

Ülkemizde 2005-2006, 2006-2007 ve 2007-2008 Yıllarında Grip Sürveyansı ve İzole Edilen İnfluenza Virusu Suşlarının Tiplendirimi

Meral Akçay-Çıblak, Seyhan Aslan, Emel Bozkaya, Selim Badur

Özet: Yüksek oranda morbidite ve mortalite özelliğine sahip influenza infeksiyonları, ekonomik kayıplara neden olan ve mücadele için uluslararası işbirliğini gerektiren önemli solunum yolları hastalıklarıdır. Grip aktivitesinin izlenmesi, o ülkede salgının ne zaman başladığının, yeni bir alt-tipin dolaşıma girip girmediğinin anlaşılması açılarından önemlidir. Bu yazıda, ülkemizde sentinel sürveyans yöntemi ile izlenen grip aktivitesi konusunda ikinci Ulusal Referans Laboratuvarı olarak görev yapan İstanbul Tıp Fakültesi İnfluenza Laboratuvarı'nda son üç sezonda elde edilen izolasyon ve tiplendirme sonuçları bildirilecektir.

Anahtar Sözcükler: Grip, sürveyans, tiplendirme.

Summary: *Influenza surveillance and typing of influenza virus isolates in years 2005-2006, 2006-2007 and 2007-2008 in Turkey.* Influenza infection is a respiratory disease that causes high morbidity and mortality and economical losses. Control of flu requires an international collaboration. Monitoring the activity of the influenza viruses is important in determining the start of a new epidemic season and in determining whether a new sub-type has entered the circulation in a given year. Influenza activity is monitored by sentinel surveillance system in Turkey. In this report sentinel surveillance results, isolation and typing results, from past three consecutive years by second National Influenza Laboratory, Istanbul Faculty of Medicine, Influenza Laboratory, will be presented.

Key Words: *Influenza, surveillance, typing.*

Giriş

İnfluenza viruslarının neden olduğu infeksiyonların tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu; yüksek morbidite ve mortalite oranları ile karakterize olan bu önemli hastalığın, salgınlar sırasında hastanelere başvurularda ve yatışlarda artışa, özellikle risk grubundan bireyler arasında ölümlere, ülke genelinde ise ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir (1). Mevsimsel grip bu tip olumsuzluklarının yanı sıra, belirli aralıklarla ortaya çıkan ve kıtalar arası salgınlara yol açan pandemilerin ise daha dramatik sonuçlar doğurarak kitlesel ölümlere neden olduğu kabul edilmektedir (2). Önemi gün geçtikçe daha iyi kavranan grip sorunu ile baş edebilmek için, aşılardan yanı sıra antiviraller konusunda da yoğun çalışmalar sürmekte; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün çağrısı uyarınca birçok ülkede pandemi hazırlık planları oluşturulmaktadır. Tüm bu girişimler kapsamında, yeryüzündeki grip aktivitesinin izlenmesi açısından sürveyans çalışmalarının ayrı bir önemi bulunmaktadır. Nitekim DSÖ'nün 1949 yılında başlattığı bu tip çalışmalar her geçen yıl daha da gelişmekte ve oluşturulan izlem ağının etkinlikleri artmaktadır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Müdürlüğü'nün 24.02.2004 tarih ve 1534 sayılı yönergesi ile bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirim sistemi yeniden düzenlenmiş; böylece hastalıkların tanılarının belirli standartlara

uygun olarak konması, doğru bildirimlerin yapılması ve bu hastalıkların ülkemizdeki boyutlarının gerçekçi biçimde saptanması hedeflenmiştir. Bu düzenlemede influenza infeksiyonları, "sentinel sürveyans" uyarınca izlenmesi öngörülen C grubu hastalıklar arasında yer almakta olup; birinci basamakta bildirim istenmemesi ve tüm olgular yerine, salgına neden olan etkeni belirlemeye yetecek kadar örneğin incelenmeye alınması gibi bazı yeni yaklaşımları içeren hastalıklar arasında sınıflandırılmıştır (3). Öte yandan DSÖ'nün önerileri doğrultusunda ülkemizde influenza sürveyansının güçlendirilmesi, kurumlar arası işbirliğinin artırılması ve ulusal pandemi planının hazırlanması amacıyla 11-12 Temmuz 2005 tarihinde Ankara'da bir toplantı gerçekleştirilmiş ve oldukça kapsamlı bir Ulusal Faaliyet Planı hazırlanmıştır (4).

İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı İnfluenza Laboratuvarı'nda influenza viruslarının izolasyon ve tiplendirme çalışmaları 2003 sezonunda başlamış ve 2003-2005 yıllarına ait bulgular yayımlanarak elde edilen sonuçların EuroGROG sistemi içinde yer alması sağlanmıştır (5). Bu bağlamda laboratuvarımız, yukarıda belirtilen "Pandemik İnfluenza Ulusal Faaliyet Planı" çerçevesinde ülkemizdeki ikinci İnfluenza Referans Laboratuvarı olarak kabul edilmiş ve Ulusal İnfluenza Sürveyans çalışmaları kapsamında beş il-den (Antalya, Bursa, Edirne, İstanbul ve İzmir) gönderilecek örnekleri incelemekle görevlendirilmiştir. Bu yazıda söz konusu sürveyans çalışmaları sonucunda 2005-2008 yıllarında elde edilen bulgular bildirilecek ve sonuçlar irdelenecektir.

Yöntemler

Örneklerin Seçimi: Çalışmanın ilk bölümünde, ülkemizdeki grip aktivitesinin zamanını ve etkilerini saptamak için istatistiksel verilerin toplanması öngörülmüş; bu amaçla 2005-2006, 2006-2007 ve 2007-2008 sezonlarının 44. haftaları ile 16. haftaları arasında: **a)** Sağlık Bakanlığı'nın sürveyans çalışması kapsamında, yukarıda belirtilen beş ilden; **b)** ayrıca merkezimiz ile işbirliği yapan ve sayıları her sezon farklı olmak üzere, ülkemizin değişik yörelerindeki sağlık kurumlarından, haftalık olarak bu kurumlara ayaktan başvuran hastaların sayıları ile "influenza benzeri hastalık" (İBH) tanısı konanların sayıları alınmış; çalışmanın standardizasyonu açısından hekimlerden İBH tanısında ortak kriterlere (ani başlayan 38°C üzerinde ateş vb.) uymaları istenmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde, yukarıda belirtilen kurumlarda görev yapan pratisyen hekimler, aile hekimleri ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları ile işbirliği yapılmış; belirli semptomları taşıyan hastalardan, onayları alındıktan sonra burun sürüntüsü, farinks sürüntüsü veya nazofaringeal aspirat örnekleri alınarak, transport besiyerleri içinde, +4°C'de ve en fazla 72 saat içinde laboratuvarımıza göndermeleri sağlanmıştır. Bu koşullarda, 2005-2006 sezonunda 1317; 2006-2007 sezonunda 1118; 2007-2008 sezonunda ise 524 örnek, inceleme için İstanbul Tıp Fakültesi, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, İnfluenza Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır.

Virus İzolasyonu ve Tiplendirme: Laboratuvarımıza uygun koşullarda ulaşan örneklerin incelenmesinde kullanılan tekniklerin ayrıntıları daha önceki iki sezona ait bulgularımızı konu alan yayında belirtilmiştir (5). Kısaca respiratuar sinsiyum virusu (RSV), adenovirus ve parainfluenzavirus araştırılması için direkt immünofluoresan antikor (IFA) yöntemi kullanılmış; influenza virus izolasyonu Madine-Darby Canine Kidney (MDCK) hücrelerinde gerçekleştirilmiştir. Virus ekiminden 72 saat sonra kültür üst sıvısında influenza virusu varlığını saptamak için hemagglütinasyon (HA) deneyi, A/B tip ayırımı yapmak için ise "immün yakalama esaslı ELISA" (Immun-capture ELISA; IC-ELISA) yöntemi uygulanmıştır. Üreme tespit edilmeden kültür üst sıvıları tam tabaka halindeki MDCK hücrelerine yeniden ekilmiş ve üç günlük inkübasyondan sonra HA ve IC-ELISA deneyleri yinelenmiştir. IC-ELISA ile influenza A veya B için pozitif sonuç veren örnekler, virusun alt tiplendirilmesi için çoğaltılmış; virusların titresini belirlemek amacıyla, kültür üst sıvısından %0.8'lik kobay eritrositleri ile HA deneyi yapılmış; virus titresi 16 HA ünitesinin üzerinde ise hemagglütinasyon inhibisyon deneyi (HAI) ile influenza viruslarının alt tiplendirilmesine geçilmiştir (6). Çalışmanın 2007-2008 dönemini kapsayan bölümünde, tiplendirme aşamasında yine IC-ELISA yöntemi kullanılmış, ancak önceki yıllardan farklı olarak alt tiplendirme çalışmaları için PCR yöntemi uygulanmıştır. Bu amaçla gelen örneklerden RNA ekstraksiyonu (High Pure RNA Extraction Kit, Roche) yapılmış ve tipe özgü primerler kullanılarak RT-PCR (Qiagen One-step RT-PCR Kiti) yöntemi uyarınca tiplendirme gerçekleştirilmiştir. Bu işlemlerde kullanılan primerler, H1 ve H3 için Schweiger ve arkadaşları (7)'nin, N1 ve N2 için ise Wright ve arkadaşla-

rı (8)'nin kullandıkları primer sekanslarına uygun olarak seçilmiş ve belirtilen kaynaklardaki teknik ayrıntılar uygulanmıştır. Çalışmamızda antijenik tiplendirme amacıyla uygulanan HAI testlerinde Paris-Pasteur Enstitüsü'nden sağlanan ve her yıl için görülme olasılığı yüksek olan ve gelinciklerde elde edilen spesifik anti-influenza serumları kullanılmıştır.

Sonuçlar

Elde ettiğimiz sonuçları şu şekilde özetlemek mümkündür:

a) 2005-2006 sezonunda, Sağlık Bakanlığı sürveyans merkezleri dışında işbirliği yaptığımız kurumlarda izlenen 16 626 hastanın haftalık bilgileri laboratuvarımıza ulaşmış, bunlardan 4353'üne (%26.2) İBH tanısı konduğu gözlenmiştir. Bu tanıyı alan hastaların, toplam sağlık kurumlarına yapılan başvurulara oranlarının haftalara göre dağılımları incelendiğinde, İBH tanısı alan olguların 41. ve 1. haftalarda olmak üzere, iki dönemde pik yaptıkları görülmüştür. Aynı olguların bölgelere göre dağılımlarına bakıldığında ise Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 41. haftada, Akdeniz Bölgesi'nde 43. haftada, Marmara Bölgesi'nde ise 48. ve 1. haftalarda yoğunluk yaşandığı saptanmıştır. Bu sezonda 0-4 yaş grubu olguların dönem boyunca en sık İBH tanısı alan grup olduğu; rapor alımları irdelendiğinde ise 5 yaş üstü gruptan 2158 hastanın toplam 98 gün rapor aldıkları saptanmıştır.

2005-2006 sezonunda Sağlık Bakanlığı'na bağlı beş ilin Sağlık Müdürlükleri de dahil olmak üzere toplam 46 kurumdan 1317 örnek laboratuvarımıza gönderilmiş ve solunum yolları enfeksiyonları etkenleri yönünden incelenmiştir. Elde ettiğimiz bulgulara göre 168 adet influenza A (%12.8), 20 adet influenza B (%1.5), 36 adet RSV (%2.7), 85 adet adenovirus ve 38 adet parainfluenzavirusun (%2.9) etken olarak saptandığı görülmüştür.

İnfluenza A izolasyonlarının aylara göre dağılımlarına bakıldığında Şubat ayında en yoğun dönemin (toplam A izolasyonlarının %39.9'u) yaşandığı; izolasyonların 2. haftadan itibaren artış gösterdiği, 3. ve 8. haftalarda pik yaparak 11. haftadan itibaren inişe geçtiği belirlenmiştir. Bu etkenin izolasyonunu yaş gruplarına göre irdedeğimizde ise, en yüksek pozitifliğin 0-14 yaş grubunda (%52) saptandığı görülmektedir.

İzole edilen influenza A suşlarının tiplendiriminde, tamamının H3N2 alt tipinden oldukları saptanmış; bunların 35'inde gelincikte hazırlanan antiserumlar ile gerçekleştirilen antijenik incelemelerinde ise **A/Hong Kong/443/05** referans suşu ile yakınlıkları belirlenmiştir. Antijenik irdelenmesi 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 ilintili oldukları saptanmıştır.

b) 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.

Bu dönemde, Sağlık Bakanlığı sürveyans çalışması kapsamında toplam beş ilden 824 örnek; ayrıca yukarıda belirtilen beş ile ilave olarak Tekirdağ, Ankara, Hatay, Samsun, Erzurum ve Mersin illeri sağlık kurumlarından (n=207) ve İs-

tanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan gönderilmiş yatan pediatrik olgulardan (n=87) olmak üzere toplam 1118 örnek influenza virüsleri açısından incelenmiştir. Ayrıca son iki gruba ait (207+87) toplam 294 örnek influenza araştırmasının yanı sıra RSV yönünden de incelemeye alınmıştır. Elde edilen sonuçlara bakıldığında 41. ve 17. haftalar arasında incelenen toplam 1118 (824+207+87) örnekte 46 adet influenza A (%4.1), 25 adet influenza B (%2.2) saptanırken, RSV yönünden de incelemenin yapıldığı 294 örneğin 19'unda (%6.5) RSV pozitifliği belirlenmiştir. Saptanan 19 RSV suşunun 13'ü (%68.4) pediatri servisinde yatan olgulara aittir.

İnfluenza virüslerinin izolasyonları haftalara göre incelendiğinde, en yüksek orana 2.-7. haftalar arasında erişildiği; 4. haftada izolasyon oranının pik yaptığı (%18.3); influenza A pozitif örneklerin sayısının 8. haftadan sonra azalmaya başladığı, 11.-16. haftalarda pozitifliğe rastlanmazken, 17. haftada bir adet influenza A suşunun izole edildiği gözlenmiştir. İnfluenza B virüsü ise sezonun başlangıcında (49. hafta), influenza A'dan önce dolaşıma girmiş; influenza A'nın ortamdaki çekildiği 11. haftadan 17. haftaya kadar artış göstererek varlığını sürdürmüştür. 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) saptanmıştır.

Elde edilen 46 influenza A suşunun 42'sinde alt tiplendirme yapılmış ve tamamı H3N2 olarak saptanmıştır. Bu suşların ayrıntılı antijenik incelemelerinde A/Wisconsin/67/2005 protipinin yanı sıra A/California/7/2004 referans suşu ile antijenik yakınlık saptanmış; benzer bir incelemenin yapıldığı yedi influenza B suşundan ise, altısı B/Victoria/2/87, biri-

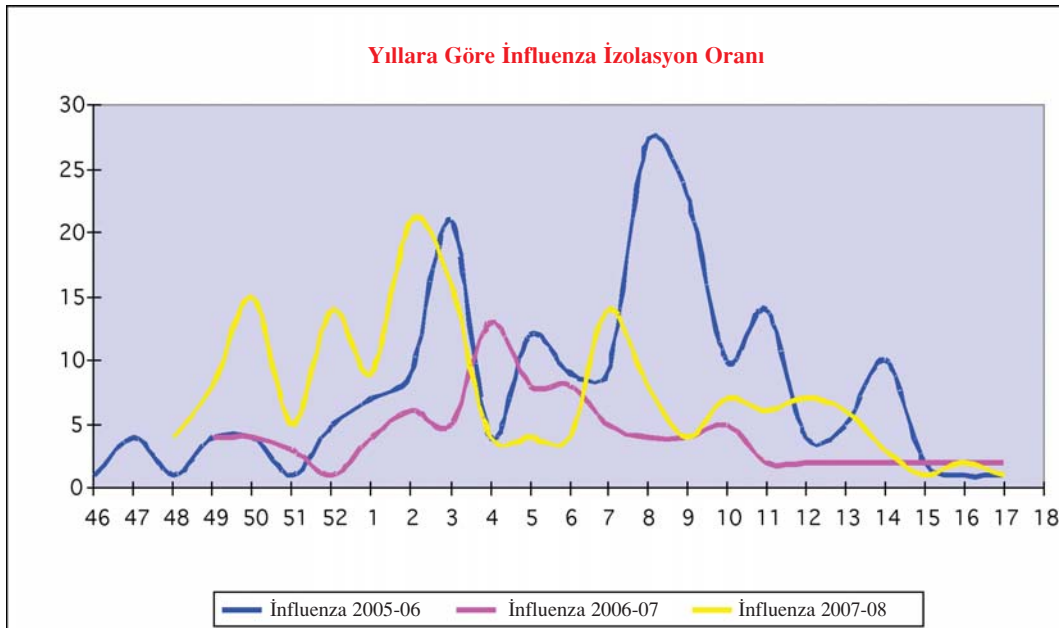
si B/Yamagata/16/88 referans suşları ile antijenik yakınlık göstermiştir.

c) 2007-2008 sezonunda Sağlık Bakanlığı süreyans çalışmalarının devam ettiği beş ilin Sağlık Müdürlüklerinden toplam 268 285 hastaya ait veriler laboratuvarımıza ulaşmış, bunlardan 6730'una (%2.5) İBH tanısı konduğu gözlenmiştir. İBH tanısı konan olguların 49., 5. ve 8. haftalarda belirgin biçimde pik yaptıkları görülmüştür.

Bu sezonda Sağlık Bakanlığı süreyans çalışması kapsamında sorumlu olduğumuz beş ilin dışında, çalışmamıza bu dönemde katılan 13 merkezle beraber toplam 27 kurumdan laboratuvarımıza 524 örnek gönderilmiş olup bunlardan 111 adet (%21.1) influenza A, 52 adet (%9.9) influenza B izole edilmiştir. İnfluenza virüslerinin izolasyonu 48. haftada başlamış, 2. ve 7. haftalarda pik yaparak 18. haftaya kadar devam etmiştir. Başlangıçtan itibaren ortama hakim olan influenza A suşları 9. haftadan itibaren ilk sırayı influenza B suşlarına bırakmışlar ve 14.-18. haftaları kapsayan dört haftalık sürede sadece influenza B suşlarının varlığı saptanmıştır. Yaş gruplarına göre influenza pozitifliği incelendiğinde, en yüksek pozitifliğin 15-59 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 40'ı alt tiplendirme çalışmasına alınmış ve tamamı H1N1 olarak belirlenmiştir. Referans suşları ile antijenik özellikleri irdelenen bu virüslerin A/Solomon Islands/3/2006; aynı şekilde incelenen 10 influenza B suşunun ise B/Florida/4/2006 referans suşu ile yakınlıkları saptanmıştır.

2005-2008 sezonlarını kapsayan üç yıllık dönemde influenza virüslerinin izolasyon oranları ve zamansal dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. 2005-2008 yıllarında saptanan influenza (A+B) suşlarının haftalara göre izolasyon oranları.

İrdeleme

Gribin önlenmesi ve tedavisinde daha etkili aşilar konusunda arayışlar sürerken, antivirallerle ilgili çalışmalar da devam etmektedir. Ancak bir toplumda grip ile mücadeleden söz edildiğinde, öncelikle o bölgede grip aktivitesinin başlangıç tarihi, süresi ve salgından sorumlu virus tiplerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla bir yandan ulusal sürveyans çalışmalarına ağırlık verilirken, öte yandan uluslararası işbirliği ile elde edilen bilgiler paylaşılmakta; alışlagelenin dışında bir alt tipin izolasyonu durumunda gerekli önlemlerin zamanında alınabilmesi için hazırlıklar yapılmaktadır. Süratle yayılma özelliğe sahip grip salgınlarının hızını kesmek, böylece sağlık sisteminin aksamaya uğramasını önlemek ve gerekli üniteleri hızla harekete geçirmek, ancak salgın öncesi oturtulmuş sağlıklı bir yapılanma ile mümkün olabilir. Ayrıca her yıl dolaşımdaki virusların belirlenmesi, bir sonraki yılın aşı içeriğini belirlemek için de elzemdir. İşte tüm bu nedenlerden ötürü, alınacak önlemleri devreye sokmak ve toplumu uyarmak için tüm dünyada grip sürveyansına önem verilmektedir. Örneğin Avrupa'da 28 ülkeyi kapsayan bir sürveyans ağı (*European Influenza Surveillance Scheme*; EISS) oluşturulmuş; böylece yaklaşık 500 milyon kişiyi kapsayan bir alan, 30 ulusal referans laboratuvarı ve 12 000 kadar gözlemci tarafından izleme alınmıştır (9).

Sürveyans çalışmalarının ilk aşamasında toplumda grip aktivitesinin ne durumda olduğu araştırılır. Bu amaçla, bir sağlık kurumuna belirli bir zaman diliminde başvuran hasta sayısı ile bunlar arasında akut solunum infeksiyonu tanısı ya da İBH tanısı alanların oranı saptanır; ayrıca okul ya da iş yerlerinde hastalık nedeniyle rapor alanlar, solunum yolları infeksiyonları için kullanılan ilaçların tüketim oranları ya da hastanelere başvuran veya hastaneye yatan hasta sayıları ile ölüm oranlarına bakılarak da grip aktivitesini izlemek olasıdır. İkinci aşamada referans laboratuvarlarına gönderilen örneklerde influenza viruslarının izolasyon ve tiplendirme çalışmaları gerçekleştirilir. Bu amaçla farklı tekniklerden yararlanmak mümkün olsa da, son yıllarda moleküler biyoloji yöntemlerinin yaygın olarak kullanıma girdiği görülmektedir (10). Ancak hangi aşamada olursa olsun, olgu tanımlamalarının yanı sıra, tanı teknikleri konusunda da henüz evrensel bir standardizasyonun sağlanmadığı görülmektedir (11,12).

Bu yazıda ülkemizde Ulusal Referans Laboratuvarı olarak görev yapan iki merkezden biri olan İstanbul Tıp Fakültesi İnfluenza Laboratuvarı'nda, son üç sezonda elde edilen izolasyon ve tiplendirme sonuçları bildirilmiş ve diğer ülke bulguları ile kıyaslanmıştır.

Buna göre 2005-2006 sezonunda 168'i A, 20'si B olmak üzere toplam 188 influenza virusu izole edilmiş; alt tiplendirme yapılan influenza A suşlarının tamamı H3N2 olarak

belirlenmiştir. 2006-2007 sezonunda, 46 A ve 25 B suşu izole edilmiş ve alt tiplendirimi yapılan influenza A suşlarının yine H3N2 oldukları belirlenmiştir. 2007-2008 sezonunda ise, 111 adet A ve 52 adet B suşu elde edilmiş; alt tiplendirmeleri gerçekleştirilen influenza A suşlarının ağırlıklı olarak H1N1 oldukları belirlenmiştir (Tablo 1).

2005-2006 sezonunda Avrupa genelinde grip aktivitesine bakıldığında, geçmiş son beş yıla ait bulgulardan farklı olarak, Doğu ve Batı Avrupa ülkeleri arasında aktivite farklılığı bulunmadığı; aktivitenin Ocak ayında başladığı; influenza B suşlarının mevsimin başlangıç döneminde ağırlıklı olarak izole edilmesine karşın, daha sonra A suşlarının ortama hakim olduğu; yedi ülkede influenza A/H3, dört ülkede ise influenza A/H1 alt tipinin daha fazla izole edildiği; B suşlarının aşıda yer almayan **B/Victoria/2/87**, A suşlarının ise 2005-2006 sezonu aşısında bulunan **A/California/7/2004** (H3N2) ve **A/New Caledonia/20/99** (H1N1) referans suşları ile anti-jenik yakınlık gösterdikleri saptanmıştır (13). Ülkemizde ise İBH olgularının 41. ve 1. haftalarda pik yaptığı; izolasyonların şubat ayında yoğun olarak gerçekleştiği; 3. ve 8. haftalarda pik yaptığı ve 11. haftada düşüşe geçtiği saptanmıştır. Çalışmamızda ağırlıklı olarak saptanan influenza A suşlarının tamamının H3N2 alt tipinden olup, **A/Hong Kong/443/05** referans suşu ile yakın anti-jenik özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

2006-2007 sezonunda Avrupa ülkeleri (suşların %45'inin influenza B olarak belirlendiği Romanya hariç), Kanada ve bazı Asya ülkelerinde izole edilen influenza suşlarının %97'si A/H3N2 olarak bildirilmiştir (14,15). Bu suşların anti-jenik özellikleri **A/Wisconsin/67/2005** (suşların %86'sı) ve kısmen **A/Hiroshima/52/2005** olarak saptanmıştır. Az sayıdaki A/H1N1 suşu **A/New Caledonia/20/99**; influenza B suşları ise **B/Victoria/2/87** ve **B/Malaysia/2506/2004** referans suşları ile ilintili bulunmuşlardır. Bu bulgular Avrupa genelinde dolaşımdaki viruslar ile aşı içeriğinin uyumlu olduğunun kanıtıdır (15). Ülkemizde ise izolasyonlar 2. ve 7. haftalarda yoğunlaşmış; 4. haftada pik yaparak 8. haftada düşüşe geçmiştir. Bu arada sezonun sonlanmasına doğru, 11.-17. haftalar arasında influenza B suşlarına sıklıkla rastlanmıştır. Tamamı H3N2 olarak tiplendirmeleri yapılan influenza A suşlarının anti-jenik incelemelerinde Avrupa da görüldüğüne benzer biçimde **A/Wisconsin/67/2005** alt tipinin ağırlıklı olarak dolaşımda olduğu; yedi influenza B suşundan altısının yine Avrupa ülkelerindeki gibi **B/Victoria/2/87** ile anti-jenik yakınlık gösterdiği saptanmıştır.

2007-2008 sezonunda ABD'de izole edilen influenza suşlarının %71'i influenza A, %29'u influenza B olarak belirlenmiş; tiplendirilen influenza A suşlarının %74'ü H3N2, %26'sı ise H1N1 olarak saptanmıştır. H1N1 suşlarının %66'sı **A/Solomon Islands/3/2006**, %29'u ise **A/Brisbane/59/2007-like** referans suşlarına yakın bulunmuş; H3N2'lerin ise %23'ü **A/Wisconsin/67/2005**, %60'ı **A/Brisbane/10/2007-like** olarak saptanmıştır. İnfluenza B suşlarının %98'i **B/Yamagata/16/88**, %2'si **B/Victoria/02/87** olarak tespit edilmiştir. Buna karşın Kanada ve Avrupa ülkelerinde influenza A suşları ağırlıklı olarak H1N1 alt tipindedir. Asya ülkelerinde ise influenza B önde izolas-

Tablo 1. Ülkemizde 2005-2008 Döneminde Sürveyans Kapsamında İncelenen Örneklerden İzole Edilen İnfluenza Virusları

Sezon	Çalışılan Örnek Sayısı	İnfluenza A	Alt Tip	İnfluenza B
2005-6	1317	168 (%12.8)	H3N2	20 (%1.5)
2006-7	1118	46 (%4.1)	H3N2	25 (%2.2)
2007-8	524	111 (%21.1)	H1N1	52 (%9.9)

Tablo 2. Son Üç Sezonda Ülkemizde İzole Edilen İnfluenza Suşlarının Antijenik Özellikleri ve Aşı İçeriği

Grip Sezonu	Türkiye Bulguları	Aşı İçeriği
2005-2006	H3N2: A/Hong Kong/443/05 B: B/Jiangsu/10/03 B/Florida/7/05 B/Malaysia/2506/04	H3N2: A/California/7/2004 H1N1: A/New Caledonia/20/99 B: B/Shanghai/361/2002 B/Jiangsu/10/2003
2006-2007	H3N2: A/Wisconsin/67/2005 A/California/7/2004 B: B/Victoria/2/87 B/Yamagata/10/88	H3N2: A/Wisconsin/67/2005 A/Hiroshima/52/2005 H1N1: A/New Caledonia/20/99 B: B/Malaysia/2506/2004 B/Ohio/1/2005
2007-2008	H1N1: A/Solomon Islands/3/2006 B: B/Florida/4/06	H3N2: A/Wisconsin/67/2005 H1N1: A/Solomon Islands/3/2006 B: B/Malaysia/2506/2004

yonunun ön planda olduğu saptanmıştır (16). Ülkemizde 49., 5. ve 8. haftalarda pik yapan İBH olgularının oranı bu sezon için %2.5 olarak belirlenmiştir; bu oran 2005-2006 dönemi ve önceki çalışmamızda (5) bildirilen 2003-2005 yıllarına ait bulguların (%25-30 arasında) çok altındadır; bu farklılık 2007-2008 sezonundan başlayarak İBH sayısının belirlenmesinde İl Sağlık Müdürlüklerinden alınan verilere dayanılmasına ve eskiden 10 000'lerle ifade edilen olgu sayılarına oranla, artık 100 000'ler ile ifade edilen (ve ilaç yazdırmaya gelenler dahil, her türlü poliklinik hastasını kapsayan) hasta grubuna ait bilgilerin tarafımıza gönderilmesinden kaynaklanmaktadır. Tiplendirme ve antijenik tiplendirme açısından baktığımızda, bu sezon 111 A ve 52 B suşu izole edilmiş; tamamı H1N1 olarak belirlenen influenza A suşlarının yine Avrupa bulgularına uyumlu biçimde **A/Solomon Islands/3/2006**; influenza B suşları ise Avrupa verilerinden farklı olarak **B/Florida/4/2006** referans suşu ile yakın bulunmuştur.

Son üç yılda izole edilen influenza suşlarının antijenik tanımlaması yapıldığından, aynı dönemde kullanımda olan grip grip aşısının içerdiği suşların antijenik özellikleri ile kıyaslama yapmak ve ne oranda bir örtüşmenin söz konusu olduğunu söylemek olasıdır. Buna göre, 2005-2006 sezonunda influenza B, 2006-2007 sezonunda influenza A/**H3N2**, **2007-2008** sezonunda ise influenza A/H1N1 suşları açısından dolaşımdaki virüsler ile aşı içeriğinin bire bir örtüştüğü anlaşılmaktadır (Tablo 2). Bu arada, aşı içeriği ile dolaşımdaki suş uyumsuzluğu durumlarında aşı etkinliğinin tamamen yok olduğunu söylemek olası değildir. Nitekim 2003-2004 sezonunda dolaşımda bulunan ve o dönem aşının içinde yer alan influenza A/H3N2 suşlarında antijenik tip uyumsuzluğu bulunmasına karşın, 50-64 yaş grubunda gözlenen laboratuvar da kanıtlanmış gerçek grip olgularının sayısında ve hastaneye yatış oranlarında, aşının anlamlı oranda etkili ve koruyucu olduğu gösterilmiştir (17). Bir başka yayında 2007-2008 sezonu için influenza B suşlarındaki antijenik tip uyumsuzluğuna karşın aşı etkinliği %44 olarak belirlenmiştir (18). Bu

durum, antijenik tip ayırımında rolleri olan epitoplara bulunmasına karşın, tipler arasında ortak epitop varlığı ile açıklanmakta ve antijenik tip uyumsuzluğunun aşırıya tamamen etkisiz kılmadığı belirtilmektedir (19).

Ülkemizde 2003-2004 sezonunda başlattığımız influenza virüslerinin izolasyon, tiplendirme ve grip süreyanı çalışmalarının devamı olan bu araştırmada, 2005-2008 yıllarını kapsayan üç yıllık dönemde elde edilen bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde:

- 2005-2006 ve 2006-2007 sezonlarında izole ettiğimiz influenza A suşlarının, Avrupa genelinde saptanana benzer şekilde H3N2 olarak tiplendirildiği; 2007-2008 sezonunda ise, yine Avrupa'daki bulgulara paralel, ABD bulgularından ise farklı olarak H1N1 şeklinde saptandığı görülmektedir. Ayrıca son üç yılda, özellikle sezonun kapanış döneminde ortama hakim olan influenza B suşlarının izolasyonunda net bir artış (2007-2008 sezonunda %9.9 oranında saptanması gibi) görülmektedir. Benzer bir durum Fransa'dan da bildirilmiştir (20).
- Çalışmanın epidemiyolojik özellikleri bir bütün halinde değerlendirildiğinde, influenza virüslerinin izolasyonlarının ileri tarihlere kaydığı; Ocak-Şubat aylarında pik yapan izolasyonların, nisan ayının sonuna dek sürdüğü görülmektedir. Süre açısından baktığımızda Avrupa genelinde son sekiz yıldır grip aktivitesinin ortalama 15.6 hafta devam ettiği ve bu sürenin zaman içinde genişlemekte ve geç döneme kaymakta olduğu bildirilmiştir (21). Fransa'da geçtiğimiz sezon 27 hafta süren grip aktivitesi (20), ülkemizde de 2005-2006 ve 2007-2008 sezonlarında 40. haftada başlayarak 17.-18. haftalarda sonlanmakta ve ortalama 27 hafta devam etmektedir. Bu bulgu, grip aşısı uygulamasının alışlagelenin dışında, ilkbahar aylarına dek uygulanabilirliğini gündeme getirmesi açısından önemlidir.

Kaynaklar

- Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999; 17(Suppl. 1) : S3-S10
- Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(1): 9-14
- Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. *Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi. Standart Tanı, Süreveyans ve Laboratuvar Rehberi*. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2005
- Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Müdürlüğü. *Pandemik İnfluenza Ulusal Faaliyet Planı*. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2006

5. Önal A, Aslan S, Bozkaya E, Badur S. Türkiye'de 2003-2004 ve 2004-2005 yıllarında grip sürveyansı ve izole edilen influenza virus suşlarının tiplendirimi. *Klimik Derg* 2006; 19(1): 3-9
6. Zambon M. Laboratory diagnosis of influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Sci Ltd, 1998: 291-314
7. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, Timm H, Pauli G. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Microbiol* 2000; 38(4): 1552-8
8. Wright KE, Wilson GA, Novosad D, Dimock C, Tan D, Weber JM. Typing and subtyping of influenza viruses in clinical samples by PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33(5): 1180-4
9. Paget J, Meijer A, Meerhoff T, Arkema A, Meuwissen L, van der Velden K. *European Influenza Surveillance Scherite Annual Report 2005-2006 Influenza Season*. Utrecht: NIVEL, 2007
10. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis* 2006; 194(Suppl. 2): S98-110
11. Uphoff H, Cohen JM. Some aspects regarding the interpretation of influenza surveillance data. *Med Microbiol Immunol* 2002; 191(3-4): 145-9
12. Meerhoff TJ, Paget WJ, Aguilera JF, van der Velden K. Harmonising the virological surveillance of influenza in Europe: results of an 18 country survey. *Virus Res* 2004; 103(1-2): 31-3
13. Meijer A, Meerhoff TJ, Meuwissen LE, van der Velden K, Paget WJ. European Influenza Surveillance Scheme. Epidemiological and virological assessment of influenza activity in Europe during the winter 2005-2006. *Euro Surveill* 2007; 12(9): E11-2
14. WHO. Influenza in the world. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82: 77-9
15. Arkema JM, Meijer A, Meerhoff TJ, van der Velden K, Paget WJ. European Influenza Surveillance Scheme. Epidemiological and virological assessment of influenza activity in Europe during the 2006-2007 winter. *Euro Surveill* 2008; 13(7-9): 1-7
16. CDC. Influenza activity. United States and worldwide, 2007-2008 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 692-7
17. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64 years 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
18. Centre for Diseases Control and Prevention. Interim within season estimate of the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine-Marshfield, Wisconsin, 2007-08 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(15): 393-8
19. Gupta V, Earl DJ, Deem MW. Quantifying influenza vaccine efficacy and antigenic distance. *Vaccine* 2006; 24(18): 3881-8
20. Vaux S, Valette M, Enouf V, et al. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France: saison 2007-2008. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2008; 34: 301-4
21. 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