

Reaktiivide ja analüüside nõuetekohase toimivuse kontrollimiseks saab analüüsida kontrollproove (negatiivseid, analüüsi piirväärtuse lähedal või väga tugevalt positiivseid). Kõik testi kasutajad peavad looma kvaliteedikontrolli programmi, et tagada testi tegemise oskuse vastavus kohaldatavatele kohalikele eeskirjadele.

TULEMUSTE TÕLGENDAMINE

Analüüsi Fungitell® STAT testitulemusi tuleks kasutada abivahendina invasiivse seeninfektsiooni diagnoosimisel. Patsiendiproovi ja analüüsi Fungitell® STAT standardlahuse kiirused tuletatakse kalde (kiiruse) arvutusest vahemikus 1900–2400 nende tulemuste hulgas, mille delta OD on 405–495 nm. Analüüsi Fungitell® STAT indeksi tulemused tuletatakse patsiendiproovi kiiruse (kalde) jagamisest analüüsi Fungitell® STAT standardlahuse kiiruse (kaldega) (*vt joonis 3*). Indeksi tulemuste vahemik on ligikaudu 0,4 kuni 3,5 ja hõlmab analüüsi Fungitell® eelanalüüsi standardlahuse kogu kõverat (31–500 pg/ml). Analüüsi Fungitell® STAT indeksi väärtusi tuleb tõlgendada alljärgnevalt:

NEGATIIVNE TULEMUS

Indeksi väärtusi ≤ 0,74 tõlgendatakse negatiivsete tulemustena.

MÄÄRAMATU TULEMUS

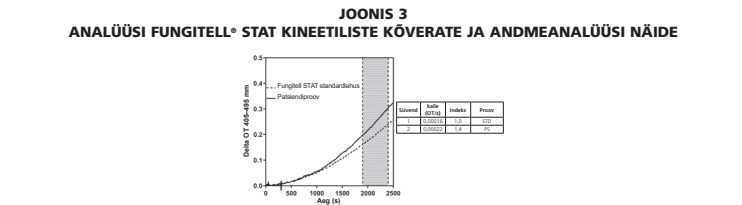
Indeksi väärtused vahemikus 0,75–1,1 viitavad võimalikule seeninfektsioonile. Täiendavate seerumiproovide võtmine ja testimine on soovitatav. Proovide sage võtmine ja testimine suurendab diagnoosi asjakohasust.

POSITIIVNE TULEMUS

Indeksi väärtusi ≥ 1,2 tõlgendatakse positiivse tulemusena. Positiivne tulemus tähendab (1→3)-β-D-glükaani tuvastamist. Positiivne tulemus ei tõesta haiguse olemasolu ning diagnoosi määramiseks tuleb seda kasutada koos muude kliiniliste leidudega.

Testimislabor peab teavitama analüüsi tellinud arsti, et kõik seeninfektsioonid ei põhjusta seerumi (1→3)-β-D-glükaani kõrgenenud taset. Mõned seened, näiteks perekond *Cryptococcus*^{16,17}, tekitavad (1→3)-β-D-glükaani väga väikeses koguses.

Nuthallikulaadsed (Mucorales), näiteks *Absidia*, *Mucor* ja *Rhizopus*¹⁷, teadaolevalt (1→3)-β-D-glükaani ei tooda. Ka *Blastomyces dermatitidis* toodab pärmsene faasis (1→3)-β-D-glükaani vähe ning blastomükooosiga patsientidel on analüüsi Fungitell® STAT tulemusess seetõttu (1→3)-β-D-glükaani tavaliselt tuvastamatus koguses¹⁸.



Halli värviga esiletõstetud piirkond on kalde määramisala (1900–2400 sekundit (s)), pidevjoon on patsiendiproovi (PS) näide ja katkendjoon on analüüsi Fungitell® STAT standardlahus (STD). Proovi kalle (s.t 0,00022 OT/s) jagatud 80 pg/ml analüüsi Fungitell® STAT standardlahuse kaldega (s.t 0,00016 OT/s) annab proovi indeksiks 1,4. Kalle ja kiirus on selles rakenduses sünonüümsed.

TESTI KITSENDUSED

1.Seeninfektsiooni asukohad koes¹⁹, kapseldumine ja teatud seente toodetud (1→3)-β-D-glükaan võivad mõjutada selle analüüdi seerumikontsentratsiooni. Vähenenud võime anda (1→3)-β-D-glükaani vereringesse võib pärsida teatud seeninfektsioonide tuvastamise võimet. *Cryptococcus spp.* toodab väheses koguses (1→3)-β-D-glükaani^{16,17}. *Mucorales*, sealhulgas *Absidia spp.*, *Mucor spp.* ja *Rhizopus spp.* ei tooda teadaolevalt (1→3)-β-D-glükaani¹⁷. *Blastomyces dermatitidis* toodab pärmsene faasis vähe (1→3)-β-D-glükaani ning testitulemused on tavaliselt negatiivsed¹⁸. See teave tuleb edastada taotlevale arstile.

2.Mõnedel isikutel jäävad (1→3)-β-D-glükaani indeksi väärtused määramatuse tsooni. Nendel juhtudel on soovitatav teha täiendavaid vaatlusi.

3.Patsientide testimise sagedus onelene seeninfektsiooni suhtelisest riskist. Riskirühma kuuluvate patsientide puhul on soovitatav teha proove vähemalt kaks kuni kolm korda nädalas.

4.Positiivseid tulemusi on saadud hemodialüüsi saavate patsientidel^{19,20}, teatud fraktsioonitud veretoodetega, näiteks seerumi albumiini ja immunoglobuliinidega ravitud isikutel ning glükaanisaldusega marli ja kirurgiliste käsnaedega kokkupuutumud proovidest või isikutelt. Pärast kirurgilist kokkupuudet (1→3)-β-D-glükaani sisaldavate käsnae ja marliga on seerumi (1→3)-β-D-glükaani kontsentratsiooni langemiseks baasväärtusele vajalik 3–4 päeva möödumine^{21,22}. Seetõttu tuleb kirurgiliste patsientide proovivõtuoja puhul seda asjaolu arvesse võtta.

5.Kanna või sõrme kapillaarvere punktsiooniga saadud proovide kasutamine ei ole vastuvõetav, sest on näidatud proovide saastumist uuringukohta ettevalmistamiseks kasutatava alkoholis niisutatud marliga (ja potentsiaalselt ka vere kogunemisega nahapinnale). Senistes uuringutes ei ole venitee kaudu või veenipunktsiooniga võetud proovidel erinevus täheldatud²³.

6. Testitasedmed määrati täiskasvanud isikutel. Imikute ja laste normaalseid ja piirväärtusi uuritakse^{27,28}.

HÄIRIVAD AINED

Täpsete tulemuste saamist analüüsiga Fungitell® STAT võivad häirida järgmised prooviga seotud seisundid:

- Hemolüüs

- Liipeemia põhjustatud proovi hägususi

- Visuaalselt nähtava bilirubiini olemasolu

- Hägune seerum

- Immunoglobuliin G sisalduse tõus, nagu see võib olla seerumis hulgmüeloomi korral, võib põhjustada reaktsioonisegu sadestumist pärast analüüsi Fungitell® lisamist eeltõeldud seerumile²⁹.

EELDATAVAD VÄÄRTUSED

(Ee)lanalüüsi Fungitell® omaduste valideerimiseks läbiviitud mitmekeskuselisest prospektiivsest uuringust selgus, et β-glükaani väärtused on tõsnuud mitmete seeninfektsioonide korral. Kui 80 pg/ml või kõrgema väärtuse korral esinevad tunnused ja sümptomid, on seeninfektsiooni olemasolu prognoosi väärtus uuringus osalejal vahemikus 74,4–91,7%. 60 pg/ml ja väiksema väärtuse ning tunnuste ja sümptomite puudumise korral on analüüsi negatiivne prognoosi väärtus vahemikus 65,1–85,1%.

Analüüsi Fungitell® STAT β-glükaani indeksi väärtusi ≥ 1,2 tõlgendatakse positiivsete tulemustena kooskõlas eelanalüüsitoote Fungitell® piirväärtusega 80 pg/ml, samas kui indeksi väärtusi ≤ 0, 74 tõlgendatakse negatiivsete tulemustena kooskõlas eelanalüüsitoote Fungitell® piirväärtusega 60 pg/ml.

TOIMIVUSNÄITAJAD

MEETODI VÕRDLUSANALÜÜS

Meetodi võrdlusuuringu eesmärgil kasutati näidustatud populatsiooni tavapärase kliinilise ravi otstarbel võetud ja ettevõttele Beacon Diagnostics® Laboratory, Inc analüüsi Fungitell® eelanalüüsiks edastatud patsientide anonümiseeritud külmutatud seerumiproove. Beacon Diagnostics® Laboratory, Inc on litsentsitud CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) nõuetele vastav ACC laboriüksus. Uuringusse kaasati populatsiooni 488 anonümiseeritud patsiendi seerumiproovi, mille (1→3)-β-D-glükaani kontsentratsioonid jagunesid üle kogu analüüsi Fungitell® eelanalüüsi standardkõvera. Nende hulgas oli 309 proovi, mis jäid analüüsi Fungitell® eelanalüüsi tulemustes negatiivsesse tsooni, 143 proovi, mis jäid analüüsi Fungitell® eelanalüüsi positiivsesse tsooni, ja 36 proovi, mis jäid analüüsi Fungitell® eelanalüüsi määramatuse tsooni (**tabel 2**). Kõiki proove testiti selle uuringu käigus nii analüüsiga Fungitell® STAT kui ka analüüsiga Fungitell®. Kui analüüsi Fungitell® STAT määramatuse tsooni jäanud proovid jäeti analüüsist välja, jäi järele 290 proovi negatiivse protsendiise ühilduvuse analüüsi jaoks ja 119 proovi positiivse protsendiise ühilduvuse analüüsi jaoks.

		TABEL 2			
		ANALÜÜSI FUNGITELL® STAT TOIMIVUS VÕRRELDES ANALÜÜSIGA FUNGITELL®			
		Analüüsi Fungitell® eelanalüüs			
		Negatiivne	Määramatu	Positiivne	Kokku
Fungitell® STAT	Negatiivne	283	17	1	301 (61,7%)
	Määramatu	19	17	24	60 (12,3%)
	Positiivne	7	2	118	127 (26,0%)
	Kokku	309 (63,3%)	36 (7,4%)	143 (29,3%)	488 (100%)
		NPA: 97,6%* (283/290)		PPA: 99,2%* (118/119)	
		95% CI: (95,4, 99,9)		95% CI: (95,4, 99,9)	

**Määramatud (s.t mitmetised) tulemused ei ole analüüsi kaasatud, kui kõik määramatud tulemused loetakse vastuolulisteks tulemusteks (nt valepositiivseteks või valenegatiivseteks), on toimivus järgmine: PPA - 73,8% (118/160), 95% CI: (66,4%, 80,0%); NPA - 91,0% (283/311), 95% CI: (87,3%, 93,7%)*

NEGATIIVNE PROTSENDILINE ÜHILDUVUS

Kakssada kaheksakümend kolm (283) proovi 290-st, mis olid negatiivsed eelanalüüsideadmega Fungitell® analüüsimisel, olid negatiivsed ka analüüsi Fungitell® STAT korral. Arvutatud negatiivne protsendiline ühilduvus (NPA) eelanalüüsimetodiga oli 97,6% (95% usaldusvahemik: 95,4%, 99,9%) (**tabel 2**)

POSITIIVNE PROTSENDILINE ÜHILDUVUS

Sada kaheksateist (118) proovi 119-st, mis olid positiivsed eelanalüüsideadmega Fungitell® analüüsimisel, olid positiivsed ka analüüsi Fungitell® STAT korral. Arvutatud positiivne protsendiline ühilduvus (PPA) eelanalüüsimetodiga Fungitell® oli 99,2% (95% usaldusvahemik: 95,4%, 99,9%) (**Tabel 2**).

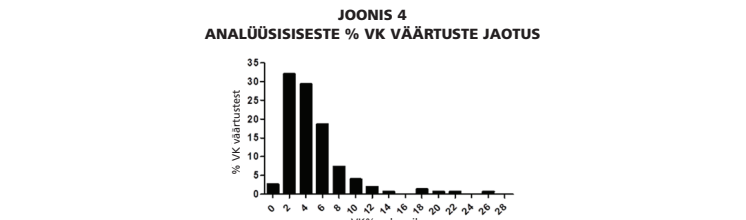
KORRATAVUSE UURING

Analüüsi Fungitell® STAT hinnati korratavuse suhtes. Selleks rikastati inimseerumi Saccharomyces cerevisiae (1→3)-β-D-glükaaniga, et luua viielikmeline paneel, mis koosnes väikesse negatiivsusega proovist, suure negatiivsusega proovist (veidi alla alumise piirväärtuse 0,74), määramatust (mitmetised) proovist, väikesse positiivsusega proovist (veidi üle ülemise piirväärtuse 1,2) ja suure positiivsusega proovist (~2x üle ülemise piirväärtuse 1,2). Paneel jaotati kolmele CLIA laborile testimiseks analüüsiga Fungitell® STAT. Iga labor andis 150 andmepunkti (s.t proovid x kolm kordust igas tööseerias x kaks kasutajat, kumbki üks tööseeria päevas x 5 päeva), kokku 450 andmepunkti. Allpool **tabelis 3** esitatud uuringu keskmised indeksi väärtused on tuletatud nende kolme labori esitatud andmetest. Positiivsete protsentide veruus on esitatud konkreetse paneeliliikme proovide tulemustest, mis jäi positiivsesse tsooni. Kõigi kolme labori löksi oli positiivsete protsent väikesse negatiivsusega proovis 1,1%, suure negatiivsusega proovis 0%, määramatus proovis 3,3%, väikesse positiivsusega proovis 96,7% ja suure positiivsusega proovis 100%.

		TABEL 3			
		KORRATAVUSE UURINGU TULEMUSED			
		Keskmine indeks	Standardhälve	% VK	Positiivsete protsent (Pos. arv / pos. testitud)
Paneeli liige	Keskmine indeks				
Väike negatiivne	0,55	0,10	20,4%	1,1% (1/90)	
Suur negatiivne	0,75	0,08	11,1%	0% (0/90)	
Määramatu	0,94	0,10	11,1%	3,3% (3/90)	
Väike positiivne	1,6	0,30	18,7%	96,7% (87/90)	
Suur positiivne	2,6	0,40	15,4%	100% (90/90)	

TÄPSUS

Analüüsisisene varieeruvus (s.t % VK) oli vahemikus 0,4–26,8% ja analüüsivahelised väärtused olid vahemikus 11–20,4%. Mis puudutab analüüsisisese varieeruvuse vahemikku, siis % VK vahemiku jaotus on esitatud allpool **joonisel 4**. 94% CK väärtustest olid 10% või vähem ja 75% VK väärtustest olid 6% või vähem.



METAANALÜÜSID

Lisaks on seerumi (1→3)-β-D-glükaanil põhineva toe kohta invasiivsete seeninfektsioonide diagnoosimisel avaldatud mitmeid vastastikuse eksperhinnanguga uuringuid, sealhulgas metaanalüüse diagnostilise toimivuse kohta.^{30,31,32,33,34,35,36,37}

SÜMBOLITE TÄHENDUSED

	„Säilivusaeg“		„Temperatuuripiirang“
	„Piisav kogus ‘N’ analüüsi jaoks“		„Tootja“
	„Partii kood“		„Lugege kasutusjuhiseid“
	„In vitro diagnostiline meditsiiniseade“		„Volitatud esindaja“
	„Kataloogi nr“		„CE-vastavusmärgis“

„Kasutamiseks ainult retsepti alusel“

	ASSOCIATES OF CAPE COD INCORPORATED	<p>Telefon: (508) 540-3444</p> <p>Tasuta number: (888) 395-2221</p> <p>Faks: (508) 540-8680</p> <p>Tehniline tugi: (800) 848-3248</p> <p>Klienditeenindus: (800) 525-8378</p>
--	--	---

EC REP Associates of Cape Cod Europe GmbH, Opelstrasse 14, D-64546 Mörfelden-Walldorf, Germany

Esindaja Ühendkuningriigis: Associates of Cape Cod, Intl., Inc, Deacon Park, Moorgate Road, Knowsley, Liverpool, L33 7RX, UK

Austraalia sponsor: Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park, 201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Australia

Viited

- Odabasi Z., Paetznick V., Rodriguez J., Chen E., McGinnis M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-galcan levels of culture supernatants of a variety of fungi. Medical Mycology 44: 267-272.
- De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P. et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institutes of Allergy and Infectious disease Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin. Inf. Dis. 46: 1813-1821.
- Walsh, T.J., Groll, A.H. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. Transpl. Infectious Dis. 1999: 1:247–261.
- Fishman, J.A., Rubin, R.H. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine. 1998: 338:1741–1751.
- Obayashi, T., Yoshida, M., Mori, T., Goto, H. Yasuoka, A., Iwasaki, H., Teshima, H., Kohno, S., Horichi, A., Ito, A., Yamaguchi, H., Shimada, K., and Kawai, T. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet. 345: 17-20.
- Fridkin, S.K. and Jarvis, W.R. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Micro. Rev. 9: 499-511.
- Alexander, B., Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. Transpl. Infectious Dis. 2002: 4 (Suppl. 3):32-37
- Lass-Flori, C. 2009. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 52: 197-205.
- Nucci, M. and Anaissie, E. 2009. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation - Focus on aspergillosis. Clin. Chest Med. 30: 295-306.
- Litvintseva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgurich, D.E., Kerkering, T.M., Brandt, M.E., and Park, B.J. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. J. Clin. Microbiol. 2015; 53:618-25.

11. Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarijian, H., Saeki, F., Ridge, R., Ketchum, P., Finkelman, M., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2004. β-Glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. CID 39: 199-205.

12. Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in *Limulus*. Thrombosis Res. 68: 1-32.

13. Tanaka, S., Aketagawa, J., Takahashi, S., Tsumuraya, Y., and Hashimoto, Y. 1991. Activation of a Limulus coagulation factor G by (1→3)-β-D-Glucans. Carbohydrate Res. 218:167–174.

14. Saito, H., Yoshioka, Y., Uehara, N., Aketagawa, J., Tanaka, S., and Shibata, Y. 1991. Relationship between conformation and biological response for (1→3)-β-D-Glucans in the activation of coagulation factor G from Limulus ameobocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. Carbohydrate Res. 217:181–190.

15. Aketagawa, J., Tanaka, S., Tamura, H., Shibata, Y., and Saito, H. 1993. Activation of Limulus coagulation factor G by several (1→3)-β-D-Glucans: Comparison of the potency of glucans with identical degree of polymerization but different conformations. J. Biochem 113:683-686.

16. Miyazaki, T., Kohno, S., Mitutake, K., Maesaki, S., Tanaka, K-I., Ishikawa, N., and Hara, K. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. J. Clinical Microbiol. 33: 3115-3118.

17. Binder, U., Maurer, E., and Lass-Flori, C. 2014. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. Lin. Microbiol. Infect. 20 (Suppl.6): 60–66.

18. Girouard, G., Lachance, C., and Pelletier, R. 2007. Observations of (1→3)-β-D-Glucan detection as a diagnostic tool in endemic mycosis caused by *Histoplasma* or *Blastomyces*. J. Med. Mycology 56: 1001-1002.

19. Kanda, H., Kubo, K., Hamasaki, K., Kanda, Y., Nakao, A., Kitamura, T., Fujita, T., Yamamoto, K., and Mimura, T. 2001. Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1→3)-β-D-Glucan level. Kidney International 60: 319-323.

20. Kato, A., Takita, T, Furuhashi, M., Takahashi, T., Maruyama, Y., and Hishida, A. 2001. Elevation of blood (1→3)-β-D-Glucan concentrations in hemodialysis patients. Nephron 89:15-19.

21. Kanomori, H., Kanemitsu, K., Miyasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, K., Hatta, M., Yamamoto, N., Kunishima, H., Yano, H., Kaku, K., Hirakat, Y., and Kaku, M. 2009. Measurement of (1→3)-β-D-Glucan derived from different gauze types. Tohoku J. Exp. Med. 217: 117-121.

22. Mohr, J., Paetznick, V., Rodriguez, J., Finkelman, M., Cocanour, C., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2005. A prospective pilot survey of β-glucan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) ICAAC Poster #M-168.

23. Held J, Wagner D.β-d-Glucan kinetics for the assessment of treatment response in Pneumocystis jirovecii pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1118–22.

24. Ogawa, M., Hori, H., Niiguchi, S., Azuma, E., and Komada, Y. 2004. False positive plasma (1→3)-β-D-Glucan following immunoglobulin product replacement in adult bone marrow recipient. Int. J. Hematol. 80: 97-98.

25. Racil, Z., Kocmanova, I., Lengerova, M., Weinbergerova, B., Buresova, L., Toskova, M., Winterova, J., Timilsina, S., Rodriguez, I., and Mayer, J. Difficulties in using 1,3- {beta}-D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies–high frequency of false-positive results and their analysis. J. Med. Microbiol. 2010; 59:1016-22.

26. Posteraro B., De Pascale, G., Tumbarello, M., Torelli, R., Pennisi,M.A., Bello, G., Maviglia, R., Fadda, G., Sanguinetti, M., and Antonelli, M. 2011 Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. Crit Care 15: R249.

27. Smith, P.B., Benjamin, D.K., Alexander, M.D., Johnson, M.D., Finkelman, M.A., and Steinbach, W.J. 2007. (1→3)-β-D-Glucan levels in pediatric patients: Preliminary data for the use of the beta-glucan test in children. Clin. Vaccine Immunol. 14: 924-925.

28. Goudjil, S., Kongolo, G., Dusol, L., Imestouren, F., Cornu, M., Leke, A., and Chouaki, T. 2013. (1→3)-β-D-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. J. of Materernal-Fetal and Neonatal Med. 26: 44-48.

29. Issa, N.C., Koo, S., Lynch, R.C., Gay, C., Hammond, S.P., Baden, L.R., Ghobrial, I.M., Finkelman, M.A., and Marty, F.M... 2012 Serum galactomannan and (1->3)-β-D-glucan assays for patients with multiple myeloma and Waldenstrom’s macroglobulinemia. J.Clin. Microbiol. 50:1054–6.

30. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Niziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2011; 52:750-70.

31. Hou TY, Wang SH, Liang SX, Jiang WX, Luo DD, Huang DH. The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. PLoS One. 2015 Jul 6;10:e0131602.

32. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, Marchetti O. β-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECL1-3). Clin Infect Dis. 2012; 54:633-43.

33. Onishi AI, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, Morinobu A, Nishimura K, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-d-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2012; 50:7-15.

34. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β-D-glucan for the diagnosis of