

2003-2012 Yıllarını Kapsayan Dokuz Sezonda Grip Sürveyansı Bulguları: İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarı Sonuçları

Influenza Surveillance in Nine Consecutive Seasons, 2003-2012: Results from National Influenza Reference Laboratory, Istanbul Faculty of Medicine, Turkey

Meral AKÇAY CİBLAK, Melis KANTURVARDAR TÜTENYURD, Serkan ASAR, Merve TULUNOĞLU, Nurcihan FINDIKÇI, Selim BADUR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarı, İstanbul.
Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Virology and Basic Immunology Unit, National Influenza Reference Laboratory, Istanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 16.08.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 28.09.2012

ÖZET

Grip, her yıl dünya nüfusunun %5-20'sini etkileyen, yüksek morbidite ve özellikle risk gruplarında mortalite ile seyreden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu özelliklere sahip grip ile mücadelede, aşı ve antivirallerle sağlanacak korunma ve tedavi stratejilerinin yanı sıra, sürveyans çalışmalarının da ayrı bir önemi bulunmaktadır. Bu çalışmalarla bir ülkedeki gribal aktivitenin özellikleri, dolaşımdaki influenza viruslarının tip, alt tip ve antijenik tiplerini, ayrıca etken suşların antiviral direnç özelliklerini belirlemek mümkün olmaktadır. İstanbul Tıp Fakültesindeki Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarında 2003 yılında başlatılan pilot çalışmalar, bu merkezin 2004 sezonundan itibaren ulusal sürveyans ağına katılımıyla devam etmektedir. Bu makalede söz konusu merkezde 2003-2012 yıllarını kapsayan dokuz yıllık süreçte elde edilen sürveyans verileri özetlenmiştir. Sağlık Bakanlığı Sentinel Sürveyansı kapsamında 2003-2012 sezonlarında viral transport besiyeri içinde laboratuvara gönderilen toplam 11.077 burun sürüntüsü örneği incelenmiştir. Örneklerde influenza viruslarının tip ve alt tiplerini saptamak amacıyla 2009 sezonundan önceki yıllarda sırasıyla hücre kültüründe izolasyon sonrası *immun-capture* ELISA yöntemi ve klasik PCR, 2009-2012 sezonlarında ise gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi kullanılarak tiplendirme ve alt tiplendirme gerçekleştirilmiştir. Antijenik tiplendirmeler hemagglütinasyon önlenim yöntemi ile Dünya Sağlık Örgütü'nün sağladığı reaktifler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde; ülkemizde influenza B viruslarının 2005-2006 sezonundan başlayarak dolaşıma girdiği ve bu sezondan sonra pandemi dönemi hariç her yıl epidemilere yol açtığı ve

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Selim Badur, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, 34090 Çapa, İstanbul, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 212 414 2000 - 31399, **E-posta (E-mail):** selimbador@hotmail.com

dolaşımdaki oranının da giderek arttığı gözlenmiştir. İnfluenza B viruslarının iki sezonda Yamagata ve Victoria soylarının ikisinin de dolaşımda olduğu, diğer sezonlarda ise sadece bir soyun dolaşımda olduğu gözlenmiştir. Dolaşımdaki influenza B viruslarının aşı içeriğiyle kısmi ya da tam uyumu toplam üç sezonda gözlenmiştir. İnfluenza A(H1N1) ve A(H3N2) alt tiplerinin, sürveyansın başlatıldığı 2003-2004 sezonundan bu yana dolaşımda olduğu, bazı yıllarda bu alt tiplerden sadece birinin, diğer sezonlarda ise her ikisinin birlikte dolaşımda olduğu gözlenmiştir. 2009 pandemi dönemi ve sonrasında ise A(H1N1) viruslarının yerini A(H1N1)pdm09 virusunun aldığı gözlenmiştir. Dolaşımdaki influenza A viruslarının aşı içeriği ile uyumu değerlendirildiğinde; A(H1N1) ve A(H1N1)pdm09 viruslarının tüm sezonlarda, A(H3N2) viruslarının ise toplam üç sezonda aşı içeriğiyle uyumlu oldukları görülmüştür. Elde edilen bulgular bir bütün halinde değerlendirildiğinde, (a) ülkemizde grip aktivitesinin süresinin ileri tarihlere kaydığı ve mayıs ayına kadar yayıldığı; (b) influenza benzeri hastalık tanısı alan olguların pik yaptığı yaş gruplarının sezondan sezona değişim gösterdiği; (c) her yıl farklı influenza tip ve alt tiplerinin ön plana çıktığı; (d) özellikle son altı sezonda influenza B suşlarının görülme sıklığında artış olduğu saptanmıştır. İnflenzayı önlemek ve influenzadan korunmak için sağlık politikalarının geliştirilmesinde sürveyans bulguları önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle influenza'nın yükünü saptamakta daha etkin olabilmesi amacıyla sürveyansa birinci basamakta hizmet veren sağlık kurumlarının yanında hastane bazlı sürveyansın da başlatılması yararlı olacaktır.

Anahtar sözcükler: Sürveyans; grip; influenza virusları; pandemi; antijenik tiplendirme.

ABSTRACT

Influenza is a public health problem that affects 5-20% of the world population annually causing high morbidity and mortality especially in risk groups. In addition to determining prevention and treatment strategies with vaccines and antivirals, surveillance data plays an important role in combat against influenza. Surveillance provides valuable data on characteristics of influenza activity, on types, sub-types, antigenic properties and antiviral resistance profile of circulating viruses in a given region. The first influenza surveillance was initiated as a pilot study in 2003 by now named National Influenza Reference Laboratory, Istanbul Faculty of Medicine. Surveillance was launched at national level by Ministry of Health in 2004 and two National Influenza Laboratories, one in Istanbul and the other in Ankara, have been conducting surveillance in Turkey. Surveillance data obtained for nine consecutive years, 2003-2012, by National Influenza Reference Laboratory in Istanbul Faculty of Medicine have been summarized in this report. During 2003-2012 influenza surveillance seasons, a total of 11.077 nasal swabs collected in viral transport medium were sent to the National Influenza Reference Laboratory, Istanbul for analysis. Immun-capture ELISA followed by MDCK cell culture was used for detection of influenza viruses before 2009 and real-time RT-PCR was used thereafter. Antigenic characterizations were done by hemagglutination inhibition assay with the reagents supplied by World Health Organization. Analysis of the results showed that influenza B viruses have entered the circulation in 2005-2006 seasons, and have contributed to the epidemics at increasing rates every year except in the 2009 pandemic season. Influenza B Victoria and Yamagata lineages were cocirculating for two seasons. For other seasons either lineage was in circulation. Antigenic characterization revealed that circulating B viruses matched the vaccine composition either partially or totally for only three seasons. Influenza A(H1N1) and A(H3N2) subtypes were in circulation since the beginning of the surveillance in 2003-2004 season either alone or in cocirculation. After the 2009 pandemic, A(H1N1) viruses were replaced by A(H1N1)pdm09. A(H1N1) and A(H1N1)pdm09 viruses matched the vaccine composition for all seasons. However, A(H3N2) viruses matched the vaccine composition in only three out of eight seasons. Analysis of the data revealed that, (a) influenza season has extended in Turkey and it lasts through May; (b) influenza peaks in different age groups depending on the season; (c) every year a different influenza type and subtype dominates the season; (d) influenza B has been circulating with increasing rate especially in the past six seasons. Influenza surveillance provides valuable data that can guide policy makers in developing programmes to prevent and reduce influenza burden. Therefore, addition of hospital based surveillance to general practice based sentinel surveillance will take influenza surveillance one step ahead in meeting the need for collecting data on severe influenza cases which will allow assessment of burden of influenza more reliably.

Key words: Surveillance; flu; influenza viruses; pandemic; antigenic characterization.

GİRİŞ

Bir toplumda grip ile mücadeleden söz edildiğinde, her şeyden önce o bölgede grip aktivitesinin başlangıç tarihi, süresi, pik yaptığı dönem ve salgından sorumlu virus tip ve alt tiplerinin belirlenmesi gerekmektedir. Süratle yayılma özelliğindeki grip salgınlarının önünü kesmek, böylece sağlık sisteminin aksamasını önlemek ancak salgın öncesi oturulmuş sağlıklı bir yapılanmayla olasıdır. Sonuçta sağlık yetkililerini uyarmak ve alınacak önlemleri devreye sokmak için tüm dünyada grip sürveyansına önem verilmektedir¹⁻³. Avrupa'da sürveyans kapsamında elde edilen epidemiyolojik ve virolojik bulgular EuroFlu veri tabanına⁴ bildirilmekte; bu bilgiler Avrupa Hastalıkları Koruma Merkezi (European Center for Diseases Control; ECDC) bulgularıyla birleştirilerek FluNet web tabanlı veri bankasında⁵ toplanmaktadır. Böylece bir yandan ulusal sürveyans verilerine ulaşılırken, öte yandan uluslararası iş birliği ile elde edilen bilgiler paylaşılmakta; alışlagelenin dışında bir alt tipin devreye girip girmediği belirlenebilmekte; böyle bir durumda gerekli önlemlerin zamanında alınabilmesi için hazırlıklar yapılabilmektedir.

Ülkemizde dolaşımdaki influenza suşlarının tiplendirimi ile ilgili ön çalışmalar 2003-2004 sezonunda İstanbul Tıp Fakültesi, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı (İTFVBD)'nda başlamış; 2004-2005 sezonundan sonra ülke genelinde "Ulusal Sentinel Sürveyans Ağı" kurularak ülke düzeyinde verilere ulaşılması sağlanmıştır⁶. Bu bağlamda 14 pilot ilde sürdürülen sürveyans çalışmaları, T.C. Sağlık Bakanlığı önderliğinde Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığında (yeni yapılanmaya göre Türkiye Halk Sağlığı Kurumu) yer alan Ulusal İnfluenza Merkez Laboratuvarı ve İTFVBD bünyesindeki Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarında gerçekleştirilmeye başlamıştır⁷⁻⁹. 2011 yılından itibaren üç yeni ilden gelen örnekler de çalışmalara dahil olmuş; böylece ülke genelinde sürveyansın gerçekleştirildiği il sayısı 17'ye çıkmıştır. Bu tip bir yapılanma bağlamında sürveyans çalışmaları için gerekli olan kantitatif-epidemiyolojik (morbidite verileri) ve kalitatif-virolojik (laboratuvar bulguları) verilere ulaşmak amacıyla, (a) çalışmaya katılan çeşitli sağlık kuruluşlarından haftalık influenza benzeri hastalık (İBH) tanısı alan olguların, polikliniklere başvuran toplam hasta sayısına oranları toplanarak grip aktivitesi izlenmiş; (b) aynı kuruluşlardan belirli sayıda gönderilen örneklerde influenza viruslarının izolasyon ve tiplendirme çalışmaları yapılarak virolojik veriler elde edilmiştir. Bu makalede İTFVBD'de görev yapmakta olan Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarında 2003-2012 yıllarını kapsayan dokuz yıllık süreçte, sorumlu olduğumuz beş ilden (Ankara, Bursa, Edirne, İstanbul ve İzmir) elde edilen bulgular verilmiş ve sonuçlar irdelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılında yayınlanan "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi" rehberinde, influenza enfeksiyonları, sentinel sürveyans yaklaşımı ile izlenmesi öngörülen C grubu hastalıklar listesinde yer almaktadır ve bildirimlerin nasıl yapılacağı, izolasyon için hangi tip örneklerin alınarak hangi koşullarda laboratuvarlara ulaştırılacağı rehberde belirtilmektedir³. Kısaca; sürveyans çalışmasına katılacak olan kuruluşlardan, ekim-mayıs aylarını kapsayan sekiz aylık grip sezonunda İBH tanısı alan (kişide başka bir nedenle açıklanamayan ani başlangıçlı > 38°C ateş ve öksürük ve/veya bo-

ğaz ağrısı) olgu sayısının günlük olarak ve Form-014 eşliğinde bağlı oldukları İl Sağlık Müdürlüklerine bildirmeleri; aynı tanıyı alan olguların bir bölümünden sağlanacak muayene maddelerinin bağlı oldukları viroloji laboratuvarına göndermeleri istenmektedir.

Çalışmanın viroloji aşaması için, merkezimizin sorumlu olduğu ve toplam kişi sayısının ülke nüfusunun yaklaşık 1/3'üne tekabül eden Antalya, Bursa, Edirne, İstanbul ve İzmir illerinden İBH ön tanısı alan hastaların burun sürüntüsü örnekleri, bilgi formu eşliğinde kurye sistemi ile 48 saat içinde laboratuvarımıza ulaştırıldı. Bu amaçla her ilde > 10 aile hekiminin haftada en az bir örneği laboratuvarımıza iletmeleri istendi. Soğuk zincir gerektirmeyen ViroCult (Medical Wire Equipment Co, İngiltere) transport tüpleri kullanılarak alınan örnekler, laboratuvarımıza ulaştığında vorteksenerek homojenize edildi ve influenza viruslarının araştırılması aşamasına geçildi. İncelemelerde, 2003-2009 yılları arasında hücre kültüründe izolasyon ve "immune-capture ELISA" (IC-ELISA); 2009 pandemisi ve sonrasında ise moleküler tekniklerden yararlanıldı.

Hücre Kültüründe İzolasyon ve IC-ELISA ile Tiplendirme

Klinik örneklerden influenza virus izolasyonu için *Madin-Darby Canine Kidney* (MDCK) hücrelerinin kullanıldığı, 24 kuyucuklu plaklarda gerçekleştirilen klasik hücre kültür yöntemi uygulandı. İlk aşamada, tam tabaka oluşturacak şekilde üremiş MDCK hücreleri virus ekimine uygun hale getirilmiştir. Bu amaçla, ekim işleminden önce sığır serumunun influenza virusunun üremesi üzerine inhibitör etkisini ortadan kaldırmak amacıyla, her kuyucuk serumsuz, %2 oranında penisilin + streptomisin çözeltisi içeren besiyeri ile yıkandı. Daha sonra her hasta örneğinden kuyucuklara 200'er µl ekim yapıldı. Virusun hücreye girişini kolaylaştırmak için, ekim yapılan plaklar 1000 rpm ve 20°C'de, 30 dakika santrifüj edildi ve her kuyucuğa 2 µg/ml TPCK-tripsin içeren serumsuz besiyerinden 1.5 ml eklendi. Virus ekimi yapılan plaklar %5 CO₂'li etüvde 37°C'de inkübe edildi; üç gün sonunda üreme olup olmadığını kontrol için; ayrıca eğer üreme varsa virusun tipini (influenza A ya da B) belirlemek amacıyla kültür üst sıvısında IC-ELISA deneyi uygulandı. İnfluenza virus tipine özgü nükleoprotein antijeninin tespitinin amaçlandığı bu deneyde, 1/1.000 oranında sulandırılmış antiinfluenza A ve antiinfluenza B monoklonal antikoları (T17C2 ve 8F10E10; Ulusal İnfluenza Merkezi, Lyon, Fransa) ile kaplanmış düz tabanlı 96 kuyucuklu ELISA plakları kullanıldı. %1'lik sığır albumini ile doyurma işlemi ve %5'lik triton ilavesini takiben kuyucuklara, sırasıyla kültür üst sıvılarından ve kontrollerden 90'ar µl dağıtıldı. Plaklar 37°C'de iki saat inkübe edildikten sonra PBS ile yıkandı; tavşanda elde edilen ve 1/1000 oranında sulandırılan anti-influenza A (H3N2) + antiinfluenza A (H1N1) + antiinfluenza B (L748, L750, L755; Ulusal İnfluenza Merkezi, Lyon, Fransa) poliklonal antikoları her bir kuyucukta 100'er µl olacak şekilde dağıtıldı. Plakların yukarıda belirtilen deney koşullarında bir saat inkübe edilmelerinden sonra, PBS ile yıkanan kuyucuklara 100'er µl 1/1500 sulandırılmış peroksidad işaretli antitavşan antikorunu (Biosource Int, ABD) ilave edilip, plaklar 37°C'de 45 dakika inkübe edildi. Tekrar PBS ile üç kez yıkandıktan sonra kuyucuklara 100'er µl ABTS substrat çözeltisinden (Roche Diagnostics, İsviçre) dağıtıldı ve plaklar oda ısısında, karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Optik okuyucuda 620 nm dalga boyunda absorbans değerinin okunmasını takiben, eşik

(cut-off) değerin (negatif kontrollerin ortalamasına 0.150 eklenerek elde edilen) üzerinde absorbans değeri saptanan örnekler pozitif kabul edildi.

Moleküler Yöntemler

RNA ekstraksiyonu için "PureLink Viral RNA" ekstraksiyon kiti (Invitrogen, ABD) üreticinin önerileri doğrultusunda kullanıldı. Bu işlem için 200 µl örnek üzerine proteinaz K (25 µl) eklenmiş 200 µl lizis tampon ilave edildikten sonra, vortekste karıştırıldı ve tüpler 56°C'de 15 dakika inkübe edildi. Süre sonunda 250 ml etanol eklenen tüpler tekrar karıştırıldı ve oda ısısında 5 dakika bekletildi. Daha sonra karışım filtreli kolon içeren tüplere aktarıldı, 6800 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Üç kez yıkama işlemini takiben, filtre üzerindeki nükleik asitler (viral RNA), 50 µl moleküler su eklenerek ve tüpler 13.000 rpm'de santrifüjde çevrilerek saf olarak elde edildi. Elde edilen nükleik asit ekstresi kullanılıncaya kadar -80°C'de saklandı.

PCR aşamasında, "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından önerilen *real-time* RT-PCR (rRT-PCR) protokolü uygulandı. CDC-Atlanta ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile ilişkili referans laboratuvarlarının anlaşması gereği tanıda kullanılan primer ve problemlerin dizileri yayınlanamamaktadır. Kullanılan primer ve problemlerin kısmi dizilimlerine ve rRT-PCR protokolüne DSÖ web sitesinden ulaşmak mümkündür¹⁰. Anlaşma gereği her grip sezonunun başlangıcından önce CDC tarafından güncellenmiş protokol ve reaktifler laboratuvarımıza gönderilmektedir. Bu şekilde mevsimsel influenza A ve B viruslarının yanı sıra A(H1), A(H3), A(H1)pdm09, A(H5) alt tipleri ile internal kontrol olarak kullanılan insan ribonükleoprotein (RNaseP) gen bölgesine ait primer ve prob dizileri ile pozitif kontroller temin edilmektedir. Protokol gereği, rRT-PCR işlemi "SuperScript® III Platinum® One-Step qRT-PCR Kit w/ROX" (Invitrogen, ABD) kiti kullanılarak ABI 7500 cihazında gerçekleştirildi. Özetle; her bir örnek için 5.5 µl moleküler su, 12.5 µl master miks solüsyonu ve 0.5 µl *one step* enzim karışımına ekstre edilen RNA'nın (5 µl) eklenmesiyle hazırlanan karışım amplifikasyon işlemine tabi tutuldu. Bu amaçla ABI 7500 cihazında "50°C'de 30 dakika, 95°C'de 2 dakika ve (95°C'de/15 saniye + 55°C'de 30 saniye) x 45 döngü" şeklinde program oluşturuldu ve sonuçlar cihazdaki amplifikasyon görüntüsünün değerlendirilmesi ile elde edildi¹¹. Internal kontrol olarak kullanılan RNaseP'de çoğalma gözlenmeyen örnekler için yeniden örnek talep edildi; 40. döngüden sonra çoğalan örnekler ise protokol gereği negatif olarak kabul edildi.

Antijenik Tiplendirme

Saptanan influenza A ya da B viruslarının antijenik tiplendirilmesinde, DSÖ/Londra Kollaboratif Merkezi (National Institute for Medical Research, NIMR) tarafından laboratuvarımıza gönderilen hemagglütinasyon kiti ve protokolü kullanılarak, hemagglütinasyon önlenim (HAI) testi uygulandı¹².

BULGULAR

2003-2004 İnfluenza Sezonu Süveyans Bulguları

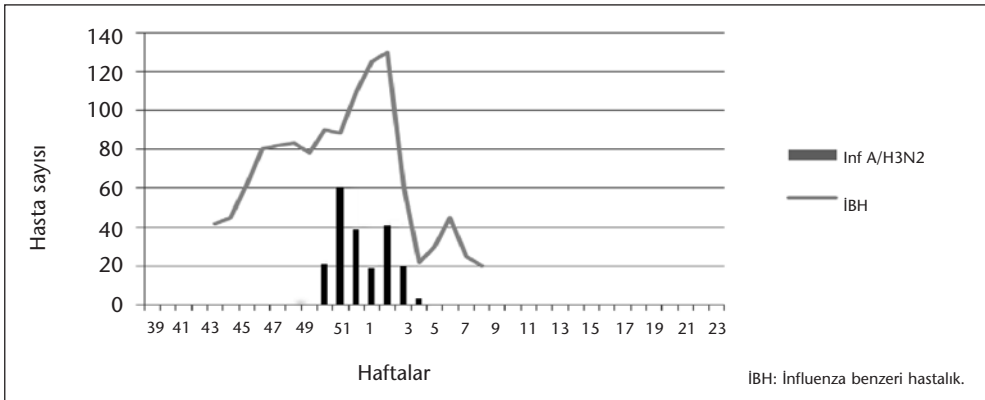
Bu dönemde 12 sağlık kurumundan toplam 37.921 hastaya ait epidemiyolojik veriler laboratuvara ulaşmış; bunların 11.678 (%30.8)'ine İBH tanısı konduğu belirlenmiştir. İBH

tanısı alanların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında 0-4 ve 5-14 yaş gruplarına ait olguların sezonun erken dönemlerinde ilk sırayı aldıkları belirlenmiştir. Aynı dönemde toplam 204 örnek laboratuvara gönderilmiş; bunların 91'inden (toplam örneklerin %44.6) influenza A izole edilmiştir. Bu sezonda influenza B izole edilmemiştir. Aylara göre en yüksek virus izolasyonları 50. ve 2. haftalarda gerçekleşmiş; izolasyon oranlarının yaşlara göre dağılımına bakıldığında en yüksek izolasyonun 15-59 yaş gruplarında görüldüğü saptanmıştır. İzole edilen influenza A viruslarının tümünün H3N2 alt tipine ait oldukları, antijenik olarak ise **A/Fujian/411/02 (H3N2)** benzeri viruslar oldukları saptanmıştır. 2003-2004 sezonunda elde edilen sürveyans sonuçları Şekil 1'de verilmiştir.

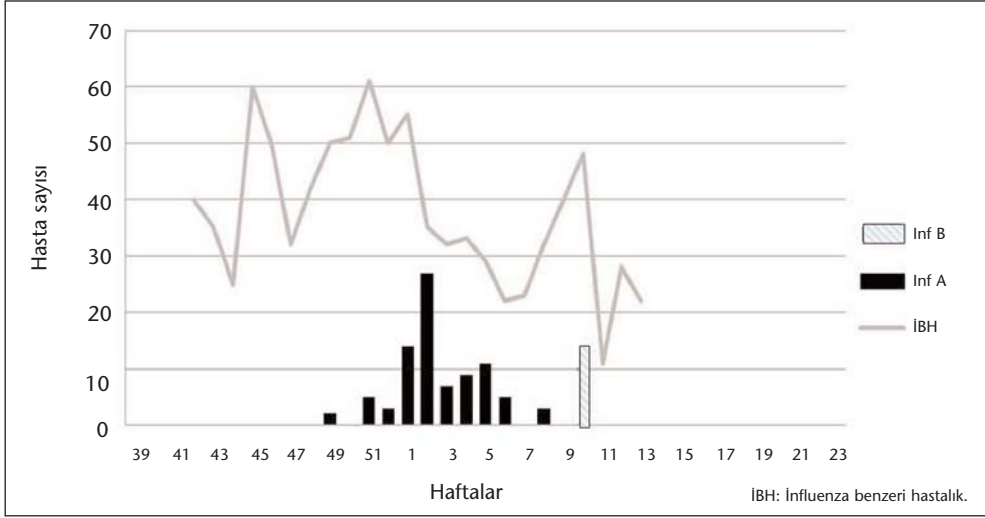
2004-2005 İnfluenza Sezonu Sürveyans Bulguları

2004-2005 sezonu, T.C. Sağlık Bakanlığı önderliğinde, Ulusal Sentinal Sürveyans çalışmalarının başlandığı dönemdir. Bu dönemde beş ildeki toplam 12 sağlık kurumundan laboratuvarımıza epidemiyolojik verisi ulaşan 38.798 hastanın 9.859 (%25.4)'una İBH tanısı konulmuştur. Bu sezonda İBH tanısı alan hastaların toplam hastalara oranı, 44. ve 52. haftalarda en yüksek değere ulaşmıştır. İBH tanılı hastaların yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde, sezonun erken döneminde 0-4 yaş gruplarına ait hasta sayısı yüksek gözükmemekte, sonraki haftalarda ise diğer yaş gruplarından İBH tanılı hastaların sayısının arttığı görülmektedir. 2004/2005 sezonunda laboratuvarımıza toplam 458 örnek gönderilmiş olup, toplam 100 (%21.8) örnekte influenza virusları saptanmıştır. Bunların 86'sı influenza A, 14'ü influenza B olarak belirlenmiştir. Bir önceki sezondan farklı olarak en yüksek influenza izolasyonu 0-14 yaş grubunda saptanmıştır. Aylara göre virus izolasyon dağılımı incelendiğinde, en yüksek influenza A izolasyonu aralık (%22) ve ocak (%67.4) aylarında; influenza B izolasyonu ise mart ayında (%100) gerçekleşmiştir.

İzole edilen influenza A suşlarından 36'sının H1N1, 50'sinin H3N2 olduğu saptanmıştır. Antijenik karakterizasyonu yapılan H1N1 viruslarının tamamının **A/New Caledonia/20/99 (H1N1)** benzeri, H3N2 viruslarının ise bir kısmının **A/Netherlands/128/2004 (H3N2)**, geri kalanının **A/Shantou/1219/2004 (H3N2)** benzeri viruslar olduğu belirlenmiştir. 2004-2005 sezonunda elde edilen sürveyans sonuçları Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 1. 2003-2004 influenza sezonu sürveyans bulguları.



Şekil 2. 2004-2005 influenza sezonu süveyans bulguları.

2005-2006 İnfluenza Sezonu Süveyans Bulguları

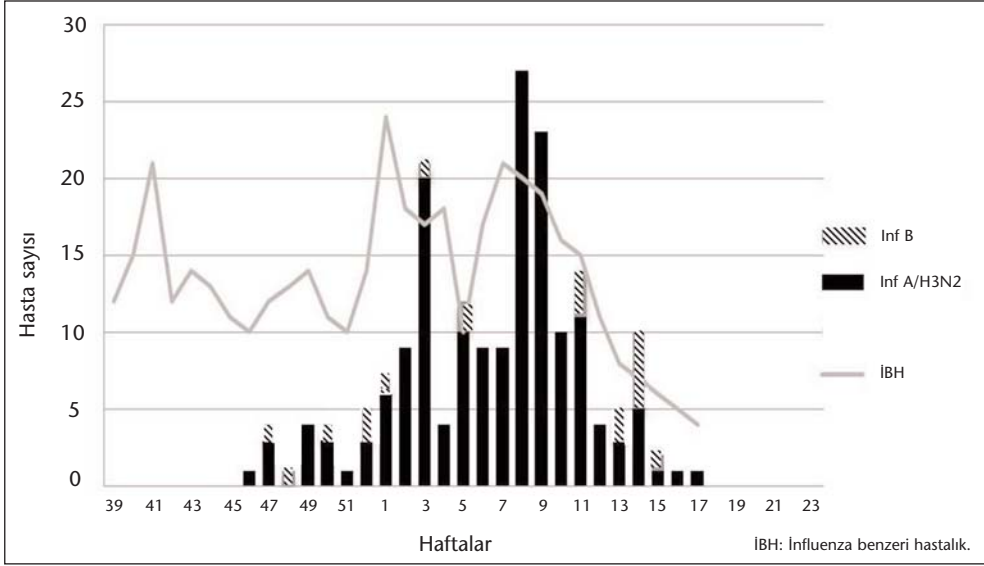
Bu sezonda 16.626 hastanın haftalık bilgileri laboratuvarımıza ulaşmış, bunlardan 4353 (%26.2)'üne IBH tanısı konulduğu izlenmiştir. Bu hastaların, toplam sağlık kurumlarına yapılan başvurulara oranlarının haftalara göre dağılımları incelendiğinde, 41. ve 1. haftalarda olmak üzere, iki dönemde pik yaptığı görülmüştür. Bu sezonda 0-4 yaş grubu olguların dönem boyunca en sık IBH tanısı alan grup olduğu saptanmıştır.

2005-2006 sezonunda laboratuvarımıza toplam 46 kurumdan 1317 örnek gönderilmiş; inceleme sonucunda toplam 188 (%14.8) adet influenza suşu elde edilmiş ve bunların 168'i influenza A, 20'si influenza B olarak tespit edilmiştir. İnfluenza A izolasyonlarının aylara göre dağılımlarına bakıldığında, şubat ayında en yoğun dönemin (toplam A izolasyonlarının %39.9'u) yaşandığı; izolasyonların ikinci haftadan itibaren artış gösterdiği, üçüncü ve sekizinci haftalarda pik yaparak 11. haftadan itibaren inişe geçtiği belirlenmiştir. İzolasyonları yaş gruplarına göre irdelediğimizde ise, en yüksek pozitifliğin 0-14 yaş grubunda (%52) saptandığı görülmüştür.

İzole edilen influenza A suşlarının tamamının H3N2 alt tipinden oldukları, antijenik olarak da **A/Hong Kong/443/05** benzeri virus oldukları saptanmıştır. Antijenik yapısının incelenmesi gerçekleştirilen iki adet influenza B suşundan birinin **B/Jiangsu/10/03** ve **B/Florida/7/05** referans suşları; diğerinin **B/Malaysia/2506/04** referans suşu ile ilişkili oldukları belirlenmiştir. 2005-2006 sezonunda elde edilen süveyans sonuçları Şekil 3'te verilmiştir.

2006-2007 İnfluenza Sezonu Süveyans Bulguları

2006-2007 sezonunda sağlık kurumlarına yapılan başvurular ve klinik tanıya ait veriler elimize eksik biçimde ulaştığından, kantitatif göstergeler olan morbidite verilerini istatistiksel olarak değerlendirmek mümkün olmamıştır.



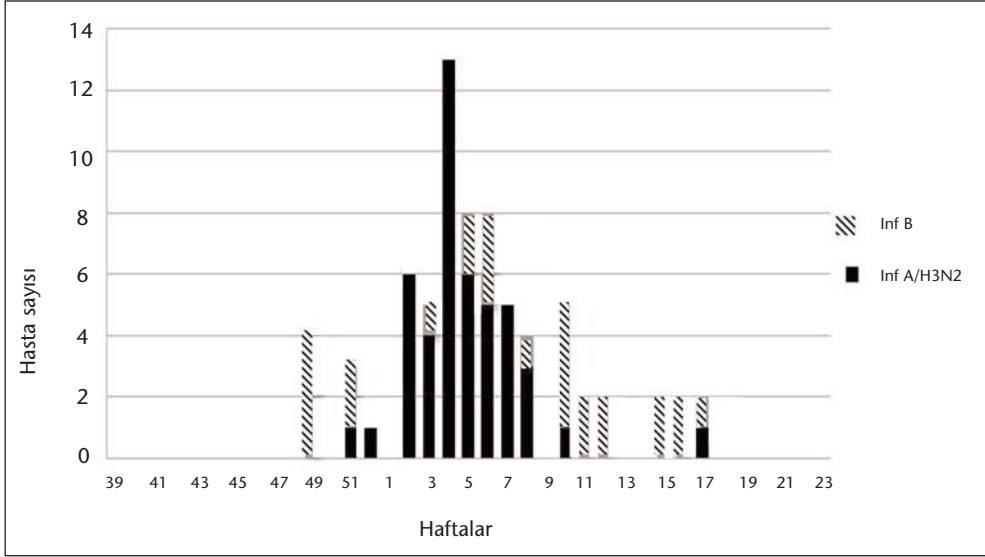
Şekil 3. 2005-2006 influenza sezonu sürveyans bulguları.

Bu dönemde, T.C. Sağlık Bakanlığı sürveyans çalışması kapsamında sorumlu olduğumuz beş ilden 824 örnek; ayrıca Tekirdağ, Ankara, Hatay, Samsun, Erzurum ve Mersin illeri sağlık kurumlarından (n= 207) ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yatarak tedavi gören pediatrik (n= 87) olmak üzere toplam 1118 örnek influenza virüsleri açısından incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında incelenen örneklerde toplam 71 (%6.4) adet influenza suşu saptanmış; bunların 46'sı influenza A, 25'i influenza B olarak tanımlanmıştır.

Influenza virüslerinin izolasyonları haftalara göre irdelendiğinde, en yüksek orana ikinci ve yedinci haftalar arasında erişildiği; dördüncü haftada izolasyon oranının pik yaptığı (%18.3); influenza A pozitif örneklerin sayısının sekizinci haftadan sonra azalmaya başladığı, influenza B virusunun ise sezonun başlangıcında (49. hafta), influenza A'dan önce dolaşıma girdiği; tüm sezon boyunca dolaşımda olduğu ve influenza A'nın ortamdaki çekilmesinden sonra (11. haftadan 17. haftaya kadar) artış göstererek varlığını tek başına sürdürdüğü saptanmıştır.

Yaş gruplarına göre influenza pozitifliği incelendiğinde en yüksek pozitifliğin (%7.1) 15-59 yaş grubunda saptandığı; bu grubu %6.7'lik oranla 60 yaş üstü grubun izlediği görülmektedir. Bu sezonda 0-14 yaş grubundan influenza virus izolasyonu, diğer gruplardan daha az oranda (%5.2) yapılmıştır.

İzole edilen 46 influenza A suşunun tamamı H3N2 alt tipi olarak belirlenmiştir. Bu suşların antijenik olarak A/Wisconsin/67/2005 ve A/California/7/2004 benzeri virus oldukları; antijenik tiplendirilmesi yapılan yedi adet influenza B suşundan altısının B/Victoria/2/87, birisinin B/Yamagata/16/88 benzeri virus olduğu saptanmıştır. 2006-2007 sezonunda elde edilen sürveyans sonuçları Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. 2006-2007 influenza sezonu sürveyans bulguları.

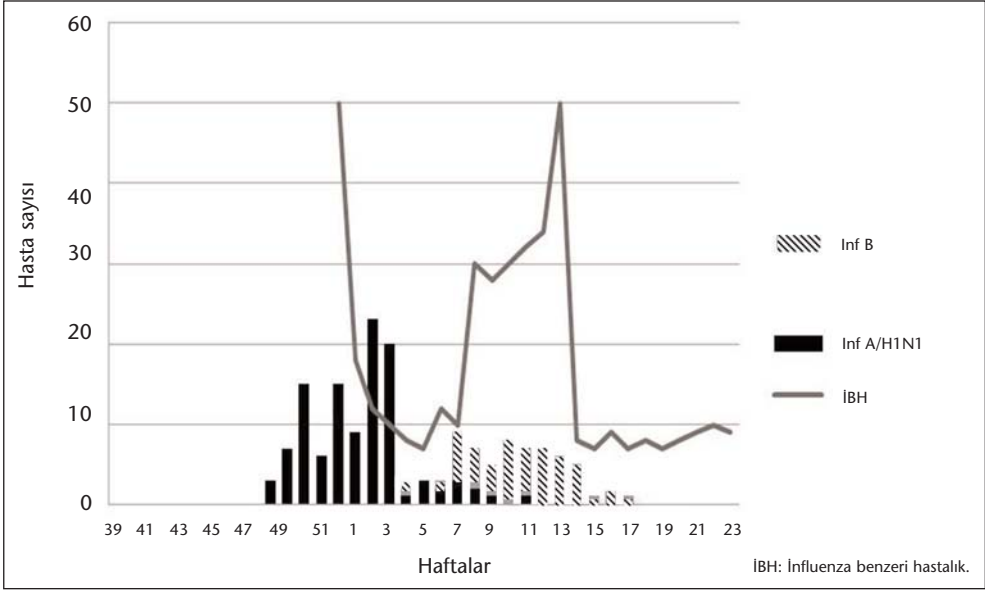
2007-2008 İnfluenza Sezonu Sürveyans Bulguları

2007-2008 sezonunda T.C. Sağlık Bakanlığı sürveyans çalışmalarının devam ettiği beş ilin Sağlık Müdürlüklerinden toplam 268.285 hastaya ait veriler laboratuvarımıza ulaşmış, bunlardan 6730 (%2.5)'una İBH tanısı konduğu saptanmıştır. İBH tanısı alan olguların 5., 8. ve 12. haftalarda belirgin biçimde pik yaptığı görülmüştür.

Bu sezonda sürveyans çalışması kapsamında laboratuvarımızın sorumlu olduğu beş ilin dışında, çalışmaya bu dönemde katılan 13 merkezle beraber toplam 27 kurumdan, 524 örnek gönderilmiş olup toplam 163 (%31.1)'ünde influenza viruslarının varlığı belirlenmiş; bunlardan 111'i influenza A, 52'si influenza B olarak tanımlanmıştır. İnfluenza viruslarının izolasyonu 48. haftada başlamış, ikinci ve yedinci haftalarda pik yaparak 18. haftaya kadar devam etmiştir. Başlangıçtan itibaren ortama hakim olan influenza A suşları yedinci haftadan itibaren ilk sırayı influenza B suşlarına bırakmışlar ve 12-18. haftaları kapsayan yedi haftalık sürede sadece influenza B suşlarının varlığı saptanmıştır.

Yaş gruplarına göre influenza pozitifliği incelendiğinde, en yüksek pozitifliğin 15-59 (%56.9) yaş diliminde saptandığı; bu yaş grubunu %41.2 oranıyla 0-14 yaş grubunun izlediği görülmüştür. Önceki yıllardan farklı olarak bu yıl pozitiflik oranı 60 yaş üstü hastalarda oldukça düşük oranda (%1.8) saptanmıştır.

İzole edilen 111 influenza A suşunun tamamı H1N1 olarak belirlenmiştir. Referans suşları ile antijenik özellikleri karşılaştırılan influenza A viruslarının **A/Solomon Islands/3/2006** (H1N1) benzeri viruslar; 10 influenza B suşunun ise **B/Florida/4/2006** benzeri viruslar oldukları saptanmıştır. 2007-2008 sezonunda elde edilen sürveyans sonuçları Şekil 5'te verilmiştir.



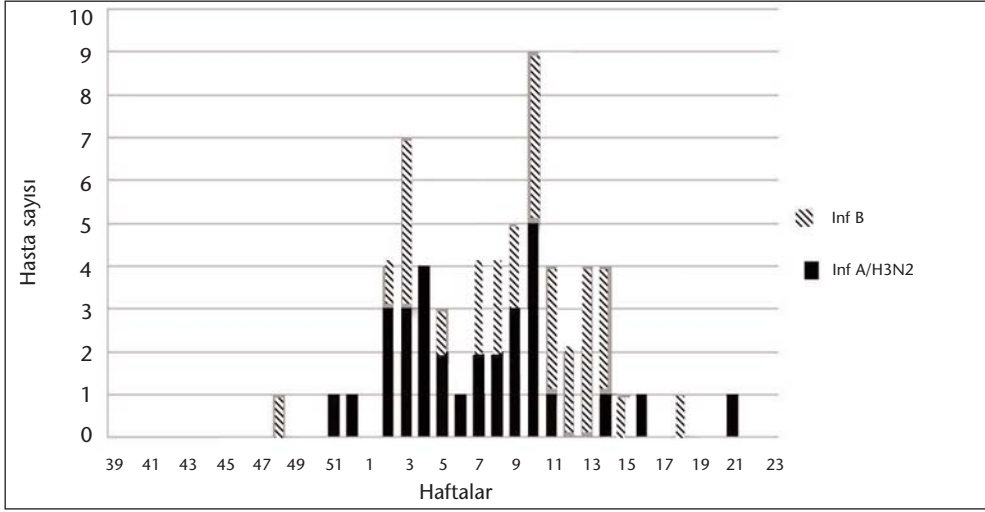
Şekil 5. 2007-2008 influenza sezonu sürveyans bulguları.

2008-2009 İnfluenza Sezonu Sürveyans Bulguları

2008-2009 sezonunda sağlık kurumlarına yapılan başvurular ve klinik tanıya ait veriler elimize eksik biçimde ulaştığından, kantitatif göstergeler olan morbidite verilerini istatistiksel olarak değerlendirmek mümkün olmamış; ancak İBH aktivitesinin 42. haftada başlayıp 23. haftada düşmeye başladığı saptanmıştır. Bu sezonda laboratuvarımızda, sentinel sürveyans kapsamında Antalya, Bursa, Edirne, İstanbul ve İzmir İl Sağlık müdürlükleri kanalıyla gönderilmiş olan toplam 580 örnek incelenmiş; bunlardan 62 (%10.7)'sinde influenza virusları belirlenmiş ve 31 örnekten influenza A, 31 örnekten ise influenza B izole edilmiştir. İzolasyonların 48. haftada başlayıp 22. haftada sonlandığı gözlenen bu sezonda, grip aktivitesinin 48. haftada influenza B ile başladığı, ilk pikin influenza A virusları ile ocak ayında, ikinci ve daha şiddetli olan pikin ise mart ayında influenza B viruslarıyla gerçekleştiği ve sezonun yine influenza B ile sonlandığı belirlenmiştir.

Bu mevsimin en önemli özelliği ise influenza B virusunun, A virusu ile başabaş seyir göstermesi olmuştur. En yüksek influenza pozitifliğinin 2-17 yaş (%58) diliminde saptandığı, bu yaş grubunu %25.8 oranıyla 19-44 yaş grubunun izlediği görülmüş, 2007-2008 sezonuna benzer bir özellikle 60 yaş üstü hastalarda pozitifliğin oldukça düşük olduğu (%1.6) saptanmıştır.

İzole edilen influenza A viruslarının tümünün H3N2 alt tipine ait olduğu ve antijenik olarak o yılın aşı suşu olan **A Brisbane/10/2007 (H3N2)** benzeri virus olduğu görülmüştür. İnfluenza B viruslarının ise aşı içeriğinden farklı olarak **B Malaysia/2560/2004 -Victoria** benzeri virus olduğu saptanmıştır. 2008-2009 sezonunda elde edilen sürveyans sonuçları Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. 2008-2009 influenza sezonu sürveyans bulguları.

2009 Yılı ve Pandemi Bulguları

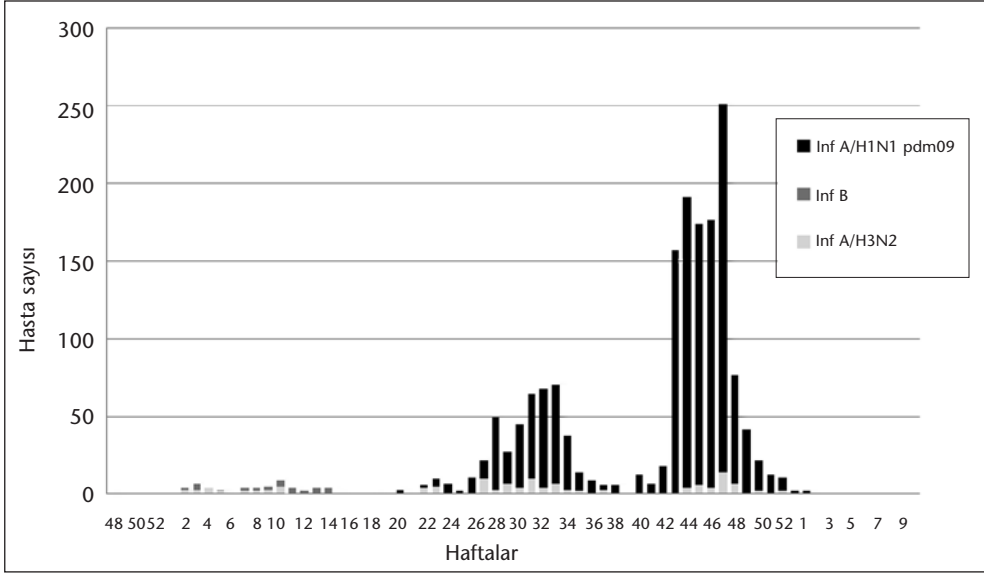
2009 yılı Nisan ayında Meksika’da ortaya çıkan pandemik H1N1 virusu gerçeğinden hareketle, ülkemizdeki pandemik grip sorununun boyutlarını belirlemek, verileri doğru biçimde toplamak için, 2009 yılı 18. haftası ile 2010 yılı 15. haftaları arasında, tüm yıl boyunca laboratuvarımızda çalışmalar kesintisiz sürdürülmüştür. Bu amaçla T.C. Sağlık Bakanlığının sürveyans çalışması kapsamında sorumlu olduğumuz Antalya, Bursa, Edirne, İzmir, İstanbul illerine ek olarak sürveyansın tüm illere yayılması ile, Afyonkarahisar, Aydın, Balıkesir, Bilecik, Burdur, Çanakkale, Denizli, Isparta, Kırklareli, Kocaeli, Kütahya, Manisa, Muğla, Sakarya, Tekirdağ, Uşak, Yalova ve Düzce illerinden de laboratuvarımıza nazal sürüntü, nazofarengeal sürüntü, BAL ve aspirat örnekleri gönderilmiştir. Uygun koşullarda elimize ulaşan örneklerde influenza viruslarının tanısı ve alt tiplendirmesi, CDC tarafından önerilen protokol dahilinde, aynı kuruluşca gönderilen primer ve probalar kullanılarak rRT-PCR ile yapılmıştır.

Laboratuvarımıza T.C. Sağlık Bakanlığı pandemi takibi kapsamında sorumlu olduğumuz 23 ilden ve 1 Mayıs 2009-31 Mayıs 2010 dönemini kapsayan 13 aylık süreçte toplam 4663 örnek gönderilmiş ve 1573’ünden pozitif sonuç alınmıştır. Bu pozitifliklerin 1545 (%98.2)’i pandemik H1N1 (pdm H1N1), 27’si influenza A H3N2, bir örnek ise influenza B olarak tanımlanmıştır. İnfluenza A/pdmH1N1 suşlarının antijenik tipi **A/California/7/2009(H1N1)** olarak belirlenmiştir.

İnfluenza aktivitesinin 2009 yılının 22. haftasında başlayıp, 2010 yılının birinci haftasında sonlandığı gözlenmiştir. 2009-2010 pandemi döneminde elde edilen sürveyans sonuçları Şekil 7’de verilmiştir.

2010-2011 İnfluenza Sezonu Sürveyans Bulguları

2010-2011 sezonunda sağlık kurumlarına yapılan başvurular ve klinik tanıya ait veriler elimize eksik biçimde ulaştığından, kantitatif göstergeler olan morbidite verilerini is-



Şekil 7. 2009-2010 yılında yaşanan pandemi sürecinde sürveyans bulguları.

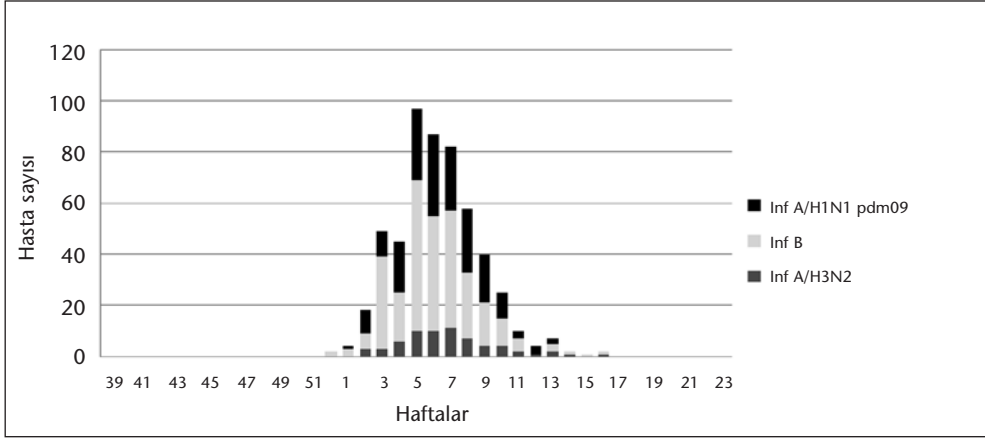
tatistiksel olarak değerlendirmek mümkün olmamış; ancak IBH aktivitesi 2010 yılının 39. haftası ile 2011 yılının 19. haftası arasında izlenmiştir. Bu sezonda laboratuvarımıza toplam 1301 örnek gönderilmiş; bunların 586 (%45)'si pozitif bulunmuş; pozitif örneklerin 204'ü influenza A/pdm H1N1, 74'ü influenza A/H3N2, 308'i ise influenza B olarak tanımlanmıştır.

İzole edilen influenza A/pdm H1N1 suşlarının tamamının **A/California/7/2009** (H1N1)pdm09 benzeri virus, H3N2 suşlarının A/Perth/16/2009 virus, influenza B suşlarının ise, aşağıda yer alan **İnfluenza B/Brisbane/60/2008 (Victoria)** antijenik tipinden farklı olarak, **B/Bangladesh/133/07 (Yamagata)** tipinde olduğu tespit edilmiştir. 2010-2011 sezonunda elde edilen sürveyans sonuçları Şekil 8'de verilmiştir.

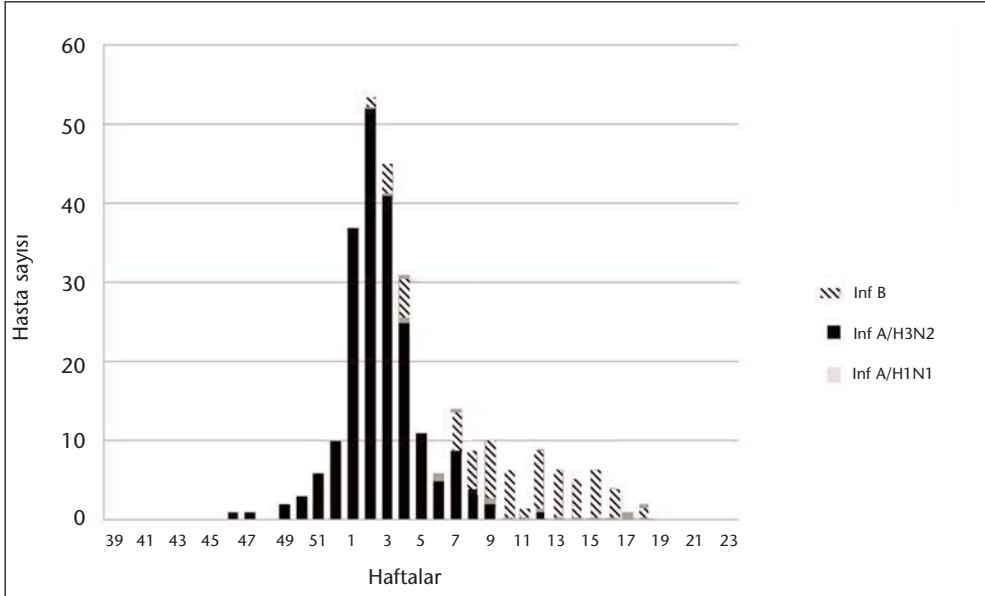
2011-2012 İnfluenza Sezonu Sürveyans Bulguları

2011-2012 sezonunda sağlık kurumlarına yapılan başvurular ve klinik tanıya ait veriler elimize eksik biçimde ulaştığından, kantitatif göstergeler olan morbidite verilerini istatistiksel olarak değerlendirmek mümkün olmamış, ancak IBH aktivitesi 2011 yılının 40. haftası ile 2012 yılının 18. haftası arasında izlenmiştir. Bu sezonda laboratuvarımıza gönderilen toplam 912 örneğin 283 (%31)'ü influenza pozitif olarak tespit edilmiştir. Bunların 211'i influenza A/H3N2, ikisi influenza A/pdm H1N1, 70'i ise influenza B şeklinde tiplendirilmiştir.

İzole edilen influenza A suşları **A/Victoria/361/2011** benzeri virus antijenik tipinden, influenza A/H1N1 suşları ise **A/California/7/2009** benzeri virus olarak belirlenmiş; influenza B suşlarının, bir önceki sezonda gözlenenenden farklı olarak, **İnfluenza B/Brisbane/60/2008 (Victoria)** antijenik tipinde olduğu saptanmıştır. 2011-2012 sezonunda elde edilen sürveyans sonuçları Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 8. 2010-2011 influenza sezonu sürveyans bulguları.



Şekil 9. 2011-2012 influenza sezonu sürveyans bulguları.

TARTIŞMA

Pandemiler arası dönemlerde, her yıl dünya nüfusunun %5-20'sinin influenza virusları ile enfekte olduğu; gribin yol açtığı komplikasyonların ve bazı risk gruplarındaki mortalite oranlarının önemli boyutlara erişebileceği ve nihayet ülke ekonomilerini ciddi şekilde etkileyecek kayıplara yol açabileceği bilinmektedir¹. Grip ile mücadelede aşı ve antiviral tedavinin yanı sıra sürveyans çalışmalarının ne denli önemli olduğu yadsınmaz bir gerçektir ve 1948 yılından başlayarak uluslararası iş birliği çerçevesinde grip sürveyans ağı çalışmalarına başlanmıştır^{1,2}. Günümüzde 106 ülkede 136 Ulusal Influenza Labora-

tuvarında sürveyans verileri toplanmakta ve elde edilen bulgular “Global Influenza Surveillance Network” sitesinde yayınlanmaktadır^{2,13,14}. Sürveyans konusunun ele alındığı çalışmalar incelendiğinde, hem olgu tanımı, hem de kullanılan laboratuvar teknikleri açısından henüz evrensel bir standardizasyonun sağlanamadığı; bu durumun farklı ülke verilerinin kıyaslanmasını güçleştirdiği görülmektedir. Örneğin; Almanya’da “akut solunum yolu enfeksiyonları” bildirimi yapılırken, Hollanda’da IBH tanımı üzerinden olgular değerlendirilmektedir¹⁵. Avrupa Influenza Sürveyans Ağı (The European Influenza Surveillance Scheme; EISS) raporunda ise örnek toplama, kullanılan tanı teknikleri, raporlama aşamalarında farklı yaklaşımların varlığına dikkat çekilmekte; bazı ülkelerde tiplendirme için ELISA ve HAI yöntemlerinden, ancak gittikçe artan sayıdaki ülkede ise moleküler yöntemlerden yararlanıldığı belirtilmektedir¹⁶.

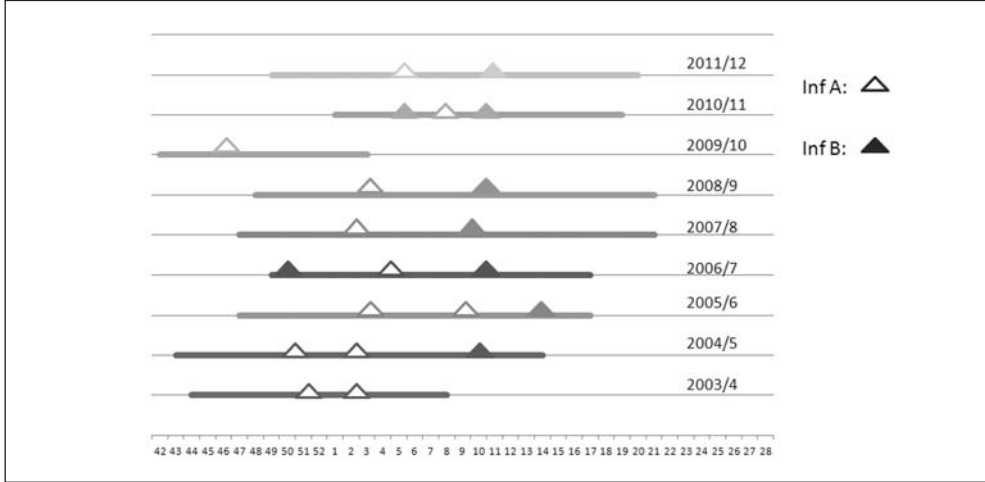
Söz konusu olan standardizasyon sorunlarına rağmen, çalışmalar ile farklı bölgelerde grip aktivitesinin özellikleri saptanmakta; virusların coğrafik dağılım paternleri, hastalığın yüküne ait veriler ile alışlagelenin dışında bir virus tipinin dolaşımda bulunup bulunmadığı belirlenmekte, sonuçta morbidite verileri ile virolojik bulgular birleştirilerek ülkenin grip yükü saptanmaktadır. Öte yandan sağlıklı işleyen bir sürveyans sistemi ile, dolaşımdaki virus tiplerini belirleyerek aşının etkinliğini öngörmek ve gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek olasıdır¹⁷. Örneğin; Taiwan’da yapılan bu tip bir çalışma ile kuzey yarım kürede görülenden farklı olarak bu ülkede grip aktivitesinin dört mevsim boyunca devam ettiği; dünyanın diğer bölgelerinde görülenden farklı antijenik tiplerin dolaşımda olduğu bildirilmiştir¹⁸. Afrika’nın batısında, Fildişi Sahilinde yapılan bir çalışmada ise, mevsimsel grip salgınlarının Mayıs-ekim aylarında gerçekleştiği, epidemilerin özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda gözlemlendiği belirtilmiştir¹⁹. İngiltere’de 40 yıldır sürdürülen sürveyans çalışma sonuçlarına göre, yıllar içinde grip aktivitesindeki azalmaya dikkat çekilmiş ve salgınların etkili olduğu yaş gruplarının zamanla değişime uğradığı; 1970’li yıllarda çalışan genç erişkin grubun, 1990’lı yıllarda çocukların, 2000’li yıllarda ise ağırlıklı olarak yaşlıların epidemilerde hedef gruplar olduğu belirtilmiştir²⁰.

Ülkemizde 2004 yılında başlatılan ve sentinel sürveyans uyarınca başarıyla sürdürülen çalışmaların, Türkiye verilerinin uluslararası platformda duyurulması açısından önemi büyüktür²¹. Bu çalışmada, ülkemizde 17 pilot ilde gerçekleştirilen grip sürveyansı çalışmaları kapsamında İTFVBD-Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarına beş ilden gönderilen ve dokuz yıllık sürece ait bulgular özetlenmiştir. 2003 yılında bir ön çalışma olarak başlatılan, 2004 yılından sonra ise ulusal düzeyde yürütülen sürveyans çalışmalarında elde edilen virolojik bulgular Tablo 1’de görülmektedir. Laboratuvarımızda gerçekleştirilen incelemelerin sonuçları değerlendirildiğinde, pratik açıdan bazı önemli noktaların ortaya çıktığı görülmektedir. Örneğin bulguların epidemiyolojik özelliklerine bakıldığında 2005-2006 sezonundan başlayarak grip aktivitesinin ve izolasyonların ileri tarihlere kaydığı; Ocak-Şubat aylarında virus izolasyonunun pik yaptığı ve influenza viruslarının Nisan ayı sonuna kadar dolaşımda oldukları görülmektedir (Şekil 10). Bu durumda, grip aşısı uygulamasının önceki yıllardan farklı olarak, ilkbahar aylarına kadar uygulanabileceği gerçeği ortaya çıkmaktadır. Benzer bir durum Polonya, Romanya, Letonya ve Litvanya gibi

Tablo I. İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji Bilim Dalı-Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarında 2003-2012 Yılları Arasında Gerçekleştirilen Sürveyans Çalışmasının Virolojik Sonuçları

Dönem	Örnek sayısı	İnfluenza A, Sayı (%) / Alt-tip	İnfluenza B, Sayı (%)
2003-2004	204	91 (100) / H3N2	0
2004-2005	458	36 (36) / H1N1 50 (50) / H3N2	14 (14)
2005-2006	1317	1168 (89.4) / H3N2	20 (10.6)
2006-2007	1118	46 (64.8) / H3N2	25 (35.2)
2007-2008	524	111 (68) / H1N1	52 (31.9)
2008-2009	580	31 (50) / H3N2	31 (50)
2009-2010*	4663	1545 (98.2) / pdm H1N1 27 (1.7) / H3N2	1 (0.1)
2010-2011	1301	204 (34.8) / pdm H1N1 74 (12.6) / H3N2	308 (52.6)
2011-2012	912	211 (74.6) / H3N2 2 (0.7) / pdm H1N1	70 (24.7)

* 2009-2010 pandemi dönemi.



Şekil 10. 2003-2012 döneminde ülkemizde grip aktivite dönemleri (-) ve izolasyonun pik yaptığı (Δ) dönemler.

bazı Doğu Avrupa ülkeleri için de söz konusudur ve 1999-2007 dönemini kapsayan bir raporda, Avrupa genelinde grip aktivite süresinin gittikçe uzayarak 12-19 hafta gibi geniş bir zaman dilimine yayıldığı bildirilmiştir²². Söz konusu bulgular ışığında ülkemizde grip aşısı uygulama dönemlerinin tekrar gözden geçirilmesi ve özellikle risk grupları için söz konusu olan geri ödeme sürelerinin yeniden tanımlanması gereği yadsınmaz bir gerçektir.

İBH ve virus izolasyonlarının yoğunlaştığı grupların sezondan sezona değişiyor olması dikkati çeken bir diğer özelliktir. İBH verilerinin toplandığı dönemlerdeki bulgulara bakıldığında; 2003-2004 ve 2007-2008 sezonlarında en yüksek izolasyonların 15-59 yaş grubunda gerçekleştiği; 2008-2009 sezonunda ise ağırlığın 2-17 yaş grubunda olduğu gözlenmektedir. Aktivite dönemleri irdelendiğinde ise, genelde 43-44. haftalarda kendini gösteren İBH tablosunun, 2010-2011 sezonunda olduğu gibi çok daha geç bir tarihte ortaya çıkması da olasıdır. Özetlenen bu durum, grip aktivitesinin ve hedef grupların kolay değişimine ve gribin öngörülemez özelliğine iyi bir örnektir.

Öte yandan saptanan virus tiplerine bakıldığında, yıllar içinde gittikçe daha yüksek oranda influenza B viruslarına rastlandığı gözlenmektedir. Nitekim 2006 yılına kadar izole edilen suşlar arasında influenza B tipinin oranı < %15 iken, 2006-2007 sezonunda bu oran %35.2'ye yükselmiş ve sonraki yıllarda > %25 düzeyinde seyretmiştir (Tablo I). Ayrıca antijenik tiplendirme sonuçları irdelendiğinde, bazı sezonlarda dolaşımdaki influenza B suşları ile aşı suşlarının farklılık gösterdikleri saptanmıştır. Örneğin, ülkemizde 2006-2007, 2007-2008 ve 2010-2011 sezonlarında dolaşımdaki influenza B suşlarının, aşı içeriğindeki Victoria soyundan (lineage) farklı olarak Yamagata soyundan oldukları saptanmıştır. 2008-09 sezonunda ise, ülkemizde dolaşımdaki influenza B virusları Victoria tipinden bulunmuşken, aynı yıl aşıda Yamagata soyu yer almıştır. Bu durumun pratiğe yansımalarına bakıldığında, grip aşılarında yıllardan beri yer alan tek bir influenza B soyu yanında, ikinci tipin de yer alması uygun görülmektedir. Nitekim bu durumu dikkate alan aşı üreticilerinin konu ile ilgili çalışmalara başladığı ve kısa bir süre sonra trivalan grip aşıları yerine, iki influenza A alt tipinin yanı sıra, iki farklı influenza B suşunu içerecek kuadrivalan aşılarda kullanıma gireceği bilinmektedir²³.

Yukarıda influenza B virusları için söz edilen soy uyumsuzluğu, influenza A suşları için de geçerlidir. Örneğin; 2003-2004 sezonunda A/H3N2 için aşı içinde A/Moscow/10/99 antijenik tipi yer alırken, dolaşımda A/H3N2-Fujian/411/02 benzeri viruslar saptanmış; 2004-2005 sezonunda ise aşıda A/Fujian/411/02 tipi yer alırken, dolaşımda A/Netherlands/128/2004 ve A/Shantou/1219/2004 tipleri gözlenmiştir. Benzer uyumsuzluklar 2005-2006 ve 2011-2012 sezonlarında da izlenmektedir (Tablo II). Ancak bu durum aşılarda tamamen etkisiz kılmamakta; aynı tipin farklı antijenik yapıdaki suşlarının söz konusu olması durumunda, sağlıklı erişkinler için %80'ler dolayındaki etkinliğin %60'lar düzeyine indiği kabul edilmektedir^{24,25}. Sonuç olarak sürveyans çalışmalarının yadsınamaz önemini giderek daha iyi anlaşılması nedeniyle, konu ile ilgili standardizasyon çalışmalarına ağırlık verilmekte; sentinel sürveyans çalışmalarına hastane bazlı sürveyans araştırmalarının da eklenmesi ile daha kapsamlı verilerin sağlanması ve gribin toplumlar ve sağlık sistemleri üzerindeki yükünün gerçek boyutunun ortaya konması için çalışmalar sürmektedir.

Tablo II. 2003-2012 Döneminde Ülkemizde Saptanan Influenza Suşlarının Antijenik Tipleri ve Aşı İçeriği ile Kıyaslanması

Grip sezonu	Tıp/Alt tip	Aşı içeriği	Türkiye bulguları
2003-2004	A/H1N1 A/H3N2 B	A/New Caledonia/20/99 A/Moscow/10/99 B/Hong Kong/330/01 (Victoria)	- A/Fujian/411/02 -
2004-2005	A/H1N1 A/H3N2	A/New Caledonia/20/99 A/Fujian/10/99	A/New Caledonia/20/99 A/Netherlands/128/2004 ve A/Shantou/1219/2004
2005-2006	B A/H1N1 A/H3N2	B/Shanghai/361/2002 (Yamagata) A/New Caledonia/20/99 A/California/7/2004	- - A/Hong Kong/443/05
2006-2007	B A/H1N1 A/H3N2	B/Shanghai/361/2002 veya B/Jiangsu/10/2003 (Yamagata) A/New Caledonia/20/99 A/Wisconsin/67/2005 veya A/Hiroshima/52/2005	B/Jiangsu/10/03 - B/Florida/7/05 (Yamagata) ve B/Malaysia/2506/04 (Victoria) - A/Wisconsin/67/2005 ve A/California/7/2004
2007-2008	B A/H1N1 A/H3N2	B/Malaysia/2506/2004 veya B/Ohio/1/2005 (Victoria) A/SolomonIslands/3/2006 A/Wisconsin/67/2005 veya A/Hiroshima/52/2005	B/Victoria/2/87 ve B/Yamagata/10/88 A/Solomon Islands/3/2006 -
2008-2009	B A/H1N1 A/H3N2 B	B/Malaysia/2506/2004 (Victoria) A/Brisbane/59/2007 A/Brisbane/10/2007 B/Florida/4/2006 (Yamagata)	B/Florida/4/06 (Yamagata) - A/Brisbane/10/2007 B/Malaysia/2506/2004 (Victoria)

Tablo II. 2003-2012 Döneminde Ülkemizde Saptanan İnfluenza Suşlarının Antijenik Tipleri ve Aşı İçeriği ile Kıyaslanması (devamı)

Grip sezonu	Tıp/Alt tip	Aşı içeriği	Türkiye bulguları
2009-2010	Pdm/H1N1	A/California/7/2009	A/California/7/2009
2010-2011	A/H1N1	A/California/7/2009	A/California/7/2009
	A/H3N2	A/Perth/16/2009	A/Perth/16/2009
2011-2012	B	B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	B/Bangladesh/133/07 (Yamagata)
	A/H1N1	A/California/7/2009	A/California/7/2009
	A/H3N2	A/Perth/16/2009	A/Victoria/361/2011-like virus
	B	B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	B/Brisbane/60/2008 (Victoria)

KAYNAKLAR

1. Kitler ME, Gavinio P, Lavanchy D. Influenza and the work of the World Health Organization. *Vaccine* 2002; 20(Suppl 2): S5-S14.
2. Tumova B, Hannoun C. Perspectives on influenza surveillance in Europe: European scientific working group on influenza, Brussels. *Vaccine* 2002; 20(Suppl 2): S25-S27.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Süreçleri-Standard Tanı, Süreçler ve Laboratuvar Rehberi, Aydoğdu Ofset, Ankara, 2005.
4. <http://www.euroflu.org/>
5. <http://www.who.int/influenza/gisrs-laboratory/flunet/en/>
6. Önal A, Aslan S, Bozkaya E, Badur S. Türkiye’de 2003-2004 ve 2004-2005 yıllarında grip süreci ve izole edilen Influenza virüs suşlarının tiplendirimi. *Klinik Derg* 2006; 19(1): 3-9.
7. Çıblak MA, Aslan S, Bozkaya E, Badur S. Ülkemizde 2005-2006, 2006-2007 ve 2007-2008 yıllarında grip süreci ve izole edilen Influenza virüs suşlarının tiplendirimi. *Klinik Derg* 2008; 21(3): 87-92.
8. Ertek M, Durmaz R, Guldemir D, Altas AB, Albayrak N, Korukluoglu 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.
9. Albayrak N, Çıblak MA, Altas AB, et al. Influenza surveillance results during 2008-2009 season in Turkey. *J Public Health Epidemiol* 2010; 2(8): 199-203.
10. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_SwineH1Assay-200920090430.pdf
11. Çıblak MA. Türkiye’de influenza A (H1N1, H3N2) virus izolatlarında antiviral direnç mutasyonlarının araştırılması. Doktora Tezi, 2011. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
12. <http://www.influenzareagentresource.org/Portals/6/PDFS/WHO%20Insert%202011-2012.pdf>
13. http://www.influenzacentre.org/centre_GISN.htm
14. Brammer L, Budd A, Cox N. Seasonal and pandemic influenza surveillance considerations for constructing multicomponent systems. *Influenza Other Respi Viruses* 2009; 3(2): 51-8.
15. Uphoff H, Stalleicken I, Bartelds A, Phiesel B, Kistemann BT. Are influenza surveillance data useful for mapping presentations? *Virus Research* 2004; 103(1-2): 35-46.
16. Meerhoff TJ, Paget WJ, Aguilera JF, van der Velden J. Harmonising the virological surveillance of influenza in Europe: results of an 18-country survey. *Virus Research* 2004; 103(1-2): 31-3.
17. Russel CA, Jones TC, Barr IG, et al. Influenza vaccine strain selection and recent studies on global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine* 2008; 26(1): 4-31.
18. Shih SR, Chen GW, Yang CC, et al. Laboratory-based surveillance and molecular epidemiology of Influenza virus in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2005; 43(4): 1651-1661.
19. Kadjo HA, Ekaza E, Coulibaly D, et al. Sentinel surveillance for influenza and other respiratory viruses in Côte d’Ivoire, 2003-2010. *Influenza Other Respi Viruses* 2012. DOI:10.1111/j.1750-2659.2012.00389.x
20. Fleming DM, Elliot AJ. Lessons from 40 years’ surveillance of influenza in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2008; 136(7): 866-75.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı-Refik Saydam Hıfzısıhha Başkanlığı. Türkiye Influenza Süreçleri raporu, 2010-2011. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 860, RSHMB Yayın No. 2011/2, Kayıhan Ajans, Ankara, 2011.
22. 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(1): 141-8.
23. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine* 2010; 28(Suppl 4): D45-53.
24. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64 year old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine* 2007; 25(1): 154-60.
25. CDC. Interim within-season estimate of the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine. Marshfield, Wisconsin, 2007-08 influenza season. *MMWR* 2008; 57(15): 3393-8.