

Pandemi Sonrası Beş Ardışık Sezonda İnfluenza Sürveyansı: Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi Bulguları*

Influenza Surveillance in Five Consecutive Seasons During Post Pandemic Period: Results from National Influenza Center, Turkey

Ayşe Başak ALTAŞ¹, Fatma BAYRAKDAR¹, Gülay KORUKLUOĞLU¹

¹ Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Viroloji Referans Merkez Laboratuvarı, Ulusal İnfluenza Merkezi ve Solunum Yolu Virusları Laboratuvarı, Ankara.

¹ Public Health Agency of Turkey, Department of Microbiology Reference Laboratories, Virology Reference and Research Laboratory, National Influenza Center and Respiratory Viruses Laboratory, Ankara, Turkey.

* Bu çalışma, 1. Ulusal Viroloji Günleri (25-28 Şubat 2016, Ankara)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 17.03.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 01.07.2016

ÖZ

İnfluenza sürveyansı, bir bölgedeki influenza aktivitesinin özelliklerini, dolaşımda olan virusların tip, alttip ve antijenik özelliklerini belirlemenin yanı sıra, potansiyel tehdit oluşturabilecek mutant suşların tespiti ile olası pandemilere karşı hazırlık sağlanmasında büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, A(H1N1) pdm09 virus pandemisinin ardından, ulusal influenza sürveyansı kapsamında Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi'nde 2010-2015 yılları arası beş ardışık sezonda yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen bulgular sunulmuş ve veriler değerlendirilmiştir. 2010-2015 yılları arasında; Ekim-Mayıs aylarını kapsayan dönemlerde tanımlanan influenza sezonunda; merkezimizde 8894'ü sentinel, 6255'i non-sentinel kapsamda olmak üzere toplam 15.149 solunum yolu örneği incelenmiştir. Tüm örnekler influenza viruslarının varlığı ile tip ve alttiplerini belirlemek amacıyla gerçek zamanlı ters transkriptaz PCR (rRT-PCR) yöntemi ile incelenmiş, sentinel influenza sürveyansı kapsamında influenza virus negatif tespit edilen örneklerde; yine aynı yöntem ile diğer solunum yolu viruslarının (solunum sinsityal virusu, rinoviruslar, paramiksoviruslar, koronaviruslar) varlığı araştırılmıştır. İnfluenza A ve B virusları açısından pozitif bulunan örnekler, virus izolasyonu için hücre kültürlerine ekilmiş; izole edilen virusların tiplendirmesi ve antijenik karakterizasyonları hemagglütinasyon inhibisyon testi ile yapılmıştır. Seçilen temsili virus izolatları DSÖ referans laboratuvarına gönderilmiş ve dizi analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda tüm (sentinel+non-sentinel) örneklerde influenza virus pozitiflik oranları; 2010-11 sezonunda %34 (779/2316), 2011-12'de %25 (388/1554),

İletişim (Correspondence): Dr. Ayşe Başak Altaş, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Viroloji Referans Merkez Laboratuvarı, Adnan Saygun Caddesi 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye.
Tel (Phone): +90 312 565 5582, E-posta (E-mail): aysebasakdemir@gmail.com

2012-13'de %20 (696/3541), 2013-14'de %23 (615/2678) ve 2014-15'de %26 (1332/5060) olarak saptanmıştır. Tüm örnekler dikkate alındığında influenza A ve B virus pozitiflik oranları 2010-11; 2011-12; 2012-13; 2013-14; 2014-15 sezonları için sırasıyla, %49.9 ve %50.1; %71.6 ve %28.4; %98.3 ve %1.7; %73.6 ve %26.4; %48.1 ve %51.9 olarak belirlenmiştir. Sentinel örneklerde diğer solunum yolu viruslarının tespit edilme oranları ise; 2010-11'de %10 (148/1435), 2011-12'de %18 (175/963), 2012-13'de %23 (415/1768), 2013-14'de %22 (468/2108) ve 2014-15'de %21 (546/2620) olarak izlenmiştir. Tüm örneklerde A(H1N1)pdm09 ve A(H3N2) pozitiflik yüzdesi 2010-11; 2011-12; 2012-13; 2013-14; 2014-15 sezonlarında sırasıyla, %55 ve %45; %0 ve %100; %95 ve %5; %2 ve %98; %79 ve %21 olarak saptanmıştır. Bu oranlar B/Victoria ve B/Yamagata için aynı dönemlerde sırasıyla, %15 ve %85; %98 ve %2; %0 ve %100; %16 ve %84; %2 ve %98 olmuştur. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde; ülkemizde 2010-2011 ile 2014-2015 sezonlarında influenza A ve B viruslarının aynı dönemde ve benzer oranlarda kosirkülasyonu görülmüş, ancak aktivitenin pik yaptığı dönem 2014-2015 sezonunda 7-8 hafta daha geç ortaya çıkmıştır. Her iki sezonda da non-sentinel tespitlerde A(H1N1)pdm09 virusu, sentinel tespitlerde A(H3N2) suşları dominant olmuştur. 2011-2012 ve 2013-2014 sezonlarında influenza aktivitesi benzer profil sergilemiş; A(H3N2) ve B viruslarının hakimiyeti görülmüş; A(H1N1)pdm09 virusu tespiti ise çok düşük düzeyde kalmıştır. 2012-2013 sezonunda ise bunun aksine A(H1N1)pdm09 virusu baskın tip olmuş, A(H3N2) ve B virusları çok düşük düzeyde kalmıştır. A(H3N2) tipinin baskın olduğu sezonlarda influenza aktivitesinin; diğer sezonlara kıyasla daha erken dönemde pik yaptığı saptanmıştır. Tüm sezonlarda ülkemizde dolaşımda olan A(H1N1)pdm09 viruslarının aşı virusu ile antijenik olarak uyumlu olduğu, A(H3N2) viruslarının ise üç sezonda (2010-11, 2012-13, 2013-14) aşı içeriğinde bulunan viruslar ile antijenik olarak uyumlu iken, diğer iki sezonda (2011-12, 2014-15) uyumsuz oldukları belirlenmiştir. İnfluenza B virusları için; 2010-2011 sezonu hariç aşı içeriğinde bulunan viruslar ile antijenik olarak uyumlu olduğu, 2011-2012 sezonunda B/Victoria soyu viruslarının dolaşımdaki baskın tip olduğu, diğer tüm sezonlarda B/Yamagata viruslarının hakimiyeti görülmüştür. Sentinel influenza sürveyansı kapsamında araştırılan diğer solunum yolu viruslarının, 2010-2011 sezonu hariç tüm sezonlarda influenza virus pozitifliğine benzer oranlarda olduğu görülmüştür. Bu durum, özellikle sezonun erken ve geç dönemlerinde, bu virusların, influenza benzeri hastalık tablosundan sorumlu olduklarını vurgulamaktadır. Sonuç olarak, sürveyans kapsamında influenza viruslarının antijenik ve genetik özelliklerinin belirlenmesi; olası pandemik suşların erken tespiti ve aşı içeriğinde bulunan viruslar ile dolaşımdaki suşların uyumunun gösterilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: İnfluenza; influenza virusları; sürveyans; Türkiye.

ABSTRACT

Influenza surveillance provides data about the characteristics of influenza activity, types, sub-types and antigenic properties of the influenza viruses in circulation in a region. Surveillance also provides for the preparation against potential influenza pandemics with the identification of the genetic properties of viruses and the mutant strains that could pose a threat. In this study, data in the scope of national influenza surveillance carried out by National Influenza Center, Turkey for five consecutive influenza seasons between 2010-2015, following the A(H1N1)pdm09 virus pandemic, have been presented and evaluated. A total of 15.149 respiratory samples, including 8.894 sentinel and 6.255 non-sentinel specimens, during 2010-2015 influenza seasons, within the periods between September and May, were evaluated in our center. All samples were tested using real-time reverse transcriptase PCR (rRT-PCR) for the presence of influenza virus types and subtypes. Within the sentinel influenza surveillance, the samples that were detected negative for influenza viruses, have also been tested for the other respiratory viruses (respiratory syncytial virus, rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses) using the same technique. Further analysis, including virus isolation by cell culture inoculation and antigenic characterization by hemagglutination inhibition test were performed for the samples found positive for influenza A and B viruses. Selected representative virus isolates have been sent to WHO reference laboratory for the sequence analysis. In the study, influenza virus positivity rates detected for all of the samples (sentinel+non-sentinel) were as

follows; 34% (779/2316) in 2010-11 season; 25% (388/1554) in 2011-12; 20% (696/3541) in 2012-13; 23% (615/2678) in 2013-14; and 26% (1332/5060) in 2014-15. When all the samples were considered for influenza A and B viruses, the positivity rates for the seasons of 2010-11; 2011-12; 2012-13; 2013-14; 2014-15 were determined as follows; 49.9% and 50.1%, 71.6% and 28.4%; 98.3% and 1.7%; 73.6% and 26.4%; 48.1% and 51.9%, respectively. The frequency of respiratory viruses detected only in sentinel samples other than influenza, were found as follows; 10% (148/1435) in 2010-11; 18% (175/963) in 2011-12; 23% (415/1768) in 2012-13; 22% (468/2108) in 2013-14; and 21% (546/2620) in 2014-15 seasons. When the distribution of influenza virus subtypes were considered, the detection rates of A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses in all of the samples were 55% and 45%; 0% and 100%; 95% and 5%; 2% and 98%; and 79% and 21% in the seasons of 2010-11; 2011-12; 2012-13; 2013-14; and 2014-15, respectively. For B/Victoria and B/Yamagata lineages, those rates in the same order of seasons were found as 15% and 85%; 98% and 2%; 0% and 100%; 16% and 84%; and 2% and 98%, respectively. When the data were evaluated, for 2010-2011 and 2014-2015 seasons, cocirculation of influenza A and B were observed within the same periods and similar proportions, but the peak activity occurred 7-8 weeks later for 2014-2015 season. For both seasons, A(H1N1)pdm09 viruses were predominant for non-sentinel, while A(H3N2) viruses were predominant for sentinel detections. During 2011-2012 and 2013-2014 seasons, influenza activity presented similar profile; predominance of A(H3N2) and B viruses observed while A(H1N1)pdm09 virus detections remained low. In contrast, for the 2012-2013 season, A(H1N1)pdm09 viruses were predominant and the detection of A(H3N2) and B viruses remained low. For the seasons in which A(H3N2) was predominant, the peak activity seen earlier than the other seasons. For all seasons, A(H1N1)pdm09 viruses in circulation were antigenically compatible with the vaccine virus, while A(H3N2) viruses were compatible for three seasons (2010-11, 2012-13, 2013-14) and incompatible in two seasons (2011-12, 2014-15). Influenza B viruses were determined as antigenically compatible with the vaccine viruses in all except 2010-2011 season. Predominance of B/Victoria lineage were observed during 2011-2012 season while the rest of the majority were B/Yamagata. The positivity rates of other respiratory viruses which were also analyzed in the scope of sentinel influenza surveillance were similar to influenza positivity for all seasons except 2010-2011. This fact has emphasized that, those viruses were also responsible for influenza-like illness especially during the early and late phases of the season. In conclusion, monitoring of the antigenic and genetic characteristics of influenza viruses by surveillance studies is essential for the early detection of potential pandemic variants as well as to ensure similarities among the circulating strains and the corresponding vaccine strains.

Keywords: *Influenza; influenza viruses; surveillance; Turkey.*

GİRİŞ

İnfluenza virüsü, tüm dünyada oluşturduğu ciddi hastalık yükü ve sebep olduğu ölümler nedeniyle dikkatle izlenmesi gereken bir enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmaktadır. İnfluenza viruslarının hızlı evrimi, insan popülasyonlarında yıllık epidemilere neden olmakta ve her yıl nüfusun %5-20'si influenza viruslarından etkilenmektedir. İnfluenza virusları ayrıca, yıllık epidemilerin yanı sıra yeni ortaya çıkan alt tipleri ile pandemilere de neden olabilmektedir¹.

İnfluenza sürveyansı ile, toplumda influenza aktivitesinin başlangıç ve bitiş dönemleri izlenebilmekte, bunun yanı sıra dolaşımında olan influenza viruslarının tip ve alt tipleri ile influenza aşılarının temelini oluşturan virus suşları belirlenebilmektedir. Ayrıca, potansiyel tehdit oluşturabilecek mutasyona uğramış influenza virus suşlarının tespiti ile olası pandemilere karşı hazırlık sağlanabilmektedir. Bu kapsamda Dünya Sağlık Örgütü

(DSÖ), influenza virusunun dünya çapında hastalık ve ölümlere sebep olan bir enfeksiyon ajanı olduğunun farkındalığını artırmak ve önemini vurgulamak için 1952 yılında kurulan “Global İnfluenza Sürveyans Sistemi” (GISRS) aracılığı ile influenza sürveyansı aktivitelerini koordine etmekte ve influenzanın kontrol ve önlenmesi için gerekli çalışmaları yürütmektedir^{2,3}. Ülkemizde de, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nün 21.10.2005 tarih ve Ulusal İnfluenza Sürveyansı konulu genelgesinde, ulusal sürveyans çalışmasının temel amacı; “grip ve grip benzeri hastalığa neden olan virus tiplerini belirlemek, mevcut aşının etkili olup olmadığını değerlendirmek ve influenza viruslarında meydana gelebilecek olası değişimleri saptamak” olarak belirlenmiştir. Bu amaca uygun olarak, sentinel influenza sürveyansı çalışmaları 2005-2006 sezonu itibarıyla 14 ilden gelen örnekler ile iki ayrı merkezde gerçekleştirilmeye başlanmış, 2011 yılından itibaren üç yeni ilin sisteme dahil olması ile birlikte bu sayı 17’ye yükselmiştir. Bu illerde seçilen aile hekimleri, kendilerine “influenza benzeri hastalık (influenza like illness; ILI)” şüphesi ile başvuran hastalardan aldıkları örnekleri Halk Sağlığı Müdürlükleri aracılığıyla laboratuvarlara göndermektedirler. Örnekler, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı (MRLDB) Ulusal Viroloji Referans Merkez Laboratuvarı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Viroloji Laboratuvarı ve İstanbul Halk Sağlığı Laboratuvarında çalışılmaktadır⁴⁻⁷. Ayrıca 17 il dışında kalan illerden ve hastanelerden de gönderilen örnekler bu laboratuvarlarda çalışılmakta ve elde edilen veriler non-sentinel influenza sürveyansı kapsamında değerlendirilmektedir.

Türkiye’de ilk influenza çalışmaları Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü’nde (RSMHE) başlamış; RSMHE Viroloji Laboratuvarı 1951 yılında DSÖ tarafından “Türkiye İnfluenza Merkezi” olarak kabul edilmiştir⁸. Yakın zamana kadar Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı’nda faaliyet gösteren Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi, 2012 yılından itibaren Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) bünyesinde yer almıştır. Bu makalede; 21. yüzyılın ilk pandemisi olarak kabul edilen, 2009 yılındaki influenza A/H1N1(pdm09) pandemisi sonrasında, 2010-2015 yılları arasındaki beş ardışık influenza sezonunda Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi’nde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular sunulmuş ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örneklem

2010-2015 yılları arasında yer alan ve Ekim-Mayıs aylarını (40/20. haftalar) kapsayan dönemde tanımlanan influenza sezonunda, sentinel sürveyans kapsamında; Ankara, Samsun, Trabzon, Erzurum, Adana, Konya, Diyarbakır, Malatya ve Van illerini temsilen seçilmiş 90 sağlık kuruluşundan; non-sentinel sürveyans kapsamında ise Türkiye’nin hemen hemen tüm illerinde yer alan hastane ve sağlık kuruluşlarından elde edilen solunum yolu örnekleri, viruslar için özel taşıma sistemleri (ViroCult, Medical Wire Equipment Co, İngiltere) kullanılarak ve soğuk zincir kurallarına uyularak, laboratuvar bilgi formları ile birlikte en kısa sürede laboratuvarımıza ulaştırıldı. Boğaz sürüntüsü örnekleri, 2 ml viral transport vasatı [VTM; penisilin-streptomisin ve sığır serum albümini (BSA) ile desteklenmiş MEM] ilave edilip vorteksenerek homojenize edildi ve 2 ml hacimli kriyovial tüplere

aktarıldı. Nazofarengeal aspirat, burun yıkama suyu, boğaz yıkama suyu, transtrakeal aspirasyon ve bronkoalveolar lavaj örnekleri ise direkt olarak kriyovial tüplere aktarıldı. Örnekler +4°C'de muhafaza edilerek 24-48 saat içerisinde çalışmaya alındı.

Nükleik Asit İzolasyonu ve PCR

Tüm örnekler, nükleik asit ekstraksiyon işlemini takiben CDC (Centers for Disease Control and Prevention)'nin önerileri doğrultusunda, gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) ile influenza A ve B'ye ait RNA varlığı açısından incelendi. İnfluenza A (INF-A) virus pozitif bulunan örnekler H3 ve H1 (pdm09) açısından alttiplendirmeye alındı. İnfluenza B (INF-B) virus pozitif örnekler için B/Yamagata ve B/Victoria açısından antijenik soy tespiti yapıldı. Sentinel influenza sürveyansı kapsamında gelen ve influenza virus negatif tespit edilen örneklerde ise; gerçek zamanlı multipleks PCR yöntemi ile diğer solunum yolu viruslarından solunum sinsiyal virusu A/B (RSV A/B), rinovirus (RV), parainfluenza virus (PIV) tip 1-3 ve koronavirus 229E/NL63/OC43 varlığı araştırıldı.

Örneklerden virus RNA'sının izolasyonu, Qiagen EZ1 Virus Mini Kit v2.0 ekstraksiyon kiti ve Qiagen EZ1 Advanced XL ekstraksiyon cihazı (Qiagen, Almanya) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi. DSÖ ile Ulusal İnfluenza Merkezleri arasındaki anlaşma gereği, her yıl CDC tarafından güncellenmiş dizileri içerecek şekilde tasarlanmış olan ve INF-A ve INF-B viruslarının yanı sıra; A(H1), A(H3), A(H1)pdm09, A(H5), A(H7) alt tiplerini tespit etmeye yönelik primer ve probler, internal kontrol olarak kullanılan insan RNazP gen bölgesine ait primer ve probler ve pozitif kontroller temin edilmektedir. Bu kapsamda, influenza rRT-PCR aşaması için CDC tarafından önerilen protokol uygulandı^{9,10}. Bu protokol gereği rRT-PCR işlemi; SuperScript™III Platinum® One-Step qRT-PCR Kit (Invitrogen, ABD) veya AgPath-ID™ One-Step RT-PCR Kit (Applied Biosystems, ABD) kullanılarak gerçek zamanlı PCR cihazlarında (Stratagene Mx3005P, Stratagene, ABI 7500, Applied Biosystems) gerçekleştirildi.

İnfluenza B viruslarının antijenik soy tespiti için DSÖ tarafından önerilen protokol dahilinde rRT-PCR yöntemi uygulandı¹⁰. INF-B virus negatif bulunan sentinel sürveyans örneklerinde RSV, RV, PIV 1-3 ve koronavirusların araştırılmasında "in-house" gerçek zamanlı multipleks RT-PCR yöntemi kullanıldı¹¹.

Virus İzolasyonu ve Antijenik Karakterizasyon

İnfluenza virusları açısından pozitif bulunan örnekler, virus izolasyonu amacıyla 12.5 cm² veya 25 cm² hacim kapasiteli hücre kültürü şişelerini en az %80 oranında tek tabaka oluşturacak şekilde kaplamış olan MDCK (Madin-Darby canine kidney) (ATCC, ABD) veya MDCK-SIAT (NIMR, İngiltere) hücre kültürlerine ekildi. Virus inokülasyonunun ardından, virusun hücrelere girişini kolaylaştırmak amacıyla kültürler 34°C'de %5 CO₂'li etüvde 30-45 dk süreyle inkübe edildi. Daha sonra şişelere 2 µg/ml TPCK-tripsin içeren, penisilin-streptomisin ve BSA ile desteklenmiş besiyeri ilave edildi ve tekrar inkübasyona kaldırıldı. Virus üremesinin varlığı, sitopatik etki (CPE) takibi, hemagglütinasyon (HA) testi veya rRT-PCR ile saptandı. Bu kapsamda; inokülasyon yapılan kültürler günlük olarak takip edildi,

%75-100 oranında CPE görülen hücre kültürlerine ait süpernatanlar toplanarak HA veya rRT-PCR ile viral proliferasyon konfirme edildi. CPE gözlenmeyen hücre kültürü süpernatanlarına, inokülasyonu takip eden 6. günde HA veya rRT-PCR testi uygulandı. HA pozitif örneklerin tiplendirme ve antijenik karakterizasyonları hemaglütinasyon inhibisyon (HAI) testi ile yapıldı. HA ve HAI testleri; kobay veya hindi eritrositleri ile, HAI testi için DSÖ/Londra Referans Merkezi (National Institute for Medical Research, NIMR) ve CDC tarafından laboratuvarımıza gönderilen antiserum ve virüsler kullanılarak ve yine DSÖ'nün önerdiği HA ve HAI test protokolleri uygulanarak yapıldı^{3,12}. Seçilen temsili izolatlar DSÖ/Londra Referans Merkezine (National Institute for Medical Research, NIMR) gönderildi ve dizi analizleri gerçekleştirildi.

BULGULAR

2010-2011 İnfluenza Sezonu Sürveys Bulguları

Bu dönemde sentinel kapsamda laboratuvarımıza 1435 örnek ulaşmış, 594'ü (%46) tek veya çoklu virus varlığı yönünden pozitif bulunmuştur. Bunların %32'si influenza virus pozitifliği olup, 229'u (%50.2) INF-A, 227'si (%49.8) INF-B olarak tanımlanmıştır (Tablo I). INF-A alttipendirilmesi sonucunda da; 103 (%45) A(H1N1)pdm09, 126 (%55) A(H3N2) saptanmıştır. Bu sezon, diğer solunum yolu virüsleri %10 oranında saptanmış olup; %46'sı RSV, %49'u RV, %5'i PIV-3 olarak tanımlanmıştır (Tablo II). Non-sentinel kapsamda 881 örnekte %37 influenza virus pozitifliği saptanmış; bunların 160'ı (%49.5) INF-A, 163'ü (%50.5) INF-B olarak tanımlanmıştır (Tablo I). INF-A alttip dağılımı; 110 (%69) A(H1N1)pdm09, 50 (%31) A(H3N2) olarak saptanmıştır. INF-B soy tespiti amacıyla 158 örnek çalışmaya alınmış, 24 (%15)'ü B/Victoria, 134 (%85)'ü B/Yamagata olarak tespit edilmiştir. A(H1N1)pdm09 suşlarının tamamının A/California/7/2009 benzeri virus tipinde olduğu, genetik grup 4, 5 ve 6'da yer aldığı; A(H3N2) suşlarının

Tablo I. 2010-2015 yılları arasında yapılan sürveys çalışmasının örnek sayıları ve influenza (INF) virus pozitiflik oranları

Sezon	Sentinel				Non-sentinel				Toplam INF pozitif sayı/ Toplam örnek sayısı (%)
	İNFluenza pozitif sayı/ İncelenen örnek sayısı (%)	İNFluenza-A pozitif sayı	İNFluenza-B pozitif sayı	İNFluenza pozitif sayı/ İncelenen örnek sayısı (%)	İNFluenza-A pozitif sayı	İNFluenza-B pozitif sayı	İNFluenza pozitif sayı		
2014-2015	499/2620 (19)	216	283	833/2440 (34)	425	408	1332/5060 (26)		
2013-2014	444/2108 (21)	324	120	171/570 (30)	129	42	615/2678 (23)		
2012-2013	235/1768 (13)	233	2	461/1773 (26)	451	10	696/3541 (20)		
2011-2012	212/963 (22)	134	78	176/591 (30)	144	32	388/1554 (25)		
2010-2011	456/1435 (32)	229	227	323/881 (37)	160	163	779/2316 (34)		

Tablo II. 2010-2015 yılları arasında yapılan sürveyans çalışmasında sentinel örneklerde tespit edilen influenza dışı diğer solunum yolu viruslarının pozitiflik oranları

Sezon	İncelenen �rnek sayısı (Sentinel)	Diğer solunum yolu virusları pozitif örnek sayısı (%)	Diğer virusların dağılımları Sayı (%)			
			RSV	RV	CoV	PIV
2014-2015	2620	546 (21)	49 (9)	262 (48)	224 (41)	11 (2)
2013-2014	2108	468 (22)	108 (23)	220 (47)	112 (24)	28 (6)
2012-2013	1768	415 (23)	42 (10)	186 (45)	170 (41)	17 (4)
2011-2012	963	175 (18)	42 (24)	108 (62)	TE	25 (14)
2010-2011	1435	148 (10)	68 (46)	73 (49)	TE	7 (5)

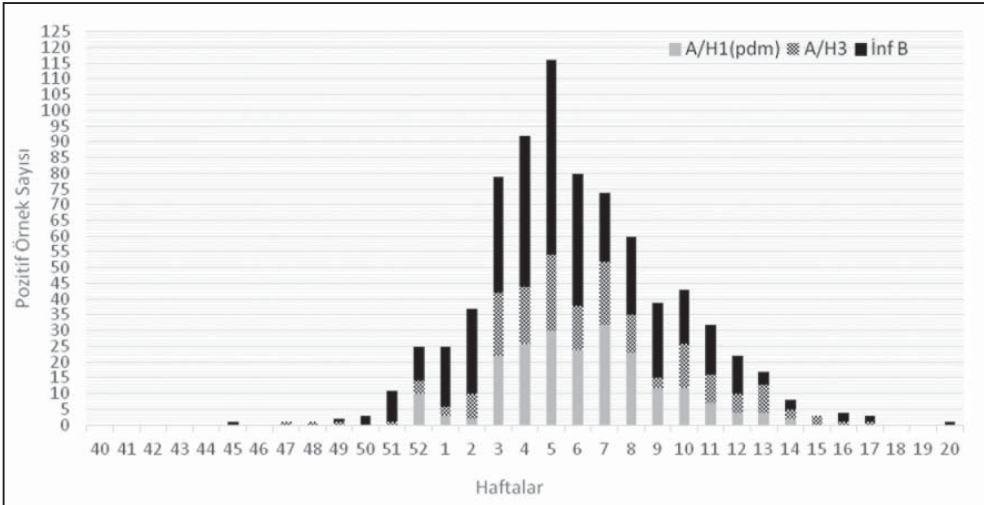
RSV: Solunum sinsiyal virusu; RV: Rhinovirus; CoV: Koronavirüsler (229E/NL63/OC43); PIV: Parainfluenza virüsler; TE: Test edilmedi.

A/Perth/16/2009 virüsü ile antijenik olarak benzer olduğu; HA ve NA genlerinin A/Victoria/208 genetik grubunda, altgrup 3 ve 5'de yer aldığı belirlenmiştir. INF-B suşlarının ise, aşı kompozisyonunda yer alan B/Brisbane/60/2008 (Victoria) antijenik tipinden farklı olarak, B/Bangladesh/3333/2007(Yamagata) tipinde olduğu ve HA ve NA genlerinin B/Bangladesh/3333/2007-B/Wisconsin/1/2010 genetik grubunda yer aldığı tespit edilmiştir.

2010-2011 sezonunda elde edilen sürveyans verileri Şekil 1'de; tüm örneklerde (sentinel+non-sentinel) INF-A ve INF-B virüslerinin tip ve alttip dağılımları Tablo III'de verilmiştir.

2011-2012 İnfuenza Sezonu Sürveyans Bulguları

Bu sezonda 963 sentinel örnek çalışılmış, 434' nde (%45) tek veya çoklu virus pozitifliği saptanmıştır. %22 oranında tespit edilen influenza virüslerinin; %63'  INF-A, %37'si

**Şekil 1.** 2010-2011 influenza sezonu pozitiflik dağılımları.

Tablo III. 2010-2015 yılları arasında yapılan sürveyans çalışmasında influenza (INF) A ve B viruslarının pozitiflik oranları, tip ve alttiplerinin dağılımı

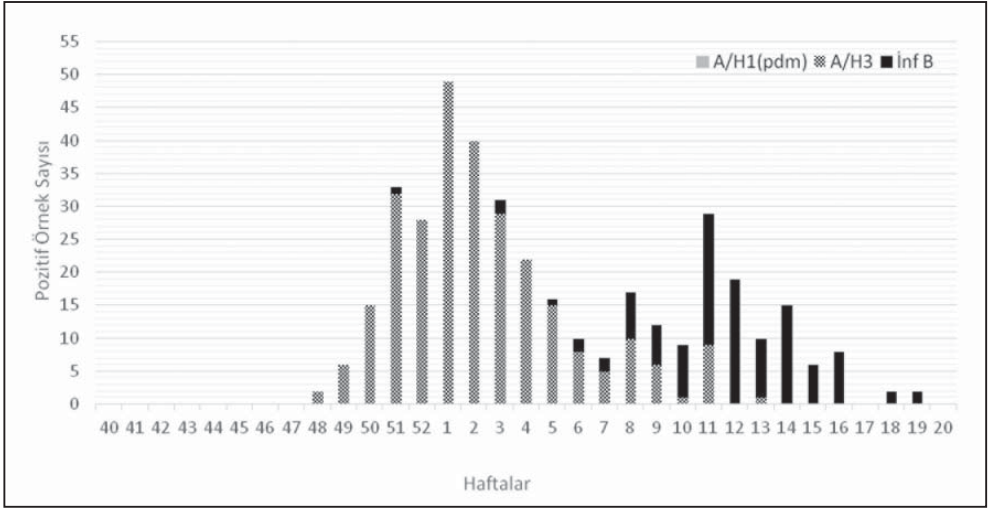
	2014-2015	2013-2014	2012-2013	2011-2012	2010-2011
INF virus pozitif örnek sayısı	1332	615	696	388	779
INF-A pozitif sayı (%)	641 (48.1)	453 (73.6)	684 (98.3)	278 (71.6)	389 (49.9)
INF-B pozitif sayı (%)	691 (51.9)	162 (26.4)	12 (1.7)	110 (28.4)	390 (50.1)
Altıplendirme yapılan INF-A sayısı	641	453	684	278	389
A(H1N1)pdm09 pozitiflik yüzdesi	79	2	95	0	55
A(H3N2) pozitiflik yüzdesi	21	98	5	100	45
Altıplendirme yapılan INF-B sayısı	367	120	12	100	158
B/Victoria pozitiflik yüzdesi	2	16	0	98	15
B/Yamagata pozitiflik yüzdesi	98	84	100	2	85

INF-B olarak tanımlanmıştır (Tablo I). INF-A pozitiflerin tamamı A(H3N2) olarak tespit edilmiştir. Solunum yolu virusları pozitifliği %18 olup; dağılımları %24 RSV, %62 RV, %14 PIV olarak bulunmuştur (Tablo II). Non-sentinel 591 örnekte, %30 influenza virus pozitifliği tespit edilmiş; %82 INF-A, %18 INF-B şeklinde dağılım göstermiştir (Tablo I). INF-A pozitiflerin tamamı influenza A(H3N2) olarak tiplendirilmiştir. INF-B soy tespiti amacıyla toplam 100 örnek değerlendirilmiş, %98'i B/Victoria, %2'si B/Yamagata olarak saptanmıştır. İnfluenza A(H3N2) viruslarının antijenik karakterizasyonları A/Victoria/361/2011 benzeri virus antijenik tipinde olduğunu, genetik karakterizasyonları 3A ve 3B genetik grubunda yer aldıklarını ortaya koymuş; INF-B suşlarının, bir önceki sezonda gözlenen farklı olarak, influenza B/Brisbane/60/2008 (Victoria) antijenik tipinde olduğu saptanmıştır.

2011-2012 sezonunda elde edilen sürveyans verileri Şekil 2'de; tüm örneklerde (sentinel+non-sentinel) INF-A ve INF-B viruslarının tip ve alttip dağılımı Tablo III'de verilmiştir.

2012-2013 İnfluenza Sezonu Sürveyans Bulguları

Bu dönemde sentinel kapsamda çalışılan 1768 örnekte, tek veya çoklu virus pozitifliği %40 (n=708) bulunmuş olup; %99 INF-A, %1 INF-B olmak üzere influenza virus pozitiflik oranı %13 olarak saptanmıştır (Tablo I). INF-A alttip dağılımı; %92 A(H1N1)pdm09, %8 A(H3N2) olarak bulunmuştur. Bu sezon %23 oranında saptanan solunum yolu virusları; %10 RSV, %45 RV, %4 PIV3, %41 koronavirüsler şeklinde dağılım göstermiştir (Tablo II). Non-sentinel kapsamdaki 1773 örnekte; %26 oranındaki influenza virus pozitifliğini %98 INF-A, %2 INF-B (Tablo I); alttipleri ise %97 A(H1N1)pdm09, %3 A(H3N2) virusları oluşturmuştur. Değerlendirilen INF-B viruslarının tamamının B/Yamagata soyu olduğu izlenmiştir. İzole edilen influenza A(H1N1)pdm09 suşlarının A/California/7/2009 benzeri virus tipinde olduğu ve genetik grup 6'da yer aldığı, influenza A(H3N2) viruslarının A/Victoria/361/2011 benzeri virus antijenik tipinden; INF-B suşlarının ise, aşı kompozisyonunda yer alan B/Wisconsin/1/2010 (Yam) benzeri ve B/Massachusetts/2/2012 (Yam) benzeri antijenik tipinde olduğu saptanmıştır.

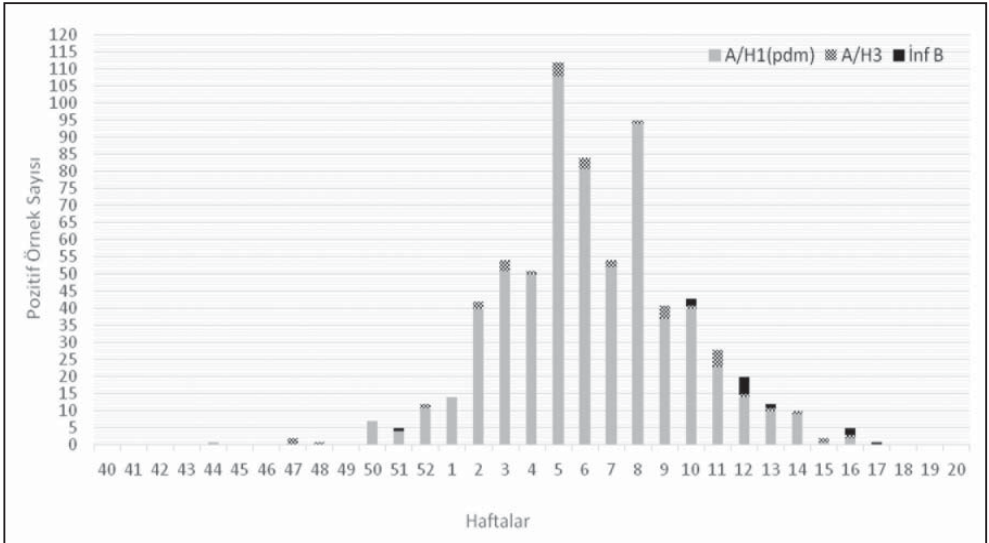


Şekil 2. 2011-2012 influenza sezonu pozitiflik dağılımı.

2012-2013 sezonunda elde edilen sürveyans verileri Şekil 3'de; tüm örneklerde (sentinel+non-sentinel) INF-A ve INF-B viruslarının tip ve alttip dağılımı Tablo III'de verilmiştir.

2013-2014 İnfluenza Sezonu Sürveyans Bulguları

Bu sezonda sentinel kapsamda 2108 örneğin %49'unda (n= 1033) tek veya çoklu virus pozitifliği saptanmış; %21 oranında tespit edilen influenza viruslarının %73'ü INF-A, %27'si INF-B olarak tanımlanmıştır (Tablo I). INF-A alttiplerini %98 influenza A(H3N2), %2 influenza A(H1N1)pdm09 virusları oluşturmuştur. Örneklerin 468'inde (%22) en az



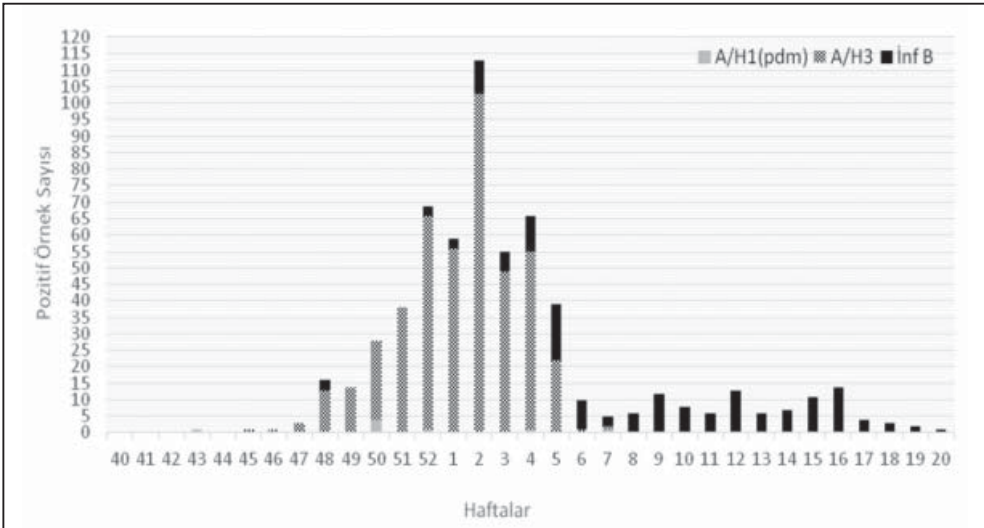
Şekil 3. 2012-2013 influenza sezonu pozitiflik dağılımı.

bir solunum yolu virusu pozitif bulunmuş; %23 RSV, %47 RV, %6 PIV, %24 koronavirüsler şeklinde dağılım göstermiştir (Tablo II). Non-sentinel kapsamda 570 örneğin 171'i (%30) influenza virus pozitif saptanmış; %75 INF-A, %25 INF-B (Tablo I); alttıpler olarak %2 A(H1N1)pdm09 ve %98 A(H3N2) saptanmıştır. INF-B viruslarının; %84'ünün B/Yamagata, %16'sının B/Victoria soyunda olduğu saptanmıştır. İnfluenza A(H1N1)pdm09 suşları, A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 benzeri virus tipinde olup genetik grup 6B'de yer almıştır. İnfluenza A(H3N2) viruslarının, A/Victoria/361/2011 (H3N2) benzeri virus ve A/Texas/50/2012 (H3N2) benzeri virus antijenik tipinden olduğu, HA geninin 3C.2 ve 3C.3 genetik grubunda yer aldığı; B/yamagata suşlarının, B/Massachusetts/2/2012 benzeri virus (Yam) antijenik tipinde, B/Victoria suşlarının ise B/Brisbane/60/2008 benzeri virus tipinde olduğu saptanmıştır.

2013-2014 sezonunda elde edilen sürveyans verileri Şekil 4'de; tüm örneklerde (sentinel+non-sentinel) INF-A ve INF-B viruslarının tip ve alttip dağılımı Tablo III'de verilmiştir.

2014-2015 İnfluenza Sezonu Sürveyans Bulguları

Bu dönemde 2620 sentinel örneğin %45'inde (n= 1179) tek veya çoklu virus pozitifliği saptanmıştır. Bunun %19'unu influenza virusları oluşturmuş (Tablo I); %43 INF-A ve %57 INF-B dağılımı ile %34 A(H3N2), %66 A(H1N1)pdm09 alttip dağılımı saptanmıştır. Bu sezon %21 oranında diğer solunum yolu virusları saptanmış olup; RSV, RV, PIV ve koronavirüs pozitiflik oranları sırasıyla %9, %48, %2 ve %41 olarak belirlenmiştir (Tablo II). 2440 non-sentinel örnekte %34 oranında influenza virus pozitifliği (%51 INF-A, %49 INF-B) tespit edilmiş (Tablo I); INF-A alttıpleri, %86 A(H1N1)pdm09 ve %14 A(H3N2) olarak tanımlanmıştır. INF-B için 367 örneğin %98'inde B/Yamagata, %2'sinde ise B/Victoria soyu tespit edilmiştir. İnfluenza A(H1N1)pdm09 viruslarının, A/California/7/2009



Şekil 4. 2013-2014 influenza sezonu pozitiflik dağılımı.

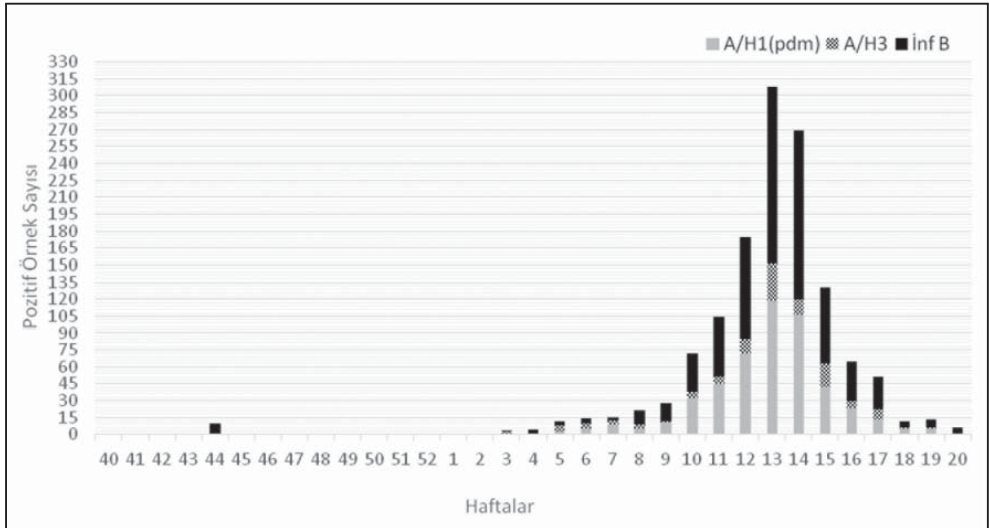
(H1N1)pdm09 benzeri virus olduğu ve genetik grup 6B'de yer aldığı tespit edilmiştir. İnfluenza A(H3N2) viruslarının antijenik karakterizasyonu sonucunda, 2014-2015 influenza sezonu aşı virusu H3N2 komponenti için önerilen A/Texas/50/2012 (H3N2) benzeri virüstan farklı olarak, A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) benzeri virus antijenik tipinde olduğu ve 3C.2a ile 3C.3a genetik gruplarında yer aldıkları saptanmıştır. İNF-B suşlarının, B/Massachusetts/02/2012 ve B/Phuket/3073/2013 antijenik tipinde olduğu ve genetik grup 3'te yer aldığı görülmüştür.

2014-2015 sezonunda elde edilen süveyans verileri Şekil 5'de; tüm örneklerde (sentinel+non-sentinel) İNF-A ve İNF-B viruslarının tip ve alttip dağılımı Tablo III'de verilmiştir.

Çalışmamızda tespit edilen influenza virus antijenik tipleri ile aşı içeriğindeki virusların karşılaştırılması Tablo IV'de; 2010-2015 sezonları arasında tespit edilen toplam influenza pozitifliğinin haftalara göre dağılım yüzdesi Şekil 6'da ve sentinel örneklerde influenza ve diğer solunum yolu viruslarının haftalara göre toplam pozitiflik oranları Şekil 7'de görülmektedir.

TARTIŞMA

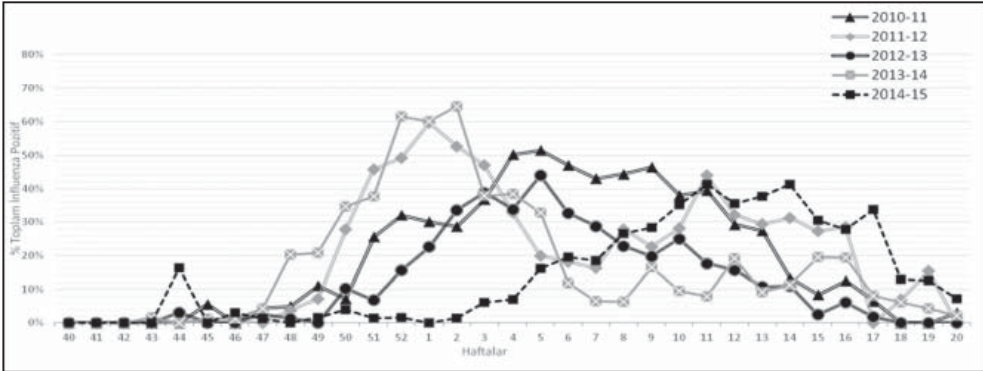
Dünyada influenza süveyansı, influenza viruslarının evriminin izlendiği ve laboratuvar teşhisi, aşılarda, antiviral duyarlılık ve risk analizi ile ilgili önerilerin sunulduğu DSÖ Global İnfluenza Süveyans Sistemi (GISRS) önderliğinde yürütülmektedir. DSÖ tarafından kabul edilen ulusal enstitüler olan Ulusal İnfluenza Merkezleri'nde, virus örneklerinin ön analizleri yapılmakta, elde edilen veriler haftalık olarak uluslararası veritabanlarında paylaşılmaktadır. Temsili virus izolatları, ileri antijenik ve genetik analizler için DSÖ referans laboratuvarlarına gönderilmekte, sonuçlar DSÖ influenza aşı içeriği önerilerinin temelini



Şekil 5. 2014-2015 influenza sezonu pozitiflik dağılımı.

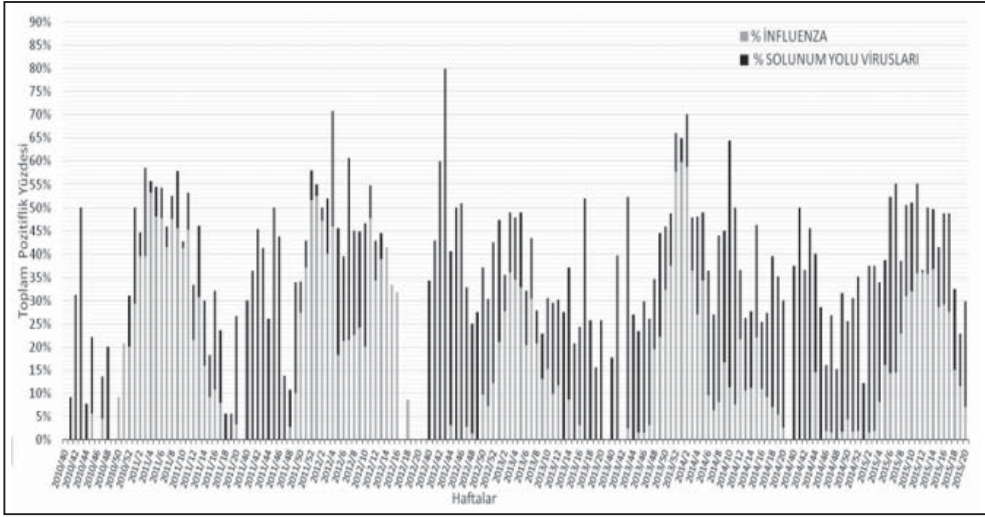
Tablo IV. 2010-2015 yılları arasında ülkemizde tespit edilen influenza virus antijenik tipleri ile aşı içeriğindeki virusların karşılaştırılması

Sezon	Tip/Alt tip	Aşı içeriği	Türkiye bulguları
2014-2015	A(H1N1)pdm09	A/California/7/2009	A/California/7/2009
	A(H3N2)	A/Texas/50/2012	A/Switzerland/97 15293/2013
	B	B/Massachusetts/2/2012 (Yam)	B/Massachusetts/02/2012 (Yam) B/Phuket/3073/2013 (Yam)
2013-2014	A(H1N1)pdm09	A/California/7/2009	A/California/7/2009
	A(H3N2)	A/Victoria/361/2011, A/Texas/50/2012	A/Victoria/361/2011, A/Texas/50/2012
	B	B/Massachusetts/2/2012 (Yam)	B/Massachusetts/2/2012 (Yam)
2012-2013	A(H1N1)pdm09	A/California/7/2009	A/California/7/2009
	A(H3N2)	A/Victoria/361/2011	A/Victoria/361/2011
	B	B/Wisconsin/1/2010 (Yam)	B/Wisconsin/1/2010 (Yam) B/Massachusetts/2/2012 (Yam)
2011-2012	A(H1N1)pdm09	A/California/7/2009	Saptanmadı
	A(H3N2)	A/Perth/16/2009	A/Victoria/361/2011
	B	B/Brisbane/60/2008 (Vic)	B/Brisbane/ 60/2008 (Vic)
2010-2011	A(H1N1)pdm09	A/California/7/2009	A/California/7/2009
	A(H3N2)	A/Perth/16/2009	A/Perth/16/2009
	B	B/Brisbane/60/2008 (Vic)	B/Bangladesh/3333/2007(Yam)



Şekil 6. 2010-2015 sezonları arasında tespit edilen toplam influenza pozitifliğinin haftalara göre dağılım yüzdesi

oluşturmaktadır². Günümüzde Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi; 113 ülke ve 143 Ulusal İnfluenza Merkezi (NIC), DSÖ İşbirliği Merkezleri ve Referans Laboratuvarlarının yer aldığı DSÖ GISRS’de yer almaktadır ve çalışmalarını bu sistem ile koordineli olarak yürütmektedir. Türkiye’de 2005 yılından beri sürdürülmekte olan influenza sürveyansı kapsamında, yapılan uygulamaların ve ulusal düzeyde elde edilen verilerle ilgili değerlendirmelerin paylaşılması; halk sağlığı alanında yapılacak müdahalelere katkıda bulunmanın yanı sıra,



Şekil 7. 2010-2015 sezonları arasında tespit edilen toplam influenza pozitifliğinin haftalara göre dağılım yüzdesi.

ulusal ve uluslararası platformlarda duyurulması açısından da önem arz etmektedir¹³. Bu çalışma ile, 21. yüzyılın ilk pandemisi olarak tanımlanan A(H1N1)pdm09 pandemisinin ardından 2010-2015 yılları arası beş ardışık influenza sezonunda Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi'nde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

İnfluenza aktivitesi 2010-2011 ile 2012-2013 sezonlarında 5. haftada; 2011-2012 ve 2013-2014 sezonlarında 1. ve 2. haftalarda; 2014-2015 sezonunda ise 11. haftada en yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Şekil 6). 2011-2012 ve 2013-2014 sezonlarında A(H3N2) ve B virusları hakim olurken, 2012-2013 sezonunda A(H1N1)pdm09 baskın tip olmuştur. Genel olarak A(H3N2) tipinin baskın olduğu sezonlarda aktivitenin erken dönemde pik yaptığı ve laboratuvara gelen örnek sayısının daha düşük olduğu gözlenmiş; A(H1N1)pdm09 tipinin baskın olduğu veya tüm virus tiplerinin birlikte dolaşımında olduğu (kosirkülasyon) sezonlar ise aktivitenin daha geç dönemlere kayması ve laboratuvara gelen örnek sayısında da artış ile karakterize olmuştur (Tablo I, III).

Pandemi sonrası ilk influenza sezonunda Asya ve Avrupa'da A(H1N1)pdm09, Amerika'da A(H3N2) viruslarının baskın olduğu^{14,15}, Avrupa'da bazı ülkelerde INF-A ve INF-B viruslarının kosirkülasyonu bildirilmiştir¹⁶. Bu sezon ülkemizde de her iki influenza A alt tipi ile B viruslarının eş zamanlı ve homojen kosirkülasyonu saptanmıştır. 2011-2012 sezonunda influenza aktivitesi, bir önceki sezona kıyasla daha ılımlı bir seyir izlemiş, A(H3N2) virusları dünya genelinde baskın olmuştur¹⁷. Benzer şekilde ülkemizde de influenza A(H3N2) virusları baskın olmuş, önceki sezondaki gibi kosirkülasyon göstermemiş, A(H3N2) viruslarının azalmasıyla beraber influenza B virus aktivitesi başlamıştır. 2012-2013 sezonunda Avrupa'da, sezon genelinde A(H1N1)pdm09 baskın tip olurken; erken dönemde INF-A (%63), daha sonra INF-B (%37) aktivitesi bildirilmiştir^{18,19}. Ülkemizde ise, toplam pozitifliğin %98'ini INF-A virusları oluşturmuş, baskın tip A(H1N1)pdm09 olmuştur. Önceki iki sezonda görülen INF-B aktivitesi görülmemiş, tespitler sporadik dü-

zeyde kalmıştır. 2013-2014 sezonu dünyanın birçok bölgesinde tipik mevsimsel zaman çizelgesi göstermiş, Avrupa'da A(H1N1)pdm09 ve A(H3N2) kosirkülasyonu, INF-B viruslarının düşük seviyelerde kaldığı, en yüksek pozitiflik oranının önceki sezonlara göre düşük olduğu bildirilmiştir²⁰. Ülkemizde ise farklı olarak, aktivitenin en yüksek düzeye ulaştığı dönemde önceki sezonlara göre daha yüksek pozitiflik oranı ile A(H3N2) viruslarının sezon başlangıcından Şubat sonuna kadar baskın olduğu, Şubat sonundan itibaren ise B viruslarının ağırlıkta olduğu görülmüştür. 2014-2015 sezonunda influenza aktivitesi 2010-2011 sezonu ile benzer profil çizmiş, ancak aktivitenin en yüksek düzeye ulaştığı dönem 7-8 hafta daha geç ortaya çıkmıştır. Bu sezon dünyada birçok ülkede aktivite Şubat başında en yüksek seviyeye ulaşırken, ülkemizde olduğu gibi aynı influenza yayılım bölgesinde bulunan bazı ülkelerde ise daha geç gerçekleşmiş; Irak'ta Şubat-Mart, Filistin'de Mart, Ürdün'de Mart-Nisan ve Kuveyt'te Nisan ayında, Avrupa'da Şubat ayı sonlarında influenza aktivitesi en yüksek düzeylere ulaşmıştır²¹. Bu sezon ülkemizde influenza A ve B virusları aynı zamanda dolaşımda olmuş, A(H1N1)pdm09 virusu baskın tip olmuştur. Dünyanın birçok bölgesinde A(H3N2), Orta Doğu'da A(H1N1)pdm09, Gürcistan ve Ukrayna'da INF-B baskın tip olmuştur^{21,22}.

İnfluenza viruslarının sürekli evrimi; virusun insan immün sisteminden kaçmasına ve bu sayede yıllık epidemilere ve daha nadir olarak pandemilere neden olmaktadır. İnfluenzadan korunmak için aşılama oldukça etkilidir; ancak aşının etkinliği, aşı virusları ile dolaşımda olan viruslar arasındaki antijenik benzerlik ile doğrudan ilişkilidir^{1,2}. 2010-2015 sezonlarında dünya genelinde ve ülkemizde dolaşımda olan A(H1N1)pdm09 virusları, aşı virusu olan A/California/07/2009 ile antijenik olarak uyumludur (Tablo IV). Ancak, 2009 yılından bu yana A(H1N1)pdm09 virusunun hemaglütinin (HA) genleri değişime uğramış ve sekiz genetik grup belirlenmiştir. Aşı virusu olan A/California/7/2009 grup 1'de yer almakta, diğer yedi grup, A/California/7/2009 ile kıyaslandığında HA1 ve HA2 bölgelerinde birtakım aminoasit değişimleri göstermektedir. Son yıllarda genetik grup 6 da bulunan viruslar dünya çapında baskın olmuştur. Bu viruslar için, 6A, 6B ve 6C olmak üzere üç altgrup tanımlanmıştır²². Bu genetik gruplarda yer alan virusların tamamı aşı virusu ile antijenik olarak benzerdir. Laboratuvarımızda izole edilen A(H1N1)pdm09 viruslarının; 2010-2011 sezonunda grup 4, 5 ve 6'da, 2012-2013 sezonunda grup 6'da, 2013-2014 ve 2014-2015 sezonlarında grup 6B de yer aldığı, tüm sezonlar için aşı virusu ile antijenik olarak uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

1968 yılından bu yana A(H3N2) viruslarının HA geni sürekli olarak mutasyon geçirmiştir²³. Bu mutasyonlar suşların antijenitesini, reseptöre bağlanma özelliklerini ve reseptör özgüllüklerini değiştirmiştir²⁴. A(H3N2) virusları diğer alt tiplere kıyasla çok daha hızlı evrim geçirmektedir²⁵; bu nedenle sıklıkla antijenik driftler oluşmakta, bu durum enfeksiyon oluşturma yeteneği ve yayılım hızını artırmaktadır. Dolaşımda olan viruslar aşı suşlarından farklılık göstererek insan immün yanıtından kaçmakta ve bu durum aşı başarısızlığına neden olmaktadır²⁶. Ülkemizde izole edilen A(H3N2) viruslarının; 2010-2011, 2012-2013 ve 2013-2014 sezonlarında aşı içeriğinde bulunan viruslar ile antijenik olarak uyumlu olduğu; 2011-2012 ve 2014-2015 sezonlarında ise virusların tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de aşı içeriği ile uyumsuz olduğu tespit edilmiştir (Tablo IV).

2010-2011 sezonunda dolaşımda olan A(H3N2) viruslarının HA1 bölgesinde yer alan aminoasit değişikliklerine göre yedi genetik grup tanımlanmış, 2011-2012 sezonunda ise bu gruplara  alt grup (3A, 3B, 3C) eklenmiştir. Ülkemizde izole edilen A(H3N2) viruslarının; 2010-2011 sezonunda A/Victoria/208 genetik grubunda, grup 3 ve 5'de yer aldıkları ve aşı virusu ile antijenik olarak uyumlu oldukları tespit edilmiş; 2011-2012 sezonunda ise dünyanın birçok bölgesinde olduğu gibi¹⁷ aşı virusu olan A/Perth/16/2009'dan antijenik ve genetik olarak farklı olduğu ve A/Victoria/361/2011 benzeri virus antijenik tipinde, genetik grup 3A ve 3B'de yer aldığı tespit edilmiştir. 2013-2014 sezonunda ise; 3C altgrubunda yer alan  yeni altbölüm (3C.1, 3C.2 ve 3C.3) tanımlanmıřtır²⁷. Bu sezonda ülkemizde izole edilen A(H3N2) viruslarının, A/Victoria/361/2011 ve A/Texas/50/2012 virusları ile antijenik olarak benzer oldukları ve HA genlerinin 3C.3 ve 3C.2 genetik grubunda yer aldığı tespit edilmiştir. 2014-2015 sezonunda ise A(H3N2) virusları için  yeni genetik altgrup (3C.2a, 3C.3a ve 3C.3b) ortaya çıkmıştır. 3C.2a ve 3C.3a'da yer alan viruslar antijenik drift varyantları olmakla birlikte, 3C.3b grubundakiler önceden dolaşımda olan 3C.3'de yer alan viruslar ile antijenik olarak benzer kalmıřtır²². 2014-2015 sezonunda A(H3N2) viruslarının büyük bir kısmı antijenik ve genetik drift göstermiş; aşı virusu olan A/Texas/50/2012 ile antijenik olarak uyumsuz, 2015-2016 kuzey yarımküre aşıları için seçilen A/Switzerland/9715293/2013 ile antijenik olarak uyumlu oldukları ve genetik grup 3C.2a ve 3C.3a'da buldukları bildirilmiřtir²¹. Bu sezonda laboratuvarımızda izole edilen A(H3N2) virusları da aşı virusundan antijenik olarak farklı olup, A/Stockholm/6/2014 (grup 3C.3a) ve A/HongKong/5738/2014 (grup 3C.2a) ile antijenik ve genetik olarak uyumludur.

İnfluenza tip B virusları için 1988-1989 yıllarından beri B/Victoria/2/87 ve B/Yamagata/16/88 virusları olarak tanımlanan başlıca iki büyük ve antijenik olarak farklı soy tanımlanmıřtır²⁸. İnfluenza B viruslarının HA genlerinin analizi, her iki INF-B soyunun aynı epidemiy döneminde kosirkle olabildiğini göstermiştir. Ancak trivalan mevsimsel influenza aşıları, bu iki soydan sadece birini içermekte, bu durum aşılanma ile influenza kontrolünün başarısını etkileyebilmekte ve ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil edebilmektedir²⁹. 2010-2015 sezonlarında ülkemizde dolaşımda olan INF-B virusları; 2010-2011 sezonu hariç, aşı içeriğinde bulunan viruslar ile antijenik olarak uyumludur. 2010-2011 sezonunda lkemizde B/Yamagata soyu viruslar baskın olmuş, HA ve NA genlerinin B/Bangladesh/3333/2007-B/Wisconsin/1/2010 genetik grubunda yer aldığı tespit edilmiştir. Bu sezonda aşı içeriğinde B/Victoria tipi bulunduğu dikkate alındığında; Türkiye'de 2010-2011 sezonunda dolaşımda olan INF-B suşlarının, aşı virusu ile antijenik ve genetik olarak farklı olduğu tespit edilmiştir. Benzer durum in'de de rapor edilmiş, B/Yamagata tipi virusların baskın olduğu, ancak dünya genelinde B/Victoria tipi virusların baskın olduğu bildirilmiřtir¹⁴. Ülkemizde sadece 2011-2012 sezonunda B/Victoria, diğer tüm sezonlarda ise B/Yamagata soyu baskın olmuş, az sayıda INF-B virus tespitinin olduğu 2012-2013 sezonu hariç, diğer tüm sezonlarda her iki soyun kosirkülasyonu saptanmıştır (Tablo III).

Sentinel sürveyans kapsamında laboratuvarımıza gelen örneklerde aynı zamanda diğer bazı solunum yolu virusları da araştırılmış, tüm sezonlarda rinoviruslar dolaşımda en

sık rastlanan virus tipi olmuş (Tablo II), Ekim-Aralık ayları arasında daha yoğun olmakla birlikte tüm sezon boyunca tespit edilmiştir. Koenfeksiyonlar %2-7 oranında saptanmış, solunum yolu virus pozitifliğinin, 2010-2011 sezonu hariç tüm sezonlarda toplam influenza virus pozitifliğine yakın olduğu görülmüştür. Elde edilen bulgular ışığında, ülkemizde influenza sezonunda, influenza virusları ile solunum yolu viruslarının birlikte dolaşımında olduğu görülmüş, özellikle sezonun erken ve geç dönemlerinde influenza benzeri hastalık tablosunda etken oldukları sonucuna varılmıştır (Şekil 7).

İnfluenza viruslarının antijenik ve genetik özelliklerinin belirlenmesi, yeni antijenik varyantların ve olası pandemik suşların erken tespiti ile aşı içeriğinde bulunan viruslar ile dolaşımda olanların uyumunu gösterebilmek açısından oldukça önemlidir. Bununla birlikte mevsimsel influenza sürveyansı ile, virusun toplumda neden olduğu morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek uygulamaları destekleyecek veriler sağlanabilmektedir. Bu nedenle epidemiyolojik ve virolojik sürveyansı desteklemek ve geliştirmek; verileri bir bütün halinde değerlendirebilmek ve gelecekte yeni varyantlar ile olası pandemilere hazırlıklı olmak bakımından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zambon MC. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol* 2001; 11(4): 227-41.
2. Kitler ME, Gavinio P, Lavanchy D. Influenza and the work of the World Health Organization. *Vaccine* 2002; 20(Suppl 2): S5-14.
3. World Health Organization. WHO Global Influenza Surveillance Network: Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44518/1/9789241548090_eng.pdf
4. Çarhan A, Altaş AB, Albayrak N, Uyar Y. 2007-2008 kış sezonunda Türkiye'nin dokuz ilinde influenza sürveyans sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(2): 235-41.
5. Albayrak N, Çıblak MA, Altaş AB, et al. Influenza surveillance results during 2008- 2009 season in Turkey. *J Public Health Epidemiol* 2010; 2(8): 199-203.
6. Ertek M, Durmaz R, Guldemir D, Altaş AB, Albayrak N, Korukluoğlu G. Epidemiological, demographic, and molecular characteristics of laboratory-confirmed pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Turkey, May 15-November 30, 2009. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63(4): 239-45.
7. Çıblak MA, Tütenyurd MK, Asar S, Tulunoğlu M, Fındıkçı N, Badur S. 2003-2012 yıllarını kapsayan dokuz sezonda grip sürveyansı bulguları: İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarı sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(4): 575-93.
8. Berke Z. 1950-51 influenza epidemisi münasebetiyle influenza salgınlarına ve virusu üzerine umumi bir bakış. *Dünya İnfluenza Teşkilatı. Türk Hij Tecr Biyol Derg* 1951; 11(2): 117-61.
9. World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A(H1N1), 2009. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_SwineH1Assay-2009_20090430.pdf
10. World Health Organization. WHO information for molecular diagnosis of influenza virus - update. Available at: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/molecular_diagnosis_influenza_virus_humans_update_201403rev201505.pdf
11. Gunson RN, Collins TC, Carman WF. Real-time RT-PCR detection of 12 respiratory viral infections in four triplex reactions. *J Clin Virol* 2005; 33(4): 341-4.
12. WHO Collaborating Center for Surveillance, Epidemiology and Control of Influenza. The 2011-2012 WHO influenza reagent kit for identification of influenza isolates. Available at: <https://www.influenzareagentresource.org/Portals/6/PDFS/WHO%20Insert%202011-2012.pdf>

13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı. Türkiye Influenza Sürveyans Raporu, 2010-2011. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 860, RSHMB Yayın No. 2011/2, 2011. Kayıhan Ajans, Ankara.
14. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2011; 86(10): 86-90.
15. World Health Organization. Review of the 2010-2011 winter influenza season, northern hemisphere. *Wkly Epidemiol Rec* 2011; 86(22): 222-7.
16. World Health Organization. Summary of the first post-pandemic influenza season in the WHO European region: 2010-2011. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/153379/flu_2010-2011_summary.pdf?ua=1
17. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012-2013 northern hemisphere influenza season. Available at: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202_recommendation.pdf
18. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-2014 northern hemisphere influenza season. Available at: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201302_recommendation.pdf
19. Snacken R, Broberg E, Beauté J, Lozano JE, Zucs P, Amato-Gauci AJ. Influenza season 2012-2013 in Europe: moderate intensity, mixed (sub)types. *Epidemiol Infect* 2014; 142(9): 1809-12.
20. World Health Organization. Review of the 2013-2014 winter influenza season, northern hemisphere. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89(23): 245-56.
21. World Health Organization. Review of the 2014-2015 influenza season in the northern hemisphere. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 90(23): 281-96.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, May 2015. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-may-2015.pdf>
23. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science* 2004; 305(5682): 371-6.
24. Lin YP, Xiong X, Wharton SA, et al. Evolution of the receptor binding properties of the influenza A(H3N2) hemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(52): 21474-9.
25. Bedford T, Suchard MA, Lemey P, et al. Integrating influenza antigenic dynamics with molecular evolution. *Elife* 2014; 3: e01914.
26. Munoz ET, Deem MW. Epitope analysis for influenza vaccine design. *Vaccine* 2005; 23(9): 1144-8.
27. Adlhoch C, Broberg E, Beauté J, et al. Influenza season 2013/14 has started in Europe with influenza A(H1) pdm09 virus being the most prevalent subtype. *Euro Surveill* 2014; 19(4): pii=20686.
28. Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota JS, Kendal AP, Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology* 1990; 175(1): 59-68.
29. Kanegae Y, Sugita S, Endo A, et al. Evolutionary pattern of the hemagglutinin gene of influenza B viruses isolated in Japan: cocirculating lineages in the same epidemic season. *J Virol* 1990; 64(6): 2860-5.