

**Teszt az (1→3)-β-D-glükán szérumból történő kimutatásához**

<b>FUNGITELL STAT®</b>	
<b><i>Használati utasítás</i></b>	RxOnly <p><span></span></p> <p><span></span></p> <p>10</p> <span></span>
<p><b>ASSOCIATES OF CAPE COD INCORPORATED</b></p> <p>124 Bernard E. Saint Jean Drive • E. Falmouth, MA 02536, USA</p> <p>PN002603-hu 6. átdolg 2024. 09. 05.</p>	<p>Telefonszám: (508) 540-3444</p> <p>Ingyenesen hívható szám: (888) 395-2221</p> <p>Faxszám: (508) 540-8680</p> <p>Műszaki támogatás: (800) 848-3248</p> <p>Ügyfélszolgálat: (800) 525-8378</p> <p> <span></span> </p>

Az Ön nyelvén írott használati utasítást a [www.acciusa.com](http://www.acciusa.com) webhelyen találja.

*Ez a termék kizárólag in vitro diagnosztikai és professzionális használatra készült.*

### 1. Rendeltetés

A Fungitell STAT® teszt egy proteáz-zimogén alapú kolorimetriás teszt az (1→3)-β-D-glükán kvalitatív kimutatására az invazív gombás fertőzés tüneteit mutató, illetve invazív gombás fertőzésre hajlamosító állapottal rendelkező betegek szérumban. A különböző, számos orvosi szempontból fontos gomba<sup>1</sup> egyik fő sejtfalkomponensét alkotó (1→3)-β-D-glükán szérumbeli koncentrációjának meghatározása segítheti a mély mikózisok és gombás megbetegedések diagnosztizálását<sup>2</sup>. A pozitív eredmény nem jelzi, hogy milyen nemzetséghez tartozó gomba okozhatja a fertőzést.

Az (1→3)-β-D-glükán indexértékeit más diagnosztikai eljárásokkal – például mikrobiológiai tenyésztéssel, biopsziás minták szövettani vizsgálatával, radiológiai vizsgálattal – együtt kell alkalmazni.

Az (1→3)-β-D-glükán indexértékeit más diagnosztikai eljárásokkal – például mikrobiológiai tenyésztéssel, biopsziás minták szövettani vizsgálatával, radiológiai vizsgálattal – együtt kell alkalmazni.

### 2. Összefoglalás és magyarázat

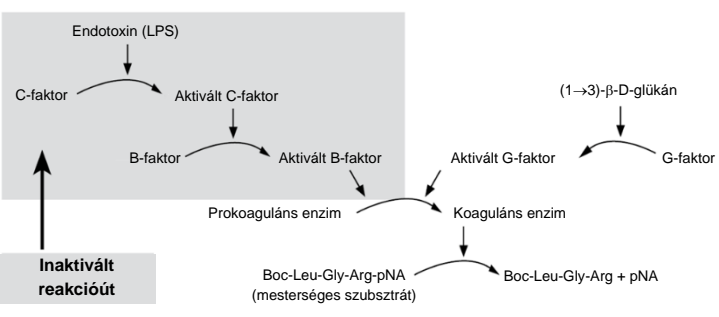
Az opportunista kórokozók miatti gombás fertőzések előfordulása növekszik, különösen az immunkompromittált betegek körében<sup>3,4,5</sup>. Az invazív gombás betegségek, mint opportunista fertőzések, gyakoriak a rosszulindult hematológiai megbetegedésekben és AIDS-ben szenvedő betegek körében, ugyanakkor egyre több nozokomiális fertőzésért felelősek, különösen a szervtranszplantáltak, valamint az immunzsuppressziós kezelésben részesülő más betegek között<sup>6,7</sup>. Sok gombás betegséget a talajból, növényi hulladékokból, levegőkezelő rendszerekből és/vagy kontaminált felületekről származó gombaspórák belélegzése okoz. Néhány oportunista gombafaj jelen van az emberi bőrben/bőrön, a bélcsatornában és a nyálkahártyákon<sup>8,9</sup>. Az invazív mikózisok és gombás megbetegedések diagnosztizálása általában nem specifikus diagnosztikai vagy radiológiai technikákon alapul. A gombás fertőzések biológiai markereivel a közelmúltban bővítették a rendelkezésre álló diagnosztikai módszereket<sup>2</sup>.

Az opportunista gombás kórokozók közé tartoznak a következők: *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acremonium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Exserohilum rostratum* és *Pneumocystis jirovecii*. Az ezen és más organizmusok által termelt (1→3)-β-D-glükán kimutatható a Fungitell STAT® teszttel<sup>1,5,10,11</sup>.

#### 3. Az eljárás elve

A Fungitell STAT® teszt (katalógusszám: FT007, Associates of Cape Cod, Inc.) a Fungitell® teszt (katalógusszám: FT001, Associates of Cape Cod, Inc. vagy ACC) módosított változata. A Fungitell STAT® tesztet (2019-es CE-jelölésű eszköz) azért fejlesztették ki, hogy megfeleljen az egyszer használatos tesztformátum és a Fungitell® (egyesült államokbeli predikátum és 2008-as CE-jelölésű eszköz) 96 cellás, lemezformátumú tesztjéhez képest kisebb készletméret iránti igénynek.

A Fungitell STAT® teszt az (1→3)-β-D-glükán kvalitatív mérését kínálja. A teszt a *Limulus* amöbocita lízátum (LAL) reakciót<sup>12,13,14,15</sup> módosításán alapul, és az **I. ábrán** látható. A Fungitell STAT® Reagenst módosítottuk a bakteriális endotoxin reaktivitásának kiküszöbölése érdekében, így az csak az (1→3)-β-D-glükánra reagál, a reakciót G-faktor által mediált oldalán keresztül. Az (1→3)-β-D-glükán aktiválja a G-faktort, amely egy szerinproteáz zimogén. Az aktívált G-faktor az inaktív prokoaguláns enzimet aktív koaguláns enzimmé alakítja át, ami viszont lehasítja a para-nitroanilid Boc-Leu-Gly-Arg-pNA-t, így egy kromofór – para-nitroanilin (pNA) – jön létre, mely elnyeli a 405 nm hullámhosszú fényt. Az alább ismertetett Fungitell STAT® kinetikus teszt a beteg szérummintája által előidézett optikai sűrűség növekedési sebességének meghatározásán alapul. Ezt a sebességet összehasonlítjuk a Fungitell STAT® Standard optikai sűrűségnövekedésének sebességével, hogy kapjunk egy indexet. A Fungitell STAT® Standard 80 +/- 8 pg/ml-re van kalibrálva, amely a Fungitell® teszt pozitív határértéke. Ezt a betegszérumminta-indexértéket azután kvalitatív szempontból negatív, meghatározatlan vagy pozitív eredményként értelmezzük az alábbi, **1. táblázatban** megadott indexérték-tartományok szerint.



**1. ábra *Limulus* amöbocita lízátum reakcióútja**

1. táblázat A Fungitell STAT® indextartományai	
Eredmény	Indexérték
Negatív	≤ 0,74
Meghatározatlan	0,75 – 1,1
Pozitív	≥ 1,2

#### 4. A Fungitell STAT® termékhez mellékelt anyagok

A Fungitell STAT® termék *in vitro* diagnosztikai használatra szolgál.

Az egyes termékekhez mellékelt alábbi anyagok összesen 10 reakcióhoz elegendők (a 10 kémső Fungitell STAT® Reagens alapján). Minden termék 5 Fungitell STAT® Standard csövet is tartalmaz.

- A Fungitell STAT® Reagens egy liofilizált (1→3)-β-D-glükán specifikus LAL (10 cső) *A Fungitell STAT® Reagens Limulus (azaz patkósrák) amöbocita lízátumból, Boc-Leu-Gly-Arg-pNA kolorimetrikus szubsztrátból és trisz pufferből áll. Nem tartalmaz humán vagy emlősférehérjéket. A Fungitell STAT® Reagens nem tartalmaz zavaró mennyiségű (1→3)-β-D-glükánt.*
- A Fungitell STAT® Glükán Standard (5 cső) liofilizált (1→3)-β-D-glükán. *A Fungitell STAT® Glükán Standard D-laktózból és (1→3)-β-D-glükánból áll, amely utóbbi a Saccharomyces cerevisiae élesztőkövontából származik. Belső kontroll: A Fungitell STAT® Standard (1→3) β-D-glükán koncentrációját a Fungitell® termék (USA predikátum és 2008-as CE-jelölés) pozitív határértékéhez, és egy belső referenciastandardhoz kalibráljuk. A Fungitell STAT® Standard ismert mennyiségű glükánt tartalmaz. Az így kapott értékek a „Minőség-ellenőrzés” c. pontban kerültek bemutatásra, és a Fungitell STAT® teszt belső kontrolljaként szolgálnak.*
- Használati utasítás
- Vizuális gyorskalauz


### 5. Szükséges, de nem mellékelt anyagok

Egyetlen anyag sem tartalmazhat a tesztet zavaró mennyiségű glükánt.

- LAL reagensvíz\* (5,5 ml-es ampulla, katalógusszám: W0051-10)
- Lúgos előkezelő oldat 0,125 M KOH és 0,6 M KCl\* (2,5 ml-es ampulla, katalógusszám: APS51-5)
- 20–200 µl, illetve 100–1000 µl térfogat adagolására alkalmas pipetták
- Pipettahegyek\* (250 µl; katalógusszám: PPT25, 1000 µl; katalógusszám: PPT10)
- Hosszú pipettahegyek\* (20–200 µl, katalógusszám: TPT50)
- Kémsővek\* a betegminták előkészítéséhez és a szérum-előkezelő oldattal való kombinálásához (12 x 75 mm, katalógusszám: TB240-5)
- Csőolvasó és kinetikaelemző szoftver
  - PKF08-as inkubáló, 8 lyukú csőolvasó (PKF08-1, Lab Kinetics, LLC)\*\* Beta Glucan Analytics (BG Analytics® vagy BG Analytics® szoftver), BG Analytics® szoftver kézikönyv és BG Analytics® rendszerellenőrzési protokoll\* (BGA007, Associates of Cape Cod, Inc.). A PKF08-as készüléket és a BG Analytics® szoftvert az Associates of Cape Cod, Inc. szállítja (katalógusszám: PKF08-PKG\*). A PKF08-PKG-t a Fungitell STAT® tesztel történő használatra validáltuk. **Vagy**
  - Inkubálási funkcióval (37 °C) rendelkező fotométer, mely képes 405 nm-es és 495 nm-es hullámhosszokon mérni legalább 0–1,0 abszorbanciaegység tartományban, megfelelő számítógépes kinetikaelemző szoftverrel, amely képes a reakció kinetikájának elemzésére, valamint a használati utasítás minőség-ellenőrzésre vonatkozó pontjában felsorolt kritériumok felülvizsgálatának támogatására.
- Steril, glükánmentes csövek a minták aliquotázásához. RNSáz-, DNSáz- és pirogénmentesnek minősített kémsővek használhatók.
- Parafilm®

*\* Ezek az Associates of Cape Cod, Inc. (ACC) vállalat által szállított termékek támasztottan nem tartalmaznak zavaró mennyiségű glükánokat.*

*\*\*A felhasználói kézikönyvek letölthetők az ACC weboldaláról: [www.acciusa.com](http://www.acciusa.com).*

- A reagensk tárolása**
  - A készlet eredeti kiszerezésében, 2–8 °C-os hőmérsékleten, sötét helyen tárolandó.
  - A Fungitell STAT® Reagens és a Fungitell STAT® Standard a feloldás után legfeljebb 1 órág használható fel.
-  **„Vigyázat” szintű figyelmeztetések és óvintézkedések**
  - Tilos bármilyen anyagot szájjal pipettázni! Tilos olyan területen dohányozni, enni és inni, ahol mintákat vagy a készlethez tartozó reagenseket kezelnek.
  - Be kell tartani az üzemeltetési és a helyi biztonsági előírásokat.
  - Viseljen védőkesztyűt, ha olyan biológiai mintákat kezel, amelyek fertőzők vagy veszélyesek lehetnek. A kesztyűs kezét mindig szennyezettnek kell tekinteni; tartsa a kesztyűs kezét távol a szemétől, szájától és orrától. Viseljen szennvédő eszközt és sebészeti maszkot, ha fennáll az aeroszolszennyezés lehetősége.
  - Tilos sérült tartalmú terméket felhasználni!
  - Ártalmatlanítás: A vegyszerek és készítmények maradványai általában veszélyes hulladéknak minősülnek. Az ilyen típusú hulladékok ártalmatlanítását nemzeti, valamint regionális törvények és rendeletek szabályozzák. A veszélyes hulladékok ártalmatlanításával kapcsolatos tanácsért forduljon a helyi hatóságokhoz vagy hulladékkezelő vállalatokhoz.
  - A biztonsági adatlapok**, amelyek a Fungitell STAT® Reagensre, a Fungitell STAT® Standardra, az LAL reagensvívre és a lúgos előkezelő oldatra vonatkoznak, letölthetők az ACC weboldaláról: [www.acciusa.com](http://www.acciusa.com).

#### 7.1 Eljárási óvintézkedések

A Fungitell STAT® teszt elvégzéséhez az eljárásra és a vizsgálati környezetre vonatkozó előírásokat szigorúan be kell tartani. A teszt hatékonysága szempontjából kulcsfontosságú, hogy az asszisztens alapos képzést kapjon a tesztmódszerről és a szennyeződés elkerüléséről.

- Alakítson ki tiszta környezetet a teszt elvégzéséhez.
- Felhívjuk a figyelmet arra, hogy az emberi testből, valamint a ruházatból, gyűjtődényekből, vízből és levegőbeli porból származó glükán, illetve gombás szennyeződés zavarhatja a Fungitell STAT® tesztet.
- A szennyeződés lehetséges forrásai közé tartoznak a cellulóztartalmú anyagok, például a géz, a papírtörő és a karton, a pamutduvógóval ellátott üvegpipetták és a cellulózsűrűvel ellátott pipettahegyek. A sebészeti gézkötsések és szivacsok szintén nagy mennyiségű (1→3)-β-D-glükánt bocsáthatnak ki<sup>21,22</sup>. A beteggel kapcsolatos egyéb szennyeződési forrásokról lásd A teszt korlátai című pontját.
- A kinyitott ampullákat lúgos előkezelő oldattal és LAL reagensvízzel kell használni azonnal, valamint ha az esetleges szennyeződés aggálya merül fel; ne használja fel újra ezeket az anyagokat.
- A Fungitell STAT® Reagens és a Fungitell STAT® Standard párosított tételként kerül forgalomba. Emiatt a más terméktelekből származó Fungitell STAT® Reagens és Fungitell STAT® Standard komponensek nem használhatók fel. Ezért ajánlott a megmaradt Fungitell STAT® Standard termékek megsemmisítése, amint a csomagban lévő összes Fungitell STAT® Reagenshez tartozó cső elfogyott.
- Tilos az anyagokat lejáráti dátumuk után felhasználni!

#### 7.2 A minták kezelése

- A vérévelt és a szérumkészítést a vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell elvégezni. Mintavétel: A szérum előkészítéséhez a vérmintákat steril szérum-előkészítő csőbe vagy szérumszeparátor csőbe (SST) lehet levenni.
- A minták tárolása: A szérumminták 2-8 °C-on legfeljebb 15 napig, illetve fagyasztva -20 °C-on 27 napig vagy -80 °C-on 4 évig tárolhatók.
- A minták felcímkézése: A mintákat világosan kell felcímkézni az egészségügyi intézményben (laboratórium) jóváhagyott gyakorlat szerint.

#### 7.3 Megjegyzések a teszteléshez:

- Alkalmazza a helyi előírásoknak megfelelő helyes laboratóriumi gyakorlatot. Ez a teszt érzékeny a szennyeződésre és a pipettázás pontatlanságára.
- A kezelő biztonsága érdekében a szérummintákkal való munka során, valamint a folyamat alatt a környezetből származó (1→3)-β-D-glükán általi szennyeződés lehetőségének csökkentése érdekében ajánlott biológiai biztonsági felülken dolgozni.
- A biológiai biztonsági felülken történő szükségletlen üvegampulla-mozgások csökkentése érdekében ajánlott a vortexkeverőt a biológiai biztonsági felükén belülre helyezni (mindaddig, amíg a kritikus légáramlás fenntartható).
- Az ampullák közötti keresztszennyeződés elkerülése érdekében ajánlott hosszú pipettahegyeket használni.
- A Fungitell STAT® Standard terméket (piros kupakkal és piros vonalas címkével) mindig ugyanolyan körülmények között és ugyanabban az időben kell feldolgozni, mint az egyazon futtatáson belül feldolgozott betegmintá(ka)t. Ez kritikus, mivel a teszt eredménye a betegminta és a Fungitell STAT® Standard termék kinetikus reakciósebességének (vagy meredekségének, OD/s) indexe (minta/standard).
- Az eljárás során ajánlott külön csőállványokat használni, egyet a minta-előkészítő csöveknek, egyet pedig a reagenscsöveknek, hogy elkerülhető legyen a keveredés és a keresztszennyeződés.
- Javasoljuk, hogy a Fungitell STAT® Standard terméket a csőállványon, az inkubátoron és az olvasón belül meghatározott és következetesen alkalmazott pozícióban helyezze el. A PKF08-as olvasó esetében használja a bal oldali első, „Standard” felíratú cellát.
- Az egyes keverési lépések végén szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy az oldat homogén módon van-e összekeverve.

#### 8. Eljárás

A Fungitell STAT® termék tartalmaz egy vizuális gyorskalauzt, amely ábrákat és a PKF08-as műszer, valamint a BG Analytics® szoftver jellemzőinek összefoglalóját tartalmazza.

A következő eljárások a PKF08-as eszköz és a BG Analytics® szoftver használatokor már előre be vannak állítva: eszköz beállítás, az eredmények értékelése és minőség-ellenőrzés. További információkért tekintse meg a BG Analytics® szoftver felhasználói kézikönyvét, vagy forduljon a gyártóhoz.

### 8.1 Műszerbeállítás és tesztprogramozás

8.1.1 **A PKF08-as és a BG Analytics® szoftver együttes használata esetén:** Kapcsolja be az eszközt, és kövesse a BG Analytics® szoftver utasításait. Részletes információkért lásd a BG Analytics® kézikönyvét.

- 8.1.2 **Más eszköz és szoftver használata esetén** a következő feltételeknek kell teljesülniük:
  - Az eszköznek képesnek kell lennie 37 °C±1 °C hőmérséklet elérésére és megtartására.
  - Az eszköznek és a szoftvernek képesnek kell lennie az optikai sűrűség időbeli leolvasására (kinetikus üzemmód) két hullámhosszon. Konkrétabban: ezeket a hullámhosszokat 405 nm-re és 495 nm-re kell beállítani.
  - Állítsa be a kinetikus üzemmódot 40 perces (2400 másodperces) olvasási időtartamra. Állítsa be a kinetikus leolvasási intervallumot a szoftver/műszer által megengedett legkisebb értékre.
  - A mérést a minta behelyezésekor azonnal el kell kezdeni.
  - Az adatsorból származó ráta (meredekség) kiszámításának módját a szoftver kézikönyvében találja. E teszt céljaira ez általában úgy érhető el, hogy lineáris regressziót végezzünk a kinetikai adatokon a javasolt időkereten belül. Állítsa be a lineáris regressziós számítást úgy, hogy az a szoftver „slice” (szelet) funkciójának segítségével az 1900 és 2400 másodperc közötti tartományban hajtódjon végre.

#### 8.2 Csövek felcímkézése

- Címkézzen fel egy üres csövet minden egyes vizsgálandó beteg szérummintájához.
- Címkézzen fel egy Fungitell STAT® Reagens csövet minden egyes vizsgálandó beteg szérummintájához.
- Címkézzen fel egy Fungitell STAT® Reagens csövet a Fungitell STAT® Standardhoz.

#### 8.3 A beteg szérummintájának előkészítése

- Vortexkeverővel keverje a betegmintákat legalább 20 másodpercig homogenitásuk biztosítása érdekében. *Megjegyzés: A fagyasztási folyamat a minta heterogenitását eredményezheti a növekvő jégkristályba történő vízkivonás miatt, így zárva ki az oldott anyagokat.*
- A megfelelően felcímkézett üres csőbe 1:4 arányban keverve tegye bele a betegmintát és a lúgos előkezelő oldatot. Az ajánlott térfogat 50 µl betegminta és 200 µl lúgos előkezelő oldat. *Megjegyzés: A lúgos előkezelő oldat a tripla spirál szerkezetű glükánokat egyszerűl glükánokká alakítja<sup>9,15</sup>, amelyek reakcióképesebbek a tesztben. Emellett lúgos kémhatása inaktiválja a szérum proteázokat és inhibitorokat, amelyek zavarhatják a tesztet<sup>4</sup>.*
- Vortexkeverővel keverje 15 másodpercig, majd fedje le.

#### 8.4 A Fungitell STAT® Standard elkészítése

*Megjegyzés: Minden egyes terméket (Fungitell STAT® Standard és Fungitell STAT® Reagens pár) egymástól függetlenül tesztelünk és bocsátunk rendelkezésre. Ezért fontos, hogy a feloldásnál használt és a lúgos előkezelő oldatnak a gyártási tételszámhoz megadott térfogatát használjuk. Ezek megtalálhatók a Fungitell STAT® Standard csomag címkéjén, a Fungitell STAT® termék elemzési tanúistványán, valamint az ACC weboldalon. Javaslat: A teszt megkezdése előtt írja fel ezeket az információkat a mellékelt vizuális gyorskalauzra.*

- Oldjon fel egy ampulla Fungitell® STAT Standardot a gyártási tételszámnak megfelelő térfogatú LAL reagensvízzel, majd keverje vortexkeverővel 15 másodpercig.
- Adja hozzá a gyártási tételszámnak megfelelő térfogatú lúgos előkezelő oldatot.
- Vortexkeverővel keverje 15 másodpercig, majd fedje le.

### 8.5 Előkezelési inkubálás a csőolvasóban

Inkubálja a (8.3. pontból származó) betegszérumminta-csőveket és a (8.4. pontból származó) Fungitell STAT® Standard ampullát 10 percig 37 °C-on.

Megjegyzés: A PKF08-as műszer használata során a cső behelyezésekor egy jelzőlámpa pirosról zöldre vált. Nyomja be teljesen a csövet, amíg a jelzőlámpa zöldre nem vált.



Vigyázat, a csövek törekenyek. Ha üvegszilánkok és folyadék kerülnek a PKF08-as mérőállomásha, lépjen kapcsolatba az Associates of Cape Cod, Inc. műszaki szolgálatával.

#### 8.6 A Fungitell STAT® Reagens csövek előkészítése

- A (fenti 8.2. lépésben felcímkézett) Fungitell STAT® Reagens ampullák mindegyikét oldja fel 300 µl LAL reagensvízzel.
- Óvatosan, **legfeljebb** 5 másodpercig keverje vortexkeverővel. *Megjegyzés: A Fungitell STAT® Reagens számos, a teszthez szükséges aktív fehérjét tartalmaz, ezért ajánlott óvatosan bnni az oldattal. Maximum 2000 fordulat/perc beállítás ajánlott minden vortexkeverő esetében. Ne keverje túl.*
- Az előinkubálás végén:
  - Vigen át 75 µl-t minden egyes betegszérumminta-oldatból a megfelelő Fungitell STAT® Reagens csőbe.
  - Vigen át 75 µl Fungitell STAT® Standardot a megfelelő Fungitell STAT® Reagens csőbe.
  - Vortexkeverővel keverje az összes csövet **legfeljebb** 5 másodpercig, majd fedje le.

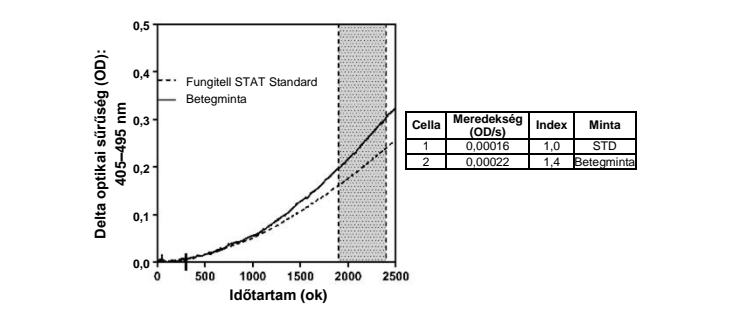
#### 8.7 Futtatás indítása

- Helyezze be a csöveket a csőolvasóba, miközben ellenőrzi, hogy mindegyik a megfelelő cellába került-e.
- Indítsa el a kinetikus leolvasást 40 percre 37 °C-on.

### 9 Az eredmények kiszámítása

#### 9.1 Mérsi elv

A Fungitell STAT® teszt eredményei segédeszközként használhatók az invazív gombás fertőzések diagnosztizálásához. A betegminta és a Fungitell STAT® standard rátái az 1900 és 2400 közötti meredekség (ráta) kiszámításából származnak a delta OD 405–495 nm-es eredményeiből kiindulva. A Fungitell STAT® index eredményei a betegminta meredekségének a Fungitell STAT® standard meredekségével történő osztásából kapjuk (lásd a 2. ábrát).



2. ábra Példa a Fungitell STAT® kinetikus görbékre és adatelemzésre
A szürkével kiemelt régió a meredekség meghatározásának területe (1900–2400 másodperc), a folytonos vonal egy példa a betegmintára (PS), a szaggatott vonal pedig a Fungitell STAT® Standard (STD). A minta meredeksége (azaz 0,00022 OD/s) osztva a 80 pg/ml Fungitell STAT® Standard meredekségével (azaz 0,00016 OD/s) a minta 1,4-es indexét eredményezi.

### 9.2 A PKF08-as és a BG Analytics® szoftver együtt történő használata esetén:

- A minőségi kritériumok felülvizsgálását a szoftver automatikusan végzi. Az eredmény a végső jelentésben megjelenik.
- Érvényes tesztfuttatások esetén a BG Analytics® szoftver minden egyes mintához meghatároz egy indexértéket, vagy egyértelműen negatív, illetve pozitív eredményt rendel a mintához.
- Ha a szoftver az eredmények kiértékelésénél érvénytelen paraméterekre utaló jeleket mutat, kövesse a BG Analytics® szoftver kézikönyvében található utasításokat.

### 9.3 Más szoftver használata esetén:

Ellenőrizze, hogy az összes minőség-ellenőrzési kritérium teljesül-e.

#### 10. Minőség-ellenőrzés

Az alábbiakban a Fungitell STAT® Standard és a betegszérumminták eredményeinek minőség-ellenőrzési kritériumai szerepelnek, beleértve a kinetikus görbe várható alakjára vonatkozó példákat is. Ezeket a minőség-ellenőrzési kritériumokat a Teljesítményjellemző c. pontban bemutatott vizsgálatok során validáltuk.

- Minden cellaszám esetében** erősítse meg a hozzárendelt Fungitell STAT® Standard vagy betegminta számát.

- A Fungitell STAT® Standard esetében:**
  - a korrelációs együttható (r) ≥ 0,980 kell legyen, és
  - a meredekségnek a 0,00010–0,00024 OD/másodperc elvárt meredekség tartományon belül kell lennie.*Ha a Fungitell STAT® Standard eredménye nem felel meg az 1. és 2. kritériumnak, a futtatás érvénytelen, és minden mintát újra el kell készíteni és le kell tesztelni.*

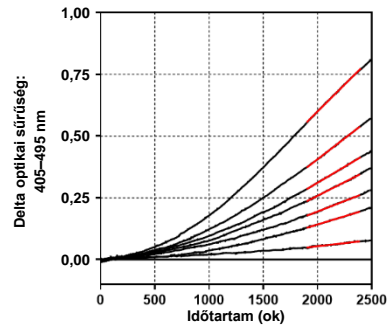
- Az összes betegminta eredménye esetében a következőket kell tennie:**
  - A. Határozza meg, hogy az eredmény kívül esik-e a teszt mérési tartományán**
    - Az eredmény valószínűleg a **pozitív** oldalon a tartományon kívül esik, ha:
      - Az Y-metszéspont pozitív és
      - A kinetikus görbe 1000 másodperc eltelle előtt túlhalad a 0,4 OD értéken.
    - Az eredmény valószínűleg a **negatív** oldalon a tartományon kívül esik, ha:
      - A kinetikus görbe 500 másodperc elteltével pozitív, és
      - Annak OD-értéke a teszt végén ≥0,00, de <0,07.

*Ha a betegminta eredménye akár a pozitív, akár a negatív tartományon kívülről mindkét kritériumának megfelel, az alábbi általános minőség-ellenőrzési kritériumokat nem kell teljesíteni, és az indexértéket  **nem**  szükséges kiszámítani. A pozitív oldalon minden tartományon kívüli eredményt pozitívként, a negatív oldalon pedig minden tartományon kívüli eredményt negatívként kell jelenteni.*

- B. Ha a fenti kritériumok nem érvényesek, vizsgálja meg az általános minőség-ellenőrzést:**
  - a kinetikus görbe 500 másodperc elteltével pozitív kell legyen,
  - a kinetikus görbe OD-értéke ≥ 0,00 kell legyen a teszt végére,
  - a meredekség számszerűen pozitív kell legyen,
  - a korrelációs együttható (r) ≥ 0,980 kell legyen, és
  - a kinetikus görbe felfelé növekvő görbe alakú kell legyen, amely megfelel a **3. ábrán** bemutatott példának.

*Ha a minta eredménye nem felel meg az 1., ill a 3–5. általános minőség-ellenőrzési kritériumoknak, a minta eredménye érvénytelen, és a mintát újra kell tesztelni. Alternatívaként más módszert kell alkalmazni.*

*Ha a minta eredménye nem felel meg a 2. számú minőség-ellenőrzési kritériumnak, ez arra utal, hogy a minta jele alacsony. Ebben az esetben a felhasználónak gondosan, kontextusban meg kell vizsgálnia a megadott görbét, és a laboratórium belső minőségbiztosítási rendszere alapján meg kell határoznia az eredmények érvényességét.*



3. ábra Példák a kinetikus görbék megfelelő alakjára

A kinetikai görbéknek a fenti példákhoz hasonlóan felfelé növekvő görbe alakjához kell hasonlítaniuk. Az itt bemutatott mintapéldák a Fungitell STAT® teszt teljes indextartományából származnak. Használja ezeket a példákat a minőség-ellenőrzési kritériumok áttekintéséhez.

**Megjegyzés:**

- A teszt minden felhasználójának minőség-ellenőrzési programot kell bevezetnie a teszt elvégzésében való szakmai jártasság biztosítása érdekében, az adott helyszin előírásainak megfelelően.
- Ajánlott a szérum kontrollminták (negatív, határérték közeli vagy erősen pozitív) tesztelése a további laboratóriumi ellenőrzések és a helyes laboratóriumi gyakorlat keretében. Ezeket a Fungitell STAT® készlet nem tartalmazza.

**11. Az eredmények értelmezése**

- Negatív eredmény**

A ≤ 0,74-es indexértékek negatív eredményként értelmezendők.

A tesztet végző laboratóriumnak tájékoztatnia kell a tesztet kérő orvost arról, hogy nem minden gombás fertőzés jár a szérum magas (1→3)-β-D-glükán-szintjével. Bizonyos gombák, például a Cryptococcus<sup>16,17</sup> nemzettségbe tartozók, nagyon kevés (1→3)-β-D-glükánt termelnek.

A *Mucorales* rend tagjai, pl. az *Absidia*, *Mucor* és *Rhizopus*<sup>1,17</sup> ismereteink szerint nem termelnek (1→3)-β-D-glükánt. A *Blastomyces dermatitidis* annak élesztőgomba formájában úgyszintén kevés (1→3)-β-D-glükánt termel, a blasztozmikózisos betegekben pedig az (1→3)-β-D-glükán szintje általában nem mutatható ki a Fungitell STAT® tesztel<sup>18</sup>.

- Meghatározatlan eredmény**

A 0,75 és 1,1 közötti indexértékek nem meggyőzőek (vagyis nem egyértelműek). Ilyen esetekben újabb mintavétel és a szérumok ismételt tesztelése javasolt. A gyakori mintavétel és tesztelés fokozza a vizsgálat diagnosztikai értékét.

- Pozitív eredmény**

Az ≥ 1,2-es indexértékek pozitív eredményként értelmezendők. A pozitív eredmény azt jelenti, hogy a teszt (1→3)-β-D-glükánt mutatott ki. A pozitív eredmény nem jelenti betegség fennállását, és diagnózis felállításához más klinikai leletekkel együtt kell értékelni.

**12. A teszt korlátai**

- A gombás fertőzés szöveti lokalizációja\*, a tokképződés és a bizonyos gombák által termelt (1→3)-β-D-glükán mennyisége befolyásolhatja ennek az analitnek a szérumbeli koncentrációját. Ha a gomba csak kisebb mértékben képes (1→3)-β-D-glükánt leadni a véráramba, az csökkentheti bizonyos gombás fertőzések kimutathatóságát.
- Bizonyos egyéneknek az (1→3)-β-D-glükán-szintje a meghatározatlan tartományba esik. Ilyen esetekben további megfigyelő vizsgálatok javasoltak.
- A beteg tesztelési gyakorisága a gombás fertőzés relatív kockázatától függ. Kockázatnak kitett betegek esetében hetente legalább kétszer-háromszor javasolt mintavétel.
- Pozitív eredményeket észleltek hemodializált betegek esetében<sup>19,20,39</sup>, bizonyos frakcionált vérképzőanyagokkal, például szérumalbuminnal és immunoglobulinokkal<sup>23,24</sup> kezelt alanyoknál, valamint olyan minták és alanyok esetében, amelyek/akik glükántartalmú gézzel vagy sebészeti szivaccsal érintkeztek. Ha a beteg sebészeti beavatkozás során (1→3)-β-D-glükánt tartalmazó szivaccsal vagy gézzel érintkezett, akkor 3–4 nap szükséges ahhoz, hogy szérumának (1→3)-β-D-glükán-tartalma az alapszintre álljon vissza<sup>21,22</sup>. Ennek megfelelően ezt figyelembe kell venni a sebészeti beavatkozáson átteszt betegek mintavételének időzítése szempontjából.

- A sarok vagy az ujjbegy megszurásával vett minták nem fogadhatók el, mert az alkohollal átitatott gézről, amellyel előkészítik a mintavétel helyét (és esetleg azt a bőrfelületet, ahol meggyűlik a vér), kimutatták, hogy szennyezi a mintákat. Az eddigi vizsgálatokban semmiféle különbséget nem figyeltek meg a vezetéken keresztüli vérvétellel és a vénapunkcióval vett minták között<sup>25,26</sup>.
- A tesztel kapott szinteket felnőtt alanyokra határozták meg. A csecsemőkre és gyermekekre vonatkozó normál és határértékek vizsgálata még folyik<sup>27,28</sup>.

**13. Teljesítményjellemzők**

*13.1 Várható értékek*

- A *referenciamódszer, a Fungitell® teszt diagnosztikai érzékenysége és diagnosztikai specificitása* A Fungitell® teszt (egyesült államokbeli predikátum és 2008-as CE-jelölés) diagnosztikai érzékenységének és diagnosztikai specificitásának meghatározására végzett többközponti, prospektív vizsgálat kimutatta, hogy az (1→3)-β-D-glükán értékek a különböző gombás fertőzések esetén megkövekednek. Ha 80 pg/ml vagy magasabb koncentráció mellett az alany jeleket vagy tüneteket mutat, akkor a gombás fertőzés fennállására vonatkozó prediktív érték a 74,4%–91,7% tartományban van. Ha 60 pg/ml alatti koncentráció mellett a beteg nem mutat jeleket és tüneteket, akkor a negatív prediktív érték a 65,1%–85,1% tartományban van<sup>29</sup>.
- A *Fungitell STAT® határértékeinek meghatározása* A vizsgálathoz a célszoport rutin klinikai ellátása érdekében gyűjtött, anonimizált, fagyaszott betegszérum-mintákat használtunk, amelyeket a Beacon Diagnostics Laboratory, Inc. kapott a Fungitell® teszt céljára. A Beacon Diagnostics Laboratory, Inc. egy CLIA- (Clinical Laboratory Improvement Amendments - Klinikai laboratóriumok fejlesztésére irányuló törvény) engedéllyel rendelkező laboratórium, amely az Associates of Cape Cod (ACC) része. A vizsgálati populációt 93 anonimizált betegszérummintá alkotta, amelynek (1→3)-β-D-glükán-koncentrációja a Fungitell® standardgörbe teljes tartományában (31–500 pg/ml) helyezkedett el. A Fungitell STAT® határértékének értékelése a ROC-görbék (Receiver Operating Characteristic Curves) elemzését követte<sup>30</sup>. Az eredmények azt mutatták, hogy a

Fungitell STAT béta-glükán ≥ 1,2 indexértékek pozitív eredményként értelmezendők, ami összhangban van a Fungitell® termék 80 pg/ml-es határértékével, míg a ≤ 0,74-es indexértékeket negatív eredményként kell értelmezni, ami összhangban van a Fungitell® termék 60 pg/ml-es határértékével. Ezeket a határértékeket a módszer-összehasonlító vizsgálat részeként validáltuk, és ugyanekor az alábbiakban bemutatott negatív százalékos egyezés, illetve pozitív százalékos egyezés kiszámítását is elvégeztük.

*13.2 Módszer-összehasonlítás*

A határérték vizsgálathoz hasonlóan, de más mintákat használva, 488 anonimizált, fagyaszott betegszérummintát is használtunk a módszer-összehasonlító vizsgálathoz, amelyek (1→3)-β-D-glükán koncentrációja szintén a Fungitell® standardgörbe teljes tartományában, 31–500 pg/ml között<sup>30</sup>. Ezek között 309 olyan minta volt, amely a Fungitell® teszteredményeinek negatív zónájába tartozott, valamint 143 olyan minta, amely a Fungitell® pozitív zónájába tartozott és végül 36 olyan minta, amely a Fungitell® meghatározatlan tartományba tartozott (**2. táblázat**). A vizsgálat során minden mintát mind a Fungitell STAT®, mind a Fungitell® tesztel megvizsgáltunk. Amikor a Fungitell STAT® meghatározatlan tartományába eső mintákat kizártuk az elemzésből, 290 minta maradt a negatív százalékos egyezés elemzéséhez, és 119 minta maradt a pozitív százalékos egyezés elemzéséhez.

2. táblázat A Fungitell STAT® teljesítménye a Fungitell® teszthez képest					
		Fungitell®			Összesen
		Negatív	Meghatározatlan	Pozitív	
Fungitell STAT®	Negatív	283	17	1	301 (61,7%)
	Meghatározatlan	19	17	24	60 (12,3%)
	Pozitív	7	2	118	127 (26,0%)
Összesen		309 (63,3%)	36 (7,4%)	143 (29,3%)	488 (100%)
		<b>NPA:</b> 97,6%* (283/290)		<b>PPA:</b> 99,2%* (118/119)	
		95%-os CI: (95,4, 99,9)		95%-os CI: (95,4, 99,9)	

\*A meghatározatlan (azaz nem egyértelmű) eredmények nem szerepelnek az elemzésben; ha az összes meghatározatlan eredményt diszkordáns eredménynek tekintjük (pl. hamis pozitív vagy hamis negatív esetén), a teljesítmény a következő: PPA - 73,8% (118/160), 95%-os CI: (66,4%, 80,0%); NPA - 91,0% (283/311), 95%-os CI: (87,3%, 93,7%)

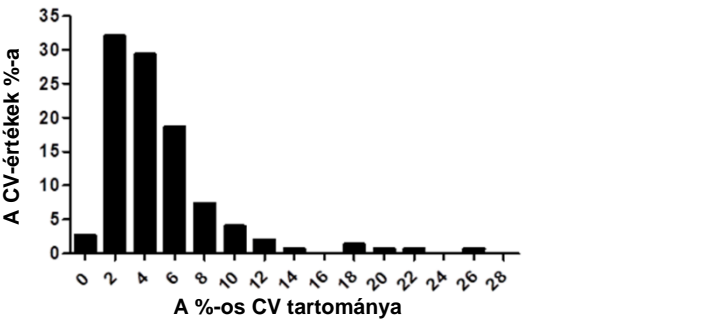
- Negatív százalékos egyezés** A 290 mintából, amelyek a Fungitell® tesztel vizsgálva negatívak voltak, 283 minta a Fungitell STAT® tesztel is negatív volt. A Fungitell® módszerrel számított negatív százalékos egyezés (NPA) 97,6% volt (95%-os megbízhatósági intervallum: 95,4%, 99,9%). (Lásd a **2. táblázatot**.)
- Pozitív százalékos egyezés** A Fungitell® tesztel vizsgált 119 pozitív mintából 118 a Fungitell STAT® tesztel is pozitív volt. A Fungitell® módszerrel számított pozitív százalékos egyezés (PPA) 99,2% volt (95%-os megbízhatósági intervallum: 95,4%, 99,9%). (Lásd a **2. táblázatot**.)
- Mérséi tartomány, linearitás és pontosság** Az indexeredmények körülbelül 0,4 és 3,5 között mozgokat, lefedve a Fungitell® teljes standardgörbéjét (31–500 pg/ml). A Fungitell® koncentrációja és a Fungitell STAT® index eredményei közötti lineáris korreláció 0,92 volt (95%-os megbízhatósági intervallum: 89,9% és 93,6%).

**13.3 Laboratóriumok közötti analitikai vizsgálat**

A Fungitell STAT® tesztet precizitás (azaz ismételhetség és reprodukálhatóság), analitikai érzékenység és analitikai specificitás szempontjából úgy értékeltük, hogy humán szérumot *Saccharomyces cerevisiae* (1→3)-β-D-glükánnal spiccelltünk, hogy egy öttagú panelt állítsunk elő, amely egy gyengén negatív mintából, egy erősen negatív mintából (éppen az alsó 0,74-es határérték alatt), egy meghatározatlan (azaz nem egyértelmű) mintából, egy gyengén pozitív mintából (éppen az 1,2-es felső határérték felett) és egy erősen pozitív mintából (–2x az 1,2-es felső határérték felett) állt. A panelt három CLIA-laboratóriumuk juttattak el a Fungitell STAT® tesztel történő teszt céljából. Minden laboratórium 150 adatpontot (5 minta x 3-szori futtatás x 2 operátor naponta egy futtatást végezt x 5 nap) szolgáltatott, ami összesen 450 adatpontot eredményezett, beleértve 30 futtatást (azaz tesztet) és 90 adatpontot mintánként (azaz paneltagonként). Az alábbi, **3. táblázatban** bemutatott átlagos vizsgálati indexértékek a három laboratórium által szolgáltatott adatokból származnak. A Pozitív százaléka oszlop az adott paneltagok azon mintáinak százalékos arányát mutatja, amelyek a pozitív zónába estek. A három laboratórium átlagában a pozitív eredmények százalékos aránya 1,1% volt a gyengén negatív minta esetében, 0% az erősen negatív minta esetében, 3,3% a meghatározatlan minta esetében, 96,7% a gyengén pozitív minta esetében és 100% az erősen pozitív minta esetében.

3. táblázat Laboratóriumok közötti analitikai vizsgálat					
Paneltag	Átlagos index	Szórás	%-os CV	Pozitívák százaléka (Poz. szám/tesztelték száma)	Analitikai specificitás (valós negatív) és analitikai érzékenység (valós pozitív)
Gyengén negatív	0,55	0,10	20,4%	1,1% (1/90)	89/90 valós negatív
Erősen negatív	0,75	0,08	11,1%	0% (0/90)	90/90 valós negatív
Meghatározatlan	0,94	0,10	11,1%	3,3% (3/90)	87/90 nem pozitív
Gyengén pozitív	1,6	0,30	18,7%	96,7% (87/90)	87/90 valós pozitív
Erősen pozitív	2,6	0,40	15,4%	100% (90/90)	90/90 valós pozitív

Amint az a 3. táblázatban látható, a tesztek közötti eltérés (azaz a %-os CV) 11% és 20,4% között mozgott, és ez szolgált a reprodukálhatóság mérőszámaként. A teszten belüli eltérés 0,4% és 26,8% között mozgott, és ez szolgált a megismételhetőség mérőszámaként. A teszten belüli %-os CV-tartomány eloszlását az alábbi, **4. ábra** mutatja be. Összességében a CV-értékek 94%-a 10%-os vagy annál kevesebb, a CV-értékek 75%-a pedig 6%-os vagy annál kevesebb volt.



4. ábra A teszten belüli %-os CV-értékek eloszlása

**13.4 Valósság**

A Fungitell STAT® termék minden egyes tételnél a Fungitell STAT® standard (1→3)-β-D-glükán koncentrációját 80 +/- 8 pg/ml-re kalibráljuk a Fungitell® referenciamódszerrel és egy belső (1→3)-β-D-glükán referenciastandarddal szemben.

**13.5 Zavaró anyagok**

A Fungitell STAT® tesztel kapott eredmények pontosságát a minta alábbi körülményei befolyásolhatják:

- Az elszineződött vagy zavaros minták – például az erőteljesen hemolizált, lipaemiás vagy túl nagy bilirubintartalmú minták – optikailag zavarhatják a tesztet. Ilyen minták tesztelése esetén meg kell vizsgálni, hogy mutatnak-e a teszteredmények optikai zavarásra utaló jeleket és/vagy szokatlan kinetikai mintázatotak.
- Az immunglobulin G megemelkedett szintje, amely például többszörös mielóma miatt fordulhat elő a szérumban, a reakciókeverékben bekövetkező kicsapódást eredményezhet, amikor a Fungitell STAT® reagenst hozzáadják az előkezelt szérumhoz<sup>31</sup>.
- Jelen irás időpontjáig más aktiváló G-faktort (1→3)-β-glükán kimutató elem) Fungitell® reagens esetében az (1→3)-β-glükánon kívül nem írtak le. Néhány vizsgálat esetében, ahol a keresztreaktivitás megerősítését kísérelték meg, a feltételezett aktiváló anyag tisztított (1→3)-β-glükánazzal történő kezelése megszüntette a jelet, bizonyítva, hogy a megfigyelt aktiválást a szennyező (1→3)-β-glükán okozta<sup>32</sup>. A szerinprotézáz-szennyezés para-nitroamilin felszabadulását is eredményezheti a Fungitell® reakciókeverékben, de ezeket az előkezelési folyamat részeként inaktívválik.


**14. Metaelemzések**



Emellett számos, szakmailag lektorált tanulmány jelent meg az invazív gombás betegségek diagnosztizálását segítő, szérumbeli (1→3)-β-D-glükánon alapuló módszerek témaköréről, beleértve a diagnosztikai teljesítmény értékéle metaelemzéseket<sup>23,33,34,35,36,37,38,39</sup>.

**15. Jelmegyarázat**

	Felhasználható a következő időpontig		Tanulmányozza a használati utasítást
	„N” teszt elvégzéséhez elegendő mennyiséget tartalmaz		Hivatalos képviselő az EU-ban
	Gyártási tétel kódja		CE-jelölés
	In vitro diagnosztikai orvosi eszköz		Kizárólag orvosi rendelvényre
	Katalógusszám		Figyelem!
	Hőmérséklet-korlátozás		Napfénytől távol tartandó
	Gyártó		Importőr
	Meghatalmazott képviselő Svájcban		

**16. Meghatalmazott képviselők/importőr**

 Emergo Europe, Westervoortsedijk 60, 6827 AT Arnhem, Hollandia

	<b>Meghatalmazott képviselő Svájcban</b> MedEnvoy Switzerland Gotthardstrasse 28, 6302 Zug, Svájc
	<b>Importőr</b> <b>MedEnvoy Global B.V.</b> Prinses Margrietplantsoen 33- Suite 123 2595 AM The Hague, Hollandia

Ausztráliai szponzor:  
Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park  
201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Ausztrália

**Megjegyzés:** az eszközzel kapcsolatban bekövetkező súlyos váratlan eseményt jelenteni kell a gyártónak és azon tagállam illetékes hatóságának, amelyben a felhasználó és/vagy a beteg székhellyel rendelkezik/letelepedett.

**17. Elérhetőségek**

**Vállalati központ**  
**Associates of Cape Cod, Inc.**  
124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445, Egyesült Államok  
Tel: (888) 395-2221 vagy (508) 540-3444, Fax: (508) 540-8680  
E-mail: custservice@acciusa.com • www.acciusa.com

**Egyesült Királyság/Európa**  
**Associates of Cape Cod Int’l, Inc.**  
Unit 1 F/G/H Academy Business Park, Lees Road  
Knowsley, Liverpool L33 7SA, Egyesült Királyság  
Tel: (44) 151-547-7444, Fax: (44) 151-547-7400  
E-mail: info@acciuuk.co.uk • www.acciuuk.co.uk

**18. Módosítások listája**

1–3. átdolg.: Hozzáadva a PKF08-PKG katalógusszám és a kapcsolódó utasítások; részletek a belső kontrollként szolgáló Fungitell STAT® Standardról, elérhetőségek, pontosságok és formázás. A 3. általános minőség-ellenőrzési kritérium tisztázva. Hozzáadva a minta stabilitási adatai és a határérték meghatározása, a mérési tartomány linearitási pontossága és a valóssági szakaszok. 4. átdolg.: Az EK képviselő módosult, a 0,03 érték 0,00-ra módosult a Minőség-ellenőrzés című részben, és kisebb változtatások történtek pontosság céljából. 5. átdolg.: Emergo Europe, mint EK képviselő eltávolítva. 6. átdolg.: A használt szimbólumok frissítése. A MedEnvoy mint EU importőr hozzáadása és az ACC Europe GmBh eltávolítása a 17. szakaszból. A használt szimbólumok frissítése. EC-REP, svájci importőr, valamint CH-REP név és cím hozzáadása.

**19. Referenciák**

- Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-glucan 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) Concensus 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-Florl, 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.
- Litvinseva, 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., Kantarijian, H., Saeki, F., Ridge, R., Ketchum, P., Finkelman, M., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2004. β-Glucan as a diagnostic adjuvant for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *CID* 39: 199-205.
- Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in *Limulus*. *Thrombosis Res.* 68: 1-32.
- 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.
- 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* amoebocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. *Carbohydrate Res.* 217:181-190.
- 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.
- 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.
- Binder, U., Maurer, E., and Lass-Florl, C. 2014. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. *Lin. Microbiol. Infect.* 20 (Suppl.6): 60-66.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kanamori, H., Kanemitsu, K., Miyasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, K., Hatta, M., Yamamoto, N., Kunishima, H., Yano, H., Kaku, K., Hirakata, Y., and Kaku, M. 2009. Measurement of (1→3)-β-D-Glucan derived from different gauze types. *Tohoku J. Exp. Med.* 217: 117-121.
- Mohr, J., Paetznick, V., Rodriguez, J., Finkelman, M., Cohanour, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Posteraro B., De Pascale, G., Tumbarello, M., Torelli, R., Pennisi,M.A., Bello, G., Maviglia, R., Fadda, G., Sanguineti, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- D’Ordine, R.L., Garcia, K.A., Roy, J., Zhang, Y., Markley, B. and Finkelman, M.A. 2021. Performance characteristics of Fungitell STAT™, a rapid (1→3)-β-D-glucan single patient sample in vitro diagnostic assay. *Med Mycol.* 59(1):41-49.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E

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- $\beta$ -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  $\beta$ -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- $\beta$ -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- $\beta$ -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 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D Glucan. *PLoS One*. 2016 Oct 20;11(10):e0164978. doi: 10.1371/journal.pone.0164978. eCollection 2016.