

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

„FUNGITELL®“ TYRIMAS

Naudojimo instrukcija



ASOCIATES OF
CAPE COD
INCORPORATED

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

Telefonas: (508) 540-3444
Nemokamas tel.: (888) 395-2221
Faksas: (508) 540-8680
Techninė pagalba: (800) 848-3248
Klientų aptarnavimas: (800) 525-8378

Rx only
IVD
42
CE

PN001268-lt 13 perž. FT001 2024-09-05



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

Šis produktas skirtas tik in vitro diagnostikai ir profesionaliam naudojimui.

1. Numatytoji paskirtis

„Fungitell“[®] tyrimas yra proteazių žimogenų reakcijos pagrįstas kolorimetrinis analizės metodas, skirtas (1→3)-β-D-gliukanui kokybiškai aptikti pacientui, kuriems pasireiškia invazinės grybelinės infekcijos simptomų ar kyla pavojus ja susirgti dėl sveikatos būklės, kraujo serume. (1→3)-β-D-gliukano, vieno iš pagrindinių komponentų, sudarančių įvairių medicinai svarbių grybelių ląstelių sienelės¹, koncentracija serume gali padėti diagnozuoti gilius mikozijų ir fungemijų infekcijas². Teigiamas rezultatas nenurodo, kurios genties grybeliai gali būti infekcijos sukėlėjai.

(1→3)-β-D-gliukano titrais reikia remtis kartu su kitais diagnostikos metodais, pvz., mikrobiologinių pasėlių, histologinių biopstatų ir radiologiniais tyrimais.

<i>Svarbi informacija</i>
<i>Šią informaciją pateikite siuntimą išdavusiam gydytojui: Tam tikrų grybelių, pvz., Cryptococcus genties, kurie gamina labai mažai (1→3)-β-D-gliukano, (1→3)-β-D-gliukano koncentracija serume gali būti nepakankamai padidėjusi, kad ją būtų galima aptikti šiuo tyrimo metodu^{3,4}. Pastebėta, kad (1→3)-β-D-gliukano titrai serume taip pat būna mažį sergant grybelinėmis infekcijomis, sukeltomis Mucorales paklosio grybelių, pvz., Absidia, Mucor ir Rhizopus^{4,5}, kurie, turimomis žiniomis, negamina (1→3)-β-D-gliukano. Be to, mažai (1→3)-β-D-gliukano gamina ir mielinės fazės Blastomyces dermatitidis grybeliai, todėl šiuo tyrimu gali būti neaptinkami⁶.</i>
Šias pastabas įtraukite į „Fungitell“ [®] tyrimo rezultatų atsakymus.

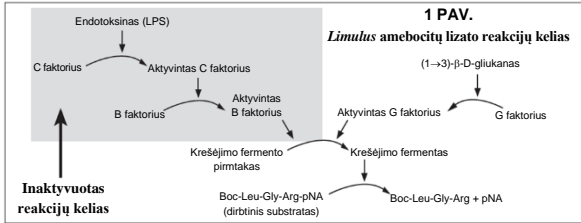
2. Santrauka ir paaiškinimas

Daugėja sergamumo oportunistinių patogenų sukeltomis grybelinėmis infekcijomis atvejų, ypač tarp pacientų, kurių imunitetas yra nusilpęs^{6,7,8}. Invazinės grybelinės ligos, tokios kaip oportunistinės infekcijos, dažnai plinta tarp sergančiųjų piktybinėmis kraujo ligomis bei AIDS ir prisideda prie hospitalinių infekcijų skaičiaus didėjimo, ypač tarp persodintų organų recipientų ir kitų ligoniu, kuriems taikomas imuninę sistemą slopinantis gydymas^{9,10}. Daugeliu grybelinių ligų užsikrečiama įkvepiant grybelių sporų, esančių dirvožemyje, augalijos liekanose, oro cirkuliacijos sistemose ir (arba) ant atvirų paviršių. Kai kurių oportunistinių grybelių esama žmogaus odoje ir (arba) ant jos paviršiaus, žarnyne ir gleivinėje^{11,12}. Invazinių mikozijų ir fungemijų diagnozė paprastai nustatoma nespecifiniais diagnostiniais ar radiologiniais metodais. Greita įprastų diagnostikos metodų, neseniai pradėta taikyti 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 mikroorganizmų gaminamą (1→3)-β-D-gliukaną galima aptikti „Fungitell“[®] tyrimo metodu^{1,8,13,14}.

3. Metodo principas

„Fungitell“[®] tyrimu matuojama (1→3)-β-D-gliukano koncentracija. Šis analizės metodas pagrįstas *Limulus* amebocitų lizato (LAL) reakcijų kelio modifikacija^{15,16,17,18}, 1 pav. „Fungitell“[®] reagentas yra modifikuotas panaikinant bakterinių endotoksinių reaktyvumą, kad reaguotų tik su (1→3)-β-D-gliukanu G faktoriaus veikiamoje reakcijų kelio pusėje. (1→3)-β-D-gliukanas suaktyvina G faktorių – serino proteazės žimogeną. Suaktyvintas G faktoriaus inaktyvuotą krešėjimo fermento pirmtaką paverčia aktyviu krešėjimo fermentu, kuris savo ruožtu nuo chromogeninio peptidų substrato Boc-Leu-Gly-Arg-pNA atskelia paranitroanilidą (pNA), sudarydamas chromoforą paranitroaniliną, kuris sugeria šviesą esant 405 nm bangos ilgiui. Toliau aprašyta „Fungitell“[®] kinetinė analizė pagrįsta mėginio sukeldo optinio tankio stiprėjimo greičio nustatymu. Šį greitį interpretuojant pagal standartinę kreivę, apskaičiuojama (1→3)-β-D-gliukano koncentracija mėginyje.



4. „Fungitell“[®] rinkinyje pateiktos medžiagos

„Fungitell“[®] rinkinys yra skirtas diagnostikai in vitro. Toliau išvardytų kiekviename rinkinyje pateikiamų medžiagų pakanka 110 šulinėlių iširti dviuose mikrotitravimo plokštelėse (kiekvienoje po 55 šulinėlius):

- „Fungitell“[®] reagentas, (1→3)-β-D-gliukano specifinio LAL liofilizatas (du buteliukai).
- „Fungitell“[®] reagentas sudarytas iš *Limulus* (t. y. pasaginio kرابo) amebocitų lizato ir *Boc-Leu-Gly-Arg-pNA* kolorimetrinio substrato. Jame nėra žmogaus ar žinduolių baltymų.
- „Pyrosol“[®] buferinis tirpiklis (du buteliukai). Daugiau „Pyrosol“ buferinio tirpiklio buteliukų (katalogo numeris BC051) galima įsigyti atskirai. *Įj sudaro 0,2 M Tris buferis*.
- Gliukano etalonas, liofilizuotas (1→3)-β-D-gliukanas iš „Pachyman“ (du buteliukai). *Įplamo reagento vandens tūris nurodytas buteliuko etiketėje. Jis kalibruojamas pagal vidinį nuorodinį etaloną.*
- LAL reagentinis vanduo (angl. „LAL Reagent Water“, LRW) (du buteliukai) **Pastaba:** 20 ml reagentinės klasės vanduo (RGW) ir LRW stikliniuose buteliukuose yra lygiaverčiai.
- Šarminis pirminio apdoravimo tirpalas (du buteliukai), kuriame yra *0,125 M KOH ir 0,6 M KCl*

Nė vieno iš minėtų reagentų, išskyrus etaloną, sudėtyje nėra trukdančios koncentracijos (1→3)-β-D-gliukano.

5. Reikalingos, bet nepateiktos medžiagos

Visos medžiagos turi būti nepažeistos gliukano.

- Pipečių antgaliai* (250 μL – kat. Nr. PPT25, 1000 μL – kat. Nr. PPT10)
- Tinkamos talpos pipetės 5–25 μL ir 100–1000 μL tirpalams sulašinti
- Dozatoriaus pipetė su svirkšto antgaliais, gebanti lašinti 100 μL tirpalo
- Mėgintuvėliai* etaloninės serijos (kalibravimo kreivės) tirpalams ruošti ir serumo apdorojimo reagentams sumaišyti. (12 x 75 mm – kat. Nr. TB240 arba 13 x 100 mm – kat. Nr. TB013)
- Incubacinis (37 °C) plokštelių analizatorius, gebantis atlikti matavimus esant 405 nm (pageidautina, kad gebėtų registruoti dviejų, 405 ir 490 nm, bangos ilgų srautus), kurio dinaminė sritis ne siauresnė nei 2,0 absorbcijos vienetai, kartu su derama kinetinės analizės kompiuterine programa.
- Steriliūs, be gliukano, mėgintuvėliai mėginių alikvotiniams skirstymui. Galima naudoti mėgintuvėlius, kurie yra patvirtinti kaip RNRazės, DNRazės ir pirogenų neturintys.
- „Parafil“[®]
- 96 šulinėlių mikroplokštelės* **Pastaba:** „Fungitell“[®] tyrimai buvo patikrinti naudojant tolesnių charakteristikų plokštelės: Polistireninės, sterilios, nedengtos, plokščiadugnės, be galinčių trukdyti beta gliukano koncentracijų pagal ACC specifikacijas ir atskirai suvyniotos.

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

6. Reagentų laikymas

- Visus reagentus, kaip tiekiami, laikykite 2–8 °C temperatūroje tamsoje.
- Paruoštą „Fungitell“[®] reagentą reikia laikyti 2–8 °C temperatūroje ir sunaudoti per 2 valandas. Arba paruoštą „Fungitell“[®] reagentą galima saugoti užšaldytą –20 °C temperatūroje iki 20 dienų, paskui jį reikia vieną kartą atšildyti ir sunaudoti.

7. ⚠️ Išpėjimai ir atsargumo priemonės

- Nepipetuokite jokių medžiagų burna. Nerūkykite, nevalgykite ir negerkite tose vietose, kur dirbama su mėginiais arba rinkinio reagentais.
- Laikykitės darbo ir vietos saugos reikalavimų.
- Dirbdami su biologiniais mėginiais, kurie gali būti užkrečiami arba pavojingi, mūvėkite apsaugines pirštines. Rankos su pirštinėmis visada turi būti laikomos užterštomis; rankas su pirštinėmis laikykite toliau nuo akių, burnos ir nosies. Jei yra galimybė užsikrėsti aerozoliu, naudokite akių apsaugą ir chirurginę kaukę.
- Pastaba:** Nenaudokite rinkinių, kurių turinys pažeistas.
- Šalinimas: Cheminių medžiagų ir preparatų likučiai paprastai laikomi pavojingomis atliekomis. Šios rūšies atliekų šalinimą reglamentuoja nacionaliniai ir regioniniai įstatymai ir reikalavimai. Susisiekite su vietos valdžios institucijomis arba atliekų tvarkymo įmonėmis, kad gautumėte rekomendacijų dėl pavojingų atliekų šalinimo.
- Visų „Fungitell“[®] rinkinio komponentų **saugos duomenų lapus** galima atsisiųsti iš ACC internetinės svetainės: www.accusia.com.

7.1 Procedūrinės atsargumo priemonės

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

- Laikykitės geros laboratorinės praktikos pagal vietos reikalavimus. Šis tyrimas yra jautrus užteršimui ir pipetavimo netikslumui.
- Pasirūpinkite, kad ten, kur atliekamas tyrimas, būtų švari aplinka.
- Reikia atsiminti, kad gliukanas, taip pat grybeliniai užkratai, patekę nuo žmogaus kūno, drabužių, talpyklių, vandens ir ore pasklidusių dulkių, gali iškreipti „Fungitell“[®] tyrimo rezultatus.
- Galimi užteršimo šaltiniai yra celiuliozės turinčios medžiagos, tokios kaip marlė, popierinės servetėlės ir kartonas, stiklinės pipetės su vatos kamščiais ir pipetės antgaliai su celiuliozės filtrais. Chirurginės marlės įrišimai ir kempinės taip pat gali išskirti daug (1→3)-β-D-gliukano^{21,22}. Apie kitus su pacientu susijusius taršos šaltinius žr. tyrimo skyriuje „Tyrimo etalonų apribojimai“.
- Nenaudokite medžiagų pasibaigus jų tinkamumo terminui.

7.2 Mėginių tvarkymas

- Kraujo paėmimas ir serumo paruošimas turi būti atliekamas laikintis taikomų vietos reikalavimų. Mėginių ėmimas: Kraujo mėginius serumui ruošti galima imti į sterilius serumo ruošimo mėgintuvėlius arba serumo mėgintuvėlius su atskiriamuoju geliu (SST).
- Mėginių laikymo sąlygos: Serumo mėginiai gali būti laikomi 2–8 °C temperatūroje iki 15 dienų arba užšaldyti –20 °C temperatūroje iki 27 dienų arba –80 °C temperatūroje iki 4 metų.
- Mėginių ženklinimas: mėginius reikia aiškiai paženklinti vadovaujantis įstaigoje patvirtintos praktikos tvarka.

8. Procedūra

8.1 Įrenginio nustatymas ir testavimo programavimas

Įvairių prietaisų ir programinės įrangos nuostatos gali skirtis. Bendra darbo eiga: Nustatykite plokštelių analizatoriaus programinę įrangą duomenimis registruoti „Vmean“ režimu. Pasitikslinkite programinės įrangos vadove, kaip reikiamai nustatyti parametrus, kad visiems sukauptiems duomenų taškams skaičiuojama vertė būtų vidutinis optinio tankio pokyčio greitis. Nustatykite patį siauriausią detektoriaus srauto matavimo intervalą, koks tik programinėje įrangoje ir (arba) prietaise yra leistinas 40 minučių trukmės tyrimo procesui. Programinės įrangos bangos ilgų nuostatos turi būti 405 nm atitam foną ties 490 nm. Rekomenduojama naudoti abu bangos ilgus, bet jei dvigubo bangos ilgio rodmenų nėra, perskaitykite tyrimą esant 405 nm ir ištrkite kiekvieno paciento mėginio kinetinę kreivę, ar nėra trukdžių požymių (daugiau informacijos rasite 9.0 skyriuje). Nustatykite 37 °C inkubavimo temperatūrą. Užprogramuokite 5–10 sekundžių trukmės mašymo /plokštelių purtymo etapą prieš matavimo pradžią. Nustatykite kreivės funkcinio aproksimavimo parametrą, kad būtų „tiesinis / tiesinis“ arba lygiavertis. Matavimas turi prasidėti be jokio uždelsimo.

8.2 Rinkinyje pateikto gliukano etalono paruošimas

- Paruoškite 100 pg/ml tirpalo, ištirpindami viename buteliuke esantį gliukano etaloną ant buteliuko etiketės nurodytame reagentinio vandens (LRW) kiekyje. Plakite mažiausiai 30 sekundžių sukūriniėje maišyklėje vidutiniu ar vidutinaiškai dideliu greičiu, kad etaloninis preparatas išstrptų (1 tirpalas). Gliukano tirpalą reikia laikyti 2–8 °C temperatūroje ir sunaudoti per tris dienas. Toliau b-e etapuose aprašytas pavyzdys, kaip pasiruošti standartinės kreivės sudarymui.
- Paruoškite 50 pg/ml etaloninį tirpalą (2 tirpalas) sumaišydami 500 μL LRW ir 500 μL 1 tirpalo mėgintuvėlyje be gliukano (2 tirpalas). Mažiausiai 10 sekundžių plakite sūkurine maišykle.
- Paruoškite 25 pg/ml etaloninį tirpalą (3 tirpalas) sumaišydami 500 μL LRW ir 500 μL 2 tirpalo mėgintuvėlyje be gliukano (3 tirpalas). Mažiausiai 10 sekundžių plakite sūkurine maišykle.
- Paruoškite 12,5 pg/ml etaloninį tirpalą (4 tirpalas) sumaišydami 500 μL LRW ir 500 μL 3 tirpalo mėgintuvėlyje be gliukano (4 tirpalas). Mažiausiai 10 sekundžių plakite sūkurine maišykle.
- Paruoškite 6,25 pg/ml etaloninį tirpalą (5 tirpalas) sumaišydami 500 μL LRW ir 500 μL 4 tirpalo mėgintuvėlyje be gliukano (5 tirpalas). Mažiausiai 10 sekundžių plakite sūkurine maišykle.

8.3 Atidarykite šarminio pirminio apdoravimo tirpalo buteliuką

Šarminis pirminio apdorojimo tirpalas paverčia trigubos spirales gliukanus vienos vijos gliukanais^{17,18}, kurie yra reaktyvesni tyrime. Be to, šarminis pH inaktyvuoja serumo proteazes ir inhibitorius, kurie gali trukdyti tyrimui.²⁴

Buteliuką išmeskite (laboratorijoje nustatyta tvarka), nebent jis bus naudojamas vėlesniam tyrimui; tokiu atveju uždenkite jį „Parafil“[®] juostele, kljudodami prie apsauginio popieriaus prilipinta „Parafil“[®] puse.

8.4 Mikrotitravimo plokštelės paruošimas

Paruoškite programos mikrotitravimo plokštelių maketą, įtraukdami etalonus (Std), neigiamos kontrolės (Neg) mėginius ir 21 mėginį (Spl). Rekomenduojamas šis maketas:

	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												

Programoje įveskite etaloninių tirpalų koncentracijų nuostatas, atitinkamai, 500, 250, 125, 62,5 ir 31 pg/ml.

Atkreipkite dėmesį, kad etaloninės koncentracijos yra penkis kartus didesnės už aukščiausį esančiame 8.2 skyriuje paruoštų tirpalų. Taip yra dėl to, kad tyrimo metu viename šulinėje naudojamo etaloninio tirpalo 25 μL tūris penkis kartus viršija tiriamojo serumo mėginio tūrį (žr. 8.5 b. punktą toliau). Taigi serumo mėginys efektyviai praskiedžiamas penkis kartus, palyginus su etalonu. Padauginus etalonines koncentracijas iš penkių, šis praskiedimas kompensuojamas.

Pastaba: Galima naudoti išorinius šulinėlius, jei patvirtinta, kad išorinių šulinėlių veikimo kokybė prilygsta vidinių šulinėlių kokybei.

Pastaba: Neigiamos kontrolės duomenys standartinei kreivei nenaudojami.

8.5 Serumo ir šarminio išankstinio apdorojimo tirpalo pridėjimas

- Kambario temperatūroje atšildykite užšaldytus serumo mėginius. Visus mėginius gerai suplakite sūkurine maišykle – ne trumpiau kaip 30 sekundžių nustatytu vidutiniu arba vidutinaiškai dideliu greičiu.
- Perplikite po 5 μL serumo mėginio į kiekvieną iš jam priskirtų šulinėlių (Uk), naudodami bent po du kartotinius mėginius. Tą pat pakartokite su kiekvienu serumo mėginiu.
- Į kiekvieną šulinėlį su serumu įpilkite 20 μL šarminio pirminio apdorojimo tirpalo. Užtikrinkite, kad serumo ir pirminio apdorojimo tirpalų lašeliai vienas su kitu susilietų. Pastaba: Specialisto nuožūra b ir c veiksmus galima atlikti atvirksline tvarka. Pastaba: Siekiant išvengti atsitiktinio užteršimo, šulinelius užpildžius mėginiais ir reagentais mikroplokštelę vėl reikia uždengti dangčiu.
- Purtykite plokštelę 5–10 sekundžių, kad surimaisytų šulinėlių turinys (galima taikyti analizatoriaus plokštelių purtymo funkciją), paskui 10 minučių inkubuoite 37 °C temperatūroje inkubaciniame plokštelių analizatoriuje.

8.6 „Fungitell“[®] reagento tirpalo paruošimas

Pastaba: Tai patogu atlikti, kol vyksta pirminio apdorojimo incubacinis procesas. Suderinus tirpalų ruošimo laiką, bus geresni atkuriamumo rezultatai, nes „Fungitell“[®] reakcija prasideda, nors ir silpnai, kai tik reagentas ištirpinas.

Ištirpinkite vieno „Fungitell“[®] reagento buteliuko turinį, 1000 μL talpos pipete įleisdami 2,8 ml LAL reagentinio vandens ir po to įleisdami 2,8 ml „Pyrosol“ buferinio tirpiklio. Buteliuką uždenkite „Parafil“[®] juostele, kljudodami prie apsauginio popieriaus prilipinta „Parafil“[®] puse. Atsargiai pasukiokite buteliuką, kad turinys visiškai išstrptų – neplakite sūkurine maišykle.

8.7 Neigiamos kontrolės ir gliukano etaloninių tirpalų pridėjimas

Pasibaigus serumo pirminio apdorojimo incubacijai (8.5 d. skyrius), išimkite plokštelę iš incubacinio plokštelių analizatoriaus ir į ją išpilstykite etaloninius ir neigiamos kontrolės tirpalus. Rekomenduojama etalonų koncentracijų paskirstymo schema:

- Įleiskite 25 μL LRW į G2 ir G3 šulinėlius.
- Įleiskite 25 μL 6,25 pg/ml 5 etaloninio tirpalo į F2 ir F3 šulinėlius, pažymėtus kaip 31,25 pg/ml.
- Įleiskite 25 μL 12,5 pg/ml 4 etaloninio tirpalo į E2 ir E3 šulinėlius, pažymėtus kaip 62,5 pg/ml.
- Įleiskite 25 μL 25 pg/ml 3 etaloninio tirpalo į D2 ir D3 šulinėlius, pažymėtus kaip 125 pg/ml.
- Įleiskite 25 μL 50 pg/ml 2 etaloninio tirpalo į C2 ir C3 šulinėlius, pažymėtus kaip 250 pg/ml.
- Įleiskite 25 μL 100 pg/ml 1 etaloninio tirpalo į B2 ir B3 šulinėlius, pažymėtus kaip 500 pg/ml.

8.8 „Fungitell“[®] reagento pridėjimas ir plokštelės inkubavimo procedūra

- Naudodami gauduotą (dozatoriaus) pipetę, į kiekvieną šulinėlį (su neigiamos kontrolės ir etaloninių tirpalais bei mėginiais) įleiskite po 100 μL „Fungitell“[®] reagento.
- Plokštelę įdėkite į mikroplokštelių analizatorių (subalansuotą iki 37 °C), nuimkite dangtelį ir papurtykite 5–10 sekundžių. Jei mikroplokštelių analizatoriuje plokštelių purtymo funkcijos nėra, galima naudoti išorinę mikroplokštelių purtyklę.

Plokštele analizuokite, **neuždengta dangčiu**, 40 minučių 37 °C temperatūroje esant 405 nm bangos ilgiui atimant 490 nm. Pastaba: Jei prietaisas nesuteikia laiko nuimtū dangčiųui tarp purtymo ir analizavimo, purtykite be dangčio, kad užtikrintumėte galimybę analizuoti be dangčio.

9. Apskaičiuokite rezultatus

Duomenis registruokite ir analizuokite tokiu būdu: Ištrinkite tyrimo mėginių kinetines diagramas ir patikrinkite, ar nėra kitokių dėsningumų, išskyrus tolygų didėjimą, panašų į etaloninių mėginių. Atmeskite grafikus, kurie rodo optinių trukdžių įtaką (pvz., jų kinetines kreives neatitinka etaloninių mėginių). Apskaičiuokite vidutinį optinio tankio pokyčio greitį (mili-absorbcijos vienetais per minutę) visiems duomenų taškams nuo 0 iki 40 minučių (atlieka programinė įranga). Interpoluokite mėginio (1→3)-β-D-gliukano koncentracijas pagal standartinę kreivę (atlieka programinė įranga).

10. Kokybės kontrolė

- Koreliacijos koeficientas (r) lyginant su standartine kreive (tiesinė lyginant su tiesine) turi būti ≥0,980.
- Šulinėliai, kuriuose ipilta 25 µL LRW, skirti neigiamai kontrolei. Neigiamos kontrolės reakcijos greičio (mili-absorbcijos vienetais per minutę) faktinės vertės neturi siekti 50 % mažiausios koncentracijos etalono reakcijos greičio. Jei taip nėra, tyrimą reikia pakartoti naudojant visus naujus reagentus.
- Sudėtingų mėginių tvarkymas. Laborantui pastebėjus neįprastų kinetikos apraiškų tiriant mėginį, pavyzdžiui, mėginį, kuris yra neskiduręs, pakitusios spalvos arba drumstas (pvz., stiprus hemolizės ar lipemijos poveikis arba bilirubino perteklius), tokį mėginį būtina atskiesti LRW ir iširti dar kartą. Pateikiant rezultatus, reikia atsižvelgti į skiedimą ir padauginti rezultatą iš praskiedimo koeficiento. **Paprastai praskiedimo koeficientas įvedamas programuojant mėginio parametrus ir korekcija vyksta automatiškai.**
- Pastaba:**
 - Kiekvienas tyrimo naudojotas turį įdiegti kokybės kontrolės programą, kad būtų užtikrinta šių tyrimų veikimo kokybės atitiktis veltose taikomiems norminiams reikalavimams.
 - Rekomenduojama tirti kontrolinius serumo mėginius (neigiamus, artimus ribinei vertei arba labai teigiamus), atsižvelgiant į tolesnius laboratorinius patikrinimus ir gerą laboratorinę praktiką. Jie neįtraukti į „Fungitell®“ rinkinį.

11. Rezultatų interpretavimas NEIGIAMAS REZULTATAS

< 60 pg/ml (1→3)-β-D-gliukano vertės yra interpretuojamos kaip neigiami rezultatai.

Tyrimą atliekanti laboratorija turi informuoti siuntimą išrašiusį gydytoją, kad ne visos grybelinės infekcijos sukeltia (1→3)-β-D-gliukano koncentracijos padidėjimą serume. Kai kurie grybeliai, pvz., Cryptococcus^{3,4} genties, gamina labai mažai (1→3)-β-D-gliukano. Nėra žinoma, kad Mucorales, pvz., *Absidia*, *Mucor* ir *Rhizopus*^{1,2} gamintų (1→3)-β-D-gliukaną. Panašiai, *Blastomyces dermatitidis* grybeliai mielienėje fazėje gamina mažai (1→3)-β-D-gliukano, todėl (1→3)-β-D-gliukano koncentracija blastomikozės pacientų mėginiuose „Fungitell®“ tyrimo metodu paprastai neaptinkama⁵.

NEAPIBRĖŽTAS REZULTATAS

Vertės nuo 60 iki 79 pg/ml laikomos neaiškios. Rekomenduojama dar kartą paimti ir iširti serumo mėginius. Dažnai imant ir tiriant mėginius, padidėja tikslesnės diagnozės tikimybė.

TEIGIAMAS REZULTATAS

≥80 pg/ml (1→3)-β-D-gliukano vertės yra interpretuojamos kaip teigiami rezultatai.

Teigiamas rezultatas neapibrėžia ligos buvimo, todėl nustatant diagnozę turi būti vertinamas kartu su kitais klinikiniais rodikliais.

12. Tyrimo metodo apribojimai

- Šios analizės koncentracijai serume gali turėti įtakos grybelinės infekcijos išplitimo vietos audiniuose¹⁰, inkapsuliacija ir tam tikrų grybelių gaminamas (1→3)-β-D-gliukano kiekis. Esant mažiausiam gebėjimui (1→3)-β-D-gliukanui patekti į kraujotaką, gali sumažėti tikimybė aptikti kai kurias grybelines infekcijas.
- Kai kurių žmonių padidėjusi (1→3)-β-D-gliukano koncentracija patenka į neapibrėžties sritį. Tokiais atvejais rekomenduojama atlikti papildomos stebėjimo tyrimus.
- Pacientų mėginių tyrimų dažnumas priklauso nuo santykiškos grybelinės infekcijos rizikos. Rizikos grupės pacientų mėginius rekomenduojama imti bent du-tris kartus per savaitę.
- Teigiami rezultatai nustatyti hemodializės pacientų^{19,20,38}, asmenų, gydomų tam tikrais kraujo frakcijų produktais, pvz., seroalbuminu ir imunoglobulinais^{23,25}, taip pat asmenų, turėjusių sąlytį su gliukanu užteršta marle ir chirurginiais tamponais, mėginiuose. Po chirurginio sąlyčio su (1→3)-β-D-gliukanu užterštais tamponais ir marle turi praėti 3–4 dienos, kol pacientų serume atsistato pradinė (1→3)-β-D-gliukano koncentracija^{21,22}. Todėl planuojant operuotų pacientų mėginių ėmimo laiką, į tai reikia atsižvelgti.
- Mėginiai, gauti paėmus kapiliarinį kraują iš kulno ar piršto, yra nepriimtini, nes nustatyta, kad alkoholiu suvilgyta marlė, naudojama dūrio vietai paruošti (ir galimai ant odos paviršiaus nutękėjęs kraujas), užteršia mėginius. Iki šiol atliktuose tyrimuose skirtumų tarp mėginių, paimtų pr įstatytą ilgalaikį kateterį ir veninės punkcijos būdu, nenustatyta^{26,27}.
- Išsamią veiksnių, prisidedančių prie (1→3)-β-D-gliukano klaidingai teigiamų rezultatų, apžvalgą žr. Finkelman, M.A., „Journal of Fungi“ (2021 m.)³⁹.
- Tiriamųjų koncentracijų normos nustatytos suaugusiesiems. Normalios ir ribinės kūdikių bei vaikų koncentracijos tiriamos^{28,29}.

13. Vykdymo ypatybės

13.1 Ribinės ir numatomos vertės

Daugiacentris, perspektyvinis tyrimas³¹, atliktas siekiant nustatyti „Fungitell®“ tyrimo diagnostinį jautrumą ir diagnostinį specifiskumą (žr. palyginimo tyrimą žemiau), parodė, kad beta gliukano vertės yra padidėjusios sergant įvairiomis grybelinėmis infekcijomis. Kai požymių ir simptomų pasireiškia esant 85 pg/ml ar didesnei koncentracijai, prognozinė vertė, kad tiriamasis pacientas užsikrėtęs grybeline infekcija, svyruoja nuo 74,4 iki 91,7 %. Kai požymių ir simptomų nebuvo esant mažesnei kaip 60 pg/ml koncentracijai, neigiamos prognozinės vertės svyravo nuo 65,1 % iki 85,1 %.

13.2 Klinikinis efektyvumas

Buvo atliktas daugiacentris, perspektyvinis tyrimas, skirtas „Fungitell®“ tyrimo metodo metrologinėms charakteristikoms patvirtinti²¹. Tyrimas buvo palygintas su kitais standartiniais charakteri ir fungemijų nustatymo metodais (t. y., kraujo pasėlių, histopatologinių biopstatų tyrimų ir radiologinio įvertinimo metodais).

Šiuo tyrimo metodu buvo iširti trys šimtai penkiasdešimt devyni (359) tiriamieji. Iš kiekvieno tiriamojo paimta po vieną mėginį. Tarp mažos rizikos tiriamųjų buvo tariamai sveiki asmenys ir tie klinikinių centrų pacientai, kurie buvo paguldyti į ligoninę dėl kitų nei grybelinė infekcija priežasčių. Tiriamųjų atranka buvo vykdoma šešiuose Jungtinių Valstijų klinikiniuose centruose. Keturiuose iš tų klinikinių centrų iš viso iširti 285 mėginiai taikant šį tyrimo metodą. ACC visus 359 mėginius ištryė po du kartus, tačiau analizę efektyvumui nustatyti naudojo tik antrąj rezultatų seriją. Antrosios analizės serijos rezultatai statistiškai nesiskyrė nuo pirmosios serijos.

- Diagnostinis jautrumas** Metodo jautrumas visoje tiriamųjų populiacijoje (359), įskaitant kriptokokozės pacientus, buvo 65,0 % ((60,1 – 70,0% 95 pasiklovimo intervalas (CI)))(1 lentelė).
- Diagnostinis specifiskumas** Specifiškumas buvo 81,1 % (77,1 – 85,2 % CI). Išanalizavus 170 tiriamųjų, neigiamas buvo nustatyta grybelinė infekcija, ir kurie, sprendžiant iš išvaizdos, buvo sveiki asmenys, naudojant šį tyrimą specifiskumas buvo 86,5 % (82,8 % – 90,1 % CI). Papildomai įtraukus dar 26 tiriamuosius, kuriems nebuvo nustatyta grybelinės infekcijos, bet nustatyta kitų sutrikimų, specifiskumas buvo 81,1 % (77,1 % – 85,2 % CI).

	1 lentelė ACC tyrimų rezultatai pagal tyrimo centrus, esant 60-80 pg/ml stenksinei aptikimo koncentracijai							
Tyrimo centras	Įrodytas / tikėtinas Jautrumas >= 80 pg/ml		Specifiškumas < 60 pg/ml				Dviprasmiškas 60 < X < 80	Iš viso
	Teig. / klin. teig.	Jautrumas	Teigiama prognozinė vertė	Neig. / klin. neig.	Specifiškumas	Neigiama prognozinė vertė		
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	N	0/0	N	0,0	0	1
Iš viso	106/163	65,0	80,9	159/196	81,1	76,8	21	359

Kai rezultatai, gauti ACC (359 mėginių) ir klinikiniuose centruose (285 mėginių), lyginami su klinicine diagnoze, ACC aptikimo jautrumas yra 64,3 % (58,8 % – 69,9 % CI), o tyrimo centur – 61,5% (55,9 % – 67,2 % PI). ACC nustatytas specifiskumas yra 86,6 % (82,7 % – 90,6 % CI), palyginti su 79,6 % (74,9 % – 84,3 % CI) tyrimo centruose.

Kandidozė

Perspektyvinio tyrimo metu 107 tiriamiesiems buvo nustatyta teigiama kandidozės diagnozė. 83 iš 107 teigiamų rezultatų gauti „Fungitell®“ tyrimo metodu.

„Associates of Cape Cod, Inc.“ buvo pateikti šimtas septyniadsimt penki kandidozių bibliotekos mėginiai. 145 iš 175 teigiamų rezultatų gauti šiuo tyrimo metodu.

Aspergiliozė

Iš viso 10 tiriamųjų mėginiai aspergiliozei nustatyti buvo teigiami. 8 iš 10 tyrimo metu buvo teigiami šiuo tyrimo metodu.

Fuzariozė

Trijų tiriamųjų mėginiai fuzariozei nustatyti buvo teigiami. 2 iš 3 tyrimo metu buvo teigiami šiuo tyrimo metodu.

Gydymas priešgrybeliniais vaistais

Gydymo priešgrybeliniais vaistais buvimas ar nebuvimas neturėjo statistiškai reikšmingo poveikio tyrimo jautrumui. 118 tiriamųjų mėginiai buvo teigiami invazinės grybelinės infekcijos ir priešgrybelinio gydymo metu. 82 buvo teigiami

šiuo tyrimo metodu (jautrumas, 69,5 %; 61,2 % – 77,8 % CI). Be to, dvidešimt keturių (24) tiriamųjų rezultatai buvo teigiami, bet tiriamieji nebuvo gydomi jokia priešgrybeliniu gydymu. 18 buvo teigiami šiuo tyrimo metodu (jautrumas, 75 %; 57,7 % – 92,3 % CI).

13.3 Tyrimų koreliacija

Keturiuose iš klinikinių centrų šiuo metodu iš viso iširti 285 mėginiai. Tyrimų centruose atliktų tyrimų rezultatai 96,4 % kiekybiškai koreliavo su „Associates of Cape Cod, Inc.“ rezultatais. „Associates of Cape Cod, Inc.“ rezultatų koreliacija su kitais tyrimų centrais svyravo nuo 90,6 % iki 99,2 %.

13.4 Tikslumas

„Fungitell®“ tyrimo tikslumas (t. y. pakartojamumas ir atkuriamumas) buvo įvertintas naudojant dešimt (10) skirtingų mėginių, kurių kiekvienas buvo tiriamas trijose tyrimo vietose tris skirtingas dienas. Svyravimas tyrimė siekė nu 0,9 % iki 28,9 % ir buvo pakartojamumo matas. Svyravimas tarp tyrimo serijų siekė nuo 3,9 % iki 23,8 % ir buvo atkuriamumo matas. Iš abiejų analizių buvo atmesti visi keturi (4) neigiami mėginiai.

13.5 Matavimo diapazonas ir tiesiškumas

Rezultatai yra išreikšti serumo pg/ml; jie apima sritį nuo neaptinkamos koncentracijos (< 31 pg/ml) iki > 500 pg/ml ir gali būti išspausdinami programinės įrangos arba nuskaitymi iš standartinės kreivės. Norint gauti tikslias 500 pg/ml viršijančios koncentracijos vertes, mėginį reikia atskiesti reagentiniu vandeniu (LRW) ir tyrimą pakartoti. Kaip nurodyta kokybės kontrolės skyriuje, standartinės kreivės (tiesinės ir tiesinės), apimančios „Fungitell®“ tyrimo matavimo diapazoną, koreliacijos koeficientas (r) turi būti ≥0,980, o neigiamų kontrolių reakcijos greičio (pvz., mili-absorbcijos vienetai per minutę) vertės mažesnės nei 50 % žemiausio etaloninio reakcijos greičio. Jei taip nėra, tyrimą reikia pakartoti naudojant visus naujus reagentus.

13.6 Trukdančios medžiagos
















„Fungitell®“ tyrimo rezultatų tikslumui gali turėti įtakos šios mėginių būklės:

- Pakitusios spalvos arba drumsti mėginiai, pvz., smarkiai hemolizuoti, lipeminiai arba turintys per daug bilirubino, gali sukelti optinių trukdžių tyrimui. Jei tokie mėginiai analizuojami, tyrimo rezultatus reikia atidžiai patikrinti, ar nematyti optinių trukdžių ir (arba) neįprastų kinetinių nuokrypių požymių.
- Padidėjusi imunoglobulino G koncentracija, kokia galėtų būti serume, pavyzdžiui, dėl daugybinės mielomos, gali sukelti nuosėdas reakcijos mišinyje į iš anksto apdorotą serumą pridėjus „Fungitell®“ reagento³⁰.
- Šio dokumento parengimo metu nebuvo aprašytas joks kitas „Fungitell®“ reagento aktyvinantis G faktorius (1→3)-β-gliukano aptikimo elementas) nei (1→3)-β-gliukanas. Kai kuriuose tyrimuose, kuriuose buvo patvirtintas kryžminis reaktyvumas, tariamos aktyvinančios medžiagos apdorojimas išgryninta (1→3)-β-gliukanaze pašalina signalą, parodant, kad pastebėtas aktyvinimas įvyko dėl užteršimo (1→3)-β-gliukanu15. Dėl serino proteazės užteršimo „Fungitell®“ reakcijos mišiniuose taip pat gali išsiskirti paranitroanilinas, tačiau jie yra inaktyvuoti pirminio apdorojimo proceso metu.

14. Metaanalizės

Be to, serumo (1→3)-β-D-gliukano taikymo invazinėms grybelinėms ligoms diagnozuoti tema paskelbta daug recenzuotų tyrimų, įskaitant diagnostinio efektyvumo metaanalizes^{32,33,34,35,36,37}.

15. Simbolių reikšmės

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

16. Įgaliotasis atstovas / importuotojas

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

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

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

17. Kontaktinė informacija

Bendroves būstinė – „Associates of Cape Cod, Inc.“

Tel.: (888) 395-2221 arba (508) 540-3444 • Faksas: (508) 540-8680

El. paštas: custservice@acciusa.com • www.acciusa.com

Jungtinė Karalystė / Europa – „Associates of Cape Cod Int’l, Inc.“

Unit 1 F/G/H Academy Business Park, Lees Road Knowsley, Liverpool L33 7SA, United Kingdom (Jungtinė Karalystė) Tel.: (44) 151–547–7444 • Faksas: (44) 151–547–7400 El. paštas: info@acciuco.uk • www.acciuco.uk

18. Peržiūrų istorija

0–11 perž.: Trijų egzempliorių tyrimas pakeistas į dublikatų tyrimą. Reagentinės klasės vanduo pakeistas LAL reagentiniu vandeniu. KCL ir KOH komponentai sujungti į šarminį pirminio apdorojimo tirpalą. Iš rinkinio pašalinta mikroplokštelė; ji reikalinga, bet nepripredama. Pakeistas EB atspalvis ir pridėtas Australijos užsakovas. Smulkūs paaškinimai, formatavimas, simbolių papildymas, papildomos trukdančios medžiagos. 12 perž.: Pašalinta: atstovas ES „Emergo Europe“.

13 perž.: Atnaujintas JK adresas ir pašalinta Vokietija. Pridėta „MedEnvoy“ kaip ES importuotojas ir pašalinta „ACC Europe GmbH“ iš 17 skyriaus. Ištaisytos nedidelės gramatikos klaidos. Naudojami atnaujinoti simboliai. Pridėtas EB-REP, Šveicarijos importuotojo ir CH-REP pavadinimas ir adresas.

19. Literatūros šaltiniai

- Olubasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-glycan 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., 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.
- 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: 1247-261.
- Fishman, J.A., Rubin, R.H. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine. 1998: 338:1741-1751.
- Ohayashi, T., Yoshida, M., Mori, T., Goto, H., Yasuka, 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 Anaissie, 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., Grgurich, D.E., Kerkering, T.M., Brandt, M.E., and Park, B.J. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. J. Clin. Microbiol. 2015; 53:618-25.
- Olubasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarijan, H., Saeki, F., Ridge, R., Keichum, 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.
- Iwanga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymp clotting system in Limulus. Thrombosis Res. 68: 1-32.
- Tanaka, S., Aketagawa, J., Takahashi, S., Tsumura, 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.
- 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.

20. 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.
21. Kanamori, H., Kanemitsu, K., Myasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, K., Hatta, M., Yamamoto, N., Kimishima, 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.
22. 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.
23. 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.
24. Tamura, H., Arimoto, Y., Tanaka, S., Yoshida, M., Ohayashi, T., and Kawai, T. 1994. Automated kinetic assay for endotoxin and (1→3)-β-D-Glucan in human blood. *Clin. Chim. Acta* 236: 109-112.
25. 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.
26. Racil, Z., Kocmanova, I., Lengerova, M., Weinbergerova, B., Buresova, L., Toskova, M., Winterova, J., Timilsina, S., Rodriguez, L., 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.
27. Postoraro B., De Pascale, G., Tambarello, M., Torelli, R., Pennisi, 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.
28. Smith, P.B., Benjamin, D.K., Alexander, B.D., Johnson, M.D., Finkelman, M.A., and Steinbach, W.J. 2007. (1→3)-β-D-Glucan levels in pediatric patients: Preliminary data for the use of the beta-glucan test in children. *Clin. Vaccine Immunol.* 14: 924-925.
29. Goudjil, S., Kongofo, G., Dusol, L., Imestouren, F., Cornu, M., Leke, A., and Chouaki, T. 2013. (1→3)-β-D-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. *J. of Maternal-Fetal and Neonatal Med.* 26: 44-48.
30. Issa, N.C., Koo, S., Lynch, R.C., Gay, C., Hammond, S.P., Baden, L.R., Ghobrial, I.M., Finkelman, M.A., and Marty, F.M., 2012 Serum galactomannan and (1→3)-β-D-glucan assays for patients with multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *J.Clin. Microbiol.* 50:1054-6.
31. 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.
32. 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.
33. 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 (ECL-3). *Clin Infect Dis.* 2012; 54:633-43.
35. Onishi AI, 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. 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→3)-β-D Glucan. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):e0164978. doi: 10.1371/journal.pone.0164978. eCollection 2016.
39. 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

Daugiau informacijos galima rasti apsilankius mūsų svetainėje [Fungitell.com](http://www.fungitell.com)

Tyrimo procedūros trumpąjį vadovą galima atsisiųsti iš [Fungitell.com](http://www.fungitell.com/pdfs/Fungitell_ProcedureOutline_PR18-016.pdf) svetainės: https://www.fungitell.com/pdfs/Fungitell_ProcedureOutline_PR18-016.pdf