

HIV-1 Enfekte Bireylerde İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-B*57:01 Pozitifliği Prevalansının Dağılımı ve Tedavi Üzerine Etkileri: Türkiye Haritası-BUHASDER Çalışma Grubu

Distribution of the Prevalence of Human Leukocyte Antigen (HLA)-B*57:01 Positivity in HIV-1 Infected Individuals and Its Effects on Treatment: Türkiye Map-Buhasder Working Group

Seyit Ali BÜYÜKTUNA¹(ID), Caner ÖKSÜZ²(ID), Alper TAHMAZ³(ID), Figen SARIGÜL YILDIRIM⁴(ID), Melda TÜRKEN⁵(ID), Özgür GÜNAL⁶(ID), Şeyma TOPAL⁶(ID), Ali İrfan BARAN⁷(ID), Burak SARIKAYA⁸(ID), Semiha ÇELİK EKİNCİ⁹(ID), Selçuk KAYA¹⁰(ID), Sevil ALKAN ÇEVİKER¹⁰(ID), Adalet AYPAK¹¹(ID), Pinar YÜRÜK ATASOY¹¹(ID), Dilara İNAN¹²(ID), Adem KÖSE¹³(ID), Nevin KOÇ İNCE¹⁴(ID), Seniha ŞENBAYRAK¹⁵(ID), Şafak KAYA¹⁶(ID), Müge ÖZGÜLER¹⁷(ID), Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY¹⁸(ID), Şükran KÖSE¹⁹(ID)

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas.

¹ Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sivas, Türkiye.

² Sivas Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sivas.

² Sivas State Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sivas, Türkiye.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya.

³ University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya, Türkiye.

⁴ Antalya Life Hospital, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya.

⁴ Antalya Life Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya, Türkiye.

⁵ Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir.

⁵ University of Health Sciences İzmir Faculty of Medicine, İzmir City Hospital, Clinic of Infectious Disease and Clinical Microbiology, İzmir, Türkiye.

⁶ Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

⁶ Samsun University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Türkiye.

⁷ Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.

⁷ Van Yüzcüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Van, Türkiye.

⁸ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

⁸ University of Health Sciences, Sultan 2nd Abdulhamid Khan Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Türkiye.

⁹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

⁹ University of Health Sciences, Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Türkiye.

¹⁰ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

- ¹⁰ Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Çanakkale, Türkiye.
- ¹¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.
- ¹¹ University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Türkiye.
- ¹² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya.
- ¹² Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya, Türkiye.
- ¹³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.
- ¹³ İnönü University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Malatya, Türkiye.
- ¹⁴ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce.
- ¹⁴ Düzce University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Düzce, Türkiye.
- ¹⁵ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.
- ¹⁵ University of Health Sciences, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Türkiye.
- ¹⁶ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Diyarbakır.
- ¹⁶ University of Health Sciences, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Diyarbakır, Türkiye.
- ¹⁷ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Elazığ Fethi Sekin Şehir Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ.
- ¹⁷ University of Health Sciences Hamidiye Faculty of Medicine, Elazığ Fethi Sekin City Health Practice and Research Center, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Elazığ, Türkiye.
- ¹⁸ Bitlis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bitlis.
- ¹⁸ Bitlis State Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bitlis, Türkiye.
- ¹⁹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.
- ¹⁹ Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İzmir, Türkiye.

*Bu çalışmanın ilk verileri 9. BUHASDER Kongresi (24-28 Kasım 2021, Antalya)'nde özet sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Makale Atfı: Büyüktuna SA, Öksüz C, Tahmaz A, Sarıgül Yıldırım F, Türken M, Günel Ö ve ark. HIV-1 enfekte bireylerde insan lökosit antijeni (HLA)-B*57:01 pozitifliği prevalansının dağılımı ve tedavi üzerine etkileri: Türkiye haritası-BUHASDER Çalışma Grubu. Mikrobiyol Bul 2024;58(1):29-38.

ÖZ

İnsan immün yetmezlik virüsü [human immunodeficiency virus (HIV)]/kazanılmış immün yetmezlik sendromu [acquired immune deficiency syndrome (AIDS)], tüm yaş gruplarındaki bireylerin hem beklenen yaşam süresini hem de genel yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen kritik bir küresel halk sağlığı sorunudur. HIV enfeksiyonunun manzarası, etkin kombine antiretroviral tedavilerin (ART) kullanılmaya başlanması nedeniyle son yıllarda önemli ölçüde değişmiştir. HIV tedavisi için birinci basamak ART rejimlerinin temel bileşenlerinden biri, bir nükleozid HIV ters transkriptaz inhibitörü olan abakavirdir. Abakavir viral replikasyonu baskılamada ve hastalığı yönetmede etkili olsa da HLA-B*57:01 pozitif hastalarda yaşamı tehdit eden aşırı duyarlılık reaksiyonunun ortaya çıkma potansiyeli nedeniyle klinik faydası gölgenmektedir. Ülkemizde HIV-1 ile enfekte hastalarda HLA-B*57:01 prevalansı ile ilgili çeşitli merkezlerden elde edilen lokal veriler mevcuttur. Bu çalışmada, ülkemizin birçok bölgesinde takip ve tedavisi yapılan HIV ile enfekte hastalarda HLA-B*57:01 genotipinin prevalansını belirlemek amaçlanmıştır. Bu çalışma, 01.01.2019-31.07.2022 tarihleri arasında HIV-1 ile enfekte tanısı alan 18 yaş ve üzerindeki hastaların verilerinden oluşan retrospektif bir çalışmadır. Katılımcıların yaş, cinsiyet, doğum yeri, hastalığın bulaş şekli, ölüm durumları, ilk klinik başvurudaki CD4+ T hücre sayısı ve HIV RNA düzeyleri, HLA-B*57:01 pozitifliği ve kullanılan yöntem, hastalığın klinik evresi, almış oldukları tedavi ile oluşan virolojik yanıt süresi hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Toplam 16 merkezden veri toplanmış olup her merkez HLA-B*57:01'i tespit etmek için farklı yöntemler kullanmıştır. Bunlar; diziye özgül oligonükleotid prob hibridizasyon (SSOP), DNA dizi tabanlı tiplendirme (SBT), teklî özgül primer-polimeraz zincir reaksiyonu [single-specific primer-polymerase chain reaction (SSP-PCR)], alele özgül PCR [allele specific-PCR (AS-PCR)] ve kantitatif PCR [quantitative-PCR (Q-PCR)] yöntemleridir. Çalışmaya HIV ile enfekte 523 erkek (%86), 85 (%14) kadın

olmak üzere toplam 608 kişi dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 36.9 ± 11.9 (18-73) yıl olarak saptanmıştır. HLA-B*57:01 aleli prevalansı %3.6 (22 hasta) olarak bulunmuştur. HLA-B*57:01 aleli pozitif bulunan hastaların CD4+ T lenfosit sayısı 10 hastada (%45.5) $> 500/\text{mm}^3$ olarak saptanırken, HLA-B*57:01 negatif hastalarda ise CD4+ T lenfosit sayısı 216 hastada (%36.9) $> 500/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). HLA-B*57:01 aleli pozitif bulunan hastalarda tanı anında viral yük daha düşük olarak gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastaları takip eden merkezlerde farklı tedavi algoritmaları kullanılmakla birlikte HLA-B*57:01 pozitif olan olgularda virolojik yanıt süresinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir ($p = 0.006$). HLA-B*57:01 aleli varlığının her ne kadar aşırı duyarlılıkla olan ilişkisi nedeniyle olumsuz bir etkisi olsa da HIV enfeksiyonunun daha yavaş ilerlemesi ve AIDS gelişme riskinin azalmasıyla olan ilişkisi nedeniyle de ilgi çekmeye devam edecek gibi durmaktadır. Ayrıca "HIV enfeksiyonu tedavisi için abacavir içeren ART rejimi başlamadan önce, hastaların HLA-B*57:01 açısından taranması maliyet etkin midir?" sorusunun cevabı aransa da HIV tedavi rehberleri bu konuda risk altındaki hastaların belirlenmesi için taramayı önermeye devam edecek gibi gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: HLA-B*57:01; HIV; abacavir; prevalans.

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is a critical global public health problem that significantly affects both life expectancy and the overall quality of life of individuals in all age groups. The landscape of HIV infection has changed significantly in recent years due to the introduction of effective combination antiretroviral therapies (ART). A key component of first-line ART regimens for HIV treatment is abacavir, a nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor. Although abacavir is effective in suppressing viral replication and managing disease, its clinical utility is overshadowed by the potential for life-threatening hypersensitivity reactions in HLA-B*57:01-positive patients. In our country, local data obtained from various centers regarding the prevalence of HLA-B*57:01 in HIV-1-infected patients are available. In this study, it was aimed to determine the prevalence of the HLA-B*57:01 genotype in HIV-infected patients who were followed up and treated in many regions of our country. This retrospective study consists of the data of the patients aged 18 years and over diagnosed with HIV-1 infection between 01.01.2019 and 31.07.2022. Age, gender, place of birth, mode of transmission of the disease, death status, CD4+ T cell count and HIV RNA levels at the first clinical presentation, HLA-B*57:01 positivity, and the method used, clinical stage of the disease, virological response time with the treatment they received were recorded from the patient files. Data were collected from 16 centers and each center used different methods to detect HLA-B*57:01. These methods were sequence-specific oligonucleotide probe hybridization (SSOP), DNA sequence-based typing (SBT), single-specific primer-polymerase chain reaction (SSP-PCR), allele-specific PCR (AS-PCR) and quantitative PCR (Q-PCR). A total of 608 HIV-infected individuals, 523 males (86%) and 85 females (14%), were included in the study. The mean age of the patients was 36.9 ± 11.9 (18-73) years. The prevalence of HLA-B*57:01 allele was found to be 3.6% (22 patients). The number of CD4+ T lymphocytes in HLA-B*57:01 allele-positive patients was $> 500/\text{mm}^3$ in 10 patients (45.5%), while the number of CD4+ T lymphocytes in HLA-B*57:01 negative patients was $> 500/\text{mm}^3$ in 216 patients (36.9%) ($p > 0.05$). Viral load at the time of diagnosis was found to be lower in patients with positive HLA-B*57:01 allele but it was not statistically significant ($p > 0.05$). Although different treatment algorithms were used in the centers following the patients, it was observed that the duration of virological response was shorter in HLA-B*57:01 positive patients ($p = 0.006$). Although the presence of the HLA-B*57:01 allele has a negative impact due to its association with hypersensitivity, it is likely to continue to attract interest due to its association with slower progression of HIV infection and reduced risk of developing AIDS. In addition, although the answer to the question of whether it is cost-effective to screen patients for HLA-B*57:01 before starting an abacavir-containing ART regimen for the treatment of HIV infection is being sought, it seems that HIV treatment guidelines will continue to recommend screening to identify patients at risk in this regard.

Keywords: HLA-B*57:01; HIV; abacavir; prevalence.

GİRİŞ

Toplumun tüm yaş gruplarında yaşam süresi ve kalitesini etkileyen insan immün yetmezlik virüsü [human immunodeficiency virus (HIV)]/kazanılmış immün yetmezlik sendromu [acquired immune deficiency syndrome (AIDS)], küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Son yıllarda kombine antiretroviral tedavilerin (ART) kullanıma girmesi ile HIV enfeksiyonunun doğal seyri önemli ölçüde değişmiştir¹. Tedavi stratejilerindeki ilerlemeler, uluslararası algoritmalarındaki güncel yaklaşımlar, dünya çapında HIV ile yaşayan kişilerin ölüm oranlarında gözle görülür bir düşüşe yol açmıştır. Bir nükleozid HIV ters transkriptaz inhibitörü olan abakavir, HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan birinci basamak ART rejimlerin önemli bir bileşenidir². Ancak abakavir kullanımını sınırlayan temel unsur, bazı hastalarda potansiyel olarak ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonu yapabmesidir. Çeşitli klinik çalışmalardan elde edilen veriler, abakavire maruz kalan hastaların yaklaşık %2-9'unda ilk altı hafta içerisinde abakavir kaynaklı Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunun meydana geldiğini göstermektedir^{3,4}.

İnsan lökosit antijeni (HLA)-B*57:01, abakavire karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, çoğu tedavi kılavuzu kombinasyon tedavilerinde abakavir planlanan hastalar için bu alelin varlığı açısından test edilmesini ve pozitif olanların abakavir almamasını önermektedir⁵.

HLA-B*57:01 alelinin varlığı, HIV enfeksiyonu bağlamında hem olumsuz hem de olumlu etkileri olan karmaşık bir aleldir. Her ne kadar aşırı duyarlılıkla olan ilişkisi nedeniyle olumsuz bir etkisi olsa da HIV enfeksiyonunun daha yavaş ilerlemesi ve AIDS gelişme riskinin azalmasıyla olan ilişkisi son yıllarda oldukça ilgi çeken olumlu bir konu olmuştur. HLA-B*57:01'in HIV'e karşı koruma sağladığı mekanizma tam olarak anlaşılammıştır, ancak HIV antijenlerinin CD8+ T hücrelerine sunulması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. HLA-B*57:01, Kafkas ırkı ve İskandinavlar gibi bazı popülasyonlarda yaygın bir alel iken Afrikalılar ve Asyalılarda nadirdir. HLA-B*57:01 prevalansındaki bu değişiklik, HIV enfeksiyonunun neden bazı popülasyonlarda diğerlerine göre daha hızlı seyrettiğini açıklamaya yardımcı olabilir⁶⁻⁹.

Bu bilgiler ışığında çalışma; ülkemizde birçok merkezde takip edilen HIV ile enfekte hastalarda: *i*) HLA-B*57:01 genotipinin prevalansının belirlenmesi için Türkiye haritasını ortaya çıkarmak, *ii*) HLA-B*57:01 pozitif ve negatif hastalarda başlangıç viral yük ve CD4+ T lenfosit sayılarını karşılaştırmak ve *iii*) virolojik yanıt sürelerini değerlendirmek için planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 22.06.2022, Karar No: 2022-06/08).

Çalışma Grubu

Bu çalışma, 01.01.2019-31.07.2022 tarihleri arasında ülkemizde çeşitli HIV/AIDS takip ve tedavisi yapan merkezlerin polikliniklerine başvuran, HIV-1 ile enfekte tanısı alan 18 yaş ve üzerindeki hastaların verilerinden oluşmaktadır. Retrospektif bir çalışmadır. Katılımcıların yaş, cinsiyet, doğum yeri, hastalığın bulaş şekli, ölüm durumları, ilk klinik başvurudaki CD4+ T hücre sayısı ve HIV RNA düzeyleri, HLA-B*57:01 pozitifliği ve kullanılan yöntem, hastalığın klinik evresi, almış oldukları antiretroviral tedaviler, almış oldukları tedavi ile oluşan virolojik yanıt süresi hasta dosyalarından kaydedildi.

HLA-B*57:01 Genotiplendirmesi

Toplam 16 merkezden veri toplanmış olup her merkez HLA-B*57:01'i tespit etmek için farklı yöntemler kullandı. Bunlar; diziyeye özgül oligonükleotit prob hibridizasyon (SSOP), DNA dizi tabanlı tiplendirme (SBT), tekli özgül primer-polimeraz zincir reaksiyonu [single-specific primer-polymerase chain reaction (SSP-PCR)], alele özgül PCR [allele-specific PCR (AS-PCR)] ve kantitatif PCR [quantitative PCR (Q-PCR)] yöntemleridir.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı bir araştırma olan bu çalışmada, verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistic v25 programı (SPSS, Inc, Chicago, IL, ABD) Windows paket programı kullanıldı. Normal dağılımın sağlandığı sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için ortanca ve çeyreklikler verildi. Nominal değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler χ^2 testi ile değerlendirildi. HIV-1 enfekte hastalar içerisinde HLA-B*57:01 pozitif ve negatif olan hastalarda başlangıç viral yük ve CD4+ T hücre sayılarını karşılaştırmak amacıyla oluşturulan lojistik model için bağımsız değişkenler belirlenerek tek değişkenli analiz yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olarak saptanan değişkenler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya HIV ile enfekte 523 (%86) erkek, 85 (%14) kadın olmak üzere toplam 608 kişi dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 36.9 ± 11.9 (18-73) yıldır. HIV enfekte hastalar başvuru anında istenen HLA-B*57:01 varlığına göre iki gruba ayrılmıştır. HLA-B*57:01 aleli prevalansı %3.6 olarak saptanmıştır. HLA-B*57:01 aleli pozitif olan 22 hastanın 17'si erkek, beşi kadın hasta olarak belirlenmiştir. Olguların cinsiyet, yaş, bulaş yollarının dağılımı Tablo I'de, HLA-B*57:01 aleli saptamak için kullanılan yöntemler Tablo II'de belirtilmiştir.

HLA-B*57:01 aleli pozitif bulunan hastaların CD4+ T lenfosit sayısı 10 hastada (%45.5) $> 500/\text{mm}^3$ olarak saptanırken HLA-B*57:01 negatif hastalarda ise CD4+ T lenfosit sayısı 216 hastada (%36.9) $> 500/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo III). Her ne kadar HIV-RNA medyan düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HLA-B*57:01 aleli pozitif bulunan hastalarda tanı anında viral yük daha düşük olarak görülmüştür (Tablo III). Hastaları takip eden merkezlerde farklı tedavi algoritmaları kullanılmakla birlikte HLA-B*57:01 pozitif olan ol-

Tablo I. HLA-B*57:01 Varlığına Göre Olguların Cinsiyet, Yaş ve Bulaş Yolu Dağılımı

Değişken	HLA-B*57:01 Pozitif (n= 22)	HLA-B*57:01 Negatif (n= 586)	Toplam (n= 608)
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	5 (23)	80 (13.6)	85 (14)
Erkek	17 (77)	506 (86.4)	523 (86)
Yaş, Medyan (1. ve 3. Çeyreklikler)	43 (29-49)	36 (27-44)	
Bulaş Yolu			
Heteroseksüel	12 (54.5)	314 (53.5)	326 (53.6)
Biseksüel/MSM	4 (18.2)	145 (24.8)	149 (24.5)
Diğer	6 (27.3)	127 (21.7)	133 (21.9)

MSM: 'Men who have sex with men'.

Tablo II. AHLA-B*57:01 Aleli için Kullanılan Yöntemler

HLA-B*57:01	SSOP	SBT	SSP-PCR	AS-PCR	Q-PCR	Toplam
Pozitif	7	8	1	1	5	22
Negatif	166	236	21	67	96	586
Toplam	173	244	22	68	101	608

SSOP: Diziyeye özgül oligonükleotit prob hibridizasyon, SBT: DNA dizi tabanlı tiplendirme, SSP-PCR: Tekli özgül primer-polimeraz zincir reaksiyonu, AS-PCR: Alele özgül PCR, Q-PCR: Kantitatif PCR.

gularında virolojik yanıt süresi ise daha kısa olmuştur ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0.006$) (Tablo III).

HLA-B*57:01 aleli pozitif olan olguların doğum yerlerine göre bölgesel dağılımları incelendiğinde sıklık sırası ile Karadeniz, Akdeniz ve Marmara bölgesi olduğu görülmüştür (Tablo IV).

TARTIŞMA

Kombine antiretroviral tedavinin kullanılmaya başlanmasının ardından, HIV ile yaşayan insanların yaşam süresi şu anda HIV ile enfekte olmayan bireylerin yaşam beklentisine yaklaşmaktadır. Günümüzde genel öneri; uluslararası ve ulusal tedavi kılavuzlarının öngördüğü şekilde, CD4+ T hücre sayısına bakılmaksızın HIV ile yaşayan her kişinin mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmesi yönündedir. Kombinasyon tedavisinin bir parçası olan abakavir, HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan birinci basamak ART rejimlerin önemli bir bileşenidir. HLA-B*57:01 aleli pozitif kişilerde abakavire maruziyet durumunda aşırı duyarlılık reaksiyonları olması nedeniyle çoğu tedavi kılavuzu kombinasyon tedavilerinde abakavir planlanan hastalar için bu alelin varlığı açısından test edilmesini ve pozitif olanlara abakavir tedavisi verilmemesini önermektedir¹⁰.

Ülkemizde, HIV-1 ile enfekte hastalarda HLA-B*57:01 prevalansı ile ilgili çeşitli merkezlerden lokal veriler mevcuttur. Devci ve arkadaşları¹¹, çalışma gruplarında SSP-PCR

Tablo III. HIV-1 Pozitif Bireylerin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Değişken	HLA-B*57:01 Pozitif (n= 22)	HLA-B*57:01 Negatif (n= 586)	p	Toplam (n= 608)
CD4+ T Lenfosit Sayısı				
< 200	4	117	> 0.05	121
200-500	8	253		261
> 500	10	216		226
HIV-RNA Düzeyi Medyan, (1. ve 3. Çeyreklikler)	65034 (11852-367750)	133313 (36944-478250)	> 0.05	
< 10 ³	1	13	> 0.05	14
10 ³ -10 ⁴	4	54		58
10 ⁴ -10 ⁵	7	175		182
10 ⁵ -10 ⁶	6	241		247
> 10 ⁶	4	103		107
CDC Evre				
A	13	417	> 0.05	430
B	6	114		120
C	3	55		58
Virolojik Yanıt Süresi, Medyan (1. ve 3. Çeyreklikler) (Ay)	3 (1-4)	4 (2-6)	0.006	

CDC: Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention).

Tablo IV. HLA-B*57:01 Pozitif Bireylerin Doğum Yerlerinin Bölgesel Dağılımı

Bölgeler	HLA B*57:01 Pozitif (n= 22) (%)	HLA B*57:01 Negatif (n= 586) (%)	Toplam (n= 608) (%)
Akdeniz Bölgesi	5 (23)	100 (17)	105 (18)
Doğu Anadolu Bölgesi	2 (9)	87 (15)	89 (15)
Ege Bölgesi	1 (4)	78 (13)	79 (13)
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	1 (4)	42 (7)	43 (7)
İç Anadolu Bölgesi	2 (9)	84 (14)	86 (14)
Karadeniz Bölgesi	6 (28)	133 (23)	139 (22)
Marmara Bölgesi	4 (19)	46 (8)	50 (8)
Diğer	1 (4)	16 (3)	17 (3)

*Diğer: Almanya (6), Türkmenistan (2), Azerbaycan (2), Suriye (2), Rusya (1), Hollanda (1), Bulgaristan (1), Moldova (1), Fas (1).

*Almanya doğumlu bir hastada HLA-B*57:01 pozitifliği saptanmıştır.

yöntemi ile HLA-B*57:01 pozitif prevalansını %3 olarak bulmuşlardır. İnan ve arkadaşları ülkemizden farklı iki bölgeyi içerecek şekilde yapmış oldukları çalışmada¹², HIV-1 enfekte popülasyonda HLA-B*57:01 alelinin prevalansını %1.1-4.8 değerleri arasında bulmuşlardır. Bu durumu iki farklı merkezin kullanmış oldukları farklı test yöntemleriyle ilişkilendirmişlerdir. Yakın zamanda Güleç ve arkadaşları¹³ tarafından HLA-B*57:01 alelinin Türk toplumdaki yaygınlığı SSP-PCR yöntemiyle %3.1, HIV-1 pozitif hastalarda ise %1.5 olarak bildirilmiştir ki saptanan oran bu grup hasta için abakavir kullanımı açısından avantajlı gibi durmaktadır. Dünya çapında farklı ırksal ve etnik popülasyonlarda HLA-B*57:01 prevalansını tahmin etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kafkas popülasyonun Afrikalı Amerikalılar, Asyalılar ve Hispaniklere (%0.2-4) kıyasla daha yüksek HLA-B*57:01 prevalans oranlarına (%4-8) sahip olduğu bildirilmiştir¹⁴. Kuzey Amerika'daki beyazlar arasında %7.2 olan HLA-B*57:01 aleli prevalansı, 19 ülkeden 1956 katılımcının yer aldığı ilk büyük ölçekli çalışmada siyahlarda %2.8 olarak bildirilmiştir¹⁵. Doğu Asya popülasyonlarında bildirilen HLA-B*57:01 prevalansı Koreliler ve Tayvanlılar arasında %0.3'ten düşük, Tayland ve Kamboçyalı çocuklarda ise %3.4-4'tür. Hindistan'da yapılan çeşitli çalışmalarda bu alelin prevalansı %1.9-11 arasında değişmektedir¹⁶. Çalışmamızda HLA-B*57:01 prevalansı %3.6 olarak saptanmıştır (Tablo II). HLA-B*57:01 saptamak için merkezlerin farklı yöntemler kullanması bunun nedeni olarak düşünülmüştür.

Son yıllarda üzerinde yaşadığımız coğrafyaya komşu ülkelerde ortaya çıkan hukuki ve siyasi karışıklıklar nedeniyle ülkemize doğru ciddi bir göç dalgası başlamıştır. Dolayısıyla çeşitli etnik gruplar ve halklar ülkemize yerleşmiştir. Bu çalışmada HLA-B*57:01 pozitifliği açısından etnik kökenden ziyade bölgesel ve coğrafi dağılım incelenmiştir. HLA-B*57:01 pozitif saptanan hastaların sıklık sırasına göre altısının Karadeniz bölgesinde, beşinin Akdeniz bölgesinde ve dördünün Marmara bölgesinde doğduğu görülmüştür. En az HLA-B*57:01 pozitifliği Ege ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde rastlanmıştır. Yaklaşık 17 hastanın farklı coğrafyalarda doğan hastalar olduğu görülmüş ve bunlardan sadece Almanya doğumlu bir hastada HLA-B*57:01 varlığı saptanmıştır (Tablo IV). Benzer tasarlanmış bir çalışmada Çağlayık ve arkadaşları¹⁷, toplam 171 hastanın dördünde (%2.34) HLA-B*57:01 varlığını saptamışlar ve yabancı kökenli hastalar çıkarıldığında pozitiflik saptanan hastaların en az üç kuşaktır Balıkesir, Sinop ve Rize kökenli oldukları bildirilmiştir. Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için bu bilgiye erişilememiştir.

Çeşitli genetik faktörler, HIV viral yükünü veya CD4+ T lenfosit sayısını etkileyerek HIV hastalık seyrine olumlu katkıda bulunabilmektedir. Yapılan çalışmalarda HLA-B*57:01'in, HIV enfeksiyonunun daha yavaş ilerlemesi ve AIDS gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili bir genetik belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, farklı etnik gruplardan HIV ile enfekte bireyler üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir. HLA-B*57:01 oranlarındaki bu farklılık, HLA-B*57:01 ile HIV koruması arasındaki ilişkinin neden beyaz ırk popülasyonlarında daha güçlü olduğunu açıklayabilir^{18,19}. Polonya'da yapılan bir çalışmada, HLA-C-35C ve HLA-B*57:01 alellerine sahip HIV ile enfekte hastaların

tedavi öncesinde daha yüksek CD4+ T lenfosit sayısına ve daha düşük viral yüke sahip olduğu belirtilmiştir²⁰. Bizim çalışmamızda, benzer şekilde HLA-B*57:01 aleli pozitif bulunan hastalarda CD4+ T hücre sayısının daha yüksek ve tanı anında viral yükün daha düşük olduğu bulunmuştur, ancak bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Çalışmada, HLA-B*57:01 pozitif olan olgularda virolojik yanıt süresinin daha kısa olduğu ve istatistiksel olarak da bu durumun anlamlı olduğu saptanmıştır (p= 0.006) (Tablo III). Takip edilen hastalarda bu süreç içerisinde mortalite görülmüştür.

Çalışmanın kısıtlılıkları: HLA-B*57:01 alel taşıyıcılarının tespiti için tüm merkezlerin mevcut altın standart olan dizi bazlı genotiplemeyi kullanmamasıdır. Ayrıca etnik dağılım açısından sorgulama yapılmamıştır.

Sonuç olarak, HLA-B*57:01 aleli varlığının başlangıç CD4+ T hücre sayısı ve virolojik yanıt süresine olumlu etkisi olduğu düşünülmüştür. HLA-B*57:01 aleli varlığının her ne kadar aşırı duyarlılıkla olan ilişkisi nedeniyle olumsuz bir etkisi olsa da HIV enfeksiyonunun daha yavaş ilerlemesi ve AIDS gelişme riskinin azalmasıyla olan ilişkisi nedeniyle de ilgi çekmeye devam edecek gibi durmaktadır. Ayrıca, "HIV enfeksiyonu tedavisi için abacavir içeren ART rejimi başlamadan önce, hastaların HLA-B*57:01 açısından taraması maliyet etkin midir?" sorusunun cevabı aransa da HIV tedavi rehberleri bu konuda risk altındaki hastaların belirlenmesi için taramayı önermeye devam etmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 22.06.2022 ve Karar No: 2022-06/08).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Parashar S, Collins AB, Montaner JS, Hogg RS, Milloy MJ. Reducing rates of preventable HIV/AIDS-associated mortality among people living with HIV who inject drugs. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11(5): 507-13. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000297>
2. Lee GQ, McCluskey S, Boum Y 2nd, Hunt PW, Martin JN, Bangsberg DR, et al. Brief report: Should abacavir be a first-line alternative for adults with HIV in sub-saharan Africa? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 76(2): 188-92. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001487>
3. Mounzer K, Hsu R, Fusco JS, Brunet L, Henegar CE, Vannappagari V, et al. HLA-B*57:01 screening and hypersensitivity reaction to abacavir between 1999 and 2016 in the OPERA[®] observational database: A cohort study. *AIDS Res Ther* 2019; 16(1): 1. <https://doi.org/10.1186/s12981-019-0217-3>
4. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: A review. *Clin Ther* 2002; 24(10): 1502-14. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)80057-1](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(02)80057-1)
5. UK Collaborative HIV Cohort Study Steering Committee. HLA B*57:01 status, disease progression, and response to antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; 27(16): 2587-92. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000432613.95455.71>
6. Carrington M, O'Brien SJ. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu Rev Med* 2003; 54: 535-51. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.54.101601.152346>

7. Dominguez-Molina B, Tarancon-Diez L, Hua S, Abad-Molina C, Rodriguez-Gallego E, Machmach K, et al. HLA-B*57 and IFNL4-related polymorphisms are associated with protection against HIV-1 disease progression in controllers. *Clin Infect Dis* 2017; 64(5): 621-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw833>
8. Adland E, Paioni P, Thobakgale C, Laker L, Mori L, Muenchhoff M, et al. Discordant impact of HLA on viral replicative capacity and disease progression in pediatric and adult HIV infection. *PLoS Pathog* 2015; 11(6): e1004954. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004954>
9. Martínez Buitrago E, Oñate JM, García-Goez JF, Álvarez J, Lenis W, Sañudo LM, et al. HLA-B*57:01 allele prevalence in treatment-naïve HIV-infected patients from Colombia. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1): 793. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4415-3>
10. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> (Accessed date: 17.09.2023).
11. Deveci A, Çoban AY, Durupınar B. HIV ile enfekte hastalarda insan lökosit antijeni (HLA)-B*57:01 prevalansı. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50(4): 544-51. <https://doi.org/10.5578/mb.29179>
12. İnan D, Sayan M, Deveci A, Uçar F. HLA-B*57:01 allele prevalence in Turkish HIV-infected patients and the value of real-time PCR allele testing compared with sequence specific primer technique. *HIV Glasgow* 2018, 28-31 October 2018, Glasgow, UK. *JIAS* 2018; 21: 184. <https://doi.org/10.1002/jia2.25187>
13. Güleç R, Kurtulmuş M, Arslan F, Özyılmaz B, Köse Ş. HLA-B variations and HLA-B* 57: 01 prevalence in HIV-1 infected Turkish patient. *İzmir EAH Tıp Derg* 2022; 26(3): 249-54.
14. Adechina AP, Assogba PY, Tchiakpe E, Yessoufou A. Human leukocyte antigen HLA-B*57:01 status in HIV-1 patients developing hypersensitivity reactions in Benin: A pilot study. *Research Square*; 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2789743/v1>
15. Young B, Squires K, Patel P, Dejesus E, Bellos N, Berger D, et al. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B*57:01 screening for abacavir hypersensitivity in North America. *AIDS* 2008; 22(13): 1673-5. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830719aa>
16. Gautam A, Chakravarty J, Chourasia A, Sharma S, Sarkar T, Das P, et al. Prevalence of HLA-B* 57: 01 allele in HIV-positive and HIV-negative population of eastern India: An epidemiological study. *Clin Epidemiol Glob Health* 2022; 18: 101181. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101181>
17. Çağlayık DY, Aksu B, Sili U, Tigen ET, Karakadioğlu S, Korten V. HIV ile enfekte hastalarda HLA-B*57: 01 alleli sıklığı. XVIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 22-26 Mart 2017, Antalya. Kongre Kitabı, S:100-1, S-018.
18. Prentice HA, Porter TR, Price MA, Cormier E, He D, Farmer PK, et al. HLA-B*57 versus HLA-B*81 in HIV-1 infection: Slow and steady wins the race? *J Virol* 2013; 87(7): 4043-51. <https://doi.org/10.1128/JVI.03302-12>
19. Lunardi LW, Bragatte MAS, Vieira GF. The influence of HLA/HIV genetics on the occurrence of elite controllers and a need for therapeutics geotargeting view. *Braz J Infect Dis* 2021; 25(5): 101619. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101619>
20. Leszczyszyn-Pynka M, Aksak-Wąs B, Urbańska A, Parczewski M. Protective effect of HLA-B*57:01 and HLA-C-35 genetic variants in HIV-positive caucasians from Northern Poland. *PLoS One* 2015; 10(6): e0127867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127867>