



# Sendromik Tanı Testlerinin Akılcı Antibiyotik Kullanımına Etkileri

Dr. A. Arzu Sayiner  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji AD  
Tıbbi Viroloji BD  
İzmir  
[arzu.sayiner@deu.edu.tr](mailto:arzu.sayiner@deu.edu.tr)

# Mevcut Durum

İnfeksiyon  
hastalıklarının tanısı

## Direkt yöntemler

- Kültür
- Antijen saptama
- Nükleik asid saptama

## İndirekt yöntemler

- Konak yanıtının saptanması

| Sample type         | Culture-negative infection |
|---------------------|----------------------------|
| Cerebrospinal fluid | ~ 50%                      |
| Blood               | 30-50%                     |
| Respiratory samples | 25-47%                     |
| Urine               | 20%                        |
| Synovial fluid      | 7-15%                      |

- Antimikrobiyal tedavi
- Üretilemeyen / zor üreyen mikroorganizmalar
- Örnek alımı ve saklanması sorunlar

Schuele L et al. Expert Review of Molecular Diagnostics 2021

**REVIEW**

## Antibiotic stewardship in the intensive care unit

Charles-Edouard Luyt\*, Nicolas Bréchet, Jean-Louis Trouillet and Jean Chastre



*Review*

## Practical Lessons on Antimicrobial Therapy for Critically Ill Patients

Rachael Cusack<sup>1</sup>, Elizabeth Little<sup>1</sup> and Ignacio Martin-Loeches<sup>1,2,\*</sup>

### Original Investigation

September 2017

## Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients

Pranita D. Tamma, MD, MHS<sup>1</sup>; Edina Avdic, PharmD, MBA<sup>2</sup>; David X. Li, BS<sup>3</sup>; et al

- YBÜ'de kullanılan antibiyotiklerin %30-60'u gereksiz veya uygun değil.

## Klasik yöntemler

- Kültür
- Antijen saptama
- Tek etkenli NAT



## Sendromik Testler

Benzer semptomlar gösteren, önceden belirlenmiş etkenlerin tek bir moleküler test

- Solunum sistemi enfeksiyonları
- Menenjit & ensefalit
- Gastrointestinal sistem enfeksiyonları
- Sepsis
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
- Viral veziküler hastalıklar paneli
- Eklem enfeksiyonları paneli
- ....



One sample

One molecular assay

Result in

One report

### Klinik

Hızlı sonuç  
Geniş etken paneli  
Kolay istem

### Laboratuvar

Yüksek duyarlılık ve özgüllük  
Daha az teknisyen süresi  
Rutin iş akışına uyum

### Sınırlılıklar

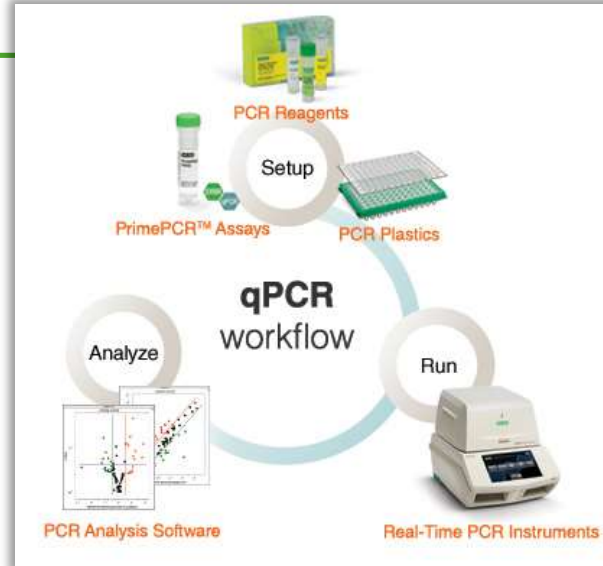
Örnek başına yüksek maliyet  
Gereksiz testler  
Kafa karıştırıcı sonuçlar  
Geri ödeme sorunu

# Sendromik Testler

- Hızlı testler (<2 saat) \$\$\$
- Örneklerin gruplanarak çalışıldığı testler (>1 gün) \$

## Testler arası farklar

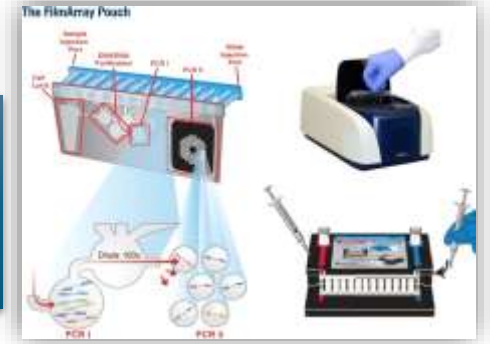
- Zorluk derecesi
- Patojen spektrumu (virüs, bakteri, mantar, parazit)
- Antimikrobiyal direnç genleri
- Semi-kantitatif sonuç



DiagCore  
**QIAGEN**



Biofire  
FilmArray  
**BIOMERIEUX**



ePlex-  
GenMark  
**ROCHE**



# Sendromik testler ne zaman gerekli?

Hız gereken ve olası etken sayısının çok olduğu durumlarda

- İmmünsüprese konak
- Kritik hastalar
  - SSS enfeksiyonları
  - Sepsis - endokardit
- Ampirik antibiyotik alan hastalar
- Viral enfeksiyonlar
- Zor üretilen, üretilemeyen, atipik bakteriyal enfeksiyonlar

# Menenjit - Ensefalit Panelleri

%50'ye varan olguda etken ?

Potansiyel etken spektrumu geniş

- Özellikle immünsüprese konak !

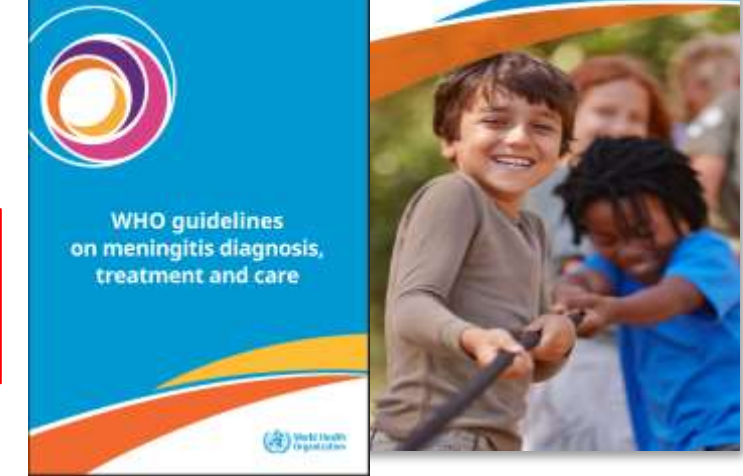
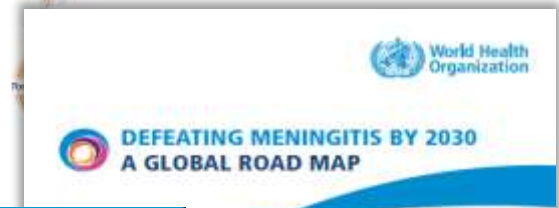
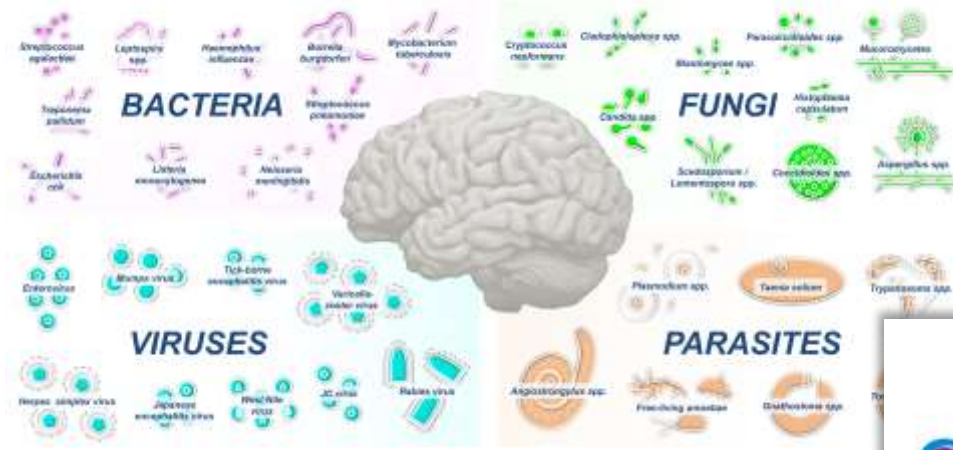
BOS miktarı sınırlı

Yüksek mortalite, morbidite

- Çocuklar ve yaşlılar
- 1/5 hastada ciddi sekel riski

DSÖ:

Menenjit tanısında tekli ve çoklu PCR testleri önerilir



# Menenjit – Ensefalit Panelleri

## Avantajlar

- Akut SSS enfeksiyonları için uygun
  - ~15 patojen → 1-2 saat içinde sonuç
- Konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha fazla etken saptamak mümkün
- Hızlı tanı
  - Ampirik tedaviden → hedefe uygun tedavi
  - Daha erken taburculuk
- Masraflarda azalma

## Sınırlılıklar

- Kronik SSS enfeksiyonları için uygun değil
- Şant enfeksiyonları için uygun değil
- Arbovirüsleri, MTB,.. kapsamaz
- Duyarlılık her etken için aynı değil
- Yalancı negatif / pozitif riski

Cailleaux M, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39, 293  
Couturier MR & Bard JD. Clin Lab Med. 2019 Sep;39(3):433  
Vetter P, et al. CMI 2020; 26:706

# SSS sendromik testlerinde doğruluk çalışmaları



- Sendromik panel sonuçlarının karşılaştırılması
  - BOS / kan kültürü
  - Virüsler için tekli PCR testleri
  - Klinik tanı

- **Özgüllük yüksek (> %97)**
- **Pozitif sonuç = Güvenilir**
  - BOS pleositoz, pozitif sonuçla ilişkili
- **Duyarlılık % 86 - 100**
  - Enfeksiyonu dışlamada yeterli değil

## Duyarlılık sıkıntıları

- *L. monocytogenes*
- *H. influenzae*
- *S. pneumoniae*
- *E. coli*
- HSV-1
- Enterovirüs
- *Cryptococcus neoformans*
  - CrAg testi ile uyum düşük
    - Antijen klirensi daha uzun sürede

Trujillo-Gomez J, et al. eClinicalMedicine 2022; 44:101275  
Boers SA, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2024; 43:511  
Lewinski MA, et al. J Mol Diagn 2023, 25: 857e875

**BRIEF REPORT**

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

Daniel A. Green,<sup>1</sup> Marcus Pereira,<sup>2</sup> Benjamin Miko,<sup>2</sup> Sara Radmard,<sup>3</sup> Susan Whittier,<sup>1</sup> and Kiran Thakur<sup>3</sup>

**Herpes virüsler saptandığında dikkat !!**

**BOS'da saptanması her zaman enfeksiyonu göstermez**

- Re-aktivasyon
- HHV6- Kromozoma entegrasyon (1%)
  - BOS ve kanda stabil yüksek viral yük

**Pathogen or Bystander: Clinical Significance of Detecting Human Herpesvirus 6 in Pediatric Cerebrospinal Fluid**

- Klinik özellikler,
- BOS bulguları ve radyoloji ile birlikte yorum

Green DA, et al. Clin Infect Dis 2018; 67:1125

Pandey U, et al. J Clin Microbiol 2020; 58: e00313-20

Delayed Diagnosis of Tuberculous  
Meningitis Misdiagnosed as Herpes  
Simplex Virus-1 Encephalitis With  
the FilmArray Syndromic Polymerase  
Chain Reaction Panel

Carlos A. Gomez,<sup>1,2</sup> Benjamin A. Pinsky,<sup>1,2</sup> Anne Liu,<sup>1,3</sup> and Niaz Banaei<sup>1,2,4</sup>

- 75 yaş erkek
- Bilinç bulanıklığı, konuşma güçlüğü
- Lenfoma öyküsü
- BOS
  - 210 lökosit/ul, protein: 587 mg/dl,
  - Glukoz: 67 mg/dl
  - Rutin bakteri kültürü: negatif
  - Sendromik panel: HSV-1 positive
  - Asiklovir tedavisi

Bilinç bulanıklığı devam

10 gün sonra bir başka hastaneye sevk - ikinci değerlendirme

BOS: *M.tuberculosis* PCR pozitif,  
Aynı sendromik panel : Negatif

Sonuçlar, klinik bulgular, BOS analizi ve  
diğer bilgiler ile birlikte  
değerlendirilmelidir.

Gomez CA, et al. Open Forum Infect Dis, 2016; 4:ofw245

# Solunum Enfeksiyonları

- Mortalite ve morbidite riski
- Sık görülür
  - <5 yaş → 6.1 epizod / yıl
  - >40 yaş → 4 epizod / yıl
- Olası patojen sayısı fazla
  - Virüsler & bakteriler
  - Bir kısmı rutin testlerle saptanamaz
    - hMPV, atipik bakteriler, mevsimsel koronavirüsler, vb...
- NAT → altın standart



Lancet 2015; 388: 1545-1602  
Clin Infect Dis 2015;61: 1217-1224

# ÜSYE paneller

i

- Acil tanı gerekli ise
  - Immünsüprese konak
  - <5 yaş
  - Yaşlı konak, vb

Asemptomatik veya  
kliniği hafif kişilerde  
önerilmez.

**Table 1.** Available syndromic respiratory panels

| Characteristics                 | BioFire RP 2.1 <sup>a</sup> | QIAstatDx RP V2 <sup>a</sup> | NxTAG RPP <sup>a</sup> | Verigene       | ePlex RP2    |
|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------|----------------|--------------|
| <b>Virus targets</b>            |                             |                              |                        |                |              |
| Adenovirus                      | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| CoV-NL63                        | ✓                           | ✓                            | ✓                      |                | ✓            |
| CoV-2229E                       | ✓                           | ✓                            | ✓                      |                | ✓            |
| CoV-HKU1                        | ✓                           | ✓                            | ✓                      |                | ✓            |
| CoV-OC43                        | ✓                           | ✓                            | ✓                      |                | ✓            |
| Human bocavirus                 |                             | ✓                            | ✓                      |                |              |
| HMPV                            | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| Influenza A                     | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| Subtype H1                      | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| Subtype H3                      | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| Subtype H1N1/2009               | ✓                           | ✓                            |                        |                | ✓            |
| Influenza B                     | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| Parainfluenza 1                 | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| Parainfluenza 2                 | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| Parainfluenza 3                 | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| Parainfluenza 4                 | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| RSV                             | ✓                           | ✓                            |                        |                |              |
| RSV A                           |                             |                              | ✓                      | ✓              | ✓            |
| RSV B                           |                             |                              | ✓                      | ✓              | ✓            |
| Rhinovirus/enterovirus          | ✓                           | ✓                            | ✓                      | ✓              | ✓            |
| SARS-CoV-2                      | ✓                           | ✓                            | ✓                      |                | ✓            |
| <b>Bacteria targets</b>         |                             |                              |                        |                |              |
| <i>Bordetella pertussis</i>     | ✓                           | ✓                            |                        | ✓              |              |
| <i>Bordetella parapertussis</i> | ✓                           |                              |                        | ✓              |              |
| <i>Bordetella holmesii</i>      |                             |                              |                        | ✓              |              |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>     | ✓                           |                              | ✓                      |                | ✓            |
| <i>Legionella pneumophila</i>   |                             | ✓                            |                        |                |              |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>    | ✓                           | ✓                            | ✓                      |                | ✓            |
| <b>Panel information</b>        |                             |                              |                        |                |              |
| Platform                        | FilmArray system            | QIAstat-Dx                   | Luminex Magpix         | Verigen system | ePlex System |
| Company                         | BioFire/bioMérieux          | QIAGEN                       | LUMINEX                | LUMINEX        | GenMark      |
| Targets in panel                | 22                          | 22                           | 21                     | 16             | 21           |
| Throughput                      | Low-Medium                  | Low                          | High                   | Low-Medium     | Low-Medium   |
| Time to result                  | 45 min                      | 70 min                       | 4 h                    | 2 h            | 3.5 h        |

## Improved diagnostic policy for respiratory tract infections essential for patient management in the emergency department

Randy Poelman<sup>1</sup>, Johan van der Meer<sup>2</sup>, Corina van der Spek<sup>3</sup>, Annelies Riezebos-Brilman<sup>1,4</sup>, Marjolein Knoester<sup>1</sup>, Coretta Van Leer-Buter<sup>1</sup>, Alexander W Friedrich<sup>1</sup> & Hubert G Niesters<sup>\*,1</sup>

*Future Microbiol* 2020;15:623-632



- Acil servise başvuran erişkin hastalar → FilmArray - RP (492 samples)
- Median TAT başvuru ile test sonucu arası: 165 dakika (IQR: 138-214)
  - Sonuçların %89'u hasta acil serviste iken raporlanmış.
  - %45 hastada virüs pozitifliği sonucu antibiyotik başlanması önlenmesi
  - Yatırılan hastalarda gereksiz izolasyonun önlenmesi

Table 3. Euro-hour approach.

| Perspective                                  | Policy         | Costs per result (€) | ~ TAT (h) |
|----------------------------------------------|----------------|----------------------|-----------|
| Diagnostic laboratory<br>(clinical virology) | 'Former' (PCR) | 200–240              | 19        |
|                                              | New (FA)       | 250–300              | 2.03      |

Sonucun erken sağlanması,  
hastaların tedavisinde ve  
enfeksiyon kontrol  
kararlarında iyileşme

# Rapid multiplex PCR for respiratory viruses reduces time to result and improves clinical care: Results of a systematic review and meta-analysis

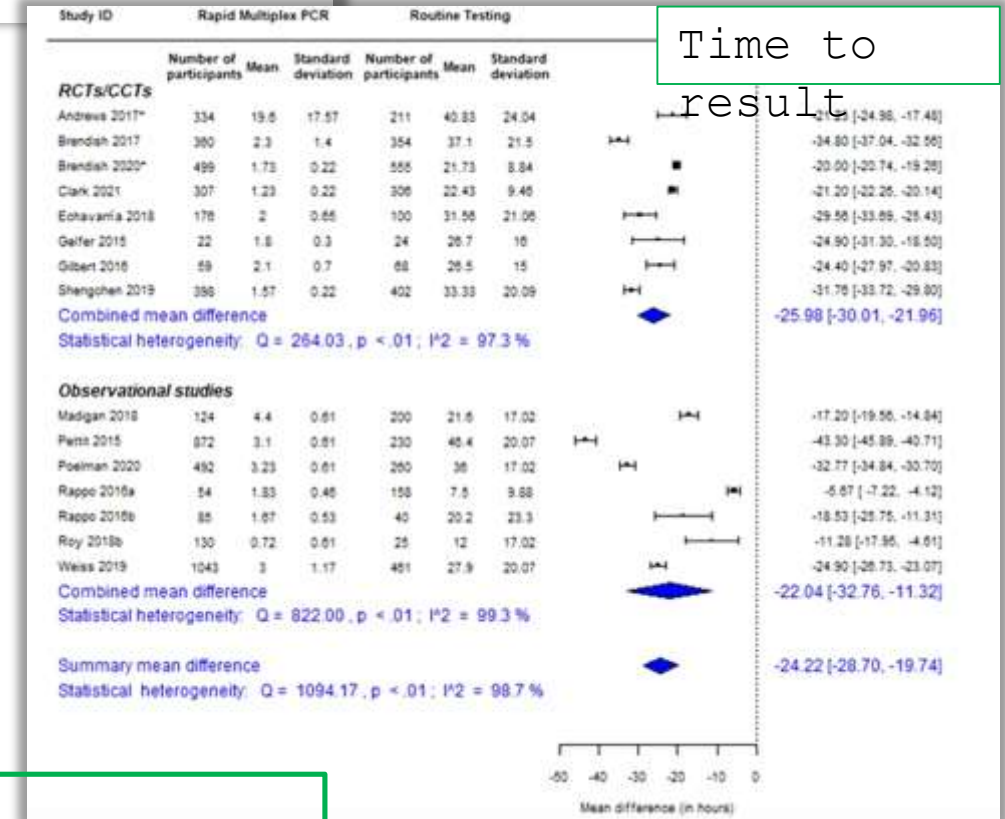
Tristan W. Clark<sup>a,b,c,\*</sup>, Kristina Lindsley<sup>d</sup>, Tara B. Wigmosta<sup>e</sup>, Anil Bhagat<sup>f</sup>, Rachael B. Hemmert<sup>e</sup>, Jennifer Uyei<sup>g</sup>, Tristan T. Timbrook<sup>e,h</sup>

- Hızlı solunum paneli sonucunun, yatan erişkin hastalardaki etkisi
- 27 çalışma - 17 321 hasta

- Hızlı sonuç → **yatış süresinin kısalması**
- İnfluenza (+) hastalarda **antiviral kullanımının artması** ve **enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması**
- Bazı çalışmalarda maliyette azalmanın gösterilmesi

Fark olmayan durumlar:

- Antibiyotik kullanan hasta sayısı ve kullanım süresi
- Hastanedeki mortalite oranları



Clark TW, et al. J Infect 2023; 86: 462

# Pnömoni

%40 - 60% → kültür negatif

- Çok sayıda olası patojen
  - Toplum kökenli
  - Hastane kaynaklı
  - Ventilatör-ilişkili
  - Özel konak
    - Çocuk
    - Kistik fibroz
    - Immünsüprese
- Örnek tipi: Balgam, TTA, ETA, BAL
- Bakteriler için **kantitatif sonuç**
  - Kolonizasyon mu? Etken mi?
- **Direnç genleri** → antibiyotik tedavisi

Candel et al. Crit Care 2024;28:440

Dessajan & Timsit. Antibiotics 2024;13: 95

Jain et al. NEJM 2015, 373: 415

Lewinski MA, et al. J Mol Diagn 2023, 25: 857e875

| Characteristic                                                                               | BioFire® FilmArray® Pneumonia Panel plus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Curetis Unyvero Hospitalised Pneumonia Panel (HPN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Number of targets                                                                            | 34                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Analytical design                                                                            | Automated sample preparation and nucleic acid extraction and nested PC (melting curve analysis)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Automated sample preparation and nucleic acid extraction and multiplex PCR and microarray detection of targets                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Turnaround time                                                                              | Around 1.5 h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Around 5 h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Results reporting                                                                            | Quantitative (binned values: 10 <sup>4</sup> , 10 <sup>5</sup> , 10 <sup>6</sup> , ≥ 10 <sup>7</sup> ) for bacterial targets, excluding atypical bacteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Semiquantitative (+ / + + / + + +) for bacterial and fungal targets                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Bacterial targets                                                                            | <i>Acinetobacter baumannii</i> complex<br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter cloacae</i> complex<br><i>Escherichia coli</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Klebsiella aerogenes</i><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Klebsiella variicola</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus</i> spp.<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia marcescens</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Chlamydia pneumoniae</i><br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> | <i>Acinetobacter calcoaceticus/baumannii</i> complex<br><i>Enterobacter cloacae</i> complex<br><i>Escherichia coli</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Klebsiella aerogenes</i><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Proteus</i> spp.<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia marcescens</i><br><i>Streptococcus agalactiae</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Streptococcus pyogenes</i><br><i>Chlamydia pneumoniae</i><br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| Virus targets                                                                                | Adenovirus<br>Coronaviruses OC43, NL63, HKU1 and 229E<br>Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)<br>Human metapneumovirus<br>Human rhinovirus/enterovirus<br>Influenza A<br>Influenza B<br>Parainfluenza virus<br>Respiratory syncytial virus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | None                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Fungal targets                                                                               | None                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <i>Pneumocystis jirovecii</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Antimicrobial resistance genes                                                               | <i>bla<sub>KPC</sub></i><br><i>bla<sub>NDM</sub></i><br><i>bla<sub>OXA-48</sub></i> like<br><i>bla<sub>SHV</sub></i><br><i>bla<sub>IMP</sub></i><br><i>bla<sub>TEM</sub></i><br><i>mecA/C</i> and <i>MREJ</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <i>ermB</i><br><i>mecA</i><br><i>mecC</i><br><i>bla<sub>TEM</sub></i><br><i>bla<sub>SHV</sub></i><br><i>bla<sub>IMP</sub></i><br><i>bla<sub>KPC</sub></i><br><i>bla<sub>NDM</sub></i><br><i>bla<sub>OXA-23</sub></i><br><i>bla<sub>OXA-24/40</sub></i><br><i>bla<sub>OXA-48</sub></i><br><i>bla<sub>OXA-54</sub></i><br><i>bla<sub>SHV</sub></i><br><i>suil</i><br><i>gyrA83</i><br><i>gyrA87</i>                                                                                                                                                                                     |
| Results of the AMR targets unavailable if bacterial targets are below the limit of detection | Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| PPV                                                                                          | 63.0–96.2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 71.6–100.0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| NPV                                                                                          | 92.0–98.1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 97.9–99.8%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

PPV %63–96.2

NPV %92–98.1

PPV %71.6–100

NPV %97.9–99.8



## Multicentre evaluation of two multiplex PCR platforms for the rapid microbiological investigation of nosocomial pneumonia in UK ICUs: the INHALE WP1 study

Virve I Enne<sup>1</sup>, Alp Aydin<sup>1</sup>, Rossella Baldan<sup>2, 3</sup>, Dewi R Owen<sup>1</sup>, Hollian Richardson<sup>3</sup>, Federico Ricciardi<sup>4</sup>, Charlotte Russell<sup>3</sup>, Brenda O Nomamiukor-Ikeji<sup>1</sup>, Ann-Marie Swart<sup>5</sup>, Juliet High<sup>5</sup>, Antony Colles<sup>5</sup>, Julie Barber<sup>4</sup>, Vanya Gant<sup>6, 7</sup>,

David M Livermore<sup>3</sup>, Justin O'Grady<sup>3, 8</sup> INHALE WP1 Study Group

Correspondence to Dr Virve I Enne, University College London, London, UK; v.enne@ucl.ac.uk

### Abstract

**Background** Culture-based microbiological investigation of hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia (HAP or VAP) is insensitive, with aetiological agents often unidentified. This can lead to excess antimicrobial treatment of patients with susceptible pathogens, while those with resistant bacteria are treated inadequately for prolonged periods. Using PCR to seek pathogens and their resistance genes directly from clinical samples may improve therapy and stewardship.

**Methods** Surplus routine lower respiratory tract samples were collected from intensive care unit patients about to receive new or changed antibiotics for hospital-onset lower respiratory tract infections at 15 UK hospitals. Testing was performed using the BioFire FilmArray Pneumonia Panel (bioMérieux) and Unyvero Pneumonia Panel (Curetis). Concordance analysis compared machine and routine microbiology results, while Bayesian latent class (BLC) analysis estimated the sensitivity and specificity of each test, incorporating information from both PCR panels and routine microbiology.

**Findings** In 652 eligible samples, PCR identified pathogens in considerably more samples compared with routine microbiology: 60.4% and 74.2% for Unyvero and FilmArray respectively vs 44.2% by routine microbiology. PCR tests also detected more pathogens per sample than routine microbiology. For common HAP/VAP pathogens, FilmArray had sensitivity of 91.7%–100.0% and specificity of 87.5%–99.5%; Unyvero had sensitivity of 50.0%–100.0%, and specificity of 89.4%–99.0%. BLC analysis indicated that, compared with PCR, routine microbiology had low sensitivity, ranging from 27.0% to 69.4%.

**Interpretation** Conventional and BLC analysis demonstrated that both platforms performed similarly and were considerably more sensitive than routine microbiology, detecting potential pathogens in patient samples reported as culture negative. The increased sensitivity of detection realised by PCR offers potential for improved antimicrobial prescribing.

- Nozokomiyal ve ventilatör ilişkili pnömoni - 15 hastane
  - 652 örnek
  - 2 farklı pnömoni paneli vs kültür
- Etken saptamada **duyarlılık** farkı:

- **Kültür %44.2**
- **Unyvero %60.4**
- **FilmArray %74.2**

### Panel (+), kültür (-):

- Erken veya geç dönem enfeksiyon
- Üretilmeyen / zor üreyen patojenler
- Antibiyotik kullanımı (%50-70)

# Pnömoni paneli - kontaminasyon, kolonizasyon, enfeksiyon

Moleküler kantitasyon (kopya/ml) vs kültür ile kantitasyon (CFU/ml)

- Çalışmaya ve örnek tipine (ETA, balgam, BAL) göre farklar - mutlak korelasyon yok
  - Moleküler kantitasyon genellikle 1-2 log daha yüksek
    - %70 yüksek, %25 aynı, %5 düşük
  - $10^7$  kopya/ml  $\cong \geq 10^5$  CFU/ml → klinik olarak anlamlı
  - Baskın mikroorganizma genellikle her iki yöntemde aynı

J Clin Microbiol, 2020; 58:10–1128  
Clin Microbiol Infect, 2021;27:1308-1314  
Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2023, 105, 115847  
Microbiol. Spectr. 2021, 9, e0069521

# Pnömoni paneli: Antimikrobiyal kullanımına etkisi

- Çoğunlukla retrospektif değerlendirme
- %70- 80 olguda antimikrobiyal tedaviye potansiyel etki
  - %48 de-eskalasyon
  - %13 eskalasyon
- YB hastalarında
  - %42 de-eskalasyon (kontrol grubunda %8)
  - Daha hızlı karar alma

Etken belirleme  
Direnç genleri

Potansiyel ≠ gerçek dünya

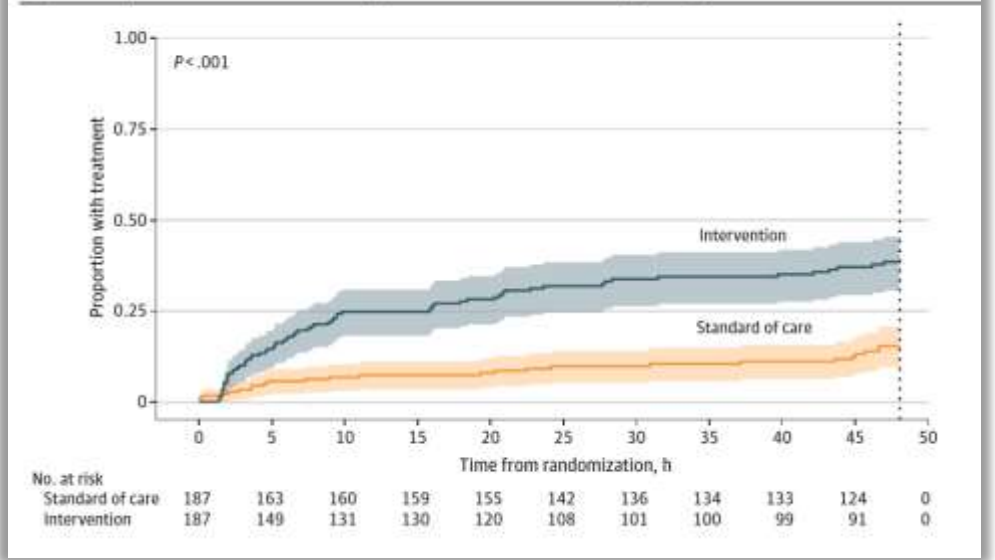
J Clin Microbiol, 2020; 58: 10–1128  
Infect, 2022; 85: 625–633

## Diagnostic Stewardship in Community-Acquired Pneumonia With Syndromic Molecular Testing A Randomized Clinical Trial

Dagfinn L. Markussen, MD; Sondre Serigstad, MD, PhD; Christian Ritz, PhD; Siri T. Knoop, MD, PhD; Marit H. Ebbesen, MD, PhD; D. Lars Heggelund, MD, PhD; Cornelis H. van Werkhoven, MD, PhD; Tristan W. Clark, MD; Rune O. Bjørneklett, MD, PhD; Øyvind Kornrød, MD, PhD; Elling Ulvestad, MD, PhD; Harleen M. S. Grewal, MD, PhD

- Acil servise başvuran 374 toplum kökenli pnömoni hastası
- Randomize klinik çalışma
- Sendromik test vs standart yöntemler
- Panel ile daha hızlı sonuç ve daha sık patojene spesifik antibiyotik tedavisi
- Patojene spesifik tedavi
  - %35.3 vs %13.4 (OR:3.53)
- Tedavi başlanmasına kadar geçen süre
  - 34.5 saat vs 43.8 saat (HR:3.08)
- Yatış süresi, yeniden hastaneye başvuru oranı ve mortalite → gruplar arasında fark yok

Figure 2. Kaplan-Meier Curve of the Proportion of Patients Receiving Pathogen-Directed Treatment

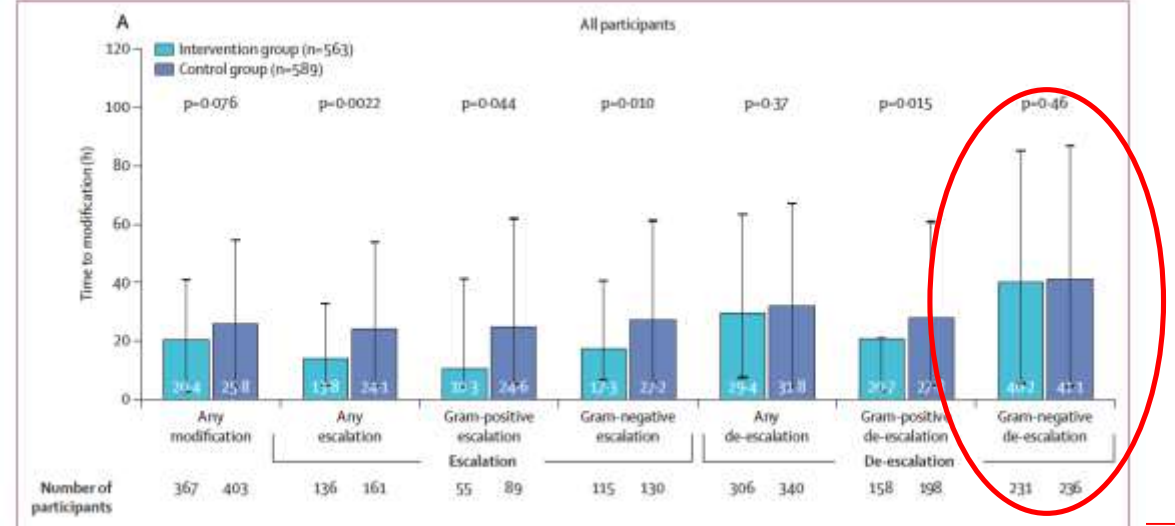


# Rapid multiplex PCR panel for pneumonia in hospitalised patients with suspected pneumonia in the USA: a single-centre, open-label, pragmatic, randomised controlled trial

Abinash Virk, Angel P Strasburg, Kami D Kies, Alexander D Donadio, Jay Mandrekar, William S Harmsen, Ryan W Stevens, Lynn L Este, Douglas W Challener, Douglas R Osmon, Madiha Fida, Paschalis Vergidis, Gina A Suh, John W Wilson, Nipunie S Rajapakse, Bijan J Ruchita Dholakia, Katelyn A Reed, Lisa M Hines, Audrey N Schuetz, Robin Patel

Virk A, et al. Lancet Microbe 2024;100928

- Sendromik pnömoni paneli vs rutin kültür ve duyarlılık testi
- Tek merkez, randomize kontrollü çalışma
- Ölçüm: İlk tedavi değişikliği için geçen zaman
- 1181 hasta
  - 582 → Panel grubu
  - 599 → Kontrol grubu



- Pnömoni panelinin sağladığı avantajlar:
  - Gram (+) ve (-) bkt için hızlı eskalasyon (fark: 3-7 saat)
  - Gram (+) bkt için hızlı de-eskalasyon (fark: 7 saat)
  - Gram (-) bkt → de-eskalasyon kararı için daha fazla bilgi gerekli

Pnömoni paneli + bakteri kültürü ve duyarlılık testleri gerekli

## Syndromic Testing in Infectious Diseases: From Diagnostic Stewardship to Antimicrobial Stewardship

Oana Săndulescu<sup>1,2,\*</sup>, Anca Streinu-Cercel<sup>1,2</sup>, Maria Magdalena Moțoi<sup>1,2</sup>, Adrian Streinu-Cercel<sup>1,2</sup>  
and Liliana Lucia Preoteșcu<sup>1,2</sup>

- 65 yaş, kadın
- İskemik kalp yetmezliği, HT, obezite
- 2 gün ateş, halsizlik, kuru öksürük, nazal konjesyon
- ÜSY paneli → Rhinovirüs/enterovirüs pozitif → NSAID tedavisi

- 4 gün sonra → şikayetler devam, ateş yok
- NP sürüntü ile pnömoni paneli
  - Rhinovirüs/enterovirüs pozitif
  - *Haemophilus influenzae* 10<sup>4</sup> kopya/ml
  - *Moraxella catarrhalis* 10<sup>4</sup> kopya/ml
- Toraks BT, hemogram, sedim normal; ALT 98 U/L, AST 77 U/L

Ayaktan NSAID ile  
izlem

# Kan Dolaşımı Enfeksiyonu / Sepsis Panelleri

- Kritik hastalarda tanıda 1 saat gecikme  
→ Mortalitede %10 artış
- Uygun antimikrobiyal tedavi
  - Şokta ilk saat içinde
  - Sepsiste ilk 3 saat içinde
  - Kültüre göre artan saptama oranı
  - Kapsam dar
  - NPV yüksek (kapsamdaki etkenler için)
  - Uzun süreli pozitiflik: persistan / metastatik enfeksiyon

| Panel adı      | Kapsam                                                                                                     | Numune        |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| ePlex BCID GN  | 21 Gram (-)<br>Pantest : G +, mantar                                                                       | Kültür şişesi |
| ePlex BCID GP  | 20 Gram (+)<br>Pantest : G -, mantar                                                                       | Kültür şişesi |
| ePlex BCID FD  | 15 mantar                                                                                                  | Kültür şişesi |
| BioFire BCID 2 | 26 bkt, 7 mantar                                                                                           | Kültür şişesi |
| T2 Bacteria    | 6 bkt                                                                                                      | Kan           |
| T2 Candida     | 5 kandida                                                                                                  | Kan           |
| T2 Resistance  | Gr(-): blaKPC, blaCTXM-14/15,<br>blaNDM/bla/IMP/blaVI,<br>blaAmpC, blaOXA,<br>Gr(+): vanA, vanB, mecA/mecC | Kan           |

ORIGINAL

## Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study

Alexis Tabah<sup>1,2,3,4\*</sup>, Niccolò Buetti<sup>5,6</sup>, Quentin Staiquy<sup>7</sup>, Stéphane Ruckly<sup>6,7</sup>, Murat Akova<sup>8</sup>, Abdullah Tarik Aslan<sup>9</sup>, Marc Leone<sup>10</sup>, Andrew Conway Morris<sup>11,12,13</sup>, Matteo Bassetti<sup>14</sup>, Kostoula Arvaniti<sup>15</sup>, Jeffrey Lipman<sup>4,16,17</sup>, Ricard Ferrer<sup>18</sup>, Haibo Qiu<sup>19</sup>, José-Artur Paiva<sup>20,21,22</sup>, Pedro Povoas<sup>23,24,25</sup>, Liesbet De Bus<sup>26</sup>, Jan De Waele<sup>27,28</sup>, Farid Zand<sup>29</sup>, Mohan Gurjar<sup>30</sup>, Adel Alsisi<sup>31,32</sup>, Khalid Abidi<sup>33</sup>, Hendrik Bracht<sup>34</sup>, Yoshiro Hayashi<sup>35</sup>, Kyeongman Jeon<sup>36</sup>, Muhammed Elhadi<sup>37</sup>, François Barbier<sup>38</sup>, Jean-François Timsit<sup>39,40</sup> on behalf of the EUROBACT-2 Study Group, ESICM, ESCMID ESGCIP and the OUTCOMEREA Network

2600 hasta/52 ülke, 333 YBÜ

Odak:

- %26.7 pnömoni
- %26.4 IV katater

Etken:

- % 59 Gram (-) bkt
- % 31.1 Gram (+) bkt
- % 7.9 Mantar
- % 2.1 Anaerob bkt

- Mortalite %37.1
- 28. günde hastaneden canlı taburcu %16.1

Hastalara 24 saat içinde uygun antimikrobiyal tedavi verilme oranı: %51.5

## Prospective observational pilot study of the T2Resistance panel in the T2Dx system for detection of resistance genes in bacterial bloodstream infections

Thomas J. Walsh,<sup>1,2</sup> Antonella Mencacci,<sup>3,4</sup> Riccardo Paggi,<sup>2</sup> Evangelia Douka,<sup>5</sup> Charikleia Vrettou,<sup>5</sup> Roger Smith,<sup>6</sup> Oscar Guzman<sup>6</sup>

- Prospektif çalışma
  - 59 hasta - sepsis, septik şok
  - T2R vs kan kültürü + duyarlılık testi

TABLE 3 Performance of T2Bacteria for diagnosis of proven BSI caused by targeted organisms

| T2Channel            | Proven BSI<br>(T2+/BC+) | Probable BSI<br>(T2+/BC-) | Possible BSI<br>(T2+/BC-) | False negative<br>(T2-/BC+) | True negative<br>(T2-/BC-) |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <i>E. faecium</i>    | 0                       | 0                         | 0                         | 0                           | 59                         |
| <i>S. aureus</i>     | 2                       | 1                         | 0                         | 0                           | 56                         |
| <i>K. pneumoniae</i> | 10                      | 2                         | 2                         | 0                           | 45                         |
| <i>A. baumannii</i>  | 2                       | 8                         | 1                         | 0                           | 48                         |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1                       | 1                         | 0                         | 1                           | 57                         |
| <i>E. coli</i>       | 2                       | 0                         | 1                         | 0                           | 56                         |
| All                  | 17                      | 12                        | 4                         | 1                           | 321                        |

## T2R testinin duyarlılığı

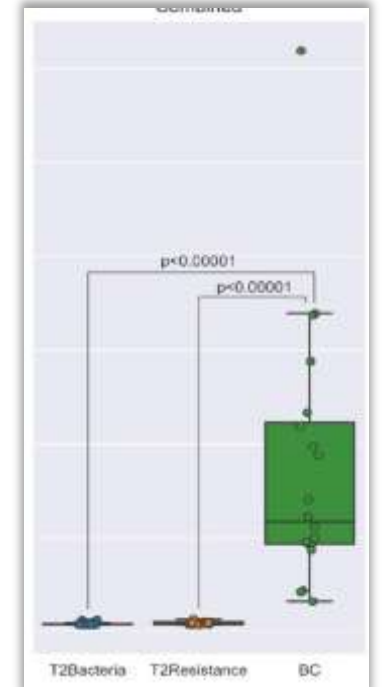
- **%100**: blaCTXM, blaNDM, blaIMP, blaVIM, blaAmpC, mecA/mecC
- **% 87.5** : blaKPC

## Sonuç süresi:

- T2R ile **4.4 saat**
- Klasik kültür + duyarlılık testi: **58.34 saat**

## Tedavi değişimi: **%42 hastada**

- Eklenen 17 ilaç
- Kesilen 32 ilaç



# Pozitif kan kültür şişesi gerektiren paneller

- Klasik kan kültürü şemasına göre avantaj sınırlı
  - MALDI-TOF + Hızlı direnç testleri
  - Bu olanakların bulunmadığı durumda avantaj
- 7/24 izlem ve planlama gerekli
  - Sinyal sonrası sendromik panelin hızla uygulanması
- Kan kültüründeki sorunlar panel için geçerli
  - Kontaminasyon
  - Antimikrobiyal kullanımına bağlı inhibisyon

# GIS Patojen E

- Paneller: 9 - 24 patojen bakteri, virus, parazit

## Endikasyon:

- İmmünsüprese, İBH
- Ateş, şiddetli ishal, genel durum bzk

## Dikkat:

- Yatan hastada >3 günden sonra, *C.difficile* dışı etkenler için test önerilmez (nozokomiyal viral enf şüphesi yok ise)
- **Sınırlı raporlama** (EAEC, EPEC, ETEC)

Table 2. Available gastrointestinal panels

| Targets/other details                                 | BioFire GI         | QIAstatDx GI | Luminex GPP    | Verigene EP    |
|-------------------------------------------------------|--------------------|--------------|----------------|----------------|
| <b>Bacteria</b>                                       |                    |              |                |                |
| <i>Campylobacter</i> species                          | ✓                  | ✓            | ✓              | ✓              |
| <i>Clostridioides difficile</i> (tcdA/tcdB)           | ✓                  | ✓            | ✓              |                |
| <i>Escherichia coli</i> O157                          | ✓                  | ✓            | ✓              |                |
| Enterotoxigenic <i>E. coli</i>                        | ✓                  | ✓            | ✓              |                |
| Enteropathogenic <i>E. coli</i>                       | ✓                  | ✓            |                |                |
| Enteraggregative <i>E. coli</i>                       | ✓                  | ✓            |                |                |
| <i>Salmonella</i> species                             |                    | ✓            | ✓              | ✓              |
| <i>Plesiomonas shigelloides</i>                       | ✓                  | ✓            |                |                |
| Shiga toxin-producing <i>E. coli</i> (stx1-stx2)      | ✓                  | ✓            | ✓              | ✓ <sup>a</sup> |
| <i>Shigella</i> species/enteroinvasive <i>E. coli</i> | ✓                  | ✓            | ✓              | ✓              |
| <i>Vibrio</i> species                                 | ✓                  |              |                | ✓              |
| <i>Vibrio cholerae</i>                                | ✓                  | ✓            | ✓              |                |
| <i>Vibrio parahaemolyticus</i>                        |                    | ✓            |                |                |
| <i>Vibrio vulnificus</i>                              |                    | ✓            |                |                |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>                        | ✓                  | ✓            | ✓              | ✓              |
| <b>Viruses</b>                                        |                    |              |                |                |
| Norovirus                                             | ✓                  |              | ✓              | ✓              |
| Norovirus GI                                          |                    | ✓            |                |                |
| Norovirus GII                                         |                    | ✓            |                |                |
| Rotavirus A                                           | ✓                  | ✓            | ✓              | ✓              |
| Astrovirus                                            | ✓                  | ✓            |                |                |
| Adenovirus F40, F41                                   | ✓                  | ✓            | ✓              |                |
| Sapovirus                                             | ✓                  | ✓            |                |                |
| <b>Parasites</b>                                      |                    |              |                |                |
| <i>Cryptosporidium</i> species                        | ✓                  | ✓            | ✓              |                |
| <i>Entamoeba histolytica</i>                          | ✓                  | ✓            | ✓              |                |
| <i>Giardia lamblia</i>                                | ✓                  | ✓            | ✓              |                |
| <i>Cyclospora cayentanensis</i>                       | ✓                  | ✓            |                |                |
| <b>Panel information</b>                              |                    |              |                |                |
| Platform                                              | FilmArray system   | QIAstat-Dx   | Luminex Magpix | Verigen system |
| Company                                               | BioFire/bioMérieux | QIAGEN       | LUMINEX        | LUMINEX        |
| Targets in panel                                      | 22                 | 24           | 15             | 9              |
| Throughput                                            | Low-Medium         | Low          | Low-Medium     | High           |
| Time to result                                        | <1 h               | 1 h          |                | 2 h            |

# GIS Patojen Panelleri

Panel ile

- Hızlı sonuç
- %10-36 daha fazla patojen

Performans panele ve etken göre değişken

- Duyarlılık %71.4-100
- Özgüllük %98.6-100
- Daha az antibiyotik kullanımı, **daha fazla etkene spesifik tedavi**
- **Hızlı sonuç** sayesinde gereksiz endoskopi ve abdominal görüntülemenin azalması

| Patojene göre duyarlılık - özgüllük              |              |             |              |
|--------------------------------------------------|--------------|-------------|--------------|
|                                                  | Verigen<br>e | Luminex     | BioFir<br>e  |
| Campylobacter                                    | 83.3<br>99.3 | 91.7<br>100 | 100<br>100   |
| Salmonella                                       | 83.3<br>100  | 79.2<br>100 | 95.8<br>100  |
| Shigella                                         | 95.4<br>99.1 | 100<br>100  | 100<br>100   |
| Shiga toxin<br>producing <i>E</i><br><i>Coli</i> | 91.7<br>100  | 91.7<br>100 | 100<br>100   |
| Norovirus                                        | 89<br>100    | 89.5<br>100 | 94.7<br>99.3 |
| Rotavirus                                        | 71.4<br>100  | 100<br>100  | 100<br>98.6  |

Keske S, et al. J Clin Microbiol 2018; 56:e00148-18  
Axelrad JE, et al. J Clin Microbiol 2019; 57:e01775-18  
Huang RSP, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2016;86:336  
Rand KH, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2015;82:154

## Prevalence and characteristics of 11 potentially diarrhoeagenic microbes in asymptomatic individuals in Norway, 2015–2020

EINAR TOLLAKSEN WEME,<sup>1</sup> LIN THORSTENSEN BRANDAL,<sup>2</sup> PÅL ARNE JENUM,<sup>1,3</sup> ASTRID LOUISE WESTER<sup>4</sup> and FREDRIK MÜLLER<sup>3</sup>

- 1000 asemptomatik kişi - Norveç  
Enterik patojenler testi: ~ 1/4 pozitif
- *EPEC* (%16.3)
  - *Y. enterocolitica* (%2)
  - *STEC* - düşük virülansa sahip tipler (%1.7)
  - *ETEC* (%1.2)
  - *Campylobacter spp* (%1.1)

**Gastroenterit paneli sonuçlarını değerlendirirken dikkat**

|                         | Total (%) |            |
|-------------------------|-----------|------------|
|                         | n         |            |
| Campylobacter spp.      | PCR       | 11 (1.1)   |
|                         | Culture   | 1 (0.1)    |
| Salmonella spp.         | PCR       | 1 (0.1)    |
|                         | Culture   | 0 (0.0)    |
| Yersinia enterocolitica | PCR       | 20 (2.0)   |
|                         | Culture   | 8 (0.8)    |
| ETEC                    | PCR       | 12 (1.2)   |
|                         | Culture   | 5 (0.5)    |
| STEC                    | PCR       | 17 (1.7)   |
|                         | Culture   | 10 (1.0)   |
| Atypical EPEC           | PCR       | 163 (16.3) |
|                         | Culture   | 112 (11.2) |
| Typical EPEC            | PCR       | 4 (0.4)    |
|                         | Culture   | 2 (0.2)    |
| Cryptosporidium spp.    | PCR       | 1 (0.1)    |
| Giardia lamblia         | PCR       | 4 (0.4)    |
| One pathogen            | PCR       | 211 (21.1) |
| Two pathogens           | PCR       | 11 (1.1)   |
| All participants        |           | 1000       |

Asemptomatik taşıyıcılık

- Geçirilmiş enfeksiyon
- Düşük patojeniteye sahip suşla enfeksiyon
- Düşük inokulum
- İnkübasyon döneminde enfeksiyon
- Konak faktörleri

# Sonuçların Değerlendirilmesi

## Pozitif Sonuç

- Enfeksiyon veya tedavi sonrası devam eden nükleik asid pozitifliği
- Steril olmayan örneklerde: Kontaminasyon, kolonizasyon, enfeksiyon?
  - Semikantitatif sonuç
  - Ct değeri
- Latent enfeksiyon
- Dirençte genotipik - fenotipik farklar

Test öncesi olasılık nedir?  
Kültür sonucu nedir?

## Negatif Sonuç

- Patojen miktarı < analitik duyarlılık
- Panelde bulunmayan patojenler
  - Arboviruslar
  - *M. tuberculosis*
  - Diğer bakteriler
- Testte yer almayan direnç mekanizmaları bulunabilir

Tansarli GS & Chapin KC. Clin Microbiol Infect 2020;26:281-90  
Zanella MC, et al. Front Cell Infect Microbiol, 2021; 11: 639658  
Rader TS et al. Curr Infect Dis Rep 2021: 23:5  
Zanella MC, et al. CMI 2020;26: 665

# Kritik Hastalarda Tanı ve Tedavi



Candel et al. Critical Care 2024;28:440

# Kullanıcının değiştirilebildiği sendromik testler

- Otomatik bir platformda ihtiyaca göre değiştirilebilen sendromik test
- Patojenler mevsime, hastanın özelliklerine göre seçilebilir
  - 19 etken - 14 virüs, 5 bakteri
- Pahalı gereksiz testleri önler
- Sepsis ve GIS panelleri geliştirilme aşamasında



LIAISON Plex Respiratory Flex Assay,  
DiaSorin

| Virus                    |                        |  | Bacteria                        |  |  |
|--------------------------|------------------------|--|---------------------------------|--|--|
| Adenovirus               | Parainfluenza 1        |  | <i>Bordetella holmesii</i>      |  |  |
| Human Coronavirus        | Parainfluenza 2        |  | <i>Bordetella parapertussis</i> |  |  |
| Human Metapneumovirus    | Parainfluenza 3        |  | <i>Bordetella pertussis</i>     |  |  |
| Influenza A              | Parainfluenza 4        |  | <i>Chlamydia pneumoniae</i>     |  |  |
| Influenza A (subtype H1) | Rhinovirus/Enterovirus |  | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>    |  |  |
| Influenza A (subtype H3) | RSV A/B                |  |                                 |  |  |
| Influenza B              | SARS-CoV-2             |  |                                 |  |  |

# Potansiyel Etki

## Antimikrobiyal kullanımı

- Etkili ve dar spektrumlu antibiyotik kullanımı
  - Daha **hızlı** başlama
  - Daha **kısa** süre kullanma
  - **De-eskalasyon**
- Direnç gelişimi riskini azaltma

## Klinik sonuç

Azalmış

- Hastanede yatış süresi
- YB gereksinimi
- Yeniden başvuru
- Morbidite, mortalite

## Diğer

- Ek ve invazif işlemlerin önlenmesi
- Masrafların azalması
- Toplumda ve hastanede enfeksiyon kontrolüne katkı

# Potansiyel Etki

## Antimikrobiyal kullanımı

- Etkili ve dar spektrumlu antibiyotik

## Klinik sonuç

Azalmış

- Hastanede yatış süresi

Maliyet etkin  
Yerinde kullanım  
Doğru yorumlama

- Enfeksiyon  
invazif işlemlerin

Sendromik paneller, enfeksiyon tanısını ve hasta yönetimini iyileştirmede etkili

süre  
kullanma

- Yeniden

- Toplumda ve

Tanısal ve antimikrobiyal yönetim programları ile kullanım önerilir

geçişimi  
riskini  
azaltma

katkı



"This test is to see if we need to do more tests."

© Jonny Hawkins 2010

Teşekkür ederim