

cobas[®] HCV

**Kiekybinis nukleorūgščių tyrimas,
atliekamas su cobas[®] 4800 sistema**

Skirtas *in vitro* diagnostikai

cobas[®] HCV	120 Tests	P/N: 06979602190
cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	10 Sets	P/N: 06979572190
cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit 2	240 Tests 960 Tests	P/N: 06979513190 P/N: 06979521190
cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit	240 Tests 960 Tests	P/N: 05235863190 P/N: 05235871190
cobas[®] 4800 System Specimen Diluent 2	240 Tests	P/N: 06979556190
cobas[®] 4800 System Lysis Kit 2	240 Tests 960 Tests	P/N: 06979530190 P/N: 06979548190

TURINYS

Numatytasis naudojimas

Tyrimo santrauka ir paaiškinimas

Kontekstas	4
HCV tyrimų pagrindimas	4
Tyrimo paaiškinimas	5
Procedūros principai	5

Medžiagos ir reagentai

Reagentai	6
Reagentų laikymo ir naudojimo reikalavimai	12
Papildomos reikalingos medžiagos	12
Būtni, bet nepateikiami instrumentai ir programinė įranga	13
Tinkami mėgintuvėliai	13

Atsargumo priemonės ir naudojimo reikalavimai

Perspėjimai ir atsargumo priemonės	14
Gera laboratorinė praktika	14
Reagentų naudojimas	15
Užteršimas	15
Sąžiningumo principai	15
Atliekų šalinimas	15
Išliejimas ir valymas	16
Mėginių rinkimas, transportavimas ir laikymas	16
Mėginio paėmimas	16
Mėginių transportavimas, laikymas ir stabilumas	16

Naudojimo instrukcijos

Tyrimo atlikimas	17
Apdorojamas mėginio tūris	17
Tyrimo apimtis	17
Darbų eiga	18

Rezultatai

Kokybės kontrolė ir rezultatų patikimumas	20
Kontrolių rezultatų aiškinimas	20
Rezultatų aiškinimas	21
Rezultatų žymų sąrašas	22
Procedūros apribojimai	23

Neklinikinis efektyvumo įvertinimas

Pagrindinės tyrimo savybės	24
PSO tarptautinis standartas	24
Linijinis intervalas	26
Glaudumas (laboratoriniai duomenys)	28
Genotipo tikrinimas	29
Specifiškumas	31
Metodų palyginimas	33
Terpės ekvivalentiškumas – plazma su EDTA ir serumas	34
Visos sistemos sutrikimas	35
Kryžminis užteršimas	35

Papildoma informacija

Pagrindinės tyrimo ypatybės	36
Simboliai	37
Gamintojas	38
Prekių ženklai ir patentai	38
Autorių teisės	38
Šaltinių sąrašas	39
Dokumento leidimas	41

Numatytasis naudojimas

cobas® HCV yra *in vitro* nukleorūgščių amplifikacijos tyrimas, skirtas aptikti ir kiekybiškai įvertinti hepatito C viruso (HCV) RNR žmogaus kraujo plazmoje su EDTA arba serume, kai asmuo užsikrėtęs HCV. Aptikimo ir kiekybinio įvertinimo tyrimas patikrintas naudojant mėginius, kuriuose buvo 1–6 genotipų HCV.

Tyrimas skirtas naudoti kaip pagalbinė priemonė diagnozuojant HCV infekciją toliau išvardytose populiacijose: kepenų ligos požymių turintiems asmenims, kurių organizme rasta antikūnų HCV, asmenims, kurių organizme rasta antikūnų HCV ir kuriems įtariama kepenų liga, bei asmenims, kuriems rasta antikūnų HCV ir gresia HCV rizika. Aptikta HCV RNR rodo, kad virusas dauginasi, o tai yra aktyvios infekcijos įrodymas.

Tyrimas skirtas naudoti kaip pagalbinė priemonė kontroliuojant HCV užsikrėtusių ir priešvirusiniais vaistais gydomų pacientų būklę. Tyrimas išmatuoja HCV RNR kiekį gydymo pradžioje ir per gydymo laikotarpį; jį galima naudoti prognozuojant ilgalaikę ir trumpalaikę ir virusologinę reakciją į gydymą nuo HCV. Rezultatus būtina interpretuoti atsižvelgiant į susijusius klinikinius duomenis ir laboratorinių tyrimų rezultatus.

Tyrimo santrauka ir paaiškinimas

Kontekstas

HCV laikomas pagrindine etiologine priežastimi, kuri sukelia nuo 90 iki 95 % potransfuzinio hepatito atvejų.^{1–4} HCV yra vienos teigiamai spiralizuotos vijos RNR, kurio genomą sudaro maždaug 9 500 nukleotidų, koduojančių 3 000 aminorūgščių. HCV yra kraujo virusas, todėl jis gali būti perduodamas tik per kraują ir kraujo produktus. Pradėjus plačiai naudoti priemones, tikrinančias, ar kraujyje nėra HCV, smarkiai sumažėjo užkrėtimų hepatitu po kraujo perpylimo atvejų. Užkrėtimas HCV infekcija daugeliu atvejų susijęs su netinkamu švirkščiamųjų vaistų vartojimu ir rečiau – su kitomis per odą atliekamomis procedūromis.⁴

Kiekybinis HCV RNR įvertinimas nustatant viruso kiekį gydymo pradžioje ir stebint jį gydymo eigoje yra pripažinta priemonė, rodanti priešvirusinės reakcijos į gydymą pegiliuoto interferono ir ribavirino (pegIFN/RBV) deriniu veiksmingumą.^{5–9} HCV gydymo ir kontrolės gairėse^{10, 11} rekomenduojama kiekybinį HCV RNR tyrimą atlikti prieš pradėdant priešvirusinį gydymą ir vėliau nustatytais laiko intervalais – per visą gydymo laikotarpį (gydymas atsižvelgiant į reakciją, RGT), o pabaigus gydymą – po 12 savaičių ar vėliau.

Gydymo tikslas pasiekiamas, jei praėjus 12 savaičių po gydymo kurso pabaigos atliekamas jautrumo tyrimas ir nerandama aptinkamos HCV RNR. Tai rodo, kad buvo pasiekta ilgalaikė virusologinė reakcija (SVR).¹⁰

Virusų kinetikos nustatymas per gydymo laikotarpį taikomas siekiant individualiai pritaikyti gydymo trukmę skiriant neseniai užregistruotus tiesioginio poveikio priešvirusinius vaistus (DAA), proteazių inhibitorius – telaprevirą ir boceprevirą.^{12–15}

HCV tyrimų pagrindimas

Antikūnų HCV radimas rodo, kad asmuo yra užsikrėtęs HCV. Tačiau antikūnų HCV buvimas neleidžia atskirti ūminės, lėtinės ir išgydytos infekcijos. HCV RNR radimas serume ar plazmoje rodo vykstančią viruso replikaciją, todėl tyrimas naudojamas identifikuoti pacientams, kuriems yra persistuojanti HCV infekcija.

Pastaruoju metu atsiranda vis daugiau labai veiksmingų HCV specifinių DAA, įskaitant antros kartos proteazių inhibitorius, polimerazių inhibitorius ir NS5A inhibitorius, vyksta labai dinamiškas ir intensyvus vaistų nuo HCV

kūrimas, tačiau viruso kiekio organizme stebėjimas tebėra pagrindinis laboratorinis tyrimas, patvirtinantis, kad gydant DAA vaistais pasiekama SVR.^{16–21}

Apibendrinant **cobas®** HCV yra kiekybinis tyrimas, leidžiantis aptikti HCV RNR, diagnozuoti aktyvią infekciją bei nustatyti virusų kinetiką, naudojamas laboratorijose, dirbančiose atliekant klinikinius tyrimus, taip pat pagal įprastą klinikinę praktiką gydant HCV sergančius pacientus.

Tyrimo paaiškinimas

cobas® HCV yra kiekybinis nukleorūgščių tyrimas, atliekamas naudojant **cobas®** 4800 sistemą. **cobas®** HCV leidžia aptikti ir kiekybiškai įvertinti HCV RNR užkrėstų pacientų kraujo plazmoje ar serume su EDTA. Aptikimo ir kiekybinio įvertinimo tikslams naudojami du skirtingi zondai, nediferencijuojantys HCV 1–6 genotipų. Virusų kiekis kiekybiškai nustatomas lyginant su ne HCV apsaugotos RNR kiekybiniu standartu (RNA QS), kuris mėginių apdorojimo metu įterpiamas į kiekvieną mėginį. RNA QS taip pat veikia kaip vidinė kontrolė, skirta viso mėginio paruošimo ir PGR amplifikacijos procesui stebėti. Papildomai tyrime naudojamos trys išorinės kontrolės: teigiama didelio titro, teigiama mažo titro ir neigiama kontrolė.

Procedūros principai

cobas® HCV tyrimas pagrįstas visiškai automatizuotu mėginių paruošimu (nukleorūgščių išgavimu ir išgryninimu), po kurio atliekama PGR amplifikacija ir aptikimas. **cobas®** 4800 sistemą sudaro **cobas®** x 480 prietaisas ir **cobas®** z 480 analizatorius. **cobas®** 4800 programinė įranga atlieka automatizuotą duomenų valdymą, kurio metu visiems tyrimams priskiriami tyrimo rezultatai: „target not detected“ (neaptikta), < LLoQ (apatinė kiekybinio įvertinimo riba), > ULoQ (viršutinė kiekybinio įvertinimo riba) arba „HCV RNA detected“ (HCV RNR aptikta) nurodant reikšmę $LLoQ \leq x \leq ULoQ$ linijiniame intervale. Rezultatus galima tiesiogiai peržiūrėti sistemos ekrane, eksportuoti arba išspausdinti kaip ataskaitą.

Nukleorūgštys iš paciento mėginių, išorinių kontrolinių medžiagų ir pridėtų apsaugotų RNR QS molekulių išgaunamos vienu metu. Apibendrinant, virusinės nukleorūgštys išskiriamos į mėginį pridėjus proteazės ir lizės reagento. Išlaisvintos nukleorūgštys prisijungia prie magnetinių stiklo dalelių silicio dioksido paviršiaus. Vėlesniame etape plovimo buferiu pašalinamos neprisijungusios medžiagos ir nešvarumai, pvz., denatūruoti baltymai, ląstelių liekanos ir galimi PGR inhibitoriai, o nuo magnetinių stiklo dalelių aukštoje temperatūroje elucijos buferiniu tirpalu nuplaunamos išgrynintos nukleorūgštys.

Selektyvi tiriamų nukleorūgščių amplifikacija iš mėginio gaunama naudojant konkretaus tiriamo viruso tiesioginius ir atvirkštinius pradmenis, kurie parenkami labai konservatyviuose HCV regionuose. Atrankinė RNR QS amplifikacija atliekama naudojant sekai būdingus tiesioginius ir atvirkštinius pradmenis, kurie parenkami taip, kad neturėtų homologijų su HCV genomu. Atvirkštinei transkripcijai ir PGR amplifikacijai naudojama šilumai atspari DNR polimerazė. Pagrindinį mišinį sudaro deoksiridino trifosfatas (dUTP), o ne deoksitimidino trifosfatas (dTTP), kuris įterpiamas į naujai susintetintą DNR (amplikoną).^{22–24} Bet kokių užteršiančių ankstesnių PGR procesų amplifikacijos produktų, kaip antai PGR šablonų, aktyvumą slopina AmpErase – fermentas, įdėtas į pagrindinį mišinį prieš pirmąjį PGR denatūracijos etapą. AmpErase katalizuoja uracilo pašalinimą iš DNR, tačiau neveikia RNR ar natūraliai susidariusios DNR, kurioje nėra uracilo. Per kitus PGR ciklus susidariusių amplikonų aktyvumas neslopinamas, nes AmpErase yra neaktyvi PGR kaitinimo ir denatūravimo temperatūrose.

cobas® HCV pagrindiniame mišinyje yra du aptikimo zondai, būdingi HCV tiriamoms sekoms, ir vienas aptikimo zondas – RNR QS. Zondai pažymėti taikiniui specifiskomis fluorescencinėmis signalinėmis dažomosiomis medžiagomis, leidžiančiomis vienu metu aptikti HCV taikinius ir RNR QS dviejuose skirtinguose aptikimo kanaluose.^{25, 26} Prie tikslinės sekos neprisijungusių, nepažeistų zondu fluorescencinį signalą slopina slopinamasis dažiklis. Vykstant PGR amplifikacijai, zondams prisijungus prie specifinės viengrandės DNR sekos, DNR polimerazė dėl savo 5'–3' nukleazinio aktyvumo zondus perkerpa, todėl atskiriami signaliniai bei

slopinamieji dažikliai ir sugeneruojamas fluorescencinis signalas. Su kiekvienu PGR ciklu sukurama vis daugiau suskaidytų zondų ir stiprėja bendras signalinio dažo signalas. PGR produktai aptinkami ir atskiriami realiuoju laiku išmatuojant atpalaiduotų virusų taikinių ir RNR QS signalinių dažomųjų medžiagų fluorescenciją.

Medžiagos ir reagentai

Reagentai

Visi neatidaryti reagentai ir kontrolės turi būti laikomi, kaip rekomenduojama lentelėje Reagentų laikymo ir naudojimo reikalavimai.

Rinkinys	Komponentai ir reagentų sudėtinės medžiagos	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas ^a
cobas® HCV 120 tyrimų (P/N: 06979602190)	MMX R1 (cobas® pagrindinio mišinio 1 reagentas) Mangano acetatas, kalio hidroksidas, < 0,1 % natrio azidas	10 × 1,75 ml	Nėra
	HCV MMX R2 (cobas® HCV pagrindinio mišinio 2 reagentas) Tricino buferis, kalio acetatas, 18 % dimetilsulfoksidai, glicerolis, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % HCV pradmenys, < 0,01 % Kiekybinio standarto tiesioginiai ir atvirkštiniai pradmenys, < 0,01 % fluorescenciškai pažymėti oligonukleotidų zondai, specifiniai HCV ir kiekybinis standartas, < 0,01 % oligonukleotidinis aptameras, < 0,01 % Z05D DNR polimerazė (mikrobinė), < 0,01 % fermentas AmpErase (uracil-N-glikozilazė) (mikrobinis), < 0,1 % natrio azidas	10 × 0,5 ml	Nėra
	RNA QS (cobas® RNR kiekybinis standartas) Tris buferis, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % ne HCV kilmės apsaugotos RNR konstruktas su pradmeniui ir zondui specifinės sekos regionais (neinfekcinė RNR MS2 bakteriofage), < 0,1 % natrio azidas	10 × 1,75 ml	Nėra

Rinkinys	Komponentai ir reagentų sudėtinės medžiagos	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas ^a
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit (cobas® HBV/HCV/ŽIV-1 kontrolių rinkinys) 10 rinkinių (P/N: 06979572190)	HBV/HCV/HIV-1 L(+) C (cobas® HBV/HCV/HIV-1 silpnai teigiama kontrolė) < 0,001 % sintetinė (apsaugota) ŽIV-1 M grupės RNR, įkapsuliuota MS2 bakteriofago dangos baltyme, < 0,001 % sintetinė (plazmidė) HBV DNR, įkapsuliuota Lambda bakteriofago dangos baltyme, < 0,001 % sintetinė (apsaugota) HCV RNR, įkapsuliuota MS2 bakteriofago dangos baltyme, įprasta žmogaus kraujo plazma, nereaktyvi pagal licencijuotus ŽIV 1/2 antikūnų, HCV antikūnų, HBsAg, HBc antikūnų tyrimus; ŽIV-1 RNR, ŽIV-2 RNR, HCV RNR ir HBV DNR neaptinkama PGR metodais. 0,1 % ProClin® 300 konservantas ^b	10 × 0,75 ml	  ATSARGIAI H317 Gali sukelti alerginę odos reakciją. P261 Stengtis neįkvėpti dulkių / dūmų / dujų / rūko / garų / aerozolio. P272 Užterštų darbo drabužių negalima išnešti iš darbo vietos. P280 Mūvėti apsaugines pirštines. P333 + P313 Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. P362 + P364 Nusivilkti užterštus drabužius ir išskalbti prieš vėl apsivelkant. P501 Turinį / talpyklą išpilti (išmesti) patvirtintoje atliekų šalinimo įmonėje.
	HBV/HCV/HIV-1 H(+) C (cobas® HBV/HCV/HIV-1 stipriai teigiama kontrolė) < 0,001 % sintetinė (apsaugota) ŽIV-1 M grupės RNR, įkapsuliuota MS2 bakteriofago dangos baltyme, < 0,001 % sintetinė (plazmidė) HBV DNR, įkapsuliuota Lambda bakteriofago dangos baltyme, < 0,001 % sintetinė (apsaugota) HCV RNR, įkapsuliuota MS2 bakteriofago dangos baltyme, įprasta žmogaus kraujo plazma, nereaktyvi pagal licencijuotus ŽIV 1/2 antikūnų, HCV antikūnų, HBsAg, HBc antikūnų tyrimus; ŽIV-1 RNR, ŽIV-2 RNR, HCV RNR ir HBV DNR neaptinkama PGR metodais. 0,1 % ProClin® 300 konservantas ^b	10 × 0,75 ml	55965-84-9 mišinys: 5-chloro-2-metil-4-izotiazolin-3-onas [EB nr. 247-500-7] ir 2-metil-2H-izotiazol-3-onas [EB nr. 220-239-6] (3:1)
	(–) C (cobas® neigiama kontrolė) Įprasta žmogaus kraujo plazma, nereaktyvi pagal licencijuotus ŽIV 1/2 antikūnų, HCV antikūnų, HBsAg, HBc antikūnų tyrimus; ŽIV-1 RNR, ŽIV-2 RNR, HCV RNR ir HBV DNR neaptinkama PGR metodais < 0,1 % ProClin® 300 konservantas ^b	10 × 0,75 ml	

^a Produkto saugos žymėjimas atliekamas vadovaujantis ES GHS gairėmis.

^b Pavojinga medžiaga.

Rinkinys	Komponentai ir reagentų sudėtinės medžiagos	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas ^a
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 (cobas® 4800 sistemos mėginių paruošimo rinkinys 2) 240 tyrimų (P/N: 06979513190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP 2-as reagentas) Magnetinės stiklo dalelės, Tris buferinis tirpalas, 0,1 % metil-4 hidroksibenzoatas, < 0,1 % natrio azidas	10 × 8 ml	Nėra
	EB 2 (cobas® 4800 lizės buferinis tirpalas 2) Tris buferinis tirpalas, 0,2 % metil-4 hidroksibenzoatas	10 × 17 ml	
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 (cobas® 4800 sistemos mėginių paruošimo rinkinys 2) 960 tyrimų (P/N: 06979521190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP 2-as reagentas) Magnetinės stiklo dalelės, Tris buferinis tirpalas, 0,1 % metil-4 hidroksibenzoatas, < 0,1 % natrio azidas	10 × 16 ml	Nėra
	EB 2 (cobas® 4800 lizės buferinis tirpalas 2) Tris buferinis tirpalas, 0,2 % metil-4 hidroksibenzoatas	10 × 17 ml	
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (cobas® 4800 sistemos plovimo buferinio tirpalo rinkinys) 240 tyrimų (P/N: 05235863190)	WB Natrio citrato dihidratas, 0,05 % N-metilizotiazolono HCl ^b	10 × 55 ml	 ATSARGIAI H317: Gali sukelti alerginę odos reakciją. P261: Stengtis neįkvėpti garų arba aerozolio. P272: Užterštų darbo drabužių negalima išnešti iš darbo vietos. P280: Mūvėti apsaugines pirštines. P333 + P313: Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. P362 + P364: Nusivilkti užterštus drabužius ir išskalbti prieš vėl apsivelkant. P501: Turinį / talpyklą išpilti (išmesti) patvirtintoje atliekų šalinimo įmonėje. 26172-54-3 2-metil-2H-izotiazol-3-ono hidrochloridas

Rinkinys	Komponentai ir reagentų sudėtinės medžiagos	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas ^a
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (cobas® 4800 sistemos plovimo buferinio tirpalo rinkinys) 960 tyrimų (P/N: 05235871190)	WB Natrio citrato dihidratas, 0,05 % N-metilizotiazolono HCl ^b	10 × 200 ml	 ATSARGIAI H317: Gali sukelti alerginę odos reakciją. P261: Stengtis neįkvėpti garų arba aerozolio. P272: Užterštų darbo drabužių negalima išnešti iš darbo vietos. P280: Mūvėti apsaugines pirštines. P333 + P313: Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. P362 + P364: Nusivilkti užterštus drabužius ir išskalbti prieš vėl apsivelkant. P501: Turinį / talpyklą išpilti (išmesti) patvirtintoje atliekų šalinimo įmonėje. 26172-54-3 2-metil-2H-izotiazol-3-ono hidrochloridas
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 (cobas® 4800 sistemos mėginio skiediklis 2) 240 tyrimų (P/N: 06979556190)	SD 2 Tris-buferinis tirpalas, 0,1 % metil-4 hidroksibenzoatas, < 0,1 % natrio azidas	10 × 8 ml	Nėra

Rinkinys	Komponentai ir reagentų sudėtinės medžiagos	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas ^a
cobas® 4800 System Lysis Kit 2 240 tyrimų (P/N: 06979530190)	P 2 cobas® 4800 proteazė 2 Tris buferinis tirpalas, < 0,05 % EDTA, kalcio chloridas, kalcio acetatas, 8 % (masė / tūris) proteinazė ^b	10 × 1,0 ml	 PAVOJINGA H317: Gali sukelti alerginę odos reakciją. H334: Įkvėpus gali sukelti alerginę reakciją, astmos simptomus arba apsunkinti kvėpavimą. P261: Stengtis neįkvėpti garų arba aerozolio. P280: Mūvėti apsaugines pirštines. P284: Naudoti kvėpavimo takų apsaugos priemonės. P304 + P340: ĮKVĖPUS: išnešti nukentėjusįjį į gryną orą; jam būtina patogi padėtis, leidžianti laisvai kvėpuoti. P333 + P313: Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. P342 + P311: Jeigu pasireiškia respiraciniai simptomai: skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ / kreiptis į gydytoją. 39450-01-6 Proteinazė, <i>Tritirachium album</i> serinas
	LYS 2 (cobas® 4800 lizės buferinis tirpalas 2) 43 % (masė / masė) guanidino tiocianatas ^b , 5 % (masė / tūris) polidokanolis ^b , 2 % (masė / tūris) ditiotreitolis ^b , natrio citrato dihidratas	10 × 27 ml	 PAVOJINGA H302: Kenksminga prarijus. H314: Smarkiai nudegina odą ir pažeidžia akis. H411: Toksiška vandens organizmams, sukelia ilgalaikius pakitimus. EUH032: Kontaktuojama su rūgštimis išskiria labai toksiškas dujas. EUH071: Ėsdina kvėpavimo takus. P273: Saugoti, kad nepatektų į aplinką. P280: Mūvėti apsaugines pirštines / dėvėti apsauginius drabužius / naudoti akių (veido) apsaugos priemones / naudoti klausos apsaugos priemones. P303 + P361 + P353: PATEKUS ANT ODOS (arba plaukų): nusivilkite visus užterštus drabužius. Nuplaukite odą vandeniu. P304 + P340 + P310: ĮKVĖPUS: išnešti nukentėjusįjį į gryną orą; jam būtina patogi padėtis, leidžianti laisvai kvėpuoti. Nedelsiant skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ / kreiptis į gydytoją. P305 + P351 + P338 + P310: PATEKUS Į AKIS: kelias minutes atsargiai plauti vandeniu. Išimti kontaktinius lęšius, jeigu jie yra ir jeigu lengvai galima tai padaryti. Toliau plauti akis. Nedelsiant skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ / kreiptis į gydytoją. P391: Surinkti ištekęsias medžiagas. 593-84-0 Guanidinio tiocianatas 9002-92-0 Polidokanolis 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutano-2,3-diolis

Rinkinys	Komponentai ir reagentų sudėtinės medžiagos	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas ^a
cobas® 4800 System Lysis Kit 2 960 tyrimų (P/N: 06979548190)	P 2 cobas® 4800 proteazė 2 Tris buferinis tirpalas, < 0,05 % EDTA, kalcio chloridas, kalcio acetatas, 8 % (masė / tūris) proteinazė ^b	10 × 1,0 ml	 PAVOJINGA H317: Gali sukelti alerginę odos reakciją. H334: Įkvėpus gali sukelti alerginę reakciją, astmos simptomus arba apsunkinti kvėpavimą. P261: Stengtis neįkvėpti garų arba aerozolio. P280: Mūvėti apsaugines pirštines. P284: Naudoti kvėpavimo takų apsaugos priemonės. P304 + P340: ĮKVĖPUS: išnešti nukentėjusįjį į gryną orą; jam būtina patogi padėtis, leidžianti laisvai kvėpuoti. P333 + P313: Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. P342 + P311: Jeigu pasireiškia respiraciniai simptomai: skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ / kreiptis į gydytoją. 39450-01-6 Proteinazė, <i>Tritirachium album</i> serinas
	LYS 2 (cobas® 4800 lizės buferinis tirpalas 2) 43 % (masė / masė) guanidino tiocianatas ^b , 5 % (masė / tūris) polidokanolis ^b , 2 % (masė / tūris) ditiotreitolis ^b , natrio citrato dihidratas	10 × 84 ml	   PAVOJINGA H302: Kenksminga prarijus. H314: Smarkiai nudegina odą ir pažeidžia akis. H411: Toksiška vandens organizmams, sukelia ilgalaikius pakitimus. EUH032: Kontaktuojama su rūgštimis išskiria labai toksiškas dujas. EUH071: Ėsdina kvėpavimo takus. P273: Saugoti, kad nepatektų į aplinką. P280: Mūvėti apsaugines pirštines / dėvėti apsauginius drabužius / naudoti akių (veido) apsaugos priemones / naudoti klausos apsaugos priemones. P303 + P361 + P353: PATEKUS ANT ODOS (arba plaukų): nusivilkite visus užterštus drabužius. Nuplaukite odą vandeniu. P304 + P340 + P310: ĮKVĖPUS: išnešti nukentėjusįjį į gryną orą; jam būtina patogi padėtis, leidžianti laisvai kvėpuoti. Nedelsiant skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ / kreiptis į gydytoją. P305 + P351 + P338 + P310: PATEKUS Į AKIS: kelias minutes atsargiai plauti vandeniu. Išimti kontaktinius lęšius, jeigu jie yra ir jeigu lengvai galima tai padaryti. Toliau plauti akis. Nedelsiant skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ / kreiptis į gydytoją. P391: Surinkti ištekęsias medžiagas. 593-84-0 Guanidinio tiocianatas 9002-92-0 Polidokanolis 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutano-2,3-diolis

^a Produkto saugos žymėjimas atliekamas vadovaujantis ES GHS gairėmis.

^b Pavojinga medžiaga.

Reagentų laikymo ir naudojimo reikalavimai

Reagentai	Laikymo temperatūra	Laikymo laikas
cobas® HCV	2–8 °C	Lieka stabilus iki nurodyto galiojimo laiko pabaigos.
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit (cobas® HBV/HCV/ŽIV-1 kontrolių rinkinys)	2–8 °C	Lieka stabilus iki nurodyto galiojimo laiko pabaigos.
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 (cobas® 4800 sistemos mėginių paruošimo rinkinys 2)	2–8 °C	Lieka stabilus iki nurodyto galiojimo laiko pabaigos.
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (cobas® 4800 sistemos plovimo buferinio tirpalo rinkinys)	15–25 °C	Lieka stabilus iki nurodyto galiojimo laiko pabaigos.
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 (cobas® 4800 sistemos mėginio skiediklis 2)	2–8 °C	Lieka stabilus iki nurodyto galiojimo laiko pabaigos.
cobas® 4800 System Lysis Kit 2 (cobas® 4800 sistemos lizės rinkinys 2)	2–8 °C	Lieka stabilus iki nurodyto galiojimo laiko pabaigos.

Neužšaldykite reagentų.

Papildomos reikalingos medžiagos

Medžiagos	P/N
cobas® 4800 sistemos išskyrimo (gilių šulinėlių) plokštelė, 2,0 ml	06884008001
cobas® 4800 sistemos AD (mikrošulinėlių) plokštelė, 0,3 ml	05232724001
Sandarinimo plėvelės uždėjimo priemonė	04900383001
CORE antgaliai, 1 000 µl, dėklas su 96 antgaliais	04639642001
200 ml reagentų rezervuaras	05232759001
50 ml reagentų rezervuaras	05232732001
24 vietų laikiklis	04639502001
32 vietų laikiklis	04639529001
Kietųjų atliekų maišas	05530873001 (mažas) arba 04691989001 (didelis)
Hamilton STAR plastikinis nuleistuvas	04639669001
Laboratorinės pirštinės be pudros	Tinka bet kokios vienkartinės pirštinės be pudros.
Sūkurinis maišytuvas (vienam mėgintuvėliui)	Tinka bet koks sūkurinis maišytuvas.
Centrifuga, turinti svyruojančių laikiklių rotorių, min. RCF 1500	Tinka bet kokia atitinkama centrifuga.

Norėdami gauti daugiau informacijos apie atskirai parduodamas medžiagas, kreipkitės į vietinį Roche atstovą.

Būtinai, bet nepateikiami instrumentai ir programinė įranga

Būtinai instrumentai ir programinė įranga, nepateikiami
cobas® 4800 sistema cobas® x 480 instrumentas cobas® z 480 Analizatorius Valdymo įtaisas
cobas® 4800 sistemos programinės įrangos (pagrindinė) 2.2.0 ar naujesnė versija
cobas® 4800 sistema cobas® HCV AP v1.1.0 arba naujesnė versija

Pastaba: kreipkitės į vietinį Roche atstovą dėl išsamaus užsakymo sąrašo, kuriame nurodytos instrumentuose tinkami naudoti mėginių dėklai, antgalių dėklai, reagentų dėklai ir dėklų laikikliai.

Tinkami mėgintuvėliai

Tyrimui tinkami įprastai naudojami pirminiai ir antriniai mėgintuvėliai.

Tinkami šie mėgintuvėliai:

Pirminiai mėgintuvėliai

Nominalus skersmuo (mm)	Įkeliamo mėginio tūris – apdorotas (centrifuguotas) visas kraujas		Mėgintuvėlio priedas	
	400 µl apdorojimo tūris	200 µl apdorojimo tūris	EDTA plazma	Serumas
11–14	1 800 µl arba daugiau	1 000 µl arba daugiau	Su geliu arba be gelio	Su geliu
14,5–16	Daugiau nei 4 000 µl	Daugiau nei 4 000 µl	Su geliu arba be gelio	Su geliu

Užsakymo informacijos apie konkretų mėginio mėgintuvėlį ir informacijos apie minimalius konkrečių pirminių mėgintuvėlių įkeliamo mėginio tūrius kreipkitės į vietos Roche atstovą.

Antriniai mėgintuvėliai

Nominalus skersmuo (mm)	Įkeliamo mėginio tūris	
	400 µl apdorojimo tūris	200 µl apdorojimo tūris
11–16	1 000 µl arba daugiau (kai kurių antrinių mėgintuvėlių minimalus įkeliamas tūris yra mažesnis nei 1 000 µl)	750 µl arba daugiau (kai kurių antrinių mėgintuvėlių minimalus įkeliamas tūris yra mažesnis nei 750 µl)

Užsakymo informacijos apie konkretų mėginio mėgintuvėlį ir informacijos apie minimalius konkrečių antrinių mėgintuvėlių įkeliamo mėginio tūrius kreipkitės į vietos Roche atstovą.

Atsargumo priemonės ir naudojimo reikalavimai

Perspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaip ir bet kuriam tyrimui, šiam tyrimui tinkamai atlikti reikalinga gera laboratorinė praktika. Dėl šio tyrimo didelio analitinio jautrumo reikia imtis atsargumo priemonių, kad nebūtų užteršti reagentai, mėginiai ir amplifikacijos mišiniai.

- Skirta tik *in vitro* diagnostikai.
- **cobas® HCV** nebuvo patvirtintas naudoti kaip patikros tyrimas HCV aptikti kraujyje arba kraujo produktuose.
- Su visais paciento mėginiais reikia elgtis kaip su užkrečiamais, taikant geras laboratorines procedūras, aprašytas dokumente Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories ir CLSI dokumente M29-A4.^{27, 28} Šią procedūrą turi atlikti tik su biologiškai pavojingomis medžiagomis mokantis elgtis ir **cobas® HCV** bei **cobas® 4800** sistemą mokantis naudoti personalas.
- Visas iš žmogaus išskirtas medžiagas reikia laikyti potencialiai užkrečiamomis, todėl reikia taikyti universalias atsargumo priemones.
- **cobas® HBV/HCV/HIV-1** kontrolių rinkinyje yra iš žmogaus kraujo išskirtos plazmos. Pradinė medžiaga buvo ištirta naudojant patvirtintą antikūnų tyrimą ir nustatyta, kad ji nereaguoja į HCV antikūnus, ŽIV-1/2 antikūnus, HBsAg ir HBc antikūnus. Ištyrus pagal PGR metodus, nebuvo rasta aptinkamų ŽIV-1 RNR, ŽIV-2 RNR, HCV RNR arba HBV DNR. Nėra žinomų tyrimo metodų, galinčių visiškai užtikrinti, kad produktai, išskirti iš žmogaus kraujo, neperduos infekcijos.
- Saugokite MGP nuo magnetinių laukų šaltinių poveikio.
- **Neužšaldykite pirminiuose mėgintuvėliuose laikomų viso kraujo ar kitų mėginių.**
- Norėdami užtikrinti didžiausią tyrimo efektyvumą, naudokite tik pateikiamus arba nurodytus reikalingus reikmenis.
- Saugos duomenų lentelės (SDS) galite gauti iš vietinio Roche atstovo.
- Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, kruopščiai atlikite procedūras ir laikykitės pateiktų rekomendacijų. Bet koks nukrypimas nuo procedūrų ir rekomendacijų gali turėti įtakos optimaliam tyrimo atlikimui.
- Jei naudojant ir apdorojant mėginius nebus imtasi apsaugos priemonių dėl mėginių kryžminio užteršimo, galima gauti klaidingai teigiamus rezultatus.
- Papildomų įspėjimų, atsargumo priemonių ir procedūrų, mažinančių **cobas® x 480** instrumento arba **cobas® z 480** analizatoriaus užteršimo riziką, ieškokite **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove. Jei įtariate užteršimą, išvalykite ir atlikite savaitinius priežiūros darbus, kaip aprašyta **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove.

Pastaba: *konkrečias instrukcijas žr. „Mėginių rinkimas, transportavimas ir laikymas“.*

Gera laboratorinė praktika

- Nepipetuokite burna.
- Nevalgykite, negerkite ir nerūkykite laboratorijos darbo vietose.
- Baigę dirbti su mėginiais bei rinkinio reagentais ir nusimovę laboratorines pirštines, kruopščiai nusiplaukite rankas.
- Dirbdami su reagentais dėvėkite akinius, vilkėkite specialius laboratorinius drabužius ir mūvėkite laboratorines pirštines. Stenkitės, kad šių medžiagų nepatektų ant odos, į akis ar ant gleivinių. Jei medžiagų vis dėlto pateko, nedelsdami nuplaukite dideliu vandens kiekiu. Jei nesiimsite veiksmų,

gali atsirasti nudegimų. Išpylę kurį nors reagentą, prieš išvalydami vietą sausu audiniu, pirmiausia užpilkite ant jos vandens.

- Švariai nuvalykite ir dezinfekuokite visus laboratorijos darbo vietų paviršius, naudodami šviežiai paruoštą 0,5 % natrio hipochlorito tirpalą, sumaišytą su distiliuotu ar dejonizuotu vandeniu (buityje naudojamą baliklį atskiedus santykiu 1:10). Tada nušluostykite paviršių 70 % etanoliu.
- Palaikykite laboratorijoje nuolatinę temperatūrą, atitinkančią sistemos aplinkos reikalavimus, nurodytus **cobas**® 4800 sistemos vartotojo vadove.

Reagentų naudojimas

- Visus reagentus, kontroles ir mėginius naudokite laikydamiesi geros laboratorinės praktikos, kad išvengtumėte mėginių ar kontrolių pernašos.
- Prieš naudodami vizualiai patikrinkite visus reagentų buteliukus, kad įsitikintumėte, jog nėra išsiliejimo požymių. Jei pastebėjote kokių nors skysčio išsiliejimo žymių, tos medžiagos tyrimams nenaudokite.
- **cobas**® 4800 lizės buferinio tirpalo 2 sudėtyje yra potencialiai pavojingos medžiagos guanidino tiocianato. Stenkitės, kad šių reagentų nepatektų ant odos, į akis ar ant gleivinių. Jei medžiagų vis dėlto pateko, nedelsdami nuplaukite dideliu vandens kiekiu, nes to nepadarius gali atsirasti nudegimų.
- **cobas**® HCV, **cobas**® 4800 mėginių paruošimo rinkinio 2 ir **cobas**® 4800 sistemos mėginio 2 skiediklio sudėtyje yra konservanto natrio azido. Stenkitės, kad šių reagentų nepatektų ant odos, į akis ar ant gleivinių. Jei medžiagų vis dėlto pateko, nedelsdami nuplaukite dideliu vandens kiekiu, nes to nepadarius gali atsirasti nudegimų. Išpylę kurį nors reagentą, prieš išvalydami vietą sausu audiniu, pirmiausia užpilkite ant jos vandens.
- Saugokitės, kad **cobas**® 4800 lizės buferinis tirpalas 2, kuriame yra guanidino tiocianato, neturėtų sąlyčio su natrio hipochlorito (baliklio) tirpalu. Toks mišinys gali išskirti labai nuodingas dujas.

Užteršimas

- Mūvėkite laboratorines pirštines ir jas keiskite tarp mėginių ir **cobas**® HCV reagentų apdorojimų, kad išvengtumėte užkrėtimo. Dirbdami su mėginiais ir kontrolėmis nesilieskite prie jų nešvariomis pirštinėmis. Dirbdami su mėginiais ir reagentų rinkiniais, mūvėkite laboratorines pirštines, apsirenkite laboratoriniais drabužiais ir užsidėkite akių apsaugas.
- Neužterškite reagentų mikrobais ir ribonukleazėmis.
- Jei ruošiant mėginius nebus užtikrinta, kad mėginiai neužterš vieni kitų, galima gauti klaidingai teigiamus rezultatus.

Sąžiningumo principai

- Nenaudokite rinkinių, jei baigėsi jų galiojimo laikas.
- Nepilkite kelių reagentų į tą pačią talpą.
- Nenaudokite vienkartinių priemonių, jei baigėsi jų galiojimo laikas.
- Visos vienkartinės priemonės skirtos naudoti tik vieną kartą. Nenaudokite pakartotinai.
- Visa įranga turi būti naudojama pagal gamintojo instrukcijas.

Atliekų šalinimas

- **cobas**® HCV, **cobas**® 4800 mėginių paruošimo 2 rinkinio ir **cobas**® 4800 sistemos mėginio 2 skiediklio sudėtyje yra konservanto natrio azido (žr. „**Perspėjimai ir atsargumo priemonės**“). Natrio azidas gali reaguoti su vandentiekio švino ir vario įranga ir sudaryti labai sprogus metalo azidų junginius. Į laboratorijoje esančias kriaukles išpildami tirpalus, kuriuose yra natrio azido, paleiskite stiprią šalto vandens srovę, kad nesusidarytų azidų sancaupų.

- Nepanaudotų reagentų ir jų atliekų šalinimas turi būti atliekamas atsižvelgiant į šalies, federalinius, valstijos ir vietinius reikalavimus.

Pastaba: *informaciją apie skystų atliekų šalinimą žr. cobas® 4800 sistemos vartotojo vadove.*

Išliejimas ir valymas

- **cobas® 4800** lizės buferinio tirpalo 2 sudėtyje yra guanidino tiocianato. Išlietą guanidino tiocianato turintį skystį valykite tinkamu laboratoriniu valomuoju tirpalu ir vandeniu. Jei išlietas skystis turi potencialiai užkrėstų medžiagų, vietą PIRMIAUSIA nuvalykite laboratoriniu valomuoju tirpalu ir vandeniu, tada 0,5 % natrio hipochlorito tirpalu.
- Jei skystis išliejamas ant **cobas® x 480** instrumento, nuvalykite vykdydami **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove pateiktus nurodymus.
- **cobas® x 480** instrumentui arba **cobas® z 480** analizatoriui valyti nenaudokite natrio hipochlorito tirpalo (baliklio). **cobas® x 480** instrumentą arba **cobas® z 480** analizatorių valykite laikydamiesi procedūrų, aprašytų **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove.

Mėginių rinkimas, transportavimas ir laikymas

Pastaba: *visus mėginius apdorokite taip, lyg jie galėtų perduoti infekciją.*

Visus mėginius laikykite nurodytoje temperatūroje.

Aukšta temperatūra turi įtakos mėginių stabilumui.

Jeigu naudojate užšaldytus mėginius antriniuose mėgintuvėliuose, palikite mėginius kambario temperatūroje (15–30 °C), kol visiškai atitirps, tada trumpai pamaišykite (pvz., sukuriniu maišytuvu 3–5 sekundes) ir centrifuguokite, kad surinktumėte visą mėginio tūrį mėgintuvėlio apačioje.

Mėginio paėmimas

Kraujo mėginiai turi būti surenkami SST™ serumo atskyrimo mėgintuvėliuose, BD Vacutainer® PPT™ plazmos paruošimo mėgintuvėliuose, skirtuose molekulinės diagnostikos tyrimo metodams, arba steriliuose mėgintuvėliuose naudojant EDTA kaip antikoagulantą.

Pastaba: *naudotojas privalo laikytis mėgintuvėlių gamintojo pateiktų serumo / plazmos paruošimo rekomendacijų.*

Mėginių transportavimas, laikymas ir stabilumas

- Visą kraują, surinktą SST™ serumo atskyrimo mėgintuvėliuose, BD Vacutainer® PPT™ plazmos paruošimo mėgintuvėliuose, skirtuose molekulinės diagnostikos tyrimo metodams, arba steriliuose mėgintuvėliuose, naudojant EDTA kaip antikoagulantą, prieš paruošiant plazmą / serumą ir atliekant tolesnius tyrimus galima laikyti ir (arba) transportuoti 2–25 °C temperatūroje ne ilgiau nei 24 valandas.
- Plazmos mėginius galima laikyti antriniuose mėgintuvėliuose ne ilgiau nei 24 valandas 2–25 °C, ne ilgiau nei 72 valandas 2–8 °C arba ne ilgiau nei 6 savaites ≤ –18 °C temperatūroje. Atskirtos plazmos / serumo mėginiai, laikomi ≤ –18 °C temperatūroje, antriniuose mėgintuvėliuose yra stabilūs ne daugiau nei tris užšaldymo / atšildymo ciklus.
- Jei mėginiai bus gabenami, juos reikia supakuoti ir sužymėti pagal taikomas šalies ir (arba) tarptautines mėginių ir etiologinių medžiagų transportavimo taisykles.

Naudojimo instrukcijos

Tyrimo atlikimas

Apdorojamas mėginio tūris

Numatytasis **cobas®** HCV apdorojamas mėginio tūris yra 400 µl. Apdorojant mažo tūrio mėginius, galima pasirinkti 200 µl tūrį. Tokiu atveju į sistemą reikia įdėti papildomą **cobas®** 4800 sistemos mėginio skiediklio 2 reagentą. Jeigu kuriant darbo eigą buvo pasirinktas mėginio tipas „Diluted Serum or Plasma“ (skiesta plazma arba serumas), naudotojui tai atlikti nurodys programinės įrangos vedlys.

1 pav. cobas® HCV darbo eiga

1	Paleiskite sistemą
2	Atlikite instrumento priežiūros darbus
3	Išimkite mėginius ir reagentus iš jų laikymo vietos
4	Paleiskite tyrimą
5	Nuskaitykite parametrų korteles
6	Įkelkite mėginius
7	Naudojant LIS: patvirtinkite darbo eigą Nenaudojant LIS: sukurkite darbo eigą
8	Įkelkite reikmenis (gilių šulinėlių plokštelę, mikrošulinėlių plokštelę, antgalių dėklus)
9	Įkelkite reagentus
10	Pradėkite mėginio paruošimą
11	Išimkite ir sandariai uždarykite mikrošulinėlių plokštelę
12	Įkelkite mikrošulinėlių plokštelę į analizatorių
13	Išimkite mėginius, panaudotus reagentus ir gilių šulinėlių plokštelę
14	Peržiūrėkite rezultatus
15	Jei naudojama LIS, išsiųskite rezultatus į LIS
16	Išimkite mikrošulinėlių plokštelę iš analizatoriaus.

Pastaba: išsamios valdymo instrukcijos pateikiamos **cobas® 4800** sistemos naudotojui skirtoje pagalbinėje medžiagoje.

Tyrimo apimtis

Bendri mėginių paruošimo reagentai (**cobas®** 4800 sistemos mėginių paruošimo rinkinys 2, **cobas®** 4800 sistemos lizės rinkinys 2 ir **cobas®** 4800 sistemos plovimo buferinio tirpalo rinkinys) siūlomi dviejų dydžių rinkiniuose, kurių pakanka 10 tyrimų po 24 arba 96 mėginių, įskaitant kontroles ir mėginius. **cobas®** HCV siūlomas vieno dydžio rinkinys, kurio pakanka iki 120 (10×12) mėginių, įskaitant kontroles ir mėginius. **cobas®** HBV/HCV/ŽIV-1 kontrolinis rinkinys yra vieno dydžio ir gali būti naudojamas visų konfigūracijų tyrimams. Kiekvieno tyrimo metu naudojama viena HBV/HCV/HIV-1 silpnai teigiama kontrolė, viena HBV/HCV/HIV-1 stipriai teigiama kontrolė ir viena neigiama kontrolė. Vieno tyrimo vykdymo metu daugiausiai galima ištirti 93 mėginius ir 3 kontroles.

Procedūra apibendrinama 1 pav.

Pastaba: *siekiant optimaliai naudoti reagentus, bendruosius mėginių paruošimo reagentus galima naudoti tiriant 1–21 mėginį (10×24 dydžio tyrimo rinkinyje) arba tiriant 1–93 mėginius (10×96 dydžio tyrimo rinkinyje). Kartu naudoti skirtingų dydžių cobas® 4800 sistemos plovimo buferinio tirpalo rinkinio, cobas® 4800 sistemos mėginių paruošimo rinkinio 2 ir cobas® 4800 sistemos lizės rinkinio 2 negalima. Pavyzdžiui, jeigu tyrimo pradžioje nuskaitomas 96 tyrimų plovimo buferinio tirpalo reagento butelis, būtina naudoti 96 tyrimų rinkinio dydžio reagentus iš kitų mėginio paruošimo reagentų rinkinių.*

Darbų eiga

cobas® HCV vykdomas naudojant pilną **cobas® 4800** programinės įrangos darbo eigą. Ją sudaro mėginio paruošimas naudojant **cobas® x 480** prietaisą, po to atliekama amplifikacija ir aptikimas naudojant **cobas® z 480** analizatorių. **cobas® HCV** gali būti atliekamas atskirai arba mišriuose tyrimų rinkiniuose, kuriuose mėginio ekstrakcijos procesas ir PGR amplifikacijos bei aptikimo procesas yra bendras visiems tyrimams. Tyrimo pasirinkimo etape programinė įranga parodys tyrimus, kurie yra suderinami su **cobas® HCV** mišriuose tyrimų rinkiniuose. Daugiau informacijos žr. **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove.

1. Atlikite sistemos paleidimo procedūras, kaip nurodyta **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove.
2. Atlikite priežiūros veiksmus, vykdydami **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadovo nurodymus.
3. Surinkite visus reikalingus reagentus ir priemones. Visi reagentai, išskyrus HCV MMX R2 ir MMX R1, prieš įdedant į **cobas® x 480** instrumentą, turi būti kambario temperatūros. HCV MMX R2 ir MMX R1 reagentus galima paimti tiesiai iš 2–8°C temperatūros laikymo vietos, nes, kol bus naudojami, jie sušils iki kambario temperatūros **cobas® x 480** instrumente.

Pastaba: *visi reagentai ir reagentų talpos yra pažymėti brūkšniniais kodais ir skirti naudoti vieną kartą. cobas® 4800 programinė įranga seka reagentų ir reagentų talpų naudojimą ir atmeta anksčiau naudotus reagentus arba reagentų talpas.*

4. Pradėkite naują tyrimą ir pasirinkite darbo eigos tipą HCV. Jei norite atlikti apjungtus tyrimus, kartu su HCV pasirinkite kitą tinkamą darbo eigos tipą (pvz., HIV-1, CMV arba HCV GT).
5. Vykdykite programinės įrangos vedlio nurodymus ir nuskaitykite kontrolinių intervalų bei kalibravimo koeficientų parametrų kortelių brūkšninius kodus.

Pastaba: *nuskaitykite reagentų, kurių galiojimo laikas nepasibaigęs, parametrų korteles. Programinė įranga parametrų kortelėse netikrina reagento galiojimo pabaigos datos. Prieš nuskaitydami atitinkamą brūkšninio kodo ID, patikrinkite parametrų kortelėje arba ant reagentų rinkinio nurodytą galiojimo pabaigos datą.*

6. Įkelkite mėginius. Galima įkelti tiek pirminius, tiek antrinius mėginių mėgintuvėlius, o mažiausias mėginio tūris priklauso nuo mėgintuvėlio tipo ir dydžio. Išsamesnę informaciją rasite skyriuje „Tinkami mėgintuvėliai“.
7. Sukurkite darbo eigą. Yra trys būdai sukurti darbo eigą:
 - Naudojant mėginių redaktorių, prieš įkeliant mėginių stovą į **cobas® x 480** instrumentą (mygtukas „Editor“ (Redaktorius) pagrindinio meniu dešinėje). Darbo eigas, jei reikia, galima išsaugoti, redaguoti ir įkelti iš naujo. Pasirinkdami norimus rezultatus, pasirinkite „HCV“.
 - Vykdam programinės įrangos vedlio nurodymus, atliekant naują tyrimą ir įkeliant mėginius į **cobas® x 480** instrumentą. Mėginio brūkšniniai kodai bus automatiškai nuskaityti ir kiekvienam mėginiui turėsite nurodyti norimą rezultatą. Pasirinkdami norimus rezultatus, pasirinkite „HCV“.
 - Naudojant įstaigos LIS sistemą.

Daugiau išsamios informacijos žr. **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove. Įkelkite mėginius ir atitinkamai nustatykite / pasirinkite darbo eigą arba naudokite LIS.

8. Įkelkite priemones, kaip nurodo programinės įrangos vedlys. Nedėkite atskirų antgalių į dalinai išnaudotą antgalių stovą ir neišimkite jų, nes programinė įranga seka likusių antgalių skaičių. Jeigu pasirinktam tyrimui antgalių nepakanka, programinė įranga įspės vartotoją.

9. Įkelkite reagentus.

Perkelkite mėginių paruošimo reagentus į brūkšniniais kodais pažymėtas talpas. Reagentų talpos yra dviejų dydžių: 200 ml ir 50 ml. Sekite programinės įrangos vedlio nurodymus tinkamų reagentų talpų pasirinkimui. Reagentų talpų brūkšniniai kodai turi būti nukreipti į dešinę stovo pusę. Mėginių paruošimo reagentus įdėkite naudodami metodą „nuskaityti-nuskaityti-įpilti-įdėti“:

- Nuskaitykite reagento buteliuko brūkšninį kodą
- Nuskaitykite reagento talpos brūkšninį kodą
- Perpilkite reagentą į talpą
- Įkelkite pripildytą reagento talpą į jam skirtą vietą reagentų stove

Pastaba: ***cobas® 4800 sistema turi vidinį laikrodį reagentų buvimo prietaiso viduje trukmei stebėti. Nuskaičius LYS 2 arba WB, leidžiama užtrukti 1 valandą, kol bus užbaigtas įdėjimo procesas ir nuspaustas mygtukas „Start“. Skirtuke „Workplace“ rodomas atvirkštinio skaičiavimo laikmatis. Sistema neleis pradėti tyrimo, jei pasibaigs leistinas buvimo prietaiso viduje laikas.***

Pastaba: ***norėdami užtikrinti tikslų MGP perkėlimą, iš karto prieš pildami į reagento talpą suplakite arba smarkiai supurtykite MGP buteliuką.***

10. Įdėkite amplifikavimo / aptikimo reagentų mėgintuvėlius (HCV MMX R2, MMX R1 ir RNA QS), kontrolių mėgintuvėlius [HBV/HCV/HIV-1 L(+)/C, HBV/HCV/HIV-1 H(+)/C ir (–) C] ir bendrų reagentų mėgintuvėlius (P2 ir SD2, jei reikia) tiesiai į reagentų stovą.

Pastaba: ***siekiant išvengti nepageidaujamo tyrimo nutraukimo bei užteršimo, reagentų mėgintuvėlius reikia lengvai suduoti pirštu, kad nesusidarytų burbuliukai / plėvelė ant skysčio. Kontrolės turėtų būti atsukamos pradėdant nuo artimiausių (nuo 24 iki 1 padėties). Atidarius teigiamas kontroles, pakeiskite laboratorines pirštines.***

11. Pradėkite mėginio paruošimą. Sėkmingai paruošus mėginius, sistema leidžia naudoti mygtukus „Sample Preparation results“ (Mėginių paruošimo rezultatai) ir „Unload“ (Išimti). Jei norite peržiūrėti rezultatus, pasirinkite mygtuką „Sample Preparation results“ (Mėginių paruošimo rezultatai), tada – „Unload“ (Išimti), kad išimtumėte plokštelių stovą. Arba pasirinkite „Unload“ (Išimti), kad išimtumėte plokštelių stovą neperžiūrėję rezultatų. Žr. **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadovą.
12. Išėmę mikrošulinėlių plokštelę, sekite **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove pateiktas plokštelės sandarinimo ir perkėlimo į **cobas® z 480** analizatorių instrukcijas.
13. Įkelkite mikrošulinėlių plokštelę į analizatorių ir pradėkite amplifikavimo ir aptikimo vykdymą, kaip nurodyta **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove.

Pastaba: ***cobas® 4800 sistema turi vidinį laikrodį stebėjimui, kiek laiko praėjo po paruoštų mėginių pridėjimo į suaktyvintą pagrindinį reakcijos mišinį. Amplifikacija ir aptikimas turi būti pradėti kiek įmanoma greičiau, bet ne vėliau nei per 40 minučių užbaigus cobas® x 480 Instrumento darbą. Skirtuke „Workplace“ rodomas atvirkštinio skaičiavimo laikmatis. Pasibaigus leistinam laikui, sistema tyrimą nutraukia.***

14. Išimkite mėginius, panaudotus reagentus ir gilių šulinėlių plokštelę, kaip nurodyta **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove.
15. Baigus amplifikavimo ir aptikimo vykdymą, sekite **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove pateiktas rezultatų peržiūros ir patvirtinimo instrukcijas.
16. Jei naudojama LIS, išsiųskite rezultatus į LIS.
17. Vykdykite **cobas® 4800** sistemos vartotojo vadove pateiktas mikrošulinėlių plokštelės išėmimo iš **cobas® z 480** analizatoriaus instrukcijas.

Rezultatai

cobas® 4800 sistema automatiškai nustato HCV RNR koncentraciją mėginiuose ir kontrolėse. HCV RNR koncentracija pateikiama tarptautiniais vienetais mililitre (TV/ml).

Kokybės kontrolė ir rezultatų patikimumas

- Kiekvienoje partijoje apdorojama viena neigiama kontrolė (–) C ir dvi teigiamos kontrolės: silpnai teigiama kontrolė HBV/HCV/HIV-1 L(+)C ir stipriai teigiama kontrolė HBV/HCV/HIV-1 H(+)C.
- Partijos rezultatų patikimumą patikrinkite naudodami **cobas® 4800** programinę įrangą ir (arba) ataskaitoje.
- **cobas® 4800** programinė įranga rezultatų nepatikimumą automatiškai nustato pagal neigiamų ir teigiamų kontrolių klaidas.

Kontrolių rezultatų aiškinimas

1 lentelė. Neigiamos ir teigiamos kontrolių rezultatų aiškinimas

Neigiama kontrolė	Rezultatas	Aiškinimas
(–) C	Target Not Detected	Kontrolės rezultatas patikimas. HCV RNR virusas neaptiktas.
	Invalid	Nepatikimas rezultatas arba neigiamos kontrolės suskaičiuotas titro rezultatas nėra neigiamas.
Teigiama kontrolė	Rezultatas	Aiškinimas
HBV/HCV/HIV-1 L(+)C	Titer	Kontrolės rezultatas patikimas. Suskaičiuotas titras patenka į kontrolės intervalą.
	Invalid	Nepatikimas rezultatas arba silpnai teigiamos kontrolės apskaičiuotas titro rezultatas yra už priskirtos skalės ribų.
HBV/HCV/HIV-1 H(+)C	Titer	Kontrolės rezultatas patikimas. Suskaičiuotas titras patenka į kontrolės intervalą.
	Invalid	Rezultatas netinkamas vertinti arba stipriai teigiamos kontrolės apskaičiuotas titro rezultatas yra už priskirtos skalės ribų.

Rezultatų aiškinimas

Pastaba: visus tyrimų ir partijų patvirtinimus nustato cobas® 4800 programinė įranga.

Pastaba: patvirtintą partiją gali sudaryti ir patikimi, ir nepatikimi mėginių rezultatai.

Patvirtintos partijos mėginių rezultatai aiškinami, kaip parodyta 2 lentelėje.

2 lentelė. Taikinio rezultatai ir atskirų taikinio rezultatų aiškinimas

cobas® HCV	Rezultatų ataskaita ir aiškinimas
Target Not Detected	HCV RNR virusas neaptiktas. Rezultatai pranešami taip: „HCV not detected“.
< Titer Min	Apskaičiuota titro reikšmė mažesnė nei tyrimo apatinė kiekybinė riba (LLOQ). Rezultatai pranešami taip: „HCV detected, less than (Titer Min).“ Min. titras = 1,50E+01 TV/ml (400 µl) Min. titras = 2,50E+01 TV/ml (200 µl)
Titer	Suskaičiuotas titras patenka į tyrimo linijinį intervalą – didesnis už min. titrą arba jam lygus ir mažesnis už maks. titrą arba jam lygus. Rezultatai pranešami taip: „(Titer) of HCV detected“.
> Titer Max ^a	Apskaičiuota titro reikšmė didesnė nei tyrimo viršutinė kiekybinė riba (ULOQ). Rezultatai pranešami taip: „HCV detected, greater than (Titer Max).“ Maks. titras = 1,00E+08 TV/ml (400 µl ir 200 µl)

^a Mėginio rezultatas „> Titer Max“ reiškia, kad aptikti HCV teigiami mėginiai, kurių titro reikšmė yra didesnė už viršutinę kiekybinę ribą (ULOQ). Jei reikia kiekybinių rezultatų, pradinį mėginį reikia atskiesti žmogaus kraujo plazma arba serumu su EDTA, kuriuose nėra HCV, atsižvelgiant į tai, koks buvo originalaus mėginio tipas, ir tyrimą pakartoti. Gauti rezultatai dauginami iš atskiedimo koeficiento.

Rezultatų žymų sąrašas

Toliau lentelėje išvardytos visos žymos, reikšmingos interpretuojant rezultatus.

3 lentelė. Žymų sąrašas

Žymos kodas	Aprašas	Rekomenduojamas veiksmas
R4800	Taikinio rezultatas negalimas dėl rezultato apskaičiavimo trikdžių.	Taikinio rezultatas negalimas dėl rezultato apskaičiavimo trikdžių. 1. Ištrinkite mėginį dar kartą. 2. Jei problema išlieka, kreipkitės į Roche aptarnavimo padalinį.
R4801	Netinkamas kiekybinio standarto rezultatas.	Netinkamas mėginio kiekybinio standarto rezultatas. 1. Ištrinkite mėginį dar kartą. 2. Jei problema išlieka, kreipkitės į Roche aptarnavimo padalinį.
R4802	Netinkamas išorinės kontrolės rezultatas.	Netinkamas išorinės kontrolės rezultatas. ^a 1. Pakartokite visą tyrimą naudodami naujus reagentus. 2. Jei problema išlieka, kreipkitės į Roche aptarnavimo padalinį.
R4803	Netinkamas kiekybinio standarto rezultatas.	Netinkamas išorinės kontrolės kiekybinio standarto rezultatas. 1. Pakartokite visą tyrimą naudodami naujus reagentus. 2. Jei problema išlieka, kreipkitės į Roche aptarnavimo padalinį.
R4804	Išorinės kontrolės rezultatas išeina už intervalo ribų.	Išorinė kontrolė nepatenka į diapazoną. ^b 1. Pakartokite visą tyrimą naudodami naujus reagentus. 2. Jei problema išlieka, kreipkitės į Roche aptarnavimo padalinį.
X3	Klaida: aptiktas krešulys, mėginys nebuvo apdorotas.	Įsitikinkite, kad mėginiai buvo apdoroti pagal darbo eigos aprašą. 1. Patikrinkite, ar mėginyje nėra gumulėlių. 2. Ištrinkite mėginį dar kartą.
X4	Klaida: įvyko pipetavimo klaida. Mėginys nebuvo apdorotas.	Labiausiai tikėtina priežastis – nepakankamas mėginio tūris arba mechaninis pipetavimo sutrikimas. 1. Įsitikinkite, kad mėginio tūris yra pakankamas. 2. Patikrinkite, ar plokštelė antgalių išmetimo pozicijoje yra tinkamai įstatyta. 3. Ištrinkite mėginį dar kartą.

^a Tai mėginio žyma, rodoma, kai išorinė kontrolė turi netinkamą rezultatą (dėl taikinio aptikimo arba titro).

^b Ši žyma apima visus scenarijus, kai išorinė kontrolė yra netinkama (tikslinė analizė arba titras).

Pastaba: visos sistemos žymos žr. **cobas® 4800 sistemos vartotojo vadove**.

Procedūros apribojimai

1. **cobas®** HCV buvo įvertintas tik naudojant kartu su **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 kontrolių rinkiniu, **cobas®** 4800 sistemos mėginių paruošimo rinkiniu 2, **cobas®** 4800 sistemos lizės rinkiniu 2, **cobas®** 4800 sistemos plovimo buferinio tirpalo rinkiniu ir **cobas®** 4800 sistemos mėginio skiedikliu 2.
2. Norėdami gauti patikimus rezultatus, mėginius rinkite, transportuokite, laikykite ir apdorokite tinkamai. Vykdykite šiame naudojimo instrukcijų dokumente (taip pat vadinamas Pakuotės lapeliu) ir **cobas®** 4800 sistemos vartotojo vadove aprašytas procedūras.
3. Šis tyrimas buvo patikrintas naudojant tik plazmą su EDTA ir serumą. Kitų tipų mėginių tyrimo rezultatai gali būti netikslūs.
4. HCV RNR kiekybinis įvertinimas priklauso nuo viruso dalelių kiekio mėginyje. Jam įtakos gali turėti mėginio paėmimo būdas, su pacientu susiję veiksniai (t. y. amžius, įvairūs simptomai) ir (arba) infekcijos stadija.
5. Retais atvejais mutacijos konservatyviuose virusinio genomo regionuose, kuriuos tiria **cobas®** HCV, gali daryti įtaką pradmenų ir/arba zondų prisijungimui, dėl ko kiekybinis viruso įvertinimas gali būti žemesnis nei yra arba virusas gali būti nenustatomas.
6. Tyrimo prognozė priklauso nuo ligos paplitimo konkrečioje populiacijoje.
7. AmpErase fermento pridėjimas į **cobas®** HCV pagrindinį reakcijos mišinį įgalina selektyvią taikinio nukleorūgščių amplifikaciją. Vis dėlto, siekiant neužteršti reagentų ir amplifikavimo mišinių būtina taikyti geros laboratorijos praktikas ir kruopščiai laikytis šiame naudojimo instrukcijų dokumente pateiktų instrukcijų.
8. Šį produktą gali naudoti tik dirbti su PGR technologijomis ir **cobas®** 4800 sistema dirbti apmokytas personalas.
9. Šio produkto naudojimas patvirtintas tik su **cobas®** x 480 instrumentu ir **cobas®** z 480 analizatoriumi. Joks kitas mėginių paruošimo instrumentas ar PGR sistema negali būti naudojama su šiuo produktu.
10. Dėl technologijoms būdingų skirtumų naudotojams rekomenduojama prieš pakeičiant vieną technologiją kita savo laboratorijose atlikti metodų koreliacinę analizę, kad būtų įvertinti technologijų skirtumai. Naudotojai turėtų laikytis savo pačių nustatytų specifinių nurodymų/procedūrų.
11. Dėl kryžminio užteršimo galima gauti klaidingus teigiamus rezultatus. Neklinikinio įvertinimo metu nustatytas kryžminio užteršimo iš mėginio į mėginį **cobas®** HCV dažnis yra 0,0 %. Kryžminis užteršimas nuo vieno tyrimo kitam nebuvo pastebėtas.
12. **cobas®** HCV nėra skirtas naudoti kaip patikros tyrimas, HCV aptikimui kraujyje arba kraujo produktuose.

Neklinikinis efektyvumo įvertinimas

Pagrindinės tyrimo savybės

Aptikimo riba (LoD)

PSO tarptautinis standartas

cobas® HCV aptikimo riba buvo nustatyta analizuojant PSO tarptautinio standarto, skirto HCV RNR nukleorūgšties amplifikavimo technologijos tyrimams (4-asis PSO tarptautinis standartas), 1a genotipo, gauto iš NIBSC, HCV neigiamoje plazmoje ar serume su EDTA, serijinius skiedimus, naudojant 400 µl ir 200 µl apdorojamo tūrio mėginius. Mėginių grupės, kurias sudarė šešių skirtingų koncentracijų skiedimai ir neigiamas mėginys, buvo tiriamos naudojant tris **cobas®** HCV reagentų partijas, kartotinius tyrimus, skirtingomis dienomis, tyrimą atliekant skirtingiems operatoriams ir su skirtingais instrumentais.

Plazmos su EDTA ir serumo tyrimo rezultatai iš abiejų mėginio apdorojimo tūrių pateikti 4 lentelėje ir 7 lentelėje. Tyrimo rezultatai rodo, kad **cobas®** HCV tiriant 400 µl apdorojamo tūrio mėginį aptiko HCV RNR, kai plazmoje su EDTA RNR koncentracija buvo 9,2 TV/ml, o serume – 7,6 TV/ml, o sutapimo dažnis taikant PROBIT siekė ≥ 95 %; tiriant 200 µl apdorojamo tūrio mėginį RNT buvo aptikta, kai plazmoje su EDTA koncentracija buvo 15,2 TV/ml, o serume – 15,3 TV/ml, sutapimo dažnis taikant PROBIT – ≥ 95 %.

4 lentelė. Aptikimo riba EDTA plazmoje (400 µl)

Įvesties titras, koncentracija (HCV RNR TV/ml)	Tinkamus vertinti rezultatus turinčių pakartojimų skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koeficientas
42,0	125	125	100,0 %
21,0	124	124	100,0 %
15,0	125	123	98,4 %
9,0	124	117	94,4 %
5,0	126	103	81,8 %
3,0	125	80	64,0 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD pagal PROBIT esant 95 % atitikimo koef.	9,2 TV/ml 95 % pasikliautinis intervalas 7,8–11,5 TV/ml		

5 lentelė. Aptikimo riba serume (400 µl)

Ivesties titras, koncentracija (HCV RNR TV/ml)	Tinkamus vertinti rezultatus turinčių pakartojimų skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koeficientas
42,0	125	125	100,0 %
21,0	126	126	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
9,0	126	120	95,2 %
5,0	126	110	87,3 %
3,0	126	86	68,3 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD pagal PROBIT esant 95 % atitikimo koef.	7,6 TV/ml 95 % pasikliautinis intervalas 6,5–9,5 TV/ml		

6 lentelė. Aptikimo riba EDTA plazmoje (200 µl)

Ivesties titras, koncentracija (HCV RNR TV/ml)	Tinkamus vertinti rezultatus turinčių pakartojimų skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koeficientas
60,0	126	126	100,0 %
45,0	125	125	100,0 %
25,0	125	125	100,0 %
18,0	124	119	96,0 %
10,0	126	106	84,1 %
5,0	124	69	55,7 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD pagal PROBIT esant 95 % atitikimo koef.	15,2 TV/ml 95 % pasikliautinis intervalas 13,1–18,5 TV/ml		

7 lentelė. Aptikimo riba serume (200 µl)

Ivesties titras, koncentracija (HCV RNR TV/ml)	Tinkamus vertinti rezultatus turinčių pakartojimų skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koeficientas
60,0	126	126	100,0 %
45,0	126	126	100,0 %
25,0	126	123	97,6 %
18,0	126	125	99,2 %
10,0	126	106	84,1 %
5,0	125	73	58,4 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD pagal PROBIT esant 95 % atitikimo koef.	15,3 TV/ml 95 % pasikliautinis intervalas 13,1–18,7 TV/ml		

Linijinis intervalas

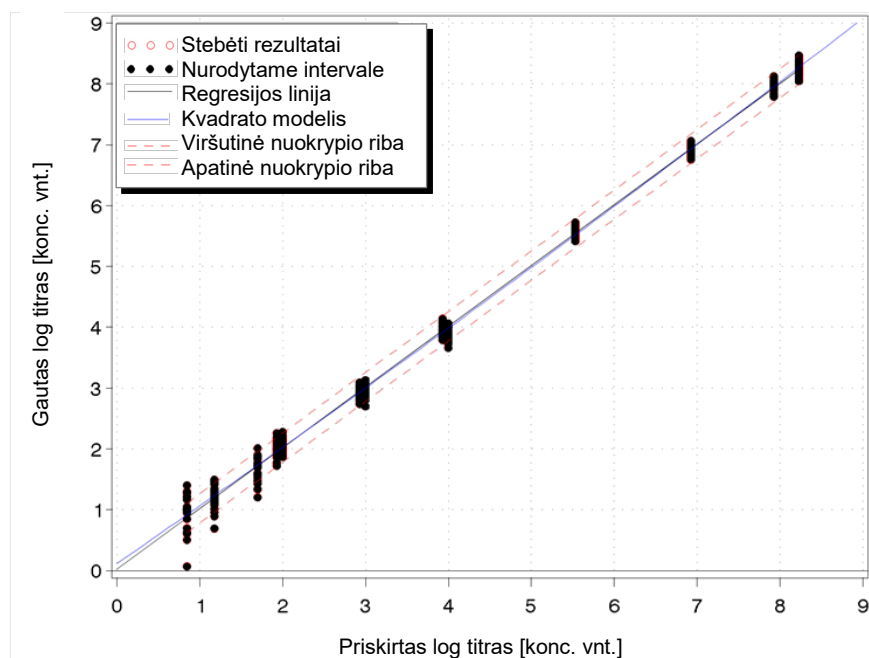
cobas® HCV tiesiškumas buvo nustatytas tiriant viso intervalo ribose paruoštas 13 rinkinio mėginių skiedinių serijas, kuriuose buvo dominuojančio genotipo (GT 1a) HCV. Didelio titro rinkinio mėginiai buvo paruošti iš didelio titro apsaugotų RNR (aRNR) saugomo rinkinio, o mažesnio titro mėginiai – iš klinikinių mėginių CS). Tiesiškumui tirti rinkinys buvo sudarytas taip, kad iš dviejų šaltinių gautų mėginių titrai persidengtų maždaug $2 \log_{10}$.

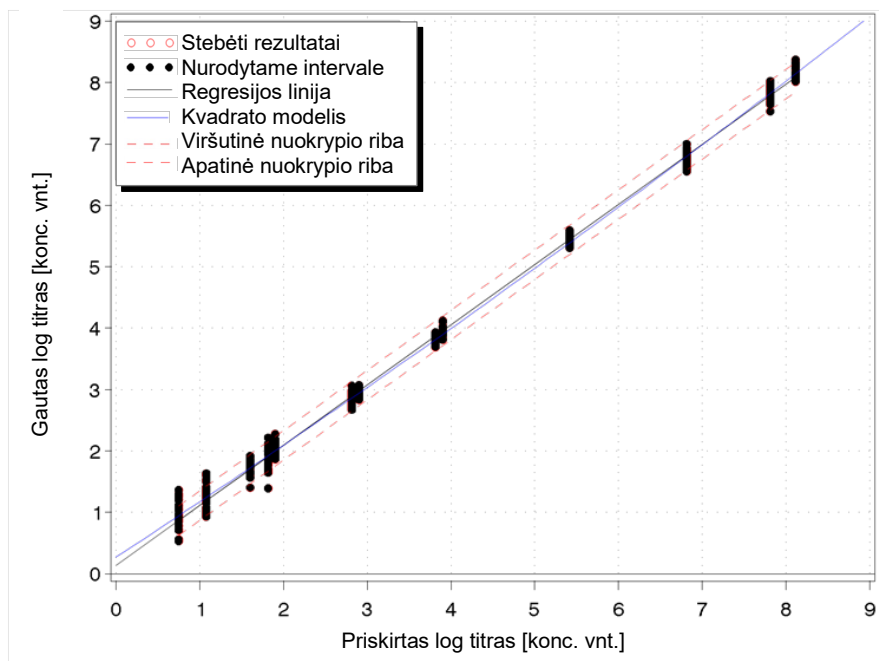
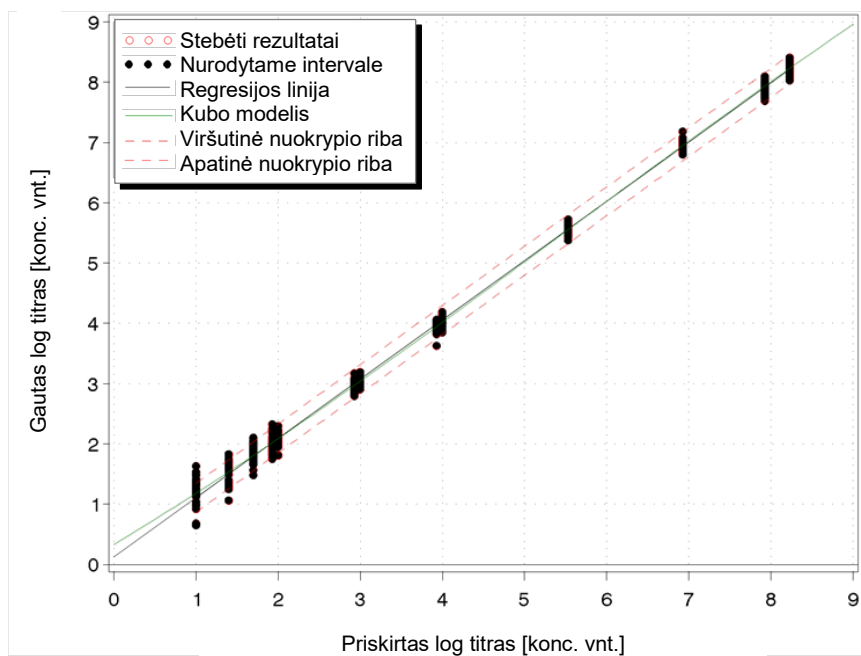
Apdorojant 400 µl mėginio tūrio, **cobas®** HCV plazmos su EDTA ir serumo tyrimų rezultatai buvo tiesiniai nuo 15,0 TV/ml iki 1,0E+08 TV/ml, o didžiausias nuokrypis nuo geriau tinkančios netiesinės regresijos buvo mažesnis nei $\pm 0,08 \log_{10}$. Linijiniame intervale tyrimo tikslumas buvo $\pm 0,20 \log_{10}$ tiriant plazmą su EDTA ir $\pm 0,23 \log_{10}$ tiriant serumą.

Apdorojant 200 µl mėginio tūrio, **cobas®** HCV tiriant plazmą su EDTA ir serumą rezultatai buvo tiesiniai nuo 25 TV/ml iki 1,0E+08 TV/ml, o didžiausias nuokrypis nuo geriau tinkančios netiesinės regresijos buvo mažesnis nei $\pm 0,09 \log_{10}$. Linijiniame intervale tyrimo tikslumas buvo $\pm 0,20 \log_{10}$ tiriant plazmą su EDTA ir $\pm 0,25 \log_{10}$ tiriant serumą.

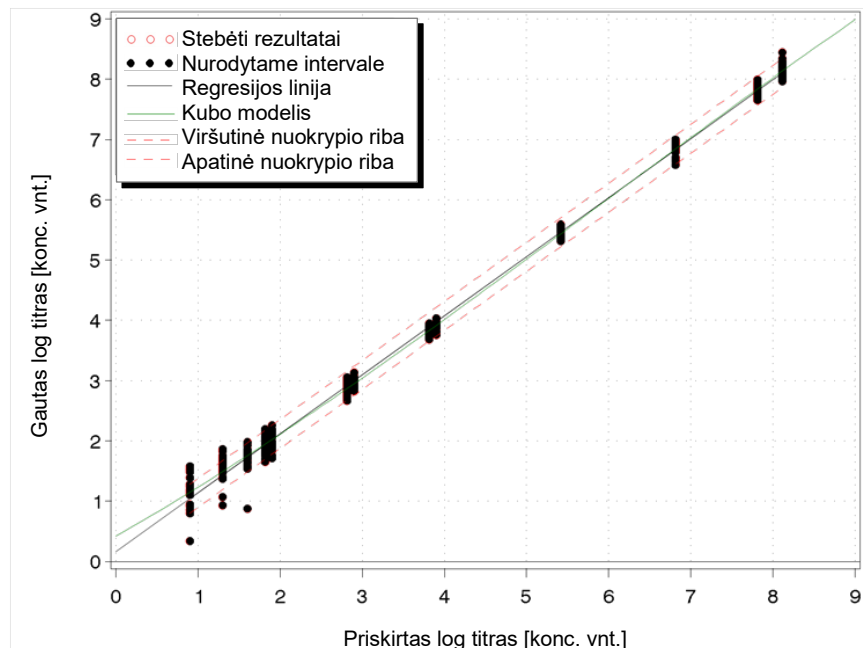
Atitinkami rezultatai pateikti 2 pav. – 5 pav.

2 pav. Linijinis tiesiškumas plazmoje su EDTA (400 µl)



3 pav. Tiesiškumas serume (400 µl)**4 pav.** Tiesiškumas plazmoje su EDTA (200 µl)

5 pav. Tiesiškumas serume (200 µl)



Glaudumas (laboratoriniai duomenys)

cobas® HCV glaudumas buvo nustatytas tiriant HCV neigiamų plazmos su EDTA ir serumo klinikinių HCV (1a genotipo) mėginių (CS) bei apsaugotos HCV RNR (arRNR) serijinius skiedinius. Naudodami tris **cobas® HCV** tyrimo reagentų partijas trys operatoriai dviem prietaisais per 12 dienų atliko penkių lygių skiedimų tyrimus, kiekvienam lygiui, terpei ir mėginio apdorojimui tirdami po 72 pakartotinius mėginius. Kiekvienas mėginys buvo tiriamas laikantis visų **cobas® HCV** tyrimo procedūrų, naudojant **cobas® 4800** sistemą. Todėl čia pateikiami glaudumo duomenys atspindi visus tyrimo procedūros aspektus. Rezultatai pateikti 8 lentelėje – 11 lentelėje.

cobas® HCV pasižymėjo dideliu glaudumu naudojant tris reagentų partijas tiriant 200 µl ir 400 µl mėginio apdorojamus tūrius koncentracijose nuo 1,0E+03 TV/ml iki 1,0E+08 TV/ml.

8 lentelė. **cobas® HCV** glaudumas laboratorijoje (plazmos su EDTA mėginiai, mėginio apdorojamas tūris – 400 µl)*

Nominalioji koncentracija (TV/ml)	Priskirta koncentracija (TV/ml)	Šaltinio medžiaga	EDTA plazma			
			1 partija	2 partija	3 partija	Visos partijos
			SD	SD	SD	Jungtinis SD
1,0E+08	8,5E+07	arRNR	0,05	0,06	0,05	0,06
1,0E+07	8,5E+06	arRNR	0,06	0,06	0,06	0,06
4,0E+05	3,4E+05	arRNR	0,06	0,05	0,06	0,06
1,0E+04	9,9E+03	CS	0,10	0,10	0,10	0,10
1,0E+03	9,9E+02	CS	0,09	0,08	0,07	0,08

* Titro duomenys laikomi logaritmiškai įprastai pasiskirstę ir analizuojami pagal $\log_{10}$ transformaciją. Standartinio nuokrypio (SD) stulpeliuose pateikta kiekvienos iš trijų reagentų partijų logaritmuojant transformuoto titro bendra suma.

9 lentelė. cobas® HCV glaudumas laboratorijoje (serumo mėginiai, mėginio apdorojamas tūris – 400 µl)*

Nominalioji koncentracija (TV/ml)	Priskirta koncentracija (TV/ml)	Šaltinio medžiaga	Serumas			
			1 partija	2 partija	3 partija	Visos partijos
			SD	SD	SD	Jungtinis SD
1,0E+08	6,5E+07	arRNR	0,07	0,12	0,14	0,12
1,0E+07	6,5E+06	arRNR	0,07	0,07	0,09	0,08
4,0E+05	2,6E+05	arRNR	0,07	0,06	0,07	0,07
1,0E+04	7,9E+03	CS	0,07	0,05	0,08	0,07
1,0E+03	7,9E+02	CS	0,07	0,05	0,06	0,06

* Titro duomenys laikomi logaritmiškai įprastai pasiskirstę ir analizuojami pagal log₁₀ transformaciją. Standartinio nuokrypio (SD) stulpeliuose pateikta kiekvienos iš trijų reagentų partijų logaritmuojant transformuoto titro bendra suma.

10 lentelė. cobas® HCV glaudumas laboratorijoje (plazma su EDTA, mėginio apdorojamas tūris – 200 µl)*

Nominalioji koncentracija (TV/ml)	Priskirta koncentracija (TV/ml)	Šaltinio medžiaga	EDTA plazma			
			1 partija	2 partija	3 partija	Visos partijos
			SD	SD	SD	Jungtinis SD
1,0E+08	8,5E+07	arRNR	0,07	0,09	0,06	0,07
1,0E+07	8,5E+06	arRNR	0,05	0,05	0,05	0,05
4,0E+05	3,4E+05	arRNR	0,04	0,05	0,07	0,05
1,0E+04	9,9E+03	CS	0,06	0,06	0,07	0,06
1,0E+03	9,9E+02	CS	0,06	0,07	0,05	0,06

* Titro duomenys laikomi logaritmiškai įprastai pasiskirstę ir analizuojami pagal log₁₀ transformaciją. Standartinio nuokrypio (SD) stulpeliuose pateikta kiekvienos iš trijų reagentų partijų logaritmuojant transformuoto titro bendra suma.

11 lentelė. cobas® HCV glaudumas laboratorijoje (serumas, mėginio apdorojamas tūris – 200 µl)*

Nominalioji koncentracija (TV/ml)	Priskirta koncentracija (TV/ml)	Šaltinio medžiaga	Serumas			
			1 partija	2 partija	3 partija	Visos partijos
			SD	SD	SD	Jungtinis SD
1,0E+08	6,5E+07	arRNR	0,05	0,06	0,06	0,06
1,0E+07	6,5E+06	arRNR	0,07	0,07	0,05	0,06
4,0E+05	2,6E+05	arRNR	0,08	0,05	0,07	0,07
1,0E+04	7,9E+03	CS	0,04	0,04	0,04	0,04
1,0E+03	7,9E+02	CS	0,04	0,06	0,05	0,05

* Titro duomenys laikomi logaritmiškai įprastai pasiskirstę ir analizuojami pagal log₁₀ transformaciją. Standartinio nuokrypio (SD) stulpeliuose pateikta kiekvienos iš trijų reagentų partijų logaritmuojant transformuoto titro bendra suma.

Genotipo tikrinimas

cobas® HCV charakteristikos tiriant HCV genotipus buvo įvertintos:

- Patikrinant 1b–6 genotipų aptikimo ribas
- Patikrinant 1b–6 genotipų tiesiškumą
- Priskiriant titrą, naudojant **cobas® HCV**.

1b–6 genotipų aptikimo ribų patikrinimas

Šešių skirtingų genotipų (1b, 2, 3, 4, 5, 6) HCV RNR klinikiniai mėginiai buvo praskiesti plazma su EDTA ir serumu iki LoD dominuojančio genotipo (HCV GT 1a) koncentracijos plazmoje su EDTA remiantis 95 % sutapimo dažnio LoD analize (15,0 TV/ml). Atitikimo dažnio analizė buvo atlikta naudojant 42 kiekvieno genotipo ir mėginio terpės pakartojimus. Šie rezultatai patvirtina, kad **cobas®** HCV aptiko HCV 1b, 2, 3, 4, 5 ir 6 genotipus esant 15 TV/ml koncentracijai, o viršutinis vienpusis 95 % pasikliautinis intervalas buvo didesnis nei numatytas 95 % atitikimo dažnis.

12 lentelė. HCV 1b–6 genotipų LoD patikrinimas 400 µl plazmos su EDTA mėginyje

Genotipas	Atitikimo koeficientas	Viršutinė vienpusio 95 % pasikliautinojo intervalo riba
GT 1b	95,2 %	99,1 %
GT 2	100,0 %	100,0 %
GT 3	100,0 %	100,0 %
GT 4	100,0 %	100,0 %
GT 5	100,0 %	100,0 %
GT 6	97,6 %	99,9 %

13 lentelė. HCV 1b–6 genotipų LoD patikrinimas 400 µl serumo mėginyje

Genotipas	Atitikimo koeficientas	Viršutinė vienpusio 95 % pasikliautinojo intervalo riba
GT 1b	100,0 %	100,0 %
GT 2	100,0 %	100,0 %
GT 3	100,0 %	100,0 %
GT 4	100,0 %	100,0 %
GT 5	100,0 %	100,0 %
GT 6	100,0 %	100,0 %

1–6 genotipų linijinio intervalo tikrinimas

cobas® HCV genotipų tiesiškumo tyrimui įvertinti naudotą skiedimo seriją sudarė devyni grupės nariai per visą numatomą linijinį intervalą. Didelio titro rinkinio mėginiai buvo paruošti iš didelio titro apsaugotų RNR (aRNR) saugomo rinkinio, o mažesnio titro mėginiai – iš klinikinių didelio titro mėginių CS). Tiesiškumui tirti rinkinys buvo sudarytas taip, kad iš dviejų šaltinių gautų mėginių titrai persidengtų mažiausiai 2 log₁₀. **cobas®** HCV linijinis intervalas apėmė nuo LLoQ (15,0 TV/ml, apdorojant 400 µl mėginio) iki ULoQ (1,0E+08 TV/ml) ir į jį buvo įtrauktos mažiausiai dvi koncentracijos vertės, reikšmingos priimant medicininius sprendimus. Buvo atlikta po dvylika kiekvienos koncentracijos tyrimo pakartojimų EDTA plazmos mėginiuose.

Linijinis **cobas®** intervalas HCV buvo patikrintas visiems šešiems genotipams (1b, 2, 3, 4, 5 ir 6). Didžiausias nuokrypis tarp tiesinės regresijos ir geriau atitinkančios netiesinės regresijos buvo lygus ar mažesnis nei 0,14 log₁₀.

Specifiškumas

cobas® HCV specifiškumas buvo nustatytas analizuojant atskirų donorų HCV neigiamos plazmos su EDTA ir serumo mėginius. Su trimis **cobas®** HCV reagentų partijomis ištirti 612 individualių plazmos su EDTA mėginių ir 613 atskirų serumo mėginių (iš viso gauti 1 225 rezultatai). Ištirtuose 609 plazmos su EDTA mėginiuose ir 613 serumo mėginiuose HCV RNR nebuvo. Tiriamajame rinkinyje **cobas®** HCV specifiškumas buvo 99,5 % tiriant plazmą (95 % pasikliautinis intervalas – $\geq 98,7$ %) ir 100,0 % (95 % pasikliautinis intervalas – $\geq 99,5$ %) tiriant serumą.

Analitinis specifiškumas

cobas® HCV analitinis specifiškumas buvo vertinamas skiedžiant patogenų grupę HCV RNR teigiama ir HCV RNR neigiama plazma su EDTA (14 lentelė). Patogenų buvo pridėta į neigiamą plazmą su EDTA ir tirta su HCV RNR ir be jos. Neigiami rezultatai naudojant **cobas®** HCV buvo gauti su visais patogenų mėginiais be tiriamo HCV, teigiami rezultatai buvo gauti su visais patogenų mėginiais su tiriamu HCV. Be to, visų teigiamų HCV mėginių su potencialiai kryžminės reakcijas sukeliančiais organizmais vidutinis $\log_{10}$ buvo $\pm 0,09 \log_{10}$ ribose, palyginti su pridėto teigiamo mėginio vidutiniu $\log_{10}$ titru.

14 lentelė. Patogenai, kurių kryžminės reakcijos buvo tirtos

Virusai		Bakterijos	Mielės
5 tipo adenovirusas	Paprastosios pūslelinės viruso 1 ir 2 tipai	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovirusas	Žmogaus papilomos virusas	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Dengė karštligės viruso 1, 2, 3 ir 4 tipai	Gripo A tipo virusas		
Epšteino–Baro virusas	Murray Valley encefalito virusas		
FSME virusas (atmaina HYPR)	Sent Luiso encefalito virusas		
Hepatito A virusas	Varicella-Zoster virusas		
Hepatito B virusas	Vakarų Nilo virusas		
Žmogaus imunodeficit 1 tipo virusas	Geltonosios karštinės virusas		
Žmogaus T ląstelių limfotropinio viruso 1 ir 2 tipai	Zika virusas		
Žmogaus pūslelinės 6 tipo virusas			

Analitinis specifiškumas – interferuojančios medžiagos

Didesni trigliceridų (27,9–29,0 g/l), konjuguoto bilirubino (0,18–0,22 g/l), nekonjuguoto bilirubino (0,19–0,2 g/l), albumino (57,8–60,6 g/l), hemoglobino (1,8–2,3 g/l) ir žmogaus DNR (2 mg/l) kiekiai mėginiuose buvo ištirti, juose esant HCV RNR ir be jos. Buvo parodyta, kad tirtos medžiagos nedaro įtakos **cobas®** HCV tyrimo efektyvumui. Taip pat buvo ištirtas autoimuninių ligų – sisteminės raudonosios vilkligės (SRV) ir reumatoidinio artrito (RA), antinukleinių antikūnų (ANA) – žymenų buvimas.

Papildomai buvo ištirtos, 15 lentelėje išvardytos vaistinės medžiagos naudojant tris kartus didesnę jų koncentraciją nei nustatyta C_{maks} , esant HCV RNR ir be jos.

Parodyta, kad jokios potencialios interferuojančios medžiagos netrukdo tyrimo efektyvumui. Neigiami rezultatai naudojant **cobas®** HCV buvo gauti su visais mėginiais be tiriamo HCV, teigiami rezultatai buvo gauti su visais mėginiais su tiriamu HCV. Be to, visų teigiamų HCV mėginių su potencialiai trukdančiomis medžiagomis vidutinis $\log_{10}$ titras buvo $\pm 0,04 \log_{10}$ ribose lyginant su pridėto teigiamo mėginio vidutiniu $\log_{10}$ titru.

15 lentelė. Vaistinės medžiagos tirtos dėl interferencijos kiekybiškai tiriant HCV RNR, naudojant cobas® HCV

Vaisto klasė	Bendrinis vaisto pavadinimas	
Imunomodulatoriai	Peginterferonas α -2a	Ribavirinas
	Peginterferonas α -2b	
ŽIV patekimo inhibitorius	Maravirokas	
ŽIV integrazės inhibitoriai	Elvitegraviras / Cobicistatas	Raltegraviras
Nenukleozidiniai ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai	Efavirenzas	Nevirapinas
	Etravirinas	Rilpivirinas
ŽIV proteazių inhibitoriai	Atazanaviras	Nelfinaviras
	Darunaviras	Ritonaviras
	Fosamprenaviras	Sakvinaviras
	Lopinaviras	Tipranaviras
HCV proteazių inhibitoriai	Bocepreviras Simepreviras	Telapreviras
Atvirkštinės transkriptazės arba DNR polimerazės inhibitoriai	Abakaviras	Gancikloviras
	Acicloviras	Lamivudinas
	Adefoviro dipivoksilas	Sofosbuviras
	Cidofoviras	Telbivudinas
	Emtricitabinas	Tenofoviras
	Entekaviras	Valgancikloviras
	Foskarnetas	Zidovudinas
Junginiai oportunistinėms infekcijoms gydyti	Azitromicinas	Pirazinamidas
	Klaritromicinas	Rifabutinas
	Etambutolis	Rifampicinas
	Flukonazolis	Sulfametoksazolis
	Izoniazidas	Trimetoprimas

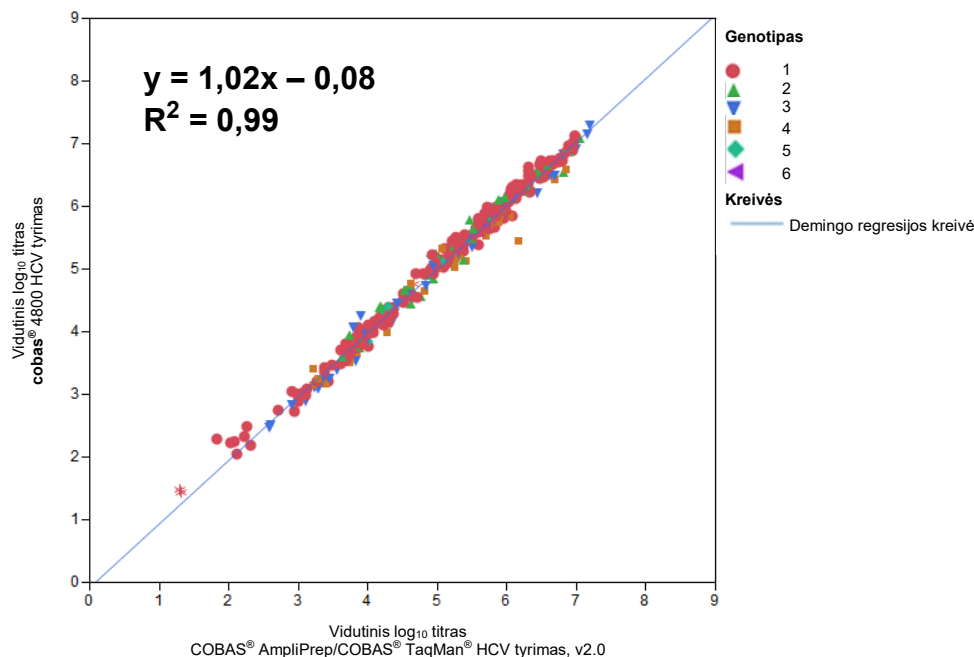
Metodų palyginimas

cobas® HCV našumo vertinimas lyginant su **COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV** kiekybiniu v2.0 tyrimu

cobas® HCV ir **COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV** kiekybinio v2.0 tyrimo (TaqMan® HCV Test, v2.0) našumas buvo lyginamas analizuojant HCV užsikrėtusių pacientų plazmos su EDTA mėginius. Iš viso po du kartus buvo ištirti 176 visų HCV genotipų plazmos su EDTA ir 176 serumo mėginiai. Abiejų tyrimų visi rezultatai buvo tinkami vertinti ir neviršijo kiekybinės analizės intervalo ribų. Buvo atlikta Demingo regresinė analizė. Mėginiams, tirtiems abiem tyrimais, nustatytas vidutinis titro nuokrypis $0,0 \log_{10}$ (95 % pasikliautinis intervalas: -0,01; 0,01).

Demingo regresijos rezultatai pateikti 6 pav. * simbolis paveikslėliuose reiškia vieną rezultato nustatymą. Spalva nurodo genotipą.

6 pav. cobas® HCV ir TaqMan® HCV v2.0 tyrimo plazmos su EDTA ir serumo mėginiuose regresijos analizė

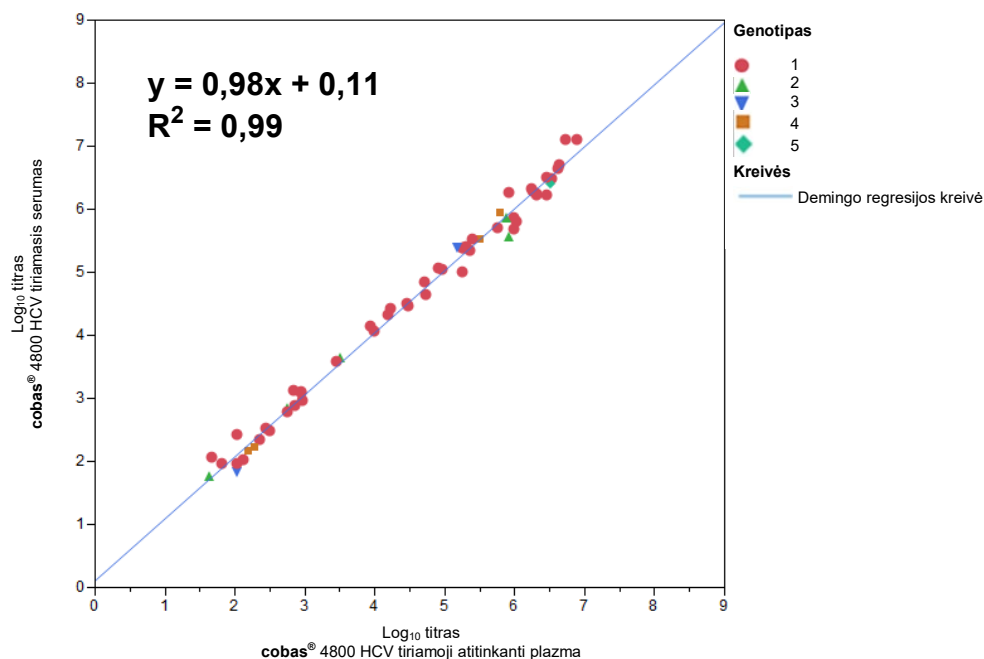


Terpės ekvivalentiškumas – plazma su EDTA ir serumas

Tiriant terpės ekvivalentiškumą ištirti 114 porinių plazmos su EDTA ir serumo mėginių. Iš jų 59 poriniuose mėginiuose buvo HCV. Mėginiuose, kuriuose buvo HCV, rasta 1–5 genotipai visame linijiniame intervale.

Vidutinis titro nuokrypis, nustatytas poriniams plazmos su EDTA ir serumo mėginiams, buvo 0,04 log₁₀ (95 % pasikliautinis intervalas: 0,00; 0,08) (7 pav.).

7 pav. Terpės ekvivalentiškumas – tyrimo charakteristikos tiriant plazmą su EDTA ir serumą



07529716001-05LT

Visos sistemos sutrikimas

Visos sistemos sutrikimų dažnis atliekant **cobas®** HCV tyrimą nustatytas kelis kartus tiriant 100 plazmos su EDTA mėginių, į kuriuos pridėta HCV. Buvo tiriamos tikslinės šių mėginių koncentracijos, maždaug $3 \times \text{LLOQ}$ (45,0 TV/ml).

Šio tyrimo rezultatai patvirtino, kad visi pakartotiniai tyrimo mėginiai tinkami vertinti ir buvo teigiami HCV, taigi bendras visos sistemos sutrikimo koeficientas buvo 0,0 %. Dvišalis 95 % tikslumo patikimumo intervalas buvo 0,0 % apatinei ribai ir 3,6 % viršutinei ribai [0,0 %: 3,6 %].

Kryžminis užteršimas

cobas® HCV kryžminio užteršimo koeficientas buvo nustatytas atliekant 230 HCV neigiamų EDTA plazmos mėginių tyrimo pakartojimų ir 235 aukšto titro $1,8\text{E}+08$ TV/ml HCV mėginių tyrimo pakartojimus. Iš viso buvo atliktos penkios tyrimų procedūros, pakaitomis tiriant teigiamus ir neigiamus mėginius.

Pakartotinai tiriant 230 neigiamus tinkamus vertinti mėginius buvo gauti neigiami rezultatai, o kryžminio užteršimo koeficientas buvo 0,0 %, o vienpusis viršutinis 95 % pasikliautinis intervalas – 1,3 %.

Papildoma informacija

Pagrindinēs tyrimo ypatybės

Mēginio tips	Plazma su EDTA, serumas
Apdorojamas mēginio tūris	400 µl arba 200 µl
Analitinis jautrumas	9,2 TV/ml (400 µl) 15,3 TV/ml (200 µl)
Linijinis intervalas	400 µl: 15,0 TV/ml – 1,0E+08 TV/ml 200 µl: 25,0 TV/ml – 1,0E+08 TV/ml
Specifiškumas	99,5 % (vienašalis 95 % patikimumo intervalas: 98,7 %)
Aptinkami genotipai	HCV 1–6 genotipai

Simboliai

Šie simboliai naudojami Roche PGR diagnostikos produktams žymėti.

16 lentelė. Simboliai, naudojami Roche PGR diagnostikos produktams žymėti

Age/DOB Amžius arba gimimo data	 Priemonė nėra skirta tyrimui šalia paciento	QS IU/PCR QS TV PGR reakcijos metu; naudokite QS tarptautinius vienetus (TV) PGR reakcijos metu, kai skaičiuojami rezultatai.
 Papildoma programinė įranga	 Priemonė nėra skirta savarankiškam išsityrimui	SN Serijos numeris
Assigned Range [copies/mL] Priskirta skalė (kop./ml)	 Platintojas (Pastaba: po šiuo ženklu gali būti nurodyta atitinkama šalis / regionas.)	Site Vieta
Assigned Range [IU/mL] Priskirta skalė (TV/ml)	 Nenaudoti pakartotinai	Procedure Standard Standartinė procedūra
EC REP Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje	 Moteris	STERILE EO Sterilizuota etileno oksidu
BARCODE Brūkšnių kodų duomenų lapas	 Skirta tik IVD efektyvumui įvertinti	 Laikyti tamsoje
LOT Partijos kodas	GTIN Visuotinis prekės numeris	 Temperatūros ribojimas
 Biologinė rizika	 Importuotojas	 Tyrimo nustatymų laikmena
REF Katalogo numeris	IVD <i>In vitro</i> diagnostikos medicinos priemonė	 Šiuo galu į viršų
 CE atitikties ženklavimas; ši priemonė atitinka <i>in vitro</i> diagnostikos medicinos priemonės CE ženklavimo reikalavimus	LLR Priskirtos skalės apatinė riba	Procedure UltraSensitive Ypač tiksli procedūra
Collect Date Paėmimo data	 Vyras	UDI Unikalus priemonės identifikatorius
 Žiūrėti naudojimo instrukcijas	 Gamintojas	ULR Priskirtos skalės viršutinė riba
 Yra pakankamai <n> tyrimų	CONTROL - Neigiama kontrolė	Urine Fill Line Šlapimo užpildymo linija
CONTENT Rinkinio sudėtis	 Nesterilus	Rx Only Taikytina tik JAV: pagal federalinius įstatymus šį prietaisą galima parduoti tik gydytojui arba gydytojo nurodymu.
CONTROL Kontrolinės medžiagos	 Paciento vardas, pavardė	 Naudoti iki datos
 Pagaminimo data	 Paciento numeris	
 Priemonė tyrimui šalia paciento	 Plėšti čia	
 Priemonė skirta savarankiškai išsityr	CONTROL + Teigiama kontrolė	
	QS copies / PCR QS kopijos PGR reakcijos metu; naudokite QS kopijas PGR reakcijos metu, kai skaičiuojami rezultatai.	

Techninė pagalba

Techninės pagalbos kreipkitės į vietos filialą:

https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Gamintojas

17 lentelė. Gamintojas



Pagaminta JAV

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany
www.roche.com

Pagaminta JAV

Prekių ženklai ir patentai

Žr. <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Autorių teisės

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



0123



Šaltinių sąrašas

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):705-714.
3. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol*. 2007;42(7):513-521.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345(1):41-52.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485-1492.
6. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1493-1499.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-965.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-982.
9. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):346-355.
10. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) Practice Guidelines. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update *Hepatology*. 2009;49(4):1335-1374.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433-1444.
12. Poordad F, McCone J, Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-1206.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-2416.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-1217.
15. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-2428.
16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, t al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-1887.
17. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-1877.

18. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1907-1917.
19. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-alpha2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):118-123.
20. European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. Available at: http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014.
21. Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis*. 2003;7:127–137.
22. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-128.
23. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-493.
24. 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;80:869-878.
25. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-417.
26. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-994.
27. Center 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.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Dokumento leidimas

Dokumento leidimo informacija	
Doc Rev. 7.0 02/2024	Atnaujinta lizės rinkinio Lysis Kit 2 pavojaus informacija. Atnaujintas suderintų ženklų puslapis. Ištrauktas skyrius Techninė pagalba. Atnaujintas skyrius Prekių ženklai ir patentai, įskaitant nuorodą. Atnaujinta dabartiniams ekonominės veiklos vykdytojams. Ištrauktas sakinytis apie pagaminimo vietą. Atnaujintas cobas® prekių ženklavimas. Ištrauktas ženklas „Rx Only“. Jei turite klausimų, kreipkitės į vietinį Roche atstovą.
Doc Rev. 8.0 08/2024	Iš antraštinio puslapio išbrauktas užrašas „Rx Only“. Atnaujinta Wash Buffer Kit keliamo pavojaus informacija. Atnaujintas suderintų ženklų puslapis. Jei turite klausimų, kreipkitės į vietinį Roche atstovą.