

ASSOCIATES OF

CAPE COD

INCORPORATED

124 Bernard E. Saint Jean Drive • E. Falmouth, MA 02536, USA

Telefonszám: (508) 540-3444
Ingyenesen hívható szám: (888) 395-2221
Faxszám: (508) 540-8680
Műszaki támogatás: (800) 848-3248
Ügyfélszolgálat: (800) 525-8378

R_xonly

Σ

10

IVD

CE

PN002603-hu 8. átdolg

REF FT007

2025. 08. 08.

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

FUNGITELL STAT®

Használati utasítás

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 gomba¹ egyik fő sejtalkomponensét alkotó (1→3)-β-D-glükán szérumbeli koncentrációjának meghatározása segítheti a mély mikózisok és gombás megbetegedések diagnosztizálását². 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 szövetsani vizsgálatával, radiológiai vizsgálattal – együtt kell alkalmazni. *Ez a termék kizárólag in vitro diagnosztikai és professzionális használatra készült.*

2. Összefoglalás és magyarázat
Az opportunista kórokozók miatti gombás fertőzések előfordulása növekszik, különösen az immunkompromittált betegek körében és gombás betegségek, mint opportunista fertőzések, gyakoriak a rosszindulatú hematológiai megbetegedésekben és AIDS-ben szenvedő betegek körében, ugyanakkor egyre több nozokomális fertőzésért felelősek, különösen a szervtranszplantáltak, valamint az immunsuppressziós kezelésben részesülő más betegek között^{3,4,5}. Sok gombás betegséget a talajból, növényi hulladékokból, levegőkezelő rendszerekből és/vagy kontaminált felületekről származó gombaspórák beélegzése okoz. Néhány opportunista gombafaj jelen van az emberi bőrben/bőron, a bélcsatormában és a nyálkahártyákon^{6,9}. 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 módszereket².

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^{1,5,10,11}.

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 egyszerű használatos tesztformátum és a Fungitell® (egyült 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 lizátum (LAL) reakciót^{12,13,14,15} módosításán alapul, és az **1. 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 aktivált 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 szérummintájáa 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 lizátum reakciójúja

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 kémcső 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 lizátumból, Boc-Leu-Gly-Arg-pNA kolorimetrikus szubsztrátból és trisz pufferből áll. Nem tartalmaz humán vagy emlősféjérhjét. 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 élesztőkvivonatból 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)
- Kémcsővek* 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® teszttel 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 számúgépes kinetikaelemző szoftverrel, amely képes a reakció kinetikájának elemzésére, valamint a használati utasítás minőség-ellenőrzésre vonatkozó pontjában felsorolt kritériumok felülvizsgálatának támogatására.
- Steril, glükámentes csövek a minták aliquotozásához. RNSáz-, DNSáz- és pirogénmentesnek minősített kémcsővek használhatók.
- Parafilm®

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

**A felhasználói kézikönyvek letölthetők az ACC weboldaláról: www.fungitell.com.

- A reagensek tárolása**
 - A készletet az eredeti csomagolásban, 2–8 °C-on, napfénytől védve tárolja.
 - A Fungitell STAT® Reagens és a Fungitell STAT® Standard a feloldás után legfeljebb 1 óráig használható fel.
- **„Vigyázat” szintű figyelmeztetések és óvintézkedések**
 - Tilos bármilyen anyagot szájjal pipetázni! 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 szemvédő eszközt és sebészeti maszkot, ha fennáll az aeroszolszennyezés lehetősége.
 - Tilos sértült 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 reagensvízre és a lúgos előkezelő oldatra vonatkoznak, letölthetők az ACC weboldaláról: www.accusa.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, gyűjtőedényekből, vízből és levegőből 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 pamutdugóval ellátott üvegpipetták és a cellulószűrővel ellátott pipettahegyek. A sebészeti gézkötések és szivacsok szintén nagy mennyiségű (1→3)-β-D-glükánt bocsáthatnak ki^{21,22}. 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 terméktételekből 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 lejáratí dátumuk után felhasználni!

7.2 A minták kezelése

- A vérvételt 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 fülkében dolgozni.
- A biológiai biztonsági fülkében történő szükségtelen üvegampulla-mozgások csökkentése érdekében ajánlott a vortexkeverőt a biológiai biztonsági fülkén 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 futtatásn 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 esetben használja a bal oldali első, „Standard” felirattú 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 műszert, valamint a BG Analytics® szoftver jellemzőinek összefoglalóját tartalmazza.

A következő eljárások a PKF08-as eszköz és a BG Analytics® szoftver használatakor már előre be vannak állítva: eszköz beállítás, az eredmények értékelése és minőség-ellenőrzés. További információért 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 információért 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 adatorból származó ráta (meredekség) kiszámításának módját a szoftver kézikönyvében találja. E teszt céljaira ez általában úgy érhető el, hogy lineáris regressziót végeznék 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

- Címkezzon fel egy üres csövet minden egyes vizsgálandó beteg szérummintájához.
- Címkezzon fel egy Fungitell STAT® Reagens csövet minden egyes vizsgálandó beteg szérummintájához.
- Címkezzon 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 egyszálú glükánokká alakítja^{14,15}, amelyek reakcióképesebbek a tesztben. Emellett lúgos kémhatása inaktiválja a szérum proteázokat és inhibitorokat, amelyek zavarhatják a tesztet²⁴.
- 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 tételeszámhoz megadott térfogatát használjuk. Ezek megtalálhatók a Fungitell STAT® Standard csomag címkéjén, a Fungitell STAT® termék elemzési tanúsítványán, valamint az ACC weboldaln. Javaslat: A teszt megkezdése előtt írja fel ezeket az információkat a mellékelt vizuális gyorskalauzra.

- Oldjon fel egy ampulla Fungitell® STAT Standardot a gyártási tételeszámnak megfelelő térfogatú LAL reagensvízzel, majd keverje vortexkeverővel 15 másodpercig.
- Adja hozzá a gyártási tételeszámnak 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 használatáa során a cső behelyezésekor egy jelzőlámpa pirosról zöldre vált. Nyomja be teljesen a csövet, amíg a jelzőlámpa zöldre nem vált.

Vigyázat, a csövek törékenyek. Ha üvegszilánkok és folyadék kerülnek a PKF08-as mérőállomásba, 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:
 - Vigyen át 75 µl-t minden egyes betegszérumminta-oldatból a megfelelő Fungitell STAT® Reagens csőbe.
 - Vigyen 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 Mérés 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 eredményeit a betegminta meredekségének a Fungitell STAT® standard meredekségével történő osztásából kapjuk (lásd a 2. ábrát).

Cella	Meredekség (OD/s)	Index	Minta
1	0,00016	1,0	STD
2	0,00022	1,4	Betegminta

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 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 használatáa 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 Teljesítményjellemzők 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 elvart meredekségtartományon 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 eltelte 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.

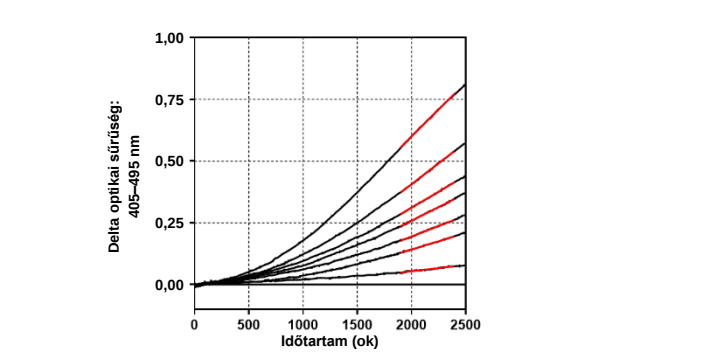
Ha a betegminta eredménye akár a pozitív, akár a negatív tartományon kívüliség mindkét kritériumának megfelel, az alábbi általános minőség-ellenőrzési kritériumokat nem kell teljesíteni, és az indexértéket **nem** szükséges kiszámítani. A pozitív oldalon minden tartományon kívüli eredményt pozitívként, 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 Pélldák a kinetikus görbék megfelelő alakjáról

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 helyszín 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^{16,17} nemzetségre tartozók, nagyon kevés (1→3)-β-D-glükánt termelnek. A *Mucorales* rend tagjai, pl. az *Absidia*, *Mucor* és *Rhizopus*^{1,17} ismereteink szerint nem termelnek (1→3)-β-D-glükánt. A *Blastosyces dermatitidis* annak élesztőgomba formájában úgyiszentén kevés (1→3)-β-D-glükánt termel, a blaosztomikózisos betegekben pedig az (1→3)-β-D-glükán szintje általában nem mutatható ki a Fungitell STAT® teszttel¹⁸.

- 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^{19,20,39} bizonyos frakcionált vérkészítményekkel, például szérumalbuminnal és immunglobulinokkal^{23,24} 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^{21,22}. Ennek megfelelően ezt figyelembe kell venni a sebészeti beavatkozáson átesett betegek mintavételének időzítése szempontjából. Az álpozitív (1→3)-β-D-glükán eredményekhez hozzájáruló tényezők átfogó áttekintését lásd: Finkelman, M.A., Journal of Fungi (2021)⁴⁰.
- A sarok vagy az ujjbegy megszúrásával 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^{25,26}.
- A tesztelt kapott szinteket felnőtt alanyokra határozta meg. A csecsemőkre és gyermekre vonatkozó normál és határértékek vizsgálata még folyik^{27,28}.

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 többközpontú, prospektív vizsgálat kimutatta, hogy az (1→3)-β-D-glükán értékek a különböző gombás fertőzések esetén megnövekednek. 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 van²⁹.

- A Fungitell STAT® határértékeinek meghatározása**
A vizsgálathoz a célcsoport 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 betegszérummintából állította, amelynek (1→3)-β-D-glükán-koncentrációja a Fungitell® standardgörbe teljes tartományában (31–500 pg/ml) helyezkedett el. A Fungitell STAT® határértékeinek értékelése a ROC-görbék (Receiver

Operating Characteristic Curves) elemzését követte³⁰. 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 ugyanekkor az alábbiakban bemutatott negatív százalékos egyezés, illetve pozitív százalékos egyezés kiszámítását is elvégeztük.

13.2 Módszer-összehasonlítás

A határérték vizsgálatához 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 között³⁰. 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®			
		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%)
		NPA: 97,6%* (283/290) 95%-os CI: (95,4, 99,9)		PPA: 99,2%* (118/119) 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%)*

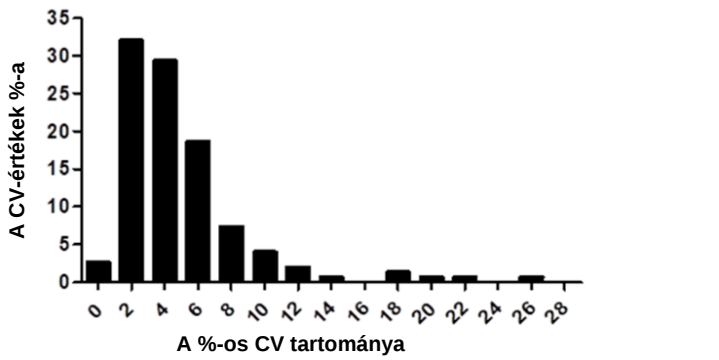
- Negatív százalékos egyezés**
A 290 mintából, amelyek a Fungitell® teszttel vizsgálva negatívak voltak, 283 minta a Fungitell STAT® tesztel is negatív volt. A Fungitell® módszerrel számított negatív százalékos egyezés (NPA) 97,6% volt (95%-os megbízhatósági intervallum: 95,4%, 99,9%). (Lásd a **2. táblázatot**.)
- Pozitív százalékos egyezés**
A Fungitell® tesztel vizsgált 119 pozitív mintából 118 a Fungitell STAT® teszttel 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**.)
- Mérési tartomány, linearitás és pontosság**
Az indexeredmények körülbelül 0,4 és 3,5 között mozogtak, lefedve a Fungitell® 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%).
Megjegyzés: Ha a PKF08-at BG Analytics® szoftverrel használja, a Fungitell STAT® index eredménye alapján határozóató meg a besorolás. A becsült pg/ml érték csak referenciaként szolgál.

13.3 Laboratóriumok közötti analitikai vizsgálat

A Fungitell STAT® tesztet precizitás (azaz ismételhetőség és reprodukálhatóság), analitikai érzékenység és analitikai specificitás szempontjából úgy értékeltük, hogy humán szérumot *Saccharomyces cerevisiae* (1→3)-β-D-glükánnal spicceltünk, hogy egy öttagi panelt állítsunk el, 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-laboratóriumnak juttattuk el a Fungitell STAT® tesztel történő teszt céljából. Minden laboratórium 150 adatpontot (5 minta x 3-szori futtatás x 2 operátor naponta egy futtatást végzett 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 Pozitívak 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	Pozitívak 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 tételénél 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® teszttel kapott eredmények pontosságát a minta alábbi körülményei befolyásolhatják:

- Az elszíneződött 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 mintázatokat.
- 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 szérumhoz²¹.
- Jelen írás időpontjáig más aktiváló G-faktor (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 okozta¹². A szerinproteáz-szennyezés para-nitroanilin felszabadulását is eredményezheti a Fungitell® reakcióelegyekben, de ezeket az előkezelési folyamat részeként inaktiválják.

14. Metaelemzés

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 teljesítményt értékelő metaelemzéseket^{32,33,34,35,36,37,38,39}.

15. Jelmagyarázat

	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

	Meghatalmazott képviselő Svájcban
	MedEnvoy Switzerland Gotthardstrasse 28, 6302 Zug, Svájc
	Importőr
	MedEnvoy Global B.V. 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@acciuk.co.uk • www.acciuk.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. 7. átdolg.: A reagens tárolásának pontosítása. Annak hozzáadása, hogy a PKF08-BGA jelentéshez biztosított egy becsült Fungitell; pg/ml érték, valamint a logó és az ACC webhelyére való hivatkozás frissítése a www.fungitell.com címre a dokumentáció eléréséhez. 8. átdolg.: Kisebb formázási módosítások.

19. Referenciák

- Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-gluacan levels of culture supernatants of a variety of fungi. Medical Mycology 44: 267-272.
- De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P. et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institutes of Allergy and Infectious disease Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin. Inf. Dis. 46: 1813-1821.
- Walsh, T.J., Groll, A.H. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. Transpl. Infectious Dis. 1999: 1:247-261.
- Fishman, J.A., Rubin, R.H. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine. 1998: 338:1741-1751.
- Obayashi, T., Yoshida, M., Mori, T., Goto, H. Yasuoka, A., Iwasaki, H., Teshima, H., Kohno, S., Horichi, A., Ito, A., Yamaguchi, H., Shimada, K., and Kawai, T. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet. 345: 17-20.
- Fridkin, S.K. and Jarvis, W.R. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Micro. Rev. 9: 499-511.
- Alexander, B., Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. Transpl. Infectious Dis. 2002: 4 (Suppl. 3):32-37
- Lass-Flörl, C. 2009. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 52: 197-205.
- Nucci, M. and Anaisie, 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., Grigurich, D.E., Kerkerling, 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., Kantarijan, 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 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-Flörl, 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., Sunishima, H., Yano, H., Kaku, K., Hirakat, Y., and Kaku, M. 2009. Measurement of (1→3)-β-D-Glucan derived from different gauze types. Tohoku J. Exp. Med. 217: 117-121.
- 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 immunglobulin 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., 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 Waldenstrom’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.

- 34.Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, Marchetti O. β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). Clin Infect Dis. 2012; 54:633-43.
- 35.Onishi A1, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, Morinobu A, Nishimura K, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for Pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2012; 50:7-15.
- 36.Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β -D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:39-49.
- 37.He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3- β -d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. J Microbiol Immunol Infect; 2015 Aug;48:351-61.
- 38.He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3- β -d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. J Microbiol Immunol Infect; 2015 Aug;48:351-61.
- 39.Wong J, Zhang Y, Patidar A, Vilar E, Finkelman M, Farrington K. Is Endotoxemia in Stable Hemodialysis Patients an Artefact? Limitations of the Limulus Amebocyte Lysate Assay and Role of (1 $\rightarrow$ 3)- β -D Glucan. PLoS One. 2016 Oct 20;11(10):e0164978. doi: 10.1371/journal.pone.0164978. eCollection 2016.
40. Finkelman M. Specificity Influences in (1 $\rightarrow$ 3)- β -d-Glucan-Supported Diagnosis of Invasive Fungal Disease. J. Fungi (Basel) 2020 Dec 29;7(1):14