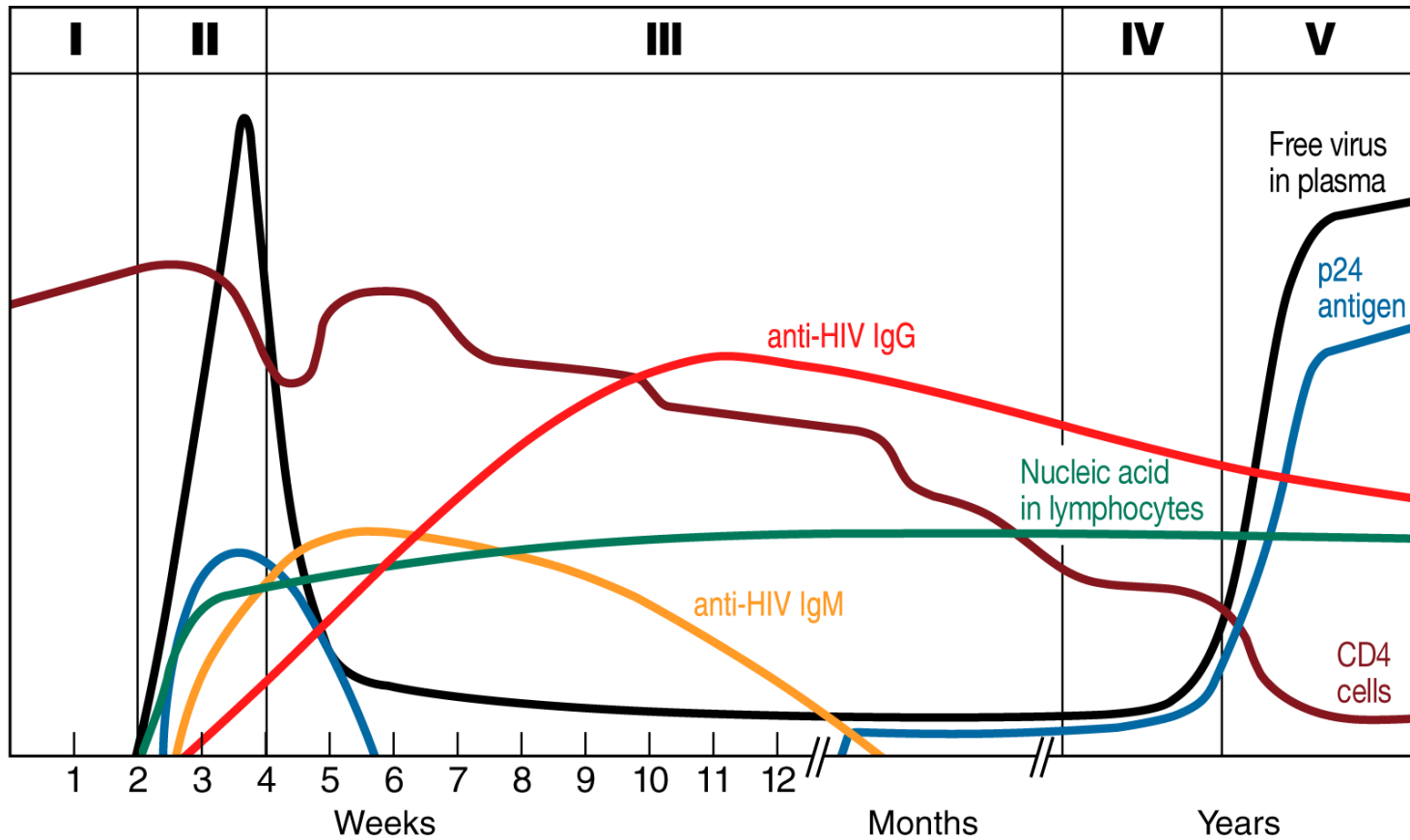


# Ülkemizde Tanı Algoritması Değişmeli mi?

Kenan MIDİLLİ-Selim BADUR

# HIV Enfeksiyonunda Viral Belirteçler



## Akut retroviral semptomlar

HIV RNA (Enf. 10. günü)

p24 antijen ELISA (Enf. 15. günü)

4. Kuşak (p24 antijen + antikor) ELISA (Enf. 20-30. günü)

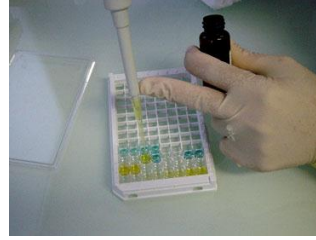
HIV antikor duyarlı ELISA (standart)

HIV antikor WB

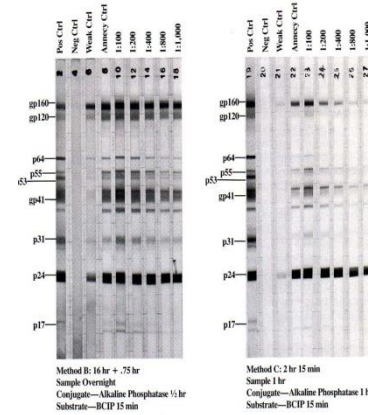
HIV antikor az duyarlı ELISA

# Tanıda Kullanılan Testler

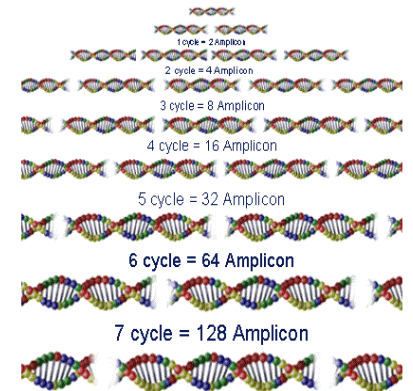
- EIA



- "Doğrulama" testleri

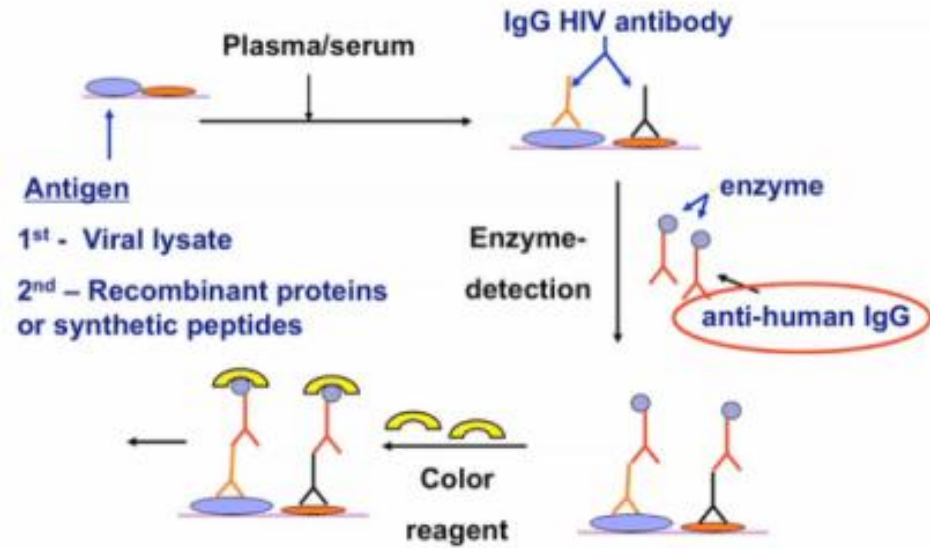


- Moleküler biyoloji testleri



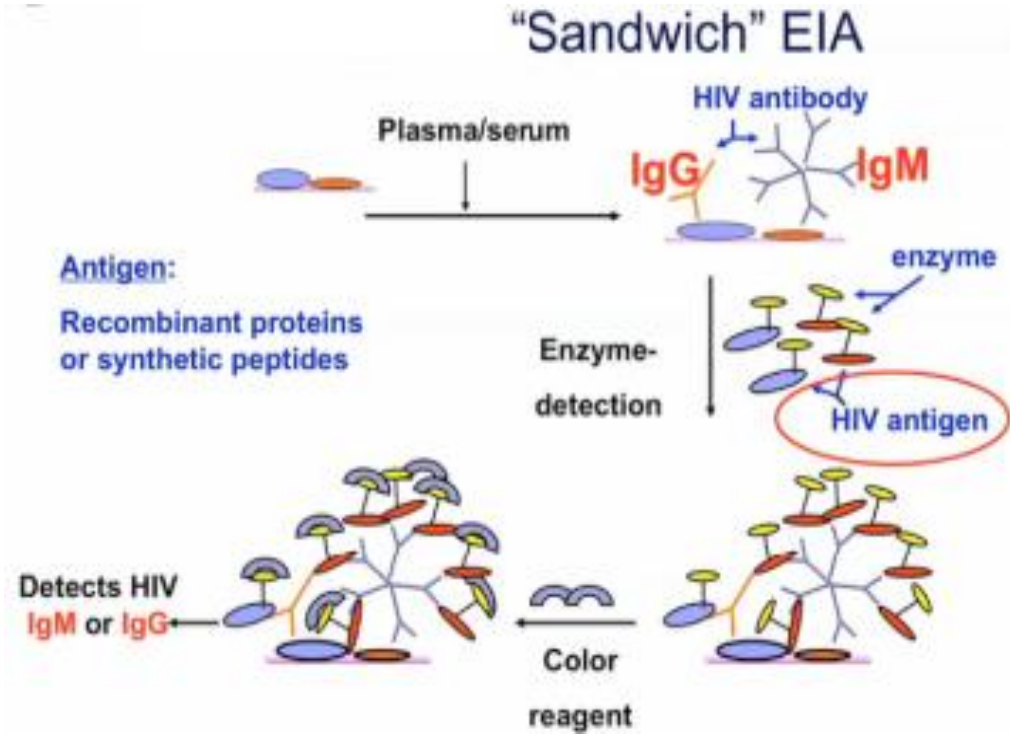
# 1. ve 2. Kuşak EIA

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



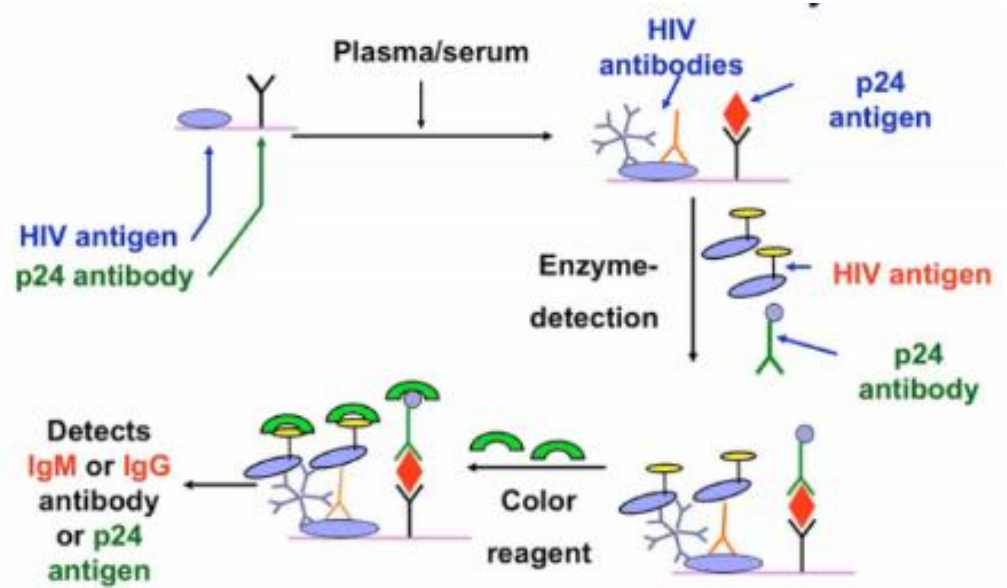
# 3. Kuşak EIA

- Konjüğe olarak işaretli antijen kullanılıyor
- IgG ve IgM sınıfı antikorları saptayabiliyorlar



# 4. Kuşak EIA

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

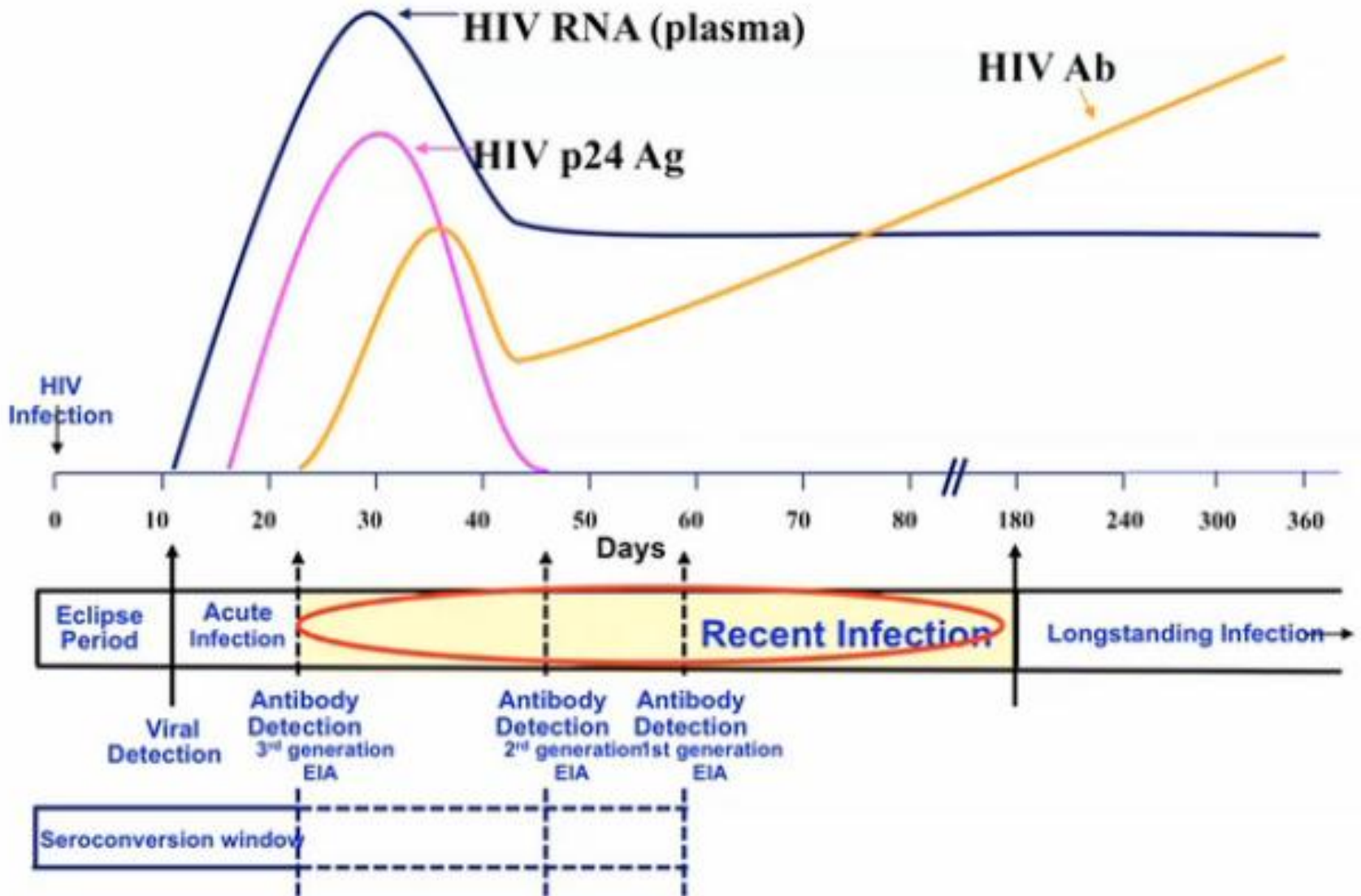


# Anti-HIV EIA Testlerin Evrimi...

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

Generation	1st	2nd	3rd	4th	
Antigen					
Sample					
Conjugate					
Signal					
<b>Antigen</b>	<i>Lysate</i>		<i>Recombinant &amp; 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	

# Testlerin Gelişimi ile Pencere dönemi Kısılıyor





# HIV ENFEKSİYONUN EDİNİLMESİ İLE GÜVENİLİR BİR ŞEKİLDE SAPTANABİLİNMESİ 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

# Anti-HIV EIA Testleri İçin Eksternal Kalite Kontrolünün Önemi...

Table 1. Results of a National Serology Reference Laboratory external quality-assessment scheme for testing for antibodies to HIV.

Laboratories	Laboratories (n)	Laboratories reporting aberrant results
Australian	105	14 (13.5%)
International	88	20 (22.5%)

*An external quality-assessment scheme panel of five HIV-positive and five HIV-negative samples was tested by 105 Australian laboratories and 88 national level laboratories from the southeast Asian and western Pacific regions.  
Data taken from [9].*

# Testlerin Kullanım Alanları-1

---

- **Testler farklı amaçlarla uygulanabilir:**
  - Tanı, tarama, doğrulama...
- **Test algoritması:**
  - HIV enfeksiyonunun varlığını ya da yokluğunu belirlemek için uygulanacak testlerin sırasının adım adım planlanması

# Testlerin Kullanım Alanları-2

---

- **Test seçimi ve algoritmaların belirlenmesinde:**
  - Test edilecek topluluğun özellikleri  
(Genel toplum taraması / özel bir grup; Gönüllülük, kendi isteği, zorunluluk, takip, kollaborasyon..)
  - Hastalığın seyri ve evreleri
  - Testin uygulanacağı ortam – Poliklinik, laboratuvar, ...
  - Maliyet ve insan kaynakları

# Testlerin Kullanım Alanları-3

---

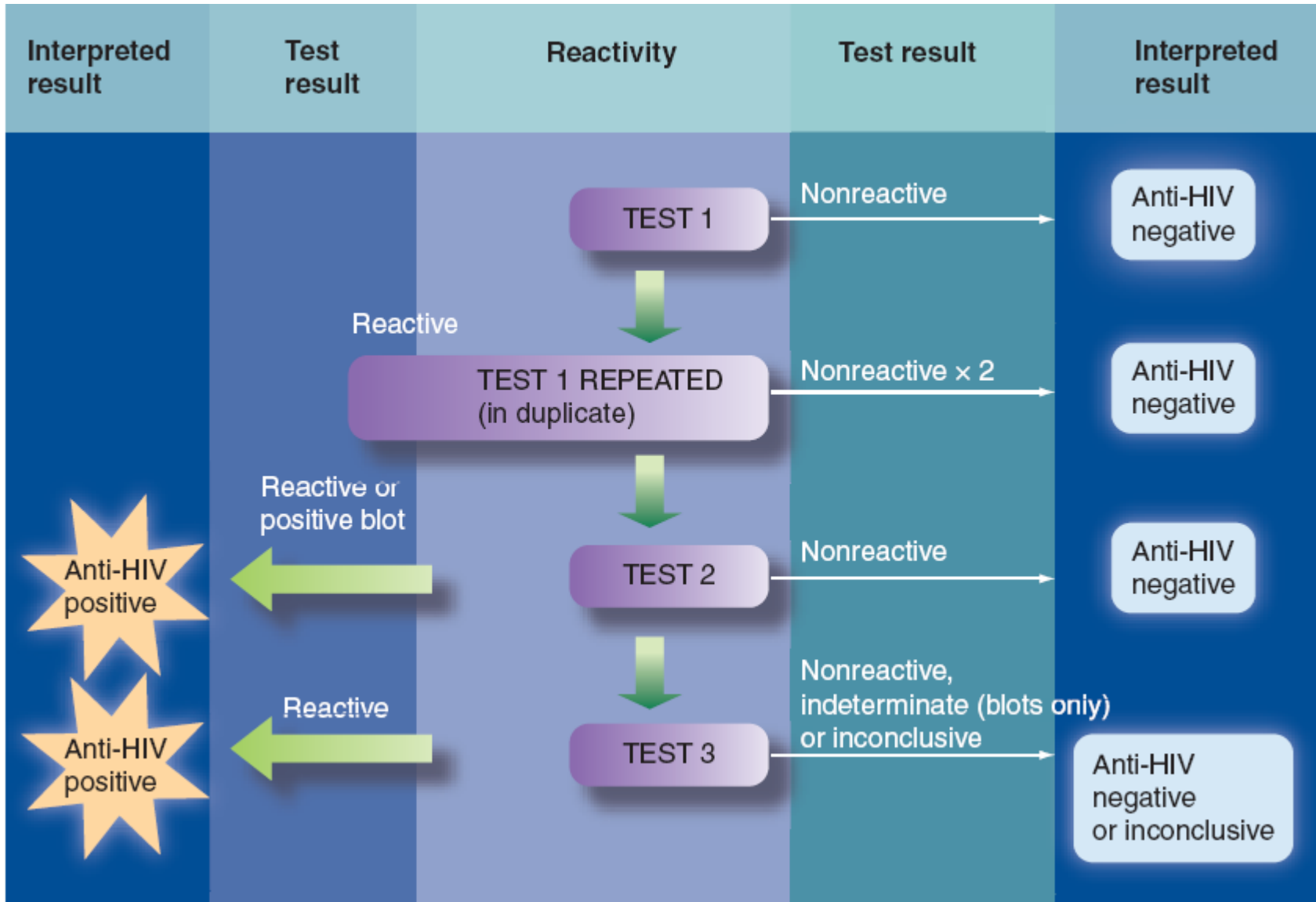
- **Test edilecek toplulukta hastalığın prevalansı:**
  - Prevalansın düşük olduğu bir toplulukta testin özgüllüğü (yalancı pozitiflikleri engellemek için)
  - Prevalansın yüksek olduğu bir toplulukta testin duyarlılığı (yalancı negatiflikleri engellemek için)
- **Hiçbir durumda sıfır hata olanaklı değil (!)**
  - Testlerin kombinasyonu
    - \* hem tarama aşamasında (Örnek: Combi testler)
    - \* hem de sonuçların doğrulanmasında (Örnek: EIA+WB)

# Tanısal Özgüllük

---

- HIV prevalansı %0.4 olan bir toplulukta (1000 kişi) Duyarlılığı %99.6 olan bir kit ile test edildiğinde: **PPD:%50**
- HIV prevalansı %10 olan bir toplulukta (1000 kişi) Duyarlılığı %99.6 olan bir kitle test edildiğinde: **PPD:%96**
- Düşük prevalanslı ülkelerde doğrulama testlerinin önemi büyüktür
- Prevalans arttıkça **yanlış pozitif test sonuçlarının %'si azalacaktır.**

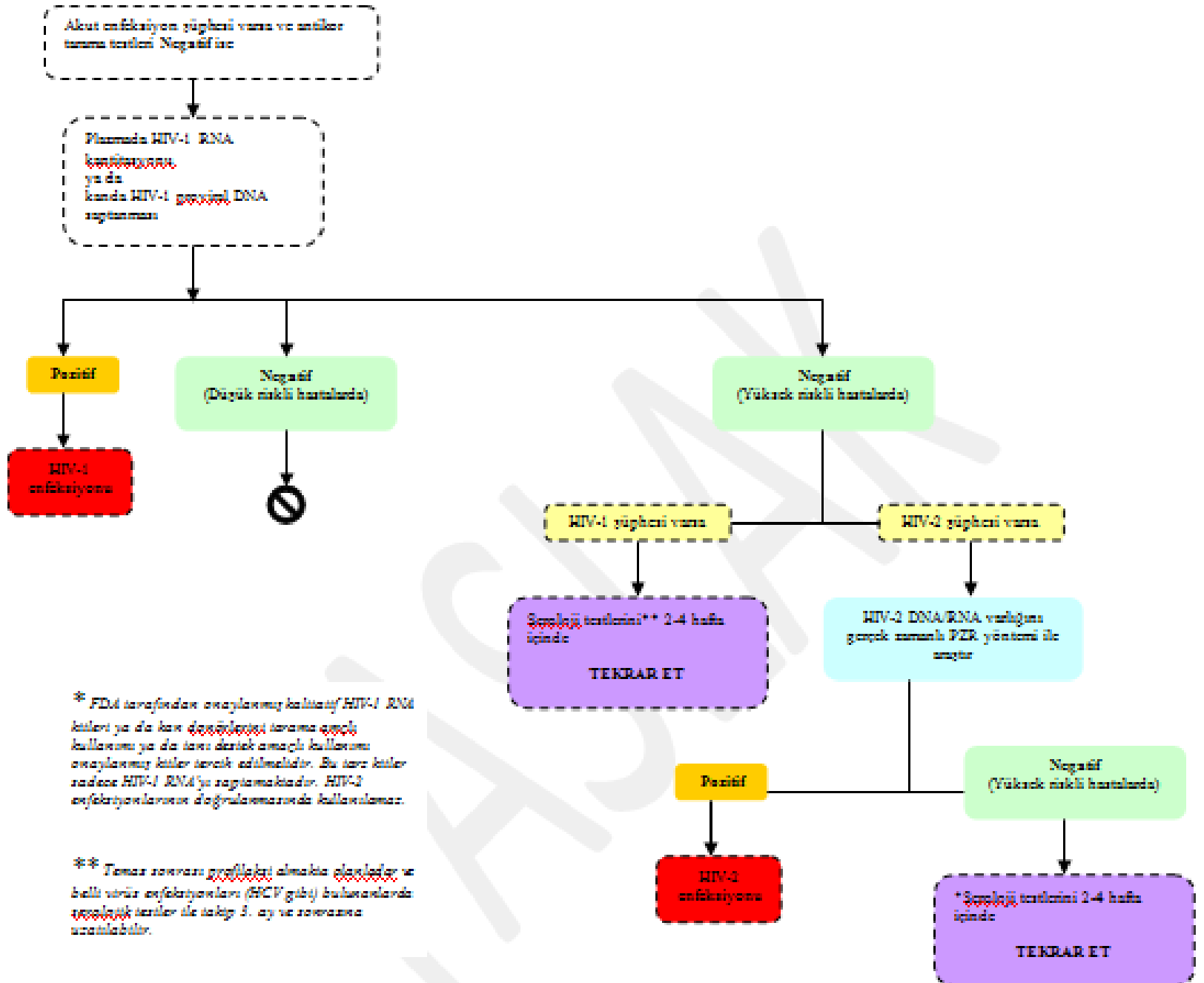
# Farklı Algoritmalar...





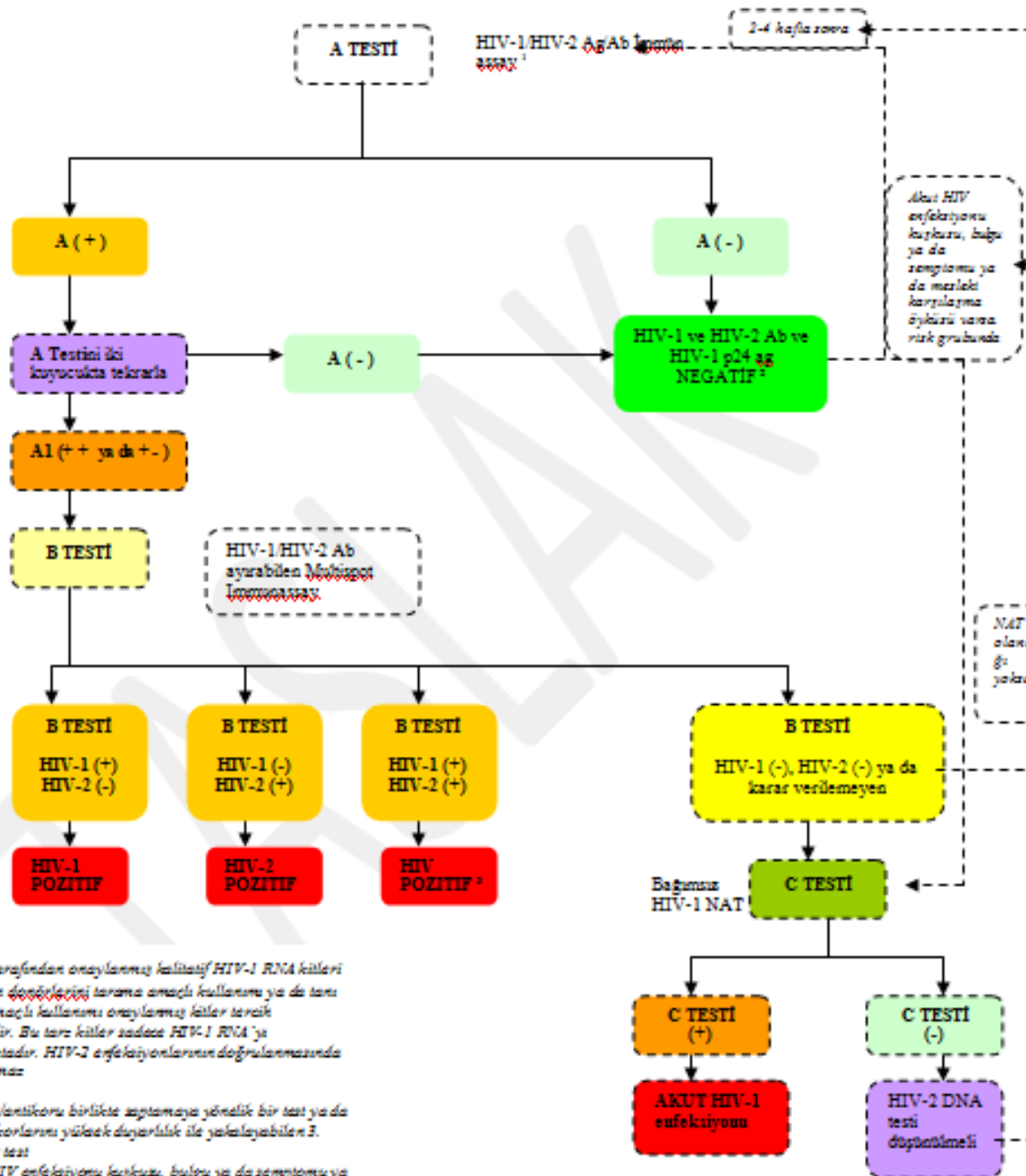


Şekil 2. Akut HIV enfeksiyonu düşünülen durumlarda tanı algoritması



\* FDA tarafından onaylanmış kalitatif HIV-1 RNA testleri ya da kav ~~şüpheli~~ tarama ~~çipli~~ kullanımı ya da ~~veri~~ ~~denet~~ ~~amaçlı~~ kullanımı onaylanmış ~~kitler~~ ~~taraf~~ ~~ile~~ ~~edilmiştir~~. Bu ~~test~~ ~~kitler~~ sadece HIV-1 RNA'ya saptamaktadır. HIV-2 enfeksiyonlarının doğrulanmasında kullanılmamalıdır.

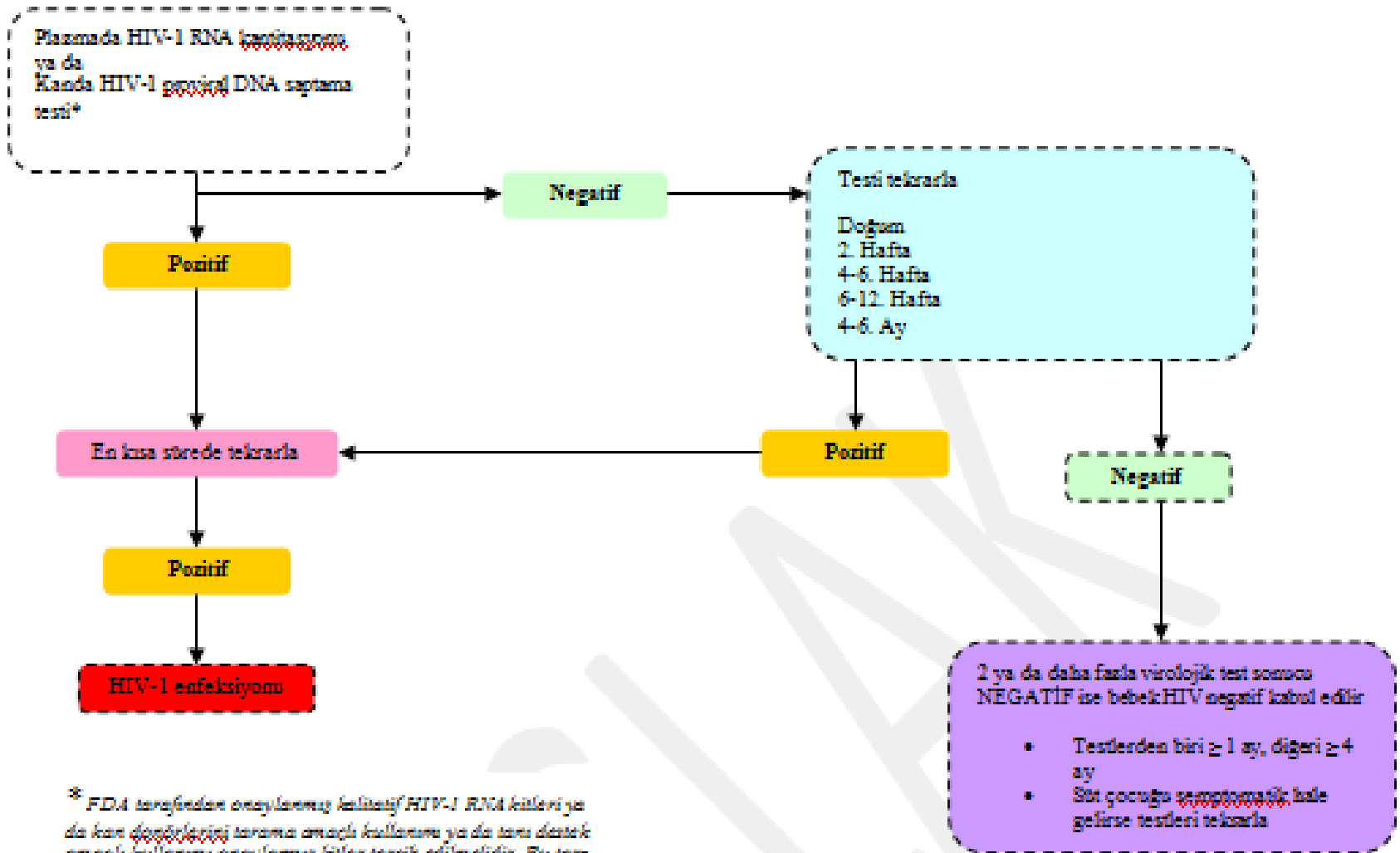
\*\* ~~Testin~~ ~~sonuçları~~ ~~güvenilirliği~~ almakta ~~çalışmalar~~ ~~ve~~ ~~belli~~ ~~virüs~~ ~~enfeksiyonları~~ ~~(HCV~~ ~~gibi)~~ ~~bulunanlarda~~ ~~şüpheli~~ ~~testler~~ ~~ile~~ ~~tekrar~~ ~~3.~~ ~~ay~~ ~~ve~~ ~~sonrasında~~ ~~uzatılabilir~~.



\* FDA tarafından onaylanmış kalitatif HIV-1 RNA kitleri ya da kan donörleri tarama amaçlı kullanımı ya da tani destek amaçlı kullanımı onaylanmış kitler tercih edilmelidir. Bu tarz kitler sadece HIV-1 RNA'ya sahiptir. HIV-2 enfeksiyonlarının doğrulanmasında kullanılmaz.

<sup>1</sup>. Antijen/antikorun birlikte saptanması yemelik bir test ya da IgM antikorlarının yüksek duyarlılık ile yakalayabilen 3. kuşak bir test.

<sup>2</sup>. Akut HIV enfeksiyonu kuşkusu, bulgu ya da semptomu ya da merkezi karayoluna aykırı vaka risk grubunda olabilir.



\* FDA tarafından onaylanmış kaliteli HIV-1 RNA kitleri ya da kan çıkışı için tarama amaçlı kullanıma ya da tanı destek amaçlı kullanıma onaylanmış kitler tercih edilmelidir. Bu test kitleri sadece HIV-1 RNA'ya saptamaktadır. HIV-2 enfeksiyonlarının doğrulanmasında kullanılmamalıdır.

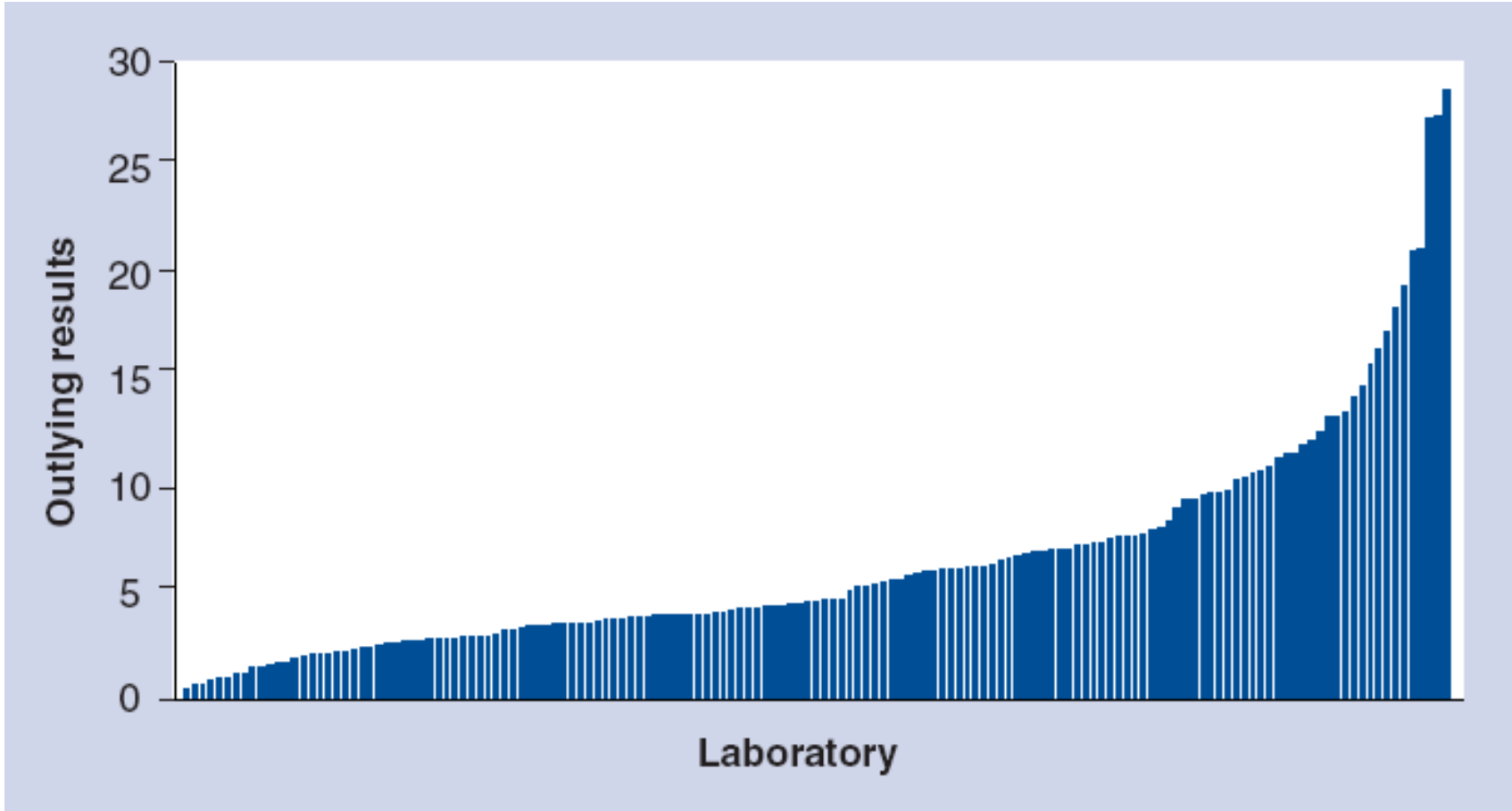
\*  $\geq 1$  aylık çocukta HIV p24 antijeni testi (PZR) değil daha az duyarlı pozitifliği pozitif virolojik test olarak kabul edilir.

\* 6. aydan sonra iki negatif HIV antikor testi sonucu HIV enfeksiyonunu dışlar.

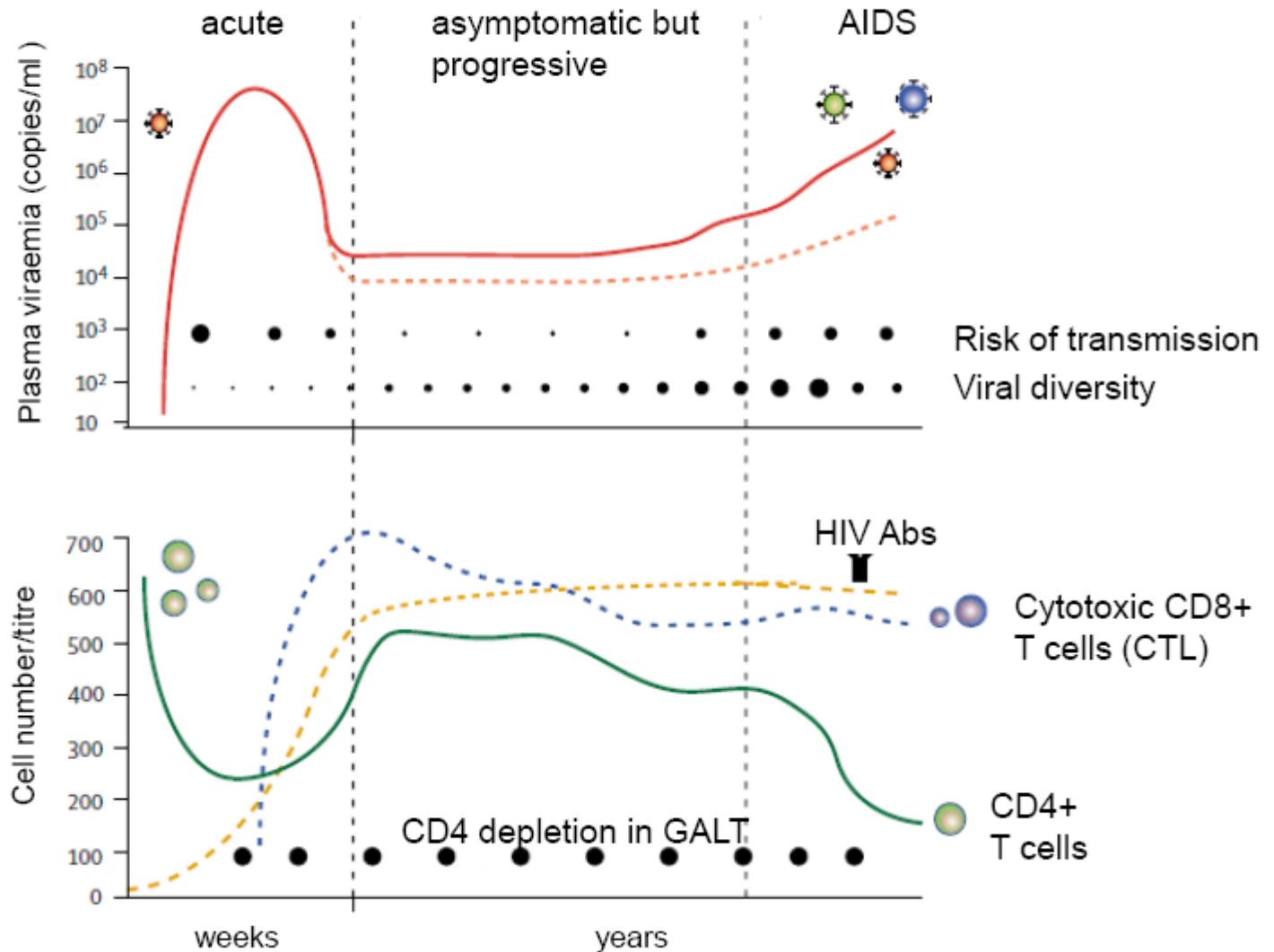
\* Yukarıdakilerin başında kit kullanılırsa 10.000 kopyayı altındaki sonuçlar yanlış pozitif olabilir.

**Table 5. Evaluations using the  $\delta$  statistic may define deficiencies in an assay's performance.**

<b>Sample type (n)</b>	<b>Mean ratio of population log[S:CO] (range)</b>	<b>Estimated sensitivity (%; 95% CI)</b>	<b><math>\delta</math>-value</b>
Anti-HIV-1 positive – NRL (205)	48.3 (16.4– $\geq$ 50)	100 (97.7–99.9)	+19.6
Anti-HIV-2 positive – NRL (27)	11.6 (0.46–48.3)	92.6 (74.2–96.7)	+1.4
Anti-HIV-2 positive – manufacturer's data (100)	9.5 (1.06– $\geq$ 50)	100 (95.4–99.9)	+2.2

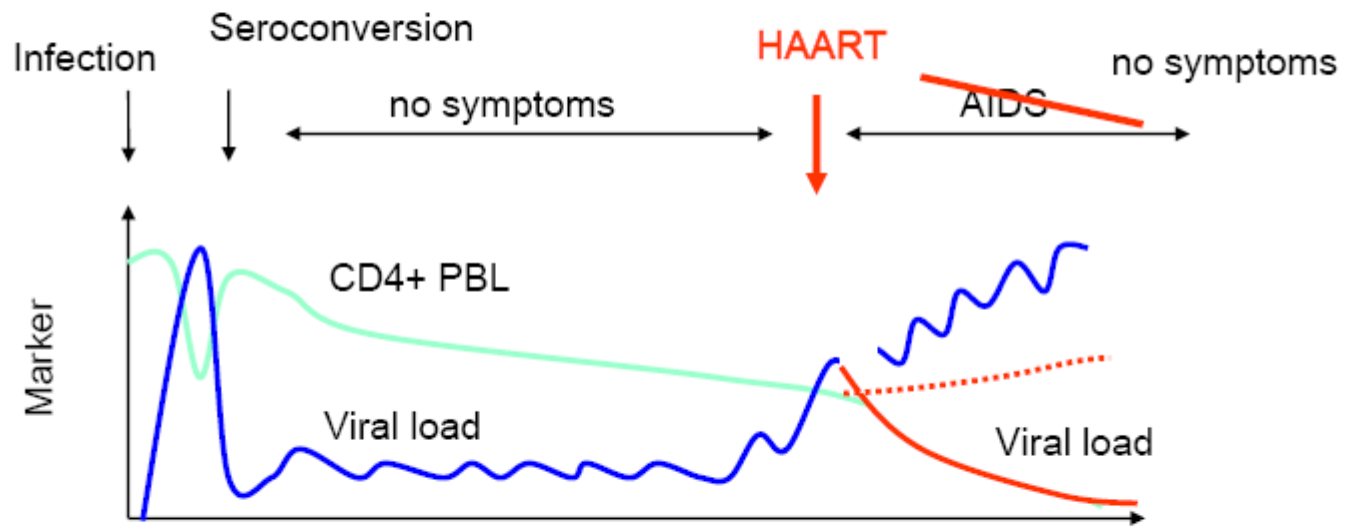


# Course of HIV-1 infection

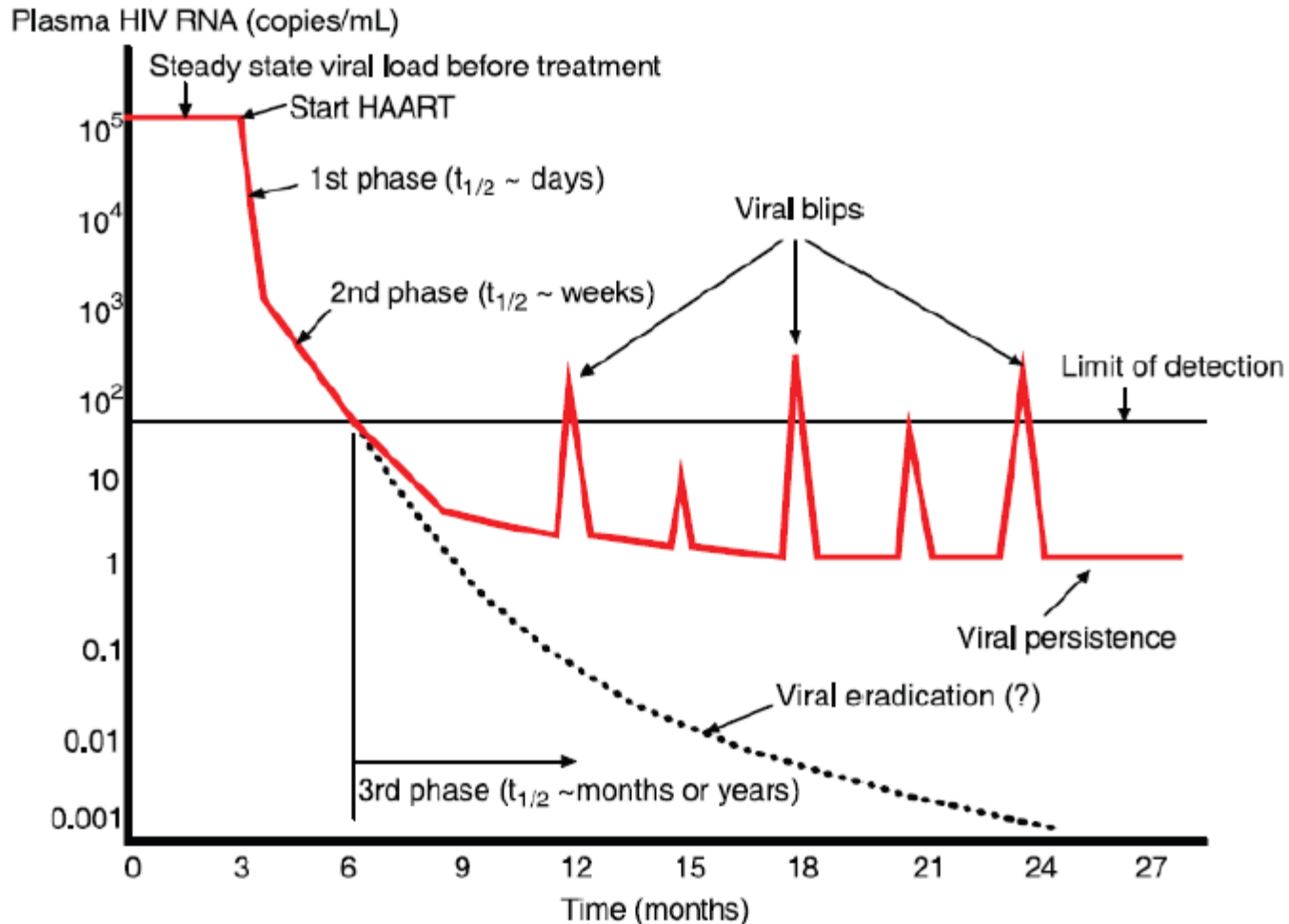


Simon et al, Lancet, 2006

# Highly active antiretroviral therapy (HAART)

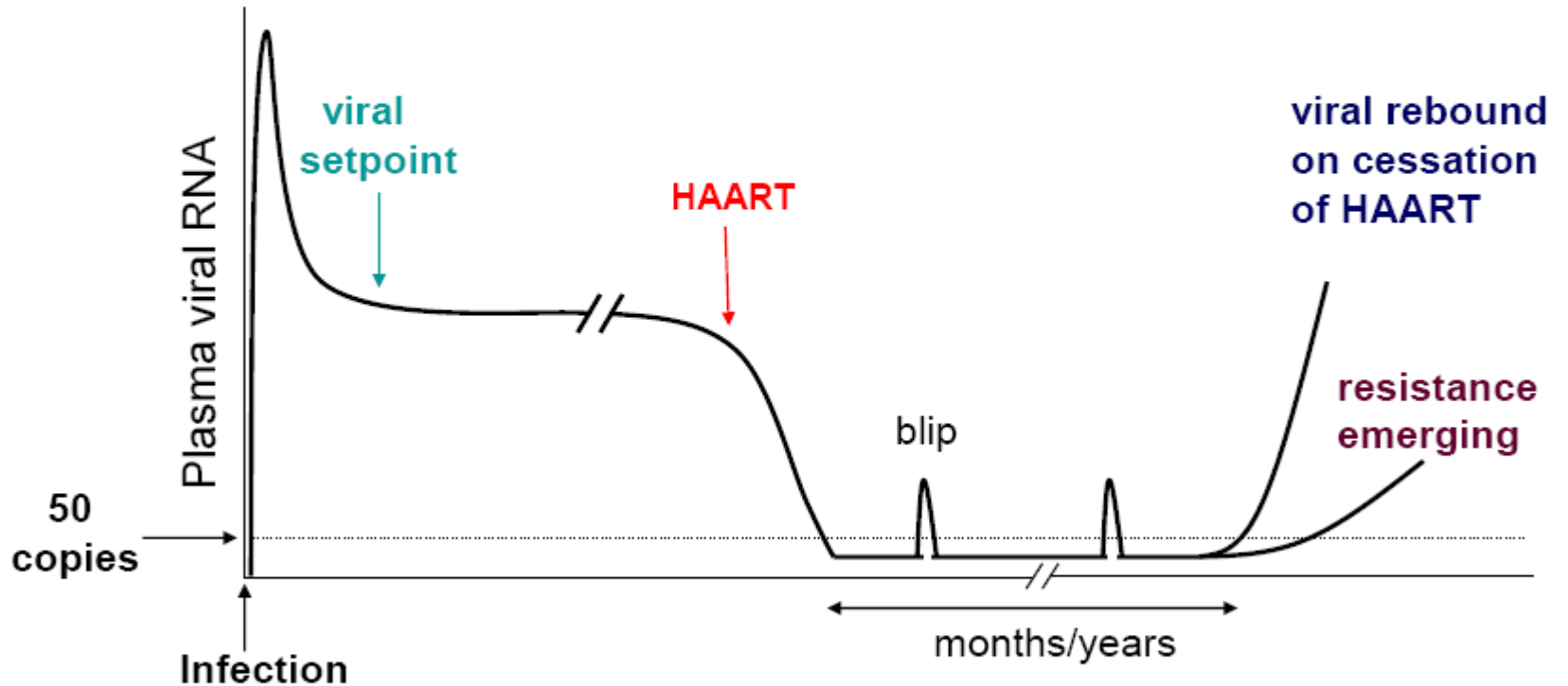


# HIV-1 viral decline after treatment





# Emergence of resistance?



## Viral loads in patient management

- Response to therapy
- Virological failure
  - Predictive of drug resistance?
- Measure of infectivity
  - Maternal to child transmission

