Analyysi seerumin (1→3)-β-D-glukaanin testaamiseen

FUNGITELL®-ANALYYSI

Käyttöohjeet

Rx only

IVD

ASSOCIATES OF CAPE COD INCORPORATED
124 Bernard E. Saint Jean Drive • East Falmouth, MA 02536 USA

Puhelin: (508) 540-3444
Maksuton: (888) 395-2221
Faksi: (508) 540-8680
Tekninen tuki: (800) 848-3248
Asiakaspalvelu: (800) 525-8378

42

PN001268-fi Ver13 REF FT001 2024-09-05

Löydät ohjeet omalla kielelläsi sivustolta www.acciusa.com.

Tämä tuote on tarkoitettu vain in vitro -diagnostiikkaan ja ammattimaiseen käyttöön.

1. Käyttötarkoitus

Fungitell®-analyysi on proteaasitsymogeeniin perustuva kolorimetrinen analyysi (1→3)-β-D-glukaanin kvalitatiiviseen havaitsemiseen sellaisten potilaiden seerumista, joilla on invasiivisen sieni-infektion oireita tai kyseiselle infektiolle altistavia sairauksia. Useiden lääketieteellisesti tärkeiden sienien soluseinämän komponenttina toimivan (1→3)-β-D-glukaanin[1] pitoisuutta seerumissa voidaan käyttää apuna syvien mykoosien ja fungemioiden diagnosoinnissa[2]. Positiivinen tulos ei kerro, minkä sukuinen sieni infektion on voinut aiheuttaa.

(1→3)-β-D-glukaanin tiittereitä käytetään yhdessä muiden diagnostisten menetelmien, kuten mikrobiologisen viljelyn, biopsianäytteiden histologisen tutkimisen ja radiologisen tutkimuksen, kanssa.

Tärkeää

Anna nämä tiedot testin määränneelle lääkärille: Tietyt sienet, kuten suku Cryptococcus, joka tuottaa erittäin matalia (1→3)-β-D-glukaanitasoja, eivät välttämättä nosta seerumin (1→3)-β-D-glukaanitasoa niin korkeaksi, että se voitaisiin havaita tällä analyysillä[3,4]. Mucorales-lahko, kuten Absidia, Mucor ja Rhizopus[1,4] eivät tiettävästi tuota (1→3)-β-D-glukaania. Näiden aiheuttamien sieni-infektioiden on myös havaittu tuottavan matalia seerumin (1→3)-β-D-glukaanitiitereitä. Lisäksi Blastomyces dermatitidis tuottaa hiivavaiheessaan vähän (1→3)-β-D-glukaania, eikä sitä välttämättä havaita tällä analyysillä[5].

Liitä tämä Fungitell®-analyysin testitulosten raporttiin.

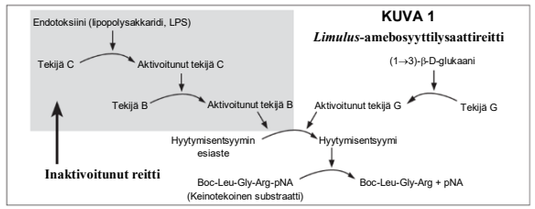
2. Yhteenveto ja selitys

Opportunistiset patogeenit aiheuttavat yhä enemmän sieni-infektioita, etenkin immuunipuutteisille potilaille[6,7,8]. Invasiiviset sienisairaudet, kuten opportunisti-infektiot, ovat yleisiä potilailla, joilla on hematologisia kasvaimia, sekä AIDS-potilailla. Ne aiheuttavat myös yhä suuremman osan sairaalainfektioista, etenkin elinsiirtopotilaiden ja muiden immunosuppressiivisia hoitoja saavien potilaiden keskuudessa[9,10]. Monet sienisairauksista tarttuvat maaperästä, kasvijätteistä, ilmankäsittelyjärjestelmistä ja/tai altistuneilta pinnoilta peräisin olevia sieni-itiöitä hengittämällä. Joitakin opportunistisia sieniä esiintyy ihmisen iholla tai ihossa, ruuansulatuskanavassa ja limakalvoilla[11,12]. Invasiivisten mykoosien ja fungemioiden diagnoosi perustuu yleensä epäspesifiseen diagnostiikkaan tai radiologisiin tekniikoihin. Käytössä oleviin diagnostisiin menetelmiin on äskettäin lisätty sieni-infektion biologiset merkkiaineet[2].

Opportunistisiin sienipatogeeneihin kuuluvat *Candida spp., Aspergillus spp., Fusarium spp., Trichosporon spp., Saccharomyces cerevisiae, Acremonium spp., Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii, Exserohilum rostratum* ja *Pneumocystis jirovecii*. Näiden ja muiden organismien tuottama (1→3)-β-D-glukaani voidaan havaita Fungitell®-analyysin avulla[1,8,13,14].

3. Menetelmän periaate

Fungitell®-analyysi mittaa (1→3)-β-D-glukaania. Analyysi perustuu *Limulus*-amebosyyttilysaatti (LAL) -polun muokkaukseen[15,16,17,18], kuva 1. Fungitell®-reagenssia on muokattu siten, että bakteeriendotoksiinireaktiivisuus eliminoidaan ja että reagenssi reagoi siten vain (1→3)-β-D-glukaaniin kyseisen reitin tekijä G -välitteisen puolen kautta. (1→3)-β-D-glukaani aktivoi tekijän G, joka on seriiniproteaasitsymogeeni. Aktivoitunut tekijä G muuntaa hyytymisentsyymin ei-aktiivisen esiasteen aktiiviseksi hyytymisentsyymiksi, joka puolestaan pilkkoo kromogeenisestä peptidisubstraatista (Boc-Leu-Gly-Arg-pNA) para-nitroanilidin (pNA) muodostaen kromoforia, para-nitroaniliinia, joka absorboi aallonpituudella 405 nm. Seuraavassa kuvattava kineettinen Fungitell®-analyysi perustuu näytteen aiheuttaman absorbanssin kasvunopeuden määrittämiseen. Määritys tehdään vertaamalla standardikuvaajaan ja arvioimalla näin (1→3)-β-D-glukaanin näytepitoisuuksia.



KUVA 1
***Limulus*-amebosyyttilysaattireitti**

4. Fungitell®-pakkauksen mukana toimitettavat materiaalit

Fungitell®-pakkaus on tarkoitettu in vitro -diagnostiikkakäyttöön. Seuraavat jokaisen pakkauksen mukana toimitettavat materiaalit riittävät kahden mikrotiitterilevyn 110 kuopan (molemmissa 55 kuoppaa) analysointiin:

- Fungitell®-reagenssi, lyofilisoitu (1→3)-β-D-glukaanispesifinen LAL (kaksi pulloa). *Fungitell®-reagenssi koostuu Limulus (ts. molukkirapu) -amebosyyttilysaatista ja kolorimetrisesta Boc-Leu-Gly-Arg-pNA-substraatista. Se ei sisällä ihmis- tai nisäkäsproteiineja.*
- Pyrosol®-liuotuspuskuri (kaksi pulloa). Pyrosol-liuotuspuskuripulloja (luettelonumero BC051) voi ostaa lisää erikseen. *Se koostuu 0,2 M Tris-puskurista.*
- Glukaanistandardi, lyofilisoitu Pachyman-pohjainen (1→3)-β-D-glukaani (kaksi pulloa).
  Lisättävä reagenssiveden tilavuus on merkitty pullon etikettiin. Se on kalibroitu käyttäen sisäistä vertailustandardia.
- LAL-reagenssivesi (LRW) (kaksi pulloa)
  Huomautus: 20 ml:n lasipulloissa toimitettavat reagenssilaatuinen vesi (Reagent Grade Water, RGW) ja LAL-reagenssivesi (LAL Reagent Water, LRW) ovat ekvivalentteja.
- Emäksinen esikäsittelyliuos (kaksi pulloa), joka sisältää *0,125 M KOH* ja *0,6 M KCl*

Mikään yllä oleva materiaali, standardia lukuun ottamatta, ei sisällä häiritseviä tasoja (1→3)-β-D-glukaania.

5. Tarvittavat materiaalit, joita ei toimiteta pakkauksen mukana

Mikään materiaaleista ei saa sisältää häiritsevää glukaania.

- Pipetinkärjet* (250 µL - luettelonumero PPT25, 1 000 µL - luettelonumero PPT10)
- Pipetit, joilla voidaan pipetoida tilavuuksia 5–25 µL ja 100–1 000 µL
- Toistopipetti, jonka ruiskukärjillä voidaan pipetoida 100 µL
- Koeputket* standardisarjan (kalibraatiokuvaaja) valmistamiseen ja seerumin käsittelyreagenssien yhdistämiseen. (12 x 75 mm - luettelonumero TB240 tai 13 x 100 mm - luettelonumero TB013)
- Inkuboiva (37 °C) levynlukija, jolla voidaan lukea aallonpituudella 405 nm (mielellään kaksoisaallonpituudella, sekä 405 että 490 nm) ja jonka dynaaminen alue ulottuu vähintään 2,0 absorbanssiyksikköön, kytkettynä tietokonepohjaiseen ohjelmistoon, joka sopii kineettiseen analyysiin.
- Steriilejä, glukaania sisältämättömiä putkia näytteiden eriin jakamista varten. Voidaan käyttää putkia, jotka on sertifioitu RNAasia, DNAasia ja pyrogeenejä sisältämättömiksi.
- Parafilm®
- 96-kuoppaiset mikrolevyt* **Huomautus:** Fungitell®-analyysi on validoitu levyillä, joilla on seuraavat ominaisuudet: levyt on valmistettu polystyreenistä, ne ovat steriilejä, päällystämättömiä, tasapohjaisia, niissä ei ACC:n spesifikaatioiden mukaan ole häiritsevää beeta-glukaania ja ne on yksittäispakattu.

* Nämä Associates of Cape Cod, Inc.:n (ACC) toimittamat tuotteet eivät sertifioidusti sisällä häiritseviä glukaaneja.

6. Reagenssien säilytys

- Säilytä kaikkia reagensseja toimituspakkauksissaan, pimeässä, 2–8 °C:n lämpötilassa.
- Liuotettua Fungitell®-reagenssia säilytetään 2–8 °C:n lämpötilassa. Se on käytettävä 2 tunnin kuluessa. Vaihtoehtoisesti liuotettua Fungitell®-reagenssia voidaan säilyttää pakastettuna -20 °C:ssa enintään 20 vuorokautta, sulattaa kerran ja käyttää.

7. ⚠ Varoitukset ja varotoimet

- Älä pipetoi mitään materiaalia suulla. Älä tupakoi, syö tai juo alueilla, joilla käsitellään näytteitä tai pakkauksen reagensseja.
- Noudata käyttömääräyksiä ja paikallisia turvallisuusmääräyksiä.
- Käytä suojakäsineitä, kun käsittelet mahdollisesti tartunnanvaarallisia tai vaarallisia biologisia näytteitä. Käsineiden peittämät kädet on katsottava joka hetkellä kontaminoituneiksi. Pidä käsinekädet kaukana silmistä, suusta ja nenästä. Käytä silmäsuojia ja kirurgista maskia, jos aerosolikontaminaatio on mahdollinen.
- **Huomautus:** Vaurioitunutta pakkauksen sisältöä ei saa käyttää.
- Hävittäminen: Kemikaalien ja preparaattien jäämien katsotaan yleisesti olevan vaarallisia jätteitä. Tämän tyyppisen jätteen hävittämistä säädellään kansallisilla ja alueellisilla laeilla ja määräyksillä. Ota yhteys paikallisiin viranomaisiin tai jätteenkäsittely-yrityksiin saadaksesi neuvoja vaarallisen jätteen hävittämisestä.
- **Käyttöturvallisuustiedotteet** kaikille Fungitell®-pakkauksen komponenteille voi ladata ACC:n verkkosivustolta: www.acciusa.com.

7.1 Menetelmään liittyvät varotoimet

Fungitell®-analyysi vaatii perusteellista tekniikkaan ja testausympäristöön paneutumista. Analyysin tehokkuuden kannalta on erittäin tärkeää, että suorittaja saa analyysiä ja kontaminaation välttämistä koskevan perusteellisen koulutuksen.

- Käytä hyviä laboratoriokäytäntöjä paikallisia säännöksiä noudattaen. Tämä määritys on herkkä kontaminaatiolle ja pipetoinnin epätarkkuudelle.
- Varmista, että analyysin suoritusympäristö on puhdas.
- Huomioi, että ihmiskehosta, vaatteista, astioista, vedestä ja ilman pölystä peräisin oleva glukaani ja sienipartikkelikontaminaatio voivat häiritä Fungitell®-analyysiä.
- Mahdollisia kontaminaation lähteitä: selluloosaa sisältävät materiaalit kuten sideharso, paperipyyhkeet ja pahvi, pumpulitulpalla varustetut lasipipetit ja selluloosasuodattimilla varustetut pipetinkärjet. Kirurgisista sideharsositeistä ja sienistä voi myös erittyä suuria määriä (1→3)-β-D-glukaania[21,22]. Katso muita potilaaseen liittyviä kontaminaation lähteitä Määrityksen rajoitukset -osiosta.
- Älä käytä materiaaleja niiden viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

7.2 Näytteiden käsittely

- Verinäytteen otto ja seerumin valmistaminen on tehtävä hyväksyttyjen paikallisten määräysten mukaisesti. Näytteiden ottaminen: Verinäytteet voidaan ottaa steriileihin seerumin valmisteluputkiin tai seerumin erotteluputkiin (SST-putki) seerumin valmistelua varten.
- Näytteiden säilytys: Seeruminäytteitä voidaan säilyttää 2–8 °C:ssa enintään 15 päivää tai pakastettuina -20 °C:ssa enintään 27 päivää tai -80 °C:ssa enintään 4 vuotta.
- Näytteiden merkintä: Näytteet on merkittävä selkeästi laitoksen hyväksyttyjen käytäntöjen mukaisesti.

8. Menetelmä

8.1 Instrumentin asetus ja määrityksen ohjelmointi

Asetukset voivat vaihdella eri laitteiden ja ohjelmiston mukaan. Yleensä seuraava soveltuu: Määritä levynlukijan ohjelmisto keräämään tietoja Vmean-tilassa. Tarkista ohjelmisto-oppaasta oikeat asetukset varmistaaksesi, että laskettu arvo on absorbanssin muutosnopeuden keskiarvo kaikille kootuille tietopisteille. Määritä detektori lukemaan ohjelmiston/laitteen sallimaa minimiväliaikaa 40 minuutin testijaksolle. Ohjelmiston aallonpituusasetusten tulee olla 405 nm vähennettynä taustalla 490 nm:ssä. Suosittelemme käyttämään kumpaakin aallonpituutta, mutta jos lukeminen kahdella aallonpituudella ei ole mahdollista, lukemaan määritys aallonpituudella 405 nm ja tarkastelemaan kunkin potilasnäytteen kineettistä kuvaajaa häirinnän merkkien havaitsemiseksi (katso lisätietoja kohdasta 9.0). Inkubointilämpötila asetetaan 37 °C:seen.
Määritä 5-10 sekunnin sekoitus / levyn ravistelu ennen lukemisen aloittamista. Valitse kuvaajan sovitusasetukseksi ”lineaarinen/lineaarinen” tai vastaava. Lukeminen aloitetaan ilman viivettä.

8.2 Pakkauksessa toimitetun glukaanistandardin valmistaminen

a. Liuota yksi pullollinen glukaanistandardia etiketissä ilmoitettuun tilavuuteen LAL-reagenssivettä 100 pg/ml liuoksen valmistamiseksi. Liuota standardi (liuos 1) sekoittamalla vorteksilla vähintään 30 sekunnin ajan keskinopeudella tai hieman nopeammalla asetuksella. Glukaaniliuosta säilytetään lämpötilassa 2–8 °C, ja se on käytettävä kolmen vuorokauden sisällä. Alla luetelluissa vaiheissa b–e kuvataan standardikuvaajan valmistamisesimerkkiä.
b. Valmista standardi 50 pg/ml (liuos 2) sekoittamalla 500 µL LAL-reagenssivettä ja 500 µL liuosta 1 glukaania sisältämättömässä putkessa (liuos 2). Sekoita vorteksilla vähintään 10 sekuntia.
c. Valmista standardi 25 pg/ml (liuos 3) sekoittamalla 500 µL LAL-reagenssivettä ja 500 µL liuosta 2 glukaania sisältämättömässä putkessa (liuos 3). Sekoita vorteksilla vähintään 10 sekuntia.
d. Valmista standardi 12,5 pg/ml (liuos 4) sekoittamalla 500 µL LAL-reagenssivettä ja 500 µL liuosta 3 glukaania sisältämättömässä putkessa (liuos 4). Sekoita vorteksilla vähintään 10 sekuntia.
e. Valmista standardi 6,25 pg/ml (liuos 5) sekoittamalla 500 µL LAL-reagenssivettä ja 500 µL liuosta 4 glukaania sisältämättömässä putkessa (liuos 5). Sekoita vorteksilla vähintään 10 sekuntia.

8.3 Avaa emäksinen esikäsittelyliuos

Emäksinen esikäsittelyliuos muuttaa kolmoisheliksiglukaanit yksijuosteisiksi glukaaneiksi[17,18], jotka ovat analyysissä reaktiivisempia. Lisäksi emäksinen pH inaktivoi seerumin proteaaseja ja estäjiä, jotka voivat häiritä analyysiä.[24]

Hävitä pullo (laboratorion menettelytapojen mukaisesti), ellei sitä käytetä seuraavassa testissä. Peitä se tässä tapauksessa Parafilm-suojakalvolla, käyttäen kalvon sitä puolta, joka on ollut paperitaustaa vasten.

8.4 Mikrotiitterilevyn määrittäminen

Määritä mikrotiitterilevyn pohjapiirros ohjelmistoon, eli standardit (Std), negatiiviset kontrollit (Neg) ja 21 näytettä (Spl). Suosittelemme seuraavanlaista pohjapiirrosta:

	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												

Syötä standardien pitoisuudet 500, 250, 125, 62,5 ja 31 pg/ml ohjelmiston asetuksiin.
Huomaa, että syötetyt pitoisuudet ovat viisi kertaa suuremmat kuin edellä kohdassa 8.2 valmistettujen liuosten pitoisuudet. Tämä johtuu siitä, että analyysissä käytetty standardin tilavuus on 25 µL kuoppaa kohden, eli viisi kertaa käytetyn seeruminäytteen tilavuus (ks. kohta 8.5 b. alla). Seeruminäyte on siis käytännössä viisi kertaa laimeampi kuin standardi. Standardin pitoisuuksien kertominen viidellä kompensoi tämän laimennoksen.

Huomautus: Reunoilla sijaitsevia kuoppia voidaan käyttää, jos on osoitettu, että niiden suorituskyky on verrattavissa sisempien kuoppien suorituskykyyn.

Huomautus: Negatiivisia kontrolleja ei käytetä standardikuvaajassa.

8.5 Seerumin ja emäksisen esikäsittelyliuoksen lisäys

a. Sulata pakastetut seeruminäytteet huoneenlämmössä. Sekoita vorteksilla kaikki näytteet hyvin – vähintään 30 sekuntia keskinopeudella tai hieman nopeammalla asetuksella.
b. Siirrä 5 µL kutakin seeruminäytettä omaan kuoppaansa (Uk) vähintään kahtena. Toista jokaisen seeruminäytteen kohdalla.
c. Lisää 20 µL emäksistä esikäsittelyliuosta kuhunkin seerumia sisältävään kuoppaan. Varmista, että seerumi- ja esikäsittelyreagenssipisarat koskettavat toisiaan.
   Huomautus: Vaiheet b ja c voidaan suorittaa käänteisessä järjestyksessä suorittajan mieltymyksen mukaan.
   Huomautus: Peitä mikrolevy kannella, kun olet pipetoinut näytteet ja reagenssit kuoppiin. Näin vältetään kontaminoituminen vahingossa.
d. Ravistele levyä 5–10 sekunnin ajan, jotta kuoppien sisältö sekoittuu (tähän voidaan käyttää lukijan levynravistelutoimintoa). Inkuboi sitten 10 minuuttia 37 °C:ssa inkuboivassa levynlukijassa.

8.6 Fungitell®-reagenssin liuottaminen

Huomautus: Tämä voidaan suorittaa kätevästi esikäsittelyinkubaation aikana. Liuottamisen ajoituksen yhdenmukaisuus parantaa toistettavuutta, sillä Fungitell®-reaktio alkaa jo liuotettaessa, vaikkakin vähäisessä määrin.

Liuota yksi pullollinen Fungitell®-reagenssia lisäämällä 2,8 ml LAL-reagenssivettä ja sitten 2,8 ml Pyrosol-liuotuspuskuria käyttäen 1 000 µL:n pipettiä. Peitä pullo Parafilm-suojakalvolla käyttäen kalvon sitä puolta, joka on ollut paperitaustaa vasten. Liuota kokonaan pyörittelemällä pulloa varoen – älä vorteksoi.

8.7 Negatiivisten kontrollien ja glukaanistandardien lisääminen

Poista levy inkubointilevynluksista seerumin esikäsittelyinkubaation lopussa (kohta 8.5 d.) ja lisää levylle standardit ja negatiiviset kontrollit. Suositus standardien pitoisuuksiksi:

a. Lisää 25 µL LAL-reagenssivettä kuoppiin G2 ja G3.
b. Lisää 25 µL standardiliuosta 5, 6,25 pg/ml, kuoppiin F2 ja F3, joissa on merkintä 31,25 pg/ml.
c. Lisää 25 µL standardiliuosta 4, 12,5 pg/ml, kuoppiin E2 ja E3, joissa on merkintä 62,5 pg/ml.
d. Lisää 25 µL standardiliuosta 3, 25 pg/ml, kuoppiin D2 ja D3, joissa on merkintä 125 pg/ml.
e. Lisää 25 µL standardiliuosta 2, 50 pg/ml, kuoppiin C2 ja C3, joissa on merkintä 250 pg/ml.
f. Lisää 25 µL standardiliuosta 1, 100 pg/ml, kuoppiin B2 ja B3, joissa on merkintä 500 pg/ml.

8.8 Fungitell®-reagenssin lisääminen ja levyn inkubointi

a. Lisää 100 µL Fungitell®-reagenssia kaikkiin kuoppiin (jotka sisältävät negatiiviset kontrollit, standardit ja näytteet) käyttäen toistopipettiä.
b. Aseta levy mikrolevyn lukijaan (joka on tasapainotettu lämpötilaan 37 °C), poista kansi ja ravistele 5–10 sekunnin ajan. Jos mikrolevyn lukijassa ei ole levyn ravistelutoimintoa, voidaan käyttää ulkoista mikrolevyn ravistelijaa.

Lue levyä **ilman kantta** 405 nm:ssä vähennettynä arvolla 490 nm, 40 minuutin ajan 37 °C:ssa. Huomautus: Jos ravistelun ja lukemisen välillä ei jää aikaa poistaa kantta, ravistele ilman kantta varmistaaksesi lukemisen ilman kantta.

9. Laske tulokset

Kerää tiedot ja analysoi seuraavasti: Tarkastele testinäytteiden kineettisiä kuvaajia ja etsi standardien kuvaajiin verrattavissa olevia muita kineettisiä malleja kuin tasaisen lisäyksen mallia. Mitätöi kuvaajat, jotka näyttävät optisesti virheellisiltä (niiden kineettiset mallit eivät esim. noudata standardien mallia). Laske absorbanssin muutosnopeuden keskiarvo (milliabsorbanssiyksikköä minuuttia kohden) kaikille pisteille välillä 0–40 minuuttia (ohjelmisto suorittaa). Interpoloi näytteen (1→3)-β-D-glukaanipitoisuudet standardikuvaajasta (ohjelmisto suorittaa).

10. Laadunvalvonta

- Standardikuvaajan (lineaarinen vs. lineaarinen) korrelaatiokertoimen (r) tulee olla ≥ 0,980.
- Kuopat, joissa on 25 µL LAL-reagenssivettä, ovat negatiivisia kontrolleja. Negatiivisten kontrollien nopeusarvojen (esim. milliabsorbanssiyksikköä minuutissa) tulee olla alle 50 % alimmasta standardista. Jos näin ei ole, analyysi on toistettava uusilla reagensseilla.
- Monimutkaisten näytteiden käsittely. Jos analyysin suorittaja havaitsee testattaessa näytteen, esimerkiksi samean tai väärän värisen näytteen (esimerkiksi erittäin hemolysoitunut, lipeeminen tai liikaa bilirubiinia sisältävä) kinetiikan olevan epänormaali, näyte on laimennettava LAL-reagenssivedellä ja testattava uudelleen. Laimennos huomioidaan tuloksia esitettäessä kertomalla tulos laimennustekijällä. **Tyypillisesti laimennuskerroin syötetään näytteelle ohjelmiston asetuksiin, ja korjaus tapahtuu automaattisesti.**

Huomautus:

- Jokaisen testin käyttäjän tulee ottaa käyttöön laadunvalvontaohjelma analyysin suorittamistekniikan osaamisen varmistamiseksi laitoksen soveltuvien määräysten mukaisesti.
- Suosittelemme seerumin kontrollinäytteiden (negatiivinen, lähellä raja-arvoa tai voimakkaan positiivinen) määrittämistä laboratorion lisätarkistusten ja hyvän laboratoriokäytännön yhteydessä. Näitä ei sisälly Fungitell®-pakkaukseen.

11. Tulosten tulkinta

NEGATIIVINEN TULOS

(1→3)-β-D-glukaaniarvot < 60 pg/ml tulkitaan negatiivisiksi tuloksiksi.

Testin suorittavan laboratorion on tiedotettava testin määräävälle lääkärille, että kaikki sieni-infektiot eivät aiheuta seerumin (1→3)-β-D-glukaanitasojen kohoamista. Jotkin sienet, kuten suku Cryptococcus[3,4], tuottaa erittäin matalia (1→3)-β-D-glukaanitasoja. Mucorales-sienet, kuten *Absidia, Mucor* ja *Rhizopus*[1,4], eivät tietojen mukaan tuota (1→3)-β-D-glukaania. Samoin *Blastomyces dermatitidis* tuottaa hiivavaiheessaan vain vähän (1→3)-β-D-glukaania, ja blastomykoosipotilailla ei tavallisesti ole havaittavia (1→3)-β-D-glukaanitasoja Fungitell®-analyysissä[5].

MÄÄRITTELEMÄTÖN TULOS

Arvot välillä 60–79 pg/ml määritellään tuloksettomiksi. Tällöin suositellaan lisänäytteiden ottamista ja seerumin lisätestauksia. Toistuva näytteenotto ja testaaminen parantavat hyödyllisyyttä diagnoosin apuna.

POSITIIVINEN TULOS

(1→3)-β-D-glukaaniarvot ≥ 80 pg/ml tulkitaan positiivisiksi tuloksiksi. Positiivinen tulos ei määritä sairauden esiintymistä, ja sitä tulee käyttää yhdessä muiden kliinisten löydösten kanssa diagnoosin tekemiseen.

12. Määrityksen rajoitukset

- Sieni-infektion kudossijainnit[10], kapseloituminen ja tiettyjen sienten tuottaman (1→3)-β-D-glukaanin määrä voivat vaikuttaa tämän analyytin pitoisuuteen seerumissa. Heikentynyt kyky tuoda (1→3)-β-D-glukaania verenkiertoon voi heikentää kykyä havaita tiettyjä sieni-infektioita.
- Joidenkin henkilöiden (1→3)-β-D-glukaanitaso on kohonnut ja sijoittuu määrittelemättömälle alueelle. Tällaisissa tapauksissa suositellaan seurantatestausta.
- Potilaan testauksen toistuvuus riippuu sieni-infektion suhteellisesta riskistä. Riskipotilaille suositellaan näytteenottoa vähintään kahdesta kolmeen kertaa viikossa.
- Positiivisia tuloksia on löytynyt hemodialyysipotilailta[19,20,38], potilailta, joita on hoidettu tietyillä fraktioiduilla verivalmisteilla, kuten seerumin albumiinilla ja immunoglobuliineilla[23,25], ja näytteistä tai potilailta, jotka ovat altistuneet glukaania sisältäville sideharsolle ja kirurgisille sienille. Potilaiden seerumin (1→3)-β-D-glukaanitason palaaminen perustasolle kestää 3–4 vuorokautta leikkauksen aikana (1→3)-β-D-glukaania sisältäville sienille ja sideharsolle altistumisen jälkeen[21,22]. Tämä on otettava huomioon leikkauspotilaiden näytteiden ottamisen ajoituksessa.
- Kantapäästä tai sormesta otettavat pistosnäytteet eivät kelpaa, koska pistopaikan valmisteluun käytetyn, alkoholilla kostutetun sideharson (ja mahdollisesti myös veren ihon pinnalle kertymisen) on osoitettu kontaminoivan näytteet. Tähän mennessä ei tutkimuksissa ole havaittu eroja keskuslaskimoyhteyden ja injektiokanyylin kautta saatujen näytteiden välillä[26,27].
- Väärä positiivisia (1→3)-β-D-glukaanituloksia aiheuttavia tekijöitä käsittelevä kattava katsausartikkeli, katso Finkelman, M.A., Journal of Fungi (2021)[39].
- Testitasot on laadittu aikuispotilailla. Imeväisten ja lasten normaalitasoja ja raja-arvoja tutkitaan edelleen[28,29].

13. Suorituskykyominaisuudet

13.1 Raja-arvot ja odotettavissa olevat arvot

Beetaglukaaniarvojen on osoitettu olevan koholla useiden sieni-infektioiden yhteydessä prospektiivisessa monikeskustutkimuksessa[31], jonka tarkoituksena oli määrittää Fungitell®-analyysin diagnostinen herkkyys ja diagnostinen spesifisyys (katso vertailutestit alla). Kun merkkejä ja oireita esiintyy tason ollessa vähintään 80 pg/ml, on positiivinen ennustearvo potilaan sieni-infektiolle 74,4–91,7 %. Jos merkkejä ja oireita ei ole tason ollessa alle 60 pg/ml, on negatiivinen ennustearvo 65,1–85,1 %.

13.2 Kliininen suorituskyky

Fungitell®-analyysin suorituskykyominaisuuksien validoimiseksi suoritettiin prospektiivinen monikeskustutkimus[21]. Testiä verrattiin muihin sieni-infektioiden ja fungemioiden vakiohavaitsemismenetelmiin (ts. veriviljelyyn, biopsianäytteiden histopatologiseen tutkimukseen ja radiologisiin merkkeihin).

Analyysillä testattiin kolmesataaviisikymmentäyhdeksän (359) potilasta. Jokaiselta potilaalta otettiin yksi näyte. Pienen riskin potilaisiin kuului ilmeisen terveitä henkilöitä sekä tutkimuskeskuksissa henkilöitä, jotka oli otettu sairaalahoitoon muusta syystä kuin sieni-infektion takia. Tutkittavat rekrytoitiin kuudessa kliinisessä tutkimuskeskuksessa Yhdysvalloissa. Neljä tutkimuskeskuksista suoritti analyysin ja testasi yhteensä 285 näytettä. ACC testasi kaikki 359 näytettä kahdesti, mutta käytti vain toista tulossarjaa analyysin suorituskykyominaisuuksien määrittämiseen. Toisen analyysisarjan tulokset eivät eronneet tilastollisesti ensimmäisen sarjan tuloksista.

- **Diagnostinen herkkyys**
  Herkkyys koko potilaspopulaatiolle (359), mukaan lukien kryptokokkoosipotilaat, oli 65,0 % ([60,1–70,0 % 95 % luottamusvälillä (CI)](Taulukko 1).
- **Diagnostinen spesifisyys**
  Spesifisyys oli 81,1 % (77,1–85,2 % CI). Analysoitaessa 170 henkilöä, jotka olivat sieni-infektion suhteen negatiivisia ja näennäisen terveitä, analyysin spesifisyys oli 86,5 % (82,8–90,1 % C.I.). Kun mukaan otettiin 26 lisäpotilasta, jotka olivat sieni-infektion suhteen negatiivisia, mutta joilla oli muita sairauksia, havaittu spesifisyys oli 81,1 % (77,1–85,2 % CI).

Taulukko 1 ACC:n testitulokset raja-arvolla 60–80 pg/ml tutkimuskeskuksittain

Tutki-mus-keskus	Todistettu/todennäköinen **Herkkyys** >= 80 pg/ml			**Spesifisyys** < 60 pg/ml			Kyseenalainen 60 <= X < 80	Yhteensä
	Pos/ Klin. Pos	**Herkkyys**	Positiivinen ennustearvo	Neg/ Klin. Neg	**Spesifisyys**	Negatiivinen ennustearvo		
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/A	0/0	N/A	0,0	0	1
Yhteensä	106/163	65,0	80,9	159/196	81,1	76,8	21	359

Kun ACC:n (359 näytettä) ja kliinisten tutkimuskeskusten (285 näytettä) saamia tuloksia verrataan kliiniseen diagnoosiin, on ACC:n herkkyys 64,3 % (58,8–69,9 % CI) ja tutkimuskeskusten herkkyys 61,5 % (55,9–67,2 % CI). ACC:n spesifisyys on 86,6 % (82,7–90,6 % CI) ja tutkimuskeskusten 79,6 % (74,9–84,3 % CI).

Kandidiaasi

Prospektiivisessa tutkimuksessa oli 107 kandidiaasipositiiviseksi diagnosoitua potilasta. Näistä 107 potilaasta 83 sai positiivisen tuloksen Fungitell®-analyysissä.

Associates of Cape Cod, Inc.:lle hankittiin sataseitsemänkymmentäviisi kandidiaasin kirjastonäytettä. 145 näistä 175:stä oli analysoitaessa positiivisia.

Aspergilloosi

Yhteensä 10 potilasta oli positiivisia aspergilloosin suhteen. Näistä 10 potilaasta 8 sai positiivisen tuloksen analyysissä.

Fusarioosi

Kolme potilasta oli positiivisia fusarioosin suhteen. Näistä 3 potilaasta 2 sai positiivisen tuloksen analyysissä.

Antifungaalinen lääkehoito

Se, saiko potilas antifungaalista lääkehoitoa vai ei, ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi analyysin herkkyyteen. Potilaista 118 oli diagnosoitu positiivisiksi invasiivisen sieni-infektion suhteen ja sai antifungaalista hoitoa. Näistä 82 sai positiivisen tuloksen analyysistä (herkkyys 69,5 %; 61,2–77,8 % CI). Lisäksi kaksikymmentäneljä (24) potilasta oli saanut positiivisen diagnoosin, mutta ei saanut antifungaalista hoitoa. Näistä 18 sai positiivisen tuloksen analyysistä (herkkyys 75 %; 57,7–92,3 % CI).

13.3 Testin korrelaatio

Neljä tutkimuskeskuksista analysoi yhteensä 285 näytettä. Tutkimuskeskusten testitulosten kvantitatiivinen korrelaatio Associates of Cape Cod, Inc.:n tulosten kanssa oli 96,4 %. Associates of Cape Cod, Inc.:n korrelaatio eri testauspaikkojen kanssa oli 90,6–99,2 %.

13.4 Täsmällisyys

Fungitell®-analyysin täsmällisyyttä (ts. toistettavuutta ja uusittavuutta) arvioitiin käyttämällä kymmentä (10) eri näytettä, joista kukin testattiin kolmessa tutkimuspaikassa kolmena eri päivänä. Analyysien sisäinen vaihtelu vaihteli välillä 0,9–28,9 % ja toimi toistettavuuden mittana. Analyysien välinen vaihtelu vaihteli välillä 3,9–23,8 % ja toimi uusittavuuden mittana. Neljä (4) negatiivista näytettä jätettiin pois kummastakin analyysistä.

13.5 Mittausalue ja lineaarisuus

Tulokset esitetään muodossa pg/ml seerumia, ja ne sijoittuvat välille ei-havaittavissa (< 31 pg/ml) ja > 500 pg/ml. Ohjelmisto tulostaa tulokset tai ne luetaan standardikuvaajalta. Jotta arvoille yli 500 pg/ml saataisiin tarkat arvot, on näyte laimennettava LAL-reagenssivedellä ja testattava uudelleen. Kuten Laadunvalvonta-kohdassa on kuvattu, Fungitell®-analyysin mittausalueen kattavan standardikuvaajan (lineaarinen vs. lineaarinen) korrelaatiokertoimen (r) tulee olla ≥ 0,980 ja negatiivisten kontrollien nopeusarvojen (esim. milliabsorbanssiyksikköä minuutissa) tulee olla alle 50 % alimmasta standardista. Jos näin ei ole, analyysi on toistettava uusilla reagensseilla.

13.6 Häiritsevät aineet

Seuraavat näyteolosuhteet voivat häiritä tarkan Fungitell®-analyysituloksen saamista:

- Väärän väriset tai sameat, kuten erittäin hemolysoituneet, lipeemiset tai liikaa bilirubiinia sisältävät näytteet, voivat häiritä analyysiä optisesti. Jos kyseisiä näytteitä testataan, on tarkistettava, näkyykö testituloksissa todisteita optisesta virheestä ja/tai epätavallisista kineettisistä malleista.
- Kohonnut immunoglobuliini G -taso, jota seerumissa voivat aiheuttaa esimerkiksi multippelit myelooma, voi saostaa reaktioseoksen, kun esikäsiteltyyn seerumiin lisätään Fungitellä®[30].
- Tämän kirjoittamisen hetkellä ei ole kuvattu muita Fungitell®-reagenssin tekijä G:tä ((1→3)-β-glukaanin detektio-osa) aktivoivia aineita kuin (1→3)-β-glukaani. Joissakin tutkimuksissa, joissa on tehty väitteitä ristireagoivuudesta, oletetun aktivoivan materiaalin käsittely puhdistetulla (1→3)-β-glukanaasilla on poistanut kyseisen signaalin, mikä osoittaa, että havaittu aktivaatio on johtunut kontaminoivasta (1→3)-β-glukaanista[15]. Myös seiniproteaasikontaminaatio voi johtaa para-nitroaniliinin vapautumiseen Fungitell®-reaktioseoksissa, mutta nämä proteaasit inaktivoituvat osittain esikäsittelyprosessissa.

14. Meta-analyysit

Lisäksi seerumin (1→3)-β-D-glukaaniin pohjautuvasta tuesta invasiivisten sienisairauksien diagnostiikassa on julkaistu lukuisia vertaisarvioituja tutkimuksia, mukaan lukien diagnostisen suorituskyvyn meta-analyysit[32,33,34,35,36,37].

15. Symbolien selitykset

	Viimeinen käyttöpäivä		Katso käyttöohjeet
Σ N	Sisältää "N" testiä varten riittävän määrän	EC REP	Valtuutettu edustaja EU:ssa
LOT	Eräkoodi	CE	CE-merkintä
IVD	In vitro -diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite	Rx only	Vain hoitomääräyskäyttöön
REF	Luettelonumero		Huomio
	Lämpötilarajoitus		Suojattava auringonvalolta
	Valmistaja		Maahantuoja
CH REP	Valtuutettu edustaja Sveitsissä		

16. Valtuutetut edustajat / maahantuoja

EC REP Emergo Europe, Westervoortsedijk 60, 6827 AT Arnhem, Alankomaat

CH REP	**Valtuutettu edustaja Sveitsissä** MedEnvoy Switzerland Gotthardstrasse 28, 6302 Zug, Sveitsi
	Maahantuoja **MedEnvoy Global B.V.** Prinses Margrietplantsoen 33- Suite 123 2595 AM The Hague, Alankomaat

Australialainen sponsori:
Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park
201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Australia

Huomautus: Vakavat vaaratilanteet, jotka ovat tapahtuneet tämän laitteen yhteydessä, on ilmoitettava valmistajalle ja sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa käyttäjä ja/tai potilas on.

17. Yhteystiedot

Yhtiön pääkonttori – Associates of Cape Cod, Inc.
Puh: 888 395-2221 tai 508 540 3444 • Faksi: 508 540 8680
Sähköposti: custservice@acciusa.com • www.acciusa.com

Yhdistynyt kuningaskunta / Eurooppa – Associates of Cape Cod Int'l., Inc.
Unit 1 F/G/H Academy Business Park, Lees Road
Knowsley, Liverpool L33 7SA, Yhdistynyt kuningaskunta
Puh: (44) 151–547–7444 • Fax: (44) 151–547–7400
Sähköposti: info@acciuk.co.uk • www.acciuk.co.uk

18. Versiohistoria

Versiot 0–11: Vaihdettu testaus kolmena rinnakkaisena kahteen rinnakkaiseen. Vaihdettu reagenssilaatuinen vesi LAL-reagenssiveteen. Yhdistetty KCL- ja KOH-komponentit emäksiseksi esikäsittelyliuokseksi. Poistettu mikrolevy pakkauksesta ja muutettu se tarvittavaksi, mutta ei pakkauksen mukana toimitettavaksi tarvikkeeksi. Vaihdettu valtuutettu edustaja Euroopassa ja lisätty australialainen sponsori. Vähäisiä lisäselityksiä, muotoilua, symbolien lisäämistä, lisättyjä häiritseviä aineita.
Versio 12: Poistettu EY-edustaja, Emergo Europe.
Versio 13: Päivitetty Ison-Britannian osoite ja poistettu Saksa. Lisätty MedEnvoy EU-maahantuojana ja poistettu ACC Europe GmBh kohdasta 17. Korjattu pieniä kielioppivirheitä. Päivitetty käytetyt symbolit. Lisätty EY-edustajan, Sveitsin maahantuojan ja CH-edustajan nimi ja osoite.

19. Viitteet

1. Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-glucan levels of culture supernatants of a variety of fungi. Medical Mycology 44: 267-272.
2. De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P. et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institutes of Allergy and Infectious disease Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Concensus Group. Clin. Inf. Dis. 46: 1813-1821.
3. 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.
4. Binder, U., Maurer, E., and Lass-Florl, C. 2014. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. Lin. Microbiol. Infect. 20 (Suppl.6): 60-66.
5. Girouard, G., Lachance, C., and Pelletier, R. 2007. Observations of (1→3)-β-D-Glucan detection as a diagnostic tool in endemic mycosis caused by Histoplasma or Blastomyces. J. Med. Mycology 56: 1001-1002.
6. 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.
7. Fishman, J.A., Rubin, R.H. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine. 1998: 338:1741-1751.
8. 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.
9. Fridkin, S.K. and Jarvis, W.R. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Micro. Rev. 9: 499-511.
10. Alexander, B., Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. Transpl. Infectious Dis. 2002: 4 (Suppl. 3):32-37
11. Lass-Florl, C. 2009. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 52: 197-205.
12. 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.
13. Litvintseva, 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.
14. 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.
15. Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in Limulus. Thrombosis Res. 68: 1-32.
16. Tanaka, S., Aketagawa, J., Takahashi, S., Tsumuraya, Y., and Hashimoto, Y. 1991. Activation of a Limulus coagulation factor G by (1→3)-β-D-Glucans. Carbohydrate Res. 218:167-174.
17. 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 amebocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. Carbohydrate Res. 217:181-190.
18. 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.
19. Kanda, H., Kubo, K., Hamasaki, K., Kanda, Y., Nakao, A., Kitamura, T., Fujita, T., Yamamoto, K., and Minura, 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., Miyasaka, T., Ameku, 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. 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., 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.
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, I., 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. Posteraro B., De Pascale, G., Tumbarello, 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., Kongolo, G., Dusol, L., Imestouren, F., Cornu, M., Leke, A., and Chouaki, T. 2013. (1→3)-β-D-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. J. of Materernal-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 Waldenstrom'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 (ECIL-3). Clin Infect Dis. 2012; 54:633-43.
35. Onishi A1, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, Morinobu A, Nishimura K, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for Pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2012; 50:7-15.
36. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β-D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:39-49.
37. He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-β-d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. J Microbiol Immunol Infect; 2015 Aug;48:351-61.
38. 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

Lisäviitteitä löytyy verkkosivustoltamme osoitteesta Fungitell.com

Testausmenetelmän pikaopas -tiivistelmän voi ladata Fungitell.com-verkkosivustoltamme osoitteesta:
https://www.fungitell.com/pdfs/Fungitell_ProcedureOutline_PR18-016.pdf