu tương quan của phương pháp trong phòng thí nghiệm của mình để đánh giá sự khác biệt về công nghệ. Người dùng phải tuân theo các quy định/quy trình riêng của riêng mình.
- Xét nghiệm **cobas® EBV** không được sử dụng như là một xét nghiệm sàng lọc sự hiện diện của EBV trong máu hay các sản phẩm từ máu.

# Đánh giá hiệu năng cận lâm sàng

## Các đặc tính hiệu năng chính được thực hiện trên hệ thống cobas® 6800/8800

### Giới hạn phát hiện (LoD)

#### Mẫu chuẩn quốc tế WHO

Giới hạn phát hiện của xét nghiệm cobas® EBV sử dụng bộ mẫu chuẩn quốc tế WHO được xác định bằng cách phân tích các bậc pha loãng liên tiếp của bộ mẫu chuẩn quốc tế đầu tiên 1st WHO EBV được lấy từ NIBSC (NIBSC 09/260), trong huyết tương người chống đông bằng EDTA âm tính với vi rút EBV. Các bộ mẫu bao gồm 6 nồng độ dương tính khác nhau kèm theo một mẫu trắng (mẫu blank) được thử nghiệm trên ba lô thuốc thử cobas® EBV, nhiều lần chạy, qua nhiều ngày, nhiều người vận hành và thiết bị khác nhau.

Kết quả thu được đối với huyết tương EDTA được thể hiện trong Bảng 13 đến Bảng 15. Nghiên cứu chứng minh rằng với lô ít nhạy cảm nhất, nồng độ mong đợi dự kiến với tỷ lệ đạt 95% là 18.8 IU/mL với khoảng tin cậy 95% trong mô hình PROBIT là từ 14.5 đến 27.5 IU/mL trong mẫu huyết tương EDTA. Nồng độ thấp nhất với tỷ lệ đạt  $\geq 95\%$  là 20.0 IU/mL trong huyết tương EDTA.

**Bảng 13** Giới hạn phát hiện của xét nghiệm đối với mẫu huyết tương chống đông EDTA, Lô 1

Nồng độ đầu vào (EBV DNA IU/mL)	Số lần lặp lại hợp lệ	Số lượng kết quả dương tính	Tỷ lệ đạt theo %
50.0	63	63	100.0
35.0	63	62	98.4
20.0	63	61	96.8
10.0	63	53	84.1
5.0	63	37	58.7
2.5	63	26	41.3
0.0	63	0	0.0
LoD bằng PROBIT với tỷ lệ đạt 95%	18.8 IU/mL Khoảng tin cậy 95%: 14.5 – 27.5 IU/mL		

**Bảng 14** Giới hạn phát hiện của xét nghiệm đối với mẫu huyết tương chống đông EDTA, Lô 2

Nồng độ đầu vào (EBV DNA IU/mL)	Số lần lặp lại hợp lệ	Số lượng kết quả dương tính	Tỷ lệ đạt theo %
50.0	63	63	100.0
35.0	63	63	100.0
20.0	63	63	100.0
10.0	63	58	92.1
5.0	63	35	55.6
2.5	63	20	31.8
0.0	63	0	0.0
LoD bằng PROBIT với tỷ lệ đạt 95%	12.4 IU/mL Khoảng tin cậy 95%: 10.0 – 17.0 IU/mL		

**Bảng 15** Giới hạn phát hiện của xét nghiệm đối với mẫu huyết tương chống đông EDTA, Lô 3

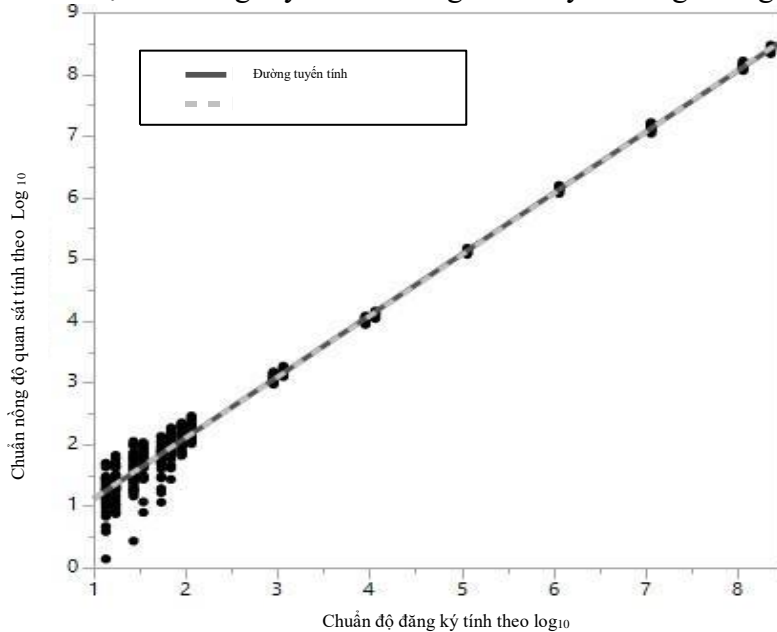
Nồng độ đầu vào (EBV DNA IU/mL)	Số lần lặp lại hợp lệ	Số lượng kết quả dương tính	Tỷ lệ đạt theo %
50.0	63	63	100.0
35.0	63	63	100.0
20.0	63	62	98.4
10.0	63	48	76.2
5.0	63	38	60.3
2.5	63	26	41.3
0.0	63	0	0.0
LoD bằng PROBIT với tỷ lệ đạt 95%	18.6 IU/mL Khoảng tin cậy 95%: 14.4 – 27.1 IU/mL		

### Khoảng tuyến tính

Khoảng tuyến tính của xét nghiệm **cobas**® EBV được đánh giá bằng cách sử dụng một chuỗi pha loãng bao gồm 17 mẫu chuẩn dương tính với phân nhóm EBV DNA kiểu gen 1 có nồng độ bao phủ toàn bộ khoảng tuyến tính của xét nghiệm. Một mẫu DNA gốc lambda nồng độ cao đã được sử dụng để chuẩn bị cho 11 mẫu có nồng độ bao phủ toàn bộ khoảng tuyến tính. Một mẫu bệnh phẩm đã được sử dụng để chuẩn bị cho 6 mẫu khác bao gồm các mức nồng độ trung bình và thấp hơn của khoảng tuyến tính.

Mỗi mẫu thành phần trong bộ mẫu được thử nghiệm 36 lần lặp lại trên ba lô thuốc thử **cobas**® EBV và kết quả nghiên cứu được trình bày trong Hình 4.

**cobas**® EBV đã được chứng minh là tuyến tính từ nồng độ  $1.40E+01$  IU/mL đến  $2.30E+08$  IU/mL và cho thấy độ lệch tuyệt đối so với hồi quy phi tuyến tính phù hợp hơn, nhỏ hơn hoặc bằng  $\pm 0.1 \log_{10}$  trong huyết tương người chống đông bằng EDTA của người (xem Hình 4). Trên khoảng tuyến tính, độ chính xác của phép thử nằm trong khoảng  $\pm 0.2 \log_{10}$ .

**Hình 4** Xác định khoảng tuyến tính trong mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA**Độ chụm – trong phòng thí nghiệm**

Độ chụm của cobas® EBV được xác định bằng cách phân tích các bậc nồng độ pha loãng nối tiếp sử dụng nồng độ cao DNA EBV (kiểu gen 1) trong huyết tương EDTA âm tính với EBV. Sáu mức pha loãng đã được thử nghiệm với 72 lần lặp lại cho mỗi mức trên ba lô thuốc thử cobas® EBV sử dụng ba thiết bị và ba người vận hành trong 12 ngày. Mỗi mẫu được thực hiện theo toàn bộ quy trình cobas® EBV trên Hệ thống cobas® 6800/8800 hoàn toàn tự động. Do đó, độ chụm được báo cáo ở đây đại diện cho tất cả các khía cạnh của quy trình thử nghiệm. Kết quả được thể hiện trong Bảng 16.

cobas® EBV cho thấy độ chụm cao đối với ba lô thuốc thử được thử nghiệm trong khoảng nồng độ từ 1.08E+02 IU/mL đến 5.40+07 IU/mL.

**Bảng 16** Độ chụm trong phòng thí nghiệm của cobas® EBV

Nồng độ danh pháp [IU/mL]	Nồng độ được chỉ định [IU/mL]	Mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA			
		Lô 1	Lô 2	Lô 3	Tất cả các lô
		SD	SD	SD	SD gộp
5.00E+07	5.40E+07	0.03	0.04	0.04	0.04
1.00E+06	1.08E+06	0.02	0.03	0.02	0.02
1.00E+05	1.08E+05	0.02	0.02	0.03	0.02
1.00E+04	1.08E+04	0.04	0.02	0.03	0.03
1.00E+03	1.08E+03	0.05	0.05	0.05	0.05
1.00E+02	1.08E+02	0.17	0.18	0.15	0.17

## Thẩm định các kiểu gen

Hiệu năng của xét nghiệm **cobas**® EBV trên kiểu gen EBV tuýp 2 được đánh giá bằng:

- Xác nhận giới hạn phát hiện
- Xác nhận khoảng tuyến tính

### Xác nhận giới hạn phát hiện đối với kiểu gen tuýp 2

DNA EBV cho kiểu gen tuýp 2 đã được pha loãng thành ba mức nồng độ khác nhau trong huyết tương chống đông bằng EDTA âm tính với EBV. Việc xác định tỷ lệ đạt được thực hiện với 63 lần lặp lại cho mỗi mức độ. Thử nghiệm được tiến hành với ba lô thuốc thử **cobas**® EBV, nhiều lần chạy, nhiều ngày, nhiều người vận hành và các thiết bị khác nhau. Kết quả xác minh rằng **cobas**® EBV đã phát hiện DNA EBV cho kiểu gen tuýp 2 ở nồng độ 18.8 IU/mL với tỷ lệ đạt  $\geq 95\%$ .

### Xác nhận khoảng tuyến tính cho kiểu gen tuýp 2

Các bậc pha loãng được sử dụng trong nghiên cứu xác nhận khoảng tuyến tính kiểu gen của **cobas**® EBV bao gồm tám mẫu thành phần bao phủ khoảng tuyến tính của xét nghiệm. Thử nghiệm được tiến hành với ba lô thuốc thử **cobas**® EBV, 12 lần lặp lại cho mỗi mức nồng độ được thử nghiệm trong huyết tương chống đông bằng EDTA.

Khoảng tuyến tính của **cobas**® EBV đã được xác nhận cho kiểu gen tuýp 2.

## Độ đặc hiệu

Tính đặc hiệu của **cobas**® EBV được xác định bằng cách phân tích các mẫu huyết tương chống đông chứa EDTA âm tính với EBV từ từng người hiến tặng. 101 mẫu huyết tương EDTA riêng lẻ đã được thử nghiệm với ba lô thuốc thử **cobas**® EBV. Tất cả các mẫu đã được thử nghiệm âm tính với DNA EBV. Với bộ mẫu thử nghiệm xác nhận độ đặc hiệu của **cobas**® EBV là 100% (khoảng tin cậy 95% một bên thấp hơn 97.08%).

## Độ đặc hiệu phân tích

Độ đặc hiệu phân tích của **cobas**® EBV được đánh giá bằng cách pha loãng một bộ mẫu chứa các nhóm vi sinh vật ở nồng độ  $1.00E+06$  đơn vị/mL (tế bào/mL, CFU/mL, IFU/mL, CCU/mL) đối với vi khuẩn và nấm men và trong khoảng từ  $3.00E+05$  và  $1.00E+06$  đơn vị/mL (IU/mL, bản sao/mL, tế bào/mL, TCID<sub>50</sub>/mL) đối với vi rút có huyết tương EDTA dương tính với DNA EBV và huyết tương EDTA âm tính với DNA EBV. Các sinh vật cụ thể được thử nghiệm được liệt kê trong Bảng 17. Mỗi mẫu thành phần được đánh giá bằng xét nghiệm **cobas**® EBV. Không có mầm bệnh không phải EBV nào được chứng minh là can thiệp vào hiệu năng xét nghiệm.

**Bảng 17** Các vi sinh vật được kiểm tra phản ứng chéo

Vi rút	Vi khuẩn	Nấm men
Adenovirus Type 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
BK Polyomavirus	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovirus	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatitis B Virus	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatitis C Virus	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Herpes Simplex Virus Type 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Herpes Simplex Virus Type 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Human Herpes Virus Type-6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Human Herpes Virus Type-7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Human Herpes Virus Type-8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Human Immunodeficiency Virus-1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-

Human Immunodeficiency Virus-2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Human Papillomavirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC Virus	<i>Salmonella enterica</i>	-
Parvovirus B19 Simian Virus 40	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Varicella-Zoster Virus	-	-

### Độ đặc hiệu phân tích – chất gây nhiễu

Nồng độ tăng triglyceride (33.0 g/L), bilirubin liên hợp (0.2 g/L), bilirubin không liên hợp (0.2 g/L), albumin (60.0 g/L), hemoglobin (2.0 g/L) và DNA của người (2 mg /L) trong các mẫu được kiểm tra đối với mẫu dương tính EBV và mẫu âm tính EBV DNA. Các chất nhiễu nội sinh đã thử nghiệm đã được chứng minh là không ảnh hưởng đến hiệu năng của xét nghiệm **cobas® EBV**.

Ngoài ra, các hợp chất thuốc được liệt kê trong Bảng 18 đã được kiểm nghiệm 3 lần với nồng độ tối đa thuốc trong mẫu có và không có EBV DNA.

Tất cả các chất có khả năng gây nhiễu đã được chứng minh là không ảnh hưởng đến hiệu năng của xét nghiệm.

**Bảng 18** Các hợp chất thuốc được thử nghiệm để can thiệp vào định lượng EBV DNA bằng **cobas® EBV**

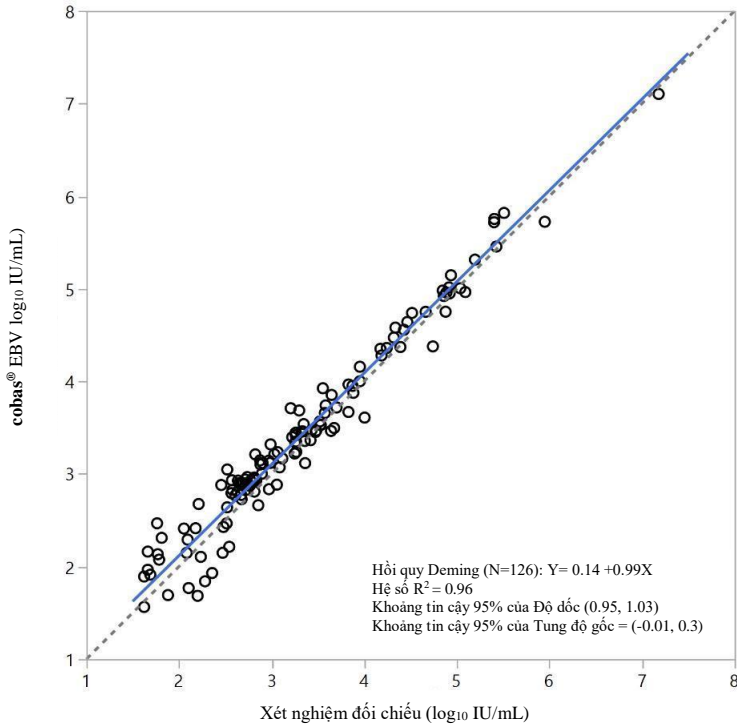
Phân loại thuốc	Tên thuốc gốc	
Thuốc kháng khuẩn	Cefotetan	Sulfamethoxazole
	Clavulanate potassium	Ticarcillin disodium
	Fluconazole	Trimethoprim
	Piperacillin	Vancomycin
	Tazobactam sodium	Micafungin
Hợp chất điều trị Herpes Vi rút	Ganciclovir	Cidofovir
	Valganciclovir	Foscarnet
	Acyclovir	Letermovir
Thuốc ức chế miễn dịch	Azathioprine	Prednisone
	Cyclosporine	Sirolimus
	Everolimus	Tacrolimus
	Mycophenolate mofetil	Mycophenolic axit

## Tương quan giữa các phương pháp

Hiệu năng của xét nghiệm cobas® EBV được đánh giá dựa trên xét nghiệm so sánh bằng cách phân tích mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA từ bệnh nhân nhiễm EBV. Các mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA được định lượng bằng cả hai xét nghiệm, được xét nghiệm dưới dạng các mẫu lặp đơn lẻ. Phân tích hồi quy Deming đã được thực hiện.

Kết quả hồi quy Deming được thể hiện trong Hình 5.

**Hình 5** Phân tích hồi quy của cobas® EBV so với xét nghiệm so sánh



## Sai số hệ thống

Tỷ lệ sai số hệ thống đối với cobas® EBV được khảo sát bằng việc kiểm tra 100 lần lặp lại của mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA được bổ sung thêm mẫu bệnh phẩm lâm sàng dương tính với EBV. Các mẫu này đã được thử nghiệm ở nồng độ  $3 \times \text{LoD}$ .

Kết quả của nghiên cứu này đã xác định rằng tất cả các lần lặp đều hợp lệ và dương tính với gen đích EBV, dẫn đến tỷ lệ sai số hệ thống là 0% (khoảng tin cậy 95% một phía trên 2.95%).

## Lây nhiễm chéo

Tỷ lệ nhiễm chéo đối với cobas® EBV được xác định bằng cách thử nghiệm 240 lần lặp lại mẫu nền âm tính với EBV và 225 lần lặp lại mẫu EBV có nồng độ cao ở khoảng  $2.00\text{E}+07$  IU/mL. Tổng cộng, năm lần chạy đã được thực hiện với các mẫu dương tính và âm tính trong sơ đồ bàn cờ.

Tất cả 240 lần lặp lại của mẫu âm tính đều âm tính, dẫn đến tỷ lệ nhiễm chéo là 0% (khoảng tin cậy 95% một phía trên là 1.24%).

# Đánh giá hiệu năng lâm sàng được thực hiện trên Hệ thống cobas® 6800/8800

## Độ tái lập của cobas® EBV

Độ tái lập của cobas® EBV được đánh giá qua các yếu tố (lô thuốc thử, địa điểm thử nghiệm, lô và ngày thử nghiệm) có thể ảnh hưởng đến kết quả được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng thông thường. Việc đánh giá được thực hiện tại 3 điểm xét nghiệm, sử dụng 3 lô thuốc thử, một bộ mẫu dương tính và một mẫu âm tính với tổng số 270 xét nghiệm (không bao gồm mẫu chứng). Các bộ mẫu này được làm từ mẫu huyết tương chống đông EDTA, mẫu này có kết quả âm tính với EBV VCA IgG và được kiểm tra bởi quy trình xét nghiệm NAT EBV với mẫu huyết tương, mẫu được thêm chất chuẩn Quốc tế EBV WHO, hoặc mẫu nuôi cấy tế bào huyền phù EBV hoặc phagemid lambda với DNA EBV. Hai nhân viên vận hành tại mỗi địa điểm đã thử nghiệm từng lô thuốc thử trong 5 ngày. Hai lần chạy (1 lần chạy = 1 mẻ; 1 mẻ = 1 bộ mẫu + 3 mẫu chứng) được thực hiện mỗi ngày và 3 lần lặp lại của mỗi bộ mẫu được thực hiện cho mỗi lần chạy. Các kết quả đánh giá được tóm tắt trong Bảng 19.

**Bảng 19** Tỷ lệ phần trăm có thể quy cho của tổng phương sai (%TV), Độ lệch chuẩn chính xác tổng (SD) và CV(%) log bình thường của nồng độ DNA EBV ( $\log_{10}$  IU/mL) theo từng bộ mẫu dương tính

Nồng độ EBV DNA mong đợi ( $\log_{10}$ IU/mL)	Nồng độ trung bình <sup>a</sup> EBV DNA quan sát ( $\log_{10}$ IU/mL)		Lô %TV <sup>c</sup> (CV%) <sup>d</sup>	Địa điểm %TV <sup>c</sup> (CV%) <sup>d</sup>	Ngày/người vận hành %TV <sup>c</sup> (CV%) <sup>d</sup>	Mẻ chạy %TV <sup>c</sup> (CV%) <sup>d</sup>	Trong một mẻ chạy %TV <sup>c</sup> (CV%) <sup>d</sup>	Độ chụm tổng của SD <sup>e</sup>	Độ chụm tổng CV(%) <sup>d</sup>
2.02	2.09	270	11% (11.97)	2% (5.30)	0% (0.00)	3% (6.34)	84% (34.25)	0.158	37.56
3.70	3.68	270	43% (10.07)	15% (5.92)	0% (0.00)	16% (6.23)	26% (7.81)	0.067	15.43
4.70	4.68	270	39% (8.54)	10% (4.24)	0% (0.00)	24% (6.63)	28% (7.18)	0.059	13.70
5.70	5.50	268	7% (11.39)	58% (34.36)	0% (0.00)	21% (20.18)	15% (17.08)	0.191	46.16
7.70	7.76	270	27% (8.63)	15% (6.52)	0% (0.88)	13% (6.01)	45% (11.26)	0.073	16.83

<sup>a</sup>Được tính bằng quy trình SAS MIXED.

<sup>b</sup>Số lượng xét nghiệm hợp lệ với mức DNA có thể phát hiện được.

<sup>c</sup>%TV = Phần trăm đóng góp vào Tổng phương sai.

<sup>d</sup>CV% = Hệ số biến thiên phần trăm logic chuẩn =  $\sqrt{10^{[SD^2 * \ln(10)]} - 1} * 100$ .

<sup>e</sup>Được tính bằng tổng độ biến thiên từ quy trình SAS MIXED.

Lưu ý: Bảng chỉ bao gồm các kết quả với mức DNA có thể phát hiện được. SD = độ lệch chuẩn. CV = hệ số biến thiên; EBV = Vi rút Epstein Barr.

cobas® EBV cho thấy mức độ tái lập lâm sàng có thể chấp nhận được ở nồng độ so sánh tương ứng. Ngoài ra, hệ thống đã phát hiện 100% các mẫu có nồng độ tương đương 3 x LLoQ. Hệ thống cobas® 6800 và cobas® 8800 có chung thiết kế kiểu mô-đun và chúng cho thấy sự tương đương khi sử dụng cobas® EBV. Tất cả các giới hạn tin cậy (CL) ước tính 95% cho sự khác biệt giữa 2 lần đo từ cùng một đối tượng nằm trong khoảng  $\pm 0.53 \log_{10}$  IU/mL, cho thấy rằng xét nghiệm có thể đánh giá những thay đổi về mức DNA EBV được cho là có ý nghĩa lâm sàng.

Trong số 270 thử nghiệm hợp lệ đối với các bộ mẫu âm tính được thực hiện trên hệ thống cobas® 6800/8800, 14 mẫu (5.19%) cho thấy khả năng phát hiện < LLoQ dương tính. Các kết quả không liên quan đến một thiết bị/địa điểm hoặc lô thuốc thử cụ thể. Giải trình tự DNA và PCR Heminested đã xác nhận sự hiện diện của DNA EBV trong các mẫu này.

## Hiệu năng của cobas® EBV

Hiệu năng lâm sàng của cobas® EBV được đánh giá thêm tại ba địa điểm thử nghiệm bằng cách đo nồng độ DNA EBV trong các mẫu lâm sàng (tinh khiết và pha loãng) của bệnh nhân nhiễm và không nhiễm EBV và các mẫu huyết tương EDTA giả có bổ sung vi rút EBV nuôi cấy, so sánh với một xét nghiệm tự phát triển của phòng xét nghiệm xác định axit (LDT) (so sánh EBV LDT). Từ tất cả các mẫu được xét nghiệm bằng cobas® EBV và xét nghiệm EBV so sánh, có tổng cộng 464 mẫu (439 mẫu lâm sàng nguyên chất hoặc pha loãng của 72 đối tượng bệnh nhân ghép tạng và 25 mẫu nhân tạo) hợp lệ trên cả hai xét nghiệm và có thể đánh giá được sự phù hợp về mặt phân tích lâm sàng.

**Bảng 20** Phân tích sự phù hợp giữa cobas® EBV và xét nghiệm LDT về kết quả hàm lượng DNA EBV cho tất cả các mẫu

cobas® EBV (log <sub>10</sub> IU/mL)	Xét nghiệm so sánh EBV LDT (log <sub>10</sub> IU/mL) Target Not Detected	Xét nghiệm so sánh EBV LDT (log <sub>10</sub> IU/mL) <LLoQ (< 2.3)	Xét nghiệm so sánh BKV LDT (log <sub>10</sub> IU/mL) 2.3 đến < 3.0	Xét nghiệm so sánh EBV LDT (log <sub>10</sub> IU/mL) 3.0 đến < 3.7	Xét nghiệm so sánh EBV LDT (log <sub>10</sub> IU/mL) 3.7 đến 4.4	Xét nghiệm so sánh EBV LDT (log <sub>10</sub> IU/mL) > 4.4	Tổng
Target Not Detected	95	17	17	0	0	0	129
< LLoQ (< 2)	39	46	75	11	0	0	171
2 đến < 2.6	1	2	16	37	6	0	62
2.6 đến < 3.2	1	0	5	15	30	1	52
3.2 đến 3.8	0	0	0	0	9	11	20
> 3.8	0	0	0	0	1	29	30
Tổng cộng	136	65	113	63	46	41	464
Tỉ lệ cột đồng thuận (%)	(134/136) 98.5%	(65/65) 100%	(96/113) 85.0%	(52/63) 82.5%	(40/46) 87.0%	(40/41) 97.6%	-
(95% Score CI) <sup>a</sup>	(94.8%, 99.6%)	(94.4%, 100%)	(77.2%, 90.4%)	(71.4%, 90.0%)	(74.3%, 93.9%)	(87.4%, 99.6%)	-

Lưu ý: LLoQ = giới hạn định lượng dưới của EBV LDT so sánh (100 IU/mL).

Độ lệch chuẩn của chất so sánh EBV LDT ước tính là 0.3 log<sub>10</sub> IU/mL (nghiên cứu độ chụm phân tích EBV LDT).

Các mẫu được ghép nối có thể đánh giá để phân tích sự phù hợp lâm sàng được đưa vào bảng này.

<sup>a</sup> Giả sử rằng tất cả các mẫu độc lập với nhau

CI = Khoảng tin cậy.

Giải Trình tự DNA ở các mẫu đại diện từ các đối tượng có kết quả luôn chênh lệch hơn 1 log<sub>10</sub> IU/ml DNA không cho thấy bất kỳ sự không khớp trình tự nào đối với bất kỳ môi hoặc mẫu dò nào của xét nghiệm cobas® EBV.

Các kết quả không phù hợp được định nghĩa là những kết quả nằm cách xa đường chéo hơn một ô (được biểu thị bằng cách tô bóng). Đối với kết quả Target not detected (TND) của xét nghiệm LDT cột đồng thuận và kết

quả cobas® EBV TND và  $\hat{o} < \text{LLOQ}$  ( $< 2$ ) được gộp chung. Lý do căn bản để thêm các  $\hat{o} < \text{LLOQ}$  và TND liên kết cho cột TND là sự khác biệt giữa TND và  $< \text{LLOQ}$  không có ý nghĩa lâm sàng và chúng được phân tích ở ngưỡng dưới của khoảng đo, có thể bị ảnh hưởng bởi lỗi ngẫu nhiên.

Trong số 43 mẫu âm tính với EBV LDT được thu thập để ước tính (NPA) với cobas® EBV, 41 mẫu âm tính với cobas® EBV do đó NPA là 95.4% với Khoảng tin cậy chính xác 95% từ 84.2% đến 99.4%. Hai mẫu âm tính với EBV LDT của bộ so sánh đều dương tính ( $< \text{LLOQ}$ ) bởi cobas® EBV và có huyết thanh dương tính với EBV VCA IgG và EBNA-1 IgG bằng xét nghiệm huyết thanh học bổ sung.

Sự phù hợp giữa cobas® EBV và EBV LDT so sánh cũng được đánh giá bằng cách sử dụng các ngưỡng lâm sàng khác nhau.

**Bảng 21** Tóm tắt sự phù hợp của cobas® EBV và xét nghiệm so sánh EBV LDT sử dụng các ngưỡng khác nhau cho tất cả các mẫu

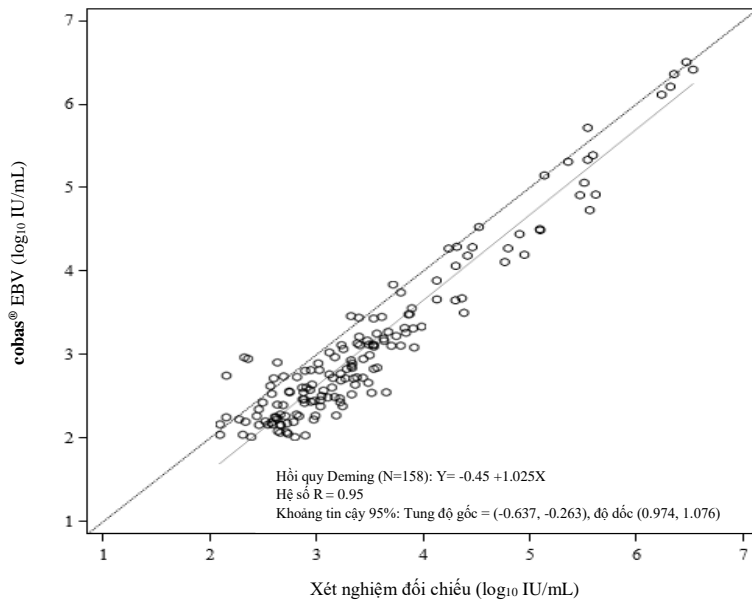
Các ngưỡng*	Phần trăm đồng thuận $<$ ngưỡng với độ tin cậy 95% CI <sup>b</sup> (n/N)	Phần trăm đồng thuận $\geq$ ngưỡng với độ tin cậy 95% CI <sup>b</sup> (n/N)
Target Not Detected	98.5% (134/136) (94.8%, 99.6%)	89.6% (294/328) (85.9%, 92.5%)
LLOQ <sup>a</sup> (2.0 Log <sub>10</sub> IU/mL)	98.0% (197/201) (95.0%, 99.2%)	60.8% (160/263) (54.8%, 66.5%)
3.0 Log <sub>10</sub> IU/mL	100.0% (363/363) (99.0%, 100.0%)	64.4% (65/101) (54.6%, 73.0%)
4.0 Log <sub>10</sub> IU/mL	100.0% (431/431) (99.1%, 100.0%)	84.8% (28/33) (69.1%, 93.3%)

<sup>a</sup> LLOQ = giới hạn định lượng dưới của chất so sánh EBV LDT (100 IU/mL)

<sup>b</sup> CI = Khoảng tin cậy

Từ tất cả các mẫu được thử nghiệm với cobas® EBV dương tính với EBV với xét nghiệm EBV so sánh, có tổng cộng 158 mẫu (139 mẫu lâm sàng nguyên chất hoặc pha loãng từ 28 đối tượng ghép tạng là 19 mẫu giả), có thể đánh giá được để phân tích tương quan tại phòng thí nghiệm tại ba địa điểm thử nghiệm.

**Hình 6** Mối tương quan giữa **cobas® EBV** và xét nghiệm so sánh EBV LDT cho tất cả các mẫu: Biểu đồ hồi quy tuyến tính Deming của các mức nồng độ DNA EBV ( $\log_{10}$  IU/mL)



Phân tích biểu đồ sai lệch bổ sung về sự khác biệt ở cấp độ DNA cho thấy sự khác biệt có hệ thống giữa cả hai xét nghiệm không đổi trên phạm vi tuyến tính chùng chéo. Khoảng tin cậy 95% của điểm chặn của đường tuyến tính trong các biểu đồ sai lệch là -0.456 đến 0.104, nằm trong khoảng  $\pm 0.6 \log_{10}$  IU/mL ( $\pm 2$  lần độ lệch chuẩn độ chum phân tích của EBV LDT so sánh).

Hơn nữa, độ lệch trung bình được ước tính là  $-0.364 \log_{10}$  IU/mL và sự khác biệt có hệ thống giữa cả hai xét nghiệm là  $-0.352 \log_{10}$  IU/mL và  $-0.376 \log_{10}$  IU/mL đối với các mẫu có mức DNA lần lượt là 3 và  $4 \log_{10}$  IU/mL.

## Sự tương đương giữa các hệ thống / so sánh hệ thống

Sự tương đương giữa các hệ thống **cobas® 5800**, **cobas® 6800** và **cobas® 8800** được chứng minh qua các nghiên cứu hiệu năng. Các kết quả được trình bày trong Hướng dẫn sử dụng cung cấp thông tin hiệu năng tương đương cho tất cả các hệ thống.

# Thông tin bổ sung

## Tính năng chính của xét nghiệm














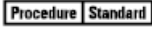

















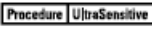




















<b>Loại mẫu</b>	Mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA
<b>Lượng mẫu tối thiểu cần thiết</b>	350 µL*
<b>Thể tích xử lý mẫu</b>	200 µL
<b>Độ nhạy phân tích</b>	18.8 IU/mL
<b>Khoảng tuyến tính</b>	35.0 IU/mL đến 1E+08 IU/mL
<b>Độ đặc hiệu</b>	100%
<b>Phát hiện kiểu gen</b>	Kiểu gen EBV tuýp 1 và tuýp 2

\*Thể tích chết là 150 µL được xác định cho các ống thử cấp **cobas® omni** Secondary tubes. Các loại ống khác được sử dụng trong xét nghiệm có thể có thể tích chết khác nhau và yêu cầu thể tích tối thiểu nhiều hơn hoặc ít hơn. Liên hệ với đại diện Roche tại địa phương để biết thêm thông tin.

# Ký hiệu

Các ký hiệu sau đây được sử dụng để dán nhãn cho các sản phẩm chẩn đoán PCR Roche.

**Bảng 22** Các ký hiệu được sử dụng trên nhãn sản phẩm chẩn đoán PCR của Roche

	Tuổi hoặc ngày sinh		Thiết bị không dùng để xét nghiệm gần bệnh nhân		Số QS IU cho mỗi phản ứng PCR, sử dụng số đơn vị chuẩn quốc tế QS International Units (IU) cho mỗi phản ứng PCR trong tính toán kết quả.
	Phần mềm phụ		Thiết bị không dùng để tự xét nghiệm		
	Khoảng chỉ định (bản sao/mL)		Nhà phân phối (Lưu ý: Quốc gia/khu vực có thể được chỉ định bên dưới ký hiệu)		Số seri
	Phạm vi được chỉ định (IU/mL)		Không sử dụng lại		Trung tâm
	Đại diện ủy quyền ở Cộng đồng châu Âu		Nữ		Quy trình chuẩn
	Bảng dữ liệu mã vạch		Chỉ dùng trong đánh giá IVD		Khử trùng sử dụng ethylene oxide
	Số lô		Mã thương phẩm toàn cầu		Bảo quản ở nơi tối
	Nguy cơ sinh học		Nhà nhập khẩu		Giới hạn nhiệt độ
	Số danh mục		Thiết bị dùng trong chẩn đoán in vitro		Tập tin thông số xét nghiệm
	Dấu chứng nhận tuân thủ CE: thiết bị này tuân thủ các yêu cầu hiện hành đối với ký hiệu CT cho thiết bị y tế chẩn đoán in vitro		Giới hạn dưới của khoảng chỉ định		Đặt đúng theo hướng này
	Ngày thu thập		Nam		Quy trình siêu nhạy
	Tham khảo hướng dẫn sử dụng		Chủ sở hữu		Mã định danh thiết bị duy nhất
	Thành phần đủ cho <n> xét nghiệm		Vật liệu kiểm soát âm tính (Mẫu chứng âm)		Giới hạn trên của khoảng chỉ định
	Thành phần hộp thuốc thử		Không vô trùng		Vạch mức nước tiểu
	Vật liệu kiểm soát (mẫu chứng)		Tên bệnh nhân		Chỉ do Hoa Kỳ: Luật Liên Bang giới hạn thiết bị này chỉ được bán bởi hoặc dựa theo yêu cầu của bác sĩ.
	Ngày sản xuất		Mã số bệnh nhân		Sử dụng trước ngày
	Thiết bị dùng để xét nghiệm gần người bệnh		Tách ra ở đây		
	Thiết bị dùng để tự xét nghiệm		Vật liệu kiểm soát dương tính (Mẫu chứng dương)		
			Số bản sao QS cho mỗi phản ứng PCR, sử dụng số bản sao QS cho mỗi phản ứng PCR trong tính toán kết quả.		

## Hỗ trợ kỹ thuật

Để được hỗ trợ kỹ thuật, vui lòng liên hệ với chi nhánh tại địa phương:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Chủ sở hữu và cơ sở sản xuất

**Bảng 23** Chủ sở hữu và cơ sở sản xuất



**Chủ sở hữu:**

Roche Molecular Systems, Inc.  
1080 US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876 Mỹ  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

Sản xuất tại Mỹ

**Cơ sở sản xuất:**

Roche Molecular Systems, Inc.  
1080 US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876 Mỹ

## Thương hiệu và sáng chế

Xem tại địa chỉ <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

## Bản quyền

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



## Tài liệu tham khảo

1. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:453-5. PMID: 19861977.
2. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:3-8. PMID: 23464993.
3. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343:481-92. PMID: 10944566.
4. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101:803-11. PMID: 27365460.
5. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:107-20. PMID: 23465004.
6. San-Juan R, Comoli P, Caillard S, et al. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:109-18. PMID: 24475976.
7. Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST, Bemelman FJ, Ten Berge IJ. Epstein-Barr virus-positive posttransplant lymphoproliferative disease after solid organ transplantation: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Transplant Direct*. 2016;2:e48. PMID: 27500242.
8. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: Results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant*. 2008;8:1016-24. PMID: 18312608.
9. Fryer JF, Heath AB, Wilkinson DE, Minor PD. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for Epstein-Barr virus for nucleic acid amplification techniques. *Biologicals*. 2016;44:423-33. PMID: 27461128.
10. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
11. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
12. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: Structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
13. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
14. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline, 4th ed. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI, 2014.
17. Hadinoto V, Shapiro M, Sun CC, Thorley-Lawson DA. The dynamics of EBV shedding implicate a central role for epithelial cells in amplifying viral output. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000496. PMID: 19578433.

## Sửa đổi tài liệu

Thông tin xét duyệt tài liệu	
Doc Rev. 2.0 09/2022	Cập nhật trang đầu và Bảng 2 và 3 với thêm số P/N cho mẫu vật liệu kiểm soát (mẫu chứng). Cập nhật mục <b>Thương hiệu và sáng chế</b> , bao gồm đường dẫn. Vui lòng liên hệ với đại diện Roche tại địa phương nếu bạn có bất cứ câu hỏi nào.
Doc Rev. 3.0 05/2023	Cập nhật thể tích mẫu tối thiểu về lại giá trị gốc ban đầu trong mục <b>Hướng dẫn sử dụng</b> và <b>Tính năng chính của xét nghiệm</b> . Cập nhật tuyên bố của cơ quan có thẩm quyền. Cập nhật thương hiệu <b>cobas®</b> . Sửa các lỗi văn phạm nhỏ. Vui lòng liên hệ với đại diện Roche tại địa phương nếu bạn có bất cứ câu hỏi nào.

Tóm tắt báo cáo an toàn và hiệu năng sản phẩm có thể tìm thấy trong đường dẫn sau: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>