



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HIV DOĞRULAMA SONUCUNU ÖNGÖRMEDE ELISA TARAMA TESTİ S/CO DEĞERİNİN KULLANIMI: İDEAL BİR CUT-OFF VAR MI?

Dr. Eda Nur Çakır Ulutaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HIV DOĞRULAMA SONUCUNU ÖNGÖRMEDE ELISA TARAMA TESTİ S/CO DEĞERİNİN KULLANIMI: İDEAL BİR CUT-OFF VAR MI?

Dr. Eda Nur Çakır Ulutaş

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Rıza Adaleti

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesiyle bana her konuda destek olan, yol gösteren, enerjisine hayran kaldığım çok değerli hocam Prof. Dr. Sebahat Aksaray'a,

Tez sürecim boyunca kıymetli tecrübeleriyle bana destek olan, her aşamada bana olan inancını hissettiren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Rıza Adaleti'ye

Bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitimimde emeği geçen değerli Doç. Dr. Nilgün Kansak, Doç. Dr. Neslihan Arıcı, Uzm. Dr. Deniz Turan'a, tezimde ve eğitimimde bana her türlü konuda destek olan sevgili Uzm. Dr. Büşra Ayyıldız Umudum'a

Birlikte çalışma imkanı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, beraber öğrenip keşfettiğim, her konuda her zaman desteklerini gördüğüm ve bu serüvende yanımda oldukları için minnettar olduğum çok değerli kıdemlilerim Uzm. Dr. Damla Köklü ve Uzm. Dr. Yasemin Uzunöner'e, sevgili eşkıdemim Dr. Ömer Şen'e, sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Nilay Zeynep Kalender, Dr. Feyza Balcı, Dr. Sümeyye İlhan'a ve beraber çalıştığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her daim yanımda olup beni destekleyen, sevgileriyle beni güçlü kılan, canım annem Fatoş Çakır, canım babam Kadir Çakır, sevgili ablam Elif ve sevgili küçük kardeşim Ecem'e,

Varlığıyla bana güç ve ilham veren, hayata farklı pencerelerden de bakabilmeyi öğreten, düştüğümde kaldıran, bana benden daha çok inanan, sevgisini ve desteğini her zaman en derinden hissettiğim sevgili yol arkadaşım, eşim Emre Ulutaş'a,

Ve uykusuz gecelerimin biricik eşlikçisi, varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili Köfte'me,

En içten sevgi ve teşekkürlerimle…

Dr. Eda Nur Çakır Ulutaş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİLLER ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. HIV ENFEKSİYONUNUN KÖKENİ VE TARİHÇESİ **4**

2.2. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ **5**

2.2.1. Virion Yapısı 7

2.2.2. Genetik Yapısı 8

2.2.3. Yaşam Döngüsü 9

2.3. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞ YOLLARI **12**

2.3.1.Dünyada HIV/AIDS 12

2.3.2.Türkiye'de HIV/AIDS 13

2.3.3. Bulaş Yolları 15

2.4. HIV ENFEKSİYONUNDA KLİNİK VE EVRELEME **16**

2.4.1. Akut HIV Enfeksiyonu 16

2.4.2. Kronik HIV Enfeksiyonu 17

2.4.3. Evreleme 19

2.5. TANI **19**

2.5.1. Tanıda Kullanılan Testler 20

2.5.1.1.Tarama testleri 20
2.5.1.2. Doğrulama testleri..... 23
2.5.1.3. Nükleik asit testleri (NAT) 23
2.5.2. Tanıda Kullanılan Güncel Algoritmalar 24
2.6. TEDAVİ..... 26
2.6.1. Genel Yaklaşım 26
2.6.2. Antiretroviral İlaçların Sınıflandırılması 27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... 29
3.1. ARAŞTIRMANIN KAPSAMI 29
3.2. UYGULANAN YÖNTEM VE TEKNİKLER..... 30
3.2.1. HIV Tarama Prosedürü..... 30
3.2.2. Doğrulama Merkezinde Yapılan İşlemler..... 31
3.2.2.1. ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) yöntemi..... 31
3.2.2.2. HIV 1/2 ayırt edici doğrulama testi 31
3.2.2.3. HIV-1 RNA tespiti..... 31
3.3. İstatistiksel Analiz 32
4. BULGULAR 33
4.1. TARAMA TESTİ SONUÇLARI..... 33
4.2. DOĞRULAMA SONUÇLARI 36
4.3. CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMLAR..... 41
4.4. YAŞA GÖRE DAĞILIMLAR..... 42
4.5. ROC ANALİZİ VE CUT-OFF DEĞERLERİ 45
5. TARTIŞMA 48
5. SONUÇLAR..... 55
6. KAYNAKLAR 58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu)
ALIS	Hastane Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi
ART	Antiretroviral Tedavi
ARV	AIDS ile İlişkili Retrovirüs
AUC	Area Under Curve
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)
COI	Cut-off Index
CRF	Circulating Recombinant Form
CYBE	Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassay
EIA	Enzyme Immunoassay
ELFA	Enzyme Linked Fluorescent Assay
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration
GRID	Gay-Related Immune Deficiency
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
HPV	Human Papilloma Virus
HSV-2	Herpes Simplex Virus Type 2
IFA	Immunofluorescence Assay

INSTI	Integrase Strand Transfer Inhibitor (İntegraz zincir transfer inhibitörü)
KIA	Kemilüminesans İmmunoassay
LBYS	Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi
LAV	Lymphadenopathy Associated Virus
LTR	Long Terminal Repeat
MSM	Men Who Have Sex With Men
NAT	Nükleik Asit Testi
NNRTI	Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NRTI	Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PJL	Persistan Jeneralize Lenfadenopati
PI	Protease Inhibitor
PrEP	Pre-exposure Prophylaxis
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT	Reverse Transcriptase
S/CO	Signal-to-Cutoff
SBÜ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
URF	Unique Recombinant Form
WB	Western Blot

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Türkiye'de 2021-15 Ağustos 2025 tarihlerine ait HIV/AIDS toplam vaka ve ölüm sayılarının dağılımı
Tablo 2	Türkiye'de 1985- 15 Ağustos 2025 tarihleri arasındaki HIV vakalarının yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı
Tablo 3	CDC' ye göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri
Tablo 4	CDC'e göre HIV enfeksiyonunun evrelenmesi, 2014
Tablo 5	ELISA testlerindeki yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik nedenleri
Tablo 6	HIV tarama testi sonuçlarının dağılımı
Tablo 7	Doğrulama sonucuna erişilebilen olguların (n=404) demografik özelliklere göre dağılımı
Tablo 8	HIV Doğrulama Sonuçları (n=404)
Tablo 9	Doğrulama sonucuna erişilebilen olgularda (n=404) HIV tarama S/CO değerleri
Tablo 10	Tarama popülasyonunda (n=141.473) cinsiyete göre dağılım
Tablo 11	Doğrulama sonucuna erişilen grupta (n=404) cinsiyete göre S/CO değerlerinin karşılaştırılması
Tablo 12	Cinsiyet göre doğrulama sonuçları oranı
Tablo 13	Yaş gruplarına göre HIV tarama sonuçları (n=141.473)
Tablo 14	Doğrulama sonucuna erişilenlerde (n=404) yaş gruplarına göre S/CO değerlerinin karşılaştırılması
Tablo 15	Yaş grupları ile doğrulama sonuçları arasındaki ilişki
Tablo 16	Farklı cut-off değerlerindeki tanısal göstergeler

ŞEKİLLER

Şekil 1	HIV-1'in grup, alt tip ve genetik varyantlarına göre filogenetik sınıflandırması
Şekil 2	HIV-1 genom ve olgun virion yapısı
Şekil 3	HIV-1 replikasyon döngüsü
Şekil 4	HIV enfeksiyonunun farklı dönemlerinde saptanan virolojik göstergeler
Şekil 5	HIV enfeksiyonu taraması için ulusal algoritma
Şekil 6	HIV enfeksiyonu doğrulaması için ulusal algoritma
Şekil 7	Çalışmanın Akış Şeması
Şekil 8	Yalancı pozitif olan hastaların (n=158) klinik verilere göre dağılımı
Şekil 9	HIV doğrulama sonucu pozitif ve negatif olgularda HIV ELISA S/CO ortalama değerlerinin dağılımı
Şekil 10	Doğrulama sonucuna erişilebilen olgularda (n=404) HIV tarama S/CO değerlerinin genel dağılımı
Şekil 11	Yaş grupları ile doğrulama sonuçları arasındaki ilişki
Şekil 12	HIV tarama testi S/CO değeri için ROC eğrisi

ÖZET

Amaç: HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu tanısında kullanılan dördüncü kuşak ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) testleri yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, özellikle düşük prevalanslı toplumlarda yalancı pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Doğrulama testlerinin zaman alıcı olması nedeniyle, tarama testlerinde elde edilen signal-to-cutoff (S/CO) değerinin doğrulama testi sonucunu öngörmede kullanılabilirliği önem kazanmıştır. Bu çalışmada, hastanemizde kullanılan dördüncü kuşak HIV ELISA tarama testlerinden elde edilen S/CO değerlerinin, doğrulama testi sonuçlarını öngörmedeki etkinliğini değerlendirmek ve doğrulama sonucu beklenirken HIV pozitifliğini tahmin etmede kullanılabilecek optimal bir cut-off değerini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2021 – Aralık 2024 tarihleri arasındaki veriler kullanılarak yürütülmüştür. HIV taraması, ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay) prensibine dayalı Elecsys® HIV Combi PT testi (Roche Diagnostics, Almanya) ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, HIV tarama testi reaktif saptanan ve doğrulama test sonucuna Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (LBYS) üzerinden erişilebilen olgular dahil edilmiştir. ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile optimal cut-off değeri belirlenmiş; duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 27.0 programı ile yapılmıştır. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 141.473 HIV tarama testi değerlendirilmiş, 948 (%0,7) örnek reaktif bulunmuştur. Doğrulama test sonucuna ulaşılabilen 404 olgunun 246'sı (%60,9) pozitif, 158'i (%39,1) negatif olarak belirlenmiştir. ROC analizinde testin ayırt edici gücü oldukça yüksek bulunmuştur (AUC=0,998). Optimal cut-off değeri 35,55 olarak belirlenmiş olup, bu değerde duyarlılık %98, özgüllük %98,7, pozitif prediktif değer %99,16 ve negatif prediktif değer %96,94 olarak saptanmıştır.

S/CO ≤ 5,87 olan tüm örnekler doğrulamada negatif, S/CO ≥ 177 olan tüm örnekler pozitif bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada belirlenen 35,55 değeri, HIV pozitifliğini öngörmede optimal cut-off değeri olarak tanımlanmıştır. Bulgularımız, S/CO değerinin doğrulama sonucu beklenirken klinik kararı destekleyen güvenilir bir öngörücü parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yüksek S/CO değerlerinde HIV pozitifliği olasılığının hızla değerlendirilmesi, hasta bilgilendirmesi, danışmanlık ve takip gibi klinik adımların daha erken başlatılmasına olanak sağlayabilir. Düşük S/CO değerlerinin ise yalancı pozitiflik olasılığının yüksek olduğunu göstermesi, gereksiz endişe ve ileri test istemlerinin önlenmesine katkı sağlayabilir. Ancak, 35,55 eşik değeri dikkate alındığında, bu sınırın altında kalan sınırlı sayıda doğrulama pozitif olgunun bulunduğu ve eşik değere dayalı tek başına bir değerlendirme ile bu olguların tanı sürecinin gecikebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, ELISA, S/CO, ROC Eğrisi

ABSTRACT

Objective: Although fourth-generation ELISA tests used in the diagnosis of HIV infection have high sensitivity, they may lead to false-positive results, particularly in low-prevalence populations. Since confirmatory tests can be time-consuming, the use of the signal-to-cutoff (S/CO) ratio obtained from screening tests to predict confirmatory test outcomes has gained importance. This study aims to evaluate the effectiveness of S/CO values obtained from the fourth-generation HIV ELISA screening tests used in our hospital in predicting confirmatory test results, and to determine an optimal cut-off value that can be used to estimate HIV positivity while awaiting confirmatory test results.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted at the Department of Medical Microbiology, SBÜ Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, between January 2021 and December 2024. HIV screening was performed using the Elecsys® HIV combi PT test (Roche Diagnostics, Germany) based on the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) principle. Repeatedly reactive samples with accessible confirmatory test results through the Laboratory Information Management System (LBYS) were included. The optimal cut-off value was determined using ROC analysis, and sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were calculated. Statistical analyses were performed with SPSS version 27.0, and significance was assessed at $p<0.05$ and $p<0.01$ levels.

Results: A total of 141,473 HIV screening tests were evaluated, of which 948 (0.7%) were reactive. Among 404 cases with confirmatory results, 246 (60.9%) were positive and 158 (39.1%) were negative. The ROC analysis demonstrated excellent discriminative power (AUC=0.998). The optimal cut-off value was 35.55, with 98% sensitivity, 98.7% specificity, 99.16% positive predictive value, and 96.94% negative predictive value. All samples with S/CO ≤5.87 were negative, while those with S/CO ≥ 177 were positive on confirmation.

Conclusion: The value of 35.55 was identified as the optimal cut-off to predict HIV positivity. Our findings indicate that the S/CO value can serve as a reliable predictive parameter to support clinical decisions before confirmatory results are obtained. High S/CO values allow early assessment of HIV positivity, whereas low values help reduce false positives, unnecessary testing, and patient anxiety. However, considering the threshold value of 35.55, it should be noted that there are a limited number of confirmation positives below this threshold, and relying solely on a threshold-based assessment may delay the diagnosis of these cases.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus, ELISA, S/CO, ROC Curve

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), tedavi edilmediğinde edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) tablosuna ilerleyerek bağışıklık sisteminin ciddi düzeyde zayıflamasına yol açan bir retrovirüstür (1). 1981 yılında tanımlanmasından bu yana küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. UNAIDS (Birleşmiş Milletler HIV ve AIDS Ortak Programı)'in verilerine göre, 2024 yılı sonunda dünya genelinde yaklaşık 40,8 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır; aynı yıl 1,3 milyon yeni enfeksiyon bildirilmiş ve 630 bin kişi AIDS ile ilişkili nedenlerle yaşamını yitirmiştir. HIV, küresel ölçekte azalma eğiliminde olsa da, 2030'a kadar HIV'in halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarılması için belirlenen hedeflere tam olarak ulaşılamamıştır (2).

Türkiye'de ilk HIV vakası 1985 yılında rapor edilmiştir. 2025 yılının Ağustos ayı itibarıyla doğrulama testiyle pozitifliği onaylanmış 51.469 HIV pozitif birey ve 2.577 AIDS vakası saptanmıştır (3). Buna rağmen ülkemiz hala düşük HIV prevalanslı ülkeler arasında yer almaktadır. Bu durum, HIV ile mücadelede belirlenen ulusal ve küresel hedeflere ulaşma açısından önemli bir fırsat olarak değerlendirilebilir (4).

HIV enfeksiyonunun erken tespiti, hem bireysel tedavi başarısı hem de toplum sağlığını korumak için kritik öneme sahiptir (5). CDC (Hastalık koruma ve kontrol merkezi) ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından önerilen güncel algoritmaya göre HIV enfeksiyonunun tanısında, günümüzde iki aşamalı bir yaklaşım uygulanmaktadır. Bu algoritmada ilk basamakta tarama testi, ikinci basamakta doğrulama testi yer alır. Türkiye'de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen Ulusal HIV Tanı Algoritması, uluslararası yaklaşımla paralellik göstermektedir. İlk aşamada tarama testi olarak dördüncü kuşak ELISA yöntemleri kullanılmakta; reaktif bulunan örneklere doğrulama testleri uygulanmakta; ilk aşamadaki tekrarlayan reaktivite, ikinci aşamada doğrulanmasa bile mutlaka üçüncü aşamada HIV-1 RNA testi ile araştırılmaktadır (6). Ülkemizde HIV doğrulama testleri, Halk Sağlığı Laboratuvarları'nda çalışılmakta olup, sonuçların alınması uzun zaman alabilmektedir (7). Bu süreç, HIV pozitif

bireylerin antiretroviral tedaviye geç başlaması ve virüsün bulaşma riskinin artma endişesine yol açmaktadır (8).

Günümüzde HIV taramasında kullanılan dördüncü kuşak ELISA testleri, HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını p24 antijeni ile birlikte tespit ederek tanısal duyarlılığı önemli ölçüde artırmıştır. Ancak bu testlerin yüksek duyarlılığı, özellikle HIV prevalansının düşük olduğu toplumlarda yalancı pozitif sonuçların artmasına neden olmaktadır. Bu durum klinik yönetimi güçleştirmekte; kişilerde endişe ve psikolojik strese, ek testlerin istenmesine ve buna bağlı tanıda gecikmeye yol açabilmektedir (9,10).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, tarama testinde elde edilen S/CO değerinin doğrulama testi sonucunu öngörmede kullanılabileceğini göstermiştir. Araştırmalarda S/CO değeri ile doğrulama testi pozitifliği arasında güçlü bir ilişki bildirilmiş, farklı toplumlarda ve farklı test sistemleri için çeşitli eşik değerler önerilmiştir (11,12). ELISA testlerinden elde edilen S/CO oranının doğrulama testlerini öngörmedeki etkinliği, tanısal süreçte önemli bir avantaj sağlayabilir. Uygun bir cut-off değeri belirlenmesi, doğrulama testlerinin yüksek doğrulukla tahmin edilmesini mümkün kılarak yalancı pozitif sonuç saptanmasını azaltabilir ve gerçek pozitif olgularda tedavi sürecini hızlandırabilir. Böylece doğrulama sonuçları beklenmeden önce klinik karar alma sürecine rehberlik edilebilir ve HIV pozitif bireylerde antiretroviral tedaviye daha erken başlanması sağlanabilir. Bu nedenle, S/CO değerinin doğrulama testlerini öngörme potansiyelinin araştırılması, hem tedavi sürecindeki zaman kaybını en aza indirmek hem de HIV enfeksiyonunun yayılımını kontrol altına almak açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, hastanemizde kullanılan dördüncü kuşak HIV ELISA tarama testlerinden elde edilen S/CO değerlerinin doğrulama testi sonuçlarını öngörmedeki etkinliğini değerlendirmek ve doğrulama sonucu beklenirken HIV pozitifliğini tahmin etmede kullanılabilecek optimal bir cut-off değerini belirlemek amaçlanmıştır. İkincil amaç çalışma popülasyonundaki HIV enfeksiyonunun yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımının değerlendirilmesidir, böylece demografik faktörlerle olası ilişki araştırılmasıdır.

Elde edilecek sonuçların, doğrulama sonucu beklenirken klinik kararı destekleyen güvenilir bir parametre oluşturması; yüksek S/CO değerlerinde pozitifliği öngörerek tedaviye erken başlanmasına, düşük değerlerde ise yalancı pozitifliklerin önlenmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV ENFEKSİYONUNUN KÖKENİ VE TARİHÇESİ

AIDS ilk olarak 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, önceden sağlıklı, genç homoseksüel erkeklerde *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ve Kaposi sarkomu vaka sayılarında görülen artış sonrasında tanımlanmıştır (1,13).

Başlangıçta bu hastalık, ilk vakaların özelliklerine bakılarak "gay-related immune deficiency (GRID)" olarak adlandırılmış ancak kısa sürede enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullananlarda, kan transfüzyonu alanlarda, heteroseksüel bireylerde ve anneden bebeğe bulaş vakalarının görülmesiyle, hastalığın belirli bir gruba özgü olmadığı anlaşılmıştır (14).

Bu sendromun etkeni, 1983 senesinde Pasteur Enstitüsü'nde Barré-Sinoussi ile Montagnier ve ark. tarafından lenfadenopatili bir hastadan izole edilen yeni bir retrovirüs ile ilişkilendirilmiş ve literatüre LAV (Lymphadenopathy Associated Virus) olarak girmiştir (15). 1984 yılında ABD'de Gallo ve ark. ise bir hastanın periferik kan lenfositlerinden benzer bir retrovirüs tanımlamış ve bunu HTLV-III olarak adlandırmıştır (16,17). Aynı yıl Levy ve ark., San Francisco'da homoseksüel AIDS hastalarından elde ettikleri virüsü "AIDS ile İlişkili Retrovirüs (ARV)" olarak adlandırmışlardır (18).

Tüm bu araştırmacıların farklı isimlerle tanımladığı bu virüslerin genom dizi analizleri ve elektron mikroskobik incelemeleri sonucu *Retroviridae* ailesinden *Lentivirüs* cinsinin üyelerine benzedikleri gösterilmiş ve bu virüs Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından 1986 yılında resmi olarak "Human Immunodeficiency Virus" (HIV) adını almıştır (19).

Aynı yıl Clavel ve ark. Batı Afrika'dan AIDS tanılı bir hastada antijenik yapısı daha farklı bir retrovirüs keşfetmiş ve onu HIV-2 olarak adlandırmışlardır (20).

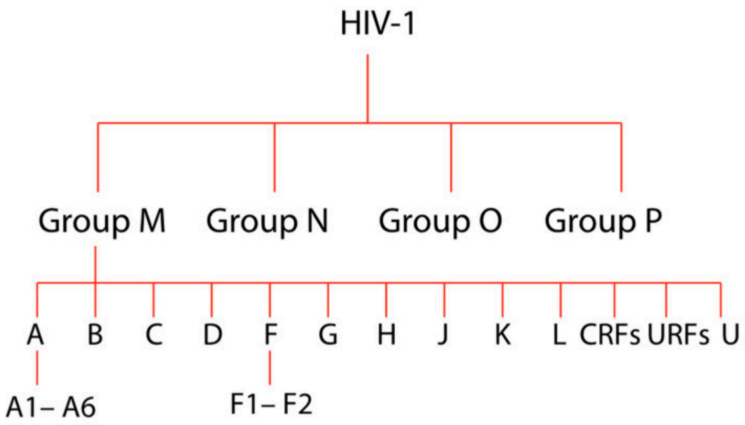
Yapılan çalışmalar sonucu bu iki virüsün de, Afrika primatlarını enfekte eden Simian Immunodeficiency Virus (SIV**)** olarak adlandırılan retrovirüslerin, türler arası aktarımı sonucunda meydana geldiği saptanmıştır. HIV-1'in M suşunun, özellikle Güneydoğu Kamerun'daki şempanzelerde bulunan SIVcpz**,** HIV-2'nin ise Batı Afrika'da yaşayan Sooty Mangabey maymunlarından insana geçen SIVsmm **(**Sooty Mangabey İmmün Yetmezlik Virüsü) kökenli olduğu gösterilmiştir. Bu geçişlerin farklı zamanlarda ve coğrafi bölgelerde gerçekleştiği, moleküler filogenetik verilerle desteklenmiştir (14,21).

2.2. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

HIV, zarflı ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür. *Retroviridae* ailesine ait, *Orthoretrovirinae* alt familyası içinde yer alan *Lentivirus* cinsine dahildir (22).

Genetik ve viral antijenlerindeki farklılıklara göre HIV-1 ve HIV-2 olarak iki tipte sınıflandırılmaktadır. HIV-1, küresel yayılımı ve yüksek virülansı nedeniyle pandeminin başlıca sorumlusudur. HIV-2, HIV-1'e kıyasla daha az bulaştırıcılık, daha düşük viremi düzeyi, daha az AIDS'e ilerleme oranı ile farklılık gösterir ve Batı Afrika'nın bazı bölgelerinde endemiktir. Tedavisiz olgularda AIDS evresine kadar geçen süre HIV-1'de ortalama 7-10 yıl iken, HIV-2'de 10-25 yıl arasındadır (23).

HIV-1; M, N, O, P olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır. AIDS salgınında rol oynayan M grubu ise çeşitli subtiplere ayrılmaktadır. Bu alt tiplerin yanı sıra, HIV-1 M grubu içinde iki farklı rekombinant form görülmektedir: dolaşan rekombinant formlar (CRF) ve özgün rekombinant formlar (URF) (Şekil 1). HIV-2 virüsünün ise sekiz alt tipi (A-H) bulunmakta ve A ile B tipleri daha yaygın olarak görülmektedir (14,24).



Şekil 1. HIV-1'in grup, alt tip ve genetik varyantlarına göre filogenetik sınıflandırması (25)

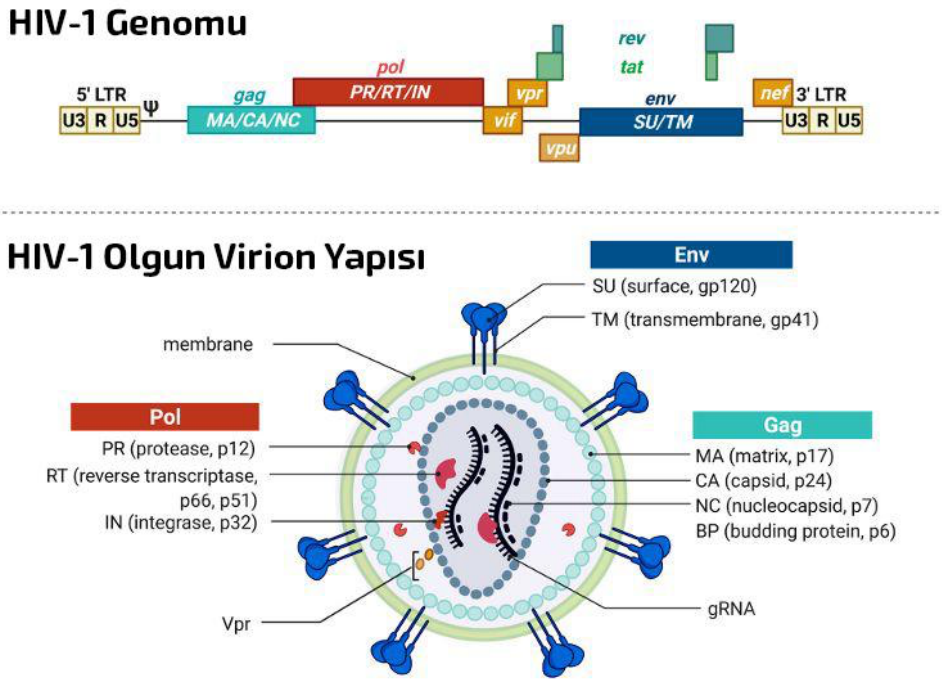
CRF'ler, iki veya daha fazla HIV-1 alt tipinin aynı bireyde eşzamanlı enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan, genetik olarak mozaik yapılı viral suşlardır. Bu rekombinant yapılar virüsün genetik çeşitliliğini artırarak tedaviye yanıtı etkileyebilir; ayrıca aşı geliştirme sürecini de zorlaştıran temel faktörlerden biridir (26,27).

HIV-1 subtiplerinin küresel dağılımı incelendiğinde C subtipinin, küresel enfeksiyonların yaklaşık %50'sini oluşturduğu, özellikle Güney ve Doğu Afrika'da baskın olduğu görülmektedir. Subtip B yaklaşık %12 oranında görülmekte olup, özellikle Kuzey Amerika, Batı/Orta Avrupa ve Avustralya'da baskındır. Subtip A ise yaklaşık %10 oranında görülür ve özellikle Doğu Avrupa, Orta Asya ve Doğu Afrika'da yayılım göstermektedir. Afrika kıtası, özellikle de Batı-Orta Afrika, HIV-1 çeşitliliğinin en belirgin olduğu bölgedir (28).

Ülkemizde ise günümüze kadar yapılan birçok çalışmada en yaygın subtip B olarak saptanmıştır (29,30). Ayrıca İstanbul'da Ocak 2021 ile Mart 2024 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, HIV-1 enfekte bireylerde en sık rastlanan alt tipin Türk hastalarda subtip B, yabancı uyruklularda ise subtip A olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında en sık rastlanan rekombinant formlar CRF02_AG ve CRF56_cpx olarak saptanmıştır (30).

2.2.1. Virion Yapısı

HIV virionu**,** yaklaşık 100 nm çapında ve küresel yapıdadır. En dış tabakası çift katlı lipid bir zardan oluşur. Yapısında kovalent olmayan bağlarla tutunmuş, diploid, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA (ssRNA) yer almaktadır. Bu RNA'lar, nükleokapsid proteinleriyle (p7) stabilize edilerek koni biçimindeki kapsid içinde korunur. Kapsid, p24 proteini alt birimlerinden oluşur ve dış kısmı, p17 matriks proteini ile çevrilidir (Şekil 2). Virüs, konak hücrenin zarından tomurcuklanarak ayrılırken, zarfını da bu hücre zarından kazanır. Ancak zarf üzerindeki gp120 (yüzey glikoproteini) ve gp41 (transmembran proteini) gibi yapılar virüs tarafından kodlanır. Bu glikoproteinler, virüsün konak hücreye tutunması ve girişi açısından kritik öneme sahiptir (22,31,32). Ayrıca viral kapsid içinde üç temel viral enzim (proteaz, ters transkriptaz ve integraz) yer almaktadır (31).



Şekil 2: HIV-1 genom ve olgun virion yapısı (33)

2.2.2. Genetik Yapısı

HIV'in pozitif sarmallı RNA genomu yaklaşık 9 kb uzunluğundadır ve oldukça küçük bir yapıya sahiptir (33). HIV genomu diğer retrovirüsler gibi üç temel yapısal gen (gag, pol, env) içerir. Genomun 5' ve 3' uçlarında bulunan LTR (long terminal repeat) dizileri, virüsün replikasyonunu düzenleyen bölgeleri içerir. Özellikle 5' LTR bölgesi, transkripsiyonun başlatılmasında kritik rol oynayan promotor dizilerini içerir. Okunma 5' → 3' yönünde başlar ve ilk olarak gag geni okunur (32).

Gag geni, virionun temel yapısının bileşenlerini oluşturan matriks proteini (p17), kapsid proteini (p24), nükleokapsid proteini (p7) ve p6 proteini kodlar. p17 proteini, virüsün zarfı ile nükleokapsid arasındadır ve replikasyonun erken safhalarında rol oynar. p24 proteini RNA ve enzimleri çevreleyen koni şeklindeki kapsidin ana yapısını oluşturur; ayrıca günümüzde tanısal testlerde en sık hedef alınan viral antijenlerden biridir. p7 proteini ise viral RNA'nın stabilitesini sağlar ve paketlenmesinden sorumludur. p6 gibi diğer yardımcı proteinler de virüs montajında görev alır (22,31).

Pol geni, virüsün çoğalmasında görevli olan reverse transkriptaz, integraz, proteaz enzimlerini kodlar. Reverse transkriptaz enzimi, viral RNA'yı DNA'ya çevirir (22). İntegraz, oluşan DNA'nın konak hücre DNA'sına entegrasyonunu gerçekleştirir. Proteaz ise gag ve pol genlerinin kodladığı proteinlerin işlevsel proteinlere bölünmesini gerçekleştirir (32,34).

Env geni, virüsün hücreye tutunma ve girişini sağlayan zar glikoproteinlerinin üretimini sağlar. Bunlar gp160 öncül formunda üretilir, daha sonra işlenerek gp120 ve gp41'e dönüştürülür. gp120, konak hücre yüzeyindeki CD4 reseptörüne ve koreseptörlere (CCR5 veya CXCR4) bağlanarak virüsün hücreye tutunmasını sağlar. gp41 ise transmembran bir protein olup bu bağlanmayı takiben gp120 ile etkileşerek viral zar ile konak hücre zarı arasındaki füzyonu gerçekleştirir (22,31).

HIV'in genomu yapısal genlerin ötesinde bazı regülatör (tat, rev) ve aksesuar genler (vif, vpr, vpu, vpx) barındırır. Düzenleyici genler viral replikasyonda ve RNA taşınmasında rol oynarken, aksesuar genler virüsün konak hücreye uyum sağlaması ve bağışıklık sisteminden kaçabilmesi için önemli roller üstlenir (22).

Tat proteini, HIV genlerinin ekspresyonunu artıran bir transaktivasyon faktörüdür (34). Rev proteini ise viral RNA'nın işlenmesi ve çekirdekten sitoplazmaya taşınmasında kilit rol oynar (32,35).

Nef proteini, enfeksiyonun erken evrelerinde yüksek düzeyde sentezlenir. CD4 ve MHC-I moleküllerinin yüzey ekspresyonunu azaltarak hem süperenfeksiyonu hem de immün tanınmayı engeller (36). Vif proteini, yeni oluşan virüs partiküllerinin infektivitesini arttırır (34). Vpr, bölünmeyen hücrelerde komplementer DNA'nın, çekirdeğe taşınmasında rol oynar; bölünen hücrelerde ise hücre döngüsünün durdurulmasında rol oynamaktadır (22,35). Vpu, tetherin adlı protein üzerinden etkileşerek virionların hücreden serbest bırakılmasını kolaylaştırmaktadır (37). HIV-2, Vpu yerine Vpx proteini kodlamaktadır ve bu protein Vpr ile benzer bir yapıya sahip olup onun bazı işlevlerini paylaşır (22).

2.2.3. Yaşam Döngüsü

HIV-1, başta bağışıklık sisteminin temel hücreleri olan CD4+ T lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler olmak üzere çeşitli hücreleri enfekte eder. Bu süreçte replikasyon basamakları erken ve geç dönem olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken dönem virüsün konak hücreye bağlanması ve girişi, ters transkripsiyon, konak hücre nükleusuna taşınma ve konak hücre genomuna integre olmayı; geç dönem ise transkripsiyon, integre proviral DNA'dan viral RNA oluşumu ve oluşan virionların hücreden salınımını kapsamaktadır (22,38).

Hücreye giriş süreci, viral zarf yüzeyinde bulunan gp120'nin, konak hücre zarındaki CD4 reseptörüne bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanma gp120'de yapısal bir değişikliğe neden olur ve onun koreseptöre (CCR5 veya CXCR4) tutunmasını sağlar. Tropizme göre virüs, yalnızca CCR5 kullanan makrofaj-tropik, yalnızca CXCR4

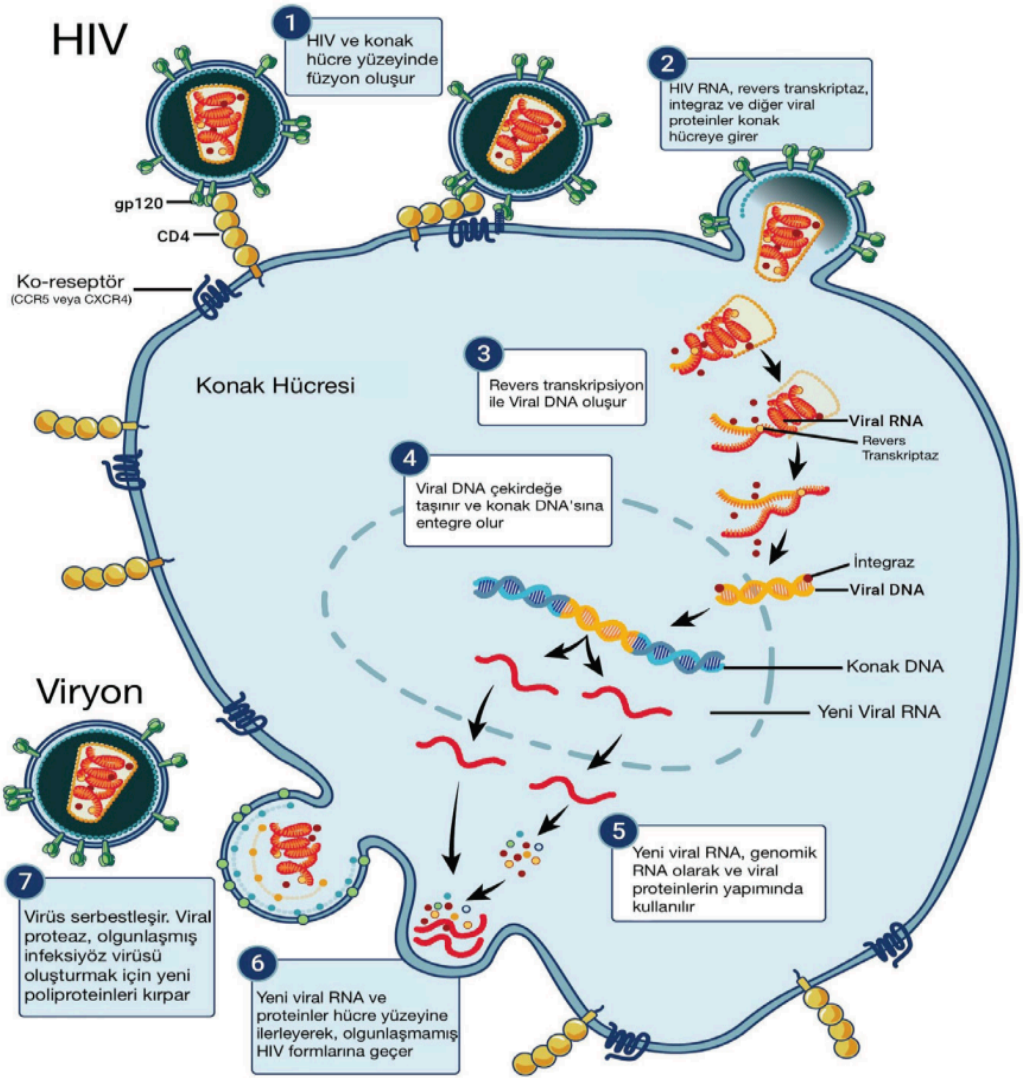
kullanan T hücre-tropik veya her iki reseptörü de tanıyabilen dual-tropik gruplara ayrılır (39).

Koreseptör etkileşiminin ardından gp41 proteini şekil değiştirerek viral zarf ile konak hücre zarının kaynaşmasını sağlar. Bu kaynaşma sonucunda kapsid sitoplazmaya salınır. Kapsidin soyulmasıyla viral RNA ortamda serbestleşir ve reverse transkriptaz enzimi tarafından önce tek sarmallı DNA sentezlenir, daha sonra RT'nin DNA polimeraz aktivitesi ile çift sarmallı DNA'ya dönüştürülür (40).

HIV-1'in reverse transkriptazı bilinen retrovirüsler arasında en yüksek hata oranına sahiptir, bu da virüsün hızla mutasyona uğramasına, zarf proteinlerinde çeşitlilik oluşmasına ve bağışıklıktan kaçmasına yol açar (22).

Ortaya çıkan bu çift zincirli DNA, Vpr proteininin de katkısıyla çekirdeğe taşınır ve integraz enzimi aracılığıyla konak genomuna entegre edilir; bu yapıya "proviral DNA" adı verilmektedir. Entegrasyon sonrası, konak hücre RNA polimeraz II enzimi ile proviral DNA'dan yeni viral RNA sentezlenir. Bu RNA hem genom materyali olarak hem de mRNA şeklinde görev yapar. Yapısal proteinler ve enzimler sentezlenir. Kapsid ve zarf proteinleri başlangıçta öncül polipeptid şeklinde sentezlenir ve ardından bu yapılar proteaz enzimleri tarafından kesilerek yeni olgun formlarına dönüştürülür. Yeni üretilen viral RNA ve proteinler, hücre zarına yakın bölgede toplanır ve gag proteinleri sayesinde paketlenerek yeni virüsün iç yapısı oluşturulur.

Tomurcuklanma ile hücreden ayrılan yeni virüsler, proteazın etkisiyle yapısal olarak olgunlaşır ve enfeksiyon yapabilir hale gelir. Bu döngü tekrarlanarak enfeksiyon sürdürülür (40,41) (Şekil 3).



Şekil 3: HIV-1 replikasyon döngüsü (42)

2.3. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞ YOLLARI

2.3.1.Dünyada HIV/AIDS

2024 yılı sonu itibariyle, UNAIDS verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 40,8 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır. Salgının başlangıcından bu yana 91,4 milyon kişi HIV ile enfekte olmuş, 44,1 milyon kişi AIDS ile ilişkili nedenlerle hayatını kaybetmiştir. 2024 yılında 1,3 milyon yeni enfeksiyon ve 630.000 AIDS'e bağlı ölüm bildirilmiştir; bu değerler, yeni enfeksiyonlarda 1996'daki zirveye göre %61 ve 2010'a göre %40 azalmaya karşılık gelse de küresel hedeflerin gerisinde kalındığını göstermektedir (43).

Dünya çapında antiretroviral tedaviye erişim giderek artmaktadır. 2024 yılı sonu itibariyle 31,6 milyon kişi ART almaktadır ancak bu düzey 2025 için belirlenen 34 milyon hedefinin altında kalmıştır. DSÖ ve UNAIDS, HIV salgınını 2030'a kadar sona erdirmek amacıyla 2025 için 95-95-95 hedefleri koymuştur. Buna göre HIV ile yaşayan kişilerin %95'inin tanı alması, tanı alanların %95'inin tedavide olması ve tedavidekilerin %95'inde viral baskılanma hedeflenmiştir. Ancak 2024 yılı sonunda HIV ile yaşayan bireylerin yalnızca %87'sinin enfeksiyon durumunu bildiği, %77'sinin tedavi aldığı ve %73'ünde viral baskılanmanın sağlandığı belirlenmiştir (2,43).

Dünya çapında HIV taşıyıcılığının en yüksek oranda görüldüğü bölge Sahra Altı Afrika'dır. 2024'te yeni enfeksiyonların yaklaşık yarısı Sahra Altı Afrika'da saptanmıştır. Dünya genelinde oranlar farklılık göstermektedir: 2010–2024 yılları arasında yeni enfeksiyonlar Sahra Altı Afrika'da, Karayipler'de**,** Asya ve Pasifik'te azalırken, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da, Latin Amerika'da**,** Doğu Avrupa ve Orta Asya'da artış gözlenmiştir (2).

HIV ile yaşayan bireylerin büyük çoğunluğu 15 yaş ve üzeri bireylerden oluşmaktadır. Enfeksiyonun en yoğun görüldüğü gruplar arasında erkeklerle seks yapan erkekler (MSM), enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullananlar, seks işçileri ve trans bireyler yer almaktadır. Bu gruplar; damgalanma, dışlanma ve sağlık hizmetlerine sınırlı erişim gibi nedenlerle daha yüksek risk altındadır (43).

2.3.2.Türkiye'de HIV/AIDS

Ülkemizde ilk HIV olgusunun 1985 yılında kayıtlara geçmesinden itibaren, her vakanın bildirimi zorunlu tutulmuştur. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı güncel verilere göre, 15 Ağustos 2025 tarihi itibariyle Türkiye'de doğrulanmış toplam 51.469 HIV pozitif birey ve 2.577 AIDS vakası bildirilmiştir. Tüm olguların %82' si erkek**,** %18'i kadın olup, vakaların %15,6'sı yabancı uyruklu bireylerden oluşmaktadır. Vakaların yaş dağılımı incelendiğinde, en yüksek vaka sayısının 25–29 ve 30–34 yaş gruplarında yoğunlaştığı görülmektedir (3). Bu durum, genç yetişkin popülasyonuna yönelik önleyici sağlık stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğinin önemini vurgulamaktadır.

Tablo 1: Türkiye'de 2021-15 Ağustos 2025 tarihlerine ait HIV/AIDS toplam vaka ve ölüm sayılarının dağılımı (3)

HIV / AIDS TOPLAM VAKA VE ÖLÜM SAYILARININ SON 5 YIL DAĞILIMI*				
YILLAR	HIV	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2021	4236	105	4341	55
2022	5996	128	6124	72
2023	6562	155	6717	73
2024	5995	137	6132	62
2025	604	28	632	5

*15 Ağustos 2025 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar.

Tablo 2: Türkiye'de 1985- 15 Ağustos 2025 tarihleri arasındaki HIV vakalarının yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı (3)

HIV VAKALARININ YAŞ GRUBU VE CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI (1985 – 15 Ağustos 2025)*			
YAŞ GRUBU	ERKEK	KADIN	TOPLAM VAKA
0	77	51	128
1-4	46	46	92
5-9	33	15	48
10-14	30	21	51
15-19	1048	214	1262
20-24	5684	1008	6692
25-29	7740	1443	9183
30-34	6783	1544	8327
35-39	5724	1410	7134
40-44	4361	1140	5501
45-49	3558	823	4381
50-54	2754	594	3348
55-59	1875	450	2325
60-64	1207	247	1454
65 üstü	1143	230	1373
Bilinmeyen	115	55	170
TOPLAM	42178	9291	51469

*15 Ağustos 2025 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar.

2.3.3. Bulaş Yolları

HIV; kan, anne sütü, sperm, vajinal ve anal sekresyonlar gibi vücut sıvılarında bulunabilir. Bulaş esas olarak bu vücut sıvılarının mukoza veya hasarlı dokuyla temas etmesi ya da doğrudan kan dolaşımına girmesi ile gerçekleşmektedir. İnsan vücudu dışında uzun süre yaşayamadığı için yüzeylere dokunmak, yiyecek paylaşmak, sarılmak veya el sıkışmak gibi vücut sıvılarıyla temas içermeyen durumlarda HIV bulaşmaz. Virüs tükürük ve gözyaşından izole edilmiş olsa da şimdiye kadar ter, tükürük, gözyaşı ve idrarla bulaş tespit edilememiştir.

Ana bulaş yolları; cinsel yolla, anneden bebeğe vertikal (gebelik, doğum veya emzirme sırasında) ve parenteral yol ile olmaktadır (44). Transfüzyon öncesinde, kan ve kan ürünlerine rutin HIV tarama testleri uygulanması sebebiyle kan yolu ile bulaş oldukça azalmıştır. Sağlık çalışanlarına, genellikle enfekte iğne batması ya da vücut sıvılarının mukoza ile teması yoluyla bulaşır. Mukozal temasla bulaşma daha nadirdir ve temas süresi ile sıvı miktarı riski etkiler (45).

Virüsün bulaş riski; genel olarak enfekte bireyin viral yükü, hastalığının evresi, temasın hangi yolla gerçekleştiği ve temas süresi, alıcı bireyin bağışıklık durumu, tedavi alınıp alınmadığı ve başka bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyonun (CYBE) eşlik etmesine göre değişmektedir (44,46).

Bazı gruplar, HIV enfeksiyonu açısından daha yüksek risk altında bulunmaktadır. Bunlar arasında erkeklerle seks yapan erkekler (MSM), uyuşturucu kullana bireyler, cezaevi ve kapalı kurumlarda bulunan kişiler, seks işçileri ve trans bireyler yer almaktadır (47).

En yüksek viral yük, enfeksiyonunun ilk 2–4 haftasında (akut dönem) görülmekte olup tedavi almayan kişilerde uzun süre yüksek kalabilir (44). Bireyde başka bir CYBE bulunması, prezervatif kullanılmaması ya da çok sayıda partnerle korunmasız cinsel ilişkiye girilmesi bulaş riskini önemli ölçüde yükseltmektedir. Özellikle genital Herpes Simpleks Virüs tip 2 (HSV-2) enfeksiyonu, hem erkeklerde hem de kadınlarda HIV bulaş riskini yaklaşık üç kat artırmaktadır. Ayrıca HIV ile

yaşayan kadınlarda İnsan Papilloma Virüsü (HPV) enfeksiyonu ve buna bağlı serviks kanseri gelişme riski yaklaşık altı kat fazladır (47).

Dünya genelinde yeni HIV vakalarının büyük bir kısmı cinsel yolla bulaşmaktadır (44). Ülkemizdeki HIV vakalarının %60,3'ünde bulaş yoluna dair bilgi bulunmamaktadır. Bilinen bulaş yolları arasında cinsel temas %94,4 ile en sık görülen yol olarak öne çıkarken, damar içi madde kullananlarda ortak enjektör ile bulaş %1,2 ve anneden bebeğe vertikal bulaş %1,1 olarak bildirilmektedir. Vakaların %2,3'ünde ise çoklu bulaş yolu raporlanmıştır (3).

Yapılan bilimsel araştırmalar, HIV ile yaşayan bireylerin düzenli ART kullanarak viral yüklerini baskıladıkları takdirde HIV negatif partnerlerine virüsü bulaştırma riskinin artık bulunmadığını göstermektedir (48).

2.4. HIV ENFEKSİYONUNDA KLİNİK VE EVRELEME

2.4.1. Akut HIV Enfeksiyonu

Virüs vücuda giriş yaptıktan sonra başlangıçta makrofajlar ve dendritik hücreleri, ilerleyen aşamalarda ise çoğunlukla aktive olmuş CD4+ T hücrelerini enfekte ederek, önce bölgesel lenf düğümlerine, oradan da sistemik dolaşıma geçer. Bu süreçte bağışıklık sistemi henüz etkin bir yanıt geliştiremediğinden enfekte bireyde HIV RNA seviyeleri hızlı bir yükselişe geçer. Yüksek viremi ile progresif CD4+ T lenfosit kaybı başlar. Ardından bağışıklık sistemi devreye girdikçe HIV'e özgü antikorlar ve CD8+ T hücre yanıtı oluşur. Antikorlar genellikle enfeksiyondan 3-6 hafta kadar sonra oluşur (34).

Başlangıçtaki bu akut dönem "primer enfeksiyon" olarak adlandırılır ve bulaştan 2-4 hafta sonra hastaların bir kısmında "Akut Retroviral Sendrom" olarak adlandırılan grip benzeri bir tablo gözlenebilir (49,50). Belirtiler genellikle 1-2 haftada kendini sınırlar ancak 14 günü aşması ve şiddetli seyretmesi durumunda, enfeksiyonun AIDS evresine daha hızlı ilerleyebileceği bildirilmektedir (51). Enfekte bireyler yüksek viral yük nedeniyle bu dönemde oldukça bulaştırıcıdır (22).

HIV'e özgü CD8+ T lenfositlerinin ortaya çıkmasıyla plazmadaki HIV RNA seviyeleri düşer ve belirli bir denge noktasına (viral set point) ulaşır ve enfeksiyon kronik faza girer (52).

2.4.2. Kronik HIV Enfeksiyonu

Yaklaşık olarak altı aylık bir akut enfeksiyon sonrası kronik faz başlamış olur. Bu dönemde kanda viral düzey düşük görünse de virüs, lenfoid dokularda düşük hızda çoğalmaya devam eder ve CD4+ T hücre sayısı yavaş fakat sürekli azalır (52).

Kronik dönem dört farklı aşamayla seyreder:

A. Asemptomatik Enfeksiyon: Bu dönemde çoğu hasta 8-10 yıl belirti göstermez. Kandaki viral yük düşük seyretse de, HIV replikasyonu lenfoid dokularda aktif olarak sürmektedir. Yıllık CD4+ T hücre kaybı ortalama 50–100 hücre/mm³'tür. Bazı enfekte bireylerde persistan jeneralize lenfadenopati (PJL) gibi bulgular görülebilir.

B. Erken Semptomatik Enfeksiyon: Bu aşamada CD4+ T hücre sayısı >200 hücre/mm³ olarak seyreder ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir. CDC'nin HIV'e ilişkin klinik sınıflandırmasında kategori B kapsamında tanımlanan tablolar, genellikle bu evrede karşımıza çıkmaktadır (6).

C. AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu): bağışıklık sisteminin ciddi düzeyde zayıfladığı ve CD4+ T hücre sayısının 200 hücre/mm³'nin altına düştüğü evredir. Bu evrede, ciddi fırsatçı enfeksiyonlar ve bazı maligniteler ortaya çıkabilir, yaşamı tehdit edici bir tabloyla karşılaşılır. AIDS tanımlayıcı hastalıklar CDC'nin tablosunda kategori C kapsamında belirtilmiştir (6). Tedavi uygulanmayan bireylerde, AIDS'e ilerleme süreci kişisel ve viral faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte çoğu vakada yaklaşık olarak 8–10 yıl içinde gerçekleşir (53).

D. İleri Evre HIV Enfeksiyonu: Bu evrede CD4+ T hücre sayısı artık <50 hücre/ mm3 olup en ağır dönemdir. Yaygın *M. avium complex* enfeksiyonu ve CMV hastalığı gibi bazı fırsatçı enfeksiyonlar bu dönemde daha sık görülmektedir. Bu evrede ART kullanılmadığında ortalama yaşam süresi 12 ile 18 aydır (6).

Klinik süreçlerin hızı bireyler arasında değişkenlik gösterse de, erken tanı ve tanı konulduktan hemen sonra tedaviye başlanması; viral yükün hızla baskılanmasını ve CD4+ T hücrelerinin korunmasını sağlar. Bu sadece bireyin yaşam süresini ve kalitesini artırmakla kalmaz, aynı zamanda bulaş riskini de belirgin şekilde azaltır. Bu nedenle, HIV testlerinin yaygınlaştırılması ve erken tanı ile hızla tedavi başlanması, halk sağlığında kritik bir öneme sahiptir (54).

Tablo 3: CDC' ye göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri (6)

Centers for Disease Control sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri	
Kategori A	
Asemptomatik HIV enfeksiyonu Akut, semptomatik HIV enfeksiyonu Persistan jeneralize lenfadenopati	
Kategori B Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücresel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir.	
» Basiller anjiyomatoz » Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları » Birden fazla dermatomu etkileyen ya da aynı dermatomda tekrarlayan herpes zoster » İdiyopatik trombositopenik purpura » Bir aydan uzun süren ateş veya ishal gibi konstitüsyonel semptomlar	» Listeriyoz » Oral kıllı lökoplaki » Orofaringiyal kandidoz » Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidoz » Servikal displazi veya carsinoma *in situ* » Periferik nöropati
Kategori C AIDS tanımlayan hastalıklar	
» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz » Özefagal kandidoz » Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları » Görme kaybıyla seyreden CMV retiniti » HIV ile ilişkili ansefalopati » Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit » Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz » Kronik (>1 ay), intestinal izosporiyaz » Kaposi sarkomu » Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz » Ekstrapulmoner kriptokokkoz » Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz	» Burkitt lenfoması » İmmünoblastik lenfoma » Primer santral sinir sistemi lenfoması » Yaygın veya akciğer dışı *Mycobacterium avium complex* veya *Mycobacterium kansasii* enfeksiyonu » Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon » *Pneumocystis jirovecii pnömonisi* (PCP) » Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni » Progresif multifokal lökoansefalopati » Tekrarlayan *Salmonella sepsisi* » Tüberküloz » Tükenmişlik sendromu » İnvaziv serviks karsinomu

2.4.3. Evreleme

Evrelemenin temeli, hastanın ilk başvurusunda saptanan CD4+ T lenfositi sayısı/yüzdesiyle ve başvuru anında mevcut klinik tablolara dayanmaktadır. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından önerilen evreleme Tablo 4'teki gibidir (6).

Tablo 4: CDC'e göre HIV enfeksiyonunun evrelenmesi, 2014 (6)

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+ T lenfositi sayısı veya oranı
0*	-	-
1	Yok	≥500/mm³ veya ≥%29
2	Yok	200–499/mm³ veya %14–28
3 (AIDS)	Var	<200/mm³ veya <%14
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

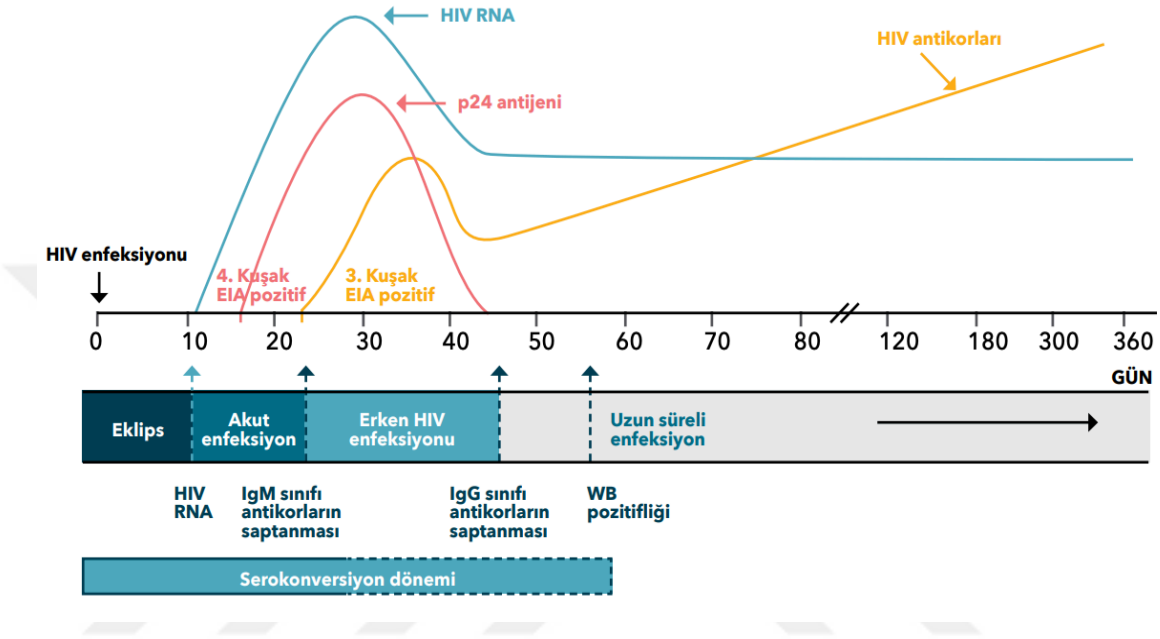
* Evre 0: Son altı ay içinde gelişen erken dönem HIV enfeksiyonunu tanımlamaktadır.

2.5. TANI

HIV enfeksiyonunun tanısı, virüse özgü antijenler (özellikle p24), viral nükleik asit (RNA) veya virüse karşı gelişen spesifik antikorların tespitiyle gerçekleştirilir (55). HIV enfeksiyonunun erken evrede tanınması yalnızca bireyin sağlık yönetimi açısından değil, aynı zamanda toplumda bulaşın önlenmesi için de büyük önem taşır. Enfeksiyonun ilk günlerinde bireyler çoğunlukla asemptomatiktir ve serokonversiyon henüz gerçekleşmemiş olduğundan antikor testleri negatif olabilir. Ancak bu dönemde viral yük oldukça yüksektir ve birey, farkında olmadan virüsü başkalarına bulaştırabilir (56,57).

Bulaşın ardından geçen yaklaşık ilk 10 günlük süreç "eklips dönemi" olarak adlandırılır. Bu evrede, virüs henüz laboratuvar testleriyle saptanabilir düzeye ulaşmamıştır. Bu dönem test açısından "görünmezlik evresi"dir (6). Bunu izleyen "pencere dönemi"nde ise virüs aktif olarak çoğalmasına karşın serolojik yanıt gelişmemiştir. Bu dönemde ilk pozitifleşen belirteç HIV RNA olup, bulaştan 10–11 gün sonra nükleik asit testleri (NAT) ile saptanabilir. Ardından p24 antijeni yaklaşık

14–20. günlerde pozitifleşir. Antikor yanıtı daha geç ortaya çıkar: önce IgM antikorları yükselir, bu genellikle 20. günde başlar, 10–15 gün içinde pik yapar. Ardından IgG antikorları oluşur ve serokonversiyon tamamlanır (6,58) .



Şekil 4: HIV enfeksiyonunun farklı dönemlerinde saptanan virolojik göstergeler (6)

2.5.1. Tanıda Kullanılan Testler

HIV enfeksiyonunun tanısında başlıca üç test grubu kullanılmaktadır: tarama testleri, doğrulama testleri ve nükleik asit temelli testler. Bu testlerin her birinin duyarlılık, özgüllük ve kullanım alanı farklıdır.

2.5.1.1.Tarama testleri

HIV taramasında günümüzde önerilen yaklaşım FDA onaylı ve oldukça yüksek duyarlılığa sahip 4. kuşak EIA (enzim immunoassay) ve KIA (kemilüminesans immunoassay) temelli testlerin kullanılmasıdır. Bu testler, HIV-1 M/O grup ve HIV-2'ye özgü antikorları, HIV-1 p24 antijeni ile eş zamanlı olarak

tespit edebilmektedir. HIV tanı testlerinin evrimsel gelişimi, "nesil" kavramı ile sınıflandırılır:

A. Birinci ve ikinci nesil testler: sadece IgG antikorlarını saptar ve geç tanı koyar.

B. Üçüncü nesil testler: IgM ve IgG antikorlarını birlikte tespit eder ve 3.haftadan sonra pozitifleşir.

C. Dördüncü nesil testler: HIV-1 ve HIV-2 antikorları ile p24 antijenini birlikte saptar ve pencere dönemini kısaltarak erken dönemde tanı şansı sunar. Günümüzde tarama testleri olarak kullanımı önerilir. Sonuç "reaktif" veya "nonreaktif" olarak verilir, antijen ve antikorların ayrımları yapılamamaktadır. Bulaşın yaklaşık 14. gününde enfeksiyon tespit edilmesine olanak sağlar.

D. Beşinci nesil testler: p24 antijenini ve HIV-1 ile HIV-2 antikorlarını ayrı ayrı raporlayarak daha ayrıntılı tanı imkânı sağlar. İlk olarak 2015'te geliştirilen bu testler günümüzde ülkemizde rutin amaçlı kullanılmamaktadır (6,7,59).

Bu testlere ek olarak hızlı tanı testleri (HTT) genellikle immünokromatografi veya immünofiltrasyon prensibine dayanır ve 3–30 dakika içinde sonuç verir. Kaynakların sınırlı olduğu yerlerde tarama amacıyla venöz kan dışında, parmak ucu kan örneği veya ağız sıvısı ile kendi kendine ya da hasta başında kullanıma uygundur, bu nedenle pratiklik sağlar. Bu hızlı testlerin çoğu yalnızca HIV-1 ve HIV-2'ye özgü IgG antikorlarını saptarken, bazıları p24 antijenini de saptayabilmektedir. Reaktif sonuçlar ve kuvvetli şüphe durumlarında negatif sonuçlar, 4. kuşak testlerle mutlaka teyit edilmelidir (60).

ELISA testleri yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahip olmakla birlikte, testin pozitif prediktif değeri test edilen popülasyondaki enfeksiyon prevalansına göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle, özellikle düşük prevalanslı toplumlarda elde edilen reaktif sonuçların doğruluğunun, daha spesifik testlerle teyit edilmesi gereklidir. Ayrıca, biyolojik faktörler ve teknik hatalar nedeniyle zaman zaman yalancı pozitif ya da yalancı negatif sonuçlar da gözlenebilmektedir (Tablo 5) (7).

Tablo 5: ELISA testlerindeki yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik nedenleri (7)

Sonuç	Biyolojik Nedenler		Teknik Nedenler
Yalancı Negatiflik	• Hipogamaglobulinemi • İmmunsupresif tedavi • Kemik iliği transplantasyonu • B hücre disfonksiyonu • HIV-1 subtip O (Kit saptamıyor ise) ve diğer HIV varyantları	• Akut enfeksiyon • İleri evre AIDS (nadiren) • Temas öncesi/sonrası profilaksi	• Isı ile inaktivasyon • Uygun olmayan koşullarda saklama • Teknik hata
Yalancı Pozitiflik	• Otoimmün hastalıklar (SLE, RA, anti-lenfosit antikor, HLA pozitifliği) • Gebelik (özellikle multiparite) • Çoklu kan transfüzyonu • Malign neoplazmlar, hematolojik malignite/lenfoma, multiple myeloma • Hipergamaglobulinemi • Pasif immünizasyon, yakın zamanda aşılanma (Hepatit B, tetanoz, influenza) • Hemodiyaliz, renal transplantasyon, organ transplantasyonu	• HAV IgM, anti-HBc IgM, HSV-1, HSV-2 enfeksiyonları • Alkolik hepatit, hepatit • Primer sklerozan kolanjit,primer bilier siroz • Akut viral enfeksiyonlar • Tüberküloz, sıtma	• Teknik hata

2.5.1.2. Doğrulama testleri

Tarama sonucunda reaktif olan örneklerin doğrulama aşamasında eskiden Western Blot (WB), Line Immunoassay (LIA) veya Immunofluorescence Assay (IFA) gibi testler kullanılırken, günümüzde bu yöntem yerini daha duyarlı ve hızlı sonuç veren HIV-1 ve HIV-2 ayırt edici immünokromatografik testlere bırakmıştır. Bu test WB'a göre daha hızlı sonuç vermektedir, indeterminat oranı daha azdır ve HIV-2'yi daha doğru tespit edebilmektedir.

HIV-1/2 ayırt edici doğrulama testinde HIV-1'e özgü gp160, gp41, p31, p24 ve HIV-2'ye özgü gp36 ile gp140 antijenleri kullanılır. HIV-1 pozitifliği için gp41 ve gp160 bantlarının her ikisinde birlikte ya da birisi zarf glikopeptidi olmak kaydıyla HIV-1'e özgü iki bantta pozitiflik gerekir. HIV-2 pozitifliği için ise hem gp36 hem de gp140 bantlarının birlikte pozitif olması gereklidir (6,7).

HIV-1/2 ayırt edici doğrulama testinin negatif veya belirsiz sonuç verdiği durumlarda, kesin tanı için Nükleik Asit Testi (NAT) yapılmaktadır (7).

2.5.1.3. Nükleik asit testleri (NAT)

Bu yöntemle HIV-1 RNA, HIV-1 proviral DNA veya HIV-2 RNA araştırılabilmektedir. Günümüzde hasta takibinde çok sayıda FDA onaylı kantitatif HIV-1 RNA testi bulunmasına karşın, tanı amacıyla onaylanan testler daha sınırlıdır. Bu testler yüksek duyarlılığa sahiptir ve yaklaşık ≥30 kopya/mL HIV-1 RNA'sını saptayabilir.

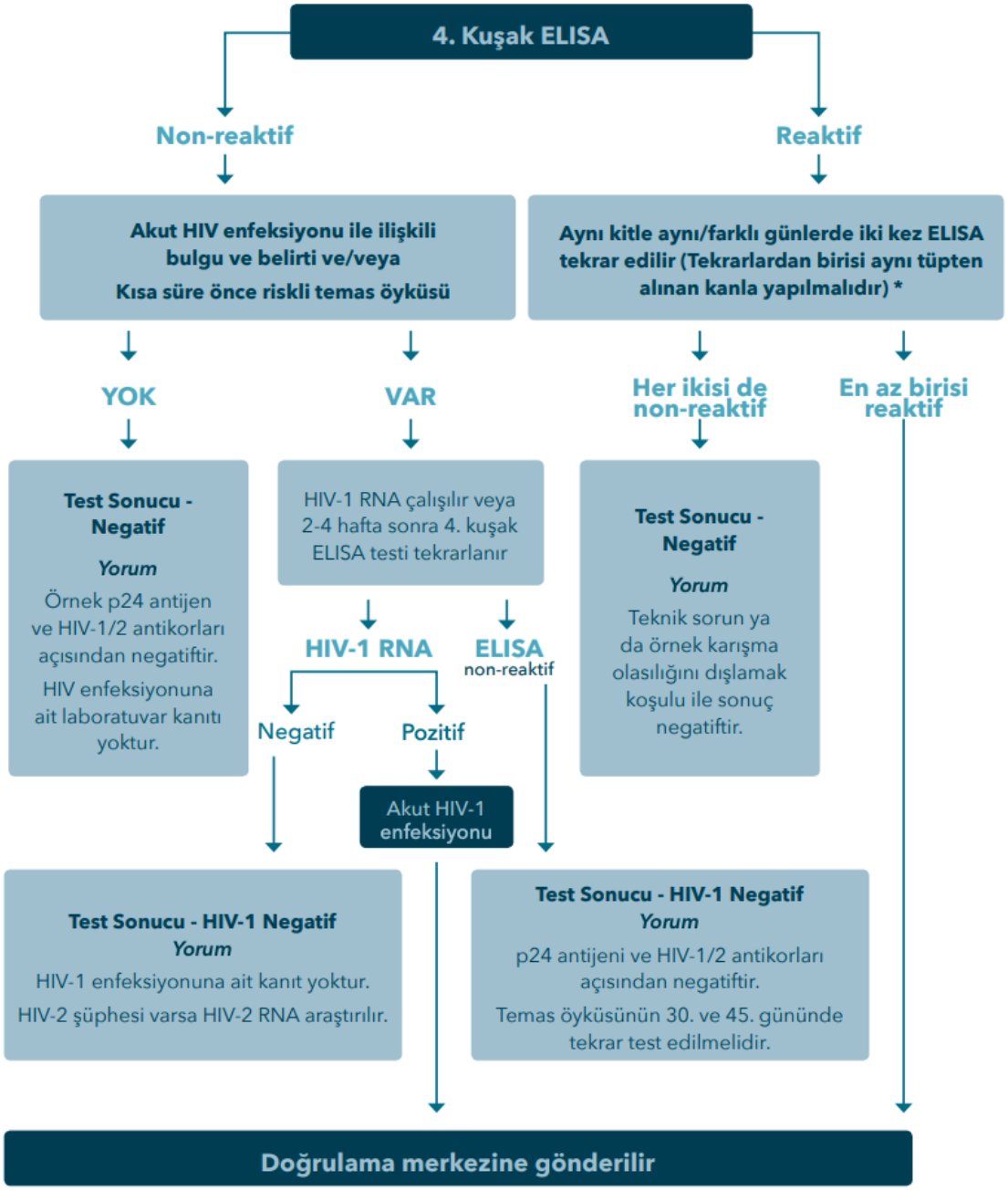
Tarama testi reaktif, doğrulama testi negatif veya belirsizse NAT ile HIV-1 RNA'nın varlığı araştırılmaktadır. Ayrıca riskli temas öyküsü olanlarda pencere döneminde ya da 18 aylıktan küçük bebeklerde anneden geçen antikorlar nedeniyle serolojik testler güvenilir olmadığından, NAT en güvenilir yöntem olarak tercih edilmektedir (6).

2.5.2. Tanıda Kullanılan Güncel Algoritmalar

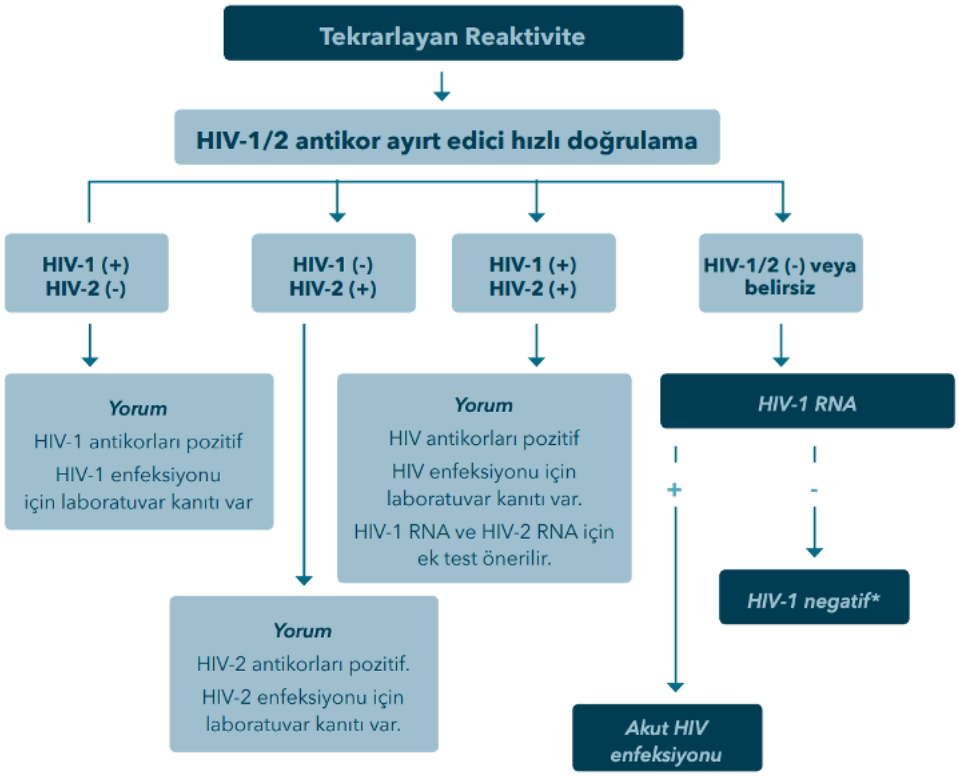
CDC tarafından önerilen güncel algoritmaya göre HIV enfeksiyonunun tarama ve tanısında, günümüzde iki aşamalı bir yaklaşım uygulanmaktadır (61). Ülkemizdeki HIV tanı algoritması da bu öneriye paralel şekilde gerçekleştirilmektedir. Algoritmanın ilk adımında dördüncü nesil ELISA testi kullanılarak tarama yapılmaktadır. İlk ELISA testinde reaktivite saptandığında; aynı kit kullanılarak ve kan örneklerinden birisi ilk test edilen örnek ile aynı olmak koşuluyla iki kez daha ELISA testi tekrarlanır. Bu üç testten en az ikisi reaktif bulunursa, örnek doğrulama merkezine gönderilmektedir.

ELISA testi nonreaktif sonuç verdiğinde, hastada uyumlu klinik bulgu ya da riskli temas öyküsü yoksa, sonuç "HIV nonreaktif" şeklinde raporlanmaktadır. Ancak klinik bulgular var ise "nonreaktif" olarak bildirilmekle birlikte, 2–4 hafta sonra testin tekrarlanması önerilmektedir. Tarama yapılan birey kısa süre önce riskli temas gerçekleştirmiş ise veya bireyde akut retroviral sendrom belirtileri var ise, zaman kaybetmeden HIV-1 RNA testi yapılmalıdır. Test pozitifse sonuç "HIV-1 pozitif", negatifse "HIV-1 negatif" şeklinde rapor edilmektedir. HIV-1 RNA testi yapılamıyorsa, 2–4 hafta içinde alınan yeni bir örnekle ELISA testi tekrarlanmalıdır. Bir ay sonra yapılan ELISA testi ile tekrar nonreaktif sonuç alınırsa temasın üçüncü ayında testin tekrarı önerilir (7).

Doğrulama merkezine gönderilen hasta örnekleri HIV-1/2 antikor ayırt edici doğrulama testi ile çalışılır. Tarama testi reaktif bulunduğu halde HIV-1/HIV-2 ayırt edici test sonucu negatif/belirsiz (indeterminant) ise, tanının netleştirilmesi için mutlaka HIV-1 RNA testi yapılmalıdır. Bu durumda HIV-1 RNA pozitif ise bu durum HIV-1 enfeksiyonunu doğrular. Buna karşılık hem doğrulama testi hem de HIV-1 RNA negatif olursa, ilk tarama sonucu yanlış pozitif kabul edilir. HIV-2 enfeksiyonu ihtimali düşünülen olgularda HIV-2 RNA varlığı araştırılır (6).



Şekil 5: HIV enfeksiyonu taraması için ulusal algoritma (6)



*HIV-2 enfeksiyonu varlığı yönünden araştırılmalıdır. Genellikle hatalı pozitif ELISA test sonucunu göstermektedir.

Şekil 6: HIV enfeksiyonu doğrulaması için ulusal algoritma (6)

2.6. TEDAVİ

2.6.1. Genel Yaklaşım

HIV pozitif tüm bireylere CD4 düzeyi, semptomlar ya da viral yük düzeyinden bağımsız olarak mümkün olan en kısa sürede antiretroviral (ART) tedavi başlanmalıdır. Bu tedavinin temel hedefi, HIV'in çoğalmasını baskı altına alarak, viral yükü tespit edilemeyecek düzeye getirmek, bağışıklık sistemini onarmak ve korumak; böylece enfekte bireylerde HIV ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmak, hastaları

normal bir yaşam kalitesine ulaştırmaktır. Bunun yanı sıra, etkili viral baskılanma sayesinde virüsün başkalarına bulaşma riski de belirgin şekilde azalır. ART kullanımı sonucu viral yükü saptanamayacak düzeyde olan bireyler, virüsü cinsel partnerlerine bulaştıramazlar. Böylece uygulanan tedavi yalnızca bireysel değil, toplumsal düzeyde de koruyucu bir rol üstlenir. Bu nedenle enfekte bireylerde tedaviye, olabilecek en hızlı şekilde başlanılmalıdır (42,62,63).

2.6.2. Antiretroviral İlaçların Sınıflandırılması

ART ilaçları HIV'in yaşam siklunun farklı kısımlarını hedef alır ve buna göre sınıflandırılır.

Nükleozid/Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI): Yüksek etkili antiretroviral tedavide (HAART) oldukça önemli bir yere sahiptir. Asıl hedefi viral reverse transkriptazı inhibe etmektir. Yapısal olarak DNA'nın yapıtaşlarına benzerler ve yarışmalı bir şekilde yeni sentezlenen DNA zincirinin yapısına katılıp sentezi sonlandırırlar (6,64).

Nonnükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörü (NNRTI): Reverse traskriptaz enzimine doğrudan bağlanır ve enzimin yapısını değişime uğratarak çalışmasına engel olur (65).

Proteaz inhibitörleri (PI): HIV'in proteaz enzimini bloke ederek virüsün olgunlaşmasını engeller. Bu enzim, viral poliproteinleri fonksiyonel proteinlere dönüştürür; PI'ler bu işlemi durdurarak enfeksiyöz virüs üretimini önler (66).

Integraz inhibitörleri (INSTI): DNA'nın konak DNA'sına entegre edilmesini sağlayan integraz enzimini hedef alarak virüsün çoğalmasını engeller (67).

Giriş/Füzyon inhibitörleri: HIV konak hücreye girebilmek için hücre yüzeyinde iki ayrı reseptöre bağlanır: CD4 reseptörü ve bir koreseptör (CCR5 veya CXCR4). Giriş inhibitörleri de virüsün CD4+ ve koreseptörlere (CCR5/CXCR4) bağlanmasını önleyerek hücre içine girişini engeller.

Bağlanma inhibitörleri: HIV'in gp120 yüzey proteinine bağlanarak virüs-CD4 etkileşimini engeller (68).

Post-bağlantı inhibitörleri: Hedef hücre yüzeyindeki CD4 reseptörlerine bağlanarak, HIV'in bu reseptör aracılığıyla hücreye girmesi için gereken konformasyonel değişiklikleri bloke eder (69).

Kapsid inhibitörleri: HIV'in genetik materyalini ve çoğalması için gereken enzimleri koruyan kapsidi üzerine etki eder.

Farmakolojik güçlendiriciler: Antiretroviral ilaçların plazma düzeylerini artırarak tedavi etkinliğini destekleyen ajanlardır (68).

İlk nesil PI'ların kullanıma girmesi, antiretroviral tedavi tarihinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bu ilaçlarla birlikte HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) olarak adlandırılan etkili tedavi protokollerinin temelleri atılmıştır (66). HAART günümüzde de HIV enfeksiyonunun standart tedavi yaklaşımıdır. Bu tedavi, genellikle iki farklı ilaç sınıfından seçilen iki ya da üç antiretroviral ajanın kombinasyonu şeklinde uygulanır (70). Tedavi almamış HIV pozitif bireylerde, başlangıç ART rejimi genellikle iki NRTI içeren bir temel bileşen ile birlikte bir INSTI, PI veya NNRTI eklenerek oluşturulur (6,71).

PrEP (Pre-exposure prophylaxis): HIV negatif bireylerin HIV enfeksiyonunu önlemek amacıyla uygulanan bir koruyucu yöntemdir. Uygun kullanımıyla, bulaş olasılığı neredeyse ortadan kaldırılabilmektedir. HIV açısından yüksek risk barındıran gruplara önerilmektedir. Kadınlar için aylık vajinal halkalar; erkek, kadın ve trans bireyler için ise 8 haftada bir yapılan uzun etkili intramusküler enjeksiyonlar etkili yöntemlerdir (47).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN KAPSAMI

Bu çalışma, retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmış olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yürütülmüştür.

Araştırmanın örneklemini, Ocak 2021 ile Aralık 2024 tarihleri arasında hastanemizde dördüncü kuşak ELISA yöntemiyle çalışılan HIV tarama testinde reaktif sonuç (S/CO ≥1.0) vermiş olgular oluşturmaktadır.

Çalışmada istatistiksel anlamlılık ve güç açısından yeterli örneklem büyüklüğünü sağlamak amacıyla, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstatistik Birimi ile görüşülerek G* Power programı ile yapılan hesaplama sonucunda minimum örneklem sayısı n=296 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamız, SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.07.2025 tarihli ve 4910 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek-1)

Veriler, Hastane Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (ALIS) (Ventura, Türkiye) ve Sağlık Bakanlığı Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (LBYS) üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. ALIS sisteminden olguların ad, soyad, baba adı, doğum tarihi, yaş, cinsiyet, HIV ELISA S/CO değerleri; LBYS üzerinden ise HIV doğrulama testi sonuçlarına ulaşılmıştır. Kişisel veriler korunmuş, çalışmaya anonimleştirilmiş veri setleri ile devam edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18 yaş ve üzerinde olmak, belirtilen tarih aralığında HIV ELISA tarama testi yapılmış olmak, ELISA sonucunun reaktif (S/CO ≥1.0) olması, doğrulamaya gönderilmiş ve doğrulama testi sonucunun sistem üzerinden erişilebilir olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: ELISA testi sonucu nonreaktif olan olgular ve doğrulama testi yapılmamış ya da doğrulama testi sonucuna LBYS sistemi üzerinden erişilemeyen olgular olarak belirlenmiştir. Doğrulama testi sonucuna LBYS sistemi üzerinden erişilemeyen 544 olgu çalışma dışı bırakılmıştır. Aynı olguya ait birden fazla kayıt bulunması durumunda yalnızca ilk başvuru esas alınmış, tekrar eden test sonuçları dışlanmıştır. Her olgunun ilk yalnızca ilk reaktif ELISA testine ait S/CO değeri esas alınmıştır.

3.2. UYGULANAN YÖNTEM VE TEKNİKLER

3.2.1. HIV Tarama Prosedürü

Bu çalışmada HIV taraması için dördüncü nesil ELISA testi kullanılmıştır. Serum örnekleri, elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) prensibine dayalı Cobas E601 sistemi (Roche Diagnostics, Almanya) ve Elecsys® HIV combi PT kiti (Roche Diagnostics, Almanya) ile çalışılmıştır. Kullanılan bu "combo" test, HIV-1 ve HIV-2 antikorları ile birlikte p24 antijenini aynı anda saptayabilme özelliğine sahiptir.

Sonuçlar, numunenin reaksiyon ürününden elde edilen elektrokemilüminesans sinyali ile daha önce kalibrasyonla elde edilen eşik değerinin sinyali karşılaştırılarak otomatik olarak belirlenmektedir. Roche Elecsys® raporlarında kullanılan COI (cut-off index), literatürdeki S/CO (signal-to-cutoff) terimiyle eşdeğerdir. Bu çalışmada terminolojik tutarlılık amacıyla COI = S/CO kabul edilerek tüm sonuçlar S/CO olarak raporlanmıştır.

Rutin çalışmalarımızda kullandığımız ELISA testi sonucunda: S/CO değeri <0,9 olan sonuçlar nonreaktif, S/CO 0,9 ile <1,0 arasında olan sonuçlar sınırda (borderline), S/CO ≥1,0 olan sonuçlar ise reaktif olarak değerlendirilmiştir.

ELISA testi sonucu sınırda veya reaktif olması durumunda aynı numune ile test tekrarı yapılmış; reaktifliğin devam ettiği durumlarda hastadan kimlik kontrolü eşliğinde yeni bir örnek alınarak tekrar test uygulanmıştır. Bu üç testin ikisinde reaktiflik saptanması halinde, örnekler doğrulama amacıyla soğuk zincir kurallarına

uyarak üçlü taşıma sistemiyle İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü 3 No'lu Halk Sağlığı HIV Doğrulama Laboratuvarı'na gönderilmiştir.

3.2.2. Doğrulama Merkezinde Yapılan İşlemler

3.2.2.1. ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) yöntemi

HIV doğrulama laboratuvarına gönderilen reaktif örnekler burada ELFA yöntemi esasına dayanan VIDAS® HIV Duo Ultra (BioMerieux, France) ile tekrar tarama amacıyla çalışılmıştır. Bu test kiti ile anti HIV-1 (M ve O grupları), anti HIV-2 total immunoglobulinleri ve HIV-1 p24 antijeni eş zamanlı tespit edilebilmektedir. Halk Sağlığı HIV Doğrulama Laboratuvarı'ında çalışılan VIDAS sonuçları, doğrulama amacıyla değil, tarama amaçlı tekrar değerlendirilmiştir ve mevcut çalışmada analiz kapsamına alınmamıştır. Bu örneklerin hepsi doğrulama için HIV-1/2 ayırt edici doğrulama testi ile çalışılmıştır.

3.2.2.2. HIV 1/2 ayırt edici doğrulama testi

Reaktif örnekler doğrulama amacıyla immünokromatografik bir yöntem olan ve Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad Laboratories, USA) ile çalışılmıştır. Test için numune olarak serum veya plazma örnekleri kullanılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde Geenius Reader cihazı kullanılmıştır. HIV-1 pozitif, HIV-2 pozitif, indeterminant (belirsiz) ve negatif olmak üzere dört temel sonuç değerlendirilmiştir.

3.2.2.3. HIV-1 RNA tespiti

HIV-1/2 ayırt edici doğrulama testi sonucu negatif veya indeterminant olan olgulara, olası akut HIV enfeksiyonlarının dışlanabilmesi için HIV-1 RNA açısından PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) testi uygulanmıştır. Bu test için plazma örnekleri kullanılmış, numuneler 2–8 °C'de 1 hafta süreyle saklanmış, daha uzun süreli saklamalarda -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

Analizler Xpert HIV-1 Viral Load (Cepheid, ABD) kiti kullanılarak, GeneXpert cihazı (Cepheid, ABD) ile çalışılmıştır. Test, HIV-1 Grup M (A–K alt

tipleri), N ve O gruplarını saptayabilmektedir. Tespit aralığı 20- 10.000.000 kopya/mL'dir.

Doğrulama testi sonucunda negatif ya da indeterminant olan ve PCR sonucunda HIV-1 RNA saptanan olgular, akut HIV-1 enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir. HIV-1 RNA negatif bulunan olguların doğrulama testi negatif kabul edilmiş, bu durumda tarama testindeki reaktivitenin yanlış pozitiflikten kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, PCR inhibitörü varlığı, olası HIV-2 enfeksiyonu veya tespit limitinin altındaki viral RNA olasılığı göz önünde bulundurulmuş ve raporlara bu durum not edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 27 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grubun karşılaştırmasında Kruskall Wallis Testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Ki-kare analizi kullanıldı. Kestirim değerinin belirlenmesi için ise ROC analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

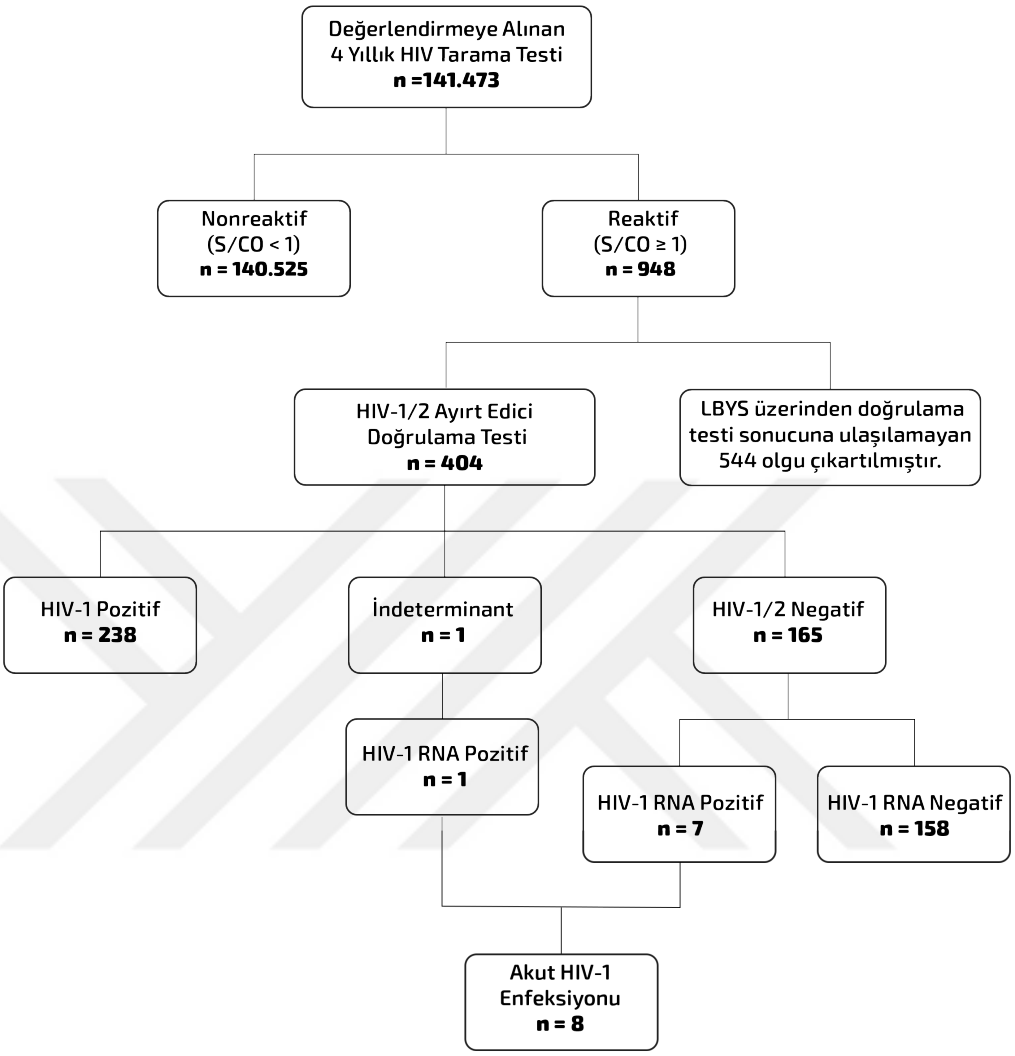
4.1. TARAMA TESTİ SONUÇLARI

Hastanemizde Ocak 2021–Aralık 2024 döneminde toplam 209.088 HIV tarama testi çalışılmıştır. Çalışmamızda bu verilerden tekrarlayan başvurular ve 18 yaş altı örnekler çalışma dışı bırakılmış ve sonuçta 141.473 test değerlendirmeye alınmıştır. Bu testlerin 948'i (%0,7) reaktif, 140.525'i (%99,3) nonreaktif bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6: HIV tarama testi sonuçlarının dağılımı

Sonuç	**n**	**%**
Reaktif	948	0,7
Nonreaktif	140.525	99,3
Toplam	141.473	100

Tarama testinde reaktif bulunan olguların sadece 404'ünün LBYS (Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi) üzerinden doğrulama testi sonucuna ulaşılabilmiştir. Diğer 544 olguya ait doğrulama sonucuna LBYS üzerinden ulaşılamamış ve bu olgular, doğrulama verisi olmadığı için sonuç analizlerine dahil edilmemiştir. Doğrulama sonucuna erişilemeyen 544 olgunun büyük çoğunluğunun daha önce farklı bir merkeze başvurduğu, doğrulama testinin farklı bir merkezden gönderildiği ve bu nedenle tarafımızca sonuçlarına erişilemediği saptanmıştır. Çalışmamızın ileri analizleri doğrulama sonucuna erişilebilen 404 olgu üzerinden yapılmıştır. Tüm çalışma basamaklarını ve sonuçları içeren akış şeması Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 7: Çalışmanın Akış Şeması

Doğrulama sonucu bilinen 404 olgunun yaşları 18–86 yaş arasında değişmekte olup, olguların %71,8'inin (n=290) erkek ve %28,2'sinin (n=114) kadın olduğu saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Doğrulama sonucuna erişilebilen olguların (n=404) demografik özelliklere göre dağılımı

Yaş	**n**	**Ort ± SS**	**Min–Max**
	404	39.9 ± 15.6	18–86

Cinsiyet	**n**	**%**
Erkek	290	71.8
Kadın	114	28.2
Toplam	404	100

Ort: Ortalama SS: Standart sapma Min: En küçük değer Max: En büyük değer

4.2. DOĞRULAMA SONUÇLARI

HIV-1/2 ayırt edici doğrulama testi sonuçlarına göre 238 olgu HIV-1 pozitif, 165 olgu negatif, 1 olgu indeterminant olarak saptanmıştır. Negatif ve indeterminant olgularda HIV-1 RNA testi çalışılmıştır. Bunun sonucunda, 1 indeterminant ve 7 negatif olguda HIV-1 RNA pozitifliği saptanmış ve bu olgular akut HIV-1 enfeksiyonu olarak rapor edilmiştir. Olgularımız arasında HIV-2 enfeksiyonu saptanmamıştır.

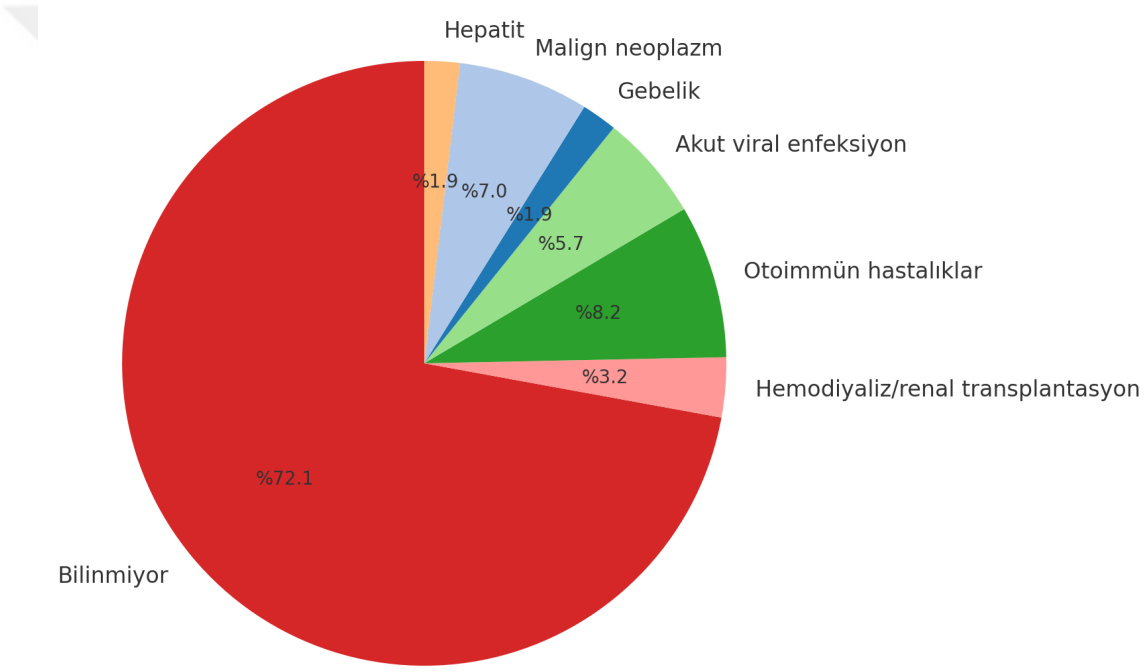
Doğrulama algoritmasına göre toplam 246 olgu (%60,9) HIV-1 pozitif, 158 olgu (%39,1) ise HIV-1 negatif bulunmuştur (Tablo 8). Tarama testinde reaktif oldukları halde doğrulama algoritmasına göre negatif olan bu 158 olgu, tarama testi açısından yalancı pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 8: HIV Doğrulama Sonuçları (n=404)

Sonuç	**n**	**%**
HIV-1 Pozitif	246	60,9
Negatif	158	39,1

*HIV-1 Pozitif olguların 8'i akut HIV-1 olarak değerlendirilmiştir.

Yalancı pozitif olguların (n=158) %72,1'inde klinik olarak detaylı bilgiye ulaşılamamıştır. Klinik bilgilerine erişim sağlanabilen hastalarda en sık nedenler arasında otoimmün hastalıklar (%8,2), malign neoplazmlar (%7) ve akut viral enfeksiyonlar (%5,7) öne çıkmaktadır. Yalancı pozitif olguların (n=158) klinik verilere göre dağılımı Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8: Yalancı pozitif olan hastaların (n=158) klinik verilere göre dağılımı

Doğrulama sonucuna erişilebilen olgularda (n=404) HIV tarama S/CO değerleri Tablo 9'de verilmiştir. Doğrulama testi pozitif olan grubun S/CO medyanı 697,5; doğrulama testi negatif olan grubun S/CO medyanı 1,93 olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Tablo 9: Doğrulama sonucuna erişilebilen olgularda (n=404) HIV tarama S/CO değerleri

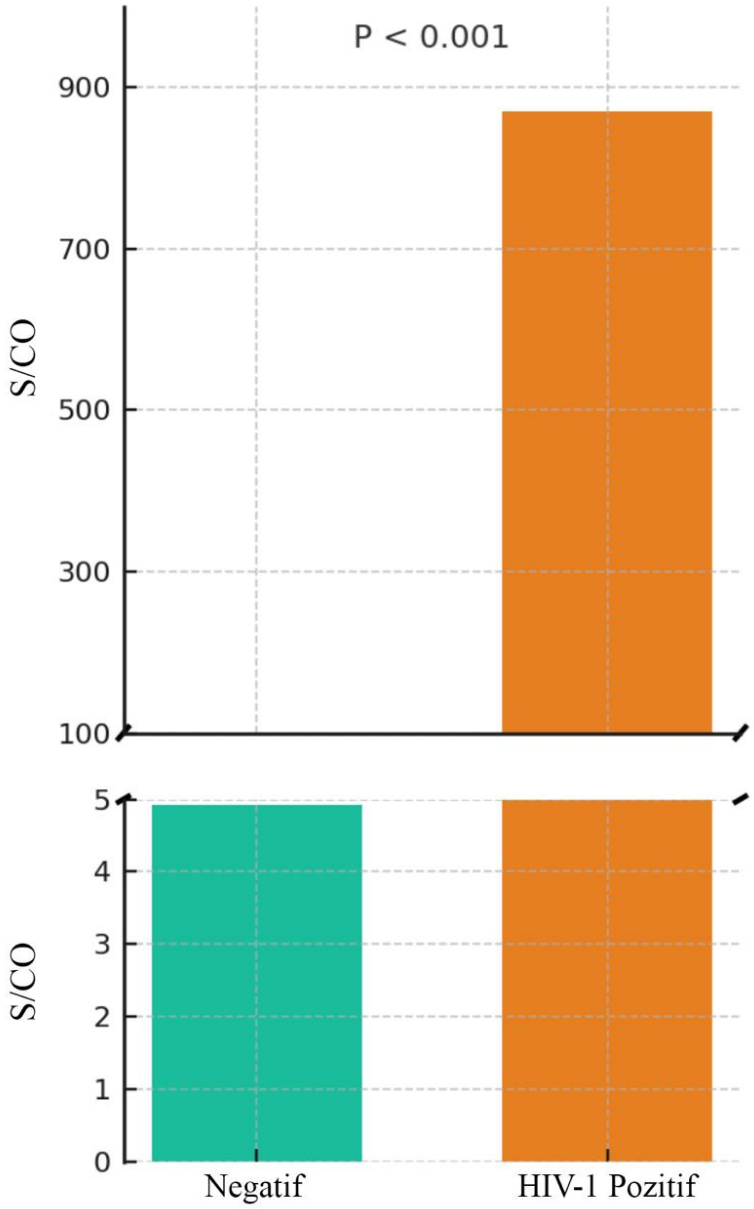
Doğrulama	**n**	**S/CO Ort±SS**	**S/CO Min-Max (Median)**	**p**
Negatif	158	4,93±15,06	1.01-177 (1,93)	0.001**
HIV-1 pozitif	246	869,77±725,42	5,87-3441 (697,5)	

Mann Whitney U Testi.

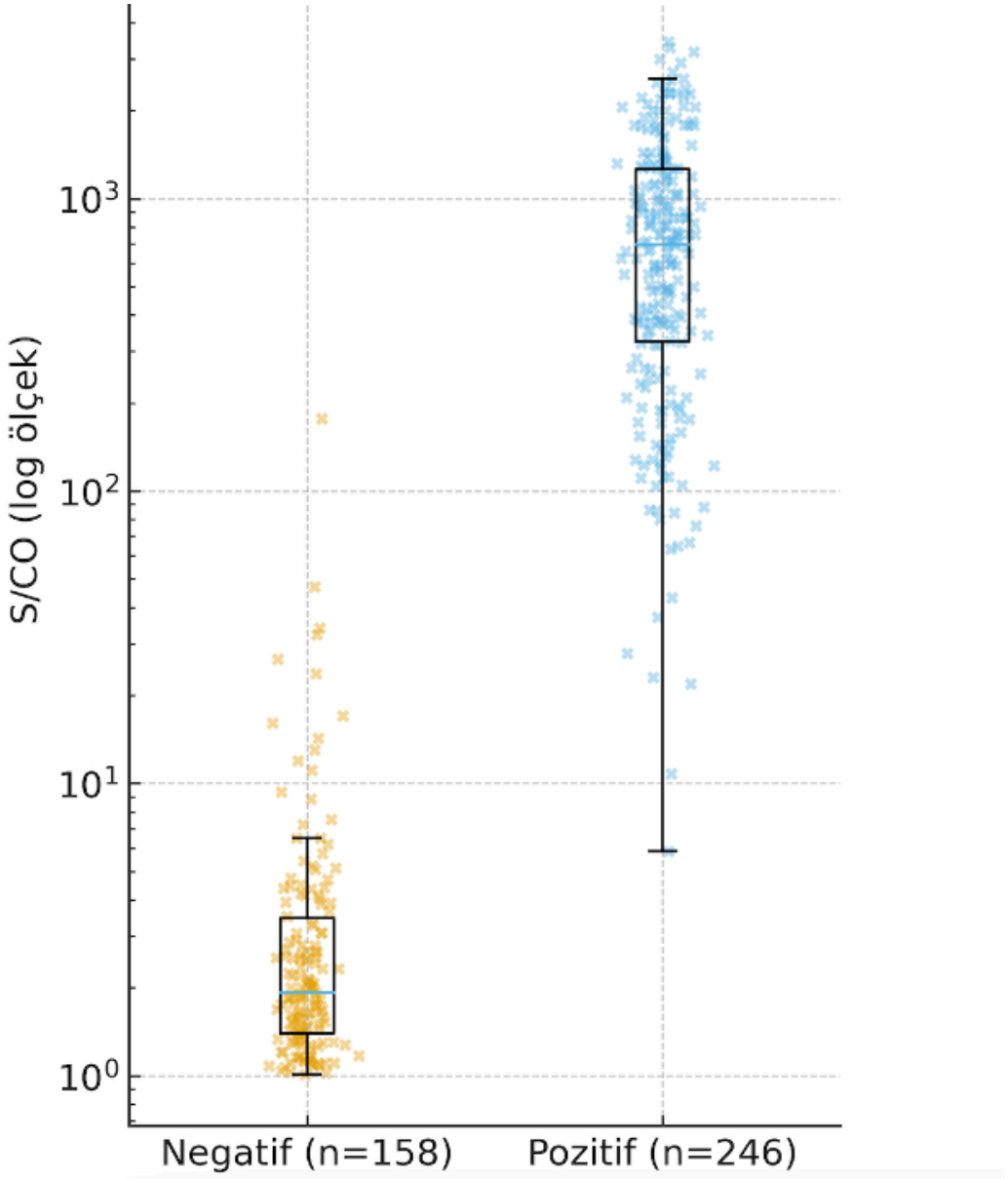
*p<0,05 **p<0,01

Ort: Ortalama SS: Standart sapma Min: En küçük değer Max: En büyük değer

HIV doğrulama sonucu pozitif ve negatif olgularda HIV ELISA S/CO ortalama değerlerinin dağılımı Şekil 9'da, genel dağılımı Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9: HIV doğrulama sonucu pozitif ve negatif olgularda HIV ELISA S/CO ortalama değerlerinin dağılımı



Şekil 10: Doğrulama sonucuna erişilebilen olgularda (n=404) HIV tarama S/CO değerlerinin genel dağılımı

4.3. CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMLAR

Tüm tarama evreninde (n=141.473) reaktiflik sıklığı erkeklerde %1,1; kadınlarda %0,3 olup dağılımlar anlamlı farklılık göstermiştir (χ^2=267,36; p<0,001) (Tablo 10).

Tablo 10: Tarama popülasyonunda (n=141.473) cinsiyete göre dağılım

Cinsiyet	Reaktif	Nonreaktif	Toplam
Erkek	689 (%1,1)	64.725 (%98,9)	65.414
Kadın	259 (%0,3)	75.800 (%99,7)	76.059
Toplam	948 (%0,7)	140.525 (%99,3)	141.473

Doğrulama sonucuna erişilen grupta (n=404) cinsiyete göre S/CO değerleri karşılaştırıldığında, erkeklerde S/CO ortalamasının (644,23±728,32), kadınlardan (244,87±553,12) yüksek olduğu görülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 11).

Tablo 11: Doğrulama sonucuna erişilen grupta (n=404) cinsiyete göre S/CO değerlerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	n	S/CO Ort±SS	S/CO Min-Max (Median)	p
Erkek	290	644.23±728.32	1.03-3290 (389.55)	0.001**
Kadın	114	244.87±553.12	1.01-3441 (2.64)	

Mann Whitney U Testi

*p<0,05 **p<0,01

Ort: Ortalama SS: Standart sapma Min: En küçük değer Max: En büyük değer

Cinsiyete göre doğrulama sonuçları da anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (Ki-kare testi, p<0,001; Tablo 12). Doğrulama pozitifliği erkeklerde %73,4 iken kadınlarda %28,9 oranında saptanmıştır. Bulgular, kadınlarda yalancı pozitiflik oranının erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Tablo 12: Cinsiyet göre doğrulama sonuçları oranı

Cinsiyet	Negatif	HIV-1 Pozitif	p
Erkek	77 (%26,6)	213 (%73,4)	0,001**
Kadın	81 (%71,1)	33 (%28,9)	

Ki-kare Testi **p<0,01

4.4. YAŞA GÖRE DAĞILIMLAR

Tüm tarama popülasyonunda (n=141.473) yaş gruplarına göre reaktif ve nonreaktif dağılımlar anlamlı derecede farklılık göstermektedir (χ^2=142,34; p<0,001). Reaktiflik oranı en yüksek grup 25–34 yaş (%1,1), en düşük ≥65 (%0,3) yaş grubu olarak saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Yaş gruplarına göre HIV tarama sonuçları (n=141.473)

Yaş Grubu	Reaktif	Nonreaktif	Toplam
18–24	149 (%0,7)	21.052 (%99,3)	21.201
25–34	289 (%1,1)	27.065 (%98,9)	27.354
35–44	182 (%0,9)	21.019 (%99,1)	21.201
45–54	137 (%0,7)	20.864 (%99,3)	21.001
55–64	93 (%0,5)	20.068 (%99,5)	20.161
≥ 65	98 (%0,3)	30.457 (%99,7)	30.555

Tablo 14'te doğrulama sonucuna ulaşılan farklı yaş gruplarındaki bireylerin HIV ELISA S/CO değerleri karşılaştırılmıştır. En yüksek ortalama değer 25–34 yaş grubunda (Ort.=599.66±760.24) gözlenirken, en düşük ortalama değer 65 yaş ve üzeri grupta (Ort.=210.2±479.35) bulunmuştur. Medyan değerler incelendiğinde, özellikle 25–54 yaş aralığındaki grupların daha yüksek S/CO değerlerine sahip olduğu, 65 yaş ve üzerindeki grupta ise değerlerin belirgin şekilde düştüğü görülmektedir. Kruskal-Wallis testi sonucunda yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.116; p>0.05). Bu bulgu, S/CO düzeylerinin yaş grupları arasında dağılım gösterdiğini ancak bu farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı bir düzeye ulaşmadığını ortaya koymaktadır.

Tablo 14: Doğrulama sonucuna erişilenlerde (n=404) yaş gruplarına göre S/CO değerlerinin karşılaştırılması

Yaş Grupları	**n**	**S/CO Ort±SS**	**S/CO Min-Max (Median)**	**p**
18-24 Yaş	65	567.86±737.27	1.09-3290 (260.4)	0.116
25-34 Yaş	123	599.66±760.24	1.01-3441 (342)	
35-44 Yaş	85	560.72±698.57	1.04-2993 (242)	
45-54 Yaş	57	519.1±645.3	1.03-2429 (352)	
55-64 Yaş	39	499.14±709.06	1.08-2566 (26.6)	
≥ 65 Yaş	35	210.2±479.35	1.07-2103 (5.15)	

Kruskall Wallis Testi

Ort: Ortalama SS: Standart sapma Min: En küçük değer Max: En büyük değer

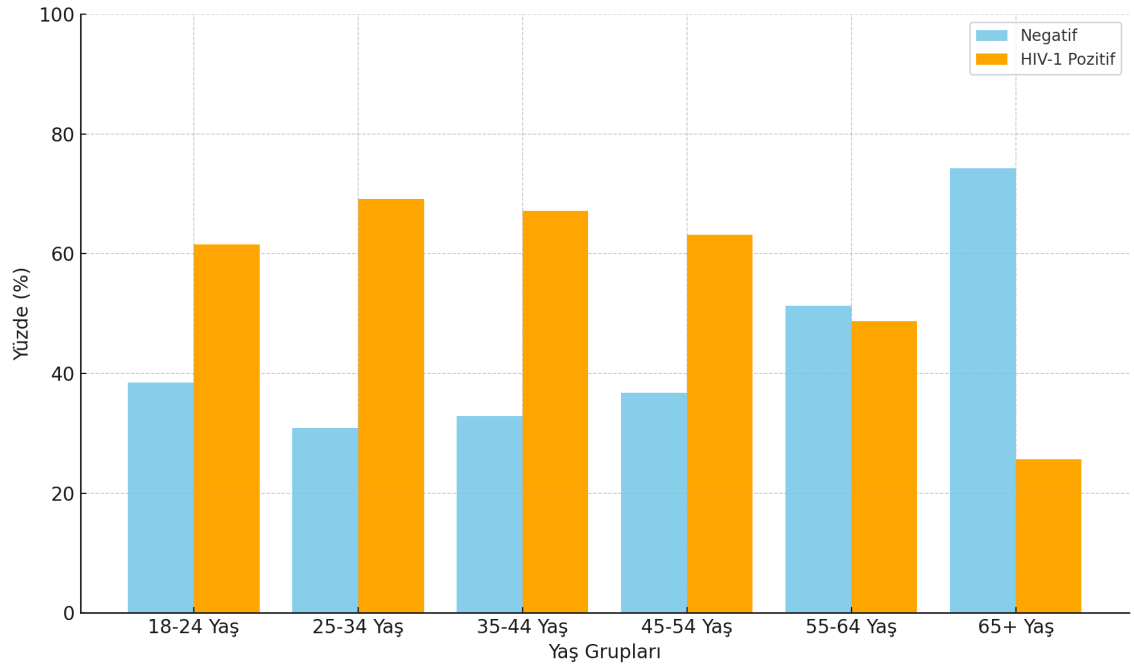
Yaş gruplarına göre doğrulama sonuçlarının dağılımı Tablo 15'te ve Şekil 11'de verilmiştir. Bulgularımıza göre 25–34 yaş grubunda pozitiflik oranı %69,1; 35–44 yaş grubunda %67,1 ve 18–24 yaş grubunda %61,5 olup genç ve orta yaş gruplarında doğrulama pozitifliğinin daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Buna

karşılık, 65 yaş ve üzeri grupta pozitiflik oranı %25,7 iken negatiflik oranı %74,3'tür. 55–64 yaş grubunda ise dağılım dengeli olup (%51,3 negatif, %48,7 pozitif), diğer yaş gruplarına göre farklı bir örüntü sergilemektedir. Yapılan Ki-kare testi, yaş grupları ile doğrulama sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (p=0.001).

Tablo 15: Yaş grupları ile doğrulama sonuçları arasındaki ilişki

Yaş Grupları	**Negatif**	**HIV-1 Pozitif**	**p**
18-24 Yaş	25 (%38,5)	40 (%61,5)	0,001**
25-34 Yaş	38 (%30,9)	85 (%69,1)	
35-44 Yaş	28 (%32,9)	57 (%67,1)	
45-54 Yaş	21 (%36,8)	36 (%63,2)	
55-64 Yaş	20 (%51,3)	19 (%48,7)	
≥ 65 Yaş	26 (%74,3)	9 (%25,7)	

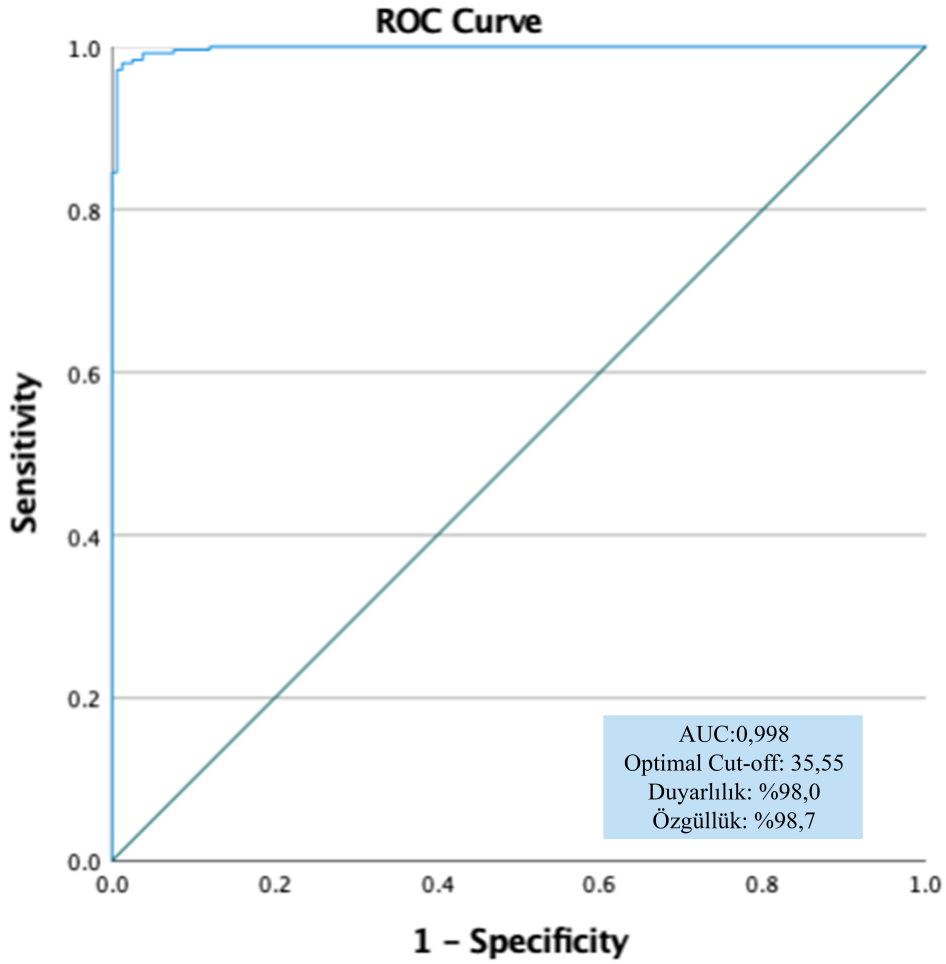
Chi-Square Testi



Şekil 11: Yaş grupları ile doğrulama sonuçları arasındaki ilişki

4.5. ROC ANALİZİ VE CUT-OFF DEĞERLERİ

S/CO oranının HIV enfeksiyonunu öngörme gücü ROC eğrisi ile değerlendirilmiştir (Şekil 12). Analiz sonucunda AUC değeri 0,998 olarak saptanmış ve testin ayrım gücünün oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir.



Şekil 12: HIV tarama testi S/CO değeri için ROC eğrisi

Youden indeksi ile hesaplanan optimal cut-off değeri 35,55 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %98,0, özgüllük %98,7, pozitif prediktif değer (PPV) %99,2, negatif prediktif değerler (NPV) %96,9 olarak saptanmıştır. Bu değer duyarlılık ve özgüllük arasında en iyi dengeyi sağlamaktadır. Çalışmamızda farklı kesim noktalarına (cut-off value) göre duyarlılık, özgüllük (specificity), PPV ve NPV Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16: Farklı cut-off değerlerindeki tanısal göstergeler

Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
35.55	98	98,7	99,2	96,9
55.22	97,2	99,4	99,6	95,8
177.50	84,6	100	100	80,7

PPV: Pozitif Prediktif Değer NPV: Negatif Prediktif Değer

ROC eğrisinin ileri analizinde, S/CO oranı arttıkça HIV enfeksiyonu için PPV de artış göstermiştir. %99,5 PPV'ye yakın bir değer sağlayan S/CO 55,22 eşik değeri**,** özgüllüğü %99,4'e çıkarırken, duyarlılığı %97,2'ye düşürmektedir. %100 PPV sağlayan S/CO 177,5 eşik değerinde özgüllük %100 iken duyarlılık %84,6'ya düşmüştür.

Ayrıca güvenli sınırları göstermek amacıyla yapılan analizde S/CO ≤ 5,87 olan tüm örneklerin doğrulama sonucu negatif, S/CO ≥ 177,0 olan tüm örneklerin doğrulama sonucu pozitif olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda bu sınırlar arasında kalan olgular değerlendirildiğinde, S/CO 5,87–35,55 aralığındaki 22 olgunun 5'i doğrulamada pozitif, 17'si doğrulamada negatif; S/CO 35,55–177 aralığındaki 35 olgunun ise 33'ü doğrulamada pozitif, 2'si doğrulamada negatif olarak saptanmıştır.

Tablo 17: Güvenli sınırlar arasında kalan S/CO değerlerinin doğrulama test sonuçlarına göre dağılımı

S/CO Aralığı	Doğrulama Pozitif (n)	Doğrulama Negatif (n)	Toplam (n)
5,87 – 35,55	5	17	22
35,55 – 177	33	2	35

5. TARTIŞMA

HIV bulaşının azaltılmasında enfeksiyonun erken tanısı ve tedavinin erken başlatılması kritik rol oynamaktadır (5). HIV taramasında kullanılan dördüncü kuşak testler, p24 antijenini de saptayabilme özellikleri sayesinde pencere döneminde erken tanı olanağı sağlarken, yüksek duyarlılıkları nedeniyle özellikle HIV prevalansının düşük olduğu toplumlarda yalancı pozitif sonuçlara sebep olabilmektedir. Bu durum klinik yönetimi güçleştirmekte; kişilerde endişe ve psikolojik strese, ek testlerin istenmesine ve buna bağlı kesin tanıda gecikmeye yol açabilmektedir (9,10).

Yapılan çalışmalarda S/CO değeri ile doğrulama testi pozitifliği arasında güçlü bir ilişki bildirilmiş, farklı test sistemleri ve popülasyonlar için çeşitli eşik değerler önerilmiştir (11,12,72,73). Çalışmamızda HIV taramalarımızda uyguladığımız sistem ve popülasyonumuzda elde edilen S/CO değerlerinin doğrulama testi sonuçlarını öngörmedeki etkinliğini değerlendirmek ve doğrulama sonucu beklenirken HIV pozitifliğini tahmin etmede kullanılabilecek optimal bir cut-off değerini belirlemek amaçlanmıştır.

Araştırmamızda 2021–2024 yılları arasında Elecsys® HIV Combi PT (Roche Diagnostics, Almanya) ile çalışılan toplam 141.473 örnek incelenmiş ve reaktiflik oranı %0,7 (n=948) bulunmuştur. Bu çalışma 948 reaktif örnekten doğrulama sonucuna ulaşılabildiğimiz 404 olgu üzerinde yürütülmüştür.

Doğrulama sonucuna erişilebilen olgular arasında gerçek pozitiflik oranı %60,9, yalancı pozitiflik oranı %39,1 olarak saptanmıştır. Doğrulama testinde negatif veya belirsiz olan 8 olguda HIV-1 RNA pozitifliği saptanmış ve bu olgular akut HIV enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. Doğrulama sonuçlarıyla tarama sonuçları karşılaştırılmış ve ROC analizi yapılmıştır.

Bulgularımıza göre S/CO değerleri ile doğrulama sonucu arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmış, S/CO arttıkça, doğrulanmış HIV pozitifliği olasılığının yükseldiği görülmüştür. ROC analizi sonucunda AUC=0,998 olarak bulunmuş ve testin ayırt edici gücünün son derece yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda S/CO 35,55 değeri, HIV pozitifliğini öngörmede en uygun eşik olarak belirlenmiş; bu

eşik değerde duyarlılık %98, özgüllük %98,7, PPV %99,2 ve NPV %96,9 olarak saptanmıştır. Bu S/CO (35,5) değerinde hasta olan bireylerin doğru tespit edilme olasılığı yüksek olup sağlıklı bireylerde yanlış pozitiflik oranı ise oldukça düşük olmaktadır. Ancak, bu sınırın altında kalan 5 doğrulama pozitif olgunun mevcut olduğu ve yalnızca eşik değere dayanılarak karar verilmesi durumunda bu olguların tanı sürecinin gecikebileceği görülmektedir.

ROC eğrisinin ileri analizinde S/CO oranı arttıkça HIV enfeksiyonu için PPV de artış olduğu görülmektedir. %99,5 PPV'ye yakın bir değer sağlayan 55,22 eşik değeri, özgüllüğü %99,4'e çıkarırken, duyarlılığı %97,2'ye düşürmektedir. Bu değer, daha yüksek doğrulukta pozitif sonuçlar sağlasa da, bazı gerçek hastaların kaçırılma riskini beraberinde getirmektedir. %100 PPV sağlayan 177,5 eşik değeri pozitif olan bireylerin tamamının gerçekten hasta olduğunu göstermektedir. Ancak duyarlılığın %84,6'ya düşmesi, bu kesim noktasında önemli sayıda HIV pozitif bireyin testte yalancı negatif sonuç vermesine neden olacaktır.

Rutin çalışmalarda kullandığımız S/CO 1,00 eşik değerinde testin duyarlılığı %100'e yakın düzeyde olup, yanlış negatiflerin önlenmesi sağlanmıştır. Ancak özgüllük düşük olduğundan, bu cut-off değerinde çok sayıda yanlış pozitif sonuç ortaya çıkmaktadır ve çalışmamız için PPV değerinin %61'e düştüğü görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda S/CO ≤ 5,87 olan örneklerin tamamı doğrulamada negatif, S/CO ≥ 177 olan örneklerin tamamı doğrulama pozitif bulunmuştur. Bu değerler, laboratuvar düzeyinde güvenli alt ve üst sınırlar olarak değerlendirilebilir.

Uluslararası düzeyde yapılan çalışmalarda; Tang ve ark. (11) Çin'de Elecsys® HIV Combi PT (Roche Diagnostics, Almanya) testiyle 379.122 örnek üzerinde yaptıkları çalışmada, 1167 gerçek pozitif ve 468 yalancı pozitif olgu saptamışlardır. Yalancı pozitif olguların %94,87'sinin S/CO 1–15 aralığındaki olgular olduğunu, S/CO arttıkça yalancı pozitiflik oranının belirgin şekilde azaldığını bildirmiş ve optimal cut-off değerini 52,74 olarak belirlemişlerdir.

Xia ve ark. (72) ise Çin'in düşük HIV prevalanslı bir bölgesinde Elecsys® HIV Combi PT (Roche Diagnostics, Almanya) testiyle 150.980 örnek içeren çalışmalarında 82 gerçek pozitif, 210 yalancı pozitif olgu saptamış; optimal cut-off değerini 9,87

olarak belirlemiş, bu değerde %100 duyarlılık ve %99,99 özgüllük elde etmişlerdir. Aynı çalışmada eşik değer 37,75'e çıkarıldığında özgüllüğün %100'e ulaşırken duyarlılığın %97,56'ya düştüğünü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda belirlenen 35,55 değeri, Xia ve ark.(72)'nın 37,75 cut-off değerinde sunduğu özgüllük-duyarlılık dengesine oldukça yakın olup, popülasyon yapısındaki ve doğrulama algoritmasındaki farklılıklar dışında genel eğilimle uyumludur.

Liang ve ark. (74) Elecsys® HIV Combi PT (Roche Diagnostics, Almanya) testiyle 85.043 örnek üzerinde yaptıkları çalışmada, 83 doğrulanmış pozitif olguda medyan S/CO değerini 407,5, 139 yalancı pozitif olguda ise 1,83 olarak bildirmiş, yüksek S/CO oranının doğrulanmış pozitif sonuçları öngörmede etkili olduğunu ve yalancı pozitiflerle doğrulanmış pozitifler arasındaki farkın oldukça belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Yalancı pozitiflik oranını azaltmak için optimal bir eşik değerin belirlenmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da doğrulama testi pozitif olan grubun S/CO medyanı (697,5), doğrulama testi negatif olan grubun S/CO medyanına (1,93) göre oldukça yüksek saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kalaycı ve ark. (75) Elecsys® HIV Combi PT (Roche Diagnostics, Almanya) testiyle 55.763 örneği değerlendirmiş, reaktiflik oranını %0,3 (169/55.763) ; doğrulama sonucunda pozitiflik oranını %44,4 (75/169), yalancı pozitiflik oranını ise %55,6 (94/169) olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ROC analizinde AUC=0,99 bulunmuş ve testin duyarlılığı %98,7, özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır. En düşük doğrulanmış pozitif S/CO değeri 11, en yüksek yalancı pozitif S/CO değeri 43,49 olarak belirlenmiş, buna göre eşik değerin >43,49 olarak alınması durumunda testin hem duyarlılığının hem de özgüllüğünün %100 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada bildirilen 43,49 S/CO eşiği, bizim ideal eşik değerimizden daha yüksek olmakla birlikte, çalışmamızda yalancı pozitiflik oranı (%39,1) daha düşük saptanmıştır. Bu durumun popülasyon farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Sarınoğlu ve ark. (76) tarafından yapılan bir diğer çalışmada yine Elecsys® HIV Combi PT (Roche Diagnostics, Almanya) testi kullanılmış; S/CO değeri > 16,45

alındığında duyarlılık %97,6, özgüllük %98,1, PPV %97,6 ve NPV %98,1 olarak hesaplanmıştır. Buna karşılık S/CO < 9,26 değerinde duyarlılık %100, özgüllük %92,5, PPV %91,1 ve NPV %100 olarak bulunmuştur.

Türkiye'de farklı sistemlerle yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Yaman ve ark. (77) Siemens Enzygnost® HIV Integral 4 (Marburg, Germany) testiyle yaptıkları çalışmada cut-off 7,20 değerinde duyarlılık %100, özgüllük %95 olarak hesaplamış ve çalışma genelinde yalancı pozitiflik oranını %30,1 olarak saptamıştır.

Gülmez ve ark. (78) Architect® HIV Ag/Ab Combo (Abbott, USA) testiyle 54.628 örneği değerlendirdikleri çalışmalarında, 147 örnekten 80 tanesini doğrulama testi ile gerçek pozitif olarak saptamış, doğrulama testi negatif olan iki olguda PCR ile akut HIV enfeksiyonu tanısı koymuşlardır. Yaptıkları ROC analizinde S/CO 13,16 değerinde AUC=0.996, duyarlılık %97,59, özgüllük %98,39 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca HIV doğrulamasında desantralizasyonun tanısal verimliliği artırabileceğini vurgulamışlardır (78). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde doğrulama testi negatif veya belirsiz olan sekiz olguda PCR pozitifliği saptanmış ve bu olgular akut enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgu, erken serokonversiyon döneminde serolojik testlerin tek başına tanı koymada yetersiz kalabileceğini ve nükleik asit temelli yöntemlerin tanısal süreçte tamamlayıcı rol üstlendiğini göstermektedir. Çalışmamızda tanı algoritmasının süresine ilişkin veri toplanamamış olmakla birlikte, doğrulama testlerinin merkez dışı yapılması süreci uzatan bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Sağlık ve ark. (79) Architect HIV Ag/Ab Combo Assay (Abbott Laboratories, USA) ve Alinity HIV Ag/Ab Combo assay (Abbott Laboratories, USA) sistemlerinin performansını karşılaştırmış, Architect için optimal S/CO ≥11,8 eşiğinde %98,3 duyarlılık ve %97,3 özgüllük; Alinity için ise S/CO ≥19,1 eşiğinde %100 duyarlılık ve %100 özgüllük elde etmişlerdir. Bununla birlikte, doğrulama testine kadar geçen sürenin ortalama 23,4 ± 10,4 gün olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, düşük prevalanslı bölgelerde S/CO oranına dayalı önceliklendirme yaklaşımının doğrulama yükünü azaltabileceğini belirtmişlerdir.

Bahçeci ve ark. (80) Architect (Abbott, USA) sistemi ile 180.413 örneği değerlendirmiş, reaktivite oranını %0,1 (178/180.413), doğrulama sonucunda pozitiflik oranını %42,7 (76/178), yalancı pozitiflik oranını %57,3 (102/178) olarak bildirmiş; en düşük doğrulanmış pozitif S/CO değerini 9,36; en yüksek yalancı pozitif değeri 173,92 olarak saptamıştır. Belirlenen güvenli alt ve üst sınır değerler çalışmamızla benzerdir ancak yalancı pozitiflik oranı bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur.

Uluslararası düzeyde yapılan çalışmalarda, Guo ve ark.(12) Sysmex kemilüminesan immunoassay (Sysmex Corporation, Japan) sistemiyle yaptıkları çalışmada 396.679 örnek taramış, taraması reaktif 1.083 örnekten 836 olguyu gerçek pozitif, 247 olguyu yalancı pozitif olarak saptamışlardır. Yaptıkları analiz sonucu optimal cut-off değerini 14,09 olarak belirlemişlerdir. Yüksek S/CO değerlerinin HIV enfeksiyonunu güçlü biçimde öngördüğünü, bu nedenle S/CO değerinin tanı algoritmalarına dahil edilmesinin, özellikle düşük prevalanslı bölgelerde doğrulama yükünü azaltabileceğini vurgulamışlardır. Benzer şekilde, Alonso ve ark. (73) Architect (Abbott Diagnostics, Germany) sistemi ile yaptıkları çalışmada, doğrulama sonrası yalancı pozitiflik oranının %8,9 olduğunu ve optimal S/CO değerinin 2,5 olarak belirlendiğini ve eşik değerde testin duyarlılığı ile özgüllüğünün %100 olduğunu, yalancı pozitiflik oranın ise %4,15'e düştüğünü belirtmişlerdir. Her iki çalışma da belirlenen cut-off değerlerinin kullanılan test sistemine göre değişebileceğini, ancak S/CO oranının doğrulama testlerinin sonucunu öngörmede tutarlı biçimde güçlü bir parametre olduğunu göstermektedir.

Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından değerlendirme yapıldığında, Kalaycı ve ark. (75) 'nın çalışmasında doğrulama pozitif olguların %90,7'sinin erkek olduğu ve HIV pozitifliğinin 35 yaş altı bireylerde %59 oranında; 35–55 yaş grubunda ise %57,8 oranında görüldüğü bildirilmiştir.

Bahçeci ve ark. (80)'nın çalışmasında doğrulama testi pozitif olan hastaların %88,2'inin erkek, %11,8'inin ise kadın olduğu; yaş dağılımı analizinde en fazla yeni vakanın 26-35 yaş ile 36-45 yaş aralıklarında ve eşit oranda olduğu saptanmıştır.

Toptan ve ark. (81)'nın çalışmasında doğrulama testi pozitif olan 173 örneğin 155'inin (%89.6) erkek, 18'inin (%10.4) kadın hasta olduğu, yalancı pozitif olan 78 hastanın 42'sini (%53.8) kadınların oluşturduğu saptanmıştır.

Xia ve ark. (72)'nın çalışmasında erkeklerin HIV pozitiflik oranı (%76,8), kadınların pozitiflik oranından (%23,2) çok daha yüksek saptanmıştır. Guo ve ark.(12)'nın çalışmasında HIV enfeksiyonu oranı erkeklerde %84,7, kadınlarda %51,4 olarak bulunmuş; 18 yaş ve üzerindeki bireylerde, yaş arttıkça doğrulanmış HIV enfeksiyonu oranının azaldığı gözlenmiştir.

Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da erkeklerde %73,6 oranında pozitiflik görülmüş ve her iki cinsiyette de en yüksek pozitiflik oranı 25–44 yaş grubunda saptanmıştır. Bu bulgular, ülkemizde bildirilen ulusal verilerle paralellik göstermekte olup, HIV enfeksiyonunun Türkiye'de en sık aktif cinsel dönemdeki bireylerde görüldüğü ve cinsiyet dağılımında erkeklerin pozitiflik oranının, kadınların oranına göre belirgin şekilde yükseklik gösterdiğini ortaya koymaktadır (3). Çalışmamızdaki örneklemde pozitiflik oranlarının genel olarak genç yaşlarda daha yüksek, ileri yaşlarda ise daha düşük seyretme eğiliminde olduğu görülmüştür.

Yaş grupları arasında S/CO değerleri karşılaştırıldığında ise en yüksek ortalamanın 25–34 yaş grubunda (Ort.=599.66±760.24), en düşük ortalamanın ise 65 yaş ve üzerindeki grupta (Ort.=210.2±479.35) olduğu saptanmıştır. Ancak Kruskal-Wallis analizi, bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir ($p=0.116$; $p>0.05$). Dolayısıyla yaş faktörü, bu çalışmada S/CO değerleri üzerinde belirleyici bir etkiye sahip görünmemektedir.

Çalışmamızda kadınlarda yalancı pozitiflik oranı (%71,1) erkeklere (%26,6) göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu literatürdeki önceki çalışmalarla uyumludur. Bu durumun olası nedenleri arasında gebelik ve otoimmünite gibi yalancı pozitifliği tetikleyen durumların kadınlarda daha sık ortaya çıkması yer alabilir.

Yalancı pozitifliğin nedenleri çok yönlüdür. Otoimmün hastalıklar, maligniteler, gebelik (özellikle multiparite), akut viral enfeksiyonlar, aşılamalar sonrası gelişen antikor yanıtları, karaciğer hastalıkları, hipergamaglobulinemi ve

teknik hatalar bu duruma yol açabilmektedir (7,82). Çalışmamız retrospektif nitelikte olduğundan, yalancı pozitif olguların (n=158) %72,1'inde klinik olarak detaylı bilgiye ulaşılamamıştır. Klinik bilgilerine erişim sağlanabilen hastalarda en sık nedenler olarak otoimmün hastalıklar, malign neoplazmlar ve akut viral enfeksiyonlar öne çıkmaktadır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, reaktif bulunan 948 olgunun 544'ünde doğrulama testi sonucuna ulaşılamamış olmasıdır. Dolayısıyla analiz yalnızca doğrulama sonucuna erişilebilen 404 olgu ile sınırlı kalmıştır. Bu nedenle tüm tarama evreni üzerinden HIV seropozitiflik veya prevalans oranı hakkında doğrudan yorum yapılamamıştır.

Farklı merkezlerden başvuru yapan hastaların sonuçlarına erişim sağlanamaması, bu testlerin tekrarlanmasıyla birlikte gereksiz iş yükü yaratmakta ve maliyet etkin olmamaktadır. Laboratuvarlar arası bilgi paylaşım sorununun giderilmesi, iş yükü ve maliyetin azaltılması açısından önemlidir.

Çalışmamız tek merkezli yürütülmüştür. Retrospektif tasarım nedeniyle klinik bilgiler ve eşlik eden hastalıkların hepsi değerlendirilememiştir. Ancak örneklem büyüklüğünün yüksekliği ve güçlü ROC analizi sonuçları (AUC=0,998) bulguların güvenilirliğini artırmaktadır.

5. SONUÇLAR

Çalışmamızda Elecsys® HIV Combi PT testinde belirlenen 35,55 değeri, HIV pozitifliğini öngörmede optimal eşik değer olarak saptanmıştır. ROC analizinde AUC=0.998 ile testin mükemmel ayırt ediciliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu değerin doğrulama süreci tamamlanmadan önce olasılık temelli bir ön değerlendirme parametresi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda S/CO ≤5,87 olan örneklerin tamamının doğrulamada negatif, S/CO ≥177 olan örneklerin tamamının ise pozitif olduğu belirlenmiştir. Bu sınırlar, hasta popülasyonumuzda ve çalışma sistemimizde (Elecsys® HIV Combi PT) güvenli alt ve üst eşik değerler olarak kabul edilebilir.

Bu bilgiler, klinik uygulamada S/CO değerlerinin yalnızca reaktif/ nonreaktif biçiminde değil, risk gruplarına göre olasılık tabanlı yorumlanmasına olanak sağlayabilir. Bu kapsamda, HIV tanı algoritmalarına S/CO değerine dayalı ön değerlendirme basamağının eklenmesini önermekteyiz.

≤5,87 S/CO değerleri: HIV enfeksiyonu olasılığı son derece düşüktür; bu değerlerde testin doğrulama süreci öncesinde yanlış pozitiflik olasılığı konusunda klinisyene bilgi verilmesi, endişeyi azaltabilir.

5,87–35,55 arasındaki S/CO değerleri: Belirsiz reaktivite grubunu temsil eder; bu aralıkta yer alan örneklerde hasta öyküsü, risk faktörleri ve gerekiyorsa HIV RNA testi ile değerlendirme önerilir.

≥35,55 S/CO değerleri: HIV enfeksiyonu olasılığı yüksektir. Klinik değerlendirme ve danışmanlık süreci başlatılabilir.

Bu yaklaşım, özellikle doğrulama testi sonuçlanana kadar, PCR testine erişimin de sınırlı olduğu bölgelerde klinisyenlere erken yönlendirme imkanı sunacak, tanısal sürecin hızlanmasını sağlayacaktır. S/CO değerinin algoritmaya dahil edilmesi gerçek pozitif olguların hızlı tanı ve tedaviye erişimini sağlayabilir, aynı zamanda yalancı pozitiflik ihtimalinin yüksek olduğu olgularda endişe ve ilave test istemini azaltarak sağlık sisteminin yükünü hafifletebilir.

Erken serokonversiyon döneminde serolojik testlerin tek başına yetersiz kalabileceği göz önünde bulundurulmalı; doğrulama testi negatif veya belirsiz olgularda HIV RNA testlerinin tanı algoritmasına erken dönemde dahil edilmesi uygun olacaktır. Bu uygulama, akut HIV enfeksiyonlarının daha erken saptanmasına ve bulaş zincirinin kırılmasına katkı sağlayacaktır.

Tanısal sürecin hızını etkileyen bir diğer faktör laboratuvar organizasyonudur. Çalışmamızda tanı süresine ilişkin veri toplanamamış olmakla birlikte, doğrulama testlerinin sınırlı sayıda merkezlerde yapılması süreci uzatmaktadır. Bu nedenle, doğrulama testlerinin desantralize biçimde yürütülmesi ve laboratuvarlar arası koordinasyonun güçlendirilmesi, tanı sürelerinin kısaltılmasına ve hasta yönetiminin iyileştirilmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz bulgular, HIV tarama testlerinde tek bir evrensel ideal cut-off değerinin bulunmadığını, kullanılan test sistemine, sistem aynı olsa bile toplumun HIV prevalansı ve uygulanan doğrulama algoritmalarına göre optimum S/CO aralıklarının değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, mevcut veriler ulusal veya uluslararası düzeyde tek bir cut-off belirlemekten ziyade, çok merkezli çalışmalarla referans aralıklarının tanımlanmasına katkı sağlayabilir. Bu tür çalışmalar, gelecekte ulusal HIV doğrulama algoritmalarının güncellenmesine, yanlış pozitif sonuçların azaltılmasına, tanısal süreçte daha standart, hızlı ve güvenilir bir yaklaşımın geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma S/CO değerinin doğrulama testi sonuçlanana kadar geçen sürede klinik kararı destekleyen güvenilir bir öngörücü parametre olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Bu yaklaşım, özellikle yüksek S/CO değerlerinde HIV pozitifliği olasılığının hızla değerlendirilmesine olanak tanıyarak, doğrulama

süreci tamamlanmadan önce hasta bilgilendirmesi, danışmanlık ve takip gibi klinik adımların daha erken başlatılmasını sağlayabilir. Ayrıca düşük S/CO değerlerinin düşük riskli bireylerde, özellikle kadın cinsiyette yalancı pozitiflik olasılığının yüksek olduğunu göstermesi, gereksiz endişe ve ileri test istemlerinin önlenmesi açısından katkı sunabilir. Bununla birlikte, herhangi bir eşik değerin mutlak tanı ölçütü olarak kullanılmasının, düşük S/CO düzeylerinde nadir de olsa doğrulama pozitif olguların gözden kaçmasına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Murray PR. Medical Microbiology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015.
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2025 Global AIDS Update: AIDS, Crisis and the Power to Transform [Internet]. Geneva; 2025 [cited 2025 Oct 24]. Available from:https://www.unaids.org/en/resources/documents/2025/2025-global-aids-update-JC3153_en
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2025 Güncel Halk Sağlığı HIV/AIDS İstatistikleri Raporu [Internet]. Ankara; 2025 [cited 2025 Aug 25]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr
4. Gökengin D. HIV infection in Turkey: how close are we to the target? Klimik Derg. 2018;31:4–10.
5. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. 2nd ed. Geneva; 2016 [cited 2025 Sep 25]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684
6. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı. 3.1 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2024.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi [Internet]. 1st ed. 2019 [cited 2025 Aug 24]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/
8. Can R, Çelik G. *HIV/AIDS: göz ardı etmeyelim.* İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD); 2024. ISBN: 978-625-94077-1-5.
9. Kim S, Lee JH, Choi JY, Kim JM, Kim HS. False-positive rate of a fourth-generation HIV antigen/antibody combination assay in an area of low HIV prevalence. Clin Vaccine Immunol. 2010;17(10):1642–4.
10. Bhattacharya R, Barton S, Catalan J. When good news is bad news: psychological impact of false positive diagnosis of HIV. AIDS Care. 2008 May;20(5):560–4.
11. Tang Z, Gou Y, Zhang K, Zhao Z, Wei Y, Li D, et al. The evaluation of low cut-off index values of Elecsys HIV combi PT assay in predicting false-positive results. J Clin Lab Anal. 2020;34:e23503. doi:10.1002/jcla.23503.
12. Guo YF, Yan SD, Xie JW, Wang M, Lin YQ, Lin LR. Using signal-to-cutoff ratios of HIV screening assay to predict HIV infection. BMC Infect Dis. 2023;23:874. doi:10.1186/s12879-023-08891-9.
13. Centers for Disease Control (CDC). A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982 Jun 18;31(23):305–7.
14. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011 Sep;1(1).

15. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868–71.
16. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science. 1984;224(4648):500–3.
17. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science. 1984;224(4648):497–500.
18. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science. 1984;225(4664):840–2.
19. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, et al. What to call the AIDS virus? Nature. 1986 May;321(6065):10.
20. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science. 1986;233(4761):343–6.
21. Hirsch VM, Campbell BJ, Bailes E, Goeken R, Brown C, Elkins WR, et al. Characterization of a novel simian immunodeficiency virus (SIV) from L'Hoest monkeys (Cercopithecus l'hoesti): implications for the origins of SIVmnd and other primate lentiviruses. J Virol. 1999;73. Available from: https://journals.asm.org/journal/jvi
22. Ryan KJ, Ray CG, editors. Sherris Medical Microbiology. 6th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p. 309–328.
23. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: lessons for viral immunopathogenesis. Rev Med Virol. 2013;23:221–40.
24. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. AIDS. 2006;20(16):W13–23.
25. Giovanetti M, Ciccozzi M, Parolin C, Borsetti A. Molecular epidemiology of HIV-1 in African countries: a comprehensive overview. Pathogens. 2020 Dec 1;9(12):1–10.
26. Butler I, Pandrea I, Marx P, Apetrei C. HIV genetic diversity: biological and public health consequences. Curr HIV Res. 2006;5(1):23–45.
27. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. Curr Opin HIV AIDS. 2019;14:153–60.
28. Alexiev I, Dimitrova R. The origins and genetic diversity of HIV-1: evolutionary insights and global health perspectives. Int J Mol Sci. 2025 Nov 11;26(22):10909. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/26/22/10909

29. Yilmaz G, Midilli K, Türkoğlu S, Bayraktaroğlu Z, Kuşkucu AM, Özkan E, et al. Genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Istanbul, Turkey. Int J Infect Dis. 2006 Jul;10(4):286–90.
30. Yaman M, Gülcen BS, Özgüler K, Köksal MO, Tekol SD, İlki A. Temporal trends in HIV-1 subtypes and antiretroviral drug resistance mutations in Istanbul, Türkiye (2021–2024): a next-generation sequencing study. Viruses. 2025 Apr 1;17(4).
31. Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV. J Mol Biol. 1999 Jan 8;285(1):1–32.
32. Seitz R. Human immunodeficiency virus (HIV). Transfus Med Hemother. 2016 May 1;43(3):203–22.
33. van Heuvel Y, Schatz S, Rosengarten JF, Stitz J. Infectious RNA: human immunodeficiency virus (HIV) biology, therapeutic intervention, and the quest for a vaccine. Toxins (Basel). 2022 Feb 1;14(2).
34. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanita. 2010;46(1):5–14.
35. Emerman M, Malim MH. HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology. Science. 1998;280(5371).
36. Pereira EA, daSilva LLP. HIV-1 Nef: taking control of protein trafficking. Traffic. 2016;17:976–96.
37. Chang S, Cai L, Yang Y, Sun B, Li J, Liu J, et al. Polypeptides inhibit HIV-1 replication by interfering viral Vpu-mediated tetherin degradation. Infect Med. 2023 Sep 1;2(3):224–8.
38. Rossi E, Meuser ME, Cunanan CJ, Cocklin S. Structure, function, and interactions of the HIV-1 capsid protein. Life (Basel). 2021;11:1–25.
39. Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4. Curr Opin HIV AIDS. 2009;4:96–103.
40. Masenga SK, Mweene BC, Luwaya E, Muchaili L, Chona M, Kirabo A. HIV–host cell interactions. Cells. 2023;12.
41. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: cell binding and entry. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(8).
42. Akgül Ö, Çalışkan R, Öner YA. HIV/AIDS: Güncel Yaklaşımlar. Tıp Fakültesi Klinikleri. 2018 Apr;1(1):19–31.
43. UNAIDS. UNAIDS Fact Sheet 2025: latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic [Internet]. Geneva; 2025 [cited 2025 Jul 27]. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How HIV spreads | HIV | CDC [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 27]. Available from: https://www.cdc.gov/hiv/causes/index.html
45. Tümer A, Ünsal S. HIV/AIDS epidemiyolojisi ve korunma. Aile ve Toplum. 2001;4(1(4)).
46. Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. AIDS. 2009 Jul;23(11):1397–404. Available from:

https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2009/07170/sexual_transmission_of_hiv_according_to_viral_load.13.aspx [Internet; cited 2025 Jul 27].

47. World Health Organization. HIV and AIDS: questions and answers [Internet]. 2025 Nov 9 [cited 2025 Nov 9]. Available from: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/hiv-aids
48. Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. HIV viral load and transmissibility of HIV infection—undetectable equals untransmittable. JAMA. 2019;321:451–2.
49. Stekler J, Collier AC. Primary HIV infection. Curr HIV/AIDS Rep. 2004 Jun;1(2):68–73.
50. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. BMJ. 1989 Jun 15;299(6692).
51. Niu MT. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. J Infect Dis. 1993 Dec;168(6):1490–501. doi:10.1093/infdis/168.6.1490.
52. Touloumi G, European seroconverter cohorts. Impact of HIV-1 subtype on CD4 count at HIV seroconversion, rate of decline, and viral load set point in European seroconverter cohorts. Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(6). doi:10.1093/cid/cis1000.
53. Bekker LG, Beyrer C, Mgodi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. Nat Rev Dis Primers. 2023 Aug 17;9(1).
54. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin FM, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):795–807.
55. Swinkels HM, Nguyen AD, Gulick PG. HIV and AIDS – StatPearls [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 24]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/
56. 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 [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Aug 24];408(22):6115–21. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-016-9722-6
57. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. J Pathol. 2015 Jan 1;235(2):229–41.
58. Hurt CB, Nelson JAE, Hightow-Weidman LB, Miller WC. Selecting an HIV test: a narrative review for clinicians and researchers. Sex Transm Dis. 2017 Dec 1;44(12):739–46.
59. Alexander TS. Human immunodeficiency virus diagnostic testing: 30 years of evolution. Clin Vaccine Immunol. 2016 Apr 1;23(4):249–53.
60. O'Byrne P. HIV self-testing: a review and analysis to guide HIV prevention policy. Public Health Nurs [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Aug 24];38(5):885–91. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/phn.12917

61. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations [Internet]. [cited 2025 Nov 9]. Available from: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447
62. U.S. Department of Health and Human Services. HIVinfo – National Institutes of Health: When to start HIV medicines [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 24]. Available from: https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/when-start-hiv-medicines
63. Loeffelholz MJ. Human immunodeficiency viruses and human T-lymphotropic viruses: treatment and prevention. In: Loeffelholz MJ, et al., editors. Clinical Virology Manual. 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2016. p. 531–2.
64. Li G, Wang Y, De Clercq E. Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade. Acta Pharm Sin B. 2022;12:1567–90.
65. Sever B, Otsuka M, Fujita M, Ciftci H. A review of FDA-approved anti-HIV-1 drugs, anti-Gag compounds, and potential strategies for HIV-1 eradication. Int J Mol Sci. 2024;25.
66. Wensing AMJ, van Maarseveen NM, Nijhuis M. Fifteen years of HIV protease inhibitors: raising the barrier to resistance. Antiviral Res. 2010 Jan 1;85(1):59–74.
67. Shalbi F, Ali AR. A mini-review on integrase inhibitors: the cornerstone of next-generation HIV treatment. Eur J Med Chem. 2024 Dec 5;279:116900.
68. Cachay ER. Antiretroviral treatment of HIV infection – MSD Manual Professional Edition [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 25]. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/human-immunodeficiency-virus-hiv/antiretroviral-treatment-of-hiv-infection
69. U.S. Department of Health and Human Services. FDA-approved HIV medicines | NIH [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 25]. Available from: https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines
70. Shafer RW, Vuitton DA. Highly active antiretroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with human immunodeficiency virus type 1. Biomed Pharmacother [Internet]. 1999 [cited2025 Aug 25];53(2):73–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10337461/
71. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: What's new [Internet]. Geneva; 2015. Available from: https://www.who.int
72. Xia X, Zhang X, Zhou J, Zhang M. An Analysis of Predictive Sample-to-Cutoff Index for HIV Infection Confirmation Using Elecsys® HIV Combi PT Assay. Int J Clin Pract. 2022;2022.
73. Alonso R, Pérez-García F, Gijón P, Collazos A, Bouza E. Evaluation of the Architect HIV Ag/Ab Combo Assay in a low-prevalence setting: The role of samples with a low S/CO ratio. J Clin Virol. 2018 Jun 1;103:43–7.
74. Liang S, Deng G, Zhou S, Zeng J, Tan W, Yuan X. A retrospective analysis of the application of the Elecsys® HIV combi PT assay in southern China. J Clin Lab Anal. 2018 Mar 1;32(3).

75. Kalayci H, Gurpinar A, Erdal H, Calgin M. Three-year analysis of confirmatory testing outcomes in individuals with positive anti-HIV screening results. Medicine Science | International Medical Journal. 2024;13(3):689. doi:10.5455/medscience.2024.07.069.
76. Can Sarınoğlu R, Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, İnan D, Çolak D, et al. Evaluation of Enzyme Immunoassay (EIA), Immunoblot and HIV RNA Polymerase Chain Reaction Test Results in the Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. Mikrobiyol Bul [Internet]. 2019;53(4):401–7. Available from: https://www.mikrobiyolbul.org/managete/fu_folder/2019-04/html/2019-53-4-401-407.htm
77. Yaman M, Bakır A, Karabulut N, Alaçam S, Köksal O, Ağaçfidan A. Evaluation of signal cut-off ratio with fourth generation HIV Ag/Ab screening test for the diagnosis of HIV infection. Smyrna Tıp Derg. 2023;13:1–7.
78. Gulmez A, Appak O, Zeka AN, Esen N, Sayiner AA. The Performance of the Current Algorithm of HIV Diagnosis. Iran J Public Health [Internet]. 2024;53(7):1569–77. Available from: https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/
79. Sağlık İ, Payaslıoğlu M, Ortaç H, Ayma Rüzgar H. The Diagnostic Value of Signal-to-Cutoff Ratios in Architect and Alinity HIV Screening Assays: A 10-Year Experience in a Pandemic-Affected, Low-Prevalence Setting. Viruses. 2025;17(9):1179. doi:10.3390/v17091179.
80. Bahçeci İ, Yıldız İE. HIV seropositivity in patients admitted to our hospital: six-year evaluation. Duzce Med J. 2021;23(1):25–9.
81. Toptan H, Aslan FG, Karakeçe E, Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, et al. Anti-HIV 1/2 reaktif saptanan hastaların doğrulama test sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi. J Biotechnol Strateg Health Res. 2019 Apr 30;3(1):27–32.
82. Ramadan HK, Salah AE, Mohamed ZR, Ayoub A, AboDief AR, Badry SH. False-positive reactivity of fourth-generation HIV enzyme immunoassay caused by COVID-19 and other infections. HIV Med. 2025 Oct;26(10):1485–92.