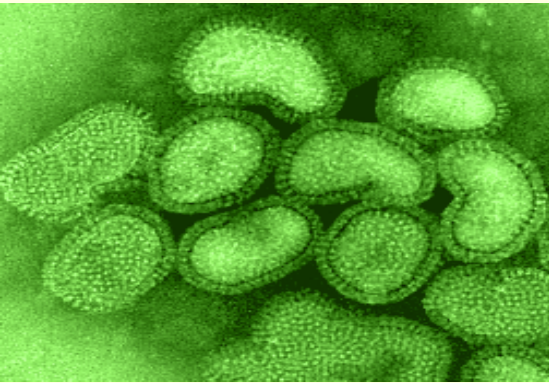
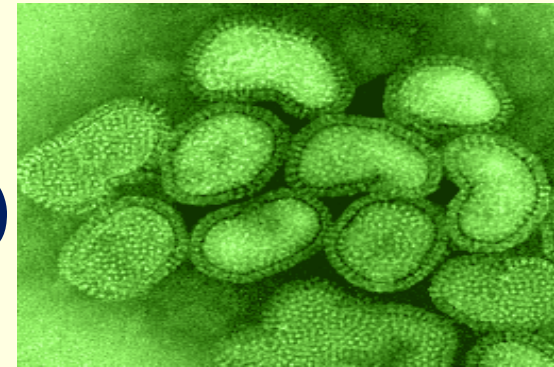


Türkiye'de İnfluenza Virüslerinde Antiviral Direnci: 2007-2008, 2008-2009



Meral AKÇAY (Ciblak)

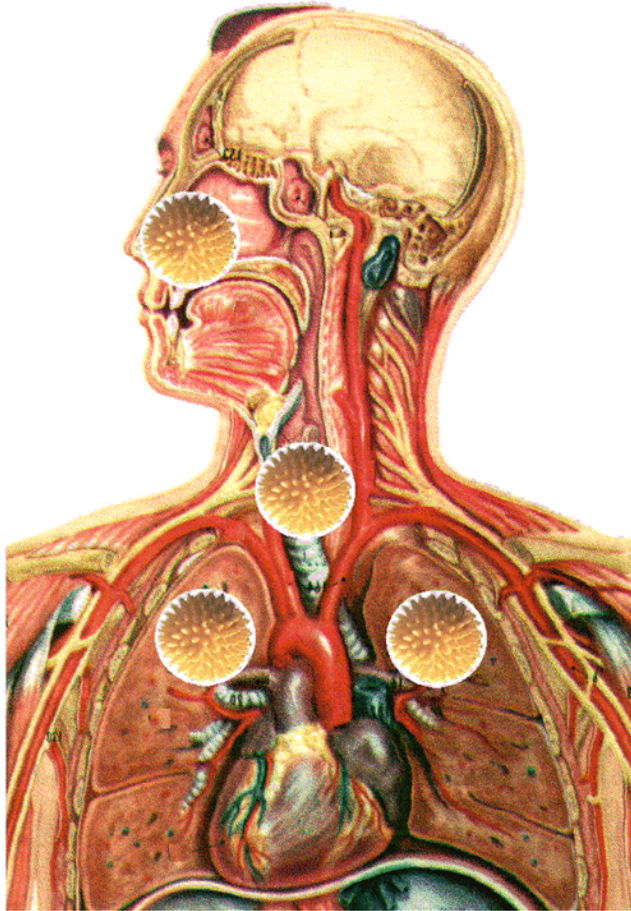


8 Kasım, 2010, Kıbrıs

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı*



İnsan İnfluenza Virüsleri



Tip A

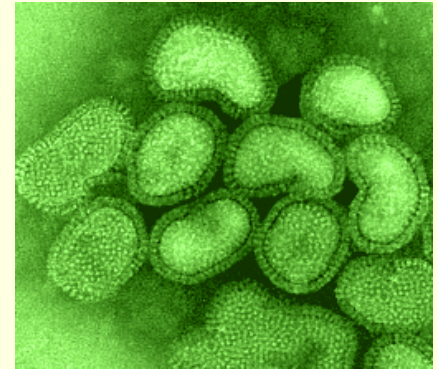
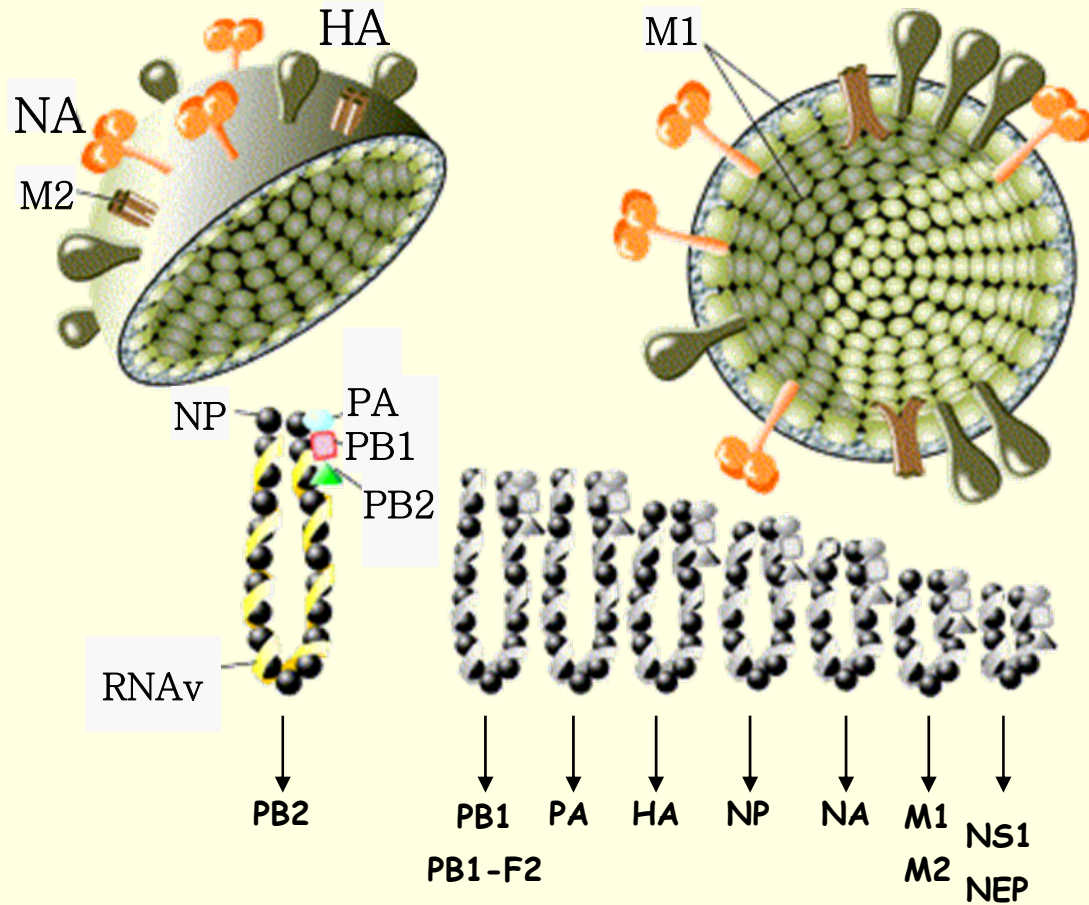
Alt-tip H1N1

Alt-tip H3N2

Tip B

Tip C

Influenza A Virüsünün Yapısı

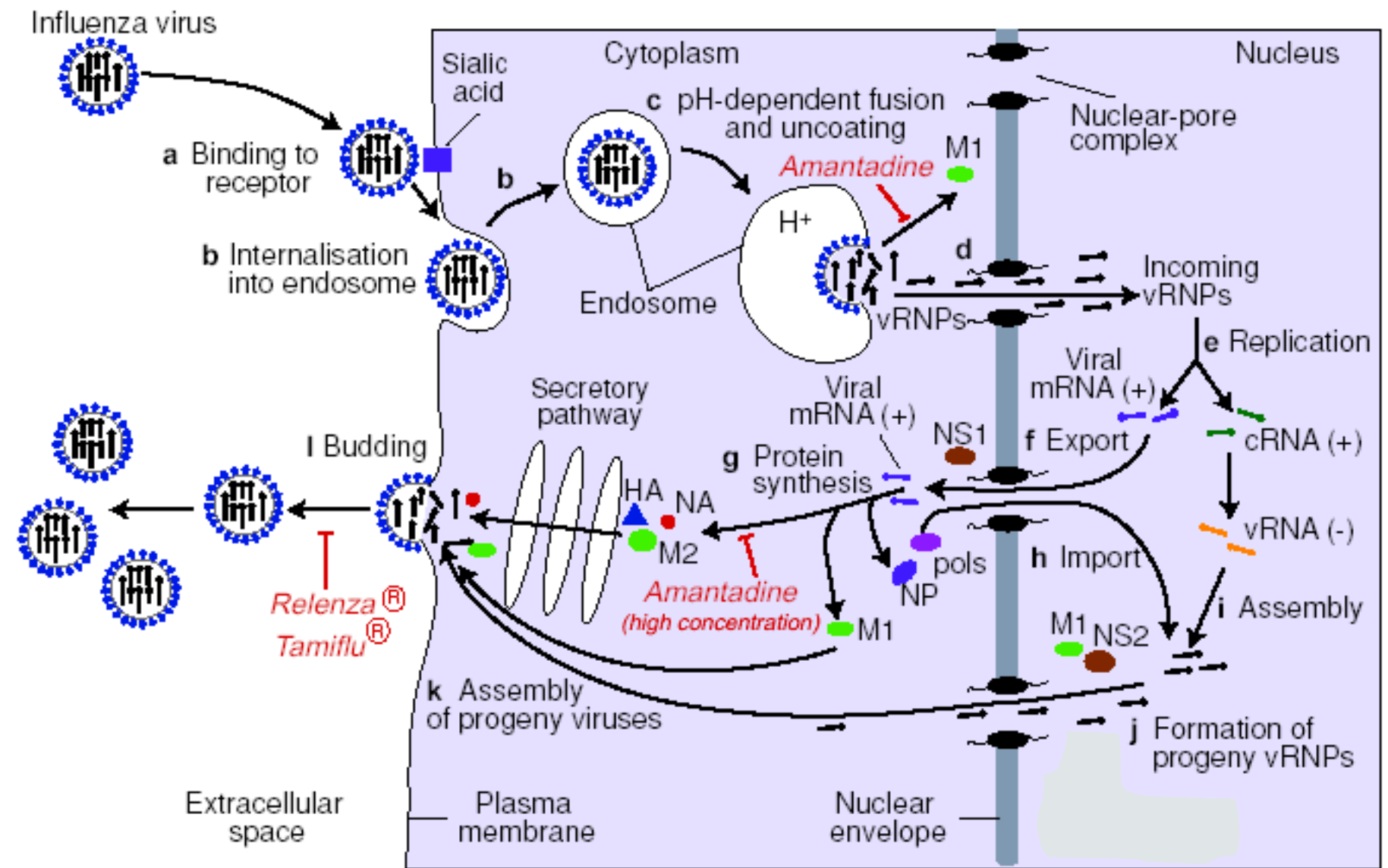


Korunma ve Tedavi

- Aşılama
- Anti-viraller

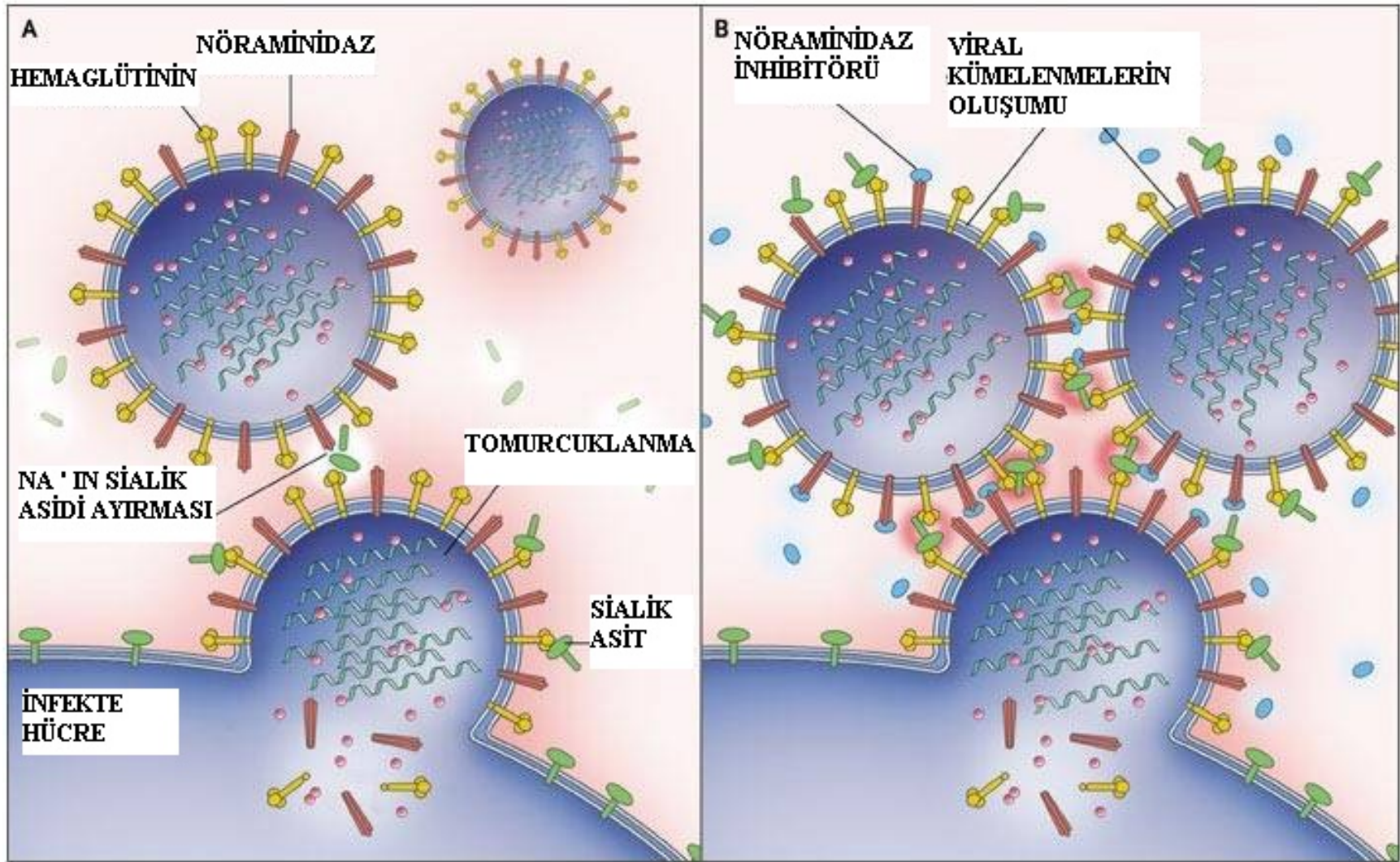
Ruhsatlı Anti-İnfluenza Anti-viralleri

- **M2 İyon Kanalı İnhibitörleri (Adamantanlar)**
 - Amantadin (Symmetrel)
 - Rimantadin (Flumadine)
- **Nöraminidaz İnhibitörleri**
 - Oseltamivir (Tamiflu)
 - Zanamivir (Relenza)



Replication cycle of an influenza virus

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2001 Cambridge University Press



DİRENÇ İZLEMİ

NISN, 1999: Genel Olarak Görevleri

- Bilimsel literatürleri ve özel izlem verilerini direnç açısından
- Direnci izlem amacı ile özel testler geliştirmek ve önerilerde bulunmak
- Elde ettiği direnç bilgilerini bilimsel çevre ile paylaşmak ve sağlık otoritelerini bilgilendirmek

<http://www.nisn.org/index.html>

Direnç Nasıl Saptanır?

■ Fenotipik

- IC50 Oseltamivir: 1.66 nM
- IC50 Zanamivir: 1.17 nM

■ Genotipik

- Direk Hasta Örneğinden
- Hücre kültürüne ekimi yapılan hasta örneklerinden

2007-2008 Sürveyansıyla Elde Edilen İzolatlar

Toplam Örnek	Inf A	Alt-tip
524	111 (21.1%)	A/H1N1

2008-2009 Sürveyansıyla Elde Edilen İzolatlar

Toplam Örnek	Inf A	Alt-tip
580	31(5,3)	A/H3N2

Çalışmada Kullanılan Örnekler

■ 2007-2008 Season

- 60 İnfluenza A/H1N1
- MDCK
- RNA
- Primer seçimi
- RT-PCR
- Dizileme

■ 2008-2009 Season

- 28 İnflueza A/H3N2
- MDCK
- RNA
- Primer Seçimi
- RT-PCR
- Dizileme

Araştırılan Mutasyonlar

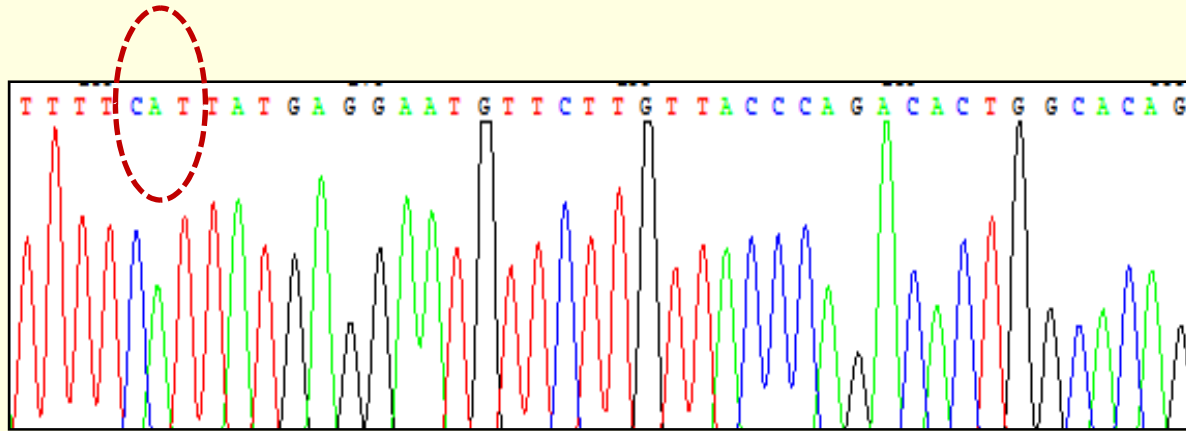
İnfluenza A Virüslerinin M2 Geninde Saptanan Direnç Mutasyonları

Virus	Gene	Amantadin Direnç Mutasyonları
A/H1N1	M2	V27A, G34E, A30T, <u>S31N</u>
A/H3N2	M2	L26F, V27A, A30T, <u>S31N</u>

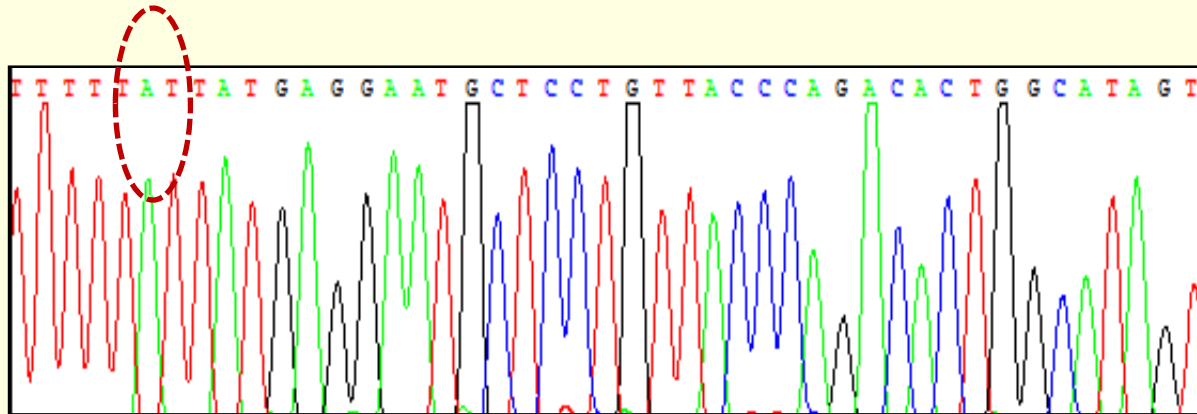
İnfluenza A Virüslerinin NA Geninde Saptanan Direnç Mutasyonları

Virus	Gene	Oseltamivir Resistance Mutations	Zanamivir Resistance Mutations
A/H1N1	NA	<u>H275Y</u>	None
A/H3N2	NA	<u>E119V</u> , <u>R292K</u> , R371K, R224K	E119A/D, <u>R292K</u> , R371K, R224K, E276D

Oseltamivire Duyarlı ve Dirençli A/H1N1 İzolatına Ait Dizileme Kromotogramı



Duyarlı H275



Dirençli Y275

CAT $\longrightarrow$ H: Histidin

TAT $\longrightarrow$ Y:Tirozin

Oseltamivire Dirençli A/H1N1 İzolatlarının 823üncü Nükleotidinde Değişim(C823T)

AGAGTTGAATGCACCCAATTTTCATTATGAGGAATGTTCTGTACCCAGACACTGGCATAGTGATGTGTATGCAGGGACAACCTGGCATGGTTCAAAT Majority										
	810	820	830	840	850	860	870	880	890	900
801										1249-07.SEQ
801										1250-07.SEQ
801										1256-07.SEQ
801										1258-07.SEQ
801		T.		C.						1259-07.SEQ
801										1260-07.SEQ
801										1261-07.SEQ
801										1263-07.SEQ
801										1268-07.SEQ
801										1270-07.SEQ
801										1271-07.SEQ
801										1272-07.SEQ
801		T.		C.						1274-07.SEQ
801		T.		C.						1275-07.SEQ
801		T.		C.						1277-07.SEQ
801										1282-07.SEQ
801		T.		C.						04-08.SEQ
801		T.		C.						05-08.SEQ
801		T.		C.						06-08.SEQ
801										51-08.SEQ
801										61-08.SEQ
801										62-08.SEQ
801		T.		C.						66-08.SEQ
801		T.		C.						76-08.SEQ
801		T.		C.						91-08.SEQ
801										94-08.SEQ
801		T.		C.						100-08.SEQ
801										109-08.SEQ
801										116-08.SEQ
801		T.		C.						152-08.SEQ
801		T.		C.						OR-FJ687026.SEQ
801										OS-CY030871.SEQ

Oseltamivire Dirençli A/H1N1 İzolatlarında 275inci Amino Asidin Değişimi (H275Y)

GAVAVLKYNGIITGTIKSWKKQILRTQESECVMNGSCFTIMIDGPSNKAASYKIFKIEKGKVTKSIELNAPNFHYEECSCYPDTGIVMCVCRDNWHGSN																															Majority
	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300																					
201											1249-07.PRO																				
201											1250-07.PRO																				
201											1256-07.PRO																				
201											1258-07.PRO																				
201							Y				1259-07.PRO																				
201											1260-07.PRO																				
201											1261-07.PRO																				
201											1263-07.PRO																				
201											1268-07.PRO																				
201											1270-07.PRO																				
201											1271-07.PRO																				
201											1272-07.PRO																				
201							Y				1274-07.PRO																				
201							Y				1275-07.PRO																				
201							Y				1277-07.PRO																				
201											1282-07.PRO																				
201							Y				04-08.PRO																				
201							Y				05-08.PRO																				
201							Y				06-08.PRO																				
201											51-08.PRO																				
201											61-08.PRO																				
201											62-08.PRO																				
201							Y				66-08.PRO																				
201							Y				76-08.PRO																				
201							Y				91-08.PRO																				
201											94-08.PRO																				
201							Y				100-08.PRO																				
201											109-08.PRO																				
201											116-08.PRO																				
201							Y				152-08.PRO																				
201							Y				OR FJ687026.PRO																				
201											OS CY030871.PRO																				

Genel Direnç Oranları: 2007-2008 (A/H1N1) ve 2008-2009 (A/H3N2)

ANTİVİRAL	A/H1N1	A/H3N2
	Dirençli	Dirençli
Oseltamivir	19/60 (%31.6)	0/28 (%0)
Zanamivir	0/30 (%0)	0/28 (%0)
Adamantanlar	2/30 (%7.1)	24/28 (%85.7)

Saptanan Mutasyonlar: Oseltamivir **H275Y**, A/H1N1
Amantadin **S31N**, A/H1N1 ve A/H3N2

Bazı Örneklerde Fenotipik Direnç Analiz Sonuçları

H275Y Mutasyonu Taşıyan H1N1 İzolatları	Ortalama IC50 Oseltamivir (nM)	Ortalama IC50 Zanamivir (nM)
A/Ankara/170/08	453,63565	0,7881
A/Antalya/1256/07	330,6292	0,6953
A/Antalya/1255/07	553,439	0,9965
A/Istanbul/1219/07	213,70975	1,83825
A/Istanbul/1198/07)	376,20825	2,06625
A/Istanbul/1261/07	316,9207	0,59115
A/Bursa/1231/07	619,62325	1,35005
A/Bursa/1259/07	412,47865	0,67565

IC50 Oseltamivir: 1.66 nM

IC50 Zanamivir: 1.17 nM

Escuret et al, Journal of Clinical Virology 41(2008) 25-28

Dünyada A/H1N1 Oseltamivir Direnci

2007-2008

Ülke	% Direnç
Türkiye	31.6
Canada	26
Norway	67
France	46
China	14
Nedherlands	30
Japan	1.6
Italy	0.9
USA	10

2008-2009

Ülke	% Direnç
Canada	100
USA	98
Marocco	100
France	100
Germany	99
Italy	100
UK	98
Japan	100
Korea	100
India	100

Sonuç Olarak:

- Sürveyans kapsamında direnç çalışmaları da yaygınlaştırılmalıdır
- Pandemik antiviral stoğu yapılırken bu veriler değerlendirilmelidir
- Gerekmeyen durumlarda tedavi uygulanmamalı, tedavi uygulanması zorunlu durumlarda plan özenle yapılarak dirençli suş oluşumuna izin verilmemelidir

Teşekkürler!