

# HIV'in Güncel Tanı Algoritmi ve Gelişen Korunma Yöntemleri

Ferhat Gürkan ASLAN, Mustafa ALTINDİŞ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya

## ÖZ

İnsan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus/HIV) edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromunun (Acquired Immunodeficiency Syndrome/AIDS) etiyolojik ajanıdır. İlk olarak 1981 yılında tanımlanmış olan AIDS son 30 yılda yaptığı salgınla 35 milyondan fazla ölüme neden olmuştur. HIV/AIDS'in önlenmesi erken tanı, tedavinin başlatılması ve enfekte olmuş kişinin düzenli olarak plazma viral yükü açısından izlenmesini gerektirmektedir. Bunlara ek olarak, doğru ve duyarlı testlerin kullanılması ile belirlenecek insidans bilgileri halk sağlığı çalışmalarında HIV'in önlenmesi çabalarına yardımcı olacaktır. Bu nedenle erken tanıya olanak sağlayacak daha uygun hasta başı test teknolojilerinin geliştirilmesi, HIV viral yükünün ölçülmesi, CD4 (+) hücre sayılarının belirlenmesi ve sonuçta AIDS hastalığının olmadığı yeni nesiller oluşturmak için viral bulaşın önlenmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** AIDS, HIV enfeksiyonu, tanı algoritmi

## ABSTRACT

### **Current Diagnostic Algorithm of HIV and Emerging Prevention Methods**

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is the etiologic agent of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). AIDS, first described in 1981, caused more than 35 million deaths within the last 30 years. Prevention of HIV/AIDS requires early diagnosis, initiation of treatment, and regular monitoring of the infected person in terms of plasma viral load. In addition, the information about the incidence which will be determined by the use of accurate and sensitive tests will help efforts to prevent HIV in public health studies. For this reason, the development of more appropriate point of care bedside test technologies that will allow early diagnosis of HIV, measurement of viral load, and determination of CD4 (+) cell numbers are important. Consequently, it is important to prevent viral transmission in order to have new generations without AIDS disease.

**Keywords:** AIDS, diagnostic algorithm, HIV infection

## GİRİŞ

İnsan immün yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus/HIV) sahip olduğu reverse transkriptaz aktivitesi ve proviral DNA dizisi nedeniyle Retroviridae ailesi içerisinde Lentivirus cinsinde sınıflandırılmıştır. Lipid zarf ile çevrili pozitif polariteli RNA'ya sahip olan viral partikül yaklaşık 110 nm çapındadır. Enfeksiyöz partiküller (virionlar) birbirinin aynısı olan, iki adet, 9-10 kb uzunluğunda, tek zincirli RNA içerirler<sup>(1,2)</sup>. Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome/AIDS) HIV'in neden olduğu insan immün sistem hastalığıdır ve enfeksiyon-

ları önleme görevi olan immün sistemin CD4 (+) T lenfositlerini yok ederek immün sistem hücrelerinin işlevlerini bozar<sup>(1,3)</sup>.

Günümüzün en büyük pandemilerinden olan AIDS dünya genelinde benzeri görülmemiş boyutlara ulaşabilen en önemli sağlık sorunlarından birisidir<sup>(3)</sup>. Global HIV/AIDS pandemisi bugüne kadar 39 milyon ölüme neden olmuştur ve HIV/AIDS ile yaşayan insanların sayısı giderek artmaktadır<sup>(4)</sup>. Bu rakam 2015 yılında 38.8 milyona ulaşmıştır. Dünya genelinde 2015 yılında belirlenen yeni HIV enfeksiyonu olgularının %75.4'ünün Sahraaltı Afrika'dan, büyük oranla da batı, güney ve kuzey kesimlerinden olduğu

**Alındığı tarih:** 18.01.2017

**Kabul tarihi:** 24.04.2017

**Yazışma adresi:** Ferhat Gürkan Aslan, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Dekanlık Binası, Korucuk / Sakarya

**e-posta:** ferhatgurkan33@hotmail.com

belirlenmiştir<sup>(5)</sup>. Türkiye’de ilk HIV pozitif hasta 1985 yılında bildirilmiş sonraki yıllarda olgu sayısı giderek artmıştır. Türkiye’deki HIV/AIDS olgu sayısı diğer Avrupa ülkelerine göre daha düşük olmakla birlikte, son 4 yılda artan sayıda yeni olguların eklenmesi dikkat çekicidir<sup>(6)</sup>. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’ndan 2016 yılı Aralık ayında yapılan açıklamada, Türkiye’de 1985 yılından günümüze kadar, doğrulama testi pozitif bulunmuş 12.281 HIV ve 1.485 AIDS olgusu olduğu bildirilmiştir<sup>(7)</sup>.

Bazı özel gruplar (erkek erkeğe seks yapanlar, seks işçileri, damar içi uyuşturucu kullananlar, transeksüeller ve mahkûmlar) genel popülasyona göre HIV’den, 10-50 kat daha fazla etkilenmektedir. Her yıl dünya genelinde 2 milyondan fazla yeni HIV enfeksiyon olgusu meydana gelmekte ve tüm yeni yetişkin HIV enfeksiyonlarının tahminen %40’ını bu gruplar oluşturmaktadır<sup>(8)</sup>. Eşcinsel erkekler arasında HIV salgınının, 1990’ların ortalarında yeniden ortaya çıkması, Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Çin gibi dünyanın pek çok yerinde önemli bir halk sağlığı sorunu yaratmıştır. Ükemizde bu gruplar arasında çok kısıtlı çalışmalar yapılmış olup, Sargın ve Göktaş’ın<sup>(9)</sup> yaptığı çalışmada, eşcinsel erkekler arasında HIV prevalansı %12.7 olarak belirlenmiştir. Bu özel grup, düşük prevalanslı bölgelerde HIV enfeksiyonu için yüksek riskli grubu oluşturduğundan tanısız ve terapötik müdahaleler için önemli bir hedef popülasyonu oluşturmaktadır.

Bununla birlikte, bölgesel raporlarda, Sahraaltı Afrika’da 35 ülkede seks işçilerinin son 12 ayda yalnızca %60’ının bir HIV testi yaptırdığı bildirilmiştir<sup>(10)</sup>. Yine Amerika Birleşik Devletleri’nde, damar içi uyuşturucu kullananların ise %49’unun son 12 ay içinde bir HIV testi yaptırdığı tahmin edilmektedir<sup>(11)</sup>. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS)’ın “90 90 90” hedeflerine ulaşılması (%90’lık kesimin durumundan haberdar olması,

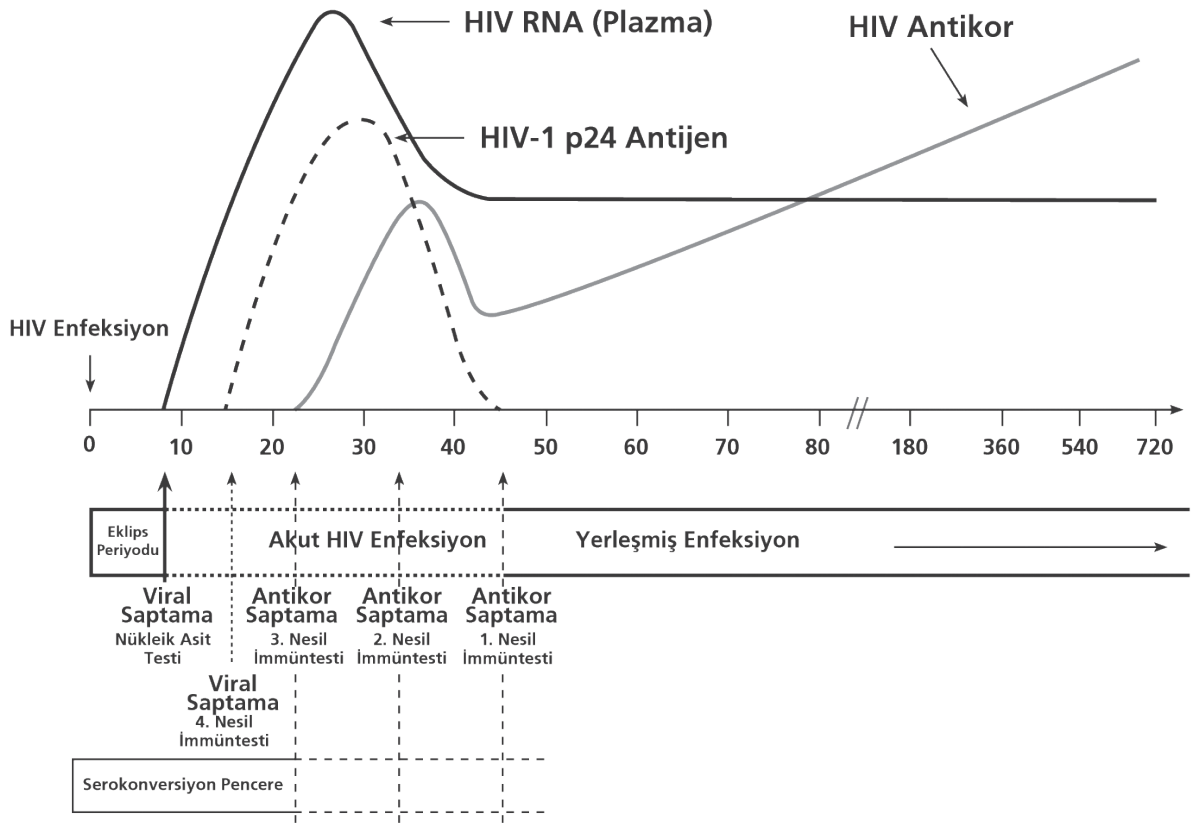
%90’ının antiretroviral tedaviyi (ART) alması ve %90’ında virus supresyonu uygulanması) bu riskli popülasyonların HIV test ve tedavilerine ulaşması konusunda çaba göstermeden olası olmayacaktır<sup>(8)</sup>.

HIV enfeksiyonunun hızlı, doğru ve erken tanısı AIDS kontrolünde anahtar rol oynar<sup>(1)</sup>. Bu sayede ART erken başlanması ve düzenli takip ile HIV insidansının tespit edilmesinin yanı sıra, sonraki bulaşmalar ve hastalığın progresyonu önlenilmekte, morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilmektedir<sup>(12,13)</sup>.

### HIV Tanı Testleri

Doğru ve uygulanabilir tanı testleri ile enfekte bireylerin tespiti, HIV tedavisinin başlanması ve HIV enfeksiyonundan korunmada önemli ve gereklidir<sup>(14)</sup>. HIV enfeksiyonunun laboratuvar tanısı öncelikli olarak serolojik bir tarama testi temeline dayanır. Görece yüksek duyarlılık seviyesi sayesinde, hem HIV spesifik antikorlarını hem de p24 antijenini eşzamanlı saptayan 4. nesil test (Combo Test) kullanılmalıdır. Reaktif sonuç bir doğrulama testi ile onaylatılmalıdır<sup>(15)</sup>.

Plazmada sirküle eden viryonların bileşenleri olan HIV RNA ve p24 antijeni, HIV antikorlarının oluşmasından önce belirlenebilir. İlk olarak, HIV enfeksiyonundan yaklaşık 7-10 gün sonra HIV RNA ortaya çıkar ve PCR ya da diğer nükleik asit amplifikasyon teknolojileri (NAAT) kullanılarak belirlenebilir. Bir sonraki biyolojik göstergenin, HIV RNA’dan yaklaşık 5-7 gün sonra belirlenebilir olan p24 antijeni olduğu görülmektedir (Şekil 1). p24, çok iyi performans karakteristiklerine sahip olan dördüncü nesil, antijen-antikor kombo testleri ile belirlenebilir. Dördüncü nesil laboratuvar immün testleri, Avrupa ülkelerinde rutin hâle gelmiş ve yalnızca HIV antikor saptayan testlerin yerini almıştır. p24’ün ortaya çıkmasından yaklaşık 1 hafta sonra, immüno globulin M antikorları, üçüncü



Şekil 1. HIV enfeksiyonu laboratuvar belirteçlerinin pozitifleşme zamanı<sup>(12,13,17)</sup>.

nesil immün testler ile belirlenebilir<sup>(12,13)</sup>. HIV-spesifik antikorlar olguların %60-%65'inde dört hafta sonra, %80'inde altı hafta sonra, %90'ında sekiz hafta sonra, %95'inde 12 hafta sonra saptanabilir<sup>(16)</sup>.

HIV'in doğru laboratuvar tanısı duyarlılığı ve özgüllüğü maksimuma çıkartan test algoritmalarına bağlıdır. Bu algoritmalarda test kombinasyonları belirlenir ve uyumsuz test sonuçlarının yorumlanması için nasıl bir yol izleneceği belirtilir<sup>(17)</sup>.

HIV testi için olan tanı algoritmaları 1989'dan beri, Amerika'da Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention/CDC) ve Halk Sağlığı Laboratuvarları Derneği (Association of Public Health Laboratories/APHL) tarafından önerilmektedir. Bu algoritmalar duyarlı bir HIV-1 antikor immün testi ile başlamaktadır. Başlangıç testlerinde tek-

rarlayan reaktivite saptanan örneklerde, HIV-1 Western Blot (WB) ya da HIV-1 indirekt immüno floresan test (IFA) gibi daha spesifik HIV-1 antikor testi ile sonuçların doğrulanması önerilmektedir. CDC 1992 yılında, HIV-2 enfeksiyonu olasılığı olanlarda, HIV-1 antikor pozitifliği olmamasına rağmen, HIV hastalığı için klinik kanıt ya da şüphe varsa ve HIV-1 WB sonuçlarında tanımlanamamış bir patern mevcutsa, HIV-1 ve HIV-2 antikorları için spesifik testleri önermiştir. 2004 yılında, CDC reaktif hızlı HIV test sonuçlarının hepsinin, HIV-1 WB ya da HIV-1 IFA ile doğrulanması gerektiğini bildirmiştir<sup>(17)</sup>. Ancak CDC ve APHL tarafından, Aralık 2012'de revize edilen algoritma, HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını ve HIV-1 p24 antijenini saptayan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration/FDA) onaylı 4. nesil immün test kombinasyonları ile başlar. Başlangıç testlerinde yineleyen reaktivite saptanan bütün örnekler HIV-1 ile HIV-2 antikorlarını

birbirinden ayıran immün testler ile test edilirler. HIV-1/2 antikor ayırt edici yöntem ile negatif veya belirsiz bulunan örneklerde HIV-1 nükleik asit testi (NAT) uygulanmalıdır. 1989'dan beri ilk kez WB testi HIV test algoritmasında yer almamaktadır<sup>(18)</sup>. WB doğrulama testlerinin beşinci haftada pozitifleşmesi nedeniyle enfeksiyonun akut döneminde negatif sonuçlar alınabilmektedir. Bununla birlikte, erken dönemde pozitifleşen nükleik asit testleri akut enfeksiyonların tespiti için kılavuzlara eklenmektedir<sup>(19)</sup>.

CDC'nin 2014 yılında yenilediği öneriler doğrultusunda<sup>(17)</sup> (Şekil 2):

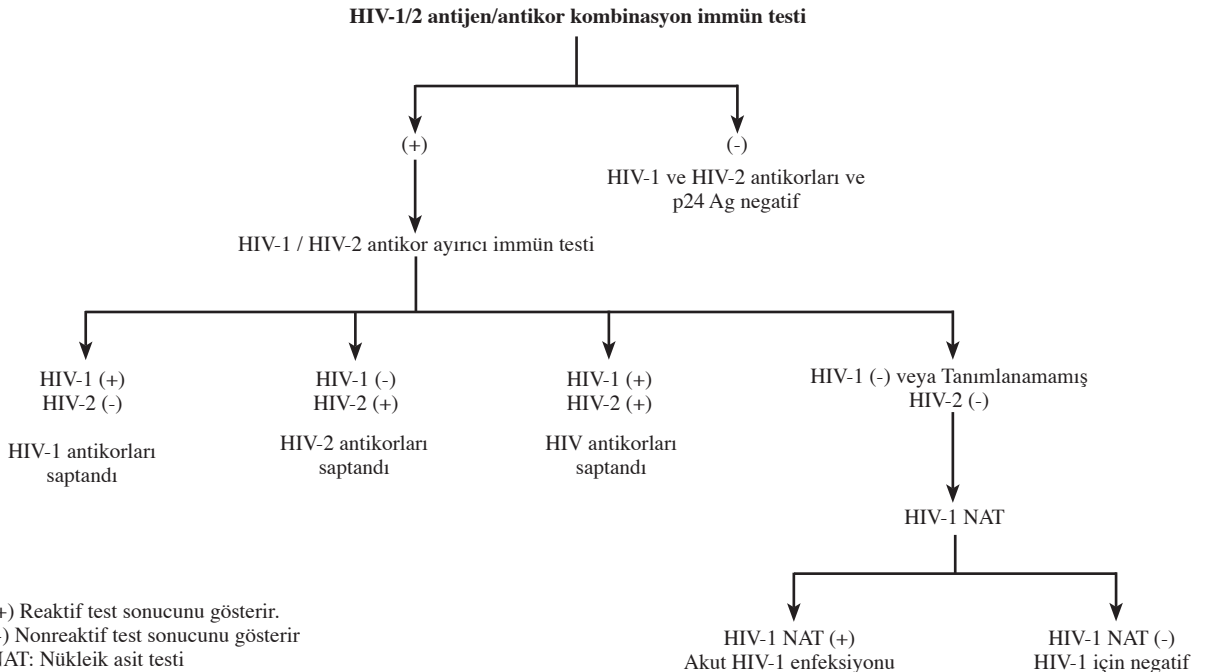
- Reaktif HIV-1 NAT sonuçları ve reaktif olmayan HIV-1/HIV-2 antikor farklılaştırma immün test sonuçları akut HIV-1 enfeksiyonu için laboratuvar kanıtı olarak düşünülmektedir.
- Reaktif HIV-1 NAT sonucu ve HIV-1/HIV-2 antikor farklılaştırma immün testi sonuçları HIV-1 NAT ile doğrulanmış olarak HIV-1 enfeksiyonunun varlığını göstermektedir.

- Negatif HIV-1 NAT sonuçları ve reaktif olmayan ve HIV1/HIV-2 antikor farklılaştırma immün test sonucuna göre sınıflandırılmamış örneklerin sonuçları başlangıç immün testte yalancı pozitif olarak görülmektedir.

Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından 2013 yılında yayınlamış olan rehberde, doğrulamada kullanılacak testlerin HIV-1 ve HIV-2 enfeksiyonlarının ayırımı sağlamaları gerektiği bildirilmiş, akut enfeksiyon şüphesi olan durumlarda ise NAT ile HIV-1 RNA araştırılması önerilmiştir<sup>(20)</sup>.

### HIV Serolojisindeki Gelişmeler

1985 yılında FDA onaylı HIV immünyöntem testinin kullanılmaya başlanmasından bu yana HIV tanılmal testleri teknolojik anlamda büyük ilerlemeler kaydetmiştir (Tablo 1)<sup>(21)</sup>. Geleneksel Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yönteminin rutin kullanımı teknik olarak zor olmasının yanında düzenli olarak sağlan-



Şekil 2. Serum veya plazma örnekleri için önerilen laboratuvar HIV test algoritması<sup>(17)</sup>.

**Tablo 1. HIV tanısında kullanılan testlerin pozitifleşme zamanı<sup>(22,23)</sup>.**

Yapılan test adı	Test yöntemi	Ortalama pozitifleşme zamanı
1. nesil ELISA Testleri	<i>IgG antikoru:</i> HIV antikorlarına bağlanması için kullanılan bütün antijenler hücre kültüründe üretilen HIV-1 virüslerinin lizatından elde edilmektedir. İndirekt immün test <i>IgG</i> antikorlarının belirlenmesi için anti-insan <i>IgG</i> etiketli antikorların kullanılması ile uygulanır. Hücrel protein artıkları ile olan etkileşimin önlenmesi için örnek dilüsyonları gereklidir.	35-45 gün
2. nesil ELISA Testleri	<i>IgG antikoru:</i> HIV antikorlarına bağlanmak için tek başına ya da viral lizatlarla kombine sentetik peptit veya rekombinant protein antijenleri kullanılırlar. İndirekt immün testte işaretli anti-insan <i>IgG</i> ya da protein A (yüksek afinite ile <i>IgG</i> ye bağlanır) <i>IgG</i> antikorlarının tespiti için kullanılır. Spesifik antijenik epitoplara tasarlanması ile HIV-1 grup O ve HIV-2'ye olan duyarlılık iyileştirilmiştir. Viral lizat artıkları gibi hücrel antijenlerin uzaklaştırılması, hücrel proteinler ile çapraz reaksiyonu önleyerek özgüllüğü artırır.	25-35 gün
3. nesil ELISA Testi	<i>IgM ve IgG antikoru:</i> HIV antikorlarına bağlanmaları için sentetik peptit veya rekombinant protein antijenleri immüno-metrik antijen sandviç formatı hâlinde kullanılmaktadır (Örnekteki HIV antikorları test substratındaki HIV antijenlerine ve indikatör moleküllerle konjuge antijenlere bağlanır.). Bu <i>IgM</i> ve <i>IgG</i> antikorlarının belirlenmesine izin verir. Düşük örnek dilüsyonları ve daha önce eksprese edilen <i>IgM</i> antikorlarını saptama becerisi erken serokonversiyon sırasında duyarlılığı artırır.	20-30 gün
4. nesil ELISA Testi	<i>IgM ve IgG antikoru ve p24 antijeni:</i> Sentetik peptit veya rekombinant protein antijenleri 3. nesil testlerde kullanılan aynı antijen sandviç formatında <i>IgM</i> ve <i>IgG</i> antikorlarını belirlemek için kullanılmaktadır. Monoklonal antikorlar da p24 antijenini saptamak üzere dâhil edilmiştir. p24 antijeninin dâhil edilmesi serokonversiyondan önce HIV-1 enfeksiyonunun belirlenmesine izin vermektedir. Bu combo testler genellikle antijen/antikor reaktifliğini ayırmamaktadır.	15-20 gün
Western blot	<i>IgM ve IgG antikoru:</i> Viral proteinler elektroforez aracılığıyla molekül ağırlıklarına göre bir test şeridinde aktarılır. Test şeridi, serum ya da plazma ile inkübe edilir. HIV spesifik antikorlar mevcutsa antijene bağlanır. Enzim kaplı ikinci antikor kullanılarak, antijen-antikor kompleksi test üzerinde görünür hale gelir. Antikor spesifitelerine göre, test şeridinde uyumlu bir bant spektrumu oluşur.	45-60 gün (kesin pozitif)
Nükleik asit testi	<i>RNA:</i> HIV nükleik asidinin ekstraksiyonu, PCR ile amplifikasyon veya diğer yöntemler; HIV RNA'sının <i>in vitro</i> tespiti.	5-15 gün

ması gereken aletler ve sürekli elektrik kaynağı gerektirdiği için terk edilmiştir. ELISA kitleri hem doğal hem de rekombinant antijenleri kullanılmaktadır. Bunların yeni bulunan türlere karşı duyarlılığının artması için sürekli olarak güncellenmeleri gerekir. Dördüncü kuşak ELISA, duyarlılığı artıracak şekilde p24 antijeni varlığını tanı<sup>(14)</sup>. Farklı prensiplere dayanan HIV immün testleri genel olarak “jenerasyonlar/nesil” olarak gruplanırlar.

Geçtiğimiz yıllarda enfeksiyöz patojenlerin belirlenmesinde basit, ucuz, doğru ve hızlı tanı testleri geliştirilmiş, mevcut testler iyileştirilmiştir. Global sağlık kuruluşlarının artan istekleri doğrultusunda, HIV/AIDS için daha basit ve etkin testlerin geliştirilmesi ve bunu

yaparken de hasta bakımının kalitesinin düşürülmemesi üzerinde durulmaktadır<sup>(3)</sup>. Kolay uygulanabilen işlem basamakları ile hızlı tanısal test (HTT) kitleri, standart laboratuvar birimlerinin dışında testlerin yapılabilmesini olası kılmış, hastalar hâlen klinikte iken test sonuçları elde edilebilmesini sağlamış ve testlere erişimi artırmıştır. Kırsal şartlarda mevcut HTT'e artan erişim, daha çok kişinin HIV açısından durumlarını öğrenebilmelerini, danışmanlık hizmeti almalarını ve eğer enfekte iseler tedavi olmalarını olası kılmıştır. Bu durum, HIV epidemisini yavaşlatmak için olan çabalar açısından çığır açmış ve HIV enfekte kişileri belirlemek ve tedavi sağlamak adına stratejiler geliştirilmesi için umut verici olmuştur<sup>(14,21)</sup>.

“Hasta başı test” olarak adlandırılan bu testlerin analitik hedefleri, proteinler, nükleik asitler, metabolitler, ilaçlar, çözünen iyonlar ve gazlar, insan hücreleri ve mikroorganizmalardır<sup>(3)</sup>. Test materyali olarak plazma ve seruma ek olarak, tam kan ya da kapiller kan uygundur. Bazı test sistemlerinde idrar ya da oral transuda (tükürük değil) kullanılabilir. Fakat plazma ve serum dışındaki örnekler kullanıldığında, hızlı testler daha az hassasiyet gösterir. Hızlı testler, en genel hâliyle immüno-kromatografik yöntemlere dayalıdır. Parçacık aglütinasyonu ve immüno-filtrasyon da kullanılan teknikler arasındadır. Sonuçlar 15 ilâ 30 dakika arasında belli olur<sup>(3,24,25)</sup>. Hızlı HIV testleri gönüllü HIV danışmanlığı, antenatal tarama, acil operasyonlar, iğne-kesici alet yaralanmaları ve popülasyon taraması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hızlı testler yalnızca ilk oryantasyon döneminde kullanılmalı ve test sonuçları ilk fırsatta rutin bir laboratuvar da standart HIV testi ile doğrulanmalıdır. Hızlı HIV testlerinin kullanıma girmesi HIV test programlarının artmasına katkıda bulunmuş ve başka türlü tanı konulamayacak olan kişilerde HIV tanısı konulmasını olanaklı kılmıştır. Çok yüksek hastalık yükü ve zayıf bir sağlık sektörü olan Sahraaltı Afrika’ında bu daha da belirgindir<sup>(14)</sup>.

Birçok hızlı test kitinin duyarlılığı geleneksel enzim immunoassay’lerle karşılaştırılabilir. Eller ve ark.<sup>(26)</sup> Uganda’da %98.6 duyarlılık ve %99 özgüllük bildirmişlerdir. Bu birkaç çalışmanın sonuçlarıyla da örtüşmektedir<sup>(27-29)</sup>. Bu sonuçlar DSÖ’nün %98 duyarlılık ve %99 özgüllük ölçütlerini karşılamaktadır. Hızlı HIV testleri hasta başı gerçek zamanlı test yapmak için geliştirilmiştir ve test kalitesi kullanıcıya ve test kitine bağlıdır<sup>(14)</sup>. HTT’ler ile elde edilebilen oldukça kesin test sonuçlarına rağmen, geleneksel laboratuvar şartlarının dışında doğru sonuç elde etmenin zorlukları mevcuttur ve yanlış pozitif veya yanlış negatif test sonuçlarının bildirildiği şüpheli durumlar rapor edilmiştir<sup>(30)</sup>. Laboratu-

varda yapılan testlerde olduğu gibi laboratuvar dışında yapılan testler için de test performansı açısından farklılıklar söz konusudur. Ancak testlerin kalite kontrolünün sağlanması, laboratuvar dışı şartlarda daha zor olabilir<sup>(21)</sup>.

Telekomünikasyon alanındaki teknolojik ilerlemeler, sınırlı kaynak olan koşullar için hasta başı HIV tanı testlerinin geliştirilmesinde ümit vadeden bir fırsat sunmaktadır. Geçtiğimiz on yılda, cep telefonları gelişmekte olan ülkelerde hızlı şekilde piyasaya girmiştir. Cep telefonlarının veri paylaşma kabiliyetleri, sınırlı kaynak şartlarında ucuz ve hızlı hasta başı testlerin geliştirilmesi için etkin şekilde kullanılabilir. Cep telefonlarının sensörleri, ekranları mevcuttur ve veri saklama yanında güç hesaplamaları da yapabilmeye kapasitesine sahiptirler. Biyogölgeleme için basit ve ucuz aksesuarların eklenmesi ile daha da güçlendirilebilirler. Yüksek çözünürlüklü cep telefonu kameraları, biyolojik örneklerde floresan işaretlenmiş hedef hücre veya moleküllerin görüntülenmesi için kullanılmıştır. Buna örnek olarak lateral-flow immün yöntemler, kuantum nokta-temelli floresans tayin ve floresans mikroskopisi verilebilir. Ucuz ve portatif optik bileşenlerin eklenmesi yoluyla, cep telefonu bir spektrometre gibi kullanılabilir. Cep telefonlarının biyogölgeleyici cihazlar olarak kullanılması ile uygun maliyetli, portatif, ucuz ve kullanımı kolay olan ve şu anda yalnızca laboratuvar temelli, sofistike ve pahalı cihazlar ile sağlanabilen test metodlarının oluşturulması mümkündür. Bunun gibi ilerlemeler, sınırlı kaynak koşullarında HIV/AIDS’in tespiti ve tedavi izlemi için yeni biyosensör kategorilerinin geliştirilmesinde çok önemli roller oynayabilir<sup>(4)</sup>.

### **HIV Nükleik Asit Testlerindeki Gelişmeler**

Serolojik test sistemlerine ek olarak, HIV RNA’yı belirleyebilecek moleküler metodlar (nükleik asit amplifikasyon testleri/NAT) mevcuttur. PCR, HIV RNA tespiti için en sık kulla-

nılan nükleik asit amplifikasyon testidir. Diğer teknikler (b-DNA, NASBA) daha az kullanılmaktadır. HIV RNA'nın kantitatif tespiti HIV enfeksiyonu izleminin esas unsurlarından biridir<sup>(31)</sup>. NAT'ların enfeksiyonu düşük seviyelerinde bile belirleyebilmesi ve ölçüm yapabilmesi gibi birçok avantajı mevcuttur. PCR enzim tabanlı bir süreçtir ve *in vitro* olarak DNA'nın kısa parçalarının çoğaltılması esasına dayanır. Basitliği ve amplifikasyon gücüne rağmen, PCR teknolojisinin de kısıtlılıkları mevcuttur. Özellikle termal cihazların hızlarında ve boyutunda, reaksiyon hacminde hâlâ geliştirilmesi gerekenler vardır. Büyük ve geniş konvensiyonel termal reaksiyon cihazlarında kullanılan büyük boyutta reaksiyon hacimleri, sıcaklık transfer hızı ve reaksiyonun verimliliği açısından zorlayıcı bir faktördür<sup>(3)</sup>.

Şüpheli akut enfeksiyonda, şüpheli serolojik durumlarda ya da 18 ay altındakilerde HIV enfeksiyonunun belirlenmesinde nükleik asit amplifikasyon testleri yeğlenmektedir. Kan ürünlerinin güvenliğini artırmak için, HIV PCR kan bağıışı durumunda da kullanılmalıdır. HIV-1 RNA'sı enfeksiyondan sonra erken dönemde saptanabilir ve HIV-1 DNA ve/veya RNA örnekleri aktif enfeksiyonun göstergesidir. Yeni önerilere göre, PCR analizi, reaktif tarama testi sonucunun doğrulanmasında WB yerine kullanılabilir. Bu amaçla, virüs yükü 1000 kopya/ml üzerindeyse, PCR testi pozitif kabul edilir<sup>(32)</sup>. Eğer viral yük bu değerin altındaysa, WB analizi uygulamak zorunlu hâle gelir. Fakat HIV PCR, bir tarama testi olarak önerilmez, hatalı negatif sonuçlar olasılık dâhilinde olduğundan serolojik testin yerini alamamaktadır<sup>(3,32)</sup>.

Viral yükün değerlendirilmesi, klinik seyrin en iyi göstergelerinden biri olması yanında HIV- pozitif hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan başlıca parametredir. Tedavi başarısızlığını belirlemede ve sonuçta ilaç direncine yol açabilecek ve ikinci aşama AIDS ilaçlarına

geçmeyi gerektirecek mutasyonların birikiminden kaçınmada etkili bir yöntemdir<sup>(21)</sup>. CD4 sayıları ART izlemi için kullanılsa da, son zamanlardaki çalışmalar bu testlerin erken tedavi hataları ya da başarısızlıklarını belirlemede yeterli olmayacağına işaret etmektedir. Viral yük testi için altın standart olan yöntem reverse transkriptaz (RT)-qPCR'dır<sup>(3)</sup>.

Bununla birlikte, viral yük testi HIV çeşitliliği yanı sıra, eğitilmiş uygulayıcılar, pahalı ajanlar, elektrik gereksinimi olan ekipmanlar ve laboratuvar altyapısı gerektirmesi ve örneklerin taşınmasında zorluklar olması gibi bazı pratik uygulamalar açısından zorluklar içerir<sup>(3)</sup>. Bu nedenle, yetenekli personele sahip gelişmiş laboratuvarlar olmadıkça düşük-orta gelirli ülkelerde kullanımları zordur<sup>(21)</sup>.

Son zamanlarda, viral yük ölçümlerini basitleştiren gelişmeler iki alanda gerçekleşmiştir: Kırsal alanlarda kan örneklerinin toplanması ve referans laboratuvara nakledilmesini kolaylaştıran kurutulmuş kan damlaları (KKD) ve ikinci olarak düşük-orta gelirli ülkelerde viral yük ölçümü için olası bir alternatif olabilecek hasta başı viral yük cihazlarının geliştirilmesi. Çeşitli çalışmalarda, KKD'nin, COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan® v2.0 (Roche Molecular Systems), Real-Time HIV-1® (Abbott), VERSANT HIV-1 RNA 1.0® assay (kPCR) (Siemens) ve Nuclisense real-time NASBA Amplification® (BioMérieux) gibi majör markaların viral yük tayin platformları kullanılarak viral yük ölçümü için uygun oldukları gösterilmiştir<sup>(33)</sup>. Hassasiyet aralıkları, plazma değerleri ile korelasyonu ve viral yükün fazla olmadığı dirençli formların birikiminin belirlenmesi konusunda değerlendirmeler sürmektedir<sup>(21)</sup>.

KKD kullanım olasılığı ile dâhi bu otomatize yüksek hacimli cihazları destekleyebilecek nitekte laboratuvarların azlığı, viral yük testlerinin görece yüksek maliyeti ve KKD kullanımından

kaynaklanan azalmış hassasiyet nedeniyle rutin viral yük ölçümüne erişimi kısıtlayan faktörler var olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, yüksek hassasiyete sahip, kullanımı kolay, uygun maliyetli, altyapı harcamaları gerektirmeyen, örnek transportu ihtiyacını azaltan ya da ortadan kaldıran, çabuk klinik karar alınması için aynı gün içinde sonuç alınma olanağı sağlayan, çabuk sonuç veren hasta başı viral yük ölçüm (HB VYÖ) cihazlarının geliştirilmesi için çabalar artmıştır. Son yıllarda ortaya konan en gelişmiş teknolojilerden ikisi Alere Q® ve SAMBA®'dır, ancak ümit vadeci HB VYÖ ürünleri de yoldadır. Bununla birlikte, az hacim ve düşük hassasiyetten kaynaklanan HB VYÖ'ünün kısıtlamaları nedeniyle, her ülkenin, bu HB VYÖ platformlarını ulusal stratejik plana ve ülkenin gereksinimlerine en iyi nasıl entegre edeceği konusunda bir şablon geliştirmeleri gerekebilir<sup>(21)</sup>.

### İlaç Direnci Testleri

HIV replikasyonunun baskılanmasında kullanılan antiretroviral ilacın, dirençli olmayan suşlara göre daha yüksek konsantrasyonda kullanılması gereksinimi, antiretroviral ilaç direnci olarak tanımlanabilir<sup>(34)</sup>. İlaç direnci testi, ART etkinliğini arttırmak ve ilaca dirençli varyantların bulaşmasını azaltmak üzere HIV'in klinik yönetiminin tamamlayıcı bir parçasıdır. İlaç direnci testi için iki strateji geliştirilmiştir: Fenotipik testler ve genotipik testler<sup>(4)</sup>. Genotipik ve fenotipik direnç testleri viral suşların değerlendirilmesi ve seçilecek tedavi stratejileri için kullanılır. Bu testler, nükleosid ters transkriptaz inhibitörlerine, non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörlerine, proteaz inhibitörlerine ve integras transfer inhibitörlerine karşı direnç hakkında bilgi sağlar<sup>(35)</sup>.

Fenotipik analizler, bir virüsün ARV ilaçlarının farklı konsantrasyonlarında replike olabilme yeteneğini ölçer<sup>(35)</sup>. Referans laboratuvar suşuna, hastaya ait virüslerin proteaz ya da revers trans-

kriptaz ve son dönemde integras ve zarf gen dizileri entegre edilerek, belirli bir ilacın varlığı veya yokluğunda, ilaca duyarlılıkları değerlendirilir<sup>(4)</sup>. *In vitro* koşullarda viral replikasyonu %50 ya da %90 oranında baskılayabilen ilaç konsantrasyonu virüslerin ilaçlara duyarlılığını gösterir. Duyarlılığı azalan virüslerin çoğalması, ilaç konsantrasyonu artırılarak baskılanabilir. IC<sub>50</sub> değerleri oranlanarak test edilen virüsün IC<sub>50</sub>'sinin, referans virüs IC<sub>50</sub>'sinin kaç katı olduğu belirlenir ve bu değer sınır değer ile karşılaştırılır. Sınır değer virüsün baskılanması ya da duyarlı olarak sınıflandırılabilmesi için virüsün IC<sub>50</sub> değerinin kaç kat artırılması gerektiğini gösterir<sup>(34,35)</sup>.

Genotipik analizler, viral genlerde ilaç direnci ile ilişkili mutasyonları saptar. Genotipik direnç testleri daha hızlıdır ve DNA sekans teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde daha uygun fiyatlıdır. Bu yöntemde, proteaz, revers transkriptaz ve integras kodlayan genlerin ilaç direnciyle ilişkili mutasyonları belirlenir. Dizi analizi ile genotipik antiretroviral direnç testi için kullanıma sunulmuş ticari kitler sınırlı sayıdadır. TRUEGENE HIV-1 Genotipleme Kiti (Siemens Medical Solutions, Inc., ABD, Malvern, PA) ve ViroSeq HIV-1 Genotipleme Sistemi (Celera Diagnostics, Alameda, CA, ABD) adındaki iki testin FDA onayı bulunmaktadır. Bunların yanı sıra laboratuvarlarda tasarlanmış testler de direnç analizi için kullanılmaktadır. Ticari testlerin yinelenememesi testi kolaylaştırırsa da, klinik örneklerden elde edilen HIV-1'in kalıtsal varyasyonları test sonuçlarının yorumlamasını kompleks hâle getirir. Bu testlerde sonuçların yorumlanması üreticilerin geliştirdikleri veri tabanları kullanılarak yapılmaktadır. Laboratuvarlarda tasarlanmış testlere ait sonuçların değerlendirilmesinde ise web sitelerinde bulunan değerlendirme programları kullanılmaktadır. Hastalara ait elde edilen direnç sonuçları bu veri tabanları yardımıyla değerlendirilerek test edilen virüsün direnç durumu ve ilaçlara özgü IC<sub>50</sub> değerleri yorumlanmaktadır.



Son yirmi yılda HIV ilaç direnci testlerindeki ilerlemelere karşın, maliyetleri, altyapı ve eğitilmiş teknisyen gerektirmeleri nedeni ile fenotipik ve genotipik testler merkez laboratuvarları dışında yapılamamaktadır<sup>(4,34,35)</sup>.

Mevcut rehberlere göre, tedaviye başlama kararı ne olursa olsun enfeksiyon belirlendiğinde (bazal ilaç direnci) ve tedavide istenen başarının sağlanamaması durumunda ilaç direnci testlerinin yapılması önerilmektedir<sup>(19,20)</sup>. Primer direnç mutasyonu taşıyan HIV suşu ile enfeksiyon (aktarılmış ilaç direnci) tedavi başarısızlığına yol açabileceğinden gelişmiş ülkelerin çoğunda bazal direnç sürveyansı yapılmaktadır. Direnç gelişiminin önlenmesi ve değerlendirilmesi için gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde de bazal direnç bakılması önerilmektedir. Ülkemizde Yalçınkaya ve Köse<sup>(36)</sup> yaptıkları çalışmada, tedavi almamış olgularda ilaç direnç oranını %10 olarak belirlemişlerdir. Kuşkucu ve ark.'nın<sup>(19,37)</sup> yaptığı ve 2004-2015 yıllarını kapsayan çalışmada da, aktarılmış direnç oranı %10 olarak bildirilmiştir.

### Yeni Doğanlarda HIV Tanısı

Gelişmekte olan ülkelerde, anneden çocuğa bulaş (AÇB), bebeklerde HIV enfeksiyonunun primer nedeni olmaya devam etmektedir. HIV ile enfekte annelerde HIV'in zamanında saptanması ve ART başlanması AÇB'ı etkin şekilde önleyebilir<sup>(4)</sup>.

Gebeliğin 32. haftasında antikorların transplental transferi gerçekleşir fakat bu herhangi bir koruyucu etki sağlamaz. HIV ile enfekte annelerin yenidoğan bebeklerinde, anneye ait antikorlar 18. aya kadar bebek vücudunda saptanabilir. Vertikal bulaşın saptanmasında veya dışlanmasında serolojik bir HIV testi hiçbir durumda pozitif sonuç için yeterli kabul edilmez<sup>(4,38)</sup>.

Anne HIV antikorunu plasentayı geçmekte ve

HIV'e maruz kalan tüm yenidoğanlarda saptanabilmektedir, bu nedenle yenidoğanlarda HIV tanısı için standart antikor testleri kullanılmamalıdır<sup>(39)</sup>.

Anneden geçen antikorlar nedeniyle, bebeklik döneminde HIV saptama metotları, 18 aydan daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde kullanılan standart test yöntemlerinden farklıdır. DSÖ bu gibi durumlar için doğrudan HIV-1 DNA ve/veya RNA'yı belirleyen virolojik yöntemleri önermektedir<sup>(40)</sup>.

HIV DNA PCR, periferik kan mononükleer hücrelerdeki spesifik HIV viral DNA'sını saptamak için kullanılan hassas bir tekniktir. HIV DNA PCR'nin özgüllüğü, doğumda %99.8 ve doğum sonrası 1., 3. ve 6. aylarda %100'dür. Araştırmalar, HIV DNA PCR testlerinin, doğumdan sonraki yaşamın ilk haftasında enfekte infantların %20-55'ini tanımladığını göstermiştir. Ancak bu oran artış göstererek yaşamın ilk 2-4 haftası içerisinde %90'ın üzerine, 3 ay 6 aylık dönemlerde ise %100'e ulaşmaktadır. HIV DNA PCR testleri alt tip B dışı HIV saptanmasında azalmış duyarlılığa sahiptir ve B dışı alt tiplerle enfekte infantlarda yalancı negatiflikler bildirilmiştir. Günümüzde mevcut real-time HIV RNA PCR testleri ve tanı koydurucu kalitatif RNA testi non-B alt tip HIV enfeksiyonunun ve daha ender görülen grup O suşlarının saptanması için geliştirilmiş duyarlılığa sahiptir<sup>(41)</sup>.

Bebeklerde HIV enfeksiyonunun doğru şekilde saptanması ART'nin erken dönemde başlanması ve diğer destek bakımı açısından büyük öneme sahiptir. Diğer taraftan, enfekte olmayan bebeklerin gereksiz tedavisi potansiyel ilaç ilişkili toksisite gibi olumsuz uzun dönem etkilere neden olabilir<sup>(4)</sup>.

HIV bulaşını dışlamak için en az 2 negatif PCR sonucu gereklidir. İlk HIV PCR, doğumun 1. ayında yapılmalı (duyarlılık %96, özgüllük

%99), %100 duyarlılık ve özgülüğü yakalayabilmek için 3. aydan sonra test yinelenmelidir. Bu arada emzirme ile yine bir aktarım riski oluşmadıysa, vertikal bulaş dışlanabilir<sup>(32)</sup>. Negatif PCR sonuçlarında dahi anneye ait antikorlara rastlanmadığı belgelendirilmelidir. Pozitif sonuç durumlarında ise ikinci bir örnek testiyle kesinlikle konfirme edilmelidir.

HIV, biri 14. günden sonra, diğeri 1. aydan sonra yapılan, iki veya daha fazla negatif test ile dışlanmış varsayılabilir. Anne sütü almayan bebeklerde HIV'in kesin olarak dışlanması ise bir tanesi 1. aydan sonra ve diğeri 4. aydan sonra yapılan iki veya daha fazla negatif virolojik test ile olabilir. Birçok uzman, HIV negatifliğini 12-18 ay arasında yapılan HIV antikor testi ile doğrular. HIV antikorlarının sürekliliği, 18 ay veya daha sonrasında ender olarak ortaya çıkabilir<sup>(39)</sup>.

### **Tedavi ve Korunma**

HIV enfeksiyonu, laboratuvar testlerindeki ilerlemeler sayesinde, günümüzde tanısının erken konması, düzenli takipler ve ART uygulamaları ile kronik hastalık hâline gelmiştir. Geçen süre içerisinde daha etkili, kullanımı daha kolay, yan etkileri daha az ve genetik bariyeri daha yüksek yeni ART seçenekleri oluşturulmuştur. Tedavinin hedefleri yaşam kalitesini arttırmak, HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır<sup>(42)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2013 yılı kılavuzlarında CD4 (+) T lenfosit sayısı 500 hücre/ $\mu$ l'nin altına düştüğünde erken ART başlanmasını önermektedir. Yeni kılavuzlar ayrıca ART başarısızlığını test etmek için rutin ve hedefe yönelik viral yük testi yapılmasını ısrarla istemektedirler<sup>(4)</sup>. Günümüzde CD4 hücre sayısından bağımsız olarak tüm hastalara ömür boyu antiretroviral tedavi uygulanmasının daha yararlı olduğu bildirilmiştir. Naif hastanın tedavisinde iki ya da daha fazla sınıftan en az iki tercihen üç ilaçlı kombinasyonlar kullanılmalıdır. İki nükleozid revers transkriptaz

inhibitöründen oluşan antiretroviral rejimde, bu kombinasyona integraz inhibitörü veya ritonavir/kobisistat ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörü veya non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü eklenmelidir. Güncel rehberlerde integraz inhibitörlü kombinasyonlar virolojik etkinlik, kullanım kolaylığı ve düşük yan etki oranı nedeniyle ilk seçenek tedavide yer almaktadır. Antiretroviral tedavi seçimi yapılırken birçok faktör göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmeli ve en uygun rejim seçilmelidir<sup>(42)</sup>.

ART kullanımı kişinin HIV'i başkalarına bulaştırmasını önlemede de etkilidir. Günümüzde HIV'in önlenmesinde her zamankinden daha fazla seçenek bulunmaktadır. Cinsel partnerin tek olması, kondom kullanımı, daha az riskli cinsel davranışlar, ortak iğne kullanılmamasına ek olarak maruziyet öncesi ve maruziyet sonrası yeni ilaçlardan yararlanılabilir<sup>(43)</sup>. Maruziyet öncesi proflaksi (MÖP), HIV için yüksek risk altındaki kişilerin, enfekte olma olasılıklarını düşürmek için günlük olarak HIV ilaçları almalarıdır. Seks veya intravenöz ilaç kullanımı (İVİK) gibi yollarla virüse maruz kalındığı durumlarda MÖP enfeksiyon gelişimini önleyebilmektedir. Günlük proflaksi kullanımı cinsel yolla HIV bulaş riskini %90'ın üzerinde, ilaç kullanıcılarında %70 oranında azaltmaktadır. MÖP ek olarak diğer korunma yöntemlerinin de uygulanması HIV bulaş riskini daha da düşürecektir<sup>(44,45)</sup>. Riskli bir olay sonrasında antiretroviral ilaç kullanımı ise maruziyet sonrası proflaksi (MSP) olarak adlandırılmaktadır. Proflaksi, olası bir maruziyet sonrası olabilen en kısa sürede başlatılmalıdır. Yapılan çalışmalarda, mesleki olmayan maruziyetlerde 3 gün içerisinde başlanıp 28 gün devam edilen tedavilerin, enfekte olma riskini önemli düzeyde azaltabildiğini bildirilmiştir. Sağlık çalışanlarına mesleki maruziyet durumunda ilk 36 saat içerisinde, tercihen 2 saatte proflaksi başlanmalıdır. HIV enfekte gebelerde ise, hamilelik

ve doğum sırasında ART kullanımını yoluyla annedeki viral yükün supresyonunun sağlanması perinatal bulaşın önlenmesinin en önemli yoludur. Ayrıca doğum sonrası yenidoğanlara 6 hafta süreyle tedavi verilir. Annenin aldığı ART'ye rağmen, anne sütüyle beslenmeye, geçiş riski taşımasından dolayı izin verilmemelidir<sup>(46-48)</sup>.

Kombine antiretroviral tedaviye (KART) değişken oranlarda gözlenen tedavi uyumu, ilaçlara sınırlı erişim imkanı ve zayıf altyapı olanakları gibi bazı toplum sağlığı sorunları, HIV-1 aşısının hâlen gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. KART, HIV-1 tedavisinde belirgin bir ilerlemeye yol açmış olsa da, virüs, akut enfeksiyonun erken safhasında oluşan bir viral rezervuar içinde varlığını sürdürür, bu da aşının etkili olacağı, yalnızca kısa bir zaman dilimi bulunduğu işaret etmektedir. Ayrıca, HIV-1 çeşitliliğinin de oldukça fazla olması, başarılı bir küresel aşının dizaynını zorlaştırmaktadır. Yine de yakın zamanlı prelinik ve klinik aşı çalışmalarında, enfeksiyona karşı korunma ile ilgili olduğu gözlenen ve aşı ile oluşturulan çeşitli bağışıklık yanıtları belirlenmiştir. Bu bulgular istatistiksel ilişkiler düzeyinde olup korunmayı sağlayacak mekanizmalar olup olmadıkları bilinmese de, HIV-1 aşı geliştirilmesi yolunda önemli mihenk taşlarıdır ve yeni nesil HIV-1 aşıları ile araştırılacak bilimsel hipotezler sunmaktadırlar<sup>(49)</sup>.

### Yeni Biobelirteçler

Kontrol altında tutulamayan kronik enfeksiyonlar (örneğin, HIV-1 enfeksiyonu) kalıcı ve sürekli oluşan immün yanıtlar ve ilerleyen immünpatolojiler ile ilişkilendirilmektedir. Bu süreçler edinilmiş ve adaptif immün aktivasyon ile ilgili çözümler belirteçlerin ortaya çıkmasına, hücre ölümüne ve dokunun yapısının bozulmasına neden olurlar<sup>(50)</sup>.

Akut HIV-1 enfeksiyonu sırasında gerçekleşen olaylar hastalığın sonraki seyri açısından önemli olabilir. Proteomik bazlı bir taramada, bağışıklık yanıtının ilk sinyali olarak akut faz proteini serum amiloid A'nın (A-SAA) arttığı görülmüştür. A-SAA'nın antiviral özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir ve ölçülebilen ilk viral RNA'nın ortaya çıkışından 5 gün önce belirlenmiştir. Dolayısıyla hiperakut enfeksiyon için olası bir biobelirteç görevi görebilir. A-SAA bifazik bir yanıt göstermiş; ilki viral eklips fazında ve ikincisi de akut HIV-1 enfeksiyonu ile ilişkilendirilen sitokin fırtınası ile örtüşen viral ekspansiyon fazında gözlenmiştir<sup>(50)</sup>.

Akut enfeksiyondaki sitokin fırtınası sırasında bağışıklık sistemi, virüs üremesine ve rezervuar oluşumuna yardımcı veya engel olacak şekilde işlev görebilen çok sayıda sitokin üretir. İki çalışmada, enfeksiyondan önce başlayıp enfeksiyon sonrası 3 haftalık dönem boyunca<sup>(51)</sup> ve post-enfeksiyon 16-24 haftaya kadar olan takipte<sup>(52)</sup> bir dizi sitokin araştırılmıştır. Çözünebilir olan bu faktörler, sonraki klinik gelişme için biobelirteç adayları olarak görülebilir. Bu sonuçlardan yola çıkarak Jiao ve ark.<sup>(53)</sup>, Fiebig evreleri III, IV ve V boyunca yüksek düzeylerdeki IFN $\gamma$ -induced protein 10'un (IP-10), enfeksiyon başlangıcından 2 yıl sonraki düşük CD4 hücre sayıları ile güçlü bir ilişki gösterdiğini bulmuştur. Bu sonuç, IP-10'un hastalık seyri açısından kullanışlı bir akut faz biobelirteci olabileceğini düşündürmektedir. Roberts ve ark.<sup>(54)</sup>, başlangıçtaki enfeksiyondan altı hafta sonra tümör nekroz faktörü (TNF), IP-10 ve interleükin (IL)-10'un yükseldiğini doğrulamışlar ve ayrıca enfeksiyondan 12 ay sonraki viral yük karar düzeyini tahmin etmek için kullanılacak, akut enfeksiyon sırasında ölçülen beş sitokinden oluşan bir model öne sürmüşlerdir. IL-12p40/70, IFN $\gamma$ , IL-7 ve IL-15'in plazma konsantrasyonları birlikte kullanıldığında, viral karar düzey varyasyonunun %66'sı tahmin edilebilmiştir<sup>(50)</sup>.

HIV maruziyeti PD-1 ekspresyonunda da artışa neden olur. HIV viral yükü ile orantılı olarak HIV spesifik CD8 (+) hücrelerdeki PD-1 ekspresyonu tükenmeye neden olur. Bir HIV proteini olan Nef'in, PD-1'in ekspresyonunu artırmak için MAPK-bağımlı bir yolağı kullandığı ve PD-1'in sitotoksik T lenfositlerin işlevlerini bozduğu gösterilmiştir. Bu durum HIV enfeksiyonunun karakteristik özelliği olan azalmış bağışıklık yanıtının oluşumuna katkı sağlar. Ancak, viral yükün geleneksel tedaviler ile kontrol edilmesi PD-1 ekspresyonunda azalmaya neden olur. Sitotoksik T lenfositlerde PD-L1'in PD-1'e bağlanmasının bloke edilmesi sitotoksik T hücrelerinde artışa neden olmuştur ve daha güçlü adaptif bağışıklık yanıtının oluşturulmasına katkı sağlayabilir. Bu veriler, PD-1'in HIV tedavisi için güçlü bir hedef olabileceğine işaret etmektedir<sup>(55)</sup>.

HIV ile enfekte hastalarda T hücrelerinde Tim-3 ekspresyonu artmıştır. Gal-9'un Tim-3'e bağlanmasının bu hücreleri HIV-1 enfeksiyonuna ve replikasyonuna daha az yatkın kıldığı gösterilmiştir. Aktive CD4 (+) T hücrelerinde Gal-9/Tim-3 etkileşimi HIV-1 ko-reseptörlerinin down-regülasyonuna ve siklin-bağımlı kinaz inhibitör p21'in up-regülasyonuna yol açar. HIV'in kronik aşaması boyunca bu etkileşim Th1 ve Tc1 hücrelerde tükenmeye neden olabilir. Dolayısıyla, kronik enfeksiyon sırasında Tim-3 eksprese eden T hücrelerinin düzgün şekilde işlev görme ve sayıca artma yetenekleri sekteye uğrar. Tim-3 negatif olan CD8 (+) hücrelerinin, Tim-3 (+) CD8 (+) hücrelerine kıyasla daha iyi degranüle olma yeteneği gösterdikleri bulunmuştur. Tim-3 (+) hücrelerde Tim-3 yolaklarının bloke edilmesinin perforin salımına yol açarak sitotoksik yeteneği ve kazanılmış bağışıklık yanıtını artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular, Tim-3'ün bloke edilmesinin kronik HIV enfeksiyonunun tedavisinde güçlü bir terapötik teknik olabileceğine işaret

etmektedir<sup>(55)</sup>.

## Sonuç

Yeni HIV enfeksiyonlarının kesin tanısı önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Erken HIV enfeksiyonlarının (EHE) belirlenmesinin kişisel sağlık, HIV bulaşmasının önlenmesi ve HIV insidansının ölçümü ve tedavi müdahalelerinde etkileri bulunmaktadır. Bireysel ve popülasyon seviyelerinde EHE'lerin belirlenmesinde önemli birçok gelişme mevcuttur. HIV'in doğru laboratuvar tanısı genel duyarlılığı ve özgüllüğü maksimuma çıkartan test algoritmalarına bağlıdır. ABD ve Avrupa'da laboratuvar tabanlı tanısal algoritmalar, daha erken HIV belirlemesine imkan veren şekilde dördüncü nesil HIV antijen testlerini içermektedir. Reaktif antijen/antikor immün test sonucu veren örnekler HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını birbirinden ayırabilen FDA onaylı antikor immün testi ile test edilmelidir. Başlangıç antijen/antikor kombinasyon immün testlerde reaktif olan ve HIV-1/HIV-2 antikor farklılaştırma immün testlerinde nonreaktif veya belirsiz olan örnekler FDA onaylı HIV-1 NAT ile test edilmelidir. Daha önceki önerilen testlerle karşılaştırıldığında, güncellenmiş algoritma akut HIV-1 enfeksiyonu için olan duyarlılığı arttırmaktadır. Bununla birlikte, birçok çözünür biyobelirtecin enfeksiyon sırasında HIV-1 hastalığının birçok basamağıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastalık basamakları ya da hastalığın belirlenmesi ve çözünür biyobelirteçler arasındaki korelasyonlar bu karmaşık hastalığı anlamamızda bize yol göstericidir. Olasılıkla, HIV-1 enfeksiyonunda biyobelirteç olarak fonksiyon gösterebilen yeni çözünür faktörler keşfedilecektir. Gelecekte, tek bir plazma örneğinden elde edilen birçok biyobelirtecin entegrasyonu tedavinin optimize edilmesi ve kişiselleştirilmesi için klinik uygulamada güçlü bir araç olabilir.

## KAYNAKLAR

1. **Zhang Y, Yang H, Yu J, Wei H.** Rapid and sensitive detection of HIV-1 p24 antigen by immunomagnetic separation coupled with catalytic fluorescent immunoassay. *Anal Bioanal Chem* 2016; 408:6115-21. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9722-6>
2. **Bayraktar B.** HIV-virüsün genel özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016; 9:1-5.
3. **Giri Setty MKH, Hewlett IK.** Point of care technologies for HIV. *AIDS Res Treat* 2014:497046. <https://doi.org/10.1155/2014/497046>
4. **Shafiee H, Wang S, Inci F, et al.** Emerging technologies for point-of-care management of HIV infection. *Annu Rev Med* 2015; 66:387-405. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-092112-143017>
5. **GBD 2015 HIV Collaborators, Wang H, Wolock TM, et al.** Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV* 2016; 3:e361-87.
6. **Dökmetaş İ, Hamidi AA.** HIV epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016; 9:6-11. <https://www.thsk.gov.tr/guncel/haberler/198-bulasici-hastaliklar-daire-baskanligi-haberler/dunya-aids-gunu.html> (Erişim tarihi: 16.01.2017)
7. **Figueroa C, Johnson C, Verster A, Baggaley R.** Attitudes and acceptability on HIV self-testing among key populations: A literature review. *AIDS Behav* 2015; 19:1949-65. <https://doi.org/10.1007/s10461-015-1097-8>
8. **Sargin F, Goktas S.** HIV prevalence among men who have sex with men in Istanbul. *Int J Infect Dis* 2017; 54:58-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.406>
9. **Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.** Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic: 2013. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf) (Erişim tarihi: 16.01.2017).
10. **Broz D, Wejnert C, Pham HT, et al.** HIV infection and risk, prevention, and testing behaviors among injecting drug users-National HIV Behavioral Surveillance System, 20 US Cities, 2009. *MMWR Surveill Summ* 2014; 63:1-51.
11. **Rosenberg NE, Pilcher CD, Busch MP, Cohen MS.** How can we better identify early HIV infections? *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10:61-8. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000121>
12. **Moyo S, Wilkinson E, Novitsky V, et al.** Identifying recent HIV infections: From serological assays to genomics. *Viruses* 2015; 7:5508-24. <https://doi.org/10.3390/v7102887>
13. **Mbachu II, Udigwe G, Joseph I, et al.** The evaluation of accuracy of serial rapid HIV test algorithm in the diagnosis of HIV antibodies among pregnant women in south east Nigeria. *BMC Res Notes* 2015; 8:557.
14. **Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, et al.** Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4<sup>th</sup> generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *J Clin Virol* 2011; 52(Suppl 1):S57-61. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.09.023>
15. **Spivak AM, Sydnor ER, Blankson JN, Gallant JE.** Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. *AIDS* 2010; 24:1407-14. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833ac65c>
16. **Centers for Disease Control and Prevention Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations.** <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/HIVTestingAlgorithmRecommendation-Final.pdf> (Erişim tarihi: 16.01.2017)
17. **Association of Public Health Laboratories.** Suggested Reporting Language for the HIV Laboratory Diagnostic Testing Algorithm. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/22423> (Erişim tarihi: 16.01.2017).
18. **Kuşkucu MA, Midilli K.** HIV tanı ve direnç sorunu. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016; 9:95-100.
19. [http://thsk.saglik.gov.tr/eDosya/bulasici-hastaliklar-db/hiv\\_aids\\_tani\\_tedavi\\_rehberi\\_2013.pdf](http://thsk.saglik.gov.tr/eDosya/bulasici-hastaliklar-db/hiv_aids_tani_tedavi_rehberi_2013.pdf)
20. **Abimiku A, Timperi R, Blattner W.** Laboratory innovation towards quality program sustainability. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016; 13:202-8. <https://doi.org/10.1007/s11904-016-0323-y>
21. **Uzun N.** HIV enfeksiyonunun doğal seyri ve klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016; 9:17-21.
22. **Tuzuner U, Ozdemir M.** Laboratory algorithm in HIV infection diagnosis. *J HIV Clin Scientific Res* 2016; 3:7-10.
23. **Pavie J, Rachline A, Loze B, et al.** Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. *PLoS One* 2010; 5:e11581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011581>
24. **Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B.** A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8:125-31. <https://doi.org/10.1007/s11908-006-0008-6>
25. **Eller LA, Eller MA, Ouma BJ, et al.** Large-scale human immunodeficiency virus rapid test evaluation in a low prevalence Ugandan blood bank population. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3281-5. <https://doi.org/10.1128/JCM.00894-07>
26. **Meles H, Tegbaru B, Messele T.** Evaluation of rapid assays for screening and confirming HIV-1 Infection in Ethiopia. *Ethiop Med J* 2002; 40(Suppl 1):S27-36.
27. **Koblavi-Dème S, Maurice C, Yavo D, et al.** Sensitivity and specificity of human immunodeficiency virus rapid serologic assays and testing algorithms in an antenatal clinic in Abidjan, Ivory Coast. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1808-12. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.5.1808-1812.2001>
28. **Facente SN, Dowling T, Vittinghoff E, Sykes DL, Colfax GN.** False positive rate of rapid oral fluid HIV tests increases as kits near expiration date. *PLoS One* 2009; 4:e8217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008217>
29. **Obermeyer CM, Bott S, Bayer R, et al.** HIV testing and care in Burkina Faso, Kenya, Malawi and Uganda: ethics on the ground. *BMC Int Health Hum Rights* 2013; 13:6. <https://doi.org/10.1186/1472-698X-13-6>

31. **Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al.** Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304:321-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1004>
32. **Noah C.** HIV testing. In: Hoffmann C, Rockstroh JK eds. HIV 2015/16. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015:15-21.
33. **Scott L, Noble L, Moloi J, Erasmus L, Venter WD, Stevens W.** An evaluation of the Abbott m2000 Real-Time HIV-1 assay for HIV viral load monitoring in South Africa compared with existing technologies: Roche COBAS Ampliprep/COBAS Amplicor; Roche COBAS Ampliprep/ COBAS TaqMan HIV-1, and BioMérieux NucliSENS EasyQ HIV-1. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2209-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01761-08>
34. **Midilli K.** Antiretroviral tedavi: Direncin moleküler tanısı ve klinik yansımaları. *ANKEM Derg* 2014; 28(Ek 2):E150-4.
35. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/6/drug-resistance-testing> (Erişim tarihi: 25.03.2017)
36. **Yalçınkaya T, Köse Ş.** Antiretroviral tedavi almayan olgularda HIV-1 primer ilaç direnci mutasyonlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48:585-95. <https://doi.org/10.5578/mb.8321>
37. **Kuskucu MA, Midilli K, Yemişen M, Abdelkareem A, Ergin S, Tabak F.** Transmitted drug resistance (TDR) prevalence among treatment naive HIV-1 infected patients in Istanbul remained unchanged between 2004 and 2015. 18<sup>th</sup> Annual Meeting of European Society for Clinical Virology, Edinburgh, İngiltere, 2015:256.
38. **Read JS, Committee on Pediatric AIDS.** Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007; 120:e1547-62. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2951>
39. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/188/initial-postnatal-management-of-the-hiv-exposed-neonate> (Erişim tarihi: 25.03.2017)
40. **Celletti F, Sherman G, Mazanderani AH.** Early infant diagnosis of HIV: review of current and innovative practices. *Curr Opin HIV AIDS* 2017; 12:112-6.
41. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv-guidelines/55/diagnosis-of-hiv-infection-in-infants-and-children> (Erişim tarihi: 25.03.2017)
42. **Metz B.** Antiretroviral tedavi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016; 9:101-7.
43. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/prevention.html> (Erişim tarihi: 16.01.2017)
44. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/prep.html> (Erişim tarihi: 16.01.2017)
45. **Kaya S.** HIV enfeksiyonunun önlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016; 9:108-12.
46. <https://www.cdc.gov/hiv/risk/pep/index.html> (Erişim tarihi: 16.01.2017)
47. **Sayın-Kutlu S.** İnsan immün yetmezlik virusuna karşı profilaksi. *Klinik Dergi* 2016; 29:100-6.
48. <https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/factsheets/20/48/the-basics-of-hiv-prevention> (Erişim tarihi: 16.01.2017)
49. **Stephenson KE, D’Couto HT, Barouch DH.** New concepts in HIV-1 vaccine development. *Curr Opin Immunol* 2016; 41:39-46. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.05.011>
50. **Leeansyah E, Malone DF, Anthony DD, Sandberg JK.** Soluble biomarkers of HIV transmission, disease progression and comorbidities. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8:117-24. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32835c7134>
51. **Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al.** Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol* 2009; 83:3719-33. <https://doi.org/10.1128/JVI.01844-08>
52. **Gay C, Dibben O, Anderson JA, et al.** Cross-sectional detection of acute HIV infection: timing of transmission, inflammation and antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011; 6:e19617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019617>
53. **Jiao Y, Zhang T, Wang R, et al.** Plasma IP-10 is associated with rapid disease progression in early HIV-1 infection. *Viral Immunol* 2012; 25:333-7. <https://doi.org/10.1089/vim.2012.0011>
54. **Roberts L, Passmore JA, Williamson C, et al.** Plasma cytokine levels during & acute HIV-1 infection predict HIV disease progression. *AIDS* 2010; 24:819-31. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283367836>
55. **Griffin J, Moulton M, Elmezayen R, Jonathan M.** Negative immunomodulators-blunting immunostimulation and facilitating infection. In: Duc HT ed. “Immune Responce Activation” *InTech* 2014:105-20. <https://doi.org/10.5772/57540>