Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Determination of Oseltamivir Resistance Level by an H275Y Genotyping Assay among Influenza A (H1N1) Viruses in Hamadan Province, Iran

Shahab Mahmoudvand[1], Razieh Amini[2*], Farid Azizi Jalilian[1*], Mojtaba Hedayat Yaghoobi[3], Masoumeh Javaheri[4], Iraj Sedighi[5], Mojgan Mamani[6], Razieh Ezati[7], Jalaleddin Amiri[4], Masoud Saeedi Jam[2]

[1] Dept of Virology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
[2] Dept of Molecular Medicine and Genetics, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
[3] Dept of Infectious Diseases, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Alborz, Iran
[4] Health Deputy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
[5] Dept of Pediatric, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
[6] Dept of Infectious Diseases, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
[7] Dept of Molecular Virology, Farzan Pathobiology and Molecular Laboratory, Hamadan, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 14 September 2021
Revised: 14 February 2022
Accepted: 10 April 2022
Published Online: 23 July 2022

**** Correspondence to:***
Razieh Amini
Dept of Molecular Medicine and Genetics, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
Email:
ra.amini@umsha.ac.ir

Farid Azizi Jalilian
Dept of Virology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
Email:
azizifarid@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Epidemics and deaths caused by influenza viruses are an important concern worldwide. The use of neuraminidase inhibitors such as oseltamivir is an effective and valuable way to treat the diseases caused by these viruses. However, the mutation in several parts of the gene leads to the emergence of drug-resistant strains, and an ever-increasing rise in drug-resistant strains is a global problem. Histidine-to-tyrosine mutation at position 275 (H275Y) of neuraminidase protein is one of the most common oseltamivir resistance mutations. This study aimed to detect H275Y mutation in influenza A (H1N1) virus circulating in the Hamadan province of Iran using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Material & Methods: This cross-sectional study was conducted on 110 swab samples isolated from patients with suspected influenza virus infection between 2015 and 2016. Ribonucleic acid (RNA) was extracted from samples and the RT-PCR method was used to determine virus types and subtypes. The positive samples were evaluated for detection of H275Y mutation using RT-PCR.
(Ethic code: IR.UMSHA.REC.1400.917)

Findings: Out of 110 patients in this study, 50 (45%) were females and 60 (55%) were males. The mean±SD age of participants was 40.74±2.42 years. Influenza A (H1N1) virus was found in 22 (20%) out of 110 patients, including 9/50 (18%) females and 13/60 (21.7%) males. There was no significant relationship between the virus and gender (P=0.81). No drug resistance related to H275Y mutation was observed in 22 positive cases.

Discussion & Conclusion: The findings indicated that no drug resistance mutations have occurred, and oseltamivir is still an appropriate option to treat infections caused by the influenza virus in Hamadan province, Iran. However, due to the increasing number of resistant strains, an annual review of oseltamivir resistance is recommended and further studies are needed in this regard.

Keywords: Drug resistance, Influenza A (H1N1) virus, Oseltamivir

➢ **How to cite this paper**

Mahmoudvand Sh, Amini R, Azizi Jalilian F, Hedayat Yaghoobi M, Javaheri M, Sedighi, Sedighi I, Mamani M, Ezati R, Amiri J, Saeedi Jam M. Determination of Oseltamivir Resistance Level by an H275Y Genotyping Assay among Influenza A (H1N1) Viruses in Hamadan Province, Iran. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(3): 55-61.

© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-08-16]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.1.4]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.55]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام

JIUMS

P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸

E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

بررسی میزان مقاومت داروی اوسلتامی ویر با استفاده از سنجش ژنوتایپ H275Y در میان ویروس‌های آنفلوانزای A(H1N1) در استان همدان

شهاب محمودوند[۱]، راضیه امینی[۲*]، فرید عزیزی جلیلیان[۱*]، مجتبی هدایت یعقوبی[۳]، معصومه جواهری[۴]، ایرج صدیقی[۵]، مژگان ممانی[۶]، راضیه عزتی[۷]، جلال‌الدین امیری[۴]، مسعود سعیدی‌جم[۲]

[۱] گروه ویروس‌شناسی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

[۲] گروه پزشکی مولکولی و ژنتیک، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

[۳] گروه عفونی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، البرز، ایران

[۴] معاونت بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

[۵] گروه کودکان، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

[۶] گروه عفونی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

[۷] بخش ویروس‌شناسی مولکولی، آزمایشگاه پاتوبیولوژی و مولکولی فرزان، همدان، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۲۳

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۱/۲۱

تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۵/۰۱

نویسنده مسئول:

راضیه امینی

گروه پزشکی مولکولی و ژنتیک، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

Email:
ra.amini@umsha.ac.ir

فرید عزیزی جلیلیان

گروه ویروس‌شناسی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

Email:
azizifarid@gmail.com

چکیده

مقدمه: همه‌گیری‌ها و مرگ‌ومیر ناشی از ویروس‌های آنفلوانزا در سراسر جهان یک نگرانی مهم به‌شمار می‌رود. استفاده از داروهای ضدویروسی مهارکنندهٔ نورامینیداز (NA) مانند اوسلتامی ویر، روش مؤثر و ارزشمندی در درمان این ویروس‌ها است، هرچند جهش در چند بخش از این ژن، موجب به وجود آمدن سویه‌های مقاوم به دارو می‌شود و افزایش روزافزون سویه‌های مقاوم به دارو یک مشکل جهانی است. یکی از شایع‌ترین جهش‌های مقاومت دارویی به اوسلتامی ویر، جهش جایگزینی اسید آمینهٔ هیستیدین به تیروزین در موقعیت ۲۷۵ (H275Y) در پروتئین نورامینیداز است. هدف این مطالعه شناسایی جهش H275Y در ویروس‌های آنفلوانزای A/H1N1 در گردش در استان همدان با استفاده از روش Real-time RT PCR بود.

مواد و روش ها: این مطالعه به‌صورت مقطعی روی ۱۱۰ نمونه سواب مشکوک به ویروس آنفلوانزا جداشده بین سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۴ انجام شد. ابتدا RNA نمونه‌ها استخراج گردید و سپس برای تعیین تایپ و ساب‌تایپ ویروس آنفلوانزا، از روش Real-time RT PCR استفاده شد. پس از آن، نمونه‌های مثبت برای شناسایی جهش H275Y با روش Real-time RT PCR ارزیابی گردیدند.

یافته‌ها: در این مطالعه از مجموع ۱۱۰ بیمار، ۵۰ (۴۵ درصد) نفر زن و ۶۰ (۵۵ درصد) نفر مرد بودند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان در این پژوهش برابر با ۴۰/۷۴±۲/۴۲ سال بود. ویروس آنفلوانزا A/H1N1 در ۲۲ نفر (۲۰ درصد موارد) یافت شد، به این صورت که ۱۳ مورد (۲۱/۷ درصد) در مردان و ۹ مورد (۱۸ درصد) در زنان مشاهده گردید. در بررسی ارتباط میان جنس و ابتلا به ویروس آنفلوانزا، رابطهٔ معنی‌داری دیده نشد (P=0.81)؛ همچنین باید اشاره کرد که از مجموع ۲۲ نمونهٔ مثبت، در هیچ‌کدام از موارد جهش مقاومت دارویی H275Y مشاهده نگردید.

بحث و نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه نشان داد که هیچ جهش مقاومت دارویی اتفاق نیفتاده است و همچنان داروی اوسلتامی ویر گزینهٔ مناسبی برای درمان این ویروس در همدان است؛ اما با توجه به افزایش روزافزون سویه‌های مقاوم، بررسی سالیانهٔ مقاومت به این دارو توصیه می‌گردد و به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است.

واژه‌های کلیدی: اوسلتامی ویر، مقاومت دارویی، ویروس آنفلوانزای A/H1N1

استناد: محمودوند، شهاب؛ امینی، راضیه؛ عزیزی جلیلیان، فرید؛ هدایت یعقوبی، مجتبی؛ جواهری، معصومه؛ صدیقی، ایرج؛ ممانی، مژگان؛ عزتی، راضیه؛ امیری، جلال الدین؛ سعیدی جم، مسعود. بررسی میزان مقاومت داروی اوسلتامی ویر با استفاده از سنجش ژنوتایپ H275Y در میان ویروس‌های آنفلوانزای A(H1N1) در استان همدان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، شهریور ۱۴۰۱؛۳۰(۳): ۶۱-۵۵.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-08-16]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.1.4]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.55]

CC BY NC

حق‌مؤلف © نویسندگان

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-08-16]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.1.4]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.55]

مقدمه

بیماری آنفلوانزا یکی از عفونت‌های حاد دستگاه تنفسی است که عمدتاً توسط ویروس‌های آنفلوانزا ایجاد می‌شود (۱). ویروس‌های آنفلوانزا در خانوادهٔ اورتومیکسوویریده قرار دارند. این خانواده ۷ جنس دارد که ویروس‌های آنفلوانزای A، B، C و D به‌ترتیب در جنس‌های Alphainfluenzavirus، Betainfluenzavirus، Gammainfluenzavirus و Deltainfluenzavirus جای می‌گیرند. ژنوم این ویروس‌ها به‌صورت RNA تک‌رشته‌ای است (۲). اهمیت آنفلوانزا در سرعت انتشار و تعداد بالای موارد مرگ‌ومیر ناشی از آن است و به این سبب، به‌عنوان یک نگرانی مهم در سراسر جهان محسوب می‌شود (۳). این ویروس ۹ پروتئین دارد که شامل نوکلئوپروتئین (NP)، اجزای پلیمرازی (PA، PB2 وPB1)، پروتئین ماتریکس (M1)، گلیکوپروتئین‌های هماگلوتینین (HA) و نورامینیداز (NA)، پروتئین کانال یونی (M2) و پروتئین های NS1 و NS2 است (۴). در سراسر جهان پیشگیری و درمان این ویروس از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و در بسیاری از کشورها موردتوجه است. تاکنون دو کلاس از داروهای ضدویروسی برای درمان اختصاصی این ویروس در دسترس است که هدف اصلی آن ها مهار عملکرد ژن های NA و M2 است (۵). داروهای آمانتادین و ریمانتادین به‌عنوان مهارکنندهٔ کانال یونی M2 ضد آنفلوانزای نوع A و داروهای اوسلتامی ویرو (تامی فلو)، زانامی ویر (رلنزا)، لانینامی ویر و پرامی ویر به‌عنوان مهارکننده‌های نورامینیداز ویروس آنفلوانزای نوع A و B هستند (۷، ۶). داروهای مهارکنندهٔ نورامینیداز، عملکرد آنزیم نورامینیداز ویروسی را مهار می کنند. این آنزیم در ویروس آنفلوانزا موجب رهاسازی ویروس از سلول های آلوده و متعاقب آن، جلوگیری از تجمع ویروس پیش از شروع چرخهٔ عفونی بعدی می‌شود (۸). افزایش سویه‌های مقاوم به این داروها یک مشکل بزرگ جهانی است. در سال‌های اخیر، چندین مورد از سویه‌های مقاوم به اوسلتامی ویر در ویروس‌های آنفلوانزای A/H1N1 مشاهده‌شده است که در اثر جهش‌های معین در ژن NA رخ می‌دهد (۱۲-۹). یکی از شایع‌ترین جهش‌های مقاومت دارویی به اوسلتامی ویر، جهش جایگزینی اسید آمینهٔ هیستیدین به تیروزین در موقعیت ۲۷۵ (H275Y) در پروتئین نورامینیداز است (۱۴، ۱۳). اخیراً جهش دیگری با جانشینی اسید آمینهٔ سرین به آسپارژین (S247N) در پروتئین نورامینیداز مشاهده شده که همراه با کاهش حساسیت به مهارکننده‌های نورامینیداز است (۱۵، ۸).

در حال حاضر، از روش‌های فنوتایپینگ و ژنوتایپینگ برای ارزیابی حساسیت این ویروس به مهارکننده‌های نورامینیداز استفاده می‌شود. روش فنوتایپینگ بسیار گران و وقت‌گیر است؛ بنابراین، استفاده از روش‌های ژنوتایپینگ مانند Real-time RT-PCR برای تشخیص این جهش‌ها مناسب‌تر است (۱۶).

ازآنجا که مطالعه‌ای در استان همدان در زمینهٔ بررسی مقاومت به اوسلتامی ویر انجام نگرفته و مقاومت به این دارو تاکنون نیز گزارش نشده است، هدف این مطالعه بررسی شیوع ویروس‌های آنفلوانزای A/H1N1 مقاوم به اوسلتامی ویر با استفاده از سنجش ژنوتایپ H275Y با روش Real-time RT PCR روی نمونه سواب حلق و بینی در استان همدان بود.

مواد و روش ها

این مطالعه به‌صورت مقطعی با استفاده ۱۱۰ نمونه سواب مشکوک به ویروس آنفلوانزای جداشده از بیماران، بین سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۴، واقع در مرکز تحقیقات آنفلوانزا برای تعیین تایپ و ساب تایپ ویروس آنفلوانزا در استان همدان انجام گرفت (با کد اخلاق (IR.UMSHA.REC.1400.917) . نمونه‌های سواب بلافاصله پس از نمونه‌گیری وارد محیط انتقالی گردیدند و به مرکز تحقیقات آنفلوانزا انتقال داده شدند و تا زمان انجام آزمایش، در دمای ۷۰- درجهٔ

سانتی‌گراد نگهداری گردیدند؛ سپس با توجه به هدف این مطالعه که مبنی بر استفاده از روش Real-time RT PCR بود، RNA نمونه‌ها با استفاده از کیت High Pure Viral Nucleic Acid kit (Roche) ساخت کشور آلمان، با توجه به دستورالعمل کیت استخراج شد. نمونه‌های استخراج‌شده تا زمان انجام آزمایش‌های بیشتر در فریزر ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری گردیدند.

پس از استخراج RNA، سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA شرکت یکتا تجهیز ساخت کشور ایران، با توجه به دستورالعمل کیت صورت گرفت. واکنش Real Time RT PCR با استفاده از کیت genesig ساخت کشور انگلستان (genesig® real-time PCR mutation detection/allelic discrimination) به‌صورت ذیل انجام شد: ۱۰ میکرولیتر OneStep Master Mix، ۱ میکرولیتر از پروب، ۴ میکرولیتر از آب RNase/DNase free، به‌علاوه ۵ میکرولیتر از RNA. آزمایش Real Time RT PCR با استفاده از دستگاه LightCycler® 96 System-Roche و طبق برنامهٔ دمایی و زمانی ذیل صورت گرفت: ۱ سیکل با دمای ۵۰ درجهٔ سانتی‌گراد ۲ دقیقه، ۱ سیکل با دمای ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد ۱۰ دقیقه و ۴۵ سیکل با دمای ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد ۶۰ ثانیه.

پس از انجام Real time RT PCR، نمونه‌های مثبت انتخاب‌شده و طبق روش ذیل، ژنوتایپینگ با استفاده از کیت genesig (genesig® Advanced Kit) انجام شد: ۱۰ میکرولیتر از OneStep 2X RT-qPCR Master Mix، ۱ میکرولیتر از Swine H275Y primer، ۴ میکرولیتر از آب RNase/DNase free به همراه ۵ میکرولیتر از نمونهٔ مثبت مرحلهٔ پیش. برنامهٔ زمانی و دمایی دستگاه به این صورت تنظیم گردید: ۱ سیکل با دمای ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد ۲ دقیقه، ۴۵ سیکل با دمای ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد ۱۰ ثانیه و ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد ۶۰ ثانیه.

یافته ها

در این مطالعه، ۱۱۰ بیمار مبتلا به علائم آنفلوانزا و مشکوک به ویروس آنفلوانزا از شهرهای مختلف استان بررسی شد (شامل: ۶۷ نمونه از همدان، ۱۰ نمونه از نهاوند، ۹ نمونه از رزن، ۹ نمونه از اسدآباد، ۷ نمونه از تویسرکان، ۵ نمونه از بهار و ۳ نمونه از کبودرآهنگ). علائم بالینی در هر ۲ گروه افراد شرکت‌کننده در جدول شمارهٔ ۱ آمده است. در این پژوهش، ۴۵ درصد (۵۰ نمونه) بیماران را خانم‌ها و ۵۵ درصد (۶۰ نمونه) را آقایان تشکیل دادند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان در این پژوهش برابر با ۲/۴۲±۴۰/۷۴ سال بود. از مجموع ۱۱۰ نمونه، ویروس آنفلوانزا در ۲۲ نفر (۲۰ درصد موارد) یافت شد که در این میان، ۱۳ مورد (۲۱/۷ درصد) در مردان و ۹ مورد (۱۸ درصد) در زنان مشاهده گردید.

در بررسی ارتباط میان جنس و ابتلا به ویروس آنفلوانزا، با استفاده از آزمون Fisher's Exact Test رابطهٔ معنی‌داری دیده نشد (P=0.81)؛ همچنین باید اشاره کرد که در این مطالعه از مجموع ۲۲ نمونهٔ مثبت، در هیچ‌کدام از موارد جهش مقاومت دارویی H275Y مشاهده نگردید و در همهٔ نمونه‌ها حساسیت به این دارو دیده شد (جدول شمارهٔ ۱).

جدول شمارهٔ ۱. مقایسهٔ علائم بالینی در ۲ گروه آنفلوانزا مثبت و آنفلوانزا منفی

وضعیت بیمار	آنفلوانزا مثبت	آنفلوانزا منفی
تب	۱۸ (۸۱/۸ درصد)	۷۰ (۷۹/۵ درصد)
گلودرد	۷ (۳۱/۸ درصد)	۲۸ (۳۱/۸ درصد)
سرفه	۰ (۰ درصد)	۱ (۱/۱ درصد)
تنگی نفس	۰ (۰ درصد)	۱ (۱/۱ درصد)
تنفس دشوار	۳ (۲۳/۶ درصد)	۲۳ (۲۶/۱ درصد)
خلط خونی	۹ (۴۰/۹ درصد)	۳۳ (۳۷/۵ درصد)
ناراحتی قفسهٔ سینه	۳ (۱۳/۶ درصد)	۱۱ (۱۲/۵ درصد)
افت فشارخون	۳ (۱۳/۶ درصد)	۲۳ (۲۶/۱ درصد)
خواب‌آلودگی	۰ (۰ درصد)	۲ (۲/۳ درصد)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-08-16]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.1.4]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.55]

بحث و نتیجه‌گیری

همه‌گیری‌ها و مرگ‌ومیر ناشی از ویروس‌های آنفلوانزا در سراسر جهان یک نگرانی مهم به‌شمار می‌رود. ویروس‌های آنفلوانزا سالیانه حدود ۲۰ درصد از جمعیت جهان را درگیر می‌کند و ۵۰۰ هزار نفر به علت عوارض ناشی از عفونت با این ویروس‌ها جان خود را از دست می‌دهند (۱۷). برای پیشگیری و درمان عفونت ویروس‌های آنفلوانزا از واکسیناسیون و داروهای ضدویروسی استفاده می‌شود (۱۸). داروهای ضدویروسی منابع ارزشمندی هستند که برای درمان عفونت در انسان به‌کار می‌روند و هرساله باعث نجات جان میلیون‌ها نفر در جهان می‌شوند. ظهور سویه‌های مقاوم به داروهای ضدویروسی سلامت جامعه و اقتصاد کشورها را با تهدید مواجه کرده است، به‌طوری‌که این مسئله به یکی از پراهمیت‌ترین مسائل جهانی بهداشت عمومی تبدیل‌شده است. مقاومت به داروی اوسلتامی ویر در ویروس A/H1N1 ارتباط بسیار نزدیکی با دو جهش شایع H275Y و S247N دارد. سویه‌هایی با جهش H275Y اهمیت بیشتری دارند؛ زیرا باعث تکثیر سریع ویروس می‌شوند و درنتیجه، به انتشار آن در سراسر جهان کمک می‌کنند (۱۹). با توجه به اهمیت ویروس آنفلوانزا در جهان، شناسایی و غربالگری این جهش‌ها در سویه‌های مقاوم به دارو از اهمیت زیادی برخوردار است.

مقاومت به اوسلتامی ویر در ویروس آنفولانزای A/H1N1 در کشورهای مختلفی بررسی‌شده و نتایج متفاوتی داشته است. در این مطالعه، ۱۱۰ نمونهٔ مشکوک به ویروس آنفلوانزا ارزیابی گردید که ویروس آنفلوانزا در ۲۲ مورد (۲۰ درصد) یافت شد و در هیچ‌یک از موارد مثبت هیچ‌گونه موتانت مقاوم H275Y با استفاده از روش Real-time RT PCR مشاهده نگردید. در مطالعهٔ دیگری که در ایران و در شهر شیراز در سال ۲۰۱۳-۲۰۱۲، روی ویروس A(H1N1)pdm09 انجام شد، در همهٔ موارد حساسیت به داروی اوسلتامی ویر گزارش گردید و هیچ‌گونه مقاومتی دیده نشد (۲۰). نتایج مطالعهٔ انجام‌شده در تهران به‌منظور بررسی مقاومت به داروی اوسلتامی ویر در ویروس آنفولانزای A/H1N1 بیانگر آن بود که از ۵۱ مورد مثبت، ۴ مورد جهش مقاومت دارویی H275Y داشتند (۱۱). در بررسی‌ای که در ژاپن بین سال‌های ۲۰۰۷-۲۰۰۴ صورت گرفت، مقاومت به اوسلتامی ویر کمتر از ۱ درصد گزارش شد (۲۱). در این مطالعه نیز هیچ‌گونه جهش مقاومت دارویی مشاهده نگردید و همهٔ نمونه‌ها حساس به دارو بودند. بین سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۰۹ در لبنان، ۳۰ نمونهٔ مثبت آنفولانزای A(H1N1)pdm09 از ۱۹۷ بیمار مشکوک به آنفولانزا جداسازی شد که یک مورد مقاومت به اوسلتامی ویر مشاهده گردید (۲۲). مطالعهٔ دیگری در تایوان بین سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۰۹ انجام شد که ۱۵ نمونه (۱/۱ درصد) از ۱۳۲۵ مورد مثبت برای A(H1N1)pdm09 به اوسلتامی ویر مقاوم بودند (۲۳). در مطالعه‌ای که در کشور آرژانتین در سال ۲۰۱۱ صورت گرفت، میزان مقاومت دارویی در ویروس آنفولانزای A/H1N1، ۳۴/۳ درصد گزارش شد و پس از بررسی سکانس مشخص گردید که در همهٔ موارد، جهش H275Y در پروتئین نورامینیداز اتفاق افتاده است (۱۲). در مطالعهٔ انجام‌شده در تایلند در سال ۲۰۰۹، میزان مقاومت به اوسلتامی ویر در ویروس آنفولانزای A/H1N1 ۴۰ درصد گزارش شد (۱۰). در یک مطالعه در کشور آمریکا بین سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۰۹ مشخص گردید که ۳۸ درصد از نمونه‌های مثبت آنفولانزای A(H1N1)pdm09 به اوسلتامی ویر مقاومت داشتند که در ۱۶ درصد از موارد، جهش H275Y دیده شد (۲۴). در مطالعهٔ دیگری که در آمریکا در سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۰۸ صورت گرفت، از ۸۹۹ نمونهٔ مثبت A/H1N1، در ۵۱۴ مورد (۵۷ درصد) مقاومت دیده شد (۲۵).

با توجه به پایش های انجام‌شده در سراسر دنیا و افزایش روزافزون سویه‌های مقاوم، شناسایی مقاومت دارویی و بررسی جهش‌ها با استفاده از روش‌های دقیق و سریع برای تبیین راهبرد درمانی مناسب و مؤثر، به‌منظور کنترل ویروس آنفلوانزا امری ضروری است. روش Real-time RT PCR روشی بسیار مؤثر و سریع در تشخیص جهش‌های مقاومت دارویی است؛ درنتیجه توصیه می‌شود که برای شروع درمان

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-08-16]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.1.4]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.55]

ابتدا ویروس‌های در گردش از لحاظ تغییرات مربوط به مقاومت دارویی با استفاده از روش‌های دقیق بررسی گردند و اگر جهش شناسایی شد، راهبرد درمانی متفاوتی اتخاذ گردد؛ برای مثال، زانامی ویر به‌عنوان داروی جایگزین به‌کار رود؛ همچنین پیشنهاد می‌شود که با توجه به تغییرات آنتی‌ژنی و ژنتیکی این ویروس، تغییرات ژن M2 نیز بررسی گردد تا در صورت پیدایش سویه‌های حساس به این دارو، امکان استفادهٔ دوباره از داروهای آدامانتین در پیشگیری و درمان ویروس‌های آنفلوانزا ایجاد شود. یافته‌های مطالعهٔ ما مؤید این مطلب است که همچنان داروی اسلتامی ویر می‌تواند گزینهٔ مناسبی برای درمان آنفلوانزای A/H1N1 در همدان باشد؛ اما با توجه به افزایش جهانی ویروس‌های مقاوم به دارو، بررسی سالیانهٔ مقاومت به این دارو توصیه می‌گردد؛ بنابراین، به مطالعات بیشتری در ایران در زمینهٔ بررسی جهش‌های مقاوم به دارو نیاز است.

تشکر و قدردانی

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان به‌سبب حمایت مالی از این مطالعه در قالب طرح شمارهٔ ۹۵۰۵۱۹۲۸۶۸ و همچنین از زحمات همهٔ کارکنان درمانی و بهداشتی استان همدان که در انجام این تحقیق ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می کنند که هیچ تضادی در منافع ندارند.

کد اخلاق: IR.UMSHA.REC.1400.917

References

1. Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, Rees A, Simpson EL, Read RC, et al. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. J Infect 2011; 62:14-25. doi: 10.1016/j.jinf.2010.10.003.
2. Cox N, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. Annu Rev Med. 2000;51:407-21. doi: 10.1146/annurev.med.51.1. 407.
3. Fischer WA, 2nd, Gong M, Bhagwanjee S, Sevransky J. Global burden of influenza as a cause of cardiopulmonary morbidity and mortality. Glob heart 2014; 9:325-36. doi: 10.1016/j.gheart.2014.08.004.
4. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. Vaccine. 2008;26: D49-D53. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.039.
5. Das K, Aramini JM, Ma L-C, Krug RM, Arnold E. Structures of influenza A proteins and insights into antiviral drug targets. Nat Struct Mol Biol ۲۰۱۰; 17:530-8. doi: 10.1038/nsmb.1779.
6. Ikematsu H, Kawai N. Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9:851-7. doi: 10.1586/eri.11.112.
7. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2803-12. doi: 10.1128/AAC. 01718-10.
8. Dapat IC, Dapat C, Baranovich T, Suzuki Y, Kondo H, Shobugawa Y, et al. Genetic characterization of human influenza viruses in the pandemic (2009–2010) and post-pandemic (2010–2011) periods in Japan. PLoS One. 2012;7: e36455. doi: 10.1371/journal.pone.0036455.
9. Chidlow GR, Harnett GB, Williams SH, Tempone SS, Speers DJ, Hurt AC, et al. The detection of oseltamivir-resistant pandemic influenza A/H1N1 2009 viruses using a real-time RT-PCR assay. J Virol Methods 2010; 169:47-51. doi: 10.1016/j.jviromet.2010.06.014.
10. Bai GR, Chittaganpitch M, Kanai Y, Li YG, Auwanit W, Ikuta K, et al. Amantadine-and oseltamivir-resistant variants of influenza A virus in Thailand. Biochem Biophys Res Commun 2009;390:897-901. doi: 10.1016/j.bbrc.2009. 10.071.
11. Moradi A, Nadji SA, Tabarsi P, Hashemian SM, Marjani M, Sigaroodi A, et al. Prevalence of Oseltamivir-Resistant 2009 H1N1 Influenza Virus among Patients with Pandemic 2009 H1N1 Influenza infection in NRITLD, Tehran, Iran. Tanaffos 2011; 10:8
12. Pontoriero A, Baumeister E, Campos AM, Savy VL. Virological surveillance and antiviral resistance of human influenza virus in Argentina, 2005-2008. Rev Panam Salud Publica 2011;30:634-40. doi: 10.1590/s1020-49892011001200023.
13. Smith JR, Rayner CR, Donner B, Wollenhaupt M, Klumpp K, Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal, pandemic, and avian influenza: a comprehensive review of 10-years clinical experience. Adv Ther 2011; 28:927-59. doi: 10.1007/s12325-011-0072-7.
14. Gioula G, Melidou A, Exindari M, Papoutsi N, Chatzidimitriou D, Dotis J, et al. Oseltamivir-resistant influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus in Northern Greece. Hippokratia 2011; 15:272.
15. Takayama I, Nakauchi M, Fujisaki S, Odagiri T,

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-08-16]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.1.4]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.55]

Tashiro M, Kageyama T. Rapid detection of the S247N neuraminidase mutation in influenza A (H1N1) pdm09 virus by one-step duplex RT-PCR assay. J Virol Methods 2013; 188:73-5. doi: 10.1016/j.jviromet.2012.12.005.
16. Okomo-Adhiambo M, Sheu TG, Gubareva LV. Assays for monitoring susceptibility of influenza viruses to neuraminidase inhibitors. Influenza Other Respir Viruses 2013;7:44-9. doi: 10.1111/ irv.12051.
17. Choi W-Y, Kim S, Lee N, Kwon M, Yang I, Kim M-J, et al. Amantadine-resistant influenza A viruses isolated in South Korea from 2003 to 2009. Antiviral Res 2009; 84:199-202. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.08.006.
18. Jandaghi N, Azad TM, Nadji S, Yavarian J, Naseri M, Salimi V, et al. Sequence and phylogenetic analyses of neuraminidase gene of Iranian seasonal influenza H1N1 viruses from 2005-2009 and corresponding vaccine strains. Acta Virol 2010; 54:205-10. doi: 10.4149/av_ 2010_03_205.
19. Jacks A, Ollgren J, Ziegler T, Lyytikäinen O. Influenza-associated hospitalisations in Finland from 1996 to 2010: unexpected age-specific burden during the influenza A (H1N1) pdm09 pandemic from 2009 to 2010. Eurosurveillance 2012; 17:20276.
20. Khodadad N, Moattari A, Shamsi Shahr Abadi M, Kadivar MR, Sarvari J, Tavakoli F, et al. Prevalence of Influenza A(H1N1) pdm09 Virus Resistant to Oseltamivir in Shiraz, Iran, During 2012 - 2013. Jundishapur J Microbiol 2015;8: e23690-e. doi: 10.5812/jjm.23690.
21. Zambon MC. Surveillance for antiviral resistance. Influenza Other Respir Viruses 2013;7:37-43. doi.org/10.1111/irv.12050.
22. Zaraket H, Kondo H, Tabet C, Hanna-Wakim R, Suzuki Y, Dbaibo GS, et al. Genetic diversity and antiviral drug resistance of pandemic H1N1 2009 in Lebanon. J Clin Virol 2011; 51:170-4. doi: 10.1016/j.jcv.2011.04.001.
23. Yang JR, Huang YP, Chang FY, Hsu LC, Huang HY, Pan YT, et al. Characterization of oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) pdm09 viruses in Taiwan in 2009–2011. J Med Virol 2013; 85:379-87. doi: 10.1002/jmv.23482.
24. Nguyen HT, Trujillo AA, Sheu TG, Levine M, Mishin VP, Shaw M, et al. Analysis of influenza viruses from patients clinically suspected of infection with an oseltamivir resistant virus during the 2009 pandemic in the United States. Antiviral Res 2012; 93:381-6. doi: 10.1016/j.antiviral. 2012.01.006.
25. Whitley RJ, Boucher CA, Lina B, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus A, Schutten M, et al. Global assessment of resistance to neuraminidase inhibitors, 2008–2011: The Influenza Resistance Information Study (IRIS). Clin Infect Dis 2013; 56:1197-205. doi: 10.1093/cid/cis1220.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-08-16]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.1.4]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.55]