



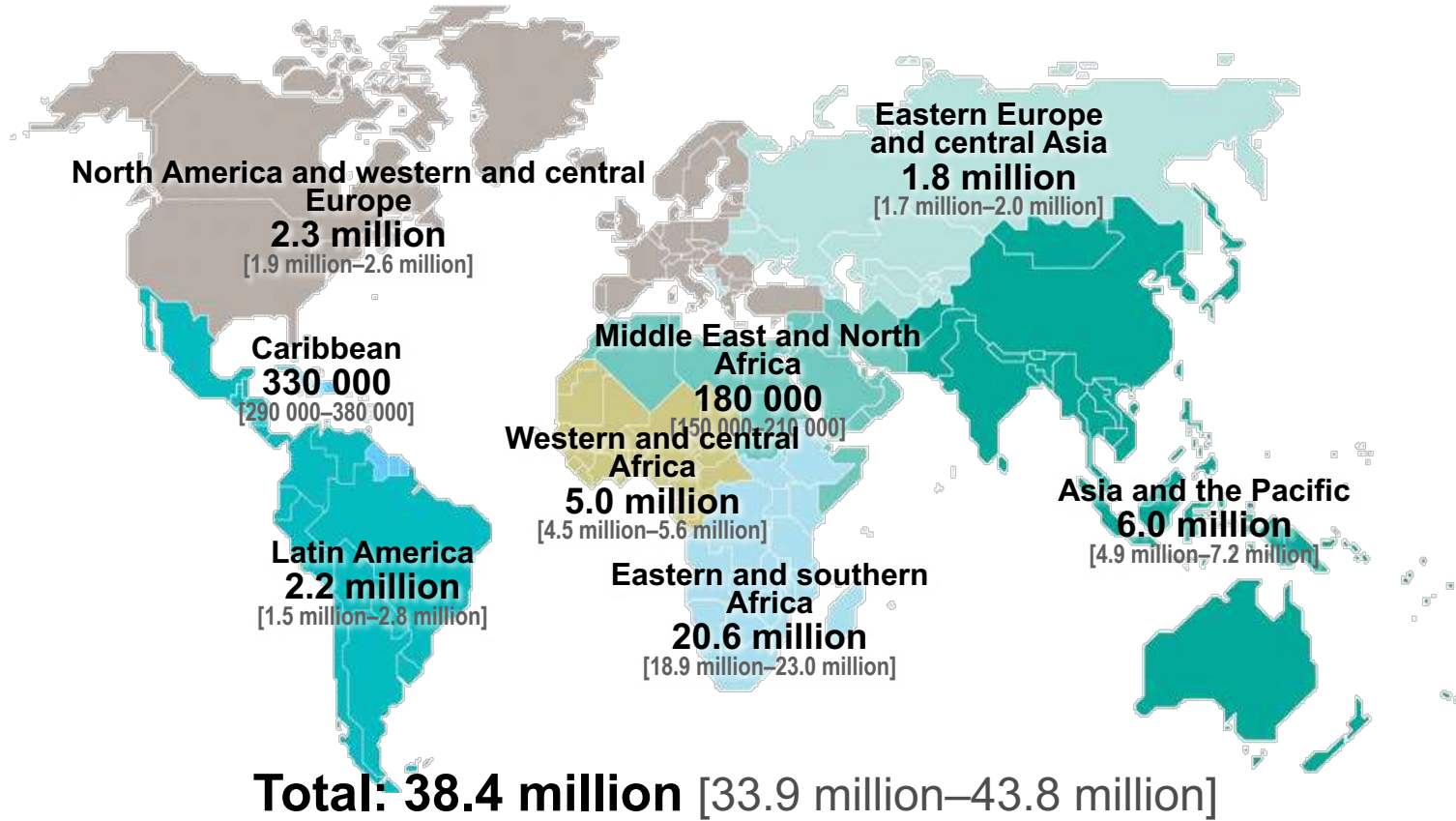
HIVÇG

Riskli Gruplarda Tarama ve Tanı Testleri

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

VII. HIV/AIDS Kursu: İlk Adımda Hasta Yönetimi, 14 Ocak 2023

HIV infekte erişkin ve çocuklar | 2021

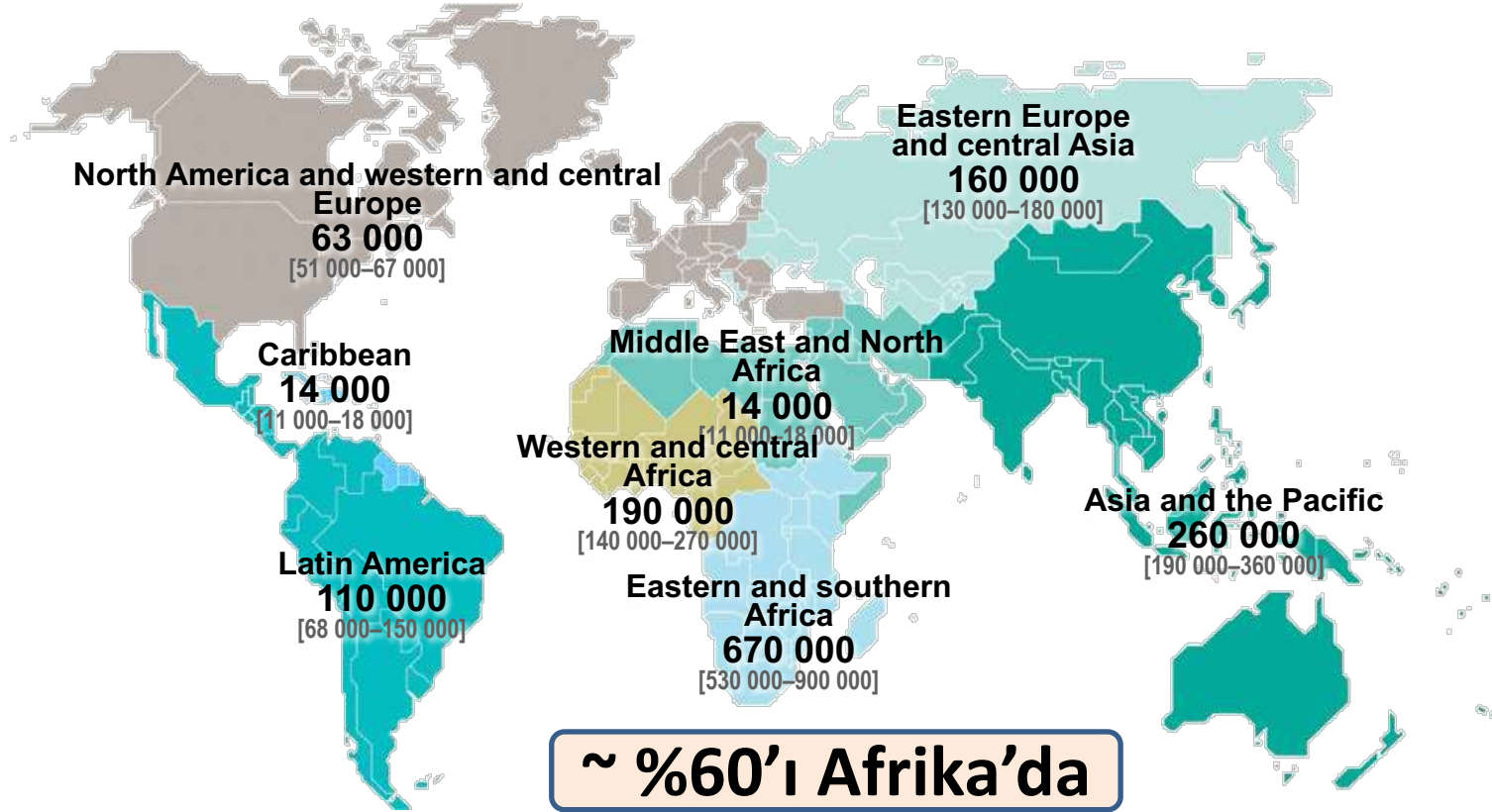


Global HIV prevalansı %0.7

>%10: 8 ülke

%5-10: 3 ülke

Yeni HIV infekte erişkin ve çocuklar | 2021



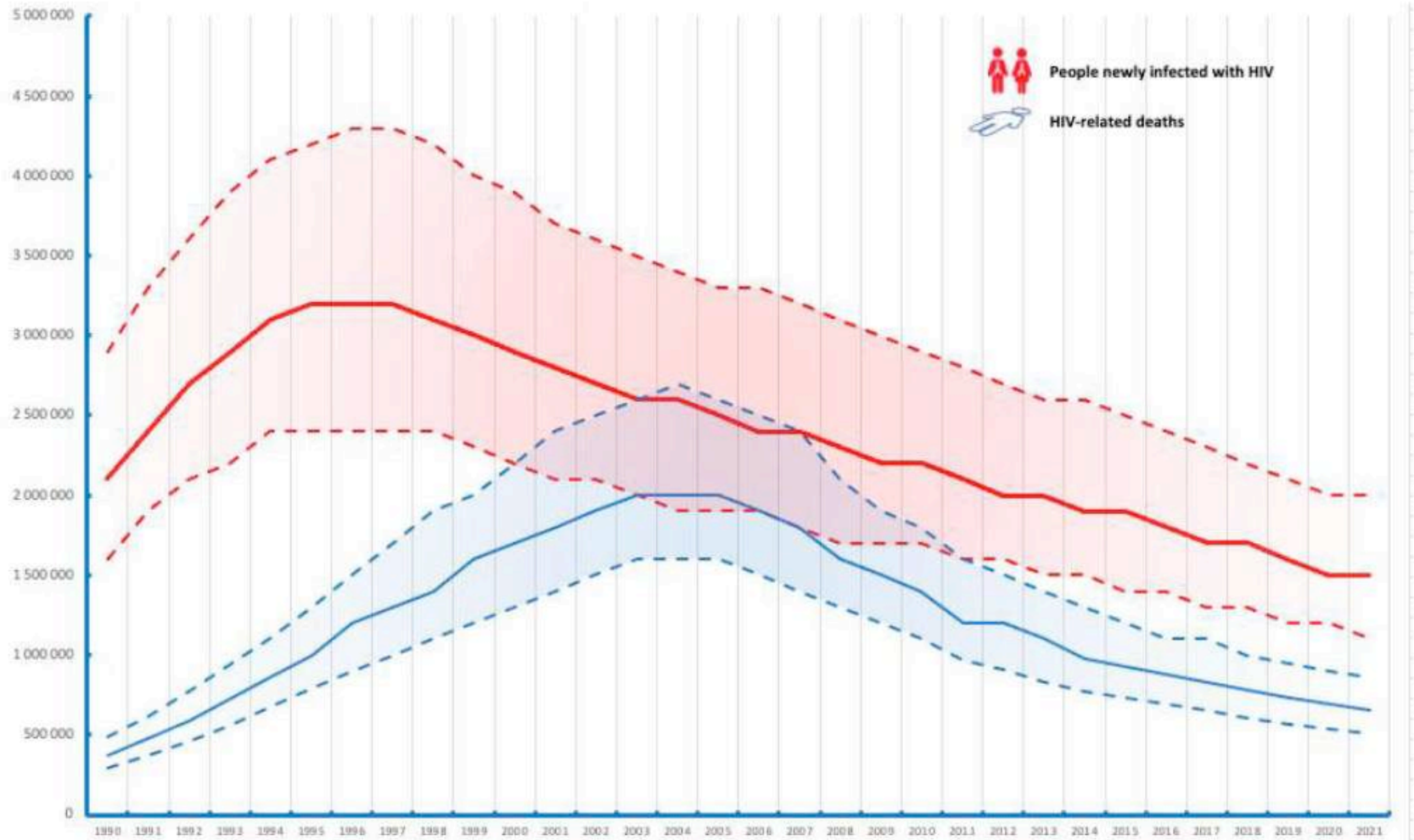
Total: 1.5 million [1.1 million–2.0 million]

2021 yılında HIV ilişkili ölüm 650.000 kişi

2021'de günde yaklaşık 4000 yeni HIV enfeksiyonu (yetişkin ve çocuk)

- **Yaklaşık % 58'i Sahra altı Afrika'da**
- Yaklaşık 430 kişi 15 yaşın altındaki çocuklar
- Yaklaşık 3600 kişi 15 yaş ve üstü yetişkinler arasında;
 - ✓ Yaklaşık %49'u kadınlar
 - ✓ **Yaklaşık %31'i gençler (15–24 yaş)**
 - ✓ Yaklaşık % 19'u genç kadınlar (15–24 yaş)

HIV insidansı ve mortalitesi zaman içinde azalıyor



Source: UNAIDS/WHO estimates

Global HIV epidemic – incidence and mortality since 2010

2021
Globally

38.4 million

People living with HIV



- 32%

New infections annually
relative to 2010



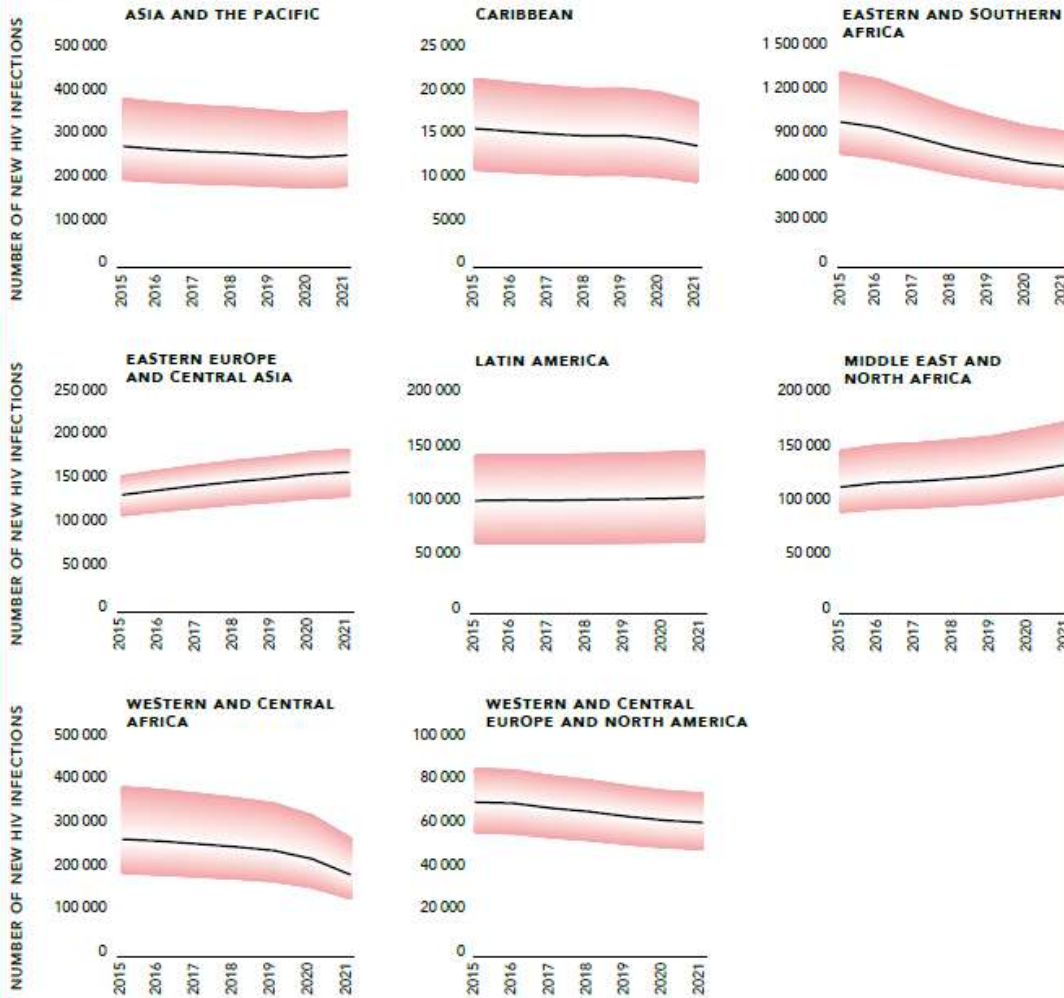
- 52%

Deaths annually
relative to 2010



Yeni HIV infeksiyonu vaka sayısındaki 2010 yılına göre 2021'de artış görülen bölgeler

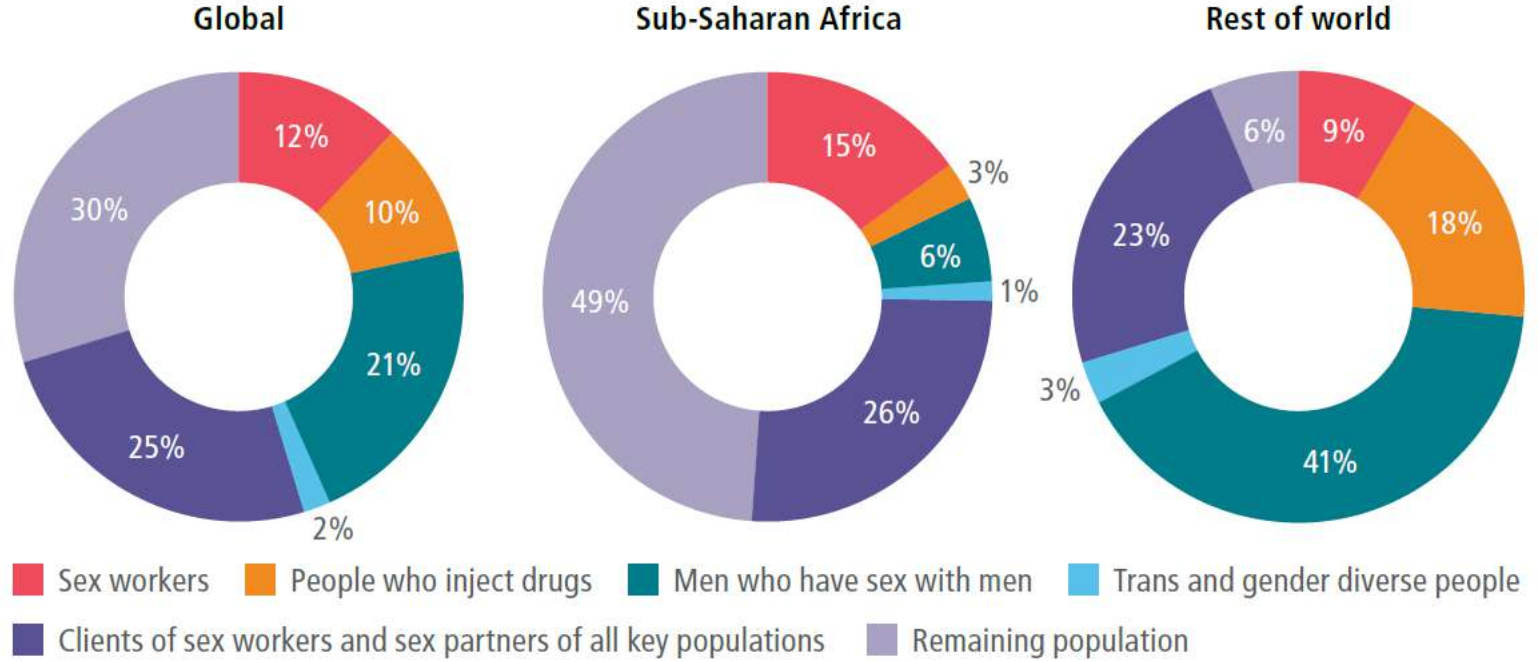
FIGURE 0.1 New HIV infections, by region, 2015–2021



Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2022 (<https://aidsinfo.unaids.org/>).

- Doğu Avrupa ve Orta Asya'da %48'lik artış
- Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da %33'lük artış
- Latin Amerika'da %5'lik artış

HIV infekte popölasyonun 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 popölasyon ve onların partnerinde meydana gelmiştir;

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

Tüm yeni infeksiyonların %70'i anahtar popülasyonda görülmekte

- Erkeklerle seks yapan erkekler → 28 kat ↑
- Hapishanelerde ve diğer kapalı ortamlardaki insanlar → 2-10 kat ↑
- Damariçi uyuşturucu kullanan kişiler → 35 kat ↑
- Seks işçileri kişiler → 30 kat ↑
- Transseksüel kadınlar → 14 kat ↑

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.

Kadınlar

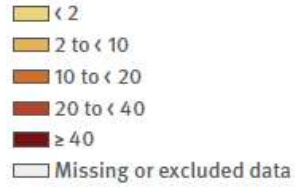
- Her hafta, 15-24 yaşları arasındaki yaklaşık 4900 genç kadın HIV ile infekte olmaktadır.
 - Sahra altı Afrika'da; genç kadınlar risk altında
 - ✓ 15-19 yaşları arasındaki ergenler arasında **yedi yeni HIV enfeksiyonundan altısı kızlar arasında**
 - ✓ 15-24 yaş arası genç kadınların HIV olma olasılığı erkeklere göre iki kat daha fazladır.
 - ✓ Sahra altı Afrika'da, 2021'de tüm yeni HIV enfeksiyonlarının %63'ü kadınlar ve kız çocukları arasında oluşmaktadır.

Avrupa'da yeni HIV ve AIDS tanılarının özellikleri, 2021

%78

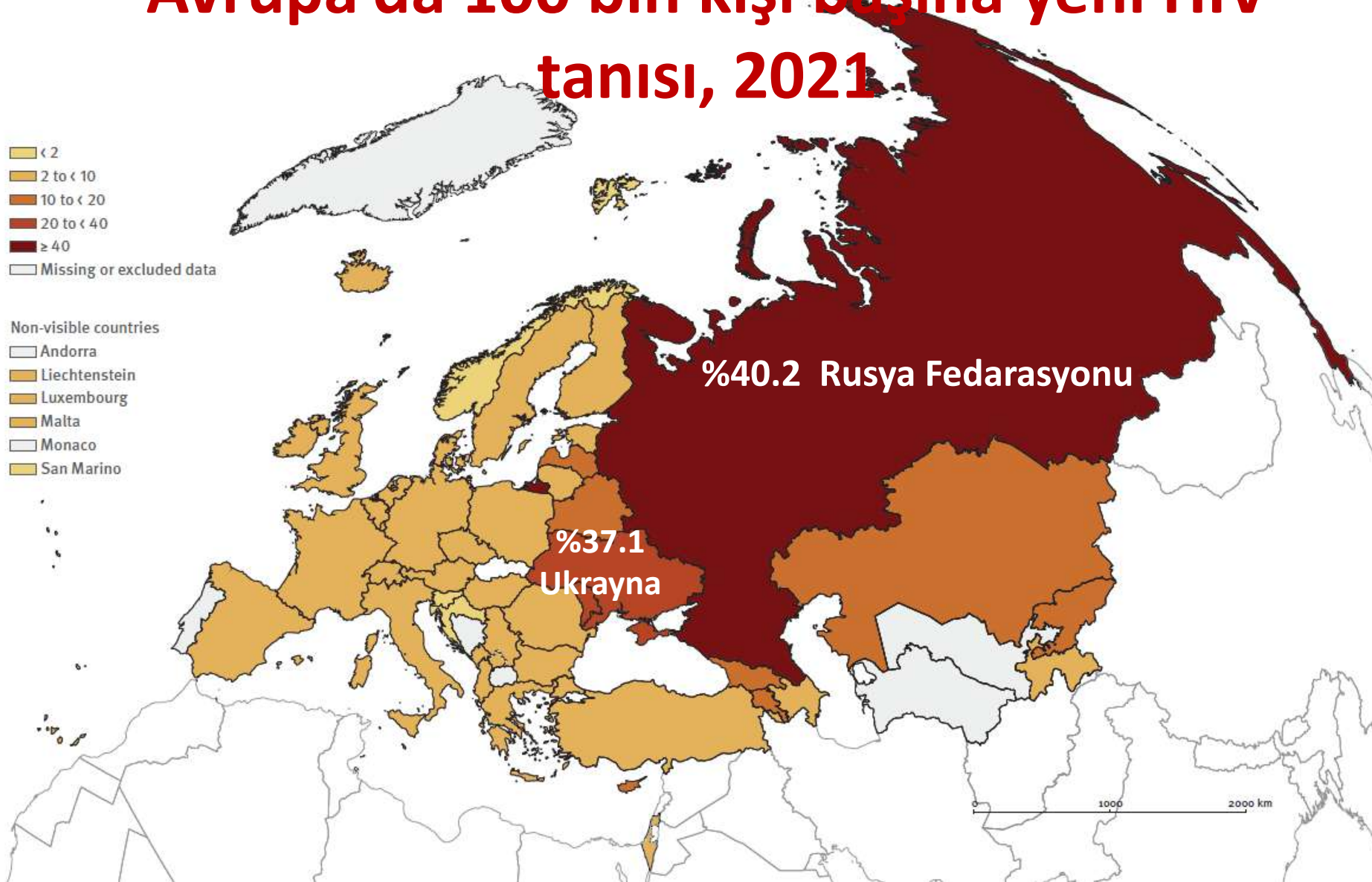
	WHO European Region	West	Centre	East	EU/EEA
Reporting countries/number of countries ^a	46/53	20/23	13/15	13/15	29/30
Number of new HIV diagnoses	106 508	17 130	5 940	83 438	16 624
Rate of HIV diagnoses per 100 000 population ^b	12.0	3.9	3.1	32.4	4.3
Percentage age 15–24 years	6.3%	9.3%	13.6%	5.2%	10.0%
Percentage age 50+ years	14.5%	22.8%	14.6%	12.8%	21.3%
Male-to-female ratio	1.7	3.2	5.1	1.5	3.6
Transmission mode					
Sex between men	10.3%	40.7%	24.5%	3.1%	40.0%
Heterosexual transmission (men)	29.0%	14.9%	17.6%	32.7%	14.8%
Heterosexual transmission (women)	28.6%	16.6%	8.1%	32.6%	14.4%
Injecting drug use	22.7%	3.1%	1.8%	28.1%	3.5%
Mother-to-child transmission	0.4%	0.7%	0.6%	0.4%	0.6%
Unknown	8.9%	23.6%	48.4%	3.0%	26.6%
AIDS and late HIV diagnosis					
Percentage new HIV diagnoses CD4 <350 cells/mm ³	54.2%	52.5%	52.8%	55.3%	55.5%
Number of new AIDS diagnoses ^c	8 194	1 615	626	5 953	1 895
Rate of AIDS diagnoses per 100 000 population	1.2	0.5	0.3	5.4	0.5

Avrupa'da 100 bin kişi başına yeni HIV tanısı, 2021



Non-visible countries

- Andorra
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta
- Monaco
- San Marino



Orta Avrupa'da ülke ve bulaş yollarına göre yeni HIV tanıları, 2021

Fig. 2.13. Male-to-female ratio in new HIV diagnoses

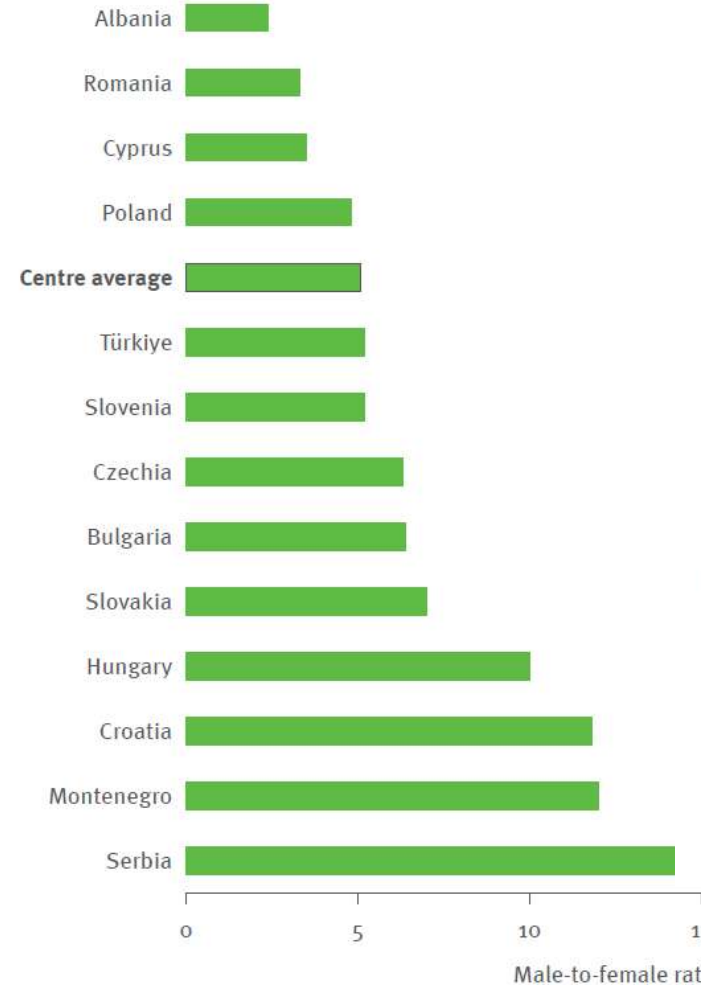
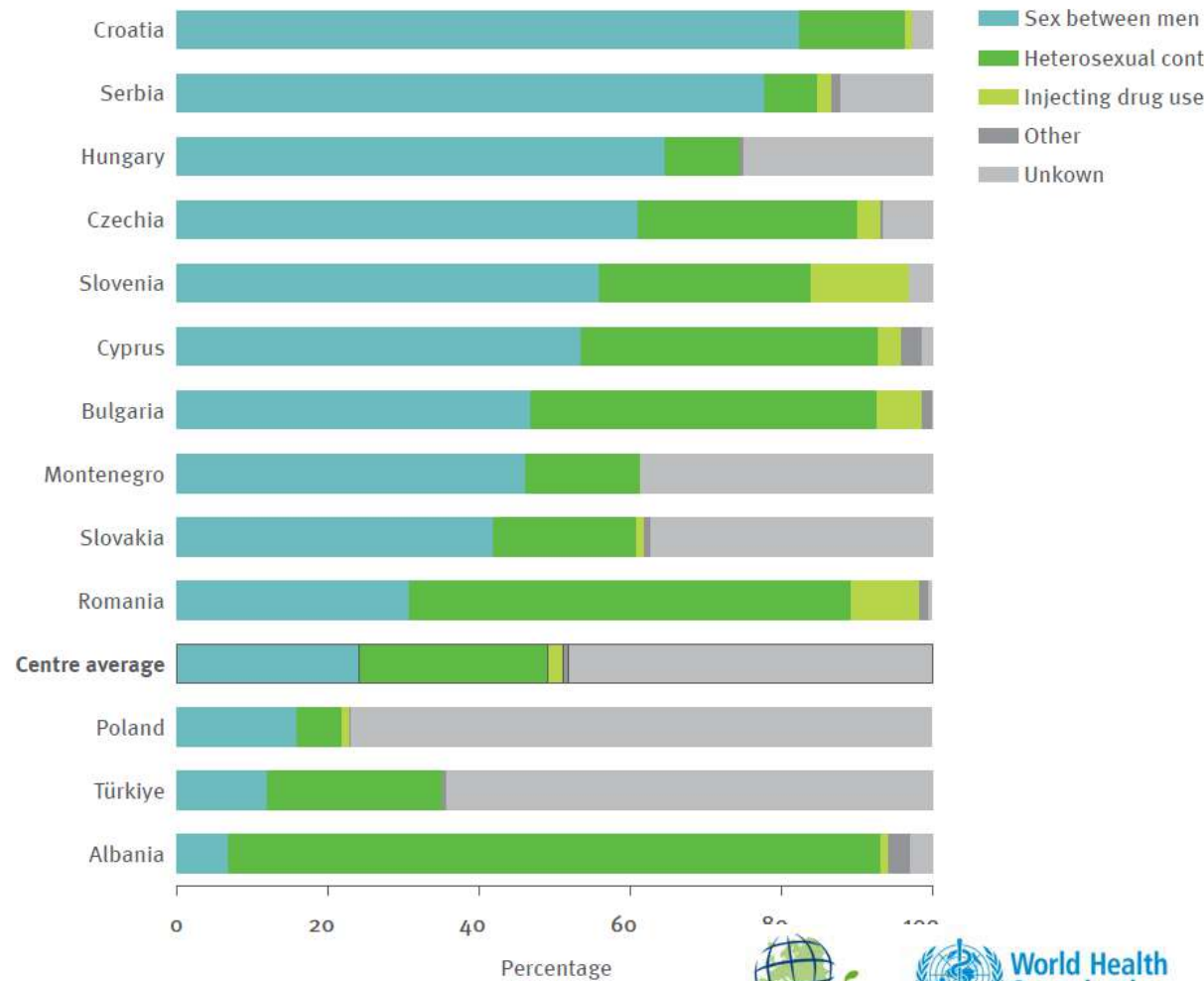
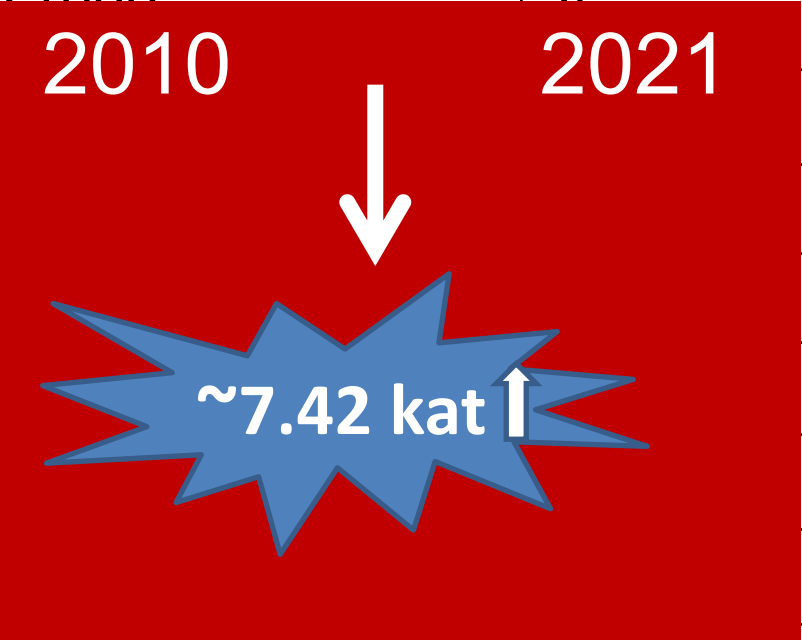


Fig. 2.14. New HIV diagnoses, by country and transmission mode, Centre, 2021 (n = 4 427)



Türkiye’de HIV/AIDS

Yıllar	Toplam
1985	3
1990	36
2010	2021
	
Kasım 2022*	2901
Toplam	34453

HIV prevalansı %0.04

Yabancı uyruklu %14

25-29 yaş
30-34 yaş ↑

Kadın %18.8
Erkek %81.2

2022 Kasıma kadar;
Kadın %17.1
Erkek %82.9 } E/K:4.85

*: 15 Kasım 2022 (pozitif tespit edilenler)
T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
(erişim 27 Aralık 2022)

Türkiye’de HIV/AIDS vakalarının olası bulaş yolları (01 Ocak-15 Kasım 2022)

HIV / AIDS VAKALARININ OLASI BULAŞ YOLLARINA GÖRE DAĞILIMI

(01 Ocak - 15 Kasım 2022)

OLASI BULAŞ YOLU	TOPLAM VAKA	YÜZDE
HOMOSEKSÜEL / BİSEKSÜEL CİNSEL İLİŞKİ	333	11,21
HETEROSEKSÜEL CİNSEL İLİŞKİ	658	22,15
DAMAR İÇİ MADDE	13	0,44
ENFEKTE KAN TRANSFÜZYONU (Hemofilikler hariç)	0	0,00
HEMOFİLİ HASTASI	1	0,03
ANNEDEN BEBEĞE GEÇİŞ	8	0,27
NAZOKOMİAL GEÇİŞ	0	0,00
BİLİNMIYOR	1993	67,08
ÇOKLU BULAŞ	35	1,18
TOPLAM	2971	100

* 15 Kasım 2022 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan

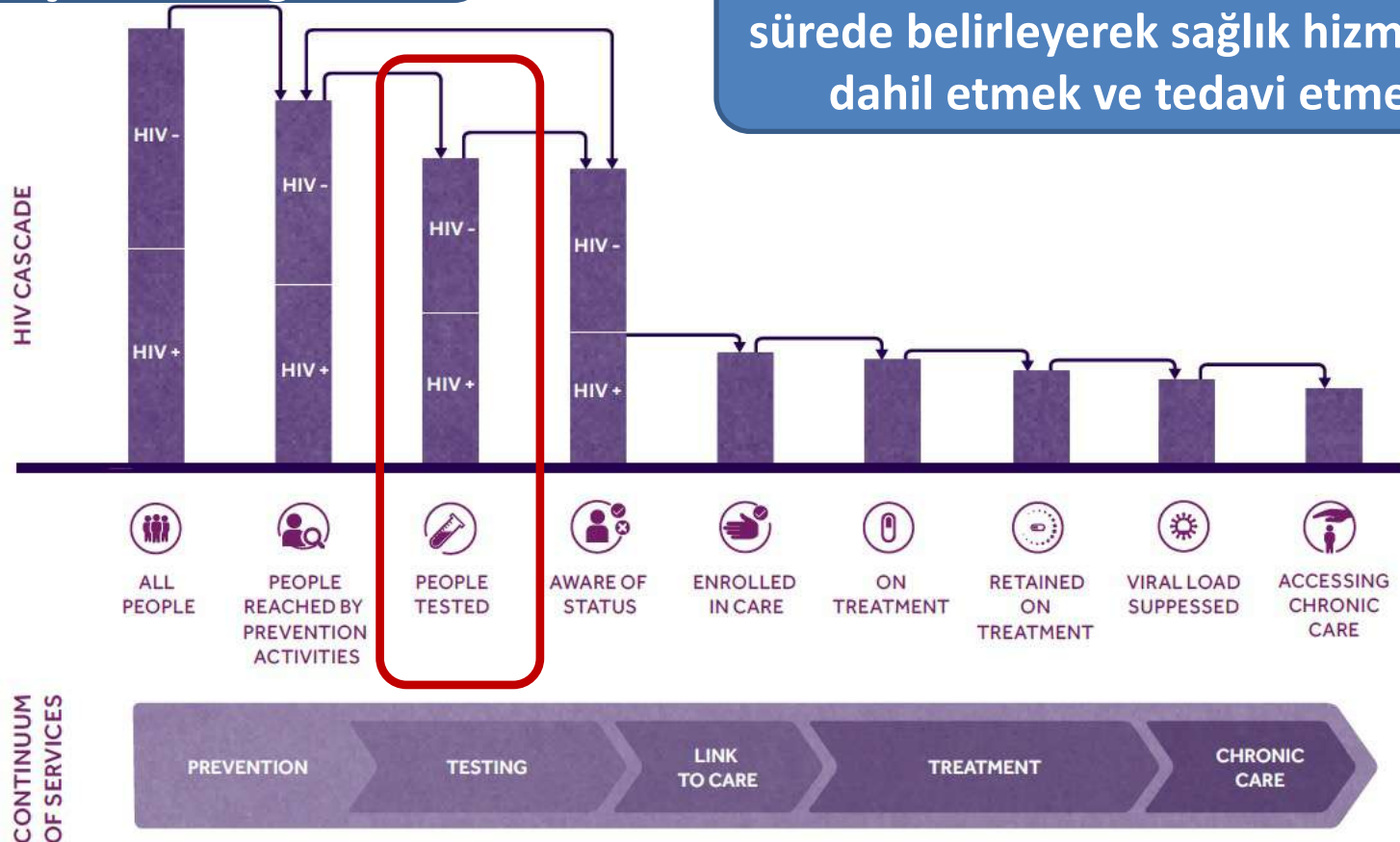
Türkiye'de HIV epidemiyolojisinde zamana göre değişim

- **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 yükselmiş** ($p<0,001$).
- Bulaş yolu bilinmeyen (%11-18)
- Vakaların %46.7'si CD4 T hücre sayısı <350 hücre/mm³

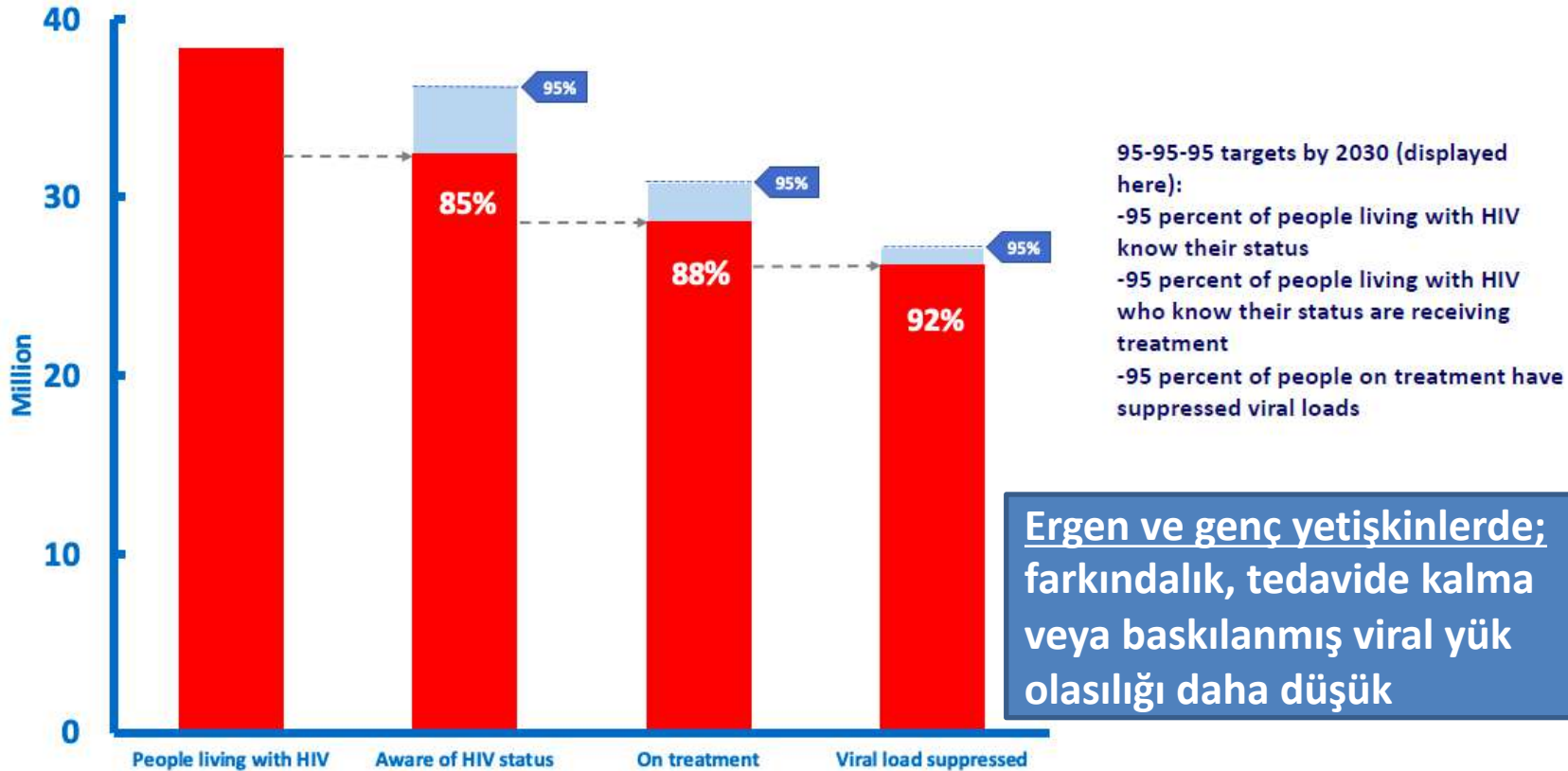
HIV hizmetleri ve kaskaddaki süreklilik

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 service cascade, global, 2021



Source: UNAIDS/WHO estimates

The denominator is the value from the previous bar in the last three bars. For example, 88% of people who were aware of their status were receiving ART.

HIV ile yaşayan hastaların %15'i durumunu bilmiyor

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)

HIV testi ve tanısı

Toplum temelli HIV testi hizmetleri

- Öncelikle **anahtar popülasyon ve partnerleri, genç kişiler, erkekler** önleme, tedavi ve bakım hizmetleriyle bağlantılı HIV testi hizmetleri önerilir.
- Toplum temelli HIV testi hizmetleri, tek HIV veya tbc, viral hepatit ve CYBİ gibi diğer infeksiyonlar için test ve tarama ile birlikte anne ve çocuk sağlığı ve doğum kontrolü gibi diğer toplum hizmetlerinin bir parçası olarak verilebilir.

DSÖ 2019 HIV testi önerileri

- Genel popülasyon
- Anahtar popülasyon
- Gebe ve doğum sonrası kadınlar
- Çiftler ve partnerler
- Adölesan (10–19 yaş) ve gençler (15–24 yaş)
- Korunmasız duyarlı popülasyon: Göçmenler, mülteciler, yerinden edilmiş insanlar ve diğer savunmasız nüfuslar

Öncelikli gruplar

- İnfant ve çocuklar (yüksek HIV insidansı bulanan ülkeler)
- Ergenler (**anahtar popülasyon, yüksek HIV insidansı bulanan ülkeler** ve düşük HIV insidansı olan bölgelerde konsantre HIV epidemisi yaşıyorsa ergenler HIV testine ulaşabilmeli)
- Tüm gebeler
- Çift ve partnerler

Kimlerden HIV testi isteyelim?

- CYBİ kliniklerine başvuran tüm kişiler (semptom ve risk faktörlerinden bağımsız olarak) [güçlü öneri]
- Tüm gebeler [güçlü öneri]
- Cinsel olarak aktif, erkeklerle seks yapan erkekler (MSM) [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]

Kimlerden HIV testi isteyelim?

- Akut retroviral hastalık veya immünbaskılanma ile ilişkili belirtileri olanlar [güçlü öneri]
- AIDS'i tanımlayan koşullar (kaposi sarkomu, tüberküloz gibi) [güçlü öneri]
- 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]

Kimlerden HIV testi isteyelim?

- 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]
- Günlük veya geçici partnerleri olan, cinsel açıdan aktif transseksüel erkekler [zayıf öneri]
- Yeni bir cinsel partneri olanlar [zayıf öneri]

Kimlerden HIV testi isteyelim?

- Seks işçiliği öyküsü olanlar [zayıf öneri]
- Kimyasal ilaçları etkisi altında cinsel ilişki (chemsex) bildiren kişiler [zayıf öneri]
- CYBİ olan kişiyle cinsel temasta bulunan kişiler [zayıf öneri]
- Tanımlanmış HIV enfeksiyonu riski bulunan kişilerle cinsel teması olanlar [zayıf öneri]
- Para veya uyuşturucu karşılığı cinsel ilişkiye girenler [zayıf öneri]
- Daha önce negatif test sonucuna dair belgelenmiş kanıtı olmayan HIV pozitif annelerin çocukları [zayıf öneri]

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 zorlaştıracakı 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

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

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

Düşük risk grup
(yıllık insidans: %0.01)

Her 2.4
yılda bir

Orta riskli grup
(yıllık insidans: %0.1)

Her 9
ayda bir

Yüksek riskli grup
(yıllık insidans: %1)

Her 3
ayda bir

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

Hedeflenen popölasyon grupları ve önerilen test sıklıkları (her yerde)

- **Erkeklerle seks yapan erkekler (MSM), trans kişiler ve seks işçileri:** En az yılda bir ve risk, cinsel davranış, CYBI öyküsü, PrEP veya PEP kullanımı, yerel HIV prevalansı/insidansına bağlı 3 ayda bir
- **Damariçi ilaç kullanıcıları:** Devam eden risk ve yerel HIV prevalansı/insidansına bağlı olarak her 3 ayda bir
- **Hapishanedeki kişiler:** Yılda bir
- **Göçmenler:** En az bir kez; bireysel risk ve yerel epidemiyolojiye göre daha sık olabilir
- **Evsiz insanlar:** En az bir kez; bireysel risk ve yerel epidemiyolojiye göre daha sık olabilir

Hedeflenen popülasyon grupları ve önerilen test sıklıkları (her yerde)

- **Gebeler:** Gebeliğin ilk iki trimestrinde bir kez, ancak risk devam ediyor ise tekrar test edilmesi
- **Hemodiyaliz hastaları:** Bir kez, ek risk varlığına göre tekrar test edilir.
- **Yeterli kontrol ve güvenlik önlemleri alınmadan önce kan ürünü, organ alıcıları veya cerrahi işlem geçirenler:** Bir kez
- **HIV, HBV, HCV tanısı konmuş kişilerle cinsel teması veya ortak enjektör paylaşanlar:** Bir kez, pencere periyoduna göre tekrarına karar verilir.

Türkiye’de HIV testi uygulamaları

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

Ülkemizde HIV testi kimlerde zorunlu?

- Kan/organ donörleri
- Kayıtlı seks çalışanları

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.
- **İkili HIV/sifiliz hızlı tanı testleri**, doğum öncesi HIV testi stratejileri ve algoritmalarında ilk test olarak kullanılması
- **HIV ile yaşayan ART kullanan bireylerin yeniden test yapılması, yanlış negatif sonuçlar verebileceğinden önerilmez.**

Kendi kendine HIV testi

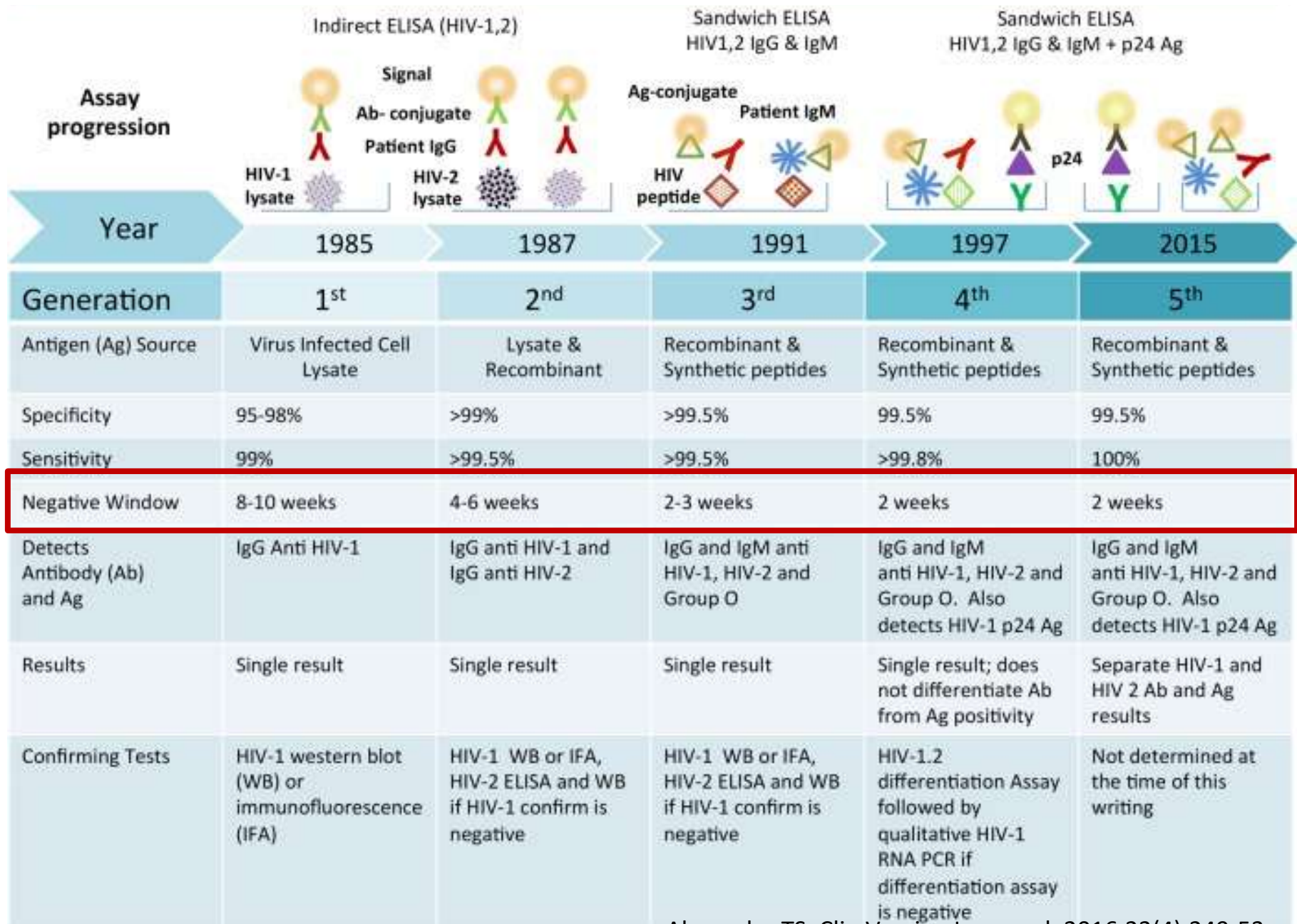
- Kendi kendine HIV testi (oral sıvı veya kan), HIV testi için bir yaklaşım olarak sunulmalıdır (güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt).
- Kendi HIV testi sonuçlarından emin olmayan herhangi bir kişi, eğitilmiş birinden test almaya teşvik edilmelidir.
- **Kendi kendine HIV testi, kesin bir HIV pozitif tanısı sağlamaz. Reaktif test sonucu olan kişiler, ulusal test algoritmasına göre ek test yapılmalıdır.**

Tanı

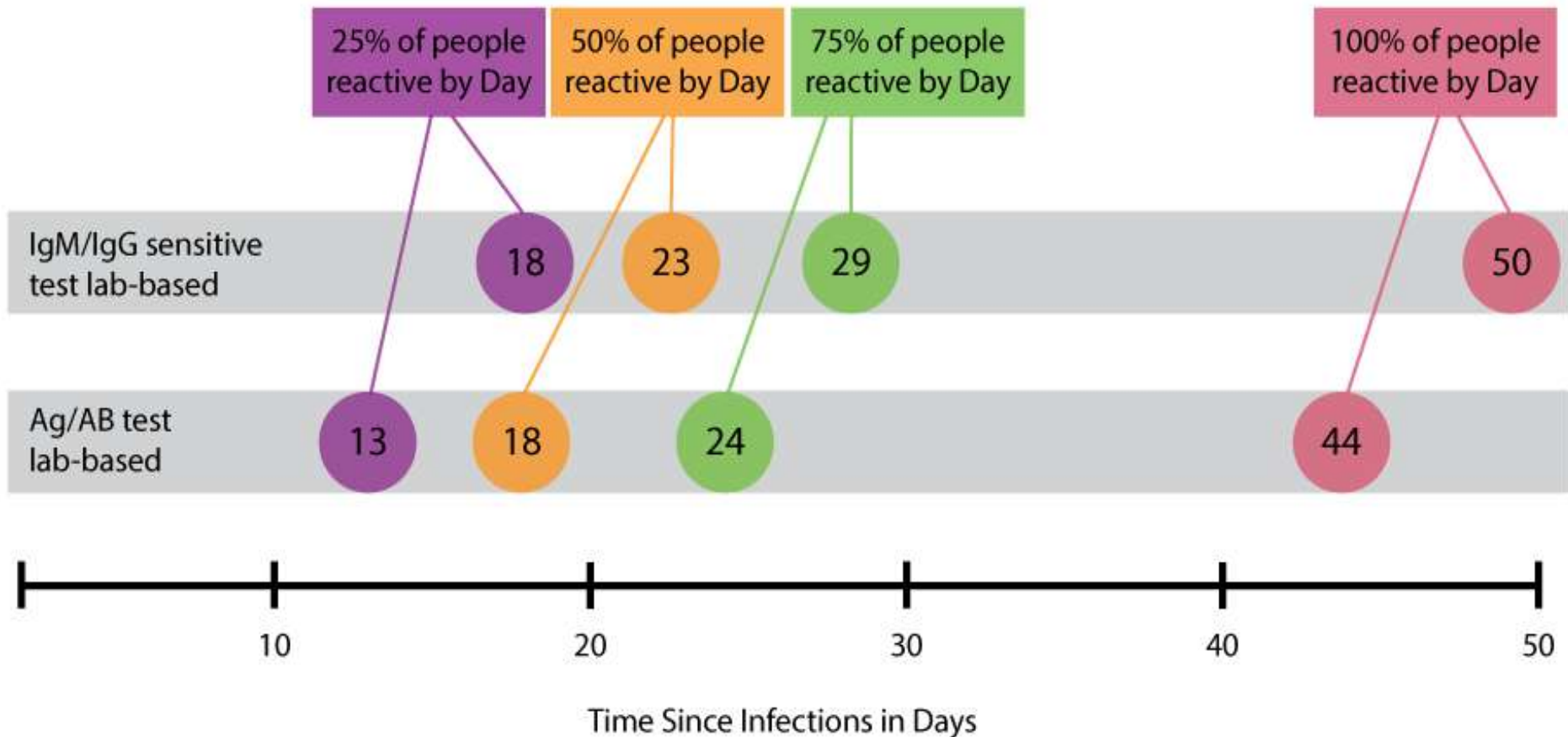
1985 -----> 2015

- **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**

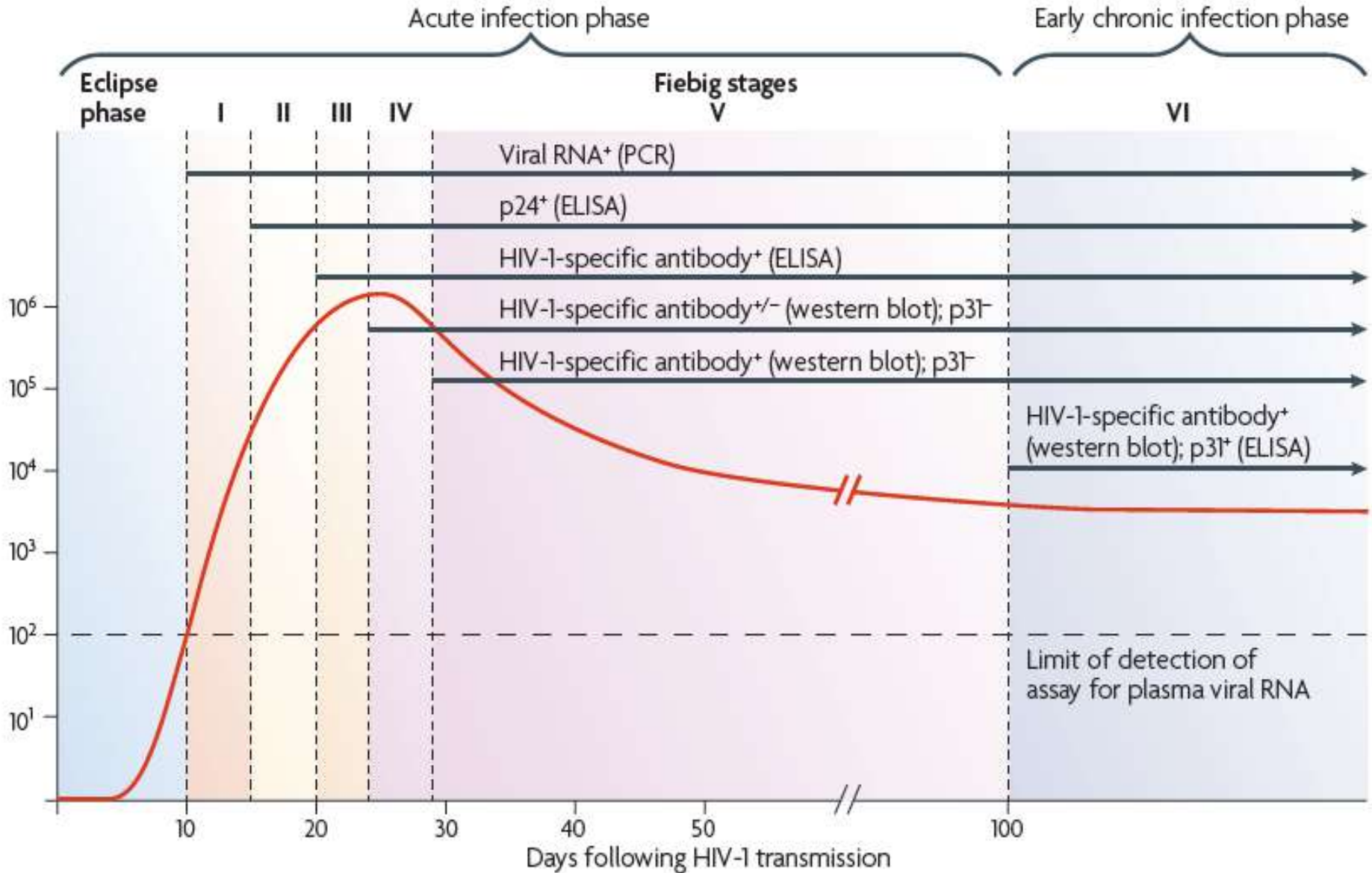
Tarama testleri: Enzim işaretli immünoassay (ELISA)



Laboratuvar test tiplerine göre HIV saptanma zamanı



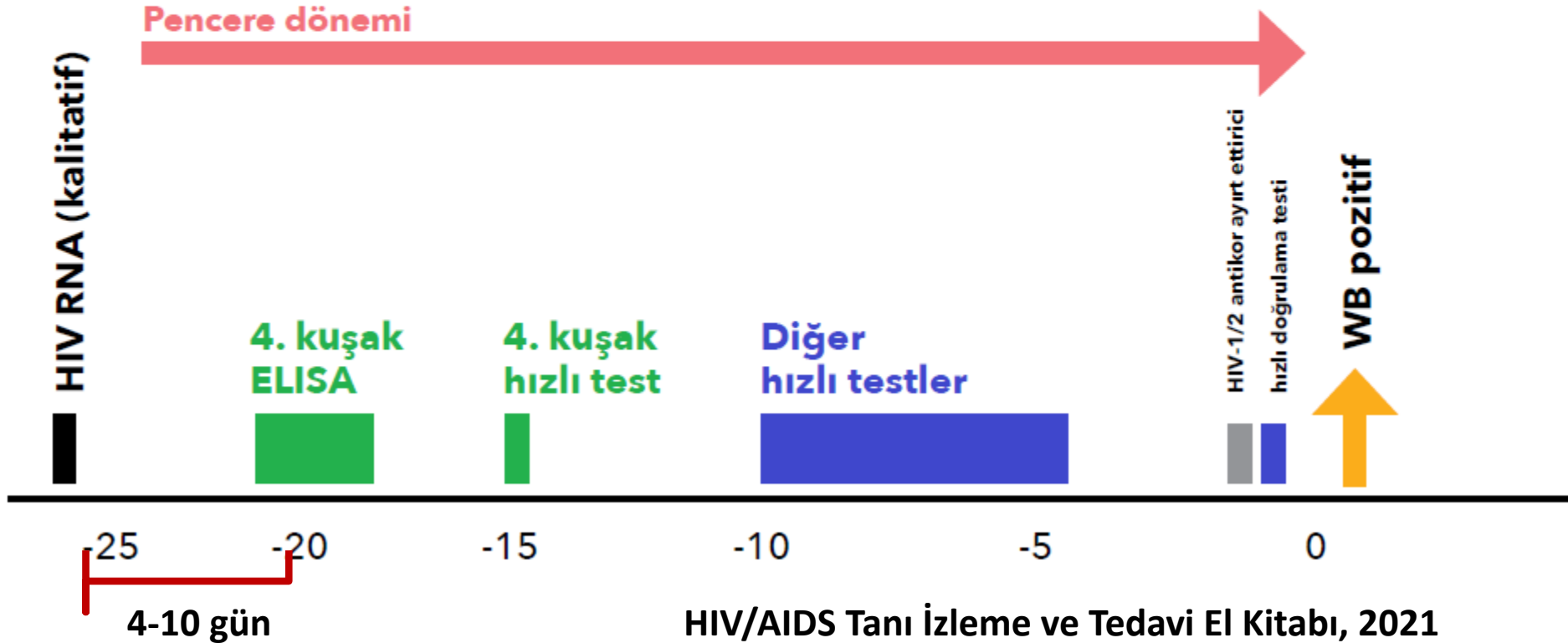
HIV infeksiyonu Flebig evrelemesi



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

HIV enfeksiyonunun 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
- Materyaller ucuzdur (kan, kapı)
- Test süresi kısadır
- Ekipman gerektirmez (minimal)
- Duyarlılığı yüksektir
- **Reaktif sonuçlar ag/ab ELISA için laboratuvara gitmelidir.**
- Sonuçlar görsel olarak izlenebilir
- Ev testleri ucuz

Dezavantajları

- Her çalışmada az sayıda test çalışılır
- Duyarlılığı değişir (kalibrasyon)
- Test süresi içinde
- **İnfüksiyonunda negatif olabilir**
- **İlermiş enfeksiyon/AIDS döneminde duyarlılığı azalmaktadır.**



Hızlı HIV testleri;

- **Gönüllü HIV danışmanlığı**
- **Antenatal tarama**
- **Acil operasyonlar**
- **İğne-kesici alet yaralanmaları**
- **Riskli popülasyon taraması**

Hızlı tanı testleri

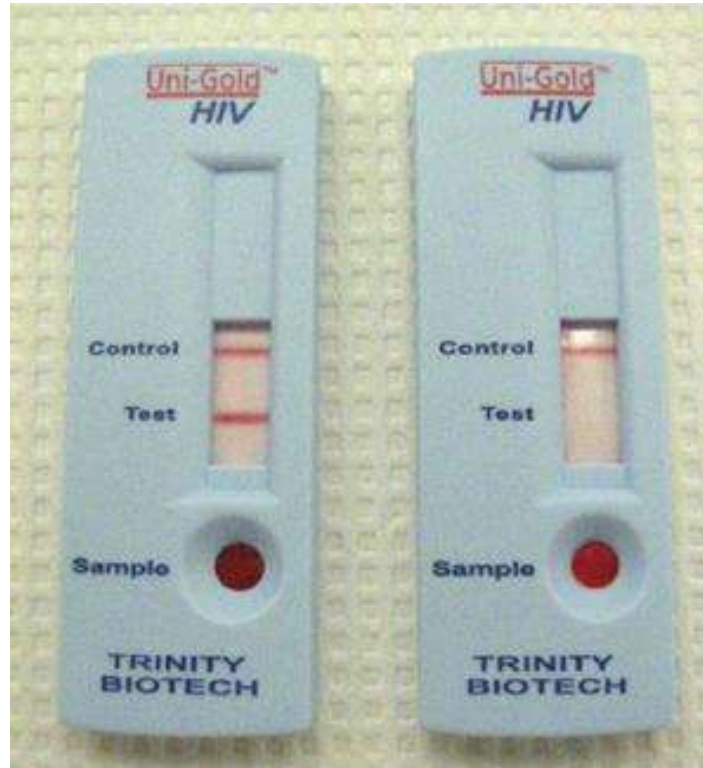
OraQuick Hızlı test

Uni-Gold Rapid Test

Biolytical Insti



RAPID HIV TEST
gives results in
twenty minutes



Clearview Stat-pak



Tarama testlerinde yalancı negatif sonuçlar

Biyolojik nedenler:

- **Erken HIV infeksiyonu**
- İmmün sessiz HIV infeksiyonu
- Kanser ve/veya kemoterapi kullanımı
- Yaygın değişken immün yetmezlik
- Hipogamaglobulinemi
- İmmüsupresif tedavi
- Kemik iliği transplantasyonu
- B hücre disfonksiyonu

Biyolojik nedenler:

- **Temas öncesi/sonrası profilaksi**
- İleri evre AIDS (nadiren)
- HIV-1 subtip O (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., anti-lenfosit antikor, antikollajen antikor, HLA pozitifliği)
- **Gebelik (özellikle multiparite)**
- Çoklu kan transfüzyonu
- Hipergamaglobulinemi
- Sifiliz, ebola, lassa,...
- Kronik alkol kullanımı

Biyolojik nedenler:

- **Malign neoplazmlar**, hematolojik malignite/lenfoma, multiple myeloma
- Alkolik hepatit, hepatit B
- Primer sklerozan kolanjit, primer bilier siroz
- Akut infeksiyöz mononükleoz

Tarama testlerinde yalancı pozitif sonuçlar

Biyolojik nedenler:

- Pasif immunizasyon, yakın zamanda aşılama (Hepatit B, kuduz, tetanoz, influenza)
- Hemodiyaliz, renal transplantasyon, organ transplantasyonu
- HAV IgM, anti-Hbc IgM, HSV-1, HSV-2 enfeksiyonu

Biyolojik nedenler:

- Tüberküloz, sıtma, Dang ateşi, lepra
- **HIV aşısı uygulanması**
- **İnfluenza aşısı**
- Akut viral enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonu

Teknik nedenler:

- Teknik hata
- Kitte kullanılan antijen ve antikor özelliği

Akut HIV infeksiyonunun tanısında 4. ve 5. kuşak HIV-1/HIV-2 ag/ab testlerinden sinyal-cutt of oranı (S/CO) ve antijen indeksinin kullanılması

127 kişi 4. ve 5. kuşak ELISA pozitif
Ab doğrulama testi belirsiz veya negatif



38 kişi
Akut HIV infeksiyonu

89 kişi
Yalancı pozitiflik

S/CO oranı için 3,78 eşik değer;
duyarlılığı %96,3 ve özgüllüğü %93,4

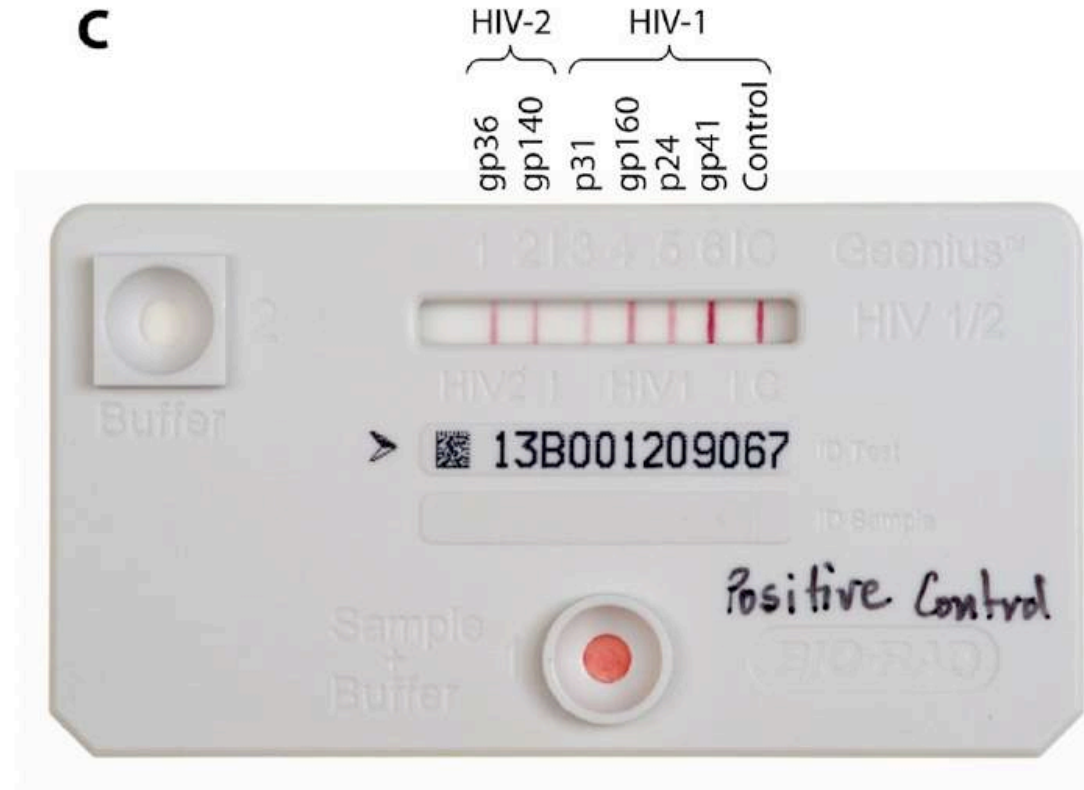
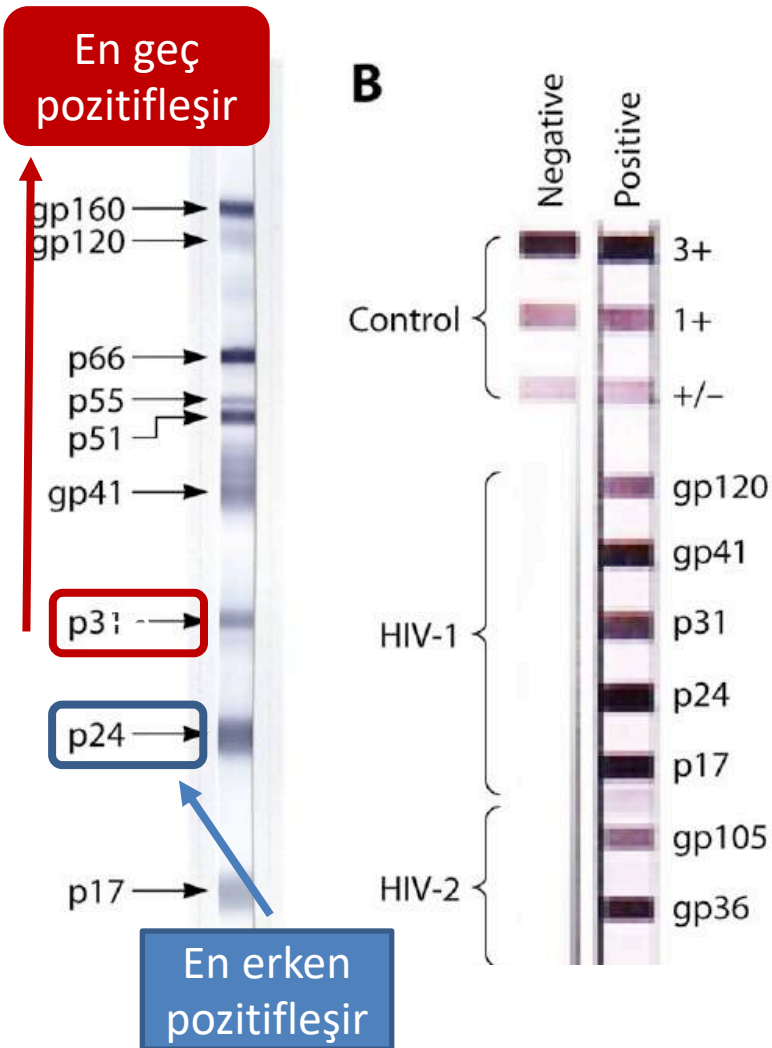
Antijen indeksi /AI) 2,83 eşik değer;
duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %96,4

AI ve S/CO oranı değerleri medyanlardan belirgin yüksek olan iki yanlış pozitif sonucun biyolojik yalancı pozitif oluşabileceğini gösterdiği belirtilmiş.

HIV Doğrulama testleri

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

Üç doğrulama testi; Western blotlama (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 antikorları
- 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

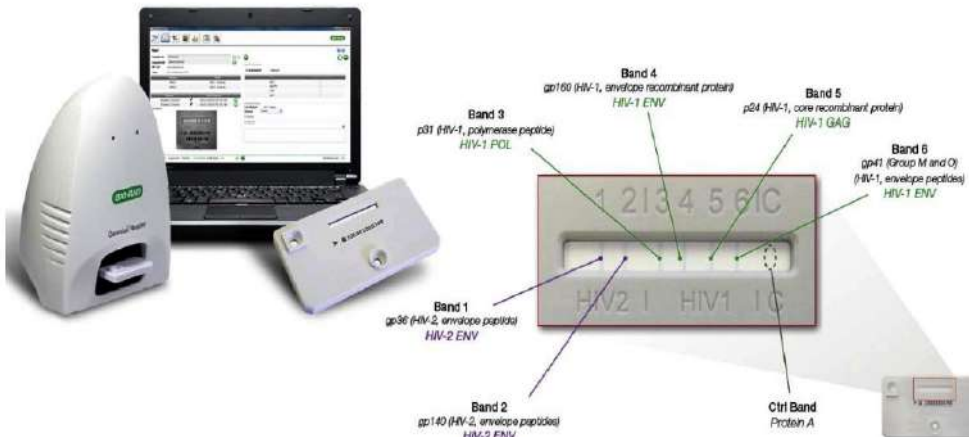
HIV 1/2 ayırt edici test: Geenius HIV-1/2

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.



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

HIV-1 kor proteinleri (gag): P24

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

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

• P36 + p140= **HIV-2**

A. Negatif test sonucu



B. HIV-1 Pozitif test sonucu

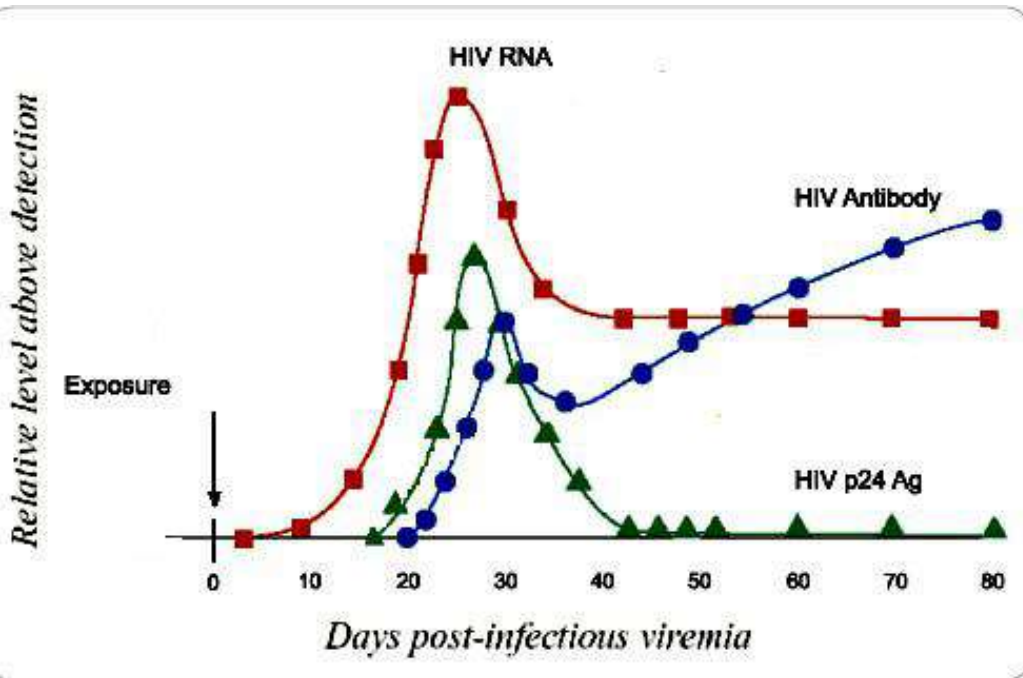


C. HIV-1 ve 2 Pozitif test sonucu



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*



TMA (Transkripsiyon aracılı amplifikasyon)

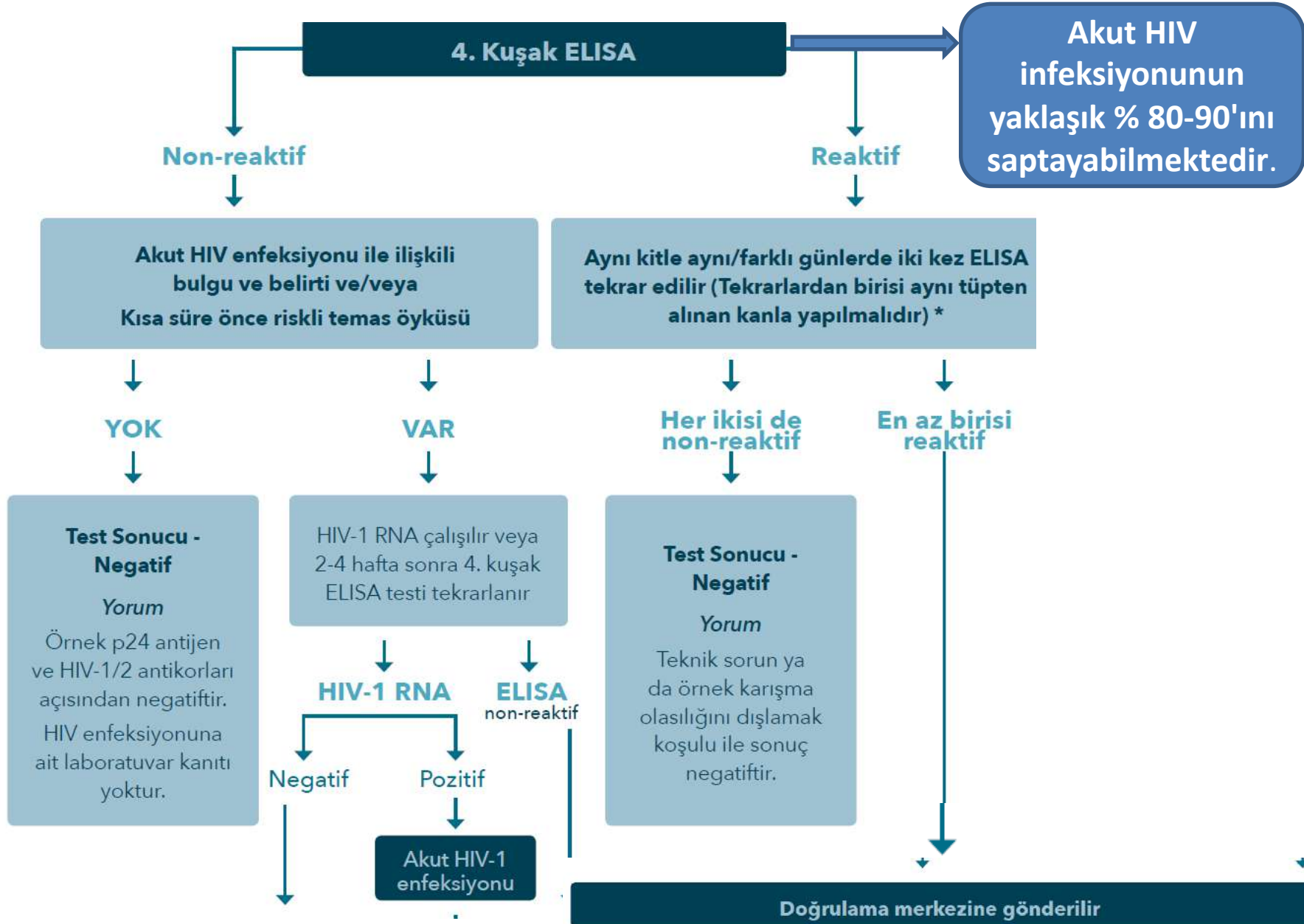
- Tanı amaçlı tek FDA onaylı kalitatif RNA testi
Hologic Aptima HIV-1 Qualitative NAT
- GenProbe Aptima
- Sadece manual
- Alt saptama limiti ~30 RNA kopya/ml



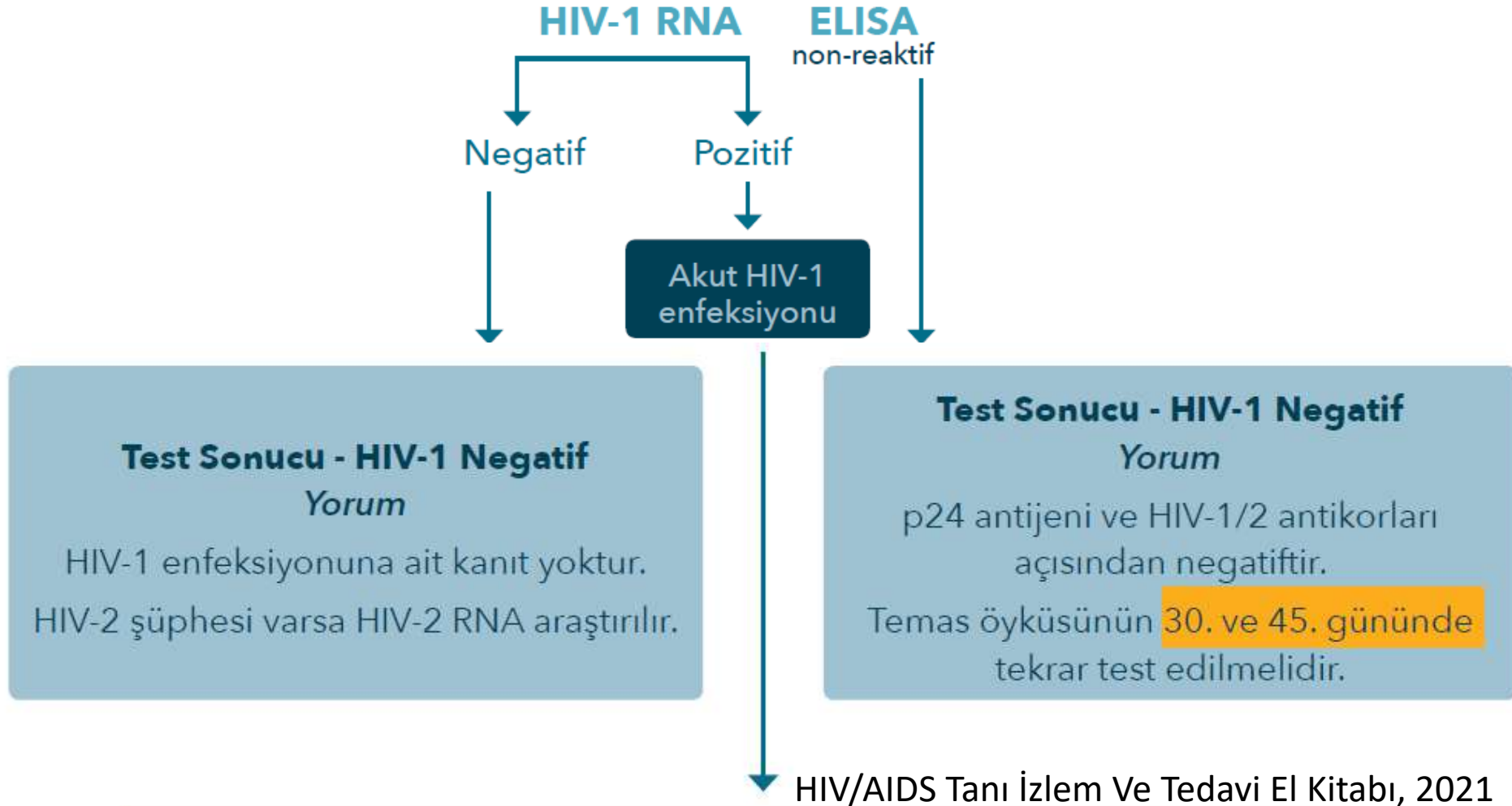
Moleküler testler

- Testlerin çoğunda alt saptama sınırı yaklaşık 50 kopya/ml
- Test maliyetleri hala yüksek
- Özel ekipman, laboratuvar donanımı, eğitilmiş personel gerektirmesi
- Tüm HIV-1 alt tipleri eşit duyarlılıkta saptayamamaktadır.
- HIV-2 için ise ticari bir test bulunmamaktadır.
- **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)

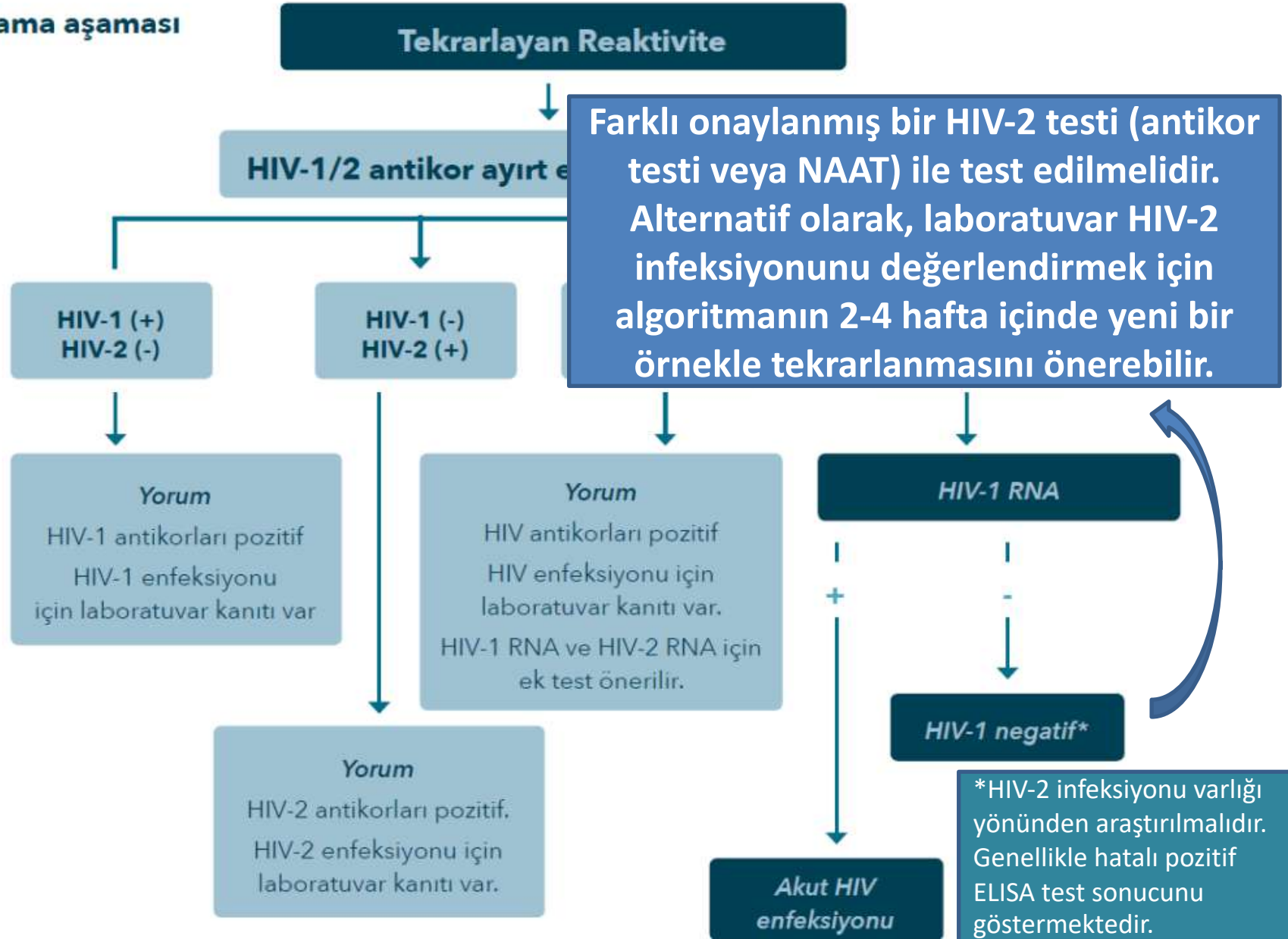


HIV enfeksiyonlarının taramasına yönelik ulusal algoritma (2018)



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?
- Henüz FDA onaylı HIV-2 RNA yok
- 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

+2-3 ay

4. Test: 4-6 ay arası

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

HIV-1 DNA veya RNA

DHHS, 30 Aralık 2021

Pozitif

En kısa sürede tekrarlanır

Pozitif

HIV-1 Pozitif

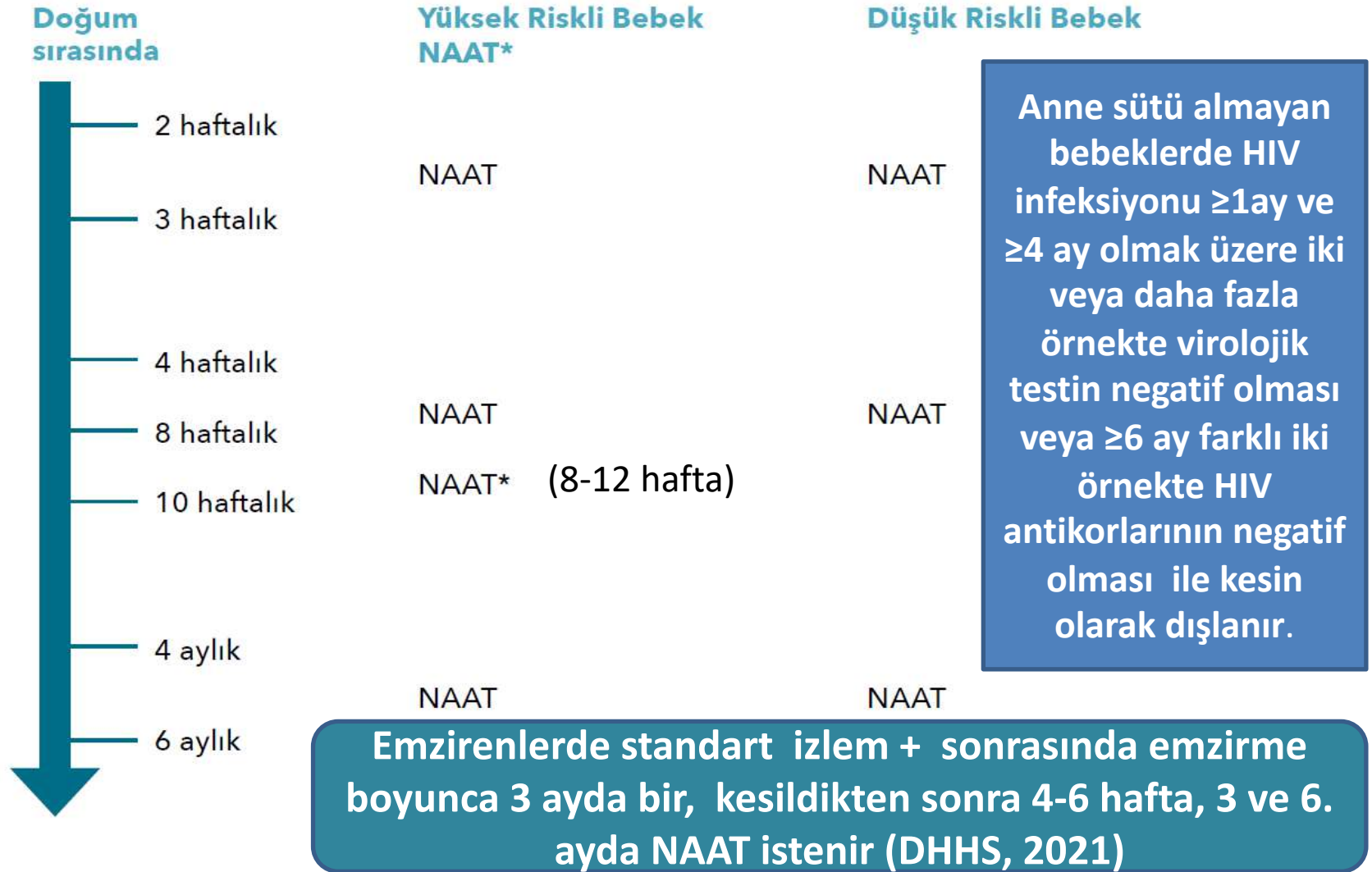
Negatif

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

- Bebeğe anne sütü verilmemelidir. Bebeğin anne sütü aldığı sürece risk altında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.
- Anne sütü almayan, altı aydan büyük bebeklerde iki veya daha fazla HIV antikor testi negatifliği ile HIV enfeksiyonu dışlanır.

Emzirme sona erdikten en az 3 ay sonra
DSÖ, 2021

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



Sonuç

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



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



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