

Προσδιορισμός για (1→3)-β-D-γλυκάνη στον ορό

FUNGITELL STAT®			
<i>Οδηγίες χρήσης</i>			
	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-end;"> <div style="font-size: 8px;"> <p>Αρ. τηλεφώνου: (508) 540-3444 Γραμμή χωρίς χρέωση: (888) 395-2221 Φαξ: (508) 540-8880 Τεχνική υποστήριξη: (800) 948-3248 Τσίμμα εξυπηρέτησης πελατών: (800) 525-8378</p> </div> <div style="font-size: 8px;"> <p>PN002603-el Αναθ.6</p> </div> </div>	 10	
<p>2024-09-05</p>			

Επισκεφθείτε τον ιστότοπο www.acclusa.com, για οδηγίες χρήσης στη γλώσσα σας.

Το παρόν προϊόν προορίζεται για In Vitro Διαγνωστική Χρήση και Επαγγελματική Χρήση μόνο.

1. Χρήση για την οποία προορίζεται

Ο προσδιορισμός Fungitell STAT™ είναι ένας χρωματομετρικός προσδιορισμός που βασίζεται σε ζυμογόνο πρωτεάση, για την ποιοτική ανίχνευση της (1→3)-β-D-γλυκάνης στον ορό ασθενών με συμπτώματα διηθητικής μυκητιασικής λοίμωξης ή ιατρικές παθήσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή σε αυτήν. Η συσχέτιρωση της (1→3)-β-D-γλυκάνης στον ορό, ενός σημαντικού συστατικού του κυτταρικού τοιχώματος δούβλων, ιατρικά σημαντικών μυκήτων¹, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βοήθημα στη διάγνωση εν τω βάθει μυκητιάσεων και μυκητιαζιών². Ένα θετικό αποτέλεσμα δεν υποδεικνύει το γένος των μυκήτων που μπορεί να προκαλούν τη λοίμωξη.

Οι τιμές δείκτη της (1→3)-β-D-γλυκάνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλες διαγνωστικές διαδικασίες, όπως μικροβιακή καλλιέργεια, ιστολογική εξέταση δειγμάτων βιοψίας και ακτινολογική εξέταση.

2. Περιύληξη και επεξεργασία

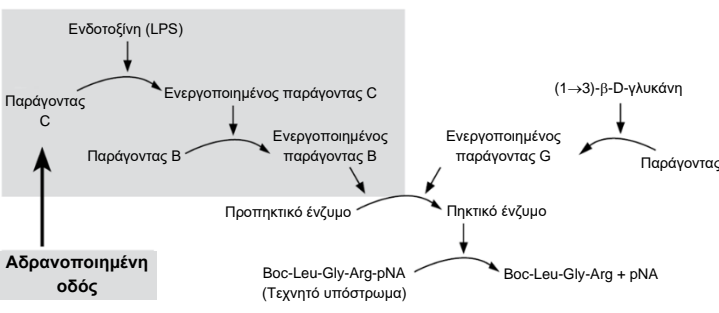
Υπάρχει αυξημένη επίπτωση μυκητιασικών λοιμώξεων που οφείλονται σε ευκαιριακά παθογόνα, ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς^{3,4,5}. Οι διηθητικές μυκητιασικές νόσοι, όπως οι ευκαιριακές λοιμώξεις, είναι συχνές σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και AIDS και αποτελούν αυξανόμενο αριθμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων, ειδικά μεταξύ ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων και άλλων ασθενών που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες^{6,7}. Πολλές μυκητιασικές νόσοι αποκτώνται από την εισπονή σπορίων μυκήτων που προέρχονται από το χώμα, υπολείμματα φυτών, συστήματα διαχείρισης του αέρα ή/και εκτεθειμένες επιφάνειες. Ορισμένοι ευκαιριακοί μύκητες υπάρχουν μέσα/πάνω στο ανθρώπινο δέρμα, στη γαστρεντερική οδό και στις βλεννογόνους μεμβράνες^{8,9}. Η διάγνωση των διηθητικών μυκητιάσεων και τον μυκητιασμό βασίζεται συνήθως σε μη ειδικές διαγνωστικές ή ακτινολογικές τεχνικές. Πρόσφατα, έχουν προστεθεί βιολογικοί δείκτες μυκητιασικής λοίμωξης στις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους².

Στα ευκαιριακά μυκητιασικά παθογόνα συγκαταλέγονται τα εξής: *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acremonium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Exserohilum rostratum*, και *Pneumocystis jirovecii*. Η (1→3)-β-D-γλυκάνη που παράγεται από αυτούς και άλλους μικροοργανισμούς μπορεί να ανιχνευθεί με τον προσδιορισμό Fungitell STAT®^{1,5,10,11}.

3. Αρχή της διαδικασίας

Ο προσδιορισμός Fungitell STAT® (αρ. κατ. FT007, Associates of Cape Cod, Inc.) είναι τροποποιημένος σχεδιασμός της μορφής προσδιορισμού Fungitell® (αρ. κατ. FT001, Associates of Cape Cod, Inc. ή ACC). Ο προσδιορισμός Fungitell STAT® (τεχνολογικό προϊόν που έλαβε τη σήμανση CE το 2019) αναπτύχθηκε για να ανταποκριθεί στην ανάγκη για μία μοναδική μορφή ελέγχου και μικρότερο μέγεθος kit σε σχέση με τη μορφή πλάκας 96 βοθρίων του προσδιορισμού Fungitell® (νομίμως κυκλοφορούν στις ΗΠΑ προϊόν αναφοράς και τεχνολογικό προϊόν που έλαβε τη σήμανση CE το 2008).

Ο προσδιορισμός Fungitell STAT® παρέχει μία ποιοτική μέτρηση της (1→3)-β-D-γλυκάνης. Ο προσδιορισμός βασίζεται σε μια τροποποίηση της οδού για το λύμα αμοιβαδοειδών κυττάρων (*Limulus Amebocyte Lysate*, LAL)^{12,13,14,15}. **Εικόνα 1**. Το αντιδραστήριο Fungitell STAT® έχει τροποποιηθεί ώστε να εξολιφωθεί η αντιδραστικότητα της βακτηριακής ενδοτοξίνης και, συνεπώς, να αντιδρά μόνο στην (1→3)-β-D-γλυκάνη, μέσω του τμήματος της οδού που διαιμοσολαβείται από τον παράγοντα G. Η (1→3)-β-D-γλυκάνη ενεργοποιεί τον παράγοντα G, ένα ζυμογόνο σερينوπρωτεάσης. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας G μετατρέπει το αδρανές προπηκτικό ένζυμο στο ενεργό ηπκτικό ένζυμο, το οποίο με τη σειρά το διασπά το παρα-νιτροανιλίδιο (para-nitroanilide, pNA) από το Boc-Leu-Gly-Arg-pNA δημιουργώντας ένα χρωμοφόρο, το παρα-νιτροανιλίδιο, που προκαλεί απορρόφηση στα 405 nm. Ο κινητικός προσδιορισμός Fungitell STAT® που περιγράφεται παρακάτω βασίζεται στον προσδιορισμό του ρυθμού της αύξησης της οπτικής πυκνότητας που παράγεται από ένα δείγμα ορού ασθενούς. Αυτός ο ρυθμός συγκρίνεται με τον ρυθμό αύξησης της οπτικής πυκνότητας του φυαλιδίου Πρότυπου Fungitell STAT® για να παράγει έναν δείκτη. Το Πρότυπο Fungitell STA™ βαθμονομείται στα 80 +/- 8 pg/ml, το οποίο αποτελεί το Θετικό όριο αποκοπής για τον προσδιορισμό Fungitell®. Αυτή η τιμή δείκτη του δείγματος ορού του ασθενούς ερμηνεύεται ποιοτικά ως Αρνητικό, Απροσδιόριστο ή Θετικό αποτέλεσμα, ανάλογα με τα εύρη τιμών δείκτη που παρέχονται στον παρακάτω **Πίνακα 1**.



Εικόνα 1. Οδός λύματος αμοιβαδοειδών κυττάρων *Limulus*

Πίνακας 1. Εύρη τιμών δείκτη Fungitell STAT®	
Αποτέλεσμα	Τιμή δείκτη
Αρνητικό	≤ 0,74
Απροσδιόριστο	0,75 – 1,1
Θετικό	≥ 1,2

4. Υλικά που παρέχονται με το προϊόν Fungitell STAT®

Το προϊόν Fungitell STAT® προορίζεται για *in vitro* διαγνωστική χρήση.

Τα ακόλουθα υλικά που παρέχονται με το κάθε προϊόν επαρκούν για συνολικά 10 αντιδράσεις (με βάση τα 10 σωληνάρια του αντιδραστήριου Fungitell STAT®). Κάθε προϊόν περιέχει, επίσης, 5 σωληνάρια του Προτύπου Fungitell STAT®.

- Αντιδραστήριο Fungitell STAT®, ένα λυοφιλοποιημένο λύμα αμοιβαδοειδών κυττάρων Limulus (LAL) ειδικό για την (1→3)-β-D-γλυκάνη (10 σωληνάρια)
Η σύνθεση του αντιδραστήριου Fungitell STAT® περιλαμβάνει λύμα αμοιβαδοειδών κυττάρων Limulus (δηλαδή, καθούρι), χρωματομετρικό υπόστρωμα Boc-Leu-Gly-Arg-pNA και ρυθμιστικό διάλυμα Tris. Δεν περιέχει προτεΐνες από ανθρώπους ή θηλασικά. Το αντιδραστήριο Fungitell STAT® είναι απαλλαγμένο από επίπεδα παρεμβολίων της (1→3)-β-D-γλυκάνης.
- Πρότυπο γλυκάνης Fungitell STAT® (5 σωληνάρια) λυοφιλοποιημένης (1→3)-β-D-γλυκάνης.
Η σύνθεση του Προτύπου γλυκάνης Fungitell STAT® αποτελείται από D-λακτόζη και (1→3)-β-D-γλυκάνη που προέρχεται από εκχλίμα του ζυμομύκητα Saccharomyces cerevisiae. Εσωτερικός έλεγχος: Η συσχέτιρωση της (1→3) β-D-γλυκάνης στο Πρότυπο Fungitell STAT® βαθμονομείται στην θετική οριακή τιμή του προϊόντος Fungitell® (νομίμως κυκλοφορούν στις ΗΠΑ προϊόν αναφοράς και τεχνολογικό προϊόν που έλαβε τη σήμανση CE το 2008) και έναντι του εσωτερικού προτύπου αναφοράς. Το Πρότυπο Fungitell STAT® περιέχει γνωστή ποσότητα γλυκάνης. Οι προκλιπτούσες τιμές περιγράφονται στην ενότητα «Έλεγχος Ποιότητας» και εξυπηρετούν τον ρόλο του εσωτερικού ελέγχου για τον προσδιορισμό Fungitell STAT®.
- Οδηγίες χρήσης
- Γρήγορος εικονογραφημένος οδηγός

5. Υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται

Όλα τα υλικά πρέπει να είναι απαλλαγμένα από παρεμβλλόμενη γλυκάνη.

- Νερό αντιδραστήριου LAL* (φυαλίδιο 5,5 ml, αρ. καταλόγου W0051-10)
- Αλκαλικό διάλυμα προεπεξεργασίας 0,125 M KOH και 0,6 M KCl* (φυαλίδιο 2,5 ml, αρ. καταλόγου APS51-5)
- Πιπέτες κατάλληλες για χορήγηση όγκων 20-200 μl και 100-1000 μl
- Ρύγχη πιπέτων* (250 μl αρ. καταλόγου PPT25 και 1000 μl αρ. καταλόγου PPT10)
- Πιπέτες με μακρό ρύγχος* (20-200 μl, αρ. καταλόγου TPT50)
- Δοκιμαστικά σωληνάρια* για την προετοιμασία δειγμάτων ασθενών και την ανάμιξη του διαλύματος προεπεξεργασίας ορού. (12 x 75 mm, αρ. καταλόγου TB240-5)
- Αναγνώστης σωληνάριων και λογισμικό προσδιορισμού κινητικής
 - Αναγνώστης σωληνάριων επώασης 8 βοθρίων PKF08 (PKF08-1, Lab Kinetics, LLC)** με λογισμικό ανάλυσης β-γλυκάνης Beta Glucan Analytics (λογισμικό BG Analytics® ή BG Analytics[®]), εγχειρίδιο λογισμικού BG Analytics® και πρωτόκολλο επαλήθευση του συστήματος BG Analytics®** (BGA007, Associates of Cape Cod, Inc.). Το τεχνολογικό προϊόν PKF08 και το λογισμικό BG Analytics® παρέχονται από την εταιρεία Associates of Cape Cod, Inc. (αρ. καταλόγου PKF08-PKG**). Το PKF08-PKG έχει επικυρωθεί για χρήση με την εξέταση Fungitell STAT®. **¶** Αναγνώστης σωληνάριων επώασης (37 °C) με δυνατότητα ανάγνωσης σε 405 nm και 495 nm, με εύρος τουλάχιστον 0 – 1,0 μονάδων απορρόφησης, ο οποίος συνδυάζεται με κατάλληλο λογισμικό προσδιορισμού κινητικής, εγκατεστημένο σε υπολογιστή, για την ανάλυση της κινητικής των αντιδράσεων, καθώς για την υποστήριξη της αξιολόγησης των κριτηρίων που αναφέρονται στην ενότητα «Έλεγχος Ποιότητας» στις οδηγίες χρήσης.
 - Αποστειρωμένα σωληνάρια, απαλλαγμένα από γλυκάνη για κλασματοποίηση των δειγμάτων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα σωληνάρια που έχουν πιστοποίηση ότι είναι απαλλαγμένα από RNA, DNA και πυρετογόνα.
 - Parafilm®

** Αντά τα προϊόντα, τα οποία παρέχονται από την εταιρεία Associates of Cape Cod, Inc. (ACC), έχουν πιστοποιηθεί ότι είναι απαλλαγμένα από παρεμβλλόμενες γλυκάνες.
**Μπορείτε να κατεβάσετε τα Εγχειρίδια Χρήσης από τον ιστότοπο της ACC: www.acclusa.com.*

- Φύλαξη αντιδραστηρίων**
 - Φυλάσσετε το kit, όπως παρέχονται, σε θερμοκρασία 2-8 °C σε σκοτεινό σημείο.
 - Το αντιδραστήριο Fungitell STAT® και το Πρότυπο Fungitell STAT® έχουν σχεδιαστεί για χρήση έως 1 ώρα μετά την ανασύσταση.
- Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**
 - Μην αναρροφάτε με το στόμα κανένα υλικό. Μην καπνίζετε, μην τρώτε, μην πίνετε σε περιοχές όπου γίνεται ο χειρισμός παρασκευασμάτων ή αντιδραστηρίων του kit.
 - Τηρείτε τους κανονισμούς λειτουργικής ασφάλειας και τους τοπικούς κανονισμούς ασφάλειας.
 - Φοράτε προστατευτικά γάντια κατά τον χειρισμό βιολογικών δειγμάτων που μπορεί να είναι μολυσματικά ή επικίνδυνα. Τα χέρια που προστατεύονται από γάντια θα πρέπει να καθαρίζονται μολυσμένα ανά πάσα στιγμή. Διατηρείτε τα χέρια που προστατεύονται από γάντια μακριά από τα μάτια, το στόμα ή τη μύτη σας. Φοράστε προστατευτικό ματιών και χειρουργική μάσκα, αν υπάρχει πιθανότητα μόλυνσης από aerosolύματα.
 - Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προϊόντα με περιεχόμενα που έχουν υποστεί ζημιά.
 - Διάθεση: Υπολείμματα χημικών και σκευασμάτων που γενικά θεωρούνται επικίνδυνα αποβλήτα. Η διάθεση αυτού του τύπου αποβλήτων ρυθμίζεται από εθνικούς και περιφερειακούς νόμους και κανονισμούς. Επικοινωνήστε με τις τοπικές αρχές ή τις εταιρείες διαχείρισης αποβλήτων για συμβουλές σχετικά με τη διάθεση επικινδύνων αποβλήτων.
 - Μπορείτε να κατεβάσετε **τα φύλλα δεδομένων ασφαλείας** για το αντιδραστήριο Fungitell STAT®, το Πρότυπο Fungitell STAT®, το νερό αντιδραστηρίου LAL και το αλκαλικό διάλυμα προεπεξεργασίας από τον ιστότοπο της ACC: www.acclusa.com.

7.1 Διαδικαστικές προφυλάξεις

Ο προσδιορισμός Fungitell STAT® απαιτεί μεγάλη προσοχή στην τεχνική που χρησιμοποιείται και στο περιβάλλον της εξέτασης. Η ενδεδεγλή εκπαίδευση του τεχνικού στη μέθοδο προσδιορισμού και στην αποφυγή της μόλυνσης είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματικότερη τον προσδιορισμό.

- Δημιουργήστε ένα καθαρό περιβάλλον στο οποίο θα πραγματοποιήσετε τον προσδιορισμό.

- Σημειώστε ότι η γλυκάνη, καθώς επίσης και η μόλυνση από σωματίδια μύκητα προερχόμενα από το ανθρώπινο σώμα, τα ρούχα, τους περιέκτες, το νερό και την αερομαφερόμενη σκόνη μπορεί να προκαλέσουν παρεμβολή στην εξέταση Fungitell STAT®.
- Πιθανές πηγές μόλυνσης περιλαμβάνουν τα υλικά που περιέχουν κυτταρίνη όπως γάζα, χαρτομάντιλα και χαρτόνι, γυάλινες πιπέτες με επιστόμιο από βαμβάκι και ρύγχη πιπετών με φίλτρα κυτταρίνης. Τα μέσα δεσμάτος γάζας και οι σπόγγοι χειρουργικής χρήσης μπορούν και αυτά να εκκρίνουν υψηλές ποσότητες (1→3)-β-D-γλυκάνης^{21,22}. Για άλλες πηγές μόλυνσης που σχετίζονται με τους ασθενείς, δείτε την ενότητα «Περιορισμοί» της εξέτασης.
- Χρησιμοποιήστε τα ανοιγμένα φυαλίδια με το αλκαλικό διάλυμα προεπεξεργασίας και το νερό αντιδραστηρίου LAL αμέσως και εάν ανησυχείτε για πιθανή μόλυνση, μην επαναχρησιμοποιήσετε αυτά τα υλικά.
- Το αντιδραστήριο Fungitell STAT® και το Πρότυπο Fungitell STAT® κυκλοφορούν ως ζυμοποιημένες παρτίδες. Για τον λόγο αυτό, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σταστατικά μέρη από άλλες παρτίδες του αντιδραστηρίου Fungitell STAT® και του Προτύπου Fungitell STAT®. Συνεπώς, συνιστάται να απορρίψετε τα αναπομεινάντα σωληνάρια των Προτύπων Fungitell STAT® μόλις χρησιμοποιηθούν όλα τα σωληνάρια των αντιδραστηρίων Fungitell STAT®.
- Μη χρησιμοποιείτε υλικά των οποίων έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.

7.2 Χειρισμός παρασκευασμάτων

- Η συλλογή αίματος και προετοιμασία ορού θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους ισχύοντες τοπικούς κανονισμούς. Συλλογή παρασκευασμάτων: Τα δείγματα αίματος μπορεί να συλλέγονται σε αποστειρωμένα σωληνάρια προετοιμασίας ορού ή σωληνάρια διαχωρισμού ορού (serum separator tubes, SST) για την προετοιμασία του ορού.
- Φύλαξη παρασκευασμάτων: Τα δείγματα ορού μπορούν να φυλάσσονται στους 2-8 °C για έως 15 ημέρες ή κατεψυγμένα στους -20 °C για έως 27 ημέρες ή -80 °C για έως 4 έτη.
- Επισημάνση παρασκευασμάτων: Τα παρασκευασμένα ή αρπεία να επισημάνονται ευκρινώς, σύμφωνα με τις εγκεκριμένες πρακτικές του ιατρικού ιδρύματος (εργαστήριο).

7.3 Σημειώσεις για τις εξετάσεις:

- Χρησιμοποιείτε ορθές εργαστηριακές πρακτικές σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς. Αυτός ο προσδιορισμός είναι ευαίσθητος στη μόλυνση και στην ανακρίβεια αναρρόφησης με πιπέτα.
- Για να διασφαλιστεί η ασφάλεια του χειριστή όταν εργάζεται με δείγματα ορού και να μειωθεί το ενδεχόμενο μόλυνσης από (1→3)-β-D-γλυκάνη από το περιβάλλον κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, συνιστάται να εργάζεται σε βιολογικά ασφαλή θάλαμο.
- Για να περιοριστούν οι περιττές κινήσεις των γυάλινων φυαλιδίων μέσα και έξω από τον βιολογικά ασφαλή θάλαμο, συνιστάται η χρήση της συσκευής περιδίνησης εντός του βιολογικά ασφαλούς θαλάμου (εφόσον διατηρείται η ζωτικής σημασίας ροή αέρα).
- Συνιστάται η χρήση πιπέτας με μακρό ρύγχος, ώστε να αποτρέπεται η διασταυρούμενη μόλυνση ανάμεσα στα φυαλίδια.
- Η επεξεργασία του Προτύπου Fungitell STAT® (με κόκκινο καπάκι και σήμανση κόκκινης γραμμής) θα πρέπει να γίνεται πάντοτε υπό τις ίδιες συνθήκες και ταυτόχρονα με το/τα δείγμα(τα) ασθενών εντός της ίδιας εκτέλεσης. Αυτό είναι ζωτικής σημασίας, καθώς το αποτέλεσμα του προσδιορισμού είναι ένας δείκτης (δείγμα/πρότυπο) των ρυθμών κινητικής της αντίδρασης (ή κλίσης, OD/sec) από το δείγμα ασθενούς και το Πρότυπο Fungitell STAT®.
- Συνιστάται η χρήση χωριστών δίσκων σωληνάριων κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ένας για τα σωληνάρια προετοιμασίας δειγμάτων και ένας για τα σωληνάρια αντιδραστηρίου, ώστε να αποφευχθεί το μέρδεμα των σωληνάριων και η διασταυρούμενη μόλυνση.
- Συνιστάται η τοποθέτηση του Προτύπου Fungitell STAT® σε οριζόμενη και σταθερή θέση εντός του δίσκου σωληνάριων, στον επωαστήρα και στη συσκευή ανάγνωσης. Στη συσκευή ανάγνωσης του PKF08, χρησιμοποιήστε το πρώτο βοθρίο στα αριστερά, το οποίο επισημαίνεται ως «Πρότυπο».
- Στο τέλος κάθε βήματος ανάμιξης, επιβεβαιώστε οπτικά ότι το διάλυμα έχει αναμιχθεί ομοιόμορφα.

8. Διαδικασία

Το προϊόν Fungitell STAT® περιέχει έναν Γρήγορο Εικονογραφημένο Οδηγό με εικόνες και περιύληξη των χαρακτηριστικών του οργάνου PKF08 και του λογισμικού BG Analytics®.

Οι ακόλουθες διαδικασίες είναι ήδη προκαθορισμένες όταν χρησιμοποιείτε το τεχνολογικό προϊόν PKF08 και το λογισμικό BG Analytics®: Ρύθμιση του τεχνολογικού προϊόντος, αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και ποιοτικός έλεγχος. Για περισσότερες πληροφορίες, δείτε το Εγχειρίδιο Χρήστη του Λογισμικού BG Analytics® ή επικοινωνήστε με τον κατασκευαστή.

8.1 Ρύθμιση οργάνου και προγραμματισμός εξέτασης

8.1.1 **Κατά τη χρήση του PKF08 και του Λογισμικού BG Analytics®:** Ενεργοποιήστε το τεχνολογικό προϊόν και ακολουθήστε τις οδηγίες του λογισμικού BG Analytics®. Για αναλυτικές πληροφορίες, δείτε το εγχειρίδιο του BG Analytics®.

8.1.2 **Κατά τη χρήση άλλου οργάνου και λογισμικού,** θα πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Το όργανο θα πρέπει να μπορεί να επιτυγχάνει και να διατηρεί θερμοκρασία 37 °C±1 °C.
- Το όργανο και το λογισμικό πρέπει να διαθέτουν τη δυνατότητα ανάγνωσης της οπτικής πυκνότητας σε συνάρτηση με τον χρόνο (λειτουργία κινητικής) σε δύο μήκη κύματος. Συγκεκριμένα, αυτά τα μήκη κύματος πρέπει να έχουν ρυθμιστεί σε 405 nm και 495 nm.
- Ρυθμίστε τη λειτουργία κινητικής για διάρκεια ανάγνωσης 40 λεπτών (2400 δευτερόλεπτα). Ρυθμίστε το χρονικό διάστημα ανάγνωσης της κινητικής στην ελάχιστη τιμή που επιτρέπει από το λογισμικό/όργανο.
- Η έναρξη της μέτρησης θα πρέπει να γίνεται αμέσως μετά την εισαγωγή του δείγματος.
- Ανατρέξτε στο εγχειρίδιο λογισμικού για να καθοριστεί ο τρόπος υπολογισμού μιας μέτρησης ρυθμού (κλίση) από το σύνολο δεδομένων. Για τους σκοπούς αυτής της εξέτασης, αυτό επιτυγχάνεται γενικά με την εκτέλεση μιας γραμμικής παλινδρόμησης στα δεδομένα κινητικής σε συνάρτηση με το προτεινόμενο χρονικό πλαίσιο. Ορίστε τον υπολογισμό γραμμικής παλινδρόμησης, για να εκτελείται στο εύρος που κυμαίνεται μεταξύ 1900 και 2400 δευτερολέπτων, χρησιμοποιώντας τη λειτουργία «slice» (κομμάτι) του λογισμικού.

8.2 Επισήμανση σωληνάριων

- Επισημάνετε ένα άδειο σωληνάριο για κάθε δείγμα ορού ασθενούς προς εξέταση.
- Επισημάνετε ένα σωληνάριο αντιδραστηρίου Fungitell STAT® για κάθε δείγμα ορού ασθενούς προς εξέταση.
- Επισημάνετε ένα σωληνάριο αντιδραστηρίου Fungitell STAT® για το Πρότυπο Fungitell STAT®.

8.3 Προετοιμασία δείγματος ορού ασθενούς

- Ανακινήστε τα δείγματα ορού των ασθενών σε αναθευτήρα τύπου vortex για τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα, για να διασφαλίσετε την ομοιογένειά τους. **Σημείωση:** Η διαδικασία κατάπυξης μπορεί να προκαλέσει ετερογένεια στα δείγματα λόγω της απόληξης νερού για τον σχηματισμό αυξανόμενων παγοκρυστάλλων, αποκλείοντας, συνεπώς, τις *διαλυμένες ουσίες*.
- Στο αντίστοιχο επισημασμένο άδειο σωληνάριο, προσθέστε το δείγμα ορού του ασθενούς και το αλκαλικό διάλυμα προεπεξεργασίας σε αναλογία 1:4. Οι συνιστώμενοι όγκοι είναι 50 μl δείγματος ασθενούς και 200 μl αλκαλικού διαλύματος προεπεξεργασίας.

Σημείωση: Το αλκαλικό διάλυμα προεπεξεργασίας μετατρέπει τις γλυκάνες τριπλής έλικας σε μονόκλωνες γλυκάνες^{14,15} οι οποίες είναι πιο αντιδραστικές στον προσδιορισμό. Επιπλέον, το αλκαλικό pH συμβάλλει στην αδρανοποίηση των πρωτεασών και των αναστολέων του ορού που μπορούν να προκαλέσουν παρεμβολή στον προσδιορισμό⁴.

- Ανακινήστε σε αναθευτήρα τύπου vortex για 15 δευτερόλεπτα και καλύψτε το.

8.4 Προετοιμασία του Προτύπου Fungitell STAT®

Σημείωση: Κάθε προϊόν (*ζεύγος Προτύπου Fungitell STAT® και Αντιδραστηρίου Fungitell STAT®*) εξετάζεται και κυκλοφορεί ανεξάρτητα. Συνεπώς, είναι σημαντικό να χρησιμοποιηθούν οι όγκοι ανασύστασης και αλκαλικού διαλύματος προεπεξεργασίας που ισχύουν για τον αριθμό παρτίδας. Μπορείτε να τους βρείτε στην επικετα συσκευασίας του Προτύπου Fungitell STAT®, στο Πιστοποιητικό Ανάλυσης του προϊόντος Fungitell STAT® και διαθέθενται στον ιστότοπο της ACC. *Σύσταση: Πριν την έναρξη της εξέτασης, σημειώστε αυτές τις πληροφορίες στον παρεχόμενο Γρήγορο Εικονογραφημένο Οδηγό.*

- Ανασυστήστε ένα φυαλίδιο του Προτύπου Fungitell STAT® με τον ειδικό για τον αριθμό παρτίδας όγκο νερού αντιδραστηρίου LAL και ανακινήστε σε αναθευτήρα τύπου vortex για 15 δευτερόλεπτα.
- Προσθέστε τον ειδικό για τον αριθμό παρτίδας όγκο αλκαλικού διαλύματος προεπεξεργασίας.
- Ανακινήστε σε αναθευτήρα τύπου vortex για 15 δευτερόλεπτα και καλύψτε το.

8.5 Επόαση στη συσκευή ανάγνωσης σωληνάριων πριν την επεξεργασία

Επώαστε τα σωληνάρια δειγμάτων ορού ασθενών (από το Βήμα 8.3) και το φυαλίδιο του Προτύπου Fungitell STAT® (από το Βήμα 8.4) για 10 λεπτά σε θερμοκρασία 37 °C.

Σημείωση: Όταν χρησιμοποιείτε το όργανο PKF08, κατά την εισαγωγή ενός σωληναρίου σε βοθρίο, μια ένδειξη γίνεται από κόκκινη πράσινη. Ωθήστε το σωληνάριο προς τα μέσα πλήρως, μέχρι να γίνει πράσινη η ένδειξη.



Προσοχή, τα σωληνάρια είναι εύθραυστα. Σε περίπτωση διείσδυσης κομματιών γυαλιού και υγρών στον σταθμό μέτρησης του PKF08, επικοινωνήστε με το Τμήμα Τεχνικής Υποστήριξης της Associates of Cape Cod, Inc.

8.6 Προετοιμασία των σωληνάριων αντιδραστηρίου Fungitell STAT®

- Ανασυστήστε κάθε ένα από τα φυαλίδια αντιδραστηρίου Fungitell STAT® (επισημασμένα στο Βήμα 8.2 παραπάνω) με 300 μl νερού αντιδραστηρίου LAL.
- Περιδινήστε **απαλά το πολύ** για 5 δευτερόλεπτα. **Σημείωση:** Το αντιδραστήριο Fungitell STAT® περιέχει έναν αριθμό ενεργών πρωτεϊνών, οι οποίες είναι απαραίτητες για τον προσδιορισμό και συνιστάει ο χειρισμός του διαλύματος *απαλά κινήσεις*. Συνιστάται μια ρύθμιση 2000 RPM για κάθε αναθευτήρα. *Μην αναμειγνύετε υπερβολικά.*
- Στο τέλος της επεξεργασίας προεπάσεις:
 - Μεταφέρετε 75 μl από κάθε διάλυμα δείγματος ορού ασθενούς στο αντίστοιχο σωληνάριο αντιδραστηρίου Fungitell STAT®.
 - Μεταφέρετε 75 μl από το Πρότυπο Fungitell STAT® στο αντίστοιχο σωληνάριο του αντιδραστηρίου Fungitell STAT®.
 - Ανακινήστε όλα τα σωληνάρια σε αναθευτήρα **το πολύ** για 5 δευτερόλεπτα και καλύψτε τα.

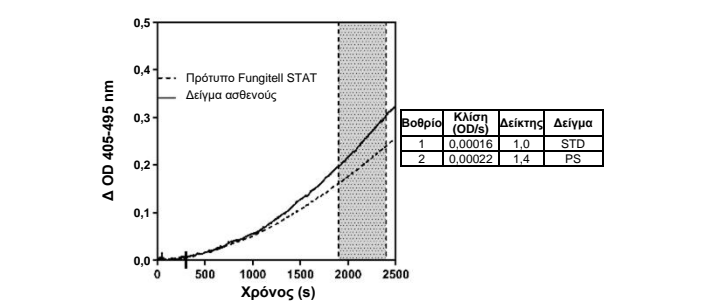
8.7 Εναρξη της εκτέλεσης

- Εισαγάγετε τα σωληνάρια στη συσκευή ανάγνωσης σωληνάριων, ενό επιβεβαιώνετε ότι κάθε ένα βρίσκεται στο βοθρίο για το οποίο προορίζεται.
- Ξεκινήστε την ανάγνωση κινητικής για μια περίοδο 40 λεπτών στους 37 °C.

9 Υπολογίστε τα αποτελέσματα

9.1 Αρχή μέτρησης

Τα αποτελέσματα της εξέτασης Fungitell STAT® θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως βοήθημα στη διάγνωση της διηθητικής μυκητιασικής λοίμωξης. Οι τυπικοί ρυθμοί του δείγματος ασθενούς και του Fungitell STAT® προέρχονται από τον υπολογισμό της κλίσης (ρυθμού) μεταξύ 1900 και 2400 από τα αποτελέσματα της διαφοράς (Δ) OD 405 - 495 nm. Τα αποτελέσματα του δείκτη Fungitell STAT® λαμβάνονται από τη διαίρεση της κλίσης του δείγματος ασθενούς με την κλίση του Προτύπου Fungitell STAT® (βλ. Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Παράδειγμα των κομπών κινητικής του Fungitell STAT® και ανάλυση δεδομένων

Η περιοχή που τονίζεται με γκρι είναι η περιοχή του προσδιορισμού κλίσης (1900 έως 2400 δευτερόλεπτα), η συνεχής γραμμή είναι ένα παράδειγμα δείγματος ασθενούς (Patient sample, PS) και η διακεκομμένη γραμμή είναι το Πρότυπο Fungitell STAT® (STD). Η κλίση του δείγματος (δηλαδή, 0,00022 OD/s) που διαιρείται με την κλίση του Προτύπου Fungitell STAT® των 80 pg/ml (δηλαδή, 0,00016 OD/s) οδηγεί στον δείκτη 1,4 για το δείγμα.

9.2 Κατά τη χρήση του PKF08 με το λογισμικό BG Analytics®:

- Η ανασκόπηση των κριτηρίων ποιότητας πραγματοποιείται αυτόματα από το λογισμικό. Το αποτέλεσμα εμφανίζεται στην τελική έκθεση.
- Για έγκυρες εκτελέσεις εξετάσεων, το Λογισμικό BG Analytics® προσδιορίζει μια τιμή δείκτη για κάθε δείγμα ή εκχωρεί ένα σαφές αρνητικό ή θετικό αποτέλεσμα στο δείγμα.
- Αν το λογισμικό εμφανισει ενδείξεις μη έγκυρων παραμέτρων στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, ακολουθήστε τις οδηγίες στο Εγχειρίδιο Λογισμικού BG Analytics®.

9.3 Κατά τη χρήση άλλου λογισμικού:

- Για όλους του αριθμούς βοθρίων**, επιβεβαιώστε την εκχώρηση του αριθμού του Πρωτότυπου Fungitell STAT[®] ή του Δείγματος

- Για το αποτέλεσμα του Πρωτόπου Fungitell STAT[®]**,
 - Ο συντελεστής συσχέτισης (r) πρέπει να είναι ≥ 0,980 και
 - η κλίση πρέπει να βρίσκεται εντός του αναμενόμενου εύρους τιμών κλίσης 0,00010 – 0,00024 OD/δευτερόλεπτο.

Αν το αποτέλεσμα του Πρωτόπου Fungitell STAT[®] δεν πληροί τα κριτήρια 1 και 2, η εκτέλεση είναι μη έγκυρη και όλα τα δείγματα θα πρέπει να προετοιμαστούν εκ νέου και να εξεταστούν.

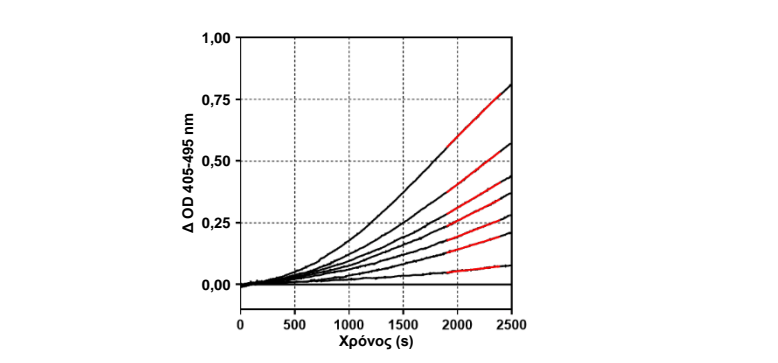
- Για όλα τα αποτελέσματα δείγματος ασθενούς, προβείτε στα ακόλουθα:**
 - Καθορίστε αν το αποτέλεσμα μπορεί να βρίσκεται στο εύρος τιμών μέτρησης της εξέτασης**
 - Το αποτέλεσμα είναι πιθανόν εκτός εύρους τιμών της **θετική** πλευρά, αν:
 - Το σημείο τομής Υ είναι θετικό και
 - Η καμπύλη κινητικής υπερβεί την τιμή 0,4 OD πριν από 1000 δευτερόλεπτα.
 - Το αποτέλεσμα είναι πιθανόν εκτός εύρους τιμών στην **αρνητική** πλευρά, αν:
 - Η καμπύλη κινητικής είναι θετική μετά από 500 δευτερόλεπτα και
 - Έχει OD ≥0,00 και <0,07 στο τέλος της εξέτασης.

Αν το αποτέλεσμα του Δείγματος πληροί και τα δύο κριτήρια, για είτε θετική είτε αρνητική τιμή εκτός εύρους, δεν είναι απαραίτητο να πληρούνται τα παρακάτω γενικά κριτήρια ελέγχου ποιότητας (QC) και δεν θα πρέπει να υπολογιστεί η τιμή δείκτη. Όλα τα αποτελέσματα εκτός εύρους στη θετική πλευρά θα πρέπει να αναφέρονται ως «Θετικά» και όλα τα αποτελέσματα εκτός εύρους στην αρνητική πλευρά θα πρέπει να αναφέρονται ως «Αρνητικά».

- Αν τα παραπάνω κριτήρια δεν ισχύουν, επαληθεύστε το γενικό QC:**
 - Η καμπύλη κινητικής πρέπει να είναι θετική μετά από 500 δευτερόλεπτα,
 - Η καμπύλη κινητικής πρέπει να έχει OD ≥ 0,00 στο τέλος της εξέτασης,
 - Η κλίση πρέπει να είναι αριθμητικά θετική,
 - Ο συντελεστής συσχέτισης (r) πρέπει να είναι ≥ 0,980 και
 - Η καμπύλη κινητικής πρέπει να έχει σχήμα ανوديκά αυξανόμενης καμπύλης συμβατή με τα παραδείγματα που παρουσιάζονται στην **Εικόνα 3**.

Αν το αποτέλεσμα Δείγματος δεν πληροί τα γενικά κριτήρια QC 1, 3-5, το αποτέλεσμα του δείγματος δεν είναι έγκυρο και το δείγμα πρέπει να εξεταστεί και πάλι. Εναλλακτικά, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια διαφορετική μέθοδος.

Αν το αποτέλεσμα του Δείγματος δεν πληροί το κριτήριο QC 2, συνεπάγεται ότι το σήμα δείγματος είναι χαμηλό. Στην περίπτωση αυτή, ο χρήστης θα πρέπει να ανασκοπήει την παρεχόμενη καμπύλη προσεκτικά εντός του πλαισίου της συγκεκριμένης περίπτωσης και να καθορίξει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων με βάση το εργαστηριακό σύστημα εσωτερικού ελέγχου.



Οι καμπύλες κινητικής θα πρέπει να έχουν σχήμα με ανوديκά αυξανόμενης καμπύλης, όπως στα παραπάνω παράδειγμα. Τα παραδείγματα δειγμάτων που εμφανίζονται εδώ είναι από το εύρος τιμών δείκτη του προσδιορισμού Fungitell STAT[®]. Χρησιμοποίηστε αυτά τα παραδείγματα για να ανασκοπήσετε τα κριτήρια ποιότητας.

Σημείωση:

- Κάθε χρήστης της εξέτασης θα πρέπει να καθιερώσει ένα πρόγραμμα ελέγχου ποιότητας για να διασφαλιστεί η ελάρκεια στην πραγματοποίηση της εξέτασης σύμφωνα με τους κανονισμούς που ισχύουν στην τοποθεσία τους.
- Συνιστάται να εξεταστούν τα δείγματα ελέγχου ορού (αρνητικά, πληθών της οριακής τιμή ή έντονα θετικά) στο πλαίσιο παρατέρω εργαστηριακών ελέγχων και ορθής εργαστηριακής πρακτικής. Αυτά δεν περιλαμβάνονται στο κιτ του Fungitell STAT[®].

11. Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

- Αρνητικό αποτέλεσμα**

Οι τιμές δείκτη ≤ 0,74 ερμηνεύονται ως αρνητικά αποτελέσματα. Το εργαστήριο που πραγματοποιεί την εξέταση θα πρέπει να ενημερώσει τον ιατρό που τη ζήτησε ότι δεν προκαλούν αυξημένα επίπεδα (1→3)-β-D-γλυκάνης στον ορό όλες οι μυκητιασικές λοιμώξεις. Ορισμένοι μύκητες, όπως το γένος *Cryptococcus*^{16,17}, παράγουν πολύ χαμηλά επίπεδα (1→3)-β-D-γλυκάνης. Οι μύκητες *Mucorales*, όπως οι *Absidia*, *Mucor* και *Rhizopus*^{1,17} δεν είναι γνωστό ότι παράγουν (1→3)-β-D-γλυκάνη. Παρομοίως, ο *Blastomyces dermatitidis*, στη φάση του ζυμομύκητα, παράγει μικρή ποσότητα (1→3)-β-D-γλυκάνης και οι ασθενείς με βλαστομυκητίαση έχουν συνήθως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (1→3)-β-D-γλυκάνης στον προσδιορισμό Fungitell STAT[®] ¹⁸.
- Απροσδιόριστο αποτέλεσμα**

Οι τιμές δείκτη από 0,75 έως 1,1 θεωρούνται αμφίβολα (αμφίσημα). Συνιστάται η πρόσθετη δειγματοληψία και η εξέταση των ορών. Η συχνή δειγματοληψία και η εξέταση βελτιώνει τη χρησιμότητα της διάγνωσης.
- Θετικό αποτέλεσμα**

Οι τιμές δείκτη ≥ 1,2 ερμηνεύονται ως θετικό αποτέλεσμα. Ένα θετικό αποτέλεσμα σημαίνει ότι ανιχνεύτηκε (1→3)-β-D-γλυκάνη. Ένα θετικό αποτέλεσμα δεν καθορίζει την παρουσία νόσου και θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κλινικά ευρήματα για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.

12. Περιορισμοί της εξέτασης

- Οι θέσεις των ιστών στις οποίες αναπτύσσεται η μυκητιασική λοίμωξη⁷, η εγκύτωση και η ποσότητα της (1→3)-β-D-γλυκάνης που παράγεται από ορισμένους μύκητες μπορεί να επηρεάσουν τη συγκέντρωση αυτής της αναλύομενης ουσίας στον ορό. Η μειωμένη δυνατότητα απόδοσης της (1→3)-β-D-γλυκάνης στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να μειώσει τη δυνατότητα ανίχνευσης ορισμένων μυκητιασικών λοιμώξεων.

- Ορισμένα άτομα έχουν τιμές δείκτη (1→3)-β-D-γλυκάνης, τα οποία εμπίπτουν στην απροσδιόριστη ζώνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστώνται πρόσθετες εξετάσεις επιτήρησης. Η συχνότητα της εξέτασης των ασθενών θα εξαρηθεί από τον σχετικό κίνδυνο μυκητιασικής λοίμωξης. Συνιστώνται ρυθμοί δειγματοληψίας τουλάχιστον δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.
- Έχουν βρεθεί θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση^{19,20,39}, άτομα που λαμβάνουν ορισμένα προϊόντα κλασμάτων αίματος, όπως αλβουμίνη και ανοσοσφαιρίνες ορού^{23,24}, καθώς και σε παρασκευάσματα ή άτομα που έχουν εκτεθεί σε γάζα ή χειρουργικούς σπόγγους που περιέχουν γλυκάνη. Μετά από χειρουργική έκθεση σε σπόγγους και γάζα που περιέχουν (1→3)-β-D-γλυκάνη, τα επίπεδα (1→3)-β-D-γλυκάνης στο ορό των ασθενών χρειάζονται 3 – 4 ημέρες για να επανέλθουν στην τιμή βάσης^{21,22}. Αντίστοιχα, αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον χρόνο πραγματοποίησης δειγματοληψίας χειρουργικών ασθενών.

- Τα δείγματα που λαμβάνονται με μεθόδους τρυπήματος της πτέρνας ή του δακτύλου δεν είναι αποδεκτά, καθώς η εμπιστιμένη με αλκοόλη γάζα που χρησιμοποιείται για την προετοιμασία της θέσης (και, όληνητικά, η λίμανση αίματος στην επιφάνεια του δέρματος) έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί μόλυνση των δειγμάτων. Σε μέχρι σήμερα μελέτες, δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές μεταξύ των δειγμάτων που λαμβάνονται από γραμμές αιμοληψίας ή φλεβοπαρακέντησης^{25,26}.
- Τα επίπεδα της εξέτασης καθιερώθηκαν σε ενήλικους ασθενείς. Τα φυσιολογικά επίπεδα και τα επίπεδα του ορίου αποκοπής (cut-off) σε βρήση και παιδιά βρίσκονται υπό διερεύνηση^{27,28}.

13. Χαρακτηριστικά απόδοσης

13.1 Αναμενόμενες τιμές

- Διαγνωστική ευαισθησία και διαγνωστική ειδικότητα της μεθόδου αναφοράς του προσδιορισμού Fungitell[®]*

Μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη που διεξήχθη για να προσδιοριστεί η διαγνωστική ευαισθησία και η διαγνωστική ειδικότητα του προσδιορισμού Fungitell[®] (τεχνολογικό προϊόν που έλαβε τη σήμανση CE το 2008) έχει δείξει ότι οι τιμές (1→3) β-D-γλυκάνης ανιχνώνται σε διάφορες μυκητιασικές λοιμώξεις. Όταν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα σε επίπεδο 80 pg/ml ή μεγαλύτερο, η προγνωστική αξία της θετικότητας ενός ασθενούς για μια μυκητιασική λοίμωξη κομνιάνται από 74,4 έως 91,7%. Απουσία σημείων και συμπτωμάτων σε επίπεδο χαμηλότερο από 60 pg/ml, οι αρνητικές προγνωστικές τιμές κομνιόνταν από 65,1% έως 85,1%²⁹.

- Προσδιορισμός των τιμών αποκοπής του Fungitell STAT[®]*

Τα αποταυτοποιημένα, κατεγνημένα δείγματα ορού ασθενών που συλλέχθηκαν για κλινική φροντίδα ρουτίνας του προορίζομενο πληθυσμού και ελήφθησαν στο Beacon Diagnostics Laboratory, Inc για τις εξετάσεις Fungitell[®] χρησιμοποιήθηκαν για τον σκοπό της παρούσας μελέτης. Η εταιρεία Beacon Diagnostics Laboratory, Inc είναι ένα αδειοδοτημένο εργαστήριο βάσει των κανονισμών Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) και ανήκει στην εταιρεία Associates of Cape Cod (ACC). Ένας πληθυσμός 93 αποταυτοποιημένων δειγμάτων ορού ασθενών συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη με συγκεκριμένες (1→3)-β-D-γλυκάνης που κατανέμονται στο πλήρες εύρος τιμών της πρότυπης καμπύλης Fungitell[®] που κομνιάνεται μεταξύ 31 – 500 pg/ml. Η αξιολόγηση του ορίου αποκοπής του Fungitell STAT[®] ακολούθησε την ανάλυση των καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (Receiver Operating Characteristic Curves, ROC)³⁰. Τα αποτελέσματα υποδήλωσαν ότι οι τιμές δείκτη β-γλυκάνης ≥ 1,2 του Fungitell STAT θα ερμηνεύονται ως θετικό αποτέλεσμα που συνάδει με την τιμή αποκοπής 80 pg/ml του προϊόντος Fungitell[®], ενώ οι τιμές δείκτη ≤ 0,74 θα ερμηνεύονται ως αρνητικά αποτελέσματα που συνάδουν με την τιμή αποκοπής 60 pg/ml του προϊόντος Fungitell[®]. Αυτές οι τιμές αποκοπής επικυρώθηκαν στο πλαίσιο της μελέτης Σύγκρισης Μεθόδων και του υπολογισμού της Συμφωνίας Αρνητικού Ποσοστού και της Συμφωνίας Θετικού Ποσοστού που παρουσιάζονται παρακάτω.

13.2. Σύγκριση μεθόδων

Ομοίως με τη μελέτη της τιμής αποκοπής, αλλά χρησιμοποιώντας ένα διαφορετικό σύνολο δειγμάτων, χρησιμοποιήθηκαν και 488 αποταυτοποιημένα, κατεγνημένα δείγματα ορού ασθενών με συγκεκριμένες (1→3)-β-D-γλυκάνης που κατανέμονται στο πλήρες εύρος της πρότυπης καμπύλης του Fungitell[®] που κομνιάνεται μεταξύ 31 – 500 pg/ml για τον σκοπό της μεθόδου σύγκρισης μεθόδων³⁰. Αυτές περιλάμβαναν 309 δείγματα που βρίσκονταν εντός της Αρνητικής ζώνης των αποτελεσμάτων της εξέτασης Fungitell[®], 143 δείγματα που βρίσκονταν εντός της Θετικής ζώνης του Fungitell[®] και 36 δείγματα που βρίσκονταν εντός της Απροσδιόριστης ζώνης του Fungitell[®] (**Πίνακας 2**). Όλα τα δείγματα εξετάστηκαν και με τους δύο προσδιορισμούς Fungitell STAT[®] και Fungitell[®] κατά τη διάρκεια της παρούσας μελέτης. Όταν ασκοκίστηκαν από την ανάλυση, δείγματα που βρίσκονταν στην απροσδιόριστη ζώνη του Fungitell STAT[®], υπήρξαν 290 αναπομείντα δείγματα για την ανάλυση συμφωνίας αρνητικού ποσοστού και 119 αναπομείντα δείγματα στην ανάλυση συμφωνίας θετικού ποσοστού.

Πίνακας 2. Απόδοση του Fungitell STAT[®] σε σύγκριση με το Fungitell[®]				
Fungitell STAT [®]	Fungitell [®]			
	Αρνητικό	Απροσδιόριστο	Θετικό	Σύνολο
Αρνητικό	283	17	1	301 (61,7%)
Απροσδιόριστο	19	17	24	60 (12,3%)
Θετικό	7	2	118	127 (26,0%)
Σύνολο	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)	

**Στην ανάλυση δεν περιλαμβάνονται απροσδιόριστα (δηλαδή, αμφίσημα) αποτελέσματα. Αν όλα τα απροσδιόριστα αποτελέσματα θεωρηθούν ασήφωνα αποτελέσματα (π.χ. ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά), η απόδοση είναι η ακόλουθη: PPA - 73,8% (118/160), 95% CI: (66,4%, 80,0%); NPA - 91,0% (283/311), 95% CI: (87,3%, 93,7%)*

- Συμφωνία αρνητικού ποσοστού**

Διακόσια ογδόντα τρία (283) από 290 δείγματα που ήταν αρνητικά όταν εξετάστηκαν με το τεχνολογικό προϊόν Fungitell[®] ήταν επίσης αρνητικά με τον προσδιορισμό Fungitell STAT[®]. Η συμφωνία του υπολογισμένου αρνητικού ποσοστού (NPA) με τη μέθοδο Fungitell[®] ήταν 97,6% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 95,4%, 99,9%) (**Πίνακας 2**)
- Συμφωνία θετικού ποσοστού**

Εκατό δεκαεκτώ (118) από 119 δείγματα που ήταν θετικά όταν εξετάστηκαν με το τεχνολογικό προϊόν Fungitell[®] ήταν επίσης θετικά με τον προσδιορισμό Fungitell STAT[®]. Η συμφωνία του υπολογισμένου θετικού ποσοστού (PPA) με τη μέθοδο Fungitell[®] ήταν 99,2% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 95,4%, 99,9%) (**Πίνακας 2**)

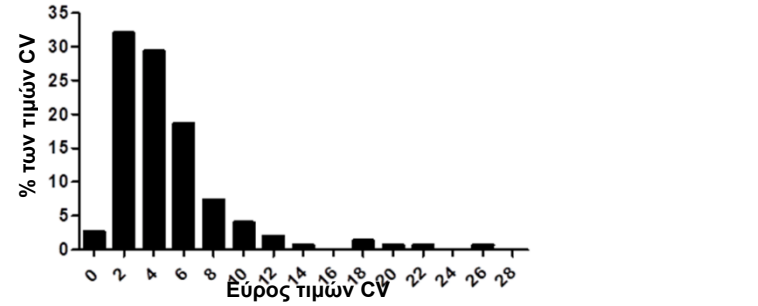
- Εύρος τιμών μέτρησης, γραμμικότητα και ακρίβεια**

Τα αποτελέσματα του δείκτη κομνιόνταν από περίπου 0,4 έως 3,5 και κάλυπταν την πλήρη Πρότυπη καμπύλη (31 – 500 pg/ml) του Fungitell[®]. Η γραμμική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του Fungitell[®] και των αποτελεσμάτων του δείκτη του Fungitell STAT[®] ήταν 0,92 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 89,9% και 93,6%).

13.3 Αναλυτική διεργασθηριακή μελέτη
Το Fungitell STAT[®] αξιολογήθηκε για πιστότητα (δηλαδή, επαναληπτικότητα και αναπαραγωγιμότητα), αναλυτική ευαισθησία και αναλυτική ειδικότητα με ενοφθαλμισμό του ανθρώπινου ορού με (1→3)-β-D-γλυκάνη των ζυμομυκήτων *Saccharomyces cerevisiae* για να δημιουργηθεί ένα πενταμελές πάνελ που αποτελείται από ένα χαμηλά αρνητικό δείγμα, ένα υψηλά αρνητικό δείγμα (μόλις κάτω από το χαμηλότερο όριο αποκοπής 0,74), ένα απροσδιόριστο (αμφίσημο) δείγμα, ένα χαμηλά θετικό δείγμα (μόλις πάνω από το ανώτερο όριο αποκοπής 1,2) και υψηλά θετικό δείγμα (–2x πάνω από το ανώτερο όριο αποκοπής 1,2). Το πάνελ καταναμήθηκε σε τρία εργαστήρια CLIA για εξέταση με τον προσδιορισμό Fungitell STAT[®]. Κάθε εργαστήριο παρέχε 150 σημεία δεδομένων (δηλαδή, 5 δείγματα x τριπλούν ανά εκτέλεση x δύο χειριστές που πραγματοποιούν μια εκτέλεση την ημέρα x 5 ημέρες) για συνολικά 450 σημεία δεδομένων και περιλαμβάνόντων 30 εκτελέσεις (δηλαδή, προσδιορισμοί) και 90 σημεία δεδομένων ανά δείγμα (δηλαδή, μέλος πάνελ). Οι μέσες τιμές δείκτη της μελέτης που παρουσιάζονται στον παρακάτω **Πίνακα 3** προκύπτουν από τα δεδομένα που παρέχονται από τα τρία εργαστήρια. Η στήλη Ποσοστό Θετικό αντιπροσωπεύει το ποσοστό των δειγμάτων για ένα δεδομένο μέλος πάνελ που βρέθηκε εντός της Θετικής ζώνης. Ανάμεσα και στα τρία εργαστήρια, τα αποτελέσματα Ποσοστό Θετικό ήταν 1,1% για το Χαμηλά Αρνητικό δείγμα, 0% για το Υψηλά Αρνητικό δείγμα, 3,3% για το Αδιευκρίνιστο δείγμα, 96,7% για το Χαμηλά Θετικό δείγμα και 100% για τα Υψηλά Θετικά δείγματα.

Πίνακας 3. Αναλυτική διεργασθηριακή μελέτη					
	Μέση τιμή δείκτη	Τυπική απόκλιση	% CV	Ποσοστό θετικό (Αριθμός θετικών/ Αριθμός εξετασθέντων)	Αναλυτική ειδικότητα (αληθής αρνητικό) και αναλυτική ευαισθησία (αληθώς θετικό)
Χαμηλά αρνητικό	0,55	0,10	20,4%	1,1 (1/90)	89/90 Αληθώς αρνητικό
Υψηλά αρνητικό	0,75	0,08	11,1%	0% (0/90)	90/90 Αληθώς αρνητικό
Απροσδιόριστο	0,94	0,10	11,1%	3,3 (3/90)	87/90 Μη θετικό
Χαμηλά θετικό	1,6	0,30	18,7%	96,7% (87/90)	87/90 Αληθώς θετικό
Υψηλά θετικό	2,6	0,40	15,4%	100% (90/90)	90/90 Αληθώς θετικό

Όπως αναφέρεται στον Πίνακα 3, η διακύμανση μεταξύ προσδιορισμών (δηλαδή, % CV) κυμάνθηκε από 11 έως 20,4% και χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο μέτρησης της αναπαραγωγιμότητας. Η διακύμανση μεταξύ προσδιορισμών κυμάνθηκε από 0,4% έως 26,8% και χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο μέτρησης της επαναληψιμότητας. Η κατανομή του εύρους % CV μεταξύ προσδιορισμών παρουσιάζεται παρακάτω στην **Εικόνα 4**. Συνολικά, 94% των τιμών CV ήταν 10% ή λιγότερο και 75% των τιμών CV ήταν 6% ή λιγότερο.



Εικόνα 4. Κατανομή των % τιμών CV μεταξύ προσδιορισμών

13.4 Ορθότητα

Για κάθε παρτίδα του προϊόντος Fungitell STAT[®], η συγκέντρωση της (1→3)-β-D-γλυκάνης στο Πρότυπο Fungitell STAT[®] βαθμονομήθηκε στα 80 +/- 8 pg/ml με τη χρήση της μεθόδου αναφοράς Fungitell[®] και κατά ενός εσωτερικού προτύπου αναφοράς της (1→3)-β-D-γλυκάνης.




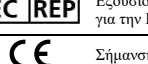
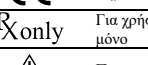

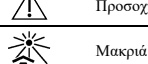


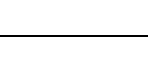

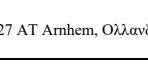

13.5 Ουσίες παρεμβολής

Οι παρακάτω καταστάσεις του δείγματος μπορεί να προκαλέσουν παρεμβολή στην ακρίβεια του αποτελέσματος του προσδιορισμού Fungitell STAT[®]:




- Δείγματα που δεν έχουν το σωστό χρώμα ή θωλερά δείγματα, όπως αυτά που παρουσιάζουν έντονη αιμόλυση, λιπαμιά ή περιέχουν υπερβολική ποσότητα χοληρυθρίνης ενδέχεται να προκαλέσουν οπτική παρεμπόδιση με τον προσδιορισμό. Εάν εξεταστούν τέτοιου είδους δείγματα, τα αποτελέσματα της ανάλυσης θα πρέπει να εξετάζονται για τυχόν ενδείξεις οπτικής παρεμπόδισης ή/και ασυνήθιστων κινητικών μοτίβων.
- Αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G, όπως αυτά που μπορεί να παρουσιαστούν στον ορό λόγω πολλαπλού μυελώματος, ενδέχεται να δημιουργήσουν ίζημα στο μείγμα της αντίδρασης μετά την προσθήκη του Fungitell STAT[®] στον προεπεξεργασμένο ορό³¹.
- Κατά τον χρόνο σύνταξης του παρόντος, δεν έχει περιγραφεί άλλος ενεργοποιητικός Παράγοντας G (στοιχείο ανίχνευσης της (1→3)-β-γλυκάνης) του αντιδραστήριου Fungitell[®] πληρη της (1→3)-β-γλυκάνης. Σε ορισμένες μελέτες, όπου έχουν υπάρχουν ισχυρισμοί διασταυρούμενης αντιδραστικότητας, η επεξεργασία του υποπαθόμενου ενεργοποιημένου υλικού με καθαρή (1→3)-β-γλυκανάση έχει εξαιλειεί το σήμα, καταδεικνύοντας ότι η παρατηρηθείσα ενεργοποίηση οφειλόταν στη μόλυσμένη (1→3)-β-γλυκάνη¹². Η μόλυνση από σπερμοκροταεή μπορεί, επίσης, να καταλήξει σε απελευθέρωση παρα-νιτροανιλιδίου στα μείγματα αντίδρασης Fungitell[®], αλλά αυτά αδρανοποιούνται στο πλαίσιο της διαδικασία προεπεξεργασίας.

14. Μετα-ανάλισες

Επιπλέον, έχουν δημοσιευθεί διάφορες μελέτες που αξιολογήθηκαν από ομότιμους ειδικούς σχετικά με το θέμα της υποστήριξης της (1→3)-β-D-γλυκάνης στον ορό για τη διάγνωση διηθητικών μυκητιασικών νόσων, συμπεριλαμβανομένων μετα-ανάλυσεων διαγνωστικής απόδοσης^{32,33,34,35,36,37,38,39}.

	Ημερομηνία λήξης		Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Περιεχόμενο επαρκές για «N» εξετάσεις		Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος για την ΕΕ
	Κωδικός παρτίδας		Σήμανση CE
	In Vitro διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν		Για χρήση με ιατρική συνταγή μόνο
	Αρ. καταλόγου		Προσοχή
	Περιορισμός θερμοκρασίας		Μακριά από το ηλιακό φως
	Κατασκευαστής		Εισαγωγέας
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος για την Ελλάδα		

16. Εξουσιοδοτημένοι αντιπρόσωποι/Εισαγωγέας

	Emergo Europe, Westervoortsedijk 60, 6827 AT Arnhem, Ολλανδία
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος για την Ελβετία MedEnvoy Switzerland Gotthardstrasse 28, 6302 Zug, Ελβετία
	Εισαγωγέας MedEnvoy Global B.V. Prinses Margrietplantsoen 33- Suite 123 2595 AM The Hague, Ολλανδία

Χορηγός στην Αυστραλία:
Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park
201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Αυστραλία

Σημειώσεις: Ένα σοβαρό περιστατικό που έχει πραγματοποιηθεί σε σχέση με το τεχνολογικό προϊόν θα αναφερθεί στον κατασκευαστή και στην αρμόδια αρχή του Κράτους Μέλους όπου είναι εγκατεστημένος ο χρήστης ή/και ο ασθενής.

17. Στοιχεία επικοινωνίας

Κεντρικά Γραφεία Associates of Cape Cod, Inc.
124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445 Η.Π.Α.
Τηλ.: (888) 395-2221 ή (508) 540-3444, Φαξ: (508) 540-8680
E-mail: custservice@acciusa.com • www.acciusa.com

Ηνωμένο Βασίλειο/Ευρώπη Associates of Cape Cod Int'L, Inc.
Unit 1 F/G/H Academy Business Park, Lees Road
Knowsley, Liverpool L33 7SA, Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ.: (44) 151–547–7444, Φαξ: (44) 151–547–7400
E-mail: info@acciuuk.co.uk • www.acciuuk.co.uk

18. Ιστορικό αναθεώρησεων

Αναθ. 1-3: Προστέθηκαν ο αριθμός καταλόγου του PKF08-PKG και σχετικές οδηγίες, λεπτομέρειες για το Πρότυπο Fungitell STAT[®] που λειτουργεί ως εσωτερικός έλεγχος, στοιχεία επικοινωνίας, διευκρινίσεις και μορφοποίηση. Διευκρινίστηκε το γενικό κριτήριο QC 3. Προστέθηκαν δεδομένα σταθερότητας του παρασκευάματος και προσδιορισμός της τιμής αποκοπής, των ενοτήτων Εύρος Τιμών Μέτρησης-Γραμμικότητα-Ακρίβεια και Ορθότητα. Αναθ. 4: Αλλαγή αντιπρόσωπου EC, αλλαγή τιμής 0,03 σε 0,00 στην ενότητα Ποιοτικός Έλεγχος και μικρές διευκρινιστικές αλλαγές. Αναθ. 5: Αφαίρεση του EC.REP Emergo Europe. Αναθ. 6: Επαικαιοποιήθηκαν τα σύμβολα που χρησιμοποιούνται. Προστέθηκε η MedEnvoy ως εισαγωγέας στην ΕΕ και αφαιρέθηκε η ACC Europe GmbH από την ενότητα 17. Επαικαιοποιήθηκαν τα σύμβολα που χρησιμοποιούνται. Προστέθηκε το όνομα και η διεύθυνση του αντιπροσώπου για την ΕΕ, του εισαγωγέα της Ελβετίας και του αντιπροσώπου για την Ελβετία.

19. Βιβλιογραφία

- Odabasi, Z., Paetznic, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-gluacan levels of cultural 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 epidriole 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.
- Litvinetsva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgrulich, 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.
- Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarjian, H., Sacki, 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: 19

- 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* ameocyte 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-Flörl, 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.Kanamori, H., Kanemitsu, K., Miyasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, K., Hata, M., Yamamoto, N., Kumishima, 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, L. and Mayer, J. Difficulties in using 1,3-(β)-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, B.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 Maternal-Fetal and Neonatal Med.* 26: 44-48.
- 29.Ostrosky-Zeichner, L., Alexander, B.D., Kett, D.H., Vazquez, J., Pappas, P.G., Saeki, F., Ketchum, P.A., Wingard, J., Schiff, R., Tamura, H., Finkelman, M.A., Rex, J.H. 2005. Multicenter clinical evaluation of the (1→3)-β-D-Glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin. Inf. Dis.* 41: 299-305.
- 30.D'Ordine, R.L., Garcia, K.A., Roy, J., Zhang, Y., Markley, B. and Finkelman, M.A. 2021. Performance characteristics of Fungitell STATTM, a rapid (1→3)-β-D-glucan single patient sample in vitro diagnostic assay. *Med Mycol.* 59(1):41-49.
- 31.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 Waldenström's macroglobulinemia. *J.Clin. Microbiol.* 50:1054-6.
- 32.Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora 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.
- 33.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.
- 34.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 (ECL-3). *Clin Infect Dis.* 2012; 54:633-43.
- 35.Onishi A1, 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.
- 36.Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19:39-49.
- 37.He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-β-d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect;* 2015 Aug;48:351-61.
- 38.He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-β-d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect;* 2015 Aug;48:351-61.
- 39.Wong J, Zhang Y, Patidar A, Vilar E, Finkelman M, Farrington K. Is Endotoxemia in Stable Hemodialysis Patients an Artefact? Limitations of the *Limulus* Amebocyte Lysate Assay and Role of (1→3)-β-D Glucan. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):e0164978. doi: 10.1371/journal.pone.0164978. eCollection 2016.