



HIVÇG

Riskli Gruplarda Tarama ve Tanı Testleri

Dr. Selda Sayın Kutlu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

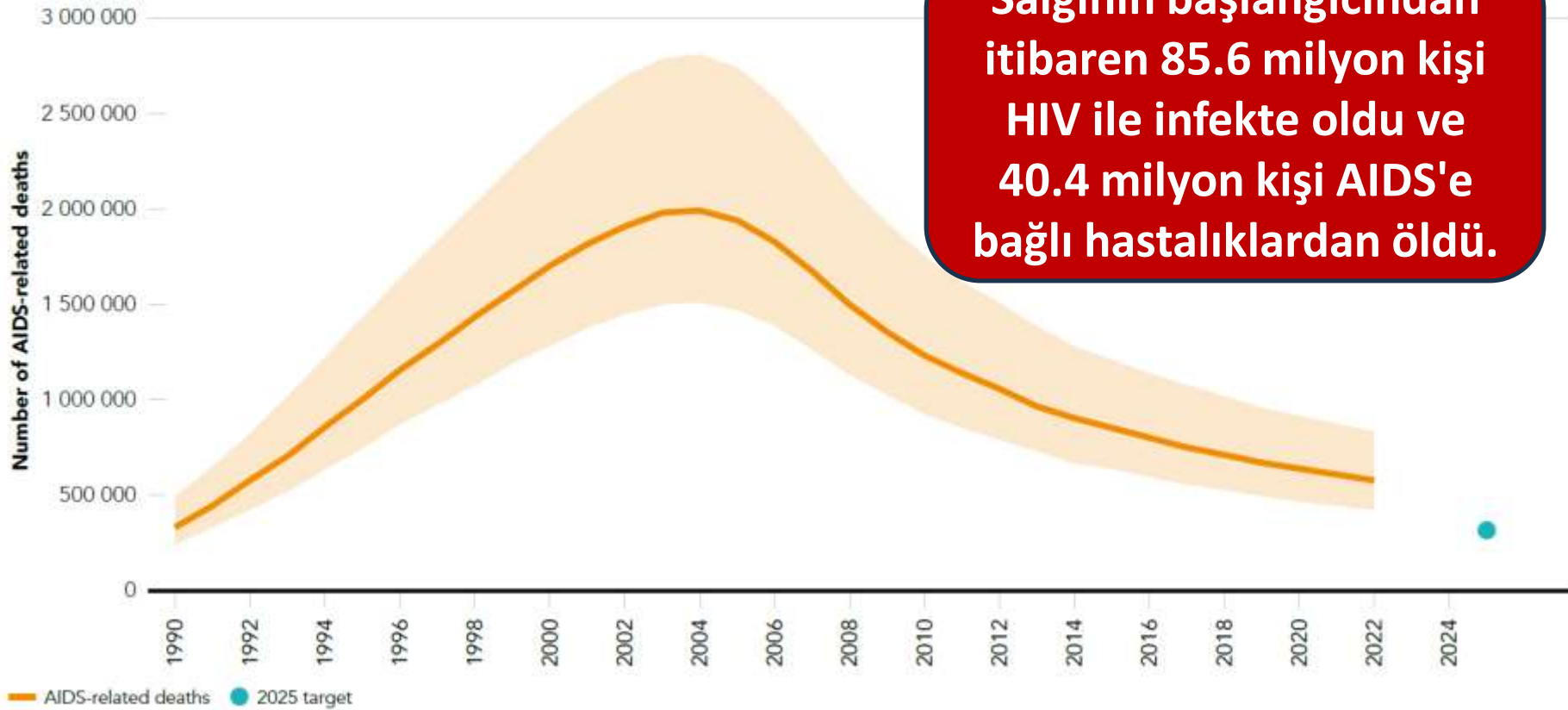
Karadeniz HIV Simpozyumu, 26-27 Mayıs 2024

Epidemiyoloji

- Geç 1970-erken 1980'li yıllarda erkekle cinsel ilişkiye giren erkekler (MSM), Haitili, eroin bağımlıları, hemofili hastaları fırsatçı infeksiyonlardan ölmüştür.
- 1959: Kongo Cumhuriyeti'nden bir erkek hastanın serum örneğinde 1998 yılında HIV-1 pozitif saptanmış.
- 1960: Kongo Cumhuriyeti'nden bir kadın hastanın lenf nodunda HIV saptanmış
- 1969: ABD'de bir gencin dokusunda HIV saptanmış
- 1976: Norveçli bir denizcinin doku örneğinde HIV saptanmış.

HIV, SIV'dan 1930'lu yıllardan sonra zaman içinde evrimleşerek geliştiği düşünölmektedir ve ardından hızla Afrika'ya ve mobil popölasyon nedeniyle tüm dünyaya yayılmıştır.

Figure 12.2 Number of AIDS-related deaths, global, 1990–2022, and 2025 target



Salgının başlangıcından itibaren 85.6 milyon kişi HIV ile infekte oldu ve 40.4 milyon kişi AIDS'e bağlı hastalıklardan öldü.

Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2023 (<https://aidsinfo.unaids.org/>).

HIV infekte erişkin ve çocuklar | 2022

HIV ile yaşayan birey **39.0 milyon** [33.1–45.7 milyon]

Yeni HIV infeksiyonu **1.3 milyon** [1.0 –1.7 milyon]

AIDS' bağlı ölüm **630 000** [480 000–880 000]

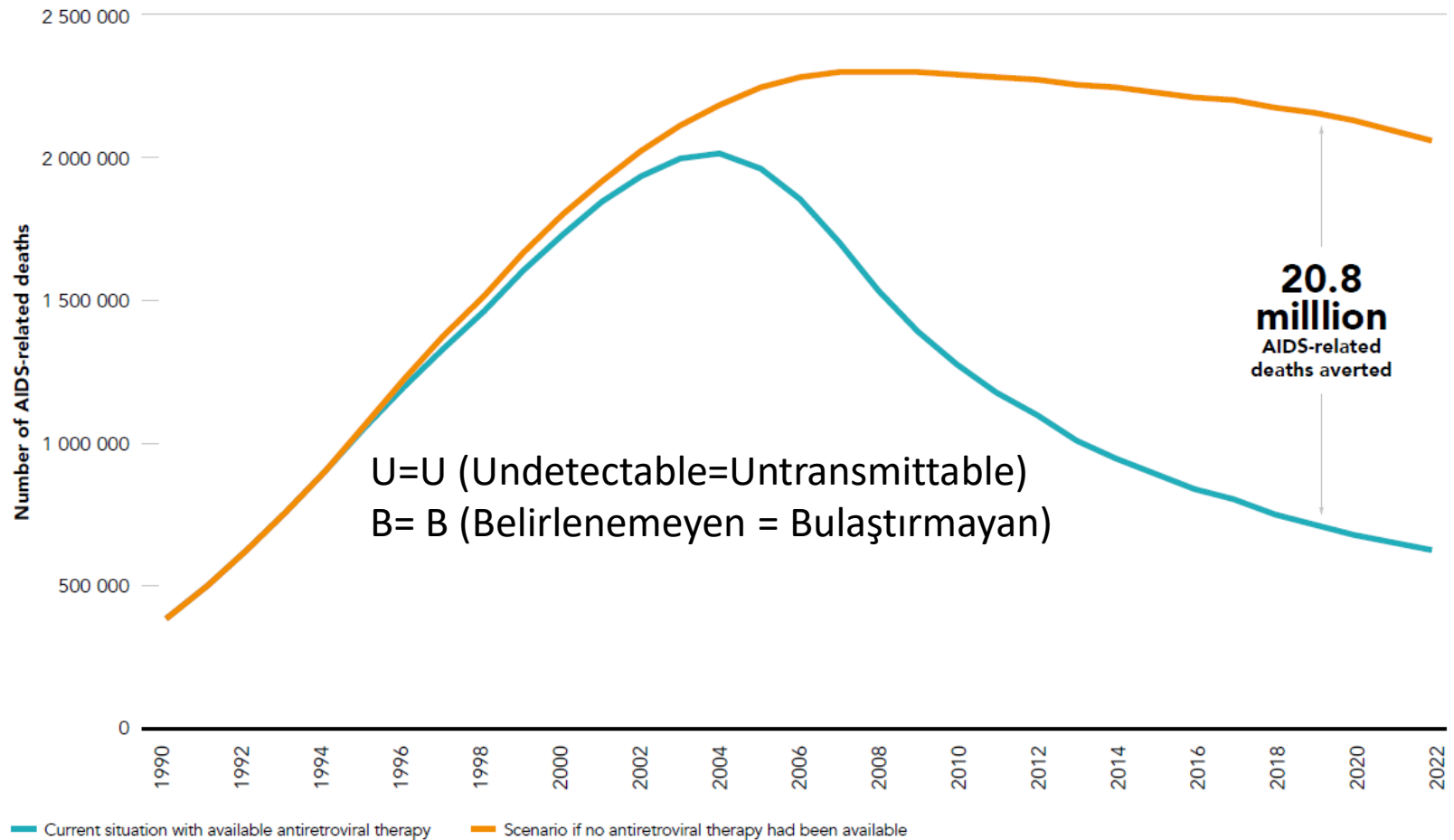
15-49 yaş arası erişkinlerde ortalama HIV prevalansı %0.7

2022'de günde yaklaşık 3600 yeni HIV enfeksiyonu

- **Yaklaşık %50'si Sahra altı Afrika'da**
 - ✓ 15-24 yaş arası gençler arasındaki yeni enfeksiyonların **%77'sinden fazlası ergen kız ve genç kadınlarda oluşmuş.**
- Dünya genelinde her hafta **15-24 yaş arası 4000 genç kadın HIV** ile enfekte oldu. Bu enfeksiyonların 3100'ü Sahra Altı Afrika'da
- Yaklaşık 360 kişi 15 yaşın altındaki çocuklar
- Yaklaşık 3200 kişi 15 yaş ve üstü yetişkinler arasında
 - ✓ **Yaklaşık %46'sı kadınlar**
 - ✓ **Yaklaşık %30'u gençler (15–24 yaş)**
 - ✓ **Yaklaşık% 18'i genç kadınlar (15–24 yaş)**

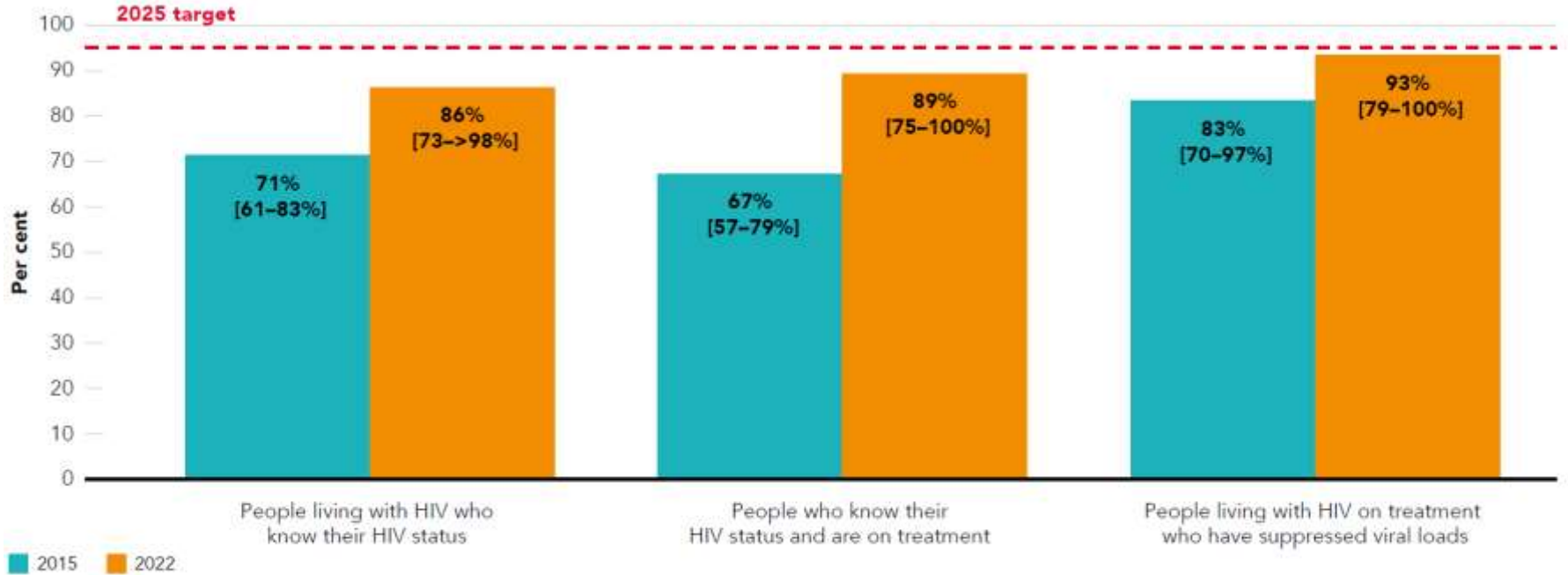
B= B Belirlenemeyen = Bulaştırmayan

Number of AIDS-related deaths: current situation versus scenario without available antiretroviral therapy, 1990–2022



HIV ile infekte bireylerin %14'ü HIV olduğunu bilmiyor

Progress towards the 95–95–95 testing, treatment and viral load suppression targets, global, 2015 and 2022

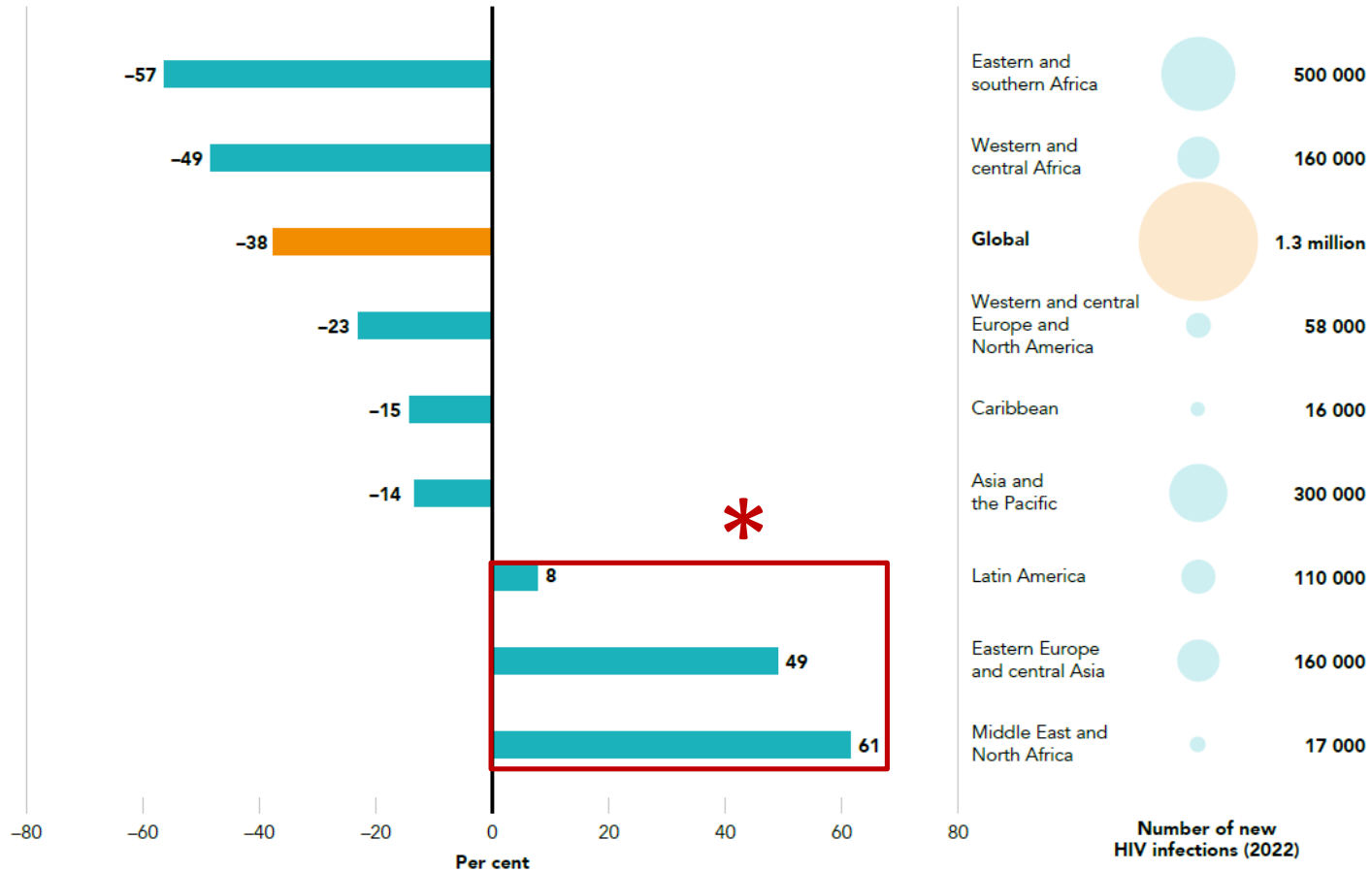


Source: UNAIDS special analysis of epidemiological estimates, 2023.

Ergen ve genç yetişkinlerde; farkındalık, tedavide kalma veya baskılanmış viral yük olasılığı daha düşük

2010 yılına göre 2022'de yeni HIV infeksiyonu vaka sayısında artış görülen bölgeler

Change in number of new HIV infections. 2010–2022. and number of new HIV infections. 2022. global and by region



DSÖ Avrupa Bölgesi'nde bildirilen yeni HIV/AIDS olgularının tanısal özellikleri, 2022



%72

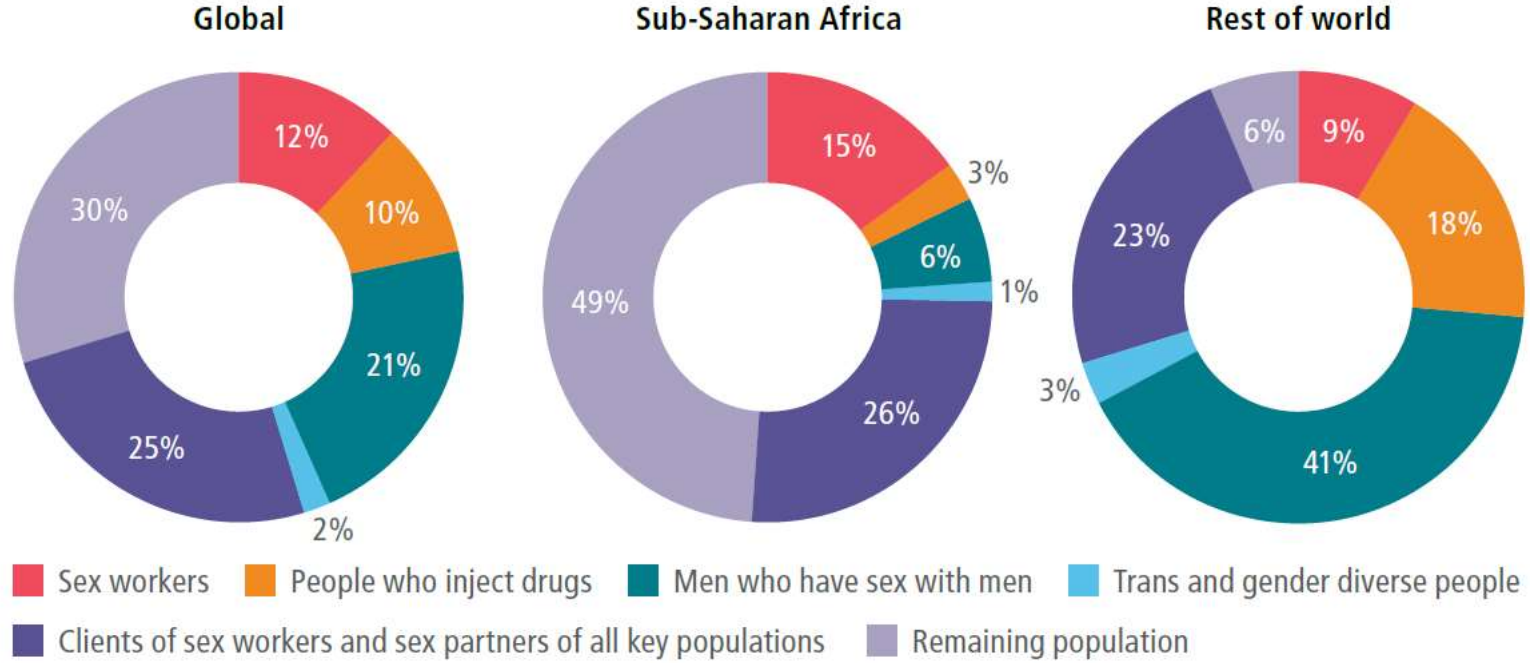
	WHO European Region	West	Centre	East	EU/EEA
Reporting countries/number of countries ^a	49/53	21/23	15/15	13/15	30/30
Number of HIV diagnoses	110 486	22 397	8 945	79 144	22 995
Rate of HIV diagnoses per 100 000 population	12.4	5.1	4.5	30.7	5.1
Percentage age 15–24 years	5.7%	8.9%	11.7%	4.2%	8.9%
Percentage age 50+ years	16.7%	21.8%	15.1%	15.5%	19.9%
Male-to-female ratio	1.8	2.4	2.9	1.6	2.4
Percentage of migrants ^b	26.7%	52.3%	27.0%	2.2%	48.3%
Transmission mode					
Sex between men	11.3%	35.2%	18.7%	3.7%	33.3%
Heterosexual transmission (men)	31.7%	15.1%	14.9%	38.3%	14.6%
Heterosexual transmission (women)	29.5%	21.0%	10.5%	34.1%	19.0%
Injecting drug use	16.1%	3.8%	2.1%	21.1%	4.3%
Mother-to-child transmission	0.6%	1.1%	0.8%	0.4%	1.2%
Unknown	10.8%	23.6%	52.8%	2.4%	27.3%
AIDS and late HIV diagnosis					
Percentage HIV diagnoses CD4 <350 cells/mm ³	50.6	46.2	44.5	55.1	47.9%
Number of AIDS diagnoses ^c	7 220	1 873	825	4 522	2 349
Rate of AIDS diagnoses per 100 000 population	1.1	0.5	0.4	4.4	0.6

a No data reported by Andorra, Monaco, Turkmenistan and Uzbekistan.

b Migrants defined as originating from outside of the country in which they were diagnosed

c No data reported by Andorra, Bosnia and Herzegovina, Germany, Monaco, North Macedonia, Russian Federation, Sweden, Turkmenistan or Uzbekistan.

HIV infekte popülasyonun küresel, Sahra altı Afrika ve dünyanın geri kalanına göre dağılımı, 2021



Source: UNAIDS Special analysis and epidemiological estimates, 2022.

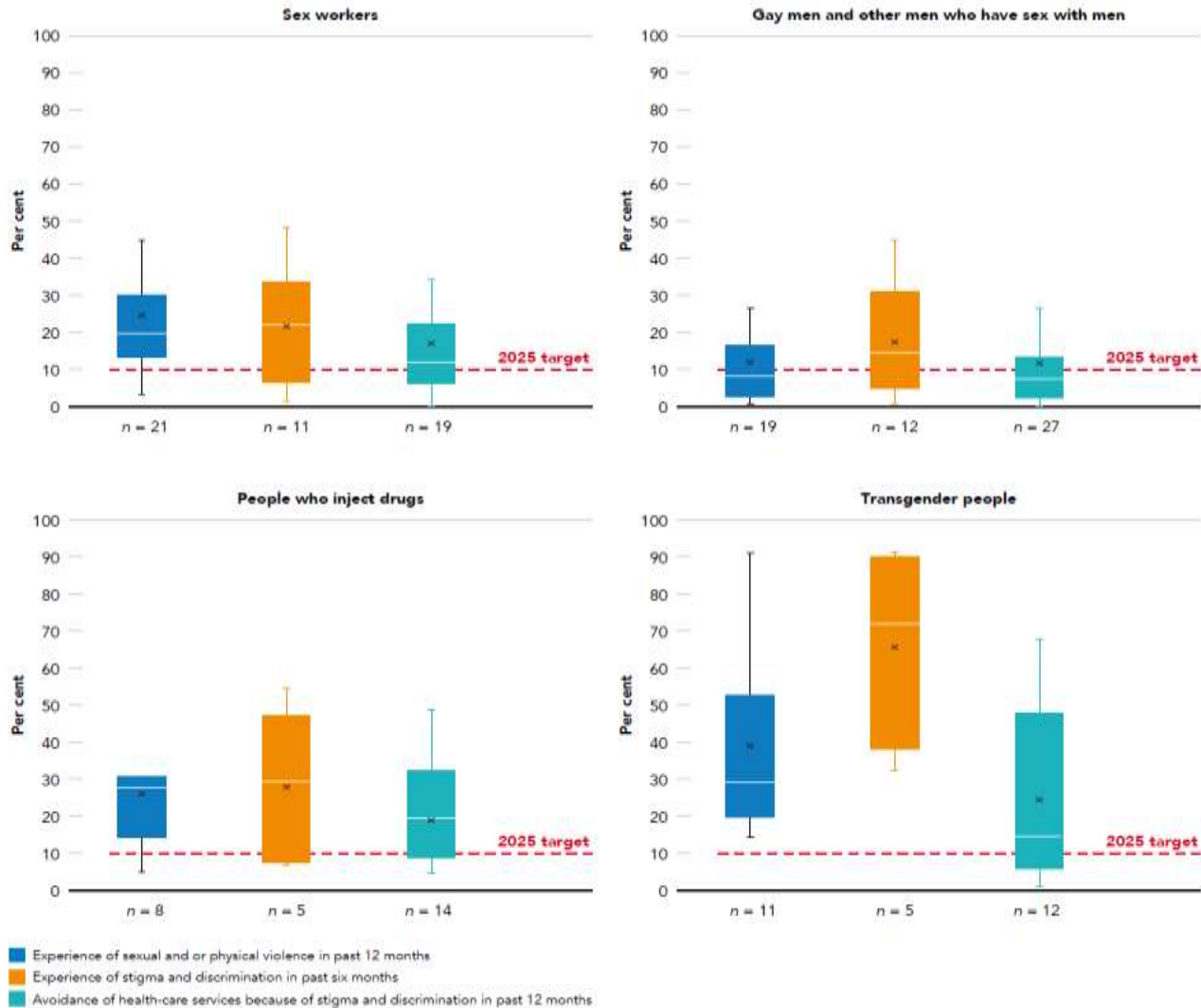
2021 yılındaki yeni infeksiyonların %70'i anahtar popülasyon ve onların partnerinde meydana gelmiştir;

- ✓ Sahra altı Afrika dışında %94
- ✓ Sahra altı Afrika'da %51

Anahtar popülasyonda HIV prevalansı

- Ortalama HIV prevalansı (15-49 yaş) %0.7
- Anahtar popülasyonda fazla
 - ✓ Seks çalışanlarında %2.5
 - ✓ Erkeklerle seks yapan erkekler (MSM) %7.5
 - ✓ Damar içi ilaç kullanıcılarında %5
 - ✓ Trans bireylerde %10.3 → **15 kat daha yüksek**
 - ✓ Mahkumlarda %1.4

Anahtar grup arasında cinsel ve/veya fiziksel şiddet, damgalanma ve ayrımcılık deneyimi ve sağlık hizmetlerinden kaçınma, 2018–2022



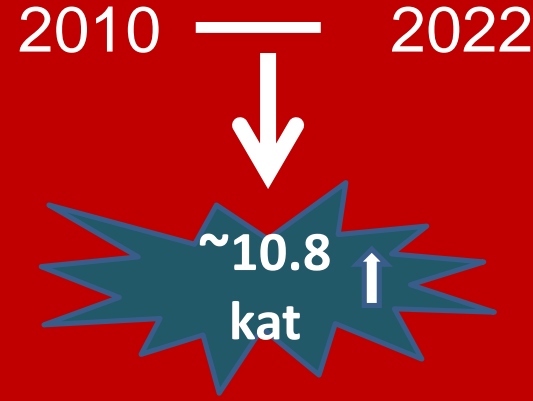
Korunmasız duyarlı gruplar

- Göçmen işçiler
- Mülteciler
- Uzun mesafe kamyon sürücüleri
- Askeri personel
- Madenciler
- **Güney Afrika'daki genç kadınlar**

Bu popülasyonlar, farklı ülkelerde ve epidemik durumlarda aynı derecede etkilenmemektedir.

Türkiye’de HIV/AIDS Epidemiyolojisi

Yıllar	Toplam
1985	3
1990	
2000	
2010	
2011	
2012	
2013	
2014	
2015	
2016	
2017	
2018	
2019	
2020	
2021	
2022	5710
8 Kasım 2023	1728
Toplam	41732



HIV prevalansı %0.049

Yabancı uyruklu %16,17

25-29 yaş* ↑
30-34 yaş

Kadın %18.5
Erkek %81.5

2023 Kasımına kadar;
Kadın %15.6 } E/K:5.4
Erkek %84.2 }

HIV / AIDS VAKALARININ OLASI BULAŞ YOLLARINA GÖRE DAĞILIMI
(1985 – 08 Kasım 2023)

OLASI BULAŞ YOLU	TOPLAM VAKA	YÜZDE
HOMOSEKSÜEL / BİSEKSÜEL CİNSEL İLİŞKİ	5523	13,24
HETEROSEKSÜEL CİNSEL İLİŞKİ	12030	28,83
DAMAR İÇİ MADDE	365	0,87
ENFEKTE KAN TRANSFÜZYONU (Hemofilikler hariç)	112	0,27
HEMOFİLİ HASTASI	24	0,06
ANNEDEN BEBEĞE GEÇİŞ	226	0,54
NAZOKOMİAL GEÇİŞ	91	0,22
BİLİNMIYOR	23768	56,95
ÇOKLU BULAŞ	397	0,95
TOPLAM	41732	100

*08 Kasım 2023 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimini yapılan vakalar

HIV / AIDS VAKALARININ OLASI BULAŞ YOLLARINA GÖRE DAĞILIMI
(01 Ocak – 08 Kasım 2023)

OLASI BULAŞ YOLU	TOPLAM VAKA	YÜZDE
HOMOSEKSÜEL / BİSEKSÜEL CİNSEL İLİŞKİ	156	9,04
HETEROSEKSÜEL CİNSEL İLİŞKİ	408	23,63
DAMAR İÇİ MADDE	13	0,75
ENFEKTE KAN TRANSFÜZYONU (Hemofilikler hariç)	1	0,06
HEMOFİLİ HASTASI	0	0
ANNEDEN BEBEĞE GEÇİŞ	1	0,06
NAZOKOMİAL GEÇİŞ	5	0,29
BİLİNMIYOR	1165	67,38
ÇOKLU BULAŞ	21	1,22
TOPLAM	1728	100

*08 Kasım 2023 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vakalar

Türkiye'de HIV epidemiyolojisinde zamana göre deęişim

- **2011-2016 yılları** arasında çok merkezli çalışmada 2953 yeni HIV tanısı alan vaka değerlendirilmiş.
- En yüksek prevalans **25-34 yaş**, takiben 35-44 yaş grubunda görülmüş.
- En sık bulaş yolu heteroseksüel ilişki (%53)
- **Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkeklerin oranı %16'dan %30.6'ya yükselmiř** ($p < 0,001$).
- Bulaş yolu bilinmeyen (%11-18)
- Vakaların %46.7'si CD4 T hücre sayısı < 350 hücre/mm³

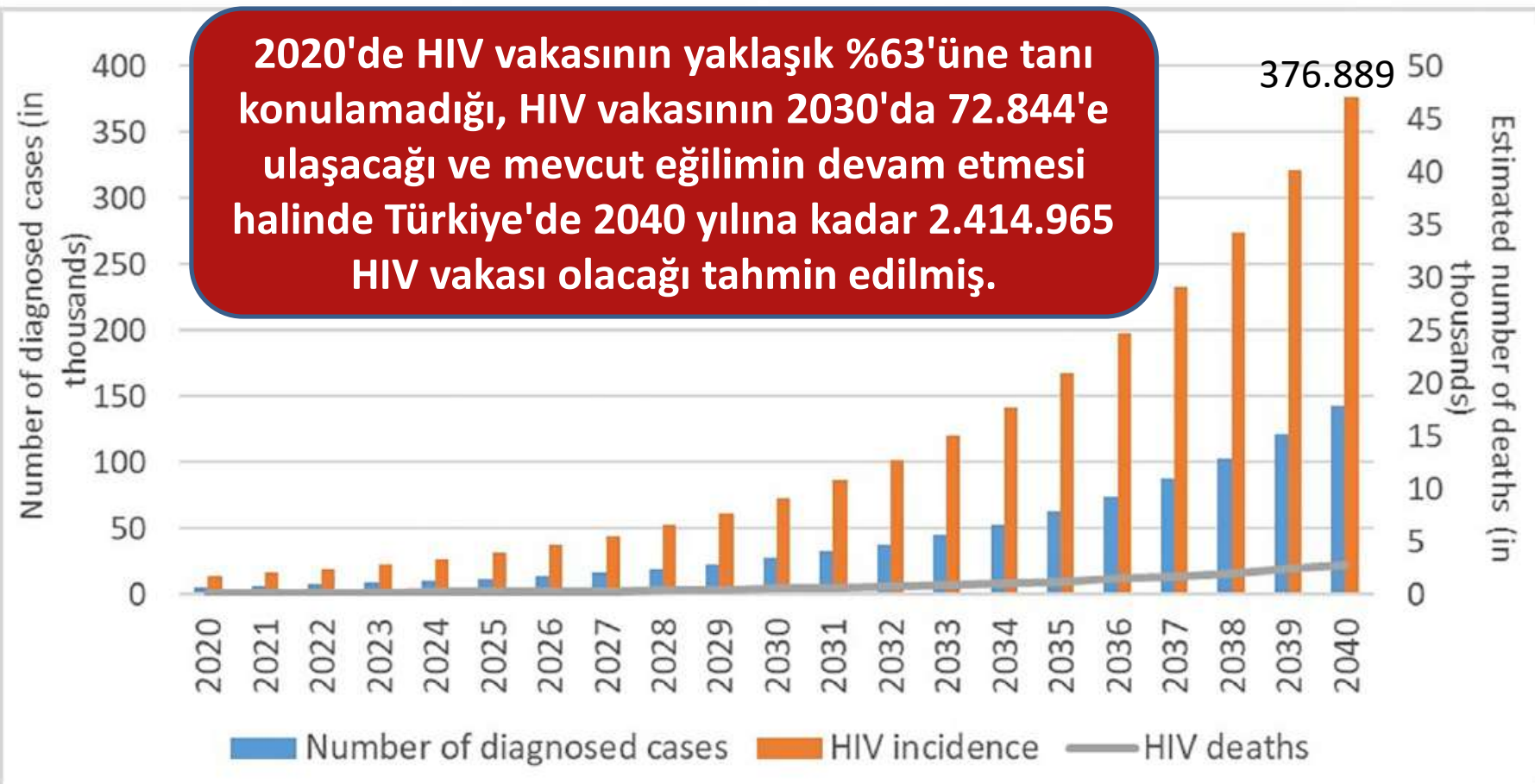
Evaluation of the late presentation and associated factors of people living with HIV in Turkey

TABLE 1 Clinico-demographic profile of PLHIV registered during 2008–2021, Turkey (*n* = 1585).

Variables ^a		Total (<i>n</i> = 1585) (100%)	Non-LP (<i>n</i> = 911) (57.5%)	LP (<i>n</i> = 674) (42.5%)	LPAD (<i>n</i> = 306) (19.3%)	<i>p</i> Value (LP vs. non-LP)	<i>p</i> Value (LPAD vs. non-LP)
Sex, <i>n</i> (%)	Female	100 (6.3)	48 (5.3)	52 (7.7) ^a	32 (10.5) ^a	0.048	<0.001
	Male	1485 (93.7)	863 (94.7)	622 (92.3)	274 (89.5)		
Age at diagnosis (years), median [IQR]		31 [26–39]	30 [25–36]	34 [28–43] ^a	36 [29–44] ^a	<0.001	<0.001
Route of HIV transmission	Heterosexual contact	322 (20.3)	157 (17.2)	165 (24.5)	83 (27.1)	<0.001	<0.001
	Sex between men	861 (54.3)	549 (60.3) ^a	312 (46.3) ^a	121 (39.5) ^a		
	Unknown/others	402 (25.4)	205 (22.5)	197 (29.2)	102 (33.3)		

**Türkiye’de yayılımın olduğu anahtar popülasyon
erkekler seks yapan erkekler**

Modeling the future of HIV in Turkey: Cost-effectiveness analysis of improving testing and diagnosis



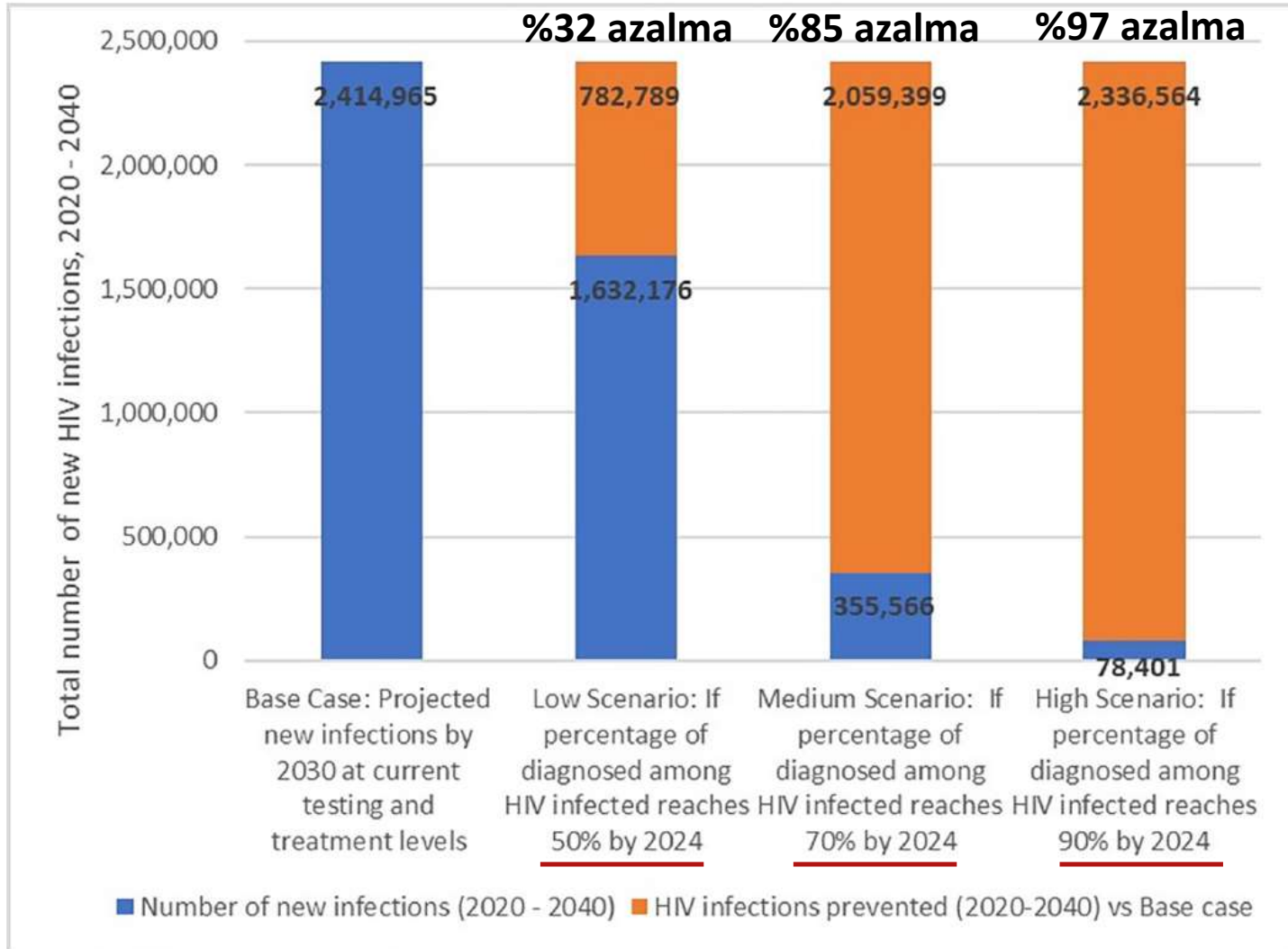
376.889

Estimated number of deaths (in thousands)

Number of diagnosed cases (in thousands) HIV incidence HIV deaths

Fig 1. Estimated number of HIV incidence, diagnosis, and HIV-related deaths, 2020–2040.

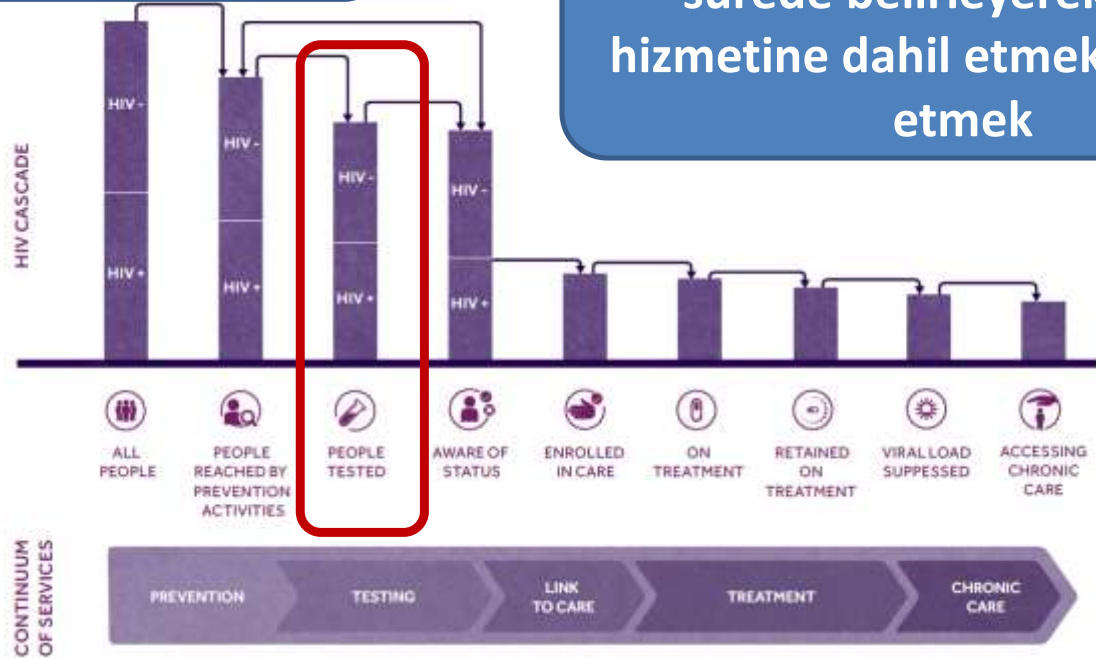
Test ve tanı oranlarının artırılması



HIV hizmetleri ve kaskaddaki süreklilik

HIV negatif kişilere bulaş yolları ile ilgili bilgi, danışmanlık sağlamak

HIV ile infekte bireyleri en kısa sürede belirleyerek sağlık hizmetine dahil etmek ve tedavi etmek



HIV testi ve tanısı

Sağlık kuruluşlarında HIV testi hizmetleri

- **Yüksek HIV insidansı olan bölgeler**
 - ✓ HIV testi, tüm popülasyonlara ve tüm hizmetler sırasında
- **Düşük HIV insidansı olan bölgeler**
 - ✓ HIV enfeksiyonu veya tüberküloz (tbc), viral hepatit ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBI) belirti ve bulgularıyla başvuran yetişkinler, ergen veya çocuklar
 - ✓ HIV'e maruz kalan çocuklar ve semptomatik bebek ve çocuklar
 - ✓ Anahtar popülasyon ve partnerleri
 - ✓ Tüm gebe ve postpartum kadınlar (gebeler en az bir kez ve mümkün olduğunca erken HIV, sifiliz ve HBsAg [\geq %2 prevalans] bakılmalı)

Kimlerden HIV testi isteyelim?

- CYBİ kliniklerine başvuran tüm kişiler (semptom ve risk faktörlerinden bağımsız olarak) [güçlü öneri]
- Tüm gebeler [güçlü öneri]
- Cinsel olarak aktif, MSM'ler [güçlü öneri]
- Günlük veya geçici partnerleri olan heteroseksüel erkek ve kadınlar ve transseksüel kadınlar [güçlü öneri]
- HIV prevalansının yüksek olduğu bir ülkeden bir partnerle cinsel temas bildirenler [güçlü öneri]
- Akut retroviral hastalık veya immünbaskılanma ile ilişkili belirtileri olanlar [güçlü öneri]
- AIDS'i tanımlayan koşullar (kaposi sarkomu, tüberküloz gibi) [güçlü öneri]

Kimlerden HIV testi isteyelim?

- Geçirilmiş veya yeni CYBİ öyküsü [güçlü öneri]
- Cinsel istismara uğrama [güçlü öneri]
- HIV ile infekte olduğu bilinen bireyin cinsel eşi [güçlü öneri]
- Damar içi ilaç kullanan ve iğne paylaşımı yapanlar [güçlü öneri]
- Rutin HIV taraması yapılmadan önce kan veya kan ürünleri alan kişiler (çoğu Avrupa ülkesinde 1985 yılından önce) [güçlü öneri]
- Cinsel temas sonrası profilaksi (PEP) veya temas öncesi profilaksi (PrEP) alanlar [güçlü öneri]
- Kendileri test olmak isteyen bireyler (özellikle daha önce test yaptırmamışlarsa) [zayıf öneri]
- Seks işçiliği öyküsü olanlar [zayıf öneri]

Kimlerden HIV testi isteyelim?

- Günlük veya geçici partnerleri olan, cinsel açıdan aktif transseksüel erkekler [zayıf neri]
- Yeni bir cinsel partneri olanlar [zayıf neri]
- Kimyasal ilaçları etkisi altında cinsel ilişki (chemsex) bildiren kişiler [zayıf neri]
- CYBİ olan kişiyle cinsel temasta bulunan kişiler [zayıf neri]
- Tanımlanmış HIV infeksiyonu riski bulunan kişilerle cinsel teması olanlar [zayıf neri]
- Para veya uyuşturucu karşılığı cinsel ilişkiye girenler [zayıf neri]
- Daha önce negatif test sonucuna dair belgelenmiş kanıtı olmayan HIV pozitif annelerin çocukları [zayıf neri]

Tüm sağlık hizmet ortamlarında HIV testi stratejileri

- **Orta veya yüksek HIV prevalans olan yerlerde genelleştirilmiş testler**
 - **HIV prevalansının %1 olan yerlerde genel popülasyon için tarama önerilir.**
 - ✓ Birleşik Krallık'taki Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), **yüksek (1000 popülasyon başına 2-5) ve çok yüksek (1000 popülasyon başına >5) prevalansın olduğu bölgelerde hastaneye başvuran herkese HIV testi yapılmasını önermektedir.**

Tüm sağlık hizmetleri ortamları için test stratejileri

- **Koşullara göre göre test istemi**
 1. AIDS'i tanımlayıcı koşullar
 2. **En az HIV prevalansının %0.1 oranında görüldüğü koşullar**
 3. HIV tanısının konulmamasının bireyin klinik yönetimini ciddi oranda zorlaştıracığı öngörülen koşullar (kemoterapi veya biyolojik ajan kullanımı vb.)

1. Conditions which are AIDS defining among PLHIV*

Strongly recommend testing:

Neoplasms:

- Cervical cancer
- Non-Hodgkin lymphoma
- Kaposi's sarcoma

Bacterial infections

- Mycobacterium Tuberculosis, pulmonary or extrapulmonary
- Mycobacterium avium complex (MAC) or Mycobacterium kansasii, disseminated or extrapulmonary
- Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- Pneumonia, recurrent (2 or more episodes in 12 months)
- Salmonella septicaemia, recurrent

Viral infections

- Cytomegalovirus retinitis
- Cytomegalovirus, other (except liver, spleen, glands)
- Herpes simplex, ulcer(s) >1 month/bronchitis/pneumonitis
- Progressive multifocal leucoencephalopathy

Parasitic infections

- Cerebral toxoplasmosis
- Cryptosporidiosis diarrhoea, >1 month
- Isosporiasis, >1 month
- Atypical disseminated leishmaniasis
- Reactivation of American trypanosomiasis (meningoencephalitis or myocarditis)

Fungal infections

- Pneumocystis carinii pneumonia
- Candidiasis, oesophageal
- Candidiasis, bronchial/ tracheal/ lungs
- Cryptococcosis, extra-pulmonary
- Histoplasmosis, disseminated/ extra pulmonary
- Coccidioidomycosis, disseminated/ extra pulmonary
- Penicilliosis, disseminated

ECDC HIV testi önerileri, 2018

www.ecdc.europa.eu

ECDC HIV testi önerileri, 2018

2a. Conditions associated with an undiagnosed HIV prevalence of >0.1 %**

2b. Other conditions considered likely to have an undiagnosed HIV prevalence of >0.1%

Strongly recommend testing:

- Sexually transmitted infections
- Malignant lymphoma
- Anal cancer/dysplasia
- Cervical dysplasia
- Herpes zoster
- Hepatitis B or C (acute or chronic)
- Mononucleosis-like illness
- Unexplained leukocytopenia/ thrombocytopenia >4 weeks
- Seborrheic dermatitis/exanthema
- Invasive pneumococcal disease
- Unexplained fever
- Candidaemia
- Visceral leishmaniasis
- Pregnancy (implications for the unborn child)

Offer testing:

- Primary lung cancer
- Lymphocytic meningitis
- Oral hairy leukoplakia
- Severe or atypical psoriasis
- Guillain–Barré syndrome
- Mononeuritis
- Subcortical dementia
- Multiplesclerosis-like disease
- Peripheral neuropathy
- Unexplained weightloss
- Unexplained lymphadenopathy
- Unexplained oral candidiasis
- Unexplained chronic diarrhoea
- Unexplained chronic renal impairment
- Hepatitis A
- Community-acquired pneumonia
- Candidiasis

ECDC HIV testi önerileri, 2018

3. Conditions where not identifying the presence of HIV infection may have significant adverse implications for the individual's clinical management despite that the estimated prevalence of HIV is most likely lower than 0.1%

Offer testing:

- Conditions requiring aggressive immuno-suppressive therapy:
 - Cancer
 - Transplantation
 - Auto-immune disease treated with immunosuppressive therapy
- Primary space occupying lesion of the brain.
- Idiopathic/Thrombotic thrombocytopenic purpura

Missed Opportunities in HIV Testing in Turkiye: Implications for Late Diagnoses

TABLE 3. List of ICs Where an Opportunity to Diagnose HIV was Missed

Condition	N
Unexplained fever	273
Tuberculosis	298
Hypertension	299
Diabetes mellitus	288
Chronic kidney disease	277
Chronic liver disease	288
Heart failure	277
Ischemic heart disease	214
Stroke	202
Chronic obstructive pulmonary disease	200
Asthma	166
Chronic pain	155
Malignancy	155
Mononucleosis-like infection	155
Cervical carcinoma	144
Kaposi sarcoma	144

- Hastane başvurularının %51.3 (861/1677)'ünde hastalardan HIV testi istenme endikasyonu varmış.
 - ✓ Acil serviste (%59.8)
- %77.9 (671/861)'una HIV testi önerilmediği görülmüş ve kaçırılmış fırsat olarak değerlendirilmiştir.

Ocak 2018-Aralık 2020 arasında yeni HIV tanısı

198 hasta, HIV tanısının konulduğu önceki yıl boyunca çeşitli sağlık kuruluşlarına toplam 1677 (medyan = 6) başvurusu olmuş.

Tüm HIV risk grupları için, hangi test sıklıkları maliyet etkin?

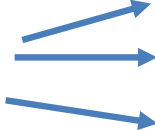


Yüksek HIV yükü olan ortamlarda tekrar test etme yapılması (yilda bir)


- HIV yükünün yüksek olduğu bölgelerdeki tüm cinsel aktif bireyler
- HIV ile ilgili riskleri devam eden kişiler
 - ✓ Anahtar popülasyonlar
 - Erkeklerle seks yapan erkekler
 - Cezaevi veya kapalı ortamlardaki kişiler
 - Damar içi madde kullanıcıları
 - Seks işçileri ve trans bireyler
 - ✓ Ülke veya epidemik – spesifik risk grupları (doğu ve güney Afrika'daki ergen kızlar ve genç kadınlar, erkekler gibi)
 - ✓ Bilinen bir HIV pozitif partneri olan kişiler (ART altında viral yükü baskılanmamış)

Her 3-6 ayda bir önerilebilir; PrEP alan bireyler (3 ayda bir) veya CYBİ ile başvuran anahtar popülasyonlar vb.

Bazı popülasyonlarda tekrar test yapılması

- CYBİ veya viral hepatit tanısı ile başvuran veya tedavi gören kişiler
- Doğrulanmış veya olası bir tbc tanısı olan kişiler
- HIV'e işaret eden klinik durum veya semptomlarla başvuran ayaktan hastalar
- Yakın zamanda HIV riskine maruz kalmış kişiler
- Serolojik uyumsuz bir ilişkisi olan bireyler
- **Gebe ve doğum sonrası kadınlar** 
 - Yüksek HIV insidansı
 - Anahtar popülasyon
 - Serodiskordan ilişki

Türkiye'de HIV testi uygulamaları

- Kan/organ donörleri
 - Kayıtlı seks çalışanları
- 
- zorunlu
- Gönüllü Danışmanlık ve Test Merkezi başvuruları
 - Evlilik öncesi danışmanlık başvuruları
 - Şüpheli davranış sonrası sağlık kuruluşlarına kişisel başvurular
 - Cerrahi girişim öncesi uygulanan testler
 - Gebeler

04.03.2011 tarihinde 2011/14 sayılı “**Tüberkülozlu** hastalarda HIV tanı testi yapılması” konulu genelge yayımlanmıştır.

HIV testi için DSÖ'nün 5C esasları

- Consent: Onay
- Confidentiality: Gizlilik
- Counseling: Danışmanlık
- Correct: Doğruluk
- Connection: Bağlantı

- **Reddetmedikçe test et** (“opt-out”)
- İstiyorsa test et (“opt-in”)

- Test öncesi ve sonrası danışmanlık
- HIV önleme ve tedavinin faydaları
- Soru sorma fırsatı

HIV testi stratejileri

- HIV testi algoritmalarında western blot ve line immunoassay doğrulama testlerinin bırakılması
- DSÖ, tüm HIV testi algoritmalarının **$\geq\%99$ pozitif prediktif değeri olmasını ve $\geq\%99$ duyarlılık ve $\geq\%98$ [$\geq\%99$ (FDA, CEIVD)] özgüllüğü olan testlerin kombinasyonunu önermektedir.**
- **HIV ile yaşayan ART kullanan bireylerin yeniden test yapılması, yanlış negatif sonuçlar görülebileceğinden önerilmez.**

HIV testleri

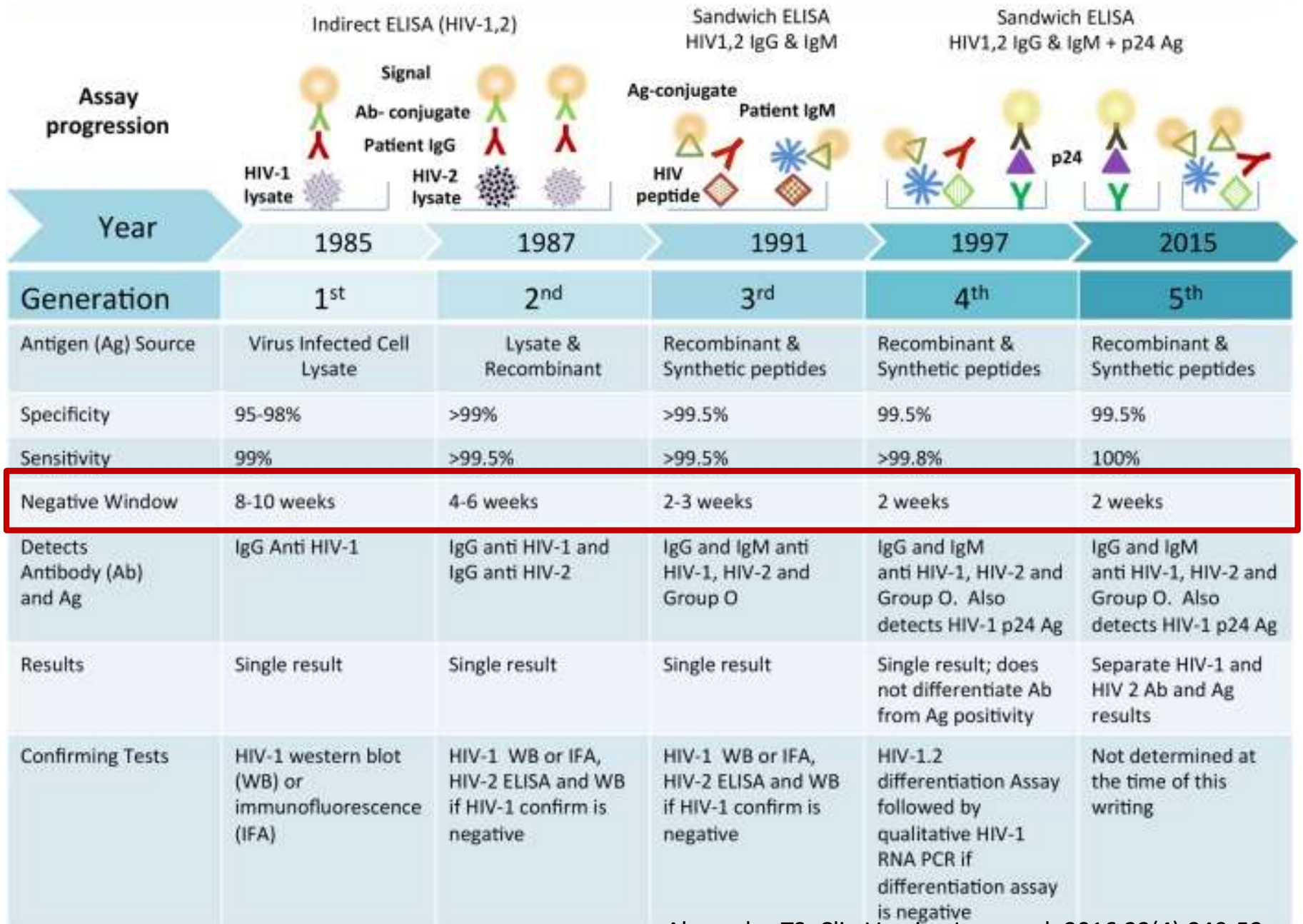
- **Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 testleri**
 - ✓ Enzim Immunoassay (EIA), Kemilüminesans Immunoassay (KIA)
 - ✓ İmmünokromatografi ve immünofiltrasyon prensibine dayanan testler (hızlı tanı testleri)
- **Destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri**
- **HIV-1/HIV-2 nükleik asit arama testleri (NAAT)**

Tanı

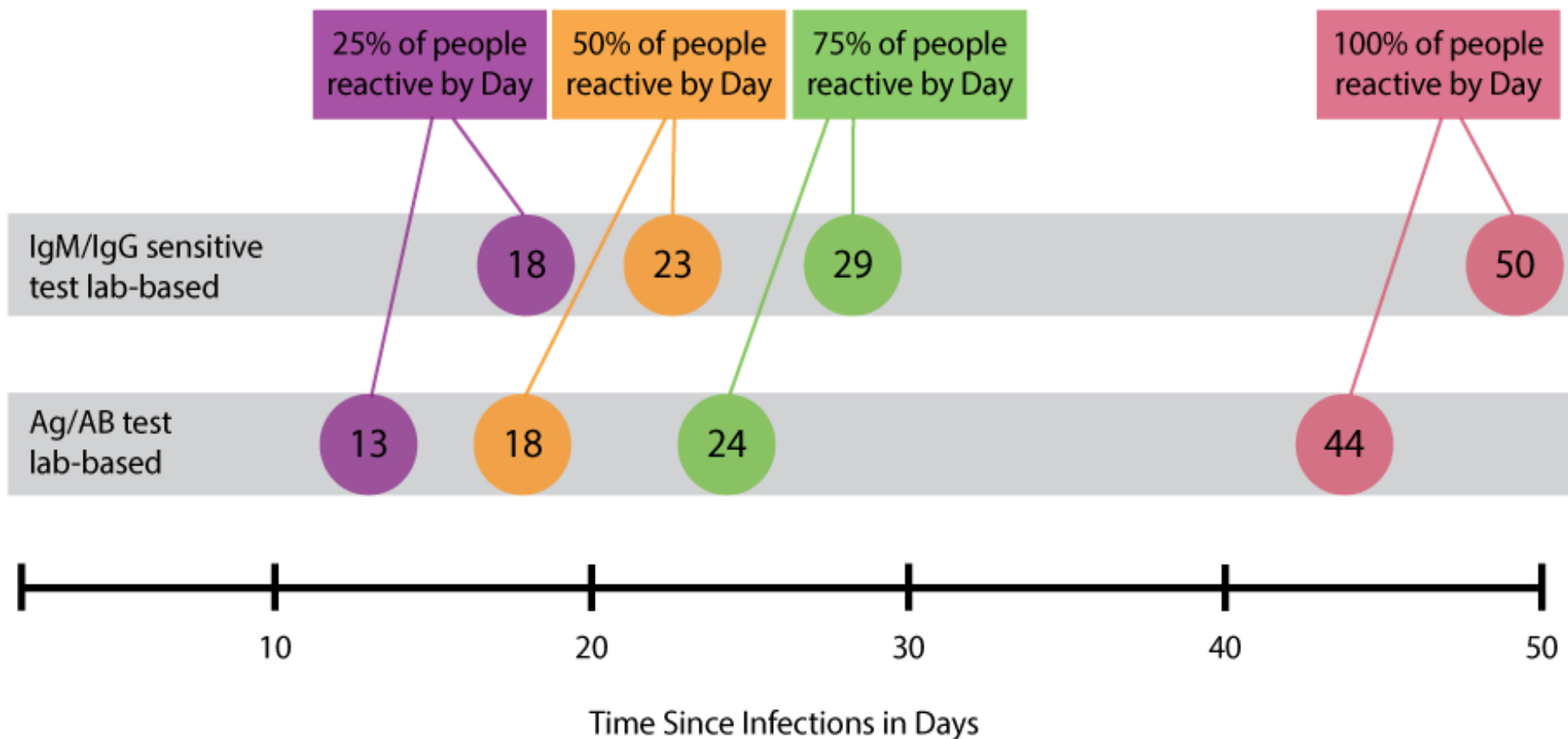
1985 -----> 2015

- **1985: İlk HIV tanı testi (ELISA)**
- **1987: İlk Western Blot testi**
- 1989: P24 antijeni testi
- 1992: İlk hızlı test
- 1994: İlk oral sıvı testi
- 1996: İlk ev tanı testi (idrar)
- 2002: İlk parmak ucundan hızlı tanı testi
- **2006: Kalitatif HIV RNA (NAAT)**
- **2010: İlk dördüncü kuşak ELISA testi (FDA onayı)**
- 2012: İlk hızlı oral hızlı tanı testi
- 2013: İlk hızlı dördüncü kuşak hızlı tanı testi
- **2014: İlk hızlı antikor doğrulama testi**
- **2015: İlk beşinci kuşak ELISA**

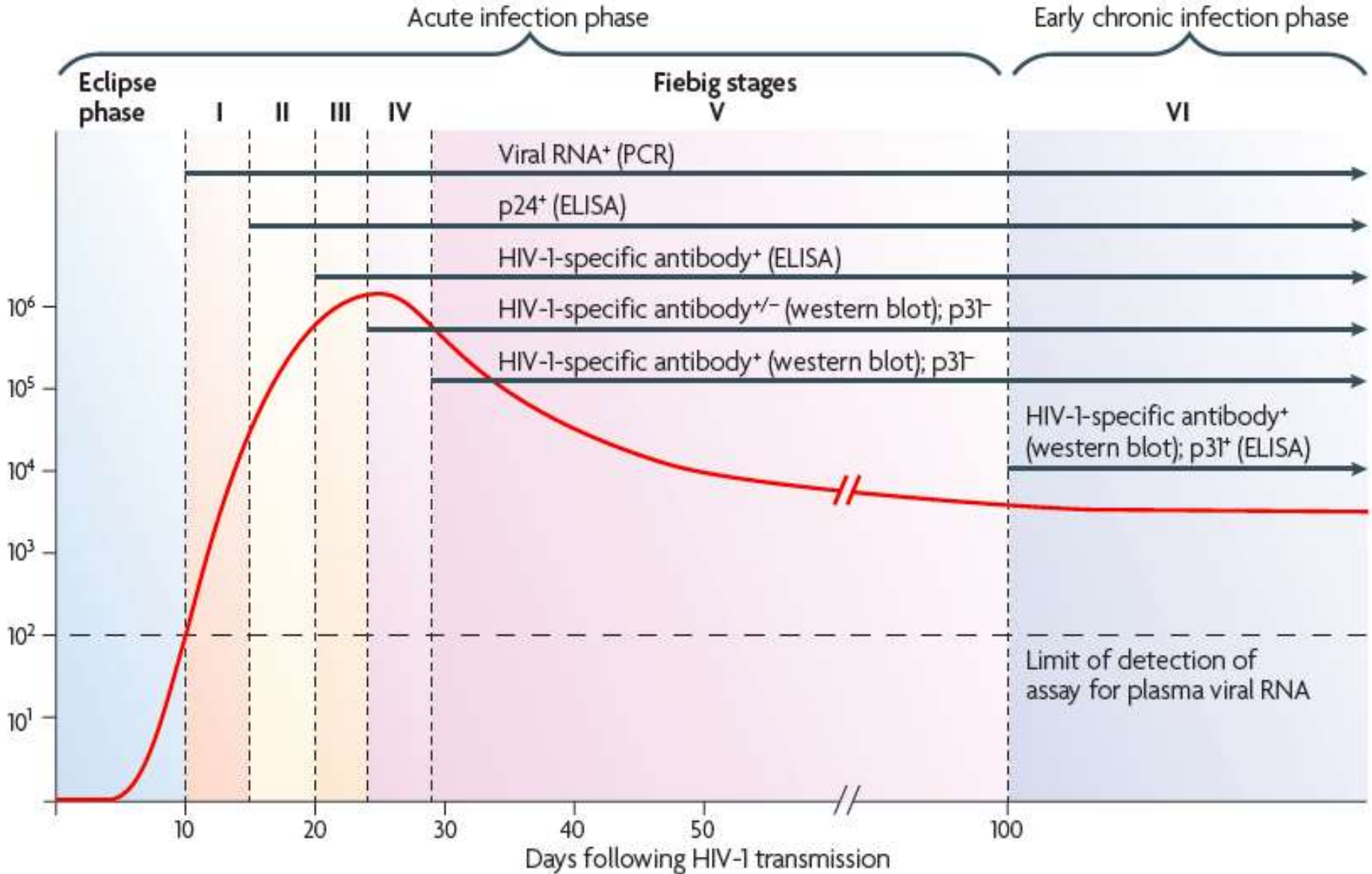
Tarama testleri: Enzim işaretli immünoassay (ELISA)



Laboratuvar test tiplerine göre HIV saptanma zamanı



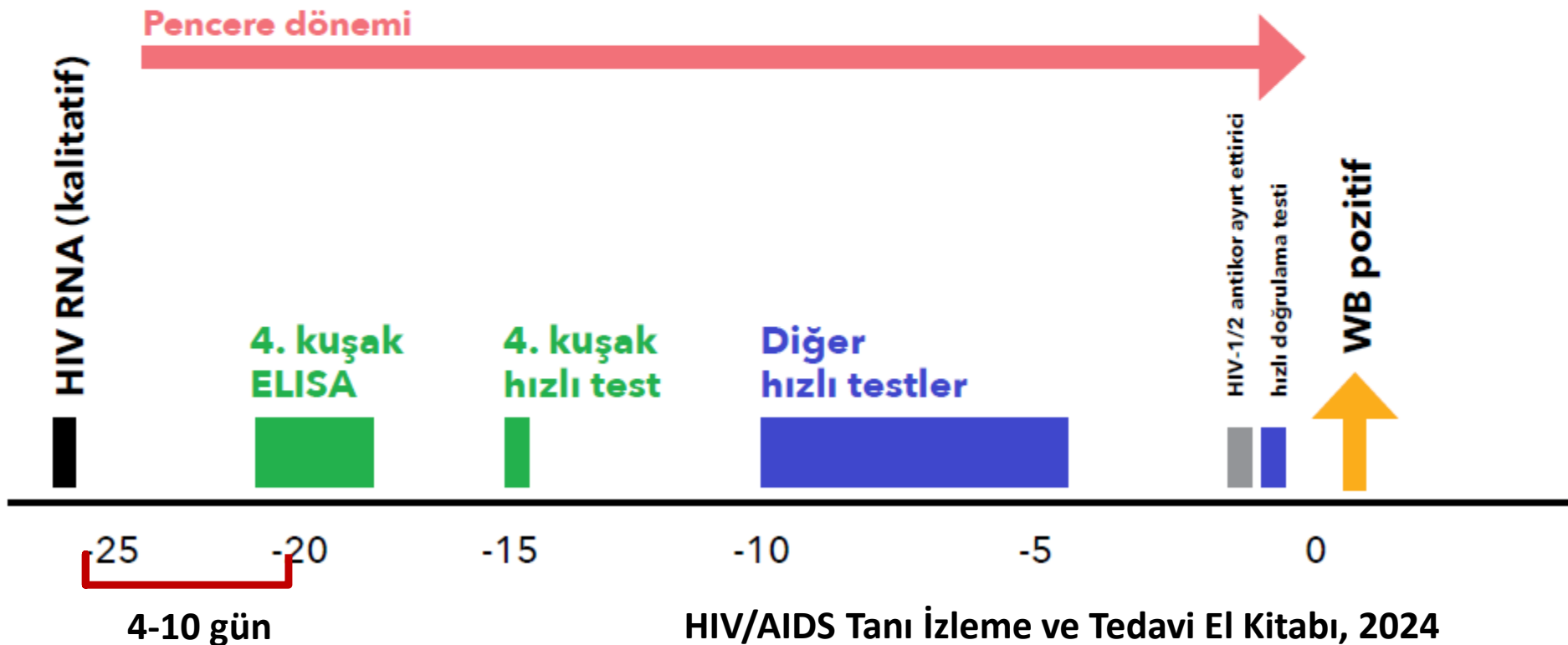
HIV infeksiyonu Flebig evrelemesi



From McMichael et al, *Nat Rev Immunol* 2010;10:11-23

HIV infeksiyonunun tarama ve doğrulamasında kullanılan testlerin Western blot testine göre pozitif saptanma zamanları

Western Blot testine göre diğer HIV testlerinin pozitifleşme zamanları (%50 kümülatif sıklık)



Hızlı tanı testleri



Avantajları

- Tanı aynı gün konulabilir
- Kullanım ve yorumlama kolay
- Materyal: kan, kapill
- Test süresi
- Ekipman ve minimal
- Duyarlılık >
- Sonuçlar görsel olarak izlenebilir
- Ev testleri ucuz

Reaktif sonuçlar ag/ab EIA ile tekrarlanmalıdır.

Dezavantajları

- Her çalışmada az sayıda test

- Hızlı HIV testleri;
- Gönüllü HIV danışmanlığı
- Antenatal tarama
- Acil operasyonlar
- İğne-kesici alet yaralanmaları
- Riskli popülasyon taraması

ne göre değişir

mlanması

re içinde

- **Erken HIV infeksiyonunda negatif olabilir**
- **İlermiş infeksiyon/AIDS döneminde duyarlılığı azalmaktadır.**

Tarama testlerinde yalancı negatif sonuçlar

Biyolojik nedenler

- **Pencere dönemi**
- İmmün sessiz HIV enfeksiyonu
- Kanser ve/veya kemoterapi kullanımı
- Yaygın değişken immün yetmezlik
- Hipogamaglobulinemi
- İmmünespresif tedavi
- Kemik ilięi transplantasyonu
- B hücre disfonksiyonu

Biyolojik nedenler

- **Temas öncesi/sonrası profilaksi**
- İleri evre AIDS (nadiren)
- HIV-1 subtip N (kit saptamıyor ise) ve diğer HIV varyantları

Teknik nedenler

- Isı ile inaktivasyon
- Uygun olmayan koşullarda saklama
- Teknik hata

4. kuşak ELISA kullanıldığında 45. günde negatif sonuç elde edildikten sonra tarama

- PEP veya PrEP alanlar
- Antikor yanıtı bozulmuş olanlar
- Aynı anda başka viral etkenle (CMV, HCV, HBV gibi) akut infeksiyonu kanıtlanmış olanlar

Son test temastan 12 veya 24 hafta sonra olmalıdır.

Temas öncesi /sonrası profilaksi alanlarda serolojik göstergeler

- Laboratuvar belirteçlerinin ortaya çıkması süresinin uzadığı
- Hızlı testlerle tespit edilme süresinin daha uzadığı
- Zayıflamış serokonversiyon
- Belirsiz (indeterminant) HIV testi sonuçlarının arttığı
- HIV RNA, PEP veya PrEP nedeniyle saptanamayabilir ve yanlış negatif sonuçlar görülebilir.

Partners PrEP çalışmasından modellenerek serokonversiyon gelişenler arasında Fiebig 1'den sonraki aşamalarına ulaşmak için geçen kümülatif süre

Fiebig stage	Defined as first appearance of:	Estimated mean time to reach (days)		Relative rate to reach stage (PrEP vs placebo)	P value
		PrEP as treated (N = 21)	Placebo (N = 65)		
2	p24 antigen	10	3	0.264	0.078
3	Antibody (rapid test)	16	9	0.578	0.255
4	WB indeterminate	19	10	0.524	0.132
5	WB positive without p31 band	28	17	0.599	0.053
6	WB complete	80	49	0.612	0.197

WB, western blot.

Gecikme süreleri;

- Fiebig evre 2'den 3'e geçiş için 7 gün
- Fiebig evre 6'a geçiş için 31 gün

Donnell D, et al. AIDS 2017; 31:2007–2016
Seed CR, et al. Vox Sang 2021;116(4):379-387

Tarama testlerinde yalancı pozitif sonuçlar

Biyolojik nedenler

- **Otoimmün hastalıklar** (SLE, RA, Sjögren's send., vb)
- **Gebelik (özellikle multiparite)**
- Çoklu kan transfüzyonu
- Hipergamaglobulinemi
- Sifiliz, ebola, lassa,...
- Kronik alkol kullanımı
- **Malign neoplazmlar**, hematolojik malignite/ lenfoma, multiple myeloma
- Alkolik hepatit, hepatit B
- Primer sklerozan kolanjit, primer bilier siroz
- Akut infeksiyöz mononükleoz

Biyolojik nedenler

- HIV aşısı uygulanması
- Pasif immunizasyon, yakın zamanda **aşılama**
- Hemodiyaliz, organ transplantasyonu
- HAV IgM, anti-Hbc IgM, HSV-1, HSV-2 infeksiyonu
- Tüberküloz, sıtma, Dang ateşi, lepra
- Akut viral infeksiyonlar, **üst solunum yolu infeksiyonu**

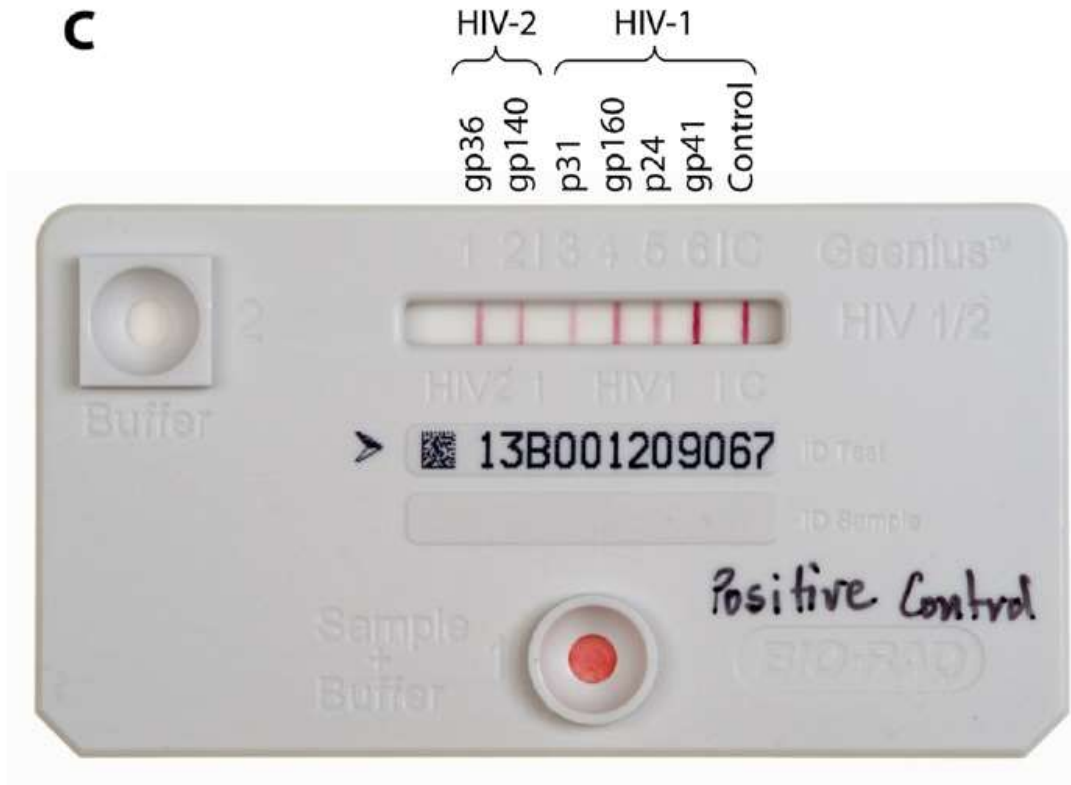
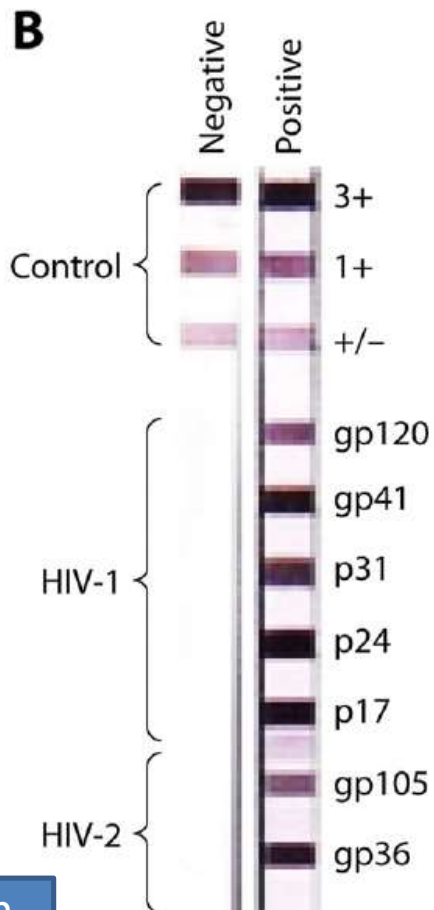
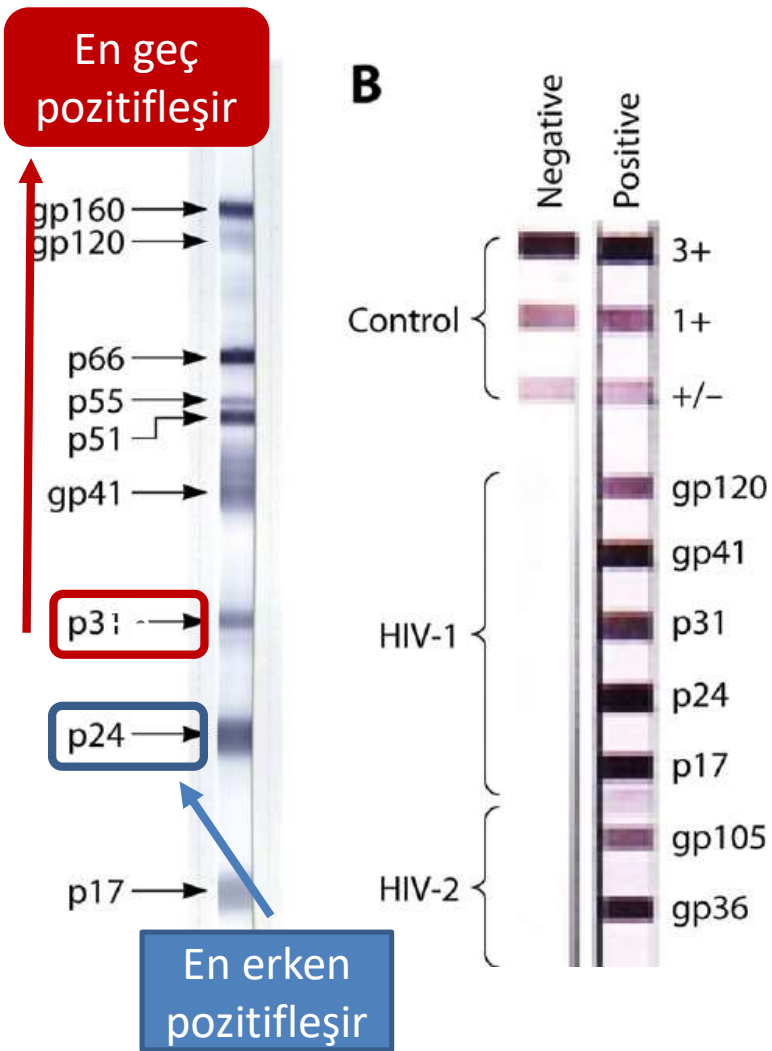
Teknik nedenler:

- Teknik hata
- Kitte kullanılan antijen ve antikor özelliği

HIV doğrulama testleri

- Özgüllüğü yüksek testlerle reaktif sonuçlar doğrulanmalıdır.
 - ✓ Western Blot
 - ✓ Line immünassay
 - ✓ **HIV ½ ayırtedici testler (GEENIUS)**
 - ✓ HIV IFA
 - ✓ HIV RIPA
 - ✓ **HIV RNA**
 - ✓ Hücre kültürü

Üç doğrulama testi; Western blot (WB) (A), Inno-LIA line blot (B) ve Geenius (C)



Western Blot/Line Immunoassay

- Strip üzerinde farklı bölgelere emdirilmiş HIV spesifik ag bulunur
- Özgüllük yüksek

**Line immünassay,
Western Blota göre;**

- ✓ Daha az indeterminant sonuca neden olur
- ✓ HIV-1/HIV-2 dual pozitif WB sonuçlarını ayırt edebilir.

- Pahalı, özel ekipman ve deneyimli personel gerekli
- Uzun süren, zaman alıcı bir test
- **Akut HIV infeksiyonunu tanımlamada yetersiz**
- **İndeterminant sonuçlar sık**
- İndeterminant sonuçlar 2-4 hafta sonra tekrar edilmeli
- **HIV-2 infeksiyonunu yanlış olarak HIV-1 infeksiyonu olarak tanımlanabilmektedir.**

Western blot yalancı pozitiflik (indeterminant, P24 band pozitifliği) nedenleri

- SLE, Sjögren's sendromu, Hashimoto's tiroiditi ve diğer otoimmün hastalıklar
- Non Hodgkin lenfoma, histiositoz ve maligniteler
- Yüksek bilirubin, hemoliz,
- Poliklonal gamopati, hemodiyaliz, HLA antikoru
- Çeşitli viral infeksiyonlar (HTLV-1, gibi)
- Sistomiyazis, Afrikalılar
- Son dönemde tetanoz aşısı
- Heterofil antikor pozitifliği, masif hematüri

HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri

- WB/LIA'dan daha erken HIV-1 antikorlarını saptamakta, **indeterminant sonuçları daha az**
- Aynı zamanda HIV-1, HIV-2'yi ayrı ayrı saptayabilmekte

• **Multispot**

- ✓ Duyarlılık %99.3-100
- ✓ Özgüllük %96.3
- ✓ HIV 1 ayırteediciliği %99.2
- ✓ HIV 2 ayırteedici özelliği %98.1

• **Geenius**

- ✓ Duyarlılık %99.3-100
- ✓ **Özgüllük %99.1-100**
- ✓ **HIV 1 ayırteediciliği %100**
- ✓ HIV 2 ayırteedici özelliği %98.1

Genius, Multispota göre HIV-2 çapraz reaksiyonu daha az gösterdiği için ek test ihtiyacı az

Geenius HIV-1/2 antikoru ayırteđici test

HIV-1 zarf peptidleri (env):
gp41 ve gp160

• Gp41 + gp 160= **HIV-1**

HIV-1 polimeraz proteinleri
(pol): P31

• Gp41 veya gp160 +
p31 veya p24= **HIV-1**

HIV-1 kor proteinleri (gag): P24

HIV-2 zarf peptidler (env):
p36 ve p140

• P36 + p140= **HIV-2**

A. Negatif test sonucu



B. HIV-1 Pozitif test sonucu



C. HIV-1 ve 2 Pozitif test sonucu



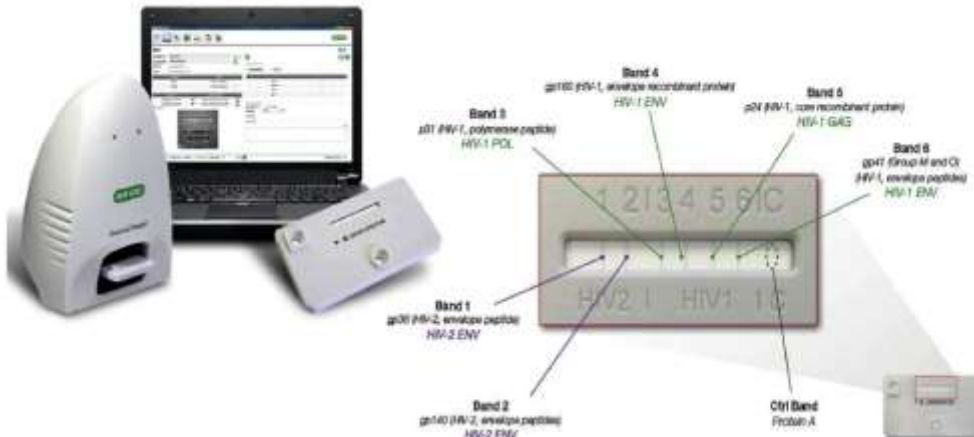
HIV 1/2 ayırt edici test: Geenius HIV-1/2

Avantajları

- FDA ve CDC tarafından önerilen tek HIV doğrulama testi
- Hızlı sonuç (30 dakika) verir.
- Sonuçların otomatik okuyucu ile okunabilmesi sayesinde objektif değerlendirme sağlar.
- Deneyimli personel ihtiyacının olmaması

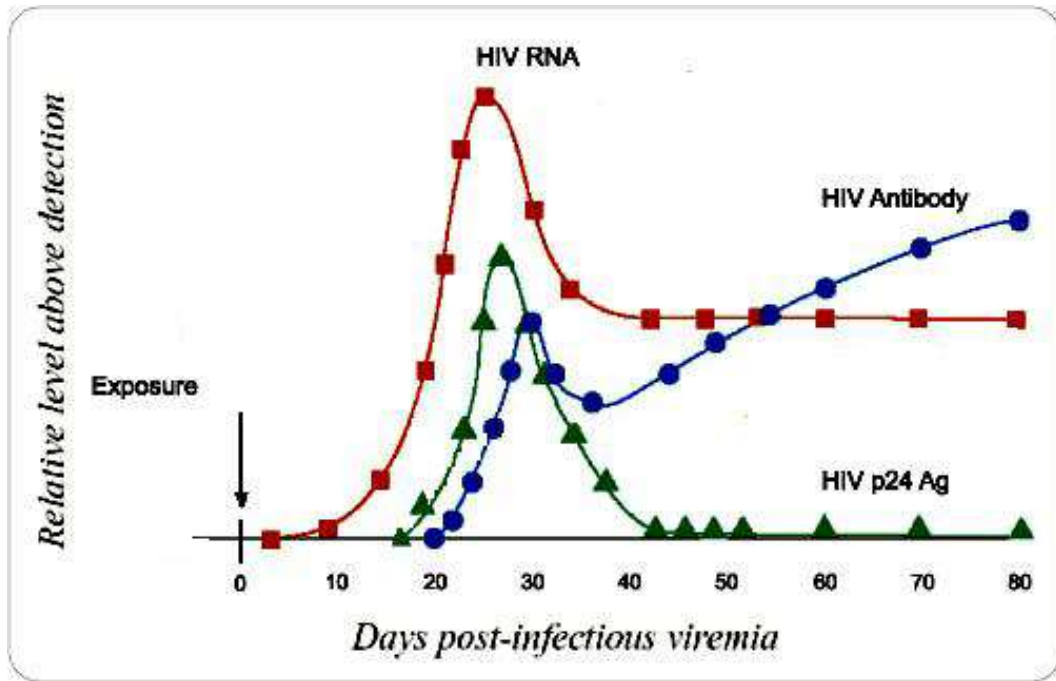
Dezavantajları

- Akut HIV enfeksiyonu saptamada yetersiz
- Nadiren (%0.4 oranında) hem HIV-1 hem HIV-2 de çapraz reaksiyon gözlenebilir.
- HIV-1 ile birlikte HIV-2 bölgesinde de renklenme varlığında HIV-2 NAT uygulanmalıdır.



Tanı testleri ve doğrulama testleri arasında pencere periyodu farklı

- Yeni kazanılmış erken HIV infeksiyonlarını saptamada uyumsuzluk var
- Bu dönemde bulaştırıcılık çok yüksek



Moleküler testler

- **Kalitatif HIV RNA infeksiyonunun tanısında kullanılabilir.**
 - ✓ 18 aydan küçük bebeklerin tanısında
 - ✓ Akut infeksiyon tanısında
 - ✓ İndeterminant serolojik sonuçların değerlendirilmesi
 - ✓ Kan bağışçılarının taraması
- **Kantitatif moleküler testler prognoz ve tedavinin izlenmesinde (tanı için FDA onayı yok) kullanılır.**

Roche cobas® 6800*



Abbott RealTime m2000*



Roche
COBAS® AmpliPrep/COBAS®
TaqMan® HIV-1*



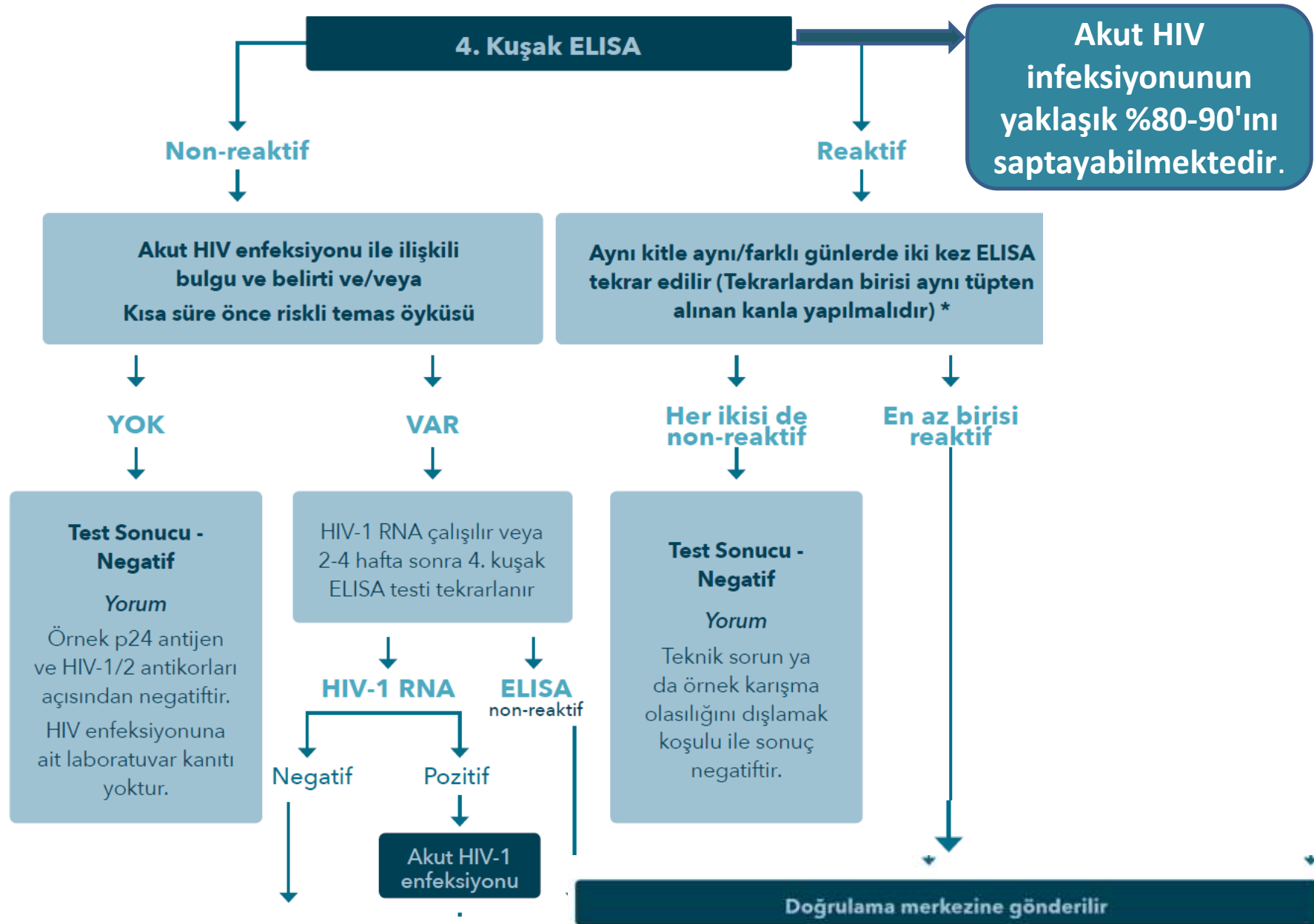
Tanı amaçlı FDA onaylı RNA testleri

- Cobas HIV-1/HIV-2 Qualitative, Roche (HIV-1 LTR/gag, HIV-2 LTR)
- Aptima HIV-1 RNA Qualitative Assay, Hologic (HIV-1 LTR/pol)
- Aptima HIV-1 RNA Quant Dx Assay, Hologic (HIV-1 LTR/pol)
- Alinity m HIV-1 Assay, Abbott (HIV-1 LTR/pol)
- Alt saptama limiti ~30 RNA kopya/ml (duyarlılık %100)

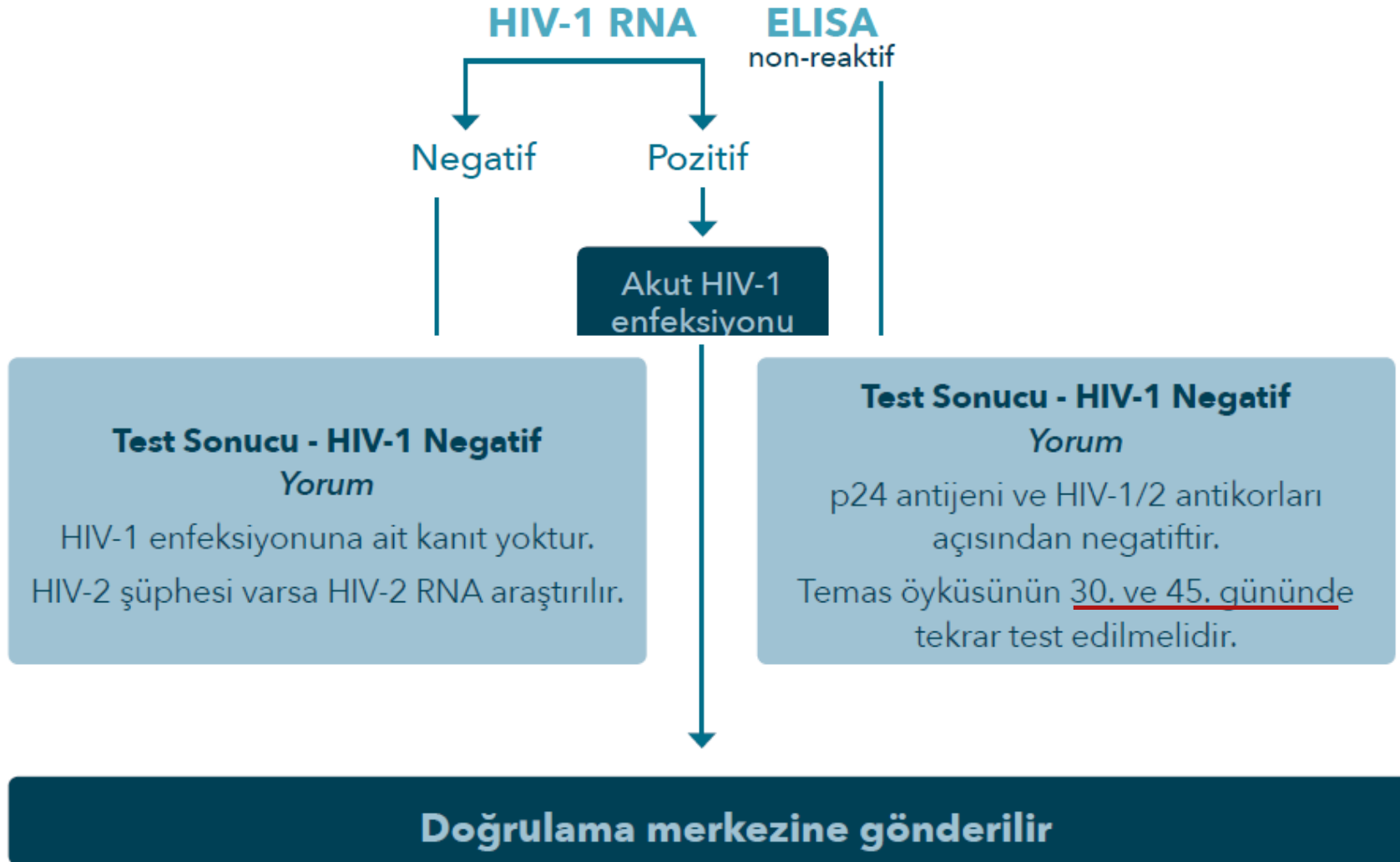
Moleküler testler

- Testlerin çoğunda alt saptama sınırı yaklaşık 50 kopya/ml
- Test maliyetleri hala yüksek
- Özel ekipman, laboratuvar donanımı, eğitimli personel gerektirmesi
- Tüm HIV-1 alt tipleri eşit duyarlılıkta saptayamamaktadır.
- **Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre immünoterapisi ve lentiviral bazlı gen tedavisi, HIV nükleik asit testlerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.**

HIV taramasına yönelik ulusal algoritma (2018)

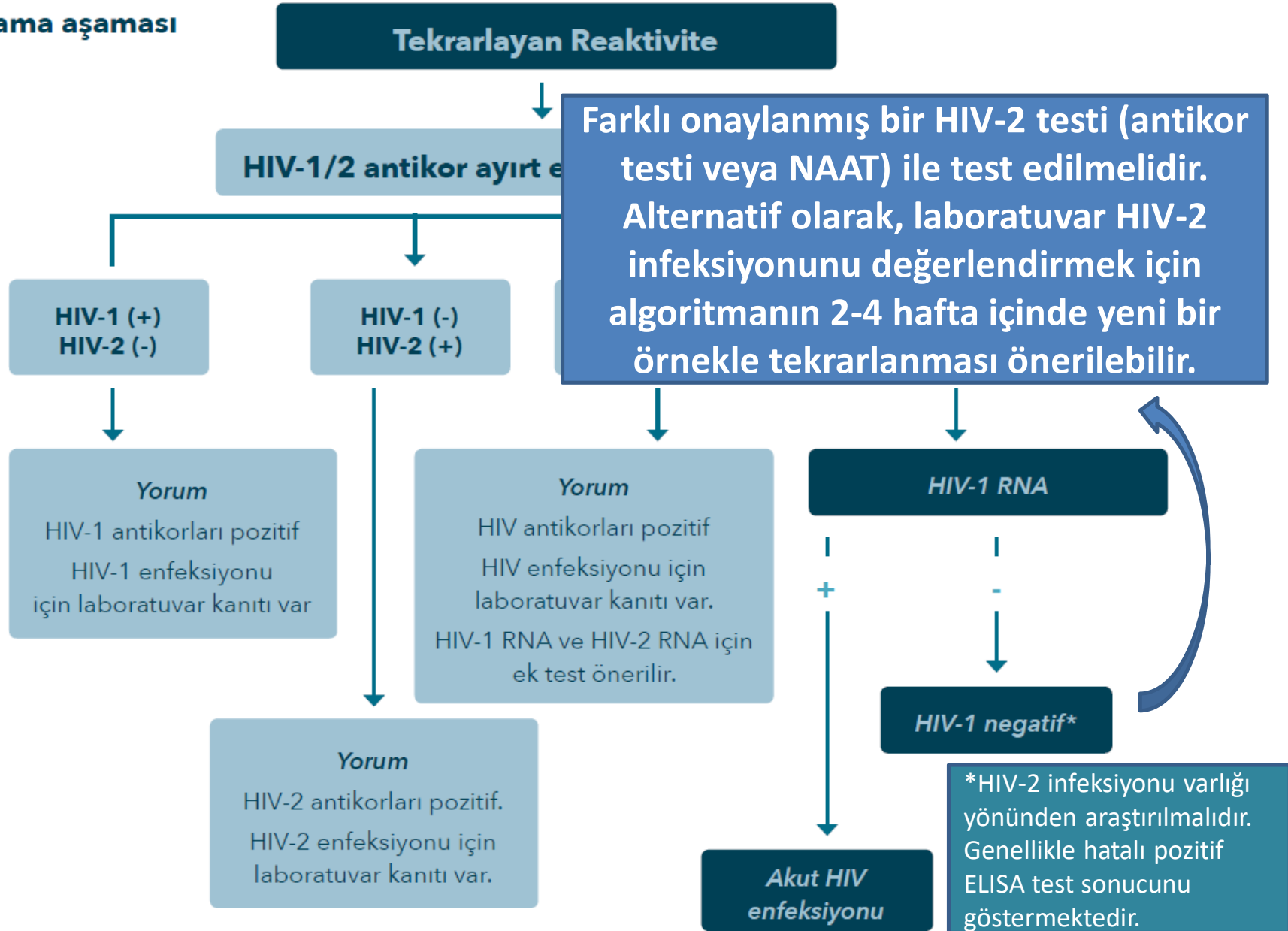


HIV enfeksiyonlarının taramasına yönelik ulusal algoritma (2018)



HIV doğrulanmasına yönelik ulusal algoritma (2018)

Doğrulama aşaması



Bu algoritmanın yararları

- Son dönem kazanılmış akut infeksiyonların tanısında daha duyarlı
- HIV-1 ve HIV-2 ayırt edebilir.
- Daha az indeterminant sonuç elde edilir.
- Daha hızlı sonuç alınır.

Ancak?

- Tek ürün var (Geenius)
- Sonuçlar uyumsuz olduğunda: RNA
- ART alan kişiler için ilave takip testlerinin uygulanıp uygulanmayacağı belirtilmemiş.



Annesi HIV pozitif: 18 aydan küçük bebeklerde tanı

Anne gebeliği sırasında **DOĞRU** ART* almış ve viral baskılanma sağlanmış ise:

HIV enfeksiyonu riski **DÜŞÜK**

1. Test: 14-21 gün arası
2. Test: 1-2 ay arası
3. Test: 4-6 ay arası

ART kesildikten sonra 2-4 hafta sonra NAAT

Anne gebeliği sırasında **DOĞRU** ART almamış veya viral baskılanma sağlanmamış ise:

1. Test: Doğumu takiben hemen (Kordon kanı tercih edilmez.)**
2. Test: 14-21 gün arası
3. Test: 1-2 ay arası
4. Test: 4-6 ay arası

+2-3 ay

NAAT: Doğumda +
ART kesildikten sonra 2-6 hafta sonra

HIV-1 DNA veya RNA

DHHS, 31 Ocak 2023

Pozitif

Negatif

En kısa sürede tekrarlanır

Pozitif

HIV-1 Pozitif

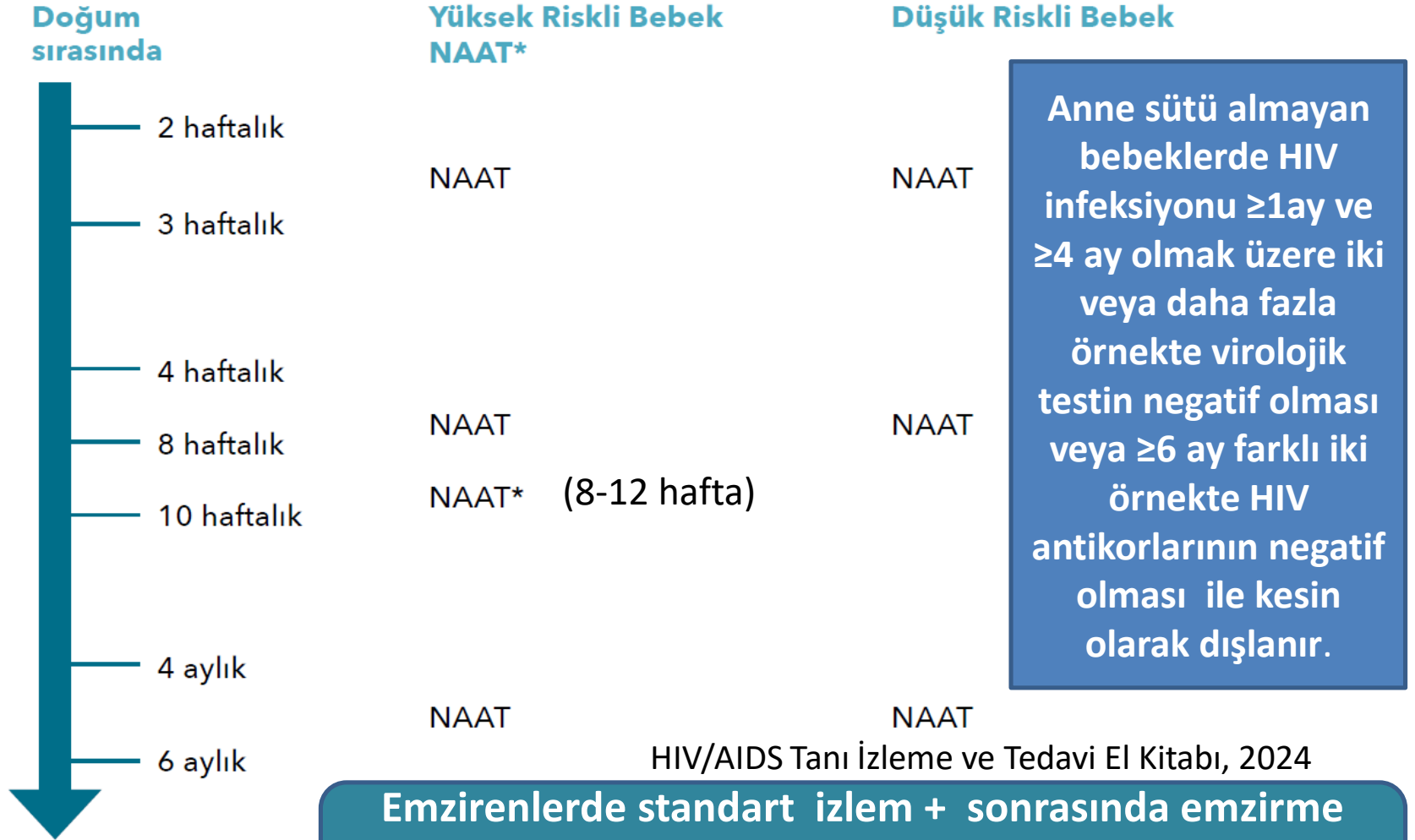
Yapılan seri virolojik test sonuçları NEGATİF ise bebek HIV-1 negatif kabul edilir. Süt çocuğu semptomatik hale gelirse testleri tekrarlanır.

Antikor testi emzirme sona erdikten en az 3 ay sonra yapılmalıdır.

DSÖ, 2021

- Anne sütü almayan, altı aydan büyük bebeklerde iki veya daha fazla HIV antikor testi negatifliği ile HIV enfeksiyonu dışlanır.

Yenidoğan ve HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklar için tarama algoritması



Emzirenlerde standart izlem + sonrasında emzirme boyunca 3 ayda bir, kesildikten sonra 4-6 hafta, 3 ve 6 ay sonra NAAT istenir (DHHS, 2023)

Sonuç

- Her ülkenin risk gruplarını, kaynaklarını ve HIV prevalansını gözetererek bir ulusal tarama stratejisi oluşturması



- HIV infekte kişilerin erken tanı ve tedavisi
- Bu kişilerin tedavisinin devamının sağlanması



- HIV ile yaşayan bireylerin sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürmesi
- HIV bulaş riskinin azaltılması



TEŞEKKÜR EDERİM