

2007-2008 KIŞ SEZONUNDA TÜRKİYE’NİN DOKUZ İLİNDE İNFLUENZA SÜRVEYANS SONUÇLARI

INFLUENZA SURVEILLANCE RESULTS IN 2007-2008 WINTER SEASON IN NINE PROVINCES OF TURKEY

Ahmet ÇARHAN¹, Ayşe Başak ALTAŞ¹, Nurhan ALBAYRAK¹, Yavuz UYAR¹

¹ Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, SHAM Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, Ankara. (nurhanalbayrak@yahoo.com)

ÖZET

İnfluenza virus enfeksiyonları, epidemi ve pandemi oluşturma özelliği nedeniyle önemi giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın, “hastalığa neden olan virus tiplerini belirlemek ve mevcut aşının etkili olup olmadığını saptamak” amacıyla uyguladığı Ulusal İnfluenza Sürveyans Sistemi iki merkezde takip edilmektedir. Uluslararası bilgi ağına üye olan Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Ulusal İnfluenza Laboratuvarı 9 ilde, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Viroloji Laboratuvarı ise 5 ilde influenza sürveyansını gerçekleştirmektedir. Bu çalışmada, Kasım 2007-Mayıs 2008 sezonunda 9 il den (Ankara, Samsun, Trabzon, Erzurum, Adana, Konya, Diyarbakır, Malatya ve Van illerini temsilen seçilmiş 90 sağlık kuruluşundan) laboratuvarımıza gönderilen 1157 klinik örneğin influenza ve diğer solunum yolu virusları [parainfluenza virus tip 1-3, solunum sinsityal virusu (RSV) ve adenovirus] açısından değerlendirme sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır. Örneklerde virus tespiti ve tanımlanması, hem gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu hem de hücre kültürü (MDCK ve Hep-2) yöntemleriyle yapılmıştır. Örneklerin %27.7’sinde (321/1157) influenza ve diğer solunum yolu viruslarından en az birisi, 16’sında ise iki farklı virus olmak üzere toplam 337 virus suşu tanımlanmıştır. Tüm örnekler (n= 1157) değerlendirildiğinde en sık rastlanan virus %16.2 (n=188)’lik oranla influenza A olmuş (H1N1: %6.3; H3N2: %9.9), onu influenza B (n= 88, %7.6), parainfluenza (n= 27, %2.3), adenovirus (n= 24, %2) ve RSV (n= 10, %0.9) izlemiştir. Pozitif örnekler (n= 337) dikkate alındığında ise yine en yüksek oranda influenza A virusu (%55.7) tespit edilmiş (alt tip dağılımı: H1N1 %38.8, H3N2 %61.2), influenza B (%26.1) ikinci sırayı almıştır. Sonuçlarımız, influenza aktivitesinin Kasım ayında başladığını ve Mayıs ayında sonlandığını göstermiş; influenza A H1N1’in Ocak ayında, H3N2’nin Aralık ve Şubat aylarında baskın tip olduğu izlenmiştir. İnfluenza B viruslarının Şubat ayında artmaya başladığı ve Mayıs ayına kadar varlığını sürdürdüğü görülmüştür. Sonuç olarak ülkemizin adı geçen bölgelerinde 2007-2008 influenza sezonunda orta düzeyde bir klinik aktivite ve influenza A H3N2 baskınlığı gözlenmiştir. Bulgularımız aşı suşu ve rapor edilmiş diğer virüs suşları ile benzerlik göstermektedir.

Anahtar sözcükler: İnfluenza, sürveyans, Türkiye.

ABSTRACT

Influenza virus infections constitute a serious public health problem owing to their epidemic and pandemic potential. Turkish Ministry of Health established the national influenza surveillance programme in two institutes to detect the virus types leading to the illness and the efficiency of the seasonal vaccine. Influenza surveillance is performed by Refik Saydam Hygiene Center, National Influenza Laboratory in nine provinces (which are located at central, northeast, south and east parts of Turkey) and by Istanbul University, Medical Faculty, Virology Laboratory in five provinces (which are located at west and northwest parts of Turkey). These two centers are the members of international information networks. The surveillance was aimed to contribute to the detection of influenza viruses with pandemic potential and also to determine the predominant strain circulating in Turkey. During November 2007-May 2008 period a total of 1157 clinical specimens collected from 90 health centers which were the representatives of nine provinces (Ankara, Samsun, Trabzon, Erzurum, Adana, Konya, Diyarbakır, Malatya and Van) were investigated for the presence of influenza virus and other respiratory viruses (Parainfluenza virus types 1-3, Respiratory Syncytial Virus and Adenovirus). Samples were identified and subtyped by both molecular (real-time PCR) and cell culture techniques (MDCK and Hep-2). Influenza virus and at least one of the other respiratory viruses were detected in 321 (27.7%) and two different viruses in 16 of the specimens (total= 337). When all the specimens were considered, the most frequently identified virus was influenza A (n=188, 16.2%), H1N1 being 6.3% and H3N2 9.9%. The rate of identification for influenza B was 7.6% (n= 88), for parainfluenza was 2.3% (n= 27), for adenovirus was 2% (n= 24) and for RSV was 0.9% (n= 10). When only the positive specimens (n= 337) were evaluated, influenza A was again the most frequently (55.7%) encountered virus, H1N1 being 38.8% and H3N2 61.2% of all. Influenza B was in the second rank with 26.1% frequency among the positive specimens. The results showed that influenza activity started around November and ended around May. When the distribution of influenza viruses were analysed according to months, Influenza A H1N1 predominated in January, influenza A H3N2 in December and February. Influenza B viruses started to increase in February, and were also detected in May. The 2007-2008 influenza season in Turkey was characterized by moderate clinical activity, and a predominance of influenza A H3N2. These results indicate good match between the vaccine virus strains and the reported virus strains.

Key words: *Influenza, surveillance, Turkey.*

GİRİŞ

Influenza virusu, akut solunum yolu hastalığı yapan ve epidemik ve pandemilere yol açabilen bir halk sağlığı sorunudur. Influenza virus enfeksiyonunun morbidite ve mortalite oranı, küçük çocuklar, yaşlılar ve kronik hastalığı olan bireylerde oldukça yüksektir. Ayrıca sağlıklı erişkinlerde iş gücü kaybına ve dolayısıyla da ciddi ekonomik kayıplara neden olduğundan gelişmiş ülkelerde giderek üzerinde durulan bir konu haline gelmektedir¹⁻⁴.

Orthomyxoviridae ailesinde yer alan influenza virusu, zarflı, heliksel nükleokapsidli, negatif polariteli, tek iplikli ve 8 segmentli RNA içeren bir virustur. Virusun matriks ve nükleoprotein yapısına göre 3 tipi (A, B, C) bulunmakta olup A ve B tipleri insanda hastalık oluşturmaktadır. Influenza A virusu, zarf yüzeyinde bulunan hemagglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) antijenlerinin farklılıklarına göre alt tiplere ayrılmaktadır. Bugüne kadar 16 HA ve 9 NA antijeni tanımlanmıştır. HA'ya karşı oluşan antikorlar hastalıktan korunma ile ilişkilidir. HA geninde ortaya çıkan mutasyonlar (drift) veya genetik karışımlar (shift), yeni yüzey antijenlerinin oluşmasına ve virusun konak immün sisteminden kaçışı-

na neden olmaktadır. Böylece influenza A virusu her yıl Mart-Aralık aylarında epidemilere neden olabilmekte, antijenik değişimlerinin büyüklüğü ölçüsünde de yeni bir virus tipi ile pandemi ihtimali bulunmaktadır¹⁻³.

Gribin yol açtığı durumlar göz önüne alındığında, etkene karşı hazırlıklı olmak gerektiği ortaya çıkmaktadır⁵. Hastalıktan korunma, son sezonda dolaşan üç suşu içeren aşı ile gerçekleştirilmektedir. Aşının etkinliği, aşılanan kişinin yaş ve immün yeterliliğine ve aşı tipleri ile dolaşımdaki tiplerin immünojenik benzerliğine bağlı olarak değişmekle birlikte, koruyuculuk %70-90 arasındadır^{1,2,6}.

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; "hastalığa neden olan virus tiplerini belirlemek ve mevcut aşının etkili olup olmadığını saptamaya çalışmak" olarak belirlenmiştir. Bu amaca uygun olarak influenza sürveyansı çalışmaları 14 ilden gelen örnekler ile iki ayrı merkezde gerçekleştirilmektedir. Dokuz ilimizden gönderilen sürveyans örnekleri Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB) Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı bünyesindeki Ulusal İnfluenza Laboratuvarında, 5 ilimizden gönderilen sürveyans örnekleri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Laboratuvarında influenza ve diğer solunum yolu virusları açısından incelenmektedir.

Bu çalışmada; RSHMB Ulusal İnfluenza Laboratuvarına Kasım 2007-Mayıs 2008 kış sezonunda sürveyans amacıyla gönderilen örneklerin virus tip ve alt tiplerinin yaş, cinsiyet, illere ve zamana göre dağılımlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2007-Mayıs 2008 kış sezonunda, RSHMB Ulusal İnfluenza Laboratuvarına Ankara, Samsun, Trabzon, Erzurum, Adana, Konya, Diyarbakır, Malatya ve Van illerini temsilen seçilmiş 90 sağlık kuruluşundan (her ilden 10 sağlık merkezi) ve diğer illerden gönderilen örnekler dahil edildi. Sürveyans kapsamındaki illere, viral taşıma vaseti (VTM), eküvyon çubukları, hasta bilgi formları, örnek alma ve gönderme prosedürü laboratuvarımız tarafından sağlandı.

Virusun varlığını araştırmak üzere boğaz, nazal ve nazofarengeal sürüntü örneklerinin VTM (penisilin-streptomisin ve sığır serum albümini ile desteklenmiş MEM) içine alınarak ve soğuk zincir kurallarına uyularak en fazla 72 saatte laboratuvara ulaştırılması önerildi. Laboratuvara ulaşan örnekler 1000 x rpm'de santrifüj edildikten sonra süpernatant üç kısma ayrıldı. Hücre kültürü ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışmaları için ayrılan örnekler, 4°C'ye kaldırıldı ve 24-48 saat içinde çalışmaya alındı. Stoklanmak üzere ayrılan kısım, -80°C'de derin dondurucuda saklandı^{7,8}.

Her bir örnek, influenza viruslarının hızlı tanısı için, öncelikle "in-house" gerçek zamanlı (real-time) PCR ile çalışıldı. PCR öncesi RNA ekstraksiyonu amacıyla QIAamp viral RNA mini kiti (Qiagen, Valencia, CA, ABD) kullanıldı. PCR işlemi; primer ve probler (CDC; influenza A, B, H1, H3 ve H5) ile 2x tampon çözeltisi (Invitrogen, CA, ABD) ve Taq DNA polimeraz (SuperScript™ III Platinum, Invitrogen, CA, ABD) kullanılarak gerçek

zamanlı PCR cihazında (Stratagene Mx3005P, Stratagene, ABD) gerçekleştirildi. Virusun tanımlanması ve tiplendirilmesi amacıyla moleküler yöntemlerin yanı sıra hücre kültürü teknikleri de kullanıldı.

Influenza ve diğer solunum yolu virusların araştırılması amacıyla her bir örnek MDCK ve Hep2 hücre kültürlerine ayrı ayrı inoküle edildi. Virus üremesi, günlük sitopatik etki (cytopathic effect; CPE) takibi ile değerlendirildi. Örnek ekimi yapılan MDCK hücre kültürü süpernatantlarının tamamına (CPE pozitif/negatif) inokülasyonu takip eden 3. ve 7. günlerde hemaglütinasyon (HA) testi yapıldı. HA negatif bulunan örnekler için hücre kültürü süpernatantlarından ikinci inokülasyon gerçekleştirildi (kör pasaj). İnokülasyon sonrası takip ve HA testleri benzer şekilde gerçekleştirildi. HA pozitif tespit edilen örneklerin hemaglütinasyon inhibisyon (HAI) testi ile tiplendirilmeleri yapılmak suretiyle antijenik karakterizasyonları belirlendi. HAI testinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2007-2008 influenza sezonu için önerilen antijen ve referans antiserumlar (A/Wisconsin/67/2005, A/Solomon Islands/3/2006, B/Malaysia/2506/2004 like-Vic lineage) kullanıldı^{7,8}.

Influenza benzeri hastalık sürveyansında; solunum sinsityal virusu (RSV), parainfluenza tip 1, 2, 3 ve adenovirus gibi solunum yolu viral patojenlerinin saptanması hedeflendi. Bu amaçla, Hep-2 hücre kültürlerine inoküle edilen örnekler 5-7 gün boyunca günlük CPE takibi yapıldı ve 7. gün sonunda ekim yapılan hücrelerin tamamı (CPE pozitif/negatif) indirekt fluoresan antikor testine (İFA) alındı. Bu amaçla ekim yapılmış hücre kültürleri öncelikle solunum yolu virusları açısından tarandı, daha sonra özgül antiserumlarla tanımlandı^{7,8}.

BULGULAR

Kasım 2007-Mayıs 2008 döneminde laboratuvarımıza 9 ilin 90 merkezinden toplam 1157 örnek gönderilmiş ve örneklerin 0-75 yaş arasındaki bireylerden alındığı belirlenmiştir. Influenza ve diğer solunum yolu viruslarının araştırıldığı örneklerin ait oldukları hastaların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Örneklerin 321 (%27.7)'inde influenza ve diğer solunum yolu viruslarından en az birisi, 16'sında ise iki farklı virus olmak üzere toplam 337 virus suşu tanımlanmıştır. En sık rastlanan virus %16.2'lik oranla influenza A olmuş (H1N1: 6.3; H3N2: %9.9), onu influenza B virusu (%7.6) izlemiştir (Tablo II). Virusların tiplendirme sonuçları ve illere göre dağılımları Tablo II'de verilmiştir.

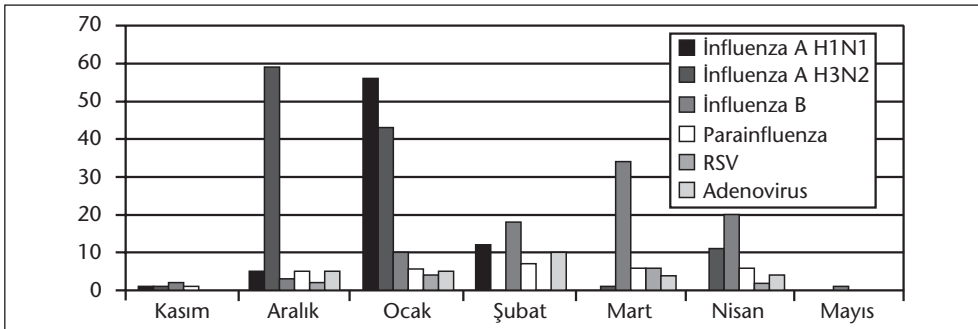
Influenza viruslarının aylara göre dağılımı incelendiğinde; influenza A H1N1'in Ocak ayında (%51) ve influenza A H3N2'nin Aralık ayında (%90) gribin esas etkeni olduğu görülmüştür. Influenza A'nın Mart ayından itibaren hemen hemen hiç görülmediği gözlenmiştir; influenza B'nin ise Şubat ayından itibaren giderek etkin suş haline geçtiği, Mart ayında pik yaptığı (%97) ve Nisan ayında da varlığını sürdürdüğü belirlenmiştir. Influenza ve diğer solunum yolu viruslarının aylara göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir.

Tablo I. İnfluenza veya Diğer Solunum Yolu Viruslarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Virus	Pozitif sayı	0-15 yaş		16-30 yaş		31-45 yaş		46-60 yaş		> 60 yaş	
		E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
İnfluenza A H1N1	73	13	12	12	11	8	9	-	7	-	1
İnfluenza A H3N2	115	7	8	18	23	12	25	6	8	6	2
İnfluenza B	88	16	18	4	7	9	15	6	6	4	3
Parainfluenza	27	2	3	4	4	1	7	3	3	-	-
RSV	10	1	1	1	2	1	2	-	1	1	-
Adenovirus	24	2	2	7	3	2	2	2	3	1	-
Toplam	337	41	44	46	50	33	60	17	28	12	6

Tablo II. İnfluenza veya Diğer Solunum Yolu Virusları Saptanan Olguların İllere Göre Dağılımı

İl (toplam örnek sayısı)	Pozitif olgu sayısı (%)						
	İnfluenza A H1N1	İnfluenza A H3N2	İnfluenza B	Parainfluenza	RSV	Adenovirus	Toplam
Ankara (159)	9	22	13	3	3	2	49 (30.8)
Adana (127)	11	10	5	3	2	3	29 (22.8)
Diyarbakır (187)	9	11	17	3	1	1	40 (21.3)
Erzurum (102)	2	4	1	4	-	3	13 (12.7)
Konya (73)	2	14	7	2	2	1	27 (36.9)
Malatya (57)	5	3	4	-	-	1	13 (22.8)
Samsun (50)	3	9	2	2	1	1	18 (36)
Trabzon (191)	17	35	27	5	-	3	85 (44.5)
Van (156)	9	7	8	5	1	8	36 (23.1)
Diğer (55)	6	-	4	-	-	1	11 (20)
Toplam (1157)	73 (6.3)	115 (9.9)	88 (7.6)	27 (2.3)	10 (0.9)	24 (2)	321 (27.7)

**Şekil I.** Kasım 2007-Mayıs 2008 kış sezonunda influenza ve diğer solunum yolu virus tiplerinin aylara göre dağılımı.

TARTIŞMA

Türkiye'de ilk influenza çalışmaları Refik Saydam Merkez Hıfızısıhha Enstitüsü'nde, 1948-49 yıllarında görülen influenza salgını sırasında başlamıştır. 1950-51 yıllarında Türkiye'de influenza virusu izolasyonu yapılmış, hasta boğaz çalkantı örneklerinden izole edilen viruslar, Dünya Grip Merkezi'nde (World Influenza Center; WIC) A1 tipi influenza virusu olarak tanımlanmıştır. Prof. Dr. Mehmed Zühdi Berke tarafından RSHMB'de kurulmuş Viroloji Laboratuvarı 2.2.1951 tarihinde DSÖ tarafından "Türkiye İnfluenza Merkezi" olarak kabul edilmiş olup, halen DSÖ ile iş birliği ve desteğinde faaliyetlerini yürütmektedir⁹.

RSHMB Ulusal İnfluenza Laboratuvarında T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün "Ulusal İnfluenza Sürveyansı" konulu genelgesini takiben 2005 Aralık ayından itibaren Ulusal İnfluenza Sürveyansı programı 9 ilden gönderilen örnekler ile yürütülmektedir. Bu program ile grip ve grip benzeri hastalığa neden olan virus tiplerinin belirlenmesi amaçlanmakta, böylelikle yeni sezon için hazırlanmış olan aşının etkinliğinin değerlendirilmesi yapılmakta ve olası bir pandemi durumunun fark edilebilirliği sağlanmaktadır.

Bu çalışmada 2007-2008 yılında kış döneminde 9 ilden sürveyans amacı ile gönderilen toplam 1157 örnek irdelenmiş; örneklerin %27.7'inde influenza ve diğer solunum yolu viruslarından en az biri pozitif olarak saptanmıştır. Pozitif örneklerin tip ve alt tip dağılımlarına bakıldığında, grip/grip benzeri hastalık oluşturan viruslardan influenza A (188/337; %55.7)'nin bu dönem için en sık tespit edilen etken olduğu, influenza B (88/337; %26.1)'nin ise ikinci sırada yer aldığı görülmüş; influenza A toplam pozitif örnekler içerisinde alt tipleri incelendiğinde H1N1 %38.8 (73/188), H3N2 ise %61.2 (115/188) oranında saptanmıştır (Tablo II). Randomize olarak seçilen bazı izolatlar, tip ve alt tip doğrulanması amacı ile DSÖ İnfluenza Merkezine gönderilmiş ve her örnek doğrulanmıştır.

DSÖ İnfluenza Merkezi, Mart 2008 Londra Raporu'na göre, 2007-2008 sezonunda dünyanın birçok bölgesinde influenza aktivitesi düşük seviyededir¹⁰. Asya ve Kuzey Amerika'da Kasım-Ocak, Avrupa'da Aralık-Ocak döneminde aktivitenin en yüksek düzeye ulaştığı belirlenmiş ve sezonun erken dönemlerinde Kuzey yarımkürede influenza H1N1 viruslarının hakim olduğu bildirilmiştir. Amerika'da A/H3N2 virusları Şubat ayında artış gösterirken, influenza B viruslarının oranı 2008 yılı süresince giderek artmıştır¹⁰. Türkiye'de influenza aktivitesine bakıldığında, Kasım ayında aktivitenin başladığı ancak Aralık-Ocak döneminde dünya ile uyumlu olarak yükseldiği görülmektedir. Ancak influenza A'nın alt tipleri değerlendirildiğinde, laboratuvar verilerimizin hem İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji ve Temel İmmünoloji Bölümünde gerçekleştirilen ve "Ulusal İnfluenza Sürveyansı" programının İstanbul, Bursa, Antalya, İzmir ve Edirne illerini kapsayan sonuçlarından, hem de Avrupa'nın diğer ülkelerinin sonuçlarından farklılık gösterdiği dikkati çekmektedir¹⁰⁻¹¹. Ciblak ve arkadaşlarının¹¹ çalışmasında H1N1'in baskın tip olduğu görüldürken, ülkemizin Orta Anadolu ve doğusunu kapsayan sürveyans çalışması sonucunda baskın tipin H3N2 olduğu görülmüştür (Tablo II).

Influenza aktivitesinde aylara göre baskın tip değerlendirildiğinde; Aralık ayında H3N2'nin, Ocak ayında H1N1'in en yüksek sıklığa ulaştığı görülmektedir. Şubat ayından itibaren Nisan ayına kadar baskın olan tip ise influenza B olup, Mart ayında en yüksek düzeye ulaşmaktadır (Şekil 1). Bu bulgu, hem dünya hem de Türkiye verileri ile uyumlu olarak izlenmektedir¹⁰⁻¹¹.

Sonuç olarak, uluslararası grip sürveyansı bilgi sistemi 'FLUNET'e de girilmiş ve uluslararası sistemlerle de paylaşılmış olan 2007-2008 yılı kış sezonuna ait Türkiye'de dolaşan influenza tiplerine ilişkin sonuçlarımız^{10,12}, influenza aktivitesinin dünya dağılımı ve hazırlanmış aşı içeriği ile uyumlu olarak heterojen bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır.

TEŞEKKÜR

Ankara, Samsun, Trabzon, Erzurum, Adana, Konya, Diyarbakır, Malatya ve Van İl Sağlık Müdürlüklerine gösterdikleri iş birliği için, Centers for Disease Control and Prevention (CDC, ABD) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Ofisine her türlü destekleri için ve testlerin kısa sürelerde yapılmasında gösterdikleri gayretlerinden ötürü RSHMB Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Güney Ç. Influenza virusları, s: 1340-51. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds), Başustaoglu A (Çeviri ed). Manual of Clinical Microbiology (Klinik Mikrobiyoloji). 2009, 9.baskı. Atlas Kitabevi, Ankara.
- Artuk Ç. Influenza virusları, s: 919- 36. Ustaçelebi Ş (ed), Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1999, Güneş Kitabevi, Ankara.
- Gürtler L. Virology of human influenza, pp: 87-91. In: Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W (eds), Influenza Report 2006. 2006, Flying Publisher, Paris.
- Paget J, Marquet R, Meijer A, van der Velden K. Influenza activity in Europe during eight seasons (1999–2007): an evaluation of the indicators used to measure activity and an assessment of the timing, length and course of peak activity (spread) across Europe. BMC Infect Dis 2007; 7: 141-8.
- Reyes G, Gottschalk TR. Pandemic preparedness, pp: 110-26. In: Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W (eds), Influenza Report 2006. 2006, Flying Publisher, Paris.
- Palache B. New vaccine approaches for seasonal and pandemic influenza. Vaccine 2008; 8316-21.
- World Health Organization. Reagents for Influenza Virus Diagnosis, 2006. WHO Collaborating Center for Reference and Research on Influenza, Melbourne, Australia
- World Health Organization. Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002. Department of Communicable Diseases Surveillance and Control, WHO, Geneva.
- Özlüarda E. Hong Kong gribi ve etkeni ile yaptığımız laboratuvar çalışmaları. Türk Hijyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi 1968; 28: 244-58.
- WHO Influenza Center. Report; Characteristics of Human Influenza AH1N1, AH3N2, and B viruses isolated September 2007 to February 2008. http://www.nimr.mrc.ac.uk/wic/report/documents/interim_report_mar_2008.pdf.
- Cıblak MA, Hasöksüz M, Gül F ve ark. 2007-2008 sezonunda ülkemizde izole edilen influenza virüslerinin tiplendirimi ve antiviral (oseltamivir) direnç durumlarının araştırılması. XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 21-25 Ekim 2008, Bodrum. Kongre Kitabı, s: 634-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services, Laboratory Diagnosis of Influenza. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/labdiagnosis.htm>