

Efficacy of Beta D- Glucan Serologic Test in Invasive Fungal Infections Early Detection in Patients with Hematologic Malignancies in Southern Iran

Zahedi E¹, Dehghanian A^{2*}, Rezvani A³, Barzegar A⁴

¹M.Sc., Department of Biochemistry, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

²Assistant Professor, Molecular pathology and cytogenetics division, Department of Pathology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³Assistant Professor, Department of Hematology and Medical Oncology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁴M.Sc., Motahari Polyclinic, Department of Pathology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Abstract

Introduction: Fungal infections are a major concern in immunocompromised patients, such as patients with hematologic malignancies and bone marrow transplants. Opportunistic infections such as invasive fungal infections can lead to poor outcomes and a high probability of death in such patients. Gold standard methods of fungi detection are intrusive and time-consuming. Therefore, they may not be the method of choice to detect such infections rapidly; however, they are always mandatory. Next to gold-standard methods, serologic methods are rapid and non-invasive methods that have been approved for use as an adjunct to classic methods for quicker detection of fungal infections.

Methods: In this study, 68 patients diagnosed with hematologic malignancies and suspicious of fungal infection were enrolled to detect fungi with serologic testing of Beta D-Glucan using ELISA. The authors evaluated the association of malignancy type, clinical signs, and patients' para-clinical data with positive Beta D-Glucan tests.

Results: Out of 43 men and 25 women participating in this study, 79% had positive test results.

Conclusion: There was no significant association between malignancy type, clinical signs, patients' para-clinical data, and their positive serology tests. Considering the probable false-positive results due to infection and the use of certain antibiotics in such immunocompromised patients, the authors concluded that the Beta D-Glucan ELISA test might not be a sensitive diagnosis means to diagnose fungal infections in patients with hematologic malignancies.

Keywords: Hematologic Neoplasms, Invasive Fungal Infections, Beta-D-Glucan

Sadra Med Sci J 2021; 9(4): 343-352.

Received: Jul. 17th, 2021

Accepted: Nov. 6th, 2021

* Corresponding Author: **Dehghanian A.** Assistant Professor, Molecular pathology and cytogenetics division, Department of Pathology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, adehghan@sums.ac.ir

مجله علوم پزشکی صدرا

دوره ۹، شماره ۴، پاییز ۱۴۰۰، صفحات ۳۴۳ تا ۳۵۲

تاریخ پذیرش: ۰۰/۰۸/۱۵ تاریخ دریافت: ۰۰/۰۴/۲۶

مقاله پژوهشی

(Original Article)

ارزیابی کارایی تست سرولوژیک بتا دی گلوکان در تشخیص زودهنگام عفونتهای قارچی در بیماران با بدخیمی های خونی در جنوب ایران

الهه زاهدی^۱، امیررضا دهقانان^{۲*}، علیرضا رضوانی^۳، ابوذر برزگر^۴

^۱ کارشناسی ارشد، بخش بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، شیراز، ایران
^۲ استادیار، مولکولار پاتولوژی و سیتوژنتیک، بخش پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۳ استادیار، بخش هماتولوژی و انکولوژی، بخش داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۴ کارشناسی ارشد، درمانگاه شهید مطهری، بخش پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

مقدمه: بیماری های قارچی مهاجم با افزایش مرگ و میر بیماران دارای بدخیمی های خون در ارتباط می باشد. از این رو تشخیص و درمان به موقع بیماری های قارچی در این بیماران ضروری بوده و میتواند مرگ و میر آنها را کاهش دهد. با توجه به تهاجمی و زمان بر بودن روش های تشخیص قطعی تشخیص عفونتهای قارچی، روشهای سریع تر و غیر تهاجمی مانند روشهای سرولوژیک تشخیصی میتوانند به عنوان روش های کمکی در ارزیابی عفونت های فرصت طلب در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی استفاده شوند. این روش های تشخیصی جدید، تشخیص زود هنگام و به دنبال آن امکان درمان به موقع را فراهم می کند.

روش ها: برای انجام این مطالعه، نمونه خون ۶۸ بیمار مبتلا به بدخیمی های خونی مشکوک به عفونت های قارچی، جهت انجام تست تشخیصی آنتی ژن بتا دی گلوکان به روش الیزا مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط مثبت شدن تست با نوع بدخیمی و همچنین علامتهای بالینی و پاراکلینیکی بررسی گردید.

یافته ها: در بین بیماران ۴۳ نفر مرد و ۲۵ نفر زن بودند و تست مثبت در ۷۹٪ موارد مشاهده گردید.

نتیجه گیری: هرچند نتایج این مطالعه حاکی از عدم ارتباط نوع بدخیمی، علائم بالینی و یافته های پاراکلینیکی با مثبت شدن تست بتا دی گلوکان بود. با در نظر گرفتن احتمال بالای موارد مثبت کاذب به علت احتمال عفونتهای باکتریال همزمان و مصرف آنتی بیوتیکها در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی، نتایج این مطالعه نشان داد که ارزیابی بتا دی گلوکان تست مناسبی برای تشخیص زود هنگام بیماری های قارچی مهاجم در بیماران دارای سرطان خون نمی باشد.

واژگان کلیدی: نئوپلاسم های هماتولوژی، عفونت های مهاجم قارچی، بتا دی گلوکان

* نویسنده مسئول: امیررضا دهقانان، استادیار، مولکولار پاتولوژی و سیتوژنتیک، بخش پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران،

adehghan@sums.ac.ir

مقدمه

بیماری های قارچی مهاجم با افزایش مرگ و میر در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی و دریافت کننده های رژیم های شیمی درمانی بویژه افراد با بدخیمی های هماتولوژیک و بیمارانی که پیوند سلولهای بنیادی خون ساز دریافت کرده اند، ارتباط مستقیمی دارد لذا شناسایی این دسته از میکروارگانیسمهای مهاجم پیش از وخامت حال بیماران میتواند منجر به تسریع در انتخاب درمان مناسب و جلوگیری از مرگ و میر بیماران گردد (۱).

روش های تشخیصی کلاسیک این میگرورگانیسم ها همچون هیستوپاتولوژی، کماکان استاندارد طلایی تشخیص عفونت قارچی مهاجم میباشد اما به علت سختی و تهاجمی بودن این فرایندها، روشهای تشخیصی غیر تهاجمی جدید شامل انجام تستهای سرولوژی و اندازه گیری بیومارکرهای بیوشیمیایی، امروزه از ارزش ویژه ای برخوردار شده اند (۲). گونه های اسپرژیلوس و کاندیدا شایع ترین پاتوژن های عفونتهای مهاجم ذکر شده می باشند (۳، ۴). هرچند گونه های غیر شایع تر همچون موکور مایکوسیس، فوزاریوم و تریکوسپوریوم هم میتوانند مسئول عفونتهای قارچی فرصت طلب باشند (۵).

تاخیر در شروع درمان عفونتهای فرصت طلب با افزایش احتمال مرگ و میر همراه می باشد (۶، ۷) و از آنجایی که بیشتر علائم بالینی عفونت های ناشی از میکروارگانیسم های پاتوژن اعم از باکتری، ویروس و قارچ می تواند غیر اختصاصی و غیر قابل تمایز از یکدیگر باشند، جهت شروع به موقع درمان صحیح با طیف اثر بر روی میکروارگانیسم خاص، نیازمند تشخیص زودهنگام نوع پاتوژن می باشیم. روش های تشخیصی کلاسیک و استاندارد طلایی شامل کشت و هیستوپاتولوژی می باشند که هر یک کاستی های خود را دارد (۸). تشخیص با کمک هیستوپاتولوژی روی نمونه بافتی بوده و یک روش تهاجمی و زمان بر تشخیصی تلقی میگردد مضاف بر اینکه در گروه هدف عفونت های فرصت طلب به علت مهار مغز استخوان، احتمال

ترومبوسیتوپنی و خونریزی پس از نمونه برداری محتمل می باشد (۹). از طرفی کشت مایعات بدن شامل خون و ترشحات تنفسی برداشت شده از لاواژ برونش های ریه، از حساسیت پایینی برخوردار بوده و اغلب زمان بر میباشند، بطوریکه کشت های خون تنها در ۵۰-۶۰٪ از عفونتهای کاندیدای منتشره مثبت میشوند و نیاز به ۲-۵ روز زمان انکوباسیون دارند و همچنین به ندرت در تشخیص عفونت اسپرژیلوس از حساسیت کافی برخوردار می باشند (۱۰-۱۲).

با توجه به محدودیتهای روشهای تشخیصی استاندارد، استفاده از روشهای سرولوژیک در سالهای اخیر اهمیت ویژه ای پیدا کرده اند. بتا دی گلوکان ترکیب پلی ساکاریدی دیواره سلولی قارچی می باشد که از اتصال واحدهای تکراری بتا- دی گلوکز که به صورت خطی به وسیله باند های بتا تشکیل شده است و در بسیاری از گونه های قارچی یافت می شود (۱۳). آنتی ژن ۱،۳ بتا دی گلوکان در طیف وسیعی از عفونتهای قارچی در بدن انسان یافت میشود و ویژگی متمایز آن قدرت تشخیص طیف وسیعی از عفونت های قارچی مختلف می باشد (۱۴، ۱۵). از طرفی مزیت این روش تشخیصی، مثبت شدن آن ۵ تا ۱۰ روز پیش از شروع علائم بالینی و یا تایید عفونت توسط شواهد رادیولوژیک می باشد (۱۶). با توجه به اهمیت تشخیص زودهنگام عفونت های فرصت طلب قارچی در بیماران مبتلا به بدخیمی های خونی، در این مطالعه بر آن شدیم تا ارزش تشخیص زودهنگام عفونتهای قارچی را توسط ردیابی آنتی ژن بتا دی گلوکان در بیماران دارای بدخیمی های خونی بررسی کنیم. در این مطالعه ارتباط علائم غیر اختصاصی کلینیکی و فاکتورهای پاراکلینیکی مرتبط با عفونت در بیماران لوکمییای مایلو بلاستیک، لنفوبلاستیک حاد و لنفوما شناسایی و ارتباط این علائم با مثبت شدن تست آنتی ژن بتا دی گلوکان مورد ارزیابی قرار گرفت.

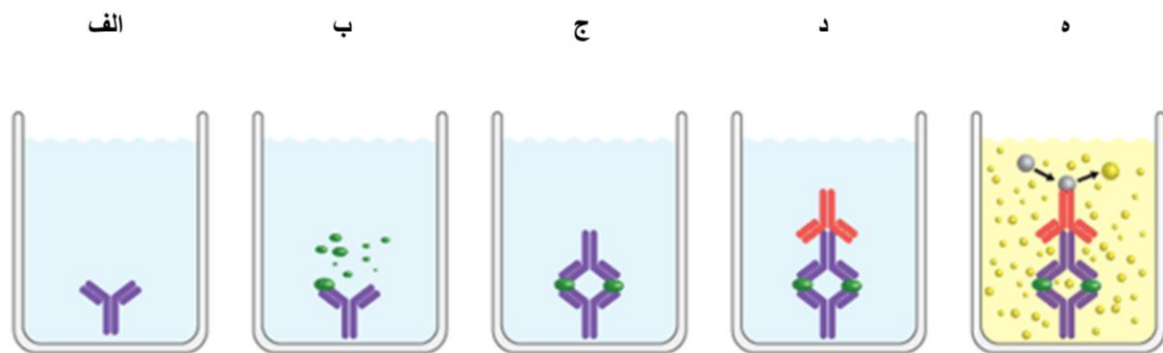
روش‌ها

در این مطالعه که به صورت یک مطالعه مقطعی تعریف شده است بیماران مبتلا به لوکمیی مایلوبلاستیک و لنفوبلاستیک حاد و لنفوم مشکوک به عفونت فرصت طلب قارچی بستری در بخش های انکولوژی بیمارستان نمازی در بازه زمانی یک ساله برای شرکت در این مطالعه انتخاب شدند. سرم بیماران بستری مشکوک جهت ردیابی و حضور آنتی ژن ۱ و ۳ بتا دی گلوکان به کمک روش تشخیصی سرولوژی الایزا مورد بررسی قرار گرفت.

روش سنجش جذب ایمنی آنزیمی یا الایزا یکی از روشهای ایمونولوژیک حساس در تعیین غلظت آنتی ژن های متفاوت میباشد. اساس کار الیزا واکنش بین آنتی ژن و آنتی بادی میباشد که یک آنتی بادی اختصاصی با آنتی ژن هدف واکنش داده و سپس با استفاده از یک آنتی بادی اتصال یافته به یک آنزیم بعنوان سیستم نشانگر، آزمون ادامه یافته و در نهایت با افزودن سوبسترای آنزیم و تبدیل سوبسترا به محصول که یک ماده رنگی می باشد آزمون الایزا به پایان می رسد. طول موج رنگ بدست آمده که نشانگر حضور یک آنتی بادی (و یا آنتی ژن) و نیز غلظت آن می باشد توسط یک دستگاه اسپکتروفتومتر قرائت شده و ثبت می گردد. در فرآیند الیزا ابتدا چاهکهای کیت توسط یک آنتی بادی پایه با غلظتهای بسیار کم (در حد میکروگرم) پر می شود (شکل ۱ الف)) سپس نمونه مورد آزمایش حاوی آنتی ژن هدف به چاهکها اضافه شده (شکل

۱ ب)). در مرحله بعد یک آنتی بادی حاوی جایگاه اتصال آنتی بادی کانژوگه شده با آنزیم به چاهکها اضافه می گردد (شکل ۱ ج)) و در ادامه آنتی بادی دوم متصل به آنزیم جهت نشاندار کردن اتصال و ردیابی آنتی ژن مورد نظر اضافه می گردد (شکل ۱ د)). در مرحله آخر، سوبسترای آنزیم قید شده به چاهکها اضافه شده (شکل ۱ ه)) و در اثر واکنش آنزیمی، تغییر رنگ مد نظر بر اساس غلظت آنتی ژن مربوطه رخ داده و توسط دستگاه اسپکتروفتومتر سنجیده می شود.

در این مطالعه سرم جدا شده از نمونه خون کلات شده (۱۰-۱۵ دقیقه پس از نمونه گیری) بیماران به کمک سانتریفیوژ ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ دور در دقیقه جهت آزمایش بتا دی گلوکان مورد استفاده قرار گرفت. کیت مورد استفاده از شرکت ZellBio GmbH آلمان میباشد. استانداردهای مورد استفاده با غلظتهای ۰٫۷۵، ۱٫۵۰، ۳٫۰۰، ۶۰۰ و ۱۲۰۰ نانوگرم در لیتر از به روش رقیق سازی سریالی (serial dilution) از استاندارد اصلی با غلظت ۲۴۰۰ نانوگرم در لیتر جهت ترسیم نمودار میزان جذب در غلظتهای مختلف بتا دی گلوکان تهیه گشت. پس از اضافه کردن واکنشگر های ذکر شده، میزان جذب نوری نمونه سرم با دستگاه الیزا ریدر (بر پایه اسپکتروفتومتری) در طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شد. بایستی خوانش در



شکل ۱. الف. اضافه کردن آنتی بادی پایه. ب. اضافه کردن نمونه سرم مورد مطالعه. ج. اضافه کردن آنتی بادی کانژوگه. د. اضافه کردن آنتی بادی دوم متصل به آنزیم. ه. اضافه کردن سوبسترای آنزیم و تغییر رنگ.

مشکوک به عفونت فرصت طلب قارچی همراه علائم بالینی غیر اختصاصی و یافته های پاراکلینیکی در جهت مثبت و یا منفی بودن تست سرولوژی آنتی ژن بتا دی گلوکان مورد ارزیابی قرار گرفته و ارتباط نوع بدخیمی و هر یک از علامتها با مثبت شدن تست آنتی ژن از نظر آماری بررسی شد.

از بین بیماران مورد مطالعه، ۲۵ بیمار زن (۳۶/۸٪) و ۴۳ بیمار مرد (۶۳/۲٪) بودند. حداقل سن ۱۸ سال، حداکثر سن ۶۸ سال و میانگین سن بیماران مورد مطالعه ۴۳ با انحراف معیار $14 \pm$ سال محاسبه شد. نتایج مثبت تست بتا دی گلوکان در ۷۹٪ جمعیت مورد مطالعه مشاهده شد و از بین این جمعیت ۷۶٪ خانم و ۸۵٪ آقا بودند. جدول ۱ درصد بیماران مبتلا به هر یک از بدخیمی های خونی در کل جمعیت مورد مطالعه، تعداد تست مثبت در هر یک از بدخیمی ها و ارتباط آماری هر یک از بدخیمی ها با مثبت شدن تست بتا دی گلوکان را نمایش میدهد. جدول ۲ نتایج ارزیابی ارتباط آماری بین علامتهای بیماران مشکوک به عفونت فرصت طلب با مثبت شدن تست الایزا آنتی ژن ۳و۱ بتا دی گلوکان را نشان میدهد.

مدت حداکثر ۱۰ دقیقه صورت گیرد چراکه زمان بیشتر باعث مثبت شدن نتایج به صورت کاذب می شود. میزان بتا دی گلوکان نمونه های مورد مطالعه بر اساس انطباق میزان جذب نوری برمنحنی بدست آمده ازغلظتهای مختلف محلولهای استاندارد محاسبه گشته و مثبت یا منفی بودن حضور آنتی ژن با کات آف ۸۰ نانوگرم در لیتر به عنوان کات آف استاندارد کیت مورد استفاده، مورد بررسی قرار گرفت به طوریکه مقادیر بالای ۸۰ نانوگرم در لیتر مثبت و مقادیر کمتر از این مقدار برای حضور آنتی ژن بتا دی گلوکان منفی در نظر گرفته شد. در این مطالعه، کنترل مثبت تست با غلظت ۱۷۰ نانوگرم در لیتر و کنترل منفی ۲۰ نانوگرم در لیتر در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده ها با کمک نرم افزار SPSS 21.0 vs انجام شد و روش آماری مورد استفاده آنالیز Chi-square test میباشد. P value های کمتر از ۰.۰۵ در این مطالعه حائز اهمیت بوده و از ارزش آماری برخوردار میباشد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۶۸ بیمار مبتلا به بدخیمی های خونی

جدول ۱. فراوانی بیماران مبتلا به هر یک از بدخیمی های خونی در جمعیت بیماران مورد مطالعه ($N = 68$) و تعداد و درصد نمونه های مثبت در هر گروه بدخیمی و ارتباط بین بدخیمی خونی و مثبت شدن تست بتا دی گلوکان.

نوع بدخیمی خونی	تعداد و درصد بیماران مبتلا به بیماری $N=68$	تعداد و درصد تست مثبت بتا دی گلوکان	P-value
Acute myeloid leukemia	(۴۱/۲)۲۸	(/۸۹/۲)۲۵	۰/۳۶
Acute Lymphoblastic Leukemia All –pre B cell T-cell acute Lymphoblastic Leukemia	(/۱۷/۶)۱۲	(/۷۵)۹	۰/۵۵
Hodgkin lymphoma Lymphoma	(/۵/۸)۴	(/۱۰۰/۰)۴	۰/۳۲
Diffuse large B cell leukemia T- cell lymphoma Burkitt lymphoma Anaplastic lymphoma High grade lymphoma	(/۱۷/۶)۱۲	(/۷۵)۹	۰/۵۷
Chronic Lymphoblastic Leukemia	(/۱/۵)۱	۰	۰/۶۳

Multiple myeloma Plasma cell neoplasm	(.۷۳)۵	(.۱۰۰)۵	۰/۲۶
Myelo dysplastic syndrome Myelo proliferative neoplasm	(.۱/۵)۱	.	۰/۱۹
Chronic myelogenous leukemia	(.۳)۲	(.۵۰)۱	۰/۲۵
Primary Testis lymphoma with CNS involvement	(.۱/۵)۱	.	۰/۱۹
MDS with Excess Blast	(.۱/۵)۱	(.۱۰۰)۱	۰/۶۳
Plasma Blastic lymphoma	(.۱/۵)۱	.	۰/۲۵

جدول ۲. ارتباط بین علائم کلینیکی و یافته های پاراکلینیکی بیماران بدخیمی خونی مشکوک به عفونت فرصت طلب و مثبت شدن تست الایزا آنتی ژن بتا دی گلوکان.

علائم بیمار مشکوک به عفونت قارچی	تعداد بیماران دارای تست مثبت بتا دی گلوکان که علامت بالینی دارند	P-Value (Cut-off 80 ng/L)
cough سرفه	۱۵	۰/۳۵۲
Fever تب	۴۳	۱/۰۰۰
Chills لرز	۱۱	۰/۱۶۳
Dyspnea تنگی نفس	۱۳	۰/۷۵۴
Hemoptysis خلط خونی	۳	۱/۰۰۰
Pleuritic chest pain درد قفسه سینه	۷	۰/۶۹۳
Leukocytosis لکوسیتوز	۱۳	۰/۰۹۹
Leukopenia لکوپنی	۲۹	۰/۶۵۰
Pleural friction rub سایش پلورای ریوی	۱۱	۰/۵۱۱
PND ترشح پشت بینی	۹	۰/۴۵۷
Orbital swelling تورم چشمی	۳	۱/۰۰۰
Lung infiltration ارتشاح سلول های التهابی پارانشیم ریه	۱۰	۰/۵۱۱
Sinus wall thickening ضخیم شدن دیواره سینوس	۳	۰/۵۸۵
Pleural Effusion تجمع مایع پشت فضای جنب	۱	<۰/۰۰۱
Facial pain and swelling درد صورت	۳۱	<۰/۰۰۱

همانطور که در جدول ۲ نمایش داده شده است، ارتباط آماری معنی داری بین هیچکدام از علائم بالینی و یافته های پاراکلینیکی مشاهده شده در بیماران و مثبت شدن تست سرولوژیک تشخیص بتا دی گلوکان مشاهده نشد.

بحث

سرطان های خونی از مهمترین بدخیمی هایی میباشند که احتمال عفونت های فرصت طلب در بیماران درگیر با آنها به علت تضعیف سلولهای مغزاستخوان بالا میباشد. افت گلبولهای قرمز، پلاکتها و از همه مهمتر گلبولهای سفید که نقش بسزایی در مبارزه با عفونت دارند را در این بیماران میتوان شاهد بود. از میان انواع عفونت هایی که به واسطه ضعف ایمنی در این بیماران اتفاق می افتد عفونت با ارگانیسیم های فرصت طلب همچون قارچ ها و انگل ها می باشد. قارچ های مختلفی در این بیماران مسئول بیماری زایی می باشد که از آن جمله می توان آسپرژیلوس و کاندیدا را نام برد .

در این مطالعه با توجه به شک بالینی بالا مبنی بر وجود عفونت های قارچی سیستمی در بیماران با بدخیمی های خونی بر آن شدیم تا روش سریع و ارزان تست سرولوژیک بتا دی گلوکان را در این بیماران جهت تشخیص عفونت قارچی بررسی کنیم. بررسی مطالعات مختلف نشان می دهد کات آف های مختلفی جهت مثبت تلقی کردن تست سرولوژیک بتا دی گلوکان پیشنهاد شده است (17, 1).

براساس مطالعات قبلی و همچنین توصیه شرکت سازنده کیت، نتایج تست بتا دی گلوکان زیر ۸۰ نانو گرم در لیتر منفی تلقی می شوند و نتایج بین ۸۰-۱۴۰ نانو گرم در لیتر نامشخص و مقادیر بالای ۱۴۰ نانو گرم در لیتر مثبت تلقی می شوند (۲). فراوانی موارد مثبت تست بتا دی گلوکان در جمعیت مورد مطالعه این تحقیق (۷۹٪) مشابه با موارد گزارش شده در مطالعات پیشین بود (۲، ۵). در مورد بیماران سرطان خونی جمعیت متنوعی از بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت که تنوع بدخیمی خونی این بیماران شامل انواع لوکمیا های لنفوبلاستیک،

میلوبلاستیک و لنفوم درجه بالا و پایین بود. به دنبال مقایسه میزان مثبت شدن تست بتا دی گلوکان در گروه های مختلف سرطان های خونی، نتایج بدست آمده فاقد ارزش آماری بود که می توان نتیجه گرفت که تست بتا دی گلوکان را می توان در انواع مختلف سرطان خون صرف نظر از نوع آن استفاده کرد و نوع سرطان خون نقشی درمیزان مثبت شدن این تست ندارد .

مقایسه نتایج تست بتا دی گلوکان با هر یک از علائم بالینی و یافته های پاراکلینیکی بیماران نیز ارتباط معناداری نشان نداد که این موضوع بر خلاف نتایج مطالعات قبلی است (۱۸، ۱۹). این مسئله را میتوان به نقص این روش تشخیصی نسبت داد به طوریکه مطالعات اخیر حکایت از افزایش احتمال موارد مثبت کاذب این تست تشخیصی دارد (۲) و این عدم ارتباط معنادار یافته های بالینی و آزمایشگاهی با نتیجه تست بتا دی گلوکان می تواند به همین دلیل باشد. با توجه به شرایط بالینی بیماران دارای بدخیمی های خونی و بالا بودن احتمال عفونت های باکتریال و همچنین غیر اختصاصی بودن علائم بالینی عفونتهای میکروارگانیسیمهای مختلف، احتمال درمان آنتی باکتریال در این بیماران پیش از شروع درمانهای ضد قارچ محتمل می باشد و مصرف آنتی بیوتیکهایی از دسته پنی سیلینها مانند پیراسیلین خود می تواند علتی برای مثبت کاذب شدن نتایج در جمعیت مورد مطالعه باشد (۲۰-۲۲). همچنین در برخی مطالعات، عفونت خونی باکتریال که در بیماران بدخیمی خونی بستری در بیمارستان بسیار محتمل می باشد را نیز به عنوان عامل موثر در مثبت کاذب نشان دادن نتایج تست آنتی ژن بتا دی گلوکان می دانند (۲۳).

یکی از محدودیت هایی که در مطالعه ما باعث می شود نتوانیم در بیماران درصد موارد مثبت کاذب را تعیین کنیم، عدم انجام تست تشخیصی استاندارد طلایی همزمان است. این مسئله باعث می شود با نتایج مطالعه فعلی نتوانیم با قطعیت در خصوص کاربردی بودن یا نبودن تست بتا دی گلوکان در بیماران با بدخیمی های خونی اظهار نظر کنیم،

منابع

1. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. β -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(2):199-205.
2. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(12):5957-62.
3. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-75.
4. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(7):909-17.
5. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(Supplement_1):S3-S14.
6. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial*

هرچند عدم ارتباط مثبت شدن تست بتا دی گلوکان با علائم شایع در عفونت های قارچی مثل سرفه، تب و تنگی نفس یا علائم رادیولوژیک شایع در عفونت ریوی قارچی مثل ارتشاح پارانشیم ریه می تواند مطرح کننده کارایی کم این تست در تشخیص بیماران عفونت قارچی در این گروه خاص از بیماران باشد. این یافته همخوانی بیشتری با مطالعاتی دارد شده دارد که کارایی تست بتا دی گلوکان را زیر سوال می برد (۲۴) هرچند با توجه به مطالعات بسیاری که از کاربردی بودن تست بتا دی گلوکان در بیماران نقص ایمنی مبتلا به عفونت های مهاجم ریوی حمایت کرده اند فرضیه این مطالعه بنا گذاشته شد (۲، ۲۵، ۲۶).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد علائم بالینی و آزمایشگاهی شایع در عفونت های قارچی در بیماران با سرطان های خون نمی تواند معیار مناسبی جهت انتخاب تست بتا دی گلوکان باشد چرا که با مثبت شدن آن ارتباط معناداری ندارد. همچنین بر اساس یافته های این مطالعه، نوع سرطان خون نقشی در انتخاب تست بتا دی گلوکان ندارد. از محدودیت های این مطالعه میتوان به تعداد بیماران و نیاز به حجم نمونه بالاتر جهت ارزیابی دقیق تر، عدم انجام تست استاندارد طلایی همزمان و نیاز به استفاده از کشت یا بیوپسی همزمان به عنوان تست تاییدی اشاره کرد.

تقدیر و تشکر

از کلیه افرادی که ما را در انجام این طرح همراهی کردند، سپاسگزارم.

تضاد منافع

در این طرح تضاد منافع وجود ندارد.

- infections. Expert review of molecular diagnostics. 2009;9(5):397-401.
13. Tzianabos AO. Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(4):523-33.
 14. Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM. Diagnostic performance of the (1→3)-β-d-glucan assay for invasive fungal disease. *Clinical infectious diseases*. 2009;49(11):1650-9.
 15. Cuenca-Estrella M, Bassetti M, Lass-Flörl C, Ráčil Z, Richardson M, Rogers TR. Detection and investigation of invasive mould disease. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(suppl_1):i15-i24.
 16. Chen SC, Kontoyiannis DP. New molecular and surrogate biomarker-based tests in the diagnosis of bacterial and fungal infection in febrile neutropenic patients. *Current opinion in infectious diseases*. 2010;23(6):567-77.
 17. He S, Hang J-P, Zhang L, Wang F, Zhang D-C, Gong F-H. A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1, 3-β-D-glucan for invasive fungal infection: focus on cutoff levels. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015;48(4):351-61.
 18. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, Knaup M, Asahi N, Satomura S, et al. 1, 3-β-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute agents and chemotherapy. 2005;49(9):3640-5.
 7. Heussel CP, Kauczor H-U, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenerger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(3):796-.
 8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(12):1813-21.
 9. Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia*. 2009;168(6):299-311.
 10. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Journal of microbiology*. 2005;43(spc1):65-84.
 11. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clinical microbiology reviews*. 1997;10(3):444-65.
 12. Preuner S, Lion T. Towards molecular diagnostics of invasive fungal

- J, Delmas C, Vernet V, et al. Reactivity of (1→3)-β-d-glucan assay in bacterial bloodstream infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2011;30(11):1453-60.
24. Racil Z, Kocmanova I, Lengerova M, Weinbergerova B, Buresova L, Toskova M, et al. 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. *Journal of medical microbiology*. 2010;59(9):1016-22.
25. Pazos C, Moragues M-D, Quindós G, Pontón J, del Palacio A. Diagnostic potential of (1, 3)-β-D-glucan and anti-*Candida albicans* germ tube antibodies for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in neutropenic adult patients. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:209-15.
26. White PL, Price JS, Posso RB, Barnes RA. An evaluation of the performance of the Dynamiker® Fungus (1-3)-β-D-Glucan Assay to assist in the diagnosis of invasive aspergillosis, invasive candidiasis and *Pneumocystis pneumonia*. *Medical mycology*. 2017;55(8):843-50.
- leukemia. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(6):878-85.
19. Pazos C, Pontón J, Palacio AD. Contribution of (1→3)-β-d-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(1):299-305.
20. Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ, Kubiak DW, Finkelman MA, Baden LR. Reactivity of (1→3)-β-D-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(10):3450-3.
21. Metan G, Ağkuş C, Buldu H, Koc A. The interaction between piperacillin/tazobactam and assays for *Aspergillus galactomannan* and 1, 3-beta-D-glucan in patients without risk factors for invasive fungal infections. *Infection*. 2010;38(3):217-21.
22. Ito S, Ashizawa M, Sasaki R, Ikeda T, Toda Y, Mashima K, et al. False-positive elevation of 1, 3-beta-D-glucan caused by continuous administration of penicillin G. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2018;24(10):812-4.
23. Albert O, Toubas D, Strady C, Cousson

Cite this article as:

Zahedi E, Dehghanian A, Rezvani A, Barzegar A. Efficacy of Beta D- Glucan Serologic Test in Invasive Fungal Infections Early Detection in Patients with Hematologic Malignancies in Southern Iran. *Sadra Med Sci J* 2021; 9(4): 343-352.