

## Tyrimas (1→3)-β-D-gliukanui serume nustatyti

„FUNGITELL STAT®“	
<b>Naudojimo instrukcija</b>	<span><span><span></span></span><span> </span></span> Rxonly
<span><span><span></span></span><span> </span></span> ASSOCIATES OF CAPE COD INCORPORATED	<span><span><span></span></span><span> </span></span> 10
<div> <div><div><span></span><div><div><span><span></span></span></div><div><span>124 Bernard E. Saint Jean Drive • E. Falmouth, MA 02536 USA</span></div></div></div></div></div> <div> <div><div><span><span></span></span></div><div><span>Telefonas: (508) 540-3444</span></div></div> <div><div><span><span></span></span></div><div><span>Nemokamas tel.: (888) 395-2221</span></div></div> <div><div><span><span></span></span></div><div><span>Faksas: (508) 540-8680</span></div></div> <div><div><span><span></span></span></div><div><span>Techinė pagalba: (800) 848-3248</span></div></div> <div><div><span><span></span></span></div><div><span>Klientų aptarnavimas: (800) 525-8378</span></div></div> </div>	

Naudojimo instrukciją savo kalba galima rasti apsilankius www.accuisa.com.

*Šis produktas skirtas tik in vitro diagnostikai ir profesionaliam naudojimui.*

#### 1. Numatytoji paskirtis

„Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimas yra proteazių žimogenų reakcijomis pagrįstas kolorimetrinės analizės metodas, skirtas (1→3)-β-D-gliukanui kokybiškai aptikti pacientų, kuriems pasireiškia invazinės grybelinės infekcijos simptomų ar kyla pavojus ja susirgti dėl sveikatos būklės, kraujo serume. (1→3)-β-D-gliukano, vieno iš pagrindinių komponentų, sudarančių įvairių medicinai svarbių grybelių ląstelių sienelės<sup>1</sup>, koncentracija serume gali padėti diagnozuoti giliias mikozijų ir fungemijų infekcijas<sup>2</sup>. Teigiamas rezultatas neroduro, kurios genties grybeliai gali būti infekcijos sukėlėjai.

(1→3)-β-D-gliukano indekso vertės turėtų būti naudojamos kartu su kitomis diagnostinėmis procedūromis, tokiomis kaip mikrobiologinis pasėlis, histologinis biopsijos mėginių tyrimas ir radiologinis tyrimas.

#### 2. Santrauka ir paaiškinimas

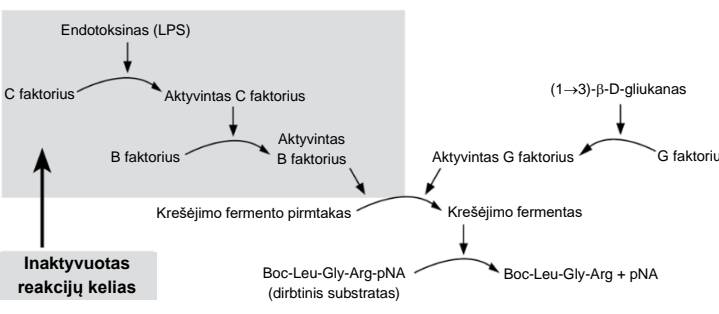
Daugėja sergamumo oportunistinių patogenų sukeltomis grybelinėmis infekcijomis atveju, ypač tarp pacientų, kurių imunitetas yra nusilpęs<sup>3,4,5</sup>. Invazinės grybelinės ligos, tokios kaip oportunistinės infekcijos, dažnai plinta tarp sergančiųjų piktybinėmis kraujo ligomis bei AIDS ir prisideda prie hospitalinių infekcijų skaičiaus didėjimo, ypač tarp persodintų organų recipientų ir kitų ligonių, kuriems taikomas imuninę sistemą slopinantis gydymas<sup>6,7</sup>. Daugeliu grybelinių ligų užsikrečiama įkvepiant grybelių spora, esančių dirvožemyje, augalijos liekanose, oro cirkuliacijos sistemose ir (arba) ant atvirų paviršių. Kai kurių oportunistinių grybelių esama žmogaus odoje ir (arba) ant jos paviršiaus, žarnyne ir gleivinėje<sup>8,9</sup>. Invazinių mikozijų ir fungemijų diagnozė paprastai nustatoma nespecifiniais diagnostiniais ar radiologiniais metodais. Greita įprastų diagnostikos metodų, neseniai pradėta taikyti biologinius grybelinių infekcijų žymenis<sup>2</sup>.

Oportunistiniams patogenams priskiriami *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acronium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Exserohilum rostratum* ir *Pneumocystis jirovecii* grybeliai. Šių ir kitų organizmų gaminamą (1→3)-β-D-gliukaną galima aptikti „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimu<sup>1,5,10,11</sup>.

#### 3. Metodo principas

„Fungitell STAT<sup>®</sup>“ (kat. Nr. FT007, „Associates of Cape Cod, Inc.“) tyrimas yra „Fungitell<sup>®</sup>“ (kat. Nr. FT001, „Associates of Cape Cod, Inc.“ arba „ACC“) tyrimo formato modifikacija. „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimas (2019 m. CE ženklų pažymėtas įrenginys) buvo sukurtas siekiant patenkinti vienkartinio tyrimo formato ir mažesno rinkinio dydžio poreikį, palyginti su „Fungitell<sup>®</sup>“ tyrimo 96 šulinėlių plokštelės formatu (JAV predikatas ir 2008 m. CE ženklų pažymėtas įrenginys).

„Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimas suteikia kokybinį (1→3)-β-D-gliukano matavimą. Tyrimas pagrįstas *Limulus* amebocitų lizato (LAL) reakcijų kelio modifikacija<sup>12,13,14,15</sup>. **1 pav.** „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagentas yra modifikuotas panaikinant bakterinių endotoksinų reaktyvumą, kad reaguotų tik su (1→3)-β-D-gliukanu G faktoriaus veikiamoje reakcijų kelio pusėje. (1→3)-β-D-gliukanas suaktyvina G faktorių – serino proteazės žimogeną. Aktyvintas G faktorius neaktyvų krešėjimo fermento pirmtaką paverčia aktyviu krešėjimo fermentu, kuris savo ruožtu atskleia paranitroanilidą Boc-Leu-Gly-Arg-pNA, sudarydamas chromoforą paranitroanilina (pNA), kuris sugeria šviesą esant 405 nm bangos ilgiui. Toliau aprašytas „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ kintinis tyrimas pagrįstas paciento serumo mėginio sukkelto optinio tankio stiprėjimo greičio nustatymu. Šis greitis lyginamas su „Fungitell STAT® Standard“ optinio tankio stiprėjimo greičiu, kad būtų sudarytas indeksas. „Fungitell STAT® Standard“ kalibruotas taikant 80 +/- 8 pg/ml, o tai yra teigiama „Fungitell<sup>®</sup>“ tyrimo ribinė vertė. Ši paciento serumo mėginio indekso vertė kokybiškai interpretuojama kaip neigiamas, neapibrėžtas arba teigiamas rezultatas pagal indekso verčių diapazonus, pateiktus toliau esančioje **1 lentelėje**.



1 pav. Limulus amebocitų lizato reakcijų kelias

1 lentelė. „Fungitell STAT <sup>®</sup> “ indekso diapazonai	
Rezultatas	Indekso vertė
Neigiamas	≤ 0,74
Neapibrėžtas	0,75 – 1,1
Teigiamas	≥1,2

- Su „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ produktu pateiktos medžiagos „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ yra skirtas diagnostikai *in vitro*.

Toliau nurodomų su kiekienu produktu pateiktų medžiagų pakanka iš viso 10 reakcijų (pagrįsta 10 „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento mėgintuvėlių). Kiekviename produkte taip pat yra 5 „Fungitell STAT® Standard“ mėgintuvėliai.

- „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagentas, liofilizuotas (1→3)-β-D-gliukanui specifinis LAL (10 mėgintuvėlių) „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagentas sudarytas iš *Limulus* (t. y. *pasaginio krabos*) amebocitų lizato, *Boc-Leu-Gly-Arg-pNA* kolorimetrinio substrato ir *Tris buferio*. *Jame nėra žmogaus ar žinduolių baltymų*. „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagente *nėra trukdančių (1→3)-β-D-gliukano lygių*.
- „Fungitell STAT® Glucan Standard“ (5 mėgintuvėliai) liofilizuotas (1→3)-β-D-gliukanas. „Fungitell STAT® Glucan“ standartinis sudarytas iš *D-laktozės ir (1→3)-β-D-gliukano*, gauto iš *Saccharomyces cerevisiae* mielių ekstrakto. *Vidinė kontrolė: „Fungitell STAT® Standard“ (1→3) β-D-gliukano koncentracija yra kalibruota pagal teigiamą „Fungitell<sup>®</sup>“ produkto ribinę vertę (JAV predikatas ir CE ženklas, 2008 m.) ir pagal vidinį etaloninį standartą „Fungitell STAT® Standard“ yra žinomas gliukano kiekis. Gautos reikšmės aprašytos skyrinyje „Kokybės kontrolė“ ir naudojamos kaip „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimo vidinė kontrolė.*
- Naudojimo instrukcija
- Trumpasis vizualinis vadovas

#### 5. Reikalingos, bet nepateiktos medžiagos

Visos medžiagos turi būti nepažeistos gliukano.

- LAL reagento vanduo\* (5,5 ml buteliukas, katalogo Nr. W0051-10)
- Šarminis pirminio apdorojimo tirpalas 0,125 M KOH ir 0,6 M KCl\* (2,5 ml buteliukas, katalogo Nr. APS51-5)
- Tinkamos talpos pipetės 20–200 µL ir 100–1000 µL tirpalams sulašinti
- Pipečių antgaliai\* (250 µL, kat. Nr. PPT25 ir 1000 µL, kat. Nr. PPT10)
- Ilgį pipetės antgaliai\* (20–200 µL, katalogo Nr. TPT50)
- Mėgintuvėliai\*, skirti paciento mėginiams ruošti ir serumo pirminio apdorojimo tirpalui sumaišyti (12 x 75 mm, katalogo Nr. TB240-5)
- Mėgintuvėlių skaitytuvas ir kinetinio tyrimo programinė įranga
  - PKF08 inkubacinis 8 šulinėlių mėgintuvėlių skaitytuvas (PKF08-1, „Lab Kinetics, LLC“)\*\* su „Beta Glucan Analytics“ („BG Analytics<sup>®</sup>“ arba „BG Analytics<sup>®</sup>“ programine įranga), „BG Analytics<sup>®</sup>“ programinės įrangos vadovu ir „BG Analytics<sup>®</sup>“ sistemos patvirtinimo protokolu\*\* (BGA007, „Associates of Cape Cod, Inc.“). PKF08 įrenginį ir „BG Analytics<sup>®</sup>“ programinę įrangą tiekia „Associates of Cape Cod, Inc.“ (katalogo Nr. PKF08-PKG\*\*). PKF08-PKG buvo patvirtintas naudoti su „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimu. **Arba**
  - Inkubacinis (37 °C) mėgintuvėlių skaitytuvas, galintis nuskaityti esant 405 nm ir 495 nm ilgiui, bent 0–1,0 absorbcijos vienetu diapazonui, kartu su atitinkama kompiuterine kinetinės analizės programine įranga, galinčia analizuoti reakcijos kinetiką ir palaikyti kriterijų, išvardytų naudojimo instrukcijos skyrityje „Kokybės kontrolė“, peržiūra.
- Sterilūs, be gliukano, mėgintuvėliai mėginių alikvotiniam skirstymui. Galima naudoti mėgintuvėlius, kurie yra patvirtinti kaip RNRazės, DNRazės ir pirogenų neturintys.
- „Parafilm<sup>®</sup>“

*\* Šie „Associates of Cape Cod, Inc.“ („ACC“) tiekiami produktai yra patvirtinti kaip sudėtyje neturintys galinčių trukdyti gliukano koncentraciją.*

*\*\*Naudootojo vadovas galima atsisijusti iš ACC internetinės svetainės: www.accuisa.com.*

#### 6. Reagentų laikymas

- Rinkinį, kaip tiekiama, laikykite 2–8 °C temperatūroje tamsoje.
- „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagentas ir „Fungitell STAT® Standard“ yra skirti naudoti iki 1 valandos po iširpinimo.

#### 7. Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Nepiepiatuokite jokių medžiagų burna. Nerūkykite, nevalgykite ir negerkite tose vietose, kur dirbama su mėginiais arba rinkinio reagentais.
- Laikykitės darbo ir vietos saugos reikalavimų.
- Dirbdami su biologiniais mėginiais, kurie gali būti užkrečiami arba pavojingi, mūvėkite apsaugines pirštines. Rankos su pirštinėmis visada turi būti laikomos užterštomis; rankas su pirštinėmis laikykite toliau nuo akių, burnos ir nosies. Jei yra galimybė užsikrešti aerozoliu, naudokite akių apsaugą ir chirurginę kaukę.
- Produktų, kurių turinys pažeistas, naudoti negalima.
- Šalinimas: Cheminių medžiagų ir preparatų likučiai paprastai laikomi pavojingomis atliekomis. Šios rūšies atliekų šalinimą reglamentuoja nacionaliniai ir regioniniai įstatymai ir reikalavimai. Susisiekite su vietos valdžios institucijomis arba atliekų tvarkymo įmonėmis, kad gautumėte rekomendacijų dėl pavojingų atliekų šalinimo.
- „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento, „Fungitell STAT® Standard“, LAL reagento vandens ir šarminio pirminio apdorojimo tirpalo **saugos duomenų lapus** galima atsisijusti iš ACC internetinės svetainės: www.accuisa.com.

#### 7.1 Procedūrinės atsargumo priemonės

Atliekant „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimą reikia skirti daug dėmesio technikai ir tyrimo aplinkai. Kad tyrimas būtų efektyvus, labai svarbu specialistą nuodugniai apmokyti tyrimo metodikos ir užtikrinti apsaugos nuo užterštumo priemones.

- Pasirūpinkite, kad ten, kur atliekamas tyrimas, būtų švari aplinka.
- Reikia atsiminti, kad gliukanas, taip pat grybeliniai užkrantai, patekę nuo žmogaus kūno, drabužių, talpyklių, vandens ir ore pasklidusių dulkių, gali iškreipti „Fungitell® STAT“ tyrimo rezultatus.
- Galimi užteršimo šaltiniai yra celiuiozės turinčios medžiagos, tokios kaip marlė, popierinės servetėlės ir kartonas, stiklinės pipetės su vos kamščiais ir pipetės antgaliai su celiuiozės filtrais. Chirurginės marlės įrišimai ir kempinės taip pat gali išskirti daug (1→3)-β-D-gliukano<sup>21,22</sup>. Apie kitus su pacientu susijusius taršos šaltinius žr. tyrimo skyrityje „Tyrimo metodo apribojimai“.
- Atidarytus buteliukus su šarminiu pirminio apdorojimo tirpalu ir LAL reagentiniu vandeniu reikia nedelsiant panaudoti, jei įtariamas galimas užteršimas, šių medžiagų negalima naudoti pakartotinai.
- „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagentas ir „Fungitell STAT® Standard“ išleidziami kaip susieta partija. Dėl šios priežasties negalima naudoti „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento ir „Fungitell STAT® Standard“ komponentų iš kitų produktų partijų. Todėl rekomenduojama išmesti bet kokius likusius „Fungitell STAT® Standard“, kai tik bus sunaudoti visi pakuoėje esantys „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento mėgintuvėliai.
- Nenaudokite medžiagų pasibaigus jų tinkamumo terminui.

#### 7.2 Mėginių tvarkymas

- Kraujo paėmimas ir serumo paruošimas turi būti atliekamas laikantis taikomų vietos reikalavimų. Mėginių ėmimas: Kraujo mėginius serumui ruošti galima imti į sterilius serumo ruošimo mėgintuvėlius arba serumo mėgintuvėlius su atskiriamuoju geliu (SST).

- Mėginių laikymo sąlygos: Serumo mėginiai gali būti laikomi 2–8 °C temperatūroje iki 15 dienų arba užšaldyti –20 °C temperatūroje iki 27 dienų arba –80 °C temperatūroje iki 4 metų.
- Mėginių ženklinimas: Mėginius reikia aiškiai paženklinti vadovaujantis medicinos įstaigoje (laboratorijoje) patvirtintos praktikos tvarka.

#### 7.3 Pastabos apie testavimą:

- Laikykitės geros laboratorinės praktikos pagal vietos reikalavimus. Šis tyrimas yra jautrus užteršimui ir pipetavimo netikslumui.
- Siekiant užtikrinti operatoriaus saugumą dirbant su serumo mėginiais ir proceso metu siekiant sumažinti užteršimo (1→3)-β-D-gliukanu iš aplinkos galimybę, rekomenduojama dirbti biologinės saugos spintelėje.
- Siekiant sumažinti nereikalingus stiklinio buteliuko judesius padedant jį ir paimant iš biologinės saugos spintelės, rekomenduojama sukūrinę maišyklę padėti į biologinės saugos spintelę (kol palaikomas kritinis oro srautas).
- Norint išvengti kryžminio užteršimo tarp buteliukų, rekomenduojama naudoti ilgus pipetės antgalius.
- „Fungitell STAT® Standard“ mėgintuvėlis (raudonas dangtelis ir raudonos linijos etiketė) visada turi būti apdorojamas tomis pačiomis sąlygomis ir tuo pačiu metu kaip ir paciento mėginys (iaai). Tai labai svarbu, nes tyrimo rezultatas yra paciento mėginio ir „Fungitell STAT® Standard“ kinetinės reakcijos greičio (arba nuolydžių, OD/s.) indeksas (mėginys / standartas).
- Procedūros metu rekomenduojama naudoti atskiras mėgintuvėlių lentynas – vieną mėginio paruošimo mėgintuvėliams, kitą – reagento mėgintuvėliams, kad būtų išvengta painiavos ir kryžminio užteršimo.
- „Fungitell STAT® Standard“ rekomenduojama pastatyti nustatytoje ir nuoseklioje vietoje ant mėgintuvėlių lentynos, inkubatoriuje ir skaitytuve. PKF08 skaitytuve naudokite pirmąjį kairėje esantį šulinėlį, pažymėtą „Standard“.
- Kiekvieno maišymo etapo pabaigoje vizualiai patikrinkite, ar tirpalas sumaišytas tolygiai.

#### 8. Procedūra

„Fungitell STAT<sup>®</sup>“ produktas pateikiamas su trumpuoju vizualinis vadovu su iliustracijomis ir PKF08 prietaiso bei „BG Analytics<sup>®</sup>“ programinės įrangos savybių santrauka.

Šios procedūros jau yra iš anksto nustatytos naudojant PKF08 įrenginį ir „BG Analytics<sup>®</sup>“ programinę įrangą: Įrenginio nustatymas, rezultatų vertinimas ir kokybės kontrolė. Daugiau informacijos rasite „BG Analytics<sup>®</sup>“ programinės įrangos naudotojo vadove arba susisiekę su gamintoju.

#### 8.1 Įrenginio nustatymas ir testavimo programavimas

8.1.1 **Kai naudojate PKF08 su „BG Analytics<sup>®</sup>“ programine įranga:** Įjunkite įrenginį ir vykdykite „BG Analytics<sup>®</sup>“ programinės įrangos instrukcijas. Daugiau informacijos rasite „BG Analytics<sup>®</sup>“ vadove.

- 8.1.2 **Naudojant kitą instrumentą ir programinę įrangą,** turi būti įvykdytos šios sąlygos:
  - Instrumentas turi turėti galimybę pasiekti ir išlaikyti 37 °C ±1 °C temperatūrą.
  - Instrumentas ir programinė įranga turi gebėti nuskaityti optinį tankį per tam tikrą laiką (kinetinį režimą) esant dviem bangoms ilgiams. Tiksliau, šie bangos ilgiai turėtų būti nustatyti ties 405 nm ir 495 nm.
  - Kinetinį režimą nustatykite ties 40 minučių (2400 sekundžių) skaitymo trukme. Nustatykite programinės įrangos / instrumento leidžiamą kinetinį skaitymo intervalą iki minimumo. Matavimas turi būti pradėtas iš karto po mėginio įdėjimo.
  - Norėdami sužinoti, kaip apskaičiuoti greičio (nuolydžio) matavimą pagal duomenų rinkinį, žr. programinės įrangos vadovą. Šio tyrimo tikslais tai paprastai pasiekiamo atliekant tiesinę kinetinių duomenų regresiją per sūlomą laikotarpį. Nustatykite tiesinės regresijos skaičiavimą, kad jis būtų vykdomas intervale nuo 1900 iki 2400 sekundžių, naudodamiesi programinės įrangos „slice“ funkcija.

#### 8.2 Mėgintuvėlių žymėjimas

- Pažymėkite vieną tuščią mėgintuvėlį kiekvienam tiriamam paciento serumui mėginiui.
- Pažymėkite vieną „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento mėgintuvėlį kiekvienam tiriamam paciento serumo mėginiui.
- Pažymėkite vieną „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento mėgintuvėlį, skirtą „Fungitell STAT® Standard“.

#### 8.3 Paruoškite paciento serumo mėginį

- Paciento serumo mėginius plakite šūkurine maišykle mažiausiai 20 sekundžių, kad būtų užtikrintas homogeniškumas.

*Pastaba: Užšaldymo procesas gali sukelti mėginio nevienalytiškumą dėl vandens paėmimo į didėjančių ledo kristalą, taip pašalinant ištirpusias medžiagas.*
- Į tinkamą paženklintą tuščią mėgintuvėlį įpilkite paciento serumo mėginio ir šarminio pirminio apdorojimo tirpalo santykiu 1:4. Rekomenduojami tūriai yra 50 µL paciento mėginio ir 200 µL šarminio pirminio apdorojimo tirpalo.

*Pastaba: Šarminis pirminio apdorojimo tirpalas paverčia trigubos spirалės gliukanus vienos vijos gliukanais<sup>14,15</sup>, kurie yra reaktyvesni tyrimė. Be to, šarminis pH yra skirtas inaktyvuoti serumo proteazes ir inhibitorius, kurie gali trukdyti tyrimui<sup>24</sup>.*
- 15 sekundžių plakite šūkurine maišykle ir uždenkite.

#### 8.4 Paruoškite „Fungitell STAT® Standard“

*Pastaba: Kiekvienas produktas („Fungitell STAT® Standard“ ir „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento pora) yra išbandytas ir išleistas atskirai. Taigi svarbu naudoti siuntos Nr. tūrus atskiedimui ir šarminiam pirminio apdorojimo tirpalui. Juos galima rasti „Fungitell STAT® Standard“ pakuoetis etiketėje ir „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ produkto analizės sertifikate ir „ACC“ internetinėje svetainėje. Rekomendacija: prieš pradėdami tyrimą, užrašykite šią informaciją pridedamame trumpajame vizualiniame vadove.*

- Atskieskite vieną „Fungitell STAT® Standard“ buteliuką su siuntos Nr. konkrečiu LAL reagento vandens tūriu ir 15 sekundžių plakite šūkurine maišykle.
- Įpilkite siuntos Nr. konkretų šarminio pirminio apdorojimo tirpalo kiekį.
- 15 sekundžių plakite šūkurine maišykle ir uždenkite.

#### 8.5 Paruošiamojo apdorojimo inkubavimas mėgintuvėlių skaitytuve

Inkubuokite paciento serumo mėginio mėgintuvėlius (nuo 8.3 veiksmo) ir „Fungitell® STAT Standard“ buteliuką (nuo 8.4 veiksmo) 10 minučių 37 °C temperatūroje.

Pastaba: Naudojant PKF08 instrumentą įstačius mėgintuvėlį į šulinėlį, indikatorius iš raudonos pasikeičia į žalią. Įstumkite mėgintuvėlį iki galo, kol indikatorius taps žalias.

- Atsargiai – mėgintuvėliai yra trapūs. Į PKF08 matavimo stotį patekus stiklo šukių ir skysčių, susisiekite su „Associates of Cape Cod, Inc.“ technine tarnyba.

#### 8.6 Paruoškite „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento mėgintuvėlius

- Atskieskite kiekvieną „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento buteliuką (pažymėtą 8.2 veiksmė aukščiau) 300 µL LAL reagento vandeniui.
- Švelniai plakite šūkurine maišykle **ne ilgiau** kaip 5 sekundes.

*Pastaba: „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagente yra nemažai aktyvių baltymų, reikalingų tyrimui, todėl rekomenduojama švelniai elgtis su tirpalu. Bet kuriai šūkurinei maišyklei rekomenduojamas maksimalus 2000 suk./min. nustatymas. Nepermaišykite.*

- Pasibaigus pirminiam inkubavimui:
  - Perpilkite 75 µL kiekvieno paciento serumo mėginio tirpalo į atitinkamą „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento mėgintuvėlį.
  - Perpilkite 75 µL „Fungitell STAT® Standard“ į atitinkamą „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento mėgintuvėlį.
  - Plakite šūkurine maišykle visus mėgintuvėlius **ne ilgiau** kaip 5 sekundes ir uždenkite.

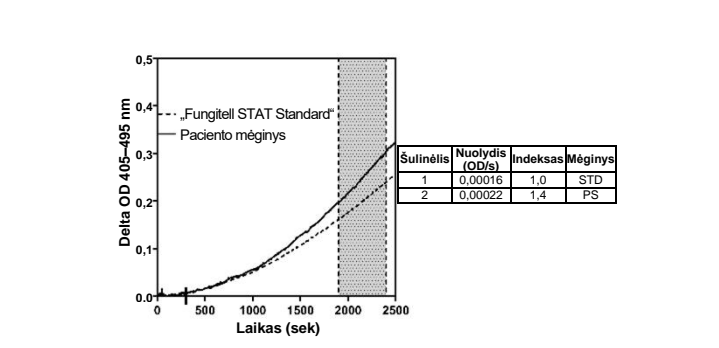
#### 8.7 Pradėti tyrimų seriją

- Įdėkite mėgintuvėlius į mėgintuvėlių skaitytuvą ir įsitikinkite, kad kiekvienas yra numatytame šulimelyje.
- Pradėkite kinetinį nuskaitymą 40 minučių laikotarpiui 37 °C temperatūroje.

#### 9 Apskaičiuokite rezultatus

##### 9.1 Matavimo principas

„Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimo rezultatas reikia remtis kaip pagalbine priemone diagnozuojant invazinę grybelinę infekciją. Standartiniai paciento mėginio ir „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ rodikliai yra išvesti apskaičius nuolydį (greitį) tarp 1900 ir 2400 pagal delta OD 405–495 nm rezultatus. „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ indekso rezultatai gaunami padalijus paciento mėginio nuolydį iš „Fungitell STAT® Standard“ nuolydžio (žr. 2 pav.).



2 pav. „Fungitell STA<sup>®</sup>“ kinetinių kreivių ir duomenų analizės pavyzdys
Pilka spalva paryškinta sritis yra nuolydžio nustatymo sritis (1900–2400 sekundžių), išštinė linija yra paciento mėginio (PS) nuolydis, o punkytrinė linija yra „Fungitell STAT® Standard“ (STD). Mėginio nuolydis (t. y. 0,00022 OD/sek.), padalytas iš 80 pg/ml „Fungitell STAT® Standard“ nuolydžio (t. y. 0,00016 OD/sek.), gaunamas 1,4 mėginio indeksas.

#### 9.2 Kai naudojate PKF08 su „BG Analytics<sup>®</sup>“ programine įranga:

- Kokybės kriterijų peržiūrą programinė įranga atlieka automatiškai. Rezultatas rodomas galutinėje ataskaitoje.
- Reikalavimus atitinkantiems tyrimams „BG Analytics<sup>®</sup>“ programinė įranga nustato kiekvieno mėginio indekso vertę arba mėginiui priskiria aiškų neigiamą arba teigiamą rezultatą. Jei vertinant rezultatus programinė įranga rodo neteisingus parametrus, vadovaukitės „BG Analytics<sup>®</sup>“ programinės įrangos vadove pateiktomis instrukcijomis.

#### 9.3 Kai naudojate kitą programinę įrangą:

Patikrinkite, ar tenkinami visi kokybės kontrolės kriterijai.

#### 10. Kokybės kontrolė

Žemiau pateikiami kokybės kontrolės kriterijai „Fungitell STAT® Standard“ ir paciento serumo mėginių rezultatams, įskaitant numatomų kinetinių kreivių formų pavyzdžius. Šie kokybės kontrolės kriterijai buvo patvirtinti atliekant tyrimus, pateiktus skyrityje „Vykdymo ypatybės“.

- Visiems šulinėlių numeriams** patvirtinkite „Fungitell STAT® Standard“ arba mėginio numerio priskyrimą

#### „Fungitell STAT® Standard“ rezultati

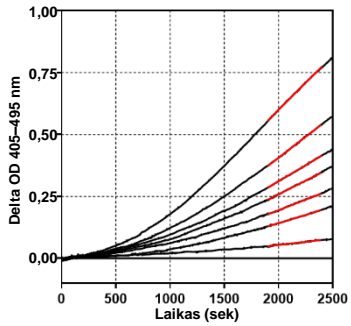
- koreliacijos koeficientas (r) turi būti ≥0,980, o
- nuolydis turi būti numatomame nuolydžio intervale nuo 0,00010 iki 0,00024 OD/s. *Jei „Fungitell STAT® Standard“ rezultatas neatitinka kriterijų Nr. 1 ir Nr. 2, tyrimas yra neteisingas ir visi mėginiai turi būti iš naujo paruošti ir tiriami.*

#### Visiems pacientų mėginių rezultatams atlikite šį veiksma:

- Nustatykite, ar rezultatas gali būti už tyrimo matavimo diapazono ribų**
  - Rezultatas greičiausiai nepatenka į **teigiamą** diapazoną, jei:
    - Y perėmimas yra teigiamas, o
    - kinetinė kreivė pračina 0,4 OD prieš 1000 sekundžių.
  - Rezultatas greičiausiai yra už diapazono esantis **neigiamame** pusėje, jei:
    - kinetinė kreivė yra teigiama po 500 sekundžių, o
    - tyrimo pabaigoje OD ≥ 0,00 ir < 0,07.

*Jei mėginio rezultatas atitinka abu k*





Pav 3. Tinkamų kinetinių kreivių formų pavyzdžiai

Kinetinės kreivės turi būti aukštn didėjančios kreivės formos, kaip nurodyta anksčiau pateiktuose pavyzdžiuose. Čia pateikti pavyzdžiai yra iš viso „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimo indekso diapazono. Naudokite šiuos pavyzdžius kokybės kriterijams peržiūrėti.

**Pastaba:**

- Kiekvienas tyrimo naudotojas turi įdiegti kokybės kontrolės programą, kad būtų užtikrinta šių tyrimų veikimo kokybės atitiktis vietoje taikomiems norminiams reikalavimams.
- Rekomenduojama tirti kontrolinius serumo mėginius (neigiamus, artimus ribinei vertei arba labai teigiamus), atsižvelgiant į tolesnius laboratorinius patikrinimus ir gerą laboratorinę praktiką. Jie neįtraukii į „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ rinkinį.

**11. Rezultatų interpretavimas**

- Neigiamas rezultatas** Indekso reikšmės ≤0,74 interpretuojamas kaip neigiami rezultatai. Tyrimą atliekant laboratorija turi informuoti siuntimą išrašiusį gydytoją, kad ne visos grybelinės infekcijos sukelia (1→3)-β-D-gliukano koncentracijos padidėjimą serume. Kai kurie grybeliai, pvz., Cryptococcus<sup>16,17</sup> genties, gamina labai mažai (1→3)-β-D-gliukano. Nėra žinoma, kad *Mucorales*, pvz., *Absidia*, *Mucor* ir *Rhizopus*<sup>1,17</sup> gamintų (1→3)-β-D-gliukaną. Panašiai, *Blastomyces dermatitidis* grybeliai mielinėje fazėje gamina mažai (1→3)-β-D-gliukano, todėl (1→3)-β-D-gliukano koncentracija blastomikozės pacientų mėginiuose „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrime paprastai neaptinkama<sup>18</sup>.
- Neapibrėžtas rezultatas** Indekso vertės nuo 0,75 iki 1,1 laikomos neaiškiomis (dviprasmiškomis). Rekomenduojama dar kartą paimti ir iširti serumo mėginius. Dažnai imant ir tiriant mėginius, padidėja tikslesnės diagnozės tikimybė.
- Teigiamas rezultatas** Indekso vertės ≥1,2 interpretuojamas kaip teigiamas rezultatas. Teigiamas rezultatas reiškia, kad (1→3)-β-D-gliukanas aptiktas. Teigiamas rezultatas neapibrėžia ligos buvimo, todėl nustatant diagnozę turi būti vertinamas kartu su kitais klinikiniais rodikliais.

**12. Tyrimo metodo apribojimai**

- Šios analitės koncentracijai serume gali turėti įtakos grybelinės infekcijos išplitimo vietos audiniuose<sup>7</sup>, inkapsuliacija ir tam tikrų grybelių gaminamos (1→3)-β-D-gliukano kiekis. Esant mažesniam gebėjimui (1→3)-β-D-gliukanui patekti į kraujotaką, gali sumažėti tikimybė aptikti kai kurias grybelines infekcijas.
- Kai kurių žmonių (1→3)-β-D-gliukano indekso vertės patenka į neapibrėžtą zoną. Tokiais atvejais rekomenduojama atlikti papildomus stebėjimo tyrimus.
- Pacientų mėginių tyrimų dažnumas priklauso nuo santykinės grybelinės infekcijos rizikos. Rizikos grupės pacientų mėginius rekomenduojama imti bent du-tris kartus per savaitę.
- Teigiami rezultatai nustatyti hemodializės pacientų<sup>19,20,39</sup>, asmenų, gydymų tam tikrais kraujo frakcijų produktais, pvz., seroalbuminu ir imunoglobulinais<sup>23,24</sup>, taip pat asmenų, turėjusių sąlytį su gliukanu užteršta marle ir chirurginiais tamponais, mėginiuose. Po chirurginio sąlyčio su (1→3)-β-D-gliukanu užterštais tamponais ir marle turi praėti 3–4 dienos, kol pacientų serume atsistato pradinė (1→3)-β-D-gliukano koncentracija<sup>21,22</sup>. Todėl planuojant operuotų pacientų mėginių ėmimo laiką, į tai reikia atsižvelgti.
- Mėginiai, gauti pačmus kapiliarinį kraują iš kulno ar piršto, yra nepriimtini, nes nustatyta, kad alkoholiu suvilgyta marlė, naudojama dūrio vietai paruošti (ir galimai ant odos paviršiaus nutękėšis kraujas), užteršia mėginius. Iki šiol atlikiuose tyrimuose skirtumu tarp mėginių, paimtų per įstatytą ilgalaikį kateterį ir veninės punkcijos būdu, nenustatyta<sup>25,26</sup>.
- Tiriamųjų koncentracijų normos nustatytos suaugusiems. Normalios ir ribinės kūdikių bei vaikų koncentracijos tiriamos<sup>27,28</sup>.

**13. Vykdymo ypatybės**

**13.1 Numatomos vertės**

- Nuorodinio metodo, „Fungitell<sup>®</sup>“ tyrimo, diagnostinis jautrumas ir diagnostinis specifiskumas* Daugiacentris, numatomas tyrimas, atliktas siekiant nustatyti „Fungitell<sup>®</sup>“ tyrimo (JAV prediktas ir 2008 m. pažymėtas CE ženklu) diagnostinį jautrumą ir diagnostinį specifiskumą, parodė, kad (1→3) β-D-gliukano vertės padidėja sergant įvairiomis grybelinėmis infekcijomis. Kai požymių ir simptomų pasireiškia esant 80 pg/ml ar didesnei koncentracijai, prognozinė vertė, kad tiriamasis pacientas užsikrėtęs grybine infekcija, svyruoja nuo 74,4 iki 91,7 %. Kai požymių ir simptomų nebuvo esant mažesnei kaip 60 pg/ml koncentracijai, neigiamos prognozinės vertės svyravo nuo 65,1 % iki 85,1%<sup>29</sup>.

- „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ ribinių verčių nustatymas* Šiam tyrimui atlikti buvo naudojami neidentifikuoti, užšaldyti pacientų serumo mėginiai, paimti įprastine klinikinei numatomos populiacijos priežiūrai ir „Beacon Diagnostics Laboratory, Inc.“ gauti „Fungitell<sup>®</sup>“ tyrimui atlikti. Beacon Diagnostics Laboratory, Inc<sup>“</sup> yra licencijuota klinikinių laboratorijų tobulinimo pakeitimų (angl. „Clinical Laboratory Improvement Amendments“, „CLIA“) laboratorija, „Associates of Cape Cod“ („ACC“) dalis. Į tyrimą buvo įtraukti 93 neidentifikuoti pacientų serumo mėginiai su (1→3)-β-D-gliukano koncentracijomis, pasiskirstančiomis visame „Fungitell<sup>®</sup>“ standartinės kreivės diapazone nuo 31 iki 500 pg/ml. „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ ribinės vertės įvertinimas buvo atliktas pagal ROC kreivės analizę (imtuvo veikimo charakteristikų kreivės)<sup>30</sup>. Rezultatai parodė, kad „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ β-gliukano indekso vertės ≥1,2 turi būti aiškinamos kaip teigiamas rezultatas, suderintas su „Fungitell<sup>®</sup>“ produkto 80 pg/ml ribine verte, o indekso vertės ≤0,74 turi būti aiškinamos kaip neigiami rezultatai derinant su „Fungitell<sup>®</sup>“ produkto 60 pg/ml ribine verte. Šios ribinės vertės buvo patvirtintos atliekant metodų palyginimo tyrimą ir skaičiuojant toliau pateiktą neigiamą atitikimą procentais ir teigiamą atitikimą procentais.

**13.2. Metodų palyginimas**

Panašiai kaip ir ribinės vertės tyrime, bet naudojant skirtingą mėginių rinkinį, 488 neidentifikuoti, užšaldyti pacientų serumo mėginiai, taip pat su (1→3)-β-D-gliukano koncentracijomis, paskirstytomis visame „Fungitell<sup>®</sup>“ standartinės kreivės 31–500 pg/ml diapazone, buvo naudojami metodų palyginimo tyrimui<sup>30</sup>. Tai apėmė 309 mėginius, kurie pateko į „Fungitell<sup>®</sup>“ tyrimo rezultatų neigiamą zoną, 143 mėginius, kurie pateko į „Fungitell<sup>®</sup>“ teigiamą zoną, ir 36 mėginius, kurie pateko į „Fungitell<sup>®</sup>“ neapibrėžtą zoną (**2 lentelė**). Šio tyrimo metu visi mėginiai buvo iširti naudojant ir „Fungitell STAT<sup>®</sup>“, ir „Fungitell<sup>®</sup>“ tyrimus. Kai mėginiai, patenkantys į „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ neapibrėžtą zoną, buvo pašalinti iš analizės, neigiamo atitikimo procentais analizei liko 290 mėginių, o teigiamo atitikimo procentais analizei – 119 mėginių.

2 lentelė. „Fungitell STAT <sup>®</sup> “ efektyvumas, palyginus su „Fungitell <sup>®</sup> “					
		„Fungitell <sup>®</sup> “			Iš viso
		Neigiamas	Neapibrėžtas	Teigiamas	
„Fungitell STAT <sup>®</sup> “	Neigiamas	283	17	1	301 (61,7 <span> </span> %)
	Neapibrėžtas	19	17	24	60 (12,3 <span> </span> %)
	Teigiamas	7	2	118	127 (26,0 <span> </span> %)
Iš viso		309 (63,3 <span> </span> %)	36 (7,4 <span> </span> %)	143 (29,3 <span> </span> %)	488 (100 <span> </span> %)
		Neigiamas atitikimas procentais (NPA): 97,6 <span> </span> %* (283/290) 95 <span> </span> % pasitikėjimo intervalas (CI): (95,4, 99,9)		Teigiamas atitikimas procentais (PPA): 99,2 <span> </span> %* (118/119) 95 <span> </span> % pasitikėjimo intervalas (CI): (95,4, 99,9)	

*\*Neapibrėžti (t. y. dviprasmiški) rezultatai neįtraukti į analizę; jei visi neapibrėžti rezultatai laikomi prieštaringais rezultatais (pvz., klaidingai teigiami arba klaidingai neigiami), efektyvumas yra toks: Teigiamas atitikimas procentais (PPA) – 73,8 % (118/160), 95 % CI: (66,4 %, 80,0 %); neigiamas atitikimas procentais (NPA) – 91,0 % (283/311), 95 % pasitikėjimo intervalas (CI): (87,3 %, 93,7 %)*

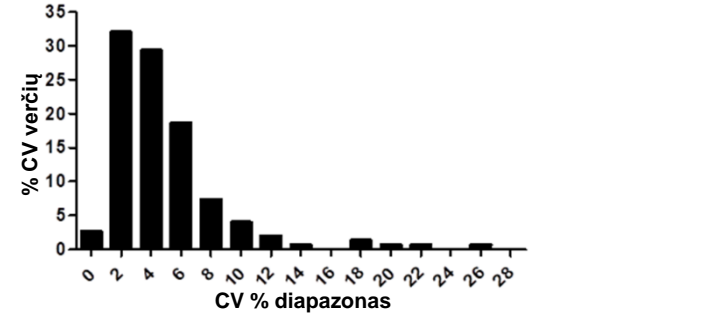
- Neigiamas atitikimas procentais** Du šimtai aštuoniasdešimt trys (283) iš 290 mėginių, kurie buvo neigiami tiriant „Fungitell<sup>®</sup>“ įrenginiu, taip pat buvo neigiami naudojant „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimą. Apskaičiuotas neigiamas atitikimas procentais (NPA) naudojant „Fungitell<sup>®</sup>“ metodą buvo 97,6 % (95 % pasitikėjimo intervalas: 95,4 %, 99,9 %) (**2 lentelė**)
- Teigiamas atitikimas procentais** Šimtas aštuoniolika (118) iš 119 mėginių, kurie buvo teigiami tiriant „Fungitell<sup>®</sup>“ įrenginiu, taip pat buvo teigiami naudojant „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimą. Apskaičiuotas teigiamas atitikimas procentais (PPA) naudojant „Fungitell<sup>®</sup>“ metodą, buvo 99,2 % (95 % pasitikėjimo intervalas: 95,4 %, 99,9 %) (**2 lentelė**).
- Matavimo diapazonas, tiesiskumas ir tikslumas** Indekso rezultatai svyravo nuo maždaug 0,4 iki 3,5, apimdami visą „Fungitell<sup>®</sup>“ standartinę kreivę (31–500 pg/ml). Tiesinė koreliacija tarp „Fungitell<sup>®</sup>“ koncentracijos ir „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ indekso rezultatų buvo 0,92 (95 % pasitikėjimo intervalas: 89,9 % ir 93,6 %).

**13.3 Analitinis tarplaboratorinis tyrimas**

„Fungitell STAT<sup>®</sup>“ buvo įvertintas dėl tikslumo (t. y. pakartojamumo ir atkuriamumo) analitinio jautrumo ir analizės specifiskumo, į žmogaus serumą pridendant *Saccharomyces cerevisiae* (1→3)-β-D-gliukano, kad būtų sukurtas penkių narių grupė, kurią sudarytų mažai neigiamas mėginsys, labai neigiamas mėginsys (šiek tiek žemiau apatinės 0,74 ribos), neapibrėžtas (dviprasmiškas) mėginsys, mažai teigiamas mėginsys (šiek tiek virš viršutinės 1,2 ribinės vertės) ir labai teigiamas mėginsys (~2 kartus virš viršutinės 1,2 ribinės vertės). Grupė buvo paskirstyta trimis CLIA laboratorijoms, kad būtų galima atlikti tyrimus naudojant „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimą. Kiekviena laboratorija pateikė 150 duomenų taškų (t. y. 5 mėginiai x trys egzemplioriai per paleidimą x du operatoriai, atliekantys paleidimą per dieną x 5 dienos), iš viso 450 duomenų taškų, įskaitant 30 paleidimų (t. y. tyrimų) ir 90 duomenų taškų kiekvienam mėginiui (t. y. grupės nariui). Vidutinės tyrimo indekso vertės, pateiktos 3 lentelėje, yra gautos iš trijų laboratorijų pateiktų duomenų. Teigiamų procentų stipulės rodo tam tikro grupės nario mėginių, kurie pateko į teigiamą zoną, procentą. Iš visų trijų laboratorijų teigiamo procento rezultatai buvo 1,1 % mažai neigiamam mėginiui, 0 % labai neigiamam mėginiui, 3,3 % neapibrėžtam mėginiui, 96,7 % mažai teigiamam mėginiui ir 100 % labai teigiamam mėginiui.

3 lentelė. Analitinis tarplaboratorinis tyrimas					
Grupės narys	Vidutinis indeksas	Standartinis nuokrypis	% CV	Teigiamas procentinis rezultatas (Skaičius teig./tyrimų skaičius)	Analitinis specifiskumas (tikrai neigiamas) ir analitinis jautrumas (tikrai teigiamas)
Mažai neigiamas	0,55	0,10	20,4 <span> </span> %	1,1 <span> </span> % (1/90)	89/90 tikrai neigiamas
Labai neigiamas	0,75	0,08	11,1 <span> </span> %	0 <span> </span> % (0/90)	90/90 tikrai neigiamas
Neapibrėžtas	0,94	0,10	11,1 <span> </span> %	3,3 <span> </span> % (3/90)	87/90 ne teigiamas
Mažai teigiamas	1,6	0,30	18,7 <span> </span> %	96,7 <span> </span> % (87/90)	87/90 tikrai teigiamas
Labai teigiamas	2,6	0,40	15,4 <span> </span> %	100 <span> </span> % (90/90)	90/90 tikrai teigiamas

Kaip nurodyta 3 lentelėje, variacija tarp tyrimų (t. y., % CV) svyravo nuo 11 iki 20,4 % ir buvo atkuriamumo matas. Svyravimas tyrimų viduje siekė nuo 0,4 iki 26,8 % ir buvo pakartojamumo matas. % CV diapazono tyrimų viduje pasiskirstymas pateiktas toliau esančiame **4 pav.** Apskritai 94 % CV verčių buvo 10 % ar mažesnės, o 75 % CV verčių buvo 6 % ar mažesnės.



4 pav. CV verčių % pasiskirstymas tarp tyrimų

**13.4 Teisingumas**

Kiekvienai „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ produkto partijai „Fungitell STAT<sup>®</sup> Standard“ (1→3)-β-D-gliukano koncentracija kalibruojama ties 80 +/- 8 pg/ml, naudojant „Fungitell<sup>®</sup>“ nuorodinį metodą ir pagal vidinį (1→3)-β-D-gliukano nuorodinį standartą.

**13.5 Trukdančios medžiagos**




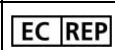











„Fungitell STAT<sup>®</sup>“ tyrimo rezultato tikslumui gali turėti įtakos šios mėginių būklės:

- Pakitusios spalvos arba drumsti mėginiai, pvz., smarkiai hemolizuoti, lipeminiai arba turintys per daug bilirubino, gali sukelti optinių trukdžių tyrimui. Jei tokie mėginiai analizuojami, tyrimo rezultatus reikia atidžiai patikrinti, ar nematyti optinių trukdžių ir (arba) neįprastų kinetinių nuokrypių požymių.
- Padidėjusi imunoglobulino G koncentracija, kokia galėtų būti serume, pavyzdžiui, dėl daugybinės mielomos, gali sukelti nuosėdas reakcijos mišinyje į jį anksčiau apdorota seruma pridėjus „Fungitell STAT<sup>®</sup>“ reagento<sup>31</sup>.
- Šio dokumento parengimo metu nebuvo aprašytas joks kitas „Fungitell<sup>®</sup>“ reagento aktyvinantis G faktorius ((1→3)-β-gliukano aptikimo elementas) nei (1→3)-β-gliukanas. Kai kuriuose tyrimuose, kuriuose buvo patvirtintas kryžminis reaktyvumas, tariamos aktyvinančios medžiagos apdorojimas išgryninta (1→3)-β-gliukanaze pašalino signalą, parodant, kad pastebėtas aktyvinimas įvyko dėl užteršimo (1→3)-β-gliukanu<sup>12</sup>. Dėl serino proteazės užteršimo „Fungitell<sup>®</sup>“ reakcijos mišiniuose taip pat gali išsiskirti parantiroaminas, tačiau jie yra inaktyvuoti pirminio apdorojimo proceso metu.




**14. Metaanalizės**

Be to, serumo (1→3)-β-D-gliukano taikymo invazinėms grybelinėms ligoms diagnozuoti tema paskelbta daug recenzuotų tyrimų, įskaitant diagnostinio efektyvumo metaanalizes<sup>32,33,34,35,36,37,38,39</sup>.

**15. Simbolių reikšmės**

	Tinka iki		Skaitytai naudojimo instrukcija
	Pateiktų medžiagų pakanka „N“ tyrimų		ES įgaliotasis atstovas
	Partijos kodas		CE ženklas
	In vitro diagnostikos medicinos priemonė		Tik pagal receptą
	Katalogo Nr.		Atsargiai
	Temperatūros ribos		Saugoti nuo saulės spindulių
	Gamintojas		Importuotojas
	Šveicarijos įgaliotasis atstovas		

**16. Įgaliotasis atstovas / Importuotojas**

	„Emergo Europe“, Westervoortseidijk 60, 6827 AT Arnhem, The Netherlands (Nyderlandai)
	<b>Šveicarijos įgaliotasis atstovas</b> „MedEnvoy Switzerland“ Gotthardstrasse 28, 6302 Zug, Switzerland (Šveicarija)
	<b>Importuotojas</b> „MedEnvoy Global B.V.“ Prinses Margrietplantsoen 33- Suite 123 2595 AM The Hague, The Netherlands (Nyderlandai)

Užsakovas Australijoje: Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park 201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Australia (Australija)

**Pastaba:** Apie rimtą incidentą, susijusį su priemone, pranešama gamintojui ir valstybės narės, kurioje yra naudotojas ir (arba) pacientas, kompetentingai institucijai.

**17. Kontaktinė informacija**

**Įmonės būstinė**
**Associates of Cape Cod, Inc.**
124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445 USA (JAV)
Tel.: (888) 395-2221 arba (508) 540-3444, Faksas: (508) 540-8680
El. paštas: eustservice@accusia.com • www.accusia.com

**Jungtinės Karalystė / Europa**
**Associates of Cape Cod Int'L, Inc.**
Unit 1 F/G/H Academy Business Park, Lees Road Knowsley, Liverpool L33 7SA, United Kingdom (Jungtinė Karalystė)
Tel: (44) 151–547–7444, Faksas: (44) 151–547–7400
El. paštas: info@acciuk.co.uk • www.acciuk.co.uk

**18. Peržiūrų istorija**

1–3 perž.: Pridėtas PKF08-PKG katalogo Nr. ir susijusios instrukcijos; išsami informacija apie „Fungitell STAT<sup>®</sup> Standard“, veikiantį kaip vidinė kontrolė, kontaktinė informacija, paaiškinimai ir formatavimas. Paaikšintas bendrasis kokybės kontrolės kriterijus Nr. 3. Pridėti skyriai „Mėginio stabilumo duomenys ir ribinės vertės nustatymas“, „Matavimo diapazonas, tiesiskumas, tikslumas“ ir „Teisingumas“. 4 perž.: Pakeistas EB atstovas, 0,03 vertė pakeista į 0,00 „Kokybės kontrolės“ skyriuje ir smulkūs paaiškinimai. 5 perž.: Pašalinta: atstovas ES „Emergo Europe“. 6 perž.: Naudojami atnaujinti simboliai. Pridėta „MedEnvoy“ kaip ES importuotojas ir pašalinta „ACC Europe GmBh“ iš 17 skyriaus. Naudojami atnaujinti simboliai. Pridėtas EB-REP, Šveicarijos importuotojo ir CH-REP pavadinimas ir adresas.

**19. Literatūros šaltiniai**

- 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
- Litvitnseva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgurich, D.E., Kerkering, T.M., Brandt, M.E., and Park, B.J. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. J. Clin. Microbiol. 2015; 53:618-25.
- Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarjian, H., Saeki, F., Ridge, R., Ketchum, P., Finkelman, M., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2004. β-Glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. CID 39: 199-205.
- Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymp 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., Iden, K., Hatta, M., Yamamoto, N., Kunishima, H., Yano, H., Kaku, K., Hirakat, Y., and Kaku, M. 2009. Measurement of (1→3)-β-D-Glucan derived from different gauge types. Tohoku J. Exp. Med. 217: 117-121.
- 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.
- 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.,,

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.