

Viral Sendromik Paneller

Hangi Durumda? Hangi Test?

Dr. H. Selçuk Özger

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

hselcukozger@gmail.com, hselcukozger@gazi.edu.tr



'Sürekli 'laboratuvar iyileştirme' arayışında, kapsamlı mikrobiyolojiyi kendi başına bir amaç olarak kurma tehlikesi vardır... Bu eğilim, hizmetlerinin kalitesinin, teknik olarak uygulanabilir olanla klinik olarak önemli olanın bütünleştirilmesiyle etkili bir şekilde iyileştirileceğini düşünen birçok mikrobiyolog için cesaret kırıcıdır.”

Raymond C. Bartlett (1974)

Clinical Microbiology and Infection 25 (2020) 665–668

Contents lists available at ScienceDirect

 **Clinical Microbiology and Infection** 

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Commentary

Syndromic panels or 'panel syndrome'? A perspective through the lens of respiratory tract infections

M.-C. Zanella ^{1,2,3,*}, P. Meylan ⁴, L. Kaiser ^{1,2}

'Solunum sendromu'

Üst solunum yolu infeksiyonu, Pnömoni, Ağır pnömoni, ARDS, Sinüzit, Tonsillofarenjit, Bronşit, Bronşiolit...

(Epidemiyolojik özellikler, Konak özellikleri, Klinik bulgular, Kişiselleştirilmiş test planları...)

'Her şeyi' tarayabileceğiniz bir 'özgür' Dünya



Klinisyen, mikrobiyolog, laboratuvar ve hasta için
'konfor alanı'

Avantajlar

Daha büyük veri

Klinik ve epidemiyolojik ilişkiler

Kısa sonuçlanma zamanı ve kincil

kazanımlar (Hızlı hasta yönetim kararları,
malîyet kazanımları)

Daha az örnek ve test

Daha fazla bilgi (Nadir patojenlerin tespiti)

Özellikli gruplarda daha kolay hasta yönetimi

Dezavantajlar

Değişen duyarlılıklar

Uyumsuzluklar

Sınırlı sayıda örnek

Örnek toplama süresiyle ilişkili sonuç zamanı

Klinik ilişkinin kurulması

Ek kalite standartları ve çalışan gereksinimi

Yüksek geri ödeme maliyetleri

Sendomik panellerini hangi durumda kullanalım?

Rehberler **tanısal sürecin bir bileşeni** olarak sendromik panellerin kullanımlarını önermektedir (**Düşük kanıt düzeyleri**)

Panellerin **'en iyi' kullanımı** konusunda öneride bulunmamaktadır

Hasta yönetimi

Epidemiyolojik çalışmalar

İnfeksiyon kontrol uygulamaları

Shane AL, Clin Infect Dis. 2017;65

Metlay JP, Am J Respir Crit Care Med. 2019.

Martin-Loeches I et al. Eur Respir J 2023

Evans S.E. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,2023

Sendomik panelleri hangi durumda kullanalım?

Tanısal test geliştirme basamakları

Teknik etkinlik

Tanısal doğruluk etkinliği

Tanısal düşünme etkinliği

Terapötik etkinlik

Klinik sonuç etkinliği

Toplumsal etkinlik

Üst / alt solunum yolu
enfeksiyonları

Gastrointestinal enfeksiyonlar

Santral sinir sistemi
enfeksiyonları

Sendromik paneller: Solumum yolu infeksiyonları

Hangi test?

FilmArray, Verigine, Lumine, eSensor, ePlex, Qiastat Dx, FTD
RP21, Biospedy MX24, Bosphore SARS-CoV-2 RPP

Üst solunum yolu
infeksiyonu / Pnömoni

Analiz yöntemleri, mikroorganizma kapsayıcılıkları (8-20),
örnek-sonuç zamanları değişken (1 -8 saat)

Biofire pnömoni paneli (15 bakteri, 3 atipik bakteri, **8 virus**)

Adenovirus, Coronavirus, Human metapneumovirus, Human rhinovirus/enterovirus, Influenza
A virus, Influenza B virus, Parainfluenza virus, Respiratory syncytial virus

Testin tanısal değeri:

Test öncesi olasılık ve etkileyen (prevelans, risk faktörleri veya klinik şiddet) **faktörler**

Test duyarlılıkları (> %90) ve özgüllükleri yüksek (> %95) (Benzer)

-Etkin (influenza B, adenovirus için değişen duyarlılık)

-Hasta (immunosupresif/ immünokompetan hasta viral yükler, duyarlılık farklarına tolerans)

-Klinik örnek (NFS/ Alt solunum yolu örneği/Örnek sayısı)

-Test (Farklı hedefler/alt hedefler, analitik sınır değerler) (Karşılaştırılabilirlik)

Testin genel ve her bir etken için tanısal değeri

TABLE 2 Sensitivity per target for each of the four respiratory viral panels as determined using NP swabs

Virus	No. of true-positive specimens (n = 300 specimens tested)	% Sensitivity			
		FilmArray	100 (82.5, 100)	95.5 (76.5, 99.9)	45.5 (26.9, 65.4)
AdV	35	57.1 (40.8, 73.4)			
Influenza virus					
A	30	86.2 ^a (68.8, 95.6)			
A H1/09	16	73.3 ^a (47.6, 91.0)			
A H3	14	100 (74.9, 100)			
B	22	77.3 (56.2, 90.3)	100 (82.5, 100)	95.5 (76.5, 99.9)	45.5 (26.9, 65.4)
MPV	26	96.2 (79.6, 100)			
PIV					
1	14	100 (74.9, 100)			
2	13	92.3 (64.6, 100)			
3	13	100 (73.4, 100)			
RSV					
A	22	86.4 (65.8, 95.0)			
B	14	100 (74.9, 100)			
RhV/EV	45	83.7 (69.7, 92.2)	90.7 (77.8, 96.9)	95.0 (80.7, 98.3)	95.0 (80.7, 98.3)

^a One sample tested as equivocal and is not included.

^b NA, not applicable.

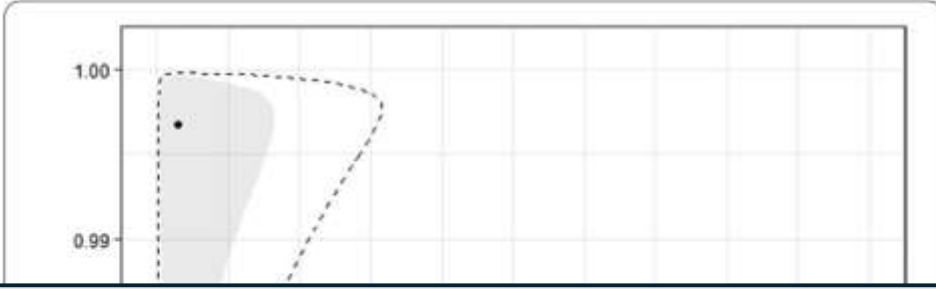
Toplam örnek sayınız: 300

AdV: n= 35, Duyarlılık: % 57.1

Influenza B: n=22, Duyarlılık: % 73.3

Popülasyon yapısı

(Semptomatik 300 hasta (200 retrospektif, 100 ardışık-prospektif), 2007-2012, yaş dağılımı)



Test öncesi olasılık % 5

Test pozitiflik 49 / 1000 hasta

Test negatiflik 950 / 1000

Test öncesi olasılık % 20

Test pozitiflik 195/1000 hasta

Test negatiflik 800/1000 hasta

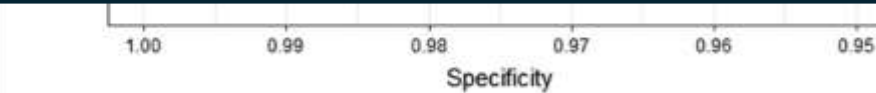
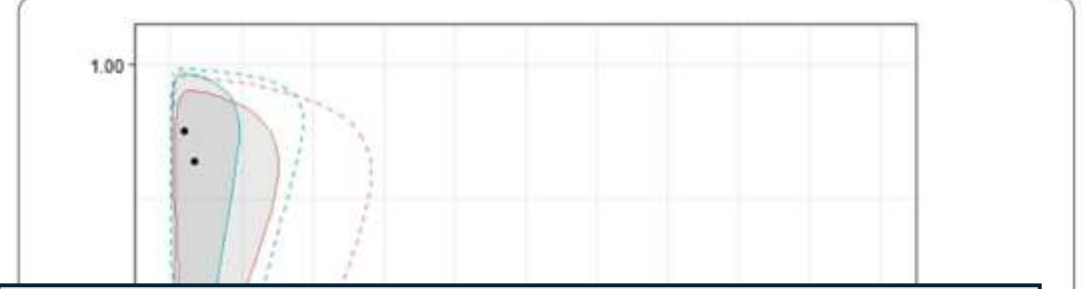


Fig. 3 Pooled (shaded) and predicted (dashed) credible regions of Luminex NxTAG RPP™ for detecting RSV in respiratory samples



Popülasyon; Çocuk/erişkin,
semptomatik/? ,immünosupresif/immuno-
kompetan, ağır hasta/?

Örnek; NFS, BAL, endotrakeal aspirat

Referans test; Farklı multipleks PCR, in-house
PCR.. **(Standart ihtiyacı)**

Fig. 5 Pooled (shaded) and predicted (dashed) credible regions of Luminex NxTAG RPP™ for detecting influenza viruses in respiratory samples

Tek hedef yönelik testler? Çok hedefe yönelik testler ?

Multipleks testlerde **daha yüksek tespit sınırları**

Yalancı negatiflik ↑ **Duyarlılık** ↓

Erişkin RSV infeksiyonları

RSV RT-PCR referans alındığında **multipleks**

PCR duyarlılığı % 93 (88-96)

Pediyatrik RSV infeksiyonları

RSV RT-PCR referans alındığında **multipleks**

PCR duyarlılığı % 96 (92-98)

Hangi örnek ?

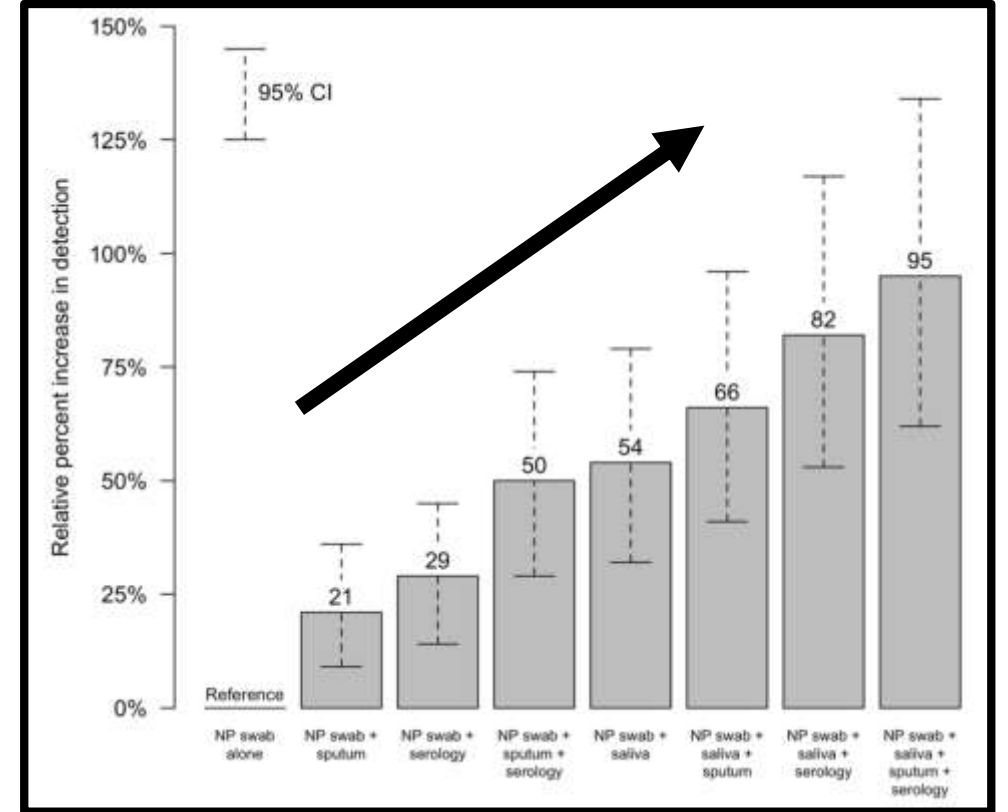
NFS + Balgam pozitiflik RSV/ NFS RSVpozitiflik

DRR, 1.52 (1.15– 2.01)

NFS + OPS pozitiflik RSV / NFS RSV pozitiflik

DRR, 1.28; 95% CI, 1.11–1.49)

Hastanede yatan hastalarda **RSV yükü** NFS sonuçlarına göre hesaplandığı için **düşük tahmin olasılığına karşı düzeltilmeli mi?**



Hangi örnek ?

NFS/OFS ile alt solunum yolu örnekleri arasındaki uyum



Virus'ler için **yüksek negatif sonuç uyum (>%90)**

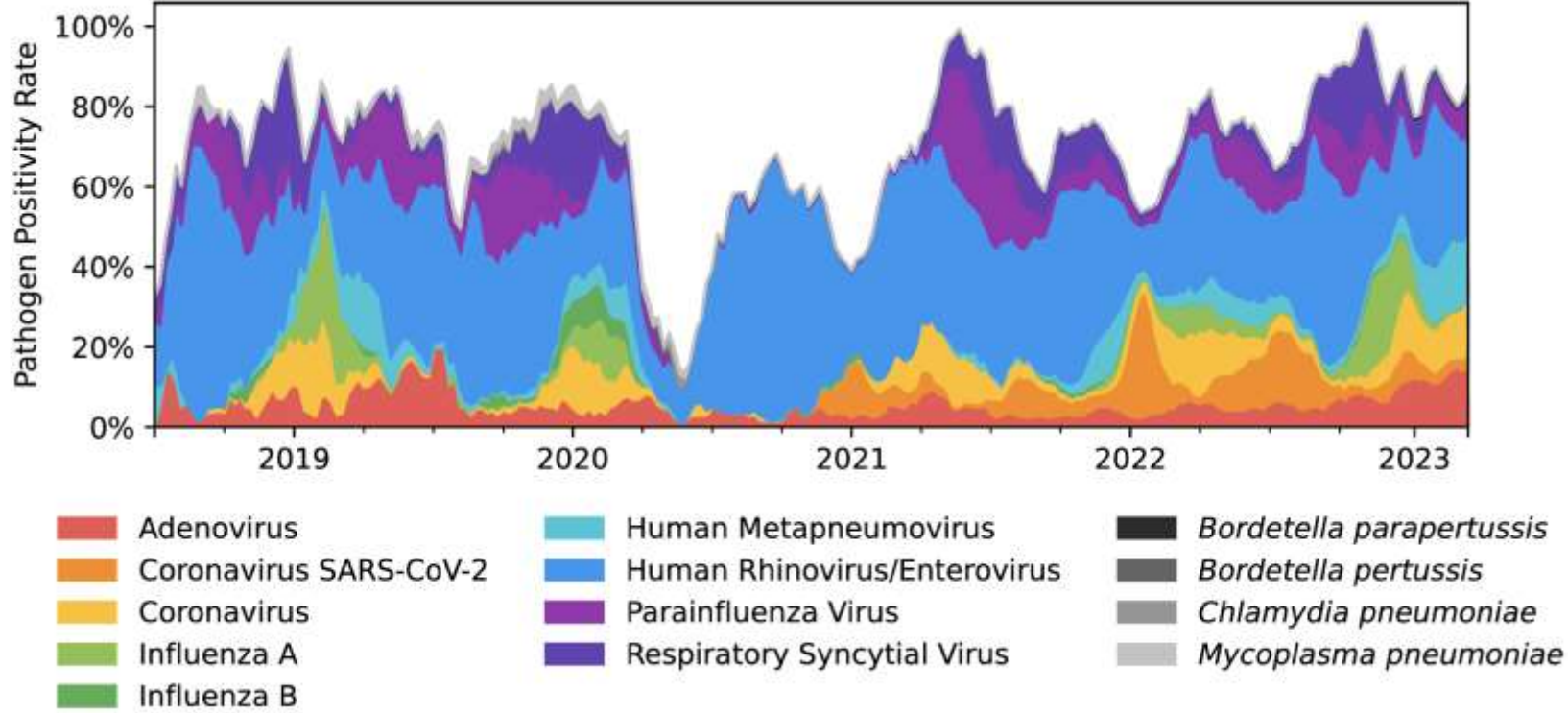


Pozitif sonuçlar değişken

Alt solunum yolu örneklerin tanısal katkısı

RSV, parainflunza, influzenza ve rhinovirus

Hangi durum ? Epidemiyolojik çalışmalar



Yıllar içerisindeki değişimler

Yaş dağılımları

Risk grupları

Göz ardı edilmiş etkenler

....

Filmarray solunum paneli, ILI, % 51.9–67.8 pozitiflik

Rhinovirus yaygınlığı (%27.2– %39.6)

Timbrook T.T et al. Microbiology Spectrum,2024

M.L. Schüz, et al. International Journal of Infectious Diseases,2023

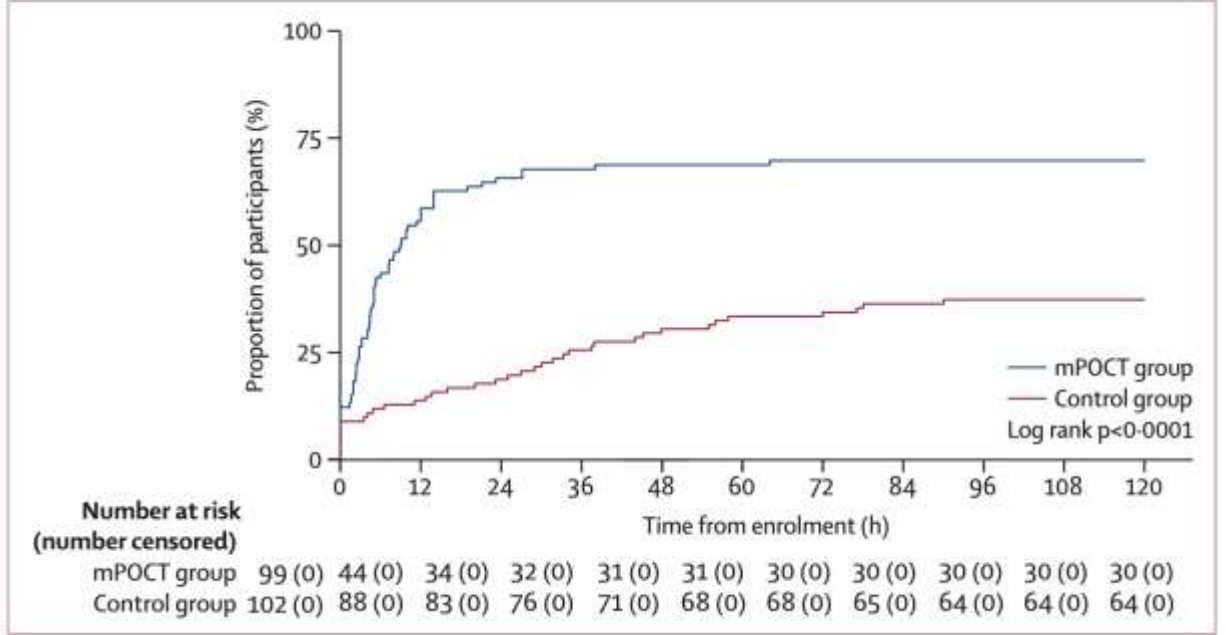
Hangi durum ? İnfeksiyon kontrol uygulamaları

Clinical impact of a routine, molecular, point-of-care, test-and-treat strategy for influenza in adults admitted to hospital (FluPOC): a multicentre, open-label, randomised controlled trial

Tristan W Clark, Kate R Beard, Nathan J Brendish, Ahalya K Malachira, Samuel Mills, Cathleen Chan, Stephen Poole, Sean Ewings, Nick Cortes, Esther Nyimbili, Laura Presland

İkincil sonlanımlar

İzolasyon oranı, izolasyon süresi, izolasyona kadar geçen süre



İnfluenza olgularında izolasyona kadar geçen süre
20 saatlik [% 95% GA: 6.0–26.5; $p=0.0003$]

Hangi durum ? : İnfeksiyon kontrol uygulamaları

	CDC	WHO
Middle East respiratory syndrome coronavirus	S+C+A	S+C+A+(D)
Severe acute respiratory syndrome coronavirus	S+C+A+(D) ¹	S+C+A+(D)
Human coronavirus NL63	NF	NF
Human Coronavirus HKU1	NF	NF
Rhinovirus	S+D±C ²	NF
Human parainfluenza virus	S+C ³	NF
Human metapneumovirus	S+C ⁴	NF
Respiratory syncytial virus	S+C+(D) ⁵	NF
Cytomegalovirus	S ⁶	NF
Herpes simplex virus	NF	NF
Seasonal influenza virus	S+D	NF
Adenovirus	S+D+C ⁷	NF

Hızlı sendromik paneller
izolasyon süresinde azaltabilir



**Negatif panel sonucu ile
izoalsyon sonlandırılması**

Her hasta için ortalama 2 gün
kısalma)

L. van Rijn A et al. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2018

Wils J et al. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2022

Hangi durum ? Hasta yönetimi

Clinical Infectious Diseases

VIEWPOINTS



Molecular Testing for Acute Respiratory Tract Infections: Clinical and Diagnostic Recommendations From the IDSA's Diagnostics Committee

Kimberly E. Koopman,^{1,2} Marwan M. Azar,³ Rita Szeles,⁴ Andrew Chao,⁵ Robert C. Colgrove,⁶ Christine C. Giocco,^{7,8} Mary K. Hayden,^{9,10} Mark Hoenig,^{11,12} Seema Jain,¹³ Sophie Kos,¹⁴ Jocelyn Levy,¹⁵ Tristen T. Tenbrink,^{16,17} and Angela M. Colandrea¹⁸, for the Diagnostics Committee of the Infectious Diseases Society of America (IDSA)



Ağır hastalık, immünosupresyon dışında influenza dışındaki viral patojenlerin test edilmesi önerilmemektedir.

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Nucleic Acid–based Testing for Noninfluenza Viral Pathogens in Adults with Suspected Community-acquired Pneumonia

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Scott E. Evans, Ann L. Jennerich, Marwan M. Azar, Bin Cao, Kristina Crothers, Robert P. Dickson, Susanne Herold, Seema Jain, Ann Madhavan, Mark L. Metersky, Laura C. Myers, Eyal Oren, Marcos I. Restrepo, Makeda Semret, Ajay Sheshadri, Richard G. Wunderink, and Charles S. Dela Cruz; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pulmonary Infection and Tuberculosis



Hastanede takip edilen ağır toplum kökenli pnömoni ve **immünobaskılanmış** hastalarda influenza dışı viral etkenler için **testleme önerilir.**

Intensive Care Med (2023) 48(6)5–632
<https://doi.org/10.1187/d0114-021-07033-8>

GUIDELINES

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia

Ignacio Martin-Loeches^{1,2,3,4*}, Antoni Torres^{5,6}, Bin Nagavci⁷, Stefano Aliberti^{8,9}, Massimo Antonelli⁶, Matteo Bassett¹⁰, Lieuwe D. Bos¹⁰, James D. Chalmers¹¹, Lennie Derde¹², Jan de Waele¹³, Jose Gamacho-Montero¹⁴, Marin Kollef¹⁵, Carlos M. Luna¹⁶, Rosario Menendez¹⁷, Michael S. Niederman¹⁷, Dmitry Ponomarev^{18,19}, Marcos I. Restrepo²⁰, David Rigau²¹, Marcus J. Schultz^{22,23}, Emmanuel Weiss²⁴, Tobias Welte²⁵ and Richard Wunderink²⁶



Standart dışı TKP tedavisi planlanan hastalarda alt solunum yolu örneğinde multipleks PCR çalışılması **önerilir.**

Hangi durum ? Hasta yönetimi - Klinik sonuçları etkiler

Antiviral kullanımı (influenza), Antibiyotik kullanım, infeksiyon kontrolü, hastane yatış süresi, mortalite

Hasta grupları

(Ayaktan/yatan, Acil servis/YB)

Testleme (yer, hız)

En fazla klinik fayda örnek alımı sonrası

ilk 7 saat

Acil servis \leq 2 saat

Multipleks PCR klinik etki değerlendirilmesi, **2012-2021 yıl, 27 alışma** (10 RKÇ, 17 Karşılışatırmalı gözlemsel), **n= 17 321**

Hız: - 24.22 saat (% 95 GA: -28.70 -19.74 saat)

İnfluenza pozitif hastalar

Uygun antiviral (Bařlanan hasta sıklığı ve ortalama kullanım süresi)

RR 1.25 (% 95 GA 1.06–1.48)

Uygun izolasyon (Ayrı oda /kohortlama sıklığı)

RR 1.55, 95% CI 1.16–2.07

Hastane kalış süresinde kısıalma

-0.82 (-1.52 to -0.11) gün

Antibiyotik kullanımı ve 30 .gün mortalite'ye etki yok

Acil serviste hızlı multipleks PCR kullanımının klinik sonuçlarına etkisi, 11 çalışma, n = 6068

Radyolojik değerlendirmeye etkisi	RR 0.88 (0.79-0.98)
Kan testlerine etkisi	RR, 0.81 (0.69-0.97)
İnfluenza'ya yönelik antiviral kullanımına etkisi	RR 1.33 (1.02-1.75)
Antibiyotik reçetelemeye etkisi	RR 0.99 (0.93-1.05)

Acil serviste kalış süresi, yeniden başvuru ve hastane yatış üzerine etkisiz



Tespit edilen patojenlerin çokluğu mu ? Eyleme geçirilebilir sonuçlar mı?

(Terapötik müdahaleler üzerinde etkiye yol açan önemli patojenlerin tanımlanması)

Rehberler

Sendromik panellerin '**en iyi**' kullanımı
konusunda öneride bulunulmamaktadır



Uygulanabilir algoritmik yaklaşım

Son kullanıcının algoritma uyumu / müdahale

Karar destek sistemleri

Eğitimsel faaliyetler - Geri bildirim

41 merkez katılımlı anket çalışması sonuçları:

Merkezlerin % 58'inde **tanısal yönetim programı mevcut**

Katılımcıların yarısı sendromik panellerin klinik sonuçlarını iyileştirdiğine inanmıyor

(Prognoz kaygısı)

Hangi durum ? Hasta yönetimi – Sonuçlar ile eylemin güvenilirliği

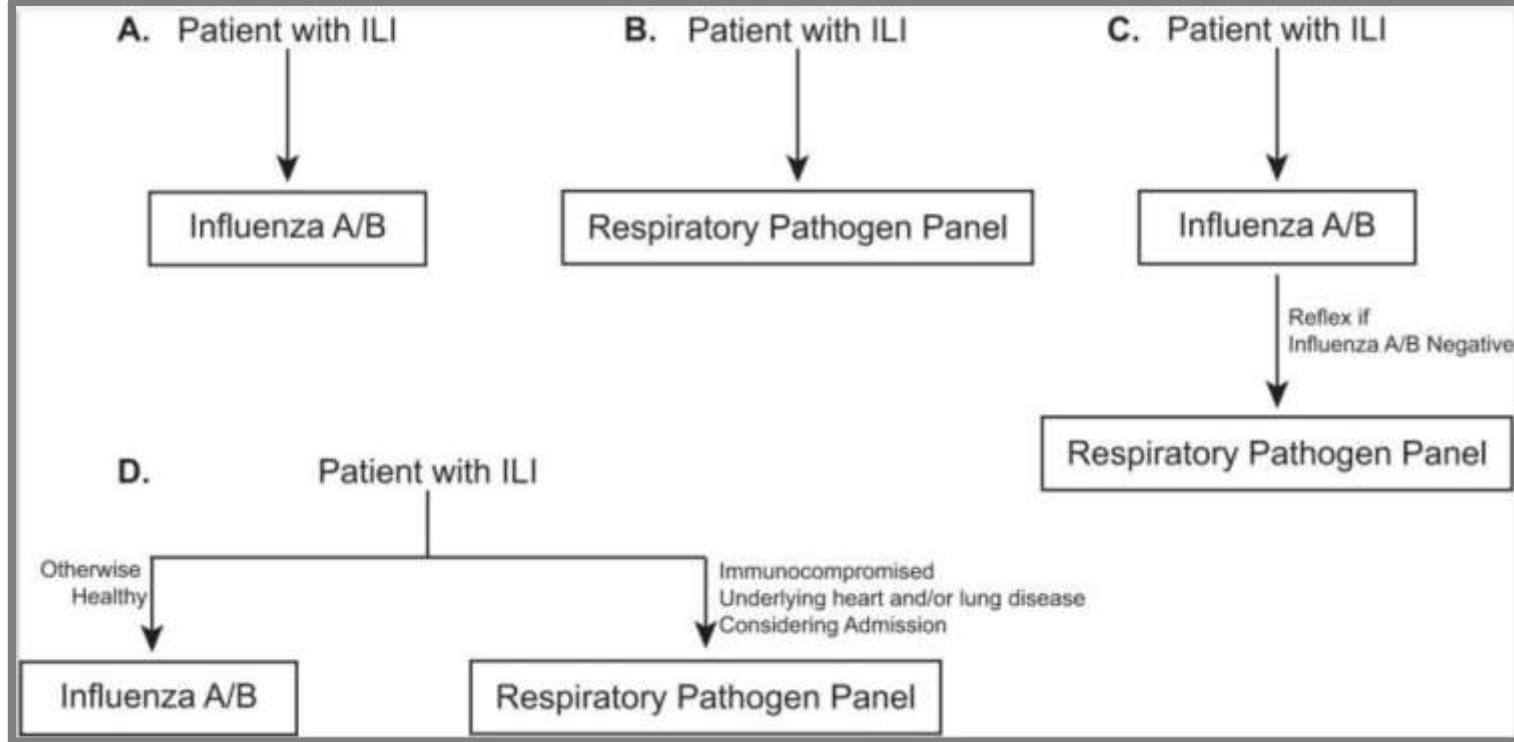
Antibiyotik reçeteleme bir hekimin zihnindeki çoklu değerlendirmelerin sonucudur. **Antibiyotik reçeteleme veya vermeme değerlendirmeleri tanısal belirsizlikten ziyade prognoz kaygısı ile yönlendirilir**

Antibiyotiği kesmek güvenli mi?

Rehberler ne diyor? (Kanıt dayalı)

Hekimlerin kararını belirleyen faktörler ?

Hangi durum ? Klinik / Toplumsal fayda: **Belisizlikler içeriyor**



Etken prevalansı /mevsimsellik

Popülasyon özellikleri

Yatan veya Ayaktan/Acil servis

İnfeksiyonun kanıtları/Şiddeti

Testleme öncelikleriniz
(İnfeksiyon kontrolü, tedavi..)

Maliyet

Sendromik paneller: Gastrointestinal infeksiyonlar

Hangi test?

Biofire FilmArray GI panel (5 virus), Luminex xTAG GI Pathogen panel (3 virus), BDMax Enteric viral panel (5 virus), Luminex Verigene Enteric pathogens panel (2 virus)

Norovirus GI/GII, Rotavirus A, Adenovirus 40/41, Astrovirus, Sapovirus

Taze dışkı, Cary-Blair besiyerindeki bekletilen dışkı 100-200 ul
1-5 saat arasında değişen sonuçlanma zamanı

GIS panel tanısal değeri

Duyarlılık / Özgüllükler (%) (Referans test qPCR/Çift yönlü dizileme)

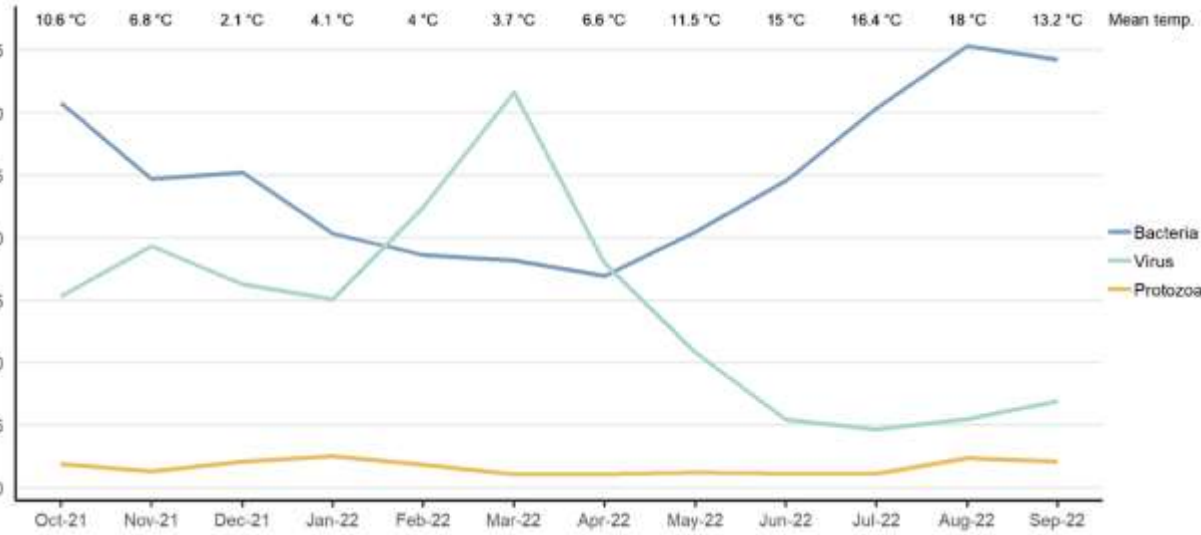
	Film array	GPP	TAG systems	
Rotavirus	100 / 95.6	95.8 / 100	89.6 / 99.2	Yanlış pozitiflikler Özgüllükte düşme
Norovirus	87.8 / 99.6	78.0 / 99.6	87.8 / 99.2	
Adenovirus 40/41	97.4 / 97.7	57.9 / 100	68.4 / 99.2	Düşük viral yük/ düşük duyarlılık Yanlış negatiflikler
Astrovirus	97.4 / 98.9	-	92.3 / 98.9	
Sapovirus	97.6 / 99.6	-	75.6 / 100	

QIAGEN QIAstat-Dx GIS panel vs. Luminex xTAG GIS panel

Rotavirus (Pozitif/Negatif uyum: % 90.9 / % 97.3) Norovirus (Pozitif/Negatif uyum: % 100 / % 99.6)

Hangi durum?: Epidemiyolojik çalışmalar

Yaş dağılımları, ko-infeksiyonlar, seyahat ilişkili infeksiyonlar, infeksiyon kaynağı



Johansen R.L. Et al., European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2023

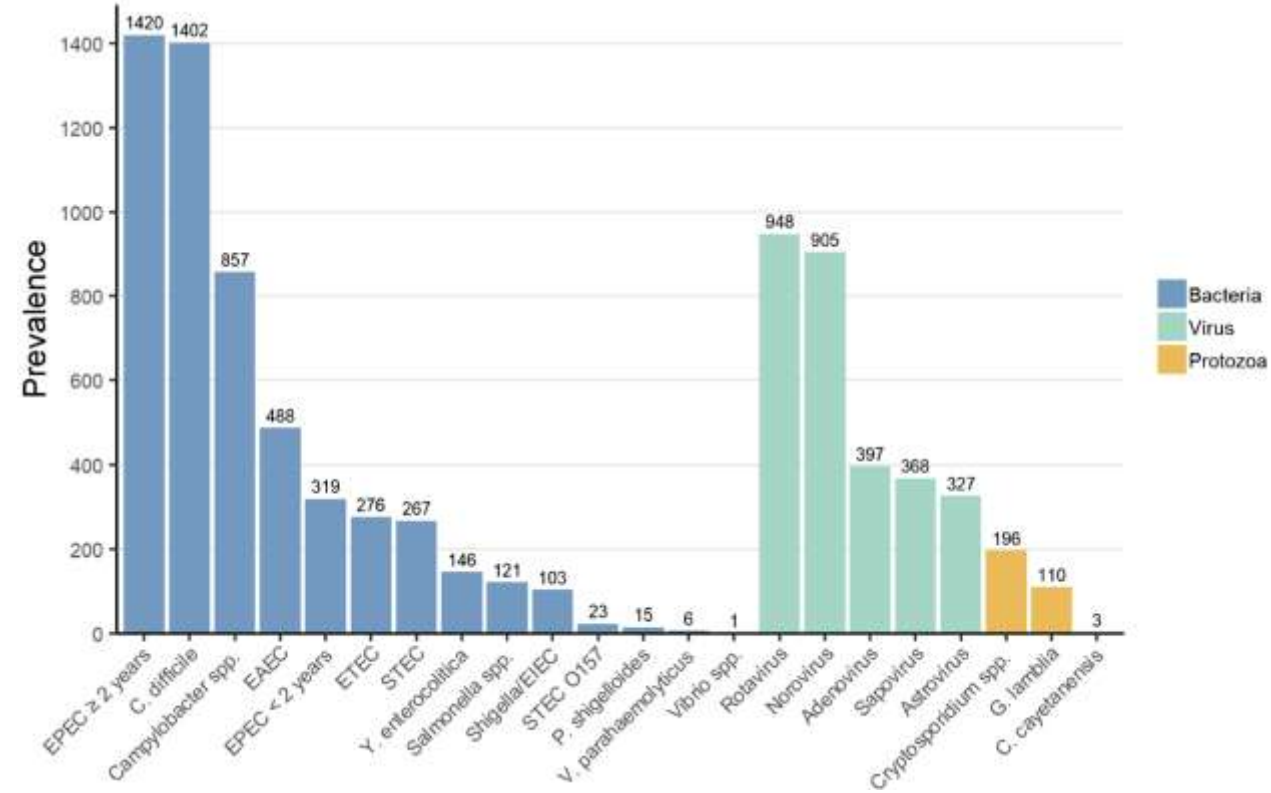
Danimarka, Ekim 2021- Eylül 2022, 18 610 Klinik örnek

QIAstat-Dx® Gastrointestinal Panel

Bakteri: EPEC % 20.6

Virus: Rotavirus % 13.7

Cryptosporium spp.: % 2.84



Hangi durum ?: İnfeksiyon kontrol uygulamaları

Tek merkez, 158 klinik örnek, Film array GIS panel

Primer sonlanım izolasyon gereksinimine etki

Distribution of pathogens detected by the FilmArray GI Panel in diarrheal stool specimens that were negative for *C. difficile* and/or rotavirus by conventional testing.

Pathogen on FilmArray GI Panel	Number of samples testing positive for indicated analyte on the FilmArray GI panel that were originally negative or not tested for:		
	<i>C. difficile</i> , N = 142	Rotavirus ^a , N = 16	All negative patients, N = 158
Norovirus	9 (2) ^b	1	10
Rotavirus	8 (2)		8
EPEC	8 (3)		8
EIEC/ <i>Shigella</i>	2 (2)	1	3
EAEC	2		2
ETEC	2 (1)		2
Astrovirus		2 (1)	2
<i>Salmonella</i>		1	1
<i>Cryptosporidium</i>	1		1
<i>Aeromonas</i>	1		1
<i>C. difficile</i>	2	1 (1)	3
Adenovirus		1	1
Total pathogens	35/142 (24.6%)	7/16 (43.8%)	42/158 (26.6%)
Total patients	29/142 (20.4%)	6/16 (37.5%)	35/158 (22.2%)



Negatif hastaların 22.2% en az 1 etken pozitif

% 60 temas izolasyon ihtiyacı

İzolasyon uygulanan hastaların %20.3

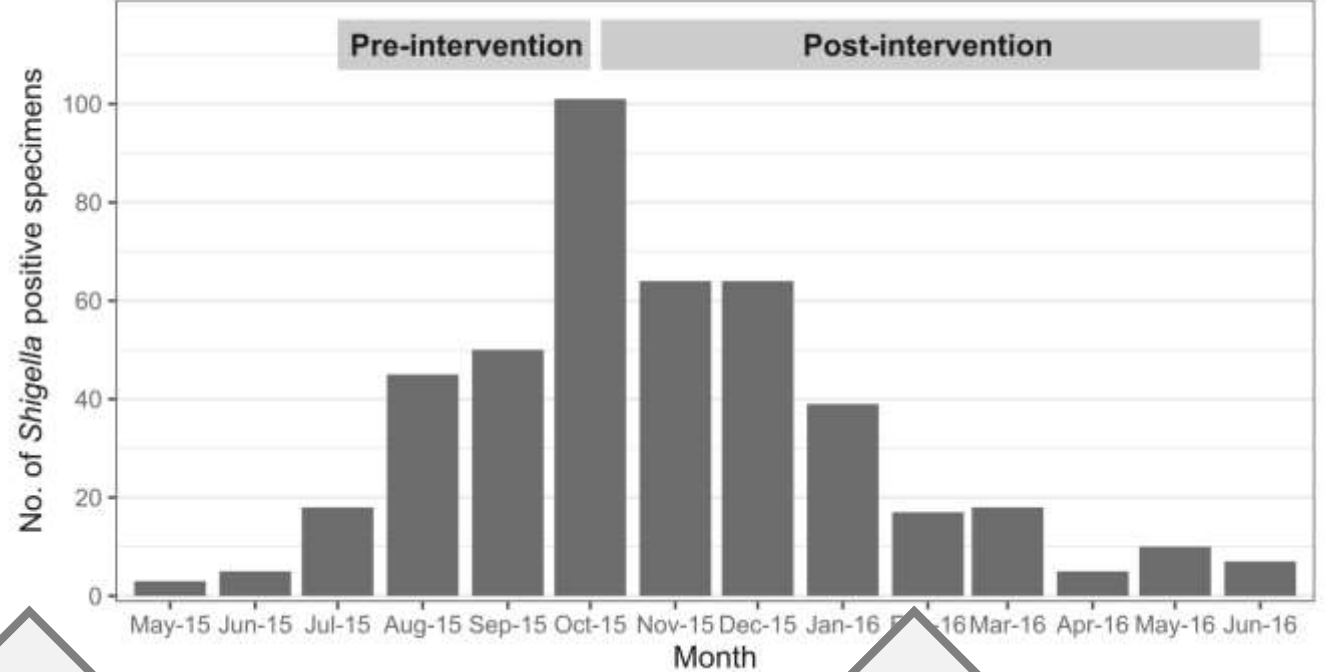
negatif sonuç nedeniyle izolasyonun sonlandırılması

Hangi durum ? : İnfeksiyon kontrol uygulamaları (Salgın yönetimi)

Prospektif, çok merkezli çalışma tek merkez verisi, acil servis çalışması

Acil servise ishal şikayeti ile başvuran çocuklar

Öncesi (klinisyen bilgi yok) / Sonrası (Klinisyen bilgi var)



51 *Shigella* spp. PCR pozitif
25/31 kültür pozitif

Müdahale sonrası

Azitromisin başlama : % 20-> % 71.4

Tedavi başlama süresinde kısalma

Hangi durum ? Hasta yönetimi

Etken izolasyonu:

Standart yöntem ile
% 18.4

GIS panel ile % 41.3



	Syndromic panel positive	Rapid antigen test positive	Rapid antigen test negative	Test not requested
Viruses				
Adenovirus	187	107 (56.1%)	17 (9.1%)	63 (34.8%)
Norovirus GI	34	11 (32.4%)	1 (2.9%)	22 (64.7%)
Norovirus GII	127	64 (50.4%)	1 (0.8%)	62 (48.8%)
Norovirus GI & GII	161	75 (46.6%)	2 (1.2%)	84 (52.2%)
Rotavirus	41	15 (36.6%)	7* (17.1%)	19 (46.3%)
Total	389	197 (50.6%)	26 (6.7%)	166 (42.7%)



% 88.2 uygunsuz istem

PCR ile viral etken saptanan hastaların

% 36.9'unda viral etyolojiye yönelik testleme yok

Hangi hasta ? Klinik endikasyonların belirlenmesi

43 yaş kadın hasta. Ek hastalığı yok. Farklı antibiyotikler ile anafilaksi öyküsü (+). Şüpheli gıda? Benzer şikayet yok

3 gündür devam eden günde 5-6 kez sulu dışkılama. Kan – mukus yok. Oral alımı iyi.

Ateş yok

Dışkı mikroskopisi: Silme lökosit

Kültür: Üreme yok

Multipleks panel: *Campylobacter* spp.

Tedavi verilmedi - Spontan iyileşme

56 yaş Erkek, Ek hastalık yok,

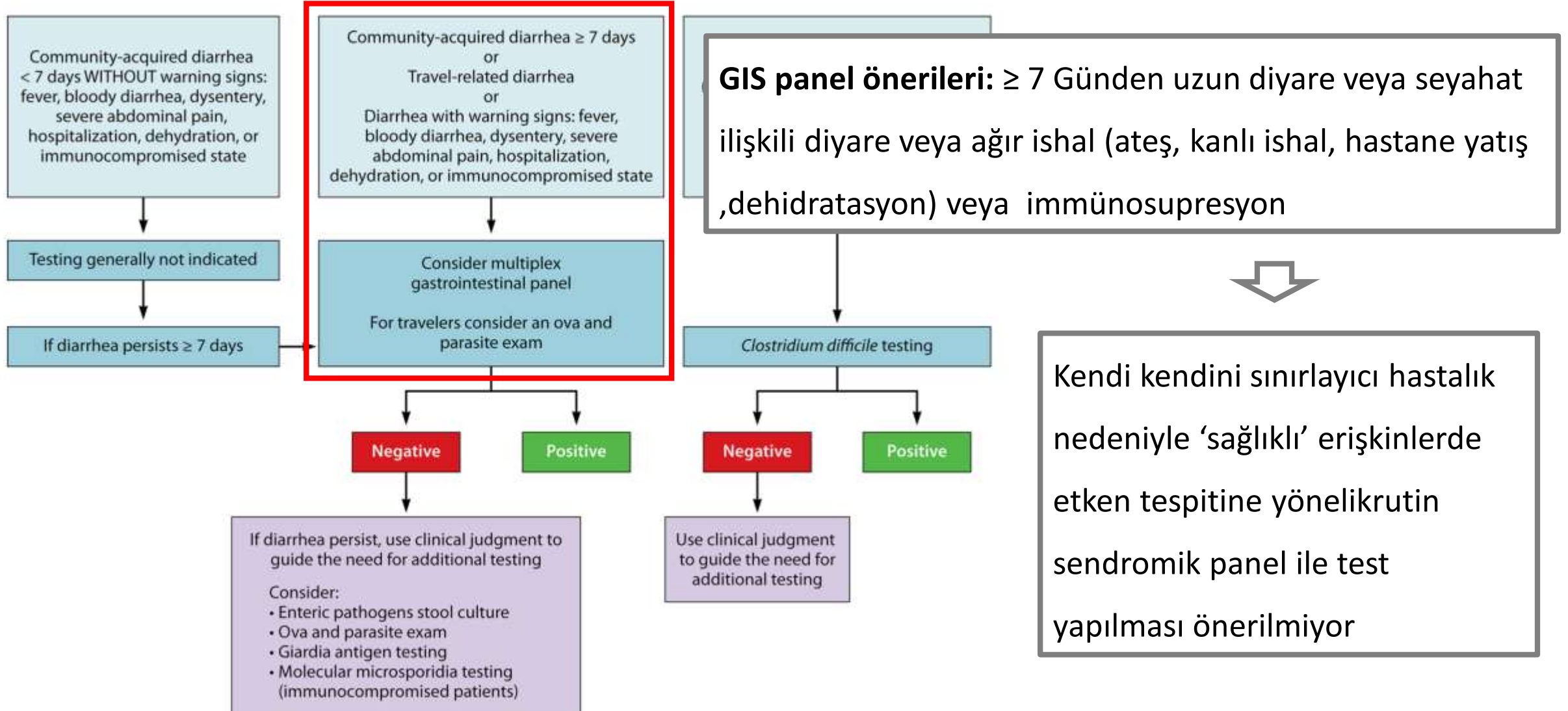
2 çocuğunda başlayan bulantı-kusma ve ishal şikayeti sonrasında günde 5-10 kez sulu dışkılama. Bir gün önce başlayan ateş yüksekliği ile başvurdu.

Dışkı mikroskopisi: Lökosit, eritrosit yok. Rotavirus ve adenovirus antijen testleri negatif

Multipleks Panel: Norovirus GI/GII

Spontan iyileşme

Hangi hasta ? Hasta bakımı- Klinik endikasyonların belirlenmesi



Hangi hasta ? Hasta bakımı- Klinik endikasyonların belirlenmesi

Doğrulanmış ishal var

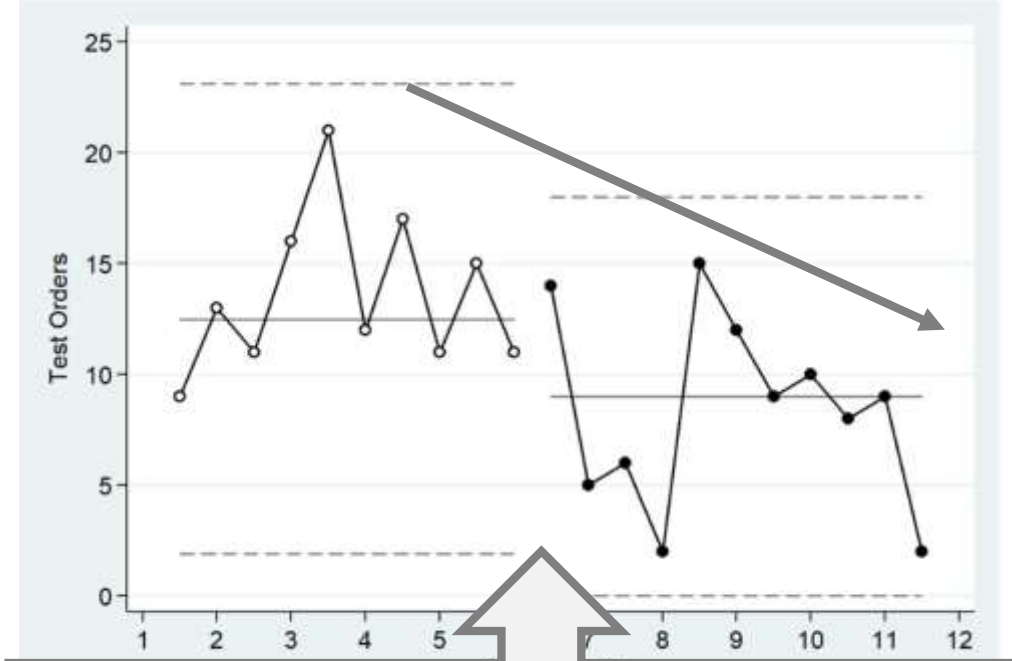
Laksatif kullanımı yok

C.difficile şüphesi yok

Önceki negatif testten sonra en az > 14 gün

Pozitif testten sonra en az 4 hafta

Veya yüksek olasılık veya yüksek komplikasyon riski



Pozitif test sonuçlarında artış (% 17.7 ve % 25)

Klinik sonuçlanımlarda fark yok

(hastane yatışı, mortalite, antibiyotik...)???

Hangi hasta ? Klinik endikasyonların belirlenmesi (immünosupresif hasta)

Solid organ maligniteli hastalar,
n=9731 (18 014 örnek) multipleks panel
En sık şikayet ishal



% 4.4 viral etken

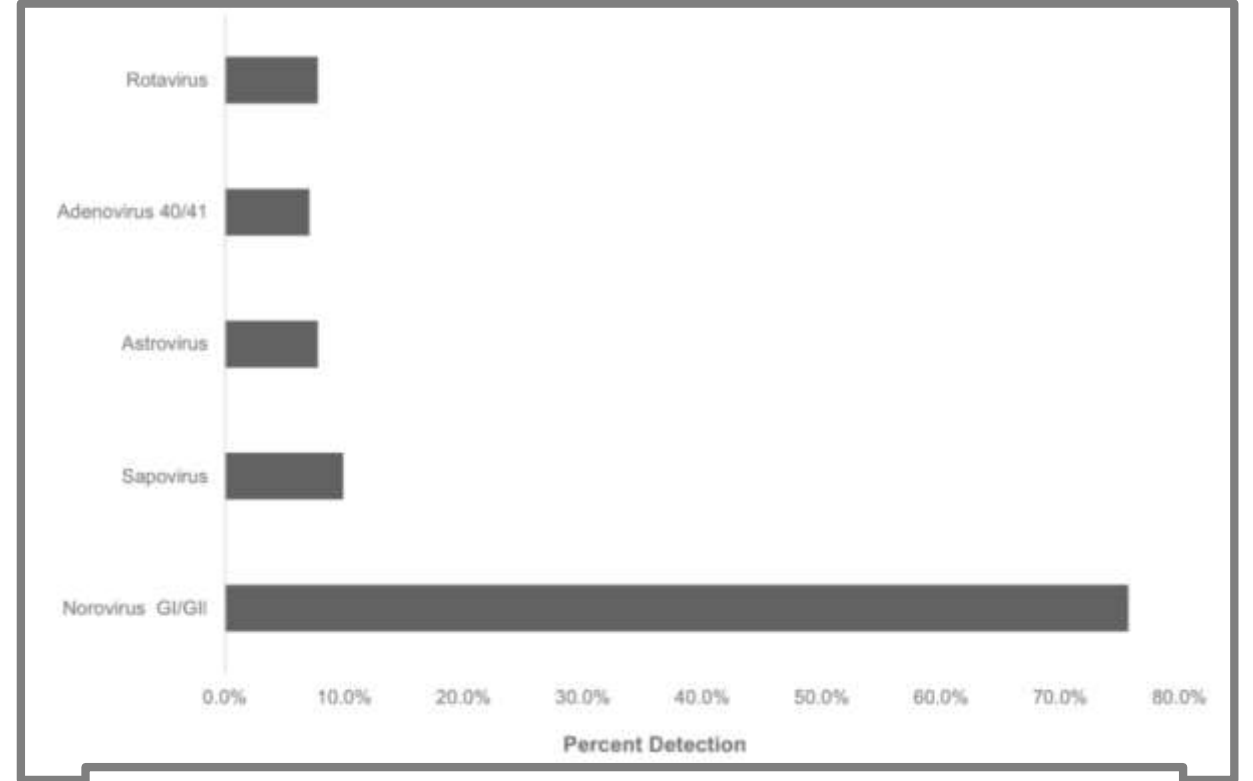
Norovirus

Sapovirus (% 0.45) (% 21 ko-infeksiyon)

Astrovirus (% 0.35) (%15 ko-infeksiyon)



Klinik önemi ?



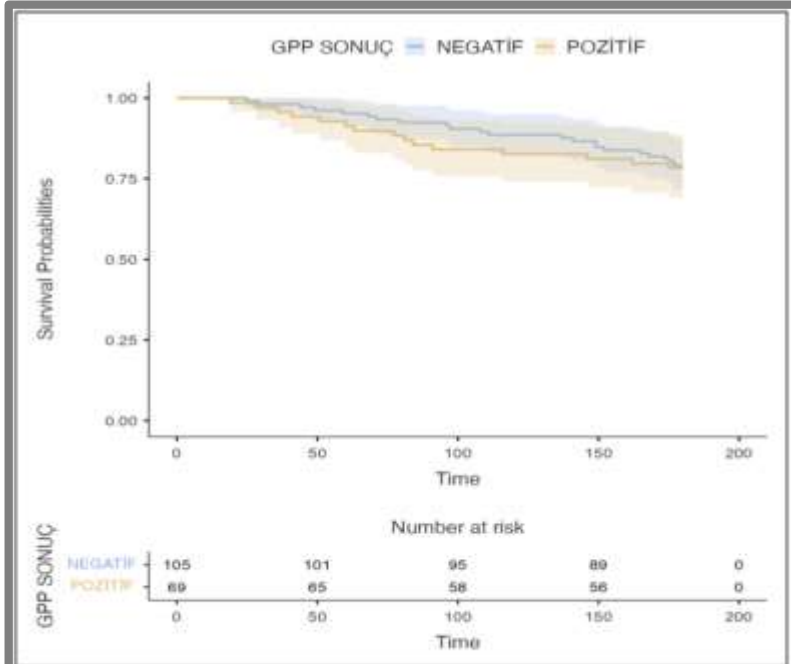
Astrovirus için 27 gün (23–43) ve Sapovirus 97 gün (11–495) uzamış virus atılımı

Tekrar tesleme önerilmez !!!

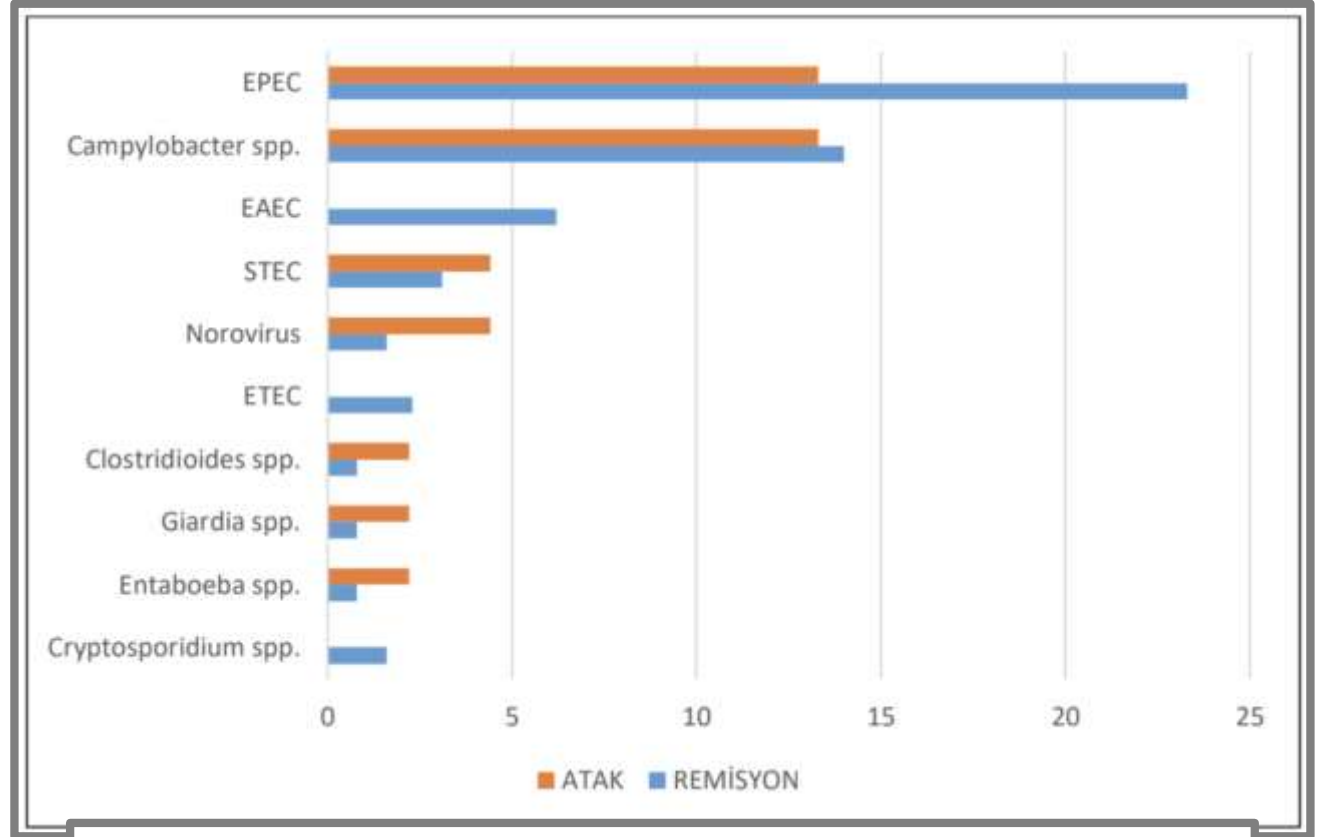
Hangi hasta ? Klinik endikasyonların belirlenmesi (inflamatuvar bağırsak hastalıkları)

Prospektif, tek Merkez, atak/remisyon
ülseratif kolit hastaları

Primer sonlanım: PCR pozitifliğinin atak-
bağımsız gün süresine etkisi



Sekil 6. GISP pozitifliğinin atak-bağımsız süreye etkisinin sağkalm grafığı



GIS Multipleks panellerinin **atak sırasında tanısal ve takipte progrostik kullanımını** önermek için yeterli kanıt yok

Dr. Merve Büyükkörük'ün izniyle...

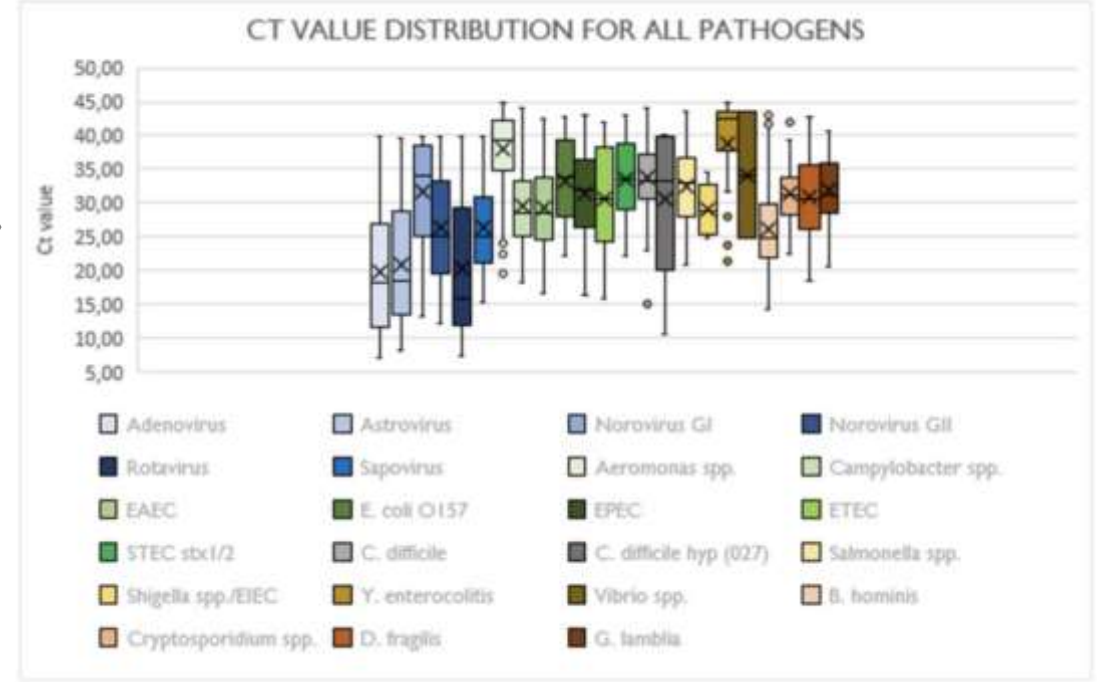
GIS panel sonuçlarının yorumlanmasında zorluklar: Çoklu üremeler/Yanlış pozitiflikler

4527 pozitif örneğin retrospektif analizi

İki etken pozitifliği % 62, üç etken pozitifliği % 25.7

441 örnekte Norovirus GI ile Rotavirus veya Adenovirus birliktelikleri

Yüksek CT değerleri veya atipik erime eğrisi sonuçları yanlış pozitifliği predikte ettir mi?



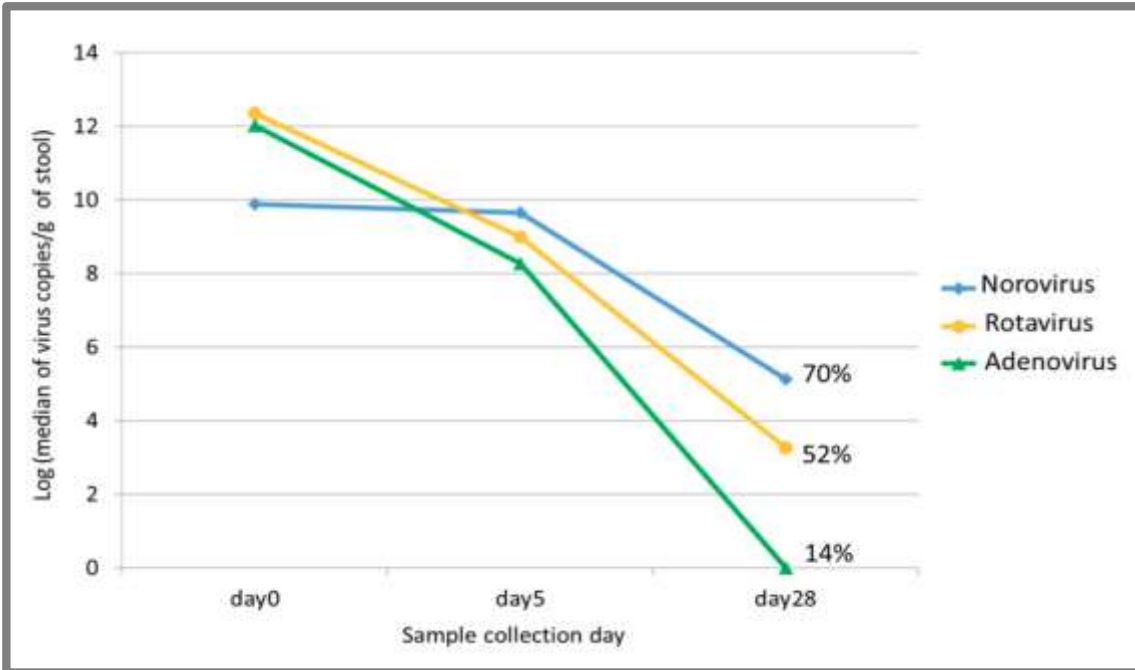
Bazı etkenlerin çoklu üremelerdeki CT değerleri yüksek (Norovirus GI)

>35 CT değeri viral etkenlerin negatif raporlanması

GIS panellerinin uygunsuz kullanımı: Test Tekrarları

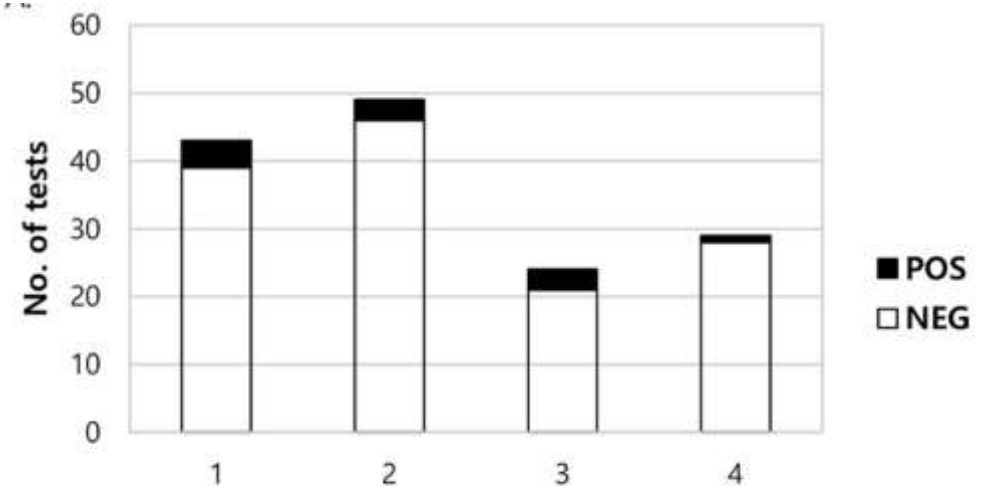
Uzamış pozitiflikler

AGE olgularında 0, 5, 28. gün dışkı kantitatif PCR takibi

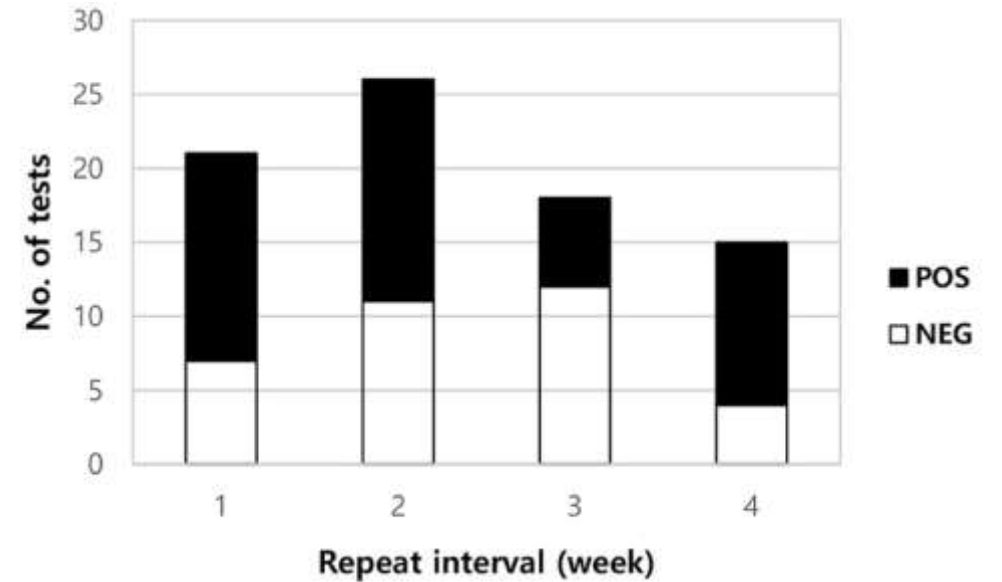


Qiu Y et al., Viruss,2023

Başlangıçta negatif olgular



Başlangıçta pozitif olgular



Park et al. Journal of Clinical Microbiology,2017

GIS panellerinin uygunsuz kullanımı: **Nozokomiyal ishaller**

- 72 saat hastane takip edilen hastalarda gelişen ishallerde FilmArray GI panelin tanısal katkısının değerlendirilmesi

Retrospektif tek merkez, n=481

Tanısal katkı



Tüm sonuçlar	% 6.0
Tekrar sonuçlar dışlandığında	% 4.8
Uzamış pozitiflikler dışlandığında	% 3.9
Yanlış pozitiflikler dışlandığında	% 3.0



GIS sendromik panellerin
**toplumda gelişen ishaller ile
sınırlandırılması önerilir**

- Düşük test öncesi olasılık
- Uzamış ve yanlış pozitiflik riski

Hangi durum ? Hasta yönetimi - Klinik sonuçlanımlara etki

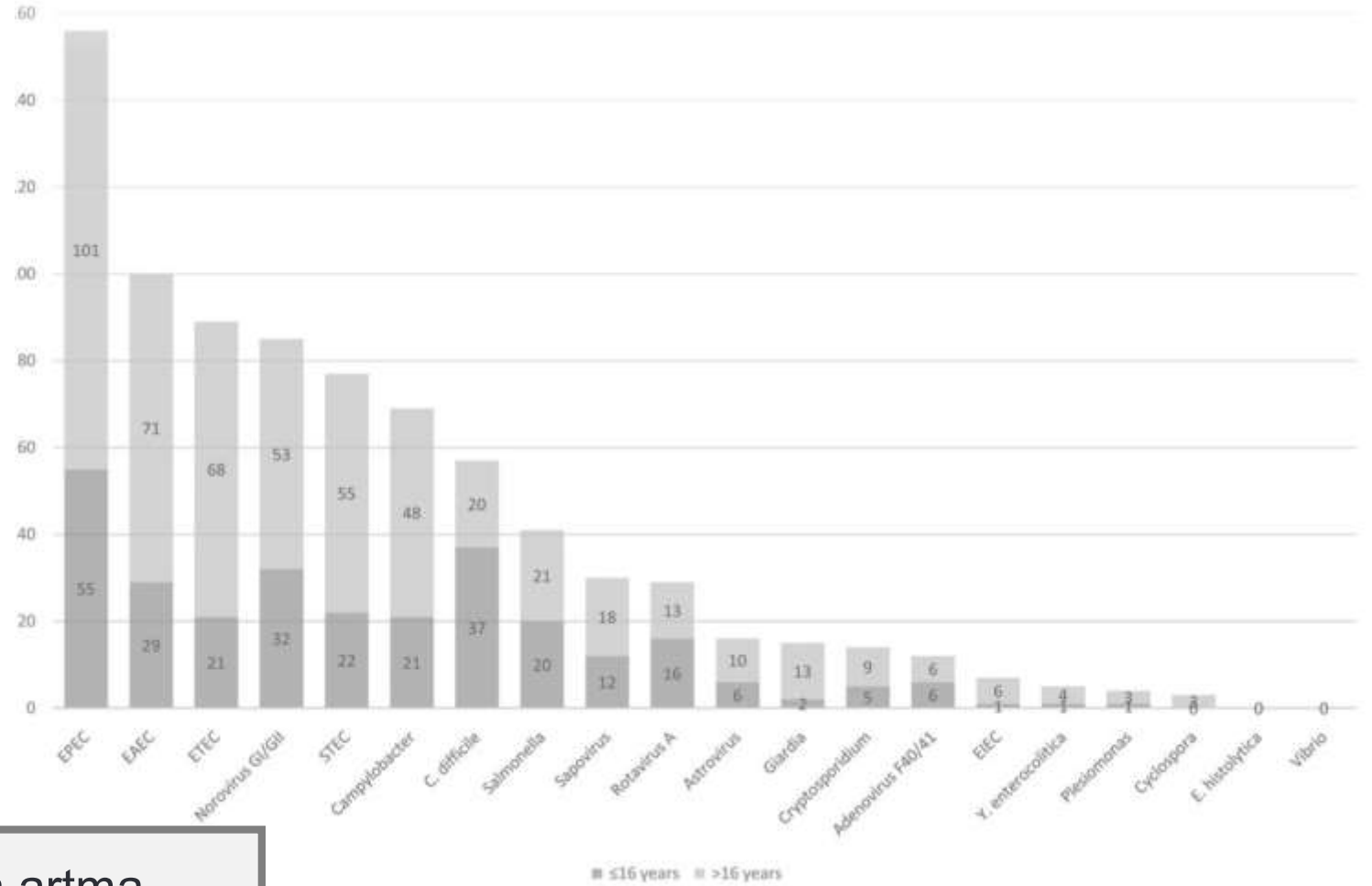
Prospektif, gözlemsel, Önce/Sonra, GIS sendromik panel temelli antibiyotik yönetim programı

Akut diyere + ateş veya akut kanlı ishal

Üç Saat içerisinde klinisyenle sonuç paylaşımı (Biofire GI panel)

Uygunsuz antibiyotik kullanımında artma

42.9% -> 25.8%



Hangi durum ? Hasta yönetimi - Klinik sonuçlanımlara etki

Açık RKÇ, Film array GIS panel kullanımı (n=138) vs konvansiyonel (n=140)

Akut gastroenterit ile hastaneye yatırılan hastalar

Test sonuçlanma süresi

1,7 saat (1.5–2.0) - **44.7 saat** (21,2–66,1)

Etken tespit oranları **%45 (n=62) - %26 (n=36)**

Campylobacter spp., EPEC, *C.difficile*, Norovirus

Negatif panel sonucu ile izolasyon sonuçlanımı

/ kısa izolasyon süresi

Daha düşük antibiyotik kullanımı (% 47-% 65)

Daha kısa uygunsuz antibiyotik kullanımı (0.5- 4.2 gün)

Mortalite, YB yatışı ve yeniden başvuru arasında fark yok

Hangi durum ? Hasta yönetimi - Klinik sonuçlarına etki

Prospektif Müdahale çalışması (pre-post), **Acil servis**

Klinisyen tarafından tanısal testleme (n=571)

Multipleks GI panel ve sonuçların klinisyenler ile paylaşılması
(n= 586)

	Öncesi	Sonrası
Etken saptanma sıklığı	% 3.3	% 74
Klinik anlamlı etken	% 2.1	% 15
Tedavi edilebilir etken	% 0.9	% 10.4



Daha az görüntüleme,
endoskopi, daha kısa yatış,
maliyet



Yeniden başvuru sıklığında % 21 azalma

Uygun antibiyotik tedavisinde artış (% 11.3 -> % 19.6)

Sendromik paneller: Santral Sinir sistemi infeksiyonları

Hangi test?

Biofire panel (7 virus), Allplex™ Meningitis-V1 Assay (7 virus), Bio-Speedy® M panel (8 virus), QIAstat-Dx ME Panel

Cytomegalovirus, enterovirus, herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, human herpesvirus 6, human parechovirus, varicella-zoster virus , Human herpesvirus 7 ve 8

200 ul BOS, Yaklaşık 1 saat arasında değişen sonuçlanma zamanı

Tanısal değerlilik: Meningenjit/Ensefalit panel

8 çalışma meta-analiz, Prospektif/Retrospektif kesitsel çalışmalar, Çocuk / Erişkin
Referans testler: Kültür, serolojik testler, PCR

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Arora 2017	5	4	0	57	1.00 [0.48, 1.00]	0.93 [0.84, 0.98]	—	—
Graf 2017	62	0	5	66	0.93 [0.83, 0.98]	1.00 [0.95, 1.00]	—	—
Hanson 2016	145	19	13	143	0.92 [0.86, 0.96]	0.88 [0.82, 0.93]	—	—
Leber 2016	98	33	6	1423	0.94 [0.88, 0.98]	0.98 [0.97, 0.98]	—	—
Lee 2019	6	0	4	26	0.60 [0.26, 0.88]	1.00 [0.87, 1.00]	—	—
Messacar 2016	41	2	4	93	0.91 [0.79, 0.98]	0.98 [0.93, 1.00]	—	—
Piccirilli 2018	36	0	6	21	0.86 [0.71, 0.95]	1.00 [0.84, 1.00]	—	—
Radmard 2019	7	12	1	704	0.88 [0.47, 1.00]	0.98 [0.97, 0.99]	—	—

Yanlış pozitiflik oranı % 4
(*S.pneumoniae* ve *S.agalactia*)

Yanlış negatiflik oranı % 1.5
(*Herpes simplex virus* 1 and 2, enterovirus ve *C.neoformans/gattii*)

Tanısal değerlilik: Menejit/Ensefalit panel

Retrospektif, 2017-2020, n=4199

ME paneli ile RT-PCR (HSV-1, HSV-2, VZV, EV)
karşılaştırılması



ME Film array panel

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
HSV-1	82.4 (59.0-93.8)	100 (99.8-100)
HSV-2	95.1 (83.9-99.1)	100 (99.8-100)
VZV	95.0 (83.6-98.6)	100 (99.8-100)
EV	89.3 (82.5-93.6)	100 (99.9-100)



Klinik değerlendirme sonucu;

21 gerçek yanlış negatif sonuç (13 EV, 3 HSV-1, 2 HSV-2, 3 VZV)

14 gerçek yanlış pozitif sonuç (Daha çok bakteriyel etkenler)

Tanısal değeri: Menenjit/Ensefalit panel - HHV-6

KHN alıcılarında viral ensefalit sıklığı % 1.1

(Bazı yayınlara % 11)

HHV-6 en sık etken (% 76.7), Erken dönem

(genellikle 2-6 hafta/ 100 gün)

% 37 mortalite sıklığı

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel

Daniel A. Green,¹ Marcus Pereira,² Benjamin Miko,² Sara Radmard,³ Susan Whittier,¹ and Kiran Thakur¹

¹Department of Pathology & Cell Biology, ²Division of Infectious Diseases, and ³Department of Neurology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York

Popülasyon %1

Latent infeksiyon

Asemptomatik reaktivasyon

Kromozomal integrasyon

D. Toomey et al. Transplantation and Cellular Therapy, 2023

Green D.A et al Clinical Infectious Diseases, 2018

İmmünosupresyon, Klinik değerlendirme,
MR inceleme (Limbik hiperintensite)

Hangi hasta ? Klinik endikasyonların belirlenmesi

Her SSS infeksiyonu düşünölen hastada M/E paneli çalışılmalı mı?

Panel içerikleri değerlendirildiğinde toplum başlangıçlı infeksiyon etkenleri

(Girişim sonrası/sağlık ilişkili menenjitler kapsam dışı)

Atipik pateneler kapsam dışı (Batı nil virus, Sifiliz...)

Her hastada değil lomber ponksiyon sonrası **ilk laboratuvar değerlendirme**

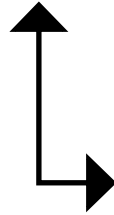
bulguları dayalı klinik ön tanılar ile karar verilmesi öneriliyor !!!

Retrospektif analiz, 2017-2019, 459 ME panel test istemi



BOS **pleositozu olmayan** 196 örnek Kabul edilmemiş (n=263)

Panel sayısında % 42.7 azalma
Pozitiflikte artış (% 11.5-> % 18.6)



Pleositoz (-) %100 Bakteriyal etkenler için negatif

Pleositoz (-) %98 viral etkenler için negatif (**4 pozitif**)

Conventional test result	Clinical comorbidity(ies) ^a	Treatment decision	Impacts of ME panel rejection
HHV-6 detected	Lymphoma, status post-BMT	Foscarnet started	Diagnosis delayed 18 h, ^b treatment delayed 22 h ^b
HHV-6 detected	MDS, status post-BMT	Foscarnet started	Diagnosis delayed 133 h, ^b treatment delayed 136 h ^b
CMV detected	CNS vasculitis, on immunosuppressive therapy	Ganciclovir started	Diagnosis delayed 44 h, ^b treatment delayed 46 h ^b
VZV detected	Status post-liver transplant	Acyclovir continued	Diagnosis delayed 32 h, ^b no treatment delay

Hangi hasta ? Klinik endikasyonların belirlenmesi

Retrospektif analiz, 1236 M/E panel (Biofire® FilmArray). 106 (% 8.6) toplam pozitiflik
(VZV % 27, *S. pneumoniae* % 19, EV %16, HSV1/2 % 16, HHV-6, %13)

BOS sonuçlarına göre ME Film array panel pozitifliği

	Pozitiflik	
Lökosit sayısı < 10×10^6 veya Protein < 100 mg/L	%1.3	X
Lökosit sayısı $\geq 10 \times 10^6$ veya Protein ≥ 100 mg/L	%22.7	✓
Lökosit sayısı $\geq 10 \times 10^6$ veya Protein ≥ 100 mg/L veya ağır immünosupresyon	%50	✓

6 olgu HHV-6 , 4 olgu VZV pozitif, **5 olguda ağır immunsupresyon**, 2 olgu klinik uyumuz

Hangi hasta ? Test öncesi olasılık nasıl artar?

480 infeksiyon hastalıkları uzmanının geri dönüş yaptığı anket değerlendirmesi

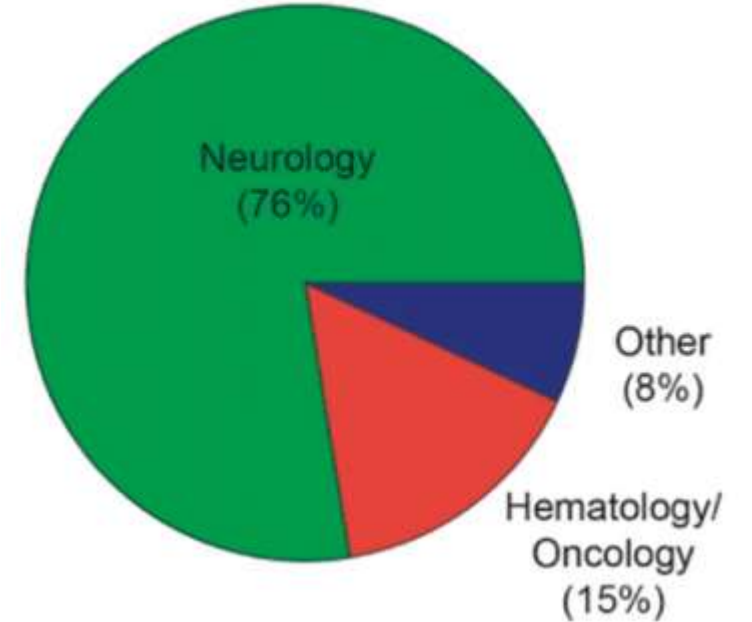
Katılımcıların % 73'ü multipleks PCR kullanabiliyor

Test isteminde;

Herhangi bir kısıtlama yok	% 53.2
Test öncesi onay	% 20
-Mikrobiyoloji onayı	% 12
-Uygun kriterler	% 8

(BOS WBC sayısı, hastanın yaşı)

Fraction of total orders placed using the inpatient LP order set



Hangi durum ? Hasta yönetimi - Klinik sonuçlanımlara etki

Daha erken tedavi değişimi (3 saat vs. 137 saat)

Hedefe yönelik uygun tedavi süresinde kısalma (2.1 vs 195 saat)

Mikrobiyolojik tanı süresinde kısalma (3.3 ± 1.6 gün)

% 32 hastada antibiyotik kesilmesi

% 18 hastada erken taburculuk

Hasta başına maliyet azalması (yaklaşık 201 €)

Hangi durum ? Hasta yönetimi - Klinik sonuçlarına etkisi

Empirik antibiyotik süresinde kısalma (37.4 vs. 12.7 saat) (sonuç ile tedavi kesilmesi ve de-eskalasyon)

Hastane yatış süresinde kısalma (4 gün vs. 3 gün)

Asiklovir tedavi süresinde kısalma -1.14 gün (-1.78, -0.50)

Hastane yatış süresinde kısalma -1.20 gün (-1.96 , -1.44)

Solunum yolu infeksiyonları

Ağır/Hastanede takip edilen /
immünosupresif hastalar

GIS infeksiyonları

Toplum başlangıçlı gastroenteritler
Ağır ishaller
İmmünosupresif hasta

SSS infeksiyonları

Toplum başlangıçlı infeksiyonlar
BOS pleositozu /protein yüksekliği varlığı
İmmünosupresif hasta



Antibiyotik kullanımı

Antiviral kullanım

İnfeksiyon kontrol uygulamaları

+ Zamansal bağlımı değişkenler



Klinik sonanımlar (Güvenlik) ağısından kanıt
gereksinimi

Kendi gerçekliđiniz için '**en iyi
kullanımı**' siz tanımlamalısınız !!!