

İnvazif Fungal İnfeksiyonların Tanısında Kültür Dışı Yöntemlerin Rolü

Role of Non-Culture Tests for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections

Alpay Azap 

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

İnvazif fungal infeksiyon (İFI), özellikle immünoşüpre hastalarda gelişen ve hızlı tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Histopatolojik inceleme ve kültür, tanıda altın standard olmalarına rağmen örnek alma güçlüğü ve kültüre ilişkin sıkıntılar nedeniyle daha kolay ve hızlı tanı testlerine gereksinim vardır. Serolojik testlerin yanı sıra polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler yöntemler klinik kullanıma girmiştir. Bu testlerden birkaçının bir arada kullanılması sonucunda İFI tanısında duyarlılık ve özgüllük artmaktadır.

Klimik Dergisi 2019; 32(Özel Sayı 2): 131-4.

Anahtar Sözcükler: İnvazif fungal infeksiyonlar, galaktomannan, β -D-glukan, *Aspergillus* polimeraz zincir reaksiyonu.

Abstract

Invasive fungal infection (IFI) is a condition that develops among immunosuppressed patients particularly and requires the prompt diagnosis and treatment. Histopathological examination and culture are the gold standards for the diagnosis, but difficulties in sampling and shortcomings of culture mandate use of easier and faster methods. Nowadays, molecular tests such as polymerase chain reaction are used in clinical practice in addition to serological tests. Combined use of these tests increase the sensitivity and specificity of diagnosis for IFI.

Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2): 131-4.

Key Words: Invasive fungal infections, galactomannan, β -D-glucan, *Aspergillus* polymerase chain reaction.

Giriş

İnvazif fungal infeksiyon (İFI) sıklığı giderek artmaktadır (1). *Candida* türleri, en sık görülen İFI etkenleridir ve kan dolaşımı infeksiyonu etkenleri arasında dördüncü sırada gelmektedir (2). Aspergilloz, ikinci sıklıkta görülen İFI'dir; küflerin yol açtığı İFI'ler arasında ise *Aspergillus* türleri birinci sıradadır. Küf şeklindeki mantarların yol açtığı ikinci sıklıktaki klinik tablo mukormikozdur (1). *Candida* ve *Aspergillus* türleri ve *Mucorales* takımındaki türler dışında da birçok fungal etken hastalık yapabilmektedir. İFI tanısındaki güçlükler nedeniyle olguların bir bölümünün tanısı ve bunun sonucunda tedavisi gecikmektedir (3). Örneğin hematolojik malignitesi olan invazif aspergilloz (İA)'lu hastaların yarısında tanı *ante mortem* konulamamıştır (4). Başta aspergilloz olmak üzere İFI'ler sadece hematolojik malignitesi olanlarda

değil diğer birçok hasta grubunda görülmektedir ve akla gelmediği durumlarda tanı koymak olanaklı olmamaktadır. *Aspergillus* infeksiyonları konusunda Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve ilgili başka dernekler tarafından yayımlanan rehberde hematolojik malignite dışında risk oluşturan durumlar uzun bir liste halinde verilmiştir (5).

Kültür dışı tanı yöntemlerinden olan serolojik testlerin birçok avantajı vardır. Hastadan örnek almanın zor olduğu durumlarda ve kültürde üretmenin zor olduğu etkenler için tanıda yardımcı olurlar. Serolojik testlerde pozitiflik saptandığı durumda kültür gereksinimi azalmaktadır. Ayrıca serolojik testler için hastadan örnek (genellikle kan) elde edilmesi invazif bir işlem değildir (6).

Serolojik testlerin en önemli dezavantajı ise duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olmasıdır. Negatif bir sero-

ORCID ID of the author: A.A. 0000-0001-5035-055X

Cite this article as: Azap A. [Role of non-culture tests for the diagnosis of invasive fungal infections]. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2): 131-4. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Alpay Azap, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samanpazarı, Ankara, Türkiye
E-posta/E-mail: azap@medicine.ankara.edu.tr

(Geliş / Received: 21 Haziran / June 2019; Kabul / Accepted: 22 Temmuz / July 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.56

lojik test sonucu İFİ tanısını ekarte etmeye yetmeyeceği gibi, bazı testler için yalancı pozitiflikler de söz konusudur (6). Sonuçta serolojik testlerin başarısı, hasta grubu, immüno-supresyonun durumu, hastalığın tutulum yeri ve süresine bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin, hematolojik malignitesi olanlarda duyarlılığı yüksek olan bir serolojik testin solid organ nakli olgularında duyarlılığı sınırlı olabilir.

Kültür dışı tanı yöntemlerinin, tek başlarına değil, konvansiyonel yöntemler de dahil olmak üzere diğer tanı yöntemleriyle birlikte kullanılmaları önerilir.

En sık görülen üç İFİ olan kandidiyaz, aspergilloz ve mukormikoz konusunda Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve ESCMID tarafından yayımlanan rehberlerde tanıya ilişkin öneriler ayrıntılı bir şekilde yer almaktadır (5,7-9). Bu yazının konusu, İFİ tanısında kullanılan yöntemler arasında yer alan biyobelirteçler, serolojik testler, nükleik asid testleri ve yeniliklerdir.

Serolojik Testler

β -D-Glukan

1,3- β -D-glukan (BDG), patojen olan birçok mantar türünün hücre duvarında bulunur. Bu nedenle pan-fungal bir test olarak tanımlanmaktadır. Testte, at nalı yengeci ("horseshoe crab") olarak bilinen *Limulidae* ailesindeki deniz artropodlarının amöbosit denen kan hücrelerinden elde edilen sulu bir ekstre (lizat) kullanılır. Testin temeli, β -glukanın bu lizatla reaksiyon vermesine dayanır. *Mucorales* ve *Cryptococcus* türlerinin hücre duvarında bulunmadığından mukormikoz ve kriptokok infeksiyonu tanısında kullanılmaz. Birçok çalışmanın dahil edildiği meta-analizler sonucunda serum BDG testinin İFİ tanısı için duyarlılığı %60-80, özgüllüğü %80-90 olarak bildirilmektedir (10). Nötropenik olmayan hastalarda İFİ tanısı için özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri yeterli değildir (11). Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında BDG saptanmasının İFİ tanısında özgüllüğü düşük olduğundan tanı değeri sınırlıdır (12). Serum BDG testinin, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP) tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü, sırasıyla, %95 ve %86 olup oldukça yüksektir. Bu oranlara göre serum BDG testinin negatifliğinin PJP tanısını ekarte edebileceğini, pozitifliğinin ise tanı koydurucu olduğunu söylemek mümkündür (13). PJP tanısını ekarte edebilmek için daha düşük serum BDG sınır değeri kullanılması da öneriler arasındadır (14).

BDG'nin İFİ tanısında kullanımı FDA tarafından 2003 yılında onaylanmıştır. Uzun yıllardır bilinen bir test olmasına karşın test kitlerinin pahalı olması ve uygulanmasındaki teknik güçlükler nedeniyle ülkemizde yaygınlık kazanamamıştır. İlk geliştirilen Fungitec-G™ (Seikagaku Corporation, Tokyo, Japonya) testidir. Daha sonra farklı firmalar tarafından da geliştirilen test kitleri olmuştur. Pozitiflik sınırı firmaların ürünlerine göre değişmektedir. Serum BDG'nin negatif olması, İFİ tanısını büyük oranda ekarte etmeyi sağlarken, pozitifliği yalancı pozitiflikle ilişkili olabilir. Serum BDG testi için en sık görülen yalancı negatiflik nedeni, profilaksi veya tedavi amacıyla kullanılan antifungal ilaçlardır. Yalancı pozitiflik nedenleri ise selüloz hemodiyaliz membranları, β -laktam antibiyotikler, immün globülin preparatları, albümin ve plazma gibi

kan ürünleri, bakteriyel infeksiyonlar ve abdominal cerrahi şeklinde özetlenebilir. Pek çok mantarın yapısında bulunan bir molekül olması nedeniyle de hastalığın hangi etkenle geliştiği konusunda bilgi sağlamaz (7,8,15).

Galaktomannan

İA, immüno-supresif tedavi alan birçok hastada görülme ve sıklığı da giderek artmaktadır. Örneğin hematolojik malignitesi olan hastalarda görülme sıklığı %25'lere kadar çıkabilmektedir (16). İA'da mortalitenin yüksekliği de göz önünde bulundurulduğunda erken tanı ve uygun tedavi önem kazanmaktadır. Gereksiz ve yaygın antifungal kullanımı azaltmak, aynı zamanda tedavide gecikmemek üzere uygulanan preemptif yani "tanı güdümlü" tedavinin en önemli belirteci galaktomannandır.

Galaktomannan (GM), *Aspergillus* hücre duvarında bulunan bir polisakarittir. Doku invazyonu sırasında açığa çıkar ve EB-A2 monoklonal antikorları kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle saptanır. *Aspergillus* damar duvarlarını invaze etme eğiliminde olduğundan GM antijeni kana geçebilir. GM antijeni, ELISA yöntemiyle serum, BAL ve beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda saptanabilir. Sonuçlar optik dansite indeksi (ODİ) olarak bildirilir. İA'nın klinik bulguları ortaya çıkmadan ortalama 3-4 gün önce pozitif sonuç verebilmektedir (10,15).

Preemptif yaklaşımda en yüksek olasılıklı doğruluk, serum GM düzeyi için iki ardışık örnekte ODİ'nin 0.5 ve üzerinde olmasıyla elde edilir. Bu nedenle nötropenik vakalarda serumda haftada iki kez araştırılması önerilmektedir (5,7).

Meta-analizler sonucunda nötropenik hastalarda serum GM antijen testinin duyarlılığının %60-80'lerde, özgüllüğünün %80-95'lerde olduğu saptanmıştır (17,18). Nötropenik olmayan hastalarda, dolaşımdaki nötrofiller, antijeni temizlediğinden, serum GM antijen testinin tanıda yeri sınırlıdır; örneğin solid organ nakli hastaları için preemptif tedavi açısından serum GM takibi önerilmez (5,7,11).

İA'da serum GM düzeyi takibi, antifungal tedavinin başarısı ve prognoz açısından bilgi verebilir; kanser hastalarında fungal infeksiyon tedavisine yanıtı değerlendirmek açısından tedavinin ilk iki haftasında GM düzeyinde düşme olması önemli bir kriterdir (5).

BAL sıvısında GM saptanması, nötropenik olan ve olmayan hastalarda, daha yüksek duyarlılık (%85-90) ve özgüllüğe (%90-95) sahiptir (19,20). Pozitiflik için sınır değerin ne olması gerektiğine ilişkin tartışmalar devam ederken optimal sınır değerin 0.5-1 ODİ arasında olduğu; 1 ODİ'nin kabul edilebilir olduğu üzerinde durulmaktadır (5,11).

BOS'ta da GM ölçümü yapılabilir; ancak henüz pozitiflik için bir sınır değeri belirlenmiş değildir. Ayrıca akciğer doku örneklerinde de GM ölçümü yapılabilmektedir; pozitiflik için sınır değeri 0.5 ODİ olarak önerilmiştir (5).

GM testinde yalancı pozitifliğe yol açan durumlar, transfüzyonlar, antibiyotik kullanımı (Tazocin™ artık yalancı pozitiflik nedenleri arasında sayılmamaktadır) ve PlasmaLyte™ infüzyonu olarak sıralanabilir (11,21). GM testinde çapraz pozitifliğe yol açan diğer fungal hastalıklar, histoplazmoz, fusaryoz, penisiloz ve trikosporozdur (21). GM testinde yalancı negatifliğe yol açan en önemli durum ise profilaksi veya tedavi amacıyla antifungal kullanımıdır (7).

Mannan/Anti-Mannan

İnvazif kandidiyaz tanısında antijen-antikör testlerinin tanı değeri sınırlıdır; antijenin klirensi hızlıdır; antikör testlerinin ise -diğer tanı testlerinde olduğu gibi- immünoşüpre hastalardaki tanı değeri sınırlıdır (21). Bunlardan en sık kullanılanı, kombine mannan/anti-mannan testidir ve Avrupa'da ABD'den daha yaygındır. Bu test, hepatosplenik (kronik) kandidiyaz tanısında kullanılabilir (8,21).

Aspergillus Lateral Akım Cihazı

İmmüno-kromatografik bir yöntem olan lateral akım cihazı, JF5 monoklonal antikörünü kullanarak *Aspergillus* türlerine özgü ekstraselüler mannopteini saptama esasına dayanır. Meta-analiz sonucuna göre duyarlılık ve özgüllük konusunda serumda GM (duyarlılık %68, özgüllük %87) ve BAL sıvısında GM saptanmasına (duyarlılık %86, özgüllük %93) benzerdir; diğer tanı testlerinde olduğu gibi antifungal alan hastalardaki duyarlılığı düşüktür (11,22). *Aspergillus* lateral akım cihazı henüz yaygın kullanıma girmemiştir (5).

Kriptokok Antijeni

Cryptococcus neoformans'a bağlı meningoensefalit, kriptokok infeksiyonlarının en sık görülen formudur (9,23). BOS örneğinde kriptokok antijeninin lateks aglütinasyon veya ELISA ile araştırılmasının duyarlılığı %93-100; özgüllüğü %93-98 arasındadır (24). Serum örneğinde kriptokok antijeni araştırılabilir; ancak solid organ nakli hastalarında -HIV ile infekte hastalardan farklı olarak- testin negatifliği *C. neoformans* meningoensefalitini ekarte ettirmez (23). Son yıllarda kriptokok antijenini lateral akım cihazıyla saptamaya yönelik çalışmalar da vardır (25).

Nükleik Asid Testleri

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle fungal etkenlerin çeşitli genetik sekansları hedef alınarak testler geliştirilmektedir. PZR yöntemine ilişkin standardizasyon ve validasyon problemleri nedeniyle bu tür testlerin İFİ tanısında rutin kullanıma girmeleri zaman almaktadır.

İnvazif kandidiyaz tanısında kültür dışındaki tanı testleri konusunda çalışmalar sürmektedir (26). Klinik kullanımda olan gerçek zamanlı multipleks PZR testlerinden biri (LightCycler® SeptiFast), 19 bakterinin yanı sıra altı mantar türünü (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *Aspergillus fumigatus*) de tespit edebilmektedir ve duyarlılığı %94'tür (8).

Aspergillus infeksiyonlarına ilişkin olarak IDSA tarafından 2016 yılında yayımlanan rehberde, kanda PZR ile *Aspergillus* tanısının umut verdiği, ancak ticari testlerin standardizasyon ve validasyonunun henüz yeterli olmadığı belirtilerek PZR testlerinin klinik değerlendirme ve diğer tanısal testlerin sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir (7). ESCMID ve ilgili başka dernekler tarafından 2018 yılında yayımlanan rehberde de kan ve BAL örneklerinde uygulanan PZR testlerinin diğer tanısal testlerle kullanımı sonucunda İFİ tanısının daha erken dönemde ve daha özgül olarak konabildiği belirtilmiştir. Örneğin PZR ile birlikte GM testinin kullanılması tek başına PZR testi kullanılmasından üstündür (5).

PZR testleri, infeksiyon bölgesinden alınan doku, BOS vb. örneklerle de uygulanabilmektedir. PZR testleri, histopatolojik olarak hif görülen dokularda küfün tanımlanması için, hif görülmemiş örneklerde de aspergilloz tanısı için kullanılabilir. Ancak, örneğin alınmasının zorluğu ve testin standardizasyonu/validasyonu ile ilgili sorunlar devam etmektedir (7).

Kanda uygulanan *Aspergillus* PZR testlerinde İA tanısını ekarte etmek için tek negatif sonuç yeterli olurken, İA tanısı koymak için iki pozitif sonuca gereksinim duyulmaktadır; çünkü testin özgüllüğü daha yüksektir (15).

Yeni Testler

Üriner Antijenler

Aspergillus türlerinin salgıladığı galaktofuranoz antijenleri kan dolaşımından hızla temizlenerek böbreklerden atılmaktadır. *A. terreus* dışındaki *Aspergillus* türlerinin antijeni idrarda lateral akım cihazıyla saptanabilmektedir. *Fusarium* türleri, *Paecilomyces* türleri ve *Trichophyton rubrum* ile çapraz reaksiyon olabilmektedir (11). Testin duyarlılığı %80, özgüllüğü %92 olup antifungal tedaviden etkilenmemektedir (11,27).

Sideroforlar

Fungusların demiri hücre içine taşımalarını sağlayan moleküller olan sideroforlar, özellikle *A. fumigatus* için önemli virülans faktörleridir ve infeksiyon sırasında serumda ve BAL sıvısındaki düzeyleri yükselir. İA'sı olan hastalarda kütle spektrofotometresiyle triasetilfusarinin C (TAFC) düzeyinin belirlenmesinin duyarlılığı %40, özgüllüğü %79'dur (28). Ancak TAFC sadece *A. fumigatus* ve *A. nidulans* infeksiyonlarında yükselir; diğer *Aspergillus* türlerinin neden olduğu infeksiyonlarda yükselmez. Ayrıca *Fusarium graminearum* ile çapraz reaksiyon görülebilmektedir (29).

Pentraksin 3

Patern tanıyan çözünebilir reseptörlerden biri olan pentraksin 3, doğal immünitenin bir bileşimidir. İnvazif pulmoner aspergillozlu hastalarda -nötrofenik olsun olmasın- BAL sıvısındaki düzeyi yükselirken, kolonize hastalarda yükselmemektedir (30,31). Ancak doğal immünitenin bir bileşimi olduğundan bakteriyel infeksiyonlarda ve diğer inflamatuvar süreçlerde de yükselir; bundan dolayı tanı değeri sınırlıdır.

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(Suppl. 6): 5-10. [CrossRef]
2. Oren I, Paul M. Up to date epidemiology, diagnosis and management of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(Suppl. 6): 1-4. [CrossRef]
3. Danion F, Rouzaud C, Dereault A, et al. Why are so many cases of invasive aspergillosis missed? *Med Mycol.* 2019; 57(Suppl. 2): S94-103. [CrossRef]

4. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, *et al.* Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses*. 2013; 56(6): 638-45. [[CrossRef](#)]
5. Ullmann AJ, Aguado JM, Arıkan-Akdağlı S, *et al.* Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(Suppl. 1): e1-38. [[CrossRef](#)]
6. Richardson M, Page I. Role of serological tests in the diagnosis of mould infections. *Curr Fungal Infect Rep*. 2018; 12(3): 127-36. [[CrossRef](#)]
7. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): e1-60.
8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4): e1-50. [[CrossRef](#)]
9. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: update by the Infectious Diseases Society of America 2010. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(3): 291-322. [[CrossRef](#)]
10. Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72 (Suppl. 1): i19-28. [[CrossRef](#)]
11. Pavia JA, Pereira JM. Biomarkers of fungal lung infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32(2): 136-42. [[CrossRef](#)]
12. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, *et al.* Performance of galactomannan, beta-D-glucan, Aspergillus lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(6): 2039-45. [[CrossRef](#)]
13. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, *et al.* Accuracy of β -D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(1): 39-49. [[CrossRef](#)]
14. White PL, Posso RB, Gorton RL, *et al.* An evaluation of the performance of the Dynamiker[®] Fungus (1,3)-b-D-Glucan Assay to assist in the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*. *Med. Mycol*. 2018; 56(6): 778-81. [[CrossRef](#)]
15. Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, *et al.* British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(4): 461-74. [[CrossRef](#)]
16. Pagano L, Caira M, Candoni A, *et al.* Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(11): 1515-21. [[CrossRef](#)]
17. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(10): 1417-27. [[CrossRef](#)]
18. Maertens JA, Klont R, Masson C, *et al.* Optimization of the cutoff value for the Aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(10): 1329-36. [[CrossRef](#)]
19. Guo YL, Chen YQ, Wang K, *et al.* Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate meta-analysis and systematic review. *Chest*. 2010; 138(4): 817-24. [[CrossRef](#)]
20. Zou M, Tang L, Zhao S, *et al.* Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One*. 2012; 7(8): e43347. [[CrossRef](#)]
21. Azap OK, Ergönül Ö. Antifungal stewardship. In: Pulcini C, Ergönül Ö, Can F, Beović G, eds. *Antimicrobial Stewardship*. London: Elsevier, 2017: 147-63. [[CrossRef](#)]
22. Pan Z, Fu M, Zhang J, *et al.* Diagnostic accuracy of a novel lateral-flow device in invasive aspergillosis: a meta-analysis. *J Med Microbiol*. 2015; 64(7): 702-7. [[CrossRef](#)]
23. Cox GM. Clinical manifestations and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV-seronegative patients [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 21 Haziran 2019]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-hiv-seronegative-patients>.
24. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, *et al.* Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol*. 1994; 32(7): 1680-4.
25. Hansen J, Slechta ES, Gates-Hollingsworth MA, *et al.* Large-scale evaluation of the immuno-mycological lateral flow and enzyme-linked immunoassays for detection of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Vaccine Immunol*. 2013; 20(1): 52-5. [[CrossRef](#)]
26. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(9): 1284-92. [[CrossRef](#)]
27. Marr KA, Datta K, Mehta S, *et al.* Urine antigen detection as an aid to diagnose invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(11): 1705-11. [[CrossRef](#)]
28. Orasch T, Prattes J, Faserl K, *et al.* Bronchoalveolar lavage triacetylefusarinine C (TAFC) determination for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Infect*. 2017; 75(4): 370-3. [[CrossRef](#)]
29. Mercier T, Guldentops E, Van Daele R, Maertens J. Diagnosing invasive mold infections: what is next. *Curr Fungal Infect Rep*. 2018; 12(4): 161-6. [[CrossRef](#)]
30. Cunha C, Aversa F, Lacerda JF, *et al.* Genetic PTX3 deficiency and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014; 370(5): 421-32. [[CrossRef](#)]
31. Li H, Liu L, Zhou W, *et al.* Pentraxin 3 in bronchoalveolar lavage fluid and plasma in non-neutropenic patients with pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(4): 504-10. [[CrossRef](#)]