

HIV Pozitifliği Gerçek Zamanlı RT-PCR ile Takip Edilen Hastaların HTLV-I/II Seroprevalansının Araştırılması

Investigation of HTLV-I/II Seroprevalance of Patients with HIV Positivity being Monitored by Real-Time RT-PCR

Erdem ŞAHİN¹(ID), Shakhnoza SARZHANOVA^{1,2}(ID), Burcu ÇUHADAR UYSAL³(ID), Şeyma YILDIZ⁴(ID), Kenan HIZEL⁵(ID), Seçil ÖZKAN⁶(ID), Işıl FİDAN¹(ID), Güldam BOZDAYI¹(ID)

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, Ankara.

¹ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Division of Medical Virology Ankara, Turkey.

² Hoca Ahmet Yesevi Uluslararası Türk-Kazak Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı Türkistan, Kazakistan.

² Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University Faculty of Sciences, Department of Biology, Turkestan, Kazakhstan.

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

³ Ankara University Faculty of Medicine, İbn-i Sina Hospital, Central Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey.

⁴ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

⁴ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology Ankara, Turkey.

⁵ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

⁵ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

⁶ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara.

⁶ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey.

*Bu çalışma 11-14 Eylül 2019 tarihlerinde, Kopenhag, Danimarka'da 22. ESCV Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur (Poster numarası, P185).

**Bu çalışmaya Ahmet Yesevi, Ankara Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi ortak projesi olan 17/686 kodlu projeden destek sağlanmıştır (Proje adı: Kazakistan, Türkistan bölgesinde hepatit virüsleri (Hepatit A, B, C, D, E) ve diğer kan ve kan yoluyla bulaşan Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) ve Human T-Lymphotropic Virüs 1-2 (HTLV1-2) virüsleri için prevalans çalışması).

Makale Atfı: Şahin E, Sarzhanova S, Çuhadar Uysal B, Yıldız Ş, Hızel K, Özkan S ve ark. HIV pozitifliği gerçek zamanlı RT-PCR ile takip edilen hastaların HTLV-I/II seroprevalansının araştırılması. Mikrobiyol Bul 2021;55(3):426-434.

ÖZ

Genomik özellikleri benzer olan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve insan T-lenfotrofik virüs-I/II (HTLV-I/II), aynı zamanda benzer bulaşma yollarını kullanmakta ve T lenfositlerini enfekte etmektedir. Bu epidemiyolojik benzerliğin bir sonucu olarak HIV ve HTLV enfeksiyonları birlikte görülebilmektedir. Farklı popülasyonlarda ve coğrafik bölgelerde, HIV ve HTLV-I/II koenfeksiyonu, değişen oranlarda görülmektedir. Türkiye'de HIV ve HTLV-I/II koenfeksiyonundan etkilenen bireylerin sayısını tanımlayan popülasyon bazlı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Viroloji Laboratuvarında HIV viral yük takibi yapılan hastalarda, HTLV-I/II virüslerinin seropozitiflik oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Tıbbi Viroloji Laboratuvarına Mayıs 2017-Ocak 2019 tarihleri arasında HIV pozitif olup, gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile viral yük takibi yapılan 47 olgu dahil edilmiştir. Örneklerin HIV seropozitifliği, kemilüminesans mikropartikül immün analiz

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Güldam Bozdayı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, 06500 Yenimahalle/Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 (312) 202 4582, **E-posta (E-mail):** gulendam@gazi.edu.tr

yöntemiyle doğrulanmıştır. Örneklerde kemilüminesans mikropartikül immün analiz yöntemiyle HTLV-I/II'ye karşı antikor aranmıştır. Çalışma grubu, yaş aralığı 19-60 arasında olan hastalardan oluşmuştur. Çalışma popülasyonunun 39 (%83)'unu erkek bireyler ve 8 (%17)'ini kadın bireyler oluşturmuştur. Kırk yedi serum örneğinin 18 (%38.3)'inde <1000 kopya/ml, 10 (%21.3)'unda 1000-10000 kopya/ml, 19 (%40.4)'unda ≥10000 kopya/ml HIV RNA viral yük değerleri tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan örneklerin tamamında HTLV-I/II serolojisi negatif olarak bulunmuştur. Hastaların 42'sinde CD4+ sonuçları mevcut olup beş hastanın CD4+ sonuçları çalışılmamıştır. Farklı retrovirüslerin birlikte enfeksiyonu, iyi bilinen ve araştırılması gereken bir gerçektir. HTLV-I koenfeksiyonu, HIV pozitif bireylerde hastalığın daha hızlı ilerlemesine yol açabilmektedir. Koenfeksiyonun hastalığın ilerlemesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bilirse de, dünyada ve ülkemizde HIV pozitif bireylerde HTLV testini rutin olarak uygulayan çok az merkez bulunmaktadır. Retrovirüslerin birbirleriyle koenfeksiyonunun klinik ve mikrobiyolojik öneminin değerlendirilmesi ve bu enfeksiyonların birlikte görülme sıklığının belirlenmesi için bireylerin ayrıntılı klinik geçmişlerini de içeren, daha yüksek sayıda hastayı kapsayan araştırmalara ihtiyaç olduğunu, aynı zamanda bu konunun öneminin büyük olduğunu farkına varılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: HIV; HTLV-I/II; koenfeksiyon; seroprevalans; Türkiye.

ABSTRACT

Human T-lymphotropic virus-I/II (HTLV-I/II) and human immun viruses (HIVs), that have similar genomic characteristics also share the same transmission routes and infect T lymphocytes. Regarding this epidemiological similarity, HIV and HTLV infections can be seen together. HIV and HTLV-I/II coinfection occurs with variable frequencies in different populations and geographic regions. There are not any population-based studies carried out defining the number of individuals coinfecting with HIV and HTLV-I/II in Turkey. The aim of this study was to determine the seropositivity rates of HTLV-I/II in patients whose HIV viral load was monitored in Gazi University Faculty of Medicine Medical Virology Laboratory. Forty-seven HIV positive cases followed-up in Medical Virology Laboratory for HIV viral load monitoring between May 2017-January 2019 were included in the study. HIV seropositivity of the samples was confirmed by the chemiluminescence microparticle immunoassay method. HIV viral load values of the samples were evaluated by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. The samples were screened for antibodies against HTLV-I/II using chemiluminescent microparticle immunoassay. The study population range was between 19 to 60 years of age. Among the study population, 39 (83%) patients were male and 8 (17%) patients were female. Of 47 samples, 18 samples (38.3%) had viral load of <1000 copies/ml, 10 samples (21.3%) had viral load of 1000-10000 copies/ml, 19 samples (40.4%) had viral load of ≥10000 copies/ml. HTLV serology was negative in all samples included in the study. CD4+ results were available for 42 patients and the CD4+ results of five patients could not be studied. Co-infection with different retroviruses is a well-known fact which should be thoroughly examined. HTLV-I co-infection leads to faster progression of the disease in HIV-1 positive patients. Although it is known that the co-infection has a significant effect on the progression of the disease, there are very few centers in the world and in our country that routinely perform HTLV testing in HIV-positive patients. We think that in order to evaluate the clinical and microbiological importance of the coinfection of retroviruses with each other and to determine the frequency of these infections together, there is a need for studies involving a larger number of patients, including detailed clinical backgrounds of individuals, and that the importance of this issue should be realized at the same time.

Keywords: HIV; HTLV-I/II; co-infection; seroprevalance; Turkey.

GİRİŞ

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), bir lentivirüs olup retrovirüs ailesindedir. CD4+ T lenfositleri enfekte etmesiyle hücre sayısında azalmaya neden olmakta ve immün sistem fonksiyonlarında gerilemeye yol açmaktadır. Hücre sayısı belirli bir seviyenin altına

indiğinde edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) olarak adlandırılan durum gelişmektedir. Korunmasız cinsel ilişki, organ, kan ve kan ürünleri nakli, kontamine enjektör paylaşımı ya da iğne yaralanmaları, anneden bebeğe geçiş başlıca bulaş yollarıdır¹.

İnsan T-Hücre lenfotropik virüsleri (HTLV), retrovirüs ailesinin delta retrovirüs cinsinde yer almaktadır. Onkojenik retrovirüs grubunda olup T lenfositleri enfekte etmektedir². İnsanda hastalık yapmasıyla ve epidemilere neden olmasıyla bilinen iki tipi mevcuttur: Bunlar HTLV-I/II virüsleridir. HTLV-I çok daha yaygın olmakla birlikte dünya genelinde yaklaşık 10 milyon kişinin bu virüsle enfekte olduğu düşünülmektedir. Japonya, Karayipler, Orta ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde endemiktir³. Bulaşması anneden çocuğa, cinsel temas, kan nakli ve kontamine iğnelerin paylaşılmasıyla gerçekleşmektedir⁴.

Benzer genomik organizasyona ve tropizme sahip olan HTLV-I/II ve HIV, T lenfositleri enfekte etmektedir ve aynı bulaşma yollarını paylaşmaktadır. Bu epidemiyolojik benzerliğin sonucu olarak HIV ve HTLV koenfeksiyonları sık görülmektedir⁵. Bazı çalışmalar, HTLV-I'in AIDS'in ilerlemesini hızlandırdığı hipotezini desteklerken, HTLV-II'in koenfekte hastalarda AIDS ilerlemesine karşı koruyucu olduğunu gösteren kanıtlar vardır^{6,7}. Bu virüslerin etkileşiminin potansiyel sonuçlarına odaklanmış araştırmalarda, HTLV-I ile koenfeksiyonda, HIV'in konak hücreye girişinde kullandığı ko-reseptörlerle ilişkili genlerin ifadenmesinde artış olabileceği öngörülmüşken⁸, HTLV-II ile olan koenfeksiyonda, HIV baskılanmasıyla ilişkili kemokinlerin hücre içi regülasyonlarında artış olduğu gözlenmiştir⁹.

Retroviral koenfeksiyonların varlığı, HIV'in keşfine dayanmaktadır ve koenfeksiyonların biyolojik ve klinik önemiyle ilgili geniş bilgiye sahip olmamıza rağmen yapılan araştırmalar, her zaman kapsamlı istatistiksel ve bilimsel kanıtlarla desteklenmemiştir. Hastanelerde rutin olarak HTLV testleri yapılmadığından, koenfeksiyon varlığının risk altındaki gruplarda yeteri kadar sorgulanmamasına neden olmaktadır. HIV ve HTLV koenfeksiyonlarının tespit edilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız; hastanemiz Tıbbi Viroloji Laboratuvarında gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) ile HIV viral yük takibi yapılan HIV pozitif hastalarda, HTLV-I/II seroprevalansını belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayıyla gerçekleştirildi (Karar No: 88 ve Tarih: 21.10.2019).

Çalışma Grubu

Mayıs 2017-Ocak 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurarak, Tıbbi Viroloji Laboratuvarında HIV PCR pozitif bulunup, rRT-PCR ile viral yük takibi yapılan 47 hasta, bilgilendirilmiş onam alınmasını takiben çalışmaya dahil edildi. Hastalardan rutin tetkik işlemleri sırasında önceden alınan kan örnekleri santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve çalışma yapıncaya kadar -80°C'de saklandı. Hastaların HIV seropozitiflikleri tekrar doğrulandı ve sonrasında HTLV-I/II serolojisi çalışıldı.

HIV-1/HIV-2 Seroloji

Serum örnekleri çalışmadan önce oda sıcaklığına getirilip HIV seropozitifliği, kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemi ile Architect i2000SR cihazında, ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo kiti (Abbott Laboratories, Almanya) kullanılarak çalışıldı. İlk aşamada, hasta örnekleri paramanyetik mikropartiküllerle karıştırıldıktan sonra, örneklerde bulunan HIV-1 p24 antijeni ve HIV-1/HIV-2 antikörlerinin, HIV-1/HIV-2 antijen ve HIV p24 monoklonal antikörlerle kaplı mikropartiküllere bağlanması sağlandı. Yıkama aşamasından sonra HIV p24 antijeni ve HIV-1/HIV-2 antikörleri akridinilyum işaretli konjügate bağlandı. Hidrojen peroksit eklenmesini takiben oluşan kemilüminesans reaksiyon, rölatif ışık birimi [Relative Light Unit (RLU)] olarak ölçüldü. Hasta sonuçları, Sample RLU/Cutoff RLU (S/CO) oranı olarak hesaplandı; <1 indeks (<1 S/CO) değerleri non-reaktif; ≥1 indeks (≥1 S/CO) değerleri reaktif olarak kabul edildi.

HIV-1 Gerçek Zamanlı Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

HIV seropozitif saptanan örneklerin, HIV-1 RNA viral yük değerlerinin saptanması, rRT-PCR yöntemiyle yapıldı. Ekstraksiyon işlemi, EZ1 Virus Mini Kit v2.0 kitiyle EZ1 Advanced sisteminde (Qiagen, Almanya) yapıldı. Amplifikasyon işlemi ve amplikonların saptanması artus HI Virus-1 RG RT-PCR (Qiagen, Almanya) kitiyle Rotor-Gene Q cihazında (Qiagen, Almanya) Cycling Green floresans kanalında yapıldı. Amplifikasyon eğrilerinin değerlendirilerek, viral yük belirlenmesi, Rotor Gene Software (Qiagen, Almanya) ile yapıldı.

CD4+ T Hücre Sayıları

Hastaların HIV viral yük takibiyle, CD4+ T lenfosit sayımı birlikte yapıldı; CD4+ T lenfosit sayıları, EDTA içeren tüplere alınıp kan örneğinde akım sitometri cihazıyla (Beckman Coulter® Navios, ABD) CD4-FITC monoklonal antikörleri (Beckman Coulter®, ABD) çalışıldı. Örneklerde 10000 hücre sayıldı. Eş zamanlı alınan kan sayımı örneklerinden alınan lenfosit sayıları kullanılarak mutlak T lenfosit değerleri hesaplandı.

İnsan T-Lenfotropik Virüs Serolojisi

Örneklerde HTLV-I/II seropozitifliği, Architect rHTLV-I/II kitiyle (Abbott Laboratories, Almanya), CMIA yöntemiyle Architect i2000SR cihazında çalışıldı. Örnekler, paramanyetik mikropartiküllerle karıştırıldıktan sonra, örneklerdeki antikörlerin, HTLV-I/II gp46 sentetik peptitleri ve gp21 rekombinant antijeniyle kaplı mikropartiküllere tutunması sağlandı. Kemilüminesans reaksiyon, RLU olarak ölçüldü. Sonuçlar, S/CO oranı olarak hesaplandı (<1 S/CO, non-reaktif; ≥1 S/CO, reaktif).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS versiyon 22.0 kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı, yüzdeyle; sürekli değişkenler ortalama, standart sapmayla sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Viral yük ve T lenfosit sayısı ilişkisi Pearson korelasyon

analiziyle değerlendirildi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 39 erkek (%83) ve 8 kadın (%17) hasta örneği dahil edilmiştir. Çalışma popülasyonu yaşları 19-60 arasındayken erkeklerde ortalama yaş 33.6 ± 9.8 ; kadınlarda ortalama yaş 38.4 ± 11.8 olarak bulunmuştur. Katılımcılar yaşlarına göre üç ayrı grupta (19-39, 40-59 ve ≥ 60 yaş) incelenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu 19-39 yaş grubunda (37 hasta, %78.7) yer alıp, 40-59 yaş grubunda dokuz hasta (%18.2) ve ≥ 60 yaş grubunda bir hasta (%2.1) yer almıştır. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo I).

Hastaların HIV viral yük tayini anındaki CD4+ T lenfosit sayıları, $53.94-1652.44/\text{mm}^3$ arasında değişmiştir. CD4 düzeyi, $<200/\text{mm}^3$ olan hasta sayısı altı (%14.3), $200-349/\text{mm}^3$ aralığında olan hasta sayısı dört (%9.5), $350-499/\text{mm}^3$ aralığında olan hasta sayısı 10 (%23.8), $\geq 500/\text{mm}^3$ olan hasta sayısı 22 (%52.4) bulunmuştur. CD4+ ve viral yük değerleri arasında ters yönlü orta düzeyde bir ilişki saptanmış ($r = -0.33$, $p = 0.033$) ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (Tablo II). Beş hastanın viral yük değerleri ile eş zamanlı bakılan CD4 sayılarına ulaşamamış ve 42 hasta sonucuyla viral yük ve CD4 sayısı değerlendirmesi yapılmıştır.

Hastaların tümünde HIV serolojisi pozitif bulunmuştur. Bu hasta örneklerinin tamamının HIV pozitiflikleri ulusal referans laboratuvarında doğrulanmıştır. Örneklerin HIV viral

Tablo I. Örneklerin Yaş ve Cinsiyete göre Dağılımı

| Yaş grupları | Erkek n (%) | Kadın n (%) | Toplam n (%) |
|--------------|-------------|-------------|--------------|
| 19-39 | 31 (66) | 6 (12.8) | 37 (78.7) |
| 40-59 | 8 (17) | 1 (2.1) | 9 (19.2) |
| ≥ 60 | - | 1 (2.1) | 1 (2.1) |
| Toplam | 39 (83) | 8 (17) | 47 (100) |

*ki-kare çalışılmıştır: $p > 0.05$.

Tablo II. Örneklerin CD4+ T Lenfosit Sayısı ve HIV Viral Yük Değerlerine göre Dağılımı

| CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/ mm^3) | Toplam n (%) | Viral yük (kopya/ mm^3) | | |
|--|--------------|-----------------------------------|------------------|----------------|
| | | <1000 n (%) | 1000-10000 n (%) | >10000 n (%) |
| <200 | 6 (14.3) | 2 (33.3) | - | 4 (66.7) |
| 200-349 | 4 (9.5) | - | - | 4 (9.5) |
| 350-499 | 10 (23.8) | 4 (40) | 3 (30) | 3 (30) |
| ≥ 500 | 22 (52.4) | 11 (50) | 4 (18.2) | 7 (31.8) |
| Toplam | 42 (100) | 17 (40.5) | 7 (16.6) | 18 (42.9) |

*Pearson korelasyon; $r = -0.33$, $p = 0.033$

Tablo III. Örneklerin Yaş ve Cinsiyete göre HIV, HTLV Seropozitifliği ve HIV Viral Yük Değerleri

| Cinsiyet | Yaş aralığı | HIV seropozitif n (%) | HIV viral yük (kopya/ml) | | | HTLV seropozitif n (%) |
|--------------|-------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|
| | | | <1000 n (%) | 1000-10000 n (%) | >10000 n (%) | |
| Erkek | 19-39 | 31 (66) | 10 (21.3) | 8 (17) | 13 (27.7) | - |
| | 40-59 | 8 (17) | 3 (6.4) | 2 (4.3) | 3 (6.4) | - |
| | ≥60 | - | - | - | - | - |
| Erkek toplam | | 39 (83) | 13 (27.7) | 10 (21.3) | 16 (34) | - |
| Kadın | 19-39 | 6 (12.8) | 3 (6.4) | - | 3 (6.4) | - |
| | 40-59 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | - | - | - |
| | ≥60 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | - | - | - |
| Kadın toplam | | 8 (17) | 5 (10.6) | - | 3 (6.4) | - |
| Toplam | | 47 (100) | 18 (38.3) | 10 (21.3) | 19 (40.4) | - |

yük değerleri 171 ile 1350000 kopya/ml arasında değişmektedir ve 18 (%38.3) hastada viral yük <1000 kopya/ml iken, 10 (%21.3) hastada viral yük 1000-10000 kopya/ml arasında, 19 hastada (%40.4) viral yük >10000 kopya/ml saptanmıştır. Çalışmaya alınan örneklerin tamamında HTLV serolojisi negatif olarak değerlendirilmiştir. Olguların yaş ve cinsiyete göre viral yük değerlerinin dağılımı ve HTLV seroloji sonuçları Tablo III'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün Kasım 2020 verilerine göre, 2019 yılında dünya genelinde 38 milyon kişinin HIV/AIDS ile yaşamakta olduğu belirtilmektedir⁸. Türkiye'de 1985 yılında ilk HIV/AIDS olgusunun tespitinden 30 Kasım 2020 tarihine kadar 27.767 olgu bildirilmiştir. Olguların 1492'si 2020 yılında bildirilmiş olup toplam olguların %5.4'ünü oluşturmaktadır¹¹. HTLV prevalansını belirlemeye yönelik geniş coğrafyaları kapsayan epidemiyolojik veriler kısıtlı olup dünya genelinde 5-10 milyon kişinin HTLV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir¹².

Türkiye'de HTLV-I/II seroprevalansını saptamaya yönelik araştırmalar sınırlı olup genel popülasyonu kapsayan çalışmalar mevcut değildir. Bu konuda ülkemizde yapılan ilk çalışmada sağlıklı kan vericisi ve çeşitli hastalıkları olan toplam 663 kişi değerlendirilmiş ve bir kişide seropozitiflik saptanmış fakat doğrulama testleriyle negatif bulunmuştur¹³. Madde kullanımına eşlik eden enfeksiyonların sıklığını araştıran bir çalışmada HTLV seropozitifliğine rastlanmamıştır¹⁴. Ülkemizdeki en kapsamlı araştırma 2010 yılında kan merkezine başvuran 10000 sağlıklı kan vericisiyle yapılmıştır; örneklerde anti-HTLV-I/II antikorlarına bakılmış ve HTLV pozitifliğine rastlanılmamıştır¹⁵. İsrail'de sağlıklı kan vericileriyle yapılan ve çalışmaya dahil edilen kişilerin etnik kökenlerine göre sınıflandırıldığı bir çalışmada Türk kökenli 25054 kişinin dördünde HTLV-I taşıyıcılığı bildirilmiştir¹⁶. Genel Türkiye popülasyonunda veya özgül hasta gruplarında, özellikle HIV pozitif bireylerde, HTLV-I

prevalansını bildiren ülkemizle ilgili veriler bulunmamaktadır.

HTLV'nin endemik olduğu Brezilya'da yapılan çalışmalarda HTLV-I enfekte kişi sayısının 800000 olduğu tahmin edilmektedir¹². En son Santa Catarina eyaletinde 2019 yılında yapılan çalışmada, HTLV seropozitifliği %1.1 düzeyinde belirlenmiştir¹⁷. Brezilya'da HIV pozitiflerde HTLV prevalansını belirlemeye yönelik birçok çalışma mevcut olup bu çalışmalardan elde edilen verilerin ışığında Brezilya hükümeti HIV-1 pozitif kişilerin HTLV-I/II serolojisi yönünden taranmasını önermektedir¹⁸.

Küresel HIV enfeksiyonlarının üçte ikisinden fazlasına sahip olan Sahra Altı Afrika, dünyadaki HIV yaygınlığının en çok görüldüğü bölgedir. Dünya genelinde 2019 yılında günlük yaklaşık 4500 yeni HIV enfeksiyonu bildirilmiştir ve bunların yaklaşık %59'u Sahra Altı Afrika ülkelerinden kaynaklanmaktadır¹⁰. Afrika kıtasında ağırlıklı olarak Sahra Altı Afrika'nın etkilendiği, HIV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde yapılan çalışmalarda HIV/AIDS ile yaşayan bireylerde HTLV-I varlığı %4-28 oranlarında bildirilmiştir¹⁹.

Koenfeksiyonun HIV pozitif bireylerde hastalığın ilerlemesindeki etkisini araştıran çalışmalar, koenfeksiyonun olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilebileceğini öne sürmektedir^{4,5}. HTLV-I ve HIV koenfeksiyonundan etkilenen kişilerde, HIV ilişkili viral yük ve CD4+ sayısı gibi belirteçler ve hastalığın klinik evresi arasında ayrışma olduğu gözlenmiştir ve HTLV'nin endemik olduğu bölgelerde, koenfekte bireylerde CD4+ lenfosit sayısını klinik belirteç olarak kullanırken dikkatli olunması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır^{5,20-22}.

Yapılan çalışmaların sonuçları birlikte ele alındığında, HTLV-I koenfeksiyonunun HIV ile ilişkili hastalık üzerindeki gerçek etkisini tanımlamamıza izin vermemektedir. Mevcut çalışmaların metodolojik yönden zayıf yanları vardır. Bunlar genellikle örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması, kesitsel veya retrospektif araştırma ve enfeksiyon anında yeterli klinik veri bulunmamasıyla ilişkilidir. Koenfeksiyonun klinik sonuçlarını farklı yönleriyle değerlendiren kapsamlı ve güncel çalışmalar literatürde yer almamaktadır. Koenfeksiyonun hastalığın klinik seyri üzerindeki etkisiyle ilgili bilgimiz sınırlı olsa da retrovirüslerle koenfeksiyonun ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiği iyi bilinen bir gerçektir ve AIDS ilerlemesi üzerindeki rolünü tanımlamak için koenfekte hastaların daha geniş kohortlarını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Türkiye'de HTLV-I/II koenfeksiyonundan etkilenen HIV pozitif bireylerin prevalansını belirlemeye yönelik ulusal ve uluslararası literatür taramasında konuyla ilgili çalışmalara rastlanmamıştır. Bu çalışma, Türkiye'de ilk kez HIV pozitif bir popülasyonda HTLV seroprevalansını bildirmek için yapılmış kesitsel bir araştırmadır. Koenfeksiyonun hastalık ilerlemesi üzerinde etkisi olabileceği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmesine rağmen ülkemizde HIV pozitif bireylerde HTLV testi rutin olarak yapılmamaktadır. Ancak ülkemizde de HIV olguları giderek artmakta ve insanlarla birlikte virüsler de sınırları aşmakta olduğundan ileride karşılaşmayacağımız anlamına gelmemektedir^{13,15}. Retrovirüslerle koenfeksiyon durumunun HIV pozitif bireylerde hastalığın ilerlemesi üzerine etkisi olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, HTLV-I/II'nin HIV hastalarında araştırılması

gerekli olabilir ve bu retrovirüslerin bulaşmasını önlemede halk sağlığı politikaları desteklenmelidir. Prevalans tahminleri, retrovirüslerle koenfeksiyonun klinik öneminin değerlendirilmesi ve HIV pozitif bireylerde HTLV seropozitifliğinin saptanmasına yönelik tarama testlerinin rutin değerlendirmeler içinde yer alıp almayacağını belirlemeye yönelik çok merkezden yönetilen ve çalışmaya dahil edilen kişilerin ayrıntılı klinik özgeçmişlerini de içeren araştırmaların yapılması gereklidir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayıyla gerçekleştirildi (Karar No: 88 ve Tarih: 21.10.2019).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Verma AS, Kumar V, Saha MK, Dutta S, Singh A. HIV: biology to treatment. *NanoBioMedicine* 2019;167-97.
2. Razavi Pashabayg C, Momenifar N, Malekpour SA, Sadeghi M, Rahimi Foroushani A, Rafatpanah H, et al. Phylogenetic and phylodynamic study of Human T-cell lymphotropic virus Type 1 (HTLV-1) in Iran. *Infect Genet Evol* 2020; 85: 104426.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. Stockholm: ECDC; 2015.
4. Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: an emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(6): 485-96.
5. Isache C, Sands M, Guzman N, Figueroa D. HTLV-1 and HIV-1 co-infection: a case report and review of the literature. *IDCases* 2016; 4: 5355.
6. Oo Z, Barrios CS, Castillo L, Beilke MA. High levels of CC-chemokine expression and downregulated levels of CCR5 during HIV-1/HTLV-1 and HIV-1/HTLV-2 coinfections. *J Med Virol* 2015; 87(5): 790-97.
7. Pedroso C, Netto EM, Weyll N, Brites C. Coinfection by HIV-1 and human lymphotropic virus type 1 in Brazilian children is strongly associated with a shorter survival time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57: S208-11.
8. Haghazari Sadaghiani N, Pirayeshfard L, Aghaie A, Sharifi Z. The effect of TAX-1 gene of human T-cell leukemia virus Type-1 on the expression of CCR5 in K562 cell line. *Avicenna J Med Biotechnol* 2019; 11(1): 67-71.
9. Barrios CS, Castillo L, Zhi H, Giam CZ, Beilke MA. Human T cell leukaemia virus type 2 tax protein mediates CC-chemokine expression in peripheral blood mononuclear cells via the nuclear factor kappa B canonical pathway. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(1): 92-103.
10. World Health Organization (WHO). HIV/AIDS. Available on: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (Accessed date: 10 March 2021).
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS İstatistik. Available on: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html> (Accessed date: 10 March 2021).
12. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* 2012; 3: 388.
13. Yenen O. Sağlıklı kan vericilerinde ve çeşitli hasta gruplarında anti-HTLV-1 seroprevalansı. *Türk Mikrobiol Cem Dergi* 1988; 18: 47-58.
14. Yenen O. Damar içi ilaç kullananlarda HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-HTLV-I, anti-HIV1/2 görülme sıklığı. *Klinik Derg* 1993; 6: 35-6.

15. Sertöz R, Turhan A, Bozkurt H, Samlıoğlu P, Değirmenci A, Aydınok Y, et al. Investigation of anti-HTLV I/II seroprevalence in healthy blood donors in Izmir region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(4): 579-84.
16. Stienlauf S, Yahalom V, Schwartz E, Shinar E, Segal G, Sidi Y. Epidemiology of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in blood donors, Israel. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(7): 1116-8.
17. Marcon CEM, Campos KR, Silva GBD, Schuelter-Trevisol F, Schlindwein AD, Trevisol DJ, et al. The first survey of human T-cell lymphotropic viruses (HTLV in HIV/AIDS patients in Santa Catarina State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2019; 61: e53.
18. Pereira FM, de Almeida MDCC, Santos FLN, Carreiro RP, Regis-Silva CG, Galvão-Castro B, et al. Evidence of new endemic clusters of human T-Cell leukemia virus (HTLV) infection in Bahia, Brazil. *Front Microbiol* 2019; 10: 1002.
19. Laher AE, Ebrahim O. HTLV-1, ATLL, severe hypercalcaemia and HIV-1 co-infection: an overview. *Pan Afr Med J* 2018; 30: 61.
20. Rahimi H, Rezaee SA, Valizade N, Vakili R, Rafatpanah H. Assessment of HTLV-I proviral load, HIV viral load and CD4 T cell count in infected subjects; with an emphasis on viral replication in co-infection. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17(1): 49.
21. Vandormael A, Rego F, Danaviah S, Carlos Junior Alcantara L, Boulware D, de Oliveira T. CD4+ T-cell count may not be a useful strategy to monitor antiretroviral therapy response in HTLV-1/HIV co-infected patients. *Curr HIV Res* 2017; 15(3): 225-31.
22. Nasir IA, Ahmad AE, Emeribe AU, Shehu MS, Medugu JT, Babayo A. Molecular detection and clinical implications of HTLV-1 infections among antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected individuals in Abuja, Nigeria. *Virology (Auckl)* 2015; 6: 17-23.