

بررسی فراوانی آلل HLA-B*57:01 در بیماران مثبت مراجعه کننده به مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۰۹/۰۹ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۱۲ آنلاین: ۱۳۹۲/۱۲/۱۰

زمینه و هدف: آباکاویر (Abacavir) یکی از داروهایی است که در رژیم‌های درمانی آنتی‌رتروویرال برای درمان عفونت HIV و بیماری ایدز کاربرد دارد. مهم‌ترین عارضه جانبی دارو واکنش افزایش حساسیت است که با عوارض متعدد و جدی می‌تواند همراه باشد. واکنش افزایش حساسیت به آباکاویر ارتباط تنگاتنگی با آلل HLA-B*57:01 دارد، از همین رو، شناسایی بیماران آلل مثبت و عدم شروع دارو در آنان راهکار مؤثری در پیشگیری از عارضه افزایش حساسیت می‌باشد.

روش بررسی: در یک پژوهش مقطعی (Cross-sectional) از مهرماه تا اسفندماه ۱۳۹۱، تعداد ۱۲۲ نفر از بیماران مراجعه کننده به مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری بیمارستان امام خمینی (ره) به روش نمونه‌گیری غیرتصادفی در دسترس به مطالعه وارد شدند. بیماران به صورت هم‌زمان از بیماران HIV مثبت و بیماران HIV مثبتی که وارد مرحله ایدز شده‌اند انتخاب گردیدند. وجود یا نبود آلل HLA-B*57:01 به روش PCR-SSP در آنان تعیین گردید.

یافته‌ها: از مجموع ۱۲۲ بیمار وارد شده در مطالعه ۷۳ نفر (۵۹/۸٪) مرد بودند. به ترتیب، ۱/۷٪ و ۴۰/۷٪ از بیماران دچار عفونت هم‌زمان به هیپاتیت B و C بودند. سابقه اعتیاد و درمان آنتی‌رتروویرال نیز به ترتیب در ۳۸/۵۰٪ و ۵۰٪ از بیماران مثبت بود. در مجموع سه نفر از ۱۲۲ بیمار ارزیابی شده آلل HLA-B*57:01 مثبت داشتند که نشان‌دهنده فراوانی ۲/۴۶٪ (فاصله اطمینان ۰/۰۵ تا ۷/۳۰) بود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می‌دهد که فراوانی آلل HLA-B*57:01 در جمعیت ایرانی ۲/۵٪ است. این میزان، مشابه جمعیت‌های دیگر در خاورمیانه است اما از برخی جمعیت‌های آسیای جنوب شرقی، اروپایی و آمریکایی کم‌تر است.

کلمات کلیدی: ایدز، آباکاویر، آنتی‌ژن HLA-B*57:01، واکنش افزایش حساسیت.

محبوبه حاجی عبدالباقی^۱
مهرناز رسولی نژاد^۱، لادن عباسیان^۱
علی اکبر امیر زرگر^۲
حمید عمادی کوچک^۱
پردیس مرادنژاد^{۱*}، ناصح محمدی^۳
علی پاشایی زنجانی^۱، سعید بیان الحق^۴
پریسا صدرپور^۴

۱- مرکز تحقیقات ایدز ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه ویتره و رتین، فلوشیپ بیماری‌های شبکیه- کلینیک چشم رازی، تهران، ایران.

۴- مرکز تحقیقات ایدز ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی (ره)، دفتر گروه بیماری‌های عفونی

تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۸۱۱

E-mail: parmorad@gmail.com

مقدمه

برده می‌شود.^۱ مهم‌ترین عارضه جانبی آباکاویر، واکنش ایدیوسنکرا-تیک افزایش حساسیت است که به‌طور متوسط ۱۱ روز پس از مصرف دارو آغاز و با قطع مصرف دارو برطرف می‌گردد.^۲ چنانچه دارو پس از قطع درمان بار دیگر شروع شود، علائم ظرف چند ساعت پدیدار می‌گردند و می‌توانند مرگ‌بار باشند.^۳

واکنش افزایش حساسیت به آباکاویر با دارا بودن آلل 57:01 از خانواده HLA-B مرتبط شناخته شده است. در سال ۲۰۰۲، دو گروه

آباکاویر سولفات (Abacavir Sulfate) یکی از داروهای خانواده مهارکننده‌های ترانس کربیتاز نوکلئوزیدی معکوس (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI) است که جهت درمان ضدویروسی رتروویرال با فعالیت بالا (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART)، در ترکیب با داروهای دیگر به‌کار

بیماران ایرانی، به‌ویژه برای متخصصان عفونی که قصد تجویز آباکاویر را دارند، ضروری به‌نظر می‌رسد. با این همه، تا به حال مطالعه‌ای در این مورد در جمعیت بیماران HIV مثبت ایرانی انجام نگرفته است. از این‌رو، در بررسی حاضر، بر آن شدیم تا فراوانی آلل HLA-B*57:01 را در گروهی از بیماران مراجعه‌کننده به مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری بیمارستان امام خمینی (ره) تعیین کنیم. از آنجایی که مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری، مرکزی ارجاعی است و مراجعات مختلفی از سرتاسر ایران دارد، نتایج این مطالعه به‌خوبی می‌تواند نشان‌دهنده وضعیت اپیدمیولوژی آلل یاد شده بوده و از سوی متخصصان عفونی مشغول به‌کار در حوزه HIV/AIDS در ایران مورد استناد قرار گیرد.

روش بررسی

در این مطالعه که از نوع مقطعی (Cross-sectional) بود، از بیماران مراجعه‌کننده به مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری بیمارستان امام خمینی (ره) تهران در سال ۱۳۹۱، براساس حجم نمونه محاسبه‌شده، تعداد ۱۲۲ نفر به‌روش نمونه‌گیری غیرتصادفی در دسترس و براساس مراجعه انتخاب شدند. انتخاب بیماران به‌صورت هم‌زمان از بیماران HIV مثبت و بیماران HIV مثبتی که وارد مرحله ایدز شده‌اند صورت گرفت و تلاش شد تا از این دو گروه به نسبت برابر افرادی وارد مطالعه شوند. بر این اساس معیار ورود به مطالعه عفونت HIV تأیید شده توسط آزمایش ELISA و Western Blot بود و معیار خروج خاصی نیز مطرح نبود.

داده‌های بیماران انتخاب‌شده از روی فهرست بیماران در یک پرسش‌نامه از پیش طراحی‌شده ثبت و سپس در نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۲ وارد شد. نتایج آزمایش HLA-B*57:01 نیز به‌صورت جداگانه اندازه‌گیری و در پایگاه داده‌ها اضافه گردید.

فرایند انجام تعیین نوع آلل B57 که تحت عنوان Typing of the HLA-B57 alleles نامیده می‌شود با استفاده از روش Polymerase Chain Reaction- Sequence Specific Primers (PCR-SSP) در مرکز تحقیقات ایدز ایران به انجام رسید. این پژوهش به تصویب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران رسید. از تمامی شرکت‌کنندگان در این طرح پژوهشی رضایت‌نامه آگاهانه ورود به این طرح

پژوهشی مستقل از یک‌دیگر، این ارتباط را کشف نمودند.^{۵۶} شواهد متعددی پیش‌از انجام این مطالعات احتمال ارتباط افزایش حساسیت آباکاویر با خانواده HLA را مطرح کرده بود. نخست این‌که نشان داده شد که فراوانی رخداد واکنش افزایش حساسیت در نژادهای مختلف متفاوت است، از جمله این‌که واکنش در نژاد سیاه کم‌تر است.^۶ دوم آن‌که تجمع فامیلی در مورد این واکنش مشاهده می‌شود^۷ و سوم واکنش‌های متعدد دیگری نیز شناخته شده‌اند که سیری مشابه این واکنش دارند و ارتباط تثبیت‌شده‌ای میان آن‌ها و طیفی از آلل‌های HLA شناخته شده است.^{۹۸}

انجام تست ژنتیک و تعیین وضعیت آللی، به‌طور مشخص سبب کاهش بروز موارد حساسیت به‌دنبال مصرف دارو می‌شود. دستورکارهای متعددی از سوی انجمن‌های تخصصی عفونی و دارویی در مورد آباکاویر منتشر شده است.

انجمن طب HIV که شاخه‌ای از جامعه بیماری‌های عفونی آمریکا (Infectious Diseases Society of America, IDSA) است، از سال ۲۰۰۹ به دستورکار مراقبت‌های اولیه خود این پاراگراف را اضافه کرده است:^{۱۰} "آزمون برای HLA-B*57:01 بایستی پیش‌از شروع آباکاویر انجام گیرد و بیمارانی که ژنتیک مثبت دارند، نباید با این دارو تحت درمان قرار گیرند."^{۱۱} به‌علاوه توصیه می‌کند که بیماران نسبت به سابقه قبلی افزایش حساسیت با آباکاویر مورد پرسش قرار گیرند و در عین حال یادآوری می‌کند که آزمایش ژنتیک منفی بی‌گمان ردکننده افزایش حساسیت نیست، اگرچه احتمال آن پایین است. به‌همین جهت، هنگام ارایه نتایج آزمایش منفی به بیمار بایستی توضیحات لازم در این زمینه به بیماران ارایه شود.^{۱۰}

در نهایت این دستورکار، در مواردی که آزمایش یاد شده در دسترس نیست یا بیمار از انجام آن سرباز می‌زند یادآور می‌شود که معقول است که آباکاویر شروع شود، به‌شرطی که توضیحات لازم به بیمار داده شده و مانیتورینگ دقیق از لحاظ علائم و نشانه‌های افزایش حساسیت صورت گیرد.^{۱۰}

فراوانی آلل یادشده در میان بیماران HIV مثبت بررسی شده و نشان داده شده است که این فراوانی از صفر در برخی جمعیت‌ها تا ۱۱٪ در جمعیت‌های دیگر متغیر است. با توجه به نوسان قابل توجه فراوانی این آلل در جمعیت‌های مختلف که از ویژگی‌های HLA است، آگاهی از اپیدمیولوژی و فراوانی آلل HLA-B*57:01 در

کسانی بودند که درمان آنتی‌رتروویرال می‌گرفتند. شیوع عفونت هپاتیت B که با سرولوژی مثبت HbsAg تعیین شد، پایین و معادل ۱/۷٪ از بیمارانی بود که وضعیت سرولوژیک آن‌ها مشخص بود. در مقابل عفونت هپاتیت C که با مثبت شدن آنتی‌بادی ضد HCV تعیین شده بود، بسیار بالاتر و معادل ۴۰/۷٪ از بیمارانی بود که وضعیت سرولوژیک هپاتیت C در ایشان معلوم شده بود.

فراوانی HLA-B*57:01: در مجموع سه نفر از ۱۲۲ بیمار HLA-B*57:01 مثبت داشتند که فراوانی در نمونه برابر ۲/۴۶٪ بود. فاصله اطمینان ۹۵٪ فراوانی HLA-B*57:01 در بیماران HIV مثبت که به روش Wald اصلاح شده (۱۹۹۸) محاسبه شد [۷۲] از ۰/۰۰۵ تا ۷/۳۰٪ متغیر بود (شکل ۱).

مقایسه بیماران با و بدون HLA-B*57:01: نتایج مقایسه میان مقایسه جنسیت، سن، ابتلا به ایدز، درمان آنتی‌رتروویرال، سابقه اعتیاد

به صورت کتبی اخذ شد. هم‌چنین تاکید شد که در صورت عدم رضایت به شرکت در این پژوهش هیچ‌گونه نقصان و کاستی در فرایند درمان آن‌ها رخ نخواهد داد. پژوهشگران تمام مفاد بیانی‌ی اصول اخلاقی هلسینکی را رعایت کردند.

یافته‌ها

در این مطالعه، تعداد ۱۲۲ بیمار HIV مثبت وارد شدند که از این تعداد ۶۳ نفر (۵۱/۶٪) وارد مرحله ایدز شده و ۶۱ نفر (۵۰/۰٪) تحت درمان آنتی‌رتروویرال قرار داشتند. مشخصات اولیه بیماران در جدول ۱ ارائه شده است. حدود ۶۰٪ از بیماران را مردان تشکیل می‌دادند و کم‌ترین سن بیماران پنج سال و بیش‌ترین آن ۶۶ سال بود. تنها دو نفر از بیماران سابقه دریافت آباکاویر داشتند که ۳/۲۸٪ از

جدول ۱: اطلاعات پایه‌ی بیماران

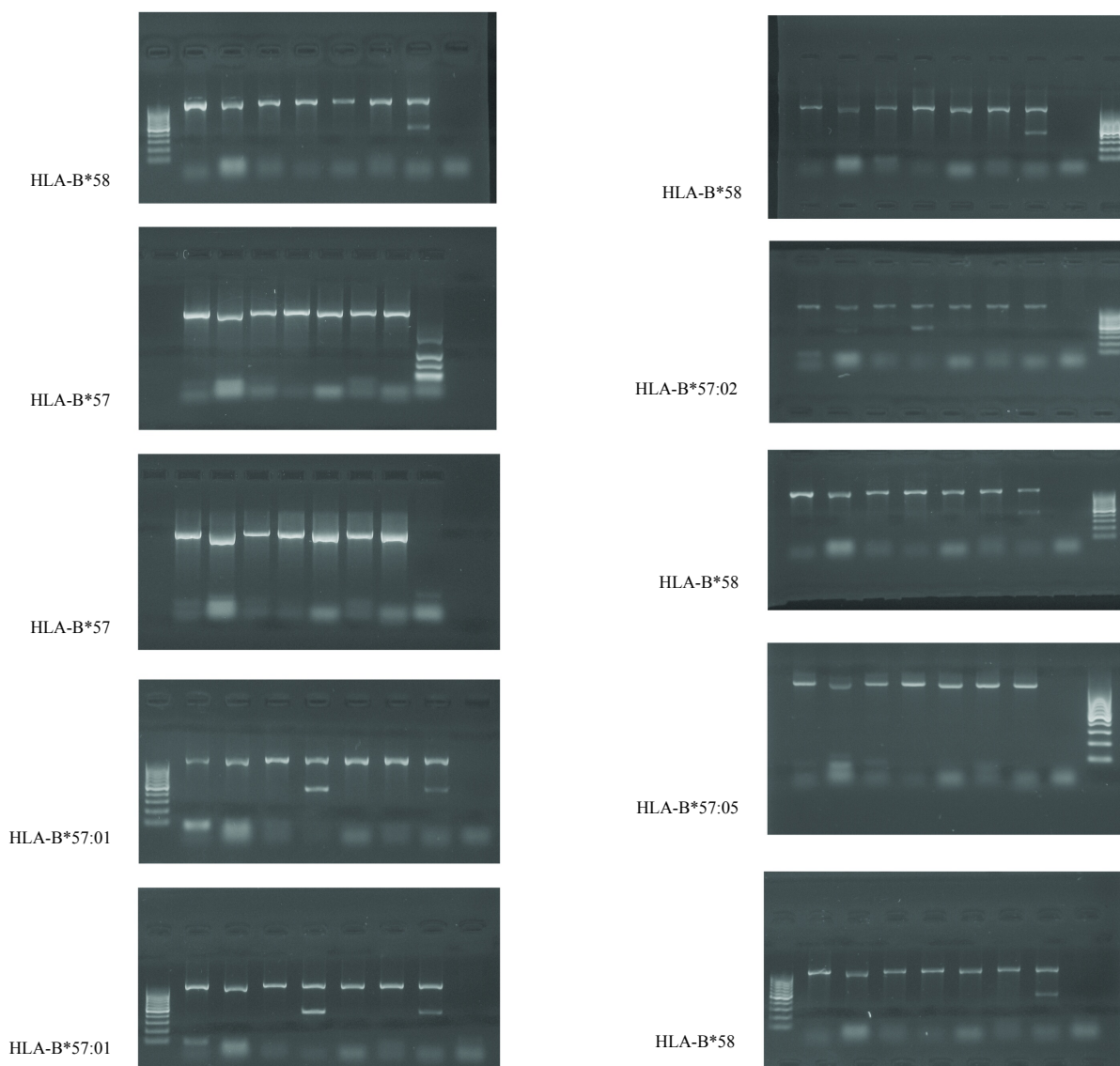
| تعداد (درصد) | جنسیت |
|--------------|-------------------------|
| ۷۳ (۵۹/۸) | مرد |
| ۴۹ (۴۰/۲) | زن |
| ۳۴/۳۰±۸/۷۴ | سن (سال) * |
| ۶۳ (۵۱/۶) | ابتلا به ایدز |
| | ابتلا به عفونت هپاتیت B |
| ۲ (۱/۶) | بله |
| ۷ (۵/۸) | نامشخص |
| | ابتلا به عفونت هپاتیت C |
| ۴۸ (۳۹/۳) | بله |
| ۴ (۳/۳) | نامشخص |
| ۶۱ (۵۰/۰) | درمان آنتی‌رتروویرال |
| | سابقه اعتیاد |
| ۴۷ (۳۸/۵) | بله |
| ۱ (۰/۸) | نامعلوم |
| ۲ (۱/۶) | سابقه دریافت آباکاویر |

* میانگین و انحراف معیار

جدول ۲: مقایسه جنسیت، سن، ابتلا به ایدز، درمان آنتی‌رتروویرال، سابقه اعتیاد و سابقه دریافت آباکاویر در بیماران با و بدون HLA-B*57:01

| P | HLA-B*57:01 مثبت | HLA-B*57:01 منفی | جنسیت |
|-------|------------------|------------------|-------------------------|
| | | | مرد |
| ۰/۹۹ | ۲ (۲/۷) | ۷۱ (۹۷/۳) | زن |
| | ۱ (۲/۰) | ۴۸ (۹۸/۰) | ابتلا به ایدز |
| | ۱ (۱/۶) | ۶۲ (۹۸/۴) | بله |
| ۰/۶۱۰ | ۲ (۳/۴) | ۵۷ (۹۶/۶) | خیر |
| | | | ابتلا به عفونت هپاتیت B |
| | ۰ (۰/۰) | ۲ (۱۰۰/۰) | بله |
| ۰/۹۹ | ۳ (۲/۷) | ۱۱۰ (۹۷/۳) | خیر |
| | | | ابتلا به عفونت هپاتیت C |
| | ۰ (۰/۰) | ۴۸ (۱۰۰/۰) | بله |
| ۰/۲۰۵ | ۳ (۴/۳) | ۶۷ (۹۵/۷) | خیر |
| | | | سابقه دریافت آباکاویر |
| | ۰ (۰/۰) | ۲ (۱۰۰/۰) | بله |
| ۰/۹۹ | ۳ (۲/۵) | ۱۱۷ (۹۷/۵) | خیر |

آزمون آماری مورد استفاده χ^2 بود



شکل ۱: نتیجه PCR-SSP در بیماران با آلل مثبت

فراوانی سایر HLAهای مرتبط با B*57:01: فراوانی سایر HLA-هایی که توسط کیت استفاده شده تعیین شدند، در نمودار ۱ آورده شده است.

آلل‌های B*57:02 و B*57:05 هر یک در یکی از بیماران مثبت بودند. دو نفر از بیماران از نظر B57 مثبت شدند. پنج نفر نیز دارای آلل B58 بودند. میان HLA-B58 و ابتلا به ایدز ارتباط معناداری مشاهده نشد ($P=0/99$) (شکل ۱).

و سابقه دریافت آباکویر در بیماران با و بدون HLA-B*57:01 در جدول ۲ آورده شده است. میان جنسیت بیماران و دارا بودن آلل ارتباطی وجود نداشت. میان ابتلا به ایدز و دارا بودن آلل ارتباطی وجود نداشت ($P=0/610$). میان دارا بودن آلل HLA-B*57:01 و ابتلا به هپاتیت B یا C نیز ارتباطی وجود نداشت (به ترتیب $P=0/99$ و $P=0/205$). تعداد دو نفر از بیماران سابقه دریافت آباکویر داشتند که هیچ‌یک از نظر HLA-B*57:01 مثبت نبودند.

آمریکا پایین‌تر است.^{۱۹-۱۵} مطالعه حاضر نشان می‌دهد که فراوانی آلل HLA-B*57:01 در جمعیت ایرانی ۲/۵٪ است. این میزان، مشابه جمعیت‌های دیگر در خاورمیانه است اما از برخی جمعیت‌های آسیای جنوب شرقی که به احتمال در زمینه اثرات انتخاب طبیعی و تکامل فراوانی بسیار بالایی در حد ۱۱٪ دارند، کم‌تر است.

به علاوه، فراوانی آلل در ایران از جمعیت‌های اروپایی و آمریکایی نیز کم‌تر است و با توجه به این‌که عمده دستورکارهای موجود مربوط به این کشورها هستند، انطباق و بومی‌سازی آن‌ها بایستی با توجه به فراوانی کم‌تر آلل در جمعیت ایرانی صورت گیرد. در نهایت بایستی خاطر نشان کرد که به دلیل حجم نمونه به نسبت پایین مطالعه حاضر، فاصله اطمینان محاسبه شده برای فراوانی آلل به نسبت بزرگ بوده و نمی‌توان با قطعیت در مورد تفاوت فراوانی مشاهده با جمعیت‌های دیگر اظهار نظر نمود. در شرایط فعلی، مطالعه حاضر با وجود محدودیت‌های منابع مالی، برای نخستین بار ایده‌ای کلی از فراوانی آلل HLA-B*57:01 در جمعیت ایرانی مبتلا به HIV به دست می‌دهد. برای تأیید نتایج مطالعه حاضر، نیاز به مطالعات مقطعی دیگری وجود دارد که در حد امکان با نمونه‌گیری از چندین مرکز ایدز در کشور و با در نظر گرفتن حجم نمونه‌ای بزرگ‌تر نسبت به مطالعه فعلی، برآورد دقیق‌تری از وضعیت آلل یادشده در کشور به دست بدهند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه و طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی فراوانی آلل HLA-B*57:01 در بیماران HIV مثبت مراجعه‌کننده به مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری بیمارستان امام خمینی در سال ۱۳۹۱" در مقطع دکترای تخصصی بیماری‌های عفونی و گرمسیری در سال ۱۳۹۲ و کد پایان‌نامه ۲۰۵ و کد طرح ۹۱-۰۱-۵۵-۱۷۳۴۹ می‌باشد که با حمایت مرکز تحقیقات ایدز ایران، مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری بیمارستان امام خمینی و گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.



نمودار ۱: فراوانی سایر آلل‌های تعیین‌شده در مطالعه

بحث

آباکاویر یکی از داروهای آنتی‌رتروویرال است که در درمان عفونت HIV کاربرد دارد. مهم‌ترین عارضه جانبی دارو واکنش افزایش حساسیت است که با آلل خاصی در HLA به نام HLA-B*57:01 مرتبط شناخته شده است. بیمارانی که حامل این آلل باشند با احتمال بسیار بالاتری نسبت به بیماران آلل منفی می‌توانند دچار واکنش افزایش حساسیت شوند. واکنش افزایش حساسیت می‌تواند ناگهانی و شدید بوده و حتی مرگ بیمار را در پی داشته باشد. پزشکان متخصص عفونی و سایر متخصصین فعال در زمینه عفونت HIV بایستی پیش‌از تجویز آباکاویر، از فراوانی آلل یادشده در جمعیت مبتلا آگاهی داشته باشند تا بتوانند در این زمینه تصمیمی آگاهانه و مبتنی بر شرایط بیمار بگیرند. با در نظر داشتن هدف یادشده، در این مطالعه، فراوانی HLA-B*57:01 در جمعیت بیماران HIV مثبت ایرانی، ۲/۵٪ برآورد گردید. عدد به دست آمده در مطالعه حاضر مشابه سایر مطالعات انجام شده در منطقه خاورمیانه است.^{۱۴-۱۱} فراوانی آلل در ایران، اما از اغلب کشورهای اروپایی و هم‌چنین

References

1. Foster R.H, Faulds D, Abacavir. *Drugs* 1998;55(5):729-36; discussion 737-8.
2. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the

- nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001;23(10):1603-14.
3. Peyriere H, Guillemin V, Lotthe A, Baillat V, Fabre J, Favier C, et al. Reasons for early abacavir discontinuation in HIV-infected patients. *Ann Pharmacother* 2003;37(10):1392-7.

4. Escaut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999;13(11):1419-20.
5. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore 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(9308):727-32.
6. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359(9312):1121-2.
7. Peyrière H, Nicolas J, Siffert M, Demoly P, Hillaire-Buys D, Reynes J. Hypersensitivity related to abacavir in two members of a family. *Ann Pharmacother* 2001;35(10):1291-2.
8. Park BK, Naisbitt DJ, Gordon SF, Kitteringham NR, Pirmohamed M. Metabolic activation in drug allergies. *Toxicology* 2001;158(1-2):11-23.
9. 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.
10. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, Emmanuel P, Anderson JR, Stone VE, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49(5):651-81.
11. Farjadian S, Naruse T, Kawata H, Ghaderi A, Bahram S, Inoko H. Molecular analysis of HLA allele frequencies and haplotypes in Baloch of Iran compared with related populations of Pakistan. *Tissue Antigens* 2004;64(5):581-7.
12. Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, Jones AR. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res* 2011;39(Database issue):D913-9.
13. Piancatelli D, Canossi A, Aureli A, Oumhani K, Del Beato T, Di Rocco M, et al. Human leukocyte antigen-A, -B, and -Cw polymorphism in a Berber population from North Morocco using sequence-based typing. *Tissue Antigens* 2004;63(2):158-72.
14. Sánchez-Velasco P, Karadsheh NS, García-Martín A, Ruíz de Alegría C, Leyva-Cobián F. Molecular analysis of HLA allelic frequencies and haplotypes in Jordanians and comparison with other related populations. *Hum Immunol* 2001;62(9):901-9.
15. Arrizabalaga J, Rodríguez-Alcántara F, Castañer JL, Ocampo A, Podzamczek D, Pulido F, et al. Prevalence of HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Spain (results of the EPI Study). *HIV Clin Trials* 2009;10(1):48-51.
16. Jilich D, Vraná M, Snopková S, Sedláček D, Kapla J, Rozsypal H, et al. Prevalence of human leukocyte antigen HLA-B*57:01 in HIV-infected subjects in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2011;19(3):128-30.
17. Orkin C, Sadiq ST, Rice L, Jackson F; UK EPI team. Prospective epidemiological study of the prevalence of human leukocyte antigen (HLA)-B*5701 in HIV-1-infected UK subjects. *HIV Med* 2010;11(3):187-92.
18. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Wnuk A, Urbańska A, Fuksińska K, Bander D et al. Introduction of pharmacogenetic screening for the human leukocyte antigen (HLA) B*5701 variant in Polish HIV-infected patients. *HIV Med* 2010;11(5):345-8.
19. Watson ME, Patel LG, Ha B, Wannamaker P, Cuffe R, Shaefer M. A study of HIV provider attitudes toward HLA-B 5701 testing in the United States. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23(11):957-63.

Prevalence of HLA-B*57:01 allele in HIV-infected patients in a university hospital in Tehran

Mahboobeh Haji-Abdolbaghi M.D.¹
 Mehrnaz Rasoolinejad M.D.¹
 Lادن Abbasian M.D.¹
 Aliakbar Amir Zargar Ph.D.²
 Hamid Emadi Koochak M.D.¹
 Pardis Moradnejad M.D.^{1*}
 Naseh Mohammadi M.D.³
 Ali Pashae Zanjani M.D.¹
 Saeed Bayanolhagh Ph.D.⁴
 Parisa Sadr Poor M.Sc.⁴

1- Iranian Research Center for HIV/AIDS, Iranian Institute for Reduction of High-Risk Behaviors, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Molecular Immunology Research Center, Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Vitreous and Retina, Vitreoretinal Consultant, Razi Eye Clinic, Tehran, Iran.

4- Iranian Research Center for HIV/AIDS, Iranian Institute for Reduction of High-Risk Behaviors, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Infectious Diseases, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
 Tel: +98-21-61192811
 E-mail: parmorad@gmail.com

Abstract

Received: 30 Nov. 2013 Accepted: 01 Feb. 2014 Available online: 01 Mar. 2014

Background: Abacavir is an anti-retroviral medication used to treat HIV infected/AIDS patients and its efficacy has been proven in randomized clinical trials. The most significant adverse reaction associated with abacavir is the acute hypersensitivity phenomenon which manifests in many forms and in severe cases could result in death. Hypersensitivity reaction to abacavir has been closely linked to the presence of HLA-B*57:01 allele. Avoidance of abacavir initiation in allele-positive patients is the most effective strategy in preventing possible severe hypersensitivity reactions. Previous epidemiologic studies have made great strides toward delineating HLA-B*57:01 allele frequency in different regions of the World and the available results indicate significant discrepancy between geographical regions. Despite these efforts, no study to date has determined the allele frequency among Iranian HIV-positive patients. The aim of the present study was to determine the proportion of allele-positive patients among a group of Iranian HIV-infected patients.

Methods: Between September 2012 and February 2013, 122 HIV-positive patients were selected among patients referred to Imam Khomeini Hospital's Consultation center for high risk behaviors using the convenience sampling method. Sampling scheme was designed in a manner to include equal number of infected patients with and without clinical Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Patient data was collected using available records and a blood sample for DNA analysis was also obtained. Presence of HLA-B*57:01 allele was determined using the Polymerase Chain Reaction- Sequence Specific Method (PCR-SSP).

Results: Seventy three patients (59.8%) were male. Co-infection with hepatitis B and C was observed in 1.7% and 40.7% of the patients, respectively. History of addiction and anti-retroviral therapy was positive in 50.0% and 60.7% of the patients, respectively. Overall, three patients were allele-positive which corresponds to a frequency of 2.46% (95% CI: 0.005-7.30). No association between presence of allele and investigated variables were identified.

Conclusion: Frequency of HLA-B*57:01 allele among a group of Iranian HIV-infected patients is estimated to be 2.5%. This rate is comparable to those reported in other Middle-Eastern countries, yet is relatively lower than reports generated from South-Eastern Asia, Europe, and the United States. Future studies with larger sample sizes are needed to corroborate these findings.

Keywords: abacavir, acquired immunodeficiency syndrome, HIV, HLA-B*57:01 antigen, hypersensitivity.