



İnfeksiyöz İshallerin Mikrobiyolojik Tanısında Kullanılan Moleküler Paneller

Molecular Panels Used in the Microbiological Diagnosis of Infectious Diarrhea

Meryem ÇOLAK^(ID), Esra TAŞ^(ID)

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

Makale atfı: Çolak M, Taş E. İnfeksiyöz ishallerin mikrobiyolojik tanısında kullanılan moleküler paneller. FLORA 2024;29(2):172-193.

ÖZ

Dünyada her yıl yaklaşık üç milyardan fazla vakasının tespit edilebildiği akut gastroenterit etiyolojisinde; infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan etkenler yer almakta, infeksiyöz gastroenteritler viral, bakteriyel ve paraziter nedenli olabilmektedir. Bireysel ve toplumsal etkisiyle enteropatojenlerin zamanında tespiti ve tedavisi önem arz etmektedir. Son yirmi yıldaki moleküler teknolojideki gelişmeler, enteropatojenlerin tanısında moleküler yöntemlerin kullanımını sağlamış ve günümüzde moleküler yöntemleri baz alan farklı ticari gastrointestinal paneller kullanıma girmiştir. Bu derlemede de "Sistematik Derlemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri" temel alınarak PubMed, Scopus ve TR Dizin'den ulaşılan 7854 kaydın 938'i çalışmamıza dahil edilip mevcut gastrointestinal panellerin çalışma amaç ve prosedürü, özellikleri, duyarlılık ve özgünlük verileri, avantajları ve dezavantajları derlenmiştir. Sendromik ve sendromik olmayan diğer gastrointestinal paneller gruplandırılarak on beş farklı panel tespit edilmiştir. Gastrointestinal panellerde, dışkıda panelin kapsamadığı patojenlerin bulunması durumunda etkenin tanımlanamaması ayrıca kontaminasyon, kolonizasyon ve infeksiyon ayrımının yapılamaması ve antimikrobiyal direnci saptamak için ileri testlere ihtiyaç olması gibi dezavantajlar bulunmaktadır. Enterik patojenlerin ve koinfeksiyonların eş zamanlı tespitine izin vermesi, iyileştirilmiş iş akışı, yüksek duyarlılık ve özgüllük ve daha hızlı sonuç verme süresiyle özellikle immün sistemi zayıf hastalar ve çocuklar gibi etkeninin belirlenmesinin oldukça önem taşıdığı kritik hasta grubunda panellerin rutin tanı testi olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastroenterit; İshal; Tanı

ABSTRACT

Molecular Panels Used in the Microbiological Diagnosis of Infectious Diarrhea

Meryem ÇOLAK, Esra TAŞ

Department of Medical Microbiology, Karabük University Faculty of Medicine, Karabük, Türkiye

Acute gastroenteritis, which affects over three billion people worldwide annually, stems from a mix of infectious and non-infectious factors. Infectious gastroenteritis can be attributed to various viral, bacterial, and parasitic agents. The timely detection and treatment of enteropathogens are crucial given their significant impact both on individuals and on society as a whole. Advancements in molecular

Geliş Tarihi/Received: 30/05/2023- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 21/01/2024

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.



Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makededir.

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 25.06.2024

technology over the past two decades have facilitated the integration of molecular methods into the diagnosis of enteropathogens. Today, various commercial gastrointestinal panels based on molecular methods are being utilized for this purpose. In this review, 938 out of 7854 records retrieved from PubMed, Scopus, and TR Index were included in our study, following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The purpose, procedure, features, sensitivity, and specificity data, as well as the advantages and disadvantages of existing gastrointestinal panels, have been compiled. Fifteen different panels were identified by grouping syndromic and non-syndromic gastrointestinal panels. With gastrointestinal panels, there are drawbacks such as the inability to identify pathogens in stool that are not covered by the panel, the inability to distinguish between contamination, colonization and infection, and the need for advanced testing to detect antimicrobial resistance. However, it is conceivable that panels could be used as routine diagnostic tests, especially in critically ill patient groups such as immunocompromised patients and children, as they are able to simultaneously detect intestinal pathogens and co-infections, improve workflow, have high sensitivity and specificity and allow for faster turnaround time.

Key Words: Gastroenteritis; Diarrhea; Diagnosis

GİRİŞ

İnfeksiyon hastalıklarının dünya genelindeki dağılımı; ülkelerin gelişmişlik düzeyleri, altyapıları, iklim koşulları, coğrafi özellikleri, toplumların kültürel ve sosyoekonomik yapıları ile yakından ilişkilidir. Toplumların yaşam koşulları ile yakın ilişkide olan infeksiyon hastalıklarının başında gastrointestinal (Gİ) infeksiyonlar gelmektedir. Gastrointestinal infeksiyonlar sağlık sektörünün, altyapının, hijyen koşullarının gelişmediği, besin tedarikinin zayıf olduğu ülkelerde daha yaygın olarak görülmekte ve bu bölgelerde ciddi klinik tablolara yol açmaktadır^[1].

Tüm dünyada her yıl üç milyardan fazla gastroenterit vakasının meydana geldiği, yaklaşık 1.3 milyon kişinin ise hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Akut gastroenterit tüm yaş gruplarında görülebilmekte, özellikle yeni doğanlarda ve beş yaş altı çocuklarda daha yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir^[2]. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre ishalleri hastalıklar, alt solunum yolu infeksiyonlarından sonra çocuklarda meydana gelen ölümlerin ikinci en sık nedenidir ve her yıl beş yaş altında 525.000 çocuk ishalleri hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir^[3].

Akut gastroenteritin en önemli bulgularından biri olan ishal, gaitanın yapısının bozulması, günlük dışkı miktarının veya dışkının su içeriğinin artması olarak ifade edilmektedir. Gaita miktarının süt çocuğunda 10 mg/kg/gün, diğer çocuk ve yetişkinlerde 200 gr/gün üstüne çıkmasıdır^[4]. Dünya Sağlık Örgütüne göre 24 saat içerisinde üçten fazla sulu dışkılama ya da anne sütü alan bebeklerde olağandan daha sık ve sulu dışkılama olarak açıklanmıştır^[5]. Süresine göre ishaller; 14

günden kısa ishaller akut, 14 ile 30 gün arası sürenler persistan, 30 günden fazla sürenler kronik ishaller olarak üçe ayrılabilir^[6]. Klinik açıdan bakıldığında ishaller; çok hafif seyirli ishalden, yüksek derecede sıvı kaybına kadar değişebilen geniş aralıklı bir spektruma sahiptir. Bu sebeple tedavide elektrolit dengesizliğinin normalleştirilmesi ve hastaların rehidratasyonunu sağlamak oldukça önemlidir^[7]. Hastalığın şiddetinde mevsim, coğrafi bölge, sosyoekonomik koşullar, beslenme, yaşam tarzı, yaş ve immün sistem önemli rol oynamaktadır.

İshal etiyolojisinde, infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan etkenler yer almaktadır. İnfeksiyöz olmayan ishaller genellikle stres, vazointestinal peptid (su ve elektrolit sekresyonunu artırır), psikojenik ve hormonal bozukluklar, otonomik nöropati, diyet/beslenme gibi çeşitli faktörlerin etkisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır^[8]. İnfeksiyöz ishaller sorumlu mikroorganizmanın etki mekanizmasıyla ilişkili olarak bakteriler, virüsler ve parazitler gibi çeşitli etkenler nedeniyle oluşmaktadır^[9].

Gastroenterit tanısında klinik bulgular ve hasta öyküsü yol göstermektedir ancak doğru tanı için mutlaka laboratuvar desteğine ihtiyaç vardır. Bakteriyel gastroenterit etkenlerinin laboratuvar analizinde kültür yöntemi^[10]; viral gastroenterit etkenlerinin laboratuvar tanısında immüno-kromatografik test, ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ve latex aglutinasyon testi gibi antijen tespitine dayalı testler ile nükleik asit amplifikasyon testleri^[11]; parazitler gastroenterit etkenlerinin tespitinde ise genellikle direkt, boyalı ve/veya boyasız mikroskopik analiz tekniklerinden yararlanılmaktadır^[12]. Ancak bu rutin test yöntemleri yetkin, tecrübeli laboratuvar personeli gerektir-

mesine ek olarak özellikle kültür yöntemi 1-5 gün kadar zaman alıcı olabilmektedir. Gastroenterit etkenlerinin, rutin laboratuvar testleri ile tespit edilmesindeki güçlüklerin yanı sıra ülkemizde ve yurt dışında yapılan pek çok çalışmada uygun şartlarda yapılan incelemelere rağmen gastroenterit vakalarının %30-65'inde etkenin tanımlandığı, %35-70'inde etkenin saptanamadığı belirtilmektedir^[13]. Tanı koyulamayan durumlar veya direkt ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanan olgular gereksiz antibiyotik kullanımını da beraberinde getirmekte; ekonomik kayıp ve dirençli izolatların oluşmasına yol açmaktadır. Bu önemli sorunlar ve eksiklikler, moleküler yöntemlerin gastroenterit etkenlerinin saptanmasında da kullanımına zemin hazırlamıştır. Günümüzde moleküler yöntemleri baz alan birçok ticari gastrointestinal panel kullanıma girmiştir.

Çalışmamızda, ülkemizde ve dünyada kullanımda olan mevcut tüm gastrointestinal panelleri ve tespit ettiği patojenleri düzenli bir şekilde sınıflandırarak; her bir gastrointestinal panelin kullanım amacı, kullanım şekli, ülkemizde ve yurt dışında hangi çalışmalarda kullanıldığı ve sonuçları araştırılmış, avantajları ve dezavantajları açıklanmıştır.

Kayıtların Taranması ve Veri Çalışmaları

Sistematiik derlemeler ve meta-analizler için tercih edilen raporlama ögeleri temel alınarak gastroenterit vakalarında saptanan viral, bakteriyel ve paraziter etkenler, bu etkenlerin tanımlanmasını amaçlayan mevcut gastrointestinal paneller PubMed, Scopus ve TR Dizin'de taranarak mevcut ticari gastrointestinal panellerin çalışma amacı ve etkenleri, prosedürü, özellikleri, duyarlılık ve özgünlük verileri, avantajları ve dezavantajları saptanmıştır.

Veri tabanlarının tarama için sunduğu özelliklerin aynı olmaması nedeniyle, tarama ve eleme süreçlerinde çok sayıda farklı arama sözcüğü kullanılmıştır. Her anahtar sözcük araması sonrasında bulunan çalışmalar incelenerek Gİ test ve/veya panel amacı, tespit edebildiği gastroenterit etkeni, prosedürü, özellikleri, altın standart kriteri belirtilmeyen ve farklı veri tabanlarında ortak kayıt çalışmaları elenerek, kalan çalışmalar tek bir liste olarak kaydedilip, bu son listeye kaydedilen çalışmaların tam metinleri çıkarılarak değerlendirildi.

Taranan veri tabanları ve kullanılan anahtar sözcükler aşağıda belirtilmiştir.

PubMed ve Scopus veri tabanı

PubMed ve Scopus veri tabanlarında “bacterial gastroenteritis agents, viral gastroenteritis agents, parasitic gastroenteritis agents, gastroenteritis agents, gastrointestinal multiplex test, Gİ multiplex panel, Gİ panel” anahtar sözcükler ile tarama yapıldı.

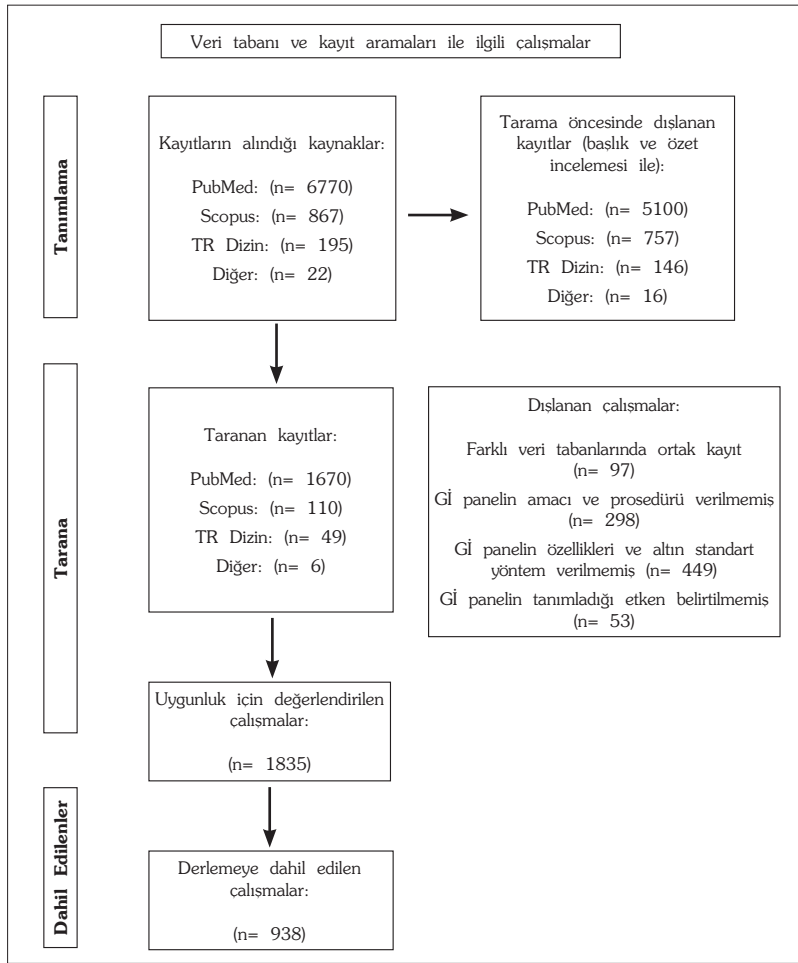
TR Dizin veri tabanı

TR Dizin veri tabanı 1960 ve sonrasında ait yayınları içermektedir. TR Dizin veri tabanında “bakteriyel gastroenterit etkenleri, viral gastroenterit etkenleri, parazitik gastroenterit etkenleri, gastroenterit, gastroenterit etkenleri, gastrointestinal multiplex testi, Gİ multiplex paneli, Gİ panel, bacterial gastroenteritis agents, viral gastroenteritis agents, parasitic gastroenteritis agents, gastroenteritis agents, gastrointestinal multiplex test, Gİ multiplex panel, Gİ panel” anahtar kelimeleri ile arama yapıldı.

Gastroenterit etkeni mikroorganizmaların ve mevcut ticari panellerin incelemeye dahil edildiği literatür tarama ve eleme süreci Şekil 1'de PRISMA akış şemasında verilmiştir.

İnfeksiyöz Gastroenterit Etiyolojisi, Gastrointestinal Paneller ve Tespit Ettiği Mikroorganizmalar

Akut infeksiyöz gastroenteritlerden %70-80 oranında virüsler, %10-20 oranında bakteriler ve %5-10 oranında parazitler sorumludur^[14]. Sık görülen bakteriyel etkenler *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Shigella* olmakla birlikte *Clostridium difficile* hastane kaynaklı ishallerin önemli etkenidir^[15,16]. Bunlara ek olarak *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas* spp. ve *Plesiomonas* bakteriyel gastroenterit etkenlerindendir^[17]. En sık rastlanan viral gastroenterit etkenleri arasında norovirüs, adenovirüs ve rotavirüs bulunmaktadır^[18]. Rotavirüs ve adenovirüs her yaşta görülmekle birlikte çocuklarda semptomları daha ağırdır ve ishallerde rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği %1.5-64 arasındadır^[19]. Norovirüs, yetişkinlerde sporadik ve epidemik ishalin en sık etkenidir ve dünyada viral gastroenteritlerin %80'inden sorumludur^[20]. Rotavirüs, norovirüs



Şekil 1. PRISMA akış şeması.

Gİ: Gastrointestinal.

ve adenovirüse ek olarak astrovirüs, picornavirüs, sapovirüs ve togavirüs klinik örneklerde sıklığı artan etkenlerdendir^[18,21]. Paraziter etkenler arasında ise *Giardia intestinalis*, *Balantidium coli*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica* ve *Cyclospora cayetanensis* sıklıkla bulunmaktadır^[17]. Gastroenterit vakalarının sıklıkla saptanan viral, bakteriyel ve paraziter etkenler Tablo 1'de yer almaktadır.

Gastroenterit etkenlerinin doğru olarak tespit edilmesi ve tedavinin etkili uygulanması, mortalite ve morbiditeyi azaltmasının yanında uygunsuz antibiyotik kullanımı ve tedavi maliyetinin düşürülmesi bakımından da önemlidir.

Son yıllarda gastroenterit etkenlerinin tespiti için multipleks moleküler yöntemler kullanıma

girmiştir. Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (mPZR); iki veya daha fazla sayıda farklı polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyonunun aynı reaksiyonda eş zamanlı gerçekleştirilmesi işlemine dayanmaktadır. mPZR, klasik polimeraz zincir reaksiyonu ile aynı basamaklarda gerçekleşir; farklı olarak çoklu primer setlerinin kullanılmasını içerir. Böylece tek çalışmada, eş zamanda çok sayıda parazit, bakteri, virüs tespit edilebilmektedir^[22,23].

Bu amaçla geliştirilmiş birçok ticari gastrointestinal panel bulunmaktadır. Farklı firmaların gastrointestinal panelleri ile 4-25 etken eş zamanlı olarak saptanabilmektedir.

İnfeksiyöz ishallerde sıklıkla izole edilen bakteriyel etkenlerden olan *Campylobacter*, *Salmonella*,

Tablo 1. Gastroenterit vakalarında saptanabilen viral, bakteriyel ve paraziter etkenler^[15-21]

Viral Etkenler	Bakteriyel Etkenler	Paraziter Etkenler
Rotavirüs	<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	<i>G. intestinalis</i>
Norovirüs	<i>Salmonella</i> spp.	<i>E. histolytica</i>
Adenovirüs	<i>Shigella</i> spp.	<i>Cryptosporidium</i> spp.
Astrovirüs	<i>C. difficile</i>	<i>Cyclospora</i> spp.
Picornavirüs	<i>V. cholerae</i>	<i>I. belli</i>
Sapovirüs	<i>Y. enterocolitica</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Togavirüs	<i>B. cereus</i>	<i>C. cayetanensis</i>
Picobirnavirüs	<i>S. aureus</i>	<i>Balantidium coli</i>
Sitomegalovirüs	<i>Aeromonas</i> spp.	<i>Enterobius vermicularis</i>
	<i>Plesiomonas</i>	<i>Enterocytozoon bienewisi</i>
	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>
	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	<i>Encephalitozoon</i> spp.
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Ancylostoma duodenale</i>
	<i>Edwardsiella tarda</i>	<i>Necator americanus</i>
	EHEC	<i>Diphyllobothrium latum</i>
	STEC	<i>Trichuris trichiura</i>
	EAEC	<i>Hymenolepis diminuta</i>
		<i>Hymenolepis nana</i>
	ETEC	<i>Taenia solium</i>
		<i>Taenia saginata</i>
	EPEC	<i>S. stercoralis</i>
	EIEC	<i>Fasciolopsis buski</i>
		<i>Metagonimus yokogawai</i>

EIEC: Enteroinvaziv *Escherichia coli*, EPEC: Enteropatogenik *Escherichia coli*, EHEC: Enterohemorajik *Escherichia coli*, EAEC: Enteroagregatif *Escherichia coli*, ETEC: Enterotoksijenik *Escherichia coli*, STEC: Shiga toksin-üreten *Escherichia coli*.

Shigella neredeyse bütün bakteriyel Gİ panellerinde tespit edilebilmekte olup bunların yanında *Aeromonas* spp., *Yersinia* spp., *Listeria monocytogenes*, *C. difficile* toxin A/B, *Vibrio* spp. ve enterotoksijenik *E. coli* saptanmasını amaçlayan farklı bakteriyel Gİ paneller de mevcuttur. Ticari olarak satışa sunulan sadece bakteriyel etkenleri tespit eden Gİ paneller Tablo 2'de gösterilmektedir.

Viral gastroenterit etkenlerinden rotavirüs, adenovirüs ve astrovirüs tüm viral Gİ panellerde tespit edilebilirken ilave olarak norovirüs, sapovirüs, bocavirüs ve enterovirüs saptanmasını amaçlayan farklı viral Gİ panelleri de bulunmaktadır (Tablo 3).

İnfeksiyöz ishallerde sıklıkla izole edilen paraziter etkenler arasında *Giardia* spp., *Cryptosporidium*

spp. ve *E. histolytica* bütün parazitik Gİ panellerle ortak olarak saptanmakla birlikte bunlara ek olarak *Dientamoeba fragilis*, *Blastocystis hominis* ve *C. cayetanensis* türlerini de saptayabilen farklı paraziter Gİ paneller mevcuttur (Tablo 4).

Yalnızca bakteriyel, viral veya paraziter etkenleri saptayabilen farklı Gİ paneller, sendromik olmayan diğer Gİ mPZR paneller olarak da tanımlanabilmektedir. Sendromik olmayan diğer Gİ mPZR panellerinin dışında bakteriyel, viral ve paraziter etkenleri eş zamanlı olarak tespit etmeyi amaçlayan sendromik paneller de bulunmaktadır. Ticari olarak kullanımda olan sendromik Gİ paneller Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 2. Sadece bakteriyel gastroenterit etkenlerini tespit eden gastrointestinal paneller

Moleküler gastrointestinal paneller	Tespit edilebilen bakteriyel etkenler
RIDA® GENE Bacterial Stool Panel II (R-Biopharm, Almanya)	<i>Salmonella</i> spp. <i>Y. enterocolitica</i> <i>Campylobacter</i> spp. (<i>C. coli</i> , <i>C. lari</i> , <i>C. jejuni</i>)
FTD Bacterial gastroenteritis (Fast-track Diagnostics)	<i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter coli/jejuni/lari</i> <i>Y. enterocolitica</i> <i>C. difficile</i> Verotoksin üreten <i>E. coli</i> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
Allplex™ GI-Bacteria(I) Assay (Seegene, Seul, Güney Kore)	<i>Shigella</i> spp. Enteroinvaziv <i>E. coli</i> <i>Vibrio</i> spp. <i>Y. enterocolitica</i> <i>C. difficile</i> toksin B Enterogregatif <i>E. coli</i> Enteropatojenik <i>E. coli</i> <i>E. coli</i> Shiga toksin <i>E. coli</i> <i>E. coli</i> O157 Hipervirülant <i>C. difficile</i>
Allplex™ GI-Bacteria(II) Assay (Seegene, Seul, Güney Kore)	<i>Salmonella</i> spp. <i>Campylobacter</i> (<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i>) <i>Shigella</i> spp. Shiga toksin üreten <i>E. coli</i> Enteroinvaziv <i>E. coli</i>
BD MAX™ Enteric Bacterial Panel (BD Diagnostics, Sparks, MD)	<i>Salmonella</i> spp. <i>Campylobacter</i> (<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i>) <i>Shigella</i> spp. Shiga toksin üreten <i>E. coli</i> Enteroinvaziv <i>E. coli</i>
BDMax Extended Enteric Bacterial Panel (BD Diagnostics, Sparks, MD)	<i>P. shigelloides</i> <i>Vibrio</i> (<i>vulnificus/parahaemolyticus/cholerae</i>) Enterotoksijenik <i>E. coli</i> <i>Y. enterocolitica</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>E. coli</i> O157 <i>C. difficile</i> toksin A/B Shiga toksin 1/2 <i>Y. enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
AusDiagnostics - Faecal Bacteria assay (AusDiagnostics, Beaconsfield, NSW, Avustralya)	<i>Shigella</i> spp. Toksinjenik <i>Clostridioides difficile</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Y. enterocolitica</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. (<i>S. dysenteriae</i> , <i>S. sonnei</i> , <i>S. boydii</i> , <i>S. flexneri</i>) <i>C. difficile</i> B <i>Yersinia</i> spp. (<i>Y. pestis</i> , <i>Y. pseudotuberculosis</i> , <i>Y. enterocolitica</i>) <i>Campylobacter</i> spp. (<i>C. lari</i> , <i>C. laridis</i> , <i>C. upsaliensis</i> , <i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i>) Enteropatojenik <i>E. coli</i>
Genetic Signatures - EasyScreen Enteric Bacteria Detection kit (Genetic Signatures, Sydney, Avustralya)	
Genomica - CLART EnteroBac (Genomica, Madrid, İspanya)	

Tablo 3. Sadece viral gastroenterit etkenlerini tespit eden gastrointestinal paneller

Moleküler gastrointestinal paneller	Tespit edilebilen bakteriyel etkenler
RIDA®GENE Viral Stool Panel I (R-Biopharm, Almanya)	Norovirüs Rotavirüs Adenovirüs 40/41 Astrovirüs
RIDA®GENE Viral Stool Panel II (R-Biopharm, Almanya)	Rotavirüs Adenovirüs 40/41 Astrovirüs
ENTERICBIO VIRAL PANEL I (Serosep, Limerick, İrlanda)	Adenovirüs Rotavirüs Sapovirüs
ENTERICBIO VIRAL PANEL II (Serosep, Limerick, İrlanda)	Norovirüs Gİ/GII Astrovirüs
ENTERICBIO VIRAL PANEL III (Serosep, Limerick, İrlanda)	Norovirüs Gİ/GII Sapovirüs Astrovirüs Adenovirüs Rotavirüs
FTD Viral gastroenteritis (Fast-track Diagnostics)	Adenovirüs Astrovirüs Norovirüs Gİ/GII Rotavirüs Sapovirüs
Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene, Seul, Güney Kore)	Adenovirüs Astrovirüs Norovirüs Gİ/GII Rotavirüs Sapovirüs
Seeplex® Diarrhea-V ACE Detection (Seegene, Güney Kore)	Astrovirüs Adenovirüs Norovirüs Gİ/GII Rotavirüs
AusDiagnostics- Enteric Viruses (AusDiagnostics, Beaconsfield, NSW, Avustralya)	Rotavirüs Norovirüs Enterovirüs Adenovirüs Sapovirüs Astrovirüs
BD MAX™ Enteric Viral Panel (BD Diagnostics, Sparks, MD)	Norovirüs Rotavirüs Adenovirüs Astrovirüs Sapovirüs
Genetic Signatures-EasyScreen™ Enteric Viral Detection Kit (Genetic Signatures, Sidney, Avustralya)	Norovirüs Gİ/GII Astrovirüs Rotavirüs A Enterovirüs Sapovirüs Bocavirüs Adenovirüs 40/41

Tablo 4. Sadece parazitler gastroenterit etkenlerini tespit eden gastrointestinal paneller

Moleküler gastrointestinal paneller	Tespit edilebilen bakteriyel etkenler
FTD Stool parasites (Fast-track Diagnostics)	<i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Giardia lamblia</i> <i>E. histolytica</i> <i>G. lamblia</i>
AusDiagnostics- Gastrointestinal Parasites (AusDiagnostics, Beaconsfield, NSW, Avustralya)	<i>Cryptosporidium</i> spp. <i>D. fragilis</i> <i>E. histolytica</i> <i>B. hominis</i> <i>G. lamblia</i>
BD Max Enteric Parasite panel (BD Diagnostics, Sparks, MD)	<i>Cryptosporidium</i> spp. (<i>C. parvum</i> ve <i>C. hominis</i>) <i>E. histolytica</i>
Genetic Signatures-EasyScreen™ Enteric Protozoan Detection Kit (Genetic Signatures, Sidney, Avustralya)	<i>D. fragilis</i> <i>E. histolytica</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>G. lamblia/intestinalis</i> <i>Blastocystis</i> spp.
Allplex™ GI-Parasite Assay (Seegene, Seul, Güney Kore)	<i>B. hominis</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>C. cayetanensis</i> <i>D. fragilis</i> <i>E. histolytica</i> <i>G. lamblia</i>
RIDA®GENE Parasitic Stool Panel I (R-Biopharm, Almanya)	<i>G. lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>E. histolytica</i> <i>D. fragilis</i>
RIDA®GENE Parasitic Stool Panel II (R-Biopharm, Almanya)	<i>G. lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>E. histolytica</i>

Ticari Olarak Kullanımda Olan Sendromik ve Sendromik Olmayan Diğer Gastrointestinal Paneller

xTAG gastrointestinal pathogen panel (GPP) (Luminex)

Bakterilerin, bakteriyel toksinlerin, virüslerin ve parazitlerin tespiti ve tanımlanması için 2013 yılında kullanıma başlanmış FDA onaylı ilk multipleks testtir (Tablo 5). Test için 100 mg taze dışkı, 100 µl sıvı dışkı veya Cary-Blair besiyerinde 400 µl dışkı örnek olarak kullanılabilir. 45-60 dakika örnek ön işlem, 45 dakika nükleik asit ekstraksiyonu ve saflaştırılması, 2.5 saat multipleks amplifikasyon, PZR sonrası bir saat boncuk hibridizasyonu ve tespiti, 10 dakika MAGPIX® veya Luminex® 100/200™ tarafından veri toplama ve analizi olmak üzere 96 numune

için test süresi ~5 saattir. Açık amplifikasyon platformudur ve iş akışının iki noktasında ekstrakte edilmiş nükleik asitlerin veya amplifiye nükleik asitlerin transferini gerektirir, bu da düşük olsa da kontaminasyon ihtimaline neden olmaktadır^[24].

Mengelle ve arkadaşları tarafından, bağıışıklığı baskılanmış yetişkinler (n= 102) ve çocuklar (n= 102) dahil olmak üzere 329 hastadan toplanan 440 dışkı örneği kullanılarak Luminex GPP testi değerlendirilmiştir^[25]. Çalışmada rotavirüs, adenovirüs ve norovirüs tespitinde; hızlı immünokromatografik testler, bakterilerin tespitinde; kültür yöntemi ve şüpheli kolonilerin mikroskopik ve biyokimyasal testleri, toksijenik *C. difficile* A ve B toksinlerini tanımlamada immünokromatografik analiz, toksijenik *E. coli*'nin virülans genlerinin saptanmasında mPZR, parazitlerin; tanısında meritiol-iyot-formaldehit (MIF) ile konsantre edilmiş

Tablo 5. Bakteriyel, viral ve paraziter etkenleri tespit edebilen sendromik gastrointestinal paneller

Sendromik gastrointestinal paneller	Bakteriyel etkenler	Viral etkenler	Paraziter etkenler
AusDiagnostics Faecal Pathogens M (AusDiagnostics, Beaconsfield, NSW, Avustralya)	<i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>E. coli</i> O157 <i>Y. enterocolitica</i> <i>C. difficile</i> toxin A/B <i>Y. pseudotuberculosis</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio</i> spp. <i>Y. enterocolitica</i> stx1, stx2 genleri <i>Salmonella</i> spp. VTEC	Rotavirüs Norovirüs Adenovirüs Sapovirüs Astrovirüs	<i>Giardia</i> spp. <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>E. histolytica</i>
Verigene Enteric Pathogen Test (Luminex, ABD)	<i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio</i> spp. <i>Y. enterocolitica</i> stx1, stx2 genleri <i>Salmonella</i> spp. VTEC	Norovirüs Rotavirüs	<i>Giardia</i> spp. <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>E. histolytica</i>
ENTERICBIO DX (Serosep, Limerick, İrlanda)	<i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Yersinia</i> spp. <i>Vibrio</i> spp.		<i>Giardia</i> spp. <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>E. histolytica</i>
ENTERICBIO GASTRO PANEL II (Serosep, Limerick, İrlanda)	<i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. VTEC		<i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Giardia</i> spp.
AusDiagnostics- Faecal Pathogens (AusDiagnostics, Beaconsfield, NSW, Avustralya)	<i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Yersinia</i> spp. <i>C. difficile</i> toxin B <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>C. difficile</i> toxin A/B <i>V. cholerae</i> <i>Y. enterocolitica</i> STEC <i>E. coli</i> O157 ETEC	Rotavirüs A Norovirüs I/II Adenovirüs	<i>Giardia</i> spp. <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>D. fragilis</i> <i>E. histolytica</i> <i>B. hominis</i>
xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel(GPP) (Luminex Corporation, Toronto, Kanada)	<i>Campylobacter</i> (C. jejuni/C. coli) <i>C. difficile</i> toxin A/B <i>Salmonella</i> spp. <i>E. coli</i> O157 ETEC EAEC STEC <i>Shigella</i> /EIEC <i>Vibrio</i> spp. <i>Vibrio parahemolyticus</i> <i>Y. enterocolitica</i>	Adenovirüs (40/41) Rotavirüs A Norovirüs GI/GII	<i>G. lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>E. histolytica</i>
BioCode® Gastrointestinal Pathogen Panel (GPP) (Applied BioCode, Inc.)	ETEC EAEC STEC <i>Shigella</i> /EIEC <i>Vibrio</i> spp. <i>Vibrio parahemolyticus</i> <i>Y. enterocolitica</i>	Adenovirüs (40/41) Norovirüs GI/GII Rotavirüs A	<i>Cryptosporidium</i> spp. <i>E. histolytica</i> <i>G. lamblia</i>

EIEC: Enteroinvaziv *Escherichia coli*, EPEC: Enteropatojenik *Escherichia coli*, EHEC: Enterohemorajik *Escherichia coli*, EAEC: Enteroagregatif *Escherichia coli*, ETEC: Enterotoksijenik *Escherichia coli*, STEC: Shiga toksin-üreten *Escherichia coli*.

Tablo 5. Bakteriyel, viral ve paraziter etkenleri tespit edebilen sendromik gastrointestinal paneller (devamı)

Sendromik gastrointestinal paneller	Bakteriyel etkenler	Viral etkenler	Paraziter etkenler
GastroFinder® SMART 17 FAST (Pathofinder, Hollanda)	<i>Aeromonas</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>C. jejuni</i> <i>C. difficile</i> toxin A/B <i>E. coli</i> O157:H7 STEC <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i>	Adenovirüs (F40/41) Astrovirüs Rotavirüs A Norovirüs (GI/GII/GIV)	<i>Cryptosporidium</i> spp. <i>D. fragilis</i> <i>E. histolytica</i> <i>G. lamblia</i>
GastroFinder SMART 18 FAST (GastroFinder2SMART) (Pathofinder, Hollanda)	<i>Campylobacter</i> spp. <i>C. difficile</i> toxin A/B <i>E. coli</i> O157:H7 <i>Salmonella</i> spp. EIEC/ <i>Shigella</i> spp. STEC EPEC ETEC <i>Y. enterocolitica</i>	Adenovirüs Astrovirüs Rotavirüs Norovirüs Sapovirüs	<i>E. histolytica</i> <i>G. lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>D. fragilis</i>
FilmArray® Gastrointestinal (GI) Panel (Biomérieux, ABD) (Inc., Salt Lake City, UT)	<i>Campylobacter</i> (<i>C. jejuni</i> / <i>C. coli</i> / <i>C. upsaliensis</i>) <i>C. difficile</i> (toksin A/B) <i>P. shigelloides</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Y. enterocolitica</i> <i>Vibrio</i> (<i>V. vulnificus</i> / <i>V. cholerae</i> / <i>V. parahaemolyticus</i>) <i>E. coli</i> O157 EAEC EPEC ETEC STEC stx1/stx2 <i>Shigella</i> /EIEC <i>Vibrio vulnificus</i> <i>V. parahaemolyticus</i> <i>Vibrio cholera</i>	Adenovirüs (F40/41) Astrovirüs Rotavirüs A Sapovirüs (I, II, IV ve V) Norovirüs GI/GII	<i>Cryptosporidium</i> spp. <i>E. histolytica</i> <i>C. cayetanensis</i> <i>G. lamblia</i>
QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel Cartridge (Qiagen, Hilden, Almanya)	<i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>P. shigelloides</i> <i>C. difficile</i> <i>Y. enterocolitica</i> EIEC/ <i>Shigella</i> ETEC EPEC EAEC STEC STEC serotipi O157:H7	Adenovirüs (F40/41) Norovirüs GI/GII Rotavirüs A Astrovirüs Sapovirüs (GI, GII, GIV, GV)	<i>E. histolytica</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>G. lamblia</i> <i>C. cayetanensis</i>

örneklerin mikroskopik incelemesi (*E. histolytica* ve *G. lamblia* aranması) ile Zielh-Neelsen ve auramin boyama yöntemi (*Cryptosporidium* spp. aranması) ile mikroskopik tespiti geleneksel yöntem olarak ele alınıp sonuçları ile Luminex xTAG GPP verileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya dahil

edilen 329 hastanın 162'si (%49.2) xTAG GPP paneli tarafından bir veya daha fazla patojen için pozitif olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda, xTAG GPP testi ile 23 (%5.2) numunede iki patojen ve sekiz (%1.8) numunede üç patojenden oluşan 31 koinfeksiyon saptanmıştır. Tespit edi-

len viral gastroenterit etkenleri karşılaştırıldığında mevcut dışkı örneklerinde immünokromatografik testler, xTAG GPP testinde pozitif olan iki numunede rotavirüs, beş numunede adenovirüs ve bir numunede norovirüs tespit edememiştir. Hızlı immünokromatografik testler kullanılarak norovirüs pozitifliği %0.3 olarak bulunurken, xTAG GPP paneli ile %6.8 pozitiflik saptanmıştır. Rotavirüs için bu geleneksel yöntemle %14.4 pozitiflik tespit edilirken, xTAG GPP paneli ile %15.9 pozitiflik bulunmuştur. Adenovirüs için xTAG GPP paneli kullanılarak %0.4 pozitiflik tespit edilirken geleneksel yöntemle pozitiflik saptanamamıştır. Bakteriyel gastroenterit etkenleri karşılaştırıldığında xTAG GPP, 61 (%13.9) pozitif örnek tespit ederken, çalışmada belirtilen geleneksel yöntemlerle 21 (%4.8) pozitiflik saptanmıştır. Geleneksel yöntemlerle toksijenik *C. difficile* pozitifliği %1.3 olarak saptanmıştır. Buna karşılık xTAG GPP ile %4.1 pozitiflik bulunmuştur. *Salmonella* spp. için xTAG GPP ile %4.8, geleneksel yöntemlerle %2.2 pozitiflik kaydedilmiştir. *Campylobacter* spp. için xTAG GPP ile %2.9 geleneksel yöntemlerle %0.2 pozitiflik saptanmıştır. Tespit edilen parazitik gastroenterit etkenleri karşılaştırıldığında xTAG GPP, 13 dışkı örneğinde parazit tespit etmiştir; bunlardan sadece biri geleneksel bir teknikle test edilmiş ve negatif sonuç saptanmıştır. xTAG GPP ile *Cryptosporidium* spp. dokuz örnekte, *E. histolytica* üç örnekte ve *G. lamblia* bir örnekte saptanmıştır. Genel olarak rutin yöntemlerle test edilemeyen ya da sonucu negatif tespit edilen 34 numunenin xTAG GPP paneli ile pozitif tespit edildiği çalışmada belirtilmiştir. Ek olarak mPZR yönteminin tek bir dışkı örneğinden çoklu gastrointestinal mikrobiyolojik patojenleri saptamak için hassas ve uygun olduğu, rutin uygulamalarda kolaylıkla kullanılabileceğinin yanında diğer patojenlerin tespiti ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi için geleneksel bakteri kültürü ve parazitolojik dışkı incelemesine hala ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Luminex xTAG GPP testinin performansını değerlendiren ve geleneksel yöntemlerle etkinliğini karşılaştıran diğer çalışmalarda da Luminex xTAG GPP testinin hem pozitiflik oranını hem de tespit edilen koinfeksiyon sayısını arttırdığı bildirilmiştir^[26-28].

Güney Çin'de ishallerde hastalarda enteropatojenlerin süreyansının tespiti için rutin testler ile Luminex xTAG gastrointestinal patojen panelinin karşılaştırıldığı çalışmada 290 dışkı örneği 15 enteropatojen açısından test edilerek sonuçlar karşılaştırılmıştır^[29]. Enteropatojenlerin tanısında kültür, mikroskopi, immünokromatografi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve şüpheli kolonilerde gen dizilimi analizi rutin yöntemler olarak bildirilmiştir. xTAG GPP tarafından tespit edilebilen 15 çeşit enteropatojenden STEC ve *Cryptosporidium* spp.'nin rutin testlerle saptanamadığı bildirilmiştir. xTAG GPP'nin genel duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %96.3 [%95 güven aralığı (CI)= %93.3-98.2] ve %99.8 [%95 CI= %99.6-99.9] olarak saptanmış olup, xTAG GPP'nin duyarlılığı ve özgüllüğü *Salmonella* (%84.9/%98.8), *Shigella* (%100/%99.7), *C. difficile* toksin B (%88.6/%100) ve norovirüs GII (%100/%98.8) dışında test edilen tüm patojenler için %100 olarak saptanmıştır. xTAG GPP'nin birden fazla enteropatojenin tanımlanmasında güçlü bir araç olmasının yanında, PZR sonrası bir işlem gerektirmesinden ötürü potansiyel kontaminasyon riskini arttırması ve *Aeromonas* spp., *P. shigelloides* gibi bazı önemli ishal etkenlerini kapsamadığından PZR sonrası işlemi azaltmak ve *Salmonella* duyarlılığını arttırmak için geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Vietnam'da yaygın enterik bakteriyel ve viral patojenlerin tespiti için kültür ve gerçek zamanlı PZR ile Luminex xTAG gastrointestinal patojen panelinin değerlendirildiği çalışmada, ishal nedeniyle hastaneye başvuran hastalara ait toplam 479 dışkı örneği analiz edilerek xTAG GPP'nin %88.2 ile %100 arasında değişen duyarlılık ve %88.4 ile %99.3 arasında değişen özgüllük bildirilmiştir^[30]. Ek olarak *Salmonella* türleri hariç, Vietnam'daki yaygın bakteriyel ve viral enterik patojenler için oldukça hassas ve spesifik olduğu, klinisyenlerin gastrointestinal infeksiyonları zamanında uygun şekilde tedavi etmesini önemli ölçüde arttıracak ve antimikrobiklerin daha akılcı kullanımını sağlayacağı belirtilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testlerine ihtiyaç duyulması ve düşük gelirli bölgelerde maliyetin yaygın kullanımın önünde engel teşkil edebileceği bildirilmiştir.

FilmArray Gİ paneli

2014 yılında FDA tarafından onaylanan ikinci moleküler test olan ve dışkı örneklerinden 22 patojeni (13 bakteri, beş virüs ve dört parazit) hedefleyen kalitatif, mPZR testidir. İki yüz µl Cary-Blair içindeki gaitadan, iki dakika manuel işlem süresi ile hassas ölçüm veya pipetleme gerektirmeden yaklaşık bir saat içinde Tablo 5'te belirtilen etkenler aynı anda tanımlanabilmektedir. Duyarlılık %98.5 ve özgüllük %99.2 olarak üretici firma tarafından bildirilen oranlardır^[31,32].

Avusturya'daki çok merkezli bir çalışmada; Avusturya 80 (tüm numunelerin %11.3'ü), Finlandiya 80 (%11.3), İrlanda 80 (%11.3), İtalya 80 (%11.3), Romanya 80 (%11.3), Fransa 73 (%10.3), Birleşik Krallık 72 (%10.2), Portekiz 68 (%9.6), Almanya 63 (%8.9) ve Yunanistan 33 (%4.7) olmak üzere on katılımcı ülkeden toplum kökenli akut gastroenterit ön tanılı 709 hastadan örnek analiz edilmiştir^[33]. Numune veren olgular cinsiyet dağılımı, yaş veya antibiyotik tedavisi alma açısından önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Kültür, antijen testi ve mikroskop gibi rutin testlerle FilmArray Gİ paneli kullanılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. FilmArray Gİ paneli tarafından test edilen örneklerin 384'ünün (%54.2) en az bir patojen için pozitif olduğu saptanmıştır. Yedi yüz dokuz örneğin 187'sinde (%26.4) tek bir bakteri, 62'sinde (%8.7) tek bir virüs ve 19'unda (%2.7) tek bir protozoan tespit edilip; Yüz on altısında (%16.4) birden fazla patojen saptanmıştır. Buna karşılık kültür, enzim immünoassay ve mikroskop gibi rutin testlerle aynı örneklerden 128 (%18.1) numunenin pozitifliği saptanabilmektedir. Yedi yüz dokuz örneğin 581'i (%81.9) yerel laboratuvar protokollerine göre test edildiğinde negatif sonuç alınmıştır. Çalışma sonucunda, multipleks taramanın dışkı incelemelerinden elde edilen verimi optimize edebileceği, teşhis süresini önemli ölçüde iyileştirebileceği ve farklı ülkeler arasındaki sonuçların karşılaştırmasını kolaylaştırabileceği belirtilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde FilmArray Gİ paneli ile rutin testler olan kültür, viral immün kart testler, yumurta ve parazitlerin mikroskopik analizinin karşılaştırılması amacıyla 378 ishali dışkı örneği çalışmaya dahil edilmiştir. Örneklerin 175'inde (%46) rutin laboratuvar yöntemleriyle bir

gastrointestinal patojen, %1.6'sında koinfeksiyon tespit edilmiştir. FilmArray Gİ paneli ile 378 numunenin 244'ünde (%65) bir patojen tanımlanmış, 77'sinde (%20) çoklu patojenler tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, FilmArray Gİ panelinin, kültür, viral immün kart testler, mikroskopik analiz ile gastroenterit etkeninin saptanmasına yönelik rutin bu testlere kıyasla numunede ~%20 daha fazla pozitiflik (%65'e karşı %46) saptadığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde çoklu gastroenterit etkenlerinin birlikte tespiti bu panelin kullanılmasıyla %1.6'dan %20'ye yükselmiştir^[34].

BioFire FilmArray gastrointestinal paneli ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu testlerini karşılaştıran üç merkezli bir değerlendirme çalışmasında ishal nedeniyle hastaneye başvuran 462 hastaya ait örnekler analiz edilmiştir^[35]. Bu iki yöntem arasındaki genel uyum, EAEC (%93.9) ve EPEC (%94.2) hariç >%95 olarak saptanarak, BioFire FilmArray gastrointestinal panelinin genel duyarlılığı %95.6 (%95 CI= 93.5-97.1) iken gerçek zamanlı PZR için genel duyarlılık %88.4 (%95 CI= 85.4-90.9) olarak, genel özgüllük ise BioFire FilmArray gastrointestinal paneli için %98.4 (%95 CI= 98.1-98.7), gerçek zamanlı PZR için %99.9 (%95 CI= 99.8-99.9) olarak saptanmıştır. Benzer çalışmalarda da genel olarak özgüllük >%96 ve duyarlılık >%90 olarak belirtilmektedir^[36,37].

Verigene enteric pathogen test (Verigene EP)

FDA onayını/iznini 2014 yılında almış üçüncü Gİ multipleks moleküler testtir. Enterik patojenlerin aynı anda saptanmasını geleneksel dışkı kültürüne göre daha hızlı sağlayan mikrodizi teknolojisine dayalı otomatik bir sistemdir. Bir Cary-Blair ortamında 200 µl dışkıdan Tablo 5'te belirtilen patojenleri tespit etmeyi amaçlar. Örnek tedarik edilen bir ekstraksiyon tepsisine pipetlendikten sonra, Verigene Processor nükleik asit ekstraksiyonu, PZR ile hedef amplifikasyonu ve hibridizasyon tabanlı algılamayı otomatikleştirir. Sonuç yorumlaması Verigene Reader (Nanosphere) kullanılarak tamamlanır ve numune başına toplam analiz süresi ~2 saattir. Verigene EP testinin genel duyarlılığı %92-%97 ve özgüllüğü %89-%98.6 olarak bildirilmektedir^[38].

Beckman ve arkadaşları gastroenterit etkenlerinin tespit edilmesinde antijen tespiti ve kültür rutin testleriyle Verigene EP testini karşılaştırmayı amaçlamışlardır^[39]. Çalışma süresi boyunca toplam 3795 dışkı örneği test edilmiştir. Geçerli sonuçları olan numuneler arasında 497'si (%13.2) Verigene EP testi ile en az bir bakteriyel ve/veya viral patojen için pozitiflik saptanmıştır. En sık saptanan gastroenterit etkenlerinin %50.3'ünün norovirüs, %18.3'ünün *Campylobacter*, %13.7'sinin *Salmonella* ve %5.8'inin *Shigella* olduğu tespit edilmiştir. Koinfeksiyon 14 örnekte (pozitif sonuç veren tüm örneklerin %2.8'i) saptanmıştır. Pozitif sonuçları olan tüm örneklerin yaklaşık yarısı (238) bakteriyel bir patojen için pozitif olarak test edilmiştir. İki yüz otuz sekiz pozitif bakteriyel sonucu arasında, doğrulayıcı kültürler 35 numunede negatif sonuç vermiştir. Buna göre, pozitif bakteriyel Verigene EP sonuçları ile kültüre dayalı testler arasındaki uyum %85.3 olarak tespit edilmiştir. Verigene EP testinin akut diyarenin yaygın bakteriyel ve viral etkenler için güvenilir test sonuçları verdiği ve ayrıca kültüre dayalı yöntemler kullanılarak tanımlanmayan patojenleri saptadığı belirtilmiştir.

Verigene, BioFire FilmArray ve Luminex xTAG panellerinin değerlendirildiği çalışmada, akut gastroenterit ön tanılı pediatrik hastalara ait *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* için kültür; Shiga toksini 1 ve 2 ve rotavirüsün tespitinde immünokromatografik hızlı testler; norovirüs için singleplex gerçek zamanlı PZR yöntemi kullanılarak bu altı enteropatojen açısından pozitif saptanmış 98 retrospektif ve panellerdeki tüm enteropatojenler için negatif test edilen 54 prospektif toplam 152 dışkı örneği dahil edilerek üç panelin performansı karşılaştırılmıştır^[40]. Elde edilen sonuçlara göre BioFire gastrointestinal paneli, *Campylobacter*, *Shigella* Shiga toksini ve rotavirüsün saptanması için %100, *Salmonella* için %95.8, norovirüs için %94.7 duyarlılık göstermiştir. Norovirüs %99.3, rotavirüs %98.6, *Campylobacter*, *Shigella*, Shiga toksini ve *Salmonella* için %100 özgüllük saptanmıştır. Luminex GPP, *Shigella* ve rotavirüsün tespiti için %100, *Campylobacter* için %91.7, Shiga toksini için %91.7, *Salmonella* için %79.2 ve norovirüs için %89.5 duyarlılık göstermiştir. Özgüllükleri

ise %100 (%96.7-%100) olarak belirtilmiştir. Verigene enterik patojen testinde ise duyarlılık ve özgüllük verileri sırasıyla *Campylobacter* %83.3, %99.3, *Shigella* %95.4, %99.1, Shiga toksini %91.7, %100, rotavirüs %71.4, %100, *Salmonella* %83.3, %100 ve norovirüs %89.0, %100 olarak saptanmıştır. Bunların yanında bu üç FDA onaylı panellerin tespit edilemeyen bir *Campylobacter*, iki *Shigella* ve bir *Salmonella*'yı ortak olarak tanımladığı belirtilmiştir. Ek olarak BioFire ve Luminex, kültürle yalnızca *Salmonella* pozitif olduğu belirlenen iki örnekte rotavirüs, BioFire ve Luminex, bir dışkı örneğinde *Shigella*'yı saptamıştır. Çalışmada üç sendromik panel arasındaki uyumun çalışılan etkene göre değişken olduğu; genel olarak Luminex GPP'nin %79.2-100 duyarlılık ve %95.9-100 özgüllüğe; BioFire panelinin %94.7-100 duyarlılık ve %98.6-100 özgüllüğe; Verigene panelinin %71.4-%95.4 duyarlılık ve %99.1-%100 özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Verigene ve BioFire panellerinin tek tek numuneler için hızlı olduğu Luminex GPP'nin daha karmaşık bir işlem süreci olmasına rağmen çok örneğin çalışıldığı partilerde daha verimli olduğu belirtilmiştir.

QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel Cartridge

Tablo 5'te belirtilen etkenlerin analizi için otomatik moleküler tespitin yapılmasını kolaylaştıran tek kullanımlık araçtır ve ihtiyaç duyulan tüm reaktifler, QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel Cartridge'e yüklüdür. Yüz µl örnek dışkı Cary-Blair taşıma besiyerine aktarılır ve tekrar süspansiyon haline getirilir, QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel Cartridge içine aktarılır. Sıvı örnek homojenize edilir ve hücreler lizis bölmesinde çözülür. Nükleik asitler, kaotropik tuzlar ve alkol varlığında saflaştırma bölmesinde saflaştırılır. Saflaştırılmış nükleik asitler kuru biyokimya bölmesindeki liyofilize PZR reaktifleri ile karıştırılır. Numune ve PZR reaktifleri karışımı, PZR bölmelerine dağıtılır. QIAstat-Dx Analyzer 1.0, ideal sıcaklık profillerini oluşturur ve amplifikasyon eğrileri oluşturmak için gerçek zamanlı floresans ölçümleri gerçekleştirir. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 Yazılımı, oluşan verileri ve işlem kontrollerini analiz ederek bir sonuç raporu sunar. QIAstat-Dx Gİ panelin karşılaştırmalı moleküler sendromik panellere göre önemli

bir avantajı, tespit edilen hedefler ve kullanılan dahili kontrol için döngü eşiği (Ct) değerleri oluşturmaktadır. Sonuç raporunda bildirilen enteropatojenlerin Ct değerleri, sonuçların yorumlanmasında yardımcı olabilecek patojen yükünün bir göstergesini sağlamaktadır. Genel test duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %92.4-%97.9 ve %96.2-%97.8 olarak belirtilmektedir^[41].

Boers ve arkadaşları infeksiyöz gastroenterit teşhisi için QIAstat-Dx gastrointestinal panelin performansını saptamayı amaçladığı çalışmada gastroenterit şüphesi olan hastalardan toplanan 172 dışkı örneğini kullanarak, QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel testinin performansını gerçek zamanlı PZR testiyle kıyaslamıştır^[42]. QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel, gerçek zamanlı-PZR testleri ile karşılaştırmanın sonucunda 97/107 (%91) enteropatojeni tespit ettiği saptanmıştır. Ayrıca, QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel, gerçek zamanlı PZR testleri tarafından tespit edilmeyen 42 ek enteropatojeni tespit ettiği, bu 42 enteropatojenin klinik önemi belirsiz olan 35 diyarejenik *E. coli* türlerine ait olduğu ifade edilmiştir. Yaygın enteropatojenlerin hızlı ve kolay iş akışı ile tespit edildiği, sonuçların yorumlanmasına yardımcı olabilecek Ct değerlerinin avantajı, uygun tedavi ve infeksiyon kontrol önlemlerini yönlendirme potansiyeline sahip olduğu ifade edilerek çalışmada hızlı sendromik test olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

Mid-bağırsak infeksiyonu belirti ve semptomlarıyla başvuran 385 hastadan toplanan örneklerin QIAstat GIP ile analiz edildiği çalışmada, FilmArray GIP testiyle sonuçlar karşılaştırılmıştır^[43]. Uyumsuz sonuçlar veren numuneler Seegene Allplex™ GIP kullanılarak, norovirüs Gİ'yi norovirüs GII'den ayırt etmek için Allplex™ GIP paneli 1, uyumsuz *C. difficile* sonuçlarını için de Allplex™ GIP paneli 2 kullanılmıştır. Elde edilen verilerin sonucunda, tutarsızlık testiyle çözümlemenin ardından toplam 455 patojen gerçek pozitif olarak kabul edilerek QIAstat GIP'in 447'sini tespit ettiği saptanarak QIAstat GIP'in genel duyarlılığı %98.2 (%95 CI= %96.6-99.1), genel özgüllüğü %99.9 (%95 CI= 99.8-99.9) olarak belirlenmiştir. Ek olarak çalışmada; QIAstat GIP tarafından norovirüs genotip bilgisinin sağlanmasının, norovirüs salgınların tespit edilmesinde

ve epidemiyolojik eğilimlerin izlenmesinde yararlı olabileceği, sonuçların yorumlanmasına yardımcı olacak Ct değerlerinin mevcudiyetinin avantaj olduğu bildirilmiştir.

Allplex™ gastrointestinal panel testleri

Sırasıyla Tablo 2, 3 ve 4'te belirtilen bakteriyel, viral ve paraziter enteropatojenleri aynı anda saptayan ve tanımlayan multipleks tek adımlı gerçek zamanlı PZR testidir. Seegene'nin tescilli MuDT™ teknolojisine dayanan bu panel, gerçek zamanlı PZR ile tek bir kanalda her patojenin birden çok Ct değerini rapor eder. Genel duyarlılık ve özgüllüğünün %95'in üzerinde olduğu ifade edilmektedir^[44].

Amrud ve arkadaşları gastroenterit ajanlarının saptanması için bakteriyel patojenler için dışkı kültürü, viral patojenler için elektron mikroskopu kullanarak bu rutin yöntemlerle Allplex™ bakteriyel ve viral testlerini karşılaştırmışlardır^[45]. Çalışma sonucunda, rutin yöntemlerle 24/135 (%17.8) numune pozitif saptanırken Allplex™ Gİ panel testleri ile 60/135 (%44.4) numune pozitif olarak bulunmuştur. Allplex™ Gİ panel testleri ile geleneksel yöntemlere göre >2 kat daha fazla pozitif örnek tespit edilebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, rutin yöntemlere kıyasla Allplex™ Gastrointestinal panel testlerinin kullanımıyla diyare patojenlerinin saptama oranlarının önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir.

Allplex™ Gİ-bakteri (I) testi (AGI-BI) ve Allplex™ Gİ-bakteri (II) testi (AGI-BII) kullanılarak 394 ishali dışkı örneğinin test edildiği ve sonuçların kültür ve kütle spektroskopisi yöntemiyle karşılaştırıldığı, uyumsuz sonuçların farklı bir multipleks PZR yöntemi olan Fast-Track Diagnostics Bakteriyel gastroenterit paneliyle analiz edildiği çalışmada; Allplex™-Gİ'nin *Aeromonas* türlerinin tespitinde duyarlılığı %81, özgüllüğü %99 olarak saptanırken diğer tüm hedef patojenlerde duyarlılık ve özgüllük >%95 olarak saptanmıştır^[46].

Allplex™ Gİ-Virüs panelinin ishale neden olan altı yaygın virüsü tespit etme yeteneğini değerlendiren ve sonuçlarını Seeplex Diarrhea-V ACE paneli ve genotipleme yöntemiyle karşılaştıran çalışmada rotavirüs, norovirüs Gİ, norovirüs GII, adenovirüs ve astrovirüs için üç yöntem arasındaki genel uyum oranları sırasıyla %98.7, %99.1,

%93.0, %89.2 ve %97.8 olarak saptanmıştır^[47]. Allplex™ ve Seeplex panelleri arasındaki genel uyum oranları rotavirüs için %98.7, norovirüs GI için %99.1, norovirüs GII için %93.3, adenovirüs için %98.0 ve astrovirüs için %99.6 olarak, Allplex™ tahlili ve genotipleme arasındaki genel uyum oranları rotavirüs için %99.1, norovirüs GI için %99.1, norovirüs GII için %98.7, adenovirüs için %89.7, astrovirüs için %98.2 ve sapovirüs için %99.8 olarak bildirilmiştir. Adenovirüs için düşük anlaşma oranı muhtemelen Allplex™ testinin yalnızca tip 40 ve 41'i tespit edecek şekilde tasarlanmış olmasına karşın genotiplemenin tüm adenovirüs tiplerini tespit edebilmesinden kaynaklandığı çalışmada ek olarak belirtilip, Allplex™ viral panelin, akut gastroenterit semptomları olan hastalarda viral gastrointestinal enfeksiyonların tanımlanmasında faydalı olabileceği bildirilmiştir.

Blastocystis spp., *E. histolytica*, *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium* spp., *D. fragilis* ve *C. cayetanensis*'in tespiti için mikroskopik inceleme ve *E. histolytica*'ya özgü adezyon tespitine dayanan referans yöntemlerle Allplex™ GI ve RIDA® GENE parazit panellerinin değerlendirildiği çalışmada 184 dışkı örneği incelenerek Allplex™ GI parazit panelinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %96.5 ve %98.3, RIDA® GENE parazit panellerinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %89.6 ve %98.3 olarak saptanmıştır^[48].

GastroFinder SMART 18 FAST

Tablo 5'te gösterilen gastrointestinal patojenlerin eş zamanlı analizini gerçekleştirmektedir. Nükleik asit ekstraksiyonu, amplifikasyon, saptama ve veri analizi olmak üzere 2.5 saat içinde gastrointestinal patojenler analiz edilmektedir. Bir gene özgü multipleks ters transkripsiyon aşamasından sonra, bir primerin bir floresan boya (FAM) ile etiketlendiği evrensel bir PZR primer çifti kullanılarak bir sinyal amplifikasyon aşaması gerçekleştirilir. Amplifiye edilmiş FAM etiketli problemlerin tespiti, gerçek zamanlı bir PZR sistemi üzerinde erime eğrisi analiziyle yapılır. ROX veya Cy5 etiketli ve erime sıcaklığında değişiklik gösteren on iki algılama probu, amplifiye edilmiş ürünün ve ilgili patojenin spesifik olarak saptanmasını sağlar. GastroFinder testi için sınırlı performans verileri mevcuttur^[49].

Ülkemizde yapılan çalışmada akut gastroenterit ön tanı 471 hastadan alınan dışkı örnekleri bu panel ile test edilerek, 18 farklı gastrointestinal patojen eş zamanlı olarak tanımlanmıştır. Dört yüz yetmiş bir dışkı örneğinin 230'unda (%48.8) gastroenterit etkenleri tanımlanmış ve 230 örneğin 190'ında (%82) etken tek, 40'ında etken iki veya daha fazla olarak bulunmuştur. Yüz doksan örneğin 149'u (%31.6) bakteriyel, 26'sı (%5.5) paraziter, 15'i ise (%3.1) viral gastroenterit etkenleridir. Yüz kırk dokuz bakteriyel etkenin 108'i (%23) *Salmonella* spp., 14'ü (%6) EHEC, sekizi (%3.5) *C. difficile* toxin A/B ve *Campylobacter* spp., yedisi (%3) *Aeromonas* spp., ikisi (%0.8) *Y. enterocolitica* ve ETEC olarak belirlenmiştir. Yirmi altı paraziter etkenden 18'i (%7.8) *G. lamblia*, altısı (%2.6) *D. fragilis*, ikisi (%0.8) *Cryptosporidium* spp., olarak tespit edilmiştir. On beş viral etkenden 11'i (%4.7) norovirüs, dördü (%1.7) astrovirüs olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, akut gastroenterit tanı hastalarda özellikle sanitasyonun düşük olduğu, düşük sosyo-ekonomik bölgelerde hızlı tanı için mPZR testlerinin rutin tanıda faydalı olacağı öngörülmüştür. Ek olarak, gastroenterit patojenlerin mPZR ile tespit edilmesinin uygunsuz antibiyotik kullanılmasını önleyeceği ifade edilmiştir^[50].

BD MAX enteric panel

Cary-Blair besiyerinde dışkıdan Tablo 2, 3 ve 4'te gösterilen bakteriyel, viral ve paraziter gastrointestinal patojenlerin eş zamanlı analizini gerçekleştirmeyi amaçlayan, dört saat içinde aynı anda 24 numuneyi işleyebilen FDA onaylı testtir. Test kiti, numune hazırlama ve mikro akışkan gerçek zamanlı PZR saptamasını tek bir sistemde birleştiren BD MAX mikro akışkan otomasyon platformunda çalışır. BD MAX enterik panellerin duyarlılığı %85-%100, özgüllüğü %98-%99 arasında değişmektedir^[51].

Stokes ve arkadaşları tarafından akut gastroenterit, enterit veya kolit semptomları olan bireylerden alınan dışkı örneklerinde viral patojenlerin tanımlanması için BD Max enterik viral panel testinin performansını değerlendirmek amacıyla pediatrik veya yetişkin hastalardan alınan prospektif 2082 örnek analiz edilmiştir^[52]. Test edilen örnek sonuçları referans yöntem olan gerçek zamanlı PZR ile karşılaştırılmıştır. Norovirüs,

sapovirüs, astrovirüs, rotavirüs ve adenovirüs için sırasıyla %7.3, %4.5, %3.5, %2.4 ve %1.2 pozitiflik saptanmıştır ve BD Max enterik viral panelin gerçek zamanlı PZR ile uyumu ≥ 99.4 olarak bulunmuştur. Viral enteropatojen açısından yüksek risk altındaki hastalar için seçici tanı testi olarak veya Max enterik bakteri panelleri gibi diğer BD Max panellerinin de çalışmalarda kullanılabileceği belirtilmiştir. Ek olarak diğer Gİ mPZR panelleriyle karşılaştırıldığında, BD MAX Gİ panellerin daha seçici bir enteropatojen spektrumunu hedefleyen çok sayıda farklı panel sunduğu ve enteropatojenlerin varlığını veya yokluğunu güvenilir bir şekilde tespit edebildiği de belirtilmiştir.

Hologic ProGastro SSCS

İki tüplü TaqMan tabanlı gerçek zamanlı PZR testinde Cary-Blair besiyerindeki dışkıdan nükleik asit ekstraksiyonu, PZR amplifikasyonu ve veri analizi işlemlerinin ardından Tablo 2'de gösterilen dört bakteriyel patojeni saptayan FDA onaylı paneldir. Tespit ettiği patojenler için duyarlılık %100 ve özgüllük %99.4-%100 olarak belirtilmektedir^[53].

Buchan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen prospektif çalışmada, ProGastro SSCS testinin performansının, *Shigella*, *Campylobacter* (*C. jejuni* ve *C. coli*), *Salmonella* ve STEC (Shiga toksini üreten *E. coli*) izolatlarının belirlenmesi için rutin tanı yöntemlerinden olan kültür/enzim immünoassay ile karşılaştırması amaçlanmıştır^[54]. Rutin dışkı kültürü için gönderilen toplam 1244 örnek çalışmaya dahil edilmiştir. Kültür tarafından saptanan patojenlerin genel oranı %5.6 olarak bulunmuştur. *Campylobacter* ve *Salmonella* %1.8, *Shigella* %1.3 ve STEC %1.3 olarak saptanmıştır. ProGastro SSCS testinde ise genel oran %8.3 olarak tespit edilmiştir. *Campylobacter* %2.3, *Salmonella* %2.6, *Shigella* %1.8 ve STEC %1.6 olarak pozitiflik bulunmuştur. ProGastro SSCS testinin duyarlılığı tüm patojenler için %100 ve özgüllüğü %99.4-%100 arasında değiştiği saptanmıştır. Sekansla doğrulanmış ProGastro SSCS sonuçlarıyla karşılaştırıldığında kültür duyarlılığı %52.9-%76.9, özgüllüğü %99.9-%100 olarak belirtilmiştir. Genel olarak bu sonuçların ProGastro SSCS testinin oldukça hassas ve spesifik olduğunu gösterdiği ifade edilmiştir.

Seeplex® Diarrhea-V ACE detection

Bakteriyel 1, bakteriyel 2 ve virüs için Seeplex Diyare ACE tespit kitleri CE-IVD onaylı panellerdir. Bu mPZR tabanlı kitler, yaygın bakteriyel ve viral patojenlerin tespitine izin verir, aynı anda çoklu patojen saptanmasını sağlar. Test prosedürü ayrı nükleik asit ekstraksiyonu, ters transkripsiyon ardından PZR ve kapiller elektroforez ile ürün ayırmayı içerir. Bu kitlerin en büyük dezavantajları ayrı nükleik asit ekstraksiyonunun gerekli olması ve parazitik patojenlerin hiçbirinin tespit edilememesidir. Bu testlerin duyarlılığı %40-100 aralığındadır ve özgüllük örnekte bulunan patojene bağlı olarak %96-100 aralığındadır^[55].

Higgins ve arkadaşları tarafından klinik dışkı örneklerinde adenovirüs, rotavirüs ve norovirüs genogrup I ve II'nin eş zamanlı tespiti için Seeplex Diyare-V ACE testinin değerlendirilmesi ve doğrulanması amacıyla gerçekleştirilen çalışmada retrospektif olarak 200 numune analiz edilmiştir^[56]. Yüz yetmiş yedi numune daha önce elektron mikroskobu ve/veya gerçek zamanlı PZR ile Gİ virüslerin varlığı için test edilmiş kalan 23 örnek viral veya bakteriyel etkenler için gerçek zamanlı PZR, kültür veya elektron mikroskobu kullanılarak analiz edilmiştir. Seeplex DV testinin tanılal duyarlılığını ve özgüllüğünü belirlemek için sonuçlar karşılaştırıldığında adenovirüs, rotavirüs ve norovirüs GI için duyarlılık ve özgüllüğün %100 olduğu tespit edilmiştir. Ancak norovirüs GII için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %97 ve %99.4 olarak saptanmıştır. Kolay, hızlı iş akışı ve maliyet gibi avantajlarıyla, viral patojenlerin eş zamanlı tespiti için hassas, spesifik, kullanışlı ve güvenilir olduğu belirtilmiştir.

İnfeksiyöz gastroenterit şüphesi olan 245 pediatrik hastadan toplanan dışkı örneklerinde enteropatojenleri saptamak için rutin olarak kullanılan klinik yöntemlerle bir mPZR test olan Seeplex Diarrhea ACE'nin karşılaştırıldığı çalışmada bakterilerin tespiti için kültür ve tanımlama sistemleri, virüslerin tespitinde immünokromatografik analizler rutin yöntem olarak ele alınarak, uyumsuz sonuçlar singleplex PZR ile değerlendirilmiştir^[57]. Rutin yöntemler ile 61 bakteri ve 121 virüs tespit edilirken panel ile 78 bakteri ve 167 virüs tespit edilmiştir. Uyumsuz sonuçların analizinden sonra panelin, *Salmonella* spp. ve toksijenik *C. diffi-*

le haricinde yaygın enterik patojenler için rutin tespit yöntemlerine göre daha yüksek düzeyde duyarlılığa sahip olduğu, panelin *Salmonella* spp. ve toksijenik *C. difficile* için optimize edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

RIDA® GENE gerçek zamanlı PZR kit

Sırasıyla Tablo 2, 3 ve 4'te belirtilen bakteriyel, viral ve paraziter enteropatojenleri tespit edebilen gerçek zamanlı PZR tabanlı panellerdir. Ayrı nükleik asit izolasyon prosedürü gerektirir ve bu testlerin etkinliğine dair sınırlı veri bulunmaktadır^[58].

İsviçre'de akut gastroenterit tanılı 69 dışkı örneğinin analiz edildiği çalışmada RIDA® GENE Viral Dışkı Paneli II'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %72.0-%94.3, %77.7-%99.8 olarak saptanmıştır. Çalışmada ek olarak akut gastroenterit şüphesi olan hastaların dışkı örneklerinden ~2 saat içinde sapovirüs, astrovirüs, rotavirüs ve adenovirüsün spesifik ve hassas bir şekilde tanımlanması için uygulanabileceği belirtilmiştir^[59].

Fast-track Diagnostics (FTD) bakteriyel, viral ve parazitik paneller

TaqMan teknolojisi ile gastrointestinal patojenlerin tespitinde kullanılabilecek mPZR testidir. Ayrı nükleik asit ekstraksiyonu ve PZR ile patojeni tespit etmeyi amaçlar. Bu testlerin duyarlılığı %75-%100 ve özgüllüğü %98.6-%100 aralığındadır^[60].

Hirvonen tarafından enterik virüslerin tespiti için üç multiplex panelin kullanılabilirliği ve performansı araştırılmıştır^[61]. Allplex™ Gİ virüs testi, RIDA® GENE Viral Panel I ve FTD Viral Gastroenteritis Panel karşılaştırılmasında akut diyare ile başvuran yaşları 2 ile 91 arasında değişen 481 hastadan 481 dışkı örneği analiz edilmiştir. Test çalışma süreleri; Allplex™ Gİ virüs testi için 2 saat 44 dakika, RIDA® GENE viral panel I için bir saat 31 dakika ve FTD Viral gastroenterit testi için bir saat 23 dakika olarak ifade edilmiştir. Üç uyumsuz sonuç tespit edilmiştir. Bir numunede FTD Viral Gastroenteritis Panel ve RIDA® GENE Viral panel I ile adenovirüs pozitifken, Allplex™ Gastrointestinal Viral Panel ile negatif sonuç saptanmıştır. Bir numunede yalnızca FTD Viral Gastroenteritis Panel ile adenovirüs pozitif bulunurken diğer paneller negatif

sonuç vermiştir. Bir numunede astrovirüs pozitifliğini RIDA® GENE Viral Panel I saptarken diğer paneller negatif sonuç vermiştir. Allplex™, FTD ve RIDA® GENE Viral Panel I testleri arasındaki genel uyum oranları norovirüs için %100, rotavirüs için %100, sapovirüs için %100, astrovirüs için %99.8 ve adenovirüs için %99.6 olarak ifade edilmiştir. Gastroenterite neden olan en yaygın virüslerin saptanması için bu üç panelin de hızlı ve kolay yöntemler olduğu belirtilmiş, testler arasındaki genel uyum %99.9 olarak bildirilmiştir. Her testin, rutin uygulamada kullanımlarını değerlendirirken her laboratuvarın dikkate alması gereken kendi avantajları ve dezavantajları olmasına rağmen üç multiplex testin de klinik mikrobiyolojide rahatça uygulanabileceği belirtilmiştir.

EntericBio Gastro Panels

Clostridium difficile, bakteri/parazit ve viral etkenlerin saptanması amacıyla kullanılabilen CE-IVD testleridir. Birleşik platform ile yaklaşık üç saatte veri analizi gerçekleştirilir^[62]. Genel mikrobiyoloji yöntemlerine göre %94 işlem verimliliğini arttırdığı üretici firma tarafından belirtilmiştir.

Yeni Zelanda'da 2015 yılında 237 dışkı örneği EntericBio Gastro Panel II ile analiz edilip ardından pozitif saptanan örneklerde kültür, mikroskop ve immünokromatografik analizler uygulanarak elde edilen veriler karşılaştırıldığında EntericBio Gastro Panel II duyarlılığı %100 (%83-100) ve özgüllüğü %98 (%96.7-98.2) olarak bildirilmiştir^[63].

AusDiagnostics (AusDiagnostics Faecal Pathogens M)

High-Plex Multiplex Tandem PZR sistemi ve Easy-Plex sonuç yazılımı ile birlikte kullanılması amaçlanmıştır. Test prosedürü nükleik asit ekstraksiyonu ve saflaştırılması, geniş aralıklı PZR (High-Plex MultiPlex Tandem PZR sistemini kullanarak), türe özgü primerlerle gerçek zamanlı PZR (High-Plex Multiplex Tandem PZR sistemini kullanarak) ve erime eğrisi analizi ile algılama süreçlerini içerir. İlk PZR adımında, geniş aralıklı primerler kullanılır ve bu reaksiyonun ürünü seyreltilir, numunedeki herhangi bir patojeni floresan ile tespit etmek ve tanımlamak için yuvalanmış türe özgü primerleri kullanan birkaç gerçek zamanlı PZR reaksiyonuna bölünür. Sonuçlar,

Easy-Plex sonuç yazılımı kullanılarak rapor edilir. Bir çalışmada pozitif kontroller dahil 24 numune işlenebilir. Test süresi üç ile dört saat arasındadır ve %95'in üzerinde genel duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir. Bu testin avantajı, çok sayıda virüs, bakteri ve paraziti hızla tespit etme yeteneğidir. Dezavantajı ise bu testin kullanılmasından önce nükleik asidin ekstrakte edilmesi ve saflaştırılması gerekmesidir^[64].

AusDiagnostics Faecal Pathogens M ve BioFire FilmArray Gİ panellerinin değerlendirildiği çalışmada, her iki testin de yüksek oranda pozitif ve negatif uyum gösterdiği (≥ 96) bildirilmiştir. AusDiagnostics Faecal Pathogens M panelinin yüksek hacimli klinik laboratuvar ortamında, BioFire FilmArray Gİ panelinin düşük hacimli veya acil tanı için uygun olabileceği, sendromik multipleks Gİ panellerin gastrointestinal infeksiyonların tanı ve yönetiminde destek sağlayabileceği belirtilmiştir^[65].

CLART EnteroBac

Aynı anda Tablo 2'de gösterilen bakteriyel patojenlerin saptanmasına ve tanımlanmasına izin veren PZR tabanlı bir sistemdir. Test prosedürü nükleik asit ekstraksiyonu, mPZR amplifikasyonu, mikrodizi hibridizasyonu ve otomatik veri analizini içerir. Bu testin avantajı yüksek verim; dezavantajı herhangi bir viral ve/veya paraziter patojeni saptayamamasıdır^[66]. Kitlerin günümüzde tedariki üretici kaynaklı olarak durdurulmuş olup temin edilememektedir.

BioCode® gastrointestinal pathogen panel (GPP)

İnfeksiyöz ishale neden olan virüsler, bakteriler ve parazitlerin tespiti için geliştirilmiş 96 kuyulu mikropak formatında FDA onaylı moleküler paneldir. BioCode® GPP amplifikasyon, hibridizasyon ve saptama adımlarını birleştiren otomatik BioCode® MDx-3000 sistemiyle olası kontaminasyon riskini en aza indirmektedir^[67]. Testin klinik faydasına ilişkin bağımsız çalışma yayımlanmamış olmakla birlikte, bildirilen üretici verileri, piyasada bulunan referans test yöntemleriyle uyumlu olduğu yönündedir^[68].

Moleküler Gastrointestinal Panellerin Avantajları ve Dezavantajları

Moleküler Gİ testlerin/panellerin en temel avantajları, geleneksel yöntemlere kıyasla iyileştirilmiş iş akışı, yüksek hassasiyet ve özgüllük ile daha hızlı sonuç verme süresidir. Ek olarak, çok sayıda enterik patojen ve koinfeksiyonların eş zamanlı tespitine izin vermesidir.

Yapılan çalışmalar mPZR testlerinin ve geliştirilen ticari Gİ panellerinin geleneksel yöntemlere kıyasla daha yüksek patojen saptama oranına sahip olduğunu göstermektedir. Martin ve arkadaşları gaita örneklerinin analizini gerçekleştirdiği bir çalışmada rutin yöntemlerle %27.7 gastroenterit etkeni tespit edilebilirken, mPZR yöntemiyle %66.2 gastroenterit etkeni tespit edilebilmiştir^[69]. Farklı çalışmalarda da mPZR kitiyle gastroenterit etkeni tespit oranı %33.0-%62.7 arasında bildirilmiştir^[36,70,71].

Moleküler tekniklerin geliştirilmesi ve uygulanması, özellikle multipleks test ve panellerin gelişmesinin, Gİ infeksiyonlarının teşhisinde iş akışını ve tanı çıktısını önemli ölçüde iyileştirdiğine dair çalışmalar da giderek artmaktadır^[72]. Ayrıca artan duyarlılık, özgüllük ve multipleks saptama nedeniyle birçok çalışma, geleneksel yöntemlere kıyasla enterik patojenlerin saptama oranının arttığını bildirmiştir^[73]. Bununla birlikte, multipleks test ve panellerin klinik faydasının daha ileri düzeylere çıkacağı, gelişiminin ve kullanımının giderek artacağı öngörülmektedir.

Ana dezavantaj ilk kurulum ve maliyettir ancak uzun vadede geleneksel kültür yöntemlerinin moleküler yöntemlerle değiştirilmesinin çoğunlukla faydalı olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında multipleks Gİ panellerinin mikrobiyal nükleik asidi (DNA veya RNA) hedeflemesi nedeniyle canlı/cansız patojenler veya kalıntı nükleik asit arasında ayırım yapamaması, mPZR testleriyle dışkıda kontaminasyon, kolonizasyon ve infeksiyon ayırımı yapılamadığından ileri testlere ihtiyaç olması, Gİ paneller tarafından kapsanmayan patojenleri tanımlamak ve gerektiğinde antimikrobiyal duyarlılık durumunu tespit edebilmek için hala geleneksel yöntemlere gereksinim duyulması, multipleks Gİ panellerin dezavantajları arasındadır^[74,75].

SONUÇ

Multipleks testler gastroenterit etkenlerinin hassas ve spesifik olarak taranmasını ve tanımlanmasını amaçlamaktadır. Moleküler panellerin geliştirilmesi ve yaygın kullanım alanı bulması, klinik laboratuvarların Gİ infeksiyonlarını daha hızlı ve hassas bir şekilde teşhis etmesine olanak sağlamaktadır. Gastrointestinal infeksiyonlarının tanısında multipleks moleküler testlerin klinik ilişkisinde ek çalışmalara ihtiyaç bulunmakla birlikte, gelecekte teşhis laboratuvarlarında multipleks panellerin giderek daha fazla kullanım alanı bulacağı öngörülmektedir. Multipleks Gİ panellerinin her birinin çeşitli avantajlara ve sınırlamalara sahip olması nedeniyle hangi ticari testin/panelin uygulanacağı maliyet, iş akışı, test performansı, testin uygulandığı hasta popülasyonu gibi birtakım faktörlere bağlı olarak seçilmelidir. Özellikle immün sistemi zayıf hastalar ve çocuklar gibi etkeninin belirlenmesinin oldukça önem taşıdığı kritik hasta grubunda rutin tanı testi olarak kullanılmaya başlanabileceği, durumu ağır ve hızlı tanı, tedavi ve yönetim kararının gerekli olduğu hastalarda kullanımının daha büyük önem arz ettiği kanaatindeyiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MÇ, ET

Analiz/Yorum: MÇ, ET

Veri Sağlama: MÇ, ET

Yazım: MÇ, ET

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MÇ

Onaylama: MÇ

KAYNAKLAR

1. Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NG, Mulder CJJ, Quigley EMM, Khan SA. Gastroenterology in developing countries: Issues and advances. *World J Gastroenterol* 2009;15:2839-54. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2839>
2. Cardemil CV, Balachandran N, Kambhampati A. Incidence, etiology, and severity of acute gastroenteritis among prospectively enrolled patients in 4 veterans affairs hospitals and outpatient centers, 2016-2018. *Clin Infect Dis* 2021;73:e2729-38. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa806>
3. World Health Organisation. Diarrhoeal disease. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (Erişim tarihi: 06.06.2021).
4. Urgancı N. Çocuklarda kronik ishale yaklaşım. *Çocuk Derg* 2018;18:52-8.
5. Konuklu B, Koçoğlu D. 0-3 yaş çocuğu olan annelerin ishalde bilgi ve uygulamaları. H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2016;3 II. Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi, 24-25 Kasım 2016, Ankara.
6. Öztürk R. Akut infeksiyöz ishaller. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). *İç Hastalıkları*. 2. Baskı. Ankara: Ertem Matbaası, 2003:3041-57.
7. Çakmur H. Çocuklukta enfeksiyöz diyare ve dehidratasyon. *Kafkas J Med Sci* 2013;3:96-102. <https://doi.org/10.5505/kjms.2013.25744>
8. Olesen B, Neimann J, Böttiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, et al. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: A case-control study. *J Clin Microbiol* 2005;43:3636-41. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.8.3636-3641.2005>
9. Fletcher SM, McLaws ML and Ellis JT. Prevalence of gastrointestinal pathogens in developed and developing countries: Systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res* 2013;2:42-53. <https://doi.org/10.4081/jphr.2013.e9>
10. Demiral T. Akut enfeksiyöz ishaller yaklaşım. *Sted* 2002;11:206-8.
11. Karagün BŞ, Gürsu HA, Korkmaz Ö, Bozdağ İ, Hasbek M. Beş yaşın altında akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2018;44:70-4.
12. Uyar Y, Taylan Özkan A. Amebiyazis, Giardiyazis ve Kriptosporidiazis tanısında antijen tarama yöntemlerinin yeri. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2019;33:140-50.
13. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan hastalarda etkenler ve klinik bulgular: Epidemiyolojik çalışma. *Turkish J Pediatr Dis* 2010;4:211-8.
14. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017;17:909-48. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30276-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30276-1)
15. Avcı G, Kiraz N, Duran H, Erdal B. Detection of Salmonella, Shigella and Campylobacter species in clinical samples of patients with acute gastroenteritis by culture and molecular method. *Osmangazi J of Medicine* 2022;44:807-13. <https://doi.org/10.20515/otd.1097173>
16. Şamlıoğlu P, Bayram A, Doğan G. Dışkı örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanan Clostridium difficile Toksin B sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2022;79:209-16. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.77785>

17. Graves NS. Acute gastroenteritis. *Prim Care* 2013;40:727-41. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2013.05.006>
18. Dağ Güzel A, Tuyji Tok Y, Nohut OK. 2017-2022 yılları arasında viral gastroenterit etkenlerinin değerlendirilmesi: Bir cerrahpaşa deneyimi. *Tıp Fakültesi Klinikleri* 2023;6:139-52. https://doi.org/10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v06i2003
19. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet* 2018;392:175-86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31128-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31128-0)
20. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:134-64. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-14>
21. Desselberger U. Viral gastroenteritis. *Medicine (Abingdon)* 2017;45:690-4. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.08.005>
22. Reddington K, Tuite N, Minogue E, Barry T. A current overview of commercially available nucleic acid diagnostics approaches to detect and identify human gastroenteritis pathogens. *Biomol Detect Quantif* 2014;1:3-7. <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2014.07.001>
23. Dien Bard J, McElvania E. Panels and syndromic testing in clinical microbiology. *Clin Lab Med* 2020;40:393-420. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2020.08.001>
24. Zhana Z, Guob J, Xiaoc Y, He Z, Xia X, Huang Z, et al. Comparison of BioFire FilmArray gastrointestinal panel versus Luminex xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel (xTAG GPP) for diarrheal pathogen detection in China. *Int J Infect Dis* 2020;99:414-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.020>
25. Mengelle C, Mansuy JM, Prere MF, Groureau E, Claudet I, Kamar N, et al. Simultaneous detection of gastrointestinal pathogens with multiplex Luminex-based molecular assay in stool samples from diarrheic patients. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:e458-65. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12255>
26. Wessels E, Rusman LG, van Bussel MJAWM, Claas ECJ. Added value of multiplex Luminex Gastrointestinal Pathogen Panel (xTAG®GPP) testing in the diagnosis of infectious gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:0182-7. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12364>
27. Beckmann C, Heininger U, Marti H, Hirsch H. Gastrointestinal pathogens detected by multiplex nucleic acid amplification testing in stools of pediatric patients and patients returning from the tropics. *Infection* 2014;42:961-70. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0656-7>
28. Vocale C, Rimoldi SG, Pagani C, Grande R, Pedna F, Arghittu M, et al. Comparative evaluation of the new xTag GPP multiplex assay in the laboratory diagnosis of acute gastroenteritis: Clinical assessment and potential application from a multicentre Italian study. *Int J Infect Dis* 2015;34:33-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.02.011>
29. Deng J, Luo X, Wang R, Jiang L, Ding X, Hao W, et al. A comparison of Luminex xTAG® Gastrointestinal Pathogen Panel (xTAG GPP) and routine tests for the detection of enteropathogens circulating in Southern China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;83:325-30. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.07.024>
30. Duong VT, Phat VV, Tuyen HT, Dung TT, Trung PD, Minh PV, et al. Evaluation of Luminex xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel Assay for Detection of Multiple Diarrheal Pathogens in Fecal Samples in Vietnam. *J Clin Microbiol* 2016;54:1094-100. <https://doi.org/10.1128/JCM.03321-15>
31. Chang LJ, Hsiao CJ, Chen B, Liu TY, Ding J, Hsu WT, et al. Accuracy and comparison of two rapid multiplex PCR tests for gastroenteritis pathogens: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8:e000553. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000553>
32. Stated sensitivity and specificity is the aggregate performance from the prospective clinical study data presented in the BioFire Gastrointestinal Panel Instruction Booklet.
33. Spina A, Kerr KG, Cormican M, Barbut F, Eigentler A, Zerva L, et al. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:719-28. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.007>
34. Stockmann C, Rogatcheva M, Harrel B, Vaughn M, Crisp R, Poritz M, et al. How well does physician selection of microbiologic tests identify *Clostridium difficile* and other pathogens in pediatric diarrhea? Insights using multiplex PCR-based detection. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:179.e9-15. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.07.011>
35. Zhang J, Guan H, Zhao W, Zhang H, Wang W, Ling X, et al. Evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel and real-time polymerase chain reaction assays for the detection of major diarrheagenic pathogens by a multicenter diarrheal disease surveillance program in China. *Foodborne Pathog Dis* 2019;16:788-98. <https://doi.org/10.1089/fpd.2019.2642>
36. Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, Boxrud D, Sloan LM, Cunningham SA, et al. Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. *J Clin Microbiol* 2014;52:3667-73. <https://doi.org/10.1128/JCM.01637-14>
37. Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2015;53:915-25. <https://doi.org/10.1128/JCM.02674-14>
38. Kosai K, Suzuki H, Tamai K, Okada Y, Akamatsu N, Ueda A, et al. Multicenter evaluation of Verigene Enteric Pathogens Nucleic Acid Test for detection of gastrointestinal pathogens. *Sci Rep* 2021;11:3033. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82490-z>

39. Beckman AK, Ferrieri P. Prospective investigation of an Automated PCR/Nucleic acid microarray-based platform for enteric pathogen testing. *Lab Med* 2019;50:390-5. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz022>
40. Huang RSP, Johnson CL, Pritchard L, Hepler R, Ton TT, Dunn JJ. Performance of the Verigene® enteric pathogens test, Biofire FilmArray™ gastrointestinal panel and Luminex xTAG® gastrointestinal pathogen panel for detection of common enteric pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;86:336-9. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.09.013>
41. QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel Kullanım Talimatları (El Kitabı) 09/2020.
42. Boers SA, Peters CJA, Wessels E, Melchers WJG, Claas ECJ. Performance of the QIAstat-Dx gastrointestinal panel for diagnosing infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2020;58:e01737-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01737-19>
43. Hannet I, Engsbro AL, Pareja J, Schneider UV, Lisby JG, Pružinec-Popović B, et al. Multicenter evaluation of the new QIAstat Gastrointestinal Panel for the rapid syndromic testing of acute gastroenteritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:2103-12. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03646-4>
44. Yoo J, Park J, Lee HK, Yu JK, Lee GD, Park KG, et al. Comparative evaluation of seegene Allplex gastrointestinal, luminex xTAG gastrointestinal pathogen panel, and BD MAX enteric assays for detection of gastrointestinal pathogens in clinical stool specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:999-1005. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0002-OA>
45. Amrud K, Slinger R, Sant N, Desjardins M, Toye B. A comparison of the Allplex™ bacterial and viral assays to conventional methods for detection of gastroenteritis agents. *BMC Res Notes* 2018;11:514. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3645-6>
46. Martín A, Pérez-Ayala A, Chaves F, Lora D, Ángeles Orellana M. Evaluation of the multiplex PCR Allplex-GI assay in the detection of bacterial pathogens in diarrheic stool samples. *J Microbiol Methods* 2018;144:33-6. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.10.016>
47. Hyun J, Ko DH, Lee SK, Kim HS, Kim JS, Song W, et al. Evaluation of a new multiplex real-time pcr assay for detecting gastroenteritis-causing viruses in stool samples. *Ann Lab Med* 2018;38:2205. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.3.220>
48. Argy N, Nourrisson C, Aboubacar A, Poirier P, Valot S, Laude A, et al. Selecting a multiplex PCR panel for accurate molecular diagnosis of intestinal protists: A comparative study of Allplex® (Seegene®), G-DiaParaTrio (Diagenode®), and RIDA® GENE (R-Biopharm®) assays and microscopic examination. *Parasite* 2022;29:5. <https://doi.org/10.1051/parasite/2022003>
49. Zhang H, Morrison S, Tang YW. Multiplex polymerase chain reaction tests for detection of pathogens associated with gastroenteritis. *Clin Lab Med* 2015;35:461-86. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.02.006>
50. Göktaş Ş, Aksoy Gökmen A, Şamlıoğlu P. Akut gastroenterit etkenlerinin moleküler yöntemlerle saptanması. *J Clin Exp Invest* 2018;9:256-60. <https://doi.org/10.5799/jcei.413060>
51. Harrington SM, Buchan BW, Doern C, Fader R, Ferraro MJ, Pillai DR, et al. Multicenter evaluation of the BD Max™ enteric bacterial panel pcr assay for rapid detection of *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. (*C. jejuni* and *C. coli*), and Shiga Toxin 1 and 2 genes. *J Clin Microbiol* 2015;53:1639-47. <https://doi.org/10.1128/JCM.03480-14>
52. Stokes W, Simner PJ, Mortensen J, Oethinger M, Stellrecht K, Lockamy E, et al. Multicenter clinical validation of the molecular BD max enteric viral panel for detection of enteric pathogens. *J Clin Microbiol* 2019;57:e00306-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00306-19>
53. Munson E, Napierala M, Munson KL, Bilbo D, Schulte MA. Application of alternative nucleic acid extraction protocols to progastro SSCS Assay for detection of bacterial enteric pathogens. *J Clin Microbiol* 2016;54:1384-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.00271-16>
54. Buchan BW, Olson WJ, Pezewski M, Marcon MJ, Novicki T, Uphoff TS, et al. Clinical evaluation of a Real-Time PCR assay for identification of *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* (*Campylobacter jejuni* and *C. coli*), and Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Isolates in Stool Specimens. *J Clin Microbiol* 2013;51:4001-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.02056-13>
55. Coupland LJ, Mcelarney I, Meader E, Cowley K, Alcock L, Naunton J, et al. Simultaneous detection of viral and bacterial enteric pathogens using the Seeplex® Diarrhea ACE detection system. *Epidemiol Infect* 2013;141:2111-21. <https://doi.org/10.1017/S0950268812002622>
56. Higgins RR, Beniprashad M, Cardona M, Masney S, Low DE, Gubbay JB. Evaluation and verification of the seeplex Diarrhea-V ACE assay for simultaneous detection of adenovirus, rotavirus, and norovirus genogroups I and II in Clinical Stool Specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49:3154-62. <https://doi.org/10.1128/JCM.00599-11>
57. Onori M, Coltella L, Mancinelli L. Evaluation of a multiplex PCR assay for simultaneous detection of bacterial and viral enteropathogens in stool samples of paediatric patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79:149-54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.004>
58. Biswas JS, Al-Ali A, Rajput P, Smith D, Goldenberg SD. A parallel diagnostic accuracy study of three molecular panels for the detection of bacterial gastroenteritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:2075-81. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2177-9>

59. Redli PM, Wanzenried A, Huder JB, Berger C, Berlinger L, Capaul R, et al. Evaluation of the RIDA® GENE RT-PCR assays for detection of sapovirus, astrovirus, adenovirus, and rotavirus in stool samples of adults in Switzerland. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;96:114924. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114924>
60. Tanida K, Hahn A, Frickmann H. Comparison of two commercial and one in-house real-time PCR assays for the diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2020;10:210-6. <https://doi.org/10.1556/1886.2020.00030>
61. Hirvonen JJ. Comparison of three multiplex real-time PCR assays for detection of enteric viruses in patients with diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:241-4. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3418-0>
62. Koziel M, Corcoran D, O'Callaghan I, Sleator RD, Lucey B. Validation of the EntericBio Panel II multiplex polymerase chain reaction system for detection of *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., and verotoxigenic *E. coli* for use in a clinical diagnostic setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:46-9. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.007>
63. McAuliffe G, Bissessor L, Williamson D. Use of the EntericBio Gastro Panel II in a diagnostic microbiology laboratory: Challenges and opportunities. *Pathology* 2017;49:419-22. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.02.003>
64. AusDiagnostics. Faecal Pathogens M 16-well. Erişim adresi: <https://www.ausdiagnostics.com/gastrointestinal/>
65. Hammonds A, Balgahom R, Fryer A, Janto C, Samarasekara H, Branley J. An evaluation of syndromic multiplex PCR tests for the detection of pathogens associated with gastroenteritis. *Pathology* 2020;52(1):122-3. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.01.417>
66. Bechara R, Hosny M, AL-Kassaa I, Dabboussi F, Mallat H, Hamze M. Detection of pathogenic bacteria in diarrheal stool collected from children in north lebanon by using conventional stool culture and microarray technique « clart® enterobac ». *Lebanese Science Journal* 17(2):233-9. <https://doi.org/10.22453/LSJ-017.2.233239>
67. BioCode® Gastrointestinal Pathogen Panel (GPP) Package Insert /IFU-0003 Revision 05.
68. Teh R, Tee WD, Tan E, Fan K, Koh CJ, Tambyah PA, et al. Review of the role of gastrointestinal multiplex polymerase chain reaction in the management of diarrheal illness. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:3286-97. <https://doi.org/10.1111/jgh.15581>
69. Martín A, Pérez-Ayala A, Chaves F, Lora D, Orellana MA. Evaluation of the multiplex PCR Allplex-GI assay in the detection of bacterial pathogens in diarrheic stool samples. *J Microbiol Methods* 2018;144:33-6. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.10.016>
70. Huang RSP, Johnson CL, Pritchard L, Hepler R, Ton TT, Dunn JJ. Performance of the Verigene® enteric pathogens test, Biofire FilmArray™ gastrointestinal panel and Luminex xTAG® gastrointestinal pathogen panel for detection of common enteric pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;86(4):336-9. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.09.013>
71. Piralla A, Lunghi G, Ardissino G, Girello A, Premoli M, Bava E, et al. FilmArray™ GI panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea. *BMC Microbiol* 2017;17(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1018-2>
72. Park S, Hitchcock MM, Gomez CA, Banaei N. Is follow-up testing with FilmArray gastrointestinal multiplex PCR panel necessary? *J Clin Microbiol* 2017;55(4):1154-61. <https://doi.org/10.1128/JCM.02354-16>
73. Navidad JF, Griswold DJ, Gradus MS. Evaluation of Luminex xTAG gastrointestinal pathogen analyte-specific reagents for high-throughput, simultaneous detection of bacteria, viruses, and parasites of clinical and public health importance. *J Clin Microbiol* 2013;51(9):3018-24. <https://doi.org/10.1128/JCM.00896-13>
74. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(1):e00024-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-17>
75. Binnicker MJ. Multiplex molecular panels for diagnosis of gastrointestinal infection: Performance, result interpretation, and cost-effectiveness. *J Clin Microbiol* 2015;53(12):3723-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.02103-15>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Meryem ÇOLAK

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Karabük, Türkiye

E-posta: meryemcolak@karabuk.edu.tr