

**REF** 201400 NeuMoDx™ CMV Quant Test Strip

**R only**

DĖMESIO. Skirta tik JAV eksportui

**IVD** Skirta *in vitro* diagnostikai naudojant sistemas „NeuMoDx 288“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“

Informacinių lapelių atnaujinimai pateikiami svetainėje: [www.qiagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiagen.com/neumodx-ifu)

Išsamias instrukcijas žr. „NeuMoDx 288 Molecular System“ operatoriaus vadove; leid. Nr. 40600108

Išsamias instrukcijas žr. „NeuMoDx 96 Molecular System“ operatoriaus vadove; leid. Nr. 40600317

**PASKIRTIS**

„NeuMoDx CMV Quant Assay“ yra automatizuotas, *in vitro* nukleorūgščių amplifikacijos tyrimas, skirtas citomegalo viruso (CMV) DNR kiekybiškai nustatyti CMV gB1–gB4 genotipus žmogaus plazmos mėginiuose, paimituose iš CMV užsikrėtusių asmenų. Tyrime „NeuMoDx CMV Quant Assay“, atliekamame sistemomis „NeuMoDx 288 Molecular System“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“ („NeuMoDx System(s)“), naudojamas automatizuotas DNR ekstrahavimas, skirtas taikinio nukleorūgščiai izoliuoti iš mėginio, ir realiojo laiko polimerazės grandininė reakcija (PGR), kuria tiriamos itin konservatyvios citomegaloviruso geno sekos.

Tyrimas „NeuMoDx CMV Quant Assay“ yra skirtas citomegalo viruso (CMV) DNR *in vitro* kiekybiškai nustatyti šviežiuose ir užšaldytuose žmogaus plazmos mėginiuose, naudojant sistemas „NeuMoDx 288“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“. Šis tyrimas turėtų būti naudojamas atsižvelgiant į klininius simptomus ir kitus ligos prognozės laboratorinius žymenis, skirtus CMV infekcija sergančių asmenų priežiūrai ir stebėjimui. Tyrimas nėra skirtas naudoti kaip atrankinės donorų patikros tyrimas, norint nustatyti, ar kraujyje arba kraujo produktuose yra CMV.

**SANTRAUKA IR PAAIŠKINIMAS**

Žmogaus visos sudėties kraują, surinktą į sterilius kraujo paėmimo mėgintuvėlius su EDTA arba ACD antikoagulantu, galima naudoti plazmai paruošti. Ruošiantis tyrimui, plazma, esanti pirminiame arba antriniame mėginių mėgintuvėlyje, suderinamame su „NeuMoDx System“, įdedama į sistemą „NeuMoDx System“ naudojant specialų mėginių mėgintuvėlių laikiklį, kad būtų galima pradėti apdorojimą. Kiekviename mėginyje 550 µl plazmos ėminio alikvotinės dalies sumaišoma su lizės buferiniu tirpalu „NeuMoDx Lysis Buffer 1“. Sistema „NeuMoDx System“ automatiškai atlieka visus veiksmus, reikiamus norint ekstrahuoti taikinio nukleorūgštį, paruošti realiojo laiko PGR amplifikacijai skirtą izoliuotą DNR ir, jei yra, amplifikuoti bei aptikti amplifikacijos produktus (CMV geno taikinio dalis itin konservatyviose srityse). Tyrime „NeuMoDx CMV Quant Assay“ yra DNR ėminio apdoravimo kontrolinė medžiaga (Sample Process Control 1, SPC1), padedanti stebėti galimai slopinančias medžiagas ir sistemos „NeuMoDx System“ ar reagentų triktis, kurios gali atsirasti ekstrahavimo ir amplifikacijos proceso metu.

CMV yra plačiai paplitęs žmogaus herpeso viruso šeimai priklausantis dvigrandės DNR virusas, kuriuo gali užsikrėsti bet kokio amžiaus žmonės. Manoma, kad iki 40 metų daugiau nei pusė asmenų užsikrės CMV.<sup>1</sup> CMV plinta per kūno skysčius, tokius kaip seilės, šlapimas, kraujas, ašaros, sperma ir motinos pienas. CMV užsikrėtusiems imunokompetentiškiems asmenims paprastai nepasireiškia simptomai, tačiau kūdikiams ir silpno imuniteto žmonėms gali išsivystyti sunki infekcija. Nėščios motinos gali perduoti CMV savo negimusiems vaikams ir sukelti įgimtą CMV, dėl kurio gali sutrikti klausos ir atsirasti kitų vystymosi ir motorikos sutrikimų. CMV yra pagrindinis ligos sukėlėjas nusilpusio imuniteto pacientams, įskaitant pacientus, kuriems atlikta solidinių organų ar hemopoetinių ląstelių transplantacija, ŽIV užkrėstus ir imunomoduliuojančiais vaistais gydomus pacientus.<sup>2</sup> CMV viruso koncentracija dažniausiai stebima nusilpusio imuniteto asmenims, kuriems dėl šio viruso išsivysto daug ligų, įskaitant plaučių uždegimą, virškinimo trakto ligą, hepatitą ir encefalitą, taip pat padidėja organų atmetimo ir kitų oportunistinių infekcijų tikimybė.

CMV infekcijos diagnozė nėra grindžiama vien nukleorūgščių tyrimais (Nucleic Acid Testing, NAT); NAT tyrimai naudojami kartu su antigenų tyrimais, kurie apima ankstyvo struktūrinio CMV apatinės matricos baltymo polimorfonuklearinių leukocitų (polymorphonuclear leukocytes, PMN) dažymą. Taip pat diagnozė grindžiama kitais simptomams, kuriuos pacientas gali patirti. CMV viruso koncentracijos tyrimai yra paprastai naudojami siekiant nustatyti, kada reikalingas antivirusinis gydymas, ir stebint tokių gydymų veiksmingumą.<sup>3</sup> Nors dabartinėse CMV užkrėstų nusilpusio imuniteto asmenų priežiūros ir gydymo rekomendacijose nėra aiškiai nurodyta, kada pradėti antivirusinį gydymą, visose rekomendacijose pabrėžiama, kad pradėjus antivirusinį gydymą reikia nuolat stebėti viruso koncentraciją, kad gydomiems asmenims galima būtų sušvelninti sunkų šalutinį vaistų poveikį.

**PROCEDŪROS PRINCIPAI**

Tyrimas „NeuMoDx CMV Quant Assay“ sistemoje „NeuMoDx System“ naudoja juostelę „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“, kalibravimo medžiagas „NeuMoDx CMV Calibrator“, išorines kontrolines medžiagas „NeuMoDx CMV External Control“, buferinį tirpalą „NeuMoDx Lysis Buffer 1“ ir „NeuMoDx“ bendrojo naudojimo reagentus analizei atlikti. Tyrimas „NeuMoDx CMV Quant Assay“ apima automatizuotą DNR ekstrahavimą, amplifikavimą ir aptikimą realiojo laiko PGR metodu. Visos sudėties kraujo mėginiai plazmai paruošti imami į EDTA ar ACD mėgintuvėlius. Plazmos mėginys su sistema „NeuMoDx System“ suderinamame mėginio mėgintuvėlyje įdedamas į mėginių mėgintuvėlių laikiklį, kuris po to įkeliamas apdoroti į sistemą „NeuMoDx System“. Operatoriui jokių papildomų veiksmų atlikti nereikia.

Sistemose „NeuMoDx System“ naudojant kaitinimo, lizės fermento ir ekstrahavimo reagentų derinį, automatiškai atliekama ląstelių lizė, DNR ekstrahavimas ir inhibitorių pašalinimas. Išsiskyrusias nukleorūgštis sulauko paramagnetinės dalelės. Dalelės su prijungtomis nukleorūgštimis įkeliamos į kasetę „NeuMoDx Cartridge“, kurioje neprijungti, ne DNR komponentai toliau išplaujami plovimo reagentu „NeuMoDx Wash Reagent“, o prijungta DNR eliuuojama reagentu „NeuMoDx Release Reagent“. Tada eliuota DNR naudojama sistemoje „NeuMoDx System“, kad galima būtų rehidrinti patentuotus „NeuDry™“ amplifikavimo reagentus, kurių sudėtyje yra visi specifiniai CMV ir SPC1 taikinių PGR amplifikavimui būtini elementai. Praskiedus „NeuDry“ PGR reagentus, sistema „NeuMoDx System“ išpilsto paruoštą PGR mišinį į kasetę „NeuMoDx Cartridge“. Kontrolinių ir tikslinių DNR sekų (jei yra) amplifikavimas ir aptikimas vyksta kasetės „NeuMoDx Cartridge“ PGR kameros dalyje. Kasetė „NeuMoDx Cartridge“ pagaminta taip, kad po realiojo laiko PGR amplifikacijos liktų joje, taip iš esmės pašalinant užteršimo po amplifikacijos riziką.

Amplifikuoti taikiniai aptinkami realiojuoju laiku, naudojant hidrolizės zondų chemiją (dažnai vadinamą „TaqMan®“ chemija), kurioje naudojamos amplikonams būdingos fluorogeninio oligonukleotidų zondo molekulės atitinkamoms jų tikslinėms sekoms.

„TaqMan“ zondai sudaryti iš fluoroforo, kovalentiškai prisijungusio prie oligonukleotido zondo 5' galo, ir slopiklio ties 3' galu. Kol zondas yra nepažeistas, fluoroforas ir slopiklis yra arti, todėl slopiklio molekulė slopina fluorescenciją dėl Förster rezonansinės energijos pernašos (angl. „Förster Resonance Energy Transfer“, FRET).

„TaqMan“ zondai sukurti taip, kad prisijungtų prie specifinių pradmenų rinkiniu amplifikuotos DNR srities. Kai Taq DNR polimerazė ilgina pradmenį ir sintetina naują grandinę, Taq DNR polimerazės 5'–3' egzozonukleazės aktyvumas skaido prie matricos prisijungusį zondą. Zondo skilimas išlaisvina fluoroforą ir padidina atstumą iki slopiklio, todėl įveikiamas slopinamasis poveikis dėl FRET ir galima aptikti fluoroforo fluorescenciją. Gautas fluorescencinis signalas, aptiktas sistemos „NeuMoDx System“ kiekybinės PGR termocikleriu, yra tiesiogiai proporcingas išlaisvintam fluoroforui ir gali būti siejamas su esamu tikslinės DNR kiekiu.

„TaqMan“ zondas, 5' gale pažymėtas fluoroforu (sužadinimas: 490 nm, emisija: 521 nm), o 3' gale – tamsiuoju slopikliu (angl. *dark quencher*), yra naudojamas CMV DNR aptikti. Norint aptikti SPC1, „TaqMan“ zondas 5' gale pažymimas alternatyviu fluorescenciniu dažikliu (sužadinimas: 535 nm, emisija: 556 nm), o 3' gale – tamsiuoju slopikliu (angl. *dark quencher*). Sistemos „NeuMoDx System“ programinė įranga stebi „TaqMan“ zondų skleidžiamą fluorescencinį signalą kiekvieno amplifikavimo ciklo pabaigoje. Atlikus amplifikaciją, sistemos „NeuMoDx System“ programinė įranga analizuoja duomenis ir pateikia galutinį rezultatą („POSITIVE“ (TEIGIAMA) / „NEGATIVE“ (NEIGIAMA) / „INDETERMINATE“ (NEAIŠKU) / „UNRESOLVED“ (NEIŠSPRĘSTA)). Jei rezultatas yra „POSITIVE“ (TEIGIAMA), „NeuMoDx System“ programinė įranga taip pat pateikia su ėminiu susijusią kiekybinę reikšmę arba praneša, ar apskaičiuota koncentracija neviršija kiekybinio nustatymo ribų.

### REAGENTAI / EKSPLOATACINIAI REIKMENYS

#### Pateikiamos medžiagos

NUOR.	Turinys	Tyrimų skaičius vienete	Tyrimų pakuotėje
201400	„NeuMoDx CMV Quant Test Strip“ Sausi PGR reagentai, kuriuose yra CMV specifinių „TaqMan“ zondų ir pradmenų, SPC1 specifinis „TaqMan“ zondas ir pradmenys.	16	96

#### Nepateikiami, bet reikalingi reagentai ir eksploatacinės medžiagos (galima įsigyti atskirai iš „NeuMoDx“)

NUOR.	Turinys
100200	„NeuMoDx Extraction Plate“ ekstrahavimo plokštelė Sausos paramagnetinės dalelės, lizės fermentas ir ėminių apdorojimo kontrolinės medžiagos
800400	„NeuMoDx CMV Calibrators“ Vienkartinio naudojimo CMV aukštos ir žemos koncentracijų kalibravimo medžiagų rinkiniai, skirti kalibracinės kreivės tinkamumui nustatyti
900401	„NeuMoDx CMV External Controls“ Vienkartinio naudojimo CMV teigiamų ir neigiamų kontrolinių medžiagų rinkiniai kasdieniam tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ tinkamumui nustatyti
400400	„NeuMoDx Lysis Buffer 1“
400100	„NeuMoDx Wash Reagent“
400200	„NeuMoDx Release Reagent“
100100	„NeuMoDx Cartridge“
235903	„Hamilton CO-RE / CO-RE II“ antgaliai (300 µl) su filtrais
235905	„Hamilton CO-RE / CO-RE II“ antgaliai (1000 µl) su filtrais

#### Reikalingi prietaisai

„NeuMoDx 288 Molecular System“ [nuor. Nr. 500100] ar „NeuMoDx 96 Molecular System“ [nuor. Nr. 500200]

### PERSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS

- „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“ skirta *in vitro* diagnostikai ir turėtų būti naudojama tik sistemose „NeuMoDx System“.
- Nenaudokite reagentų ar eksploatacinių reikmenų pasibaigus nurodytam tinkamumo laikui.
- Nenaudokite reagentų, jeigu apsauginė plomba arba gauta pakuotė yra pažeista.
- Nenaudokite eksploatacinių reikmenų arba reagentų, jeigu gautas apsauginis maišelis yra atidarytas arba pažeistas.
- Norint gauti klinikinį ėminių tyrimo rezultatus, reikalinga tinkama tyrimo kalibracija (sukurta apdorojant „NeuMoDx CMV Calibrator“ [nuor. Nr. 800400] aukštos ir žemos koncentracijos kalibravimo medžiagas).
- Atliekant tyrimą „NeuMoDx CMV Quant Assay“, išorinės kontrolinės medžiagos „NeuMoDx CMV External Control“ [nuor. Nr. 900401] turi būti apdorojamos kas 24 valandas.

- Naudojant 32 mėgintuvėlių laikiklį, minimalus mėginio tūris yra 1 ml EDTA / ACD plazmos. Jei tūris yra mažesnis nei 1 ml, gali kilti sistemos „NeuMoDx System“ klaida.
- Tiriant CMV mėginius, laikytus netinkamoje temperatūroje arba ilgiau nei nurodyta, naudojant juostelę „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“, galimi negaliojantys arba klaidingi rezultatai.
- Reagentų ir eksploatacinių reikmenų niekada neužterškite mikrobais ir deoksiribonukleaze (DNaze). Rekomenduojama naudoti sterilius (be DNazės) vienkartinės perkėlimo pipetes. Kiekvienam mėginiui naudokite naują pipetę.
- Norėdami išvengti užteršimo, po amplifikacijos nenaudokite ir nelaužykite kasečių „NeuMoDx Cartridge“. Jokiomis aplinkybėmis neimkite kasečių „NeuMoDx Cartridge“ iš biologiškai pavojingų atliekų talpyklos („NeuMoDx 288 Molecular System“) ar biologiškai pavojingų atliekų dėžės („NeuMoDx 96 Molecular System“). „NeuMoDx Cartridge“ yra sukurta taip, kad apsaugotų nuo užteršimo.
- Tais atvejais, kai laboratorija taip pat atlieka atvirų mėgintuvėlių PGR tyrimus, reikia pasirūpinti, kad tyrimo juostelė „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“, papildomi eksploataciniai reikmenys ir reagentai, reikalingi tyrimams atlikti, asmeninės apsaugos priemonės, tokios kaip pirštinės ir laboratoriniai chalatai, ir sistema „NeuMoDx System“ nebūtų užteršti.
- Dirbant su „NeuMoDx“ reagentais ir eksploataciniais reikmenimis būtina mūvėti švarias nitrilines pirštines be talko. Reikia stengtis neliesti viršutinio kasetės „NeuMoDx Cartridge“ paviršiaus, juostelės „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“ ar plokštelės „NeuMoDx Extraction Plate“ folijos plėvelės paviršiaus arba viršutinio lizės buferinio tirpalo „NeuMoDx Lysis Buffer 1“ paviršiaus. Naudojant eksploatacinius reikmenis ir reagentus, galima liesti tik šoninius paviršius.
- Saugos duomenų lapus (SDL) galima gauti pateikus prašymą.
- Atlikę tyrimą kruopščiai nuplaukite rankas.
- Nesiurbkite į pipetę burna. Nerūkykite, negerkite ir nevalgykite tose vietose, kur apdorojami mėginiai arba reagentai.
- Su mėginiais visada elkitės kaip su infekcinėmis medžiagomis ir laikykitės saugių laboratorinių procedūrų, pvz., aprašytų *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*<sup>4</sup> ir CLSI dokumente M29-A4.<sup>5</sup>
- Išmeskite nepanaudotus reagentus ir atliekas laikydamiesi šalies, federalinių, provincijos, valstijos ir vietos teisės aktų.

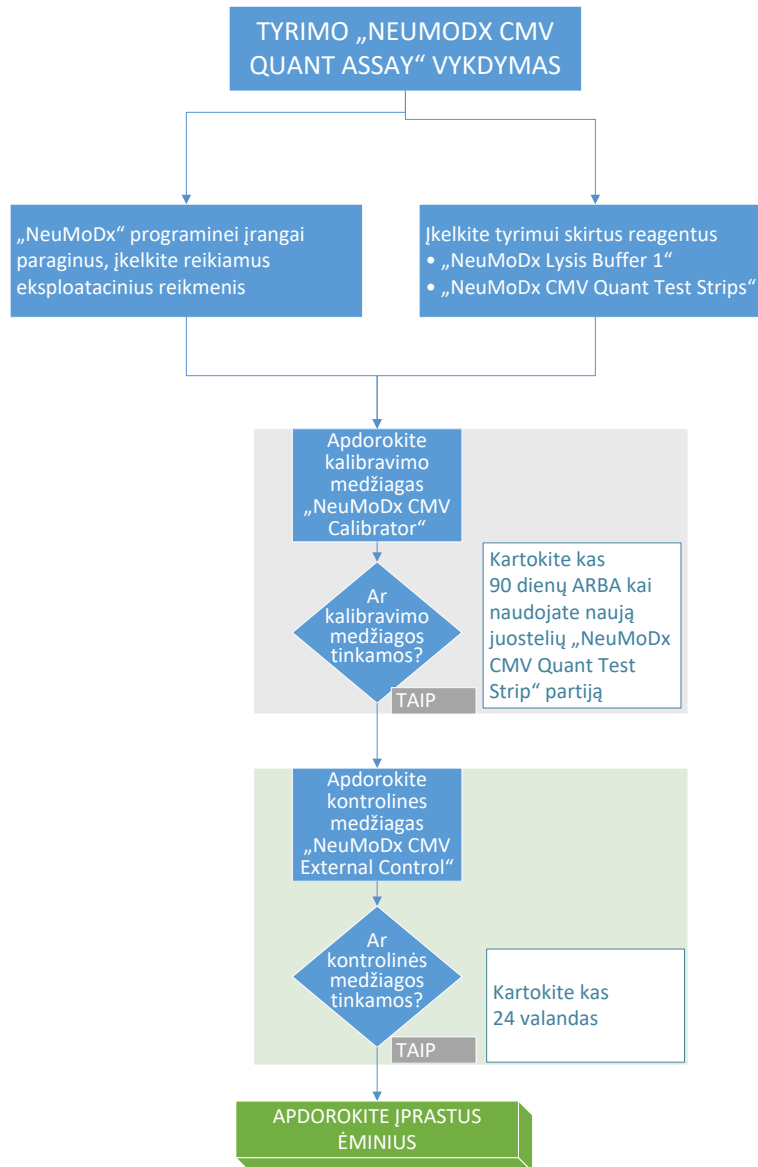
### PRODUKTO LAIKYMAS, NAUDOJIMAS IR STABILUMAS

- Visi „NeuMoDx“ reagentai ir eksploataciniai reikmenys (išskyrus išorines kontrolines medžiagas ir kalibravimo medžiagas) yra stabilūs pirminėje pakuotėje visą produkto etiketėje nurodytą tinkamumo laiką, laikant 18–23 °C temperatūroje.
- Juostelė „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“, įdėta į sistemą „NeuMoDx System“, yra stabili 14 dienų; „NeuMoDx System“ programinė įranga paragins išimti tyrimo juosteles, kurios buvo naudojamos sistemoje „NeuMoDx System“ ilgiau nei 14 dienų, ir reikės atidaryti naujas juosteles „NeuMoDx CMV Quant Test Strips“ ir įdėti į sistemą „NeuMoDx System“.
- „NeuMoDx“ kalibravimo ir kontrolės medžiagos neužkrečiamos, tačiau panaudojus jas reikia išmesti su laboratorijos biologiškai pavojingomis atliekomis, nes po apdorojimo sistemoje jose gali būti tikslinių medžiagų, kurios gali užteršti, jei nebus tinkamai tvarkomos.

### MĖGINIO PAĖMIMAS, GABENIMAS IR LAIKYMAS

1. Visus mėginius tvarkykite taip, lyg jie galėtų perduoti infekcines medžiagas.
2. Neužšaldykite pirminiuose mėgintuvėliuose laikomo visos sudėties kraujo ir kitų mėginių.
3. Norėdami paruošti plazmos mėginius, visos sudėties kraują imkite į sterilius mėgintuvėlius ir naudokite EDTA ar ACD kaip antikoagulantus. Vykdykite mėginių paėmimo mėgintuvėlių gamintojo instrukcijas.
4. Visos sudėties kraujo mėginius, surinktus naudojant anksčiau nurodytas priemonės, galima laikyti ir (arba) gabenti iki 24 valandų 2–25 °C temperatūroje, prieš paruošiant plazmą. Paruošti plazmos mėginiai reikia laikantis gamintojo instrukcijų.
5. Prieš apdorojimą paruošti plazmos mėginiai gali būti laikomi sistemoje „NeuMoDx System“ iki 8 valandų. Jei juos reikia laikyti ilgiau, patartina mėginius padėti į šaldytuvą arba užšaldyti.
6. Paruošti plazmos mėginiai prieš tyrimą turi būti laikomi 2–8 °C temperatūroje ne ilgiau nei 7 dienas arba kambario temperatūroje ne ilgiau nei 8 valandas.
7. Paruoštus mėginius prieš apdorojimą galima laikyti ≤ –20 °C iki 26 savaičių; prieš naudojimą plazmos mėginių negalima užšaldyti / atitirpinti daugiau nei 2 kartus.
  - a. Jei mėginiai užšaldomi, leiskite jiems visiškai atitirpti kambario temperatūroje (15–30 °C), tada kratydami sumaišykite juos, kad mėginys tolygiai pasiskirstytų.
  - b. Užšaldytiems mėginiams atitirpus, tyrimą reikia atlikti per 8 valandas.
8. Gabenami mėginiai turėtų būti supakuoti ir pažymėti etiketėmis pagal galiojančius šalies ir (arba) tarptautinius reikalavimus.
9. Aiškiai pažymėkite mėginius ir nurodykite, kad jie yra skirti CMV tyrimams.
10. Daugiau informacijos pateikta skirsnyje „Pasiruošimas tyrimui“.

Bendra tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ vykdymo eiga aprašyta toliau nurodytame 1 pav.



1 pav. „NeuMoDx CMV Quant Assay“ vykdymo darbo eiga

## NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

### Pasiruošimas tyrimui

1. Ant mėginio mėgintuvėlio, suderinamo su sistema „NeuMoDx System“, užklijuokite mėginio brūkšninio kodo etiketę.
2. Jei naudojate 32 mėgintuvėlių laikiklį, perkėlimo pipete įlašinkite  $\geq 1$  ml plazmos į brūkšninio kodu pažymėtą (antrinį) mėginio mėgintuvėlį. Jei naudojate 24 mėgintuvėlių laikiklį, įlašinkite  $> 2$  ml. Elkitės atsargiai, kad iš plazmos ėminio į mėgintuvėlį neperkeltumėte krešulių. Kiekvienam mėginiui naudokite kitą perkėlimo pipetę.
3. Pagal apdorojimui naudojamą mėginių mėgintuvėlių laikiklį antrinis mėgintuvėlis turi atitikti toliau nurodytas mėgintuvėlio specifikacijas, suderinamas su sistema „NeuMoDx System“.
  - 32 mėgintuvėlių laikiklis: 11–14 mm skersmens ir 60–120 mm aukščio
  - 24 mėgintuvėlių laikiklis: 14,5–18 mm skersmens ir 60–120 mm aukščio

### Sistemos „NeuMoDx™ System“ naudojimas

Išsamios informacijos rasite „NeuMoDx 288 Molecular System“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“ operatoriaus vadovuose (leid. Nr. 40600108 ir 40600317).

1. Užpildykite vieną ar daugiau „NeuMoDx System Test Strip“ juostelių laikiklių juostelėmis „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“ ir naudodami jutiklinį ekraną įkelkite tyrimo juostelių laikiklį (-ius) į sistemą „NeuMoDx System“.
2. „NeuMoDx System“ programinei įrangai paraginus, į „NeuMoDx System“ eksploatacinių reikmenų laikiklius įdėkite reikiamus eksploatacinius reikmenis ir naudodami jutiklinį ekraną įkelkite laikiklį (-ius) į sistemą „NeuMoDx System“.
3. „NeuMoDx System“ programinei įrangai paraginus, atitinkamai pakeiskite „NeuMoDx Wash Reagent“, „NeuMoDx Release Reagent“, ištuštinkite užpildymo atliekas ar biologiškai pavojingų atliekų talpyklą.
4. „NeuMoDx System“ programinei įrangai paraginus, jei reikia, apdorokite kalibravimo medžiagas [nuor. Nr. 800400] ir (arba) išorines kontrolines medžiagas [nuor. Nr. 900401]. Daugiau informacijos apie kalibravimo ir kontrolines medžiagas pateikta skirsnyje „Rezultatų apdorojimas“.
5. Įdėkite mėginių / kalibravimo / kontrolinių medžiagų mėgintuvėlį (-ius) į standartinį 32 mėgintuvėlių laikiklį ir įsitinkinkite, kad nuo visų mėginių mėgintuvėlių nuimti dangteliai.
6. Įstatykite mėginių mėgintuvėlių laikiklį į bet kurią laisvą automatinio įkėliklio lentynos padėtį ir naudodami jutiklinį ekraną įkelkite laikiklį į sistemą „NeuMoDx System“. Tokiu būdu bus pradėtas (-i) nurodytas (-i) įdėtų mėginių tyrimas (-ai).

### APRIBOJIMAI

- Juostelę „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“ galima naudoti tik sistemose „NeuMoDx System“.
- Juostelės „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“ efektyvumas buvo nustatytas plazmos mėginiams, paruoštiems iš visos sudėties kraujo, surinkto su EDTA / ACD kaip antikoagulantu; juostelės „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“ naudojimas su kito tipo klinikiniais mėginiais nebuvo vertintas ir kito tipo mėginių tyrimo efektyvumo charakteristikos nėra žinomos.
- CMV aptikimas priklauso nuo ėminyje esančių organizmų skaičiaus, todėl patikimi rezultatai priklauso nuo tinkamo mėginio paėmimo, tvarkymo ir laikymo.
- Kalibravimo ir išorines kontrolines medžiagas reikia apdoroti kaip rekomenduojama informaciniuose lapeliuose ir, paraginus „NeuMoDx System“ programinei įrangai, prieš apdorojant įprastus kliniskus ėminius.
- Dėl netinkamo mėginių paėmimo, naudojimo, laikymo, techninės klaidos ar mėginių mėgintuvėlių supainiojimo gali būti gauti klaidingi rezultatai. Jei viruso dalelių skaičius ėminyje yra mažesnis nei „NeuMoDx CMV Quant Assay“ aptikimo riba, taip pat gali būti gauti klaidingai neigiami rezultatai.
- Sistema „NeuMoDx System“ gali naudoti tik darbuotojai, kurie yra išmokyti dirbti su sistema „NeuMoDx System“.
- Jei tiek CMV taikiny, tiek SPC1 taikiny neamplifikuojami, bus pateiktas negaliojantis rezultatas („Indeterminate“ (neaišku) arba „Unresolved“ (neišspręsta) ir tyrimą reikės pakartoti.
- Jei tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ rezultatas yra „Positive“ (teigiamas), tačiau kiekybinio nustatymo vertė viršija kiekybinio nustatymo ribas, sistema „NeuMoDx System“ praneš, ar aptikta CMV vertė yra mažesnė už apatinę kiekybinio nustatymo ribą (Lower Limit of Quantitation, LLoQ), ar didesnė už viršutinę kiekybinio nustatymo ribą (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
- Jeigu aptikta CMV reikšmė yra mažesnė už LLoQ, tyrimą „NeuMoDx CMV Quant Assay“ galima pakartoti (jei reikia), naudojant kitą mėginio alikvotinę dalį.
- Jei aptikta CMV vertė yra didesnė už ULoQ, tyrimą „NeuMoDx CMV Quant Assay“ galima pakartoti, naudojant praskiestą pradinio mėginio alikvotinę dalį. Rekomenduojama skiesti 1:100 arba 1:1000 santykiu CMV neigiamoje plazmoje arba skiediklyje „Basematrix 53 Diluent“ („Basematrix“) („SeraCare“, Milfordas, MA). Pradinio mėginio koncentraciją galima apskaičiuoti šiuo būdu:  

$$\text{pradinio mėginio koncentracija} = \log_{10}(\text{skiedimo koeficientas}) + \text{nustatyta praskiesto ėminio koncentracija}$$
- Dėl plazmoje retkarčiais atsirandančių PGR inhibitorių gali kilti sistemos klaida „Quantitation Error“ (kiekybinio nustatymo klaida); tokiu atveju rekomenduojama kartoti tyrimą naudojant tą patį mėginį, praskiestą „Basematrix“ santykiu 1:10 arba 1:100.
- „Positive“ (teigiamas) rezultatas nebūtinai reiškia, kad mėginyje yra gyvybingų organizmų. Tačiau teigiamas rezultatas gali reikšti, kad mėginyje yra citomegalo viruso DNR.
- Konservatyvių sričių, kurios yra „NeuMoDx CMV Quant Assay“ taikiny, delecijos ar mutacijos gali turėti įtakos aptikimui ir dėl to naudodami „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“ gali būti gautas klaidingas rezultatas.
- „NeuMoDx CMV Quant Assay“ rezultatai turėtų būti naudojami kartu su klinikinio stebėjimo duomenimis ir kita gydytojo turima informacija. Tyrimas nėra skirtas infekcijai diagnozuoti.
- Tvarkant pacientų mėginius rekomenduojama taikyti gerąją laboratorinę praktiką, įskaitant pirštinių keitimą, kad būtų galima išvengti užteršimo.

### REZULTATŲ APDOROJIMAS

Prieinamus rezultatus galima peržiūrėti ir spausdinti sistemos „NeuMoDx System“ jutiklinio ekrano lango „Results“ (rezultatai) skirtuke „Results“ (rezultatai).

Tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ rezultatus automatiškai generuoja sistemos „NeuMoDx System“ programinė įranga, kuri naudoja sprendimų algoritmą ir rezultatų apdorojimo parametrus, nurodytus „NeuMoDx CMV“ tyrimo apibrėžimo faile (Assay Definition File, CMV ADF). Remiantis taikinio amplifikacijos būkle ir ėminio apdorojimo kontroline medžiaga, tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ rezultatas gali būti „Negative“ (neigiama), „Positive“ (teigiama) su nustatyta CMV koncentracija, „Positive“ (teigiama), viršija ULoQ, „Positive“ (teigiama) nesiekia LLoQ, „Indeterminate“ (neaišku) ar „Unresolved“ (neišspręsta). Rezultatai pateikiami pagal sprendimų algoritmą 1 lentelėje.

#### 1 lentelė. Tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ sprendimų algoritmas

Rezultatas	CMV	Ėminio apdorojimo kontrolinė medžiaga (SPC1)
Teigiamas	$[2 \leq Ct \leq 9 \text{ IR } EPR > 2 \text{ IR } EP \geq 1500]$ OR (ARBA) $[9 \leq Ct \leq 41 \text{ AND } (IR) EP \geq 1500]$	N/A (Netaikytina)
„Positive“ (teigiama), viršija viršutinę kiekybinio nustatymo ribą ( $\text{Log}_{10}$ IU/ml)	[KONC.] > 8,0 $\text{log}_{10}$ IU/ml, „NO QUANT“ (KIEKIS NEAPSKAIČIUOTAS)	N/A (Netaikytina)
„Positive“ (teigiama), nesiekia apatinės kiekybinio nustatymo ribos ( $\text{Log}_{10}$ IU/ml)	[KONC.] < 1,3 $\text{log}_{10}$ IU/ml, „NO QUANT“ (KIEKIS NEAPSKAIČIUOTAS)	N/A (Netaikytina)
„Negative“ (neigiama)	Nėra AR $[2 \leq Ct < 9 \text{ IR } EPR \leq 2]$ OR (ARBA) $[9 \leq Ct \leq 41 \text{ AND } (IR) EP < 1500]$ OR (ARBA) $Ct > 41$	„AMPLIFIED“ (AMPLIFIKUOTA) ( $28 \leq Ct \leq 34$ ) ir $EP \geq 2000$
„Indeterminate“ (neaišku)	„NOT AMPLIFIED/Systems Errors Noted“ (NEAMPLIFIKUOTA / pastebėta sistemos klaidų)	
„Unresolved“ (neišspręsta)	„NOT AMPLIFIED/No System Errors Noted“ (NEAMPLIFIKUOTA / nepastebėta jokių sistemos klaidų)	

EP = „End Point Fluorescence“ (galutinė fluorescencija) (po pradinio lygio korekcijos); EPR = „End Point Fluorescence Ratio“ (galutinės fluorescencijos santykis);  $C_t$  = ciklo slenkstinė reikšmė;

„Quant“ = apskaičiuotas CMV kiekis, išreikštas  $\text{log}_{10}$  IU/ml. Tyrimo skaičiavimas aprašytas toliau.

#### Tyrimo skaičiavimas

- Ėminiuose, kurių koncentracija yra tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ kiekybinio nustatymo intervale, CMV DNR koncentracija apskaičiuojama naudojant įrašytą kalibracinę kreivę ir kalibravimo koeficientą.
  - „Kalibravimo koeficientas“ apskaičiuojamas remiantis apdorotų kalibravimo medžiagų „NeuMoDx CMV Calibrator“ rezultatais, norint nustatyti kalibracinės kreivės tinkamumą su konkrečia juostelės „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“ partija, konkrečioje sistemoje „NeuMoDx System“.
  - Kalibravimo koeficientas naudojamas nustatant galutinę CMV DNR koncentraciją.
- „NeuMoDx CMV Quant Assay“ rezultatai pateikiami  $\text{log}_{10}$  IU/ml.
- Gautą nežinomų mėginių kiekį galima atsekti pagal PSO 1-ąjį CMV tarptautinį standartą.

#### Tyrimo kalibracija

Norint nustatyti CMV DNR kiekį mėginiuose, reikalinga pagal kalibracinę kreivę suderinta kalibracija. Siekiant gauti tinkamus rezultatus, tyrimo kalibracija turi būti atlikta naudojant „NeuMoDx Molecular, Inc.“ pateiktas kalibravimo medžiagas.

#### Išorinės kalibravimo medžiagos

- Kalibravimo medžiagos „NeuMoDx CMV Calibrator“ pateikiamos rinkinyje [nuor. Nr. 800400] ir jose yra neinfekcinis, inkapsuluotas CMV taikiny, paruoštas skiediklyje „Basematrix“.
- CMV kalibravimo medžiagų rinkinį reikia apdoroti su kiekviena nauja juostelių „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“ partija, įkėlus „CMV“ tyrimo apibrėžimo failą į sistemą „NeuMoDx System“, pasibaigus esamo kalibravimo medžiagų rinkinio tinkamumo laikotarpiui (šiuo metu yra nustatytas 90 dienų laikotarpis) arba modifikavus „NeuMoDx System“ programinę įrangą.
- „NeuMoDx System“ programinė įranga įspės naudotoją, kai reikės apdoroti kalibravimo medžiagas; naują tyrimo juostelių partiją galima naudoti tyrimui tik tuomet, kai sėkmingai apdorojamos kalibravimo medžiagos.
- Kalibracijos tinkamumas nustatomas toliau nurodytu būdu.
  - Norint nustatyti tinkamumą, reikia apdoroti dviejų kalibravimo medžiagų rinkinį – vieną aukštos ir vieną žemos koncentracijos.
  - Norint gauti tinkamus rezultatus, bent 2 iš 3 kartotinių mėginių rezultatai turi atitikti iš anksto nustatytus parametrus. Žemos koncentracijos kalibravimo medžiagos nominali tikslinė vertė yra 3  $\text{log}_{10}$  IU/ml, o aukštos koncentracijos kalibravimo medžiagos – 5  $\text{log}_{10}$  IU/ml.

- c) Kalibravimo koeficientas skaičiuojamas siekiant įvertinti numatomas variacijas tarp tyrimo juostelių partijų; šis kalibravimo koeficientas naudojamas galutinei CMV koncentracijai nustatyti.
5. Jei patikros metu nustatoma, kad viena ar abi kalibravimo medžiagos yra netinkamos, pakartotinai apdorokite netinkamą (-as) kalibravimo medžiagą (-as) naudodami naują flakoną. Tuo atveju, kai netinkama yra tik viena kalibravimo medžiaga, galima pakartotinai apdoroti tik tą kalibravimo medžiagą, nes sistema nereikalauja vėl apdoroti abiejų kalibravimo medžiagų.
6. Jei patikros metu du kartus iš eilės nustatoma, kad kalibravimo medžiaga (-os) yra netinkama (-os), kreipkitės į „NeuMoDx Molecular, Inc.“.

### Kokybės kontrolė

Vietiniuose reikalavimuose dažniausiai nurodoma, kad laboratorija yra atsakinga už kontrolės procedūrų, kuriomis stebimas viso analitinio proceso tikslumas ir glaudumas, vykdymą. Naudodama patvirtintas nemodifikuotas tyrimo sistemos veikimo specifikacijas, laboratorija turi nustatyti kontrolinių medžiagų tyrimų skaičių, tipą ir dažnumą.

### Išorinės kontrolinės medžiagos

- Išorines kontrolines medžiagas, kuriose yra teigiamoms kontrolinėms medžiagoms skirtas neinfekcinis, inkapsuluotas CMV taikiny, paruoštas skiediklyje „Basematrix“, „NeuMoDx Molecular, Inc.“ teikia rinkinyje su išorinėmis kontrolinėmis medžiagomis „NeuMoDx CMV External Control“ [nuor. Nr 900401].
- Teigiamą ir neigiamą išorines kontrolines medžiagas reikia apdoroti kas 24 valandas. Jei tinkamą naudoti išorinių kontrolinių medžiagų rinkinio nėra, prieš pateikiant ėminių rezultatus, „NeuMoDx System“ programinė įranga paragins naudotoją apdoroti kontrolines medžiagas.
- Norėdami naudoti išorines kontrolines medžiagas, išimkite išorinių kontrolinių medžiagų rinkinį iš šaldiklio ir palaikykite flakonus kambario temperatūroje (15–30 °C), kol jų turinys visiškai atitirps. Švelniai kratydami sumaišykite, kad užtikrintumėte homogeniškumą.
- Naudodami jutiklinį ekraną ir mėginių mėgintuvėlių laikiklį, įstatytą automatinio įkėliklio lentynoje, įkelkite teigiamos ir neigiamos kontrolinių medžiagų flakonus į „NeuMoDx System“. Jei tyrimui reikalingi reagentai ir eksploataciniai reikmenys yra prieinami, „NeuMoDx System“ atpažins brūkšninį kodą ir pradės mėginių mėgintuvėlių apdorojimą.
- Išorinių kontrolinių medžiagų tinkamumą sistema „NeuMoDx System“ įvertins pagal numatomą rezultatą. Teigiamos kontrolinės medžiagos rezultatas turi būti CMV teigiamas, neigiamos kontrolinės medžiagos rezultatas turi būti CMV neigiamas.
- Prieštarigus išorinių kontrolinių medžiagų rezultatus reikia tvarkyti toliau nurodytu būdu.
  - „Positive“ (teigiamas) neigiamos kontrolinės medžiagos ėminio tyrimo rezultatas reiškia, kad mėginys yra užterštas.
  - „Negative“ (neigiamas) teigiamos kontrolinės medžiagos ėminio tyrimo rezultatas gali reikšti, kad kilo su reagentu ar prietaisu susijusi klaida.
  - Abiem šiais atvejais pakartokite nepavykusį kontrolinės (-ių) medžiagos (-ų) „NeuMoDx CMV External Control“ tyrimą, naudodami šviežiai atitirpintą (-us) kontrolinės (-ių) medžiagos (-ų), kurios (-ių) tyrimas nepavyko, flakoną (-us).
  - Jei apdorodami teigiamą išorinę kontrolinę medžiagą „NeuMoDx CMV External Control“ vis gaunate rezultatą „Negative“ (neigiama), kreipkitės į „NeuMoDx“ klientų aptarnavimo tarnybą.
  - Jei apdorodami neigiamą išorinę kontrolinę medžiagą „NeuMoDx CMV External Control“ vis gaunate rezultatą „Positive“ (teigiama), prieš susisiekdami su „NeuMoDx“ klientų aptarnavimo tarnyba, pabandykite pašalinti visus galimo užteršimo šaltinius, taip pat pakeiskite VISUS reagentus.

### Ėminių apdorojimo (vidinės) kontrolinės medžiagos

Į plokštelę „NeuMoDx Extraction Plate“ yra įtraukta egzogeninė ėminio apdorojimo kontrolinė medžiaga (Sample Process Control 1, SPC1). Ji kartu su kiekvienu ėminiu naudojama nukleorūgščių ekstrahavimo ir realiojo laiko PGR amplifikacijos procese. SPC1 specifiniai pradmenys ir zondai taip pat yra kiekvienoje juostelėje „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“, kad būtų galima aptikti SPC1 kartu su tiksline CMV DNR (jei yra) vykdant sudėtinę realiojo laiko PGR. SPC1 amplifikavimo aptikimas leidžia „NeuMoDx System“ programinei įrangai stebėti DNR ekstrahavimo ir PGR amplifikacijos procesų efektyvumą.

### Netinkami rezultatai

Jei sistemoje „NeuMoDx System“ atlikus tyrimą „NeuMoDx CMV Quant Assay“ nepavyksta gauti galiojančio rezultato, pagal įvykusios klaidos tipą rezultatas bus pateikiamas kaip „Indeterminate“ (neaišku) (IND) arba „Unresolved“ (neišspręsta) (UNR).

Rezultatas IND pateikiamas tuo atveju, kai ėminio apdorojimo metu aptinkama sistemos „NeuMoDx System“ klaida. Gavus rezultatą IND, rekomenduojama pakartotinai atlikti tyrimą.

Rezultatas UNR pateikiamas tuo atveju, jei neaptinkama jokia tinkama CMV DNR ar SPC1 amplifikacija ir tai reiškia, kad įvyko su reagentu susijusi triktis ar mėginyje yra inhibitorių. Jeigu pateikiamas rezultatas UNR, tyrimą galima atlikti iš naujo kaip pirmąjį žingsnį. Jei tyrimo nepavyksta pakartotinai atlikti, siekiant sušvelninti ėminio slopinimo poveikį, galima naudoti praskiestą mėginį.

### EFEKTYVUMO CHARAKTERISTIKOS

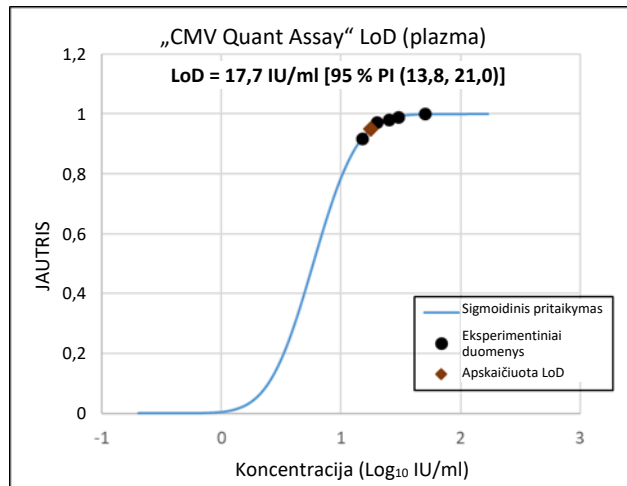
#### Analitinis jautris – aptikimo riba naudojat PSO standartą

Siekiant nustatyti sistemų „NeuMoDx System“ aptikimo ribą (Limit of Detection, LoD), analitinis tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ jautris buvo apibrėžtas atrankiniu būdu patikrintoje neigiamoje žmogaus plazmoje ištyrus PSO 1-ojo tarptautinio standarto neigiamus mėginius ir skiedimo seriją. LoD apibrėžta kaip mažiausia taikinio koncentracija, kurios aptikimo dažnis yra 95 %, kaip nustatyta probito tipo analizės metu. Tyrimas buvo vykdomas 3 dienas keliuose sistemose, naudojant kelias „NeuMoDx“ reagentų partijas. Kiekvienoje sistemoje per dieną apdorota 18 kiekvienos skiedimo koncentracijos kartotinių mėginių. Aptikimo dažniai nurodyti 2 lentelėje.

2 lentelė. Teigiamų rezultatų aptikimo dažnis nustatant tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ LoD

Taikinio koncentracija [IU/ml]	Taikinio koncentracija [ $\log_{10}$ IU/ml]	PLAZMA		
		Tinkamų tyrimų skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Aptikimo dažnis
50	1,70	108	108	100,0 %
30	1,48	108	107	99,1 %
25	1,40	108	106	98,1 %
20	1,30	108	105	97,2 %
15	1,18	108	99	91,7 %
NEG	---	108	0	0,0 %

Nustatyta, kad tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ LoD gB1 atmainos plazmoje yra 17,7 IU/ml ( $1,25 \log_{10}$  IU/ml) su 95 % pasiklovimo intervalu (PI) nuo 13,8 iki 21,0 IU/ml, ( $1,14-1,32 \log_{10}$  IU/ml) [žr. 2 pav.]. Pagal pasisekimo koeficiento analizę LoD tarp genotipų yra 20,0 IU/ml ( $1,30 \log_{10}$  IU/ml).



2 pav. Probito tipo analizė, naudota tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ LoD nustatyti plazmos ėminiuose

#### Analitinis jautris – kiekybinio nustatymo riba – apatinė kiekybinio nustatymo riba (Lower Limit of Quantitation, LLoQ)

Apatinė kiekybinio nustatymo riba (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) apibrėžiama kaip mažiausia taikinio koncentracija, kuriai esant aptikimo dažnis yra > 95 % IR TAE siekia  $\leq 1,0$ . Siekiant nustatyti LLoQ, skaičiuojant LoD buvo apskaičiuota bendra kiekvienos CMV taikinio koncentracijos, kuriai esant aptikimo dažnis buvo > 95 %, analitinė paklaida (Total Analytical Error, TAE). TAE apibrėžiama taip:

$$TAE = \text{sisteminioji paklaida} + 2 \cdot SD \text{ (Westgardo statistika)}$$

Sisteminioji paklaida yra skirtumo tarp apskaičiuotos koncentracijos vidurkio ir tikėtinos koncentracijos absoliučioji vertė. SD yra standartinis kiekybiškai nustatytos ėminio vertės nuokrypis.

Surinkti 5 koncentracijų CMV (gB1 atmainos) plazmos mėginių, naudotų LLoQ tyrime, rezultatai pateikti 3 lentelėje. Pagal šį duomenų rinkinį ir anksčiau apskaičiuotą LoD nustatyta, kad LLoQ yra 20,0 IU/ml ( $1,30 \log_{10}$  IU/ml), ir LLoQ patvirtinta tarp genotipų.



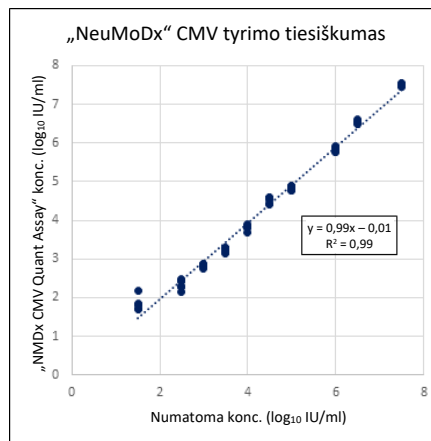
**3 lentelė.** „NeuMoDx CMV Quant Assay“ LLoQ, su paklaida ir TAE

Taikinio konc. [IU/ml]	Taikinio konc. [log <sub>10</sub> IU/ml]	Plazma				
		Vidutinė konc. [log <sub>10</sub> IU/ml]	Aptikimas (%)	SD	Sisteminioji paklaida	TAE
50	1,70	1,75	100,0	0,16	0,05	0,37
30	1,48	1,62	99,1	0,24	0,14	0,62
25	1,40	1,56	98,1	0,19	0,17	0,55
20	1,30	1,57	97,2	0,22	0,27	0,72
15	1,18	1,52	91,7	0,21	0,35	0,78

Pagal abiejų šių tyrimų rezultatus nustatyta, kad tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ LoD ir LLoQ yra 20,0 IU/ml [1,30 log<sub>10</sub> IU/ml].

### Viršutinės kiekybinio nustatymo ribos (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) tiesiškumas ir nustatymas

Tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ tiesiškumas ir viršutinė kiekybinio nustatymo riba (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) buvo nustatyti plazmoje paruošus skiedimo seriją, naudojant „NeuMoDx“ inkapsuluotą CMV taikinį ir teigiamą kontrolinę medžiagą „Exact CMV Positive Control“ („Exact Diagnostics“, Fort Vertas, TX), atsekamą pagal 1-ąjį PSO tarptautinį standartą. 9 mėginių grupė buvo paruošta sudėtinėje CMV neigiamoje plazmoje, norint sukurti mėginių grupę, kurios koncentracijos būtų 8–1,7 log<sub>10</sub> IU/ml intervale. Nustatyta, kad tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ ULoQ lygi 8,0 log<sub>10</sub> IU/ml. Su numatomomis vertėmis palygintos sistemos „NeuMoDx System“ pateiktos CMV tyrimo koncentracijos nurodomos 3 pav.

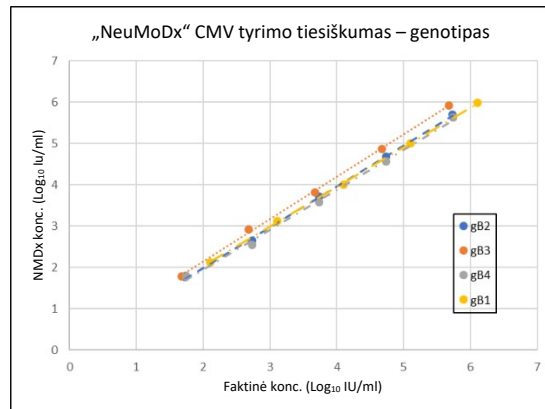

**3 pav.** Tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ tiesiškumas

### Tiesiškumas tarp genotipų

Tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ tiesiškumas tarp keturių CMV genotipų (gB1, gB2, gB3 ir gB4) buvo apibrėžtas ištyrus penkis skirtingas kiekvieno sudėtinėje CMV neigiamoje plazmoje paruošto CMV genotipo koncentracijas. Šiame tyrime tirtų CMV taikinių kiekiai priklausė nuo pradinio mėginio koncentracijos, todėl skyrėsi tarp genotipų. Tyrimas buvo atliekamas tiriant 6 kiekvieno iš 4 genotipų kartotinius mėginius, taikant 5 koncentracijas. Tiesiškumas tarp keturių CMV genotipų pateiktas 4 lentelėje ir 4 pav.

**4 lentelė.** Tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ tiesiškumas tarp genotipų

Genotipas	Tiesinė lygtis y = „NeuMoDx CMV Assay“ kiekybinis nustatymas x = numatomas kiekybinis nustatymas	R <sup>2</sup>
gB1	y = 0,960x + 0,103	0,994
gB2	y = 0,989x + 0,009	0,996
gB3	y = 1,023x + 0,099	0,967
gB4	y = 0,968x + 0,004	0,992



4 pav. Tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ tiesiškumas tarp genotipų

### Analitinis specifiškumas – kryžminis reaktyvumas

Analitinis specifiškumas buvo pademonstruotas atlikus 35 mikroorganizmų, kurie paprastai aptinkami kraujo / plazmos mėginiuose, ir filogenetiškai į CMV panašių rūšių atrankinę patikrą dėl kryžminio reaktyvumo. Organizmai buvo paruošti 5–6 organizmų telkiniuose ir tirti esant aukštai koncentracijai. Tirti organizmai parodyti 5 lentelėje. Nebuvo pastebėta jokio kryžminio reaktyvumo su jokiais tirtais organizmais, tokiu būdu patvirtinant 100 % tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ analitinį specifiškumą.

5 lentelė. Analitiniams specifiškumui pademonstruoti naudoti patogenai

Ne tiksliniai organizmai					
BK poliomos virusas	5 tipo adenovirusas	1 tipo herpes simplex virusas	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Epšteino-Baro virusas	Hepatito C virusas	2 tipo herpes simplex virusas	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
6 tipo žmogaus herpes virusas	Parvovirusas B19	Vėjaraupių virusas	<i>Escherichia coli</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
7 tipo žmogaus herpes virusas	JC virusas	ŽIV 1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Candida albicans</i>
8 tipo žmogaus herpes virusas	Žmogaus papilomos virusas 16	ŽIV 2	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatito B virusas	Žmogaus papilomos virusas 18	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	

### Analitinis specifiškumas – trukdančiosios medžiagos, komensaliniai organizmai

Buvo įvertinta tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ interferencija esant ne tiksliniams organizmams, naudojant tuos pačius, anksčiau 5 lentelėje nurodytus organizmų telkinius, kurie buvo paruošti kryžminiam reaktyvumui tirti. Į CMV neigiamą plazmą buvo pridėta organizmų telkinių grupėmis po 4–7 ir CMV taikinio  $3 \log_{10}$  IU/ml koncentracija. Jokios reikšmingos interferencijos esant šiems komensaliniams organizmams pastebėta nebuvo, nes kiekybinio nustatymo nuokrypis nuo kontrolinių medžiagų mėginių, kuriuose nebuvo interferencinių medžiagų, buvo minimalus.

### Analitinis specifiškumas – trukdančiosios medžiagos, endogeninės ir egzogeninės medžiagos

Tyrimas „NeuMoDx CMV Quant Assay“ buvo įvertintas esant tipinėms egzogeninėms ir endogeninėms trukdančiosioms medžiagoms, sutinkamoms CMV klinikiniuose plazmos mėginiuose. Tai buvo neįprastai aukšta kraujo komponentų koncentracija, taip pat dažnai pasitaikantys antivirusiniai vaistai, suklasifikuoti 6 lentelėje. Kiekvienos medžiagos buvo pridėta į atrankinės patikros CMV neigiamus žmogaus plazmos mėginius su  $3 \log_{10}$  IU/ml CMV, ir buvo analizuota mėginių interferencija. Taip pat dėl galimos interferencijos buvo tirta dažnų ligų plazma, susijusi su CMV infekcija. Visų tirtų medžiagų vidutinė koncentracija ir sistemingoji paklaida, palyginti su kontroliniais mėginiais, į kuriuos pridėta tokios pačios koncentracijos CMV, pateikta 7 lentelėje. Nė viena iš egzogeninių ir endogeninių medžiagų neturėjo įtakos tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ specifiškumui.

**6 lentelė.** Interferencijos tyrimas – egzogeninės medžiagos (vaistų klasifikacija)

Telkinys	Vaisto pavadinimas	Klasifikacija	Telkinys	Vaisto pavadinimas	Klasifikacija
<b>1 telkinys</b>	Azatioprinas	Imunosupresantas	<b>4 telkinys</b>	Trimetoprimas	Antibiotikas
	Ciklosporinas	Imunosupresantas		Vankomicinas	Antibiotikas
	Foskarnetas	Antivirusinis vaistas (Herpesviridae)		Takrolimuzas	Imunosupresantas
	Gancikloviras	Antivirusinis vaistas (CMV)		Everolimuzas	Imunosupresantas
	Valgancikloviro hidrochloridas	Antivirusinis vaistas (CMV)		Kalio klavulanatas	Antibiotikas
<b>2 telkinys</b>	Prednizonas	Kortikosteroidas / imunosupresantas	<b>5 telkinys</b>	Famotidinas	Histamino receptorių antagonistas
	Cidofoviras	Antivirusinis vaistas (CMV)		Sulfametoksazolas	Antibiotikas
	Cefotetanas	Antibiotikas (plataus spektro)		Valacikloviras	Antivirusinis vaistas (Herpesviridae)
	Cefotaksimas	Antibiotikas (plataus spektro)		Letermoviras	Antivirusinis vaistas (CMV)
	Flukonazolas	Priešgrybelinis vaistas		Tikarcilino dinatris	Antibiotikas
<b>3 telkinys</b>	Mikofenolato mofetilis	Imunosupresantas	Leflunomidas	Imunosupresantas	
	Mikofenolato natriis	Imunosupresantas			
	Piperacilinas	Antibiotikas			
	Sirolimuzas / rapamicinas	Imunosupresantas			
	Tazobaktamas	Modifikuotas antibiotikas			

**7 lentelė.** Interferencijos tyrimas – egzogeninės ir endogeninės medžiagos

Endogeninės	Vidutinė konc.	Sisteminio paklaida
	log <sub>10</sub> IU/ml	log <sub>10</sub> IU/ml
Hemoglobinas	2,97	0,07
Trigliceridai	3,03	0,13
Bilirubinas	3,01	0,11
Albuminas	2,88	-0,02
Egzogeninės (vaistai)	Vidutinė konc.	Sisteminio paklaida
	log <sub>10</sub> IU/ml	log <sub>10</sub> IU/ml
1 telkinys: azatioprinas, ciklosporinas, foskarnetas, gancikloviras, valgancikloviro hidrochloridas	2,88	-0,02
2 telkinys: prednizonas, cidofoviras, cefotetanas, cefotaksimas, flukonazolas	2,91	0,01
3 telkinys: mikofenolato mofetilis, natrio mikofenolatas, piperacilinas, sirolimuzas / rapamicinas, tazobaktamas	2,98	0,08
4 telkinys: trimetoprimas, vankomicinas, takrolimuzas, everolimuzas, kalio klavulanatas	3,05	0,15
5 telkinys: famotidinas, sulfametoksazolas, letermoviras, valacikloviras, tikarcilino dinatris, leflunomidas	2,87	-0,03
Liga	Vidutinė konc.	Sisteminio paklaida
	log <sub>10</sub> IU/ml	log <sub>10</sub> IU/ml
Antinuklearinis antikūnas (ANA)	2,90	0,00
Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV)	3,04	0,14
Reumatoidinis artritas	2,99	0,09

### Glaudumas laboratorijoje

Tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ glaudumas buvo nustatytas 12 dienų po du kartus per dieną tiriant tris 4 CMV mėginių grupės kartotinius mėginius, paruoštus naudojant teigiamą kontrolinę medžiagą „Exact CMV Positive Control“ („Exact Diagnostics“, Fort Vertas, TX), dvi sistemas „NeuMoDx 288 System“ ir vieną sistemą „NeuMoDx 96 System“. Buvo apskaičiuotas tyrimo, dienos ir sistemos glaudumas bei  $\leq 0,15 \log_{10}$  IU/ml bendras standartinis nuokrypis. Kaip parodyta 8 lentelėje, tarp sistemų, dienų ar tyrimų nustatytas puikus glaudumas. Glaudumas tarp operatorių nebuvo apibrėžtas, nes operatorius neatlieka svarbaus vaidmens ėminių apdorojimo sistema „NeuMoDx System“ procese.

**8 lentelė.** Glaudumas laboratorijoje – tyrimas „NeuMoDx CMV Quant Assay“ sistemose „NeuMoDx Systems“

Taikinio CMV konc. [ $\log_{10}$ IU/ml]	Vidutinė CMV konc. [ $\log_{10}$ IU/ml]	Sistemos SD	Dienos SD	Tyrimo SD	Bendras SD (laboratorijoje)
5,7	5,64	0,09	0,09	0,07	0,13
4,7	4,58	0,10	0,10	0,08	0,14
3,7	3,60	0,09	0,09	0,07	0,12
2,7	2,62	0,13	0,13	0,10	0,15

### Atkuriamumas tarp partijų

Tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ atkuriamumas tarp partijų buvo nustatytas naudojant tris skirtingas pagrindinių reagentų partijas – „NeuMoDx Lysis Buffer 1“, „NeuMoDx Extraction Plate“ ir „NeuMoDx CMV Quant Test Strip“. Efektyvumui įvertinti buvo naudojama 4 CMV, paruošto naudojant kontrolinę medžiagą „Exact CMV Control“, mėginių grupė. Tyrimas buvo atliekamas 6 dienas, naudojant tris skirtingas reagentų partijas ir tris sistemas. Išanalizuoti partijos ir kelių partijų skirtumai pateikti 9 lentelėje. Didžiausia bendra sistemingoji paklaida buvo  $0,12 \log_{10}$  IU/ml, o didžiausias bendras SD –  $0,39 \log_{10}$  IU/ml. Visose partijose buvo pademonstruotas lygiareikšmis efektyvumas, nes visų grupės mėginių kiekybinis nustatymas atitiko leistino nuokrypio specifikaciją.

**9 lentelė.** Atkuriamumas tarp partijų – tyrimas „NeuMoDx CMV Quant Assay“

Taikinio CMV konc. [ $\log_{10}$ IU/ml]	Vidutinė CMV konc. [ $\log_{10}$ IU/ml]	Skaičius (galiojančių rezultatų skaičius partijoje)	Sistemingoji paklaida	Kelių partijų SD	Partijos SD	Bendras SD
5,7	5,65	36	0,05	0,27	0,15	0,31
4,7	4,63	36	0,07	0,22	0,13	0,26
3,7	3,58	36	0,12	0,34	0,18	0,39
2,7	2,64	36	0,06	0,12	0,14	0,18

### Kontrolinės medžiagos efektyvumas

SPC1 yra įtraukta į tyrimą „NeuMoDx CMV Quant Assay“, kad galima būtų nustatyti apdorojimo etapų triktis arba tyrimo efektyvumui įtakos turintį slopinimą. Efektyvumas buvo tirtas esant sąlygoms, atspindinčioms kritinių apdorojimo etapų triktis, kurios gali atsirasti apdorojant mėginį ir kurių sistemos „NeuMoDx System“ efektyvumo stebėjimo jutikliai gali neaptikti. Teigiami ( $3 \log_{10}$  IU/ml) ir neigiami mėginiai buvo išbandyti su kontroline medžiaga tokiomis sąlygomis: su inhibitoriumi, be plovimo tirpalo ir be plovimo reagento išpūtimo. Apdorojimo triktys, turėjusios neigiamą poveikį CMV aptikimui / kiekybiniam nustatymui, buvo atspindėtos pagal SPC1 taikinio efektyvumą (žr. 10 lentelę.). Visais atvejais nustatyta, kad ėminio apdorojimo kontrolinė medžiaga tinkamai stebėjo apdorojimo triktis ar inhibitorių buvimą arba numanoma apdorojimo triktis neturėjo reikšmingo neigiamo poveikio nei SPC1 aptikimui, nei CMV aptikimui ir kiekybiniam nustatymui. Tokiu būdu įrodyta, kad naudojant SPC1 galima sėkmingai stebėti tyrimo efektyvumą sistemoje „NeuMoDx System“.

**10 lentelė.** Ėminio apdorojimo kontrolinės medžiagos efektyvumas

Tirta apdorojimo eigos triktis	1 ėminio apdorojimo kontrolinės medžiagos amplifikacijos būseną	CMV taikino amplifikacijos būseną	Tyrimo rezultatas
„Presence of Inhibitor“ (su inhibitoriumi)	„Not Amplified“ (neamplifikuota)	„Not Amplified“ (neamplifikuota)	„Unresolved“ (neišspręsta)
„No Wash Delivered“ (be plovimo reagento)	„Not Amplified“ (neamplifikuota)	„Not Amplified“ (neamplifikuota)	„Unresolved“ (neišspręsta)
„No Wash Blowout“ (be plovimo reagento išpūtimo)	„Amplified“ (amplifikuota)	„Amplified“ (amplifikuota)	„Positive“ (teigiamas) rezultatas, kai kiekybinis nustatymas yra $0,3 \log_{10}$ IU/ml kontrolinės medžiagos intervale

### Galiojančių rezultatų rodiklis

Galiojančių rezultatų procentui nustatyti buvo naudota retrospektyvinė duomenų, gautų vertinant sistemomis „NeuMoDx System“ atliekamo tyrimo „NeuMoDx CMV Assay“ efektyvumą. Galiojantys rezultatai pateikiami kaip „Positive“ (teigiama) arba „Negative“ (neigiama); negaliojantys rezultatai gali būti pateikiami kaip „Indeterminate“ (neaišku) (IND) ar „Unresolved“ (neišspręsta) (UNR), atsižvelgiant į taikinio amplifikacijos būseną ir ėminio apdoravimo kontrolinę medžiagą. Rezultatas IND dažniausiai pateikiamas įvykus prietaiso klaidai, dėl kurios nepavyksta amplifikuoti taikinio ir (arba) vidinės apdoravimo kontrolinės medžiagos. Rezultatas UNR priskiriamas ėminiams, kai nepavyksta amplifikuoti tiek taikinio, tiek vidinės apdoravimo kontrolinės medžiagos ir neaptinkama jokia prietaiso triktis. Į retrospektyvinę analizę buvo įtraukta 1100 atskirų tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ rezultatų, kurie apėmė duomenis, gautus tiriant sistemomis „NeuMoDx 288“ ir „NeuMoDx 96 System“. Nustatyta, kad UNR rodiklis siekia 0,91 % (10 iš 1100), o IND rodiklis – 0,36 % (4 iš 1100). Šie rezultatai atitinka analizės priimtumo kriterijus. Todėl padaryta išvada, kad skirtingose klinikinėse matricose ir sistemose „NeuMoDx System“ tyrimo „NeuMoDx CMV Assay“ galiojančių rezultatų rodiklis yra 98,7 % su 95 % PI (97,9–99,2).

### Kryžminė tarša

Tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ kryžminės taršos rodiklis buvo nustatytas ištyrus tris CMV mėginių rinkinius, į kuriuos įtraukti pakaitomis naudojami stipriai teigiami ir neigiami mėginiai. Iš viso ištirti 108 CMV neigiamos plazmos kartotiniai mėginiai ir 108 kartotiniai mėginiai, į kuriuos pridėta 6,0 log<sub>10</sub> IU/ml koncentracijos CMV plazmos. Visi 108 neigiamų mėginių pakartojimai buvo neigiami. Tokiu būdu nustatyta, kad apdorojant ėminius sistema „NeuMoDx System“ kryžminės taršos nėra.

### Mėginių matricos ekvivalentiškumas

Buvo atliktas tyrimas, siekiant parodyti mėginių matricos ekvivalentiškumą, kai ruošiant plazmą visos sudėties kraujas imamas tiek į etilendiamintetraacto rūgšties (Ethylendiaminetetraacetic Acid, EDTA), tiek į rūgšties citrato dekstrozės (Acid Citrate Dextrose, ACD) paėmimo mėgintuvėlius. Taip pat buvo atlikti papildomi tyrimai, kuriais siekta nustatyti šviežių ir užšaldytų plazmos mėginių (paimtų dviejų tipų mėgintuvėliuose) ekvivalentiškumą. Švieži mėginiai buvo laikomi 4 °C temperatūroje, tada pridėta trijų koncentracijų CMV ir ištirtas ekvivalentiškumas. Po to ėminiai buvo laikomi užšaldyti –20 °C temperatūroje ne mažiau nei 24 valandas. Po šio laikotarpio mėginiai buvo atitirpinti ir pakartotinai ištirti. Šviežių ir užšaldytų plazmos mėginių, taip pat EDTA ir ACD plazmos mėginių rezultatų ekvivalentiškumas buvo palygintas atlikus regresinę analizę. Duomenys parodė puikų ekvivalentiškumą tarp EDTA ir ACD plazmos mėginių bei šviežių ir užšaldytų plazmos mėginių, kurių nuolydis siekia 0,02 iš 1,0, o sistemingoji paklaida (atkarpa) yra labai maža (žr. toliau pateiktą 11 lentelę).

11 lentelė. Mėginių matricos ekvivalentiškumas

Reikiami parametrai	ACD ir K2EDTA		Švieži ir užšaldyti	
	Švieži	Užšaldyti	ACD	EDTA
Nuolydis [0,9–1,1]	1,000	0,982	1,014	1,000
Atkarpa [ $<0,5 \log_{10}$ IU/ml]	-0,050	0,018	-0,061	0,020
<i>p</i> -reikšmė > 0,05	0,848	0,644	0,895	0,631

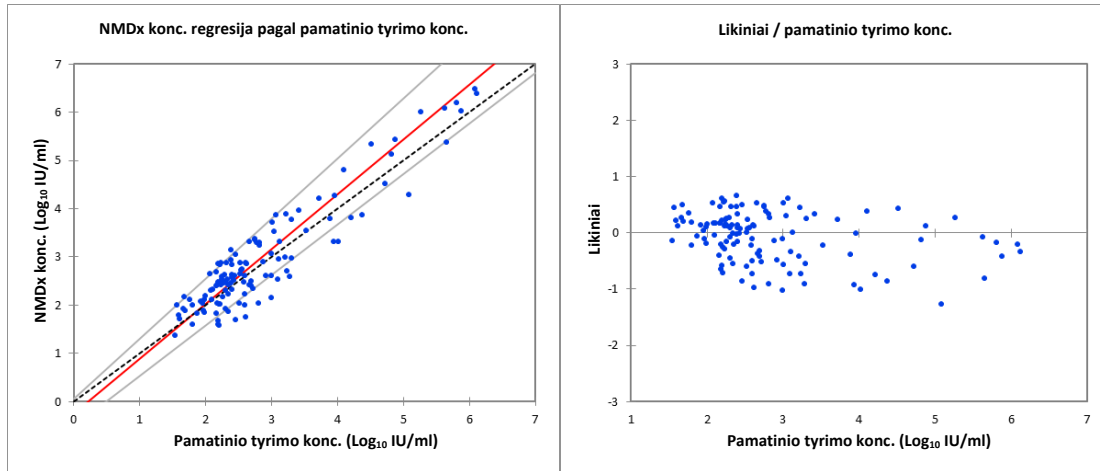
### Klinikinių metodų palyginimas

Kiekybinis tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ efektyvumas buvo įvertintas pagal FDA / CE patvirtintus lyginamuosius tyrimus, tiriant nepraskiestus klinišinius mėginius, paimtus iš CMV užkrėstų pacientų. Tyrimai buvo atlikti „NeuMoDx“ bendrovės viduje, vykdant viengubai aklą tyrimą, į kurį įtraukti likę nepažymėti klinišiniai mėginiai, gauti iš keturių išorinių etaloninių laboratorijų. Naudojant (viengubai) aklą tyrimo būdą ir kelias sistemas „NeuMoDx Molecular System“, tyrimu „NeuMoDx CMV Quant Assay“ iš viso ištirti 284 plazmos mėginiai.

Sistemose „NeuMoDx Molecular System“ kilusios apdoravimo ir sistemos klaidos buvo minimalios ir atitiko kriterijus. Ištyrus ėminius, iš viso gauti 3 rezultatai „Indeterminate“ (neaišku) (IND) ir bendras pradinis IND rodiklis buvo 1 % su 95 % PI (0,27–3,32 %). Nepakako tūrio, kad šiuos 3 mėginius būtų galima iš naujo apdoroti pagal įprastą darbo eigą. Iš pradžių gauta 10 rezultatų „Unresolved“ (neišspręsta) (UNR), tačiau naudojant UNR rezultatams skirtą „CMV Quant Assay“ rekomenduojamą 1:10 skiedimo procedūrą skiediklyje „Basematrix“, pakartotinai ištyrus visus 10 atitinkamai praskiestų UNR ėminių, gauti galiojantys rezultatai. Dėl nepakankamo tūrio pakartotinai neištirtų mėginių su rezultatais „Indeterminate“ (neaišku) bendras apdoravimo klaidų dažnis buvo 1,06 % su 95 % PI (0,27 %–3,3 %).

4 ėminių tyrimo metu gauta žymė „Quantitation Error“ (kiekybinio nustatymo klaida). 3 iš tų 4 ėminių galima buvo pakartotinai ištirti naudojant 1:10 skiedimo procedūrą skiediklyje „Basematrix“ ir gauti tinkamą kiekybinio nustatymo rezultatą. Iš 283 tyrimo metu gautų tinkamų rezultatų 129 ėminiai buvo teigiami atlikus tyrimą „NeuMoDx CMV Assay“. Atitinkamos koncentracijų vertės buvo nustatytos pamatiniais tyrimais. Pamatinio tyrimu nustatyta, kad iš šešių ėminių penki nesiekė LLOQ ir vienas viršijo ULOQ. Iš viso 123 ėminių koncentracijų vertės buvo atitinkamos pagal „NeuMoDx CMV Quant Assay“ ir pamatinius CE-IVD tyrimus ir buvo naudotos kiekybinės koreliacijos analizei. Demingo ir Passingo-Babloko regresinės analizės buvo naudotos norint nustatyti koreliaciją tarp tyrimo „NeuMoDx CMV Assay“ koncentracijų verčių ir pamatinių tyrimų metu gautų verčių.

Buvo sugeneruotos ekvivalentiškumo diagramos, siekiant atspindėti koreliaciją tarp tyrimo „NeuMoDx CMV Quant Assay“ koncentracijų ir pamatinių tyrimų koncentracijų verčių, taikomų visiems pagal Demingo regresijos ir Passingo-Babloko pritaikymą tirtiems ėminiams (žr. 5 pav.).



**5 pav.** Ekvivalentiškumo (iš kairės) ir likinių (iš dešinės) diagramos – bendra (abiem sistemomis „NeuMoDx System“ atliktų) „NeuMoDx CMV Quant Assay“ ir pamatinių tyrimų, kuriuose tirti VISI ėminiai, rezultatų analizė pagal Passingo-Babloko regresinę analizę.

Demingo regresijos pritaikymo kokybę atvaizduoja 1,1 nuolydžio koeficientas su 95 % PI (1,0, 1,2) ir -0,18 atkarpa (sistemingoji paklaida) su 95 % PI (-0,39, 0,03). Tai parodo, kad koncentracijų rezultatai, gauti atlikus „NeuMoDx CMV Quant Assay“ ir pamatinius tyrimus, yra glaudžiai susiję ir jų sistemingoji paklaida yra priimtina. Passingo-Babloko tiesinės regresijos pritaikymo kokybę atvaizduoja 1,1 nuolydžio koeficientas su 95 % PI (1,0, 1,2) ir -0,24 atkarpa (sistemingoji paklaida) su 95 % PI (-0,51, 0,06). Tai parodo, kad koncentracijų rezultatai, gauti atlikus „NeuMoDx CMV Quant Assay“ ir pamatinius tyrimus, yra glaudžiai susiję ir jų sistemingoji paklaida yra priimtina (žr. 12 lentelę).

**12 lentelė.** Demingo ir Passingo-Babloko tiesinės regresijos analizės suvestinė

Demingo analizė		Passingo-Babloko analizė	
Atkarpa	Nuolydžio koeficientas	Atkarpa	Nuolydžio koeficientas
-0,18 95 % PI (-0,39, 0,03)	1,1 95 % PI (1,0, 1,2)	-0,24 95 % PI (-0,51, 0,06)	1,1 95 % PI (1,0, 1,2)

### LITERATŪRA










- Centers for Disease Control (CDC). Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection. (2018). Retrieved from <https://www.cdc.gov/cmV/clinical/features.html>
- Kraft, C. S., Armstrong, W. S., & Caliendo, A. M. (2012). Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clinical infectious diseases*, 54(12), 1793-1797.
- A Ross, S., Novak, Z., Pati, S., & B Boppana, S. (2011). Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 11(5), 466-474.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5<sup>th</sup> edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.

### PREKIŲ ŽENKLAI

„NeuMoDx™“ yra „NeuMoDx Molecular, Inc.“ prekės ženklas.  
 „NeuDry™“ yra „NeuMoDx Molecular, Inc.“ prekės ženklas.  
 „TaqMan®“ yra registruotasis „Roche Molecular Systems, Inc.“ prekės ženklas.

Visi kiti šiame dokumente pateikiami prekių pavadinimai, prekių ženklai ir registruotieji prekių ženklai yra jų atitinkamų savininkų nuosavybė.

**SIMBOLIAI**

SIMBOLIS	REIŠMĖ
<b>R</b> only	Naudoti tik pagal receptą
	Gamintojas
<b>IVD</b>	<i>In vitro</i> diagnostikos medicinos priemonė
<b>EC</b> <b>REP</b>	Igaliojasis atstovas Europos Bendrijoje
<b>REF</b>	Katalogo numeris
<b>LOT</b>	Partijos kodas
	Tinka naudoti iki
	Temperatūros riba
	Drėgmės apribojimas
	Nenaudoti pakartotinai
	Pakanka atlikti tyrimų: <n>
	Žr. naudojimo instrukcijas
	Dėmesio
	Biologiniai pavojai
<b>CE</b>	CE ženklas

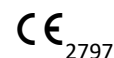


„NeuMoDx Molecular, Inc.“  
1250 Eisenhower Place  
Ann Arbor, MI 48108, JAV

Rėmėjas (AUS):  
„QIAGEN Pty Ltd“  
Level 2 Chadstone Place  
1341 Dandenong Rd  
Chadstone VIC 3148,  
Australija



„Emergo Europe B.V.“,  
Westervoortsedijk 60  
6827 AT Arnhem  
Nyderlandai



Techninė pagalba / budrumo ataskaitų teikimas:  
support@qiagen.com

Patentas: [www.neumodx.com/patents](http://www.neumodx.com/patents)