

Test na (1→3)-β-D-glukán v sére

TEST FUNGITELL®

Návod na použitie



ASSOCIATES OF
CAPE COD
INCORPORATED

124 Bernard E. Saint Jean Drive • E. Falmouth, MA 02556 USA

Telefón: (508) 540-3444

Bezplatne: (888) 395-2221

Fax: (508) 540-8680

Technická podpora:(800) 848-3248


Zákaznícky servis: (800) 525-8378

ISO 13485






PN001268-sk Rev11
REF F1001
14. 12. 2021

 Návod na použitie vo svojom jazyku nájdete na stránke www.acciusa.com.

Tento produkt je určený len na diagnostické použitie in vitro a profesionálne použitie.

1. Určené použitie

Test Fungitell® je kolorimetrický test na báze zymogénu proteázy na kvalitatívnu detekciu (1→3)-β-D-glukánu v sére pacientov s príznakmi alebo ochoreniami, v dôsledku ktorých má pacient predispozíciu na invazívnu plesňovú infekciu. Sérová koncentrácia (1→3)-β-D-glukánu – hlavnej zložky bunkovej steny rôznych medicínsky významných plesní – sa dá využiť ako pomocka pri diagnostike hlbokých mykóz a fungémií. Kladný výsledok neurčuje, ktorý rod plesní mohol infekciu vyvolať.

Je potrebné použiť titre (1→3)-β-D-glukánu v spojitosti s inými diagnostickými postupmi, napríklad mikrobiologickou kultiváciou, histologickým vyšetrením vzoriek z biopsie a rádiologickým vyšetrením.

Dôležité upozornenie
Lekárovi, ktorý si vyzíadal test, poskytnite tieto informácie: <i>Niektoré plesne, ako napríklad rod Cryptococcus, ktoré produkujú veľmi malé množstvá (1→3)-β-D-glukánu, nemusia spôsobovať zvýšenie sérového (1→3)-β-D-glukánu v miere postačujúcej na detekciu pomocou testu^{1, 2}. V prípade infekcií plesňami radu Mucorales, ako napríklad Absidia, Mucor a Rhizopus^{1, 4}, o ktorých je známe, že neprodukujú (1→3)-β-D-glukán, sa tiež pozorovali nízke titre sérového (1→3)-β-D-glukánu. Aj kvasinková fáza blastomycetickéj dermatitídy produkuje malé množstvá (1→3)-β-D-glukánu a test ju nemusí zachytiť⁶.</i>

Toto vyhlásenie pripojte k hláseniu výsledkov testu Fungitell®.

2. Zhrnutie a vysvetlenie

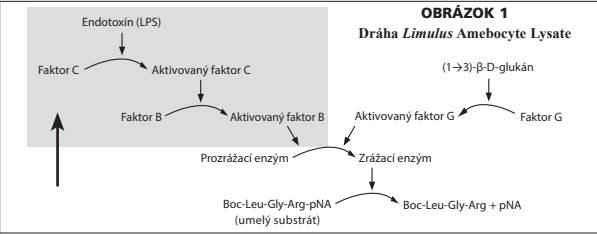
Je preukázané súčajúci výskyt plesňových infekcií spôsobených oportunistickými patogénmi, a to najmä u pacientov s oslabenou imunitou^{7,8}. Invazívne plesňové ochorenia, ako napríklad oportunistické infekcie, sú bežné u pacientov s hematologickými malignitami a u pacientov s AIDS, a zodpovedajú za čoraz väčší počet nozokomálnych infekcií, a to najmä u príjemcov po transplantácii orgánov a u iných pacientov liečených imunosupresívnou liečbou¹⁰. Mnohé plesňové ochorenia možno získať vdychovaním spór plesní z pôdy, organických zvyškov rastlín, klimatizačných systémov alebo exponovaných povrchov. Niektoré oportunistické plesne sú prítomné v ľudskej koži alebo na nej, v zažívacom trakte a na slizniciach^{11,12}. Diagnostika invazívnych mykóz a fungémií obvykle vychádza z nešpecifickej diagnózy alebo rádiologických techník. K dostupným diagnostickým metódam sa neďavno zaradili aj biologické markery plesňovej infekcie².

K oportunistickým plesňovým patogénom patria *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acremonium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Exserohilum rostratum* a *Pneumocystis jirovecii*. (1→3)-β-D-glukán, ktorý produkujú tieto organizmy a iné, možno detegovať pomocou testu Fungitell® ^{1, 8, 13, 14}.

3. Princíp postupu

Testom Fungitell® sa meria (1→3)-β-D-glukán. Test je založený na modifikácii dráhy metodiky LAL (lyzáť amebocytov kraba *Limulus*).

Obrázok 1. Reagencia v teste Fungitell® je modifikovaná tak, aby eliminovala reaktivitu bakteriálneho endotoxínu, čiže aby reagovala len na (1→3)-β-D-glukán prostredníctvom strany dráhy sprostredkovanej faktorom G. (1→3)-β-D-glukán aktivuje faktor G, zymogén serínovej proteázy. Aktivovaný faktor G mení neaktívny prozrácaí enzým na aktívny zrážací enzým, ktorý zas štiepi para-nitroanilid (pNA) z chromogénneho peptidového substrátu, Boc-Leu-Gly-Arg-pNA, čím vzniká chromofór – para-nitroanilín, ktorý sa absorbuje pri vlnovej dĺžke 405 nm. Tu opísaný kinetický test Fungitell® je založený na stanovení zvýšenia miery optickej hustoty vyprodukovaného vzorkou. Táto miera sa interpretuje podľa krivky štandardu, na základe ktorej sa odhaduje koncentrácia (1→3)-β-D-glukánu vo vzorke.



4. Materiály priložené v súpave Fungitell®
Súprava Fungitell® je určená na diagnostické použitie in vitro. Nasledujúce materiály priložené ku každej súpave postačujú na testovanie 110 jamiek na dvoch mikrotitrných platničkách (55 jamiek na každej):

- Reagencia Fungitell®, lyofilizovaný LAL špecifický pre (1→3)-β-D-glukán (dve liekovy). *Reagencia Fungitell® sa skladá z lyzáť amebocytov kraba Limulus (t. j. kraba podkôvra, a Boc-Leu-Gly-Arg-pNA kolorimetrického substrátu. Neobsahuje ľudské ani cicavce proteíny.*
- Rekonštitučný pufo Pyrosol® (dve liekovy). Ďalšie liekovy s rekonštitučným pufram Pyrosol (katalógové číslo BC051) možno zakúpiť samostatne. *Pozostáva z 0,2 M tris pufru.*
- Glukánový štandard, lyofilizovaný (1→3)-β-D-glukán od spoločnosti Pachyman (dve liekovy). *Objem vody reagenčnej kvality, ktorý sa má pridať, je uvedený na štítku liekovy. Kalibruje sa podľa interného referenčného štandardu.*
- Voda LAL reagenčnej kvality (LRW) (dve fľaše) **Poznámka:** 20 ml vody reagenčnej kvality (RGW) a LRW v sklenených fľašiach sú rovnocenné.
- Alkalický roztok na predúpravu (dve fľaše), ktorý obsahuje *0,125 M KOH a 0,6 M KCl*

Všetky uvedené materiály, s výnimkou štandarda, nemajú interferujúce hladiny (1→3)-β-D-glukánu.

5. Potrebne, ale nepriložené materiály

Žiadny materiál nesmie mať interferujúci glukán.

- Pipetové špičky* (250 µl – kat. č. PPT25, 1 000 µl – kat. č. PPT10)
- Pipety na dávkovanie objemov 5 – 25 µl a 100 – 1 000 µl
- Opakovacia pipeta so striekačkovými špičkami na dávkovanie objemu 100 µl
- Skúmavky* na prípravu sérií štandardu (kalibračnej krivky) a na zmiešanie reagencií na prípravu séra (12 x 75 mm – kat. č. TB240 alebo 13 x 100 mm – kat. č. TB013).
- Inkubačná (37 °C) čítačka platničky schopná merania pri vlnovej dĺžke 405 nm (optimálne schopná monitorovania pri dvoch vlnových dĺžkach 405 a 490 nm) s dynamickým rozsahom min. do 2,0 absorbančných jednotiek, spojená s vhodným počítačovým softvérom na kinetické analýzy.
- Sterilné skúmavky bez glukánu na alikvótne podávanie vzoriek. Môžu sa používať skúmavky, ktoré sú certifikované ako neobsahujúce RNase, DNase a pyrogén.
- Parafil™
- Poznámka k mikroplatničke s 96 jamkami*: Test Fungitell® boli validovaný s platničkami, ktoré majú nasledujúce vlastnosti: polystyrénové, sterilné, nepotiahnuté, s plochým dnom, žiaden interferujúci beta glukán podľa špecifikácií spoločnosti ACC a jednotlivu balené.

* Tieto výrobky dodávané spoločnosťou Associates of Cape Cod, Inc. (ACC) sú certifikované ako produkty bez interferujúcich glukánov.

6. Uchovávanie reagensí

- Všetky dodané reagencie uchovávajúte v tme pri teplote 2 – 8 °C.
- Rekonštituovaná reagencia Fungitell® sa musí uchovávať pri teplote 2 – 8 °C a spotrebovať do 2 hodín. Rekonštituovanú reagenciu Fungitell® možno prídadne zmraziť pri teplote -20 °C na dobu maximálne 20 dní, raz rozmraziť a použiť.

7. ⚠Upozornenia a bezpečnostné opatrenia

- Žiadny materiál nepipetujte ústami. V miestnosti, kde sa manipuluje so vzorkami alebo reagenciami súpravy nefajčíte, nejedzte a nepite.
- Dodržiavajte prevádzkové a miestne bezpečnostné predpisy.
- Pri manipulácii s biologickými vzorkami, ktoré môžu byť infekčné alebo nebezpečné, používajte ochranné rukavice. Ruky v rukaviciach by sa mali vždy považovať za kontaminované. Ruky v rukaviciach držte ďalej od očí, úst a nosa. Ak existuje možnosť kontaminácie aerosólom, noste chránič očí a chirurgickú masku.
- Poznámka:** Nepoužívajte súpravy s poškodeným obsahom.
- Likvidácia: Zvyšky chemických látok a prípravkov sa vo všeobecnosti považujú za nebezpečný odpad. Likvidácia tohto druhu odpadu sa riadi vnútroštátnymi a regionálnymi právnymi predpismi a nariadeniami. Ohľadom likvidácie nebezpečného odpadu sa obráťte na miestne úrady alebo spoločnosti zaoberajúce sa nakladaním s odpadom.
- Karty bezpečnostných údajov** pre všetky komponenty súpravy Fungitell® si môžete stiahnuť z webovej stránky ACC: www.acciusa.com.

7.1 Procedurálne opatrenia

- Test Fungitell® si vyžaduje dôslednú pozornosť venovanú technike a prostrediu testovania. Pre účinnosť testu je mimoriadne dôležité dôkladné zaškolenie technika v oblasti metodiky testu a zamedzenie kontaminácie.
- Používajte správnu laboratórnu prax podľa miestnych predpisov. Tento test je citlivý na kontamináciu a nepresnosť pipetovania.
- Na vykonanie testu pripravte čisté prostredie.

- Upozorňujeme, že glukán aj kontaminácia plesňovými časticami z ľudskeho tela, odevu, nádob, vody a prachu vo vzduchu môžu ovplyvniť výsledky testu Fungitell®.
- Možné zdroje kontaminácie: materiály obsahujúce celulózu, ako sú gáza, papierové utierky a kartón, sklenené pipety s bavlnenu zátkou a špičky pipiet s celulózoými filtrami. Chirurgické gázy a spongie môžu tiež vylučovať veľké množstvo (1→3)-β-D-glukánu^{13, 22}. Ďalšie zdroje kontaminácie súvisiace s pacientom nájdete v časti Obmedzenia testu.
- Nepoužívajte materiály po dátume expirácie.

7.2 Manipulácia so vzorkami

- Odber krvi a príprava séra sa vykonáva v súlade s platnými miestnymi predpismi. Odber vzorky: Vzorky krvi možno odobrať do sterilných skúmaviek na prípravu séra alebo do skúmaviek na separáciu séra (SST) na účely prípravy séria.
- Uchovávanie vzoriek: Vzorky séra sa môžu skladovať pri teplote 2 – 8 °C až 15 dní alebo zmrazené pri teplote –20 °C až 27 dní alebo pri teplote –80 °C až 4 roky.
- Označenie vzoriek: Vzorky sa musia jasne označiť v súlade s postupmi schválenými v danej inštitúcii.

8. Postup

8.1 Nastavenie prístroja a programovanie testov

Nastavenia v rôznych prístrojoch a softvéroch sa môžu líšiť. Vo všeobecnosti platia tieto zásady: Softvér čítačky platničky nastavte tak, aby zhrmAžďoval údaje v režime Vmean. Správne nastavenie si pozrite v príručke k softvéru, aby bolo zaručené, že vypočítaná hodnota je stredná miera zmeny optickej hustoty pre všetky získané body údajov. Interval čítania detektora počas 40 minút trvania testu nastavte na minimum umožnené softvérom/prístrojom. V softvéri nastavte vlnovú dĺžku 405 nm minus pozadie pri 490 nm. Odporúča sa použiť obe vlnové dĺžky, ale ak nie je k dispozícii odčítanie dvoch vlnových dĺžok, odčítajte test pri 405 nm a preskúmajte kinetickú krivku každej vzorky pacienta, či sa v nej nevyskytujú známky interferencie (ďalšie podrobnosti nájdete v časti 9.0). Inkubačnú teplotu nastavte na 37 °C. Miešanie/potrásenie platničky nastavte tak, aby prebehlo po dobu 5 – 10 sekúnd pred začatím merania. Prísposobenie krivke nastavte na „lineárne/lineárne“ alebo na ekvivalentnú voľbu. Meranie sa musí začať bez akéhokoľvek onesorenia.

8.2 Príprava glukánového štandardu dodaného v súpave.

- Jednu liekovku glukánového štandardu rozpustíte v objeme vody LRW uvedenom na liekovke tak, aby vznikol roztok 100 pg/ml. Minimálne 30 sekúnd miešajte vo vortexovom miešadle na stredne vysokej rýchlosti, aby sa štandard rekonšituoval (roztok 1). Glukánový roztok sa musí uchovávať pri teplote 2 – 8 °C a spotrebovať do troch dní. V nasledujúcich krokoch b – e je uvedený príklad postupu prípravy krivky štandardu.
- Pripravte štandard 50 pg/ml (roztok 2) zmiešaním 500 µl vody LRW a 500 µl roztoku 1 v skúmavke bez obsahu glukánu (roztok 2). Minimálne 10 sekúnd miešajte vortexovým miešadlom.
- Pripravte štandard 25 pg/ml (roztok 3) zmiešaním 500 µl vody LRW a 500 µl roztoku 2 v skúmavke bez obsahu glukánu (roztok 3). Minimálne 10 sekúnd miešajte vortexovým miešadlom.
- Pripravte štandard 12,5 pg/ml (roztok 4) zmiešaním 500 µl vody LRW a 500 µl roztoku 3 v skúmavke bez obsahu glukánu (roztok 4). Minimálne 10 sekúnd miešajte vortexovým miešadlom.
- Pripravte štandard 6,25 pg/ml (roztok 5) zmiešaním 500 µl vody LRW a 500 µl roztoku 4 v skúmavke bez obsahu glukánu (roztok 5). Minimálne 10 sekúnd miešajte vortexovým miešadlom.

8.3 Otvorte alkalický predprípravný roztok.

Zásaditý predprípravný roztok konvertuje trojzvitnicové glukány na jednovláknové glukány^{17, 18}, ktoré sú reaktívnejšie pri použití testu. Okrem toho zásadité pH slúži na inaktíváciu sérových proteáz a inhibitorov, ktoré môžu interferovať s testom.²⁴

Liekovku zlikvidujte (v súlade s laboratórnymi postupmi), pokiaľ ju nebudete používať v nasledujúcom meraní. V takom prípade ju zakryte fóliou Parafil™ pomocou tej strany fólie, ktorá smerovala k papierovému podkladu.

8.4 Nastavenie mikrotitračnej platničky

S softvéri nastavte usporiadanie mikrotitrovej platničky so štandardmi (Std), negatívnymi kontrolami (Neg) a 21 vzorkami (Spl). Odporúča sa nasledujúce rozloženie:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		STD1 500	STD1 500		SPL1	SPL4	SPL7	SPL10	SPL13	SPL16	SPL19	
C		STD2 250	STD2 250		SPL1	SPL4	SPL7	SPL10	SPL13	SPL16	SPL19	
D		STD3 125	STD3 125		SPL2	SPL5	SPL8	SPL11	SPL14	SPL17	SPL20	
E		STD4 62,5	STD4 62,5		SPL2	SPL5	SPL8	SPL11	SPL14	SPL17	SPL20	
F		STD5 31,25	STD5 31,25		SPL3	SPL6	SPL9	SPL12	SPL15	SPL18	SPL21	
G		Neg.	Neg.		SPL3	SPL6	SPL9	SPL12	SPL15	SPL18	SPL21	
H												

Do nastavení softvéru zadajte koncentrácie štandardu ako 500, 250, 125, 62,5 a 31 pg/ml v príslušnom poradí.

Upozorňujeme, že zadané koncentrácie štandardu sú päťkrát vyššie ako koncentrácie pripravene v časti 8.2 vyššie. Je to preto, lebo v teste sa používa objem štandardu 25 µl na jamku, čo je päťkrát viac ako objem použitej vzorky séra (pozrite si časť 8.5 b. nižšie). Vzorka séra sa teda účinne zriedi päťnásobne v porovnaní so štandardom. Násobenie štandardných koncentrácií piatimi kompenzuje toto zriedenie.

Poznámka: Vonkajšie jamky možno použiť, ak sa preukáže, že výkon vonkajších jamiek je porovnateľný s výkonom vnútorných jamiek.

Poznámka: Negatívne kontroly sa v krivke štandardu nepoužívajú.

8.5 Prídanie séra a alkalického roztoku na predúpravu.

- Vzorky so zmrazeným sérom rozmrzte pri izbovej teplote. Všetky vzorky tiež miešajte vortexovým miešadlom najmenej 30 sekúnd na strednej až stredne vysokej rýchlosti.
- Do každej určenej jamky (Uk) prinajmenšom duplicitne preneste 5 µl vzorky séra. Zopakujte sa každou vzorkou séra.
- Do každej jamky obsahujúcej sérum pridajte 20 µl alkalického predprípravného roztoku. Ubepečte sa, že sérum a kvapky predprípravnej reagenie sa dostanú do vzájomného kontaktu.
 - Poznámka: Kroky b a c možno vykonať v opačnom poradí podľa preferencií technika.
 - Poznámka: S cieľom zamedziť prípadnej kontaminácii po pridaní vzoriek a reagencií do jamiek mikroplatničky zakryte.
- Platničkou traste 5 – 10 sekúnd, aby sa premiešal obsah jamiek (možno použiť funkciu čítačky umožňujúcu trasenie platničkou), potom inkubuje 10 minút pri teplote 37 °C v inkubačnej čítačke platničiek.

8.6 Rekonštitúcia reagenie Fungitell®.

Poznámka: Tento krok možno prakticky pripraviť, kým prebieha predprípravná inkubácia. Jednotné načasovanie rekonštitúcie zlepší opakovateľnosť, pretože reakcia v teste Fungitell® sa začína už pri rekonštitúcii, i keď' na malej úrovni.

Rekonštituujte jednu liekovku reagenie Fungitell® pridaním 2,8 ml vody LRW a následným pridaním 2,8 ml rekonštitučného pufru Pyrosol pomocou 1 000 µl pipety. Liekovku prikrýte tou stranou fólie Parafil™, ktorá smerovala k papierovému podkladu. Liekovku jemne rozvrtite, aby sa obsah úplne rozpustil – nemiešajte vortexovým miešadlom.

8.7 Prídanie negatívnych kontrol a glukánových štandardov.

Na konci inkubácie na účely predprípravy séra (časť 8.5 d) vyberte platničku z inkubačnej čítačky platničky a do platničky pridajte štandardy a negatívne kontroly. Odporúčaný vzor koncentrácie štandardu:

- Do jamiek G2 a G3 pridajte 25 µl vody LRW.
- Do jamiek F2 a F3 označených ako 31,25 pg/ml pridajte 25 µl zo 6,25 pg/ml roztoku štandardu 5.
- Do jamiek E2 a E3 označených ako 62,5 pg/ml pridajte 25 µl z 12,5 pg/ml roztoku štandardu 4.
- Do jamiek D2 a D3 označených ako 125 pg/ml pridajte 25 µl z 25 pg/ml roztoku štandardu 3.
- Do jamiek C2 a C3 označených ako 250 pg/ml pridajte 25 µl z 50 pg/ml roztoku štandardu 2.
- Do jamiek B2 a B3 označených ako 500 pg/ml pridajte 25 µl zo 100 pg/ml roztoku štandardu 1.

8.8 Postup prídania reagenie Fungitell® a inkubácie platničky.

- Do každej jamky (obsahujúcej negatívne kontroly, štandardy a vzorky) pridajte 100 µl reagenie Fungitell® pomocou krokovacej (opakovacej) pipety.
- Platničku vložte do čítačky mikroplatničky (ekvilibrovanej na teplotu 37 °C), zložte veko a traste 5 – 10 sekúnd.

Odčítajte platničku **bez veka** pri 405 nm minus 490 nm 40 minút pri 37 °C. **Poznámka:** Ak prístroj medzi trasením a odčítaním neumozňuje zložiť veko, na zabezpečenie odčítania bez veka traste bez veka.

9. Výpočet výsledkov.

Zhromaždíte údaje a analyzujte ich nasledujúcim spôsobom: Preskúmajte grafy kinetiky testovacích vzoriek a hľadajte vzorec, ktorý sa líši od plynlého stúpania porovnateľného so stúpaním v prípade štandardov. Grafy signalizujúce optickú interferenciu (napr. ich kinetický vzorec nezodpovedá štandardom) označte za neplatné. Vypočítajte strednú mieru zmeny optickej hustoty (jednotky miliasorbancie za minútu) pre všetky body v rozptáli od 0 do 40 minút (vykoná softvér). Interpolujte vzorkové koncentrácie (1→3)-β-D-glukánu z krivky štandardu (vykoná softvér).

10. Kontrola kvality

- Korelačný koeficient (r) krivky štandardu (lineárne verzus lineárne) má byť ≥ 0,980.
- Jamky s 25 µl vody LRW sú negatívne kontroly. Negatívne kontroly majú mať výsledky rýchlosti (napr. jednotky miliasorbancie za minútu) nižšiu ako 50 % najnižšej štandardnej rýchlosti. V opačnom prípade sa test musí zopakovať s novými reagenciami.
- Spracovanie zložitých vzoriek. Ak analytik spozoruje neobvyklú kinetiku pri testovaní vzorky, napr. vzorky, ktorá je mútna, vyludená alebo zakalená (napríklad výrazne hemolyzované, lipemické vzorky alebo vzorky obsahujúce nadmerné množstvá bilirubínu), vzorka sa musí narušiť vodou LRW a test sa musí zopakovať. V správe o výsledkoch sa toto riešenie musí zohľadniť vynásobením výsledku koeficientom zriedenia. **Koeficient zriedenia sa obvykle zadáva v nastavení softvéru pre konkrétnu vzorku a korekcia sa aplikuje automaticky.**

Poznámka:

- Každý používateľ testu si má vypracovať program kontroly kvality s cieľom zaistiť spôsobilosť výkonu testu v súlade s predpismi platnými na danom mieste.
- V rámci ďalších laboratorných kontrol a správnej laboratórnej praxe sa odporúča testovať kontrolné vzorky séra (záporné, blízko hraničnej hodnoty alebo silne kladné. Tieto nie sú súčasťou súpravy Fungitell®.

11. Interpretácia výsledkov NEGATÍVNY VÝSELEOK

Hodnoty (1→3)-β-D-glukánu na úrovni <60 pg/ml sa interpretujú ako negatívne výsledky.

Laboratórium vykonávajúce test musí informovať objednávajúceho lekára, že nie všetky plesňové infekcie vedú k zvýšeným hladinám (1→3)-β-D-glukánu v sére. Niektoré plesne, napríklad rod Cryptococcus3, 4, produkujú veľmi malé množstvá (1→3)-β-D-glukánu. Je známe, že Mucorales, ako napríklad *Absidia*, *Mucor* a *Rhizopus*,^{1,4} neprodukujú (1→3)-β-D-glukán. Podobne aj *blastomycetická dermatitída* vo svojej kvasinkovej forme produkuje nízke množstvá (1→3)-β-D-glukánu, takže pacienti s blastomycózou obvykle majú nedetegovatelné množstvo (1→3)-β-D-glukánu pri testovaní pomocou testu Fungitell®⁴⁵.

NEURČITÝ VÝSELEOK

Hodnoty od 60 do 79 pg/ml sa považujú za nepresvedčivé. Odporúča sa odobratie ďalšej vzorky séra a testovanie. Časté odoberanie a testovanie vzoriek zlepšuje využiteľnosť na účely stanovenia diagnózy.

POZITÍVNY VÝSELEOK

Hodnoty (1→3)-β-D-glukánu ≥ 80 pg/mL sa interpretujú ako pozitívny výsledok. Kladný výsledok ešte nestanovuje prítomnosť choroby a musí sa použiť spolu s ďalšími klinickými náleznmi s cieľom stanoviť diagnózu.

12. Obmedzenia testa

- Tkanivo, kde je lokalizovaná plesňová infekcia¹⁰, zapuzdrenie a množstvo (1→3)-β-D-glukánu produkovaného konkrétnymi plesňami môžu ovplyvniť koncentráciu tohto analytu v sére. Znížená schopnosť priňašať (1→3)-β-D-glukán do krvného riečiska môže znížiť schopnosť detegovať niektoré plesňové infekcie.
- Niektorí jedinci majú zvýšené hladiny (1→3)-β-D-glukánu, ktoré patria do neurčitéj zóny. V takom prípade sa odporúča ďalšie pozorovacie testovanie.
- Frekvencia testovania pacienta bude závisieť od relatívneho rizika plesňovej infekcie.
- V rizikových pacientov sa odporúča interval odberu vzoriek najmenej dva- až trikrát týždenne.
- Pozitívne výsledky sa zistili u hemodialyzovaných pacientov^{19,30,38} pacientov liečených niektorými produktmi z frakcionovanej krvi, napríklad sérovým albumínom a imunoglobulínm^{23, 25}, a vo vzorkách alebo u pacientov s kontaktom s gásou a chirurgickými špongiami s obsahom glukánu. Pacient potrebuje 3 – 4 dni na obnovenie východiskovej hladiny séroveho (1→3)-β-D-glukánu po chirurgickej expozícii špongiám a gásam obsahujúcim (1→3)-β-D-glukán^{12,21}. Pri plánovaní odberu vzoriek u chirurgických pacientov to treba zohľadniť.
- Vzorky získané odberom z päty alebo prsta sú nepriateľné, pretože sa preukázalo, že alkoholom napustená gáza, ktorá sa používa na prípravu miesta (a potenciálne aj nahromadenie krvi k povrchu kože), kontaminujú vzorky. V doterajších štúdiách sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi vzorkami získanými odbermi z hadičky alebo vpichom do cievy^{26,27}.
- Komplexný prehľad faktorov, ktoré prispievajú k falošne pozitívnym výsledkom 1→3)-β-D-glukánu, pozrite si prácu Finkelman, M.A., Journal of Fungi (2021)³⁰.
- Testovacie hladiny boli stanovené u dospelých účastníkov. Normálne a limitné hodnoty u dočiat a detí sú predmetom výskumu^{28,29}.

13. Parametre výkonu

13.1 Hraničné a očakávané hodnoty

Multicentrická prospektívna štúdia¹¹ vykonaná s cieľom určiť diagnostickú citlivosť a diagnostickú špecifickosť testu Fungitell® (pozrite si porovnáacie testy nižšie) ukázala, že hodnoty betaglukánu sú zvýšené pri rôznych hubových infekciách. Ak sú pri hladine 80 pg/ml alebo viac prítomné známky a príznaky, prediktívna hodnota, že účasník je testovaný pozitívne na plesňovú infekciu sa pohybuje v rozmedzí 74,4 až 91,7 %. V prípade neprítomnosti znáмок a príznakov pri hladine do 60 pg/ml sa negatívne prediktívne hodnoty pohybovali v rozmedzí 65,1 % až 85,1 %.

13.2 Klinický výkon

Uskutočnila sa multicentrická, prospektívna štúdia na validáciu parametrov výkonu testu Fungitell®²¹. Test bol porovnávaný s inými štandardnými metódami detekcie (t. j. kultivácia krvi, histopatologické vyšetrenie vzorky z biopsie a rádiologické znaky) mykóz a fungemií.

Pomocou testu sa vyšetrilo tristo päťdesiatdeväť (359) účastníkov. Od každého účastníka sa odobrala jedna vzorka. K nízkorizikovým účastníkom patrili zjavne zdraví jednotlivci a jednotlivci na klinických pracoviskách hospitalizovaní z iných dôvodov než pre plesňové infekcie. Nábor účastníkov prebiehal na šiestich klinických pracoviskách v USA. Štyri z týchto klinických pracovísk vykonalí test a vyšetrili celkovo 285 vzoriek. Spoločnosť ACC otcestovala všetkých 359 vzoriek dvakrát, ale len druhý súbor výsledkov sa použil na stanovenie výkonu testu. Výsledky z druhého súboru analyz sa štatisticky nelíšili od prvého súboru.

• Diagnostická citlivosť'

Citlivosť' pre celú populáciu účastníkov (359), vrátane pacientov s kryptokokózou, bola 65,0 % ([60,1 – 70,0 %, 95 % interval spoľahlivosti (CI)]) (tabuľka 1).

• Diagnostická špecifita

Špecifita bola 81,1 % (77,1 – 85,2 % CI). Pri analýze 170 osôb negatívnych na plesňovú infekciu a zjavne zdravých osôb bola špecifita testu 86,5 % (82,8 % – 90,1 % CI). Po zaradení ďalších 26 účastníkov, ktorí boli negatívni na plesňovú infekciu, ale mali iné poruchy, sa zistila špecifita na úrovni 81,1 % (77,1 – 85,2 % CI).

Tabuľka 1	Výsledky testovania spoločnosťou ACC pri hraničnej hodnote 60 – 80 pg/ml podľa pracoviska							
Pracovisko	Preukázaná/pravdepodobná citivosť' ≥= 80 pg/ml		Špecifita <60 pg/ml				Nejehoznámené (0 <= X < 80)	Spolu
	Poz.klin. Poz.	Citlivosť'	Pozitívna prediktívna hodnota	Neg.klin. Neg.	Špecifita	Negatívna prediktívna hodnota		
1	32/50	64,0	97,0	39/40	97,5	69,6	1	90
2	14/24	58,3	93,3	17/20	85,0	70,8	5	44
3	14/19	73,7	46,7	36/54	66,7	90,0	3	73
4	25/33	75,8	92,6	37/43	86,0	86,0	6	76
5	21/36	58,3	80,8	30/39	76,9	69,8	6	75
6	0/1	0,0	nerelevantné	0/0	nerelevantné	0,0	0	1
Spolu	106/163	65,0	80,9	159/196	81,1	76,8	21	359

Pri porovnaní výsledkov získaných spoločnosťou ACC (359 vzoriek) a klinickými pracoviskami (285 vzoriek) s klinickou diagnózou, bola citlivosť' na úrovni 64,3 % (58,8% – 69,9 % CI) pre ACC a 61,5 % (55,9% – 67,2 % CI) pre pracoviská. Špecifita bola 86,6 % (82,7% – 90,6 % CI) pre ACC verzus 79,6 % (74,9 % – 84,3 % CI) pre pracoviská.

Kandidiáza

V prospektívnej štúdií bolo 107 účastníkov, u ktorých bola pozitívne diagnostikovaná kandidiáza. 83 zo 107 boli pozitívni v teste Fungitell®.

Spoločnosti Associates of Cape Cod, Inc. bolo poskytnutých stosedemdesiatpäť kŕničnýchých vzoriek kandidiázy. 145 zo 175 bolo v teste pozitívnych.

Aspergilóza

Celkovo bolo na aspergilózu pozitívnych 10 osôb. Z 10 osôb bolo 8 pozitívnych na základe testu.

Fusarióza

Traja účastníci boli pozitívni na fuzariózu. Dvaja z troch boli pozitívni na základe testu.

Antimykotická liečba

Prítomnosť alebo neprítomnosť antimykotickej liečby nemala štatisticky významný vplyv na citlivosť' testu. U 118 účastníkov bola dokázaná pozitívna invazívna hubová infekcia a antimykotická liečba. Test bol pozitívny u 82 pacientov (citlivosť' 69,5 %; CI 61,2 – 77,8 %). Okrem toho sa u dvadsiatih štyroch (24) účastníkov preukázala pozitívna reakcia, ale nežívali žiadnu antimykotickú liečbu. U 18 z nich bol test pozitívny (citlivosť' 75 %; CI 57,7 % – 92,3 %).

13.3 Korelácie testu

Štyri z klinických pracovísk analyzovali celkovo 285 vzoriek. Výsledky testov z pracovísk korelovali s výsledkami spoločnosti Associates of Cape Cod, Inc. kvantitatívne na úrovni 96,4 %. Korelácie spoločnosti Associates of Cape Cod, Inc. s jednotlivými testujúcimi pracoviskami sa pohybovali v rozmedzí 90,6 až 99,2 %.

13.4 Zhodnosť'

Test Fungitell® sa hodnotil z hľadiska presnosti (t. j. opakovateľnosti a reprodukovateľnosti) pomocou desiatich (10) rôznych vzoriek, z ktorých každá bola testovaná na troch testovacích miestach v troch rôznych dňoch. Variabilita v rámci testu sa pohybovala od 0,9 do 28,9 % a slúžila ako miera opakovateľnosti. Variabilita medzi testami sa pohybovala od 3,9 do 23,8 % a slúžila ako miera reprodukovateľnosti. Z oboch analýz boli vylúčené štyri (4) negatívne vzorky.

13.5 Rozsah merania a linearita

Výsledky sú vyjadrené v pg/ml séra a v rozsahu od nedetegovatelných (<31 pg/ml) po >500 pg/ml. Vytlačí ich softvér alebo sa očitajú z krivky štandardu. Ak chcete získať presné hodnoty nad 500 pg/ml, vzorku treba zriediť s vodou LAL a opätovne testovať. Ako je uvedené v časti Kontrola kvality, korelačný koeficient (r) štandardnej krivky (lineárna verzus lineárna) pokrývajúcej merací rozsah testu Fungitell® by mal byť* 0,980 a negatívne kontroly by mali mať hodnoty rýchlosti (napr. miliabsorpčné jednotky za minútu) nižšie ako 50 % najnižšej štandardnej rýchlosti. V opačnom prípade sa test musí zopakovať s novými reagenciami.

13.6 Látky ovplyvňujúce test

Nasledujúce stavy vzorky môžu ovplyvniť presnosť výsledku testu Fungitell®:

- Vybudenuté alebo zakalené vzorky, napríklad výrazne hemolyzované, lipemické alebo obsahujúce nadmerné množstvá bilirubínu, môžu opticky narušiť test. V prípade merania týchto vzoriek je potrebné preskúmať výsledky testov s cieľom overiť optickú interferenciu alebo neobvyklé kinetické vzory.
- Zvýšené hladiny imunoglobulínu G, ktoré môžu existovať v sére napríklad v dôsledku mnohónásobného myelómu, môžu viesť k vizyárňim vzorky v reakčnej zmesi pri pridaní testu Fungitell® do predprípraveného séra³⁰.

- V čase písania tohto článku nebol opísaný žiadny iný aktivačný faktor G ((1→3)-β-glukánový detekčný prvok) činníada Fungitell® ako 1→3)-β-glukán. V niektorých štúdiách, v ktorých sa tvrdilo o skríženej reaktivite, sa pri ošetroení predpokladaného aktivačného materiálu purifikovanou (1→3)-β-glukanózou signál eliminoval, čím sa preukázalo, že pozorovaná aktívacia bola spôsobená kontaminujúcim (13)-β-glukánom³¹. Kontaminácia serinovým proteázami môže tiež viesť k uvoľňovaniu para-nitroanilínu v reakčných zmesiach Fungitell®, ale tieto sú inaktívované v rámci procesu predbežnej úpravy.

14. Metaanalýzy

Okrem toho boli publikované mnohé odborné recenzované štúdie na tému podpory diagnostiky invazivných plesňových ochorení na základe (1→3)-β-D-glukánu in sére, vrátane meta-anályzy diagnostickej výkonnosti^{22,34,35,36,37}.

15. Legenda k symbolom

	„Použiť“ do“		„Pozrite si návod na použitie“
	„Obsah postačuje na „N“ testov“		„Autorizovaný zástupca“
	„Kód šarže“		„Značka CE“
	„Diagnostická zdravotnícka pomôcka in vitro“		„Len na lekársky predpis“
	„Katalógové číslo“		„Upozornenie“
	„Obmedzenie teploty“		„Chráňte sa pred slnečným svetlom“
	„Výrobca“		

16. Autorizovaný zástupca

EC REP Emerge Europe Prinsessegracht 20, 2514 AP, The Hague, Holandsko

Austrálsky garant: Emerge Australia, Level 20, Tower II, Darling Park 201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Austrália

Poznámka: Závažná udalosť, ktorá sa stala v súvislosti s pomockou, sa oznámí výrobcovi a príslušnému orgánu členského štátu, v ktorom má používateľ a/alebo pacient sídlo alebo bydlisko.

17. Kontaktné informácie

Corporate Headquarters

Associates of Cape Cod, Inc.

124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445 USA
Tel.: (888) 395-2221 alebo (508) 540-3444 + Fax: (508) 540-8680
E-mail: custservice@acciusa.com + www.acciusa.com

Spojené kráľovstvo

Associates of Cape Cod Int'L, Inc.

Deacon Park, Moorgate Road, Knowsley, Liverpool L33 7RX, Spojené kráľovstvo
Tel.: (44) 151–547-7444 + Fax: (44) 151–547-7400
E-mail: info@accuic.co.uk + www.accuic.co.uk

Európa

Associates of Cape Cod Europe GmbH

Opelstrasse 14, D-64546 Mörfelden-Walldorf, Nemecko
Tel.: (49) 61 05–96 10 0

18. História revízií

Rev. 0 po 11: Zmena trojitého testovania na dvojité testovanie. Vymenili ste vodu reagenčnej kvality za vodu reagenčnej kvality LAL. Skombinované zložky KCL a KOH do alkalického roztoku na predúpravu. Odstránaná mikrotitračná platnička zo súpravy a ponuka ako požadovaná, ale nedodávaná položku. Zmena zástupcu pre ES a pridanie austrálskeho garanta. Drobné objasnenia, formátovanie, doplnenie symbolov, ďalšie rušivé látky.

19. Referencie

- Odabasi Z., Paetzniek 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) Consensus Group. Clin. Inf. Dis. 46: 1813-1821.
- Miyazaki, T., Kohno, S., Mitake, 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.
- Giroud, 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.
- 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
- Livintseva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Gergich, 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 multi-state 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 hemophlym 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-Glucaens. 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 ameobocyte 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., Shihata, 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.
- 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 Internationall 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., Amedu, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, 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 gauze types. Tokohu J. Exp. Med. 217: 117-121.
- Möhr, J., Paetzniek, 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.
- Tamura, H., Arimoto, Y., Tanaka, S., Yoshida, M., Obayashi, T., and Kawai, T. 1994. Automated kinetic assay for endotoxin and (1→3)-β-D-Glucan in human blood. Clin. Chim. Acta 226: 109-112.
- 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.
- Raeil, Z., Koacanova, I., Lengerova, M., Weinbergerova, B., Buresova, L., Toskova, M., Winterova, J., Timilsina, S., Rodriguez, J., and Mayer, J. Difficulties in using 1,3-β-D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies–high frequency of false-positive results and their analysis. J. Med. Microbiol. 2010; 59:1016-22.
- Posteroa B., De Pascale, G., Tambarello, M., Torelli, R., Pemisi,M.A., Bello, G., Maviglia, R., Fadda, G., Sanguinetti, M., and Antonelli, M. 2011 Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. Crit Care.15: R249.
- 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-glucon 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-glucon levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. J. of Maternal-Fetal and Neonatal Med. 26: 44-48.
- 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 glucactannan and (1→3)-β-D-glucan assays for patients with multiple myeloma and Waldenström’s macroglobulinemia. J.Clin. Microbiol. 50:1054-6.
- Ostrosky-Zeichner, L., Alexander, B.D., Kett, D.H., Vázquez, 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.
- Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β-D-glucon assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2011; 52:750-70.
- Hou TY, Wang SH, Liang SX, Jiang WX, Luo DD, Huang DH. The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. PLoS One. 2015 Jul 6;10:e0131602.
- Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, Marchetti O, β-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECL-3). Clin Infect Dis. 2012; 54:633-43.
- Onishi A.I., Sugiyama D., Kogata Y., Saegusa J., Sugimoto T., Kawano S., Morinobu A., Nishimura K, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucon for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. J. Clin Microbiol. 2012; 50: 7-15.
- Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β-D-glucon for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:39-49.
- He S¹, Hang J¹, Zhang L¹, Wang F², Zhang DC², Gong FH² A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-β-d-glucon for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. J Microbiol Immunol Infect; 2015 Aug;48:351-61.
- Wong J, Zhang Y, Patidar A, Villar E, Finkelman M, Farrington K. Is Endotoxemia in Stable Hemodialysis Patients an Artefact? Limitations of the *Limulus* Ameobocyte Lysate Assay and Role of (1→3)-β-D Glucan. PLoS One. 2016 Oct 20;11(10):e0164978. doi: 10.1371/journal.pone.0164978. eCollection 2016.
- Finkelman M. Specificity Influences in (1→3)-β-d-Glucan-Supported Diagnosis of Invasive Fungal Disease. J. Fungi (Basel) 2020 Dec 29;7(1):14

Ďalšie referencie sú uvedené na našom webovom sídle na adrese Fungitell.com.

A Stručnú osnovu testovacého postupu si môžete stiahnuť z webovej stránky Fungitell.com na adrese: https://www.fungitell.com/pdfs/Fungitell_ProcedureOutline_PR18-016.pdf