

HIV ile Enfekte Hastalarda İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-B*57:01 Prevalansı

Prevalence of Human Leukocyte Antigen (HLA)-B*57:01 in HIV-Infected Patients

Aydın DEVECİ¹, Ahmet Yılmaz ÇOBAN², Belma DURUPINAR²

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

¹ Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Turkey.

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

² Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Samsun, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 13.05.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 27.09.2016

ÖZ

İnsan immün yetmezlik virus (HIV) enfeksiyonu ile ilişkili ölümler, kombine anti-retroviral tedavinin (ART) kullanıma girmesiyle azalmaya başlamıştır. Kombine ART; genellikle omurga tedavi olarak adlandırılan iki nükleozid/nükleotid analogu ters transkriptaz inhibitörü (NRTI) ile nükleozid/nükleotid analogu olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI), proteaz inhibitörleri (PI), integras zincir transfer inhibitörleri (INSTI) veya giriş inhibitörleri sınıfına ait bir ilacın kombinasyonundan oluşturulur. Bir NRTI ilaç olan abakavir tedavisi sırasında, hastaların yaklaşık %4-9'unda ilaca karşı aşırıduyarlılık reaksiyonu gelişmekte ve bu durum HIV tedavisini güçleştirmektedir. Abakavire karşı gelişen aşırıduyarlılık ile HLA-B*57:01 alel varlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir; bu nedenle abakavir kullanımından önce HLA-B*57:01 gen varlığının araştırılması gerekmektedir. Türkiye'de HLA-B*57:01 sıklığı ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Bu çalışma, HIV ile enfekte hastalarda HLA-B*57:01 genotipinin prevalansını belirleyen ülkemizdeki ilk çalışmadır. Çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine başvuran HIV-1 ile enfekte 100 hasta (81 erkek, 19 kadın; yaş ortalaması: 42.31 ± 11.97 yıl) dahil edilmiştir. Hastaların kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu, ticari bir spin kolon yöntemiyle yapılmış (QIA-amp® DNA Blood Mini Kit; QIAGEN GmbH, Almanya); HLA-B*57:01 genotiplendirmesi için ticari Olerup SSP® HLA-B*57:01 yüksek çözünürlüklü test kiti (Olerup SSP AB, İsveç) kullanılmıştır. Diziyeye özgül primer (Sequence-specific primer; SSP) tabanlı amplifikasyon temeline dayanan bu yöntem, üretici firmanın protokolüne göre uygulanmıştır. Bu yöntemle elde edilen polimeraz zincir reaksiyonu ürünleri, Olerup SSP GelRed boyası (Olerup SSP AB, İsveç) eklenmiş %2'lik agaroz jelde elektroforeze tabi tutulmuş ve oluşan bantlar UV altında değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, HIV ile enfekte 100 hastadan üçünde (2 erkek, 1 kadın) HLA-B*57:01 pozitifliği saptanmış; HIV pozitif hastalarda HLA-B*57:01 prevalansı %3 olarak, orta düzeyde tespit edilmiştir. Abakavir kullanımından önce HLA-B*57:01 taramasının tıbbi yara-

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Ahmet Yılmaz Çoban, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 55139, Samsun, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 362 3121919/3526, **E-posta (E-mail):** cobanay2003@gmail.com

rının vurgulanmasına rağmen, bu uygulamanın, HLA-B*57:01 prevalansının yüksek olduğu toplumların aksine, prevalansın düşük olduğu toplumlar için maliyet-etkin olmadığı belirtilmektedir. Ülkemizdeki HIV/AIDS insidansının 0.12 olduğu dikkate alındığında, abakavir tedavisi verilecek olan HIV pozitif hastalarda HLA-B*57:01 taramasının değeri ve maliyet-etkinlik analizinin, daha ileri çalışmalarla belirlenmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: HIV; HLA-B*57:01; prevalans; abakavir.

ABSTRACT

Deaths related with human immunodeficiency virus (HIV) infections have been decreased by the introduction of combined anti-retroviral therapy (ART) into the clinical practice. Combined ART usually consists of two nucleoside/nucleotide analogs reverse transcriptase inhibitors (NRTI) that is called backbone and a third drug that belongs to either non-nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), protease inhibitors (PI), integrase strand transfer inhibitors (INSTI) or entry inhibitors. During abacavir therapy which is a member of NRTI, hypersensitivity reactions can occur approximately 4-9% of the patients that lead difficulties for the management of HIV infections. It is known that, the development of hypersensitivity reactions to abacavir is strongly associated with the presence of HLA-B*57:01 allele, therefore, HLA-B*57:01 screening should be performed prior to abacavir use. Since there is no data on HLA-B*57:01 prevalence in HIV-1-infected cases in Turkey, this is the first study that screened HLA-B*57:01 alleles among HIV-1 infected adults in Turkey. A total of 100 HIV-1-infected patients (81 male, 19 female; mean age: 42.31±11.97 years) who have admitted to the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Samsun, Turkey, were included in the study. Genomic DNAs were isolated from the blood samples of patients by using a commercial spin column procedure (QIAamp® DNA Blood Mini Kit; QIAGEN GmbH, Germany). HLA-B*57:01 genotyping was performed by the method of sequence-specific primer (SSP)-based amplification using a commercial OlerupSSP® HLA-B*57:01 high-resolution test kit (Olerup SSP AB, Sweden) according to the manufacturer's protocol. The products of polymerase chain reaction were electrophoresed on a 2% agarose gel stained with Olerup SSP GelRed dye (Olerup SSP AB, Sweden), and the bands were evaluated under UV light. In our study, three (2 male, 1 female) out of 100 patients were found positive for HLA-B*57:01 gene with a prevalence of 3%, which is a moderate level. Although the medical usefulness of HLA-B*57:01 screening before the abacavir therapy is emphasized, it was also noted that this application is not cost-effective for the populations with low HLA-B*57:01 prevalence, in contrast to populations with high prevalence. Considering of the incidence of HIV/AIDS in Turkey which is 0.12, the value and cost-effectiveness of HLA-B*57:01 screening in HIV-1 positive cases before abacavir therapy should be analysed by further studies.

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

GİRİŞ

İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonu tanımlandığı günden beri yaklaşık 36 milyon kişinin ölümüne neden olan global bir halk sağlığı sorunudur¹. Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) ve ilişkili ölümler, kombine anti-retroviral tedavinin (cART) kullanıma girmesiyle azalmaya başlamıştır^{2,3}. Bu tedavi, genellikle omurga tedavi olarak adlandırılan iki nükleozid/nükleotid analogu ters transkriptaz inhibitörü (NRTI) ile non-nükleozid/nükleotid analogu ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI), proteaz inhibitörleri (PI), integraz zincir transfer inhibitörleri (INSTI) veya giriş inhibitörleri sınıfına ait bir ilacın kombinasyonundan oluşturulur⁴. NRTI bir ilaç olan abakavir, HIV tedavisinde

cART tedavisinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Omurga tedavide kullanılan diğer NRTI'lar özellikle de tenofovir ile karşılaştırıldığında renal fonksiyonlar ve kemik mineral metabolizması üzerinde daha az yan etkiye sahiptir. Dolayısıyla osteoporoz ve kronik böbrek hastalığı olan HIV ile enfekte hastaların tedavisinde tercih edilmektedir⁴.

Abakavirin en önemli istenmeyen etkisi; ateş, döküntü, konstitüsyonel, gastrointestinal (bulantı, kusma, ishal karın ağrısı) ve solunum semptomları (öksürük ve nefes darlığı) ile kendini gösteren aşırıduyarlılık reaksiyonudur [HSR (*Hypersensitivity reaction*)].⁵ Bu reaksiyon, insan lökosit antijeni (HLA)-B*57:01 aktivasyonuna neden olan majör doku uygunluk kompleks (MHC)-I antijen sunumuyla tetiklenir ve CD8⁺ T hücreleriyle sınırlı gecikmiş tip bir aşırıduyarlılık reaksiyonudur.^{6,7} Abakavire karşı HSR ile HLA-B*57:01 arasındaki ilişki ilk olarak 2002 yılında belirlenmiştir⁸. Daha sonraki çalışmalarda da, abakavir HSR riskinin belirlenmesinde, HLA-B*57:01 genotiplendirmesinin yüksek pozitif ve negatif prediktif değerle ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹. Dolayısıyla, HIV enfeksiyonu tedavisi için abakavir içeren cART rejimi başlamadan önce, hastaların HLA-B*57:01 açısından taranarak risk altındaki hastaların belirlenmesi, HSR insidansında azalmaya neden olur. Bunun yanında bazı HLA alellerinin (HLA-B*57/58:01/81:01) HIV'in viral replikasyon kapasitesi düşük mutantlarının seçimine neden olduğu ve enfeksiyon hızını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur^{10,11}. Türkiye'de HLA-B*57:01 sıklığı ile ilgili herhangi bir veri yoktur; dolayısıyla bu çalışma, ülkemizde HIV ile enfekte hastalarda HLA-B*57:01 genotipinin prevalansının belirlenmesi için planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta grubu ve kan örneklerinin toplanması

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine başvuran, HIV-1 ile enfekte hastalar, tedavi alıp almadıkları dikkate alınmaksızın çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma, Helsinki deklarasyonu çerçevesinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen her hastadan 2-3 ml EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri DNA izolasyonu için kullanıldı.

DNA izolasyonu

Genomik DNA, ticari QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN GmbH, Almanya) kullanılarak QIAamp spin kolon yöntemiyle elde edildi¹². Kısaca 20 µl proteaz, 200 µl taze tam kan örneği ve 200 µl tampon çözelti mikrosantrifüj tüpüne konularak 15 saniye vorteksle karıştırıldı. Hazırlanan bu karışım ısı bloğunda 56°C'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra karışıma 200 µl etanol (%98) eklenerek 15 saniye vorteksle karıştırıldı. Elde edilen bu karışım QIAamp spin kolon tüplerine aktararak 6000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Daha sonra QIAamp spin kolon tampon solüsyonlarıyla iki kere yıkandı. Son aşamada; 200 µl Buffer AL (Qiagen) solüsyonu QIAamp spin kolona eklendi ve oda sıcaklığında 2-3 dakika inkübe edildikten sonra 6000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Elde edilen DNA örneği çalışılncaya kadar -20°C'de saklandı.

HLA-B*57:01 genotiplendirmesi

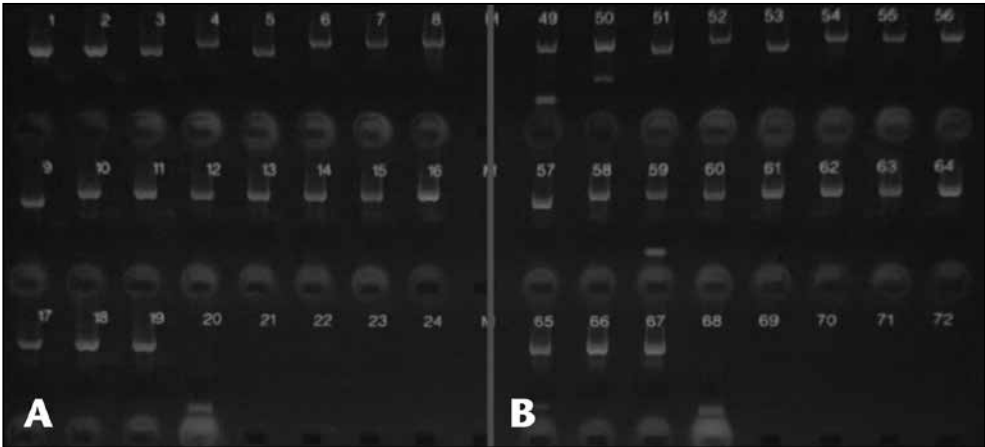
Bu amaçla, ticari olarak kullanıma sunulmuş olan Olerup SSP® HLA-B*57:01 yüksek çözünürlüklü test kiti (Olerup SSP AB, İsveç) ile, diziyeye özgül primer [SSP (Sequence-specific primer)] tabanlı amplifikasyon yöntemi üretici firmanın protokolüne göre uygulandı. Bu yöntemle elde edilen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ürünleri, Olerup SSP GelRed boyası (Olerup SSP AB, İsveç) eklenmiş %2'lik agaroz jelde (SeaKem LE Agarose, ABD) elektroforez yapıldıktan sonra UV (Transilluminator TFX-20M; Vilber Lourmat, Fransa) altında bantlar değerlendirilerek sonuçlar raporlandı (Resim 1).

BULGULAR

Çalışmada, HIV ile enfekte 81 erkek ve 19 kadın olmak üzere toplam 100 hasta HLA-B*57:01 varlığı yönünden taranmıştır (Tablo I). Bunların 75'i tedavi alan, 25'i ise henüz tedavi başlanmamış yeni tanı alan hastalardır. Hastaların tanı aldıktan itibaren geçen süre, aldıkları ART tedavi rejimi, ortalama CD4 sayıları ve plazma HIV-RNA düzeyleri Tablo II'de gösterilmiştir. Tedavi edilen hastaların plazma HIV-RNA düzeyleri < 50 kopya/ml'dir. Agaroz jelde yürütülen PCR ürünlerinin 1., 2. ve 11. primer karışım ürünlerinde bant oluşumu HLA-B*57:01 alelleri için özgüldür. Çalışmada, 100 hastadan 2'si erkek, 1'i kadın olmak üzere 3 hastada (%3) HLA-B*57:01 pozitifliği saptanmış ve bu hastaların üçünün de tedavi aldığı tespit edilmiştir (Tablo I). HLA-B*57:01 pozitif bulunan hastaların ortalama CD4⁺ T lenfosit sayıları $693 \pm 213/\text{mm}^3$, tedavi alan diğer hastaların ortalama CD4⁺ T lenfosit sayıları ise $660 \pm 298/\text{mm}^3$ olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışma, Türkiye'de HIV ile enfekte hastalarda HLA-B*57:01 prevalansını belirleyen ilk çalışma olup, çalışma grubumuzda HLA-B*57:01 prevalansı %3 olarak bulunmuştur.



Resim 1. İki farklı hastanın agaroz jelde yürütülen elektroforez sonuçlarının görünümü: (A) HLA-B*57:01 negatif ve (B) pozitif sonuçlar. İki set 20 PCR reaksiyonu gösterilmektedir. Agaroz jelde bulunun 1-19. hatlar 800-1070 baz çifti (bp) boyutundaki primer karışımı içerirken, 20. hat negatif kontrolü göstermektedir (A). 1, 2 ve 11. hatlardaki alt bantlar HLA-B*57:01 için özgüldür (ürün boyutları sırasıyla 100, 100 ve 1070 bp) (B).

Tablo I. Çalışma grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı ve HLA-B*57:01 pozitifliği

Çalışma grubu	Sayı	Yaş ortalaması (Yıl)	HLA-B*57:01 pozitifliği
Erkek	81	41.42 ± 12.04	2
Kadın	19	46.11 ± 11.22	1
Toplam	100	42.31 ± 11.97	3

Tablo II. Hastaların tanı aldıktan itibaren geçen süre, aldıkları ART rejimi, ortalama CD4 sayıları ve plazma HIV-RNA düzeyleri

		Hasta sayısı	Süre (Ay, medyan)	CD4+ T hücre sayısı (/mm ³)	HIV-RNA (Kopya/ml)	
Tedavi alan	Omurga Tedavi	ZDV+3TC	8	64	662 ± 294	<50
		TDF+FTC	67	37	534 ± 206	
	Kombine edilen ilaç grubu	PI	22	35	677 ± 300	
		NNRTI	38	50	620 ± 344	
		INSTI	15	19	718 ± 296	
					346 ± 245	
Tedavi almayan		25	2	581 ± 171	4.5 ± 8.3 x 10 ⁵	

3TC: Lamivudin; FTC: Emtrisitabin; INSTI: İntegraz zincir transfer inhibitörleri; NNRTI: Non-nükleozid/nükleotid analogu ters transkriptaz inhibitörleri; PI: Proteaz inhibitörleri; TDF: Tenofovir; ZDV: Zidovudin.

HLA-B*57:01 prevalansı ırk ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Orkin ve arkadaşları¹³, 10 Avrupa ülkesini kapsayan büyük bir epidemiyolojik çalışmada, HIV ile enfekte hastalarda HLA-B*57:01 prevalansını %4.98 olarak belirlemişlerdir. En yüksek seroprevalans %7.75 ile İsviçre’de saptanırken, %1.53 ile en düşük Finlandiya’da saptanmıştır¹³. Bu çalışmada ayrıca, beyaz ırka (%6.49) siyah ırka (%0.39) göre prevalansın daha yüksek olduğu izlenmiştir¹³. Parczewski ve arkadaşları¹⁴, HIV ile enfekte Polonyalı hastalarda HLA-B*57:01 prevalansını %4.7 olarak bildirmiş; Kuzey Amerika’da yapılan bir çalışmada¹⁵ ise 725 kişinin (%16’sı kadın) 41’inde (%5.7) HLA-B*57:01 pozitifliği saptanmıştır. Young ve arkadaşları¹⁵, HLA-B*57:01 pozitifliğinin ırklara göre farklılık gösterdiğini; bu oranı beyazlarda %7.2, siyahlarda %2.8 ve diğer ırklarda %5.6 olarak saptadıklarını vurgulamıştır. Abakavir tedavisi alan HIV-1 ile enfekte 489 hastadan oluşan Kanada kohortunda ise HLA-B*57:01 alel pozitifliği %4.1 olarak bildirilmiştir¹⁶. Güney Amerika ülkelerinden Şili ve Brezilya’dan HLA-B*57:01 sıklığı ile ilgili iki çalışma rapor edilmiştir. Poggi ve arkadaşları¹⁷ HIV ile enfekte Şilili hastalarda HLA-B*57:01 sıklığını %2.2 olarak belirlerken; bu oran Kuzey Brezilya’da HIV ile enfekte hastalar ve sağlıklı kişilerde sırasıyla %3.1 ve %3.4 olarak saptanmıştır¹⁸. Çoğunluğu Han ırkından oluşan (%81.7) 3000 Çinli’nin katıldığı çok merkezli prospektif bir çalışmada, HLA-B*57:01 prevalansı %0.86 olarak bulunmuştur¹⁹. Çin’deki bu düşük prevalansın aksine, Taylandlı HIV ile enfekte çocuklarda HLA-B*57:01 prevalansı %4 ve Kamboçyalı çocuklarda %3.4 olarak rapor edilmektedir²⁰.

HLA-B*57:01 alelini kapsayan bazı genlerin HIV enfeksiyonunun ilerlemesine negatif yönde bir etkisi olduğu gösterilmiştir^{10,11}. Polonya’da yapılan bir çalışmada, HLA-C -35C ve HLA-B*5701 alellerine sahip HIV ile enfekte hastaların tedavi öncesinde daha yüksek CD4⁺ T lenfosit sayısına ve daha düşük viral yüke sahip olduğu belirtilmiştir²¹. Bununla birlikte, HIV ve hepatit C virusu ile enfekte ve cART alan HLA-B*57 pozitif hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmektedir²². Çalışmamızda, HLA-B*57:01 pozitifliği saptanan hastalarda, ilerleyen enfeksiyonun önemli bir belirteci olan CD4⁺ T lenfosit sayısı ile tedavi alan HLA-B*57:01 negatif hastaların CD4⁺ T lenfosit sayısı arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Son yıllara kadar HLA-B*57:01’i tespit etmek için mevcut bir kit bulunmazken, özellikle HIV ile enfekte hastalarda abakavir kullanımına başlamadan önce HLA-B*57:01 varlığının belirlenmesindeki önemin gündeme gelmesi, kullanıma hazır ticari kitlere karşı ilginin artmasına neden olmuştur. Bu amaçla, HLA-B*57:01’i tespit etmek için; diziyeye özgül oligonükleotid prob hibridizasyon (SSOP), DNA dizi tabanlı tiplendirme (SBT), SSP-PCR, akım sitometrisi, alele özgül PCR (AS-PCR), kantitatif PCR (Q-PCR) ve kapiller elektroforezde floresan belirlemesiyle birlikte SSP gibi farklı moleküler yöntemler geliştirilmiştir²³. SSOP, SBT ve akım sitometri yöntemleri, HLA-B*57:01 alelini tespit etmek için yüksek çözünürlüklü ikinci basamağa ihtiyaç duymakta ve diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında iş gücü, zaman ve maliyet açısından bazı dezavantajlar içermektedirler. Kapiller elektroforezde floresan belirlemesiyle birlikte SSP yöntemi, enfeksiyöz olmayan tükürük ve bukkal mukozadan alınan örneklerden elde edilen az miktarda genomik DNA’da HLA-B*57:01 alelini tespit edebilmekle birlikte maliyeti yüksektir²⁴. Kantitatif PCR ve SSP-PCR maliyet ve zaman açısından avantajlı yöntemlerdir²⁵. SSP-PCR yönteminin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olup, yapılan çok merkezli bir çalışmada, bu değerlerin sırasıyla, %99.3 ve %100 olduğu gösterilmiştir²³. Dolayısıyla, çalışmamızda HLA-B*57:01 genotiplendirmesi için kullanılan SSP-PCR yönteminin güvenilir bir yöntem olduğu kabul edilmektedir.

Abakavire bağlı HSR, hastaların %4-9’unda gelişmekte ve HIV tedavisini güçleştirmektedir⁵. Bu tür komplikasyonların oluşması, hem hastanın tedavisini zorlaştırmakta hem de tedavi maliyetini artırmaktadır. Abakavire bağlı HSR’nin önlenmesini irdeleyen beş yıllık retrospektif bir çalışmada; HLA-B*57:01 prevalansı %5.4 olarak saptanmış; genotip taraması yapılan hastalarda HSR gelişme oranınının 23 kat daha az olduğu ve taramanın maliyet-etkin bir uygulama olduğu bildirilmiştir²⁶. Abakavir kullanımından önce HLA-B*57:01 taramasının maliyeti ile abakavir aşırıduyarlılığına bağlı maliyeti, karşılaştırmalı olarak değerlendiren farklı coğrafyalarda yapılan çalışmalar mevcuttur²⁷⁻²⁹. Bu çalışmalar, HLA-B*57:01 prevalansının %3.23-6.59 arasında olduğu gözlenen Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık ve Almanya’da yapılmış olup, tedavi öncesi tarama yapılmasının maliyet- etkin olduğu vurgulanmaktadır. Bunun aksine, Singapur’da yapılan bir çalışmada, prevalansın düşük olduğu Çinliler, Malaylar ve diğer ırklardan oluşan hastalar için, tedavi öncesi yapılan taramanın maliyet-etkin olmadığı bildirilmiştir³⁰. Çalışmaların tümünde, ekonomik göstergelerden bağımsız olarak, abakavir kullanımından önce HLA-B*57:01 taramasının tıbbi yararının olduğu açıkça ifade edilmektedir.

Türkiye düşük HIV/AIDS prevalansına sahip bir ülke olarak kabul edilmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ilk HIV/AIDS olgusunun bildirildiği 1985 yılından 31 Aralık 2014 tarihine kadar geçen sürede toplam 9.191 olgu rapor edilmiştir³¹. Bu verilere göre, Türkiye’de HIV/AIDS insidansı 0.12 olarak saptanmıştır³¹. Bizim çalışmamızda ise, HIV ile enfekte hastalarda HLA-B*57:01 prevalansı %3 olarak, orta düzeyde tespit edilmiştir. Sonuç olarak, abakavir tedavisi verilecek olan HIV pozitif hastalarda HLA-B*57:01 taramasının değeri ve maliyet-etkinlik analizi, daha ileri çalışmalarla belirlenebilir.

TEŞEKKÜR

Çalışma için kullanılacak kitin temin edilmesini sağlayan GlaxoSmithKline’a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. UNAIDS. Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Available at: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/globalreport2013/factsheet>
2. HIV Trialists’ Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. *Lancet* 1999; 353 (9169): 2014-25.
3. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009; 4(5): e5575.
4. 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 at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
5. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23(10): 1603-14.
6. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(4): 317-23.
7. Aceti A, Gianserra L, Lambiase L, Pennica A, Teti E. Pharmacogenetics as a tool to tailor antiretroviral therapy: A review. *World J Virol* 2015; 4(3): 198-208.
8. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359 (9307): 727-32.
9. Ma JD, Lee KC, Kuo GM. HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. *PLoS Currents* 2010; 2: RRN1203.
10. Adland E, Paioni P, Thobakgale C, 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.
11. Kløverpris HN, Harndahl M, Leslie AJ, et al. HIV control through a single nucleotide on the HLA-B locus. *J Virol* 2012; 86(21):11493-500.
12. Qiagen. QIAprep Spin Miniprep Kit. Available at: <https://www.qiagen.com/tr/resources/resource/detail?id=331740ca-077f-4ddd-9e5a-2083f98eebd5&lang=en>
13. 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.
14. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Wnuk A, et al. Introduction of pharmacogenetic screening for the human leucocyte antigen (HLA) B*5701 variant in Polish HIV-infected patients. *HIV Medicine* 2010; 11(5): 345-8.
15. Young B, Squires K, Patel P, et al. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B*5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. *AIDS* 2008; 22(13): 1673-81.
16. Berka N, Gill JM, Liacini A, O’Byrne T, Kha FM. Human leukocyte antigen (HLA) and pharmacogenetics: screening for HLA-B*57:01 among human immunodeficiency virus-positive patients from southern Alberta. *Human Immunol* 2012; 73(2): 164-7.

17. Poggi H, Vera A, Lagos M, Solari S, Rodríguez PL, Pérez CM. HLAB*5701 frequency in Chilean HIV-infected patients and in general population. *Braz J Infect Dis* 2010; 14(5): 510-2.
18. Crovella S, Biller VL, Santos S, et al. Frequency of HLA B*5701 allele carriers in abacavir treated HIV infected patients and controls from northeastern Brazil. *CLINICS* 2011; 66(8): 1485-7.
19. 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: 28.
20. Puthanakit T, Bunupuradah T, Kosalaraksa P, et al; PREDICT Study Group. Prevalence of human leukocyte antigen-B*5701 among HIV-infected children in Thailand and Cambodia: implications for abacavir use. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(3): 252-3.
21. Leszczyszyn-Pynka M, Aksak-Wąs B, Urbańska A, Parczewski M. Protective effect of HLA-B*5701 and HLA-C-35 genetic variants in HIV-positive caucasians from Northern Poland. *PLoS One* 2015; 10(6): e0127867.
22. Dold L, Ahlenstiel G, Althausen E, et al. Survival and HLA-B*57 in HIV/HCV co-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *PLoS One* 2015; 10(8): e0134158.
23. Stocchi L, Cascella R, Zampatti S, Pirazzoli A, Novelli G, Giardina E. The pharmacogenomic HLA biomarker associated to adverse abacavir reactions: comparative analysis of different genotyping methods. *Curr Genomics* 2012; 13(4): 314-20.
24. Meini G, Dello Russo C, Alice T, et al. First external quality assurance program of the Italian HLA-B*57:01 Network assessing the performance of clinical virology laboratories in HLA-B*57:01 testing. *J Clin Virol* 2016; 78: 1-3.
25. Hammond E, Almeida CA, Mamotte C, et al. External quality assessment of HLA-B*57:01 reporting: an international multicentre survey. *Antivir Ther* 2007; 12(7): 1027-32.
26. Ruiz-Iruela C, Padullés-Zamora N, Podzamczek-Palmer D, et al. HLA-B*57: 01 genotyping in the prevention of hypersensitivity to abacavir: 5 years of experience. *Pharmacogenet Genomics* 2016; 26(8): 390-6.
27. Wolf E, Blankenburg M, Bogner J, et al. Cost impact of prospective HLA-B*5701-screening prior to abacavir/lamivudine fixed dose combination use in Germany. *Eur J Med Res* 2010; 15(4): 145-51.
28. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M. Cost-effectiveness analysis of HLA-B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2004; 14(6): 335-42.
29. Schackman BR, Scott Ca, Walensky RP, Losina E, Freedberg KA, Sax PE. The cost-effectiveness of HLA-B*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS* 2008; 22(15): 2025-33.
30. Kapoor R, Martinez-Vega R, Dong D, et al. Reducing hypersensitivity reactions with HLA-B*5701 genotyping before abacavir prescription: clinically useful but is it cost-effective in Singapore? *Pharmacogenet Genomics* 2015; 25(2): 60-72.
31. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2014 Faaliyet Raporu. Erişim: http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/strateji_db/dokumanlar/faaliyet_raporu/2014_faaliyet_raporu.pdf