

Anti-HIV Pozitif Bulunan Hastada Kesin Tanı Algoritması

Doç. Dr. Kenan Midilli

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

- Testler farklı amaçlarla uygulanabilir:
- - Tanı, tarama, doğrulama, izleme,...

•Test algoritması

- HIV infeksiyonunun varlığını ya da yokluğunu belirlemek için uygulanacak testlerin sırasının adım adım planlanması

Tanı amaçlı HIV testinin iki ana hedefi olabilir:

- HIV semptom ve bulguları ile başvuran bir hastanın gerçekten de HIV ile infekte olup olmadığını belirlemek
- HIV bulaşmış olma olasılığı olan asemptomatik bir kişinin HIV açısından durumunu belirlemek

- Yapılan ilk test (tarama testi):
 1. Eklips ya da pencere dönemlerinden dolayı negatif olabilir
 2. Biyolojik ya da teknik nedenlerden dolayı yanlış pozitif sonuç verebilir
- Test seçimi önemli

Yalancı Pozitiflik Nedenleri

- Yakın zamanda grip aşısı olmak
- Viral infeksiyonlar
- Otoimmün hastalıklar
- Böbrek yetersizliği
- Kistik fibroz
- Çoğul gebelik
- Kan transfüzyonları
- Karaciğer hastalıkları
- IV ilaç kullanımı
- Hemodiyaliz
- HBV ve kuduz aşılıarı

Test seçimi ve algoritmalarının belirlenmesinde:

- Test edilecek topluluğun özellikleri
- Hastalığın seyri ve evreleri
- Testin uygulanacağı ortam – Poliklinik, laboratuvar, ...
- Maliyet ve insan kaynakları

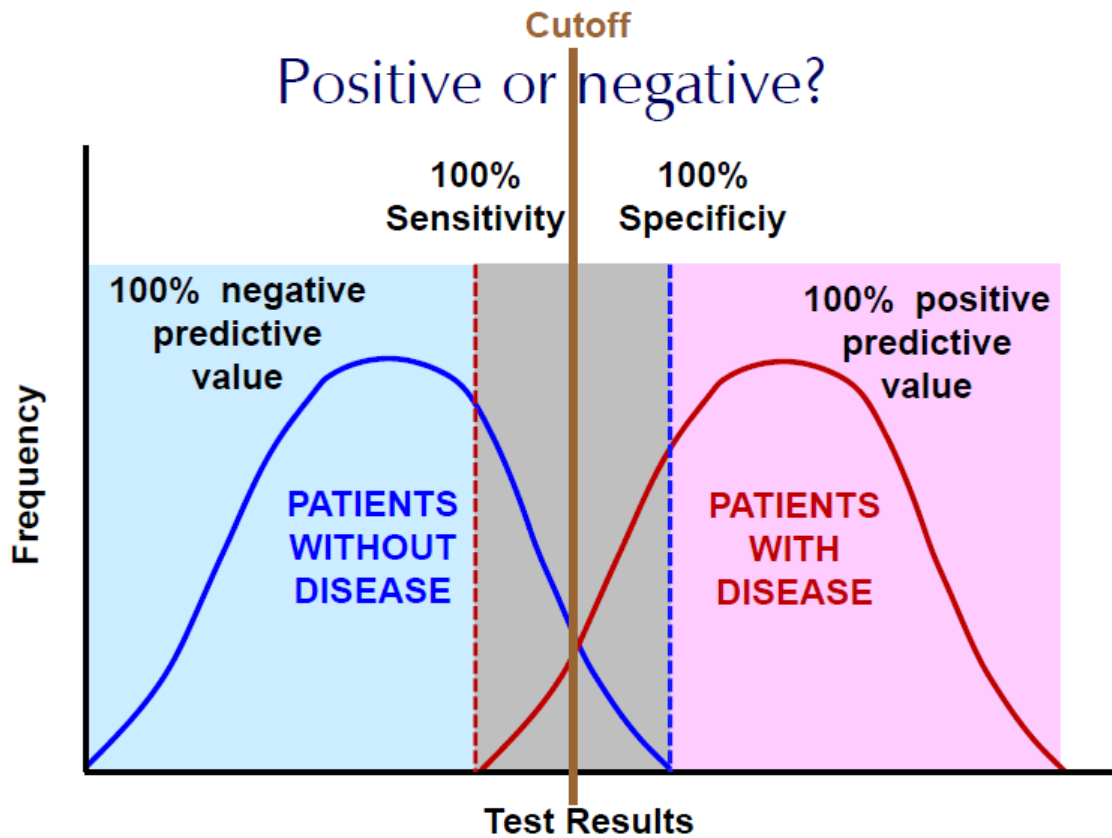
- **Duyarlılık:** Hasta pozitif ise hastanın pozitif bulunma olasılığı
- **Özgüllük:** Hasta negatif ise hastanın negatif bulunma olasılığı
- **Prediktif değer:** Test pozitif ise hastanın pozitif ya da hasta negatif ise hastanın negatif olma olasılığı

1,000 kişi test edildiğinde

- Testin özgüllüğü = % 99.6 (4/1000)
- HIV prevalansı = %10 ise
- Gerçek pozitif sayısı : 100
- Yalancı pozitif sayısı 4 olacaktır
- Pozitif prediktif değeri: $100/104 = \%96$

HIV prevalansı = % 0.4 ise:

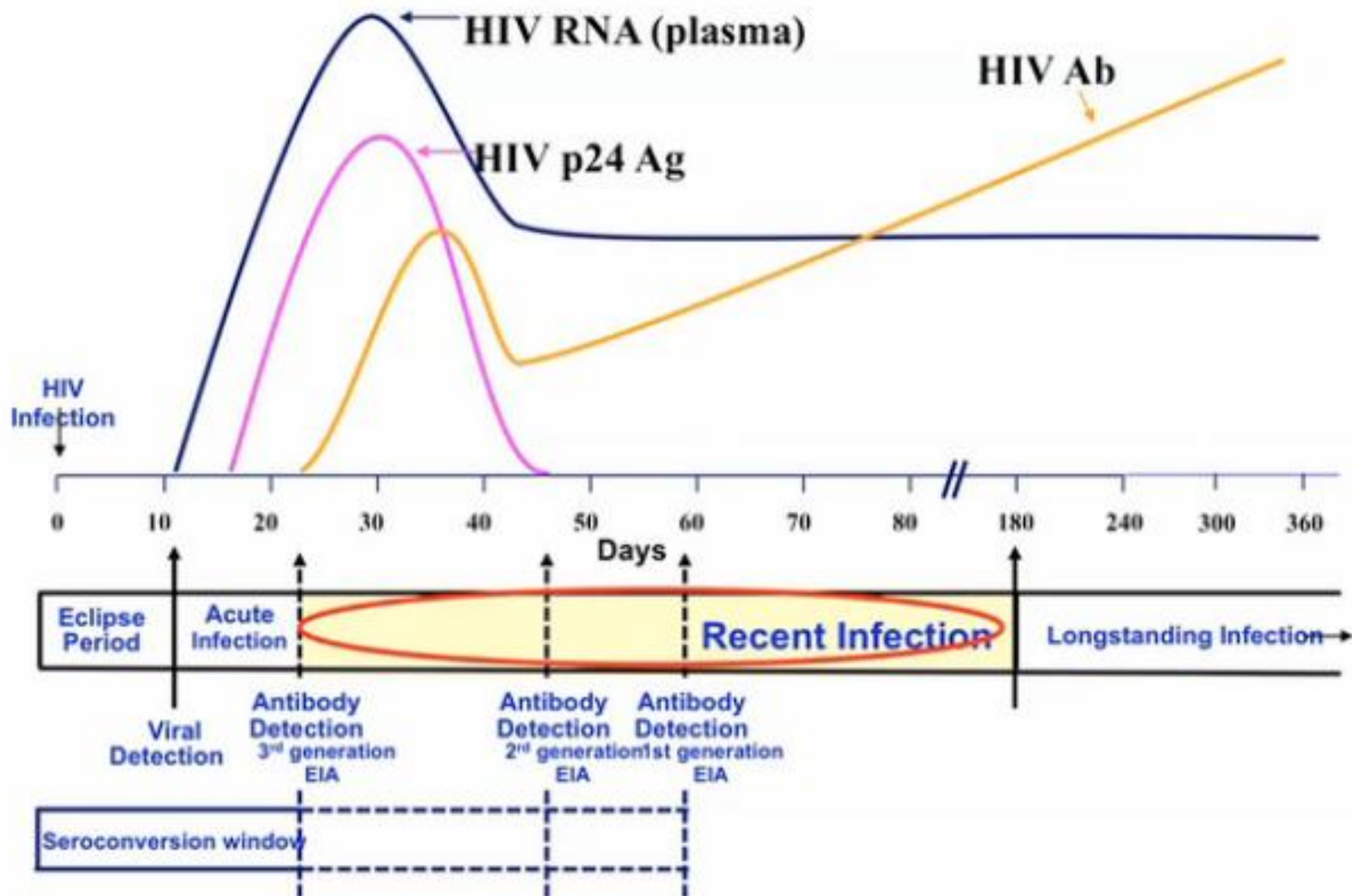
- Gerçek pozitif sayısı : 4
- Yalancı pozitif sayısı: 4 olacaktır
- Pozitif prediktif değeri: $4/8 = \% 50$



- Hastalığın atlanmasının sonuçları ağır olacaksa:

Duyarlılığı yüksek; özgüllük sınırı düşük tutulmalıdır.

- Ardışık 2 test uygulaması ve net özgüllük:
- $\text{Net özgüllük} = \text{Özgüllük1} + \text{Özgüllük 2} - (\text{Özgüllük1} \times \text{Özgüllük2})$
- Örnek: $\text{Özgüllük1} = .996$, $\text{Özgüllük2} = .998$
- $\text{Özgüllük1} + \text{Özgüllük2} = 1.994$
- $\text{Özgüllük1} \times \text{Özgüllük2} = .994$
- $\text{Net Özgüllük} = 1.00$



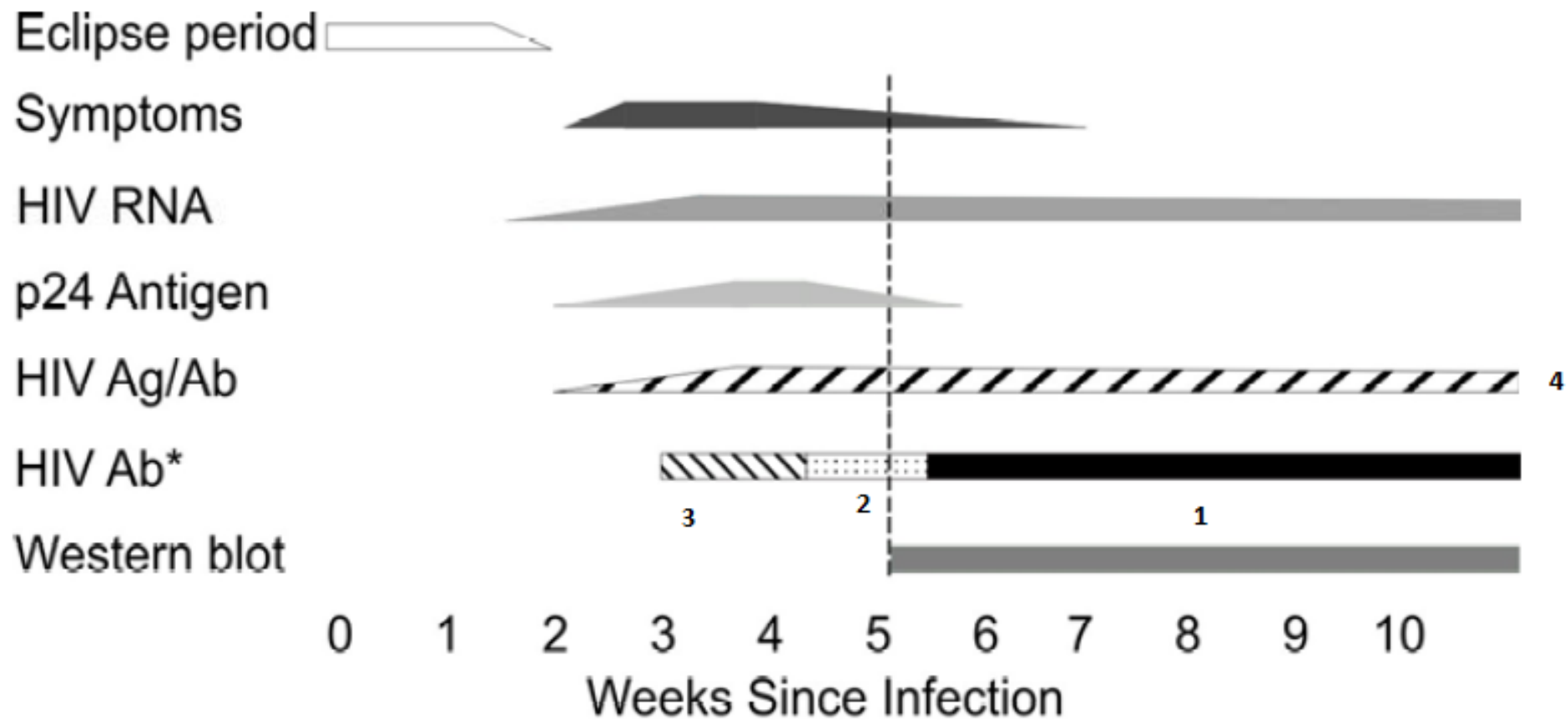
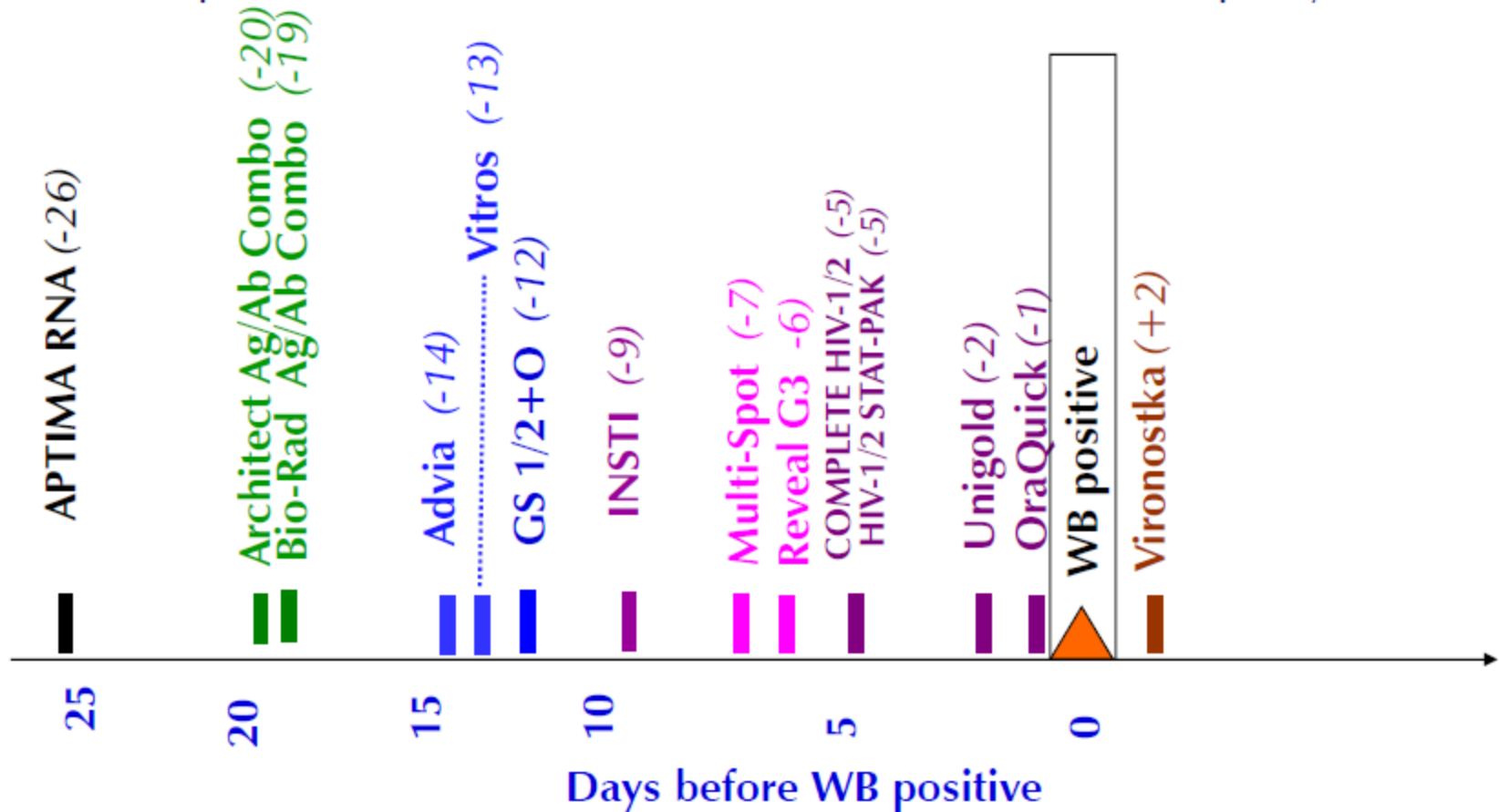


Table 2. General development of HIV immunoassays since 1985; generations of assays.

Generation	1st	2nd	3rd	4th
Antigen				
Sample				
Conjugate				
Signal				
Antigen	<i>Lysate</i>		<i>Recombinant & synthetic</i>	
Specificity	95–98%	>99%	>99.5%	99.5%
Sensitivity	99%	>99.5%	>99.5%	>99.8%
Window period	8–10 weeks	4–6 weeks	2–3 weeks	2 weeks
Immunoglobulin class detection	IgG	IgG	All	All
Approximate year of first release	1985	1987	1991	1997
Platforms	Plate assays Particle agglutination	Plate assays Automated generic platforms Particle agglutination Rapid assays	Plate assays Dedicated instruments Rapid assays	Plate assays Dedicated instruments Rapid assays in development

166 specimens, 17 Seroconverters - 50 % Positive Cumulative Frequency

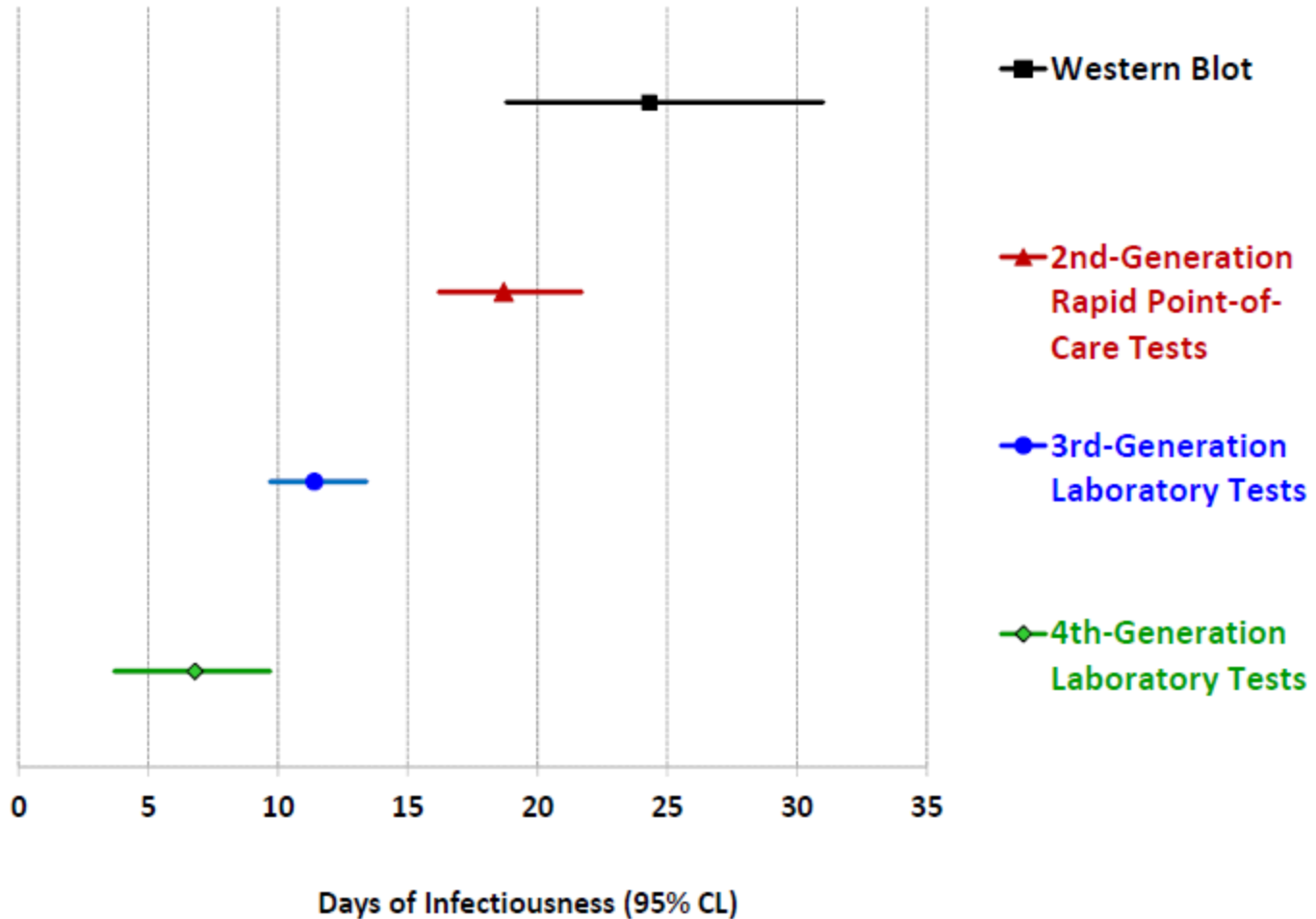


Modified from Masciotra et al, J Clin Virol 2011
and Owen et al, J Clin Micro 2008

HIV İNFEKSİYONUN EDİNİLMESİ İLE GÜVENİLİR BİR ŞEKİLDE SAPTANABİLİMESİ ARASINDAKİ SÜRE → PENCERE DÖNEMİ

TEST	Pencere dönemi (hafta)	Pencere dönemini kısaltma (gün)
1. kuşak	≈ 6	-----
2. kuşak	≈ 4-6	10
3. kuşak	≈ 3-4	6
4. kuşak	≈ 2	5
NAT		
Tek tek	< 1-2	3
Havuzlanarak	< 1-2	3

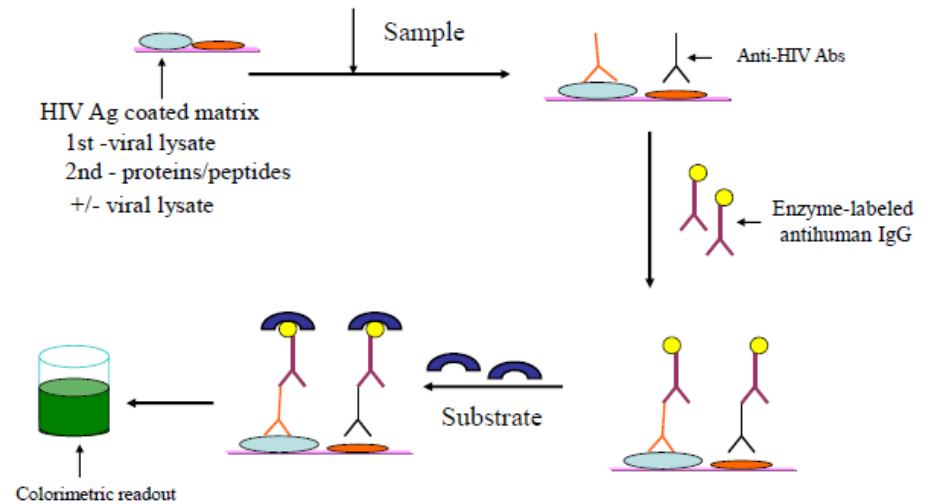
Days Since NAT Reactivity



1 ve 2. kuşak testler

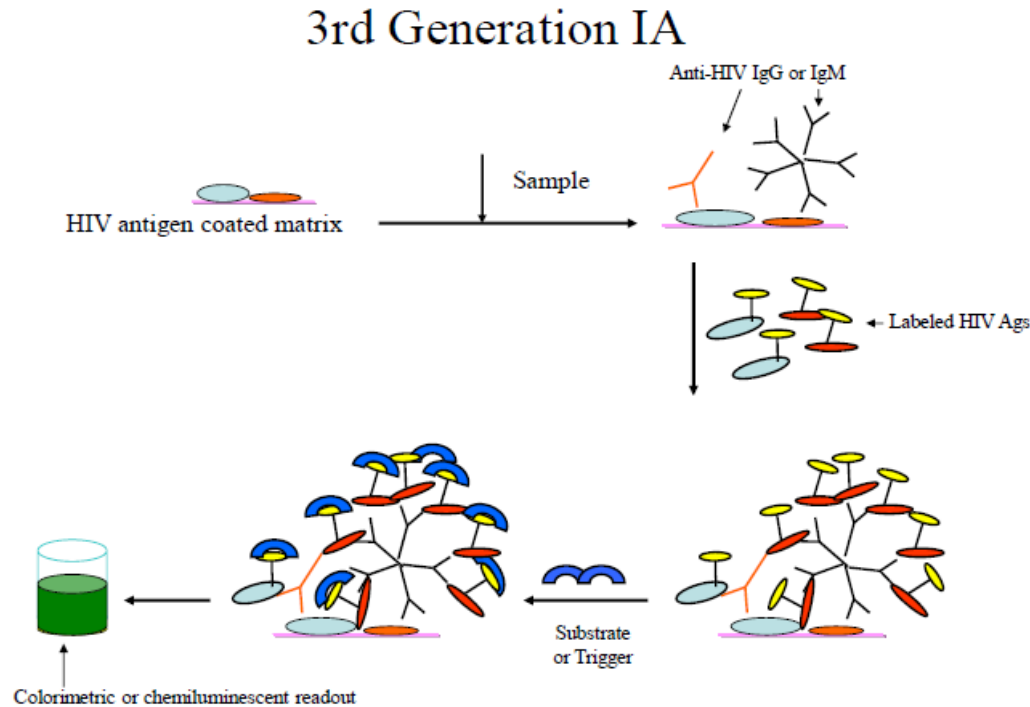
- İlk geliştirilen testler
- Sadece IgG sınıfı antikorları saptıyorlar
- Duyarlılık sorunları
- Doğrulamada hala kullanılmakta olan WB ve IFA gibi testler 1. kuşak testler

1st and 2nd Generation IA



3. Kuşak testler

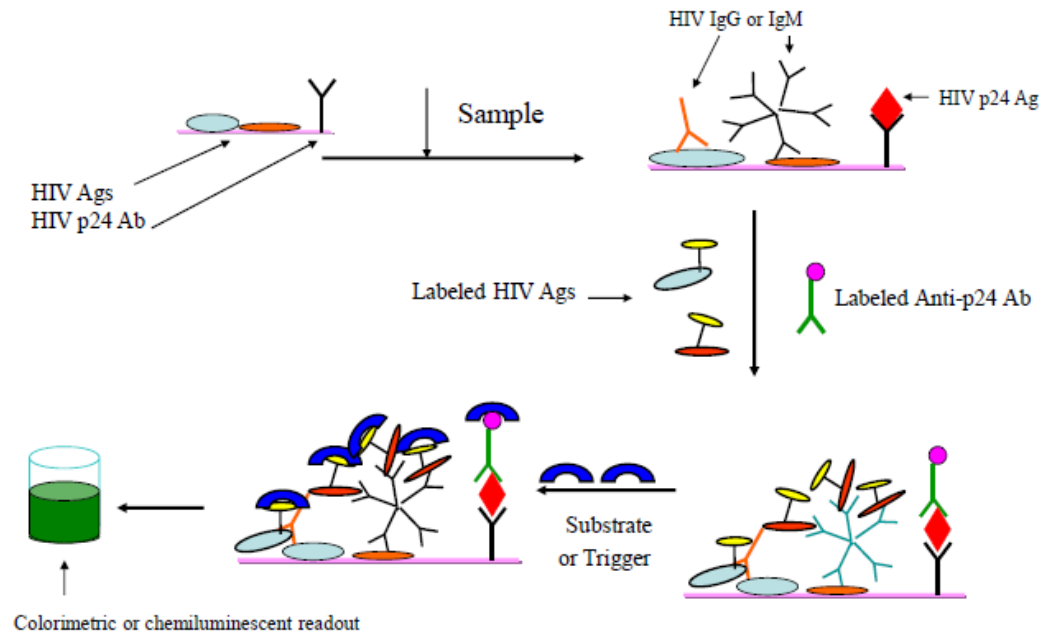
- IgG ve IgM sınıfı antikorları saptayabiliyorlar



4. Kuşak testler

- Hem antikor hem da antijeni aynı anda saptıyorlar → Combo test
- Duyarlılık ve özgüllükleri yüksek

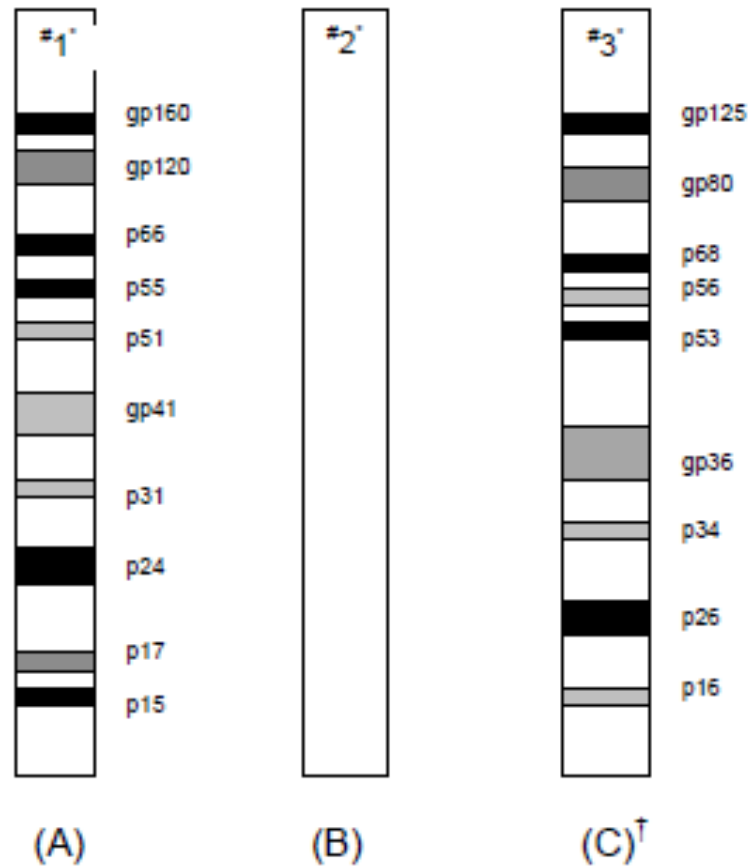
4th Generation IA



OR 2 independent labels that allow independent detection of Ag/Ab

- **HIV prevalansı %10 olan bir toplulukta 1000 kişi Duyarlılığı %99.6 olan bir kitle test edildiğinde:**
- Gerçek Pozitif = 100 Yalancı Pozitif = 4
- $100/(100+4) = \text{PPD} = \%96$
- **•HIV prevalansı %0.4 olan bir toplulukta 1000 kişi aynı olan bir kit ile test edildiğinde:**
- Gerçek Pozitif = 4 Yalancı Pozitif = 4
- $4/(4+4) = \text{PPD} = \%50$

Western blot



Line 1A (LIA)



Nükleik asit amplifikasyon teknikleri (NAT)

- Tek tek ya da havuzlanarak
- Ticari kitlerin çoğu kantitasyona yönelik
- Kan bankacılığında havuzlanarak çalışılmak üzere onaylanmış platformlar mevcut

Başvuru Yeri	Test Tekrarı Önerilir	Test Ne Zaman Tekrar Edilmeli	İlerleyen Dönemde Test Tekrarı Önerisi
<u>Antenatal Kliniği</u> , Doğumhane, Ana- Çocuk Sağlığı Kliniği	Hayır	-	<u>Evet</u> – her yeni gebelikte ya da kişi yüksek risk kategorisinde ise*
Tüberküloz Kliniği	Hayır	-	<u>Hayır</u> – yeni bir potansiyel karşılaşma oluncaya kadar ya da kişi yüksek risk kategorisinde ise*
CYBH Polikliniği	Evet	-	<u>Evet</u> – her yeni <u>CYBH</u> 'de ya da kişi yüksek risk kategorisinde ise*
Yataklı Servis	Hayır	-	<u>Hayır</u> – yeni bir potansiyel karşılaşma oluncaya kadar ya da kişi yüksek risk kategorisinde ise*
Poliklinik	Hayır	-	<u>Hayır</u> – kişi yüksek risk kategorisine girmiyorsa*

Belirsiz HIV sonucu	Evet	Testi ivedilik ile aynı örnek ve algoritmayı kullanarak tekrar et	Hala uyumsuzsa testi 2 hafta sonra tekrarla
Bilinmeyen partner durumu; düşük riskli partner*	Hayır	-	Hayır
Bilinmeyen partner durumu; yüksek riskli partner *	Evet (ilk kez başvuran kişilerde)	4 hafta sonra	Yıllık olarak – Eğer cinsel ilişki devam ediyorsa
HIV-pozitif olduğu bilinen partner*	Evet (ilk kez başvuran kişilerde)	4 hafta sonra	Yıllık olarak – Eğer cinsel ilişki devam ediyorsa
Seks çalışanı, erkek ya da kadın *	Evet (ilk kez başvuran kişilerde)	4 hafta sonra	En az yıllık olarak
Son dönemde yasal olmayan ilaç kullanmış kişi*	Evet (ilk kez başvuran kişilerde)	4 hafta sonra	En az yıllık olarak
Erkek erkeğe seks yapmış kişi* ve cinsiyet değiştirmiş kişiler	Evet (ilk kez başvuran kişilerde)	4 hafta sonra	En az yıllık olarak

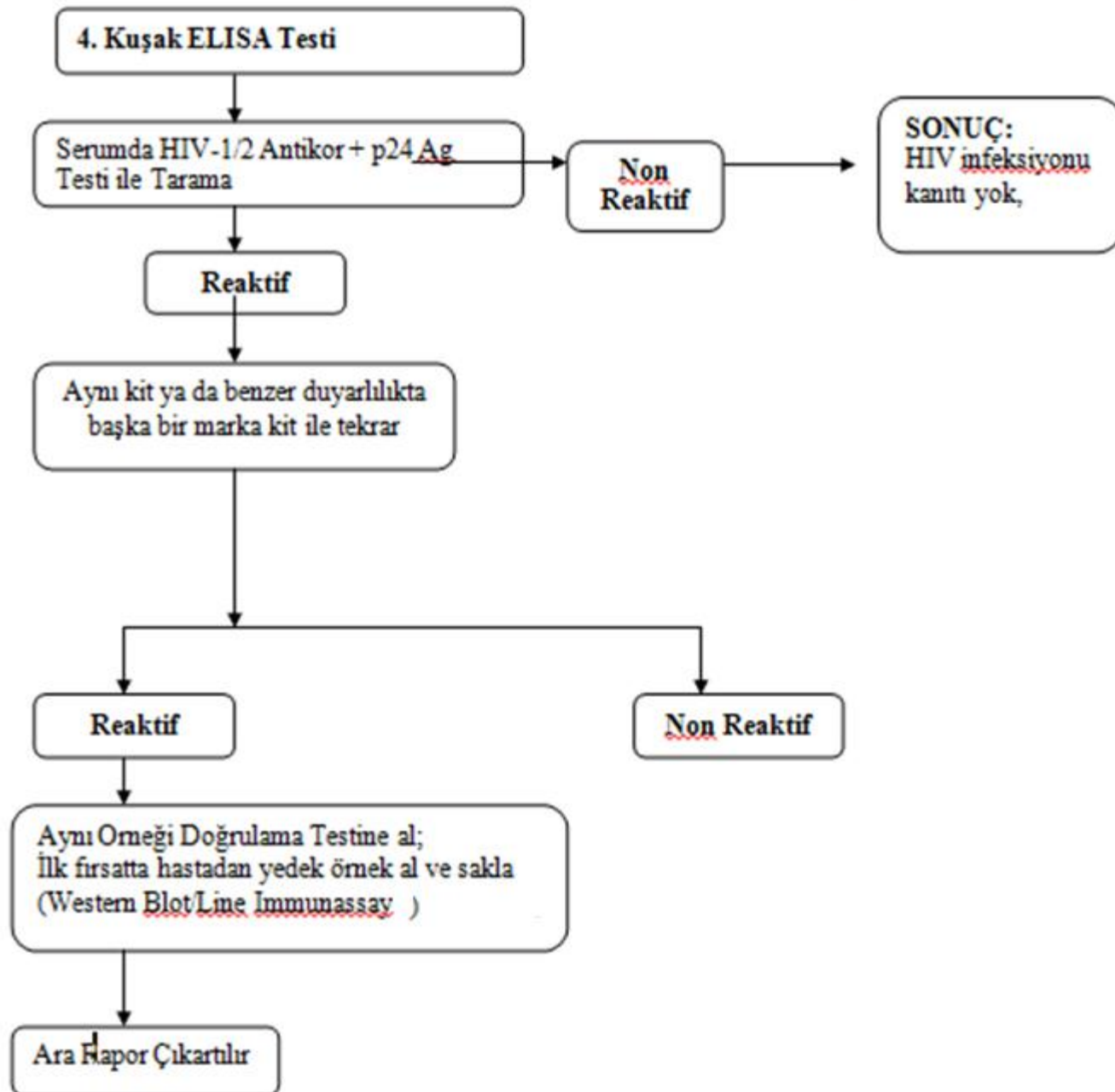
Cinsel saldırı / tecavüz sonrası	Evet, eğer başlangıçtaki HIV testi negatifse ya da karşılaşma sonrası ilk test negatifse ya da kişinin durumu belli değilse (Bkz. DSÖ'nün temas sonrası <u>profilaksi</u> önerileri)	4 ve 12 hafta sonra	Hayır
Mesleki temas	Evet, eğer başlangıçtaki HIV testi negatifse ya da karşılaşma sonrası ilk test negatifse ya da kişinin durumu belli değilse (Bkz. DSÖ'nün temas sonrası <u>profilaksi</u> önerileri)	4 ve 12 hafta sonra	Hayır
Geçmiş 3 ayda HIV testinin negatif olması	Hayır	-	Hayır
Son 3 ayda <u>HIV'e</u> maruz kalma olasılığı yoksa	Hayır	-	Hayır

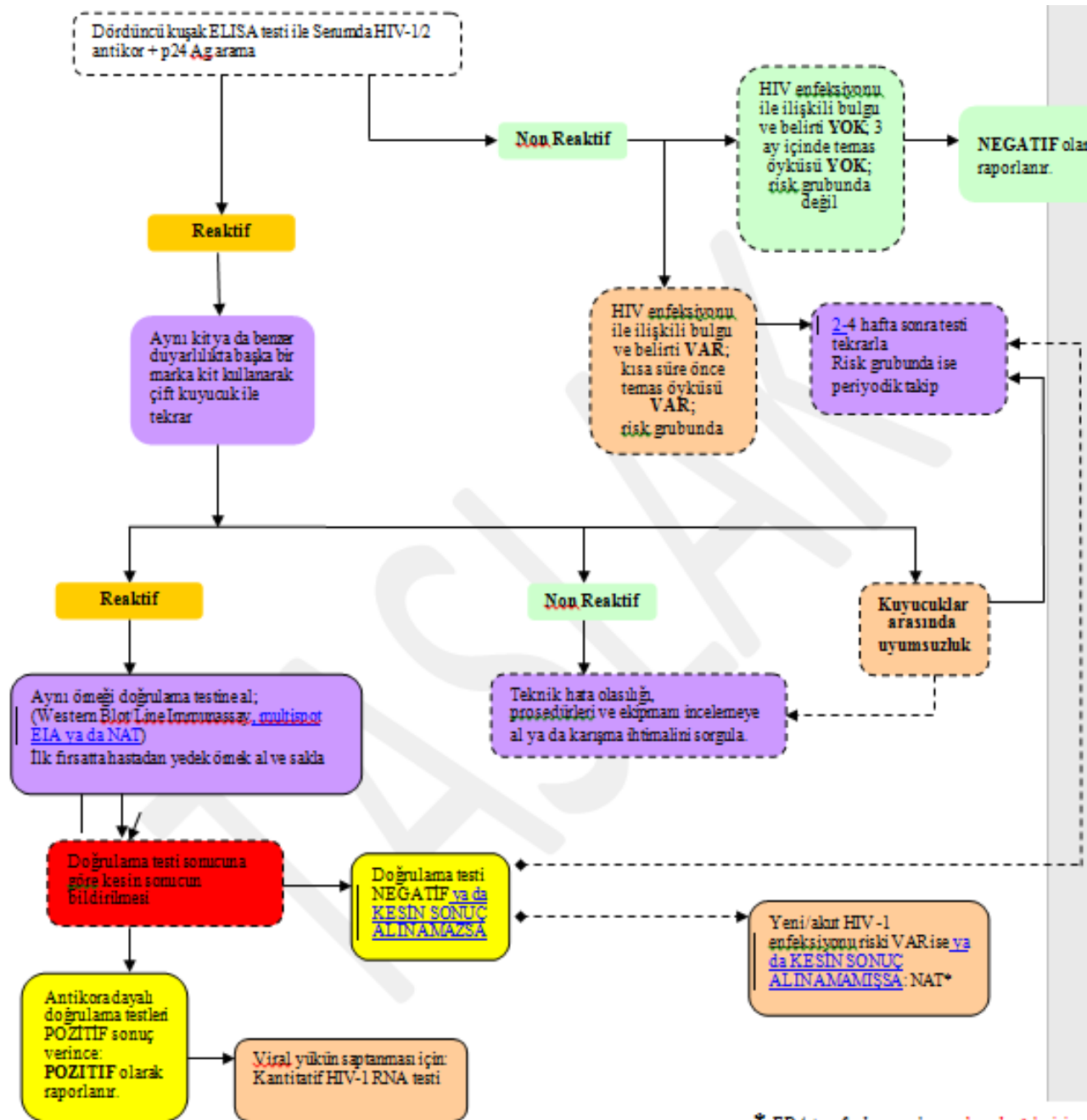
- Tek bir test pozitifliği istekte bulunan hekime bildirilmez
- Bildirilecekse de:
«Bunun bir ön sonuç olduğu ve doğrulanması gerektiği, doğrulama sonucunun daha sonra bildirileceği»
verilecek ön raporda açıkça belirtilir

Doğrulama yapılmadan istekte bulunan hekime reaktif sonucun bildirilebileceği durumlar:

- Doğum eylemi başlamış ve antiretroviral tedaviden yarar görebilecek gebeler
- Mesleki kazalardan sonra yapılan incelemeler
- HIV ile ilişkili olabilecek klinik belirtileri/bulguları, HIV'i tanımlayıcı hastalıkları olan kişilerin acil tedavisi
- Doğrulama sonuçları henüz alınmadan taburcu edilecek hastalar
- Takibi yapılamayacak kişiler

4. Kuşak ELISA Testleri ile HIV Tanı Tanı ve Tarama Algoritması





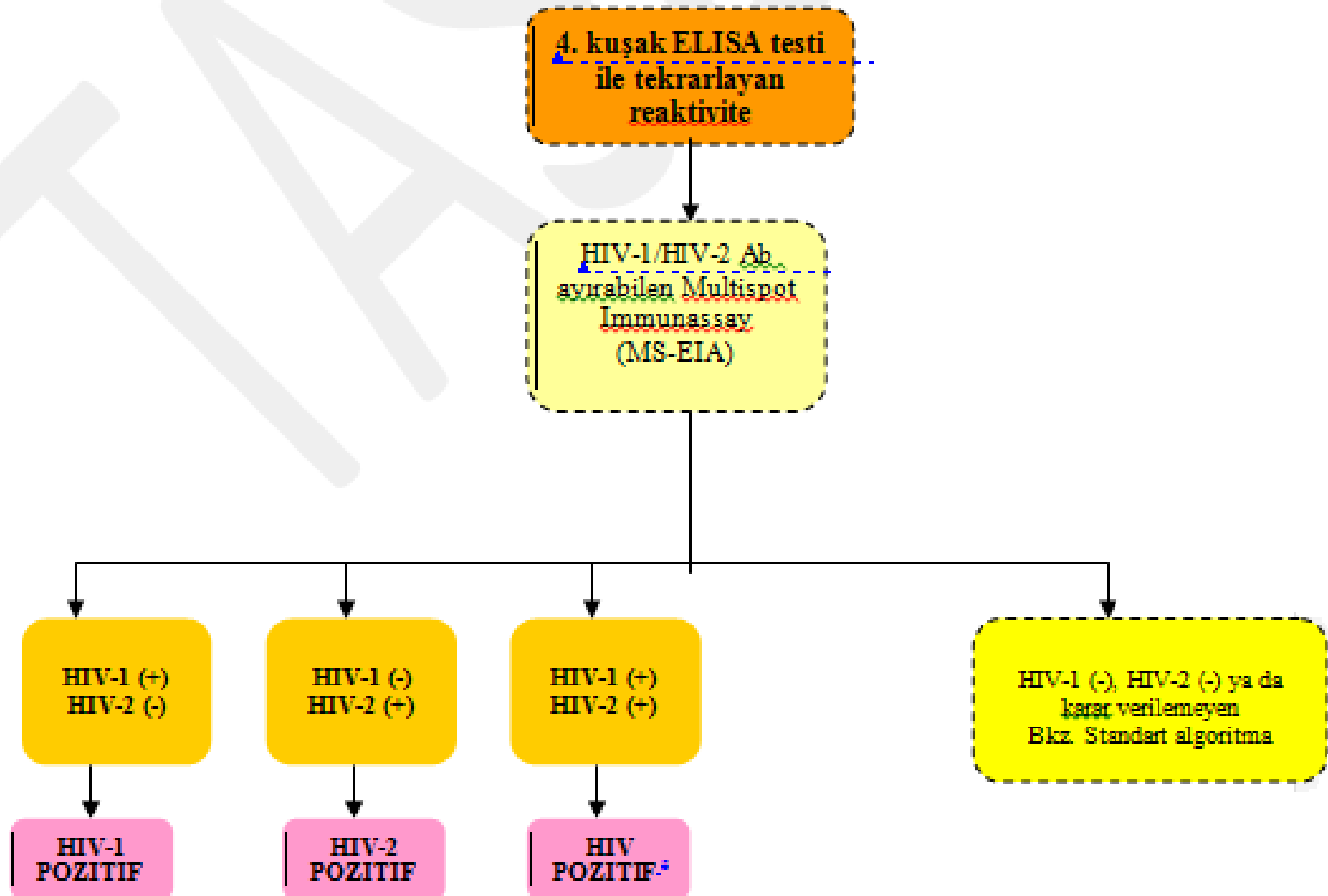
* FDA tarafından onaylanmış kan donörlerini tarama amaçlı kullanımı veya tani destek amaçlı kullanımı onaylanmış kitler tercih edilmelidir. Bu kitler sadece HIV-1 RNA'yı saptamak içindir. HIV-2

Üç ayın ötesinde testin tekrarlanması:

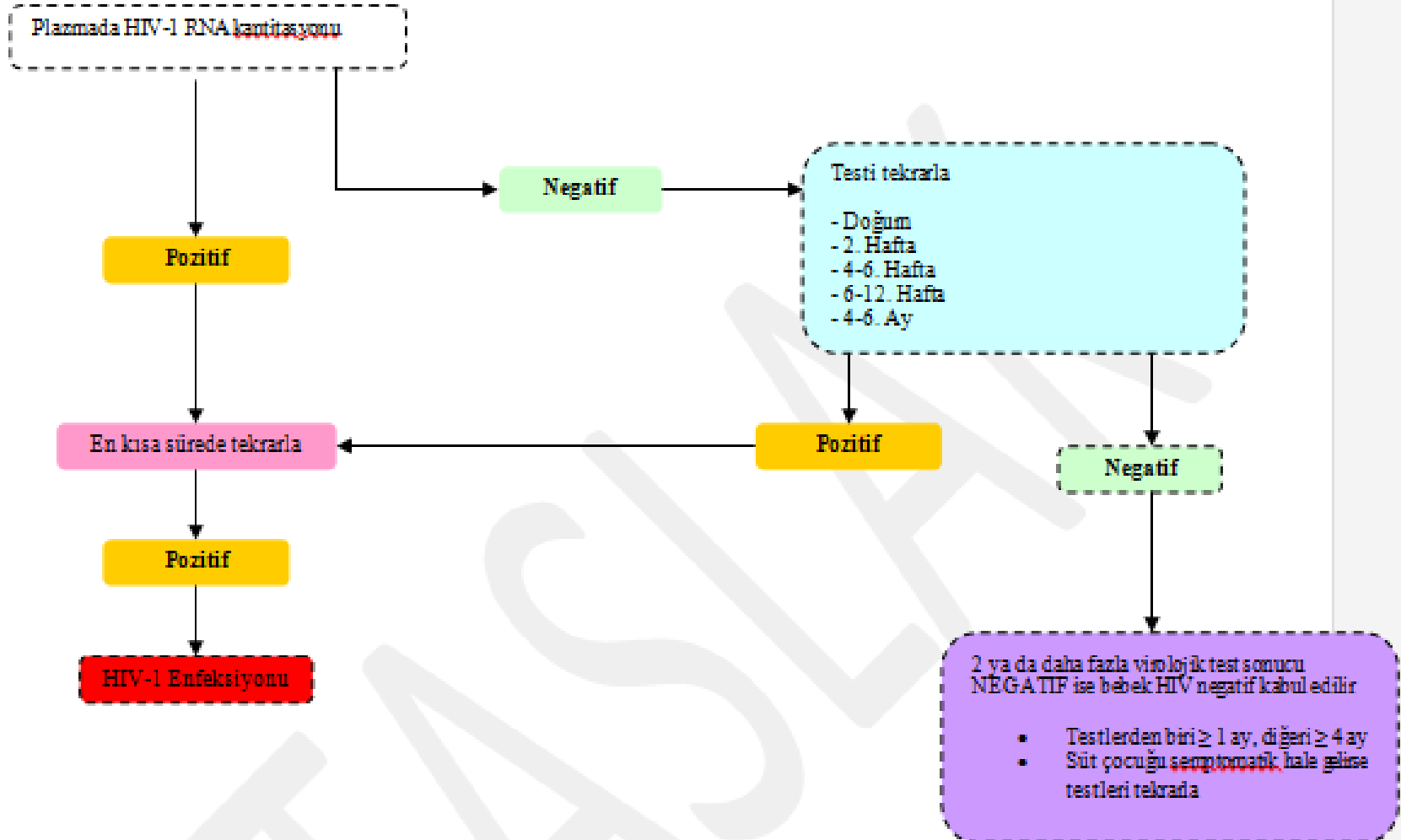
- karşılaşma sonrası profilaksi almış kişiler,
- antikor yanıtları önemli ölçüde bozulmuş kişiler,
- aynı zamanda hepatit C, sitomegalovirüs enfeksiyonu geçirmekte olan kişiler

Kişiye negatif sonuç bildirilirken, son derece nadir de olsa bazen antikor pozitifliklerinin 1 yıla kadar uzayabileceği bilgisi de verilmelidir.

Multispot enzyme immunoassay'ın doğrulama aşamasında kullanımı ve sonuçlarının yorumlanması.



Yenidoğanda ve 18 aylıktan küçükler için önerilen algoritma



- On sekiz aylıktan küçüklerde, negatif olmadıkları sürece antikor testlerinin tanı değeri yoktur.
 - Bu yaş grubunda NAT yaygın olarak kullanılmaktadır.
 - **Bu testlerin seçimi sırasında:**
 - *çocuğun yaşı,*
 - *çocuktaki olası enfeksiyonun oluşma zamanı,*
 - *bebek ya da annenin serolojik durumunun belirlenmiş olup olmaması,*
 - *bebek ya da annenin antiretroviral (tedavi ya da profilaksi amaçlı) almış/alıyor olup olmaması,*
 - *çocuğun anne sütü alıp almaması*
- gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.**

Akut HIV enfeksiyonu kuşkusunda, antikora dayalı testler negatif ise

