



4. Kuşak HIV ELISA Eşik Değerleri ile Doğrulama Test Sonuçlarının Birlikte Değerlendirilmesi Evaluation of Fourth-Generation ELISA Assay Cut-Off Values in The Context of Confirmation Test Results

Emine TÜRKÖĞLU^{ID}, Sedef Zeliha ÖNER^{ID}

Tokat Turhal Devlet Hastanesi, Tokat, Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ölümcül seyredabilen AIDS (Acquired-immunodeficiency syndrome) olarak tanımlanan hastalığa neden olmaktadır. Bu çalışmada anti HIV/1-2 testi reaktif saptanan olguların doğrulama sonuçlarının incelenmesi, hatalı pozitif ELISA sonuçlarının önüne geçebilmek için uygun eşik değerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda XXX Hastanesi Laboratuvarı'na Temmuz 2017–Eylül 2019 tarihleri arasında gönderilen anti-HIV/1-2 sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Serumda Anti- HIV/1-2 antikorları 4. Kuşak ELISA testi olan Elecsys HIV combi PT (Roche, Almanya) ile çalışıldı. Reaktif örnekler, Ulusal AIDS Doğrulama Merkezi'ne gönderildi. Örnekler burada başka bir 4. Kuşak ELISA testi olan Vidas HIV duo ultra (bioMerieux, Fransa) kullanılarak tekrar çalışıldı. Reaktif örnekler doğrulama için antikor saptayan hızlı HIV doğrulama testlerinden olan Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad, Fransa) ile çalışıldı. Doğrulama testi pozitif örnekler HIV enfeksiyonu olarak değerlendirildi. ELISA testi ile reaktif saptanıp doğrulama sonucu negatif olan örneklerde akut HIV enfeksiyonu varlığını tespit etmek için artus HI virus-1 QS RGQ RT-PCR (Qiagen, Almanya) kiti kullanılarak Rotor-Gene Q cihazı (Qiagen, Almanya) ile HIV RNA çalışıldı.

BULGULAR: Reaktif sonuca sahip 60 örnek tespit edildi. Doğrulamaya gönderilen 60 reaktif örneğin 7' si (%11.6) pozitif. Yanlış reaktif saptanan en yüksek ELISA değeri 24,09 S/CO iken gerçek reaktif en düşük ELISA değeri 16,78S/CO olarak görüldü. ELISA ile reaktif saptanıp doğrulama testi negatif olan örneklerin hiçbirinde HIV-RNA pozitifliği saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak, ülkemiz gibi düşük HIV prevalansına sahip toplumlarda, tarama testlerinin pozitif prediktif değeri oldukça düşmektedir. Her merkezin kendi tarama testinin eşik değerlerini belirlenmesi hatalı reaktif sonuçların önüne geçecektir. Ancak bu durumda akut HIV enfeksiyonlarının gözden kaçabileceği de unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: HIV/AIDS, Anti-HIV pozitifliği, HIV-ilişkili Antikorlar

Abstract

INTRODUCTION: Human Immune Deficiency Virus (HIV) leads to AIDS (Acquired-immunodeficiency Syndrome) which may sometimes be fatal. This study aimed to evaluate the confirmation results of cases with reactive anti HIV/ 1-2 tests and to determine the appropriate cut-off values to prevent false positive ELISA results.

METHODS: Results of anti- HIV/ 1-2 tests sent to the laboratory of the Turhal State Hospital between July 2017 and September 2019 were evaluated retrospectively. Anti-HIV/ 1-2 antibodies in sera were studied with Elecsys HIV combi PT (Roche, Germany) which is a 4th generation ELISA test. Reactive samples were sent to the National AIDS Confirmation Center. Those were studied again at the center by using Vidas HIV duo ultra (bioMerieux, France) which is another 4th generation ELISA test. Reactive samples were studied with Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad, France) for confirmation which is a rapid HIV confirmatory test for detecting antibodies. Samples positive for confirmatory tests were judged as HIV infections. For samples reactive with ELISA but negative for confirmation tests, HIV RNA was evaluated by means of Rotor-Gene Q instrument (Qiagen, Germany) and artus HI virus-1 QS RGQ RT-PCR (Qiagen, Germany) kits to determine acute HIV infection.

RESULTS: Sixty samples with reactive results were determined. Seven of the 60 (11.6 %) sent for confirmation were positive. The highest ELISA values which yielded false reactivity was 24,09 S/CO while the lowest value for true reactivity was 16,78 S/CO. None of the samples which were reactive for ELISA but negative for confirmatory tests were positive for HIV-RNA.

DISCUSSION and CONCLUSION: As a result, in societies with low HIV prevalences such as our country, the positive predictive values of screening tests are quite low. Determination of cut-off values for screening tests used by each center will prevent false reactive results. However, this may also hinder detection of acute HIV infections.

Keywords: HIV/ AIDS, Anti- HIV positivity, HIV-related antibodies

GİRİŞ

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human immunodeficiency virus; HIV) bağışıklık sisteminin baskılanmasına yol açarak fırsatçı enfeksiyonlar ile seyreden AIDS (Acquired-immunodeficiency syndrome) olarak tanımlanan ölümcül seyredilebilen hastalığa neden olmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından bu enfeksiyona karşı koruyucu sağlık önlemlerin artırılmasına ve halka yönelik bilinçlendirme çalışmalarına rağmen, halen önemli bir küresel sağlık sorunudur (2-5). UNAIDS 2019 raporunda dünyada 37.9 milyon kişinin HIV ile enfekte olduğu, 2018 yılında 1.7 milyon yeni enfekte olgu tanımlandığı belirtilmiştir⁵. Sağlık Bakanlığı verilerine göre; ülkemizde ilk vakanın görüldüğü 1985 yılından 30 Haziran 2019 tarihine kadar 20.202 HIV ile enfekte, 1786 AIDS olgusu tanımlanmıştır (6).

Enfeksiyonun laboratuvar tanısında, hem uluslararası hem de ulusal resmi sağlık otoritelerinin önerileri doğrultusunda iki aşamalı bir algoritma izlenmektedir. Tarama testi olarak HIV-1 ve HIV-2' ye özgü antikorların veya p24 antijeninin tespitini sağlayan dördüncü kuşak ELISA testleri kullanılmaktadır. Western Blot, Line-immunoassay (LIA), indirekt immunfloresan antikor testi (IFA), HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı immunokromatografik test gibi antikor saptayan testler ise doğrulama amacıyla kullanılmaktadır (1,4).

Dördüncü kuşak ELISA testlerinin özgüllüğünün yüksek olmasına karşın, enfeksiyon prevalansının düşük olduğu yerlerde testin pozitif prediktif değerinin (PPD) düşük olduğu bilinmektedir (7). Hatalı pozitiflikleri azaltmak için HIV tanı testlerinin özgüllüğünü artırmak önemlidir, çünkü bu durum doğrulama sonuçları gelene dek hastalarda anksiyete bozuklukları ya da yenidoğana gereksiz profilaktik antiretroviral

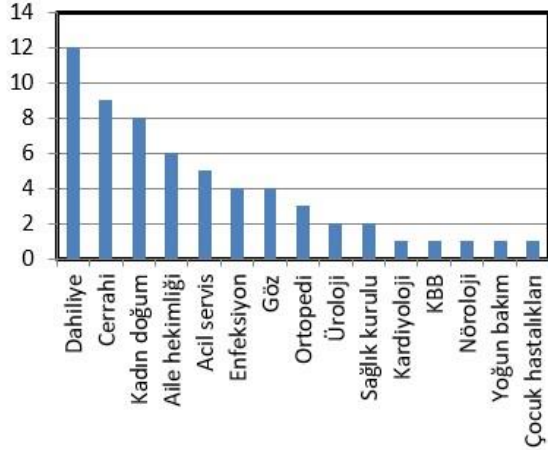
tedavi başlanması gibi sonuçlara yol açabilir. Çalışmamızda anti HIV/1-2 testi reaktif saptanan olguların doğrulama sonuçlarının incelenmesi, hatalı pozitif ELISA sonuçlarının önüne geçebilmek için uygun eşik değer belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda XXX Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Temmuz 2017– Eylül 2019 tarihleri arasında, tarama ve tanı amaçlı gönderilen anti-HIV/1-2 sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, örneklerin gönderildiği klinik bilgilerine hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak ulaşıldı. Tüm reaktif anti-HIV/1-2 sonuçları çalışmaya dahil edildi. Serumda Anti- HIV/1-2 antikorları 4. Kuşak ELISA testi olan Elecsys HIV combi PT (Roche, Almanya) kiti ile elektrokemilüminisans yöntemi ile çalışıldı. Çıkan sonuçların birimi S/CO (sinyal / cut-off) olarak kaydedildi. Eşik değeri < 0.89 S/CO olan örnekler nonreaktif, eşik değeri ≥ 0.89 S/CO olan örnekler reaktif olarak değerlendirildi. Reaktif örnekler soğuk zincir kurallarına uygun olarak Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı Ulusal AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Laboratuvarı'na gönderildi. Örnekler burada başka bir 4. Kuşak ELISA testi olan Vidas HIV duo ultra (bioMerieux, Fransa) kullanılarak tekrar çalışıldı. Reaktif örneklerde doğrulama için antikor saptayan hızlı HIV doğrulama testlerinden olan Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad, Fransa) ile değerlendirildi. Pozitif örnekler HIV enfeksiyonu olarak değerlendirildi. ELISA testi ile reaktif saptanıp doğrulama sonucu negatif olan örneklerde akut HIV enfeksiyonu varlığını tespit etmek için artus HI virus-1 QS RGQ RT-PCR (Qiagen, Almanya) kiti kullanılarak Rotor-Gene Q cihazı (Qiagen, Almanya) ile HIV RNA çalışıldı. Verilerin hesaplanmasında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 (Inc. Chicago, Illinois, ABD) istatistik paket programı kullanıldı.

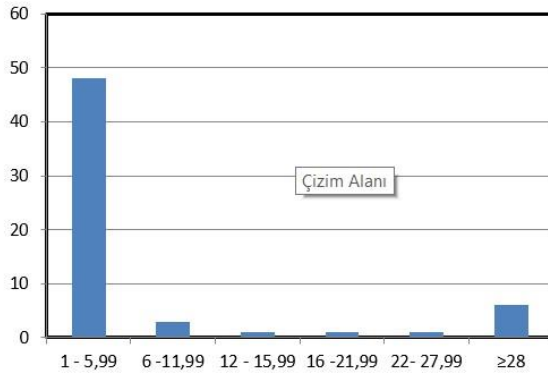
BULGULAR

Çalışma süresince reaktif sonuca sahip 60 örnek tespit edildi ve 33'ü (%55) erkek, 27'si (%45) kadındı. Hastaların yaşları 2-86 arasında değişmekte olup ortalaması $41,58 \pm 23,07$ idi. Reaktif örneklerin dahiliye bölümü, cerrahi bölümü ve kadın doğum bölümünde diğer bölümlere göre fazla olduğu tespit edildi (Şekil1).



Şekil 1. Reaktif örneklerin bölümlere göre dağılımı

Reaktif saptanan 60 örneğin sonuçları değerlendirildiğinde 48 (%80) örneğin 1-5,99 S/CO değerleri arasında olduğu görüldü (Şekil 2).



Şekil 2. Reaktif örneklerin S/CO değerleri

Doğrulamaya gönderilen 60 örneğin 7'si (%11.6) pozitif, 53'ü (%87.4) negatif olarak değerlendirildi. Doğrulama testi sonucu pozitif olan 7 örneğin 5'i (%71,4) erkek, 2'si (%28,6) kadın hasta olup yaş ortalaması $29 \pm 14,32$ idi.

Doğrulama testi sonucu negatif olan 53 örneğin 28'i (%52,8) erkek, 25'i (%47,2) kadın hastaydı.

Doğrulama testi sonucu pozitif gelen hastaların örneklerinin 3'ünün dahiliye bölümünden, 2'sinin aile hekimliğinden, 1'inin acil servisten, 1'ininde enfeksiyon bölümünden gönderildiği görüldü.

Doğrulama testi sonucu pozitif gelenlerin biri hariç diğerlerinin 35 yaş altı olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Doğrulama testi sonucu pozitif gelen hastaların özellikleri

Doğrulama yılı	Örneğin geldiği bölüm	Cinsiyet	Yaş	S/CO değeri
2017	Dahiliye polikliniği	Erkek	22	16,78
2018	Acil Servis	Kadın	22	2490
2018	Aile Hekimliği	Erkek	19	1509
2018	Aile hekimliği	Kadın	18	708,9
2018	Dahiliye polikliniği	Erkek	32	1767
2018	Enfeksiyon polikliniği	Erkek	31	314,2
2019	Dahiliye polikliniği	Erkek	59	139

Doğrulama testi sonucu pozitif olarak belirlenen ELISA reaktif sonuçların tamamının 16 S/CO' dan büyük olduğu görüldü. Yanlış reaktif saptanan en yüksek ELISA değeri 24,09 S/CO, gerçek reaktif en düşük ELISA değeri 16,78 S/CO olarak saptandı.

ELISA ile reaktif saptanan ancak doğrulama sonucu negatif gelen hastalardan akut HIV enfeksiyonu varlığı açısından HIV-RNA çalışılmıştı. Akut HIV enfeksiyonu saptanan olgu olmadı.

TARTIŞMA

Ülkemizde HIV enfeksiyonu cinsel aktif genç yaş grubunda ve erkeklerde daha sık görülmektedir

(8). Sağlık bakanlığı verilerine göre olguların %79.9' u erkek olup en fazla 25-34 yaş arasında görülmektedir (6). Ülkemizden Toptan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada reaktif saptanan örneklerin daha çok 26-35 yaş arasında olduğu ve %75' inin erkek olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada doğrulama testi pozitif saptanan hastaların ise %89' unun erkek olduğu görülmüştür (9). Bizim çalışmamızda da reaktif örneklerin %55' inin, doğrulama testi pozitif örneklerin ise %71'inin erkek olduğu tespit edildi. Reaktif örneklerin yaş ortalaması 41 olmasına karşın doğrulama sonucu pozitif olanlarınki 29 olarak bulundu. Bulgularımız literatürle benzerdir.

Doğrulama test sonucunda kadın hasta sayısının az olması (n=2, %28), enfeksiyonun erkeklerde daha sık görülmesiyle ilişkili olabileceği gibi, yalancı pozitifliğe yol açabilecek gebelik, otoimmün hastalık gibi durumların kadınlarda daha sık görülmesiyle de açıklanabilir.

Pencere dönemi olarak adlandırılan ilk sekiz-on günlük dönemde HIV virusunu tespit edebilecek serolojik veya virolojik herhangi bir tanı metodu bulunmamaktadır. Bulaştıktan ortalama 10 gün sonra serumda NAT ile viral RNA, bundan 4-10 gün sonra ise ELISA ile p24 antijeni tespit edilebilir. Antikorların tespit edilemediği bu dönem akut HIV enfeksiyonu olarak bilinmektedir. HIV-1/2 antikorlarının serolojik testlerle tespiti serokonversiyon döneminin sona erdiğini göstermektedir. IgM sınıfı antikorlar p24 antijen pozitifliğinden 3-5 gün, RNA pozitifliğinden 10-13 gün sonra saptanabilir. IgG sınıfı antikorlar ise daha geç oluşur ve kalıcıdır. En kısa pencere dönemi HIV-1/2 antikorları ve p24 antijenini birlikte saptayabilen dördüncü kuşak ELISA testleri ile saptanabilmektir¹. Tarama testi olarak kullanılırsa duyarlılık ve özgüllük oldukça yükselmektedir (>%99, >%98) (10). Ancak HIV prevalansının düşük olduğu toplumlarda testlerin PPD'si oldukça düşmektedir. Bu nedenle özgüllüğü yüksek testler ile doğrulama yapılması gerekmektedir (8).

Bizim çalışmamızda taramada 4. Kuşak ELISA testi olan Elecsys HIV combi PT kiti kullanılmıştır. Bu kitle Avrupa'da yapılan bir çalışmada özgüllük %99.81, Kore'de %99.5, Asya'da ise %99.86 bulunmuştur (11-13). Çalışmamıza tarama testinde anti HIV non reaktif örnekler alınmadığından duyarlılık ve özgüllük hesaplaması yapılamadı. Hatalı pozitiflik oranı %88.33 ve testin PPD' si 8.57 olarak belirlendi. Literatürde de HIV prevalansının düşük olduğu yerlerde PPD' nin düşük olduğu belirtilmiştir.

Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 4. Kuşak ELISA testi olan Vidas HIV duo ultra (bioMerieux, Fransa) HIV taramasında kullanılmıştır. Bu çalışmada testin eşik değeri Vidas'ın önerisine göre 0.24 S/CO alındığında %9.5 hatalı pozitiflik saptanırken, 2.65 alındığında duyarlılık %95.4, özgüllük %89 olarak belirlenmiş ve bu değer altında hatalı pozitif test sonucu izlenmemiştir (10). Ülkemizdeki gibi HIV prevalansının düşük olduğu İspanya'da yapılan bir çalışmada, taramada Architect® HIV Ag/Ab Combo assay (Abbott, Almanya) kullanılmış ve eşik değeri Architect' in önerisine göre >1 S/CO alındığında %10.5 hatalı pozitiflik tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ROC analizi yapılarak eşik değer belirlenmiş ve 32.7 S/CO alındığında duyarlılık ve özgüllüğün arttığı izlenmiştir (%97.4, %100) (7). Toptan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise taramada kullanılan mikro ELISA testi ile %30.7 hatalı pozitiflik tespit edilmiştir. Bu çalışmada firma önerisine göre ≥ 1.00 S/CO değerlerine sahip örnekler reaktif kabul edilmiştir. Çalışma sonucunda testin eşik değeri 5 S/CO alındığından hiçbir pozitif sonuç gözden kaçmayacağı gibi gereksiz yere doğrulamaya gönderilen örnek miktarının da azalabileceği belirtilmiştir (9). Orak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada taramada Liaison XL ELISA (DiaSorin, İtalya) kiti kullanılmış, 79 örnekte reaktivite saptanmıştır. Bu örneklerin tümünde doğrulama ile negatif sonuç bulunmuş ve yalancı anti-HIV pozitiflik oranı %0,31 olarak bulunmuştur (14).

Çalışmamıza dahil edilen ELISA reaktif değerlerinin %80' inde S/CO değeri 6' nın altında idi. Yanlış reaktif saptanan en yüksek ELISA değeri 24,09 S/CO, gerçek reaktif en düşük ELISA değeri 16,78 S/CO olarak görüldü. ROC analizi ile istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri belirlenemedi. (ROC çözümlemesinde eğri altında kalan ve %95 güven sınırları belirlenir. 0.50 kuramsal farksızlık değeri güven sınırlarının dışında kaldığı durumda istatistiksel olarak anlamlı bir tanı değerinden bahsedilebilir. Çalışmamızda 0.50 değeri güven aralığı içerisinde yer aldığından istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri belirlenemedi.). Ancak eşik değeri 16 S/CO alındığında hiçbir gerçek pozitif HIV hastası gözden kaçmadığı gibi, gereksiz yere doğrulamaya gönderilen örnek miktarının 53 yerine 1 olacağı belirlendi.

Yakın zamanda grip aşısı olmak, hepatit B ve kuduz aşuları, otoimmün hastalıklar, böbrek yetersizliği, kistik fibrozis, gebelik, kan transfüzyonları, karaciğer hastalıkları, intravenöz ilaç kullanımı, hemodiyaliz ve teknik hatalar, hatalı ELISA pozitifliklerine yol açabilmektedir. Orak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların tümünde çapraz reaksiyona yol açabilecek en az bir klinik tanı ve %51' inde ilaç kullanımı saptamışlardır (14). Bizim çalışmamız retrospektif olduğu için hastalarda yanlış pozitifliğe yol açabilecek ek hastalık, ilaç kullanımı, aşı, kan tranfüzyonu gibi verilere ulaşılamadı.

Önceden HIV doğrulamada yaygın olarak kullanılan test WB idi. CDC' nin 2014 rehberinde WB' in duyarlılığın az olması, uygulanmasının zahmetli olması gibi nedenlerden dolayı bazı değişiklikler yapıldı. WB yerine HIV ½ antikor ayırt edici hızlı doğrulama testlerinin doğrulama için kullanılması önerildi. Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad, Fransa) 2014' te CDC rehberinde, 2017' de DSÖ rehberinde HIV ½ antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri arasında yerini almıştır (1,4). Çalışmamızda gönderilen reaktif örnekler için, Halk Sağlığı Genel

Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı Ulusal AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Laboratuvarı' nda uluslararası rehber önerilerine uygun şekilde doğrulama testleri yapılmıştır. Ülkemizde 2017 yılından beri doğrulama amaçlı HIV ½ antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, ülkemiz gibi düşük HIV prevalansına sahip toplumlarda, tarama testlerinin PPD' nin düşük olduğu bilinen bir gerçektir. Düşük reaktif S/CO değerlerinde yanlış pozitiflik olma ihtimali oldukça yüksektir. Her merkezin kendi tarama testlerinde eşik değerlerinin belirlenmesi yanlış reaktivite sonuçlarının önüne geçecektir. Ancak bu durumda akut HIV enfeksiyonlarının gözden kaçabileceği de unutulmamalıdır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu, HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi, 2019. Available: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani-Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi.pdf
2. WHO: Consolidated Guidelines on HIV Testing Services, July 2015. Available: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>
3. Hastanemizin Yedi Yıllık (2004-2010) Anti-HIV ve Doğrulama Testi Sonuçları. Özdem B, Çelikkalek N, Açıköz ZC. Mikrobiyol Bul 2011; 45(3): 577-9.
4. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Available: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>.
5. UNAIDS Global HIV and AIDS statistics-2019 fact sheet. Available: <http://www.unaids.org>.
6. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/h%C4%B1v-aids-istatistik.html>.
7. Chacón, L., Mateos, M. L., & Holguín, Á. Relevance of

- cutoff on a 4th generation ELISA performance in the false positive rate during HIV diagnostic in a low HIV prevalence setting. *Journal of Clinical Virology*, 2017; 92: 11–3.
8. Şengöz G, Pehlivanoğlu F. İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü/Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu: Dünyada ve Türkiye’de Epidemiyolojik değişimler. *Med Bull Haseki* 2017; 55: 248-53.
 9. Toptan H., Aslan FG., Karakeçe E., Aydemir Ö., Demiray T., Köroğlu M., Karabay O., Altındış M. Anti-HIV ½ Reaktif Saptanan Hastaların Doğrulama Test Sonuçları İle Birlikte Değerlendirilmesi. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2019; 3(1): 27-32.
 10. Demir T, Yalçın S, Kılıç S. 4. Kuşak HIV ELISA Sinyal/cut-off Değerleri ile Hatalı Pozitiflik İlişkisinin Değerlendirilmesi. IV. Ulusal Mikrobiyoloji Kongresi, 8-12 Kasım 2017, Antalya.
 11. Mühlbacher A, Schennach H, van Helden J, Hebell T, Pantaleo G, Bürgisser P, et al. Performance evaluation of a new fourth generation HIV combination antigen-antibody assay. *Med Microbiol Immunol* 2013; 202:77–86.
 12. Song EY, Hur M, Roh EY, Park MH, Moon HW, Yun YM. Performances of four fourth-generation human immunodeficiency virus-1 screening assays. *J Med Virol* 2012; 84:1884–8.
 13. Tao C.M., Cho Y, Ng K P, Han X, Oh E J, Zainah S, Rozainanee M Z, Wang L L. et al. Validation of the Elecsys® HIV combi PT assay for screening and reliable early detection of HIV-1 infection in Asia. *Journal of Clinical Virology* 2014; 58: 221–6.
 14. Orak F, Ceylan H, Şimşek K, Aral M. Yabancı HIV pozitifliği sebepleri. 17th International Eastern Mediterranean Family Medicine Congress, 10-13 Mayıs 2018, Adana. Kongre Kitabı, s:1078-80 (S682).