

İnfluenza Referans Laboratuvarı 2015-2016 Grip Sürveyansı Verileri

Sevim MEŞE, Aysun UYANIK, Serkan ASAR, Ali AĞAÇFİDAN, Osman Şadi YENEN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfluenza Referans Laboratuvarı'nın 2015-2016 İnfluenza Sürveyansı bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ulusal İnfluenza Sürveyansı kapsamında İstanbul Tıp Fakültesi, Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı İnfluenza Referans Laboratuvarı'na gönderilen nazal sürüntü örneklerinde İnfluenza virüsleri real-time PCR yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: 2015-2016 grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı'nda 20. hafta itibarı ile toplam 2024 burun sürüntü örneği incelenmiştir. İncelenen örneklerin 610 (%30)'unda İnfluenza saptanmıştır. İnfluenza pozitif örneklerin 319 (%52)'u İnfluenza A (H1N1) pdm09, 201 (%33)'i İnfluenza A H3N2 ve 90 (%15)'i İnfluenza B olarak tiplendirilmiştir.

Sonuç: Sürveyans çalışmaları, gribin toplum sağlığı üzerindeki etkilerinin ortaya çıkarılması ve grip ile mücadele yollarının belirlenmesi açısından oldukça önem taşımaktadır. Bulgularımıza göre 2015-2016 grip sezonunda 51.-17. haftalar aktivitenin görüldüğü zamanlar olarak belirlenirken pik dönemi 3. haftada İnfluenza A (H1N1) pdm09 baskınlığında yaşanmıştır.

Anahtar kelimeler: İnfluenza virüsleri, sürveyans, 2015-2016

ABSTRACT

Influenza Surveillance Data of Influenza Reference Laboratory for 2015-2016 Flu Season

Objective: In this study evaluation of 2015-2016 influenza surveillance results of Influenza Reference Laboratory of Istanbul University, Medical Faculty was aimed.

Material and Methods: Influenza viruses in nasal swab samples, which were sent to the Influenza Reference Laboratory in Istanbul University, Medical Faculty Virology and Basic Immunology Division within the context of the Influenza Surveillance, were investigated using real-time PCR method.

Results: A total 2024 nasal swab samples were investigated at the Influenza Reference Laboratory at the 20th week of 2015-2016 flu season. Influenza virus was detected in 610 (30%) of the investigated samples. Three hundred and nineteen (52%) positive samples were identified as influenza A (H1N1) pdm09, 201 (33%) as influenza A H3N2 and 90 (15%) as influenza B.

Conclusion: Surveillance studies are extremely important for unveiling the effects of flu on public health and determining the methods for fighting against flu. According to our results the 17-51th weeks in 2015-2016 flu season were determined to be the activation time, while the peak period occurred in the 3rd week with influenza A (H1N1) pdm09 dominancy.

Keywords: Influenza viruses, surveillance, 2015-2016

GİRİŞ

Orthomyxoviridae familyası içerisinde sınıflandırılan İnfluenza virüslerinin, antijenik özelliklerine göre A, B, C olmak üzere üç tipi vardır. İnfluenza A virüsü, yapısında yer alan hemaglutinin ve nöraminidaz glikoproteinlerine bağlı olarak farklı alt tipleri ile epidemilerin yanı sıra

pandemilere de yol açabilmektedir. Dolaşımda Yamagata ve Victoria olarak adlandırılan 2 farklı soy şeklinde bulunan İnfluenza B virüsü ise mevsimsel grip etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. İnfluenza C virüsü, dolaşımda tek bir soy hâlinde bulunur ve sporadik enfeksiyonlara neden olur^(1,2). İnfluenza virüsleri toplum sağlığını tehdit eden özellikleri nedeni ile 1952 yılın-

Alındığı tarih: 27.11.2016

Kabul tarihi: 23.12.2016

Yazışma adresi: Sevim Meşe, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul

e-posta: drsevimmeşe@gmail.com

dan beri DSÖ tarafından izlenmektedir. Türkiye’de influenza sürveyans çalışmaları, 2005 yılında Sağlık Bakanlığı öncülüğünde Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi’ne bağlı Ulusal Viroloji Referans Merkez Laboratuvarı ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji ve Temel İmmunoloji BD (İTFVBD) bünyesindeki İnfluenza Referans Laboratuvarı aracılığı ile yürütülmeye başlatılmıştır^(3,4).

2015-2016 influenza sürveyansı kapsamında İnfluenza Referans Laboratuvarı, Balıkesir, Bursa, Çanakkale, Edirne, Kırklareli, İstanbul illerine hizmet vermiştir. Söz konusu illerde influenza benzeri hastalık (ILI) olgularından gönderilen burun sürüntü örneklerinde influenza virüsü araştırılmıştır. 2015-2016 grip sezonunda THSK, şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonları (SARI) sürveyans çalışmalarını da başlatmış bulunmaktadır. Bu kapsamda, sentinel olarak İstanbul ili Bakırköy Sadi Konuk Hastanesi’nden ve nonsentinel olarak Balıkesir, Bursa, Çanakkale, Edirne, Kırklareli illerinden laboratuvarımıza gönderilen SARI olgularına ait örneklerde influenza virüsleri ile birlikte 21 solunum yolu virüsü araştırılmıştır. Bu çalışmada, 2015-2016 influenza sürveyansı kapsamında İnfluenza Referans Laboratuvarı verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2015-2016 influenza sürveyansı kapsamında nazal sürüntü örnekleri Virocult (Medical Wire Equipment CO, İngiltere) viral taşıma besiyeri içerisinde İnfluenza Referans Laboratuvarına gönderilmiştir. Laboratuvarda örneklerin uygunluğu kontrol edildikten sonra gerekli kayıt işlemleri yapılarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Sürüntü örneğinin Virocult içerisindeki besiyerine geçmesi ve homojenizasyonu amacıyla yapılan vorteksleme işleminden sonra 2 ml minimal essential medium (MEM) besiyeri içerisinde

kriyotüpe aktarılmıştır. Laboratuvarın yoğunluğuna göre 48 saat içerisinde çalışılacak örnekler +4°C’de bekletilirken, daha uzun süre bekletilecek örnekler -20°C’de saklanmıştır. Örneklerle uygulanan tüm işlemler güvenlik kabininde gerçekleştirilmiştir.

Nazal sürüntü örneğinden viral RNA ekstraksiyonu EZ1 Virus Mini Kit V 2.0 (QIAGEN, Almanya) ile otomatik sistemde üretici firmanın direktifleri doğrultusunda yapılmıştır. Ekstraksiyon işlemi için EZ1 Advanced XL (QIAGEN, Japonya) cihazı kullanılmıştır.

PCR işlemleri, “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” tarafından önerilen real-time RT-PCR (rRT-PCR) protokolüne göre yapılmıştır⁽⁵⁾. İnfluenza A, B’nin primer-probe dizileri, internal kontrol (RNaseP) ve kontroller Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nden sağlanmıştır. Amplifikasyon işlemi için Real Time ready RNA Virus Master (Light Cycler 480 RNA Master (Roche, Ref No: 05619416001, Almanya) enzim miksi kullanılarak LightCycler 480 II (Roche, Almanya) cihazında gerçekleştirilmiştir. Her bir örnek için 8.6 µl moleküler su, 0.5 µl primer, 1 µl probe, 0.4 µl enzim, 4 µl reaksiyon buffer olarak hazırlanan toplam 15 µl karışım üzerine 5 µl RNA izolatu eklenmiştir. Amplifikasyon koşulları; 50°C’de 8 dakika, 95°C’de 30 sn, (95°C’de 0.1 sn + 55°C’de 20 sn + 72°C’de 0.1 sn) X 45 döngü ve 40°C’de 30 sn soğutma olarak düzenlenmiştir. Sonuçlar LightCycler 480 II cihazındaki amplifikasyon eğrilerinin değerlendirilmesi ile rapor edilmiştir.

SARI olgularına ait örneklerde influenza ile birlikte 21 solunum yolu virüsü FTD Respiratory pathogens 21 (fast-tract DIAGNOSTICS, Lüksemburg) kiti kullanılarak RotorGene 3000 (QIAGEN, Almanya) cihazında mütipleks real-time PCR yöntemi ile araştırılmıştır.

BULGULAR

2015-2016 grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı'nda 20. hafta itibarı ile 478 sentinel ILI olgusuna ait burun sürüntü örneği incelenmiştir. Bu örneklerin 138 (%29)'ünde influenza virüsü saptanmıştır. Pozitif örneklerin 44 (%32)'ü influenza A (H1N1) pdm09, 60 (%43)'ü influenza A H3N2, 34 (%25)'ü influenza B olarak belirlenmiştir. İnfluenza Referans Laboratuvarı sentinel ILI sürveyans bulguları Grafik 1'de verilmiştir.

2015-2016 grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı'nda 20. hafta itibarı ile 462 sentinel SARI olgusuna ait burun sürüntü örneği incelenmiştir. Bu örneklerin 79 (%17)'ünde influenza virüsü saptanmıştır. İzole edilen influenza suşlarının alt tiplere göre dağılım, influenza A (H1N1) pdm09 43 (%54.4), influenza A H3N2 23 (%29.1), influenza B 13 (%16.5) olarak belirlenmiştir. 2015-2016 Grip Sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı sentinel SARI sürveyans bulguları Grafik 2'de verilmiştir. Sentinel SARI olgularına ait örneklerin 155 (%34)'ünde influenza dışı solunum yolu virüsleri saptanmıştır.

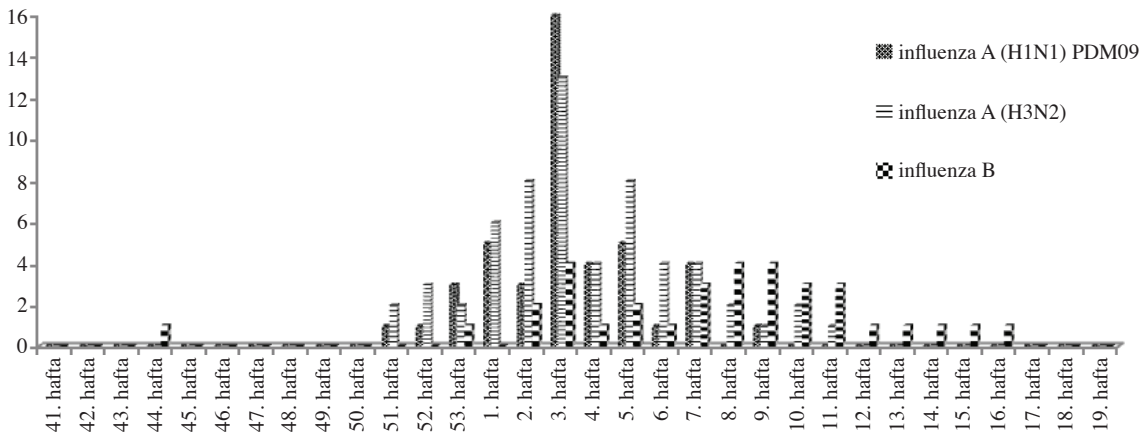
2015-2016 Grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı'nda 20. hafta itibarı ile 1084 non-

sentinel SARI olgusuna ait burun sürüntü örneği incelenmiştir. Bu örneklerin 393 (%36)'ünde influenza virüsü saptanmıştır. İnfluenza saptanan örneklerin 232 (%59)'si influenza A (H1N1) pdm09, 118 (%30)'i influenza A H3N2, 43 (%11)'ü influenza B olarak belirlenmiştir. 2015-2016 Grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı nonsentinel SARI sürveyans bulguları Grafik 3'te verilmiştir.

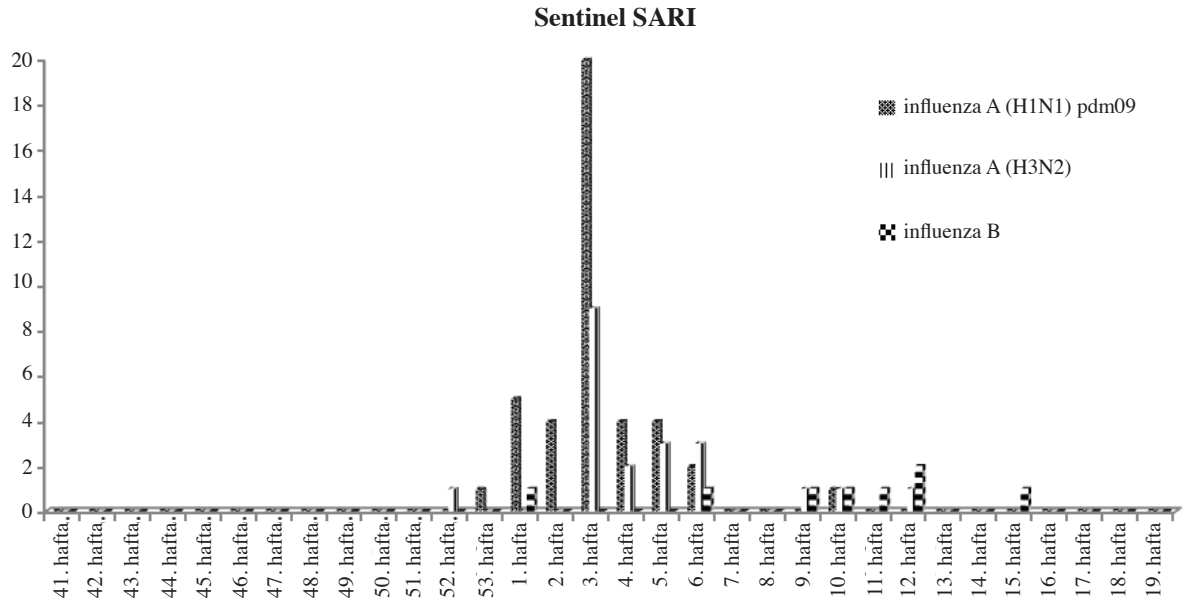
2015-2016 grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı'nda 20. hafta itibarı ile toplam 2024 burun sürüntü örneği incelenmiştir. İncelenen örneklerin 610 (%30)'unda influenza saptanmıştır. İzole edilen influenza suşlarında alt tip dağılımı, influenza A (H1N1) pdm09 319 (%52), influenza A H3N2 201 (%33) ve influenza B 90 (%15) olarak belirlenmiştir. Sentinel ILI, sentinel SARI ve nonsentinel örneklerinde saptanan influenza tipleri Grafik 4'te karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

2015-2016 grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı'na yatışı yapılan hastalardan gönderilen örneklerde influenza pozitifliğinin 0-4, 5-14, 15-64, 65 ve üzeri yaş gruplarındaki dağılımı incelenmiştir. Buna göre en fazla influenza pozitifliği 15-64 yaş grubunda saptanmıştır. Tüm yaş gruplarında en fazla influenza A (H1N1)

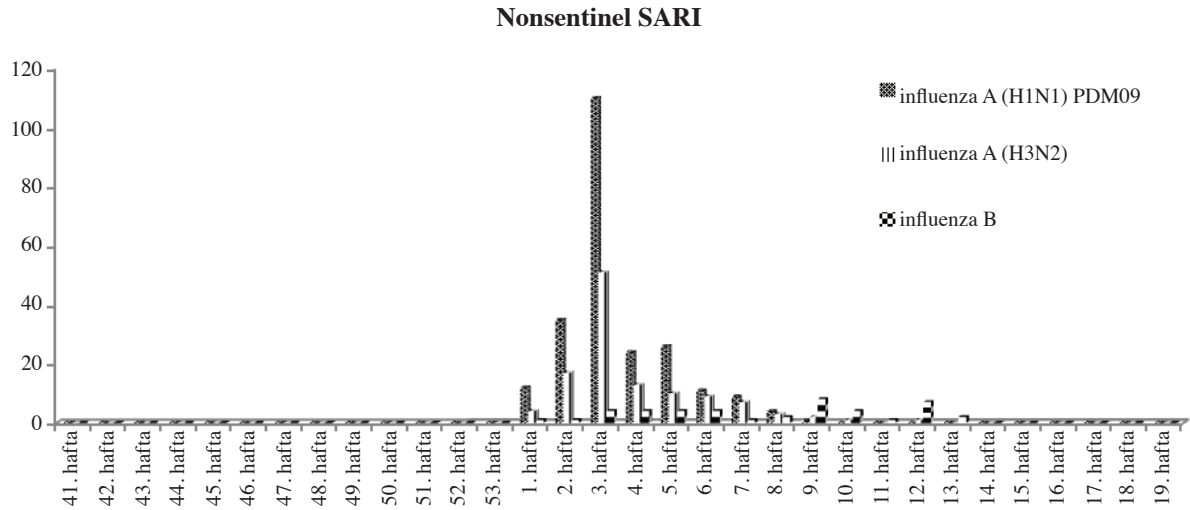
Sentinel ILI



Grafik 1. 2015-2016 grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı sentinel ILI sürveyans bulguları.



Grafik 2. 2015-2016 grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı sentinel SARI sürveysi bulguları.

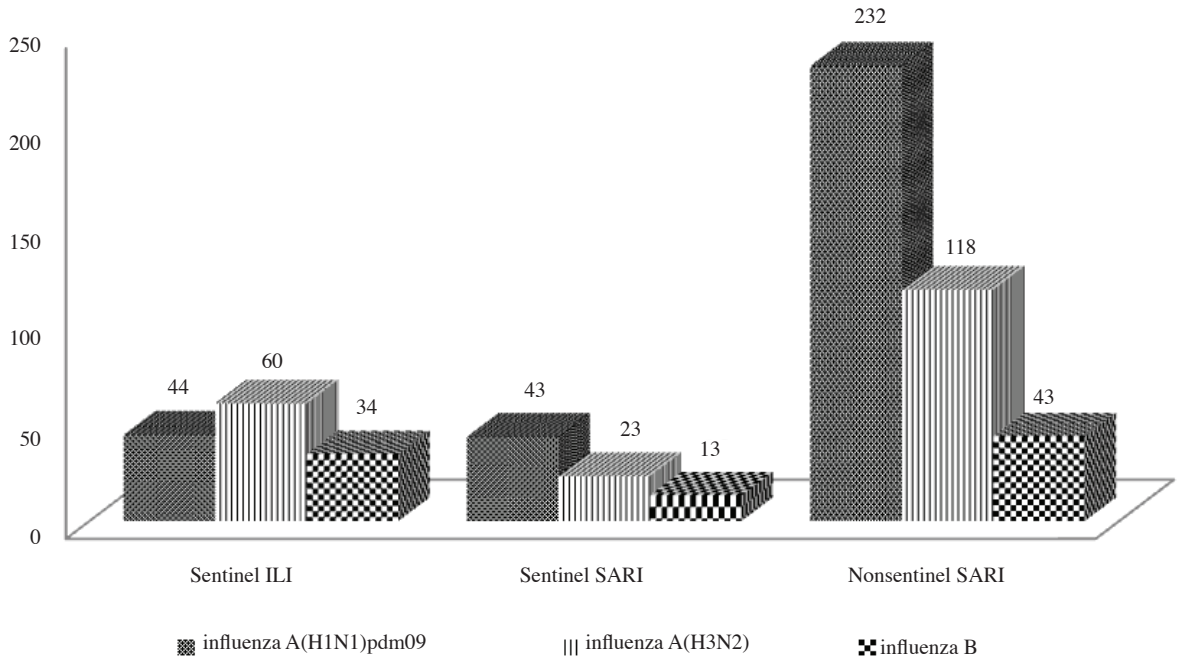


Grafik 3. 2015-2016 grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı nonsentinel SARI sürveysi bulguları.

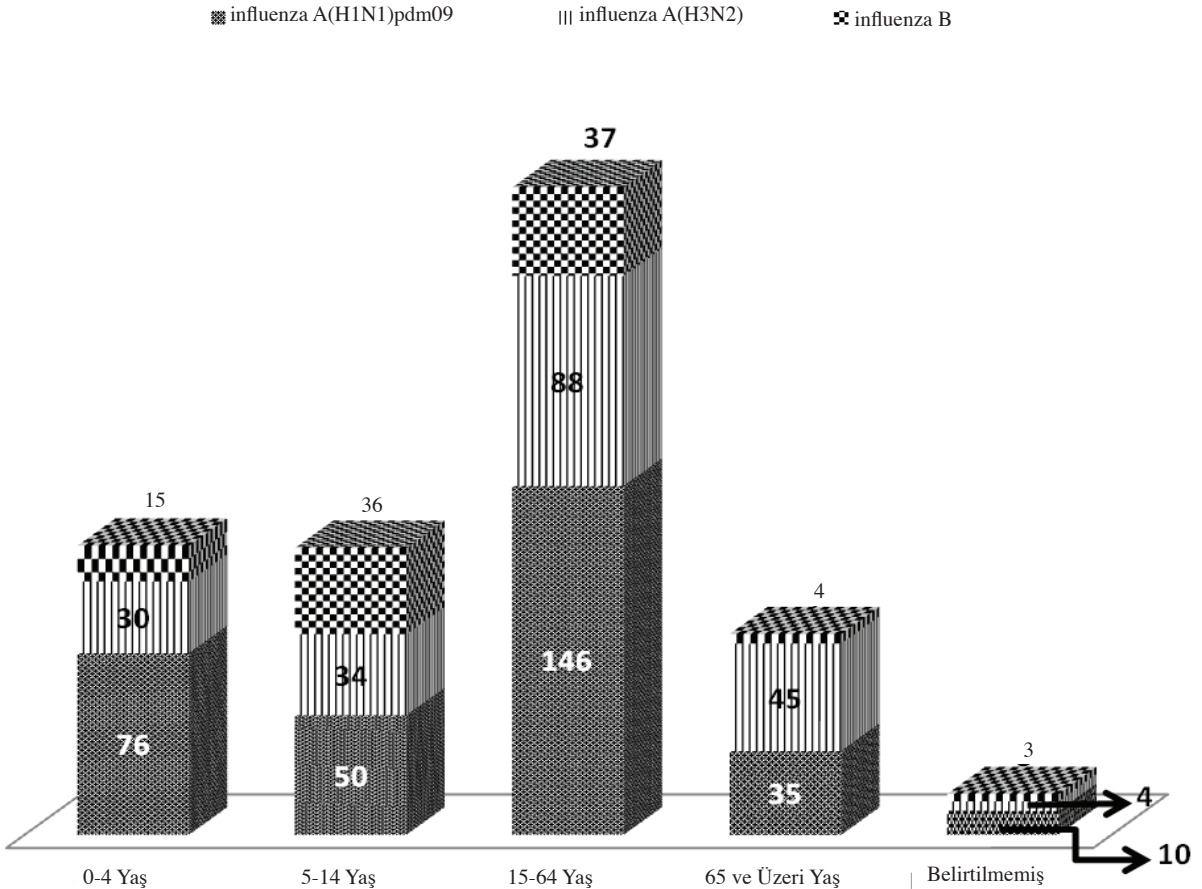
pdm01 görülürken, 65 ve üzeri yaş grubunda influenza A(H3N2) daha fazla sayıda saptanmıştır (Grafik 5).

2015-2016 Grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı'nda izole edilen influenza suşlarının antijenik ve genetik özellikleri DSÖ ile iş birliği içerisinde Londra merkezli "Francis Crick" Enstitüsü'nde belirlenmiştir. Enstitünün raporuna göre influenza A (H1N1) pdm09 suşla-

rının antijenik özelliği "A/California/7/2009/like" ile uyumlu bulunmuştur. Bu suşlar HA ve NA gen analizlerine göre 6B1 grubunda sınıflandırılmıştır. İnfluenza A (H3N2) suşlarının antijenik özelliği "A/Switzerland/9715293/2013-like" ve "A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus" ile uyumlu saptanmıştır. HA ve NA gen analizlerine göre ise 3C3a ve 3C2a gruplarında sınıflandırılmıştır. 2015-2016 Grip sezonunda İnfluenza Referans Laboratuvarı'nda izole edilen



Grafik 4. 2015-2016 Grip sezonunda sentinel ILI, sentinel SARI, nonsentinel SARI sürveysansında saptanan influenza tipleri.



Grafik 5. 2015-2016 grip sezonunda yatışı yapılan hastalarda influenza tiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı.

influenza B suşlarının Victoria B soyundan olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

İnfluenza virüsleri ani olarak başlayan 37.8'in üzerinde ateş, hâlsizlik, kas ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı gibi belirtilerle karakterize grip hastalığına neden olur ⁽⁶⁾. Her yıl dünyada 3-5 milyon kişide ağır seyreden ve 250-500 bin kişide ölüme sonuçlanan influenza kaynaklı hastalık tabloları ile karşılaşılır ⁽⁷⁾. Grip ile mücadelede aşımın yanı sıra sürveyans çalışmaları ile toplumda grip aktivitesinin başlangıç ve bitiş tarihleri, pik yaptığı dönemi ve salgından sorumlu olan tiplerin belirlenmesi önemlidir. Bu amaçla DSÖ Global İnfluenza Surveillance and Response System (GISRS) ile dünyadaki grip aktivitesini izlemektedir. GISRS bünyesinde bulunan 6 kollaboratif merkez, 11 H5 referans merkezi ve 110 ülkede bulunan 140 ulusal influenza referans merkezi ile sürveyans çalışmaları yürütülmektedir. Sürveyans çalışmalarından elde edilen veriler FluNet veri tabanı aracılığı ile eşzamanlı olarak grafik, tablo, harita gibi çeşitli görseller eşliğinde paylaşımına sunulmaktadır. Flunet bağlantılı olarak Avrupa, Pan Amerika, Güney Asya ve Batı Pasifik bölgelerinin kurumsal verilerine ulaşmak olasıdır ⁽⁸⁾.

Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centers for Disease Control and Prevention; ECDC) 2015-2016 influenza aktivitesinin düşük yoğunlukta geçtiğini açıklamıştır. Avrupa'da 50. haftada başlayan 2015-2016 influenza aktivitesinin, 20. haftaya kadar devam

ettiği ve pik döneminin 5-7 haftalar arasında olduğu bildirilmiştir ⁽⁹⁾. Laboratuvarımızın 2015-2016 influenza aktivitesinin izleminde ilk pozitiflik 51. haftada saptanmıştır. Verilerimize göre 17. haftaya kadar devam eden influenza aktivitesinin pik dönemi 3. haftada izlenmiştir. Laboratuvarımızın sonuçları, izlemine yaptığımız bölgelerde influenza aktivitesinin Avrupa'ya göre daha erken (3. haftada) pik yaparak 17. haftada sona erdiğini göstermiştir (Tablo 1).

ECDC'nin 2016 Mayıs raporuna göre Avrupa genelinde sentinel sürveyans kapsamında incelemeye alınan 50861 örneğin 18640 (%36.7)'inde pozitiflik saptanmıştır. Bu raporda, pozitif örneklerin 10496'sında (%56.3) influenza A suşu, 8144'ünde (%43.7) influenza B suşu izole edildiği belirtilmiştir. İzole edilen influenza A suşlarının 10.030'unda tiplendirilme yapıldığı ve 8665'i (%86.4) influenza A (H1N1) pdm09, 1365'i (%13.6) influenza A (H3N2) olarak tiplendirildiği açıklanmıştır. ECDC raporunda, influenza B suşlarından 4119'unun soy tayini yapıldığı ve bunların 3974'ünün (%96.5) Victoria, 145'inin (%3,5) ise Yamagata soyundan oldukları bildirilmiştir ⁽⁹⁾. Laboratuvarımızda 2015-2016 grip sezonunda 478 ILI, 462 SARI olgusuna ait olmak üzere toplam 940 örnek sentinel sürveyans kapsamında incelenmiştir. ILI olgularında 138, SARI olgularında 79 olmak üzere tüm sentinel örneklerde 217 (%23.1) influenza pozitifliği saptanmıştır. Sentinel ILI ve SARI olgularına ait örneklerde sırası ile 104 ve 66 olan influenza A pozitifliği toplam 170 (%78.3) örnekte saptanmıştır. Sentinel örneklerde influenza A pozitifliğinin alt tiplere göre dağılımı 87

Tablo 1. 2015-2016 sezonunda influenza aktivitesi.

| 2015-2016 | İnfluenza Referans Laboratuvarı | Avrupa | ABD |
|--------------------------|---------------------------------|----------------|----------------|
| Sezon başlangıç ve bitiş | 51.-17. hafta | 50.-20. hafta | 40.-20. hafta |
| Pik yaptığı dönem | 3. hafta | 5.-7. hafta | 10. hafta |
| Pik yüzdesi | %79 | % 46 | %23.7 |
| Baskın İnfluenza tipi | A (H1N1) pdm09 | A (H1N1) pdm09 | A (H1N1) pdm09 |
| Baskın B soyu | B Victoria | B Victoria | B/Yamagata |

Tablo 2. 2015-2016 influenza sürveyans sonuçları.

| 2015-2016 Sentinel Sürveyans | İnfluenza Referans Laboratuvarı, İstanbul | Avrupa | ABD |
|------------------------------|---|-----------------|----------------|
| İncelenen örnek sayısı | 940 | 50.861 | 68.886 |
| İnfluenza pozitifliği | 217 (%23.1) | 18.640 (%36.7) | 26.538 (%38) |
| İnfluenza A | 170 (%78.3) | 10.496 (%56.3) | 18.78 (%70.8) |
| Tiplendirme yapılan | 170 | 10.030 | 18.437 |
| İnfluenza A (H1N1) pdm09 | 87 (%51.2) | 8.665'i (%86.4) | 14.877 (%80.7) |
| İnfluenza A (H3N2) | 83 (%48.8) | 1.365'i (%13.6) | 3.560 (%19.3) |
| İnfluenza B | 47 (%21.7) | 8.144 (%43.7) | 7.757 (%29.2) |
| Soyu belirlenen | 27 | 4.119 | 4.912 |
| B/Victoria | 27 (%100) | 3.974 (%96.5) | 1.545 (%31.5) |
| B/Yamagata | 0 | 145 (%3.5) | 3.367 (%68.5) |

Tablo 3. 2015-2016 sezonunda dolaşımdaki suşların aşı içeriği ile uyumu.

| | İnfluenza A (H1N1) pdm | İnfluenza A (H3N2) | İnfluenza B |
|---------------------------------|---|--|---|
| Aşı içeriği | A/California/7/2009 | A/Switzerland/9715293/2013 | B/Pucket/3073/2013/Yamagata B/Brisbane/60/2008/Victoria (Dörtlü aşıda) |
| ABD | A/California/7/2009 | A/Switzerland/9715293/2013 | B/Phuket/3073/2013/Yamagata-like (%68.5) B/Brisbane/60/2008/Victoria-like (%31.5)* |
| Avrupa | A/California/7/2009 | A/Hong Kong/4801/2014 A/Switzerland/9715293/2013 (zayıf reaksiyon) | B/Brisbane/60/2008/Victoria-like (%96.5)* B/Phuket/3073/2013/Yamagata-like (%3.5) |
| İnfluenza Referans Laboratuvarı | A/California/7/2009 A/Christchurch/16/2010 | A/Switzerland/9715293/2013 A/Hong Kong/4801/2014 | B/Victoria (%100)* |

*Üçlü aşı içeriği ile uyumsuz.

(%51.2) örnekte influenza A (H1N1) pdm09, 83 (%48.8) örnekte influenza A (H3N2) olarak belirlenmiştir. Sentinel sürveyans kapsamında 47 (%21.7) örnekte influenza B pozitifliği saptanmıştır ve soy belirleme çalışması yapılan 27 influenza B örneğin tamamının Victoria soyundan olduğu belirlenmiştir. Laboratuvarımızda sentinel örneklerde saptanan influenza alt tipleri Tablo 2’de Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’ndeki dağılım ile birlikte verilmiştir.

2015-2016 sezonunda ABD’de grip aktivitesi, geçtiğimiz son üç sezona kıyasla daha geç başlamış ve daha hafif seyretmiştir. ABD genelinde görev yapan yaklaşık 350 laboratuvarın sonuçları CDC merkezinde değerlendirilmiş ve toplam 68886 örneğin bulguları sezon bitiminde yayınlanmıştır. Bu sonuçlara göre, ABD’de %38

(26538/68886 örnek) oranında influenza pozitifliği saptanmıştır. Pozitif saptanan örneklerde 18781’i (%70.8) influenza A olarak belirlenirken, 7757 (%29.2) örnekte influenza B izolasyonu bildirilmiştir. İzole edilen influenza A suşlarının 14877’si (%80.7) influenza A (H1N1) pdm09, 3560’ı ise (%19.3) influenza A H3N2 olarak tiplendirildiği raporlanmıştır. Aynı raporda soy tayini yapılan influenza B virüslerinin %68.5’i B/Yamagata, %31.5’i ise B/Victoria olduğu belirtilmiştir. ABD’de 2015-2016 grip sezonunda influenza A (H1N1) suşlarının aşı içeriği ile uyum gösteren A/California/7/2009, influenza A (H3N2) suşları ise A/Switzerland/9715293/2013 antijenik tiplerden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca üç kişide yeni influenza A antijenik tipleri saptandığı ve bu suşların biri influenza A(H1N1) variant: “H1N1v” ola-

rak, biri influenza A (H3N2) variant: “H3N2v”, üçüncüsü ise influenza A (H1N2) variant: “H1N2v” şeklinde isimlendirildiği açıklanmıştır⁽¹⁰⁾. Laboratuvarımızda yeni antijenik özelliğe sahip influenza virüsleri saptanmazken ABD ve Avrupa’da olduğu gibi influenza A suşları aşı içeriği ile uyumlu bulunmuştur. Ancak laboratuvarımızda izolen edilen influenza B suşlarının tamamı aşı içeriğinden farklı olarak “Victoria” soyundan bulunmuştur. Avrupa’da influenza B açısından aşı uyumsuzluğu %96 “Victoria” tespiti ile gözlenirken, ABD’de “Victoria” oranı %36.5’te kalmıştır^(9,10). 2015-2016 influenza sezonunda dolaşımdaki suşların aşı içeriği ile uyumu Tablo 3’te verilmiştir. 2015-2016 sezonunda influenza B/Victoria’nın dolaşımda ağırlıklı olması nedeni ile DSÖ 2016-2017 sezonu için üçlü aşı içeriğine Victoria soyundan influenza B suşlarını önermiştir. DSÖ tarafından 2016-2017 sezonunda üçlü aşı içeriği; A/California/7/2009 (H1N1) pdm2009-like virüs, A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus ve B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria soyu) suşları olarak belirlenmiştir. Dörtlü aşı içeriğinde ise üçlü aşı suşlarına ek olarak B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata soyu) bulunmaktadır⁽¹¹⁾.

Genetik karakterizasyon bakımından son yıllarda dolaşımda olan influenza A (H1N1) pdm09 suşlarının 6B1 ve 6B2 genetik grubundan olduğu açıklanırken, laboratuvarımızda izole edilen influenza A (H1N1) pdm09 suşlarının da 6B1 grubundan olduğu belirlenmiştir⁽⁹⁾. DSÖ ile iş birliğinde olan laboratuvarlar, dolaşımdaki influenza A (H3N2) suşlarının 3C3a ve 3C2a genetik alt gruplarında toplandığını bildirmişlerdir. Laboratuvarımızdan izole edilen A/İstanbul/188/2015 suşu, 3C.3a grubunda, A/İstanbul/186/2015 suşu 3C.2a grubunda filogenetik olarak sınıflandırılmıştır.

2015-2016 sezonunda influenza virüsleri antiviral duyarlılık açısından değerlendirildiğinde,

ABD kaynakları 2408 influenza suşunun test edildiğini, bunlardan 188 influenza B suşunun, 658 influenza A (H3N2), suşunun oseltamivir, zanamivir ve peramivire duyarlı olduğunu bildirmiştir. Ancak test edilen 2193 influenza A (H1N1) pdm09 suşunun, 18 (%0.8)’inde oseltamivir ve peramivire dirençli olduğu belirtilmiştir⁽¹⁰⁾. ECDC’nin raporunda ise Avrupa’da 2700 influenza A (H1N1) pdm09 suşu, 172 influenza A (H3N2) suşu ve 523 influenza B suşu antiviral duyarlılık açısından incelendiği belirtilmiştir. Bunlardan 26 influenza A (H1N1) pdm09 suşunun, oseltamivire karşı son derece azalmış inhibisyon ile birlikte NA-H275Y substitüsyonu, bir influenza A (H3N2) suşunun oseltamivire karşı azalmış inhibisyon ile birlikte NA-E119V amino asit substitüsyonu gösterdiği bildirilmiştir. B/Victoria soyundan dört influenza suşunda, oseltamavir ve zanamavire karşı son derece azalmış inhibisyon ile birlikte NA-R374K substitüsyonu saptandığı açıklanmıştır. İncelenen diğer suşlarda ise nöraminidaz inhibitörlerine karşı fenotipik ve genotipik antiviral direnç bulgusu olmadığı belirtilmiştir. Laboratuvarımızın gönderdiği izolatlardan beşini antiviral direnç açısından inceleyen Francis Crick Enstitüsü, iki influenza A (H1N1) pdm09 ve üç influenza A (H3N2) suşlarının oseltamavir ve zanamavire karşı normal inhibisyon gösterdiklerini bildirmiştir.

Sonuç olarak, grip etkeni ve etkileri bakımından sürekli değişkenlik gösteren bir hastalıktır. Bu nedenle sürveyans programı çerçevesinde grip aktivitesini ve influenza virüsünün değişimlerini izlemek, salgın öncesinde toplum için gerekli önlemlerin alınması bakımından önemlidir. Ayrıca dolaşımda olan influenza suşları belirlemek bir sonraki dönemin aşı içeriği için öneriler oluşturulmaktadır. Verilerimize göre 2015-2016 grip sezonu izlediğimiz bölgelerde orta şiddette ve influenza A (H1N1) pdm09 baskınlığında yaşanmıştır. DSÖ iş birliği laboratuvarları aracılığı ile antijenik tipleri belirlenen suşlarımızın 2017 aşı içeriği kapsamına alındığı görül-

müştür. Ancak ülkemizde moleküler sürveyans çalışmalarının geliştirilmesi, dolaşımda olan influenza tiplerinin alt gruplarını belirlemek ve antiviral direnç izlemi bakımından önemli olacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Baron S.** Medical Microbiology. In: Couch RB, eds. Orthomyxoviruses. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. Chapter 58.
2. **Us AD.** Pandemik influenza infeksiyonunda etyopatogenez ve laboratuvar tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Derg* 2010; 41:13-27.
3. **Nkuchia M, M'ikanatha, John Iskander.** Concepts and Methods in Infectious Disease Surveillance. 1st ed. UK: John Wiley & Sons, 2015:191-8.
4. **Stephenson I, Zambon M.** The epidemiology of influenza. *Occup Med (Lond)* 2002; 52:241-7. <https://doi.org/10.1093/occmed/52.5.241>
5. **World Health Organization.** CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A(H1N1). 28 Nisan 2001. [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_SwineH1Assay-2009_20090430.pdf]. (Erişim tarihi: 14.10.2016)
6. **Eccles R.** Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:718-25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70270-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70270-X)
7. **Badur S.** Grip Sürveyansı ne Demektir? Önemi ve ülkemize ait bulgular. In: Badur S, Aydın G (eds). 30 Soruda Grip. 1. Basım. Selen Yayıncılık, İstanbul, 2015:61-70.
8. **World Health Organization.** Influenza Flunet. [http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/] (Erişim tarihi: 14.10.2016)
9. **European Centers for Disease Control and Prevention.** Influenza virus characterisation, Summary Europe, May 2016. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1506] (Erişim tarihi: 14.10.2016)
10. **Davlin SL, Blanton L, Kniss K, et al.** Influenza Activity-United States, 2015-16 Season and Composition of the 2016-17 Influenza Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:567-75. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6522a3>
11. **World Health Organization.** Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-2017 northern hemisphere influenza season. [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2016_17_north/en/] (Erişim tarihi: Aralık 2016)