

Tedavi Almamış HIV Pozitif Yeni Tanı Alan Hastalarda HLA-B57:01 Allel Prevalansının Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Metodu ile Saptanması: Retrospektif Araştırma

Determination of HLA-B57:01 Allele Prevalence By Polymerase Chain Reaction (PCR) Method in Untreated HIV Positive Patients with New Diagnosis: Retrospective Research

¹Aziz Alper BİTEN^a, ²Muhammet Güzel KURTOĞLU^b, ³Tülin DEMİR^c

^aT.C. Sağlık Bakanlığı Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

^bBolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Bolu, Türkiye

^cT.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

Bu makale doktora tezinden üretilmiştir.

ÖZET Amaç: Ülkemizde İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü [Human Immundeficiency Virus (HIV)] enfeksiyon sıklığında giderek artan bir eğilim görülmektedir. HIV tedavisinde Abakavir'in kullanımı için en büyük kontrendikasyon olan aşırı duyarlılık sendromu ile ilişkili bulunan insan lökosit antijeni [Human leukocyte Antigen (HLA)]-B57:01 allel sıklığı ile ilgili yaygın kaynağı olan tezin yazım tarihi itibarıyla ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışma bulunmamaktadır. Abakavir'e karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu HLA-B57:01 alleli varlığı ile yakın ilişkili olarak bulunmuştur. Fakat allel prevalansı coğrafik bölgelere ve rklara göre değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada, HIV pozitif yeni tanı almış, henüz tedaviye başlamamış hasta grubundaki HLA-B57:01 allel sıklığının allel spesifik polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] ile taranması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Retrospektif olan bu çalışma için Ocak-Aralık 2021 tarihleri arasında "Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal HIV-AIDS Doğrulama ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarına" HLA-B57:01 testi için gönderilen, yeni tanı almış 235 hastaya ait plazma örneklerinden izole edilen deoksiriboz nükleik asit (DNA) örnekleri dâhil edilmiştir. HLA-B57:01 allel sıklığının allel spesifik PCR ile taranması amaçlanmıştır. HLA-B57:01 allel pozitif bulunan örneklerin değerlendirilmesi için semi-nested PCR yapılmıştır. DNA örneklerinin izlenilmesi için EDTA 0,5 M, 10XTBE solüsyonları hazırlanmıştır. Verilerin analizi SPSS15 paket programında yapılmıştır. Kategorik karşılaştırmalar için ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ alınan sonuçlar anlamlı kabul edildi. **Bulgular ve Sonuç:** Çalışma grubunda, HLA-B57:01 allel varlığı yönünden test edilen toplam 235 örneğin 5'inde (%2,12) allel pozitifliği saptandı. Hastaların başvuru merkezlerinin, coğrafik değerlendirmesi sonucunda örneklerin 126'sının (%53,6) İç Anadolu, 64'ünün (%27,2) Karadeniz, 26'sının (%11,1) Akdeniz, 8'inin (%3,4) Güney Doğu Anadolu, 4'ünün (%1,7) Ege, 4'ünün (%1,7) Marmara ve 3'ünün (%1,3) Doğu Anadolu Bölgesinde tanı aldığı belirlendi. Pozitif bulunan 5 hastanın 35 yaş ve altındaki hasta grubunda olduğu belirlendi ve 35 yaşın altında olmanın, istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,044$, Göreceli olasılık oranı=4,056). HLA-B57:01 pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişkide; pozitif hastaların tümünün erkek olduğu, tüm erkek hastaların %2,8'inin HLA-B57:01 alleli taşıdığı belirlendi ($p=0,371$). HLA-B57:01 allel prevalansının coğrafik dağılımı değerlendirildiğinde; en sık allel pozitifliği Karadeniz Bölgesinde izlenmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde iki hastanın Karadeniz Bölgesinden, birer hastanın Ege Bölgesi, İç Anadolu Bölgesi ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinden olduğu tespit edilmiştir. Bazı bölgelerden test edilen örneklerin azlığı sebebiyle, bölgesel temsiliyet sağlanamamıştır. İlerleyen dönemde, tüm bölgeleri temsil edecek düzeyde örneklerin çalışmaya dâhil edildiği, özellikle allel varlığı ile birlikte bu allelin klinik yansımalarının da değerlendirilebileceği, HLA-B57:01 allel ile CD4 Th lenfosit sayısı arasındaki ilişkinin saptanabileceği, aşırı duyarlılık reaksiyonu veya benzeri semptomlarda deri yama testi gibi daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği sonucu varılmış olup bu çalışmamızın da sonraki çalışmalarına ışık tutacağı kanaati ortaya çıkmıştır.

ABSTRACT Objective: There is an increasing trend in the frequency of Human Immundeficiency Virus (HIV) infection in our country. There is no multicenter study with Human leukocyte Antigen (HLA)-B57:01 allele frequency associated with hypersensitivity syndrome, which is the biggest contraindication for the use of Abacavir in HIV treatment. The aim of this study was to screen the frequency of the HLA-B57:01 allele in the patient group newly diagnosed with HIV and not yet started on treatment, using allele-specific polymerase chain reaction (PCR). **Material and Methods:** This retrospective study includes the DNA samples isolated from blood samples which belong to 235 newly diagnosed patients who were sent for HLA-B57:01 test to "General Directorate of Public Health, Microbiology Reference Laboratories and Biological Products Department, National HIV-AIDS Verification and Viral Hepatitis Reference Laboratories" between January-December 2021. It was aimed to screen the frequency of the HLA-B57:01 allele by allele-specific PCR. EDTA 0.5 M, 10XTBE solutions were prepared to monitor DNA samples. Data analysis was performed using the SPSS 15 software package. Chi-square and Fisher's Exact Test were used for categorical comparisons. Results with a statistical significance level of $p < 0.05$ were considered significant. **Results and Conclusion:** Allele positivity was detected in 5 (2.12%) of 235 samples tested for the presence of HLA-B57:01 allele in the study group. As a result of the geographical evaluation of the patients' referral centers, 126 (53.6%) of the samples were Central Anatolia, 64 (27.2%) Black Sea, 26 (11.1%) Mediterranean, 8 (3.4%) South East Anatolia, 4 (1.7%) Aegean, 4 (1.7%) Marmara and 3 (1.3%) were Eastern Anatolia Region. It was determined that 5 positive patients were in the group of patients aged 35 years and younger, and being younger than 35 years was found to be statistically related ($p=0.044$, odds ratio=4.056). In the relationship between HLA-B57:01 positivity and gender; It was determined that all positive patients were male, and 2.8% of all male patients carried the HLA-B57:01 allele ($p=0.371$). When evaluating the geographic distribution of the HLA-B57:01 allele prevalence, allele positivity was most frequently observed in the Black Sea region. Overall, it was found that two patients were from the Black Sea region, and one patient each was from the Aegean region, Central Anatolia region, and Southeastern Anatolia region.

Anahtar Kelimeler: HIV; HLA-B57:01 allel pozitif; Abakavir; aşırı duyarlılık sendromu; semi-nested PCR

Keywords: HIV; HLA-B7:01 allele positive; Abacavir; hypersensitivity syndrome; semi-nested PCR

Correspondence: Aziz Alper BİTEN

T.C. Sağlık Bakanlığı Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

E-mail: azizalperbiten@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 29 Feb 2024

Received in revised form: 27 May 2024

Accepted: 27 May 2024

Available online: 30 May 2024

2146-9040 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü [Human immunodeficiency virüs (HIV)] Lentivirinae alt ailesinden zarflı bir retrovirüstür. CD4+T lenfositlerini tahrip ederek enfeksiyonlara karşı bağışıklığı düşürür. Tedavi edilmediği takdirde bağışıklık sistemi baskılanarak “Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu [Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)]” tablosuna neden olur, akabinde fırsatçı enfeksiyonlar sebebiyle ölüme sonu çalanabilmektedir.

Başlangıçta HIV enfeksiyonunun, homoseksüel erkeklerin cinsel ilişkisi sonucu belirli ve sınırlı bir grubu etkilediği değerlendirilmiş olsa da günümüz şartlarında bunun böyle olmadığı, aksine dünya popülasyonunu ilgilendiren ve çözülme bekleyen bir halk sağlığı sorunu hâline geldiği anlaşılmıştır. Birleşmiş Milletler Uluslararası Hastalık ile Mücadelede HIV/AIDS Ortak Programının HIV epidemisinin sonlandırılmasına yönelik belirlediği 90-90-90 global HIV hedefleri doğrultusunda enfekte kişilerin %90’ının saptanması, bunların %90’ının antiretroviral tedavi (ART) alması ve tedavi alanların da %90’ında ART ile viral baskılanmanın sağlanması durumunda epideminin 2030 yılına kadar halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarılması küresel hedef olarak belirlenmiştir.¹ Dünyada yaklaşık 40 milyon, ülkemizde ise güncel resmi veri olarak Kasım 2021 tarihi itibarıyla yaklaşık 29284 HIV enfekte birey olduğu bildirilmiştir.¹⁻⁵ HIV’in 2 serotipi (HIV-1, HIV-2) mevcuttur. HIV-1 tüm dünyada yaygın olup, daha az rastlanılan HIV-2 sıklıkla Batı Afrika ülkelerinde görülmekte, Hindistan ve Güney Amerika ülkelerinde daha az rastlanılmaktadır. Her iki virüs tipi de enfeksiyona ve AIDS tablosuna neden olmaktadır. Ancak HIV-2 enfekte bireylerde rastlanan serbest virüs yükü, HIV-1 enfekte bireylere oranla oldukça düşüktür.²⁻⁴

Tedavide viral süpresyonu sağlayan ilaçlar başarı ile kullanılmasına rağmen enfeksiyonda tamamen iyileşme henüz sağlanamamıştır. Enfekte kişilerde, antiviral ilaç direnci gelişimini engellemek için kombine yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi [Highly Active Antiretroviral Treatment (HAART)] verilmektedir. Tedavide sıklıkla iki nükleozid, analog reverse transkriptaz inhibitörü [nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)] ile birlikte bir non-nükleozid analog reverse transkriptaz inhibitörü

(NNRTI), proteaz inhibitörü (PI) ya da integraz inhibitörü [integrase strand transfer inhibitor (INSTI)] grubundan birisi kullanılmaktadır.⁶⁻⁸ Tüm bu gruplar arasında kullanım öncesinde ek test yapılması gereken tek ilaç NRTI grubundan bir nükleozid analogu olan Abakavirdir. Abakavir’e karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu insan lökosit antijeni [Human leukocyte Antigen (HLA)]-B57:01 alleli varlığı ile yakın ilişkili olarak bulunmuştur. Fakat allel prevalansı coğrafik bölgelere ve ırklara göre değişiklik göstermektedir.^{9,10}

Ülkemizde de HIV enfeksiyonu sıklığında gidecek artan bir eğilim görülmektedir. HIV tedavisinde ilaç etkileşimi az olan ve uzun vadede düşük toksisite profiline sahip bir ajan olan Abakavir’in kullanımını için en büyük kontrendikasyon olan aşırı duyarlılık sendromu ile ilişkili bulunan HLA-B57:01 allel sıklığı ile yapılan çalışmalar çok kısıtlı olup, ülkemizde çalışmamıza benzer çok merkezli bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, yeni HIV tanısı almış hasta grubundaki HLA-B57:01 allel sıklığının allel spesifik polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] ile taranması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak çalışılmıştır.

ÇALIŞMA ÖRNEKLERİNİN SEÇİMİ

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (tarih: 25 Mayıs 2021; no:2021/136) etik izin alınmıştır. Çalışmaya Ocak-Aralık 2021 tarihleri arasında Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal HIV-AIDS Doğrulama ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarına HLA-B57:01 testi için gönderilen yeni tanı almış ve tedavi planlanan 235 HIV pozitif hastaya ait plazma örneklerinden izole edilen DNA örnekleri dâhil edilmiştir.

Hasta seçiminde lenfosit CD4 sayısı, viral yük, tanı tarihi göz önüne alınmamış olup; hastaların kodu, yaşı, cinsiyeti, gönderilen merkez kayıt altına alınmıştır.

TAM KAN ÖRNEKLERİNDEN DNA İZOLASYONU

DNA izolasyonu için silika-membran bazlı DNA pürifikasyonunu sağlayan QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) kullanılmıştır. DNA izolasyonu üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

PCR YÖNTEMİYLE HLA-B57:01 ALLEL SAPTANMASI

Test Cascella R ve ark. çalışmasında kullanılan primerlerle ve önerilen reaksiyonda çeşitli modifikasyonlar yapılarak, allel spesifik primerlerle semi-nested PCR reaksiyon ile gerçekleştirilmiştir. İlk PCR aşamasında HLA-B57 varlığı değerlendirilmiştir. HLA-B57:01 pozitif bulunan örneklerde HLA-B57:01 pozitifliğinin değerlendirilmesi için semi-nested PCR yapılmıştır.

PCR TESTİ İÇİN KULLANILAN PRİMERLER

PCR ile HLA-B57:01 allel tespiti için aşağıdaki tablodaki primer dizileri (Sentebiolab, Türkiye) kullanılmıştır (Tablo 1). İnternal kontrol olarak LOXL-1 genine spesifik tasarlanan primerler kullanılmıştır.

REAKSİYON KARIŞIMININ HAZIRLANMASI

Reaksiyon karışımı bileşenleri ve miktarları aşağıdaki tabloya göre hazırlanmıştır. Her bileşen örnek sayısı ile çarpılarak hazırlanacak miktar belirlenmiştir (Tablo 2).

0,2 mL PCR tüpüne 5 µL DNA eklenerek termal döngü cihazında aşağıdaki amplifikasyon döngüsü uygulanmıştır. HLA-B57 primer dizileri için 262 bp, internal kontrol için 444 bp DNA fragmanı izlenmesi amaçlanmıştır (Tablo 3). 0,2 mL PCR tüpüne 4 µL DNA eklenerek termal döngü cihazında aşağıdaki amplifikasyon döngüsü uygulanmıştır (Tablo 4). HLA-B57:01 için 94 bp, internal kontrol için 444 bp

TABLO 1: Kullanılan primer dizileri.

Primer adı	Dizilim yönü	Nükleotid dizisi
HLA1F	Forward	5'-GTCTCACATCATCCAGGT-3'
HLA1R	Reverse	5'-CGTCTCCTCCCGTTCTC-3'
HLA2R	Reverse	5'-ATCCTTGCCGTCGTAGGCGG-3'
HLA3R	Reverse	5'-ATCCTTGCCGTCGTAGGCAG-3'
INT-F	Forward	5'-GCAGAAGGGCGCATTATAGC-3'
INT-R	Reverse	5'-CATGTGAGTACTCAGCTTG-3'

HLA: İnsan lökosit antijeni.

TABLO 2: PCR ile HLA-B57 allel tespiti için ilk PCR reaksiyon karışımının içeriği.

Reaksiyon karışımı	Volüm (µL)
Hot start Taq DNA polimeraz miks	12,5
Primer HLA1F (10 mM)	1,5
Primer HLA 1R (10 mM)	1,5
Primer INT-F	1
Primer INT-R	1
Moleküler grade su	2,5
DNA	5
Total	25

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu; HLA: İnsan lökosit antijeni;
DNA: Deoksiriboz nükleik asit.

TABLO 3: Amplifikasyon döngüsü-ilk PCR reaksiyonu.

Denatürasyon	98 °C	5 dk	
Denatürasyon	98 °C	10 sn	
Bağlanma	60 °C	30 sn	32 siklus
Uzama	72 °C	30 sn	
Son uzama	72 °C	10 dk	

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

TABLO 4: PCR ile HLA-B57:01 allel tespiti için semi-nested PCR reaksiyon karışımının içeriği.

Reaksiyon karışımı	Volüm (µL)
Hot start Taq DNA polimeraz miks	12,5
Primer HLA1F (10 mM)	1,5
Primer HLA 2R (10 mM)	1,5
Primer HLA 3R (10 mM)	1,5
Primer INT-F	1
Primer INT-R	1
Moleküler grade su	2
DNA	4
Total	25

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu; HLA: İnsan lökosit antijeni;
DNA: Deoksiriboz nükleik asit.

DNA fragmanı izlenmesi amaçlanmıştır.

DNA'NIN GÖSTERİLMESİ

Bunun için EDTA 0,5 M, 10XTBE solüsyonları hazırlanmıştır. 0.5XTBE, 10XTBE'nin 1/20 sulandırılması ile elde edilmiştir. 25 mL 0.5XTBE içine 0,5 gr Agar (NuSieve 3:1 Agarose, Lonza) karıştırılarak mikrodalga fırında eritilmiş, jel sıcaklığı 60°C'ye gelince %0,01'lik EtBr çözeltisinden 10 mikrolitre eklenerek jel kabına dökülmüştür. Amplifiye edilen PCR ürünleri, DNA marker (Gene Ruler, 100 bp

DNA ladder Thermo), pozitif kontrol, negatif kontrol, su kontrol, reaksiyon kontrol 0.5XTBE tamponu içindeki jele yüklenmiştir. 135 V'da 40 dk elektroforez uygulanmış olup sonuçlar UV transilluminatörde 444, 262 ve 94 bp gen ürünü varlığı açısından değerlendirilmiştir.

SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Verilerin analizi SPSS15 (IBM® SPSS® Modeler 15.0) paket programında yapılmıştır. Kategorik karşılaştırmalar için ki-kare (Pearson Chi-square) ve Fisher'in kesin testi (Fisher's Exact Test) kullanılmıştır. Değerlendirmede $p < 0,05$ saptanması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 235 hastadan, 179'u (%86,4) erkek, 28'i (%13,6) kadındı. Hasta örnekleri kodlama ile test edilmek üzere gönderilmesi nedeniyle 28 hastanın cinsiyet bilgisine ulaşılamadı. Hastaların yaş aralığı 18-76 idi (yaş ortalaması 36,86). Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; vakalar en sık 26-35 yaş grubunda (%38,6), ikinci sıklıkta 36-45 yaş grubundaydı (%19,8). En düşük sıklık ise 66-76 yaş grubunda (%3,9) izlendi.

Hastaların test için başvuru merkezlerinin coğrafik değerlendirmesi sonucunda; örneklerin 126'sının (%53,6) İç Anadolu Bölgesi, 64'ünün (%27,2) Karadeniz Bölgesi, 26'sının (%11,1) Akdeniz Bölgesi, 8'inin (%3,4) Güney Doğu Anadolu Bölgesi, 4'ünün (%1,7) Ege Bölgesi, 4'ünün (%1,7)

Marmara Bölgesi ve 3'ünün (%1,3) Doğu Anadolu Bölgesinde tanı aldığı belirlendi.

Çalışma grubunda HLA-B57:01 allel varlığı yönünden test edilen toplam 235 örneğin 5'inde (%2,12) allel pozitifliği saptandı. Pozitif saptanan 5 hastanın 3'ünün 18-25 yaş grubunda, 2'sinin ise 26-35 yaş grubunda olduğu belirlendi. Diğer yaş gruplarında ise HLA-B57:01 allel pozitifliği izlenmedi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 6'da gösterilmektedir.

Çalışma grubu 35 yaşın altındaki ve üzerindeki hasta grubu olarak sınıflandırılarak değerlendirildiğinde; 35 yaş ve altındaki hasta grubunun 5'inde (%3,8) HLA-B57:01 pozitifliği belirlendi ancak 35 yaşın üzerinde pozitiflik saptanmadı. HLA-B57:01 pozitifliği açısından 35 yaşın altında olmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,044$, Göreceli olasılık oranı=4,056).

HLA-B57:01 pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; allel pozitif hastaların tümünün erkek olduğu, tüm erkek hastaların %2,8'inin HLA-B57:01 alleli taşıdığı belirlenmiştir ($p=0,371$). HLA-B57:01 allel prevalansının coğrafik dağılımı değerlendirildiğinde; en sık allel pozitifliği Karadeniz Bölgesinde izlenmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde iki hastanın Karadeniz Bölgesinden, birer hastanın Ege Bölgesi, İç Anadolu Bölgesi ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinden olduğu tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Ülkemizde Abakavir kullanımı için en büyük kontrendikasyon olan aşırı duyarlılık reaksiyonu ile HLA-B57:01 allel sıklığı arasında ilişkinin araştırıldığı

TABLO 5: Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımları.

Yaş grubu	Hasta sayısı n	Erkek		Kadın		Yaş grubuna göre oran	
		n	%*	n	%*	n	%
18-25 yaş	33	27	81,8	6	18,2	15,9	
26-35 yaş	80	72	90	8	10	38,6	
36-45 yaş	41	38	92,7	3	7,3	19,8	
46-55 yaş	31	23	74,2	8	25,8	15	
56-65 yaş	14	12	85,7	2	14,3	6,8	
66-76 yaş	8	7	87,5	1	12,5	3,9	
Toplam	207	179	86,5	28	13,5	100	

TABLO 6: HLA-B57:01 allel pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş grubu	HLA-B57:01		Toplam
	Negatif %*	Pozitif %*	
18-25	39 (92,9)	3 (7,14)	42
26-35	87 (97,8)	2 (2,2)	89
>35	104 (100)	0	104
Toplam	230 (97,88)	5 (2,12)	235

çalışmalar kısıtlıdır ve bu çalışmanın dışında çok merkezli kapsamlı bir araştırma bulunmamaktadır. Ülkemizde birden fazla merkezde yeni HIV tanısı almış vakaların HLA-B57:01 allel prevalansı yönünden değerlendirildiği en kapsamlı çalışmadır.

Çalışmada yeni HIV tanısı almış hasta grubunda HLA-B57:01 allel sıklığının spesifik PCR ile taranması amaçlanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen 235 hastanın 5'inde (%2,1) allel pozitifliği saptanmıştır. Pozitif saptanan tüm hastaların 35 yaşın altında olduğu görüldü. Bu durum, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Ancak daha geniş örneklerle yapılacak bir çalışma sonucu 35 yaşın altında görülen pozitiflik değerinin örneklem sayısının artmasıyla 35 yaşın üzerinde görülebileceği ihtimali göz önüne alınmalıdır. Yapılmış diğer çalışmalarda yaş gruplarına göre pozitiflik değeri çok fazla belirtilmediğinden tartışmaya açık bir konudur. Allel pozitifliği saptananların coğrafik değerlendirmesinde; Karadeniz Bölgesinde iki, Ege, İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde ise birer vaka olduğu tespit edilmiştir. Böylece en sık allel pozitifliği Karadeniz Bölgesinde izlendi. Allel pozitifliği örnek sayısına oranla değerlendirildiğinde ise Ege Bölgesinde allel pozitifliği daha yüksek bulundu. Ancak Ege Bölgesinde test edilen örnek sayısının ve pozitiflik sayısının düşük olması nedeniyle, bu yüksek oranın dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu durum, çok daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Ayrıca hastanın yaşadıkları yerin dışındaki merkezlerde, takip edilme isteği de göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle, HLA-B57:01 ile köken analizi ya da etnik yapı araştırılabilmesi için hastaların ailesinin de kökeni, yaşadığı yer ve ne kadar uzun süredir bu bölgede yaşadıkları da göz önüne alınmalıdır.

Dünya genelinde, bulaş yollarına yönelik alınan önlemler ile HIV vaka sayısının düşmesine rağmen ülkemizdeki vakaların artış göstermesi dikkat çekicidir. Buna rağmen 82 milyon nüfusu ile 2021 yılı insidansının %0,0025 olduğu dikkate alınır, ülkemiz HIV enfekte kümülatif vaka sayısı ve prevalansı yönünden hâlen düşük olan ülkeler arasında olduğu görülmektedir. Ancak, Orta Asya ve Doğu Avrupa'da yıllık yeni enfeksiyon sayısı hızlı bir artış göstermektedir.¹¹

HIV enfeksiyonunda tedavi hedefleri; immüno-lojik fonksiyonların onarılıp korunması, morbiditenin azaltılması, bulaşın engellenmesi, uzun vadeli güçlü viral baskılama sağlanması, bireyin yaşam kalitesi ve süresinin artırılmasıdır. Ulusal ve uluslararası rehberler doğrultusunda tüm HIV ile enfekte bireylere, HIV pozitifliği saptandığı anda CD4 sayısından bağımsız olarak ART başlanması önerilmektedir. Tedavide viral süpresyonu sağlayan ilaçlar kullanılmasına rağmen enfeksiyonda tamamen iyileşme henüz sağlanamamıştır. Enfekte bireylerde antiviral ilaç direnci gelişimini engellemek için HAART önerilmektedir.^{6,7,12-17}

Tedavide sıklıkla iki NRTI ile birlikte bir NNRTI, PI ya da INSTI grubundan birisi kullanılmaktadır.⁶⁻⁸ Tüm bu gruplar arasında kullanım öncesinde ek test yapılması gereken tek ilaç Abakavirdir. Viral reverse transkriptaz aktivitesini inhibe ederek viral RNA genomunun DNA'ya çevrilmesine engel olarak etkili olan Abakavir, ilaç etkileşimi az olan ve uzun vadede düşük toksisite profiline sahip bir anti-retroviral ajandır. Bu ilacın, tedavide kullanımını sınırlandıran en önemli yan etkisi, tedavinin ilk altı haftasında %5-8 oranında görülebilen hayatı tehdit eden aşırı duyarlılık reaksiyonudur.^{18,19} Bu nedenle, Abakavir tedavisi öncesinde hastaların bu allel varlığı açısından test edilmesi önerilmektedir.

2000'li yılların başında HLA-B57:01 alleli pozitifliği ile Abakavir'e bağlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmiştir. Ancak immüno-lojik olarak doğrulanmış hipersensitivite reaksiyonunda HLA-B57:01 varlığının pozitif prediktif değerinin %50'nin altında, negatif prediktif değerinin de %99'un üzerinde olduğu bildirilmiştir. Yurt dışında yapılan PREDICT-1 çalışmasının sonucu olarak, Mallal ve ark. HLA-B

57:01 allel pozitif prediktif değerini %47,9, negatif prediktif değerini %100 olarak bildirilmişlerdir.²⁰ ABD’de yapılan SHAPE çalışmasında ise testin pozitif ve prediktif değerleri sırasıyla; %50 ve %100 olarak bildirilmişti.²¹ Yine immünolojik olarak doğrulanmış vakaların incelendiği İspanya’da gerçekleştirilen çalışmada pozitif prediktif değer %63, negatif prediktif değer %92 olarak bildirilmiştir.²² Bu durum bazı allel pozitif kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmeyebileceği anlamına da gelmektedir. Allel negatif olarak saptanan hastaların %3’ünde aşırı duyarlılık reaksiyonu riski olduğu düşünüldüğünde, Abakavir ile tedavi sürecinde aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişimi açısından belirti ve bulguların takibi ve hastaların konu hakkında bilgilendirilmesinin daha büyük önem arz ettiği düşünülmüştür.^{10,18}

HLA-B57:01 allel prevalansı coğrafik bölgelere, ırka, etnik kökene hatta yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösterebilmektedir.^{9,10,18,23} Prevalans, özellikle Avrupa’da beyaz ırkta daha yüksek olup %5-8 olarak saptanmıştır.^{20,21,24-27} Afrika ve Asyalılarda ise prevalans düşüktür. Orkin ve ark.nın, 10 Avrupa ülkesinden 9720 HIV ile enfekte hastayı kapsayan epidemiyolojik çalışmasında, HLA-B57:01 prevalansını %4,98 olarak bulmuşlardır.²⁸ Bu çalışmada, en yüksek prevalans %7,75 ile İsviçre’de gösterilirken, %1,53 ile en düşük Finlandiya’da gösterilmiştir. Ülkelere göre prevalans aralığını %1,53-7,75 olarak saptamışlardır.

HLA-B57:01 allel pozitifliği; Kuzey Amerika’da yapılan geniş kapsamlı çalışmada %5,7, Kanada’da ise %4,1 olarak bildirilmiştir.^{29,30} ABD’de yaşayan popülasyonların değerlendirildiği, Cao ve ark.nın çalışmasında; HLA-B57:01 allel pozitifliği Avrupa kökenlilerde %4,15, Afrika kökenli Amerikalılarda %2,3, Asyalılarda ise %0,97 olduğu saptanmıştır.³¹ Çalışmamızda; HLA-B57:01 allel pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde allel pozitif hastaların tümünün erkek, tüm erkek hastaların ise %2,8’inin HLA-B57:01 allel taşıdığı belirlenmiştir (p=0,371). Kuzey Amerika’da yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar saptanmış ve allel sıklığının erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁹

Tüm bunların dışında Abakavir’e karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu ile HLA-B57:01 allel ara-

sındaki ilişkiyi farklı bir metod uygulayarak da değerlendiren Mallal ve ark.nın kapsamlı çalışmasında; Abakavir alan hastalarda klinik olarak aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen bir kısım hasta grubuna, deri (epikutan) yama testi uygulanmıştır.²⁰ Bu yama testi sonucunda, değerlendirmeye alınan 66 hastanın 61’inde deri yama testi pozitif saptanmış olup bunların da 23’ünde HLA-B57:01 allel pozitifliği saptanmıştır. Deri yama testi negatif olan 38 hastanın da 32’sinde HLA-B57:01 allel negatifliği saptanmıştır. Geri kalan 6 hastada ise HLA-B tespit edilmiştir. Kuzey Amerika’da yapılan geniş bir çalışmada; HLA-B57:01 allel negatif hastaların %1’inden azında Abakavir’e karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu benzeri semptomlar saptanan bireylerde, deri yama testi negatif saptanmıştır.²⁹ Sonuç olarak araştırmacılar, bu vakalar için aşırı duyarlılık reaksiyonunu tamamen dışlamanın doğru olmadığını, her ne kadar deri yama testi ve HLA-B57:01 allel varlığı negatif olsa da hastalarda görülen aşırı duyarlılık reaksiyonuna benzer semptomların başka bir hastalıktan veya farklı bir ajandan kaynaklanmış olabileceğini savunmuşlardır.²⁹

Yapılan bazı çalışmalarda HLA-B57:01 allel varlığının HIV enfeksiyonunun ilerlemesinde tersine bir etki de gösterebileceği bildirilmiştir.⁸ Polonya’da yapılan bir çalışmada, HLA-C35C ve HLA-B57:01 allelleri olan HIV pozitif hastaların tedaviye başlamadan önce daha yüksek miktarda CD4 Th lenfosit sayısına ve daha düşük seviyede viral yüke sahip olduğu bildirilmiştir.³²

Yakın ve uzak tarihsel süreç dikkate alındığında, ülkemizin farklı etnik kökenlerin bir arada yaşadığı ve farklı coğrafyalardan gelen insan topluluklarının süreç içinde birbiri ile kaynaştığı kozmopolit bir popülasyona sahip olduğu görülecektir. Bu nedenle ülkemiz HLA-B57:01 allel geni pozitifliğinde Avrupa ortalamasına yakın değerlere sahiptir. Ancak toplam örnek sayısının sınırlı olması sebebiyle pozitif olgu sayısının az olduğu sonucu tartışılabilir.

Bununla birlikte çalışmamızda HLA-B57:01 allel prevalansının klinik yansımaları, hipersensitivite reaksiyonu izlenme durumu ve vakaların antiretroviral tedaviye yanıt durumu değerlendirilememiştir. Ayrıca HLA-B57:01 allel ile HIV enfekte hastaların

CD4 Th lenfosit sayısı arasındaki ilişki ve deri yama testine yönelik bir uygulama çalışmamızda ele alınmamıştır.

Çalışmanın diğer bir kısıtlaması ise bazı bölgelerden test edilen örneklerin azlığı sebebiyle bölgesel temsiliyeti sağlayamamış olmasıdır. İlerleyen dönemde, tüm bölgeleri temsil edecek düzeyde örneklerin çalışmaya dâhil edildiği, özellikle allel varlığı ile birlikte bu allelin klinik yansımalarının da değerlendirilebileceği, HLA-B57:01 allel ile CD4 Th lenfosit sayısı arasındaki ilişkinin saptanabileceği, aşırı duyarlılık reaksiyonu veya benzeri semptomlarda deri yama testi gibi daha geniş kapsamlı ve daha fazla örnekle çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmış olup bu çalışmamızın da sonraki çalışmalara ışık tutacağı kanaati ortaya çıkmıştır.

Ülkemizde abakavir kullanımı için en büyük kontrendikasyon olan aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkili bulunan HLA-B57:01 allel sıklığı arasında ilişkinin araştırıldığı çalışmalar çok kısıtlıdır ve çok merkezli kapsamlı bir araştırma bulunmamaktadır. Bu çalışma, ülkemizde birden fazla merkezde takip altına alınan yeni HIV tanısı almış vakaların HLA-B57:01 allel prevalansı yönünden, birkaç farklı il çalışması haricinde değerlendirildiği çalışma tarihi ile en kapsamlı yapılan ilk çalışma özelliğindedir.

SONUÇ

Bu çalışmada, yeni HIV tanısı almış hasta grubunda HLA-B57:01 allel sıklığının allel spesifik PCR ile taranmasını amaçlanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen 235 hasta örneğinden 5'inde (%2,1) allel pozitifliği tespit edilmiştir. Pozitif saptanan tüm hastaların 35 yaşın altında olduğu izlendi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Allel pozitifliği tespit edilen hastaların test için başvuru merkezlerinin coğrafik değerlendirmesi sonucunda; iki hastanın Karadeniz Bölgesinden, birer hastanın Ege Bölgesi, İç Anadolu Bölgesi ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinden olduğu tespit edilmiştir. En sık allel pozitifliği Karadeniz Bölgesinde izlenmiş olmakla birlikte örnek sayısına oran değerlendirmeye alındığında Ege Bölgesinde allel pozitifliği diğer bölgelere göre daha yüksektir. Ancak Ege Bölgesinde test edilen örnek

sayısının ve pozitiflik sayısının düşük olması nedeniyle, bu yüksek oranın dikkatle değerlendirilmesi gereklidir. Ek olarak tanı alınan merkez her zaman hastanın yaşadığı yer olmayabilmekte, kendi yaşadıkları şehir yerine başka merkezlerde takip edilmek isteyen hastalar da olabilmektedir. Bu nedenle, HLA-B57:01 ile köken analizi ya da etnik yapı araştırılabilmesi için hastaların ailesinin de kökeni, yaşadığı yer ve ne kadar uzun süredir bu bölgede yaşadıkları da göz önüne alınarak karar verilmesi gereken bir süreçtir. Ülkemiz çok farklı etnik kökenlerden gelen insanlardan oluştuğundan, HLA-B 57:01 allel genine Avrupa ortalamalarına rastlanmış olması beklenen bir sonuç gibi görünmektedir. Bununla birlikte, HLA-B57:01 allel prevalansının klinik yansımaları, hipersensitivite reaksiyonu izlenme durumu ve vakaların antiretroviral tedaviye virolojik yanıt durumu değerlendirilememiştir.

Özellikle allel varlığı ile birlikte bu allelin, klinik yansımalarını da değerlendirilecek şekilde geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmanın diğer bir kısıtlaması ise bazı bölgelerden test edilen örneklerin sayısının, bölgesel temsiliyet olamayacak şekilde düşük olmasıdır. İlerleyen dönemde, tüm bölgeleri temsil edecek yeterli sayıda örneklerin çalışmaya dâhil edildiği geniş kapsamlı çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Aziz Alper Biten, Tülin Demir, Muhammet Güzel Kurtoğlu; **Tasarım:** Aziz Alper Biten, Tülin Demir; **Denetleme/Danışmanlık:** Aziz Alper Biten, Muhammet Güzel Kurtoğlu, Tülin Demir; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Aziz Alper Biten,

Tülin Demir; Analiz ve/veya Yorum: Aziz Alper Biten, Tülin Demir; Kaynak Taraması: Aziz Alper Biten, Muhammet Güzel Kurtoğlu, Tülin Demir; Makalenin Yazımı: Aziz Alper Biten;

Eleştirel İnceleme: Aziz Alper Biten, Muhammet Güzel Kurtoğlu, Tülin Demir; Kaynaklar ve Fon Sağlama: Aziz Alper Biten, Tülin Demir; Malzemeler: Aziz Alper Biten, Tülin Demir.

KAYNAKLAR

1. UNAIDS. 90–90–90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2020; https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf. (Verilen link kaynak ile uyumsuzdur, uygun link eklenmelidir.)
2. Kuritzkes DR, Koup RA. HIV-1: Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. Knipe DM, Howley PM eds. Fields Virology. 6th ed. Philadelphia USA: Wolters Kluwer; 2013.
3. Unal S. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınları. (Baskı sayısı ve yıl eklenmelidir.)
4. German advisory committee blood (arbeitskreis blut), subgroup 'assessment of pathogens transmissible by blood'. Human Immunodeficiency Virus (HIV). Transfus Med Hemother. 2016;43(3):203-22. PMID: 27403093; PMCID: PMC4924471.
5. <https://hsgm.saglik.gov.tr/en/bulasici-hastaliklar/hiv-aids-hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html> (Kaynağa direkt ulaşabilecek link ve erişim tarihi eklenmelidir.)
6. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, Arribas JR, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. HIV Med. 2020;21(10):617-24. PMID: 32885559; PMCID: PMC7754379.
7. EACS European AIDS Clinical Society. 2020 Guidelines. Version 10.1. October 2020. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf
8. Deveci A, Çoban AY, Durupınar B. HIV ile enfekte hastalarda insan lökosit antijeni (HLA)-B*57:01 prevalansı [Prevalence of human leukocyte antigen (HLA)-B*57:01 in HIV-Infected Patients]. Mikrobiyol Bülteni. 2016;51(4):544-51. <https://search.trdizin.gov.tr/en/yayin/detay/220889/hiv-ile-enfekte-hastalarda-insan-lokosit-antijeni-hla-b5701-prevalansi>
9. Park I, Terasaki P. Origins of the first HLA specificities. Hum Immunol. 2000;61(3):185-9. PMID: 10689107.
10. Poggi H, Vera A, Lagos M, Solari S, Rodríguez P L, Pérez CM. HLA-B*5701 frequency in Chilean HIV-infected patients and in general population. Braz J Infect Dis. 2010;14(5):510-2. PMID: 21221482.
11. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. Science. 1995;267(5197):483-9. PMID: 7824947.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2019. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Rehberler/HIV-AIDS_Tani-Tedavi_Rehberi_2019.pdf
13. World Health Organization [Internet]. © 2024 WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>. (Erişim tarihi eklenmelidir.)
14. 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. 2024. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf> (Linke erişilememektedir, kaynağa direkt erişilebilecek link ve erişim tarihi eklenmelidir.)
15. Günthard HF, Calvez V, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Wensing AM, et al. Human immunodeficiency virus drug resistance: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA panel. Clin Infect Dis. 2019;68(2):177-87. PMID: 30052811; PMCID: PMC6321850.
16. World Health Organization [Internet]. © 2024 WHO. WHO/HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework. (Erişim tarihi ve erişim linki eklenmelidir.)
17. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (Linke erişilememektedir, kaynağa direkt erişilebilecek link ve erişim tarihi eklenmelidir.)
18. Martin MA, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, Haas DW, Kroetz DL; Clinical pharmacogenetics implementation consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):734-8. PMID: 22378157; PMCID: PMC3374459.
19. Ma JD, Lee KC, Kuo GM. HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. PLoS Curr. 2010;2:RRN1203. PMID: 21151380; PMCID: PMC3000684.
20. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008;358(6):568-79. PMID: 18256392.
21. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. Clin Infect Dis. 2008;46(7):1111-8. PMID: 18444831.
22. Rodríguez-Nóvoa S, García-Gascó P, Blanco F, González-Pardo G, Castellares C, Moreno V, et al. Value of the HLA-B*5701 allele to predict abacavir hypersensitivity in Spaniards. AIDS Res Hum Retroviruses. 2007;23(11):1374-6. PMID: 18184080.
23. 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. PMID: 31500584; PMCID: PMC6734234.
24. UK Collaborative HIV Cohort Study Steering Committee. HLA B*5701 status, disease progression, and response to antiretroviral therapy. AIDS. 2013;27(16):2587-92. https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2013/10230/hla_b_5701_status_disease_progression_and.10.aspx
25. Campbell MC, Tishkoff SA. African genetic diversity: implications for human demographic history, modern human origins, and complex disease mapping. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2008;9:403-33. PMID: 18593304; PMCID: PMC2953791.
26. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. Pharmacogenomics. 2004;5(2):203-11. PMID: 15016610.
27. Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? J HIV Ther. 2003;8(2):36-41. PMID: 12838163.
28. Orkin C, Wang J, Bergin C, Molina JM, Lazzarin A, Cavassini M, 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. PMID: 20375757.
29. Young B, Squires K, Patel P, Dejesus E, Bellos N, Berger D. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B*5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. AIDS. 2008;22(13):1673-5. PMID: 18670229.
30. Berka N, Gill JM, Liacini A, O'Bryan T, Khan FM. Human leukocyte antigen (HLA) and pharmacogenetics: screening for HLA-B*57:01 among human immunodeficiency virus-positive patients from southern Alberta. Hum Immunol. 2012;73(2):164-7. PMID: 22197535.
31. Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernández-Viña MA. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. Hum Immunol. 2001;62(9):1009-30. PMID: 11543903.
32. 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. PMID: 26068923; PMCID: PMC4465896.