



PN002603-It 8 perž. REF FT007

2025-08-08

1. Numatytoji paskirtis
„Fungitell STAT®“ tyrimas yra proteazių zimogenų reakcijomis pagrįstas kolorimetrinės analizės metodas, skirtas (1→3)- β -D-gliukanui kokybiškai aptikti pacientų, kurieems pasireiškia invazinės grybelinės infekcijos simptomai ar kyla pavojus ją susirgti dėl sveikatos būklės, krauso serume. (1→3)- β -D-gliukano, vieno iš pagrindinių komponentų, sudaranciu įvairių medicinai svarbių grybelių lastelių sienules¹, koncentracija serume gali padėti diagnozoti gilius mikozus ir fungemijų infekcijas². Teigiamas rezultatas nenurodo, kurios genties grybeliai gali būti infekcijos skelėjai.

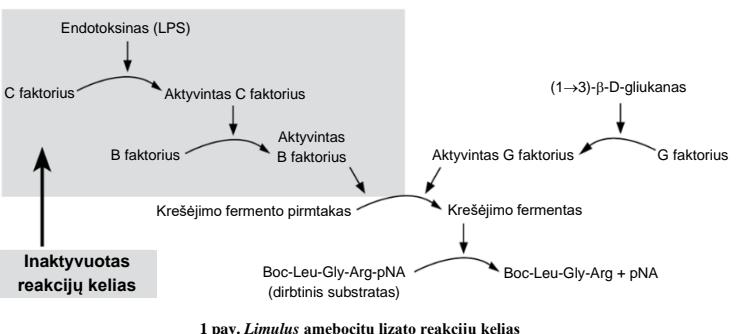
(1→3)- β -D-gliukano indekso vertės turėtų būti naudojamos kartu su kitomis diagnostinėmis procedūromis, tokiomis kaip mikrobiologinis pasėlis, histologinis biopsijos mėginių tyrimas ir radiologinis tyrimas. Šis produktas skirtas tik *in vitro* diagnostikai ir profesionaliam naudojimui.

2. Santrauka ir paaškinimas
Daugėja sergamumo oportunistinių patogenų sukeltomis grybelinėmis infekcijomis atveju, ypač tarp pacientų, kurių imunitetas yra nusilpęs^{3,4}. Invazinės grybelinės ligos, tokios kaip oportunistinės infekcijos, dažnai plinta tarp sergančiųjų piktyninėmis kraujų ligomis bei AIDS ir prisideda prie hospitalinių infekcijų skaičiaus didėjimo, ypač tarp persodintų organų recipientų ir kitų ligomų, kurieems taikomas imuninė sistema slopinantis gydymas^{6,7}. Daugeliu grybelinių ligų užsikrečia įkvepiant grybelių sporų, esančių dirvožemyje, augalijos liekanose, oro cirkulacijos sistemos ir (arba) ant atvirų paviršių. Kai kurios oportunistinės grybelių esama žmogaus odoje ir (arba) ant jo paviršių, žarnyje ir gleivinėje^{8,9}. Invazinių mikozų ir fungemijų diagnozė paprastai nustatoma nespecifiniais diagnostiniuose ar radiologiniuose metoduose. Greta įprastu diagnostikos metodu, neseniai pradėta taikioti biologinius grybelinių infekcijų žymenis².

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

3. Metodo principas
„Fungitell STAT®“ (kat. Nr. FT007, „Associates of Cape Cod, Inc.“) tyrimas yra „Fungitell®“ (kat. Nr. FT001, „Associates of Cape Cod, Inc.“ arba „ACC“) tyrimo formato modifikacija. „Fungitell STAT®“ tyrimas (2019 m. CE ženklu pažymėtas ienginyis) buvo suruktus siekiant patenkinti vienkartiniu tyrimu formato ir mažesnio rinkinio dydžio poreikį, palyginti su „Fungitell®“ tyrimo 96 šulinelių plokštėlių formatu (JAV predikatas ir 2008 m. CE ženklu pažymėtas ienginyis).

„Fungitell STAT®“ tyrimas suteikia kokybinį (1→3)- β -D-gliukano matavimą. Tyrimas pagrįstas *Limulus amebocytų lizato* (LAL) reakcijų kelio modifikacija^{12,13,14,15}, 1 pav. „Fungitell STAT®“ reagentas yra modifikuotas panaikinančių bakterinių endotoksinių reaktyvumą, kad reaguotų tik su (1→3)- β -D-gliukanu. G faktorių veikimo reakcijų kelio puseje: (1→3)- β -D-gliukanas suaktyvina G faktorių – serino proteazės zimogeną. Aktyvintas G faktorius neaktyvuoja krešėjimo fermento, kuris savo ruožtu atskelia parantroanilių Boc-Leu-Gly-Arg-pNA, sudarydamas chromoforą parantroanilių (pNA), kuris sugeria šviesą 405 nm bangos ilgiui. Toliau aprašytas „Fungitell STAT®“ kinetinis tyrimas pagrįstas serume mėginiu sukelto optinio tankio stipréjimo greičiu, kad būtų sudarytas indeksas. „Fungitell STAT®“ Standard“ kalibravota taikant 80 +/- 8 pg/ml, o tai yra teigiamo „Fungitell®“ tyrimo ribinė vertė. Ši paciento serume mėginiu indekso vertė kokybiškai interpretuojama kaip neigiamas, neapibrėžtas arba teigiamas rezultatas pagal indekso vertės diapazonus, pateiktus toliau esančioje 1 lentelėje.



1 pav. *Limulus amebocytų lizato* reakcijų kelias

Rezultatas	Indekso vertė
Neigiamas	≤ 0,74
Neapibrėžtas	0,75 – 1,1
Teigiamas	≥ 1,2

4. Su „Fungitell STAT®“ produkto pateiktos medžiagos

„Fungitell STAT®“ tyrimas yra skirtas diagnostikai *in vitro*. Toliau nurodomu si kiekvienu produkto pateiktu medžiagų pakankamai iš viso 10 reakcijų (pagrindas 10 „Fungitell STAT®“ reagento mėgintuvėlių). Kiekviename produkte taip pat yra 5 „Fungitell STAT® Standard“ mėgintuvėliai.

1. „Fungitell STAT®“ reagentas, liofiliuotas (1→3)- β -D-gliukanui specifinis LAL (10 mėgintuvėlių) „Fungitell STAT®“ reagentas sudarytas iš *Limulus (t. y. pasaginio krabų) amebocyt lizato*, *Boc-Leu-Gly-Arg-pNA* kalorimetrinio substrato ir *Tris buferio*. Jame nėra žmogaus ar žinduolių baltymų. „Fungitell STAT®“ reagente nėra trukdančių (1→3)- β -D-gliukano lygiu.
2. „Fungitell STAT®“ Glucan Standard“ (5 mėgintuvėlių) liofiliuotas (1→3)- β -D-gliukanas. „Fungitell STAT®“ Glucan“ standartinis sudarytas iš *D-laktozes* ir (1→3)- β -D-gliukano, gauto iš *Saccharomyces cerevisiae* mielių ekstrakto.

Vidinė kontrole: „Fungitell STAT® Standard“ (1→3)- β -D-gliukano koncentracija yra kalibruota pagal teigiamą „Fungitell®“ produkto ribing vertę (JAV predikatas ir CE ženklas, 2008 m.) ir pagal vidinių etaloninių standartų. „Fungitell STAT® Standard“ yra žinomas glukano kiekis. Gautos reikšmės aprašytos skyriuje „Kokybės kontrolė“ ir naudojamas kaip „Fungitell STAT®“ tyrimo vidine kontrole.

3. Naudojimo instrukcija

4. Trumpasis vizualinis vadovas

5. Reikalingos, bet nepateiktos medžiagos

Visos medžiagos turi būti nepažeistos gliukano.

1. LAL reagento vanduo* (5,5 ml buteliukas, katalogo Nr. W0051-10)
2. Šarminis apdrojimo tirpalas 0,125 M KOH ir 0,6 M KCl* (2,5 ml buteliukas, katalogo Nr. AP51-5)
3. Tinkamais talpos pipetės 20–200 μ L ir 100–1000 μ L tirpalams sulašinti
4. Pipečių antgaliai* (250 μ L, kat. Nr. PPT25 ir 1000 μ L, kat. Nr. PPT10)
5. Ilgi pipetės antgaliai* (20–200 μ L, katalogo Nr. PPT50)
6. Mėgintuvėliai*, skirti paciento mėginiamu ruošti ir serumo pirminio apdrojimo tirpalui sumaišyti (12 x 75 mm, katalogo Nr. TB240-5)
7. Mėgintuvėlių skaituvas ir kinetinio tyrimo programinė įranga
 - a) PKF08 inkubacinis 8 šulinelių mėgintuvėlių skaituvas (PKF08-1, „Lab Kinetics, LLC“)** su „Beta Glucan Analytics“[®] arba „BG Analytics“[®] programinė įranga,
 - b) Inkubacinis (37 °C) mėgintuvėlių skaituvas, galintis nuskaityti esant 405 nm ir 495 nm ilgiui, bent 0–1,0 absorbencijos vienetų diapazonui, kartu su atitinkama kompiuterinių kinetiškių analizės programine įranga, galinėna analizuoti reakcijos kinetiką ir palaikti kriterijus, išvardytų naudojimosi instrukcijos skyriuje „Kokybės kontrolė“, pažiūrė.

8. Sterilinis, be gliukano, mėgintuvėliai mėginiui alkivotiniams skirstymui. Galima naudoti mėgintuvėlius, kurie yra patvirtinti kaip RNRazés, DNRazés ir pirogenų neturintys.

9. „Parafilm“[®]

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

** Naudotojo vadovas galima atsižiusti iš ACC internetinės svetainės: www.fungitell.com.

6. Reagentų laikymas

- Rinkinį, pateiką gamintojo pakuočėje, laikykite 2–8 °C temperatūroje, nuo saulės šviesos apsaugotoje vietoje.
- „Fungitell STAT®“ reagentas ir „Fungitell STAT® Standard“ yra skirti naudoti iki 1 valandos po išpirinimo.

7. Ispėjimai ir atsargumo priemonės

- Nepipetuokite jokių medžiagų burna. Nerūkykite, nevalgykite ir negerkite tose vietose, kur dirbama su mėginiais arba rinkinio reagentais.
- Dirbdami su biologiniams mėginiams, kurie gali būti užkrečiami arba pavojingi, mūvėkite apsaugines pirtynes. Rankos su pirtinėmis visada turi būti laikomos užterštomis; rankas su pirtinėmis laikykite toliau nuo akčių, burnos ir nosies. Jei yra galimybė užsikrėsti aerozoliui, naudokite akių apsaugą ir chirurginę kaukę.
- Produktu, kurį turinys pažeista, naudoti negalima.
- Šalinimas: Cheminių medžiagų ir preparatu likučių paprastai laikomi pavojingomis atliekomis. Šios rūšies atlieku šalinimą reglamentuoja nacionaliniai ir regioniniai įstatymai ir reikalavimai. Suisiukite su vietus valdžios institucijomis arba atliekų tvarkymo įmonėmis, kad gautumėte rekomendacijas dėl pavojingų atlieku šalinimo.
- „Fungitell STAT®“ reagentas, „Fungitell STAT® Standard“, LAL reagento vandens ir šarminio apdrojimo tirpalo saugos duomenų lapus galima atsižiusti iš ACC internetinės svetainės: www.acciusa.com.

7.1 Procedūrinės atsargumo priemonės

Atliekant „Fungitell STAT®“ tyrimą reikia skirti daug dėmesio technikai ir tyrimo aplinkai. Kad tyrimas būtų efektyvus, labai svarbu specialistai naudugiai apmokyti tyrimo metodikos ir užtikrinti apsaugos nuo užterštumo priemones.

1. Pasirūpinkite, kad ten, kur atliekamas tyrimas, būtų švari aplinka.
2. Reikia atsiminti, kad gliukanas yra užkratai, patek nuo žmogaus kūno, drabužių, tapyklų, vandenės ir orų pasklidusių dulkų, gali išskripti „Fungitell® STAT®“ tyrimo rezultatus.
3. Galimi užterštai yra celuliozės turinčios medžiagos, tokios kaip marlė, popierinės servetėlės ir kartonas, stiklinės pipetės su vatos kamščiais ir pipetės antgaliai su celluliozės filtrais. Chirurginės marlės išrišmai ir kempinės taip pat gali išskirti daug (1→3)- β -D-gliukano^{21,22}. Apie kitus su pacientu susijusius tarsos šaltinius ži. tyrimo skyriuje „Tyrimo metodo apribojimai“.
4. Atidarytus buteliukus su šarminiu pirmilio apdrojimo tirpalu ir LAL reagentiniu vandeniu reikia nedelsiant panaudoti, jei itariamas galimas užterštumas, šiu medžiagų negalima naudoti pakartotinai.
5. „Fungitell STAT®“ reagentas, ir „Fungitell STAT® Standard“ išeidižiamai kaip susieta partija. Dėl šios priežiūros negalima naudoti „Fungitell STAT®“ reagente ir „Fungitell STAT® Standard“ standartinių komponentų iš kitų produktų partijų. Todėl rekomenduojama išmesti bet kokius likusius „Fungitell STAT® Standard“, kai tik bus sunaudotai visi pakuočėje esantys „Fungitell STAT®“ reagento mėgintuvėliai.
6. Nenaudokite medžiagų pasibaigus jų tinkamumo terminui.

8.4 Paruoškite „Fungitell STAT® Standard“

Pastaba: Kiekviename produktas („Fungitell STAT® Standard“ ir „Fungitell STAT®“ reagento pora) yra išbandytas ir išleistas atskirai. Taigi svorio naudoti siuntos Nr. turiu atskiedimui ir šarminiu pirmilio apdrojimo tirpalui. Jūs galima rasti „Fungitell STAT® Standard“ pakuočėje etiketėje ir „Fungitell STAT®“ produkto analizės sertifikate ir „ACC“ internetinėje svetainėje. Rekomendacija: prieš pradedami tyrimą, užrašykite šią informaciją priedadame trupajame vizualiniame vadove.

a. Atneskite vieną „Fungitell STAT® Standard“ buteliuką su siuntos Nr. konkretėj LAL reagento vandeniu tūriu ir 15 sekundžių plakite sūkurine maišykle.

b. Iplikite siuntos Nr. konkretū šarminio pirmilio apdrojimo tirpalo kiekį.

c. 15 sekundžių plakite sūkurine maišykle ir uždenkite.

8.5 Paruošiama apdrojimo inkubavimas mėgintuvėlių skaityvute

Inkubuokite paciento serumo mėginių mėgintuvėlius (nuo 8,3 veiksmo) ir „Fungitell® STAT Standard“ buteliuką (nuo 8,4 veiksmo) 10 minučių 37 °C temperatūroje.

Pastaba: Naudojant PKF08 instrumentu įstačius mėgintuvėlių į šulinelį, indikatorius išraudonus pasiekičia į žalią. Įstumkite mėgintuvėlių iki galo, kol indikatorius taps žalias.

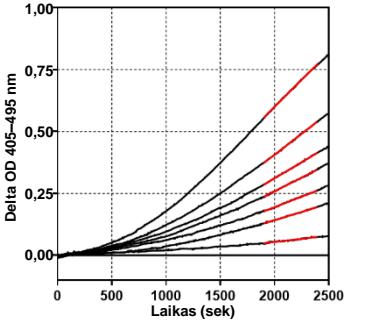
Atsargai – mėgintuvėliai yra trapūs. I PKF08 matavimo stotį patekus stiklo šukui ir skrysiu, suisiukite su „Associates of Cape Cod, Inc.“ techninė tarmybą.

7.2 Mėginių tvarkymas

- Kraujų paėmimas ir serumo paruošimas turi būti atliekamas laikantis taikomų vietas reikalavimų. Mėginių emimas: Kraujų mėginius serumo ruošti galinti iš sterilus serumo ruošimo mėgintuvėlius arba serumo mėgintuvėlius su atskiriamuoju geliu (SST).
- Mėginių laikymo sąlygos: Serumo mėginių gali būti laikomi 2–8 °C temperatūroje iki 15 dienų arba užsaldyti –20 °C temperatūroje iki 27 dienų arba –80 °C temperatūroje iki 4 metų.
- Mėginių ženklinimas: Mėginius reikia aiškiai paženklinti vadovaujantis medicinos įstaigų (laboratorijs) patvirtintos praktikos tvarka.

7.3 Pastabos apie testavimą:

- Laikykitės geros laboratorinės praktikos pagal vietas reikalavimus. Šis tyrimas yra jautrus užterštui ir pipetavimo netikslumui.
- Siekiant užtikrinti operatorius saugumą dirbant su serumo mėginiu ir proceso metu siekiant sumažinti užterštimo (1→3)- β -D-gliukanu iš aplinkos galimybę, rekomenduojama dirbtinių biologinių saugos spintelę.
- Siekiant sumažinti nereikalingus stiklimo buteliuko judesius padendant į ir paimant iš biologinių saugos spintelės, rekomenduojama sūkurinę maišyklę padėti į biologinių saugos spintelę (kol palaikomas kritinius oro srautus).
- Norint išvengti kryžminio užterštimo tarp buteliukų, rekomenduojama naudoti ilgus pipetės antgalius.
- „Fungitell STAT® Standard“ mėgintuvėlius (raudonas dantelis ir raudonos linijos etiketė) visada turi būti apdrojamas tom



Pav 3. Tinkamų kinetinių kreivių formų pavyzdžiai

Kinetinės kreivės turi būti aukščiau didelės nei kreivės formas, kaip nurodyta anksčiau pateiktose pavyzdžiuose. Šiai pateikti pavyzdžiai yra iš viso „Fungitell STAT®“ tyrimo indekso diapazono. Naudokite šiuos pavyzdžius kokybės kriterijams peržiūrėti.

Pastaba:

1. Kiekvienas tyrimo naudotojas turi jidiegti kokybės kontrolės programą, kad būtų užtikrinta šių tyrimų veikimo kokybės atitinkis vietoje taikomiems norminiams reikalavimams.
2. Rekomenduojama tirti kontrolinius serumo mėginius (neigiamus, artimus ribinei vertei arba labai teigiamus), atsižvelgiant į tolesnius laboratorinius patikriminus ir gerą laboratorinę praktiką. Jie neįtraukti į „Fungitell STAT®“ rinkinį.

11. Rezultatų interpretavimas

- Neigiamas rezultatas**
Indeksu reikšmės $\leq 0,74$ interpretuojamos kaip neigiamai rezultatai.
Tyrimą atlikiant laboratorijai turi informuoti siuntinėmis išrašinė gydytojui, kad nu visos grybelinės infekcijos sukelia (1→3)- β -D-gliukano koncentracijos padidėjimą serume. Kai kurie grybeliai, pvz., *Cryptococcus*^{16,17} genties, gamina labai mažai (1→3)- β -D-gliukano. Nėra žinoma, kad *Mucorales*, pvz., *Absidia*, *Mucor* ir *Rhizopus*^{1,17} gaminti (1→3)- β -D-gliukaną. Panašiai, *Blastomyces dermatitidis* grybeliai mielinėje fazeje gamina mažai (1→3)- β -D-gliukano, todėl tyrimo paprastai neaptinkama¹⁸.
- Neapibrėžtas rezultatas**
Indeksu vertės nuo 0,75 iki 1,1 laikomos neužskiomis (dviprasmiškomis). Rekomenduojama dar kartą paimiti ir ištirti serumo mėginius. Dažnai imant ir tiriant mėginius, padidėja tikslės diagnozės tikimybė.
- Teigiamas rezultatas**
Indeksu vertės $\geq 1,2$ interpretuojamos kaip teigiamas rezultatas. Teigiamas rezultatas reiškia, kad (1→3)- β -D-gliukanas aptiktas. Teigiamas rezultatas neapibrėžia ligos būvimo, todėl nustatant diagnozę turi būti vertinamas kartu su kita klininiuose rodikliais.

12. Tyrimo metodo aprūpymai

- Sios analitės koncentracijos serume gali turėti itakos grybelinės infekcijos išplėtimo vietas audinius¹⁹, inkapsuliacijai ir tam tikrų grybelių gaminamas (1→3)- β -D-gliukano kiekis. Esant mažesniams gebėjimui (1→3)- β -D-gliukanui patekti į kraujotaką, gali sumazėti tikimybė aptikių kai kurias grybelines infekcijas.
- Kai kurū žmonių (1→3)- β -D-gliukano indekso vertės patenkina į neapibrėžtą zoną. Tokiai atvejais rekomenduojama atlikti papildomus stebėjimo tyrimus.
- Pacienti mėginių tyrimu dažniausiai priklauso nuo santykinių grybelinių infekcijos rizikos. Rizikos grupės pacientų mėginius rekomenduojama iminti bent du-tris kartus per savaitę.
- Teigiamų rezultatų nustatyti hemodializės pacientu^{19,20,29}, asmenių, gydomų tam tikrais kraujo frakcijų produktais, pvz., seroalbuminu ir imunoglubulinais^{23,24}, taip pat asmenių, turėjusių salyty su glikuonu užterštą marle ir chirurginiuose tamponais, mėginiuose. Po chirurginiu salyty su (1→3)- β -D-gliukanu užterštais tamponais ir marle turi praeiti 3–4 dienos, kol pacientų serume atsistato pradinė (1→3)- β -D-gliukano koncentracija^{21,22}. Todėl planuojant operuoti pacientų mėginių ėmimo laiką, į tai reikia atsižvelgti. Išsamiai veiksniai, prisidedančiai prie (1→3)- β -D-gliukanu klaudinėti teigiamų rezultatų, apžvalga žr. Finkelman, M.A., „Journal of Fungi“ (2021 m.)⁴⁰.
- Mėginiui, gauti paėmus kapilarinių kraujų iš kulno ar pirsčio, yra neprimitini, nes nustatytai, kad alkoholiu suvilgyta marlė, naudojama dūrio vieta paruošti (ir galimai ant odos paviršiaus nutekėjus kraujus), užterštūs mėginius. Iki šiol atliktuose tyrimuose skirtingumų tarp mėginių, paimitų per istatytą ilgalaičių kateterį ir veninės punkcijos būdą, nenustatyta^{25,26}.
- Tiriamųjų koncentracijų normos nustatytos suaugusiesiems. Normalios ir ribinės kūdikių bei vaikų koncentracijos tiriamos^{27,28}.

13. Vykdymo ypatybės

- ##### 13.1 Numatomos vertės
- Nuorodinio metodo, „Fungitell®“ tyrimo, diagnostinis jautrumas ir diagnostinis specifišumas**
Daugiausiai, numatomas tyrimas, atliktas siekiant nustatyti „Fungitell®“ tyrimo (JAV) predikatas iš 2008 m. pažymėtų CE ženklų) diagnostinių jautrumų ir diagnostinių specifišumų. Parodė, kad (1→3)- β -D-gliukano vertės padidėja sergent įvairiomis grybelinėmis infekcijomis. Kai požymiu ir simptomu pasireiškia esant 80 pg/ml ar didesnėi koncentracijai, prognozinė vertė, kad tiriamasis pacientas užsikrėtęs grybelinė infekcija, svarys nuo 74,4 iki 91,7 %. Kai požymiu ir simptomu nebuvu esant mažesnei 60 pg/ml koncentracijai, neigiamos prognozines vertės svarys nuo 65,1 % iki 85,1%²⁹.

„Fungitell STAT®“ ribinių verčių nustatymas

Šiam tyrimui atlikti buvo naudoti neidentifikuoti, užsaldyti pacientų serumo mėginiai, paimiti išprastinių klinikinių numatomos populiacijos priežiūrai ir „Beacon Diagnostics Laboratory, Inc.“ gauti „Fungitell®“ tyrimi atlikti. Beacon Diagnostics Laboratory, Inc[®] yra licencijuota klinikinių laboratorių tobulinimo paketimui (angl. „Clinical Laboratory Improvement Amendments“, „CLIA“) laboratorija, „Associates of Cape Cod“ („ACC“) dalis. I tyrimu buvo ištrauktai 93 neidentifikuotių pacientų serumo mėginių su (1→3)- β -D-gliukano koncentracijomis, pasiskirstančiomis visame „Fungitell®“ standartinės kreivės diapazone nuo 31 iki 500 pg/ml. „Fungitell STAT®“ ribinių vertės įvertinimais buvo atlikta pagal ROC kreičiavimą analizę (imtumo veikimo charakteristikų kreičiavimą)³⁰. Rezultatai parodė, kad „Fungitell STAT®“ β -gliukano indekso vertės $\geq 1,2$ turi būti aiškinamos kaip teigiamas rezultatas, suderintas su „Fungitell®“ produkto 80 pg/ml ribine verte, o indekso vertės $\leq 0,74$ turi būti aiškinomas kaip neigiami rezultatai derinant su „Fungitell®“ produkto 60 pg/ml ribine verte. Šios ribinių vertės buvo patvirtintos atliekant metodų palyginimo tyrimu ir skaičiuojant toliau pateiktą neigiamą atitinkamą procentais ir teigiamą atitinkamą procentais.

13.2. Metodų palyginimas

Panašiai kaip ir ribinės vertės tyrimė, bet naudojant skirtingą mėginių rinkinį, 488 neidentifikuoti, užsaldyti pacientų serumo mėginių, taip pat su (1→3)- β -D-gliukano koncentracijomis, paskirstytomis visame „Fungitell®“ standartinės kreivės 31–500 pg/ml diapazone, buvo naudojami metodų palyginimo tyrimai³⁰. Tai apėmė 309 mėginius, kurie pateko į „Fungitell®“ tyrimo rezultatuose neigiamą zoną, 143 mėginius, kurie pateko į „Fungitell®“ teigiamą zoną, ir 36 mėginius, kurie pateko į „Fungitell®“ neapibrėžtą zoną (2 lentelė). Šio tyrimo metu visi mėginių buvo ištirti naudojant ir „Fungitell STAT®“, ir „Fungitell®“ tyrimus. Kai mėginių, patenkantys į „Fungitell STAT®“ neapibrėžtą zoną, buvo pašalinti iš analizės, neigiamo atitinkamo procentinė analizė liko 290 mėginių, o teigiamą atitinkamą procentinė analizė – 119 mėginių.

2 lentelė. „Fungitell STAT®“ efektyvumas, palyginus su „Fungitell®“

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

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

- Neigiamas atitinkamų procentais**
Du šimtai aštuoniadesimt trys (283) iš 290 mėginių, kurie buvo neigiamai tiriant „Fungitell®“ iženginiu, taip pat buvo neigiamai naudojant „Fungitell STAT®“ tyrimą. Apskaiciuotas neigiamas atitinkamų procentais (NPA) naudojant „Fungitell®“ metodą buvo 97,6 % (95 % pasitikėjimo intervalas: 95,4 %, 99,9 %) (2 lentelė).
- Teigiamas atitinkamų procentas**
Šimtai aštuoniolika (118) iš 119 mėginių, kurie buvo teigiamai tiriant „Fungitell®“ iženginiu, taip pat buvo teigiamai naudojant „Fungitell STAT®“ tyrimą. Apskaiciuotas teigiamas atitinkamų procentais (PPA) naudojant „Fungitell®“ metodą, buvo 99,2 % (95 % pasitikėjimo intervalas: 95,4 %, 99,9 %) (2 lentelė).
- Matavimo diapazonas, tiesiškumas, ir tikslumas**
Indeksu rezultatai buvo nuo maždaug 0,4 iki 3,5, apimdamis „Fungitell®“ standartinę kreivę (31–500 pg/ml). Tiesinė koreliacija tarp „Fungitell®“ koncentracijos ir „Fungitell STAT®“ indeksu rezultatu buvo 0,92 (95 % pasitikėjimo intervalas: 89,9 % ir 93,6 %).
Pastaba: Naudojant PKF08 su „BG Analytics“ programine įrangą, „Fungitell STAT®“ indekso rezultatas naudojamas kategorijai nustatyti. Apytikslė pg/ml vertė pateikiama tik kaip nuoroda.

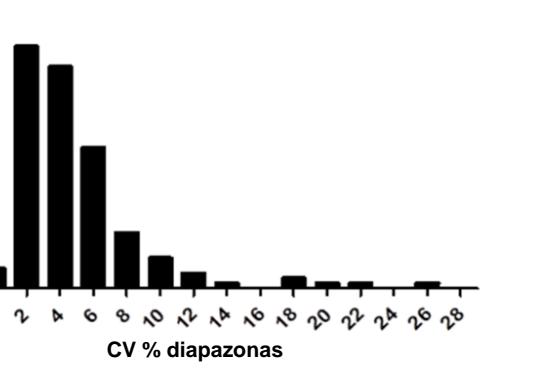
13.3 Analitinis tarplaboratorinis tyrimas

„Fungitell STAT®“ buvo išvertintas dėl tikslumo (t. y. pakartojamumo ir atkuriamumo), analitinio jautrumo ir analitės specifišumo, į žmogaus serumą pridedant *Saccharomyces cerevisiae* (1→3)- β -D-glukano, kad būtų surukta penkūnų narių grupė, kuria sudarytu mažai neigiamas mėginius, labai neigiamas mėginius (sieki tiek žemiau apatinės 0,74 ribos), neapibrėžtas (dviprasmiškas) mėginius, mažai teigiamas mėginius (sieki tiek virš viršutinės 1,2 ribinės vertės) ir labai teigiamas mėginius (–2 kartus virš viršutinės 1,2 ribinės vertės). Grupė buvo paskirstyta trimis CLIA laboratorioms, kad būtų galima atlikti tyrimus naudojant „Fungitell STAT®“ tyrimą. Kiekviena laboratorija pateikė 150 duomenų taškų (t. y. 5 mėginių x trys egzemplifikatorių per paleidimą x du operatoriai, atliekantys paleidimą per dieną x 5 dienos), iš viso 450 duomenų taškų, išskaitant 30 paleidimų (t. y. tyrimų) ir 90 duomenų kiekvienu mėginiui (t. y. grupės nariu). Vidutinis tyrimo indekso vertės, pateiktos 3 lentelėje, yra gauta iš trijų laboratorių pateiktų duomenų. Teigiamų procentų stipulės rodo tam tikro grupės nario mėginių, kurie pateko į teigiamą zoną, procentą. Iš visų trijų laboratorių 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 specifišumas (tikrai neigiamas) ir analitinis jautrumas (tikrai teigiamas)
Mažai neigiamas	0,55	0,10	20,4 %	1,1 % (1/90)	89/90 tikrai neigiamas
Labai neigiamas	0,75	0,08	11,1 %	0 % (0/90)	90/90 tikrai neigiamas
Neapibrėžtas	0,94	0,10	11,1 %	3,3 % (3/90)	87/90 ne teigiamas
Mažai teigiamas	1,6	0,30	18,7 %	96,7 % (87/90)	87/90 tikrai teigiamas
Labai teigiamas	2,6	0,40	15,4 %	100 % (90/90)	90/90 tikrai teigiamas

Kai nurodyta 3 lentelėje, variacija tarp tyrimų (t. y. % CV) svarys nuo 11 iki 20,4 % ir buvo atkuriamumo matas. Svaravimas tyrimu viduje siekė nuo 0,4 % iki 26,8 % ir buvo pakartojamumo matas. % CV diapazono tyrimu viduje pasiskirytas toliau esančiam 4 pav. Apskritai 94 % CV verčiu buvo 10 % ar mažesnės, o 75 % CV verčiu buvo 6 % ar mažesnės.



4 pav. CV verčių % pasiskirstymas tarp tyrimų

13.4 Teisingumas

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

13.5 Trukdaničios medžiagos

- „Fungitell STAT®“ tyrimo rezultato tiksl

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 jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:7-15.
36. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β -D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19:39-49.
37. He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3- β -d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015 Aug;48:351-61.
38. He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3- β -d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015 Aug;48:351-61.
39. Wong J, Zhang Y, Patidar A, Vilar E, Finkelman M, Farrington K. Is Endotoxemia in Stable Hemodialysis Patients an Artifact? 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