

HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE HLA-B*57:01 POZİTİFLİK DÜZEYİ

HLA-B*57:01 POSITIVITY LEVEL IN PEOPLE LIVING WITH HIV

Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK¹, Burak AKSU², Uluhan SİLİ¹, ELİF TÜKENMEZ TİGEN¹

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: İnsan immünyetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan Antiretrovirallerden olan Abakavir, Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü (NRTI) grubundandır. HIV izlem rehberleri, HLA-B*57:01 allel pozitifliğinde Abakavir kullanımı ile aşırı duyarlılık reaksiyonu olacağından antiretroviral başlamadan önce HLA-B*57:01 geninin varlığının araştırılmasını önerir. Bu çalışmada; HIV ile yaşayan bireylerde HLA-B*57:01 alleli sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 2016 yılında Mart ile Aralık ayları arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi HIV polikliniğinde takip edilen 171 HIV ile yaşayan birey dahil edildi. HLA-B*57:01 varlığı real time PCR yöntemi ile Genvinset® HLA B57v5 kiti (BDR Diagnostics, İspanya) kullanılarak üretici firma önerileri doğrultusunda analiz edildi.

BULGULAR: Toplam 171 HIV ile yaşayan bireyden 4 kişide pozitiflik tespit edildi (%2,34). Yabancı ülke vatandaşı olan 6 birey alınmadığında 165 bireyin 4'ünde (%2,42) HLA-B*57:01 allel pozitifliğine rastlandı.

SONUÇ: HLA-B*57:01 genine İstanbul Anadolu yakasında bulunan merkezimizde Avrupa ortalamasına yakın bir düzeyde rastlanmıştır. Farmakogenetik bir test olan HLAB*57:01 alleli testinin geri ödeme kapsamında olması Abakavir aşırı duyarlılığını önlemekte ve maliyet-etkin bir yaklaşım ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: HIV, HLA-B, Türkiye.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Abacavir, one of the antiretrovirals used in the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, is a Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI). HIV guidelines recommend HLA-B*57:01 gene to be tested before treatment, as hypersensitivity reactions may occur with the use of Abacavir in those carrying the HLA-B*57:01 allele. Our aim is to detect HLA-B*57:01 positivity rate of people living with HIV who are followed.

MATERIAL AND METHODS: A total of 171 patients followed between March and December 2016, were analyzed by the real time Polymerase Chain Reaction (PCR) kit (GENVINSET, Spain) for the presence of the HLA-B*57:01 allele.

RESULTS: In total, 4 out of 171 cases were positive (2.34%). When 6 non-Turkish patients were excluded, 4 out of 165 patients (2.42%) were positive.

CONCLUSIONS: HLA-B*57:01 gene was found at a rate close to the European average of 4.98%, as expected in our centre where is in İstanbul, Anatolian region. This pharmacogenetic test is reimbursed and this provides a cost-effective approach by preventing abacavir hypersensitivity.

KEYWORDS: HIV, HLA-B, Turkey.

Geliş Tarihi / Received:10.11.2024

Kabul Tarihi / Accepted:18.03.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: dilekyagci@mail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-3473-8073, 0000-0002-3439-9158, 0000-0002-9939-9298, 0000-0003-2027-4116

Etik Kurul / Ethical Committee: Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (18.12.2023/ 09.2023.1717).

GİRİŞ

Türkiye’de resmi olarak 1985-2023 yılları arasında HIV enfeksiyonu tanısı alan kişi sayısı 39.437 olup yıllara göre artış göstermektedir (1). HIV enfeksiyonunda tedavi önlemin de bir parçasıdır ve bu nedenle ülkemizde tanı alan her hastada geri ödeme mevcuttur. HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiretrovirallerden olan Abakavir Türkiye’de 2016 yılından beri kullanılmaktadır (2). HLA-B*57:01 alleli varlığında Abakavir kullanımı söz konusu ise ilk 6 hafta içinde hipersensitivite reaksiyonu gelişebilmektedir (3, 4). Bu nedenle Avrupa ve Amerika HIV tedavi ve izlem rehberlerine göre Abakavir başlanacak olan tüm hastalarda farmakogenetik bir test olan HLA-B*57:01 allelinin varlığı araştırılması önerilmektedir (3, 5, 6). HLA-B*57:01 alleli prevalansı dünyada coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (7). Bu çalışmada; merkezimizde takip edilmekte olan HIV ile yaşayan bireylerde HLA-B*57:01 sıklığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 2016 yılında Mart ile Aralık ayları arasında toplam 10 ay boyunca Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi HIV polikliniğinde takip edilen 20 kadın, 151 erkek toplam 171 birey dahil edildi. Tam kan örnekleri, EDTA içeren kan toplama tüplerine yaklaşık 2 mL kadar alındı, tüp birkaç kez alt üst yapılarak antikoagülan ile karışması sağlanarak laboratuvara ulaştırıldı. Tüpler çalışmanın DNA izolasyonu basamağına dek 2-8°C’de saklandı. Tam kandan DNA elde edilmesi amacıyla 0.2 mL tam kan örneği otomatik nükleik asit ekstraksiyon sistemine (QIA-symphony SP, Qiagen, Hilden, Almanya) aktarıldı ve QIA-symphony DSP DNA Mini Kit (Qiagen) üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılarak otomatik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Tam kandan izolasyonu yapılan DNA örneklerinde HLA-B57:01 allelinin varlığını saptamak amacıyla Genvinset HLA B57 v3 real time PCR kiti (BDR Diagnostics, Zaragoza, İspanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanıldı. Her bir reaksiyon için 0.2 mL PCR tüpü içerisine, kit kapsamında yer alan 5 µl Master Mix (GVS-B57-MM) ve 4 µl Primer Mix (GVS-B57-PMv3) eklendi ve tüpler pipet-

taj yardımıyla dikkatlice karıştırıldı, daha sonra tüpe 1 µl DNA ekstraktı eklendi. Her çalışmada iki ayrı tüpte kit içerisinde yer alan pozitif kontrol ve negatif kontrol örnekleri de çalışıldı. Kit, PCR reaksiyonunun internal kontrolü amacıyla beta-globin genine yönelik primer ve Taqman probu da içermekte idi. Denatürasyon, amplifikasyon, saklama şeklindeki döngü basamaklarını içeren Real time PCR işlemi Rotor-Gene Q real time PCR cihazında (Qiagen) gerçekleştirildi.

HLA-B57:01 allelinin varlığı FAM (495-520 nm) kanalında, internal kontrol ise (beta-globin geni) HEX (535-554 nm) kanalında floresans artışı ile saptandı. Negatif kontrol örneğinin FAM ve HEX kanallarında negatif sinyal, pozitif kontrol örneğinin ise FAM ve HEX kanallarında pozitif sinyal vermesi durumunda çalışma geçerli kabul edildi. Geçerli sonuç için, her bir örnekte internal kontrolün pozitif sonuçlanması (HEX kanalında döngü eşik değerinin <35 olması) gerekmektedir. HLA-B57:01 ve/veya internal kontrol için döngü eşik değeri >35 olan örneklerin sonuçları şüpheli kabul edilmiş ve bu örnekler için çalışma tekrarlandı.

Etik Kurul

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 08.12.2023 tarih, 09.2023.1717 protokol numarası ile etik kurul onayı alındı.

BULGULAR

İstanbul ili, Pendik ilçesinde bulunan Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve araştırma Hastanesi HIV polikliniğine ardışık olarak 160’ı İstanbul, 11’i Kocaeli illerinde ikamet eden ve HIV enfeksiyonu takibi için başvurmuş toplam 171 birey çalışmaya dahil edildi. Bireylerin cinsiyet dağılımına bakıldığında 20’si kadın, 151’i erkek idi. Bireylerin yaş ortalaması 35,8±9,3 yıldır. HLA-B57:01 alleli aranması kişilerin genetik özelliğini göstermekte olduğundan HIV enfeksiyonu nedeniyle etkilenen HIV RNA düzeyleri ya da CD4 T lenfosit hücre sayılarının pozitifliğe bir etkisi olmayacağından bu veriler gözönünde bulundurulmadı. HLA-B57:01 allel pozitifliği yönünden test edilen 171 örneğin 4’ünde allel varlığına rastlandı (%2,34). Pozitif allel tespit edilen 4 birey ince-

lendiğinde hepsinin erkek cinsiyet olduğu ve bu bireylerin yaş ortalamasının $28,75 \pm 8,3$ olduğu görüldü. Tüm erkek bireylerin %2,64'ünde (4/151) allel pozitifliği olduğu sonucuna varıldı. Bu dört bireyin Balıkesir, Sinop, Kastamonu ve Rize doğumlu olduğu bilgisine ulaşıldı. Coğrafik dağılım değerlendirildiğinde en sık allel pozitifliğinin Karadeniz bölgesinde doğanlarda olduğu izlendi. Yabancı ülke vatandaşlarının 2'si Ukrayna, biri Suriye, biri Çin, biri Tacikistan, biri de Türkmenistan doğumlu idi. Yabancı ülke vatandaşı olan hiçbir bireyde allel pozitifliğine rastlanmadı. Yabancı ülke vatandaşı 6 birey çıkarıldığında 165 bireyin 4'ünde (%2,42) gen pozitifliği tespit edilmiş oldu. Kadın bireylerin de hiçbirinde pozitifliğe rastlanmadı.

TARTIŞMA

Batı, Orta, Güney Asya, Avrupa ve Kuzey Afrika'da yaşayan insanlar, antropolojik olarak beyaz ırka dahil (Caucasian) olarak adlandırılmaktadır. Sahra altı Afrika'da ve güneydoğu Asya'da HLA-B*57:01 pozitifliğinin, beyaz ırktan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. On Avrupa ülkesinden 9720 hastalık bir çalışmada HLA-B*57:01 alleli için prevalans %4,98 olarak tespit edilmiş olup, Finlandiya'da ve İsviçre'de prevalans sırasıyla %1,5 ve %7,7 olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (7). Çek Cumhuriyeti'nde %5,33, Arjantin'de %4,9, İran'da %3, Çin'de %0,86 prevalans oranları saptanmıştır (8-11). Ülkemiz, kökenleri farklı birçok insanın yaşadığı bir ülke olup HLA-B*57:01 genine Avrupa ortalamasına yakın değerlerde rastlanmış olması beklenen bir sonuç olarak görülebilir.

Karadeniz bölgesinde yer alan Samsun'da da 2016'da yapılan çalışmada 100 hastanın 3'ünde pozitifliğe rastlanmıştır (12). Bu çalışmada erkeklerde pozitiflik düzeyi %2,46 iken kadınlarda ise %5,26 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da erkeklerde benzer şekilde %2,64 olarak kadınlarda ise hiç pozitifliğe rastlanmamıştır. Çalışmaya alınan kadın sayısı benzer olmasına rağmen bulunan farkın örneklem sayısının az olması ve bizim çalışmamızdaki kadın bireylerin doğum yerlerinin Tacikistan ve Ukrayna gibi yurtdışı ülkeler de dahil olmak üzere çeşitlilik göstermesi olabileceği düşünüldü. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi ve Halk

Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yapılan 235 hastalık çalışmada %2,12 pozitifliğe rastlanmıştır (13). Bu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde erkek bireylerde pozitiflik %2,8 iken çalışmaya alınan 28 kadın bireyden hiçbirinde pozitifliğe rastlanmamıştır. Bu çalışmada da muhtemel sebep bizim çalışmamızda olduğu gibi örneklerin tek bir coğrafi bölgede yaşayan bireylerden alınmamış olmasına bağlanabilir. Pozitiflik saptanan bireylere bakıldığında da yine bizim çalışmamızdaki benzer şekilde Karadeniz Bölgesi'nden gelen örnekler çoğunluğu oluşturmuştur.

Ülkemizde tüm coğrafi bölgeleri kapsayan 608 hastalık bir çalışmada %3,6 pozitifliğe rastlanmış olup bizim çalışmamızdakine benzer şekilde en yüksek Karadeniz bölgesinde pozitiflik görülmüştür (14). Mersin'den yapılan 375 hastalık çalışmada pozitiflik %1,3 olarak daha düşük bulunmuş olup erkek bireyler arasında %1,22 olarak kaydedilmiştir (15). Yapılan diğer çalışmalara göre bulunan düşük pozitiflik düzeyinin Akdeniz bölgesinde olunmasına bağlanabileceği düşünülmüş olup bizim çalışmamıza göre de daha düşük bir pozitifliktir.

Ülkemizde bölgeler arası HLA B5701 allel mevcudiyeti açısından farklılık olduğu anlaşılmaktadır. İstanbul'un kozmopolit bir şehir olması nedeniyle %2,34 ile Türkiye ve Avrupa ortalamasına yakın bir düzey saptamış olduğumuz düşünülebilir. Bu farmakogenetik testin geri ödeme kapsamında bulunmasının Abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonunu önlemesi nedeniyle Uzakdoğu ülkelerinin aksine Avrupa'da olduğu gibi maliyet-etkin bir yaklaşım olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/hastaliklar/hiv-aids.html>. Erişim tarihi: 23.08.2024.
2. <https://www.titck.gov.tr/kubkt>. Erişim tarihi: 09.11.2024
3. Panel on Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/hla-b-5701-screening>. Erişim tarihi: 27.10.2024.
4. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B* 5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008; 358(6): 568-79.

5. Tsibris AMN, Hirsch MS (Edited by). Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection: General Principles Mandell, Douglas, And Bennett's Principles And Practice of Infectious Diseases, 9th Edition, Philadelphia: Elsevier, Inc. 2020;1756-7.
6. Horberg M, Thompson M, Agwu A, et al. Primary Care Guidance for Providers of Care for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2024 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2024;1(12):ciae479.
7. Orkin C, Wang J, Bergin C, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B* 5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(5):307-14.
8. Jilich D, Vraná M, Snopková S et al. Prevalence of human leukocyte antigen HLA-B* 57: 01 in HIV-infected subjects in the Czech Republic. *Cent Eur J of Public Health*. 2011;19(3): 128-30.
9. Moragas M, Bellosso WH, Baquedano MS, et al. Prevalence of HLA-B* 57: 01 allele in Argentinean HIV-1 infected patients. *Tissue Antigens*. 2015;86(1):28-31.
10. Baniyasi S, Shokouhi SB, Tabarsi P et al. Prevalence of HLA-B* 5701 and its relationship with abacavir hypersensitivity reaction in Iranian HIV-infected patients. *Tanaffos*. 2016;15(1): 48-52.
11. Zhang H, Zhang T, Zhao H, et al. Low prevalence of human leukocyte antigen-B* 5701 in HIV-1-infected Chinese subjects: a prospective epidemiological investigation. *AIDS Res Ther*. 2015;12:1-5.
12. 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.
13. Biten AA, Kurtoğlu MG, Demir T. Tedavi Almamış HIV Pozitif Yeni Tanı Alan Hastalarda HLA-B57: 01 Allel Prevalansının Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Metodu ile Saptanması: Retrospektif Araştırma. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2024;44(3):141-8.
14. Büyüktuna SA, Öksüz C, Tahmaz A, 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.
15. Bozok TŞ, Ersöz G, Çimen MBY, ve ark. Prevalence of HLA-B* 5701 in People Living with HIV: A Single Center Retrospective Study. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*. 2024;29(1):40-4.